

La maladie de Parkinson

Chez le même éditeur

La maladie de Parkinson, reconnaître, évaluer et prendre en charge les troubles cognitifs, par A.-M. Bonnet et T. Hergueta, hors collection. 2009, 134 pages.

Neuropsychologie, par R. Gil, 4^e édition, collection Abrégés de médecine. 2009, 432 pages.

Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés, par K. Dujardin et L. Defebvre, 2^e édition, collection Neuropsychologie. 2008, 184 pages.

Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique, par K. Dujardin et P. Lemaire, collection Neuropsychologie. 2008, 256 pages.

Anatomie clinique du système nerveux central, par Jean-Michel Prades, hors collection. 2007, 272 pages

Les syndromes parkinsoniens atypiques et secondaires, F. Tison, A. Destée, O. Rascol, M. Vildailhet hors collection. 2006, 256 pages.

Les nerfs crâniens, par D. Doyon, K. Marsot-Dupch, J.-P. Francke, F. Benoudiba, 2^e édition, hors collection. 2006, 304 pages

La maladie de Parkinson

3^e édition

Coordonné par

Luc Defebvre, Marc Vérin

Avec la collaboration de

**M. Anheim, J.-P. Azulay, J.-P. Bleton, C. Brefel-Courbon, E. Broussolle,
V. Chrysostome, J.-C. Corvol, P. Damier, L. Defebvre, P. Derkinderen,
S. Drapier, C. Duyckaerts, K. Dujardin, A. Dürr, G. Fénelon, V. Fraix,
N. Joyon, P. Krystkowiak, E. Lohmann, D. Maltête, C. Moreau,
F. Ory-Magne, G. Robert, S. Thobois, F. Tison, M. Vérin, F. Viallet, T. Witjas**

Préface

Marie Vidailhet

Dessins

Carole Fumat



**ELSEVIER
MASSON**



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2015, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés
ISBN : 978-2-294-74232-3
e-ISBN : 978-2-294-74423-5

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
www.elsevier-masson.fr

Liste des auteurs

Coordinateurs

Luc Defebvre, service de neurologie et pathologie du mouvement, unité 1171, Inserm, hôpital Roger-Salengro, université de Lille.

Marc Vérin, clinique neurologique, CHU de Rennes, hôpital Pontchaillou, Rennes.

Collaborateurs

Mathieu Anheim, service de neurologie, CHU de Strasbourg, hôpital Civil de Strasbourg.

Jean-Philippe Azulay, service de neurologie, hôpital de la Timone, Marseille.

Jean-Pierre Bleton, unité de rééducation, service de neurologie, centre Raymond-Garcin, hôpital Sainte-Anne, INSERM U894, Paris.

Christine Brefel-Courbon, Service de neurologie, service de pharmacologie, UMR 825, CHU Toulouse.

Emmanuel Broussolle, service de neurologie C, hospices civils de Lyon, hôpital neurologique Pierre-Wertheimer, CNRS, Centre de neurosciences cognitives UMR 5229, CERMEP Imagerie du vivant, Lyon.

Virginie Chrysostome, hôpital du Haut-Lévêque, Groupe hospitalier sud, Pessac.

Jean-Christophe Corvol, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR S1127, ICM, 75013, Paris, France ; Inserm, UMR S1127, ICM ; CNRS, UMR 7225, ICM ; département des maladies du système nerveux, AP-HP, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

Philippe Damier, clinique neurologique, hôpital Laënnec, Nantes.

Luc Defebvre, service de neurologie et pathologie du mouvement, unité 1171, Inserm, hôpital Roger-Salengro, université de Lille.

Pascal Derkinderen, Clinique neurologique, hôpital Laënnec, Nantes.

Kathy Dujardin, service de neurologie et pathologie du mouvement, unité 1171, Inserm, hôpital Roger-Salengro, université de Lille.

Alexandra Dürr, département de génétique et cytogénétique, UMR S975, Centre de recherche institut du cerveau et de la moelle, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

Charles Duyckaerts, Laboratoire de neuropathologie Raymond Escourolle, hôpital de La Salpêtrière, Paris.

Gilles Fénelon, service de neurologie, hôpital Henri-Mondor, Inserm U955 (équipe 1), Créteil.

Valérie Fraix, pôle neurologie psychiatrie, CHU de Grenoble, INSERM U836, Institut des neurosciences, université Joseph-Fourier, Grenoble.

Natacha Joyon, Laboratoire de neuropathologie Raymond Escourolle, hôpital de La Salpêtrière, Paris.

Pierre Krystkowiak, service de neurologie, CNRS FRE 3291, CHU d'Amiens, Amiens.

Ebba Lohmann, Université d'Istanbul, Faculté de médecine (Çapa), département de neurologie, Çapa, Istanbul, Turquie.

David Maltête, service de neurologie, CHU de Rouen, hôpital Charles Nicolle, Rouen.

Caroline Moreau, service de neurologie et pathologie du mouvement, unité 1171, Inserm, hôpital Roger-Salengro, université de Lille.

Fabienne Ory-Magne, Service de neurologie, service de pharmacologie, UMR 825, CHU Toulouse.

Gabriel Robert, Service universitaire de psychiatrie, hôpital Guillaume-Régner, Rennes ; EA 4712 « Comportement et noyaux gris centraux », Université Rennes 1.

Stéphane Thobois, service de neurologie C, Hospices civils de Lyon, hôpital neurologique Pierre-Wertheimer, CNRS, Centre de neurosciences cognitives UMR 5229, CERMEP Imagerie du vivant, Lyon.

François Tison, hôpital du Haut-Lévêque, Groupe hospitalier sud, Pessac.

Marc Vérin, clinique neurologique, CHU de Rennes, hôpital Pontchaillou, Rennes.

François Viallet, service de neurologie, CHR du Pays d'Aix, Aix-en-Provence.

Marie Vidailhet, Fédération de neurologie, CRICM UPMC/Inserm UMR-S 975, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

Tatiana Witjas, service de neurologie, hôpital de la Timone, Marseille.

Préface

L'approche de la maladie de Parkinson se fait avec la double impression de familiarité et de complexité, parfois déroutante, toujours plus vaste.

Familiarité, car nous pensons bien connaître clinique et approches thérapeutiques. Complexité, car nous n'appréhendons pas complètement les origines et mécanismes de la maladie, les dysfonctionnements qui dictent l'évolutivité des symptômes et leur diversité, les modalités de compensation ou de réponses thérapeutiques. Nous nous heurtons à nos limites.

Ce sont ces limites que font reculer les chapitres de ce livre, riche de la contribution de neuroscientifiques, de cliniciens et d'humanistes. De singulière, la maladie devient multiple à chaque étape de son approche. Ces quelques années ont été le témoin de nouvelles avancées : génétique, interactions avec l'environnement (épidémiologie), mécanismes et extension des lésions neuronales et altérations des circuits moteurs et non moteurs. De ces nouveaux concepts émerge une vision élargie de la maladie, bien au-delà des troubles purement moteurs, envahissant le champ de la cognition, du comportement renouant avec la pratique de la neuropsychiatrie en neurosciences et en soins.

Des avancées technologiques majeures et très récentes en imagerie (IRM) et en biologie

(les protéomiques, métabolomiques, et autres « omiques ») sont déjà et vont être bientôt plus encore le support de la « pré » vision, c'est-à-dire de l'exploration d'anomalies présymptomatiques, d'abord en recherche, puis peut-être rapidement en pratique clinique, ouvrant les voies de la « médecine personnalisée », des nouvelles thérapeutiques ciblées (médicaments, neurostimulation, biothérapies) et des approches non médicamenteuses (incluant les techniques de réhabilitation).

Enfin, grâce à un investissement moral toujours plus important dans l'information aux patients et à leur famille, pour rompre la fatalité du handicap et du désarroi, se développent des prises en charge multidisciplinaires : éducation thérapeutique et partenariats associatifs contribuent à donner un nouveau visage à la maladie et une nouvelle place au patient, acteur du soin.

Le soin aux patients est plus que jamais nourri par la recherche et source de recherche : réservoir d'enthousiasme.

Autant que leur compétence, c'est l'enthousiasme de l'ensemble des auteurs, tous éminents spécialistes de la maladie de Parkinson, qui va vous être communiqué en ouvrant les pages de ce livre.

Bonne lecture !

Marie Vidailhet

Abréviations

β-HCH	β -hexachlorocyclohexane	GAD	glutamic acid decarboxylase
AADC	décarboxylase d'acide L-amino aromatique	GBA	β -glucocerebrosidase
ADC	apparent diffusion coefficient	GRBAS	Grade, Roughness, Breathiness, Aesthenia, Strain
ADL	activity of daily living	GD	maladie de Gaucher
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	GDNF	glial cell-derived neurotrophic factor
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale	GP	globus pallidum
AMM	autorisation de mise sur le marché	GPe	globus pallidus externe
AMS	atrophie multisystématisée	GPi	globus pallidum interne
AMSc	atrophie multisystématisée cérébelleuse	iADL	instrumental activity of daily living
AMSp	atrophie multisystématisée parkinsonienne	IAP	protéines inhibitrices de l'apoptose
ARR	aire rétrobulbaire	IC	intervalle de confiance
ATV	aire tegmentale ventrale	ICOMT	inhibiteur de la COMT
BDI	Beck Depression Inventory	IMAO	inhibiteur de la monoamine oxydase B
BHE	barrière hématoencéphalique	IRM	imagerie par résonance magnétique
CAPIT	Core Assessment Program for Intracerebral transplantation	IRMf	IRM fonctionnelle
CAPSIT	Core Assessment Program for Stimulation and Intracerebral Transplantation	IRS	inhibiteur de la recapture de la sérotonine
CAPSIT-PD	Core Assessment Program for Stimulation and Intracerebral Transplantation-Parkinson's Disease	IRSN	inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
CDRS	Clinical Dyskinesia Rating Scale	ISAPD	Intermediate Scale for Assessment of Parkinson's Disease
CH	GTP cyclohydrolase 1	KRS	syndrome de Kufor-Rakeb
CM	centre médian	LSVT	Lee Silverman Voice Treatment
COMT	catéchol-O-méthyltransférase	MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
DCB	dégénérescence corticobasale	MAO B	monoamine oxydase B
DCL	démence à corps de Lewy	MAPKKK	mitogen-activated protein kinases
DIL	dyskinésie induite par la lévodopa	MCI	mild cognitive impairment
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual, 4th edition	MDS	Movement Disorders Society
DWI	diffusion-weighted MRI	MIBG	meta-iodo-benzyl-guanidine
EMG	électromyographie	MMSE	Mini-Mental State Examination
FDG	fluorodéoxyglucose	MPTP	1-méthyl-4-phényl-1,2,4,6-tétrahydropyridine
GABA	acide gamma-amino-butérique	MPTR	1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine
		NFS	numération formule sanguine
		NMSS	NonMotor Symptoms Scale for Parkinson Disease
		NPI	Neuropsychiatric Inventory

NPP	noyau pédonculopontin	RDRS	Rush Dyskinesia Rating Scale
NST	noyau subthalamique	Roc	Ras of complex proteins
OR	odds ratio	ROS	reactive oxygen species
PCR	polymerase chain reaction	SF	Short Form
PD NMSQuest	NonMotor Symptoms Questionnaire for Parkinson Disease	SI	Summary Index
PDQUALIF	Parkinson's Disease Quality of Life	SNc	substance noire pars compacta
PDD	Parkinson disease dementia	SNE	système nerveux entérique
PDQ	Parkinson's Disease Questionnaire	SNr	substance noire pars reticulata
PDQL 37/39	Parkinson's Disease Quality of Life 37/39	SPES	Short Parkinson's Evaluation Scale
PDYS	Parkinson Disease Dyskinesia Scale	SWEDDS	subjects with scans without evidence of dopamine deficiency
Pf	noyau parafasciculaire	TAN	tonically active neurons
PIMS	Parkinson's Impact Scale	TCI	troubles du contrôle des impulsions
PSP	paralysie supranucléaire progressive	TEP	tomographie par émission de positons
PSP-P	PSP-parkinsonism	TESP	tomographie par émission de simples photons
PSP-SRO	paralysie supranucléaire proressive de Steele-Richardson-Olzewski	TH	tyrosine hydroxylase
PVI	pallidum ventral avec segment latéral	TMP	temps maximal de phonation
PVm	pallidum ventral avec segment médian	UDysRS	Unified Dyskinesia Rating Scale
RBD	REM-sleep behavioral disorder	UKPDSBB	United Kingdom Parkinson's disease Society Brain Bank
		UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
		URSP	Unified Rating Scale for Parkinsonism
		Vim	ventral intermédiaire
		WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised

Introduction

La maladie de Parkinson est un modèle d'affection dégénérative dont l'expression clinique peut être très variable aux différentes étapes de son évolution, l'atteinte caractéristique de la motricité étant loin d'être isolée. La recherche dans ce domaine de la pathologie a pris un essor considérable ces dernières années : les progrès y sont multiples tant du point de vue de l'évaluation, de la physiopathologie, de l'étiopathogénie que du point de vue thérapeutique.

Dans cette troisième édition, en collaboration avec nos collègues des centres experts Parkinson français, nous avons souhaité rendre compte de façon didactique des avancées de ces dernières années, en abordant de façon exhaustive tous les aspects de cette pathologie.

Dans les premiers chapitres, un état des lieux des caractéristiques épidémiologiques descriptives nous a paru nécessaire afin de mieux cerner les enjeux actuels et futurs de la prise en charge de cette maladie, dont la prévalence est en constante progression avec le vieillissement de la population.

Les chapitres suivants sont destinés à mieux comprendre les mécanismes à l'origine de la maladie de Parkinson. Quelles sont les structures lésées sur le plan neuropathologique ? Quels sont les voies et les systèmes neurochimiques atteints ? Quels sont les mécanismes moléculaires impliqués dans la neurodégénérescence ? Quels sont les dysfonctionnements observés au sein du système des ganglions de la base ? Comment les interpréter à la lumière des modèles nouvellement proposés ?

Les avancées récentes concernant les aspects moléculaires des formes génétiques de maladie de Parkinson ont été actualisées et confirment qu'il existe non une mais des maladies de Parkinson. Les mécanismes toxiques sont également bien éta-

blis : la maladie de Parkinson est maintenant reconnue comme maladie professionnelle dans certains cas, notamment chez les agriculteurs. Un nouveau chapitre leur est ainsi consacré.

Quatre chapitres traitent ensuite des données cliniques, abordant successivement les troubles moteurs aux différents stades, les signes non moteurs (dysautonomie, douleurs, troubles du sommeil et de la vigilance) et leur prise en charge, mais également les troubles cognitifs, psychiques et du comportement qui font partie intégrante de la symptomatologie et sont à l'origine d'un handicap croissant avec l'évolution.

L'évaluation précise de cette symptomatologie complexe et protéiforme est un point crucial encore trop souvent négligé, nous incitant à proposer au sein d'un chapitre spécifique des échelles validées qui favoriseront une telle démarche, bien utile pour le suivi des patients tant au quotidien que dans le cadre de la recherche clinique.

Si le diagnostic de maladie de Parkinson repose toujours sur des critères cliniques, les investigations paracliniques, particulièrement les techniques d'imagerie morphologiques et fonctionnelles, prennent une part grandissante dans le cadre du diagnostic différentiel avec les autres syndromes parkinsoniens, dégénératifs ou non.

La prise en charge thérapeutique a fait l'objet d'une attention toute particulière dans cet ouvrage. Plusieurs chapitres lui sont consacrés qui, au-delà des recommandations nationales, laissent une large place aux avancées dans le domaine médical (traitements symptomatiques et stratégies aux différents stades de la maladie, administration continue de traitement dopaminergique) et chirurgical (stimulation cérébrale profonde), mais aussi des biothérapies et de la

neuroprotection au sein d'un nouveau chapitre spécifique. La place des traitements associés, rééducation et orthophonie notamment, demeure essentielle pour maintenir une autonomie dans les activités de la vie quotidienne et une vie sociale harmonieuse le plus longtemps possible. Ceux-ci sont largement abordés en fin d'ouvrage.

Le dernier chapitre expose les modalités de l'annonce diagnostique et de l'éducation thérapeutique qui donne sa place au patient en tant qu'acteur de sa santé et contribue au long cours à l'amélioration de sa qualité de vie et à celle des aidants.

Nous remercions très sincèrement tous les collègues qui ont contribué activement à la rédaction de cet ouvrage destiné aux internes préparant le diplôme d'études spécialisées en neurologie, mais aussi aux praticiens des services de neurologie (neurologues, neuropsychologues, rééducateurs, psychiatres, orthophonistes, etc.) soucieux de mieux connaître cette pathologie. Nous espérons qu'il favorisera une prise en charge optimale dans ses multiples aspects, contribuant au mieux-être des patients atteints de maladie de Parkinson.

Luc Defebvre, Marc Vérin

Chapitre 1

Épidémiologie

Virginie Chrysostome, François Tison

Service de neurologie, IMNC, Groupe hospitalier Pellegrin, CHU de Bordeaux.

La maladie de Parkinson représente deux tiers à trois quarts des syndromes parkinsoniens, affectant environ 1 % des sujets de plus de 60 ans à travers le monde. Elle a été très étudiée au plan épidémiologique. Les publications sont nombreuses mais de qualité méthodologique variable. Son étude épidémiologique se heurte à des difficultés dont il faut tenir compte pour la lecture des publications : biais de sélection possible dans les études de centres experts, nécessité d'étudier un échantillon large pour les études en population qui identifient au final assez peu de cas, difficultés posées par le diagnostic (par exemple formes débutantes, diagnostics différentiels, absence de test diagnostique formel [1]), minimisées par l'existence de *critères consensuels*, même si ceux-ci font actuellement l'objet de discussions [2]. Les divergences apparentes entre les études s'expliquent parfois par des particularités méthodologiques propres à chaque étude ou au pays considéré (spécificité des systèmes de soins par exemple). Les données publiées doivent être considérées plutôt comme des estimations que comme des valeurs définitives. Néanmoins, la masse importante de données disponibles à ce jour permet de bien connaître les principaux marqueurs épidémiologiques de la maladie.

Prévalence

La maladie de Parkinson existe dans tous les pays et toutes les ethnies, mais avec une prévalence très variable. Les valeurs rapportées s'étalent en effet

de 10 à environ 200 cas/100 000 habitants dans les études en population générale, même après standardisation des résultats [3]. Cela est notamment lié aux particularités méthodologiques des études où peuvent varier de nombreux critères : définition de la maladie de Parkinson, méthodes d'identification des malades (consommation médicamenteuse, certificats de décès ou consultations hospitalières sous-estimant la prévalence contre dépistage systématique en population), nombre et modalités d'examen, expertise des observateurs, vérification neuropathologique ou non, taille des échantillons parfois trop modeste ne comportant que quelques cas de maladie de Parkinson.

Les plus basses valeurs de prévalence sont observées dans les pays en voie de développement, notamment en Afrique, et les plus hautes dans les pays développés, cette conclusion étant à retenir avec quelques précautions, ne serait-ce que du fait des disparités majeures dans la richesse des données disponibles – six études de prévalence publiées pour l'Afrique subsaharienne contre plus d'une centaine en Europe ou Amérique du Nord – des moyens mis en œuvre et de la densité médicale très disparate (en moyenne trois neurologues pour 10 millions d'habitants en Afrique subsaharienne [4]). Plusieurs études suggèrent une fréquence plus importante de la maladie de Parkinson dans les populations blanches, indépendamment de l'espérance de vie. Les explications avancées reposent sur des susceptibilités biologiques ou génétiques différentes, ou encore sur un rôle protecteur de la mélanine cutanée vis-à-vis de

substances neurotoxiques environnementales [5]. Dans les pays émergents, comme la Chine, les choses semblent encore difficiles à établir à ce jour : si les plus anciennes publications mentionnent une prévalence basse, les plus récentes se rapprochent des niveaux observés dans les pays développés ; une revue systématique de la littérature [6] a établi sur une population de plus de 4,2 millions de sujets une prévalence globale de 190 cas/100 000 habitants, atteignant 1 663 cas/100 000 habitants au-dessus de 80 ans. Dans le reste de l'Asie, la prévalence de la maladie de Parkinson est chiffrée entre 36 et 177 cas/100 000 habitants selon la méthode de diagnostic utilisée [7]. En Europe, la méta-analyse EuroParkinson [8] regroupant les études de cohorte majeures du continent a conclu que la maladie de Parkinson atteindrait 1,7 % de la population après 65 ans, allant de 0,6 % entre 65 et 69 ans à 2,6 % entre 85 et 89 ans. En France, l'analyse des bases de données de l'Assurance maladie [9] a permis d'évaluer le nombre de sujets porteurs de MP à 143 000 en 2000 ; il s'agit là d'une estimation *a minima* au regard d'éléments méthodologiques.

La prévalence de la maladie de Parkinson augmente avec l'âge, avec une croissance quasi exponentielle après 50 ans. À 80 ans, la prévalence dans les populations d'Europe et d'Amérique du Nord est de 1 à 3 % [3, 8]. Le risque de développer une maladie de Parkinson à partir de la naissance a été estimé à 2,0 % pour les hommes et à 1,3 % pour les femmes, diminuant dans les deux sexes après 70 ans [10]. Ce surrisque masculin a été confirmé par plusieurs études [11, 12] ; il pourrait être expliqué par des différences biologiques comme les hormones sexuelles ou par des gènes de susceptibilité liés au chromosome X. Une autre hypothèse repose sur des comportements culturellement définis, différents entre les deux sexes, menant à une exposition différentielle à des facteurs de risque environnementaux ou encore à un recours aux soins différent selon le sexe [3, 13]. Certains [14] suggèrent qu'il existe physiologiquement des différences fonctionnelles liées au sexe de la voie dopaminergique nigrostriatale, ces particularités sous-tendant une vulnérabilité différentielle de cette voie de signalisation à des facteurs d'agression internes ou externes.

Incidence

Elle est plus difficile à étudier que la prévalence, la maladie de Parkinson ayant un début le plus souvent progressif, avec un diagnostic souvent retardé. Elle suit les mêmes variations que la prévalence, allant de 1,5 à 26 cas pour 100 000 habitants par an [3, 15]. Quand on considère exclusivement les études partageant des méthodes équivalentes et des taux ajustés sur une population de référence, l'empan est réduit avec une incidence en population générale variant entre 11,0 et 13,9 cas pour 100 000 patients-année [5]. Une revue de la littérature [16] a confirmé ces résultats en estimant, à partir de douze études, l'incidence de la maladie de Parkinson à 14,6 nouveaux cas/100 000 habitants/an.

La méta-analyse de 2003 [15] indique une augmentation de l'incidence avec l'âge, avec un pic entre 70 et 79 ans puis une chute après 80 ans que l'on explique non par une réelle raréfaction de la maladie mais par un diagnostic particulièrement difficile des formes à début très tardif [17]. Selon certains [15, 17], les variations d'incidence dans les études s'expliqueraient par la taille très variable des populations étudiées, par la durée du recrutement et par la nature prospective ou rétrospective des données.

Dans les pays émergents, les données d'incidence sont encore plus rares ; une revue de la littérature [7] rapporte une incidence standardisée variant entre 6,7 et 8,7 cas/100 000 habitants/an selon la méthode de recueil des cas. En Russie, l'incidence a été estimée à 9 cas/100 000 habitants/an dans une cohorte prospective menée dans la région de Moscou entre 2006 et 2008 [18].

Enfin, l'analyse de l'évolution de l'incidence de la maladie de Parkinson dans le temps constituerait une base de discussion intéressante pour les hypothèses causales, par exemple pour les facteurs environnementaux, en comparant cette évolution à celle des expositions considérées sur la même aire géographique. À ce jour, seules deux études ont effectué une telle analyse sur des populations parfois trop restreintes compromettant leur validité et avec des résultats divergents [19, 20].

Âge de début

Les résultats sont similaires dans les différentes séries publiées, avec un âge moyen de début entre 58 et 62 ans. Avant 20 ans (Parkinson juvénile), la maladie est exceptionnelle et doit faire systématiquement rechercher une forme génétique ; elle est rare avant 40 ans (la maladie de Parkinson à début précoce représente moins de 10 % des cas) ; 80 % *des cas débutent entre 40 et 75 ans* ; la maladie débute plus rarement après 80 ans [3, 21].

Survie

On dispose de peu de données de pronostic de la maladie de Parkinson en population car l'étude de la survie liée à la maladie est rendue compliquée par son caractère chronique et le lien généralement non directement causal entre la maladie de Parkinson et le décès. On ne peut ainsi guère se fier à l'analyse des certificats de décès (sous-déclarant la maladie de Parkinson) ; l'analyse de la mortalité par le suivi à long terme des sujets inclus dans les essais cliniques semble également biaisée (effet possible de l'intervention testée sur la mortalité, même dans les groupes témoins) [3]. Globalement, depuis l'avènement de la dopathérapie et l'amélioration de la prise en charge, l'espérance de vie en cas de maladie de Parkinson s'est améliorée, mais *la mortalité reste plus élevée que celle de la population générale*, avec un risque relatif qui serait compris entre 1,5 et 3 [22, 23]. Berger et coll. [24] ont collecté les données de cinq études européennes sur le vieillissement. Ils ont ainsi pu déterminer le risque relatif de décès lié à la maladie de Parkinson. Il était de 2,3 (IC 95 % = 1,8 – 3,0) pour l'ensemble de la population, plus élevé pour les hommes (3,1 ; IC 95 % = 2,1 – 4,4) que pour les femmes (1,8 ; IC 95 % = 1,2 – 5,1). À Rochester [25], sur une cohorte de 110 cas incidents, la médiane de survie (c'est-à-dire le délai au-delà duquel la probabilité de survie devient inférieure à 50 %) a été estimée à 10,3 ans (elle était de 13,4 ans pour les témoins sains). L'âge moyen de décès (au cours de la huitième décennie) paraît sensiblement le même quel que soit l'âge de début de la maladie et qu'il y ait ou

non des fluctuations motrices importantes sous dopathérapie. Les causes de décès sont rarement rapportées dans les études de survie ; lorsqu'elles le sont, seuls les troubles respiratoires (infections pulmonaires), semblent plus fréquents en cas de maladie de Parkinson [22–24].

En matière de survie, l'institutionnalisation et la dépendance constituent deux paramètres d'intérêt pour cette pathologie. Lorsqu'il est précisé, le taux d'institutionnalisation est systématiquement plus élevé en cas de maladie de Parkinson, augmentant toujours avec l'âge et plus élevé pour les femmes. La maladie de Parkinson constitue donc un facteur de risque important d'institutionnalisation [24]. Elle constitue de même un *facteur de risque important de dépendance*, comme cela a été étudié – hélas, avec un effectif très réduit – dans la cohorte française PAQUID sur le vieillissement cognitif après 65 ans [26].

Aspects socio-économiques

Les études menées sur le sujet sont extrêmement rares. En France métropolitaine, une analyse des coûts liés à la maladie de Parkinson pour l'assurance maladie en 2000 [9] a indiqué un coût annuel moyen de 5 827 euros (soit un total de 520 millions d'euros pour le seul régime général). Dans cette étude, on mentionnait que 73 % des sujets étaient en ALD30, 56 % recevaient des soins infirmiers à domicile et 44 % avaient une prise en charge en kinésithérapie. 10 % de la population consommait 42 % de la dépense globale. Enfin, les auteurs mentionnaient que les coûts engagés pour la maladie de Parkinson étaient deux fois plus élevés pour l'assurance maladie que ceux de la moyenne des assurés du même âge. Ces données sont probablement à prendre en compte dans les réflexions des autorités de santé sur les pathologies liées au vieillissement, d'autant plus si l'on intègre le doublement projeté du nombre de personnes atteintes de maladie de Parkinson à l'horizon 2030. Une augmentation de 4,1 millions de sujets parkinsoniens en 2005 à 8,7 millions en 2030 dans les pays d'Europe de l'Ouest et les pays les plus peuplés au monde (incluant la Russie et la Chine) est plausible [27].

Facteurs de risque, hypothèses étiologiques

L'étiologie exacte de la maladie de Parkinson est encore inconnue. Nous n'aborderons pas ici les aspects génétiques, discutés dans un autre chapitre de cet ouvrage.

L'âge est le seul facteur de risque indiscutablement établi de maladie de Parkinson. Le mécanisme sous-tendant ce phénomène est mal compris; on évoque généralement un facteur intrinsèque lié au processus de vieillissement qui prédisposerait à la maladie ou encore une notion d'exposition cumulée suffisante à tel ou tel facteur externe ou dysfonctionnement génétique [28].

Le sexe masculin a également été évoqué comme facteur indépendant de risque de maladie de Parkinson, en particulier du fait des valeurs d'incidence et de prévalence chez les hommes proches du double des observations chez les femmes. Aucune explication causale totalement satisfaisante n'a été proposée à ce jour et l'on considère que le sexe masculin est plutôt un facteur associé à la maladie de Parkinson qu'un facteur de risque en soi [3, 28].

Un antécédent de traumatisme crânien a également été envisagé parmi les facteurs de risque de maladie de Parkinson. Une méta-analyse publiée en 2013 [29] a évalué cette association, concluant à un surrisque de maladie de Parkinson en cas d'antécédent de traumatisme crânien avec perte de connaissance (OR = 1,46 [1, 33–1, 82]). Ce lien est généralement expliqué par les événements inflammatoires cérébraux provoqués par le traumatisme crânien.

Parmi les hypothèses étiologiques intéressantes, celle d'un *facteur environnemental* a été le plus largement étudiée, en particulier depuis la description d'agrégation de cas de syndrome parkinsonien chez des toxicomanes par injection intraveineuse accidentelle d'un dérivé de l'héroïne, la 1-méthyl-4-phényl-1,2,4,6-tétrahydropyridine ou MPTP [3]. Le MPTP est métabolisé en MPP+, transporté par le transporteur de dopamine dans les neurones, se comportant en poison mitochondrial. On a alors évoqué l'implication possible de substances environnementales neurotoxiques «MPTP-like» dans

la genèse de la maladie de Parkinson, en particulier des substances utilisées comme herbicides, pesticides et insecticides. De nombreuses études à travers le monde ont montré une association significative entre une telle exposition et la survenue d'une maladie de Parkinson, avec un risque relatif compris entre 3,7 et 12,0 [30]. Une méta-analyse sur dix-neuf publications partageant une méthode jugée valide [31] confirmait ce lien, mais avec une intensité moindre (risque relatif entre 1,5 et 2,5). Cependant, l'identification d'une ou plusieurs molécules majeures est généralement illusoire, les produits utilisés étant multiples, leur composition très variable et souvent mal ou pas connue des utilisateurs; la validité des études est par ailleurs souvent discutable du fait d'un possible biais de rappel différentiel entre les sujets malades et les témoins sains, les premiers étant plus enclins à se remémorer des expositions éventuelles. Certaines équipes ont donc travaillé à l'élaboration de matrices emploi-exposition estimant de manière objective l'exposition professionnelle à diverses substances à partir des informations relatives à la localisation géographique, à l'histoire professionnelle, aux métiers occupés, aux tâches effectuées et à la durée des différents emplois, une pondération des paramètres permettant de refléter l'intensité de l'exposition [32–34]. Dans ces cas d'utilisation des matrices emploi-exposition, on retrouve généralement une association significative entre une exposition professionnelle aux pesticides et la survenue d'une maladie de Parkinson, avec des rapports de cotes le plus souvent autour de 2–2,5 [32–34] avec parfois une relation dose-effet en fonction de la durée d'exposition [33] ou de la nature du contact : par exemple association forte en cas de préparation ou d'application des pesticides et absence d'association en cas d'exposition sans contact physique direct [34]. Pour certains, cette association devrait diminuer dans le futur du fait d'une meilleure information sur les risques encourus pour les professionnels potentiellement exposés, avec en conséquence une meilleure utilisation des équipements de protection et des mesures associées [35].

Plusieurs mécanismes sont envisagés pour expliquer la relation pesticides/maladie de Parkinson. Certains pesticides auraient une *action neurotoxique directe* (perturbation du transport de la

dopamine, faillite de la chaîne respiratoire mitochondriale). Une action plus indirecte, liée à un *profil particulier de détoxification des xénobiotiques*, a aussi été envisagée, ce profil génétique entraînant une modification plus facile par les toxiques environnementaux de l'équilibre fonctionnel des systèmes enzymatiques de détoxification, perturbant le métabolisme de ces substances neurotoxiques [36].

Comme pour les pesticides, une exposition prolongée à des *solvants organiques*, à des *métaux lourds* (mercure, plomb, cadmium), au manganèse, la vie en milieu rural et la consommation d'eau de puits ont été signalées pour augmenter le risque de développer une maladie de Parkinson, les études étant cependant parfois contradictoires [37].

Une *relation inverse entre la consommation de tabac et la survenue d'une maladie de Parkinson* semble établie depuis plus de trente ans; elle serait dose-dépendante [30, 38]. Le risque relatif de maladie de Parkinson chez les fumeurs a ainsi été estimé entre 0,2 et 0,7. Autrement formulé dans la méta-analyse de 2002 [38], le risque de développer cette pathologie serait diminué de 40 % par le tabagisme. Dans cette relation, c'est surtout la durée (l'arrêt du tabac plus de cinq ans en ferait disparaître l'effet) et l'ancienneté de la consommation tabagique (l'effet protecteur disparaîtrait chez les sujets âgés) qui joueraient, plus que son intensité [38, 39]. Cette relation inverse tabac-maladie de Parkinson pose un problème intéressant d'interprétation : s'agit-il d'un *rôle neuroprotecteur* réel du tabac (diminution d'activité de la mono-amine oxydase B, de la formation de radicaux libres, augmentation de la libération de dopamine par la nicotine), d'un *marqueur de personnalité prémorbide* (une concentration basale basse en dopamine diminuant la recherche de « sensations nouvelles » et donc la dépendance à la nicotine) ou plutôt d'un *biais de sélection* par morbidité/mortalité compétitive (les fumeurs ayant une mortalité liée au tabac plus élevée que les non-fumeurs, on aurait sélectionné par la survie les individus les plus résistants, susceptibles d'avoir un risque différent de maladie de Parkinson)? Dernier élément intéressant dans cette réflexion : une étude sur la mortalité liée au tabac a montré que l'on n'observe aucun excès de

mortalité chez les gros fumeurs parkinsoniens par rapport aux gros fumeurs non parkinsoniens dont la mortalité est multipliée par deux par rapport à la population témoin non fumeuse, ce qui suggérerait un réel rôle modificateur du tabac sur le cours évolutif de la maladie de Parkinson [22], même si la consommation tabagique n'a montré aucun bénéfice sur la symptomatologie parkinsonnienne [3].

La consommation de *café* semble également associée négativement au risque de maladie de Parkinson [30, 38] avec un risque relatif de 0,7 environ pour une consommation quotidienne de trois tasses de café (la même relation existe pour les buveurs de thé). Pour certains [38], cette relation inverse serait à rapporter à la relation avec le tabac et plaiderait pour une personnalité prémorbide parkinsonnienne; pour d'autres, ce sont en fait des taux élevés en estrogènes (et éventuellement en testostérone) qui expliqueraient en partie le risque moindre de maladie de Parkinson chez les fumeurs et les buveurs de café, cette hypothèse étant soutenue notamment par les données de l'expérimentation *in vitro* : la caféine aurait en effet une action antagoniste sur certains récepteurs de l'adénosine modulant la neurotransmission dopaminergique [3].

Conclusion

Bien qu'elle ait déjà fait l'objet de multiples études, l'épidémiologie de la maladie de Parkinson reste encore un vaste domaine d'exploration. Les données d'épidémiologie descriptives sont nombreuses et de qualité méthodologique variable mais permettent dans l'ensemble une approche satisfaisante de la prévalence et de l'incidence de la maladie. Les principales attentes pour le futur résident dans la meilleure compréhension des mécanismes causaux de la maladie, objectif pour lequel l'étude épidémiologique aura une grande importance, en particulier dans l'analyse des phases précoces voire prodromales de la maladie.

Références

- [1] Schapira AHV. Recent developments in biomarkers in Parkinson disease. *Curr Opin Neurol* 2013 ; 26 : 395–400.
- [2] Berg D, Postuma RB, Bloem B, et al. «Time to re-define PD? Introductory statement of the MDS task force on the definition of Parkinson's disease». *Mov Disord* 2014 ; 29(4) : 454–62.
- [3] Kasten M, Chade A, Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol* 2007 ; 83 : 129–51.
- [4] Blanckenberg J, Bardin S, Glanzmann B, et al. «The prevalence and genetics of Parkinson's disease in sub-Saharan Africans». *J Neurol Sci* 2013 ; 335 : 22–5.
- [5] van den Eeden S, Tanner CM, Bernstein AL, et al. «Incidence of Parkinson's disease : Variation by age, gender, and race/ethnicity». *Am J Epidemiol* 2003 ; 157 : 1015–22.
- [6] Ma CL, Su L, Xie JJ, et al. «The prevalence and incidence of Parkinson's disease in China : A systematic review and meta-analysis». *J Neural Transm* 2014 ; 121 : 123–34.
- [7] Muangpaisan W, Hori H, Brayne C. Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Asia. *J Epidemiol* 2009 ; 19 : 281–93.
- [8] De Rijk MC, Launer LJ, Berger K, et al. «Prevalence of Parkinson's disease in Europe : A collaborative study of population-based cohorts». *Neurology* 2000 ; 54(suppl 5) : 21–3.
- [9] Lajugie D, Bertin N, Chantelou ML, et al. The prevalence of Parkinson's disease and its cost to the French national health fund in metropolitan France in 2000. *Rev Med Ass Mal* 2005 ; 36(2) : 113–22.
- [10] Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, et al. «Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease». *J Clin Epidemiol* 2002 ; 55 : 25–31.
- [11] Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, et al. «Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study : Two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging». *Neurology* 2000 ; 55 : 1358–63.
- [12] Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, et al. «Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 ; 75(4) : 637–9.
- [13] Alrefai A, Hababhi M, Alkawahaj M, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Northern Jordan. *Clin Neurology Neurosurg* 2009 ; 111 : 812–5.
- [14] Gillies GE, Pienaar IS, Vohra S, et al. Sex differences in Parkinson's disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrnc.2014.02.002>.
- [15] Twelves D, Perkins KSM, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003 ; 18 : 19–31.
- [16] Caslake R, Taylor K, Scott N, et al. «Age-, gender-, and socioeconomic status-specific incidence of Parkinson's disease and parkinsonism in north east Scotland : The PINE study». *Parkinsonism Rel Disord* 2013 ; 19 : 515–21.
- [17] Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, et al. «Influence of strict, intermediate, and broad diagnostic criteria on the age and sex-specific incidence of Parkinson's disease». *Mov Disord* 2000 ; 15 : 819–25.
- [18] Winter Y, Bezdolnyy Y, Katumina E, et al. «Incidence of Parkinson's disease and atypical Parkinsonism : Russian population-based study». *Mov Disord* 2010 ; 25 : 349–56.
- [19] Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, et al. «Changing epidemiology of Parkinson's disease in southwestern Finland». *Neurology* 1999 ; 52 : 302–8.
- [20] Rocca A, Bower JH, McDonnell SK, et al. «Time trends in the incidence of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota». *Neurology* 2001 ; 57 : 462–7.
- [21] Beitz JM. Parkinson's disease : A review. *Front Biosci* 2014 ; 6 : 65–74 (school ed.).
- [22] Elbaz A, Bower JH, Peterson BJ, et al. «Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota». *Arch Neurol* 2003 ; 60 : 91–6.
- [23] Fall PA, Saleh AS, Fredrickson M, et al. «Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients with Parkinson's disease : A 9-year follow-up». *Mov Disord* 2003 ; 18 : 1312–6.
- [24] Berger K, Breteler MMB, Helmer C, et al. «Prognosis with Parkinson's disease in Europe : A collaborative study of population-based cohorts». *Neurology* 2000 ; 54(suppl 5) : 24–7.
- [25] Fahn S. Parkinson's disease : 10 years of progress, 1997–2007. *Mov Disord* 2010 ; 25(suppl 1) : S2–14.
- [26] Tison F, Barberger-Gateau P, Dubroca B, Henry P, Dartigues J-F. Dependency in Parkinson's disease : A population-based survey in nondemented elderly subjects. *Mov Disord* 1997 ; 12 : 910–5.
- [27] Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. «Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030». *Neurology* 2007 ; 68 : 384–6.
- [28] Kiebertz K, Wunderle KB. Parkinson's disease : Evidence for environmental risk factors. *Mov Disord* 2013 ; 28(1) : 8–13.
- [29] Jafari S, Etmian M, Aminzadeh F, et al. «Head injury and risk of Parkinson's disease : A systematic review and meta-analysis». *Mov Disord* 2013 ; 28(9) : 1222–9.
- [30] Lai BCL, Marion SA, Teschke K, et al. «Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease». *Parkinsonism Rel Disord* 2002 ; 8 : 297–309.
- [31] Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, et al. «Environmental risk factors and Parkinson's disease : A meta-analysis». *Environ Res* 2001 ; 86 : 122–7.
- [32] Baldi I, Cantagrel A, Lebailly P, et al. «Association between Parkinson's disease and exposure to pesticides in Southwestern France». *Neuroepidemiology* 2003 ; 22 : 305–10.
- [33] Elbaz A, Clavel J, Rathonoz PJ, et al. «Professional exposure to pesticides and Parkinson disease». *Ann Neurol* 2009 ; 66 : 494–504.

- [34] Liew Z, Wang A, Bronstein J, et al. «Job exposure matrix (JEM)-derived estimates of lifetime occupational pesticide exposure and the risk of Parkinson's disease». *Arch Environ Occup Health* 2014; 69(4) : 241–51.
- [35] Moretto A, Colosio C. The role of pesticide exposure in the genesis of Parkinson's disease : Epidemiological studies and experimental data. *Toxicology* 2013; 307 : 24–34.
- [36] Elbaz A, Levecque C, Clavel J, et al. «CYP2D6 polymorphism, pesticide exposure, and Parkinson's disease». *Ann Neurol* 2004; 55 : 430–4.
- [37] Lock EA, Zhang J, Checkoway H. Solvents and Parkinson's disease : A systematic review of toxicological and epidemiological evidence. *Toxicology Appl Pharmacol* 2013; 266 : 345–55.
- [38] Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F, et al. «A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease». *Ann Neurol* 2002; 52 : 276–84.
- [39] Chen H, Huang X, Guo X, et al. «Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease». *Neurology* 2010; 74 : 878–84.

Chapitre 2

Procédure de reconnaissance comme maladie professionnelle

David Maltête

Service de neurologie, CHU de Rouen, hôpital Charles Nicolle, Rouen.

Les mécanismes exacts à l'origine de la maladie de Parkinson demeurent indéterminés. Cependant, de nombreuses études épidémiologiques suggèrent que l'exposition à des facteurs environnementaux neurotoxiques, en particulier des substances utilisées comme herbicides, fongicides et insecticides, pourrait être impliquée dans la genèse de cette affection [1] (voir chapitre 1). Dès lors, certaines activités professionnelles exercées en milieu rural et agricole seraient susceptibles d'augmenter le risque de survenue de la maladie. Dans ce contexte, il apparaissait indispensable de clarifier les situations donnant lieu à la discussion du caractère professionnel de la maladie de Parkinson. Un décret du 4 mai 2012 valide désormais la reconnaissance officielle de la maladie de Parkinson en tant que maladie professionnelle pour les assurés du régime agricole exposés aux pesticides.

Maladie professionnelle : définition et généralités

Une maladie est dite « d'origine professionnelle » si elle est la conséquence directe de l'exposition d'un travailleur à un risque physique, chimique, biologique ou résulte des conditions dans lesquelles il exerce son activité professionnelle. Pour être reconnue et donner lieu à réparation, celle-ci doit, d'une part, figurer dans l'un des tableaux de

maladies professionnelles (annexés au Code de la Sécurité sociale; www.inrs-mp.fr/mp/cgi-bin/mppage.pl), d'autre part, être reconnue comme maladie professionnelle au terme d'une procédure de reconnaissance. Le système de reconnaissance des maladies professionnelles est double : d'un côté, les « tableaux » composés de conditions précises qui une fois remplies permettent une présomption d'origine professionnelle; de l'autre côté, le système complémentaire organisé autour du comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles. Chaque tableau comprend trois colonnes : la première colonne est celle de la désignation de la maladie, la deuxième colonne précise le délai de prise en charge (avec éventuellement une précision sur la durée minimale d'exposition au risque), la dernière colonne établit une liste indicative ou limitative (plus restrictif) des travaux susceptibles d'entraîner la maladie. Lorsque les conditions administratives des trois colonnes d'un tableau sont remplies, il existe une présomption d'origine, la maladie peut être reconnue d'origine professionnelle. Lorsque toutes les conditions d'un tableau de maladie professionnelle ne sont pas remplies ou lorsqu'il n'existe pas de tableau pour une pathologie qui semble être d'origine professionnelle et qui entraîne une incapacité permanente partielle de 25 % ou le décès (la demande de reconnaissance étant faite par les ayants-droit), c'est le comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP) qui statue pour reconnaître ou non la pathologie

comme étant d'origine professionnelle. Ce comité est tripartite : il se compose d'un médecin inspecteur régional du travail, d'un professeur d'université-praticien hospitalier ou praticien hospitalier particulièrement qualifié en pathologies professionnelles, et d'un médecin conseil régional de l'Assurance maladie ou de Mutualité sociale agricole (MSA), ou de son représentant.

Soupons chez l'homme d'une origine toxique et données chez l'animal

La description, dans les années quatre-vingt, de patients parkinsoniens avec dégénérescence dopaminergique induit par le MPTP (1-méthyl 4-phényl 1,2,3,6-tétrahydro pyridine) – substance dont la structure est proche du paraquat – a suggéré l'existence d'un lien entre l'affection neurodégénérative et l'exposition à certains neurotoxiques [2]. Afin d'étayer cette hypothèse, plusieurs études biologiques vont par la suite être conduites chez l'animal exposé à différents pesticides. Ainsi, les travaux réalisés chez le rat confirment que l'exposition au paraquat provoque une mort des neurones dopaminergiques par le biais d'un stress oxydatif [3]. De même, l'exposition au manganèse éthylène-bisdithiocarbamate, principale substance active de certains fongicides tels que le maneb, induit une dégénérescence sélective des neurones dopaminergiques chez la souris. Enfin, certains travaux soulignent que l'exposition combinée à plusieurs pesticides majore les conséquences toxiques sur la population des neurones dopaminergiques [4]. Les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent cette toxicité sont multiples et variables d'un pesticide à l'autre. Parmi ceux qui sont habituellement évoqués, on retient l'induction d'un dysfonctionnement mitochondriale, un stress oxydatif, une interférence avec les transporteurs de la dopamine, une inhibition du protéasome, la promotion de l'agrégation de l' α -synucléine et une réaction inflammatoire [5]. Cependant, les données demeurent limitées pour la plupart des substances incriminées.

Maladie de Parkinson et exposition professionnelle aux pesticides

L'évaluation du lien entre une exposition aux pesticides et la survenue d'une maladie de Parkinson chez l'homme est souvent complexe. D'une part, parce que les substances potentiellement neurotoxiques, utilisées par les professionnels, notamment les agriculteurs, sont souvent multiples voire combinées. D'autre part, parce que les niveaux d'exposition aux toxiques peuvent être difficilement quantifiables ; ces derniers sont variables en fonction du type de culture ou d'élevage, du matériel utilisé pour l'épandage, du climat, des mesures de protection, etc.

Néanmoins, la plupart des études épidémiologiques confirment que la prévalence et la mortalité liées à la maladie de Parkinson sont plus élevées dans les régions caractérisées par une forte utilisation de pesticides et une proportion élevée de surface traitée avec des insecticides [6]. En l'occurrence, une étude française menée dans cinq départements rapporte que la prévalence de la maladie de Parkinson parmi les affiliés à la Mutualité sociale agricole était environ 1,2 fois plus élevée dans les cantons caractérisés par une forte densité en arbres fruitiers et cultures permanentes, synonyme d'utilisation intensive des insecticides [7]. De nombreuses études cas-témoins ou de cohorte corroborent ces données en estimant que le risque de maladie de Parkinson est 1,6 fois plus élevé chez les personnes exposées aux pesticides au cours de leur vie [8]. Une relation dose-effet en fonction du nombre d'années ou du nombre d'heures d'exposition pour les participants exposés de manière prolongée est établie [9].

L'étude de cohorte américaine – l'*Agricultural Health Study* – ne retrouve pas d'augmentation du risque de maladie de Parkinson lorsque les participants exposés aux pesticides sont comparés aux non-exposés [10]. En revanche, elle met en évidence une relation entre le risque de maladie de Parkinson incidente et le nombre de jours passés à utiliser des pesticides (préparation et application), avec un risque 2,3 fois plus élevé de maladie de Parkinson.

Les principaux toxiques incriminés dans la maladie de Parkinson

Les substances actives pour lesquelles un lien avec la maladie de Parkinson est discuté sont multiples [5]. Il s'agit le plus souvent des pesticides qui regroupent les herbicides, les insecticides et les fongicides. Le rôle respectif de chacune des ces différentes substances demeure toutefois indéterminé ou sujet à controverse. C'est pourquoi il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus permettant d'identifier une substance spécifiquement associée à la maladie de Parkinson. En outre, l'exposition combinée à plusieurs pesticides semble accroître le risque de développer cette affection dégénérative [11]. Il est important de préciser que ces associations sont mises en évidence pour une exposition professionnelle et ne sont pas retrouvées pour d'autres types d'expositions, par exemple le jardinage de loisir qui pourrait concerner une partie importante de la population.

Les **herbicides** représentent toute substance active ou préparation ayant les propriétés de tuer les végétaux. Le risque de maladie de Parkinson associé à l'exposition aux herbicides est de 1,40 [1,08–1,81] [8]. En particulier, plusieurs études ont démontré que l'exposition prolongée au paraquat (≥ 20 ans) constituait un facteur de risque pour la maladie de Parkinson [12]. Le risque est plus élevé lorsque l'exposition a lieu dans l'environnement professionnel comparativement au lieu de résidence [11]. L'exposition à l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique, désherbant aussi appelé 2,4-D, a également été associée à la maladie de Parkinson dans une étude cas-témoins conduite en Amérique du Nord [12].

Largement utilisés en agriculture et en santé communautaire (lutte antivectorielle), les **insecticides** sont également présents dans l'environnement domestique sous forme de spécialités contre les poux, de médicaments vétérinaires, d'insecticides ménagers, de produits de jardinage ou encore de xyloprotecteurs. Leur association à la maladie de Parkinson, évaluée dans une méta-

analyse à partir de quatorze études, estime l'*odds ratio* à 1,50 [1,07–2,11] [8]. Parmi les insecticides, une association avec la famille des organochlorés a été observée dans trois études parmi quatre ayant évalué spécifiquement cette famille chimique [9, 13, 14]. Dans une étude cas-témoins menée en France auprès d'affiliés de la MSA, il existait une association entre la maladie de Parkinson et l'utilisation des insecticides, en particulier organochlorés, chez les hommes [9]. Cette association était caractérisée par une relation dose-effet avec un risque d'autant plus important que le nombre d'années d'utilisation d'organochlorés était élevé. La famille chimique des insecticides organophosphorés a également été étudiée avec des résultats contradictoires [9, 15]. Cependant, il est difficile de distinguer l'exposition aux organochlorés et organophosphorés car leur utilisation est très fréquemment associée.

Les études concernant les liens entre l'exposition aux **fongicides** et le risque de développer une maladie de Parkinson sont plus rares et concernent le plus souvent le maneb [9, 16, 17]. L'une d'entre elles rapporte une relation effet-dose entre la durée cumulée d'exposition aux fongicides et le risque de maladie de Parkinson chez les hommes âgés de plus de 65 ans [9]. Cependant, deux autres études cas-contrôles ne confirment pas ces résultats [16, 17].

Interaction génétique – environnement

L'hypothèse d'une interaction entre l'exposition à des neurotoxiques et une susceptibilité génétique individuelle a été évaluée dans plusieurs études épidémiologiques au cours des dernières années [18–20]. Deux équipes ont précisé l'effet d'une exposition aux pesticides chez les porteurs d'un polymorphisme de la CYP2D6, enzyme impliquée dans le métabolisme des organophosphates, de certains herbicides et du MPTP [20, 21]. Leurs résultats sont concordants et suggèrent que le risque de développer la maladie de Parkinson est plus élevé chez les métaboliseurs lents de la CYP2D6 (*odds ratio* entre 4,7 et 8,41). D'autres

travaux ont également établi un lien entre certains polymorphismes de gènes codant pour la manganèse-containing superoxide dismutase, la quinone oxydoréductase 1 et la survenue d'une maladie de Parkinson chez des sujets exposés aux pesticides (OR = 4,09 ; 95 % CI = 1,34 – 10,64) [22].

Maladie de Parkinson professionnelle : la déclaration avant le texte de loi

Avant la création du tableau 58 des maladies professionnelles du régime agricole, les personnes victimes de maladie de Parkinson et invoquant une origine professionnelle à celle-ci étaient obligées de présenter un recours au titre de l'alinéa 4 de l'article L461-1 du Code de la Sécurité sociale. Ce recours ne pouvait être examiné que si la maladie entraînait une incapacité suffisante (incapacité permanente partielle de 25 %) ou le décès. Entre 2005 et 2010, seules vingt demandes de reconnaissances de maladie de Parkinson en maladie professionnelle ont été déposées auprès de la MSA (celles-ci concernaient exclusivement des hommes). Sur ces vingt dossiers, la moitié a fait l'objet d'une réponse favorable. Jusqu'à présent, le nombre de dossiers de demande de reconnaissance demeure faible ; cependant, il est en constante augmentation. Ainsi, sur les vingt dossiers déposés entre 2005 et 2010, onze l'ont été en 2010 (quatre patients ont reçu un avis favorable cette année-là). En 2011, quinze dossiers de maladie de Parkinson ont été déposés pour lesquels cinq cas ont été reconnus comme ayant un lien direct et essentiel avec l'activité professionnelle. Dans ce contexte de demandes croissantes et compte tenu

de l'existence d'une grande hétérogénéité des décisions au sein des comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles, le législateur a proposé la création d'un tableau spécifique pour cette maladie, le 4 mai 2012.

Nous rappellerons qu'auparavant, seuls les syndromes neurologiques de type parkinsonien consécutifs à l'exposition au manganèse pouvaient faire l'objet d'une demande de reconnaissance en tant que maladie professionnelle. Dans ce cas particulier, le délai de prise en charge et la liste indicative des principales activités exposant au risque figurent dans le tableau n° 39 créé par le décret du 26 décembre 1957 du régime général (tableau 2.1.). Les professions les plus exposées sont les mineurs qui extraient le minerai de manganèse, les travailleurs des industries du ferromanganèse, du fer et de l'acier et ceux qui fabriquent des piles sèches et des baguettes de soudure. La présentation clinique est celle d'un syndrome parkinsonien peu dopasensible à prédominance axiale.

Le décret du 4 mai 2012

Le tableau créé par le décret du 4 mai 2012 est le 58^e tableau de maladie professionnelle du régime agricole (tableau 2.2.). Il concerne uniquement la maladie de Parkinson dont le diagnostic doit être « confirmé par un examen effectué par un médecin qualifié en neurologie ». Les syndromes parkinsoniens atypiques ne sont pas pris en compte. La reconnaissance selon les critères du tableau impose un délai de prise en charge d'un an, sous réserve d'une durée d'exposition au toxique d'au moins dix ans. En pratique, cela signifie que le délai maximal entre l'exposition aux pesticides et l'apparition du premier symptôme de la maladie doit être d'un an

Tableau 2.1. Régime général Tableau n° 39 créé par le décret du 26 décembre 1957 Maladies professionnelles engendrées par le bioxyde de manganèse.

Désignation de la maladie	Délai de la prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Syndrome neurologique du type parkinsonien	1 an	<ul style="list-style-type: none"> – Extraction, concassage, broyage, tamisage, ensachage et mélange à l'état sec du bioxyde de manganèse, notamment dans la fabrication des piles électriques. – Emploi du bioxyde de manganèse pour le vieillissement des tuiles. – Emploi du bioxyde de manganèse pour la fabrication du verre. – Broyage et ensachage des scories Thomas renfermant du bioxyde de manganèse.

Tableau 2.2. Régime agricole Tableau n° 58 créé par le décret n° 2012-665 du 4 mai 2012 Maladie de Parkinson provoquée par les pesticides (1).

Désignation de la maladie	Délai de la prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer cette maladie
Maladie de Parkinson confirmée par un examen clinique effectuée par un spécialiste qualifié en neurologie	1 an (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant habituellement aux pesticides : – lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits par contact, ou par inhalation ; – par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides.

(1) Le terme « pesticides » se rapporte aux produits à usages agricoles et aux produits destinés à l'entretien des espaces verts (produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques), ainsi qu'aux biocides et aux antiparasitaires vétérinaires, qu'ils soient autorisés ou non au moment de la demande.

pour que celle-ci soit acceptée au titre du tableau. Il n'existe pas d'argument scientifique établi concernant la durée minimum d'exposition aux pesticides susceptible de favoriser l'apparition d'une maladie de Parkinson. Le choix d'une durée minimum de dix ans repose donc sur les données habituellement utilisées dans les tableaux de maladie professionnelle pour les pathologies différées. Enfin, la liste des activités exposant au risque de maladie de Parkinson selon le tableau est une liste indicative comprenant notamment l'exposition habituelle aux pesticides :

- lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation ;
- par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides.

Ainsi le tableau 58 des maladies professionnelles semble assez permissif, puisqu'il suffit d'une maladie de Parkinson diagnostiquée par un neurologue chez une personne ayant été « habituellement » exposée aux pesticides durant au moins dix ans. La majorité des assurés du régime agricole exerçant leur activité professionnelle dans des conditions classiques est susceptible de prétendre au statut de la maladie professionnelle s'il déclare une maladie de Parkinson.

La déclaration en pratique

Le neurologue, comme pour tout autre médecin, a la compétence et l'obligation de rédiger le certificat médical initial (CMI) au moment du diagnostic de la maladie de Parkinson lorsque l'origine professionnelle est suspectée (même si celle-ci n'est pas avérée), en mentionnant si possible le tableau de la maladie professionnelle (tableau 58 du régime agricole pour

la maladie de Parkinson) ainsi que l'affection telle qu'elle est désignée par le tableau (« maladie de Parkinson »). Il est important de préciser la date de première constatation des premiers symptômes car elle qualifie le début de la maladie professionnelle et servira à calculer le délai de prise en charge. Muni du certificat, le patient disposera de deux ans pour l'adresser à la MSA, accompagné du formulaire de déclaration (disponible à la MSA). Concernant l'exposition aux pesticides, ceux-ci sont définis comme toutes les substances à usage agricole et destinées à l'entretien des espaces verts et des jardins amateurs (produits phytosanitaires et produits phytopharmaceutiques), ainsi que les antiparasitaires vétérinaires et les produits aujourd'hui interdits (comme le paraquat). L'appréciation de l'exposition en elle-même doit être prise en charge par le médecin conseil de la MSA (ou éventuellement du CRRMP) et il est préférable d'éviter l'autocensure en pensant que le patient n'a peut-être pas été suffisamment exposé. Enfin, il appartient de garder en mémoire que ce régime de déclaration correspond avant tout à une réparation sociale d'un préjudice considéré comme en lien avec l'activité professionnelle et ne tient pas lieu de vérité scientifique ou médicale.

Le patient peut-il refuser cette déclaration ?

Plusieurs motifs peuvent conduire le patient à refuser la déclaration de la maladie comme d'origine professionnelle :

- la crainte de conséquences sur l'emploi, celui-ci pouvant être compromis s'il n'existe pas de possibilités de reclassement sans exposition aux pesticides (risque de licenciement pour inaptitude) ;

- la réparation financière : non systématique, elle est souvent moins intéressante que la réparation du régime d'invalidité à taux d'incapacité égal, or ces deux régimes ne sont pas compatibles (l'assuré doit « choisir » entre invalidité ou maladie professionnelle). Il est alors conseillé d'orienter le patient vers l'assistante sociale de la MSA pour calculer les rentes potentielles. Par ailleurs, le régime de maladie professionnelle permet au patient de faire une demande de retraite anticipée au titre de la pénibilité, ce que ne permet pas le régime d'invalidité.

Conclusion

La maladie de Parkinson est désormais reconnue comme une maladie professionnelle pour les assurés du régime agricole exposés de manière prolongée à des pesticides.

En cas de suspicion, il est dans l'intérêt du patient de proposer systématiquement la déclaration en tant que maladie professionnelle. Par ailleurs, cette reconnaissance du risque souligne la nécessité de mettre en place des programmes de formations des professionnels à l'usage des pesticides. Les méthodes d'éducation des utilisateurs passent par une éducation à un meilleur usage et surtout à une mise en place de mesures de protection au cours des travaux agricoles, même si ces mesures n'ont pas démontré avec certitude un éventuel impact pour limiter le risque toxique.

Références

- [1] Freire C, Koifman S. Pesticide exposure and Parkinson's disease : Epidemiological evidence of association. *Neurotoxicology* 2012; 33 : 947-71.
- [2] Langston JW, Ballard Jr PA. Parkinson's disease in a chemist working with 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *N Engl J Med* 1983; 309 : 310.
- [3] Ossowska K, Smialowska M, Kuter K, et al. Degeneration of dopaminergic mesocortical neurons and activation of compensatory processes induced by a long-term paraquat administration in rats : Implications for Parkinson's disease. *Neuroscience* 2006; 141 : 2155-65.
- [4] Thiruchelvam M, Brockel BJ, Richfield EK, et al. Potentiated and preferential effects of combined paraquat and maneb on nigrostriatal dopamine systems : Environmental risk factors for Parkinson's disease? *Brain Res* 2000; 873 : 225-34.
- [5] Brown TP, Rumsby PC, Capleton AC, et al. Pesticides and Parkinson's disease – is there a link? *Environ Health Perspect* 2006; 114 : 156-64.
- [6] Ritz B, Yu F. Parkinson's disease mortality and pesticide exposure in California 1984-1994. *Int J Epidemiol* 2000; 29 : 323-9.
- [7] Moisan F, Spinosi J, Dupupet J-L, et al. The relation between type of farming and prevalence of Parkinson's disease among agricultural workers in five French districts. *Mov Disord* 2011; 26 : 271-9.
- [8] Van der Mark M, Brouwer M, Kromhout H, et al. Are pesticides related to Parkinson's 1 disease? Some clues to heterogeneity in study results. *Environ Health Perspect* 2012; 120 : 340-7.
- [9] Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, et al. Professional exposure to pesticides and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2009; 66 : 494-504.
- [10] Kamel F, Tanner C., Umbach D. et al. «Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study», *Am J Epidemiol*, 165, 207, p. 364-374.
- [11] Wang A, Costello S, Cockburn M, et al. Parkinson's disease risk for ambient exposure to pesticides. *Eur J Epidemiol* 2011; 26 : 547-55.
- [12] Tanner CM, Kamel F, Ross GW, et al. Rotenone, Paraquat and Parkinson's Disease. *Environ Health Perspect* 2011; 11 : 866-72.
- [13] Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, et al. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease : A case-control study in Germany. *Neurology* 1996; 46 : 1275-84.
- [14] Hancock DB, Martin ER, Mayhew GM, et al. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease : A family-based case-control study. *BMC Neurol* 2008; 8 : 6.
- [15] Firestone JA, Smith-Weller T, Franklin G, et al. Pesticides and risk of Parkinson disease : A population-based case-control study. *Arch Neurol* 2005; 62 : 91-5.
- [16] Gorell JM, Peterson EL, Rybicki BA, et al. Multiple risk factors for Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2004; 217 : 169-74.
- [17] Rigbjerg K, Harris MA, Shen H, et al. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease – a population-based cas-control study evaluating the potential for recall bias. *Scand J Work Environ Health* 2011; 37 : 427-36.
- [18] Aguiar P, de C Lessa PS, Godeiro Jr C, et al. Genetic and environmental findings in early-onset Parkinson's disease Brazilian patients. *Mov Disord* 2008; 23 : 1228-33.
- [19] Duthheil F, Beaune P, Tzourio C, et al. Interaction between ABCB1 and professional exposure to organochlorine insecticides in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2010; 67 : 739-45.
- [20] Elbaz A, Levecque C, Clavel J, et al. S18Y polymorphism in the UCH-L1 gene and Parkinson's disease : evidence for an age-dependent relationship. *Mov Disord* 2003; 18 : 130-7.
- [21] Deng Y, Newman B, Dunne MP, et al. Further evidence that interactions between CYP2D6 and pesticide exposure increase risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 55 : 897.
- [22] Fong CS, Wu RM, Shieh JC, et al. Pesticide exposure on southwestern Taiwanese with MnSOD and NQO1 polymorphisms is associated with increased risk of Parkinson's disease. *Clin Chim Acta* 2007; 378 : 136-41.

Chapitre 3

Étiopathogénie

Pascal Derkinderen, Philippe Damier

Clinique neurologique, hôpital Laënnec, boulevard Jacques-Monod, Nantes.

La relative simplicité des lésions fait de la maladie de Parkinson une des affections neurodégénératives dont les bases neurochimiques sont aujourd'hui les mieux connues. À ce titre, elle est souvent considérée comme un modèle pathogénique et physiopathologique de ces maladies. La maladie de Parkinson est en effet la conséquence de la destruction relativement sélective du système dopaminergique nigrostriatal. Toutefois, d'autres systèmes neuronaux non dopaminergiques peuvent être atteints, expliquant la présence de signes résistants au traitement dopaminergique (troubles de l'équilibre ou détérioration cognitive, par exemple).

Dans ce chapitre, nous ferons une mise au point sur les voies et les systèmes neurochimiques atteints au cours de la maladie, sur la progression spatio-temporelle des lésions, puis nous discuterons des mécanismes moléculaires impliqués dans la neurodégénérescence, et concluons par les applications en pratique clinique de ces concepts.

Les systèmes neurochimiques atteints au cours de la maladie de Parkinson

Le cœur lésionnel de la maladie de Parkinson est l'atteinte du système dopaminergique nigrostriatal. Pour autant, cette maladie ne se résume pas à la destruction de ce seul système dopaminergique.

D'autres systèmes dopaminergiques peuvent être lésés, mais avec une sévérité généralement moindre, ainsi que des systèmes non dopaminergiques. Les variations lésionnelles d'un patient à l'autre sont à l'origine de l'hétérogénéité des tableaux cliniques observés.

Les lésions dopaminergiques

Dès 1919, Tretiakoff découvrit que la dépigmentation de la substance noire est à l'origine du tableau clinique décrit un siècle plus tôt par James Parkinson sous le nom de « Paralyse tremblante » (*shaking palsy*). C'est en 1963 qu'Hornykiewicz démontra qu'à ces lésions correspond un déficit en dopamine dans le striatum à l'origine de la symptomatologie caractéristique [1]. Ainsi était démontré le rôle déterminant du déficit dopaminergique dans la maladie de Parkinson. Cette découverte fut à la base de la découverte par Cotzias de l'intérêt de la L-dopa dans le traitement de cette affection [2]. Les études neuropathologiques qui ont suivi ont permis de montrer que la plupart des systèmes dopaminergiques cérébraux et extra-cérébraux sont touchés. Ils le sont cependant avec un degré de sévérité variable d'un groupe de neurones à l'autre.

Les lésions mésencéphaliques

Dans le système nerveux central, le plus grand nombre de neurones dopaminergiques est localisé dans le mésencéphale. À ce niveau, différents

groupes de neurones dopaminergiques sont classiquement identifiés chez l'homme : celui qui comporte le plus de cellules est la *substantia nigra pars compacta*, dans la partie ventrale du mésencéphale juste en arrière du pédoncule cérébral. Les neurones de ce groupe participent à la majeure partie de l'innervation dopaminergique du striatum [3]. Les autres groupes sont : la *région médiale et médioventrale*, équivalent de l'aire tegmentoventrale chez le rat dont les efférences se dirigent préférentiellement vers le cortex frontal et le système limbique [3]; le *groupe dopaminergique A8* et la *région périaqueducale*. Les efférences des neurones de ces deux dernières régions ne sont pas précisément connues chez le primate.

La perte neuronale est hétérogène au sein du mésencéphale. Les lésions sont en effet massives au niveau de la *substantia nigra pars compacta* (plus de 75 % de perte neuronale), mais absentes au niveau de la région périaqueducale. La situation est variable dans les deux autres régions [4].

En fait, même au sein de la *substantia nigra pars compacta*, la perte neuronale apparaît hétérogène. Le marquage immunohistochimique de la calbindine permet de subdiviser cette région en une matrice nigrale (zone riche en fibres marquées par la calbindine) et en cinq nigrosomes (zones dépourvues de fibres marquées par la calbindine) [5, 6]. Dans la maladie de Parkinson, la perte neuronale apparaît nettement plus forte dans les nigrosomes que dans la matrice nigrale.

La conséquence directe de la destruction des neurones de la *substantia nigra pars compacta* est une dénervation dopaminergique massive du striatum. Au gradient de perte observé au niveau mésencéphalique correspond un gradient de dénervation dopaminergique striatale. Des études *post mortem* et en tomographie par émission de positons (TEP-scan) à la fluorodopa ont montré que les lésions des terminaisons dopaminergiques sont en effet plus marquées dans la partie dorsolatérale du putamen que dans le noyau caudé et le striatum ventral [7, 8]. La symptomatologie clinique caractéristique du syndrome parkinsonien est la conséquence directe de cette dénervation dopaminergique. L'hétérogénéité de la dénervation striatale, reflet de l'hétérogénéité lésionnelle nigrale en début de maladie, explique vraisemblablement

le caractère souvent focal des symptômes initiaux et la fréquence de la localisation initiale du syndrome akinétorigide à un membre inférieur [9]. Il existe en effet une organisation somatotopique au niveau striatal, le contrôle de la motricité du membre inférieur étant situé dans le striatum dorsolatéral, et celui du membre supérieur et de la face dans le striatum ventral [10].

Contrairement à ce qui se passe dans la *substantia nigra pars compacta*, la sévérité des lésions ne semble pas liée à la durée d'évolution de la maladie dans les autres régions dopaminergiques mésencéphaliques [6]. Cela pourrait expliquer certaines des variantes cliniques de la maladie. Ainsi, des lésions sévères dans l'aire dopaminergique A8 ont été retrouvées chez des patients chez lesquels le tremblement était particulièrement sévère [11]. De même, des lésions importantes dans les régions médiale et médioventrale seraient associées à la présence d'une détérioration cognitive [12]. Ces relations anatomocliniques restent relativement préliminaires et sont à considérer avec prudence.

Les lésions extra-mésencéphaliques

Des neurones dopaminergiques en nombre nettement plus restreint que dans le mésencéphale existent au niveau de l'hypothalamus et de la moelle. Leur fonction n'est pas connue. Comme dans la substance grise périaqueducale, ces neurones ne semblent pas être affectés par le processus dégénératif [13].

Des neurones dopaminergiques sont présents au niveau de la rétine; ils joueraient un rôle dans le contraste visuel. Une partie de ces neurones, en particulier ceux de la région fovéale, sont détruits dans la maladie de Parkinson [14]. Ces lésions pourraient être à l'origine de certaines difficultés de discrimination visuelle dont se plaignent certains patients, en particulier en conditions de faible luminosité [15].

Les lésions non dopaminergiques

Aux côtés des lésions dopaminergiques, des lésions de nombreux autres systèmes neuronaux ont été décrits. Le rôle de ces lésions dans la symptomatologie observée dans la maladie de Parkinson est néanmoins nettement moins bien connu.

Systèmes noradrénergiques

Le principal noyau noradrénergique est le *locus coeruleus* qui est situé dans la partie dorsale du pont. Il envoie des projections diffuses à l'ensemble du cortex. Des lésions de ces neurones ont été décrites dans ce noyau dans la maladie de Parkinson [4] ainsi que les déficits noradrénergiques corticaux conséquents [16]. Leur intensité semble variable d'un patient à l'autre. Le rôle de ces lésions reste indéterminé : elles pourraient jouer un rôle dans la survenue de trouble de l'équilibre et dans certains troubles cognitifs ou thymiques (revue dans [17]).

Systèmes cholinergiques

Les neurones cholinergiques ne sont pas non plus épargnés dans cette maladie. Des lésions neuronales sont présentes au niveau du nucleus basalis de Meynert et pourraient jouer un rôle dans la genèse des troubles cognitifs présentés par certains patients [18]. Les lésions des neurones cholinergiques du noyau pédonculo-pontin [19] pourraient être impliquées dans la survenue de troubles de l'équilibre. Enfin, la destruction des neurones cholinergiques du noyau subcoeruleus (situés juste sous le *locus coeruleus*) pourrait être impliquée dans les troubles du sommeil observés, en particulier dans la perte de l'inhibition motrice qui accompagne le sommeil paradoxal, pouvant ainsi expliquer les crises d'agitation nocturne voire les comportements anormaux liés au sommeil paradoxal fréquent dans la maladie de Parkinson (revue dans [20]).

Systèmes sérotoninergiques

Des lésions des neurones sérotoninergiques du raphé ont été aussi rapportées [21]. Elles sont suspectes d'être impliquées en particulier dans les troubles thymiques souvent observés dans cette maladie [22]. Les rapports entre les systèmes sérotoninergique et dopaminergique sont étroits, chacun étant capable d'influencer l'autre. Il est par conséquent très difficile de déterminer le rôle précis d'un éventuel déficit sérotoninergique dans la maladie de Parkinson. Ainsi, quelques cas d'aggravation motrice ont été rapportés chez des patients recevant des médicaments sérotoninergiques alors

qu'une étude récente, limitée en nombre de patients néanmoins, suggère un effet bénéfique d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sur l'humeur de patients déprimés mais aussi sur leur performance motrice [23].

Lésions corticales

Le cortex des patients n'est pas non plus indemne de lésion. Il n'existe pas de claire démonstration de perte neuronale, mais la présence de stigmates neuropathologiques, comme les corps de Lewy ou les dégénérescences neurofibrillaires laisse suspecter la possibilité de processus dégénératif à ce niveau [24]. De telles lésions lorsqu'elles sont intenses sont vraisemblablement impliquées dans le développement de la détérioration cognitive [25]. La probable variabilité des processus pathogéniques est cohérente avec l'hétérogénéité des tableaux observés : syndrome frontal isolé, association à une symptomatologie cognitive de maladie d'Alzheimer, ou syndrome confusionnel chronique associé à des phénomènes hallucinatoires dans la démence dite «à corps de Lewy» [26].

Une maladie plurielle

Au niveau de la distribution lésionnelle, il apparaît clairement que la maladie de Parkinson ne constitue pas une entité unique : les tableaux lésionnels sont variables d'un patient à l'autre. Il existe un cœur lésionnel commun au niveau de la *substantia nigra pars compacta*, qui en outre semble suivre une progression lésionnelle stéréotypée, à la base du syndrome clinique qui permet au clinicien d'identifier une maladie de Parkinson. Les variabilités lésionnelles au niveau du système dopaminergique, essentiellement extranigrales, et des autres systèmes anatomiques [27] pourraient expliquer les variantes cliniques observées : forme motrice pure, présence de troubles de l'humeur, du sommeil, troubles cognitifs, réponse plus ou moins satisfaisante au traitement dopaminergique.

Les raisons de la variabilité lésionnelle sont encore mal connues. Une telle variabilité pourrait être la conséquence de processus étiologiques différents. Il est en effet clair aujourd'hui que des

causes multiples peuvent conduire au syndrome « maladie de Parkinson » : différentes formes monogéniques identifiées, intoxication au MPTP, origine multifactorielle dans la plupart des autres cas. Cette variabilité pourrait être aussi, pour une même étiologie, le fait de facteurs génétiques et environnementaux associés qui modulent l'expression neuropathologique de la maladie et donc de son expression clinique.

À noter enfin, que les processus dégénératifs non spécifiques et les lésions vasculaires associés au vieillissement cérébral jouent un rôle important dans l'expression finale de la maladie [24].

Progression temporo-spatiale des lésions

Une vaste étude neuropathologique menée par un anatomiste allemand, Heiko Braak, a permis de proposer un schéma d'évolution temporo-spatiale des lésions de la maladie de Parkinson. Basé sur les stigmates pathologiques que sont les corps de Lewy, il a proposé progression globalement ascendante en six stades successifs [28]. De façon frappante, les premières lésions encéphaliques de la maladie de Parkinson apparaissent dans le bulbe olfactif et surtout dans le noyau dorsal du vague, bien avant l'atteinte de la substance noire. Le nerf vague innervant la quasi-totalité du tractus digestif, l'hypothèse de l'atteinte inaugurale du système nerveux entérique dans la maladie de Parkinson voit le jour [29].

Le bulbe olfactif et le noyau dorsal du vague étant des structures en contact indirect avec le milieu extérieur, par l'intermédiaire des nerfs olfactifs et du nerf vague, Braak suggère l'implication d'un toxique environnemental neurotrope, inhalé ou ingéré, qui traverse la muqueuse nasale et la barrière épithéliale intestinale. Le noyau dorsal du nerf vague, qui innerve la majeure partie du tube digestif, serait atteint par transport rétrograde, un scénario semblable à celui proposé pour le nouveau variant du prion [30]. L'hypothèse d'une atteinte primitivement entérique est confortée par la présence presque systématique (14/17 cas autopsiés) de corps de Lewy du système nerveux entérique dans les stades les plus précoces de

la maladie de Parkinson, antérieurs à l'atteinte de la substance noire [31]. Les données cliniques et épidémiologiques apportent des arguments supplémentaires en faveur du modèle de Braak, puisque les troubles de l'olfaction [32] et la constipation [33] peuvent constituer des signes précurseurs ou des facteurs de risque de maladie de Parkinson. L'hypothèse de Braak, bien que séduisante, reste très débattue [34].

Mécanismes moléculaires à l'origine de la neurodégénérescence et de la transmission de la pathologie

Les mécanismes moléculaires précis impliqués dans le processus neurodégénératif de la maladie de Parkinson ne sont pas connus mais trois grandes hypothèses sont avancées. Une première met en avant le rôle du dysfonctionnement mitochondrial dans la mort des neurones de la *substantia nigra*. Une autre hypothèse, issue des avancées de la génétique, propose que l'agrégation anormale de l' α -synucléine, joue un rôle-clé dans la dégénérescence neuronale et dans la diffusion du processus pathologique. Enfin, un rôle du système ubiquitine-protéasome impliqué dans la dégradation protéique a été avancé.

Dysfonctionnement du complexe I de la chaîne respiratoire et mort neuronale

L'hypothèse environnementale et toxique de la maladie de Parkinson a eu un regain d'intérêt au début des années quatre-vingt. En Californie, des toxicomanes fabriquant eux-mêmes leur dérivé morphinique ont présenté des syndromes parkinsoniens sévères très proches cliniquement et anatomiquement de la maladie de Parkinson [35]. Le toxique responsable de ces syndromes parkinsoniens a été identifié, il s'agit du MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) qui agit en inhibant le complexe I de la chaîne respiratoire

[35]. Des travaux ultérieurs *post mortem* ont montré une diminution de l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire dans le cerveau des patients parkinsoniens [36].

En dehors de la découverte du MPTP, plusieurs études épidémiologiques ont suggéré que des pesticides ou d'autres toxines environnementales sont impliquées dans la maladie de Parkinson. Le paraquat, un herbicide largement utilisé et très proche structurellement du dérivé actif du MPTP, est aussi un inhibiteur du complexe I de la chaîne respiratoire. Son administration chez la souris, associée à celle d'un fongicide (*manganese ethylenepistithiocarbamate, maneb*), provoque une dégénérescence spécifique de la voie nigrostriatale [37]. La roténone, un autre inhibiteur du complexe I de la chaîne respiratoire, est un insecticide largement employé. Lorsqu'il est injecté par voie intraveineuse ou sous-cutanée à des rats, ceux-ci développent un syndrome parkinsonien qui s'accompagne d'inclusions intraneurales voisines des corps de Lewy [38].

L'ensemble de ces résultats suggère donc très fortement qu'un dysfonctionnement du complexe I de la chaîne respiratoire de la mitochondrie joue un rôle important dans la perte neuronale observée dans la substance noire. Des travaux récents ont montré que d'autres neurones que ceux de la substance noire, en particulier ceux du *locus ceruleus* et du noyau dorsal moteur du vague, sont sensibles à une inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire [39, 40].

α -synucléine, neurodégénérescence et diffusion du processus pathologique

En 1997, le gène codant pour l' α -synucléine a été le premier identifié à l'origine d'une forme familiale de maladie de Parkinson de transmission autosomique dominante [41]. Juste après cette découverte, une équipe de Cambridge a montré que l' α -synucléine était l'un des principaux constituants des corps de Lewy [42]. Depuis, de nombreux travaux se sont intéressés au rôle de l' α -synucléine dans l'initiation et la diffusion de la maladie.

L' α -synucléine est une protéine de 140 acides aminés, essentiellement exprimée dans les neurones. Elle est présente dans les terminaisons synaptiques et au moins 50 % sont liés aux vésicules synaptiques. Sa fonction précise n'est pas connue mais plusieurs travaux ont montré qu'elle était impliquée dans la modulation de la transmission synaptique, dans la synthèse de la dopamine, dans des voies de signalisation intracellulaire essentielles à la survie et à la trophicité neuronale et dans la régulation du transporteur de la dopamine (*voir* [43] pour revue).

Concernant la neurodégénérescence, il est proposé que l' α -synucléine mutée ou produite en excès pourrait acquérir une nouvelle fonction toxique en s'assemblant sous la forme de protofibrilles, puis en fibrilles insolubles de type amyloïde et provoquer une neurodégénérescence. Un des mécanismes à l'origine de la toxicité des protofibrilles serait leur capacité à «perforer» les membranes biologiques, en particulier les vésicules synaptiques (revue dans [44]).

Jusque récemment, l' α -synucléine était considérée comme étant strictement intracellulaire. Toutefois, plusieurs travaux ont montré qu'elle pouvait être sécrétée *in vitro* par des neurones en culture [45, 46] et *in vivo* puisqu'elle est présente dans le plasma et dans le liquide céphalorachidien des patients atteints de maladie de Parkinson [47]. L' α -synucléine sécrétée a une tendance plus marquée à s'agrèger et donc à exhiber une neurotoxicité potentielle [45]. Il a été montré à la fois *in vitro* et *in vivo* qu'une diffusion de neurone à neurone, transsynaptique, de l' α -synucléine est possible [46, 48]. La présence de corps de Lewy dans les neurones greffés de patients parkinsoniens décédés plus de dix ans après la greffe vient renforcer l'hypothèse d'une transmission de neurone à neurone du processus pathologique [49]. Ceci a conduit à proposer que la transmission que la diffusion de la maladie se ferait de proche en proche par un mécanisme de type *prion-like* [50] (figure 3.1). Ce scénario de transmission du processus pathologique de l' α -synucléine est venu renforcer l'hypothèse de Braak, apportant un argument «moléculaire» à la progression temporo-spatiale des lésions (*voir* le paragraphe «Une maladie

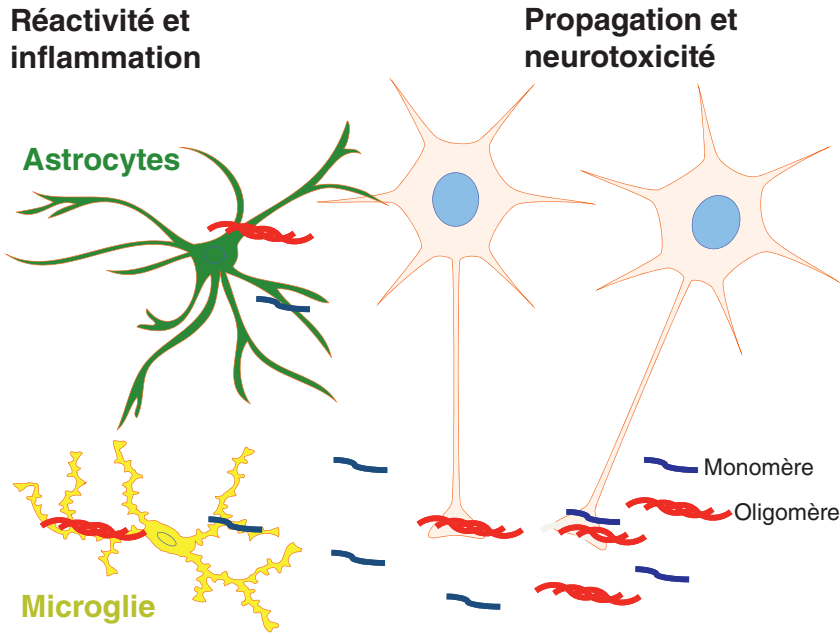


Figure 3.1 Rôle de l'alpha-synucléine dans la diffusion du processus pathologique et dans la réactivité gliale dans la maladie de Parkinson.

L'alpha-synucléine est sécrétée par les neurones dans l'espace intercellulaire sous forme monomérique ou oligomérique. L'alpha-synucléine extracellulaire peut être recaptée par un neurone voisin permettant la diffusion du processus pathologique de proche en proche ou provoquer une activation microgliale et astrocytaire.

plurielle») [50]. Il convient toutefois de noter que le rôle de la diffusion transsynaptique de l'alpha-synucléine dans la progression du processus pathologique est, comme l'hypothèse de Braak, encore débattu [51].

Système ubiquitine-protéasome

En 1998, l'identification d'une mutation faux-sens du gène *UCH-L1* chez deux sujets atteints de maladie de Parkinson au sein d'une même famille a permis d'apporter un premier élément en faveur du rôle du système ubiquitine-protéasome dans cette maladie [52]. L'ubiquitinylation des protéines est un système d'étiquetage des protéines

visant à les marquer pour qu'elles soient ensuite dégradées par le protéasome, chaque protéine à dégrader étant marquée par plusieurs « étiquettes » ubiquitine [53]. Le gène *UCH-L1* code pour une ubiquitine hydrolase essentielle au recyclage des étiquettes d'ubiquitine [52].

La même année, au Japon, le gène codant pour la *parkine*, responsable d'un syndrome parkinsonien juvénile de transmission autosomique récessive [54]. Ce gène est non seulement impliqué dans près de 50 % des cas familiaux transmis suivant un mode autosomique récessif avec un début avant 45 ans mais aussi dans plus de 15 % des cas de maladie de Parkinson « sporadiques » commençant avant 45 ans. De multiples mutations de ce gène ont été rapportées (mutations faux-sens et

non-sens, délétions, etc.) sans qu'une corrélation phénotype-génotype ait pu être clairement établie [55]. La fonction de la *parkine* a été révélée en 2000 : il s'agit d'une E3 ubiquitine-ligase [56], une enzyme capable de fixer les « étiquettes » ubiquitines sur les protéines à dégrader. Une dizaine de substrats de la *parkine* a été identifié à présent et il est proposé que l'absence de dégradation de ces protéines cibles de la *parkine* par le système ubiquitine-protéasome soit à l'origine de l'accumulation de protéines délétères pour les neurones [55]. L'atteinte du système ubiquitine-protéasome n'est pas limitée aux formes familiales de maladie de Parkinson avec mutations sur les gènes *parkine* et *UCH-L1* puisque l'activité du système ubiquitine-protéasome est aussi diminuée dans la substance noire de patients atteints de maladie de Parkinson « sporadique » (revue dans [57]).

Conclusions : conséquences en pratique clinique

Le caractère pluriel de la maladie explique la variabilité des tableaux cliniques observés et de leur évolution. Le point important est que seul le cœur dopaminergique de la maladie est accessible aux traitements actuels, qu'ils soient médicamenteux ou neurochirurgicaux. Les symptômes secondaires aux lésions non dopaminergiques constituent aujourd'hui une impasse thérapeutique. Le

pronostic fonctionnel d'un patient est donc largement fondé sur le développement plus ou moins précoce de ce type de lésions.

La progression lésionnelle de la maladie avec en particulier le développement d'une synucléopathie extra-cérébrale initiale, au moins chez certains patients, explique que des symptômes non moteurs (anosmie, troubles du comportement en sommeil paradoxal, constipation) puissent précéder de plusieurs années la survenue de la symptomatologie parkinsonienne motrice [58]. La meilleure connaissance de cette phase, qualifiée de « prémotrice », de la maladie pourrait s'avérer utile dès lors que des traitements neuroprotecteurs efficaces seront disponibles.

De nombreuses inconnues persistent sur les mécanismes pathogéniques intimes. Ceux qui sont à l'origine des lésions dopaminergiques, mais aussi ceux qui expliquent l'hétérogénéité lésionnelle non dopaminergique et la diffusion des lésions. La recherche doit clairement se porter sur ces aspects pour espérer le développement de traitements susceptibles d'agir sur le processus dégénératif et donc la progression de la maladie.

Références

- [1] Hornykiewicz O, Hitztenberger G, Zellner H. Experimental-pharmacological and clinical studies on a new spasmolytic "Spadon" (test name P 201-1). *Wien Klin Wochenschr* 1963; 75 : 189–92, passim.
- [2] Cotzias GC, Pappavasiliou PS, Gellene R. Modification of parkinsonism-chronic treatment with L-DOPA. *The New England Journal of Medicine* 1969; 280 : 337–45.
- [3] Lynd-Balta E, Haber SN. Primate striatonigral projections : A comparison of the sensorimotor-related striatum and the ventral striatum. *The Journal of Comparative Neurology* 1994; 345 : 562–78.
- [4] Hirsch E, Graybiel AM, Agid YA. Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature* 1988; 334 : 345–8.
- [5] Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. I. Nigrosomes and the nigral matrix, a compartmental organization based on calbindin D(28 K) immunohistochemistry. *Brain* 1999; 122(Pt 8) : 1421–36.
- [6] Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain* 1999; 122(Pt 8) : 1437–48.
- [7] 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. *The New England Journal of Medicine* 1988; 318 : 876–80.
- [8] 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. *Archives of Neurology* 1990; 47 : 1290–8.
- [9] Vidailhet M, Bonnet A-M, Marconi R, Gouider-Khouja N, Agid Y. Do parkinsonian symptoms and levodopa-induced dyskinesias start in the foot? *Neurology* 1994; 44 : 1613–6.
- [10] Crutcher MD, DeLong MR. Single cell studies of the primate putamen. II. Relations to direction of movement and pattern of muscular activity. *Exp Brain Res* 1984; 53 : 244–58.
- [11] Hirsch EC, Mouatt A, Faucheux B, Bonnet A-M, Javoy-Agud F, Graybiel A-M, et al. Dopamine, tremor, and Parkinson's disease. *Lancet* 1992; 340 : 125–6.
- [12] Rinne JO, Rummukainen J, Paljärvi L, Rinne UK. Dementia in Parkinson's disease is related to neuronal loss in the medial substantia nigra. *Annals of Neurology* 1989; 26 : 47–50.
- [13] Scatton B, Dennis T, L'Heureux R, Monfort J-C, Duyckaerts C, Javoy-Agud F. Degeneration of noradrenergic and serotonergic but not dopaminergic neurones in the lumbar spinal cord of parkinsonian patients. *Brain Research* 1986; 380 : 181–5.
- [14] Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31 : 2473–5.
- [15] Pieri V, Diederich NJ, Raman R, Goetz CG. Decreased color discrimination and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2000; 172 : 7–11.
- [16] Gaspar P, Duyckaerts C, Alvarez C, Javoy-Agud F, Berger B. Alterations of dopaminergic and noradrenergic innervations in motor cortex in Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 1991; 30 : 365–74.
- [17] Del Tredici K, Braak H. Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2013; 84 : 774–83.
- [18] 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. *Archives of Neurology* 2003; 60 : 337–41.
- [19] Hirsch EC, Graybiel AM, Duyckaerts C, Javoy-Agud F. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84 : 5976–80.
- [20] Boeve BF, Silber MH, Parisi JE, Dickson DW, Ferman TJ, Benarroch EE, et al. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology* 2003; 61 : 40–5.
- [21] 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 : 73–6.
- [22] McCance-Katz E.F., Marek K.L., Price L.H. « Serotonergic dysfunction in depression associated with Parkinson's disease », *Neurology*, 42, 192, p. 1813–1814.
- [23] Rampello L, Chiechio S, Raffaele R, Vecchio I, Nicoletti F. The SSRI, citalopram, improves bradykinesia in patients with Parkinson's disease treated with L-dopa. *Clinical Neuropharmacology* 2002; 25 : 21–4.
- [24] Paulus W, Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 1991; 50 : 743–55.
- [25] Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, Ewbank D, Schmidt ML, Lee VM, et al. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54 : 1916–21.
- [26] Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease : Diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurology* 2012; 11 : 697–707.
- [27] Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White III CL, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathologica* 2009; 119 : 689–702.
- [28] 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. *Neurobiology of Aging* 2003; 24 : 197–211.

- [29] Braak H, Rub U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease : Possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm* 2003; 110 : 517–36.
- [30] Haik S, Faucheux BA, Hauw JJ. Brain targeting through the autonomous nervous system : Lessons from prion diseases. *Trends Mol Med* 2004; 10 : 107–12.
- [31] Bloch A, Probst A, Bissig H, Adams H, Tolnay M. Alpha-synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2006; 32 : 284–95.
- [32] Ponsen MM, Stoffers D, Booiij J, van Eck-Smit BL, Wolters E, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 2004; 56 : 173–81.
- [33] 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.
- [34] Jellinger KA. A critical evaluation of current staging of alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Biochimica et Biophysica Acta* 2008.
- [35] Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science (New York)* 1983; 219 : 979–80.
- [36] Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Clark JB, Jenner P, Marsden CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1990; 54 : 823–7.
- [37] Thiruchelvam M, Richfield EK, Baggs RB, Tank AW, Cory-Slechta DA. The nigrostriatal dopaminergic system as a preferential target of repeated exposures to combined paraquat and maneb : Implications for Parkinson's disease. *J Neurosci* 2000; 20 : 9207–14.
- [38] Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nature Neuroscience* 2000; 3 : 1301–6.
- [39] Sanchez-Padilla J, Guzman JN, Ilijic E, Kondapalli J, Galtieri DJ, Yang B, et al. Mitochondrial oxidant stress in locus coeruleus is regulated by activity and nitric oxide synthase. *Nature Neuroscience* 2014.
- [40] Goldberg JA, Guzman JN, Estep CM, Ilijic E, Kondapalli J, Sanchez-Padilla J, et al. Calcium entry induces mitochondrial oxidant stress in vagal neurons at risk in Parkinson's disease. *Nature Neuroscience* 2012; 15 : 1414–21.
- [41] Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science (New York)* 1997; 276 : 2045–7.
- [42] Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388 : 839–40.
- [43] Norris EH, Giasson BI, Lee VM-Y. Alpha-synuclein : Normal function and role in neurodegenerative diseases. *Curr Top Dev Biol* 2004; 60 : 17–54.
- [44] Waxman EA, Giasson BI. Molecular mechanisms of alpha-synuclein neurodegeneration. *Biochimica et Biophysica Acta* 2009; 1792 : 616–24.
- [45] Emmanouilidou E, Melachroinou K, Roumeliotis T, Garbis SD, Ntzoumi M, Margaritis LH, et al. Cell-produced alpha-synuclein is secreted in a calcium-dependent manner by exosomes and impacts neuronal ». *J Neurosci* 2010; 30 : 6838–51.
- [46] Hansen C, Angot E, Bergström AL, Steiner JA, Pieri L, Paul G, et al. Alpha-synuclein propagates from mouse brain to grafted dopaminergic neurons and seeds aggregation in cultures human cells. *The Journal of Clinical Investigation* 2011; 121 : 715–25.
- [47] El-Agnaf OM, Salem SA, Paleologou KE, Cooper LJ, Fullwood NJ, Gibson MJ, et al. Alpha-synuclein implicated in Parkinson's disease is present in extracellular fluids, including human plasma. *Faseb J* 2003; 17 : 1945–7.
- [48] Desplats P, Lee HJ, Bae EJ, Patrick C, Rockenstein E, Crews L, et al. Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 : 13010–5.
- [49] Li JY, Englund E, Holton JL, Soulet D, Hagell P, Lees AJ, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nature Medicine* 2008; 14 : 501–3.
- [50] Angot E, Steiner JA, Hansen C, Li JY, Brundin P. Are synucleinopathies prion-like disorders? *Lancet Neurology* 2010; 9 : 1128–38.
- [51] Visanji NP, Brooks PL, Hazrati L-N, Lang AE. The prion hypothesis in Parkinson's disease : Braak to the future. *Acta Neuropathol Commun* 2013; 1 : 2.
- [52] Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E, et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998; 395 : 451–2.
- [53] Layfield R, Lowe J, Bedford L. The ubiquitin-proteasome system and neurodegenerative disorders. *Essays Biochem* 2005; 41 : 157–71.
- [54] Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998; 392 : 605–8.
- [55] Imai Y, Takahashi R. How do Parkin mutations result in neurodegeneration? *Current Opinion in Neurobiology* 2004; 14 : 384–9.
- [56] Shimura H, Hattori N, Kubo SI, Mizuno Y, Asakawa S, Minoshima S, et al. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet* 2000; 25 : 302–5.
- [57] Olanow CW, McNaught KS. Ubiquitin-proteasome system and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21 : 1806–23.
- [58] Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE. When does Parkinson disease start? *Archives of Neurology* 2010; 67 : 798–801.

Chapitre 4

Aspects génétiques¹

Mathieu Anheim^a, Ebba Lohmann^b, Alexandra Dürr^c

^a Service de neurologie, CHU de Strasbourg, hôpital Civil de Strasbourg.

^b Université d'Istanbul, Faculté de médecine (Çapa), département de neurologie, Çapa, Istanbul, Turquie.

^c Département de génétique et cytogénétique, UMR S975, Centre de recherche institut du cerveau et de la moelle, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

Le caractère génétique de la maladie de Parkinson a été suggéré il y a plus d'un siècle par Gowers, qui stipulait que 15 % de ses patients présentaient une histoire familiale de maladie de Parkinson. Pourtant, des antécédents familiaux de maladie de Parkinson constituent encore un critère d'exclusion de la maladie selon les critères de la Brain Bank. Il existe par conséquent une opposition entre d'une part, ce qui est appelé la maladie de Parkinson idiopathique (mais dont le caractère idiopathique se réduit comme peau de chagrin à la découverte de chaque nouveau gène responsable de maladie de Parkinson), et d'autre part, l'explosion des connaissances durant les vingt dernières années concernant les aspects moléculaires des formes génétiques de maladie de Parkinson, qui suggèrent qu'il existe en fait non pas une maladie mais des maladies de Parkinson. La prise en compte des aspects génétiques devrait permettre non seulement de mieux prendre en charge les patients parkinsoniens (conseil génétique, pronostic, indications thérapeutiques, pharmacogénétique), mais encore de mieux comprendre, et finalement peut-être un jour de mieux traiter, cette pathologie.

Agrégation familiale

De nombreux travaux au cours des dernières décennies ont porté sur l'estimation de la fréquence des cas familiaux de la maladie de Parkinson, en

partant de cas index examinés. Bien que toutes ces études puissent faire l'objet de critiques méthodologiques concernant notamment la représentativité de l'échantillon au sein de la population générale et l'exactitude du diagnostic chez les ascendants et les collatéraux non examinés, elles ont apporté des informations intéressantes. Les études de prévalence des formes familiales de la maladie de Parkinson en population font état de 6 à 21 % de patients parkinsoniens présentant une atteinte similaire chez au moins un autre membre de la famille, alors que les études basées sur des séries cliniques rapportent des fréquences pouvant atteindre 33 % [1]. Les analyses cas-témoins démontrent que le risque relatif des apparentés au premier degré des patients parkinsoniens est de 1,3 à 10 fois supérieur à celui des apparentés témoins. Cependant, le risque relatif peut aussi être causé par d'autres facteurs, environnementaux par exemple, dans la mesure où les membres d'une même famille ont plus de chances de partager le même environnement que deux témoins. En effet, des études montrent que des facteurs génétiques et environnementaux pourraient contribuer de concert au développement de la maladie de Parkinson.

1 Ce chapitre a été rédigé pour la première édition par Ebba Lohmann et Alexandra Dürr. Pour cette seconde édition, les ajouts, mises à jour et corrections ont été apportés par Matthieu Anheim.

Étude des jumeaux

La contribution des facteurs génétiques dans la survenue de la maladie de Parkinson peut être estimée par l'étude des taux de concordance entre jumeaux monozygotes et dizygotes. La transmission mendélienne d'un trait génétique autosomique dominant au sein d'une famille conduit à un taux de concordance de 100 % chez les jumeaux monozygotes et de 50 % chez les dizygotes, à condition toutefois que ce trait ait une pénétrance totale et qu'il n'y ait aucune influence de l'environnement, ce qui est rarement le cas en pratique. Dans le cas d'une transmission autosomique récessive, le taux de concordance est de 25 % chez les jumeaux dizygotes. La première étude de jumeaux atteints de maladie de Parkinson n'était pas en faveur d'une participation de facteurs génétiques, car le taux de concordance pour la maladie était faible, de l'ordre de 5,6 %, et similaire pour les jumeaux mono- et dizygotes [2]. Cependant, un tel chiffre pouvait s'expliquer par deux principaux éléments : la difficulté d'établir un diagnostic clinique certain de la maladie de Parkinson et la grande variabilité dans l'âge de début de maladie. En effet, le délai d'apparition des symptômes entre deux frères jumeaux peut varier de plus de vingt ans, ce qui suggère d'une part, une pénétrance incomplète, et d'autre part, un probable rôle de l'environnement ou de facteurs épigénétiques. Plus récemment, Tanner et al. [3] ont montré une concordance de 100 % chez les jumeaux monozygotes et de 16 % chez les dizygotes, en incluant exclusivement des patients avec un âge de début de la maladie inférieur à 50 ans. Ce résultat démontrait pour la première fois l'implication d'un facteur génétique dans le développement d'une forme précoce de la maladie. L'émergence du PET à la fluoro-dopa a permis de définir des phénotypes subcliniques et d'établir des concordances significatives entre jumeaux monozygotes. Ainsi, Burn et al. [4] ont montré une diminution de la capture striatale de ce traceur chez 45 % des jumeaux monozygotes et 25 % des jumeaux dizygotes. La poursuite de ce travail sur une plus grande cohorte révèle des taux de concordance respectifs de 55 et 18 %, et ce quel que soit l'âge de début de la maladie. Néanmoins, la concordance inférieure à 100 %

chez les jumeaux monozygotes avec une maladie de Parkinson à début tardif montre que les facteurs génétiques n'expliquent pas à eux seuls la maladie, et qu'il s'agit probablement d'une affection multifactorielle (rôle de l'environnement, de l'épigénétique, voire de gènes modificateurs).

Modes de transmission

Plusieurs analyses de ségrégation ont été entreprises afin de vérifier l'implication potentielle des facteurs génétiques et environnementaux dans la survenue de la maladie de Parkinson. L'analyse de nombreux paramètres (*sex ratio*, taux d'apparentés atteints, taux de transmission paternelle et maternelle) au sein de grandes séries de patients a permis d'explorer les différents modèles de transmission, autosomique dominant ou récessif, lié à l'X, ou mitochondrial. Le plus souvent, un modèle de transmission autosomique dominant avec pénétrance réduite a été proposé. Mais des études plus récentes indiquent qu'un modèle multifactoriel serait plus adapté [5]. De même, il est bien établi qu'il existe des formes autosomiques récessives authentiques de maladie de Parkinson. Il n'y aurait finalement pas une composante génétique majeure responsable de la maladie de Parkinson idiopathique, mais plutôt une interaction entre probablement plusieurs facteurs génétiques et environnementaux, chacun responsable d'un effet mineur ou plus important. De surcroît, il n'existe vraisemblablement pas une maladie de Parkinson mais bien des maladies de Parkinson, et la place de la forme dite « idiopathique » devient de plus en plus réduite à mesure que sont identifiés de nouveaux gènes responsables ou facteurs de risque génétique.

Plusieurs familles dans lesquelles la maladie de Parkinson apparaissait selon un mode mendélien ont été rapportées, mais ces formes familiales multi-générationnelles restent rares. Néanmoins, des progrès dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie de Parkinson ont été faits grâce à l'identification et à la caractérisation des gènes responsables des formes familiales de cette affection. Dans ce chapitre, nous envisagerons principalement les formes de maladie de Parkinson dites « typiques » (et non pas toutes les nombreuses maladies complexes dans lesquelles un

syndrome parkinsonien peut être rencontré, comme les ataxies héréditaires ou les dystonies), même si dans la classification PARK, certaines entités ne correspondent pas à une maladie de Parkinson selon les critères de la Brain Bank. L'avènement des nouvelles stratégies de séquençage à haut débit permet de trouver régulièrement de nouveaux gènes responsables de maladie de Parkinson, de sorte que toute énumération des gènes connus devient très vite caduque. Une vingtaine de loci liés à des formes monogéniques de la maladie de Parkinson ont été identifiés (tableau 4.1.) et plus de dix gènes sont associés (mais parfois de façon encore controversée) à la

maladie, qui codent pour l' α -synucléine, *LRRK2*, *UCHL1*, *GIGYF2*, *Omi/Htra2*, *FBX07*, *VPS35*, *EIF4G1*, *GBA*, *DNAJC6*, *DNAJC13*, *SYNJ1*, la *parkine*, *PINK1*, *DJ1*, *ATP13A2* et *PLA2G6*. Que sait-on de ces formes monogéniques ?

Formes autosomiques dominantes

α -synucléine (PARK1 et 4)

Il s'agit du premier gène identifié comme responsable d'une forme de maladie de Parkinson transmise selon un mode autosomique dominant.

Tableau 4.1. Loci et gènes impliqués dans la maladie de Parkinson.

Locus	Gène	Transmission	Âge moyen de début	Phénotype
Formes autosomiques dominantes				
	DNAJC13	AD		MP
PARK1/PARK4 4q21	α -synucléine	AD	30–40	MP, démence, corps de Lewy
PARK8 12p12	LRRK2	AD	60	MP, parfois des corps de Lewy
PARK15 22q12-13	FBX07	AR	20	MP, syndrome pyramidal
Formes autosomiques récessives				
PARK2 6q25-27	Parkine	AR	20–40	MP, parfois avec corps de Lewy excellente dosensibilité
PARK6 1p35-36	PINK1	AR	30–40	MP, avec corps de Lewy
PARK7 1p36	DJ1	AR	30–40	MP
PARK9 1p36	ATP13A2	AR	20–40	Parkinsonisme, spasticité, démence, troubles oculomoteurs
PARK14 22q13.1	PLA2G6	AR	ND	MP, dystonie
PARK17 16q11	VPS35	AD		MP
PARK19 1p31	DNAJC6	AR		Parkinsonisme, retard mental, déclin cognitif, dystonie
PARK20 21q22	SYNJ1	AR		Parkinsonisme et trouble de l'adaptation posturale précoces
Loci et gènes dont la pertinence reste à élucider				
PARK3 2p13	ND	AD	60	MP, corps de Lewy
PARK5 4p14	UCHL1	AD	50	MP
PARK10 1p32	ND	ND	50–60	MP
PARK11 2q36-q37	GIGYF2	AD	Tardif	
PARK12 xQ	ND	ND	Tardif	
PARK13 2p13	Omi/HTRA2	ND	Tardif	
PARK16 1q32	ND	AD	ND	
PARK18 3q27	EIF4G1	AD		MP

AD : transmission autosomique dominante ; AR : transmission autosomique récessive ; ND : non déterminé ; MP : maladie de Parkinson.

Le gène de l' α -synucléine est composé de 6 exons et code une protéine de 140 acides aminés. En 1997, une mutation ponctuelle faux-sens fut identifiée dans ce gène (A53T) dans quelques familles [6, 7]. Une autre mutation (A30P) fut ensuite détectée dans une autre famille [8], de même que la mutation E46K [9], mais l'absence de mutation dans de nombreux autres cas familiaux ou isolés indique que le gène de l' α -synucléine n'est que rarement impliqué dans la maladie de Parkinson (seulement 2 % des maladies de Parkinson autosomiques dominantes). Plus récemment, de nouvelles mutations faux-sens ont été identifiées tel que G51D (responsable d'un tableau pyramido-parkinsonien) [10] et H50Q [11]. Une triplification, puis une duplication de la région chromosomique contenant le gène SNCA ont été identifiées dans les formes familiales [12–14]. Les fonctions de l' α -synucléine sont imparfaitement connues. De localisation présynaptique, elle semble jouer un rôle dans la production, le stockage et la recapture de la dopamine. L'expression de l' α -synucléine mutée se montre sélectivement toxique pour les neurones dopaminergiques dans certains modèles animaux. La pénétrance des multiplications de SNCA reste incomplète, puisque des porteurs asymptomatiques, ayant un âge nettement plus élevé que l'âge de début de la maladie des probands, et avec un PET à la fluoro-dopa normal ont été rapportés. Les duplications de SNCA peuvent donc être rarement trouvées dans des cas sporadiques de maladie de Parkinson. Un cas a été rapporté avec un réarrangement de novo.

Certains polymorphismes modulant l'expression de SNCA sont associés à une augmentation du risque de développer la maladie de Parkinson [15], comme la répétition NACP-Rep1 dans la région du promoteur de l' α -synucléine [16].

La découverte de mutations de l' α -synucléine dans des familles de maladie de Parkinson s'est révélée fondamentale. En effet, elle a permis de faire un lien entre l'anatomopathologie et la génétique puisque le corps de Lewy, anomalie anatomopathologique cruciale de la maladie de Parkinson [17], contient précisément de l' α -synucléine, qui est mutée dans ces formes familiales, mais également de relier le sporadique et le familial puisque le sporadique est caractérisé par la

présence de ces corps de Lewy contenant de l' α -synucléine à l'autopsie alors que les formes familiales sont l'objet de mutations dans l' α -synucléine. Enfin, cette découverte permet d'envisager sous une lumière différente les synucléinopathies, puisque selon le type de mutation de l' α -synucléine, le phénotype clinique pourra être soit une maladie de Parkinson dite « typique », soit une démence à corps de Lewy, soit un tableau évoquant une atrophie multi-systématisée, qui sont autant de synucléinopathies. En effet, il est possible de proposer de façon schématique les corrélations génotype-phénotype suivantes concernant les mutations de l' α -synucléine : les duplications sont principalement responsables d'un tableau évoquant une maladie de Parkinson typique, les mutations faux-sens peuvent être à l'origine d'un tableau rappelant une atrophie multi-systématisée de type parkinsonienne ou une démence à corps de Lewy de début précoce (vers 45 ans) ou un syndrome pyramido-parkinsonien, et les triplifications sous-tendent plutôt une démence à corps de Lewy précoce (vers 45 ans) autosomique dominante.

LRRK2 (PARK8)

La découverte récente du gène *LRRK2* (*leucine-rich repeat kinase 2*) [18, 19], qui code la dardarine, a révolutionné la génétique de la maladie de Parkinson puisqu'elle explique, selon les études, jusqu'à 10 % des cas familiaux avec transmission autosomique dominante et jusqu'à 3 % des cas isolés de la maladie de Parkinson. Une cinquantaine de variations de ce gène sont décrites à ce jour, mais la pathogénicité n'est pas confirmée pour un nombre important d'entre eux. Seules sept mutations semblent avoir un effet pathogène confirmé ; elles se trouvent dans les régions fonctionnellement très importantes du gène. La protéine LRRK2 appartient à la famille des ROCO, qui sont des Ras-GTPases comprenant de multiples domaines hautement conservés à travers les espèces. Cette protéine est remarquable par la dualité de ses fonctions, car c'est à la fois une GTPase par son domaine Roc (*Ras of complex proteins*) et une kinase par son domaine MAPKKK (*mitogen-activated protein kinases*), ce qui suggère un rôle de cette protéine dans une ou plusieurs voies de signalisation intracellulaire.

La mutation la plus importante, G2019S, est localisée dans l'exon 41 du gène *LRRK2*, dont la taille est de 144 kb avec 51 exons codants. Cette mutation a été initialement associée à 6 à 7 % des formes familiales de la maladie de Parkinson d'origine européenne et à 2 % des cas apparemment isolés. Depuis, de nombreuses études montrent que la fréquence de la mutation G2019S varie considérablement selon l'origine géographique et ethnique des populations étudiées. Très rare en Asie (<0,1 %), en Afrique du Sud et dans quelques pays européens (Pologne, Grèce et Allemagne), elle est très fréquente en Afrique du Nord où elle atteint 40 % des formes familiales et 30 % des formes sporadiques de maladie de Parkinson [20]. La mutation G2019S joue un rôle important non seulement en Afrique du Nord, mais aussi chez des patients d'origine juive ashkénaze. Une étude rapporte une fréquence élevée de la mutation G2019S chez des parkinsoniens américains d'origine juive ashkénaze : 30 % chez des cas familiaux et 15 % chez des cas isolés, contre 1 % chez des témoins appariés sur l'origine ethnique. Un effet fondateur unique a été décrit pour la plupart des Européens et tous les Africains du Nord et Juifs ashkénazes ; en outre, deux haplotypes distincts de G2019S *LRRK2* ont été trouvés dans une petite proportion de familles européennes [21] et chez les patients japonais [22].

Le tableau clinique lié à la mutation G2019S de *LRRK2* est tout à fait superposable à la maladie de Parkinson typique. Aussi remarquable est la pénétrance très réduite de la maladie de Parkinson parmi les porteurs de la mutation G2019S de *LRRK2*, puisque celle-ci va, selon les études, de 30 % à 70 % à l'âge de 75 ans. C'est un message rassurant à donner à un apparenté à risque d'un porteur de cette mutation lors d'un conseil génétique, mais qui rend tout diagnostic présymptomatique très hasardeux et donc encore déconseillé dans la mesure où il n'est pas possible à ce jour de prédire si la maladie va apparaître, ni de la prévenir au moyen d'un traitement neuroprotecteur.

En revanche, l'ensemble de ces résultats suggère que, même en l'absence d'une histoire familiale, du fait d'une pénétrance faible [23], une proportion élevée de cas isolés de maladie de Parkinson

résulte d'une mutation dominante du gène *LRRK2*. En pratique – c'est-à-dire en dehors du cadre de la recherche –, il est recommandé de proposer la recherche de la mutation G2019S de *LRRK2* en cas d'histoire familiale dominante de maladie de Parkinson, et/ou si l'individu atteint est d'origine nord-africaine ou juive ashkénaze.

VPS35

Des mutations ont été mises en évidence dans le gène *VPS35* codant la *vacuolar protein sorting 35* chez des patients atteints de maladie de Parkinson autosomiques dominantes (mais avec une pénétrance incomplète), avec un début parfois un peu plus précoce que dans les formes dites « idiopathiques ». Cette protéine est impliquée dans le transport rétrograde entre l'endosome et l'appareil de Golgi [24].

EIF4G1

Des mutations dans *EIF4G1* ont été décrites dans des familles de maladie de Parkinson autosomiques dominantes, avec pénétrance incomplète. Ces formes semblent cependant très rares, et certains auteurs remettent même en question sa responsabilité dans la maladie de Parkinson, le considérant au mieux comme un facteur de risque, voire comme non relié à la maladie de Parkinson (il s'agirait alors seulement de variants bénins rares). *EIF4G1* code l'un des composants d'un complexe d'initiation de la traduction appelé eIF4F [25, 26].

DNAJC13

Le gène *DNAJC13* a été récemment impliqué dans la survenue d'une maladie de Parkinson de transmission autosomique dominante. À la faveur de ces mutations, la protéine DNAJC13 n'est plus capable d'assurer sa fonction de régulation de la dynamique de constitution de la clathrine dans les endosomes précoces, et il s'ensuit une anomalie du transport endosomal. La protéine DNAJC13 a été retrouvée dans les corps de Lewy [27].

Formes autosomiques récessives

Parkine (PARK2)

Plusieurs familles avec un syndrome parkinsonien de début particulièrement précoce, transmis selon le mode autosomique récessif et caractérisé par une dégénérescence de la substance noire sans corps de Lewy à l'examen anatomopathologique du cerveau, ont été décrites au Japon. Dans ces familles, une étude de liaison génétique a conduit à cartographier sur le bras long du chromosome 6 un locus appelé PARK2 [28], puis à identifier le gène responsable appelé *parkine*. Ce gène exprimé d'une façon ubiquitaire code une protéine de 465 acides aminés qui a un rôle de E3-ubiquitine ligase, qui s'exerce sur différents substrats dont l'un est une forme O-glycosylée d' α -synucléine. Cette observation importante suggère un lien entre l'absence de corps de Lewy dans les cas parkine où l' α -synucléine ne serait pas ubiquitinylée et la maladie de Parkinson idiopathique, où les corps de Lewy sont formés d' α -synucléine ubiquitinylée. En effet, la plupart des observations anatomopathologiques de maladie de Parkinson liées à des mutations de la parkine font état d'une dénervation dopaminergique nigro-striatale en l'absence de corps de Lewy et de neurites de Lewy alors même que le phénotype clinique est celui d'une maladie de Parkinson, suggérant qu'il n'existe non pas une maladie de Parkinson mais bien des maladies de Parkinson. La parkine, comme la plupart des protéines impliquées dans les formes récessives de maladie de Parkinson, est également impliquée dans le fonctionnement mitochondrial, de concert avec Pink1, de même que Pink1 interagit avec DJ1 et HTRA2 au niveau mitochondrial [29].

Cette forme génétique de maladie de Parkinson est retrouvée sur les cinq continents, avec une grande variété des mutations (réarrangements d'exons ou mutations ponctuelles) dans le gène de la parkine. Ce gène est responsable de près de 50 % des formes autosomiques récessives (plusieurs individus atteints dans la fratrie alors que les parents sont sains) avec un début avant 45 ans et 15 % des cas isolés avec un début avant l'âge de

45 ans. Dans certaines familles, une hérédité autosomique dominante ou une pseudo-dominance a été suggérée et le fait d'être porteur d'une mutation à l'état hétérozygote pourrait constituer un facteur de risque de développer une forme typique de maladie de Parkinson. La diversité des mutations du gène *parkine* rend le diagnostic moléculaire complexe et nécessite l'utilisation de plusieurs techniques qui compliquent son application en routine.

La maladie de Parkinson liée à des mutations du gène de la parkine débute en général précocement, le plus souvent avant 40 ans et volontiers avant 30 ans, mais des âges de début compris entre l'enfance et près de 70 ans ont été décrits. La maladie débute souvent par une dystonie, notamment aux membres inférieurs. Les symptômes sont moins asymétriques que dans la maladie de Parkinson typique, et il existe une excellente dopasensibilité au prix de la survenue très précoce, parfois après quelques jours ou semaines, de dyskinesies qui peuvent devenir très invalidantes. Il est par conséquent extrêmement important de donner la dose minimale permettant un bon déblocage moteur et de fragmenter précocement le traitement. De même, comme il s'agit de sujets jeunes, un agoniste dopaminergique sera souvent employé, justifiant de s'assurer que des troubles du contrôle des impulsions n'apparaissent pas. Il a été montré que ces patients peuvent bénéficier d'une stimulation chronique à haute fréquence des noyaux gris centraux en cas de fluctuations motrices et de dyskinesies invalidantes. Un autre élément phénotypique intéressant est la très lente évolution de la symptomatologie (alors qu'il existe pourtant une profonde déplétion neuronale dopaminergique nigro-striatale) et les fonctions cognitives très longtemps préservées.

Pink1 (PARK6)

Le locus PARK, situé en 1p35-p36 [30] abrite le gène *Pink1* (*PTEN-induced kinase 1*) responsable d'une forme de transmission autosomique récessive de maladie de Parkinson [30]. Le gène donne naissance à une protéine ubiquitaire de 581 acides aminés, localisée dans la mitochondrie et dont les mutations modifient l'activité kinase. Le dysfonc-

tionnement mitochondrial ainsi suggéré a été mis en évidence dans les modèles animaux de drosophiles [31] mais une perte des neurones dopaminergique a aussi été mise en évidence [32]. Les similitudes entre les protéines PINK1 et parkine suggèrent qu'elles interviendraient dans la même voie assurant l'intégrité et la protection mitochondriales des neurones dopaminergiques. PINK1 semble agir en amont de la parkine car la surexpression de la parkine peut compenser des effets délétères liés à l'absence de PINK1 alors que l'inverse n'est pas vrai [31].

Il s'agit aussi d'une forme de début précoce (<50 ans) de maladie de Parkinson mais qui semble environ dix fois plus rare que les formes liées à la parkine. L'évolution est lente, la sensibilité à la lévodopa très bonne. Une dizaine de mutations ponctuelles homozygotes ou hétérozygotes composites et un réarrangement exonique du gène ont été détectés dans des populations d'origines géographiques différentes, incluant l'Europe, l'Asie et l'Amérique du Nord.

DJ-1 (PARK7)

Plus récemment, une délétion génomique et une mutation ponctuelle (L166P) du gène *DJ-1* ont été identifiées à l'origine d'une maladie de Parkinson de transmission autosomique récessive et de début précoce dans des familles hollandaises et italiennes [33]. Par la suite, très peu de cas ont été rapportés [34].

Les mutations à l'état hétérozygote simple pourraient prédisposer au développement de la maladie de Parkinson et certains polymorphismes pourraient moduler le risque de développer la maladie chez la femme. Le phénotype clinique de ces patients ressemble à une maladie de Parkinson de début précoce (vers 45 ans), avec une évolution lente de la maladie et une très bonne réponse à la lévodopa. Il apparaît par conséquent assez proche du phénotype observé chez les patients porteurs de mutations de la parkine même s'il est nettement plus rare. Le gène *DJ-1* est composé de 7 exons et code une protéine ubiquitaire de 189 acides aminés qui interviendrait dans la réponse au stress, avec un rôle une fois de plus tourné autour de la mitochondrie.

ATP13A2 (PARK9)

Les mutations du gène *ATP13A2* du locus PARK 9 sur le chromosome 1p36 ont été mises en évidence dans des familles de Jordanie et du Chili présentant un syndrome de Kufor-Rakeb (SKR) de transmission autosomique récessive [35]. Le SKR est une forme autosomique récessive de syndrome parkinsonien de début précoce, associé à un syndrome pyramidal, une démence et une paralysie de la verticalité du regard. Récemment, des mutations différentes ont été décrites chez des patients d'origine italienne et brésilienne avec un phénotype évoquant davantage une authentique maladie de Parkinson [36, 37]. *ATP13A2* code pour une *lysosomal P-type ATPase*, constituée de 1180 acides aminés et 10 domaines transmembranaires. Puisque le mécanisme de dégradation lysosomale initie la macroautophagie des agrégats de SNCA, le dysfonctionnement lysosomal causé par des mutations de *ATP13A2* pourrait contribuer à la pathophysiologie du syndrome parkinsonien dans le SKR.

SYNJ1 (PARK20)

Il a été très récemment montré que des mutations dans le gène *SYNJ1* codant la *synaptojanin 1* est responsable de syndromes parkinsoniens peu dopa-sensibles, avec dénervation dopaminergique, de début précoce, se transmettant sur le mode autosomique récessif, et variablement associé à une dystonie et à un retard mental et/ou une détérioration cognitive. La synaptojanin 1 est impliquée dans le recyclage post-endocytique des vésicules synaptiques [38, 39].

DNAJC6

Tout aussi récemment, des mutations dans le gène *DNAJC6*, codant l'auxiline, ont été mises en évidence dans des formes autosomiques récessives de syndromes parkinsoniens juvéniles, akinéto-rigides et tremblants, avec un début particulièrement précoce (entre 7 et 11 ans dans la première série publiée) et responsables de troubles de l'adaptation posturale sévères confinant les

patients au fauteuil roulant entre 13 et 18 ans. De façon intéressante, l'auxiline est une co-chaperone impliquée dans le recyclage de la clathrine au niveau des vésicules synaptiques [40].

Il est intéressant de constater qu'à la faveur de l'identification de gènes récents (*VPS35*, *DNAJC6*, *DNAJC13*, *SYNJ1*), une voie physiopathologique fonctionnelle et temporelle apparaît clairement impliquée dans la maladie de Parkinson, allant de l'exo ou endocytose synaptique vers les échanges vésiculaires, le recyclage endosomal et finalement la dégradation endo-lysosomale.

Loci et gènes dont la responsabilité dans la survenue de la maladie de Parkinson reste controversée

PARK3

Une étude de liaison génétique effectuée dans six familles originaires du Danemark, d'Italie, d'Angleterre et du Nord de l'Allemagne a identifié un locus en 2p13 (PARK3). Dans ces familles [41], le phénotype évoque une maladie de Parkinson typique avec un âge de début moyen de 60 ans, même si dans certaines familles plusieurs patients présentent une démence associée, posant le problème d'une forme frontière avec une démence à corps de Lewy. La transmission semble autosomique dominante, mais avec une pénétrance réduite, estimée à 40 %. Le gène responsable n'est pas identifié à ce jour.

UCHL1 (PARK5)

En 1998, une substitution I93M fut identifiée dans le gène codant pour UCHL1 (*ubiquitine carboxy terminal hydroxylase*) localisé en 4p14, chez deux individus d'une même famille atteints d'une maladie de Parkinson transmise selon le mode autosomique dominant avec une pénétrance incomplète [42]. Ce gène code une protéine de 212 acides aminés abondante dans le cerveau, exprimée dans les neurones de la substance noire et présente dans les corps de Lewy. Elle intervient

dans la dégradation de l' α -synucléine par le protéasome. Les altérations d'*UCHL1* ne furent retrouvées dans aucune des familles analysées lors d'études ultérieures. En revanche, l'allèle A d'un polymorphisme O54A (S18Y) est moins fréquent chez les patients atteints de maladie de Parkinson. La mutation I93M provoque une baisse de l'activité hydrolase de la protéine d'environ 50 % par rapport à la protéine sauvage. La diminution de l'activité ligase du variant S18Y, en augmentant la quantité d'ubiquitine libre, confère une protection contre le développement de la maladie de Parkinson.

PARK10

Une étude d'agrégation familiale effectuée en Islande a révélé l'existence d'une forte composante génétique au sein des patients atteints de la maladie de Parkinson [43]. Une cartographie du génome a alors été menée dans 51 familles comprenant au moins deux membres atteints de maladie de Parkinson et a montré une forte liaison (LOD score de 4,9) entre un locus situé sur le chromosome 1, appelé PARK10, et la maladie [44]. Le manque d'information sur les marqueurs utilisés ne permet pas de dire s'il s'agit de la même région que celle identifiée par Destefano et al. [45] auparavant. Cependant, il est possible que ce facteur de susceptibilité non encore identifié soit restreint à la population islandaise (effet fondateur).

GIGYF2 (PARK11)

Le locus PARK11 a d'abord été lié à la maladie de Parkinson par des études de liaison de familles d'Amérique du Nord [46], mais le locus n'a pas été confirmé dans la population européenne [47]. Le *Grb10 GYF-interacting protein-2 gene* (*GIGYF2*), situé dans la région chromosomique 2q36-q37, a été décrit par la suite comme le gène de PARK11 à partir des formes familiales françaises, italiennes et chinoises. Cependant, ces conclusions ont été contredites par des analyses ultérieures [48], faisant planer un doute persistant sur l'implication de GIGYF2 dans les formes génétiques de maladie de Parkinson.

PARK12

Une étude du génome entier menée par Pankratz et al. [49] afin d'identifier des gènes de susceptibilité pour la maladie de Parkinson dans un échantillon de 203 germains sans mutations de la parkine a mis en évidence une liaison au chromosome X (LOD score de 2,7).

Omi/HTRA2 (PARK13)

La découverte, chez des patients souffrant de formes héréditaires de la maladie de Parkinson, de mutations dans le gène *Omi/Htra2* (*high temperature requirement protein A2*) confirment le rôle majeur de la mitochondrie dans la physiopathologie de cette maladie [50]. Les souris mutées et le modèle *knock-out* *Omi/Htra2* présentent un phénotype parkinsonien. La mutation G399S et le facteur de risque A141S ont été identifiés [50], mais aucune association entre la maladie de Parkinson et A141S ou G399S n'a été détectée dans d'autres études. Une nouvelle mutation R404W et des variants spécifiques dans les régions 50 et 30 d'*Omi/Htra2* ont été trouvées dans les patients belges atteints de maladie de Parkinson [51], élargissant le spectre de mutations aux variants affectant probablement l'activité de transcription. La protéine Omi/Htra2 est une serine protéase qui, comme PINK1, contient une séquence amino-terminale de localisation mitochondriale. Durant l'apoptose, Omi/Htra2 est libérée de la mitochondrie et se localise dans le cytosol, où elle s'unit aux protéines inhibitrices de l'apoptose (IAP). Cette liaison permet de contre-carrer les effets inhibiteurs des IAP vis-à-vis des caspases d'augmenter l'activité protéolytique d'Omi/Htra2. Plun-Favreau et al. [52] ont montré que la protéine Omi/Htra2 interagissait avec PINK1, et que ces deux protéines faisaient partie d'une même voie de signalisation cellulaire. Ces auteurs ont démontré que PINK1 induisait la phosphorylation de Omi/Htra2 sur des résidus sérines proches d'acides aminés mutés chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, et que la phosphorylation d'Omi/Htra2 était très largement atténuée chez des patients atteints de la maladie de Parkinson induite par des mutations de

PINK1. La phosphorylation d'Omi/Htra2 diminue son activité protéolytique et protège la cellule du stress impliquant la mitochondrie. La preuve génétique qu'*Omi/Htra2* est responsable de formes monogéniques de la maladie de Parkinson manque encore à ce jour.

PLA2G6 (PARK14)

Paisan-Ruiz et al. [53] décrivent trois patients présentant un tableau de dystonie-parkinsonisme associé à des signes pyramidaux, cérébelleux, des troubles psychiatriques et cognitifs et une atrophie cérébrale et du cervelet. Les chercheurs ont identifié des mutations homozygotes du gène *PLA2G6* chez les trois patients. Des mutations de ce gène sont depuis plus longtemps décrites dans la dystrophie neuroaxonale infantile mais aussi dans une forme de neurodégénérescence avec accumulation intra-cérébrale en fer.

FBXO7 (PARK15)

Récemment, un nouveau gène (*FBXO7*) a été identifié sur le chromosome 22, dont des mutations sont responsables d'un phénotype à la fois pyramidal et extra-pyramidal [54]. La famille originelle venait d'Iran. Par la suite, deux familles caucasiennes ont également été identifiées. Le phénotype est caractérisé par une dystonie débutant dans l'enfance. Cependant, certains patients ont développé un syndrome parkinsonien akinéto-rigide, sensible au traitement dopaminergique, ainsi que des dyskinesies. Dans la troisième décennie, tous les membres de la famille ont développé une parapésie spastique des membres inférieurs. Une paralysie de la verticalité du regard, une dystonie voire une ataxie ont été rarement rapportées. Le DaTScan révèle un déficit dopaminergique nigro-striatal. De façon générale, ce syndrome est encore mal décrit, probablement du fait de sa rareté.

PARK16

Très récemment, une équipe japonaise a mis en évidence par une étude génomique d'association un nouveau locus (Iq32) susceptible d'être lié

avec une forme familiale de maladie de Parkinson. Dans la même étude, un second nouveau locus, BST1, vraisemblablement lié à la maladie de Parkinson, a été rapporté [55].

Autres gènes associés à la maladie de Parkinson, facteurs de susceptibilité (GBA)

Les gènes de PARK peuvent héberger des mutations moins graves qui ne causent pas intrinsèquement la maladie, mais augmentent simplement le risque de développer une maladie Parkinson. En effet, il existe d'une part les mutations responsables des formes monogéniques de la maladie de Parkinson (comme celle de la parkine ou de l'alpha-synucléine) qui sont très rares mais confèrent un risque très élevé (quasi certain) de maladie de Parkinson, et d'autre part les variants mis en évidence par exemple dans les études d'association de type GWAS (*genome wide association study*), qui sont très fréquents mais n'exposent qu'à un risque faible de développer la maladie de Parkinson (OR de l'ordre de 1,15 à 1,5 par exemple). Le gène *LRRK2* est particulier car il héberge des variants comme G2019S qui peuvent être considérés soit comme une mutation responsable d'une forme autosomique dominante de maladie de Parkinson mais avec une pénétrance réduite, soit comme un variant rare associé à un risque élevé de voir apparaître une maladie de Parkinson. Certains variants de *LRRK2* sont même des facteurs de protection modestes contre la maladie de Parkinson.

Il a été décrit récemment, en position intermédiaire entre ces mutations très rares et ces variants fréquents, des mutations à l'état hétérozygote de *GBA*, qui sont relativement rares et confèrent un risque non négligeable mais non systématique de développer une maladie de Parkinson [56]. Il est intéressant de noter que les mutations homozygotes (ou hétérozygotes composites) de *GBA*, qui code la beta-glucocérébrosidase, sont responsables de la maladie de Gaucher qui est une maladie lysosomale alors que les mutations à l'état hétérozygote de *GBA* constituent un facteur de

risque de maladie de Parkinson, avec un OR allant de 3 à 8 selon les études. Une étude récente, considérant que les formes liées à *GBA* de maladie de Parkinson se transmettent sur le mode autosomique dominant, a conclu à une pénétrance de 30 % à 80 ans [57].

Ces formes ne sont donc pas des formes juvéniles, mais correspondent tout à fait à une maladie de Parkinson typique (et non à une atrophie multi-systématisée) pour laquelle certains patients ont bénéficié d'une stimulation cérébrale chronique à haute fréquence des noyaux subthalamiques.

Enfin, des études diverses ont montré que des variants fréquents dans un grand nombre d'autres gènes non classés dans l'énumération PARK ont été associés à un risque accru – mais très faible – de développer la maladie de Parkinson. Le nombre de ces gènes est trop important pour qu'ils soient traités individuellement dans ce chapitre. Dans une étude récente de grande ampleur ayant identifié 11 marqueurs de risque, il a été montré que la combinaison la plus défavorable des 11 variants est à l'origine d'un sur-risque de développer la maladie de Parkinson seulement 2,5 fois plus élevé que la combinaison la plus favorable [58].

Il est cependant primordial de comprendre que ce n'est pas parce que le sur-risque associé à ces variants est faible que ces variants n'en demeurent pas moins très informatifs sur la physiopathologie de la maladie de Parkinson. Ce point est absolument fondamental pour comprendre l'importance majeure de la génétique dans la maladie de Parkinson.

Le nombre de gènes dont les mutations augmentent ou parfois diminuent le risque (par exemple *UCHLI*) de développer la maladie de Parkinson est en expansion, notamment du fait des nouvelles stratégies de séquençage de l'ADN (NGS, *next generation sequencing*). Cependant, il est possible de grouper les gènes impliqués en fonction de considérations cliniques, anatomopathologiques et physiopathologiques. Ainsi, les gènes de transmission autosomique dominante sont volontiers associés à des formes tardives (c'est-à-dire apparaissant vers 55 ou 60 ans, comme les formes dites « idiopathiques »), avec un risque non négligeable d'évolution vers la démence, l'existence de corps de Lewy à l'examen anatomopathologique et une anomalie

de l'autophagie, du système endosomal et des systèmes de maintenance de l'intégrité des organelles et des protéines (alpha-synucléine, GBA, VPS35). À l'opposé, les formes autosomiques récessives sont souvent caractérisées par un début précoce, une évolution lente et une préservation prolongée des fonctions cognitives, une absence fréquente des corps de Lewy et un dysfonctionnement mitochondrial (parkine, Pink1, DJ1). Les résultats des études moléculaires dans les formes monogéniques de la maladie de Parkinson ont déjà révélé la grande hétérogénéité génétique de cette affection. Il reste certainement de nombreuses formes monogé-

niques dont les bases moléculaires sont inconnues actuellement. Les gènes identifiés ont fourni des informations cruciales qui dépassent le cadre de l'entité génétique correspondante et mettent en lumière certains mécanismes impliqués dans la maladie de Parkinson dite « idiopathique », justifiant pleinement les efforts et espoirs placés dans la génétique.

Références

- [1] De Michele G, Filla A, Volpe G, et al. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease : A case-control study in southern Italy. 1996, *Mov Disord* 1996; 11 : 17–23.
- [2] Ward CD, Duvoisin RC, Ince SE, et al. Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets. *Neurology* 1983; 33 : 815–24.
- [3] Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, et al. Parkinson disease in twins : An etiologic study. *JAMA* 1999; 281 : 341–6.
- [4] Burn DJ, Mark MH, Playford ED, et al. Parkinson's disease in twins studied with 18 F-dopa and positron emission tomography. *Neurology* 1992; 42 : 1894–900.
- [5] Taylor CA, Saint-Hilaire MH, Cupples LA, et al. Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease : A New England-based case control study. *Am J Med Genet* 1999; 88 : 742–9.
- [6] Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276 : 2045–7.
- [7] Ki CS, Stavrou EF, Davanos N, et al. The Ala53Thr mutation in the alpha-synuclein gene in a Korean family with Parkinson disease. *Clin Genet* 2007; 71(5) : 471–3.
- [8] Krüger R, Kuhn W, Muller T, et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet* 1998; 18 : 106–8.
- [9] Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 2004; 55 : 164–73.
- [10] Lesage S, Anheim M, Letournel F, et al. Ann Neurol. G51D α -synuclein mutation causes a novel parkinsonian-pyramidal syndrome. *Ann Neurol* 2013; 73(4) : 459–71.
- [11] Appel-Cresswell S, Vilarino-Guell C, Encarnacion M, et al. Alpha-synuclein p.H50Q, a novel pathogenic mutation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28(6) : 811–3.
- [12] Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al. Alpha-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003; 841.
- [13] Ibanez P, Bonnet AM, Debarges B, et al. Alpha-synuclein gene duplication is responsible for familial Parkinson's disease. *Lancet* 2004; 364 : 1169–71.
- [14] Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Roumier C, et al. Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet* 2004; 364 : 1105–7.
- [15] Westerlund M, Belin AC, Anvret A, et al. Cerebellar alpha-synuclein levels are decreased in Parkinson's disease and do not correlate with SNCA polymorphisms associated with disease in a Swedish material. *FASEB J* 2008; 22 : 3509–14.
- [16] Maraganore DM, de Andrade M, Lesnick TG, et al. High-resolution whole-genome association study of Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2005; 77 : 685–93.
- [17] Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388 : 839–40.
- [18] Zimprich A, Biskup S, Leitner P, et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004; 44 : 601–7.
- [19] Paisan-Ruiz C, Jain S, Evans EW, et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 2004; 44 : 595–600.
- [20] Lesage S, Ibanez P, Lohmann E, et al. The G2019S LRRK2 mutation in French and North African families with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005; 58 : 784–7.
- [21] Kachergus J, Mata IF, Hulihan M, et al. Identification of a novel LRRK2 mutation linked to autosomal dominant parkinsonism : Evidence of a common founder across European populations. *Am J Hum Genet* 2005; 76 : 672–80.
- [22] Pirkevi C, Lesage S, Condroyer C, et al. A LRRK2 G2019S mutation carrier from Turkey shares the Japanese haplotype. *Neurogenetics* 2009; 10 : 271–3.
- [23] Troiano AR, Elbaz A, Lohmann E, et al. Low disease risk in relatives of North African LRRK2 Parkinson disease patients. *Neurology* 2010.
- [24] Zimprich A, Benet-Pagès A, Struhal W, et al. A mutation in VPS35, encoding a subunit of the retromer complex, causes late-onset Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2011; 89(1) : 168–75.
- [25] Lesage S, Condroyer C, Klebe S, et al. EIF4G1 in familial Parkinson's disease : Pathogenic mutations or rare benign variants? *Neurobiol Aging* 2012; 33(9) : 2233.
- [26] Chartier-Harlin MC, Dachselt JC, Vilarino-Güell C, et al. Translation initiator EIF4G1 mutations in familial Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2011; 89(3) : 398–406.
- [27] Vilarino-Güell C, Rajput A, Milnerwood AJ, et al. DNAJC13 mutations in Parkinson disease. *Hum Mol Genet* 2014; 23(7) : 1794–801.
- [28] Matsumine H, Yamamura Y, Hattori N, et al. A microdeletion of D6S305 in a family of autosomal recessive juvenile parkinsonism (PARK2). *Genomics* 1998; 49 : 143–6.
- [29] Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiol Rev* 2011; 91(4) : 1161–218.
- [30] Valente EM, Bentivoglio AR, Dixon PH, et al. Localization of a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, PARK6, on human chromosome 1p35-p36. *Am J Hum Genet* 2001; 68 : 895–900.
- [31] Clark IE, Dodson MW, Jiang C, et al. Drosophila PINK1 is required for mitochondrial function and interacts genetically with parkin. *Nature* 2006; 441 : 1162–6.

- [32] Park J, Lee G, Chung J. The PINK1-Parkin pathway is involved in the regulation of mitochondrial remodeling process. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 378 : 518–23.
- [33] Bonifati V, Rizzu P, Van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003; 299 : 256–9.
- [34] Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 2004; 304 : 1158–60.
- [35] Hampshire DJ, Roberts E, Crow Y, et al. Kufor-Rakeb syndrome, pallido-pyramidal degeneration with supranuclear upgaze paresis and dementia, maps to 1p36. *J Med Genet* 2001; 38 : 680–2.
- [36] Ramirez A, Heimbach A, Gründemann J, et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet* 2006; 38 : 1184–91.
- [37] Di Fonzo A, Chien HF, Socal M, et al. ATP13A2 missense mutations in juvenile parkinsonism and young onset Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68 : 1557–62.
- [38] Quadri M, Fang M, Picillo M, et al. Mutation in the SYNJ1 gene associated with autosomal recessive, early-onset Parkinsonism. *Hum Mutat* 2013; 34(9) : 1208–15.
- [39] Olgiati S, De Rosa A, Quadri M, et al. PARK20 caused by SYNJ1 homozygous Arg258Gln mutation in a new Italian family. *Neurogenetics* 2014; 15(3) : 183–8.
- [40] Edvardson S, Cinnamon Y, Ta-Shma A, et al. A deleterious mutation in DNAJC6 encoding the neuronal-specific clathrin-uncoating co-chaperone auxilin, is associated with juvenile parkinsonism. *PLoS One* 2012; 7(5) : e36458.
- [41] Gasser T, Muller-Myhsok B, Wszolek ZK, et al. A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. *Nat Genet* 1998; 18 : 262–5.
- [42] Leroy E, Boyer R, Auburger G, et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998; 395 : 451–2.
- [43] Sveinbjornsdottir S, Hicks AA, Jonsson T, et al. Familial aggregation of Parkinson's disease in Iceland. *N Engl J Med* 2000; 343 : 1765–70.
- [44] Hicks AA, Petursson H, Jonsson T, et al. A susceptibility gene for late-onset idiopathic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 52 : 549–55.
- [45] DeStefano AL, Golbe LI, Mark MH, et al. Genome-wide scan for Parkinson's disease : The GenePD Study. *Neurology* 2001; 57 : 1124–6.
- [46] Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK, et al. Significant linkage of Parkinson disease to chromosome 2q36–37. *Am J Hum Genet* 2003; 72 : 1053–7.
- [47] Prestel J, Sharma M, Leitner P, et al. PARK11 is not linked with Parkinson's disease in European families. *Eur J Hum Genet* 2005; 13 : 193–7.
- [48] Lesage S, Condroyer C, Lohman E, et al. Follow-up study of the GIGYF2 gene in French families with Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2010.
- [49] Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK, et al. Genome screen to identify susceptibility genes for Parkinson disease in a sample without parkin mutations. *Am J Hum Genet* 2002; 71 : 124–35.
- [50] Strauss KM, Martins LM, Plun-Favreau H, et al. Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. *Hum Molec Genet* 2005; 14 : 2099–111.
- [51] Bogaerts V, Nuytemans K, Reumers J, et al. Genetic variability in the mitochondrial serine protease HTRA2 contributes to risk for Parkinson disease. *Hum Mutat* 2008; 29 : 832–40.
- [52] Plun-Favreau H, Gandhi S, Wood-Kaczmar A, et al. What have PINK1 and HtrA2 genes told us about the role of mitochondria in Parkinson's disease? *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1147 : 30–6.
- [53] Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, et al. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol* 2009; 65 : 19–23.
- [54] Di Fonzo A, Dekker MC, Montagna P, et al. FBOX7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. *Neurology* 2009; 72(7) : 240–5.
- [55] Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, et al. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nat Genet* 2009; 41 : 1303–7.
- [56] Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361 : 1651–61.
- [57] Anheim M, Elbaz A, Lesage S, et al. Penetrance of Parkinson disease in glucocerebrosidase gene mutation carriers. *Neurology* 2012; 78(6) : 417–20.
- [58] Nalls MA, Plagnol V, Hernandez DG, et al. Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease : A meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet* 2011; 377(9766) : 641–9.

Chapitre 5

Neuropathologie

Natacha Joyon, Charles Duyckaerts

Laboratoire de neuropathologie Raymond Escourrolle, hôpital de La Salpêtrière, Paris.

Introduction – Historique

Le syndrome parkinsonien témoigne généralement d'une perte neuronale dans la *substantia nigra* (SN). Brissaud (1895) l'avait le premier soupçonné dans un cas où le syndrome parkinsonien était causé par un tuberculome mésencéphalique. L'origine de la perte neuronale est diverse. Lewy décrit dans sa monographie *Die Lehre vom Tonus und der Bewegung...* (1923) des inclusions éosinophiles dans les neurones et leurs prolongements au cours de la maladie de Parkinson idiopathique. Tretiakoff, dans sa thèse de médecine (1917), fit état de la dépigmentation constante de la SN au cours de la maladie de Parkinson. Il retrouva en outre les corps d'inclusions sphériques, entourés d'un halo clair, déjà décrits, et qu'il nomma « corps de Lewy ». L'identification de la dopamine comme neuromédiateur et celle de la voie nigro-striée conduisirent à un nouveau modèle de la maladie de Parkinson : la perte neuronale dans la SN a pour conséquence la déplétion du striatum en dopamine, responsable des symptômes moteurs. Le traitement par la L-dopa restaure la motricité en augmentant la concentration striatale de dopamine. La mutation du gène SNCA dans des cas familiaux de maladie de Parkinson permet d'identifier l'alpha-synucléine comme constituant principal des corps de Lewy même dans les cas sporadiques. L'immunohistochimie de l'alpha-synucléine marque aussi de nombreux prolongements – les « neurites de Lewy ». Grâce à

sa sensibilité et à sa spécificité, ce marquage permet de détecter en routine des lésions qui passaient jusque là inaperçues. Le corps de Lewy est présent dans trois affections qui forment un spectre pathologique : la maladie de Parkinson, la démence de la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy.

Données macroscopiques

Trois noyaux du tronc cérébral contiennent des neurones dont le corps cellulaire, chez l'adulte, comporte un pigment noir, la neuromélanine : le noyau dorsal du nerf vague dans le bulbe, le *locus coeruleus* dans le pont et la SN dans le mésencéphale. Seuls les deux derniers sont assez volumineux pour être visibles à l'œil nu. La perte neuronale cause une diminution ou une disparition de leur coloration noire – un signe macroscopique de la perte neuronale observée dans la maladie de Parkinson (figure 5.1) mais aussi dans d'autres affections, comme la paralysie supranucléaire progressive et la dégénérescence cortico-basale, qui intéressent ces structures. Le cortex cérébral, le striatum, le pallidum, le thalamus et le cervelet sont macroscopiquement normaux. On peut observer une atrophie corticale chez les patients où des lésions d'Alzheimer sont associées à celles de la maladie de Parkinson, comme c'est fréquemment le cas.

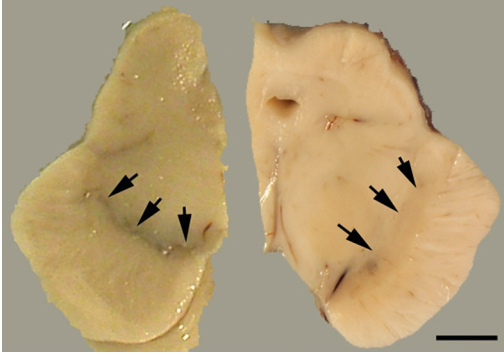


Figure 5.1 Dépigmentation de la substantia nigra. Coupes horizontales du mésencéphale. À gauche, la pigmentation de la *substantia nigra* est normale (flèches noires). À droite, la *substantia nigra* est dépigmentée, principalement dans sa partie latérale (flèches noires). Barre d'échelle = 0,5 cm.

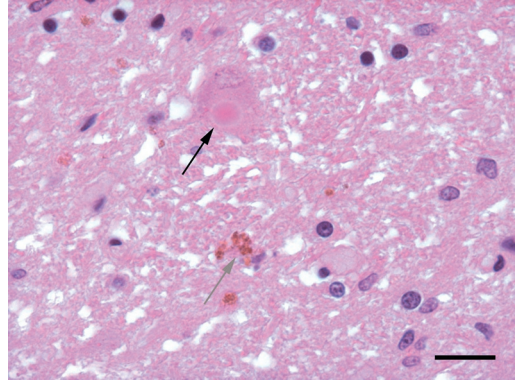


Figure 5.2 Corps de Lewy dans la substantia nigra. Présence d'un corps de Lewy (flèche noire), entouré d'un halo clair. Pigments épars extracellulaires (flèche grise). Coloration hématoxyline et éosine. Grandissement x 40. Barre d'échelle = 20 μ m.

Données microscopiques

La présence de corps et de neurites de Lewy dans les noyaux pigmentés du tronc cérébral, ainsi que la perte neuronale dans la SN sont indispensables au diagnostic de maladie de Parkinson [1].

La pathologie de type Lewy

Composition

Le corps de Lewy est une inclusion sphérique, éosinophile, homogène, d'une dizaine de microns de diamètre située dans le corps cellulaire des neurones (figures 5.2 et 5.3). Dans le tronc cérébral, un halo clair entoure le cœur de l'inclusion. Le halo est absent dans les corps de Lewy localisés dans le cortex cérébral (dans les cas de maladie à corps de Lewy diffus).

En microscopie électronique, le corps de Lewy est composé d'un centre dense osmiophile, comportant du matériel granulaire et vésiculaire, et d'un réseau radiaire de fibrilles de 8 à 10 nm de diamètre, périphérique. Les prolongements ou neurites de Lewy sont des formations éosinophiles homogènes localisées dans des axones dilatés. Les corps et les prolongements de Lewy sont immunomarqués par les anticorps anti-alpha synucléines (figures 5.4 et 5.5). La plupart d'entre eux le sont aussi par les anticorps anti-ubiquitines. De nombreuses autres protéines y ont été trouvées : neurofilaments, torsine-A, parkine, UCHL1, composants du protéasome (pour revue, voir [2]). Corps et prolongements de Lewy définissent la «pathologie de Lewy» dont la maladie de Parkinson est l'un des phénotypes cliniques, avec la démence de la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy (DCL).

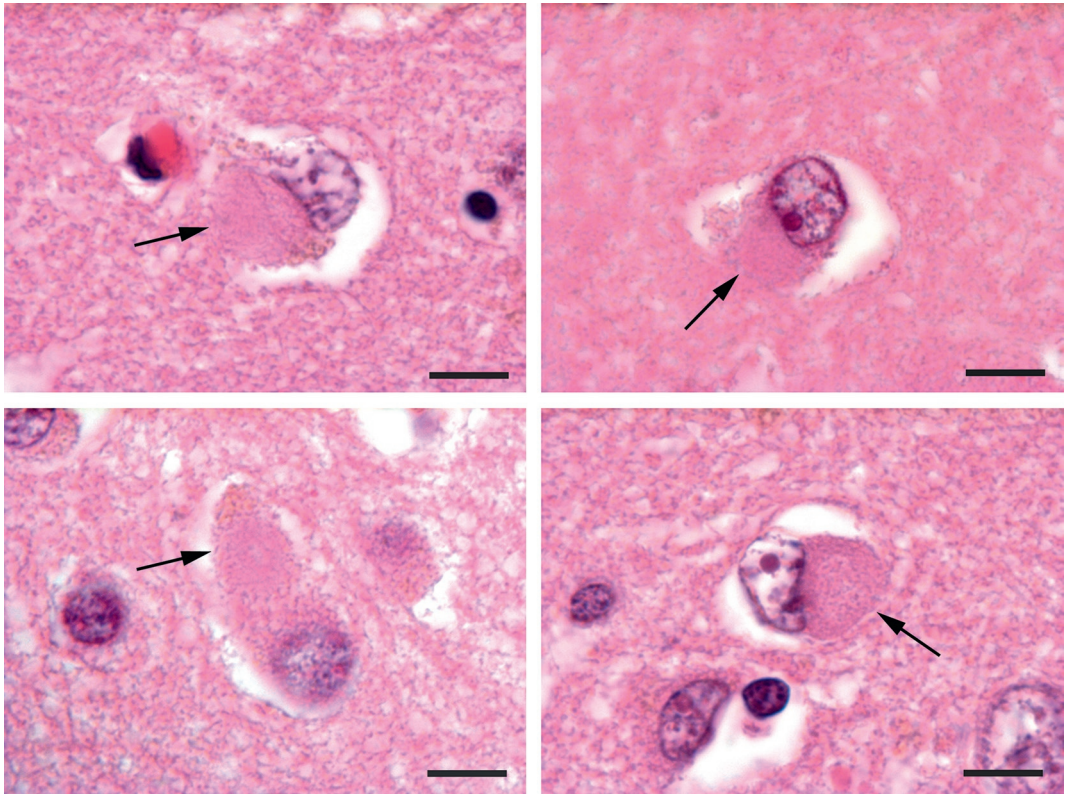


Figure 5.3 Corps de Lewy corticaux.

Plusieurs corps de Lewy du cortex cérébral (flèches noires), caractérisés par l'absence de halo clair. Coloration hématoxyne et éosine. Grandissement x 100. Barre d'échelle = 10 μ m.

Topographie de la pathologie de type Lewy

La diffusion de la pathologie de type Lewy (corps et neurites) est variable mais elle affecte toujours des populations spécifiques de neurones. Dans certains cas, elle n'est trouvée que dans le tronc cérébral : noyau dorsal du vague et zone réticulée intermédiaire, complexe coeruleus-subcoeruleus et SN. Dans d'autres, l'atteinte est plus diffuse et concerne aussi le noyau basal de Meynert, l'amyg-

dale temporale, l'hypothalamus, les noyaux limbiques du thalamus, et enfin, le cortex cérébral (gyrus parahippocampique, insula, gyrus cingulaire dans les cas les moins sévères, également cortex associatifs dans les cas les plus avancés). Corps et prolongements de Lewy sont presque toujours associés mais des exceptions existent dans certaines topographies : c'est le cas dans les secteurs CA2-3 de l'hippocampe où seuls des prolongements de Lewy sont observés [3].

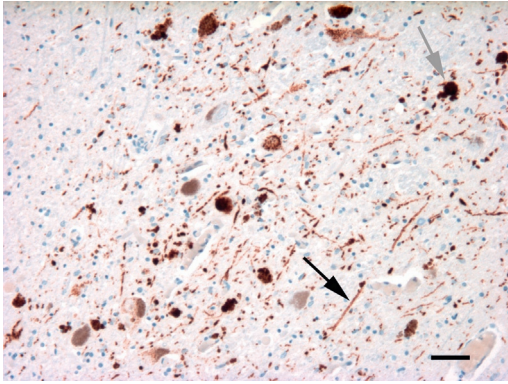


Figure 5.4 Présence d'alpha-synucléine dans les corps et les neurites de Lewy de la substantia nigra. Plusieurs neurones de la *substantia nigra* sont visibles. Présence de nombreux corps (flèche grise) et neurites (flèche noire) de Lewy révélés par l'immunohistochimie de l'alpha-synucléine (anticorps Roboscreen, clone 5G4). Grandissement x 10. Barre d'échelle = 50 µm.

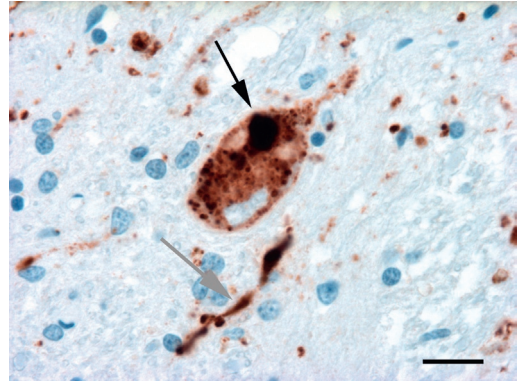


Figure 5.5 Un corps et une neurite de Lewy dans la substantia nigra. Le corps (flèche noire) et le neurite (flèche grise) de Lewy sont intensément marqués par l'anticorps alpha-synucléine (anticorps Roboscreen, clone 5G4). Grandissement x 40. Barre d'échelle = 20 µm.

L'ensemble du système nerveux autonome, aussi bien central (noyau dorsal du nerf vague) que périphérique, peut être le siège d'une pathologie de type Lewy : ganglions stellaires, plexus cardiaques ou entériques (Meissner et Auerbach) – où la pathologie de type Lewy peut précéder le syndrome parkinsonien et explique la constipation rebelle –, nerfs pharyngiens (en rapport avec la dysphagie). Des corps de Lewy ont été mis en évidence dans les glandes salivaires de patients atteints de la maladie de Parkinson [4], ouvrant ainsi la possibilité d'un diagnostic neuropathologique *pre-mortem*. Des tentatives récentes n'ont cependant pas permis de confirmer l'intérêt pratique de la biopsie des glandes salivaires [5].

Physiopathologie – Comportement de type prion des fibres d'alpha-synucléine

Des données expérimentales récentes laissent penser que des fibrilles d'alpha-synucléine sont susceptibles d'induire une trans-conformation des molécules normales, comme celle qu'induit la protéine prion mal conformée. C'est ainsi que l'injection, dans le

striatum, de fibrilles préformées d'alpha-synucléine recombinante chez la souris sauvage provoque l'apparition d'agrégats composés de la protéine normale de l'hôte dans les corps cellulaires et les neurites, ainsi qu'une perte neuronale dans la SN homolatérale. Une raréfaction des projections dopaminergiques striatales est aussi notée [6].

La perte neuronale

La perte neuronale, qui accompagne la pathologie de Lewy dans la maladie de Parkinson, touche les trois noyaux pigmentés du tronc cérébral et en particulier la SN (figure 5.6). Des schémas ont été publiés permettant de l'évaluer de façon semi-quantitative – légère, modérée, sévère [1]. Les mécanismes de cette mort cellulaire restent incompris. Dans le cortex cérébral, aucune perte neuronale quantifiée n'a pu être mise en évidence [7].

Le pourcentage de neurones comportant des corps de Lewy semble stable au cours du temps

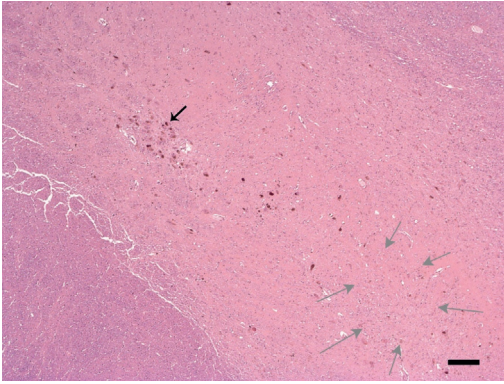


Figure 5.6 Perte neuronale dans la substantia nigra.

La *substantia nigra* présente des foyers de perte neuronale (flèches grises). Il persiste des neurones pigmentés (flèche noire). Coloration hématéine et éosine. Grandissement $\times 2$. Barre d'échelle = 200 μm .

(4 %) [8]. Cette stabilité suggère que la disparition du corps de Lewy est parallèle à la mort neuronale – un argument pour penser que le premier est associé au second. Le lien entre l'accumulation d'alpha-synucléine et les symptômes est encore discuté, une baisse des neuromédiateurs ayant été observée avant l'apparition des corps de Lewy [9].

Système ubiquitine-protéasome – Autophagie

Les corps et les neurites de Lewy sont marqués par les anticorps anti-ubiquitines. L'ubiquitine est un marqueur de la destruction programmée des protéines par la voie du protéasome. C'est l'alpha-synucléine elle-même qui semble ubiquitinée [10]. L'accumulation de matériel ubiquitiné dans le corps de Lewy pourrait être en rapport avec un déficit de la dégradation protéique ou la perturbation du protéasome lui-même. L'autophagie, dépendante de p62 [11], a également été impliquée, en particulier lorsque le système ubiquitine-protéasome est saturé [12]. L'inhibition de l'autophagie augmente la toxicité des fibrilles

d'alpha-synucléine et diminue leur agrégation, ce qui a conduit à considérer l'agrégation des protéines mal conformées dans le corps de Lewy comme un système de défense de la cellule [13]. L'accumulation protéique se produit dans une région particulière du neurone – l'agrésome – vers où convergent les microtubules et qui englobe le centriole.

Inflammation et mort neuronale

La perte neuronale de la SN est associée à une activation microgiale, à la présence de lymphocytes T et à une gliose astrocytaire [14]. Les cellules gliales sont capables de libérer des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ) qui ont un effet neurotoxique : de façon indirecte en stimulant la production d'oxyde nitrique ou de façon directe en activant des récepteurs membranaires impliqués dans l'apoptose, tels que le récepteur du TNF-alpha [15]. L'inflammation pourrait contribuer à la mort neuronale et à son entretien. Les processus neuro-inflammatoires seraient ainsi une cible potentielle pour la neuroprotection dans la maladie de Parkinson.

Corrélations clinico-pathologiques

On regroupe sous le terme de «pathologie de type Lewy» toutes les situations dans lesquelles des corps et des prolongements de Lewy sont présents. Si chacune possède une présentation clinique et une topographie lésionnelle spécifiques, il s'agit d'un spectre lésionnel. Trois syndromes cliniques peuvent être distingués : la maladie de Parkinson, la démence de la maladie de Parkinson et la DCL. La démence de la maladie de Parkinson est caractérisée par des troubles moteurs initiaux tandis que la DCL débute par des troubles cognitifs. Trois répartitions topographiques des corps et prolongements de Lewy peuvent être reconnus d'un point de vue neuropathologique [16]. Seuls les noyaux pigmentés sont le siège de pathologie de type Lewy dans le «type tronc cérébral». Le cortex limbique est en outre intéressé dans le «type transitionnel». Enfin, le tronc cérébral, le cortex limbique et le

néocortex sont affectés dans le « type diffus » (tableau 5.1.). De façon schématique, la maladie de Parkinson sans démence est associée à une pathologie de Lewy de type tronc cérébral, DCL et démence de la maladie de Parkinson, au type diffus, le type transitionnel associant de façon variable des troubles cognitifs au syndrome moteur. Six stades de progression, plus précis, du tronc cérébral au cortex, ont été élaborés par Braak et al. [17] (tableau 5.1.). Le caractère stéréotypé de cette progression a été discuté, en particulier du fait de l'existence de cas avec atteinte corticale sans lésions bulbaires [18]. L'atteinte du complexe coeruleus-subcoeruleus, précédent celle de la SN, explique les troubles du comportement du sommeil paradoxal (en anglais *REM sleep behavior disorder* ou RBD) observés parfois des années avant l'apparition de la maladie de Parkinson. Il s'agit de comporte-

ments volontiers agressifs, survenant pendant les phases de sommeil paradoxal.

Les corrélations clinico-pathologiques sont imparfaites. À titre d'exemple, il est rare que des corps de Lewy soient absents du cortex cérébral, même chez les patients sans troubles cognitifs apparents. Il est donc indispensable de combiner les données cliniques et neuropathologiques pour porter le diagnostic final. La prévalence des corps de Lewy dans des séries de cas asymptomatiques âgés est élevée [19]. Ces cas pourraient indiquer que les corps de Lewy n'ont pas de conséquence clinique [19], la mort neuronale étant directement responsable des signes cliniques [20]. Ils suggèrent aussi que la maladie connaît une longue phase présymptomatique.

La fréquence de l'association maladie d'Alzheimer (MA) et maladie de Parkinson a été discutée :

Tableau 5.1. Stades de la pathologie de type Lewy en fonction de la répartition topographique des lésions (corps et neurites).

Selon Kosaka	Selon Braak
Type tronc cérébral Tronc cérébral	Stade 1 : bulbe Noyau dorsal du IX/X et/ou de la zone réticulée intermédiaire
Type transitionnel Tronc cérébral Cortex limbique	Stade 2 : bulbe et calotte pontique Stade 1 + – noyaux du raphé – complexe <i>coeruleus/subcoeruleus</i>
Type diffus Tronc cérébral Cortex limbique Néocortex	Stade 3 : mésencéphale Stade 2 + – <i>Substantia nigra pars compacta</i>
	Stade 4 : prosencéphale basale et mésocortex Stade 3 + – prosencéphale basale – mésocortex temporal (région transenthorinal) – allocortex (plexus de CA-2)
	Stade 5 : néocortex Stade 4 + – aires associatives sensorielles d'ordre élevé – néocortex préfrontal
	Stade 6 : néocortex Stade 5 + – aires associatives sensorielles de premier ordre – cortex prémoteur – ± aires sensorielles et motrices primaires

Trois types anatomopathologiques sont identifiés dans la classification de Kosaka [43] : « type tronc cérébral », « type transitionnel » et « type diffus ». Le type diffus est habituellement rencontré chez des patients déments. Selon le symptôme initial – troubles moteurs ou cognitifs –, il s'agit d'une démence de la maladie de Parkinson ou d'une DCL, ces deux syndromes ne pouvant être distingués par l'examen microscopique. La progression lésionnelle comporte d'après Braak et al. six stades du bulbe au néocortex [17].

Tableau 5.2. Évaluation de la vraisemblance que la démence soit associée à un syndrome clinique type DCL en fonction des lésions de type Lewy et des lésions de type Alzheimer (Braak, NIA-Reagan).

MA Pathologie de type Lewy	NIA-Reagan faible (Braak 0-2)	NIA-Reagan intermédiaire (Braak 3-4)	NIA-Reagan élevé (Braak 5-6)
Type tronc cérébral	Faible	Faible	Faible
Type transitionnel	Élevée	Intermédiaire	Faible
Type diffus	Élevée	Élevée	Intermédiaire

Tableau à double entrée : pathologie Alzheimer (faible, intermédiaire, sévère) en colonne, pathologie de type Lewy (du tronc, transitionnelle, diffuse) en ligne : l'intersection des deux pathologies aboutit à trois niveaux de probabilité (faible, intermédiaire, élevé) que les lésions neuropathologiques de type Lewy soient responsables du syndrome clinique démence à corps de Lewy [46].

la MA a été initialement considérée comme la cause des troubles cognitifs de la maladie de Parkinson ; l'avènement de l'immunohistochimie de l'alpha-synucléine et des données épidémiologiques plus détaillées ont ensuite conduit à conclure que la pathologie corticale de type Lewy jouait en réalité le rôle le plus important ; l'association avec la MA ne semble pas dépasser ce qui serait attendu du hasard [21]. Il est difficile, cependant, de faire la part de la pathologie de type Alzheimer et de type Lewy dans la survenue des troubles cognitifs. Le troisième rapport du consortium DCL propose d'aborder la question en utilisant un tableau à double entrée : pathologie Alzheimer (faible, intermédiaire, sévère) en colonne, pathologie de type Lewy (du tronc, transitionnelle, diffuse) en ligne : l'intersection des deux pathologies aboutit à trois niveaux de probabilité (faible, intermédiaire, élevé) que les lésions neuropathologiques de type Lewy soient responsables du syndrome clinique DCL [22] (tableau 5.2.). Lorsque seule l'une ou l'autre des deux pathologies est sévère, la responsabilité est facilement attribuée. Dans le cas contraire, les contributions sont probablement partagées.

Les syndromes parkinsoniens génétiques

De nombreuses mutations sont associées à un syndrome parkinsonien (voir chapitre « Aspects

génétiques » et tableau 5.3.) de transmission autosomique récessive ou dominante. Les mutations du gène de la parkine (autosomiques récessives) ne comportent pas généralement de pathologie de type Lewy. La mutation G2019S de LRRK2 de transmission autosomique dominante en comporte volontiers. Elle est quasi constante au cours des mutations du gène de l'alpha-synucléine [23]. Un troisième cas est celui du risque accru de la maladie : on l'observe chez les hétérozygotes de la mutation du gène GBA, mutation qui, à l'état homozygote, cause la maladie de Gaucher [24], ou chez des sujets porteurs de certains variants du gène LLRK2 [25]. L'accroissement du risque est faible pour certains variants d'un nombre élevé de gènes dont celui de la protéine tau (*MAPT*) ou de l'alpha-synucléine (*SNCA*) [26]. La présence requise de corps de Lewy dans la définition de la maladie de Parkinson exclut en principe les cas génétiques qui en sont dépourvus. Pourtant, l'usage est de porter le diagnostic de maladie de Parkinson héréditaire sur le seul phénotype clinique. Si cet usage est justifié d'un point de vue de la pratique médicale, il ne doit pas, à notre avis, être appliqué à la recherche : la cause de la maladie de Parkinson idiopathique – avec corps de Lewy – étant, selon toute vraisemblance, bien différente de la « maladie de Parkinson » par perte d'une fonction qui reste à découvrir comme c'est le cas, par exemple, pour la mutation de la parkine.

Tableau 5.3. Syndromes parkinsoniens génétiques avec ou sans pathologie de type Lewy.

Gène	Protéine	Phénotype clinique
<i>Présence habituelle d'une pathologie de type Lewy</i>		
SNCA (PARK1/4)	alpha-synucléine	– Maladie de Parkinson – Démence à corps de Lewy
LRRK2 (PARK8) mutation G2019S	LRRK2	– Maladie de Parkinson – Démence à corps de Lewy
GBA	gluco-cérébrosidase acide	– Maladie de Gaucher (homozygote) – Risque accru de MP (hétérozygote)
PLA2G6 (NBIA2)	Phospholipase A2 Groupe 6	Neurodégénérescence avec surcharge cérébrale en fer type 2
<i>Absence habituelle d'une pathologie de type Lewy</i>		
PRKN (PARK2)	Parkine	Syndrome parkinsonien de début précoce
ATXN2 (certaines isoformes)	Ataxine 2	Risque accru de syndrome parkinsonien
MAPT		Démence fronto-temporale avec parkinsonisme lié au chromosome 17
PANK2 (NBIA1)	Pantothénate Kinase2	Neurodégénérescence avec surcharge cérébrale en fer type 1
PINK1 (PARK6)	Pink1	Un cas publié avec corps de Lewy
LRRK2 (PARK8) mutation autre que G2019S	LRRK2	Syndrome parkinsonien
<i>À déterminer</i>		
UCHL1 (PARK5)	Esterase du carboxy terminal de l'ubiquitine L1	Syndrome parkinsonien
DJ1 (PARK7)	DJ1 (PARK7)	Syndrome parkinsonien

Les données ont été collectées dans [23, 44, 45].

Diagnostics différentiels (tableau 5.4.)

Les syndromes parkinsoniens avec synucléinopathie

Les atrophies multisytématisées (AMS)

Les AMS regroupent trois syndromes clinico-pathologiques : l'atrophie striato-nigrique, responsable d'un syndrome parkinsonien résistant au traitement par la L-dopa (ou AMS-P), l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse sporadique (ou AMS-C) et le syndrome de Shy-Drager (ou hypotension orthostatique idiopathique). Le regroupement nosologique de ces trois syndromes provient de la découverte d'un marqueur neuropathologique commun : des inclusions marquées par les anticorps anti-ubiquitines et anti-alpha-synucléines. Elles sont principalement observées dans le cytoplasme des oligodendrocytes, où elles ont un aspect caractéristiques :

elles sont grossièrement triangulaires, le côté le plus large orienté vers le noyau, et comportent un vide central. Elles sont parfois nucléaires et peuvent aussi intéresser le corps cellulaire et le noyau des neurones [27]. La richesse en alpha-synucléine de ces inclusions a conduit à classer les AMS dans la famille des synucléinopathies.

Neurodégénérescence avec surcharge en fer (acronyme tiré de l'anglais Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation, NBIA)

Le terme de NBIA est appliqué à un ensemble de maladies, caractérisées par un syndrome extrapyramidal associé à une accumulation de fer dans l'encéphale, principalement dans les noyaux gris centraux. Environ la moitié des patients sont porteurs de mutations du gène PANK2 (NBIA1). L'IRM met en évidence la surcharge en fer dans les noyaux gris centraux. L'examen neuropathologique de la NBIA1 montre une perte neuronale,

Tableau 5.4. Syndromes parkinsoniens, alpha-synucléinopathies ou tauopathies.

Alpha-synucléinopathies
<p>Inclusions neuronales (corps de Lewy)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maladies à corps de Lewy – Maladie de Parkinson – Démence de la maladie de Parkinson – Démence à corps de Lewy • Neurodégénérescences avec surcharge cérébrale en fer : NBIA <p>Inclusions principalement gliales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atrophies multisystématisées
Tauopathies
<ul style="list-style-type: none"> • Paralyse supra-nucléaire progressive • Dégénérescence cortico-basale • Mutation de MAPT (gène de la protéine tau) : « démence fronto-temporale avec parkinsonisme lié au chromosome 17 » • Complexe démence-Parkinson-SLA de l'île de Guam • Démence pugilistique
Inclusions TDP-43
<ul style="list-style-type: none"> • Dégénérescence lobaire fronto-temporale • Syndrome de Perry

La classification neuropathologique des syndromes parkinsoniens repose sur l'identification de dépôts protéiques comme l'alpha-synucléine ou la protéine tau. L'accumulation de l'une ou l'autre de ces protéines se produit dans plusieurs affections regroupées sous le terme générique de « synucléinopathies » ou de « tauopathies ». La reconnaissance de ces inclusions protéiques réduit le champ des diagnostics possibles. Certaines de ces inclusions sont pathognomoniques.

une gliose, et des dépôts de fer dans le pallidum, le noyau rouge et la SN. La pathologie de type Lewy ou la tauopathie, contrairement à ce qu'avaient laissé penser des rapports initiaux, est absente [28], alors que l'une et l'autre sont présentes et peuvent être abondantes dans les mutations du gène de la phospholipase A2 groupe VI = *PLA2G6* [29] – qui caractérise NBIA2.

Les syndromes parkinsoniens avec tauopathie

Paralyse supra-nucléaire progressive (PSP)

La PSP, et plus particulièrement la forme pseudo-parkinsonienne sans trouble oculomoteur [30], peut prêter à confusion. La PSP, en règle générale sporadique, appartient aux tauopathies. La protéine tau s'accumule à la fois dans les neurones et dans la glie. Macroscopiquement, la SN et le *locus coeruleus* sont dépigmentés comme dans la maladie de Parkinson mais, contrairement à celle-ci, le pallidum prend un aspect pointu évocateur. Microscopiquement, on observe des dégénérescences neurofibrillaires (DNF), marquées par l'anticorps anti-tau, dans la SN, dépourvue de corps de Lewy. Les DNF sont

aussi présentes dans de nombreuses autres régions : le pallidum, le noyau subthalamique, les noyaux du pont, l'olive bulbaire et le noyau dentelé. Les cellules de Purkinje sont épargnées, mais leur cible (les neurones du noyau dentelé) faisant défaut, leurs axones se dilatent à l'extrémité périphérique, à la façon d'un cône de croissance, et forment des formations éosinophiles granulaires (dégénérescence grumeleuse) du noyau dentelé. Les fibres tortueuses tau positives sont abondantes, en particulier dans le striatum, la calotte ou le pied du pont. La protéine tau s'accumule aussi dans la glie : corps cellulaire des oligodendrocytes et des astrocytes. Dans l'oligodendrocyte l'inclusion s'enroule autour du noyau et forme un « corps bobiné » (*coiled body*). Dans l'astrocyte la protéine tau s'accumule sur toute la longueur des prolongements astrocytaires, donnant un aspect de touffe caractéristique. Cette « touffe » est aujourd'hui reconnue comme étant le marqueur neuropathologique le plus spécifique de la PSP. On retrouve cette lésion en particulier dans le cortex cérébral (surtout moteur) et dans le putamen.

Dégénérescence cortico-basale (DCB)

La DCB, dont l'apraxie progressive est souvent le principal signe clinique initial, peut comporter un syndrome parkinsonien trompeur.

Macroscopiquement, la SN est dépigmentée, contrairement au *locus coeruleus*. L'atrophie corticale peut être sévère, en particulier dans les aires pariétales associatives. À l'examen microscopique, les DNF sont abondantes mais c'est la pathologie gliale qui est caractéristique. L'accumulation de protéine tau ne concerne que l'extrémité des prolongements astrocytaire, leur partie proximale étant épargnée. La lésion comporte donc un centre clair (dans lequel on peut souvent identifier deux noyaux astrocytaires) et une couronne marquée, d'où le terme de plaque astrocytaire [31]. Des neurones ayant perdu leur corps de Nissl (neurones achromatiques) et dont le cytoplasme apparaît élargi sont fréquemment associés et sont évocateurs du diagnostic.

Démence fronto-temporale et parkinsonisme lié au chromosome 17 (acronyme tiré de l'anglais : FTDP-17)

Les mutations du gène de la protéine tau (MAPT) porté par le chromosome 17 sont responsables d'une démence fronto-temporale. Elles sont associées à une perte neuronale sévère dans la SN qui explique le syndrome parkinsonien habituellement associé et qui justifie le terme de FTDP-17.

Le complexe démence-Parkinson-sclérose latérale amyotrophique (SLA) de l'île de Guam

Le syndrome de l'île de Guam associe une démence, un syndrome parkinsonien et des signes d'atteinte du premier et du deuxième motoneurone. Sa cause reste mystérieuse. Le foyer géographique étroit, limité aux îles Mariannes et à la péninsule de Kii au Japon, suggère une origine infectieuse ou toxique. Le rôle des graines de cycade, qui contiennent des neurotoxines mises en évidence expérimentalement et qui sont largement consommées par les habitants de l'île de Guam, reste discuté [32, 33]. Un facteur génétique (fréquence de l'expansion hexanucléotidique de C9orf72) a été trouvé chez les patients de la péninsule de Kii [34] mais semble absent à Guam [35]. Le cortex cérébral est atrophique. Selon la prédominance clinique du syndrome par-

kinsonien ou de la SLA, c'est la pâleur des noyaux pigmentés du tronc cérébral ou l'atrophie de la corne antérieure de la moelle épinière qui prédomine. L'examen microscopique met en évidence une perte neuronale marquée, en particulier dans la SN et dans le *locus coeruleus*, et d'abondantes DNF tau et ubiquitine positives. Les corps de Bunina, des inclusions éosinophiles de quelques microns de diamètre, présents dans le cytoplasme des motoneurons de la corne antérieure de patients atteints de SLA, peuvent être observés. Au cours des dernières décennies, la prévalence de la maladie a diminué, et l'âge de début n'a cessé d'augmenter [36].

Le syndrome de Perry : inclusions TDP-43

Le syndrome de Perry est une affection héréditaire autosomique dominante rare, caractérisée par un syndrome parkinsonien, une hypoventilation centrale, une perte de poids, des troubles du sommeil et un état dépressif, survenant chez l'adulte. Elle est liée à des mutations du gène DCTN1 codant la sous-unité principale du complexe protéique de la dynactine, modifiant son affinité pour les microtubules et réduisant son transport. Il existe une perte neuronale dans la SN, le noyau lenticulaire, l'hypothalamus, la substance grise périaqueducule, le *locus coeruleus*, le noyau dorsal du raphe et la formation réticulaire du tronc cérébral. Des inclusions neuronales TDP-43-positives, de forme variée, sont observées dans le corps cellulaire, plus rarement dans les noyaux des neurones et dans des neurites dystrophiques. Des sphéroïdes TDP-43 positifs sont aussi présents. Les inclusions sont principalement trouvées dans la SN, le pallidum et le noyau basal de Meynert [37].

Les syndromes parkinsoniens toxiques

Exposition au 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP)

L'absorption accidentelle de MPTP est associée à l'apparition rapide d'un syndrome parkinsonien

sensible à la L-dopa. Le MPTP lui-même n'est pas toxique, il est métabolisé par l'enzyme MAO-B des cellules gliales en 1-méthyl-4-phénylpyridinium (MPP+). Celui-ci interfère avec le complexe I de la chaîne respiratoire [38]. Le MPTP est accidentellement produit au cours de la fabrication illicite du MPPP, un opioïde de synthèse utilisé par les toxicomanes. L'origine toxique du syndrome parkinsonien a été initialement reconnue chez quatre patients toxicomanes [39]. L'examen neuropathologique révèle une perte neuronale dans la SN, associée à une microgliose témoignant d'une évolution persistante des années après l'ingestion de la toxine. Les corps de Lewy sont absents [40]. L'administration de MPTP chez le primate produit un syndrome parkinsonien, pouvant servir de modèle expérimental [41].

Intoxication au manganèse

Les intoxications chroniques au manganèse, observées chez des travailleurs des mines, associent un syndrome parkinsonien, une dystonie responsable de troubles de la marche et des symptômes psychiatriques. La perte neuronale concerne le pallidum, principalement sa partie interne. La SN est épargnée. Il n'y a pas de pathologie de type Lewy [42].

Maladie de Wilson

La maladie de Wilson, de transmission autosomique récessive, est caractérisée par une accumulation de cuivre généralisée, touchant plus particulièrement le foie et le système nerveux central. Les mutations responsables intéressent une protéine impliquée dans le transport du cuivre, l'ATP7B. La pathologie comporte principalement une perte neuronale sévère et une gliose dans les noyaux gris centraux. Une cavitation des lésions est observée dans les cas les plus avancés. Des modifications myéliniques, sous-corticales, ont aussi été décrites.

Syndromes parkinsoniens iatrogènes : les neuroleptiques

Le syndrome extrapyramidal associé aux neuroleptiques est particulièrement fréquent. De nombreux autres médicaments ont été incriminés. Aucune lésion n'est observée à l'examen neuropathologique.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas toujours de la régression des symptômes.

Les syndromes parkinsoniens post-traumatiques : la démence pugilistique

Des traumatismes crâniens répétés peuvent provoquer des déficits cognitifs et comportementaux, ainsi que des troubles psychiatriques, parfois associés à un syndrome akinéto-rigide de type parkinsonien, l'encéphalopathie traumatique chronique caractérisée par une atrophie lobaire frontale et temporale. À l'examen microscopique, la perte neuronale et axonale est associée à la présence de DNF tau positives ainsi qu'à la présence d'inclusions TDP-43.

Conclusions

Le syndrome parkinsonien, clinique, recouvre un ensemble d'affections caractérisées par une perte neuronale dans la SN. L'accumulation d'alpha-synucléine sous la forme de corps et de neurites de Lewy caractérise la maladie de Parkinson, la plus fréquente d'entre elles, sporadique et dont la cause n'est pas connue. La maladie de Parkinson, la démence de la maladie de Parkinson et la DCL constituent un spectre symptomatique recouvrant probablement un même mécanisme physiopathologique. Un comportement de type prion des fibrilles d'alpha-synucléine ouvre de nouvelles perspectives physiopathologiques. Des gènes dont les mutations sont responsables d'une mort neuronale dans la SN – et donc d'un syndrome parkinsonien – ont été identifiés. Les mutations peuvent être autosomiques dominantes ou récessives, s'associer ou non à une pathologie de type Lewy.

L'alpha-synucléine s'accumule principalement dans les oligodendrocytes au cours des atrophies multisystématisées, dont l'expression clinique peut être semblable à celle de la maladie de Parkinson sporadique les premières années.

La PSP et la DCB sont des tauopathies sporadiques pouvant comporter des signes

parkinsoniens. Les mutations de MAPT sont responsables d'une démence fronto-temporale avec syndrome parkinsonien.

D'autres causes toxiques (neuroleptiques, MPTP) ou métaboliques (Wilson, neurodégénérescence avec accumulation encéphalique de fer) peuvent également affecter le système nigro-strié.

La fréquence de l'atteinte de la SN au cours de pathologies aussi diverses reste mal expliquée.

Références

- [1] Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease : Refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2009 ; 8 : 1150–7.
- [2] Mcnaught KSP, Olanow CW, Halliwell B, Isacson O, Jenner P. Failure of the ubiquitin-proteasome system in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2001 ; 2 : 589–94.
- [3] Dickson DW, Ruan D, Crystal H, Mark MH, Davies P, Kress Y, et al. Hippocampal degeneration differentiates diffuse Lewy body disease (DLBD) from Alzheimer's disease : Light and electron microscopic immunocytochemistry of CA2-3 neurites specific to DLBD. *Neurology* 1991 ; 41 : 1402–9.
- [4] Del Tredici K, Hawkes CH, Ghebremedhin E, Braak H. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2010 ; 119 : 703–13.
- [5] Folgoas E, Lebouvier T, Leclair-Visonneau L, Cersosimo M-G, Barthelaix A, Derkinderen P, et al. Diagnostic value of minor salivary glands biopsy for the detection of Lewy pathology. *Neurosci Lett* 2013 ; 551 : 62–4.
- [6] Luk KC, Kehm V, Carroll J, Zhang B, O'Brien P, Trojanowski JQ, et al. Pathological alpha-synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. *Science* 2012 ; 16(338) : 949–53.
- [7] Gómez-Isla T, Growdon WB, McNamara M, Newell K, Gómez-Tortosa E, Hedley-Whyte ET, et al. Clinicopathologic correlates in temporal cortex in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999 ; 53 : 2003–9.
- [8] Greffard S, Verny M, Bonnet A-M, Seilhean D, Hauw J-J, Duyckaerts C. A stable proportion of Lewy body bearing neurons in the substantia nigra suggests a model in which the Lewy body causes neuronal death. *Neurobiol Aging* 2010 ; 31 : 99–103.
- [9] Milber JM, Noorigian JV, Morley JF, Petrovitch H, White L, Ross GW, et al. Lewy pathology is not the first sign of degeneration in vulnerable neurons in Parkinson disease. *Neurology* 2012 ; 79 : 2307–14.
- [10] Sampathu DM, Giasson BI, Pawlyk AC, Trojanowski JQ, Lee VM-Y. Ubiquitination of alpha-synuclein is not required for formation of pathological inclusions in alpha-synucleinopathies. *Am J Pathol* 2003 ; 163 : 91–100.
- [11] Watanabe Y, Tatebe H, Taguchi K, Endo Y, Tokuda T, Mizuno T, et al. p62/SQSTM1-dependent autophagy of Lewy body-like α -synuclein inclusions. *PLoS One* 2012 ; 7 : e52868.
- [12] Ebrahimi-Fakhari D, Cantuti-Castelvetri I, Fan Z, Rockenstein E, Masliah E, Hyman BT, et al. Distinct roles in vivo for the ubiquitin-proteasome system and the autophagy-lysosomal pathway in the degradation of α -synuclein. *J Neurosci* 2011 ; 31 : 14508–20.
- [13] Klucken J, Pochler A-M, Ebrahimi-Fakhari D, Schneider J, Nuber S, Rockenstein E, et al. Alpha-synuclein aggregation involves a bafilomycin A1-sensitive autophagy pathway. *Autophagy* 2012 ; 8 : 754–66.
- [14] Hirsch EC, Vyas S, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012 ; 18(Suppl 1) : S210–2.
- [15] Hunot S, Hirsch EC. Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003 ; 53(Suppl 3) : S49–58, discussion S58–60.
- [16] Kosaka K, Tsuchiya K, Yoshimura M. Lewy body disease with and without dementia : A clinicopathological study of 35 cases. *Clin Neuropathol* 1988 ; 7 : 299–305.
- [17] 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.
- [18] Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JPG. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008 ; 64 : 485–91.
- [19] Parkkinen L, Kauppinen T, Pirttila T, Autere JM, Alafuzoff I. Alpha-synuclein pathology does not predict extrapyramidal symptoms or dementia. *Ann Neurol* 2005 ; 57 : 82–91.
- [20] Greffard S, Verny M, Bonnet AM, Beinis JY, Gallinari C, Meaume S, et al. Motor score of the Unified Parkinson Disease Rating Scale as a good predictor of Lewy body-associated neuronal loss in the substantia nigra. *Arch Neurol* 2006 ; 63 : 584–8.
- [21] Mattila PM, Roytta M, Torikka H, Dickson DW, Rinne JO. Cortical Lewy bodies and Alzheimer-type changes in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Berl* 1998 ; 95 : 576–82.
- [22] Mckeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, Brien JTO, Feldman H, et al. *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies Third report of the DLB consortium*, 2005, p. 1863–1872.
- [23] Pouloupoulos M, Levy OA, Alcalay RN. The neuropathology of genetic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012 ; 27 : 831–42.
- [24] Hruska KS, Goker-Alpan O, Sidransky E. Gaucher disease and the synucleinopathies. *J Biomed Biotechnol* 2006 ; 78549.
- [25] Ross OA, Soto-Ortolaza AI, Heckman MG, Aasly JO, Abahuni N, Annesi G, et al. Association of LRRK2 exonic variants with susceptibility to Parkinson's disease : A case-control study. *Lancet Neurol* 2011 ; 10 : 898–908.
- [26] Simón-Sánchez J, Schulte C, Bras JM, Sharma M, Gibbs JR, Berg D, et al. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 1308–12.

- [27] Braak H, Rüb U, Del Tredici K. Involvement of pre-cerebellar nuclei in multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003; 29 : 60–76.
- [28] Kruer MC, Hiken M, Gregory A, Malandrini A, Clark D, Hogarth P, et al. Novel histopathologic findings in. *Brain* 2011; 134 : 947–58.
- [29] Paisán-Ruiz C, Li A, Schneider S, Holton JL, Johnson R, Kidd D, et al. Widespread Lewy body and tau accumulation in childhood and adult onset dystonia-parkinsonism cases with PLA2G6 mutations. *Neurobiol Aging* 2012; 33 : 814–23.
- [30] Dubas F, Gray F, Escourolle R. Maladie de Steele-Richardson-Olszewski sans ophtalmoplégie; six cas anatomo-cliniques. *Rev Neurol* 1983; 139 : 407–16.
- [31] Feany MB, Dickson DW. Widespread cytoskeletal pathology characterizes corticobasal degeneration. *Am J Pathol* 1995; 146 : 1388–96.
- [32] Spencer P, Fry RC, Kisby GE. Unraveling 50-year-old clues linking neurodegeneration and cancer to cycad toxins : Are microRNAs common mediators? *Front Genet* 2012; 3 : 192.
- [33] Arif M, Kazim SF, Grundke-Iqbal I, Garruto RM, Iqbal K. Tau pathology involves protein phosphatase 2A in parkinsonism-dementia of Guam. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111 : 1144–9.
- [34] Ishiura H, Takahashi Y, Mitsui J, Yoshida S, Kihira T, Kokubo Y, et al. C9ORF72 repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis in the Kii peninsula of Japan. *Arch Neurol* 2012; 69 : 1154–8.
- [35] Dombroski BA, Galasko DR, Mata IF, Zabetian CP, Craig U-K, Garruto RM, et al. C9orf72 hexanucleotide repeat expansion and Guam amyotrophic lateral sclerosis-Parkinsonism-dementia complex. *JAMA Neurol* 2013; 70 : 742–5.
- [36] Steele JC. Parkinsonism-dementia complex of Guam. *Mov Disord* 2005; 20(Suppl 1) : S99–107.
- [37] Wider C, Dickson DW, Stoessl AJ, Tsuboi Y, Chapon F, Gutmann L, et al. Pallidonigral TDP-43 pathology in Perry syndrome. *Park Relat Disord* 2010; 15 : 281–6.
- [38] Gerlach M, Riederer P, Przuntek H, Youdim MB. MPTP mechanisms of neurotoxicity and their implications for Parkinson's disease. *Eur J Pharmacol* 1991; 208 : 273–86.
- [39] Langston JW, Ballard P, Tetrud J, Irwin I. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983; 219 : 979–80 (80-).
- [40] Langston JW, Forno LS, Tetrud J, Reeves AG, Kaplan JA, Karluk D. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure. *Ann Neurol* 1999; 46 : 598–605.
- [41] Bezard E, Imbert C, Deloire X, Bioulac B, Gross CE. A chronic MPTP model reproducing the slow evolution of Parkinson's disease : Evolution of motor symptoms in the monkey. *Brain Res* 1997; 766 : 107–12.
- [42] Perl DP, Olanow CW. The neuropathology of manganese-induced Parkinsonism. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; 66 : 675–82.
- [43] Kosaka K. Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol* 1990; 237 : 197–204.
- [44] Trinh J, Farrer M. Advances in the genetics of Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2013; 9 : 445–54.
- [45] Houlden H, Singleton AB. The genetics and neuropathology of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2012; 124 : 325–38.
- [46] McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65 : 1863–72.

Chapitre 6

Physiopathologie : organisation des ganglions de la base

François Viallet

Service de neurologie, centre hospitalier d'Aix-en-Provence.

Les ganglions de la base se composent d'un ensemble de structures sous-corticales comprenant le striatum dorsal (noyau caudé et putamen) et ventral (noyau accumbens) et les groupes cellulaires qui lui sont fonctionnellement associés [1] : globus pallidus externe (GPe) et interne (GPi), pallidum ventral avec segments latéral (PVI) et médian (PVM), noyau sous-thalamique, substance noire avec pars reticulata (SNr) et compacta (SNc) complétées par les aires tegmentale ventrale (ATV) et rétro-rubrale (ARR), noyau pédonculo-pontin (NPP) avec pars dissipata et compacta, et enfin complexe central du thalamus incluant centre médian (CM) et noyau parafasciculaire (Pf).

Les corrélations anatomo-cliniques chez l'homme et les données expérimentales à partir de modèles lésionnels chez l'animal ont d'abord conduit à privilégier le rôle des ganglions de la base dans le contrôle des fonctions motrices [2]. Ultérieurement, les connaissances acquises sur les dimensions multiples (cognitives, affectivo-émotionnelles, motivationnelles) des comportements moteurs, en parallèle avec les progrès des niveaux d'analyse en neurobiologie, ont permis d'intégrer les notions d'apprentissage et d'adaptation à l'environnement.

Le premier modèle structurel et fonctionnel soumis à l'épreuve des faits expérimentaux et cliniques, dès la fin des années 1980 [3, 4], comportait deux voies striato-pallido-nigrales (directe et indirecte) de transmission « verticale » et un

système régulateur « transversal » correspondant à l'entrée dopaminergique. La multidimensionnalité était intégrée avec la notion de ségrégation fonctionnelle entre circuits moteurs, cognitifs et limbiques, l'apprentissage et l'adaptation étant assurés par la régulation dopaminergique au niveau de l'entrée cortico-striatale. Le principe de réalité a très rapidement conduit à souligner les insuffisances de ce modèle physiopathologique et à faire émerger des propositions alternatives partielles [5] ou plus globales [6], dont l'objectif est de mieux intégrer, dans le rôle de régulateurs internes du système, des structures comme le GPe et le noyau sous-thalamique (elles-mêmes placées sous contrôle dopaminergique), auxquelles sont adjoints le complexe thalamique CM/Pf et le NPP. De plus, ces modèles alternatifs apportent une vision plus précise des notions de focalisation temporelle [1] par l'ajout conceptuel d'une voie cortico-pallido-nigrale transsubthalamique (dite hyperdirecte), et de focalisation spatiale [7] sur la base du concept d'inhibition latérale. La régulation dopaminergique est conçue de façon beaucoup plus diffuse sur l'ensemble du système avec à la fois une fonction « tonique » de stabilisation et une fonction « phasique » plus événementielle et adaptative. Dans une démarche critique d'approfondissement et de réactualisation, le lecteur pourra se baser sur une revue synthétique consacrée aux ganglions de la base [8].

Organisation structurale des ganglions de la base

Avec une apparence macroscopique suggérant une forme d'entonnoir, le système des ganglions de la base semble organisé pour une convergence de l'information de son pôle d'entrée cortico-striatal vers son pôle de sortie pallido-nigral. Toutefois, l'anatomie fine et l'électrophysiologie ont démontré une organisation modulaire de cette convergence préservant au sein du système une ségrégation fonctionnelle précise et adaptative.

Aspects macroscopiques

À l'entrée du système, le striatum dorsal d'origine télencéphalique comprend le noyau caudé et le putamen auxquels il faut adjoindre le striatum ventral (ou noyau accumbens), lui-même organisé en deux régions, le « *core* » et le « *shell* » [1]. Le noyau caudé, qui suit la rotation de la vésicule télencéphalique, comporte une tête volumineuse, lovée dans la concavité du ventricule latéral dans sa partie frontale, laquelle se prolonge par un corps et une queue vers les régions pariétale et temporale. Le putamen reste localisé à la jonction télencéphale-diencephale et constitue, avec les deux segments concentriques du pallidum (externe [GPe] et interne [GPi]), le noyau lenticulaire, en forme de triangle sur les coupes frontales et de virgule sur les coupes horizontales [9]. La cartographie tridimensionnelle assistée par ordinateur (figure 6.1) montre que le volume du striatum est douze fois plus grand que celui du GPe, vingt fois plus grand que ceux du GPi et de la SNr et soixante fois plus grand que celui du noyau sous-thalamique [9].

Populations neuronales [9]

Dans le striatum, la population majoritaire est constituée à plus de 90 % par les neurones épineux de taille moyenne (« *medium-spiny* ») dont les dendrites, en arborisation sphérique de 200 à

300 μm , sont couvertes d'épines et dont l'axone de projection vers le GPe, le GPi et la SNr comporte une arborisation collatérale très dense qui contacte d'autres neurones épineux voisins. Ces neurones épineux sont GABAergiques et contiennent aussi des neuropeptides colocalisés (substance P et dynorphine d'une part, enképhaline d'autre part), ce qui participe à leur différen-

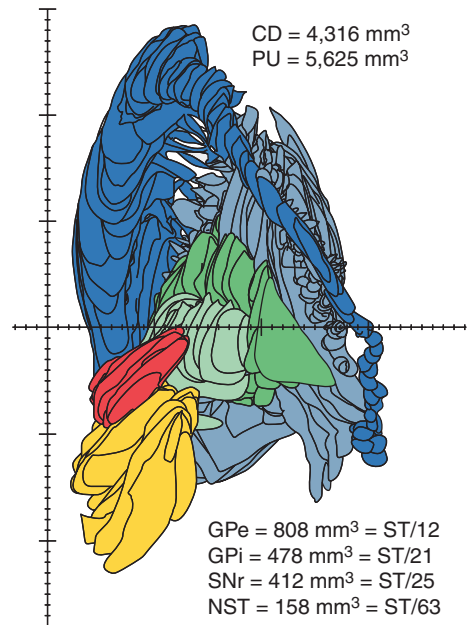


Figure 6.1 Aspects macroscopiques des ganglions de la base chez l'homme en vue postérieure après cartographie informatisée.

Les axes horizontal et vertical sont gradués en millimètres et orientés selon la ligne commissure antérieure-commissure postérieure (noyau caudé [CD] en bleu foncé, putamen [PU] en bleu clair, pallidum externe [GPe] en vert foncé, pallidum interne [GPi] en vert clair, noyau subthalamique [NST] en rouge, substance noire pars reticulata [SNr] en jaune).

ST : volume du striatum (CD + PU).

D'après Yelnik [9].

ciation en deux sous-populations de neurones de projection. Les afférences corticales glutamatergiques qui font synapse sur la tête des épines dendritiques sont contrôlées par les autres afférences (dopaminergiques de la SNc, glutamatergiques du complexe CM/Pf du thalamus, ainsi que celles des autres neurones striataux), qui font synapse en aval sur le pédicule des épines ou sur le tronc dendritique [10]. Les autres neurones striataux comprennent des petits interneurons GABAergiques avec un rôle inhibiteur local, des gros neurones cholinergiques présentant une activité tonique avec un rôle essentiel dans l'apprentissage (TAN ou « *tonically active neurons* ») et d'autres neurones leptodendritiques dont le rôle est encore méconnu [9].

Les neurones pallidaux (GPe, GPi) et nigraux (SNr) ont des dendrites très longues, lisses et peu ramifiées, dont l'arborisation est en forme de disque aplati (neurones pallidaux) ou de cône plus ramassé (neurones nigraux), orientée perpendiculairement à la projection striatale. Leurs boutons synaptiques dendritiques reçoivent à 90 % les afférences striatales inhibitrices, le reste provenant du noyau sous-thalamique et du NPP avec un contrôle dopaminergique. Ces neurones sont eux-mêmes GABAergiques et inhibiteurs sur leurs cibles de projection (thalamus et NPP).

Les neurones du noyau sous-thalamique sont homogènes, avec une arborisation dendritique comportant de rares épines et de dimension intermédiaire : ils reçoivent des afférences corticales mais aussi en provenance du GPe, du complexe CM/Pf du thalamus et du NPP, avec également un contrôle dopaminergique. Ces neurones sont glutamatergiques et excitateurs sur leurs cibles de projection (GPe, GPi et SNr).

Connexions [1, 9]

Le caractère globalement unidirectionnel des connexions du système des ganglions de la base avec les autres structures cérébrales suggère fortement l'existence d'une polarité fonctionnelle (figure 6.2) avec des pôles d'entrée et de sortie et des niveaux intermédiaires (relais de transmission ou circuits de régulation interne).

Le pôle d'entrée est représenté par le striatum et le noyau sous-thalamique. Le striatum (noyau caudé, putamen et noyau accumbens) reçoit une innervation massive de l'ensemble du cortex cérébral, du thalamus intralaminaire, de l'hippocampe et de l'amygdale [11]. Les informations du pôle d'entrée sont plus limitées pour le noyau sous-thalamique, restreintes au cortex frontal, au noyau Pf du thalamus et au NPP. L'ensemble des afférences corticales et thalamiques du striatum et du noyau sous-thalamique à l'entrée du système est glutamatergique de nature excitatrice, tandis que les afférences provenant du NPP sont glutamatergiques et cholinergiques.

Le pôle de sortie est constitué du GPi, de la SNr et du Pvm. La SNr et le GPi reçoivent des projections issues de l'ensemble du striatum (à l'exception du « *shell* » du noyau accumbens), du noyau sous-thalamique, du GPe et du PVI : ces deux structures de sortie projettent vers les cortex sensorimoteur, préfrontal et cingulaire (*via* les relais thalamiques) et vers le tronc cérébral (tegmentum mésencéphalique, colliculi et NPP). Le Pvm assure la transmission des informations venant du « *shell* » du noyau accumbens vers le thalamus dorsomédian, le système dopaminergique mésencéphalique et l'hypothalamus.

Les niveaux dits intermédiaires entre les pôles d'entrée et de sortie participent au traitement dynamique des informations en tenant un rôle de relais de transmission et/ou de régulateur interne. Les connexions entre les niveaux d'entrée et de sortie des ganglions de la base suggèrent l'existence de trois principaux circuits de traitement de l'information, un circuit transstriatal direct et deux circuits transsubthalamiques direct et indirect [12] : la réalité fonctionnelle de ces trois circuits a été établie sur la base des réponses électrophysiologiques obtenues après stimulation corticale (chez le rongeur et le primate) au niveau des neurones du GPi et de la SNr. Ces réponses comportent une activation à courte latence suivie d'une inhibition puis d'une activation tardive selon une séquence triphasique (figure 6.3) correspondant aux transmissions successives des circuits transsubthalamique direct (voie hyperdirecte), transstriatal (voie directe) et transsubthalamique indirect (voie indirecte, trans-striato-pallido-subthalamique).

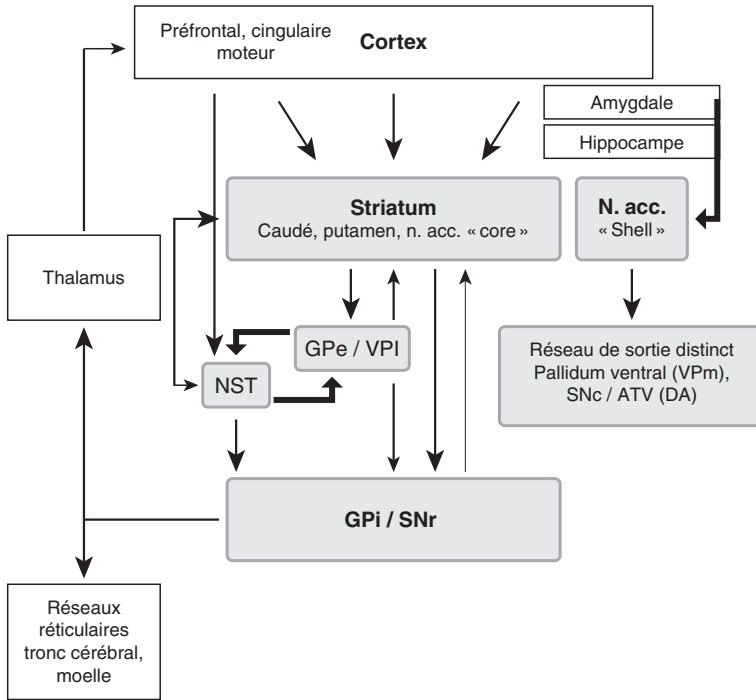


Figure 6.2 Plan d'organisation général des ganglions de la base : relations entrée-sortie et polarité fonctionnelle du réseau.

ATV : aire tegmentale ventrale; DA : dopamine; GPe : globus pallidus externe; GPi : globus pallidus interne; N. Acc : noyau accumbens; NST : noyau subthalamique; SNc : substance noire compacta; SNr : substance noire reticulata; VPI : segment latéral du pallidum ventral; VPM : segment médian du pallidum ventral.

Les flèches plus épaisses sont destinées à mettre en exergue d'une part le circuit de régulation interne formé par la relation réciproque GPe-NST, et d'autre part l'entrée privilégiée amygdalo-hippocampique sur le N. Acc.

D'après Deniau [1].

Le circuit transstriatal direct peut être considéré comme le cœur du système des ganglions de la base. Son influence inhibitrice sur les neurones GABAergiques (eux-mêmes inhibiteurs) de la SNr et du GPi lui confère un rôle de désinhibition des structures cibles [13]. Son organisation préserve l'architecture modulaire de la projection corticostriatale sous la forme d'une mosaïque fonctionnelle striatale, laquelle se prolonge au niveau de la SNr présentant elle-même une structure lamellaire [14] connectant chaque secteur de la mosaïque striatale à une population distincte de neurones de sortie. Cette ségrégation fonctionnelle au sein du système, qui constitue une extension du concept général de « somatotopie » doit coexister avec l'autre notion de convergence sous-tendue par la réalité anatomique des arborisations dendritiques étendues

des neurones de sortie, intégrant ainsi des informations provenant d'un grand nombre de neurones striataux [9].

Les deux circuits transsubthalamiques (direct et indirect striato-pallido-subthalamique) exercent une influence excitatrice sur la sortie des ganglions de la base, ce qui correspond à un renforcement de l'inhibition GABAergique sur les structures cibles, s'opposant ainsi à la désinhibition exercée par le circuit transstriatal direct. La figure 6.3 illustre la séquence des événements évoquée dans les neurones de la SNr et du GPi par une stimulation corticale, montrant que les effets excitateurs d'origine transsubthalamique (précoce et tardif) encadrent l'inhibition d'origine transstriatale et contrôlent ainsi sa durée, ce qui assure la mise en forme temporelle du signal désinhibiteur striatal [15].

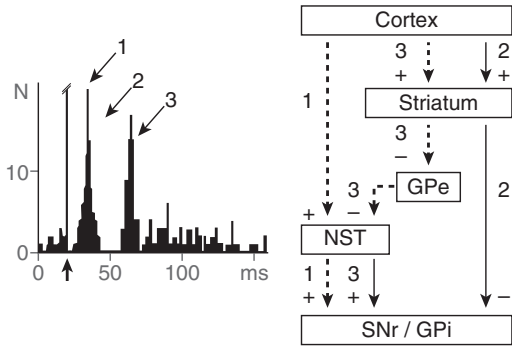


Figure 6.3 Illustration de la focalisation temporelle de l'information au sein du système des ganglions de la base.

À gauche, péristimulus histogramme illustrant la réponse triphasique d'un neurone de la substance noire reticulata (SNr) évoquée par stimulation du cortex cérébral (tête de flèche). À droite, représentation schématique des voies impliquées : la décharge précoce (1) résulte de l'activation du circuit transsubthalamique direct (voie hyperdirecte), tandis que la période d'inhibition (2) reflète la mise en jeu du circuit transstriatal direct et l'excitation tardive (3) est transmise par la voie striato-pallido-subthalamique indirecte. D'après Deniau [1].

La mise en forme spatiale du signal désinhibiteur striatal repose plutôt sur un mécanisme d'inhibition latérale (« *surround inhibition* ») qui dépend lui-même de l'organisation des connexions entre modules striataux comportant des circuits d'inhibition collatérale (figure 6.4, modèle de Mink [7]). Un tel modèle illustre, en effet, la focalisation spatiale du signal sélectionné, l'inhibition latérale permettant d'atténuer les signaux adjacents « non désirés » au niveau des cibles thalamocorticales et mésencéphaliques.

La régulation interne du système des ganglions de la base est assurée par des boucles fonctionnelles faisant intervenir le GPe et le noyau sous-thalamique d'une part [1] et le complexe thalamique CM/Pf d'autre part [6, 16]. Quatre circuits régulateurs ont été décrits : le circuit noyau sous-thalamique-GPe-noyau sous-thalamique constituant une boucle d'« autostabilisation » [17]; le circuit GPe-noyau sous-thalamique-GPi de renforcement à la fois inhibiteur et excitateur [18]; les circuits CM/Pf-striatum-GPi-CM/Pf et CM/Pf-noyau sous-thalamique-GPi-CM/Pf comme boucles de rétrocontrôle respectivement positive et négative [6, 16].

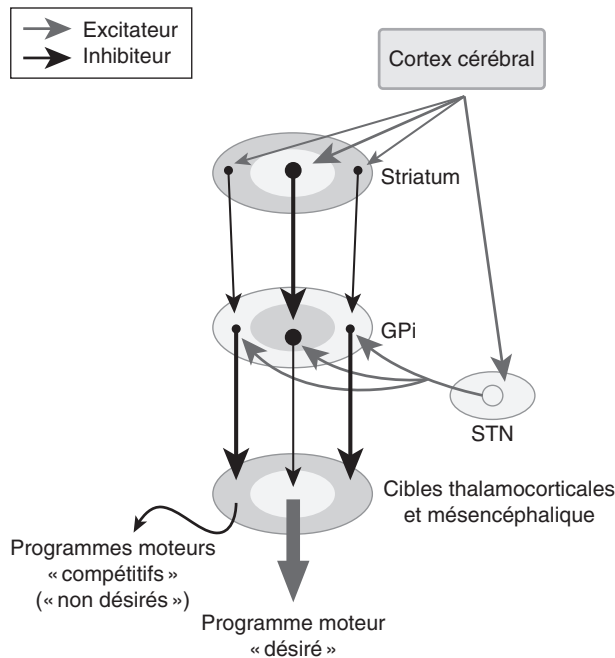


Figure 6.4 Illustration de la focalisation spatiale de l'information au sein du système des ganglions de la base. D'après Mink [7].

Organisation fonctionnelle des ganglions de la base

La circuiterie du système des ganglions de la base a été décrite à partir des données morphologiques et électrophysiologie. Selon le modèle «classique», en partie complété par les informations plus récentes (cg supra), la voie directe (transstriatale) focalise, par le mécanisme d'une désinhibition, la commande sélectionnée («désirée») à l'entrée cortico-striatale (figure 6.5). Les voies transsubthalamiques (hyperdirecte et indirecte) contribuent à renforcer le phénomène de focalisation spatiotemporelle en

atténuant les signaux adjacents («compétitifs» et donc «non désirés») au niveau des cibles effectrices thalamocorticales et du mésencéphale [7] par un mécanisme d'«inhibition latérale» (figure 6.4). Le fonctionnement de ce modèle «classique» repose sur la stricte différenciation de l'afférence dopaminergique nigrostriée qui comporterait une action excitatrice médiée par des récepteurs de type D_1 sur les neurones de la voie directe transstriatale et une action inhibitrice transmise *via* des récepteurs de type D_2 sur les neurones de la voie indirecte (striato-pallido-subthalamique). Or, il a été démontré que les récepteurs D_1 et D_2 pouvaient être colocalisés

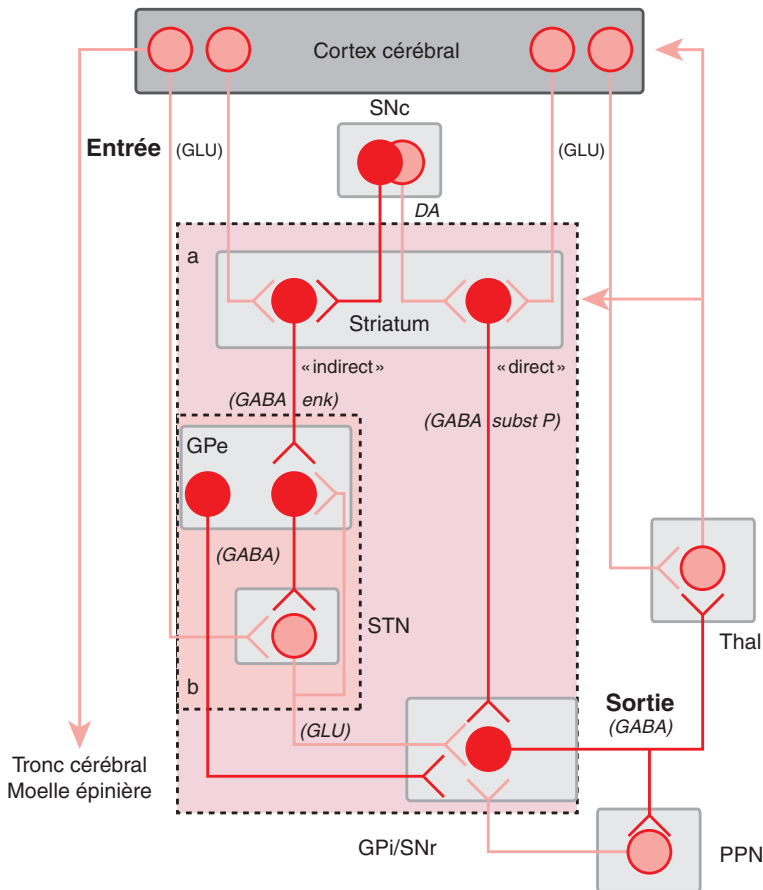


Figure 6.5 Diagramme schématisé de la circuiterie fonctionnelle du système des ganglions de la base.

DA : dopamine; Enk : enképhaline; GABA : acide gamma-aminobutyrique; GLU : glutamate; GPe : globus pallidus externe; GPI : globus pallidus interne; PPN : noyau pédonculo-pontin; SNc : substance noire compacta; SNr : substance noire reticulata; STN : noyau subthalamique; Subst. P : substance P; Thal : thalamus; en rouge foncé : liaison inhibitrice; en rose : liaison excitatrice; a : ensemble striopallidonigral («cœur» des ganglions de la base); b : sous-ensemble GPe-STN. D'après Viallet [51].

sur les mêmes neurones striataux dans une proportion importante [19, 20], que l'innervation dopaminergique ne se limitait pas à la projection nigrostriatale [21] mais comportait des projections extrastriatales (notamment vers le GPe, le GPi et le noyau sous-thalamique, ainsi que sur la SNr par libération dendritique), et enfin qu'il existait des neurones dopaminergiques striataux intrinsèques dont la densité augmente en cas de dénervation dopaminergique [22].

Par ailleurs, des études métaboliques (activité de la sous-unité I de la cytochrome oxydase, bien corrélée avec le niveau d'activité neuronale) ont mis en évidence l'absence de réduction de cette activité au niveau du GPe après lésion dopaminergique (en dépit des prévisions du modèle classique en cas de dénervation dopaminergique) : ce résultat a été attribué à une augmentation de l'influence excitatrice du noyau sous-thalamique [5], elle-même consécutive, indépendamment d'une réduction d'inhibition par le GPe (de toute façon remise en question), notamment à des entrées excitatrices accrues en provenance du NPP et du CM/Pf [23]. Finalement, au-delà de ces observations mettant en lumière certaines insuffisances du modèle «classique», la difficulté la plus importante à surmonter pour s'approcher de la réalité physiopathologique réside dans l'appréhension de la dynamique spatiotemporelle du traitement de l'information au sein du système des ganglions de la base. Cette appréhension de la dynamique devrait pouvoir intégrer les changements d'état du système en fonction du contexte général et d'événements signifiants, ce qui appelle implicitement à considérer plus précisément d'une part le rôle-clé de l'innervation dopaminergique dans la régulation «en ligne» du système et dans son adaptation par la motivation et l'apprentissage [24], et d'autre part la nature de l'information véhiculée sous la forme des rythmes de décharge des neurones et des ensembles neuronaux à l'aide d'enregistrements multisites simultanés en analysant l'évolution de leurs relations de cohérence [25]. Une telle démarche vise à promouvoir la substitution des modèles figés du type «boîtes et flèches» par des représentations «animées» plus aptes à une modélisation à la fois dynamique et non linéaire [26], en soulignant la plasticité

fonctionnelle au sein des ganglions de la base [27, 28] et la possibilité de leur approche expérimentale par l'étude de l'expression de protéines sensibles à la stimulation optique [29, 30].

Rôle de l'innervation dopaminergique

Au niveau du mésencéphale, à la source de l'innervation dopaminergique du système des ganglions de la base, l'organisation anatomique de la population des neurones de la SNc (A9) a été revisitée en définissant, au sein d'une «matrice» riche en calbindine, une répartition inhomogène des neurones marqués par la tyrosine-hydroxylase qui sont soit répartis dans la «matrice» soit regroupés dans cinq régions pauvres en calbindine appelées «nigrosomes» [31] : toutefois, la signification fonctionnelle de cette organisation anatomique reste à élucider. En dehors de la SNc, une telle répartition inhomogène des neurones GABAergiques avait été décrite au sein du striatum, sur la base d'un marquage histochimique différenciant la matrice striatale riche en acétylcholinestérase (et en calbindine) et des striosomes eux-mêmes pauvrement marqués [32].

La matrice elle-même n'est pas un compartiment homogène, étant constituée de groupes cellulaires appelés «matrisomes» pouvant correspondre à des modules striataux fonctionnels, activés par des entrées corticales multiples mais fonctionnellement cohérentes et transmettant des informations spécifiques aux structures de sortie des ganglions de la base. L'activité des matrisomes est placée sous le contrôle des interneurones striataux GABAergiques et cholinergiques [16]. Les interneurones GABAergiques situés à la périphérie des matrisomes contribuent à maintenir un tonus inhibiteur, ne laissant passer que des influx corticaux puissants et convergents : ils renforcent ainsi la sélectivité de l'activation des modules striataux. Les interneurones cholinergiques situés à proximité des striosomes sont placés sous le contrôle de l'innervation dopaminergique : leur activité spontanée tonique (TAN) s'interrompt en réponse à un stimulus conditionnant ou à l'attente d'un événement signifiant [33, 34]. Cette sensibilité des TAN à l'influence dopaminergique, renforcée par leur

proximité des striosomes recevant eux-mêmes du cortex limbique et de l'amygdale des informations modulées par une projection dopaminergique proprement striosomale (effet permissif), leur confère un rôle privilégié dans la coordination temporelle des modules striataux impliqués dans l'apprentissage de réponses comportementales à des stimuli environnementaux [35, 36].

Ainsi, les neurones dopaminergiques assurent un rôle clé dans le fonctionnement dynamique du système des ganglions de la base. Ce rôle repose sur la détection de la différence entre un événement prévu et la réalité [37] : cette détection de la « nouveauté » ou d'un événement signifiant (considéré comme motivant) entraîne une libération phasique de dopamine qui intervient comme un agent d'apprentissage dont l'objectif est de renforcer et ensuite de stabiliser, par le jeu d'efficacités synaptiques accrues (potentiation à long terme) ou réduites (dépression à long terme), la transmission d'une information adaptée au contexte et aux événements signifiants, selon le modèle dit de l'opérateur-arbitre [26, 38]. En complémentarité avec ce modèle d'apprentissage, l'hypothèse d'un modèle dynamique non linéaire associe le rôle de renforcement adapté de la réduction dimensionnelle de l'information au travers du système des ganglions de la base, spécifiquement dévolu à l'influence tonique continue à basse fréquence des neurones dopaminergiques [39] et à l'action stabilisante des circuits de régulation interne impliquant notamment le noyau sous-thalamique et le CM/Pf en vue du maintien de l'ensemble du système disponible pour l'action [6].

En situation pathologique (maladie de Parkinson), la dénervation dopaminergique peut être responsable non seulement d'une altération des processus d'apprentissage par insuffisance de la libération phasique de dopamine, mais aussi de perturbations de l'état de disponibilité du système de contrôle « en ligne » du mouvement par dégradation de l'influence tonique des neurones dopaminergiques. Ces dernières perturbations, plus aisées à analyser en électrophysiologie en raison de leur caractère « continu », pourraient correspondre à l'augmentation de fréquence de l'activité neuronale et à son organisation en bouffées rythmiques au niveau des structures de sortie des ganglions de la base (GPi et SNr).

Apport de l'analyse des rythmes neuronaux

En matière de rythme ou d'oscillation rythmique, les études sur les systèmes sensoriels ont montré que le cerveau est apte à focaliser les ressources attentionnelles sur un stimulus sensoriel en synchronisant en un réseau fonctionnel les activités émanant de diverses régions cérébrales [40] : les fréquences observées sont entre 30 et 50 Hz (bande gamma). Les activités motrices et cognitives pourraient reposer sur des principes identiques où l'attention spécifique à une tâche impliquerait une liaison sous la forme de rythmes cohérents entre l'entrée sensorielle (stimulus) et la sortie comportementale (réponse) : la redécouverte du rythme décrit en 1912 par Piper (entre 30 et 50 Hz) au niveau des muscles en contraction maximale, sous la forme de vibrations accompagnant une contraction juxtamaximale [41], a confirmé cette hypothèse, d'autant plus que des enregistrements magnétoencéphalographiques ont retrouvé une activité identique dans le cortex moteur en parallèle à ce rythme musculaire, suggérant une relation de cohérence entre les activités corticale et musculaire dans la bande gamma [42, 43]. Ainsi, l'activité de repos du cortex, sous la forme de rythmes lents (bandes alpha ou bêta) présumés de caractère aléatoire, est interrompue lors de l'apparition d'un stimulus signifiant et/ou lors de la préparation d'un mouvement volontaire : cette désynchronisation des rythmes lents laisse la place à une resynchronisation sous la forme de rythmes rapides dans la bande gamma.

Compte tenu du très haut niveau d'organisation informationnelle relative aux mouvements ou aux opérations mentales, le système des ganglions de la base paraît tout désigné pour gérer, notamment par sa projection thalamocorticale et non plus seulement par sa sortie GPi-SNr [44], la désynchronisation des rythmes corticaux lents au profit d'une resynchronisation spécifique et signifiante dans la bande gamma au niveau des régions corticales « exécutives » [42]. Des arguments expérimentaux sur les modèles animaux de dénervation dopaminergique [26], confortés par des études par enregistrement des activités (soit unitaires par microélectrodes soit des potentiels de champs

locaux par macroélectrodes) au cours de la chirurgie de la maladie de Parkinson chez l'homme [45], sont venus à l'appui de cette hypothèse en retrouvant des activités lentes (bandes alpha et bêta) au sein des ganglions de la base (GPi, GPe, noyau sous-thalamique) en situation de dénervation dopaminergique, lesquelles cèdent la place à des activités rapides cohérentes (bande gamma) après apport de lévodopa avec synchronisation des ganglions de la base vers le cortex [46].

La stimulation à haute fréquence du noyau sous-thalamique au cours de la maladie de Parkinson favorise cette synchronisation dans la bande gamma au niveau de la sortie pallidale [47] et au niveau thalamocortical [48], par un double effet de suppression de l'activité spontanée du noyau sous-thalamique et de génération de bouffées de spikes dont la fréquence est élevée au rythme de la stimulation [49]. Ainsi, au même titre que la lévodopa, la stimulation à haute fréquence du noyau sous-thalamique chez les patients parkinsoniens peut contribuer à la restauration des activités à haute fréquence et à l'atténuation des activités à basse fréquence, ces modifications se révélant favorables, dans le cas du contrôle moteur par exemple, à une perception kinesthésique plus adéquate et propice à la représentation et à l'exécution des mouvements [50].

Situé en position de boucle fonctionnelle entre le cortex associatif (où serait conçue l'idée d'une action : motrice ou mentale) et le cortex frontal moteur (qui en assure l'exécution), le système de ganglions de la base se voit logiquement attribuer un rôle de planification et de programmation. La prise en compte des dimensions motivationnelle et cognitive de toute action a permis de préciser le contenu de ce rôle en mettant en exergue la notion de mémoire procédurale, entendue comme l'aptitude à acquérir par apprentissage les éléments de «savoir-faire» en vue de constituer des répertoires d'action [35, 51] : le processus d'apprentissage est dynamique au cours des expériences sensorimotrices de la vie quotidienne.

La planification de l'action serait initiée par une idée interne ou par un stimulus externe après confrontation avec l'ensemble du contexte sensorimoteur et cognitivo-émotionnel et perception adéquate des buts de l'action. Le plan d'action correspond à une modélisation globale de l'action prévue obtenue par l'assemblage, selon une organisation séquentielle précise, des programmes élémentaires qui la constituent et qui seront ensuite exécutés, produisant ainsi l'action réalisée (figure 6.6). Le plan est donc distinct des programmes qui le constituent et, selon Marsden [2], les ganglions de la base sont chargés de l'«exécution automatique des plans moteurs

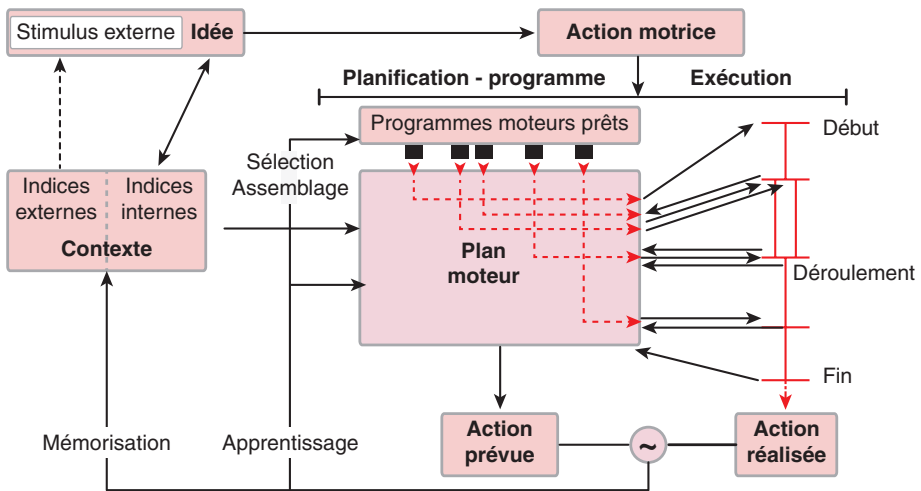


Figure 6.6 Organisation des plans d'action.
D'après Viallet [51].

appris» Pour ce faire, l'organisation structurelle et fonctionnelle des ganglions de la base favorise, sous la forme d'une information « compressée », les phénomènes de focalisation temporelle et spatiale, d'une part dans un mode de fonctionnement « en ligne » et d'autre part dans une dynamique d'apprentissage pour optimiser les plans d'action, l'ensemble étant placé sous le contrôle de la dopamine et des circuits internes de régulation qu'elle module.

Le rôle privilégié du système des ganglions de la base dans le contrôle des rythmes corticaux en direction des effecteurs périphériques est conforté par les données récentes qui mettent en évidence la position prévalente du contrôle dopaminergique (figure 6.7) sur l'ensemble des aspects de l'action (motivation, contrôle attentionnel et intentionnalité). Plus spécifiquement, il convient de souligner le rôle si particulier de la modulation dopaminergique qui permet, au cours du processus d'apprentissage, une réorganisation progressive des activités neuronales dans le but de construire une représentation de l'action favorable

à son exécution automatique [35]. Le système des ganglions de la base est un élément essentiel pour la sélection d'une stratégie comportementale et la dopamine exerce une action permissive favorable à la sélection de la stratégie la plus appropriée [24]. En cas de déficit dopaminergique, la défaillance progressive du contrôle « implicite » de l'exécution des plans moteurs appris peut se trouver compensée par un mode de contrôle « explicite » plus conscient [52]. Toutefois, il existe certainement d'autres éléments de régulation du système des ganglions de la base dont la maladie de Parkinson, avec la dénervation dopaminergique, ne représente qu'un modèle de dysfonctionnement parmi de nombreux autres [53].

Remerciements à R. Aurenty et D. Gayraud pour leur aide à la mise en forme du manuscrit et des illustrations.

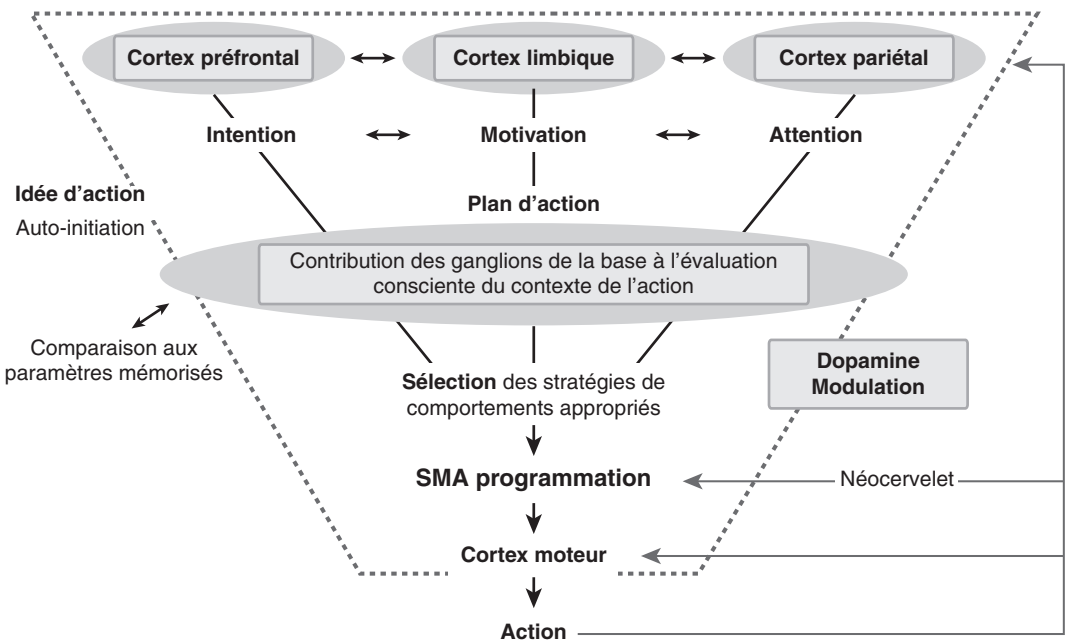


Figure 6.7 De l'intention à l'action : modulation dopaminergique de la gestion de l'information corticale (motrice, cognitive et limbique) par le système des ganglions de la base.

D'après Nieoullon [24].

Références

- [1] Deniau J-M. Le système des ganglions de la base : une revue critique des principes d'organisation fonctionnelle. *Mouvements* 2003; 4 : 2-20.
- [2] Marsden CD. The mysterious motor function of the basal ganglia : The Robert Wartenberg lecture. *Neurology* 1982; 32 : 514-39.
- [3] Albin RL, Penney JB, Young AB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *TINS* 1989; 12 : 366-75.
- [4] De Long MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *TINS* 1990; 13 : 281-5.
- [5] Levy R, Hazrati LN, Herrero MT, et al. Re-evaluation of the functional anatomy of the basal ganglia in normal and parkinsonian states. *Neuroscience* 1997; 76 : 335-43.
- [6] Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, et al. Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *TINS* 2000; 23(Suppl) : S8-19.
- [7] Mink JW. The basal ganglia : Focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 1996; 50 : 381-425.
- [8] Nambu A. Seven problems on the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 2008; 18 : 595-604.
- [9] Yelnik J. Dysfonctionnement des noyaux gris centraux. *Rev neurol (Paris)* 2002; 158 : 7S33-7S41.
- [10] Smith AD, Bolam JP. The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurons. *TINS* 1990; 13 : 259-65.
- [11] Bolam JP, Hanley JJ, Booth PA, et al. Synaptic organization of the basal ganglia. *J Anat* 2000; 4 : 527-42.
- [12] Maurice N, Deniau J-M, Glowinski J, et al. Relationships between the prefrontal cortex and the basal ganglia in the rat : Physiology of the corticostriatal circuits. *J Neurosci* 1999; 19 : 4674-81.
- [13] Chevalier G, Deniau J-M. Disinhibition as a basic process in the expression of the striatal functions. *TINS* 1990; 13 : 277-80.
- [14] Deniau J-M, Menetrey A, Charpier S. The lamellar organization of the rat substantia nigra pars reticulata : Segregated patterns of striatal afferents and relationship to the topography of corticostriatal projections. *Neuroscience* 1996; 73 : 761-81.
- [15] Kolomiets BP, Deniau J-M, Glowinski J, et al. Basal ganglia and processing of cortical information : Functional interactions between trans-striatal and trans-subthalamic circuits in the substantia nigra pars reticulata. *Neuroscience* 2003; 117 : 931-8.
- [16] Ollat H, Palfi S, Damier P. Organisation fonctionnelle des ganglions de la base et physiopathologie des signes parkinsoniens. In : dans Cesaro P, Damier P, Nguyen J-P, Palfi S, Ollat H, editors. *La Maladie de Parkinson*. Monographies de l'ANPP, vol. 7; 2003. p. 41-79.
- [17] Plenz D, Kitai S. A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature* 1999; 400 : 677-82.
- [18] Joel D, Weiner I. The connections of the primate subthalamic nucleus : Indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry. *Brain Res Rev* 1997; 23 : 62-78.
- [19] Surmeier DJ, Song WJ, Yan Z. Coordinated expression of dopamine receptors in neostriatal medium-spiny neurons. *J Neurosci* 1996; 16 : 6579-91.
- [20] Aizman O, Brimar H, Uhlen P, et al. Anatomical and physiological evidence for D1 and D2 dopamine receptor colocalization in neostriatal neurons. *Nat Neurosci* 2000; 3 : 226-30.
- [21] Smith Y, Kieval JZ. Anatomy of the dopamine system in the basal ganglia. *TINS* 2000; 23(Suppl) : S28-33.
- [22] Betarbet R, Turner R, Chockan V, et al. Dopaminergic neurons intrinsic to the primate striatum. *J Neurosci* 1997; 17 : 6761-8.
- [23] Oricux G, François C, Feger J, et al. Metabolic activity of excitatory parafascicular and pedunculopontine inputs to the subthalamic nucleus in a rat model of Parkinson's disease. *Neuroscience* 2000; 97 : 79-88.
- [24] Nicoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol* 2002; 67 : 53-83.
- [25] Boraud T, Bezard E, Bioulac B, et al. From single extracellular unit recording in experimental and human parkinsonism to the development of a functional concept of the role played by the basal ganglia in motor control. *Prog Neurobiol* 2002; 66 : 265-83.
- [26] Bar-Gad I, Bergman H. Stepping out of the box : Information processing in the neural networks of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11 : 689-95.
- [27] Di Filippo M, Picconi B, Tantucci M, et al. Short-term and long-term plasticity at corticostriatal synapses : implications for learning and memory. *Behav Brain Res* 2009; 199 : 108-18.
- [28] Koprach JB, Johnston TH, Huot P, et al. New insights into the organization of the basal ganglia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9(4) : 298-304.
- [29] Zhang F, Wang LP, Brauner M, et al. Multimodal fast optical interrogation of neuronal circuitry. *Nature* 2007; 446 : 633-9.
- [30] Kreitzer AC, Malenka RC. Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron* 2008; 60 : 543-54.
- [31] Damier P, Hirsch EC, Agid Y, et al. The substantia nigra of the human brain : Nigrosomes and the nigral matrix, a compartmental organization based on calbindin D28K immunohistochemistry. *Brain* 1999; 122 : 1421-44.
- [32] Graybiel AM. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *TINS* 1990; 13 : 244-54.

- [33] Aosaki T, Kimura M, Graybiel AM. Temporal and spatial characteristics of tonically active neurons of the primate's striatum. *J Neurophysiol* 1995; 73 : 1234–52.
- [34] Apicella P, Ravel S, Sardo P, Legallet E. Influence of predictive information on responses of tonically active neurons in the monkey striatum. *J Neurophysiol* 1998; 80 : 3341–4.
- [35] Graybiel AM. Building action repertoires : Memory and learning functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5 : 733–41.
- [36] Schwartz JM. A role for volition and attention in the generation of new brain circuitry : Toward a neurobiology of mental force. *J Consciousness Studies* 1999; 6 : 115–42.
- [37] Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 1998; 80 : 1–27.
- [38] Bioulac B, Burbaud P, Cazalets JR, et al. Fonctions motrices », dans *Encyclopédie médico-chirurgicale*, « Neurologie. Issy-les-Moulineaux : Elsevier; 2004.
- [39] Bergman H, Feingold A, Nini A, et al. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *TINS* 1998; 21 : 32–8.
- [40] Singer W. Neuronal synchrony : A versatile code for the definition of relations? *Neuron* 1999; 24 : 49–65.
- [41] Brown P. Muscle sounds in Parkinson's disease. *Lancet* 1997; 349 : 533–5.
- [42] Brown P, Marsden CD. What do the basal ganglia do? *Lancet* 1997; 351 : 1801–4.
- [43] Brown P. Cortical drives to human muscle : The Piper and related rhythms. *Prog Neurobiol* 2000; 60 : 97–108.
- [44] Montgomery EB. Basal ganglia physiology and pathophysiology : A reappraisal. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13 : 455–65.
- [45] Levy R, Ashby P, Hutchison WD, et al. Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125 : 1196–209.
- [46] Cassim F, Labyt E, Devos D, et al. Relationship between oscillations in the basal ganglia and synchronization of cortical activity. *Epileptic Disord* 2002; 4(Suppl. 3) : S31–45.
- [47] Brown P, Mazzone P, Oliviero A, et al. Effects of stimulation of the subthalamic area on oscillatory pallidal activity in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2004; 188 : 480–90.
- [48] Devos D, Labyt E, Derambure P, et al. Subthalamic nucleus stimulation modulates motor cortex oscillatory activity in Parkinson's disease. *Brain* 2004; 127 : 408–19.
- [49] Garcia L, Audin J, d'Alessandro G, et al. Dual effects of HFS on subthalamic neuron activity. *J Neurosci* 2003; 23(25) : 8743–51.
- [50] Devos D, Labyt E, Cassim F, et al. Mécanismes physiopathologiques de la stimulation à haute fréquence dans la maladie de Parkinson : restauration des systèmes oscillatoires de haute et basse fréquences. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161 : 1029–43.
- [51] Viallet F, Gayraud D, Bonnefoi-Kyriacou B, et al. « Maladie de Parkinson idiopathique : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques », dans *Encyclopédie médico-chirurgicale*. Neurologie. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2010, 30–17-060-A-50.
- [52] Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, et al. Goal-directed and habitual control in the basal ganglia : Implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11 : 760–72.
- [53] Delong M, Wichmann T. Update on models of basal ganglia function and dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15(Suppl. 3) : S237–40.

Chapitre 7

Signes moteurs

Caroline Moreau, Luc Defebvre

Service de neurologie et pathologie du mouvement, unité 1171, Inserm, CHRU, université de Lille, France.

Nous aborderons dans ce chapitre les signes inauguraux de la maladie puis ses principales étapes évolutives en développant tout particulièrement les complications motrices (fluctuations et dyskinesies), puis les principaux signes moteurs tardifs. Les autres signes non moteurs, les troubles cognitifs et les troubles du comportement ainsi que leur prise en charge thérapeutique seront abordés dans d'autres chapitres de cet ouvrage.

Symptômes inauguraux (tableau 7.1.)

Si les éléments de la triade parkinsonienne (tremblement de repos, akinésie, rigidité) constituent les signes initiaux les plus fréquents, il existe cependant des formes cliniques inaugurales trompeuses et non exceptionnelles. Les premiers signes apparaissent souvent de façon insidieuse avec un caractère intermittent entraînant des difficultés pour dater précisément le début réel de la phase symptomatique. Un seul symptôme isolé ne permet pas toujours de retenir avec certitude le diagnostic de maladie de Parkinson, qui dans ce cas ne sera établi qu'avec

l'évolution mais également l'observation d'une bonne efficacité du traitement dopaminergique.

Tremblement de repos

Dans 60 à 70 % des cas, un *tremblement de repos* est un signe initial; décrit d'abord comme une sensation de vibration interne, puis visible, il se majore ou apparaît à l'émotion, en cas de stress ou de fatigue et à l'épreuve du calcul mental. Il est unilatéral ou très asymétrique, débutant classiquement à l'extrémité distale du membre supérieur. Il intéresse parfois de façon isolée le pied sous forme de mouvements de pédalage. Il peut aussi concerner les lèvres, la mâchoire, la langue et dans de très rares cas l'extrémité céphalique (*voir* plus bas).

Présent au repos, lorsque le segment de membre se trouve en position de relâchement musculaire complet, il est fait d'oscillations rythmiques, régulières, de faible amplitude, au rythme lent de quatre à six cycles par seconde. Il disparaît au maintien postural, au mouvement et au cours du sommeil. Lors de l'exécution de mouvements volontaires, il cesse pour réapparaître au bout de

Tableau 7.1. Principaux signes inauguraux de la maladie de Parkinson.

Signes classiques	Signes plus rares	Formes trompeuses et signes précurseurs
<ul style="list-style-type: none">- Tremblement de repos (plus rarement postural)- Syndrome akinéto-rigide- Micrographie- Dystonie (surtout sujet jeune)	<ul style="list-style-type: none">- Troubles de la marche- Dysarthrie	<ul style="list-style-type: none">- Syndrome dépressif- Syndrome algique- Amaigrissement- Troubles de l'odorat- Constipation- Troubles nocturnes du comportement

quelques secondes après la fin de son exécution ; le mouvement passif a également le même effet.

Un *tremblement postural* des membres supérieurs, parfois noté au stade initial de la maladie, reste dans certains cas isolé quelques semaines à quelques mois ; il expliquerait le phénomène de roue dentée perçu lors de la mobilisation passive d'un segment de membre.

Bien que cette localisation semble exceptionnelle, un tremblement du chef a pu être rapporté dans plusieurs cas de maladie de Parkinson [1]. Le tremblement cervical est alors présent au repos et à la posture, s'atténuant de façon significative ou disparaissant lors des mouvements de rotation de la tête ; sa fréquence est lente et synchrone au tremblement de la main, la dopathérapie permet de le contrôler avec l'apparition dans quelques cas de dyskinésies de la région cervicale. Ce tremblement cervical serait parfois inaugural de la symptomatologie extrapyramidale.

Soulignons que, dans le cours évolutif de la maladie, on peut observer des tremblements en position orthostatique des membres inférieurs dont les caractéristiques électrophysiologiques peuvent être celles d'un tremblement parkinsonien (4 à 6 Hz), d'un tremblement de fréquence intermédiaire (8 à 9 Hz) ou de fréquence rapide (13 et 18 Hz), ou parfois de myoclonies en position orthostatique influencée par le traitement par lévodopa [2].

Syndrome akinétohypertonique

Akinésie et rigidité sont volontiers associées de façon isolée dès les tout premiers stades de la maladie, avec une apparition plus insidieuse, source d'un retard diagnostique parfois prolongé. La perturbation des mouvements volontaires se caractérise initialement par une gêne fonctionnelle lors de la réalisation des actes moteurs de la vie courante qui se limite à un membre supérieur (gestes répétitifs tels que se raser, battre des œufs, simple lenteur gestuelle) ou à un membre inférieur (simple fatigabilité ou raideur à la marche avec l'impression d'un pied qui traîne, difficulté pour battre la mesure). Une *micrographie* progressive peut précéder de plusieurs années l'appa-

rition des autres signes moteurs de la maladie dans les formes de début unilatéral touchant la main dominante.

Ralentissement (bradykinésie mesurée par un temps d'exécution) et réduction d'amplitude à l'exécution des mouvements (hypokinésie) se combinent à des difficultés d'initiation (akinésie proprement dite mesurée par un temps de réaction). De topographie initialement unilatérale, cette symptomatologie peut être bilatérale d'emblée mais asymétrique. La perturbation des *mouvements automatiques* est plus insidieuse et donc moins gênante, avec une perte du balancement d'un bras à la marche, une perte de la mimique gestuelle des membres supérieurs lors de la conversation, une atténuation de l'expression spontanée du visage avec rareté du clignement palpébral (amimie progressive). Au début de la maladie, la voix peut être altérée avec une parole monotone d'intensité plus faible, même si celle-ci reste parfaitement audible.

Une *rigidité inaugurale* peut s'associer à l'akinésie et ne sera décelée qu'à l'examen clinique. Elle est également asymétrique au début et prédomine sur les muscles fléchisseurs sous forme d'une résistance à la mobilisation passive d'un segment de membre, se majorant à la fatigue, au froid et avec le stress ; elle peut disparaître pendant le sommeil. Elle est continue, homogène et égale quels que soient le degré et la vitesse d'étirement du membre. Celui-ci conserve sa position à la fin du mouvement exercé : on parle alors de rigidité en tuyau de plomb. La rigidité est de type plastique (sensibilisation par la manœuvre de Froment qui la renforce ou la fait apparaître) et cède par à-coups à la mobilisation passive (phénomène de la roue dentée). La rigidité parkinsonienne s'oppose à la contracture pyramidale qui s'accroît au fur et à mesure de l'étirement d'un muscle, d'où le qualificatif d'élastique.

Troubles de la marche

Ils sont discrets au stade initial de la maladie, sauf lorsque l'akinésie prédomine aux membres inférieurs. L'amplitude du pas est réduite, et le demi-tour est discrètement décomposé. Ces troubles sont fréquents et plus précoces chez les sujets âgés,

notamment dans les formes à début tardif (après 70 ans), dont l'évolution est classiquement mais pas toujours plus sévère, s'accompagnant de signes axiaux : dysarthrie, instabilité posturale, enrayages cinétiques [3], avec par rapport aux formes à début précoce une plus grande fréquence du tremblement [4]. Leur apparition isolée doit faire rechercher systématiquement une autre étiologie que la maladie de Parkinson (atrophie multisystématisée, paralysie supranucléaire progressive, hydrocéphalie chronique de l'adulte, syndrome parkinsonien vasculaire).

Forme précoce (avant 40 ans)

Classiquement, on considère que la maladie de Parkinson est à début précoce quand les premiers symptômes sont observés avant 40 ans ; la forme juvénile débute avant 20 ans. Ces formes débute volontiers par une dystonie focalisée : crampe de l'écrivain en l'absence de micrographie associée révélée par une contracture douloureuse des muscles de l'avant-bras au cours de l'écriture, dystonie de la main ou du pied en varus équin ou en extension du gros orteil. Un tel symptôme s'observe souvent après un certain degré d'effort, comme par exemple au cours d'une course à pied. Il existe alors souvent un discret syndrome akinétorigide associé. Les fluctuations motrices et les dyskinésies seront souvent très précoces dans ces formes, surtout en cas de traitement par lévodopa. Une recherche génétique sera alors recommandée (pour les formes récessives gène de la parkine ou LRRK2 dans les formes dominantes).

Formes trompeuses et signes précurseurs

Elles sont le plus souvent associées à un syndrome akinétorigide et sont également sources d'un retard diagnostique. Il s'agit de formes d'expression non motrice qui pourraient précéder de plusieurs années l'apparition des signes moteurs.

Syndrome dépressif

Une dysthymie est présente dans 40 % des cas (majoration d'une anxiété, attaques de panique).

Un réel syndrome dépressif, résistant aux traitements antidépresseurs et en l'absence d'antécédents personnels ou familiaux, est présent dans 20 % des cas [5], en association au syndrome akinéto-rigide qu'il faudra savoir rechercher.

Syndrome algique

Un syndrome algique est révélateur dans 10 à 20 % des cas [6].

Les douleurs d'épaule pseudo-rhumatismales constituent le cas de figure le plus répandu. Il s'agit de douleurs mécaniques scapulaires unilatérales prenant parfois un caractère radiculaire résistant aux antalgiques et aux anti-inflammatoires. Dans une série consécutive de 150 patients parkinsoniens [7], 43 % d'entre eux avaient présenté une pathologie de l'épaule (incluant des traumatismes) avant le développement des troubles moteurs. Cliniquement, la symptomatologie évoque celle d'une capsulite rétractile avec épaule bloquée, les mouvements actifs et passifs de l'épaule étant limités dans les différents plans de l'espace. Le tableau est parfois celui d'une périarthrite scapulohumérale simple se limitant à des douleurs en abduction forcée, les mobilisations active et contre résistance étant parfois limitées par l'akinésie [8]. Cette symptomatologie reste sensible à la dopathérapie.

Des douleurs rachidiennes ou radiculaires sont également décrites en association au syndrome akinéto-hypertonique ou trémulant.

Amaigrissement

C'est un signe non spécifique qui apparaît progressivement dans un contexte d'asthénie évoquant bien souvent une autre pathologie. Il peut retarder de quelques semaines le diagnostic. Cependant, l'amaigrissement est plus fréquent au stade des complications motrices, notamment en cas de dyskinésies. L'évaluation du poids doit constituer un paramètre régulier de surveillance chez le parkinsonien. Une prise de poids est favorisée par les agonistes dopaminergiques, après stimulation cérébrale profonde ou en cas de boulimie dans le cadre de troubles du contrôle des impulsions.

Certains symptômes sont par ailleurs susceptibles d'évoluer isolément pendant plusieurs années avant

qu'apparaissent les troubles moteurs. Il s'agit principalement des troubles de l'olfaction, de la constipation et des troubles du comportement en sommeil paradoxal, en lien respectif avec les lésions neuropathologiques identifiées au sein du bulbe olfactif, du nerf vague et du *locus coeruleus*.

Troubles de l'odorat

Un déficit de l'odorat peut être détecté très précocement dans la maladie de Parkinson par atteinte du noyau du nerf olfactif [9]; il peut constituer un des premiers signes, précédant de plusieurs années l'apparition des troubles moteurs classiques. La prévalence de ces troubles de l'olfaction est importante, variant entre 70 et 80 % des cas [10]. Tous les domaines de l'olfaction apparaissent perturbés : le seuil de détection, l'identification et la discrimination des odeurs. L'évolution est variable : certains patients mentionnent une aggravation progressive alors que d'autres ne constatent aucun changement dans le cours évolutif de la maladie. Des troubles de l'olfaction sont rapportés chez des apparentés asymptomatiques dans le cadre des formes familiales de la maladie de Parkinson (la présence d'une hyposmie chez les apparentés augmenterait de 10 % le risque de développer une maladie de Parkinson) [11]. Soulignons que ces derniers ne sont pas spécifiques : une perte de l'odorat identique est aussi présente dans la maladie d'Alzheimer, suggérant un substratum pathologique commun mais aussi dans l'atrophie multisystématisée. En revanche, l'olfaction serait intacte dans la paralysie supranucléaire progressive.

Troubles du comportement en sommeil paradoxal

Ils sont liés à des lésions touchant les systèmes non dopaminergiques (complexe *locus coeruleus-subcoeruleus* et peut-être du noyau pédonculo-pontin). Il s'agit de véritables rêves animés avec agitation verbale et/ou motrice s'intégrant dans le cadre de parasomnies. Ces troubles du comportement surviennent spécifiquement en phase de sommeil paradoxal, comme le démontrent les enregistrements polysomnographiques. Ils peuvent précéder de plusieurs années l'apparition des symptômes moteurs [12]. Le lien avec la maladie de

Parkinson est argumenté par l'émergence d'un syndrome parkinsonien chez 38 % des patients initialement diagnostiqués comme porteurs d'un trouble du comportement en sommeil paradoxal idiopathique [13]. Ces troubles seront développés dans le chapitre des signes non moteurs (troubles du sommeil et de la vigilance).

Étapes évolutives

On sait maintenant qu'il existe de nombreuses phases dans l'évolution de la maladie de Parkinson : la *phase pré-symptomatique*, qui pourrait durer de nombreuses années, marquée par une perte de l'odorat, des troubles du sommeil et une dysautonomie digestive.

Arrive ensuite la *phase de diagnostic*, où les signes cliniques apparaissent, puis la phase dite de *lune de miel*, où le patient reste peu gêné et peut mener une vie pratiquement normale sous couvert de la prise régulière des traitements antiparkinsoniens (stades I et II de Hoehn et Yahr). Après quelques années (trois à cinq ans selon les études, parfois plus tôt notamment chez le sujet jeune) apparaissent les *fluctuations motrices* engendrées par le traitement dopaminergique. Elles se caractérisent par des fluctuations de la symptomatologie motrice et des mouvements involontaires, s'associant également à des fluctuations non motrices. La variabilité des réponses thérapeutiques au cours de la journée entraîne l'alternance de périodes de bonne mobilité (*on*) et de mobilité réduite (*off* ou intermédiaires). Au cours d'une même journée, le patient peut passer du stade II ou III de Hoehn et Yahr au stade IV ou V, nécessitant une aide. À ce stade, les signes de la triade parkinsonienne se majorent. Le *tremblement*, s'il était inaugural, devient plus sévère, le maintien d'attitude et le mouvement volontaire ne le suppriment pas totalement. La *rigidité* rend compte des déformations posturales et des douleurs (membres supérieurs et rachis) qui participent à la perturbation du mouvement; elle joue également un rôle important dans l'attitude en flexion des différents segments de membres, du cou, du tronc, des épaules et des genoux favorisant l'instabilité posturale. On constate également l'émergence de signes axiaux. Ainsi, l'*akimésie axiale* se

traduit par des difficultés pour se lever d'une chaise, sortir d'une voiture, se retourner dans le lit, mimer le geste d'essuyer ses semelles sur un paillason.

Un dysfonctionnement cognitif est présent bien plus précocement que l'on ne le décrivait auparavant, avec des troubles attentionnels, un syndrome dysexécutif marqué dès les premiers stades de la maladie. Rapidement les patients ne sont plus capables d'effectuer deux tâches en même temps [14]. Environ 75 % des patients dont la maladie évolue depuis plus de dix ans développent une démence (*voir* chapitre 9, « Troubles cognitifs »).

Progressivement, les *signes tardifs* (troubles de la marche et chutes, troubles de la posture, troubles de la parole et de la déglutition) sont alors souvent au premier plan et accentuent encore le handicap.

Au dernier stade, la marche est devenue impossible (stade V de Hoehn et Yahr), le patient a perdu toute autonomie et doit être aidé pour les différents gestes de la vie quotidienne. À ce stade, les fluctuations sont souvent beaucoup moins prononcées, de même que les mouvements anormaux.

Principales formes cliniques

Selon l'âge de début

Les formes à début précoce, avant 40 ans, se caractérisent par la rareté des formes tremblantes pures, la précocité d'apparition des mouvements involontaires et des fluctuations de la symptomatologie sous dopathérapie, et enfin le caractère tardif des troubles posturaux et cognitifs. À l'inverse, les formes à début tardif après 70 ans ont une évolution plus sévère, la sensibilité à la lévodopa apparaît moins prononcée, l'évolution vers le déclin d'efficacité est plus rapide. L'instabilité posturale et les signes moteurs axiaux apparaissent plus précocement, de même que la détérioration cognitive et les épisodes de confusion mentale. Dans cette forme, les fluctuations de la symptomatologie et les mouvements involontaires sous lévodopa sont également plus rares. Il existe cependant des formes tardives, débutant insidieusement dans la septième ou la huitième décennie, qui entraînent un handicap limité et qui sont peu évolutives.

Selon la symptomatologie

Un des signes de la *triade parkinsonienne* peut être le symptôme prédominant au cours de l'évolution de la maladie. Les patients parkinsoniens dont le tremblement inaugural reste le signe le plus net après plusieurs années d'évolution ont classiquement un meilleur pronostic en termes de handicap moteur; les fluctuations apparaissent plus tardivement, de même que les déficits cognitifs; enfin, leur espérance de vie est plus longue. Cependant, ce tremblement représente une gêne sociale indéniable. Les *formes akinétohypertoniques* ont en revanche classiquement une évolution plus rapide avec une perte d'autonomie plus précoce; les signes axiaux s'installent précocement. Les formes mixtes akinétorigides et trémulantes restent les plus fréquentes. Si le début est très souvent unilatéral, l'autre côté peut être touché de façon discrète pendant plusieurs années.

Selon l'évolution

La vitesse de progression de la symptomatologie reste très variable d'un patient à l'autre. Il existe des formes d'évolution lente où le patient reste peu gêné pendant de longues années, le maintien d'une vie sociale et professionnelle restant proche de la normale sous couvert de la prise régulière d'un traitement antiparkinsonien. Dans ce cas, les complications motrices n'apparaissent que très tardivement. À l'inverse, il existe des formes d'évolution rapide où les fluctuations de la symptomatologie et les dyskinésies apparaissent précocement au bout de deux à trois ans; les mouvements involontaires, le déclin moteur, les troubles axiaux et les chutes majorant le handicap moteur.

Complications motrices : fluctuations et dyskinésies

Les complications motrices sont presque constantes dans le cours évolutif de la maladie de Parkinson et constituent même un bon argument en faveur du diagnostic. Sous le terme de « complications motrices de la dopathérapie » il faut

distinguer les fluctuations motrices qui se définissent comme la résurgence des signes parkinsoniens, et les *dyskinésies* induites par la lévodopa qui s'associent précocement à ces fluctuations. À ce stade, le traitement dopaminergique n'agit plus que par intermittence, il s'agit donc spécifiquement de fluctuations d'efficacité du traitement. Ces complications sont observées chez 60 à 80 % des patients après trois à cinq ans de traitement, notamment chez les patients dont la maladie a débuté avant l'âge de 50 ans. Dans l'étude Datatop, 51 % des patients présentaient des fluctuations après dix-huit mois de traitement par lévodopa.

Fluctuations motrices (tableau 7.2.) [15]

Elles sont tantôt prévisibles, rythmées par les prises médicamenteuses ou d'horaire invariable, tantôt imprévisibles.

Sur le plan physiopathologique, on explique les fluctuations par des modifications de la cinétique de la dopamine cérébrale (réduction des capacités de stockage), et par une modification induite au long cours des inter-neurones épineux striataux (*medium spiny neurons*) [16].

En début de maladie, les neurones dopaminergiques survivants fournissent un effort supplémentaire dans le métabolisme de la L-dopa (la stimulation dopaminergique est stable, même s'il existe des variations de concentrations plasmatiques de lévodopa), mais après un certain temps, la dénervation nigro-striée devient trop importante et la stimulation pulsatile non physiologique

des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques par les traitements entraînent une modification de ces inter-neurones épineux, responsable des dyskinésies et de fluctuations motrices. Les taux de dopamine cérébrale se rapprochent alors des variations des taux plasmatiques de lévodopa.

L'akinésie de fin de dose représente la description la plus classique des fluctuations prévisibles. Au début de la maladie, la prise quotidienne de trois à quatre doses de lévodopa régulièrement espacées au cours de la journée permet d'obtenir un contrôle satisfaisant du syndrome extrapyramidal. Avec l'évolution, et le raccourcissement progressif de la réponse à court terme, le malade perçoit progressivement le besoin de lévodopa à distance des prises, constatant la réapparition progressive du syndrome extrapyramidal avant la prise suivante. Cette akinésie de fin de dose devient ensuite de plus en plus brutale et peut même apparaître soudainement.

L'akinésie matinale constatée au réveil avec parfois la résurgence d'autres symptômes, notamment le tremblement, traduit un véritable sevrage médicamenteux. Il s'agit souvent du premier type de fluctuations à apparaître et qui peut rester longtemps isolé. *L'akinésie nocturne* (difficultés à se retourner dans le lit) traduit aussi cette insuffisance de stimulation dopaminergique; elle ne devient cependant évidente que chez des parkinsoniens évolués, notamment avec une expression plus marquée des signes axiaux de la maladie.

Les fluctuations imprévisibles apparaissent plus tardivement et s'opposent aux précédentes par leur absence de relation avec les prises médicamenteuses. *L'akinésie nyctémérale* survient à horaire régulier, le plus souvent en début ou en fin d'après-midi. *L'akinésie paradoxale* survenant après une prise de lévodopa était initialement considérée comme une forme d'akinésie de fin de dose, l'avant-dernière prise perdant son efficacité avant que la prise suivante ne contrôle les symptômes. Cette akinésie, qui apparaît dix à vingt minutes après la prise et qui persiste dix à vingt minutes, est assimilable à un retard d'efficacité.

Les effets on/off sont également imprévisibles et se caractérisent par le passage en quelques minutes, voire parfois en quelques secondes, d'un état moteur normal (*on*) avec ou sans mouvements

Tableau 7.2. Les fluctuations motrices et non motrices.

Fluctuations motrices	Fluctuations non motrices
Fluctuations prévisibles – Akinésie de fin de dose – Akinésie matinale – Akinésie nocturne	– Fluctuations mentales (cognitives et/ou psychiques) – Fluctuations dysautonomiques – Fluctuations sensitives et douloureuses
Fluctuations imprévisibles – Akinésie nyctémérale – Akinésie paradoxale – Effets «on/off»	

involontaires à un état parkinsonien parfois très sévère (*off*). Ces variations brutales de l'état moteur concernent parfois une seule fonction, comme la marche, avec l'observation au cours de la période *off* de nombreux épisodes d'enrayage cinétique.

Fluctuations non motrices (tableau 7.2.)

La résurgence des signes parkinsoniens peut également s'accompagner de symptômes divers pour lesquels il est difficile d'établir un lien avec les variations de stimulation dopaminergique : on parle alors de fluctuations non motrices. Elles sont importantes à connaître, car leur expression peut parfois prendre le pas sur les fluctuations motrices. On les classe en trois sous-groupes : les fluctuations mentales, dysautonomiques et sensitivo-douleuruses. Elles seront développées dans le chapitre « Signes non moteurs ».

Dyskinésies induites par la lévodopa (tableau 7.3.)

Les dyskinésies induites par la lévodopa sont présentes chez un tiers des patients en moyenne après une durée de traitement de quatre à six ans [17].

Les principaux facteurs de risque pour la survenue des dyskinésies sont un âge de début précoce de la maladie et la dénervation dopaminergique (surtout quand les lésions dopaminergiques sont pures, avec une préservation des voies de sortie du striatum [18]). L'intensité de cette dénervation intervient également, ce qui explique que les dyskinésies prédominent du côté où les symptômes

sont plus sévères. Le dernier facteur est le traitement par lévodopa, même si les agonistes dopaminergiques en monothérapie peuvent également entraîner des dyskinésies avec une sévérité moindre, en tenant compte de sa durée mais également de la dose cumulée. La présence d'un tremblement de repos initial serait un facteur protecteur dans leur développement [19].

Dans l'étude de Schrag et Quinn [20], 39 % des patients ont développé des dyskinésies après une durée de traitement allant de six à neuf ans, alors que la majorité des patients traités depuis plus de dix ans présentaient des dyskinésies. Elles sont souvent contemporaines des fluctuations ou apparaissent après un délai de quelques mois. Initialement, elles se caractérisent volontiers par une hyperextension du gros orteil parfois associée à une flexion des autres orteils dans un contexte de douleurs et de crampes, et sont aggravées par la marche [21]. Cette dystonie mobile du pied est observée du côté où prédomine la symptomatologie parkinsonienne. D'autres formes de mouvements involontaires sont ensuite observées à un stade plus évolué.

La classification des dyskinésies est alors souvent établie par rapport à l'administration d'une prise unique de lévodopa (figure 7.1). Un test d'administration aiguë à la lévodopa (dose supraliminaire, classiquement 1,5 fois la dose matinale sous forme dispersible chez un patient à jeun de traitement depuis douze heures) permet d'évaluer la sensibilité du syndrome parkinsonien à ce traitement et de rechercher d'éventuels mouvements anormaux. Après l'administration de la lévodopa, le patient s'améliore le plus souvent après un délai de quinze à quarante-cinq minutes et pendant deux à trois heures. Il est possible d'évaluer le

Tableau 7.3. Les dyskinésies induites par la L-dopa.

Dystonies des périodes <i>off</i>	Dyskinésies de début et de fin de dose	Dyskinésies de milieu de dose	Dyskinésies plus rares
Dystonie matinale – Extension du gros orteil – Pied en varus equin – Flexion des orteils Dystonies <i>off</i> parfois plus sévères – Hémicorps, tronc, cou, membre supérieur	– Mouvements balliques de début de dose – Mouvements dystoniques de fin de dose	Mouvements choréiques ou choréo-athétosiques Membres, tronc, cou Mouvements dystoniques de l'extrémité céphalique Visage, blépharospasme, torticolis	– Myoclonies – Dyskinésies diaphragmatiques – Akathisie

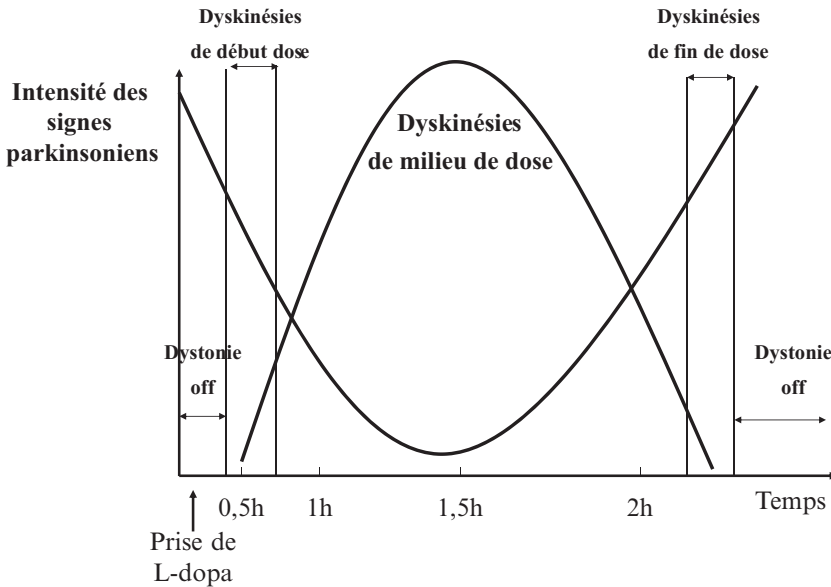


Figure 7.1 Classification des dyskinésies établie par rapport à l'administration d'une prise unique de lévodopa. L'analyse chronologique permet d'observer la succession de dyskinésies de début de dose à caractère dystonique ou répétitif, puis de dyskinésies de milieu de dose de type choréique, puis de dyskinésies de fin de dose quand le syndrome parkinsonien se majore de nouveau.

délat, la durée et l'importance de l'amélioration des signes parkinsoniens ainsi que l'évolution temporelle des mouvements involontaires et leurs caractéristiques séméiologiques.

Dystonies des périodes off

La forme la plus classique est la dystonie du petit matin « *early morning dystonia* », caractérisée selon les cas dès le réveil ou dès le lever par une posture dystonique en varus équien, par une extension spontanée du gros orteil, une flexion des autres orteils ou une simple tension douloureuse du mollet. Cette dystonie est précoce dans les formes juvéniles de la maladie. Plus rarement, les manifestations dystoniques intéressent le tronc, le cou ou le membre supérieur [22].

Mouvements involontaires de début et de fin de dose (dyskinésies biphasiques)

Ces mouvements annoncent l'efficacité thérapeutique (début de dose) ou au contraire le retour à un état parkinsonien (fin de dose)

lorsque le taux plasmatique, et donc de concentration intracérébrale de dopamine, atteint un seuil proche de 30 % [23]. Ces dyskinésies sont de survenue plus tardive. En début de dose, les mouvements prédominent à la partie proximale des membres inférieurs, évoquant des mouvements balliques, mais ils s'en distinguent par une moindre brusquerie, l'absence de rotation et souvent un caractère stéréotypé, répétitif [24]. Leur durée est souvent brève, de quelques minutes, annonçant le bénéfice thérapeutique. Parfois ils se propagent au membre supérieur homolatéral, au membre inférieur controlatéral voire au tronc et à la totalité du corps, s'accompagnant d'une tachycardie, de sueurs et d'anxiété. Ils sont présents au repos ou pendant la réalisation de mouvements occasionnant une perturbation de la marche. En fin de dose, il s'agit volontiers de postures dystoniques, le plus souvent des membres inférieurs, douloureuses, plus prolongées que les mouvements de début de dose ; handicapantes, elles annoncent un retour à l'état parkinsonien. Elles sont comparables aux dystonies observées le matin au réveil.

Mouvements involontaires de milieu de dose

Les mouvements involontaires de milieu de dose apparaissent en période d'amélioration maximale des symptômes parkinsoniens, ils sont contemporains de taux plasmatique élevé de lévodopa. Ces dyskinésies peuvent apparaître précocement. Elles se caractérisent par des mouvements choréïques des membres (prédominant à l'extrémité), du cou ou du tronc, ou par des manifestations dystoniques de l'extrémité céphalique (visage grimaçant, blépharospasme, torticolis) [25, 26]. Initialement ces symptômes restent d'intensité modérée, survenant dans des circonstances émotionnelles particulières, lors d'efforts intellectuels ou lors de l'exécution de gestes fins. Le patient est souvent anosognosique et ne présente aucune gêne fonctionnelle. Par la suite, l'intensité des mouvements s'accroît pendant la réalisation d'un mouvement; participant au handicap, ces dyskinésies peuvent alors devenir douloureuses.

Autres formes de dyskinésies plus rares

Les *myoclonies nocturnes* des membres inférieurs peuvent être ressenties par le parkinsonien en dehors de tout traitement. Cependant, des myoclonies spontanées et d'action, de distribution multifocale, sont parfois observées dans les minutes qui suivent l'absorption d'une prise de lévodopa, disparaissant partiellement ou totalement lorsque l'efficacité clinique est obtenue, suggérant que ces myoclonies traduisent une stimulation dopaminergique intermédiaire.

Des *dyskinésies diaphragmatiques* apparaissent parfois au cours des périodes on et sont responsables d'une gêne respiratoire.

Certains patients souffrent d'*akathisie* se traduisant par une difficulté à rester immobile, avec des mouvements de pédalage ou de balancement du tronc. Ils éprouvent alors un besoin irrésistible de bouger, avec fréquemment un sentiment d'anxiété. Même si ce symptôme peut apparaître avant l'introduction d'un traitement par lévodopa, il est plus courant chez les patients traités et à tendance à s'aggraver au cours du temps.

Physiopathologie des dyskinésies [16]

Les principaux facteurs de risque pour la survenue des dyskinésies sont un âge de début précoce de la

maladie et la dénervation dopaminergique (surtout quand les lésions dopaminergiques sont pures, avec une préservation des voies de sortie du striatum). L'intensité de cette dénervation intervient également, ce qui explique que les dyskinésies prédominent du côté où les symptômes sont plus sévères. Le dernier facteur est le traitement par lévodopa, même si les agonistes dopaminergiques en monothérapie peuvent également entraîner des dyskinésies avec une sévérité moindre, en tenant compte de sa durée mais également de la dose cumulée.

La physiopathologie des dyskinésies est en étroite relation avec des phénomènes de plasticité synaptique et de mémoire cellulaire au niveau des neurones du striatum. Ainsi, une plasticité synaptique défectueuse s'associe à des modifications morphologiques des neurones épineux du striatum chez les parkinsoniens traités depuis plusieurs années par lévodopa, avec une diminution significative de la densité de la longueur des dendrites. Il existe ainsi à la fois des modifications fonctionnelles et morphologiques des neurones striataux susceptibles d'expliquer les dyskinésies. Des phénomènes post-synaptiques sont également incriminés, la dénervation dopaminergique et la stimulation pulsatile des récepteurs dopaminergiques induisant des modifications biochimiques durables des neurones striataux (tout particulièrement les « *medium spiny neurons* »). Si l'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques est très souvent évoquée pour expliquer la survenue des dyskinésies, c'est plus spécifiquement la surexpression des récepteurs D₃ dans les régions motrices du striatum qui constitue un facteur déterminant dans l'induction de ces mouvements involontaires. À l'échelle moléculaire, il faut également mentionner, dans la genèse des dyskinésies, le rôle des modifications d'expression des peptides striataux en fonction du type d'agent dopaminergique utilisé, l'augmentation des sites de liaison GABAA dans le pallidum interne et leur diminution dans le pallidum externe.

Les récepteurs glutamatergiques (NMDA, AMPA, mGluR) situés sur les épines dendritiques des *medium spiny neurons* paraissent aussi être impliqués dans la survenue des dyskinésies; ils sont particulièrement impliqués avec une cascade d'événements

cellulaires qui altèrent la phosphorylation de ces récepteurs et leurs interactions avec des protéines. En effet, chez le rat parkinsonien lésé à la 6-hydroxydopamine, on observe une augmentation de la phosphorylation d'une sous-unité NR2B de ce récepteur qui est majorée par un traitement chronique par lévodopa. Ces données expliquent l'effet antidyskinétique des antagonistes NMDA tels que l'amantadine. La nicotine a également montré un effet antidyskinétique chez l'animal [27].

Les récepteurs sérotoninergiques striaux 5HT1A seraient également impliqués dans la genèse des dyskinésies : plusieurs travaux ont démontré leur implication par le biais d'un relargage aberrant de dopamine dans le striatum dénervé des patients présentant des dyskinésies induites par la L-dopa [28], soulignant le rôle potentiellement bénéfique des agonistes 5HT1A sur les dyskinésies. Il en est de même pour les récepteurs adénosine 2A du fait de leur surexpression striatale chez certains patients [29].

D'autres neurotransmetteurs sont également impliqués : les récepteurs sérotoninergique 5HT2A, histaminergique H3 et cannabinoïde CB1. L'atteinte de ces systèmes constitue autant de voies de recherche dans la découverte potentielle de nouvelles thérapeutiques antidyskinétiques. Ces perturbations vont notamment entraîner une modification des patterns de décharge des cellules au sein des noyaux gris centraux et plus spécifiquement de la synchronisation des neurones.

Symptômes tardifs

Les signes tardifs se traduisent par des difficultés croissantes à la marche avec survenue de chutes, des troubles de la posture, des troubles de la parole et des troubles de la déglutition. Source d'invalidité, ils sont réputés peu dopasensibles.

Troubles de la marche paroxystiques : festination et freezing [3]

Progressivement, la marche s'exécute plus souvent à petits pas, avec une réduction de la longueur du pas et une limitation de la vitesse.

Des phénomènes paroxystiques sont caractéristiques de la marche du parkinsonien : *festination*

et *freezing*, ce dernier pouvant entraîner des chutes et une perte d'autonomie.

La *festination* se définit par une brusque augmentation de fréquence et une diminution d'amplitude de la marche ; le malade a alors tendance à courir après son centre de gravité en accélérant le pas. Le *freezing* est un arrêt brutal et involontaire de la marche, malgré l'intention d'avancer [30].

Ces deux symptômes semblent significativement associés, la *festination* précédant volontiers le *freezing*. Ces anomalies paroxystiques du contrôle rythmique des mouvements surviennent le plus souvent en condition *off* (90 % des cas) ; ils sont cependant inconstamment contrôlés par la dopathérapie. Plus rarement, ils seront même aggravés en condition *on* à l'acmé de l'action de la lévodopa.

Épidémiologie du freezing

Le *freezing* affecte en moyenne 28 % des patients entre deux et cinq ans d'évolution, 39 % entre six et dix ans, 58 % au-delà de dix ans. Ce symptôme est corrélé à la durée d'évolution, à la sévérité (au stade des fluctuations et des dyskinésies), à la présence et à la sévérité de l'atteinte axiale, à la présence d'une dysarthrie, d'une démence, d'un syndrome dysexécutif, enfin à la durée de la dopathérapie.

Caractéristiques cliniques et circonstances d'apparition

Le *freezing* se manifeste au cours de la locomotion dans différentes circonstances. Il apparaît à l'initiation de la marche, après le lever d'une chaise ou du lit, au cours du déplacement ou au demi-tour. Cliniquement, on observe de très petits pas, avec l'impression de tremblements des membres inférieurs sur place. La durée moyenne des épisodes de *freezing* de la marche excède très rarement dix secondes et rarement plus de trente secondes.

Le *freezing* de la marche est majoré par le stress, l'émotion, la peur, la fatigue, et peut être aussi déclenché par un stimulus visuel ou auditif. Dans d'autres cas, c'est le déroulement de la marche qui s'interrompt brutalement, induit par le franchissement d'un obstacle même virtuel (encadrement d'une porte), lors du demi-tour ou à l'approche du

but. La réalisation d'une double tâche, motrice ou cognitive, représente un facteur classique de déclenchement d'un enrayage cinétique (porter en objet en marchant, s'exprimer en marchant, etc.). Les facteurs émotionnels contribuent également à sa survenue : stress, anxiété, peur, joie, contrainte de se déplacer rapidement pour répondre à un appel téléphonique, pour traverser un passage piéton.

Le *freezing* de la marche peut être amélioré par l'obscurité. Ainsi, la fermeture des yeux peut le faire disparaître. Le déblocage peut être facilité par une flexion ample de la cuisse sur le bassin, comme si le patient souhaitait enjamber un obstacle imaginaire, ou grâce à l'utilisation d'une canne munie près du sol d'une languette de cuir que le patient doit franchir. Il arrive aussi parfois que, lors de la montée des escaliers, le parkinsonien puisse retrouver spontanément un rythme d'ascension. Un tel phénomène traduit l'influence bénéfique potentielle des facteurs sensoriels sur ces blocages moteurs (amélioration de la marche en franchissant des lignes parallèles régulières sur le sol, par exemple). La montée des escaliers serait également plus contrôlée qu'une marche classique, faisant appel à des programmes moteurs moins automatiques et donc moins perturbés dans la maladie de Parkinson. De même, la marche est souvent plus aisée en milieu extérieur qu'à l'intérieur du domicile, où le patient est souvent moins attentif et doit se déplacer dans des espaces plus étroits et connus.

Soulignons que le *freezing* de la marche n'est pas spécifique de la maladie de Parkinson; il est plus fréquent au cours des syndromes parkinsoniens atypiques.

Principales hypothèses physiopathologiques

Le *freezing* de la marche serait lié à une inhibition ou à un défaut d'exécution de programmes moteurs automatiques. Il pourrait être interprété comme une akinésie et une hypertonie paroxysmiques; cependant, plusieurs études de cohorte n'ont pas mis en évidence de relation significative entre la rigidité, la bradykinésie segmentaire et la présence d'un *freezing* de la marche.

Le *freezing* peut être considéré comme un trouble du contrôle rythmique des mouvements, comme en témoigne l'existence d'anomalies des

paramètres spatiaux et/ou temporels de la marche. Ainsi la fréquence de marche augmente-t-elle de façon exponentielle juste avant un épisode de *freezing* et de *festination*, avec une diminution de la longueur du pas et de la vitesse [31]. Il existe également chez ces patients des troubles discrets de la coordination temporelle et spatiale des deux membres inférieurs pendant la marche [32]. Une hypervariabilité des paramètres temporels (cadence et durée des cycles) et spatiaux (longueur des cycles) pourrait témoigner d'une atteinte spécifique du système des ganglions de la base qui s'observe aussi dans la maladie de Huntington.

En analysant les paramètres cinématiques des six pas précédant un *freezing* et en comparant la marche en condition imposée par des bandes au sol de plus en plus rapprochées chez des patients *freezers* et non *freezers*, Chee et al. ont démontré que le *freezing* résultait de la combinaison de l'hypokinésie de la marche et d'une tendance à générer inexorablement des pas de plus en plus petits. Il existe une relation linéaire entre ces paramètres qui peut être influencée par des stimuli visuels au sol mais pas par la L-dopa ni par d'autres types d'indicages. Il s'agit du *sequence effect*, qui traduirait le défaut de communication entre l'aire motrice supplémentaire et les ganglions de la base [33].

Une nouvelle approche de la compréhension du mécanisme de *freezing* de la marche est basée sur l'analyse fréquentielle des mouvements des membres inférieurs et des activations musculaires précédant et accompagnant ce phénomène. L'analyse spectrale est basée sur le signal de capteurs de pression dans les semelles précédant et accompagnant le *freezing* [34]. La marche normale en dehors de tout *freezing* est caractérisée par une fréquence dominante dont le pic étroit est situé aux alentours de 1 Hz. Lors des phénomènes de *freezing*, un pic large dans la bande 3-6 Hz était retrouvé.

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) a permis d'étudier la perfusion sanguine cérébrale (BOLD) pendant des épisodes d'équivalent de *freezing* en marche imaginaire [35] ou lors d'une tâche de pédalage en réalité virtuelle [36]. Ces travaux ont permis une avancée majeure dans la compréhension du dysfonctionnement cortico-sous-cortical lors des épisodes de *freezing*. Les principaux résultats montrent un

découplage entre les ganglions de la base avec une hyperactivité de certaines régions (noyau pédonculo-pontin, noyau subthalamique) contrastant avec un hypométabolisme cortical (régions pariéto-préfrontales) lors d'un épisode de *freezing*.

Troubles de la posture et instabilité posturale [37]

Les troubles de la statique rachidienne sont fréquents et s'intègrent dans le cadre des atteintes de la posture qui associent non seulement des troubles de l'orientation du rachis, mais aussi des troubles du contrôle postural responsable d'une altération de l'équilibre en lien avec la perte des réflexes de correction posturale.

Les difformités posturales sont fréquentes et invalidantes dans la maladie de Parkinson et dans les syndromes parkinsoniens. Ces anomalies incluent : camptocormie, syndrome de Pise, antécolis et scoliose.

Les études les plus récentes suggèrent des processus physiopathologiques variés : les facteurs contribuant sont la rigidité musculaire, la dystonie axiale, la faiblesse causée par une myopathie, une perturbation du schéma corporel liée à un trouble de la proprioception, ainsi que des changements structuraux dans la colonne vertébrale [38]. La contribution relative de ces différentes causes variant en proportion selon les patients et en fonction des différents syndromes [39].

La camptocormie se caractérise par une flexion majeure du tronc sur le bassin, d'au moins 45°, aggravée par la station debout et la marche, et qui a pour particularité de disparaître totalement en décubitus dorsal ou lorsque le patient prend appui sur un support ou des cannes. L'antécolis se définit comme une flexion antérieure anormale de la tête et du cou. Le syndrome de Pise et la scoliose sont des déformations dans le plan coronal, le syndrome de Pise se caractérisant par une flexion latérale marquée du tronc, mobile et réductible au plan du lit; la scoliose est une inclinaison latérale de la colonne vertébrale, usuellement combinée avec une rotation vertébrale.

La camptocormie serait présente dans 3 à 17,6 % des cas, les patients ne s'en plaignant que lorsque cette dernière affecte leur mobilité ou leur vision.

La survenue est assez rapide, de quelques semaines à quelques mois selon les études. Les douleurs rachidiennes sont fréquemment associées, et la posture a tendance à s'aggraver avec le temps au fur et à mesure de la marche. Un essoufflement peut apparaître, lié à une insuffisance respiratoire restrictive. En général, ce phénomène ne répond pas à la L-dopa. Les anticholinergiques et la stimulation cérébrale auraient démontré des bénéfices thérapeutiques, mais le nombre de cas est limité, de même que la rééducation. Enfin, la chirurgie rachidienne doit être prudemment discutée au cas par cas car il existe un risque d'aggravation de la dysautonomie en période postopératoire.

L'instabilité posturale, souvent décrite comme l'un des signes cardinaux de la maladie de Parkinson, est un signe tardif dans l'évolution. Elle est prépondérante aux stades 4 et 5 de Hoehn et Yahr. La forme la plus caractéristique de l'instabilité posturale est la rétropulsion, particulièrement évidente en station debout; elle se manifeste également en station assise, rendant difficile le relèvement d'un siège, ou encore lors des activités motrices impliquant l'ensemble du corps (retournement, demi-tour). La rétropulsion se manifeste plus fréquemment dans les formes akinétorigides que dans les formes tremblantes de la maladie. Elle peut être spontanée ou favorisée par certaines circonstances (passage étroit, obstacle imprévu); le malade est alors déséquilibré tantôt vers l'avant, tantôt vers l'arrière. Cette instabilité posturale traduit la détérioration des réactions posturales correctrices et la perte des coordinations entre posture et mouvement. Elle découle d'une désorganisation de la perception des référentiels posturaux verticaux. La restriction d'autonomie joue également un rôle, en particulier chez les malades qui passent beaucoup de temps au lit ou au fauteuil. Elle a pour conséquence de les maintenir appuyés en arrière en permanence, ce qui contribue à l'installation de la rétropulsion. Elle est également aggravée par certains troubles orthopédiques (équins des pieds, hyperlordose cervicale). Elle favorise les chutes avec des risques de traumatisme, source d'un handicap fonctionnel.

L'instabilité posturale est le plus souvent peu sensible, voire résistante aux traitements dopaminergiques, suggérant l'implication d'autres systèmes, cholinergique et noradrénergique notamment.

Chutes

Elles constituent une situation très fréquente, surtout à un stade évolué. Leurs conséquences traumatiques sont source d'aggravation du handicap. La plupart des chutes sont dues à une *instabilité posturale* et sont donc peu influencées par les thérapeutiques dopaminergiques. Seule une minorité des chutes est en rapport avec la bradykinésie en lien avec les réponses posturales compensatrices trop lentes ou trop limitées qu'elle entraîne. Dans ce cas, les chutes s'améliorent avec les traitements dopaminergiques. Un autre facteur majeur est la rigidité; chez les chuteurs, les phénomènes compensateurs sont dépassés par l'hypertonie, avec des effets prononcés sur les adducteurs de hanche et/ou la diminution de la rotation et de l'inclinaison du bassin.

Les chutes peuvent également résulter d'autres mécanismes : chute accidentelle contre un obstacle, favorisée par la baisse d'acuité visuelle; chute liée à l'hypotension orthostatique, immédiate après le lever ou après quelques mètres, s'accompagnant alors de sensations de malaise et témoignant de la dysautonomie; chute liée à un déficit des ajustements posturaux survenant en l'absence de sensations vertigineuses, de syndrome cérébelleux ou de déficit proprioceptif (vers l'avant ou vers l'arrière à l'occasion d'un changement de direction ou d'un simple ralentissement ou même au cours de l'arrêt); chute par surdosage médicamenteux contemporaine d'épisodes aigus de mouvements involontaires choréiques (période de surdosage) ou balliques (période de début de dose). Rappelons que si les chutes apparaissent précocement dans le cours évolutif de la maladie, on évoquera une autre pathologie, telle qu'une paralysie supranucléaire progressive ou une atrophie multisystématisée.

Troubles de la parole : la dysarthrie hypokinétique

La dysarthrie caractérise un trouble de l'exécution motrice de la parole, la dysarthrie hypokinétique de la maladie de Parkinson est caractérisée par une insuffisance prosodique qui se manifeste par une monotonie d'intensité et de hauteur, une diminu-

tion de l'accentuation, un débit variable et une possible imprécision des phonèmes [40].

La dysarthrie touche plus de 80 % des patients. Dans une étude rétrospective de confrontation anatomoclinique, le délai moyen de survenue de la dysarthrie a été retrouvé à quatre-vingt-quatre mois après le début de la maladie, illustrant la prise en compte insuffisante des troubles de la parole qui apparaissent en fait dès le début de la maladie et même au cours de la période pré-symptomatique [41].

La dysphonie est précoce, la progression de la maladie s'exprime ensuite d'avantage par les troubles de l'articulation et du débit, lesquels perturbent l'intelligibilité de façon plus nette [42]. Cette précession de la dysphonie, mais aussi de la dysprosodie (mélodie de la parole) a été rapportée chez des patients parkinsoniens avec handicap moteur faible.

Par la suite surviennent des troubles du débit articulaire : *festination* de la parole, palilalie et pseudo-bégaiements avec dysfluences [43], modification des pauses avec allongement, survenue inappropriées. Ces symptômes sont assez spécifiques de la maladie de Parkinson, et pourraient avoir un intérêt en tant que marqueurs d'évolution de la maladie.

D'un point de vue physiopathologique, les études en tomographie par émission de positrons (TEP) ont permis de mettre en évidence une diminution d'activation dans le cortex moteur primaire orofacial droit et les hémisphères cérébelleux bilatéraux; une augmentation anormale du débit sanguin cérébral régional dans le cortex prémoteur supérieur droit et le cortex préfrontal dorsolatéral bilatéral, enfin une hyperactivation de l'aire motrice supplémentaire [44].

Troubles de déglutition

Contrairement aux idées répandues, la déglutition est précocement perturbée dans la maladie de Parkinson. En utilisant la vidéofluoroscopie, il a été démontré que 100 % des patients présentaient des anomalies [45]. Il existe un allongement du temps de déglutition, avec une stase possible au niveau des sinus pyri-formes et une diminution du réflexe de déglutition.

Ces troubles sont méconnus et l'absence de plainte ne signifie pas l'absence de troubles : une évaluation objective est nécessaire [46]. La présence d'une hypersialorrhée est un marqueur fiable de risque de fausses routes sévères conduisant à des pneumopathies d'inhalation.

Le test du verre d'eau est un test simple rapide qui peut être réalisé en consultation avec mesure du temps, mesure du nombre de fausses routes et écoute de la qualité de la voix après avoir bu d'une seule traite 200 ml d'eau fraîche (risque si < 10 ml/s). La présence d'une voix « mouillée » après avoir bu le verre d'eau est rapportée dans 40 % des cas [47].

D'un point de vue physiopathologique, les principales anomalies rapportées sont une mau-

vaise coordination entre respiration et déglutition avec une prépondérance d'expiration avant l'apnée de déglutition. La durée de cette apnée est plus courte que chez les contrôles et il existe une tendance à inspirer après la déglutition favorisant l'inhalation [48]. Une diminution de la force des muscles expiratoires est également un facteur de risque d'aspiration dans la maladie de Parkinson [49].

Références

- [1] Roze E, Coelho-Braga MC, Gayraud D, et al. Head tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21 : 1245-8.
- [2] Lcu-Semenescu S, Roze E, Vidailhet M, et al. Myoclonus or tremor in orthostatism : An under-recognized cause of unsteadiness in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22 : 2063-9.
- [3] Moreau C, Cantiniaux S, Delval A, et al. Les troubles de la marche dans la maladie de Parkinson : problématique clinique physiopathologique. *Rev Neurol* 2010; 166 : 158-67.
- [4] Friedman A. Old-onset Parkinson's disease compared with young-onset disease : Clinical differences and similarities. *Acta Neurol Scand* 1994; 89 : 258-61.
- [5] Aarsland D, Bronnick K, Ehrt U, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia : Frequency, profile and associated care giver stress. *JNNP* 2007; 78 : 36-42.
- [6] Defebvre L. Douleur et maladie de Parkinson. *La Lettre du neurologue* 2009; 6-7 : 185-90.
- [7] Riley D, Lang AE, Blair RDG, et al. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52 : 63-6.
- [8] Vaserman-Lehuédée N, Vérin M. Douleurs de l'épaule et maladie de Parkinson. *Rev Rhum* 1999; 66 : 249-53.
- [9] Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, et al. Where does Parkinson's disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61 : 413-26.
- [10] Doty RL. Olfaction and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13(Suppl. 3) : S225-8.
- [11] Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P, et al. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease : Possible implications for early diagnosis. *Mov Disord* 2001; 1 : 41-6.
- [12] Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder : Demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000; 123 : 331-9.
- [13] 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 behaviour disorder. *Neurology* 1996; 46 : 388-93.
- [14] Dujardin K, Leentjens AF, Langlois C, et al. The spectrum of cognitive disorders in Parkinson's disease : A data driven approach. *Mov Dis* 2013; 28 : 183-9.
- [15] Quinn NP. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51(Suppl. 2) : S25-9.
- [16] Bravi D, Mouradian MM, Roberts JW, et al. Wearing-off fluctuations in Parkinson's disease : Contribution of post synaptic mechanisms. *Ann Neurol* 1994; 36 : 27-31.
- [17] Derkinderen P, Vidailhet M. Dyskinésies provoquées par la L-dopa. *Rev Neurol* 2002; 158 : 7592-7101.
- [18] Cerasa A, Salsone M, Morelli M, et al. Age at onset influences neurodegenerative process underlying PD with levodopa-induced dyskinesias. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19 : 883-8.
- [19] Kipfer S, Stefan MA, Schüpbach WM, et al. Resting tremor in Parkinson's disease : A negative predictor of levodopa induced dyskinesia. *Arch Neurol* 2011; 68 : 1037-9.
- [20] Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease : A community-based study. *Brain* 2000; 123 : 2297-305.
- [21] Vidailhet M, Bonnet A-M, Marconi R, et al. Do parkinsonian symptoms and Levodopa-induced dyskinesias start in the foot? *Neurology* 1994; 44 : 1613-6.
- [22] Poewe WH, Lees AJ, Stem GM. Dystonia in Parkinson's disease : Clinical and pharmacological features. *Ann Neurol* 1988; 23 : 73-8.
- [23] Muentzer MD, Sharpless NS, Tyce GM, et al. Patterns of dystonia (I-D-I and; D-I-D;) in response to L-dopa therapy for Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc* 1977; 52 : 163-74.
- [24] Lhermitte F, Agid Y, Signoret J-L. Onset and end-of-dose levodopa-induced dyskinesias. *Arch Neurol* 1998; 35 : 261-3.
- [25] Nutt JG. L-dopa induced dyskinesias : Review, observations, and speculations. *Neurology* 1990; 40 : 340-5.
- [26] Poewe WH. Clinical aspects of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1994; 44(Suppl. 6) : S6-9.
- [27] Quik M, Mallela A, Ly J, et al. Nicotine reduces established levodopa induced dyskinesias in a monkey model of Parkinson's disease. *Mov Dis* 2013; 28 : 1398-406.
- [28] Politis M, WU K, Loane C, et al. Serotonergic mechanisms responsible for levodopa induced dyskinesias in Parkinson's disease patients. *J Sci Inv* 2014; 124(3) : 1340-9.
- [29] Ramlackhansingh AF, Bose SK, Ahmed I, et al. Adenosine 2A receptor availability in dyskinetic and non dyskinetic patients with Parkinson's disease. *Neurology* 2011; 76 : 1811-6.
- [30] Nutt J, Bloem BR, Giladi N, et al. Freezing of gait : Moving forward a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol* 2011; 10 : 734-44.
- [31] Nieuwboer A, Dom R, De Weerd W, et al. Abnormalities of the spatiotemporal characteristics of gait at the onset of freezing in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16 : 1066-75.
- [32] Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. Bilateral coordination of walking and freezing of gait in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2008; 27 : 1999-2006.
- [33] Chee R, Murphy A, Danoudis M, et al. Gait freezing in Parkinson's disease and the stride length sequence effect interaction. *Brain* 2009; 132 : 2151-60.

- [34] Hausdorff JM, Schaafsma JD, Balash Y, et al. Impaired regulation of stride variability in PD subjects with freezing of gait. *Exp Brain Res* 2003; 149 : 187–94.
- [35] Snijders AH, Leunissen I, Bakker M, et al. Gait related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Brain* 2011; 134 : 59–72.
- [36] Shine JM, Matar E, Ward PB, et al. Freezing of gait in Parkinson's disease is associated with functional decoupling between the cognitive control network and the basal ganglia. *Brain* 2013; 136 : 3671–81.
- [37] Tiffreau V, Preudhomme M, Defebvre L. Troubles de la statique au cours des affections neurologiques évolutives : syndromes parkinsoniens et pathologies musculaires. *Rev Rhum Monographies* 2011; 78 : 26–31.
- [38] Lepoutre A-C, Devos D, Blanchard-Dauphin A, et al. A specific clinical pattern of camptocormia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77 : 1229–34.
- [39] Doherty KM, van de Warrenburg BP, Peralta MC, et al. Postural deformities in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2011; 10 : 538–49.
- [40] Pinto S, Ghio A, Teston B, et al. La dysarthrie au cours de la maladie de Parkinson. Histoire naturelle et composantes : dysphonie dysprosodie et dyarthrie. *Revue Neurol* 2010; 166 : 800–10.
- [41] Harel B, Cannizzaro M, Snyder PJ. Variability in fundamental frequency during speech in prodromal and incipient Parkinson's disease : A longitudinal case study. *Brain Cogn* 2004; 56 : 24–9.
- [42] Ho AK, Iansek R, Marigliani C, et al. Speech impairment in a large sample of patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol* 1998; 11 : 131–7.
- [43] Montfrais-Pfauwadel MC. Palilalies et pseudo bégaiements. In : dans Ozcansak C, Auzou P, editors. *Les Troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson*, Marseille Solal; 2005. p. 213–22.
- [44] Pinto S, Thobois S, Costes N, et al. Subthalamic nucleus stimulation and speech production in PD : A PET study. *Brain* 2004; 127 : 602–15.
- [45] Bird MR, Woodward MC, Gibson EM, et al. Asymptomatic swallowing disorders in elderly patients with Parkinson's disease : A description of findings on clinical examination and videofluoroscopy in 16 patients. *Age Ageing* 1994; 23 : 251–4.
- [46] Miller N, Allcock L, Hildreth AJ, et al. Swallowing problems in PD : Frequency and clinical correlates. *JNNP* 2009; 80 : 1047–9.
- [47] Volonté MA, Porta M, Comi G. Clinical assessment of dysphagia in early phases of Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002; 23 : S121–2.
- [48] Troche MS, Huebner I, Rosenbek JC, et al. Respiratory swallowing coordination and swallowing safety in patients with Parkinson's disease. *Dysphagia* 2011; 26 : 218–24.
- [49] Pitts T, Bolser D, Rosenbek J, et al. Impact of expiratory muscle strength training on voluntary cough and swallow function in PD. *Chest* 2009; 135 : 1301–8.

Chapitre 8

Signes non moteurs

Jean-Philippe Azulay^a, Tatiana Witjas^a, Luc Defebvre^b

^aservice de neurologie et pathologie du mouvement, hôpital de La Timone, AP-HM, Marseille

^bservice de neurologie et pathologie du mouvement, unité 1171, Inserm, hôpital Roger-Salengro, université Lille.

Dans la maladie de Parkinson, les signes moteurs ont longtemps été au centre de la prise en charge de la maladie. Depuis quelques années, les troubles non moteurs suscitent un nombre croissant de travaux de recherche et de développement et un regain d'intérêt chez les cliniciens qui désormais les recherchent plus systématiquement. Ces troubles sont de diagnostic et de prise en charge plus difficiles que les signes moteurs et sont parfois ressentis comme plus gênants par les patients. Ces signes sont polymorphes, survenant parfois avant les signes moteurs mais compliquant toujours les stades les plus tardifs. Ils peuvent fluctuer comme les signes moteurs, étant alors sous contrôle des voies dopaminergiques, ou être liés à la dégénérescence d'autres circuits neuronaux. Ces manifestations cliniques, qu'elles soient fluctuantes ou non sont classées dans trois grandes catégories : psycho-cognitives comprenant les troubles du sommeil, dysautonomiques et sensitivo-douloureuses. Nous n'aborderons pas toutes les manifestations dans ce chapitre, certaines étant traitées ailleurs dans ce livre, en particulier les signes cognitifs et les troubles comportementaux.

Les signes pré-moteurs

Il est établi que la maladie de Parkinson peut avoir une phase dite « pré-motrice » pouvant durer plusieurs années. Les principaux signes sont

la perte d'odorat, les troubles du comportement en sommeil paradoxal, l'anxiété, les troubles de l'humeur, l'apathie et la constipation. Les troubles du comportement en sommeil paradoxal surtout combinés à une anosmie sont les marqueurs les plus spécifiques d'évolution ultérieure vers une synucléopathie. Ces manifestations cliniques sont liées à des lésions neuropathologiques qui commencent dans le noyau dorsal du vague, dans le bulbe olfactif et le noyau olfactif antérieur et qui vont progressivement « remonter » dans les structures sus-jacentes [1]. Un début plus périphérique dans les neurones du système nerveux autonome de la moelle épinière, ou des tractus cardiaque, digestif ou génito-urinaire a pu également être suspecté.

Les grands types de signes non moteurs

La dysautonomie [1–4]

Les troubles du système nerveux autonome sont très variables d'un patient à l'autre, témoignant de l'extension des lésions anatomopathologiques à différentes structures : noyaux latéraux de l'hypothalamus, noyau dorsal du vague, *locus coeruleus*, noyau d'Edinger-Westphal, colonnes intermediolaterales de la moelle et ganglions sympathiques périphériques. Si la dysautonomie est fréquente mais en

règle discrète les premières années dans la maladie de Parkinson, ce qui la distingue de l'atrophie multisystématisée, les signes neurovégétatifs deviennent constants au cours de l'évolution et parfois sévères, altérant principalement les fonctions digestives, cardiovasculaires, vésico-sphinctériennes et respiratoires. L'intensité des symptômes est très variable d'un patient à l'autre. Les traitements antiparkinsoniens sont susceptibles de révéler ou de majorer cette symptomatologie végétative, plus rarement de la contrôler.

L'hypersialorrhée

Elle est fréquente dans la maladie de Parkinson, présente dans près de 80 % des cas et de façon assez précoce. Très gênante, elle entraîne un inconfort social indéniable car très mal tolérée par l'entourage. La sécrétion salivaire est normale, cette hypersialorrhée résulte d'une stase salivaire par diminution des mouvements automatiques de déglutition et d'une continence labiale incomplète du fait de l'amimie. Initialement nocturne, elle peut devenir permanente. Sur le plan thérapeutique, les anticholinergiques peuvent réduire la production salivaire mais sont mal tolérés. L'instillation sublinguale d'un collyre atropinique ou l'application d'un patch de scopoderm sont parfois efficaces. Les injections de toxine botulinique dans les glandes salivaires parotides et sous-mandibulaires ont été démontrées comme efficaces.

Les troubles gastro-intestinaux [5–9]

La gastroparésie

Les motricités gastriques et œsophagiennes sont ralenties, entraînant une symptomatologie variable à type de gêne épigastrique postprandiale, de sensation de réplétion gastrique, de nausées ou de vomissements. Cette gastroparésie est présente dans 50 % des cas. Les prises de L-dopa peuvent accentuer ces symptômes en retardant la vidange gastrique et en relâchant le sphincter du bas œsophage dont le dysfonctionnement peut être lié à la dégénérescence du noyau dorsal du vague. Ce dysfonctionnement peut être source d'un reflux gastro-œsophagien (brûlures et régurgitations acides). Le retard de

vidange gastrique peut retentir significativement sur l'efficacité de la dopathérapie car il retarde l'arrivée de la L-dopa au niveau de son site d'absorption jéjunal et l'expose plus longuement à l'activité dopa-décarboxylase de la muqueuse gastrique. La dompéridone, antagoniste dopaminergique, accélère la vidange gastrique et peut améliorer les symptômes. Cette thérapeutique contrôle également les nausées qui sont le plus souvent d'origine iatrogène. Un traitement anti-reflux peut être envisagé selon les cas.

La constipation

Elle touche près de 60 % des patients parkinsoniens alors qu'on la rencontre dans 20 à 30 % de la population générale. Le temps de transit est allongé chez 80 % des patients pour se situer en moyenne au double de la normale (40 heures/20 heures). Par ailleurs, le suivi d'une cohorte de 10 000 sujets sur 24 ans a montré que ceux ayant moins d'une selle par jour avaient un risque multiplié par quatre d'avoir une maladie de Parkinson, suggérant que la constipation pouvait être une manifestation initiale pré-motrice de la maladie. La constipation peut être également considérée comme un signe primaire de la maladie du fait de la présence de corps de Lewy et d'une réduction du nombre de neurones dopaminergiques au sein des plexus mésentériques du colon et de la sous-muqueuse.

La constipation a un fort impact négatif sur la qualité de vie et peut être responsable de complications : mégacolon avec distension abdominale, pseudo-obstructions, occlusions mécaniques subaiguës par volvulus du côlon sigmoïde engageant le pronostic vital. De causes multiples, elle est plus fréquente en fonction de la durée et la sévérité de la maladie. Les principaux facteurs extrinsèques sont la réduction d'activité, la limitation des apports alimentaires et hydriques. Ont été également incriminés une baisse de la sécrétion digestive, un ralentissement de la motilité intestinale susceptible d'être majorée par un traitement anti-cholinergique, une déficience de la sangle abdominale et un dysfonctionnement de l'exonération rectale. Une diarrhée est plus rare, parfois provoquée par la L-dopa ou les ICOMT. La correction des

troubles du transit chez le parkinsonien est en tout point celle qui peut être proposée dans la population générale.

Les troubles de la déglutition

La prévalence de la dysphagie dans la maladie de parkinson est de 38 %. L'examen du transit oro-pharyngien est perturbé chez les deux tiers des patients. On constate une altération des temps buccal (chute des aliments de la bouche ou accumulation des aliments, rarement fausses routes nasales) et pharyngo-laryngé (lenteur de passage du temps buccal au temps pharyngé, spasme diffus de l'œsophage, dilatation). Les anomalies salivaires et dentaires, de même que certains symptômes (le tremblement de la langue et des lèvres, l'hypertonie des masséters, les dyskinésies linguales au stade des complications motrices) contribuent également aux difficultés de déglutition. C'est cependant l'akinésie bucco-linguale qui est le principal facteur responsable, souvent conséquence des lésions du noyau du X. Les fautes routes sont fréquentes, parfois graves, compliquées d'épisodes de blocages des voies aériennes supérieures et de pneumopathies de déglutition. Les troubles de déglutition sont la première cause de décès dans la maladie au stade avancée. Les signes de gravité des troubles de la déglutition sont : déshydratation, perte de poids récente et évolutive. La sensibilité de ces troubles à la L-dopa est, comme pour les autres signes axiaux de la maladie, souvent limitée. Néanmoins des injections sous-cutanées d'apomorphine juste avant le repas peuvent être bénéfiques. Une forme oro-dispersible de L-dopa peut également être utile. La texture alimentaire sera très souvent modifiée (aliments hachés ou mixés), avec pour les boissons l'utilisation d'eau gazeuse ou gélifiée, d'une paille ou d'un verre à bec verseur. Un traitement adapté des troubles dentaires ne doit pas être négligé, de même que la prise en charge de l'hypersialorrhée et d'un reflux gastro-œsophagien. La rééducation orthophonique précoce est indispensable pour corriger la position de la tête qui, au moment de la déglutition, doit être penchée en avant (« menton bas »), en axant le travail de rééducation sur la motricité oro-bucco-linguale. La méthode LSVT (Lee Silverman *Voice Treatment*), méthode de rééducation de la

dysarthrie, est susceptible d'améliorer la mobilité linguale et le temps de transit pharyngé (cette méthode est abordée dans le dernier chapitre de cet ouvrage). Le défaut d'ouverture et de relaxation du sphincter supérieur de l'œsophage peut être traité par dilatation ou par injection de toxine botulinique dans le muscle crico-pharyngien. Dans les formes plus évoluées avec fausses routes itératives et amaigrissement important, l'indication d'une gastrostomie sera discutée au cas par cas avec le malade et sa famille, sans attendre un état de dénutrition avancé.

L'hypotension artérielle orthostatique [10–12]

Elle est assez fréquente avec une prévalence de près de 60 % dans la maladie de Parkinson, corrélée, quand elle est symptomatique, avec la durée d'évolution, la sévérité de la maladie et les doses de L-dopa et d'agoniste dopaminergique. Cette prévalence augmente en cas de préexistence d'une hypertension artérielle systolique. Sur le plan physiopathologique, elle est due à une dysfonction sympathique cardiaque et vasomotrice alors que le réflexe barorécepteur est peu altéré. La prédominance des lésions du système sympathique en pré- ou post-ganglionnaire n'est pas clairement établie. L'hypotension orthostatique est définie par la perte, lors des trois premières minutes (mais souvent plus tardif dans la maladie de Parkinson), du passage actif ou passif en orthostatisme de 20 mmHg de pression artérielle systolique ou de 10 mmHg de pression diastolique, éventuellement associée à des symptômes et corrigée par le retour en clinostatisme, s'accompagnant ou non d'une accélération du rythme cardiaque. Elle peut exister spontanément et sera, à un stade plus évolué, aggravée par les traitements antiparkinsoniens du fait de leurs effets vasodilatateur et sympatholytique justifiant une adaptation des doses si l'hypotension est symptomatique. L'hypotension est tantôt asymptomatique, tantôt responsable, dans 20 à 25 % des cas lors des changements de position trop rapides ou en période post-prandiale de lipothymies, de troubles visuels, d'une sensation d'asthénie, de sensations vertigineuses, d'une instabilité posturale, de chutes avec ou sans perte de connaissance.

Un traitement médicamenteux sera proposé si l'hypotension est symptomatique sans omettre de proposer systématiquement l'application de petits moyens : suppression des médicaments susceptibles d'induire ou d'aggraver une hypotension, port de bas de contention, surélévation de la tête du lit pour stimuler pendant la nuit le système rénine-angiotensine, éviter la station debout immobile prolongée, éviter les levers brusques, les bains trop chauds qui provoquent une vasodilatation cutanée, favoriser les apports sodés pour augmenter le volume intravasculaire, fractionner les repas, réduire les apports d'hydrate de carbone d'absorption rapide et d'alcool et proposer un café à la fin du repas pour limiter la vasodilatation post-prandiale. La fludrocortisone augmente la volémie, elle est administrée en une prise le matin (de 50 à 300 µg par jour, par paliers de 50 µg/5 jours). Ces principaux effets secondaires sont une hypokaliémie, des œdèmes des membres inférieurs, une hypertension artérielle de décubitus et une possible décompensation cardiaque incitant à la prudence chez les patients insuffisants cardiaques. Le seul produit ayant une autorisation de mise sur le marché dans l'indication des maladies neurodégénératives est la midodrine (Gutron®), sympathicomimétique, qui élève les résistances artérielles et veineuses (posologie de 1 à 4 comprimés 4 fois par jour, soit 10 à 40 mg/j; prendre le médicament 30 à 45 minutes avant le premier lever et le repas). Elle peut être responsable de flushs, de frissons, d'horripilation et surtout d'une hypertension artérielle nocturne (la dernière prise doit donc être proposée avant 16 heures). La midodrine ne doit pas être associée aux IMAO et à la bromocriptine (Parlodel®) (risque de poussées hypertensives), elle est déconseillée en association avec les digitaliques en raison du risque de bradycardie et de troubles de conduction. Soulignons que les analeptiques cardio-vasculaires (heptaminol-Heptamyl®, théoadrénaline + cafédrine-Praxinor®) semblent peu efficaces. Plus récemment, une évidence de classe I a été démontrée pour un précurseur de la norépinéphrine, la droxydopa.

Les troubles vésico-sphinctériens [13-17]

Compte tenu de l'âge moyen élevé des malades atteints de maladie de Parkinson, les troubles vésico-sphinctériens sont fréquents, d'origine neurologique et non neurologique comme un

obstacle prostatique chez l'homme ou un trouble de la statique pelvienne chez la femme, rendant le diagnostic difficile. La fréquence des troubles urinaires est comprise entre 30 et 40 % de l'ensemble de la population mais peut atteindre 70 % des patients après cinq ans d'évolution. Ces troubles témoignent de perturbations des mécanismes réflexes de la miction contrôlés au niveau spinal par le système sympathique thoracique et par le système parasympathique sacré, et au niveau supraspinal par des centres du déclenchement et de la continence situés dans le tegmentum pontis dorso latéral et par deux zones corticales préfrontales. Le rôle des ganglions de la base est mal connu. La perte du contrôle inhibiteur exercé par ces structures sur les centres mictionnels de la vessie facilite des contractions désinhibées du detrusor à l'origine des signes irritatifs qui sont les plus fréquents : nycturie (60 %), urgenturie (30-50 %), pollakurie (16-36 %). L'incontinence concerne moins d'un quart des patients et touche surtout les malades qui sont à un stade évolué de la maladie avec de gros troubles moteurs. L'association de signes irritatifs et obstructifs se voit dans 20 % des cas. La dysurie et les épisodes de rétention urinaire sont rares.

La tenue d'un calendrier mictionnel, la réalisation d'un bilan urodynamique (débitmétrie, cystomanométrie, urétromanométrie), parfois d'explorations électrophysiologiques périnéales et systématiquement d'une échographie des voies urinaires et du pelvis comportant une évaluation du résidu post-mictionnel, permettront de mieux comprendre la nature des troubles urinaires et d'orienter la prise en charge thérapeutique. Le bilan montre en général une hyperactivité du detrusor expliquant les troubles irritatifs.

Au début, les mictions impérieuses peuvent être acceptées lorsqu'elles n'entraînent pas de gêne fonctionnelle. Les injections d'apomorphine et la stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques ont montré dans des études non contrôlées une amélioration de la débitmétrie pour l'apomorphine et de la capacité vésicale pour la chirurgie. Le traitement dopaminergique de façon générale a une action difficile à déterminer, des études ayant montré une augmentation des signes irritatifs, et d'autres une accentuation de

l'hypoactivité. De façon générale, les troubles sont moins sévères en phase « *on* » que « *off* », ce qui justifie au préalable à toute démarche thérapeutique spécifique une optimisation du traitement de substitution dopaminergique. Les anticholinergiques sont largement utilisés pour les signes d'hyperactivité chez le parkinsonien sans évaluation spécifique dans cette indication et malgré le risque de confusion. On utilise préférentiellement ceux qui franchissent peu ou pas la barrière (solfenacine-vesicare® ou fésotérodine-toviaz® en une prise ou chlorure de trospium-Céris®). Ces molécules, bien tolérées chez les malades les plus âgés, entraînent peu de confusion mais nécessitent une posologie progressive du fait du risque de dysurie, voire de rétention qui nécessite qu'on vérifie avant prescription puis régulièrement l'absence de résidu post-mictionnel. En cas de prédominance nocturne des troubles, les boissons seront supprimées après le dîner, le port d'un étui pénien peut être utile. La desmopressine est très efficace dans cette indication (Minirin® en une prise par voie nasale ou plutôt orale, administrée le soir au coucher) en surveillant une éventuelle hyponatrémie, dont le risque est très élevé après 65 ans, contre-indiquant dès lors théoriquement sa prescription dans cette tranche d'âge. Le syndrome obstructif urinaire est rare dans la maladie de Parkinson idiopathique et il doit, s'il survient tôt dans l'évolution, faire évoquer une atrophie multisystématisée, une hypo-activité vésicale ou un obstacle sur les voies urinaires. On peut utiliser les parasymphaticomimétiques directs (urécholine) ou indirects (anticholinestérasiques) à doses progressives en l'absence de contre-indications cardiovasculaires. Il existe cependant un risque d'aggravation d'un éventuel spasme du sphincter strié. En pratique, on utilise plutôt les sympatholytiques qui bloquent les récepteurs alpha-adrénrgiques (alfuzosine-Xatral®, tamsulosine-Josir®) réduisent l'hypertonie du sphincter lisse du col vésical; ils peuvent cependant aggraver une hypotension orthostatique justifiant une posologie progressive. Des infiltrations locales de toxine botulinique ou la stimulation du nerf tibial postérieur sont des alternatives. En cas de rétention, des auto sondages seront proposés mais sont souvent difficiles à réaliser. Des gestes invasifs chirurgicaux sont

exceptionnellement envisagés. Il faut rappeler dans ce chapitre l'échec fréquent des interventions sur la prostate chez le parkinsonien et le risque élevé d'incontinence postopératoire.

Les troubles sexuels [18-22]

La fréquence des troubles sexuels est certainement sous-estimée dans la maladie de Parkinson car ils ne sont pas systématiquement évoqués lors de la consultation alors qu'ils représentent une gêne indéniable et un facteur important de perte de qualité de vie. Les symptômes moteurs constituent une gêne importante mais la fonction sexuelle est perturbée dans plus de 50 % des cas, sans relation directe avec la sévérité de la maladie. Il s'agit le plus souvent chez l'homme d'une dysfonction érectile (60 % des patients) qui s'aggrave progressivement avec à terme une impuissance, d'un trouble de l'éjaculation (prématurée, retardée ou absente) ou d'une diminution de la sensation orgasmique. Chez la femme, les troubles les plus fréquents sont le vaginisme, favorisé par la perte de lubrification, une dyspareunie et une anorgasmie à l'origine de conduites d'évitement fréquentes. Une diminution de la libido est également observée dans la moitié des cas. Ces troubles sexuels sont souvent mixtes avec une origine organique et psychogène (anxiété, dépression, tension au sein du couple). Ils justifient une prise en charge spécialisée et parfois un bilan étiologique à la recherche d'une cause vasculaire, métabolique (diabète) ou endocrinienne (déficit androgénique chez l'homme) associée. Il faut toujours rechercher des traitements médicamenteux susceptibles de majorer ces troubles (antidépresseurs ++, anti-hypertenseurs, bêtabloquants prescrits pour contrôler un tremblement). Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre les différents troubles de la fonction sexuelle et les doses ou la durée du traitement par L-dopa. Sur le plan thérapeutique, on peut proposer spécifiquement pour la dysfonction érectile des injections sous-cutanées d'apomorphine (Apokinin®) ou, en l'absence de contre-indications, la prescription de sildénafil (Viagra®) dont l'efficacité a été démontrée dans une étude chez douze patients parkinsoniens ayant une dysfonction érectile. Les autres inhibiteurs de la phospho-diestérase ont certainement

une efficacité comparable mais n'ont pas fait l'objet d'une étude spécifique. Chez la femme, la maladie de Parkinson n'est pas une contre-indication à un traitement hormonal local ou général. Des thérapies de couple peuvent être également conseillées.

Des conduites d'hypersexualité avec augmentation de la libido sont observées chez 10 % des malades, surtout des hommes prenant des agonistes dopaminergiques, sujet traité dans un autre chapitre de cet ouvrage (troubles comportementaux, troubles du contrôle des impulsions).

Les troubles respiratoires

Les troubles respiratoires observés dans la maladie de Parkinson sont multiples et de gravité variable. Souvent méconnus ou sous-estimés, ils peuvent faire suspecter une maladie pulmonaire ou cardiaque associée. L'altération de la fonction pulmonaire et des muscles respiratoires est fréquente chez les parkinsoniens, et les patients se plaignent souvent de dyspnée. Les plaintes fonctionnelles sont variées : simple difficulté respiratoire à l'effort, parfois sensations d'oppression thoracique, de blocage respiratoire avec dyspnée, de précordialgies associées. Ces troubles respiratoires sont corrélés à la sévérité du syndrome parkinsonien et à la durée de la maladie. Ils s'observent essentiellement lors des périodes *off* dans le cadre de fluctuations non motrices dysautonomiques. Plus rarement, ils apparaissent au cours des périodes *on*, on parle alors de dyskinésies respiratoires liées à une mauvaise coordination entre les muscles de la cage thoracique et des voies aériennes supérieures. Ils peuvent être la conséquence des troubles de déglutition avec des épisodes d'hypoxie ou de perte de connaissance contemporains des fausses routes. La nuit, les difficultés respiratoires sont liées aux fausses routes salivaires nocturnes, au reflux gastro-œsophagien ou au syndrome d'apnées du sommeil. Les principales conséquences sont une stase des sécrétions bronchiques entraînant des risques de surinfection. Les épreuves fonctionnelles respiratoires mettent en évidence une diminution de la force effective des muscles respiratoires (syndrome restrictif) et une tendance à l'obstruction des voies aériennes

supérieures (syndrome obstructif), conséquence d'une dysnergie entre les muscles lisses des voies aériennes supérieures et les muscles striés de la cage thoracique [23]. Ces perturbations restent parfois infra-cliniques. Chez le parkinsonien, si la perception subjective de la dyspnée est émoussée au repos, elle se majore à l'effort avec une réduction de la force des muscles respiratoires (les pressions inspiratoires et expiratoires maximales par mesure buccale sont diminuées) [24]. La L-dopa a un effet bénéfique sur cette sensation subjective de dyspnée alors que l'augmentation des pressions respiratoires et expiratoires maximales reste minime.

L'efficacité des traitements antiparkinsoniens sur ces troubles est variable d'un patient à l'autre avec une importante diversité des réponses ventilatoires après administration de L-dopa [25]. La kinésithérapie respiratoire est souvent utile.

Les autres troubles neurovégétatifs

Classiquement l'*hyperséborrhée* est assez fréquente dans la maladie de Parkinson intéressant le cuir chevelu, la face et le cou ; elle donne un aspect de visage pommadé. Elle peut justifier d'un traitement local. Une diminution du clignement palpébral et des épisodes de blépharospasme peut être la source de conjonctivites, de blépharites, voire de kératites traitées par larmes artificielles et traitements locaux symptomatiques.

Les troubles vasomoteurs se caractérisent par une froideur des extrémités associée à un œdème des membres inférieurs ou plus rarement des mains avec un aspect cyanosé des téguments. Les œdèmes sont facilités par la station assise prolongée et l'absence d'exercice physique. Ils sont parfois majorés par certains traitements tels que l'amantadine (Mantadix®) s'associant alors à un livedo reticularis, et les agonistes dopaminergiques.

L'atteinte des systèmes dopaminergiques est responsable d'anomalies de la thermorégulation [26]. Les parkinsoniens se plaignent volontiers de sensations de froid ou de chaud et de troubles de la sudation (hyper ou hypohidrose), en particulier de la tête, du cou, du tronc et des mains, parfois de tout le corps avec un caractère asymétrique [27].

Ces troubles peuvent disparaître sous dopathérapie. Des crises sudorales parfois intenses peuvent survenir, accompagnées d'hyperthermie, de thermophobie, de tachycardie et de tachypnée dans les formes évoluées de la maladie, notamment au cours de périodes de blocage sévère avec ou sans tremblement (ces crises sont améliorées avec l'augmentation du traitement antiparkinsonien), mais également au cours des périodes *on* avec dyskinésies intenses. Des épisodes hyperthermiques avec confusion, proches du syndrome malin des neuroleptiques, sont également rapportés après un sevrage brutal en agents dopaminergiques chez des parkinsoniens évolués et constituent une véritable urgence médicale. Il faut alors reprendre la dopathérapie en association aux mesures de réanimation et au dantrolène. Des états d'hypothermie sévères ont été également décrits.

L'amaigrissement reste non spécifique puisqu'il peut accompagner de nombreuses affections neurodégénératives. Il résulte le plus souvent de l'association d'une anorexie, de difficultés d'alimentation liées aux troubles moteurs, d'une gêne à la déglutition, d'un syndrome dépressif et de la polythérapie. Parfois inaugurale, la perte de poids se corrige volontiers après l'instauration d'un traitement antiparkinsonien. Le poids est un bon indice à surveiller tout au long de la maladie. Un amaigrissement rapide est souvent contemporain d'une majoration de la symptomatologie extrapyramidale, surtout au stade des complications motrices quand les dyskinésies sont importantes, ou d'une majoration du syndrome dépressif. À l'inverse, le poids peut s'accroître sous agonistes dopaminergiques, en cas de boulimie dans le cadre d'un trouble du contrôle des impulsions ou chez les patients traités par stimulation cérébrale profonde.

Les troubles pupillaires restent discrets sous forme d'une légère diminution du diamètre pupillaire lors de l'illumination qui peut être aggravée par la prise d'anticholinergiques. Ils seront alors responsables d'une mydriase avec flou visuel.

Les troubles sensitifs

Douleurs et phénomènes sensitifs sont très fréquents et concernent 40 à 70 % des patients

parkinsoniens selon les études. Habituellement tardives dans l'évolution, les manifestations sensitivo-douloureuses peuvent être inaugurales dans près de 20 % des cas [28] alors qu'elles sont dans un tiers des cas fluctuantes et présentes en phase *off*. Elles sont plus fréquentes chez les sujets jeunes, en cas de formes akinéto-rigides et s'il existe des troubles du sommeil et un syndrome dépressif [29].

On distingue classiquement [30] cinq types de douleurs dans la maladie de Parkinson : dystoniques, musculo-squelettiques, radiculaires/neuropathiques, akathisiques et neuropathiques centrales ou primaires.

D'autres auteurs ont proposé, en partant de la physiopathologie, de regrouper ces grands types de manifestations en deux grandes catégories : une première dite « mécanique périphérique » qui regrouperait les crampes musculaires dystoniques, les dyskinésies biphasiques, les douleurs liées aux déformations du squelette et des articulations, et un second groupe de douleurs dites « neuropathiques centrales ou primaires » [31–33].

Douleurs musculo-squelettiques

Très fréquentes (45–73 % des patients), les manifestations douloureuses sont souvent liées au statut dopaminergique. Il s'agit le plus souvent de torsions douloureuses des orteils ou du pied, parfois de la main, plus rarement de la région cervicale et du tronc. Ces douleurs peuvent être dans ce cas contrôlées par l'adaptation des traitements antiparkinsoniens, alors que les antalgiques se révèlent le plus souvent inefficaces. Les douleurs articulaires intéressent les épaules, le rachis cervical et lombaire, les genoux justifiant le recours à un traitement symptomatique (antalgiques et/ou anti-inflammatoire) et à une kinésithérapie. Des douleurs liées directement aux déformations articulaires, existent surtout chez la femme et dans les formes akinéto-hypertoniques. Les déformations les plus typiques de la main peuvent donner une main pseudo rhumatismale avec coup de vent cubital, adduction du pouce et flexion des articulations métacarpophalangiennes et extension des interphalangiennes proximales et distales. Il existe souvent des troubles vasomoteurs associés. Pour le

pied, l'attitude la plus classique est en varus équin avec orteils en griffe et parfois coup de vent péronier. Au niveau du rachis, on peut observer à un stade évolué de l'affection une scoliose dorsale ou dorsolombaire (30 à 60 % des cas). Une cyphose dorsale s'associe fréquemment à une attitude en flexum des hanches et des genoux. Plus rarement apparaissent une flexion majeure du tronc sur le bassin (camptocormie) ou une inclinaison latérale très marquée (Pisa syndrome) dont les mécanismes ne sont pas univoques (hypertonie, dystonie, déficit, etc.) et sont à l'origine de douleurs mécaniques importantes en orthostatisme.

Dystonies

Elles prédominent le matin au réveil et surviennent surtout durant les périodes *off*. Touchant les extrémités et le pharynx, elles sont particulièrement douloureuses et peuvent justifier la prescription d'injections sous-cutanées d'apomorphine ou de toxine botulinique dans l'extenseur propre du gros orteil ou dans le muscle jambier postérieur en cas de pied en varus équin. Les douleurs musculaires sont moins fréquentes au cours des dyskinésies de milieu de dose, s'exprimant par des mouvements choréiques, sauf quand ces dyskinésies sont intenses.

Douleurs radiculaires/neuropathiques (névralgie cervico-brachiale, sciatalgie) ou tronculaires (exacerbation de paresthésies d'une compression du nerf médian lors de phases de tremblement important)

Elles justifient de rechercher une pathologie associée (hernie discale, canal lombaire étroit) mais en restant prudent quant aux indications chirurgicales, souvent mises en échec. Elles sont volontiers décrites au cours des périodes *on* avec dyskinésies importantes (radiculalgie cervicale au cours de mouvements anormaux du cou par exemple).

Douleurs neuropathiques centrales ou primaires

Les douleurs sont dues à des modifications des mécanismes de perception et d'intégration des voies nociceptives. On observe dans la maladie de

Parkinson des pertes cellulaires et des corps de Lewy dans les deux voies de la perception de la douleur (voie spinothalamique latérale et voie spinoréticulothalamique médiale), en particulier au sein du noyau parabrachial, du *locus coeruleus* et de la substance grise périaqueducule [34, 35]. Ces lésions pourraient expliquer une intégration somatosensorielle anormale dans les ganglions de la base. Les ganglions de la base joueraient un rôle de «gating» dans les perceptions douloureuses (surtout noyau caudé et système limbique) avant l'accès du message à la conscience. Présentes chez 10 à 12 % des malades, il peut s'agir de paresthésies, de sensations d'étau, de brûlure ou de froid intense. Elles prédominent du côté le plus atteint ou peuvent toucher les viscères (abdomen, thorax, bouche, vagin, anus, testicules) [36]. À l'examen clinique, on peut retrouver une sensibilité accrue aux stimuli douloureux, le seuil de perception à la chaleur et à la douleur étant abaissé par rapport à des sujets contrôles [37] et corrigé au moins en partie par l'administration de levodopa [31]. La prise en charge de ces douleurs est difficile alors que leur retentissement sur la qualité de vie est important. La réponse aux traitements dopaminergiques est inconstante mais doit être recherchée en priorité. Les antidépresseurs tricycliques et les traitements des douleurs neuropathiques (gabapentine, prégabaline) peuvent être efficaces, les stratégies adoptées dans la douleur neuropathique chronique peuvent être appliquées également (psychothérapie, relaxation, neurostimulation à visée antalgique). Les patients se plaignent parfois de céphalées de siège postérieur (occipito-nuquale). Présentes le matin au réveil, elles sont habituellement dopasensibles. Les céphalées sont parfois iatrogènes, induites par les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle.

Certains patients souffrent également d'*akathisie* : impression désagréable les obligeant à bouger et à changer de position sans cesse, à frictionner et étirer leurs membres. Ces symptômes sont à rapprocher du syndrome des jambes sans repos, impatience des membres inférieurs qui se traduit par des paresthésies ou des sensations de brûlures des extrémités distales des membres inférieurs apparaissant au décubitus, calmées par la marche, obligeant les

patients à déambuler sans cesse et responsables parfois d'une insomnie. Cette symptomatologie douloureuse peut être contrôlée par les traitements antiparkinsoniens classiques.

Les troubles du sommeil et de la vigilance

Dans la maladie de Parkinson, la qualité du sommeil est très souvent perturbée. Cette donnée est rapportée par plus de trois quarts des patients sous la forme principalement d'une insomnie ou d'une fragmentation du sommeil avec réveils multiples [38]. La fréquence des troubles du sommeil croît avec le degré de handicap moteur. Les troubles du sommeil sont avec la dépression et la dépendance les facteurs les plus déterminants de la dégradation de la qualité de vie du patient et du conjoint, dont le sommeil est également perturbé. Les rythmes circadiens sont désorganisés du fait des lésions des centres régulateurs du sommeil : *locus caeruleus*, noyaux raphés médians du pont et noyau pédonculopontin. En dehors de l'âge, de nombreux facteurs contribuent aux éveils nocturnes dans la maladie de Parkinson. Les éveils peuvent être dus aux troubles sphinctériens nocturnes (nycturie, incontinence liée aux troubles sphinctériens ou aux difficultés à se lever), à la résurgence nocturne des signes de la maladie (akinésie nocturne et réapparition des symptômes en seconde partie de nuit, rigidité, tremblement, douleur, dystonie, etc.), à un état dépressif, à des troubles du comportement du sommeil paradoxal, à un syndrome des jambes sans repos avec mouvements périodiques du sommeil, à des apnées obstructives du sommeil et à certains médicaments.

L'insomnie [38–41]

L'insomnie est définie comme une quantité insuffisante de sommeil ou un sentiment de sommeil non réparateur. L'insomnie est considérée comme primaire dans la maladie de Parkinson une fois que les grands mécanismes perturbateurs externes cités précédemment ont été exclus. Elle peut concerner l'initiation (liée à l'anxiété, induite par certains traitements : sélégiline, agonistes dopaminergiques, amantadine, L-dopa en début de

traitement), le maintien du sommeil avec éveils multiples ou être une insomnie de réveil précoce en deuxième partie de nuit avec hyperactivité, signe d'alerte fréquent d'un mécanisme de dysrégulation dopaminergique débutant. Les difficultés du maintien sont les plus fréquentes (environ 75 % des cas). Les symptômes extrapyramidaux peuvent réapparaître au cours des périodes d'éveil, surtout au stade des complications motrices, justifiant alors des prises nocturnes de L-dopa (par exemple sous forme dispersible proposée dans la nuit en cas d'éveil spontané et dont l'efficacité est souvent bien meilleure qu'une prise unique de L-dopa sous forme retard au coucher). Les enregistrements de sommeil montrent : un raccourcissement de la durée totale du sommeil, un délai d'endormissement plus long, de multiples éveils en stades 1 et 2 du sommeil lent, une réduction des complexes K et des formations en fuseau du sommeil lent. Des mesures d'hygiène classiques seront systématiquement proposées pour tenter de maintenir un rythme circadien ; d'autres seront proposées au cas par cas : adaptation du traitement pour contrôler les troubles moteurs (akinésie et dystonie), traitement des troubles sphinctériens, des douleurs. Les benzodiazepines et analogues (zolpidem, zopiclone) sont largement utilisés mais majorent le risque de chute chez les patients âgés. Les tricycliques sédatifs peuvent être utiles mais il faut se méfier des effets anticholinergiques chez un patient ayant des troubles cognitifs. Chez le patient ayant des troubles cognitifs importants ou des rêves très vécus, la clozapine peut être utile à petites doses et avec les précautions d'usage concernant le dépistage de sa toxicité hémato-logique. La stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques a montré qu'elle améliorerait le sommeil de même que les agonistes dopaminergiques de longue durée d'action qui permettent un contrôle sur vingt-quatre heures des signes moteurs.

Les comportements nocturnes anormaux [42–47]

Près d'un tiers des patients parkinsoniens ont des rêves très vécus sous traitement dopaminergique. Ces rêves très vécus sont souvent précurseurs d'hallucinations diurnes. Les patients s'en

plaignent peu, et dans le cas contraire la seule mesure adéquate est la réduction de la dose nocturne d'agents dopaminergiques. De brefs épisodes confusionnels et d'hallucinations peuvent accompagner les périodes d'endormissement ou d'éveil. *Les troubles du comportement en sommeil paradoxal* (REM-Sleep Behavioral Disorder ou RBD des Anglo-Saxons) sont la manifestation cardinale de la maladie dans le domaine des parasomnies. Ce trouble est défini par la disparition de l'atonie musculaire normalement présente à cette phase du sommeil à l'origine de passages à l'acte liés aux rêves potentiellement traumatisants pour le patient et son conjoint. Ces troubles sont associés dans 90 % des cas à la p Dufour 978-2-294-74502-7 présence de corps de Lewy intracérébraux [42]. Il s'agit de comportements moteurs non akinétiques [43] présents chez près de la moitié des patients, surtout des hommes. On retrouve également dans ce groupe un pronostic global plus mauvais, plus de troubles cognitifs, d'hallucinations, de chutes et de dysautonomie en faveur d'un processus pathologique plus diffus [44, 45]. Le vécu onirique se manifeste le plus souvent par un comportement agressif et parfois très violent, des propos incohérents mais jamais de déambulation nocturne plutôt en faveur d'autres parasomnies. Les troubles du comportement en sommeil paradoxal sont les plus spécifiques des signes de la phase pré-motrice de la maladie de Parkinson et quasi exclusivement des α -synucleinopathies (maladie de Parkinson, atrophie multisystématisée, démence à corps de Lewy), précédant parfois de plusieurs années l'apparition des symptômes moteurs. 81 % des patients présentaient un syndrome parkinsonien après quatorze ans de suivi dans la cohorte observée le plus longtemps [46].

Ce syndrome est lié à des lésions touchant les systèmes non dopaminergiques (lésions du complexe *locus coeruleus-subcoeruleus* et peut-être du noyau pédonculopontin). Sur le plan thérapeutique le clonazépam (Rivotril®) sera proposé en première intention, à faible dose le soir au coucher en évitant par contre les tricycliques susceptibles d'exacerber les symptômes tout en aménageant les prises vespérales d'agents dopaminergiques dont le rôle dans la survenue de ces troubles n'est pas clairement élucidé. La clozapine (Leponex®),

neuroleptique atypique, serait susceptible d'améliorer ces troubles, ainsi que la melatonine.

Le syndrome des jambes sans repos et les mouvements périodiques du sommeil [48–50]

Le syndrome des jambes sans repos est caractérisé par un besoin de bouger les extrémités souvent associé à des sensations désagréables voire douloureuses aggravées par le repos, améliorées par l'effort et aggravées en fin de journée [48]. Présent dans environ 10 % de la population générale, il est deux fois plus fréquent dans la maladie de Parkinson mais survient quasiment toujours après le début des signes moteurs. Il ne semble pas en effet faire partie des manifestations pré-motrices de la maladie [49]. Il s'associe volontiers à des mouvements périodiques du sommeil (15 % des cas), uni- ou bilatéraux, caractérisés par des mouvements de retrait en triple flexion des membres inférieurs survenant de façon répétitive toutes les vingt à quarante secondes et qui durent quelques secondes, entraînant une fragmentation du sommeil (micro-éveils ou éveils complets dans les formes sévères). Ces mouvements peuvent être présents également aux membres supérieurs. Les patients n'en ont pas toujours conscience ; ils sont souvent signalés par le conjoint et peuvent être facilement mis en évidence par un enregistrement électromyographique couplé à la polysomnographie. Ils doivent être distingués des myoclonies physiologiques d'endormissement et des myoclonies nocturnes (plus brèves, elles siègent aux extrémités), fréquentes chez les parkinsoniens et favorisées par un traitement chronique en L-dopa. Le syndrome des jambes sans repos et les mouvements périodiques du sommeil sont améliorés par les agonistes dopaminergiques, notamment le soir au coucher. Le clonazépam, certains antiépileptiques comme la gabapentine ou la prégabaline peuvent également être proposés, plus exceptionnellement l'apomorphine en sous-cutanée. Rappelons qu'il faut réaliser systématiquement un bilan métabolique à la recherche d'une carence martiale associée. À noter enfin que les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine peuvent aggraver ces symptômes.

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Il concerne 50 % des patients parkinsoniens, d'expression modérée à sévère, il est plus fréquent en fin d'évolution de la maladie. Il résulte d'un tonus anormal des muscles des voies aériennes supérieures et du thorax et d'une incoordination motrice de ces muscles. Une origine centrale est également possible. Une prise en charge spécifique est justifiée après évaluation de son intensité en déterminant le nombre d'apnées et d'hypopnées par heure de sommeil (ventilation en pression positive continue).

La somnolence diurne excessive et les attaques de sommeil [50–54]

Pendant la journée, une somnolence diurne excessive est parfois favorisée par les traitements, tout particulièrement les agonistes dopaminergiques, les anxiolytiques et les antidépresseurs, mais elle peut préexister au traitement et être la conséquence directe de dysfonctions touchant les circuits de l'éveil. Elle peut également résulter de l'insomnie et plus généralement d'une fragmentation du sommeil nocturne. Globalement, si on définit la somnolence diurne excessive par un score d'Epworth supérieur à 10 selon les études, la fréquence est comprise entre 15 et 50 %.

Elle est plus souvent présente chez l'homme et dans les formes évoluées. La dysautonomie constitue un facteur favorisant ainsi que les troubles cognitifs, la dépression, la présence d'hallucinations et un traitement ancien par L-dopa [50]. Cette somnolence peut être évaluée, outre le score d'Epworth, par la réduction de la latence d'endormissement au cours de tests itératifs peu réalisés en pratique. Il peut coexister avec cette somnolence excessive de brusques accès de sommeil pouvant entraîner des accidents de voiture [50–52]. Les agonistes dopaminergiques semblent plus fréquemment responsables de ces accès de sommeil que la levodopa. Dans certains cas, on a pu documenter des endormissements brutaux en sommeil paradoxal de façon analogue à ce que l'on observe dans la narcolepsie, mais cela ne semble pas systématique et la corrélation est rendue difficile par l'absence fréquente d'atonie en phase de sommeil

paradoxal chez le parkinsonien. La prise en charge thérapeutique de la somnolence est souvent difficile. Si un lien est établi avec la prise des traitements dopaminergiques, on proposera une diminution des doses ou un arrêt de l'agoniste dopaminergique en augmentant si nécessaire parallèlement les doses de L-dopa. On essaiera systématiquement d'améliorer la qualité du sommeil nocturne et il faudra dépister et traiter, si besoin, une dépression associée. Dans les formes sévères et rebelles à ces aménagements, un traitement par modafinil (100 mg à 400 mg) peut être envisagé en dehors de l'autorisation de mise sur le marché, même si les résultats de l'efficacité de ce traitement sont discordants. Le méthylphénidate a pu être également proposé mais il n'existe aucune évaluation rigoureuse de son efficacité. Un anti-H3 est en cours de développement et semble efficace. La stimulation du noyau pédonculo pontin, qui peut selon la fréquence de stimulation avoir des effets sédatifs ou stimulants, pourrait être intéressante à étudier.

Il faut toujours informer le patient de ce risque potentiel de somnolence et d'attaques de sommeil.

La fatigue [55–58]

La maladie de Parkinson est souvent associée à une fatigue invalidante qui apparaît au cours de la maladie mais qui est difficile à différencier de la somnolence, d'autant que les deux symptômes peuvent s'intriquer. Une étude italienne multicentrique récente [56] portant sur 394 patients a retrouvé chez 136 patients (33,8 %) une fatigue invalidante associée à un score moteur plus sévère, une moins bonne qualité de vie (échelle PDQ-39), plus de dépression et de troubles du sommeil. Le sexe féminin était également plus à risque. La fatigue est souvent considérée comme l'un des trois symptômes les plus invalidants de la maladie. Il existe une échelle d'évaluation de la fatigue spécifiquement adaptée à la maladie de Parkinson (*Multidimensional Fatigue Inventory*) [56, 57] et les différentes dimensions de la fatigue évaluées par cette échelle sont affectées : fatigue générale, fatigue physique, réduction d'activité, réduction de la motivation, fatigue mentale. Cependant, la sévérité de la fatigue physique n'est pas corrélée à

celle de la fatigue mentale. Ces deux symptômes sont donc indépendants et résultent probablement de mécanismes différents qui justifient une prise en charge thérapeutique spécifique. La fatigue physique sera traitée par la L-dopa, alors que la fatigue mentale nécessitera surtout le contrôle de la dépression et des troubles du sommeil.

Au stade des fluctuations, la fatigue est rapportée dans le cadre spécifique des fluctuations non motrices. Elle est observée dans 56 % des cas, survenant le plus souvent de façon contemporaine aux périodes *off* lorsque le syndrome parkinsonien se majore. Dans d'autres cas il s'agit de véritables « blocages subjectifs » ou le phénomène de fatigue est intense, de début brutal et d'évolution transitoire [58]. Les principaux diagnostics différentiels sont la dépression, une somnolence diurne excessive et une apathie.

Les possibilités thérapeutiques apparaissent limitées et ont fait l'objet de peu d'études. En cas d'association aux troubles moteurs, une adaptation du traitement antiparkinsonien sera proposée pour renforcer la stimulation dopaminergique. Il semble que les agonistes dopaminergiques lorsqu'ils ne provoquent pas d'effets secondaires à type de somnolence diurne excessive aient des effets psychotropes plus marqués que la levodopa. L'amantadine dont l'efficacité a été prouvée dans la fatigue de la sclérose en plaques pourrait être un appoint comme le méthylphénidate. Cependant aucune étude systématique n'a été conduite pour évaluer leur effet sur la fatigue dans la maladie de Parkinson.

Les fluctuations non motrices [59–67]

Une des difficultés thérapeutiques majeures de la maladie de Parkinson, est la prise en charge des dyskinésies et des fluctuations motrices. Il existe également d'autres symptômes fluctuants de nature non motrice. Ces fluctuations surviennent de façon concomitante ou indépendante des fluctuations motrices. Elles peuvent parfois être au premier plan et mimer des symptômes cardiaques, digestifs ou psychiatriques. Elles sont source

d'inquiétude pour les patients et leur entourage qui ne les relie pas toujours à la maladie. Marsden et Parkes ont été les premiers à décrire l'existence de phénomènes non moteurs qui accompagnaient les fluctuations motrices [59]. La première classification prenant en compte l'ensemble des fluctuations non motrices fut proposée en 1993 par Riley et Lang qui les ont classées en trois sous-groupes : les fluctuations mentales, dysautonomiques et sensitivo-douloureuses [60].

Les fluctuations cognitivo-psychiques

Les plus fréquentes des fluctuations cognitives sont le ralentissement idéatoire ainsi que les difficultés de mémorisation au moment de la phase *off*. Parmi les fluctuations psychiques, l'anxiété liée au blocage moteur est très fréquemment rapportée (70 %) et la gêne engendrée serait parfois plus sévère que celle produite par les fluctuations motrices. Cette anxiété qui est souvent corrélée au handicap moteur peut parfois aboutir à de véritables attaques de panique. Les fluctuations de l'humeur se manifestent par des épisodes aigus de tristesse voire d'idées suicidaires pendant les phases *off*. En phase *on*, ces symptômes peuvent céder la place à une hyperactivité ou même à une hypomanie avec euphorie. La fatigue fluctuant avec l'état moteur est un symptôme que les patients parkinsoniens décrivent souvent et parfois de façon précoce. Un auto-questionnaire a montré que la fatigue avec le tremblement et les troubles de l'équilibre étaient les trois symptômes les plus fréquemment associés à l'akinésie de fin de dose chez des patients souffrant d'une maladie de Parkinson depuis moins de cinq ans [64, 65]. Des épisodes d'hallucinations, le plus souvent visuelles peuvent survenir de façon concomitante aux phases *off* ou *on*.

Les fluctuations dysautonomiques

Les fluctuations dysautonomiques sont les plus fréquentes et peuvent être regroupées selon l'appareil concerné. Elles sont considérées comme les fluctuations les plus gênantes. Ce type de fluctuation

est important à reconnaître car elles peuvent mimer des urgences médicales ou chirurgicales. Ainsi des douleurs thoraciques ou des crises de dyspnée liées aux phases *off* sévères peuvent être prises pour une urgence cardiovasculaire. Certains patients peuvent présenter des douleurs abdominales aiguës isolées entraînant de nombreuses explorations. Les crises sudorales sont les fluctuations dysautonomiques les plus fréquentes et sont liées au stade *off* mais aussi aux crises de dyskinésie.

Les fluctuations sensitivo-douloreuses

Les fluctuations douloureuses sont fréquentes et parfois plus pénibles que les symptômes moteurs. Elles surviennent pour la majorité d'entre elles pendant les phases *off*. Tous les symptômes douloureux évoqués plus haut dans le chapitre peuvent fluctuer mais l'akathisie, les sensations d'étau ou de brûlures, des paresthésies, des myalgies ou le groupe des douleurs pseudo rhumatismales sont les plus fréquentes et sont améliorées par le traitement dopaminergique.

La prévalence des fluctuations non motrices est variable allant de 17 % à 47 %. Une étude qui portait sur cinquante patients parkinsoniens ayant des fluctuations motrices à un stade avancé de la maladie et basée sur un questionnaire dirigé en rapportait chez 100 % des patients [62]. La majorité des fluctuations non motrices étaient corrélées à un état *off* sauf l'euphorie et l'hyperactivité, liées à l'état *on*. Pour un tiers des patients interrogés, les fluctuations motrices étaient plus gênantes que les motrices et entraînaient un handicap plus sévère. La physiopathologie des fluctuations non motrices est peu connue. La fréquence des fluctuations non motrices semble être liée à la sévérité de la maladie de Parkinson. Leur lien fréquent avec les fluctuations motrices et leur amélioration en général sous adaptation des traitements dopaminergiques laissent à penser que le système dopaminergique

est très impliqué. Celui-ci modulerait d'autres systèmes notamment le système adrénérgique en ce qui concerne les fluctuations dysautonomiques. Le traitement des fluctuations non motrices n'est pas spécifique. La plupart de ces manifestations qu'elles soient psychiques douloureuses ou dysautonomiques sont souvent liées aux périodes d'akinésie de fin de dose et répondent aux adaptations thérapeutiques réalisées habituellement dans ce type de complications : prises plus fréquentes de levodopa, prescription d'ICOMT, introduction ou plus souvent augmentation des doses d'agonistes dopaminergiques voire recours à une stratégie dite « de seconde ligne » (pompe à débit continu ou stimulation cérébrale profonde). En cas de doute diagnostique, notamment devant une sensation d'oppression thoracique ou lors de manifestations d'anxiété sévère, l'utilisation de traitements dopaminergiques rapidement actifs tels que l'apomorphine en sous-cutanée ou la forme oro-dispersible de levodopa permet souvent d'améliorer la symptomatologie et de conclure à sa nature. La stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques est une des thérapeutiques les plus efficaces à la fois sur les signes cardinaux, les dyskinésies, les fluctuations motrices mais aussi non motrices [66, 67]. Les fluctuations sensitivo-douloreuses sont les plus améliorées, suivies des fluctuations dysautonomiques et cognitives. Les fluctuations psychiques étaient les moins sensibles à la stimulation. La fatigue reste une des fluctuations les plus fréquentes chez les patients opérés. L'amélioration des fluctuations non motrices particulièrement psychiques est corrélée aux bons résultats de la stimulation sur les conduites addictives [68].

Références

- [1] Wolters EC, Braak H. Parkinson's disease : Premotor clinico-pathological correlations. *J Neural Transm* 2006; 70(Suppl) : 309–19.
- [2] Dewey RB. Autonomic dysfunctions in Parkinson's disease. *Neurol Clin* 2004; 22 : S127–39.
- [3] Müller B, Larsen JP, Wentzell-Larsen T, Skeic GO, Tysnes OB. Autonomic and sensory symptoms and signs in incident, untreated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26 : 65–72.
- [4] Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, Cavallini A. Autonomic dysfunctions in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003; 24 : S32–4.
- [5] Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EMM, et al. «Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease». *Mov Disord* 1991; 6 : 151–6.
- [6] Edwards LL, Quigley EMM, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease : Frequency and physiopathology. *Neurology* 1992; 42 : 726–32.
- [7] Brefel-Courbon C. Digestive disturbances in Parkinson disease. *Rev Neurol (Paris)* 2009; 165 : F63–5 Spec N° 2.
- [8] Pfeiffer RF. Gastrointestinal, urological, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25(Suppl 1) : S94–7.
- [9] Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, Grandinetti A, Blanchette PL, Popper JS, Ross GW. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57(3) : 456–62.
- [10] Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, Low P, Pedder S, Hewitt LA, Mauney J, Feirtag M, Mathias CJ. On behalf of the NOH301 Investigators. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension : A randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology* 18 juin 2014.
- [11] Oka H, Yoshioka M, Onouchi K, Morita M, Mochio S, Suzuki M, Hirai T, Ito Y, Inoue K. Characteristics of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130(Pt 9) : 2425, 232.
- [12] Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, Chaudhuri KR, Morgan JC, Gronseth GS, et al. Practice Parameter : Treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease : Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74(11) : 924–31.
- [13] Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, Coleman S, O'Brien JT, Brooks D, Barker RA, Burn DJ. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2013; 80 : 276–81.
- [14] Chaudhuri KR, Shapira AHV. Non motor symptoms of Parkinson's disease : Dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8 : 468–74.
- [15] Stocchi F, Carbone A, Inghilleri M, et al. Urodynamic and neurophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997; 62 : 507–11.
- [16] Araki I, Kitahara M, Oida T, Kuno S. Voiding dysfunction and Parkinson's disease : Urodynamic abnormalities and urinary symptoms. *J Urol* 2000; 164 : 1640–3.
- [17] Blanchard-Dauphin A. Urination disorders and Parkinson disease. *Rev Neurol (Paris)* 2009; 165 : F5–10, Spec N° 1.
- [18] Brown RG, Jahanshani M, Quinn N, Marsden CD. Sexual function in patients with Parkinson's disease and their partners. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990; 53 : 480–6.
- [19] Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study : A motor assessment of Nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 11 : 1641–9.
- [20] Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, et al. «Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease». *Auton Neurosci* 2001; 92 : 76–85.
- [21] Yu M, Roane DM, Miner CR, et al. «Dimensions of sexual dysfunction in Parkinson's disease». *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12 : 221–6.
- [22] Voon V, Fernagut PO, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N, et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease : From dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol* 2009; 8(12) : 1140–9.
- [23] Hoverstadt A, Bogaard JM, Meerwaldt JD, van der Meche FGA. Pulmonary function in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1989; 52 : 329–33.
- [24] Weiner P, Inzelberg R, Davidovich A, et al. «Respiratory muscle performance and the perception of dyspnea in Parkinson's disease». *Can J Neurol Sci* 2002; 29 : 68–72.
- [25] Vercueil L, Linaud JP, Wuyman B, et al. «Breathing pattern in patients with Parkinson's disease». *Respiration Physiology* 1999; 118 : 163–72.
- [26] De Marinis M, Stocchi F, Testa SR, et al. «Alterations of thermoregulation in Parkinson's disease». *Funct Neurol* 1991; 6 : 279–83.
- [27] Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, et al. «Sweating dysfunction in Parkinson's disease». *Mov Disord* 2003; 12 : 1459–63.
- [28] Giuffrida R, Vingerhoets FJ, Bogousslavsky J, Ghika J. Pain in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161(4) : 407–18.
- [29] Goetz CG, Tanner CM, Levy M, et al. «Pain in Parkinson's disease». *Mov Disord* 1986; 1 : 45–9.
- [30] Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998; 5(2) : 63–72.
- [31] 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(10) : 1140–2.
- [32] Sandyk R, Bamford CR, Iacono RP. Pain and sensory symptoms in Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 1988; 39 : 15–25.
- [33] Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986; 1 : 45–9.
- [34] Schestatsky P, Kumru H, Valls-Solé J, Valldeoriola F, Martí MJ, Tolosa E, et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69 : 2162–9.
- [35] Buzas B, Max MB. Pain in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62 : 2156–7.
- [36] Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25(supl 1) : S98–103.
- [37] Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, et al. «Quantitative measurements of pain sensation in patients with Parkinson's disease». *Neurology* 2004; 62 : 2171–5.
- [38] Pal PK, Calnr DB, Samii A, Fleming JA. A review of normal sleep and its disturbances in Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Disord* 1999; 5 : 1–17.
- [39] Menza M, Dobkin RD, Marin H, Bienfait K. Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25(Suppl 1) : S117–22.
- [40] Amara AW, Watts RL, Walker HC. The effects of deep brain stimulation on sleep in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4 : 15–24.
- [41] Amara AW, Standaert DG, Guthrie S, Cutter G, Watts RL, Walker HC. Unilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation improves sleep quality in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18 : 63–8.
- [42] Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lin SC, Benarroch EE, Schmeichel AM, et al. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med* 2013; 14 : 754–62.
- [43] De Cock VC, Vidailhet M, Leu S, Teixeira A, Apartis E, Elbaz A, et al. Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain* 2007; 130 : 50–6.
- [44] Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder : Demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000; 123 : 331–9.
- [45] Postuma RB, Bertrand JA, Montplaisir J, Desjardins C, Vendette M, Rios Romenets S, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease : a prospective study. *Mov Disord* 2012; 27 : 720–6.
- [46] Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81 % of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder : A 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med* 2013; 14 : 744–8.
- [47] Albin RL, Koeppe RA, Chervin RD, et al. «Decrease striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder». *Neurology* 2000; 55 : 1410–2.
- [48] Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless legs syndrome : diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; 4 : 101–19.
- [49] Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol* 2002; 59 : 421–4.
- [50] Arnulf I, Konofal E, Merino-Adreu M, et al. «Parkinson's disease and sleepiness : An integral part of PD». *Neurology* 2002; 58 : 1019–24.
- [51] Frucht S, Rogers JD, Greene PE, et al. «Falling asleep at the wheel : Motor vehicle mistakes in persons taking pramipexole and ropinirole». *Neurology* 1999; 52 : 1908–10.
- [52] Ferreira J, Galitzky M, Montastruc JL, Rascol O. Sleep attacks and Parkinson's disease treatment. *Lancet* 2000; 355 : 1333–4.
- [53] Arnulf I, Leu-Semenescu S. Sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15(Suppl 3) : S101–4.
- [54] Homann CN, Wenzel K, Suppan K, et al. «Sleep attacks in patients taking dopamine agonists». *BMJ* 2002; 324 : 1483–7.
- [55] Friedman JH, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16 : 1120–2.
- [56] Stocchi F, Abbruzzese G, Ceravolo R, Cortelli P, D'Amelio M, De Pandis MF, et al. FORTE Study Group. Prevalence of fatigue in Parkinson disease and its clinical correlates. *Neurology* 2014; 83(3) : 215–20, 15.
- [57] Brown RG, Dittner A, Findley L, Wessely SC. The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11 : 49–55.
- [58] Volpe-Gillot L, Créange A, Degos J-D. Blocages subjectifs au cours de la maladie de Parkinson. *Rev Neurol* 2002; 158 : 185–93.
- [59] Marsden CD, Parkes JD. "On-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet* 1976; 7954 : 292–6.
- [60] Riley DE, Lang AE. The spectrum of levodopa-related fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43 : 1459–64.
- [61] Richard IH, Justus AW, Kurlan R. Relationship between mood and motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 13(1) : 35–41.

- [62] Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease : Frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59(3) : 408–13, 13.
- [63] Menza MA, Sage J, Marshall E, Cody R, Duvoisin R. Mood changes and "on-off" phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990; 5 : 148–51.
- [64] Stacy M, Bowron A, Guttman M, Hauser R, Hughes K, Larsen JP, et al. Identification of motor and non-motor wearing-off in Parkinson's disease : Comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov Disord* 2005; 20(6) : 726–33.
- [65] Azulay JP, Durif F, Rogez R, Tranchant C, Bourdeix I, Rerat K. Precoce survey : A new self-assessment patient card for early detection and management of Parkinson disease fluctuations. *Rev Neurol (Paris)* 2008; 164(4) : 354–62.
- [66] Witjas T, Kaphan E, Régis J, Jouve E, Chérif AA, Péragnet JC, et al. Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(12) : 1729–34.
- [67] Azulay JP, Witjas T, Eusebio A. Effect of subthalamic deep brain stimulation on non-motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2013; 120(4) : 655–7.
- [68] Eusebio A, Witjas T, Cohen J, Fluchère F, Jouve E, Régis J, et al. Subthalamic nucleus stimulation and compulsive use of dopaminergic medication in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(8) : 868–74.

Chapitre 9

Troubles cognitifs

Kathy Dujardin

Docteur en psychologie, professeur de neurosciences cliniques, Université Lille Nord de France, UDSL, faculté de médecine service de neurologie et pathologie du mouvement, unité 1171, Inserm, hôpital Salengro, CHU de Lille.

Il est aujourd'hui admis que les troubles cognitifs participent pleinement au tableau clinique de la maladie de Parkinson, s'inscrivent dans sa physiopathologie et influencent de façon considérable le degré de handicap des patients et leur qualité de vie. Parfois présents dès le début de la maladie, ils évoluent progressivement mais préservent en général l'autonomie cognitive des patients. Une certaine proportion d'entre eux va néanmoins présenter une démence, souvent après plusieurs années d'évolution.

Maladie de Parkinson sans démence

Dans la majorité des cas, la maladie de Parkinson n'entraîne pas de déclin cognitif global. L'autonomie intellectuelle des patients est préservée, assurant le maintien d'une adaptation aux exigences de la vie quotidienne ainsi qu'une intégration familiale et sociale satisfaisante. La maladie peut néanmoins s'accompagner de troubles cognitifs spécifiques. Leur présence, souvent discrète et subtile aux stades précoces de la maladie, devient progressivement plus marquée en cours d'évolution. Ces troubles prennent la forme d'un *syndrome sous-cortico-frontal* et sont essentiellement dus à une *réduction des capacités de supervision de l'action*. En effet, les patients restent parfaitement orientés dans le temps et l'espace. Leur efficacité intellectuelle de même que

leurs fonctions instrumentales sont intactes. La plainte cognitive traduit la plupart du temps une perte de rendement intellectuel, accompagnée d'un déclin mnésique. Ils se sentent ralentis, ont besoin de plus de temps pour réagir, pour réfléchir et tout leur demande un effort volontaire. Comme beaucoup d'individus de leur âge, ils se disent victimes d'oublis fréquents mais ces oublis ne semblent pas avoir de retentissement important dans leur vie quotidienne. Cette plainte est cohérente avec les résultats de l'examen neuro-cognitif qui met en évidence une constellation de troubles touchant essentiellement la vitesse de traitement de l'information, les fonctions visuo-spatiales, l'attention, l'apprentissage, la mémoire et les fonctions exécutives.

Nature des troubles cognitifs

Le ralentissement cognitif

Si le ralentissement de la pensée ou bradyphrénie est indéniable dans les démences d'origine sous-corticale, sa présence dans la maladie de Parkinson reste discutée. Le ralentissement moteur ou bradykinésie est en effet un des signes majeurs de la maladie, et même si les patients se disent aussi plus lents à réagir ou à réfléchir, il n'est pas toujours aisé de dissocier les composantes motrices et cognitives de ce déclin. Les principales études consacrées à cette question ont comparé la performance de patients et de témoins à des épreuves de temps de réaction simple et de temps de réaction

de choix de complexité croissante en veillant à ce que les aspects perceptifs et d'exécution de la réponse soient constants dans toutes les conditions afin de neutraliser les aspects sensorimoteurs. Elles aboutissent en général au constat d'une *augmentation globale des temps de réponse* chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Cependant, ce ralentissement est nettement accentué dans les tâches de temps de réaction de choix, d'autant plus que la complexité de la tâche augmente (par exemple lorsque la prise de décision est conditionnelle à plusieurs dimensions du stimulus). Le fait que le temps de réponse soit influencé de façon proportionnelle par la complexité de la tâche alors que les caractéristiques perceptives du stimulus et le mode de réponse sont constants suggère que la maladie de Parkinson entraîne *un retard des processus d'identification des caractéristiques du stimulus et de prise de décision*. Ceci est corroboré par l'analyse des potentiels évoqués liés au mouvement qui montrent, chez le parkinsonien, un allongement à la fois des processus moteurs et pré-moteurs, notamment ceux liés à la prise de décision [1]. *Ce ralentissement est présent dès les stades précoces de la maladie et s'aggrave progressivement.*

Les bases physiopathologiques de ce ralentissement cognitif restent largement méconnues. Son insensibilité aux traitements permettant d'améliorer significativement les troubles moteurs lui suggère une origine non dopaminergique. Par ailleurs, il est également indépendant des signes dépressifs. Ces derniers sont en relation avec le ralentissement sensorimoteur et affectent le traitement de l'information de façon constante alors que le ralentissement cognitif, en rapport avec les processus d'analyse des stimuli, a un retentissement variable selon la nature des informations à traiter.

Les troubles visuo-spatiaux

La déplétion dopaminergique observée dans la maladie de Parkinson agit aussi sur la fonction rétinienne et réduit la qualité des informations visuelles disponibles pour les traitements de haut niveau. La discrimination des couleurs et des contrastes est généralement réduite, les détails

des stimuli visuels, estompés. Une des plus larges études consacrées aux troubles visuels dans la maladie de Parkinson [2] a évalué différents niveaux (sensoriel, perceptif et cognitif) de traitement des informations visuo-spatiales chez des patients peu évolués (stade 2 de Hoehn et Yahr), non déments. Comparativement à des témoins sains, les patients étaient déficitaires à l'ensemble des tests. Les fonctions sensorielles (acuité, sensibilité aux contrastes, discrimination des couleurs), la perception (de la structure des objets, du mouvement et de l'orientation) et la cognition (attention, mémoire visuelle, mémoire spatiale) visuelles sont touchées dès les stades précoces de la maladie. L'ensemble des déficits ne peut toutefois être attribué à la seule perte des fonctions sensorielles, tous les niveaux du traitement des informations visuo-spatiales étant affectés de façon spécifique.

Les troubles visuo-spatiaux participent au déclin cognitif global des patients. Leur présence aux stades précoces de la maladie augmente le risque d'évolution vers une démence [3]. Ils influencent aussi la sévérité des troubles de la posture et de la marche. En effet, les troubles posturaux et locomoteurs sont plus marqués chez les patients avec des troubles de l'attention visuelle et de la perception du mouvement et de l'espace.

Le déclin des ressources attentionnelles

On s'accorde en général autour du fait que l'attention correspond à l'effort mental produit par l'individu pour sélectionner dans le milieu externe ou interne les informations pertinentes pour l'action en cours. Cette sélection constitue une adaptation aux capacités limitées de nos systèmes de traitement en n'autorisant l'accès à un traitement conscient et élaboré qu'aux informations les plus pertinentes. La nature et l'ampleur de cet effort varient selon le contexte, ce qui d'un point de vue opérationnel amène à distinguer plusieurs sous-modalités attentionnelles. La notion d'attention soutenue renvoie aux capacités à maintenir durablement un niveau d'efficacité adéquate et stable, comme dans les situations de surveillance, par exemple. L'attention sélective est mise en œuvre

lorsque nous sommes soumis à plusieurs sources d'informations (plusieurs stimuli ou des stimuli multi-dimensionnels) et devons répondre adéquatement à une seule d'entre elles en ignorant les autres. La complexité de cette sélection varie selon un certain nombre de facteurs tels que la vitesse de présentation, l'orientation vers l'information cible, la proximité perceptive ou conceptuelle des informations à discriminer, etc. Dans les situations d'attention partagée (appelées « doubles tâches »), l'individu doit traiter simultanément plusieurs sources d'information. Enfin, en cas d'erreur ou lorsqu'il faut faire face à des informations nouvelles ou contradictoires ou alterner entre des modes de traitement, un système de supervision attentionnelle représentant la composante exécutive de l'attention est indispensable à la bonne gestion des ressources attentionnelles.

Dans la maladie de Parkinson, *les systèmes de vigilance et d'alerte sont préservés* et, malgré un allongement général des temps de réponse lié au ralentissement sensorimoteur, la plupart des travaux montrent *une conservation des capacités d'attention soutenue*. Par contre, dès les stades précoces de la maladie, les patients éprouvent des difficultés à focaliser leurs ressources attentionnelles sur l'information pertinente et à résister aux sources de distraction. Des déficits dans les situations de double tâche sont souvent rapportés. L'évaluation systématique de toutes les composantes attentionnelles chez des patients parkinsoniens au moyen d'épreuves informatisées de temps de réaction de choix montre qu'après neutralisation des aspects perceptivo-moteurs, *les déficits concernent essentiellement la composante exécutive de l'attention* [4]. Il existe donc dans la maladie de Parkinson des difficultés à gérer de façon optimale les ressources attentionnelles pour faire face aux situations qui nécessitent une supervision attentionnelle.

Le déclin de la mémoire

Même si la plainte mnésique est fréquente, *la maladie de Parkinson ne touche pas toutes les composantes de la mémoire mais affecte plus particulièrement la mémoire de travail et la mémoire épisodique*.

La mémoire de travail est un système à capacité limitée qui assure simultanément le maintien temporaire et la manipulation des représentations cognitives nécessaires à la réalisation de tâches complexes. L'élément central de ce système, l'administrateur central, agit comme un superviseur, intégrant l'information en provenance de sources diverses et sélectionnant les stratégies de réponse les plus appropriées. Très consommateur en ressources attentionnelles, il n'interviendrait que dans les situations impliquant une planification de l'action ou une prise de décision, les tâches peu ou nouvellement apprises pour lesquelles il n'existe pas de schéma de réponse préprogrammé ou les situations qui nécessitent l'abandon de réponses fortement automatisées. Ce rôle de l'administrateur central de la mémoire de travail est donc difficilement dissociable de celui du système de supervision attentionnelle ou des fonctions exécutives.

Ce modèle de la mémoire de travail semble pouvoir rendre compte de nombreuses caractéristiques du profil cognitif des parkinsoniens. En effet, les patients ont des déficits aux épreuves impliquant des situations non routinières, qui nécessitent l'élaboration d'un plan d'action et le recours à l'utilisation implicite de stratégies d'organisation. Cependant, dès que l'on réduit la charge en mémoire de travail, en fournissant de façon explicite et continue des éléments utiles à la planification et l'organisation de l'action, leurs performances sont comparables à celles des sujets sains [5]. Bien que présents dès les stades précoces de la maladie, ces déficits semblent varier selon le stade évolutif de la maladie et le type de matériel utilisé. Aux stades précoces, ils ne concernent que les tâches complexes basées sur un matériel abstrait. Lorsque les symptômes sont modérés et bien stabilisés par le traitement dopaminergique, les déficits concernent l'ensemble des tâches impliquant un matériel abstrait. Aux stades évolués, le déficit aux épreuves de mémoire de travail est systématique, quel que soit le matériel utilisé [6].

La mémoire épisodique ou mémoire des événements est spécialisée dans l'acquisition et la rétention à long terme des informations rattachées à un contexte temporel et spatial précis. Lors d'un examen neurocognitif, on l'évalue le plus souvent au

moyen d'épreuves d'apprentissage et de rappel d'une liste de mots comme le test de rappel libre/rappel indicé ou le test de Californie qui ont l'avantage de permettre une distinction entre les processus d'acquisition, de consolidation et de récupération du contenu de la mémoire.

Dans la maladie de Parkinson, les résultats de nombreux travaux convergent vers le constat, maintenant très classique, d'un contraste entre déficit aux épreuves de rappel libre (lorsque l'évocation du souvenir doit se faire sans aide) et intégrité de la performance aux épreuves de rappel indicé (lorsqu'on fournit un indice en rapport avec l'information recherchée) et de reconnaissance. L'analyse des performances montre que *les capacités des parkinsoniens à encoder, stocker et consolider les souvenirs sont intactes. Par contre, les opérations de récupération du contenu de la mémoire sont déficitaires.* Les premières sont sous dépendance des régions hippocampiques et parahippocampiques alors que les secondes dépendent du cortex préfrontal dorsolatéral. Les patients parkinsoniens présentent donc un déficit des processus impliqués dans l'utilisation fonctionnelle du contenu de la mémoire, se manifestant par une baisse de leurs capacités à générer spontanément des stratégies internes d'encodage et de recherche active des informations en mémoire. Le simple fait de rendre explicite une telle stratégie, par exemple en fournissant des indices sémantiques, leur permet en effet de normaliser leur performance. *La maladie de Parkinson perturbe donc essentiellement les processus stratégiques d'organisation des informations à mémoriser, processus liés au fonctionnement du cortex préfrontal.*

Les troubles de l'apprentissage

Si la mémoire déclarative, sous dépendance du lobe temporal médian, est peu touchée par la maladie de Parkinson, il semble que la mémoire implicite, non déclarative, soit plus impactée. Ce concept fait référence à l'acquisition de connaissances ou de compétences de façon graduelle, implicite, sans que l'individu en ait véritablement conscience. Ces savoir-faire sont acquis soit par l'exposition répétée à une procédure spécifique obéissant à des règles maintenues constantes (on parle alors d'apprentissage séquentiel), soit par

essais et erreurs, dans un contexte soumis à des règles probabilistes (on parle alors d'apprentissage par renforcement) [7, 8]. L'apprentissage séquentiel permet la mise en place de routines relativement automatisées, libérant ainsi des ressources attentionnelles. L'apprentissage par renforcement favorise le maintien de comportements dont l'issue est bénéfique pour l'individu et réduit ceux dont les conséquences sont néfastes. De nombreuses données montrent l'implication du striatum dans la mise en place de ces apprentissages et le rôle capital joué par les systèmes dopaminergiques dans l'apprentissage par renforcement. En effet, les projections dopaminergiques vers le striatum, en particulier sa partie ventrale, sont cruciales pour apprendre à prédire qu'un choix va conduire à une issue favorable ou défavorable et agir en conséquence. Ce type d'apprentissage est particulièrement perturbé dans la maladie de Parkinson. Privés de traitement dopaminergique, les patients ne tirent pas profit des issues favorables, alors que sous traitement, ils ne tiennent pas compte des conséquences défavorables de leurs choix [9]. Ces déficits de l'apprentissage par renforcement sont à l'origine de certaines perturbations psycho-comportementales, notamment les troubles du contrôle de l'impulsivité.

Le syndrome dysexécutif

On entend par fonctions exécutives l'ensemble des processus impliqués dans le contrôle cognitif de l'action et la réalisation des comportements dirigés vers un but. Elles interviennent chaque fois qu'une situation nécessite le déploiement de conduites nouvelles, non routinières. Grâce à elles, l'individu est capable de planifier son action et d'anticiper le résultat. Elles permettent d'élaborer des stratégies permettant d'atteindre le but poursuivi. En cas de divergences entre résultat attendu et obtenu, elles assurent une réorientation ou une adaptation du comportement, c'est-à-dire une certaine flexibilité cognitive. Elles permettent un rejet volontaire des informations non pertinentes pour atteindre l'objectif fixé et facilitent donc la résistance à l'interférence. Elles interviennent aussi dans la coordination de l'action, c'est-à-dire à chaque fois qu'il faut gérer simultanément plusieurs sources d'information ou

produire simultanément des réponses différentes. Les fonctions exécutives sont à la base des comportements les plus élaborés de l'individu et leur rôle dépasse la seule gestion des aspects cognitifs d'une situation. Elles contrôlent le comportement au sens large et garantissent à l'individu une adaptation cognitive, sociale et affective. De nombreux travaux ont montré qu'elles sont assujetties au fonctionnement du cortex préfrontal et en particulier, sa région dorsolatérale, au centre d'un large réseau fonctionnel. Or, compte tenu de l'importance des associations fonctionnelles entre le striatum et le cortex frontal, il est légitime de penser que le dysfonctionnement des régions striatales, notamment du noyau caudé, aura un impact sur les fonctions cognitives dépendantes du cortex préfrontal.

De fait, de très nombreux travaux ayant recours à une gamme diversifiée de tests cliniques (par exemple le test de classement de cartes du Wisconsin, le test de la tour de Londres, etc.) ou d'épreuves expérimentales relatent l'existence de déficits exécutifs chez les parkinsoniens. Ils sont décrits comme ayant une sensibilité accrue à l'interférence, ce qui gêne leurs capacités à ignorer les dimensions non pertinentes d'un stimulus. Ils intègrent difficilement les informations en provenance de sources diverses, optant pour une stratégie de traitement séquentiel plutôt que parallèle, ce qui réduit leurs capacités à réaliser simultanément des tâches différentes. Leur manque de flexibilité cognitive se traduit par des difficultés à alterner entre des schémas d'action et à maintenir l'utilisation de nouvelles règles de réponse. *Ce syndrome dysexécutif est présent précocement.* Initialement discret, il s'aggrave de façon inexorable avec l'évolution de la maladie. Comme on l'a vu précédemment, *il est au centre des perturbations cognitives entraînées par la maladie de Parkinson.*

Au total, le retentissement de ces troubles cognitifs sur la vie quotidienne est très variable d'un patient à l'autre : s'ils ne gênent en général que faiblement la vie d'un retraité, ils pourront constituer une entrave importante au maintien d'une vie professionnelle exigeante, allant parfois jusqu'à la nécessité d'un aménagement du poste de travail. Leur mise en évidence lors d'un bilan

neuro-cognitif est importante à plusieurs titres. Ce sera l'occasion de quantifier ce handicap cognitif, d'en estimer la portée dans la vie quotidienne mais aussi d'y sensibiliser le patient et son entourage. En effet, le lien entre les troubles moteurs qui amènent à consulter et ce vécu d'une perte de rendement intellectuel n'est pas automatique. Chez certains patients, ces manifestations cognitives peuvent être à l'origine d'une dévalorisation ; or l'éventuelle installation d'une humeur dépressive ne fera qu'aggraver la situation. Assez souvent, le ralentissement et la nécessité de produire un effort volontaire permanent vont entraîner une réduction des activités quotidiennes et de la prise d'initiative, avec le risque de voir s'installer une apathie qui majorera alors le retentissement de ces manifestations cognitives. Enfin, c'est aussi un moyen de repérer rapidement des atypies ou des éléments de mauvais pronostic qui nécessiteront la mise en place d'une surveillance régulière.

Avec l'évolution de la maladie, ces troubles vont progressivement s'aggraver. Leur sévérité, plus importante chez les patients âgés ou en cas de début tardif de la maladie de Parkinson, appelle à une vigilance particulière, compte tenu du risque de démence chez cette catégorie de patients.

Physiopathologie des troubles cognitifs

Dans la maladie de Parkinson, la perte neuronale progressive induite par les processus neurodégénératifs (fibrillation de l'alpha-synucléine, dépôts amyloïdes, etc.) va se répercuter de façon inégale sur les principaux systèmes de neurotransmission. Ainsi, la dégénérescence nigro-striée est la plus précoce et va entraîner une perte progressive de transmission dopaminergique au sein des ganglions de la base, selon un gradient dorso-ventral, touchant de façon inégale les différentes boucles cortico-striatales. Parallèlement, se développent aussi des déficits de la transmission dopaminergique mésocorticale. De plus, la dégénérescence va aussi concerner le *locus coeruleus*, les noyaux dorsaux du raphé et le noyau basal de Meynert, entraînant respectivement une altération de la transmission noradrénergique, sérotoninergique et cholinergique. L'ensemble de ces

anomalies va retentir sur les systèmes cognitifs, ce qui, associé aux différences inter-individuelles, explique probablement l'hétérogénéité des profils cognitifs associés à la maladie de Parkinson. Au début de la maladie, c'est probablement le *dysfonctionnement de la voie associative nigro-striato-thalamo-corticale reliant le striatum aux régions associatives du cortex préfrontal*, essentiellement sa partie latérale (figure 9.1) qui explique le syndrome dysexécutif, caractéristique de la maladie de Parkinson.

Certains aspects de ce syndrome dysexécutif sont améliorés par le traitement dopaminergique alors que d'autres ne le sont pas, entraînant depuis de nombreuses années un débat sur l'origine dopaminergique des troubles cognitifs du patient parkinsonien et les conséquences cognitives des traitements dopaminergiques. Cools et Robbins [10] ont proposé que les effets apparemment opposés de la L-dopa selon le type de

tâche reflèteraient la progression dorso-ventrale de la déplétion dopaminergique striatale. En effet, en début de maladie, seule la région dorsale du striatum est touchée, la région ventrale étant concernée progressivement à mesure que la maladie évolue. Or, les régions dorsales et ventrales du striatum sont respectivement interconnectées aux régions dorsales et ventrales du cortex préfrontal latéral dont l'implication cognitive diffère puisque les premières sous-tendent la mémoire de travail, la planification et l'alternance rapide entre routines comportementales, alors que les secondes seraient impliquées dans l'adaptation progressive au contexte et l'apprentissage par renforcement. En comparant des patients en début d'évolution avec et sans L-dopa, on observe que la prise du traitement entraîne une amélioration des performances au premier groupe d'épreuves mais une dégradation au second. Le traitement dopaminergique viendrait

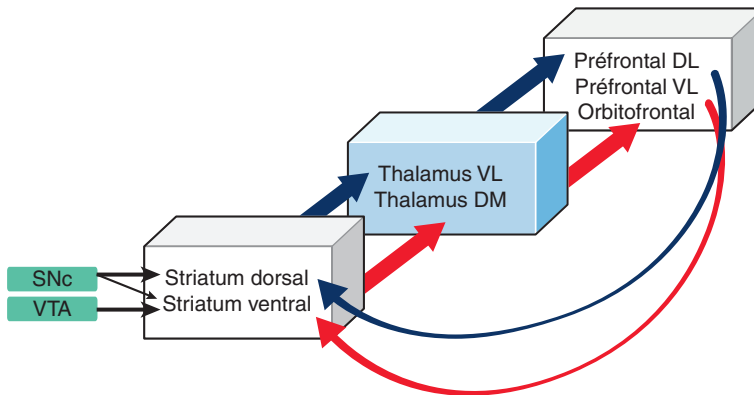


Figure 9.1 Circuits fronto-striataux dorsal (en bleu) et ventral (en rouge).

Les projections dopaminergiques en provenance de la substance noire compacte (SNc) projettent principalement vers le striatum dorsal. Le striatum ventral reçoit aussi des afférences dopaminergiques nigrales mais surtout en provenance du tegmentum ventral (VTA). Dans la maladie de Parkinson, les projections nigrales vers le striatum dorsal sont les plus vulnérables. Par conséquent, les projections en provenance du striatum dorsal vers le cortex préfrontal dorsolatéral (DL) via le thalamus ventro-latéral (VL) sont plus touchées que celles issues du striatum ventral et projetant vers le cortex préfrontal ventrolatéral (VL) et le cortex orbito-frontal via le thalamus dorso-médian (DM).

D'après Cools et Robbins [10].

ainsi restaurer la neurotransmission au sein des circuits dorsaux mais entraînerait un surdosage au sein des circuits ventraux moins touchés. Cette hypothèse de surdosage dopaminergique peut aussi rendre compte de la perte de sensibilité au renforcement et de l'augmentation de l'impulsivité, observée chez les patients parkinsoniens traités, *via* un effet sur la voie dopaminergique mésolimbique qui projette de l'aire tegmentale ventrale vers le striatum ventral et l'amygdale. Le traitement entraînerait une augmentation globale de stimulation dopaminergique tonique qui estomperait les décharges phasiques nécessaires à la prise en compte des *feed-back* pour corriger les erreurs.

Un troisième acteur, la voie mésocorticale, est également à prendre en compte pour comprendre l'implication du système dopaminergique dans l'expression des troubles cognitifs du patient parkinsonien. En effet, des travaux en imagerie métabolique ont montré qu'en tout début de maladie de Parkinson, il existe une *up*-régulation compensatrice au niveau de la voie dopaminergique mésocorticale, capable de masquer les déficits d'origine nigro-striée. Avec l'évolution, cette voie sera touchée à son tour par la déplétion dopaminergique et contribuera à l'aggravation des troubles cognitifs aux stades plus avancés de la maladie. La découverte du polymorphisme du gène de la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) est venue compléter notre connaissance du rôle de la voie dopaminergique mésocorticale. Cette enzyme régule la disponibilité de la dopamine dans la fente synaptique. Une simple substitution au niveau du codon 158 remplace un acide aminé méthionine (Met) par un acide aminé valine (Val) et confère une efficacité enzymatique jusqu'à quatre fois supérieure chez les homozygotes Val/Val, réduisant de façon importante les taux de dopamine au niveau du cortex préfrontal. Ces sujets ont de moins bonnes performances aux tâches sous dépendance du cortex préfrontal, à l'inverse des homozygotes Met/Met qui sont favorisés. Dans la maladie de Parkinson, ce polymorphisme de la COMT va influencer l'effet cognitif des traitements dopaminergiques. Le suivi longitudinal d'une cohorte de 425 patients a montré qu'en début d'évolution, quand la voie mésocorticale est

« *up*-régulée », les patients Met/Met avaient une baisse de performance aux épreuves évaluant les fonctions exécutives, baisse induite par le traitement dopaminergique, alors que les patients Val/Val s'amélioraient. Après cinq ans d'évolution, les patients Met/Met s'amélioraient sous traitement alors que la performance des patients Val/Val n'était pas modifiée [11].

Certains aspects du profil cognitif des patients parkinsoniens restent néanmoins insensibles aux variations du taux de dopamine, que ce soit au niveau striatal ou cortical, ainsi qu'aux interventions pharmacologiques. Il s'agit par exemple de la mémoire visuelle et de certains apprentissages visuo-spatiaux qui impliquent probablement d'autres neuro-modulateurs, même si le niveau de preuve reste assez faible actuellement.

Cela amène à considérer que dans la maladie de Parkinson, le syndrome cognitif serait double avec un profil cognitif caractérisé par des troubles essentiellement de l'attention et des fonctions exécutives reflétant un dysfonctionnement dopaminergique fronto-striatal, d'aggravation progressive et un profil caractérisé précocement par des troubles mnésiques et visuospatiaux suggérant un dysfonctionnement des régions corticales postérieures et du lobe temporal [12]. Dans ce cas, le pronostic serait défavorable avec une évolution plus rapide vers la démence [3].

Évaluer l'état cognitif du patient

Il n'existe pas à l'heure actuelle de batterie standardisée permettant d'établir le profil cognitif d'un patient atteint de maladie de Parkinson. Il se dégage cependant de la revue des principaux travaux cliniques consacrés à l'évaluation des troubles cognitifs du parkinsonien [13] que la plupart des équipes spécialisées dans ce domaine s'accordent autour d'une procédure visant à évaluer les points suivants.

L'efficacité cognitive globale

L'objectif est de déterminer rapidement si l'efficacité intellectuelle est globalement préservée ou dégradée. Parmi les échelles de dépistage, l'échelle de Mattis (tableau 9.1.) est la plus utilisée et appropriée.

Tableau 9.1. Échelle de Mattis.

Principe général	
Cette épreuve, évaluant l'efficacité cognitive globale, se compose de 37 items répartis en 5 sous-échelles : attention, initiation, construction, formation de concepts et mémoire	
Sous-échelles	
Attention	Rappel de séries de chiffres en ordre direct et inverse, réalisation d'ordres contraires, détection d'un item cible parmi des distracteurs, lecture d'une série de mots et appariement de stimuli visuo-spatiaux
Initiation	Une épreuve de fluence verbale sémantique où le sujet est invité à nommer le plus possible de choses que l'on peut acheter dans un supermarché et réalisation de séquences gestuelles et graphiques
Construction	Reproduction de dessins simples
Conceptualisation	Deux épreuves de catégorisation, l'une avec des items verbaux, l'autre avec des items visuo-spatiaux
Mémoire	Orientation dans le temps et l'espace, rappel différé d'une phrase lue et d'une phrase autoproduite, reconnaissance de 5 mots parmi des distracteurs, reconnaissance de 4 stimuli visuo-spatiaux parmi des distracteurs
Interprétation des résultats	
Le score maximum est de 144. Il existe une baisse d'efficacité cognitive globale quand la performance du sujet se situe à plus de deux écarts-types en dessous du score moyen d'une population de référence. L'utilisation de données normatives [14, 15] évite de recourir à une note charnière et permet de prendre en compte l'âge et la durée de scolarisation des sujets. Par exemple, pour un individu de 65 ans, scolarisé pendant 8 ans (niveau de certificat d'études), on considérera qu'il existe une baisse d'efficacité cognitive générale si son score à l'échelle de Mattis est inférieur à 132, alors que pour un individu du même âge, scolarisé pendant plus de 13 ans (niveau d'études supérieures), on tirera la même conclusion pour un score inférieur à 139.	

Contrairement à d'autres, elle n'a pas été construite sur la base des critères de diagnostic d'un type particulier de démence mais évalue les princi-

aux domaines de la cognition et comporte notamment des items validés pour l'évaluation des fonctions exécutives particulièrement fragilisées dans les syndromes sous-cortico-frontaux. Un avantage supplémentaire est que *le diagnostic de déclin cognitif ne repose pas sur un score seuil unique pour tous les individus*, mais sur des normes issues de larges échantillons et prenant en considération l'âge ainsi que le niveau de scolarisation des individus [14, 15]. Même s'il est assez répandu de considérer qu'il existe une dégradation significative de l'état cognitif lorsque le score à l'échelle de Mattis est inférieur à 130/144, on ne peut que recommander l'utilisation de ces normes qui permettent de relativiser le score d'un patient, notamment lorsque son niveau d'éducation est élevé, ou au contraire, assez faible.

En pratique courante ou au lit du malade, l'utilisation du *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) est recommandée pour le dépistage du trouble cognitif léger et de la démence. Dans les syndromes parkinsoniens, cette échelle courte est plus efficace que le MMSE car elle comporte des items évaluant les fonctions exécutives.

Le ralentissement et les capacités attentionnelles

L'idéal est bien sûr d'avoir recours à des *épreuves de temps de réaction* qui permettront, grâce à la confrontation des performances en temps de réaction simple et de choix, de faire la part du ralentissement et des difficultés de sélectivité attentionnelle. Lorsqu'on ne dispose pas d'équipements suffisants, les capacités de maintien de l'attention pourront s'évaluer au moyen d'épreuves de *transcodage* telles que le subtest du code de la WAIS-R et les capacités de sélectivité attentionnelle au moyen d'épreuves de *barrage*. Le principal désavantage de ces épreuves « papier/crayon » est la participation motrice qu'elles impliquent et qui va inévitablement biaiser les résultats de patients ayant une pathologie du mouvement.

La mémoire immédiate et de travail

Sur le versant verbal, les épreuves de *mémoire de chiffres* en ordre direct et inverse conviennent parfaitement. La mémoire de travail pourra s'évaluer de façon un peu plus approfondie au moyen du

paradigme de Brown-Peterson (où l'on demande au sujet de rappeler une petite série de consonnes après un délai occupé ou non par une tâche interférente) ou d'une épreuve de rappel de chiffres en ordre croissant (où l'on demande au sujet de rappeler une série de chiffres non pas dans l'ordre de présentation mais en les classant du plus petit au plus grand).

Au niveau visuo-spatial, le test des *cubes de Corsi* permet d'évaluer les capacités de rétention à court terme de localisations spatiales successives.

La mémoire épisodique

L'épreuve de *rappel libre/rappel indicé à 16 items* (RL/RI-16) [16], adaptation en langue française de l'épreuve proposée par Gröber et Buschke, convient tout particulièrement. En effet, cette procédure contrôle l'encodage des mots à mémoriser dont chacun est associé à un indice sémantique spécifique. Après la phase d'apprentissage, le sujet est invité à rappeler librement les mots dont il se souvient. Cette phase de rappel libre est suivie d'un rappel indicé au cours duquel l'examineur fournit les indices sémantiques des items manquants. L'épreuve comporte trois essais successifs de rappel libre et indicé. Chaque essai est séparé du suivant par une brève tâche interférente de comptage à rebours. Après un délai de vingt minutes, on procède à un nouveau rappel. La confrontation des scores obtenus en rappel libre et en rappel indicé permettra d'identifier la présence d'un déficit des capacités de stockage et de consolidation en mémoire épisodique (lorsque le déficit en rappel libre n'est pas compensé par la présentation des indices sémantiques) ou d'un défaut des processus de récupération spontanée du contenu mnésique (lorsque la présentation des indices sémantiques entraîne une normalisation de la performance).

Les fonctions exécutives

Le syndrome dysexécutif étant un élément central du profil cognitif des patients parkinsoniens, l'évaluation des fonctions exécutives devra être approfondie. Cependant, face à l'arsenal relativement vaste d'épreuves les impliquant, le choix du clinicien est parfois difficile. L'idéal est probablement

de s'orienter vers des épreuves dont les consignes ne sont pas trop complexes (pour ne pas saturer la mémoire de travail) et à faible participation motrice (en raison des troubles moteurs) et d'en sélectionner un sous-ensemble permettant d'appréhender les principales sous-composantes exécutives. Les épreuves cliniques le plus souvent retenues sont les *fluences verbales* qui permettent de déceler des difficultés à initier spontanément une stratégie; lorsque les troubles moteurs sont peu importants, on pourra se tourner vers le *test de la Tour de Londres* qui a l'avantage d'être moins dépendant du niveau culturel. Les capacités de flexibilité cognitive sont généralement évaluées au moyen du *test de classement de cartes du Wisconsin* ou des fluences verbales alternées; le *Trail Making Test*, les séquences graphiques ou motrices seront à réserver aux patients dont les troubles moteurs sont limités en raison de la forte participation motrice. Le *test de Stroop* permet d'apprécier les capacités de résistance à l'interférence de même que les procédures de *Go-No Go* et d'ordres contraires.

Les fonctions visuo-spatiales

Il manque à l'heure actuelle de procédures permettant une évaluation à la fois spécifique et cliniquement adaptée des différents niveaux de traitement des informations visuelles (discrimination des couleurs et des contrastes, perception des formes et des objets, perception de l'espace et du mouvement, orientation spatiale de l'attention, mémoire des objets et des localisations). Très souvent, l'hypothèse d'un trouble visuo-spatial est avancée sur base d'un déficit de performance aux épreuves visuo-constructives (copie de pentagones imbriqués, test de l'horloge, etc.). Or leur utilisation en cas de troubles moteurs est problématique, d'autant que des travaux ont montré que la performance à ces épreuves visuo-constructives était corrélée à la sévérité des symptômes moteurs dans les syndromes parkinsoniens [17].

Le langage

Une épreuve de dénomination d'images permet en général de dépister des éléments atypiques évoquant un dysfonctionnement des régions corticales postérieures et du lobe temporal.

Maladie de Parkinson et trouble cognitif léger

Une assez large proportion de patients parkinsoniens présente des troubles cognitifs, d'expression plus ou moins marquée, dont le retentissement est variable. Peut-on pour autant parler de trouble cognitif léger ou *mild cognitive impairment* (MCI)? Si oui, le risque de démence est-il accru chez les patients concernés? Le concept de MCI de la maladie de Parkinson est apparu depuis quelques années dans la littérature internationale, avec des définitions assez variables. C'est pourquoi un groupe de travail de la Movement Disorders Society a conduit une analyse systématique des études sur ce sujet et proposé des critères de diagnostic de MCI adaptés à la maladie de Parkinson (PD-MCI) [18, 19].

Selon ces critères, on évoquera le diagnostic de PD-MCI dans un contexte de maladie de Parkinson établie, lorsqu'un patient ou son entourage évoque un déclin cognitif ou que celui-ci est cliniquement constaté, avec des déficits objectivés lors d'une évaluation cognitive et sans retentissement sur l'autonomie fonctionnelle de base du patient. Deux niveaux de précision du diagnostic sont proposés. Dans un contexte clinique, le constat des déficits cognitifs pourra se baser sur la performance à une échelle globale comme la *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), ou à une batterie courte explorant les principaux domaines cognitifs. Dans un contexte de recherche, une batterie approfondie incluant au moins deux tests par domaine cognitif sera nécessaire et on retiendra le diagnostic si la performance du patient est inférieure aux normes d'au moins 1,5 écart-type, à au moins deux tests d'un même domaine cognitif

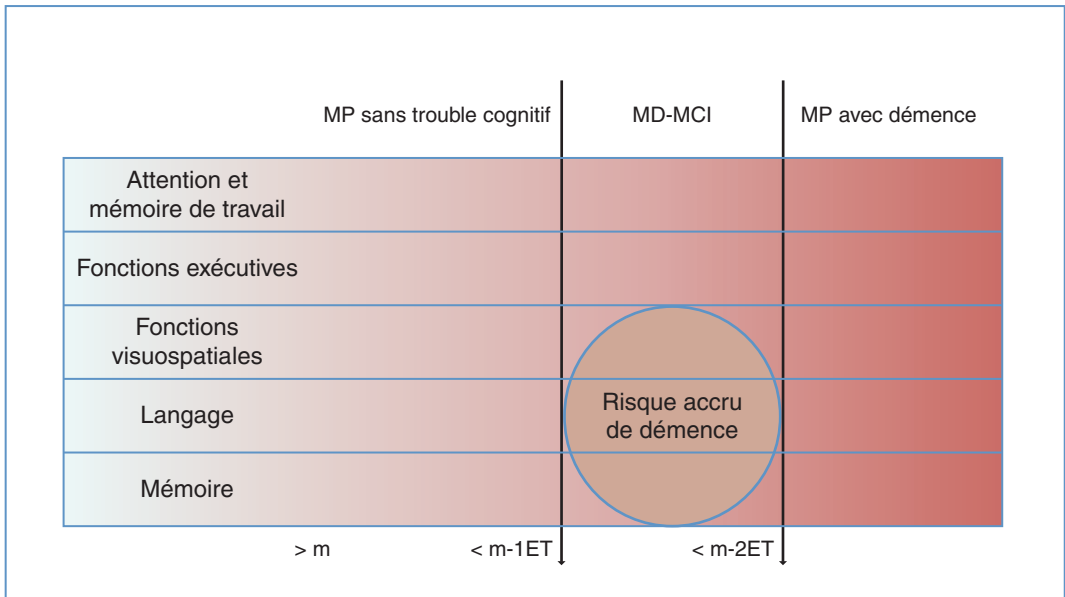


Figure 9.2 Profils évolutifs des troubles cognitifs rencontrés dans la maladie de Parkinson. La couleur indique le degré de déficit dans chaque domaine cognitif allant de performances supérieures à la norme (blanc) à des performances inférieures aux normes de plus de deux écarts-types (rouge foncé). On considérera qu'un patient a un trouble cognitif léger (PD-MCI) quand sa performance est inférieure aux normes d'au moins 1,5 écart-type, à au moins deux tests d'un même domaine cognitif ou de domaines cognitifs différents. Lorsque ces déficits concernent les fonctions visuo-spatiales, le langage ou la mémoire, le risque d'évolution vers une démence est plus élevé.

ou de domaines cognitifs différents. Seule cette procédure permet de distinguer différents sous-types de PD-MCI selon les domaines cognitifs touchés. Compte tenu de leur publication récente, seuls quelques travaux ont appliqué ces critères. Une étude transversale portant sur 139 patients parkinsoniens avec une évaluation approfondie rapporte que 33 % d'entre eux répondaient aux critères de PD-MCI [20]. Par ailleurs, dans une cohorte de 182 patients en tout début d'évolution, Pedersen et al. [21] constatent que 20,3 % d'entre eux répondaient aux critères de PD-MCI sur la base d'une batterie courte. Après trois ans de suivi, 27 % des patients PD-MCI avaient développé une démence, contre 0,7 % des autres patients. Même si d'autres études sont nécessaires pour le confirmer, *le risque relatif de démence semble donc plus élevé chez les patients parkinsoniens avec un trouble cognitif léger aux stades précoces de la maladie.*

Syndromes parkinsoniens s'accompagnant d'une démence

Nous distinguerons ici deux cas de figures, selon le délai d'apparition du syndrome démentiel.

La démence parkinsonienne

L'entrée dans la démence parkinsonienne se manifeste par une nette aggravation des troubles cognitifs, notamment du syndrome dysexécutif. Le patient est de plus en plus lent à agir et réagir, la plupart des opérations intellectuelles deviennent laborieuses, ce qui conduit le patient et/ou sa famille à formuler spontanément une plainte cognitive. La démence parkinsonienne survient généralement *après plusieurs années d'évolution*. Sa prévalence est d'environ 30 %, avec une incidence quatre à six fois plus importante que dans la population générale. Environ 75 % des patients dont la maladie évolue depuis

plus de dix ans développent une démence [22]. Elle est plus fréquente chez les patients âgés et chez ceux dont la maladie de Parkinson débute tardivement, ainsi qu'en cas d'aggravation des troubles axiaux. L'examen neuro-cognitif révèle *une majoration du ralentissement cognitif ainsi qu'une aggravation notable des troubles attentionnels et mnésiques*. En revanche, l'orientation dans le temps et l'espace reste relativement préservée, de même que les fonctions instrumentales. Cet état cognitif est parfois *fluctuant*, le patient alternant entre des périodes de quasi-normalité et des périodes où sa conduite manque d'adaptation aux exigences de la vie quotidienne. Cette aggravation de l'état cognitif s'accompagne le plus souvent de l'apparition ou de l'aggravation de *troubles du comportement*, avec notamment des hallucinations, des idées délirantes, des troubles du sommeil (agitation nocturne, cauchemars, etc.). L'apathie particulièrement invalidante et mal tolérée par l'entourage est fréquente et majore les conséquences du déclin cognitif. Elle peut dans certains cas être annonciatrice du déclin cognitif [23]. Le patient garde assez longtemps un regard critique sur son état, l'anosognosie étant relativement tardive. Depuis 2007, à l'initiative d'un groupe de travail de la Movement Disorders Society, des critères de diagnostic clinique ont été établis afin de faciliter le dépistage de la démence parkinsonienne probable et possible [24] (ces critères sont présentés dans le [tableau 9.2.](#)).

La démence à corps de Lewy

Lorsque la dégradation cognitive précède ou apparaît moins d'un an après l'apparition du syndrome parkinsonien, on évoquera le diagnostic de démence à corps de Lewy, selon les critères issus d'une conférence de consensus et proposés par McKeith et coll. [25]. Bien que cette notion de délai reste débattue, on peut retenir l'idée qu'il s'agit de patients chez qui la baisse d'efficacité cognitive globale est très précoce et souvent sévère. Le tableau cognitif est marqué par la *pré-*

Tableau 9.2. Démence associée à la maladie de Parkinson : critères de diagnostic [23].

Caractéristiques principales
I. Éléments de base
1. Diagnostic de maladie de Parkinson établi selon les critères de la Queen Square Brain Bank 2. Syndrome démentiel de début insidieux et de progression lente, se développant dans un contexte de maladie de Parkinson établie : <ul style="list-style-type: none"> – déficits dans plus d'un domaine cognitif ; – déclin par rapport au niveau antérieur, pré-morbide ; – déficits suffisamment sévères pour altérer la vie quotidienne (sociale, occupationnelle, autonomie personnelle) indépendamment des difficultés liées aux troubles moteurs ou à la dysautonomie.
II. Manifestations cliniques associées
1. Au niveau cognitif : <ul style="list-style-type: none"> – ralentissement cognitif ; – troubles attentionnels avec éventuellement des fluctuations pendant la journée ou d'un jour à l'autre ; – troubles des fonctions exécutives ; – troubles des fonctions visuo-spatiales ; – troubles mnésiques : déficit du rappel libre des événements récents ainsi que des tâches nécessitant l'apprentissage d'informations nouvelles mais bénéfice des aides à la récupération, reconnaissance normale. 2. Au niveau comportemental : <ul style="list-style-type: none"> – apathie, manifestations anxio-dépressives, hallucinations (le plus souvent visuelles), idées délirantes (généralement paranoïdes), somnolence diurne excessive.
III. Éléments n'excluant pas la démence parkinsonienne mais rendant le diagnostic incertain
<ul style="list-style-type: none"> – Coexistence de toute autre anomalie pouvant elle-même causer le déclin cognitif mais dont on estime qu'elle n'est pas la cause de la démence (par ex. présence d'anomalies vasculaires à l'imagerie). – Le délai entre le développement des troubles moteurs et cognitifs n'est pas connu.
IV. Éléments suggérant que d'autres pathologies sont à l'origine des troubles cognitifs et empêchent le diagnostic de démence parkinsonienne
<ul style="list-style-type: none"> – Symptômes cognitifs et comportementaux apparaissant dans le contexte d'un épisode confusionnel ou d'une dépression majeure. – Éléments évoquant le diagnostic de démence vasculaire selon les critères du NINDS-AIREN.
Critères pour le diagnostic de démence parkinsonienne probable
A. Éléments de base
Les deux doivent être présents.
B. Manifestations cliniques associées
<ul style="list-style-type: none"> – Profil du déclin cognitif typique incluant des troubles dans au moins deux des quatre principaux domaines cognitifs (attention, fonctions exécutives, fonctions visuo-spatiales, mémoire). – La présence d'au moins un symptôme comportemental est en faveur du diagnostic de démence parkinsonienne mais l'absence de troubles du comportement n'exclut pas le diagnostic.
C. Aucun élément du groupe III
D. Aucun élément du groupe IV
Critères pour le diagnostic de démence parkinsonienne possible
A. Éléments de base
Les deux doivent être présents
B. Manifestations cliniques associées
<ul style="list-style-type: none"> – Profil atypique dans un ou plusieurs domaines cognitifs (par ex. troubles du langage évoquant une aphasie réceptive, troubles du stockage ou de la consolidation mnésique). – Symptômes comportementaux présents ou absents. OU
C. Un ou plusieurs éléments du groupe III
D. Aucun élément du groupe IV

dominance d'importants troubles attentionnels, d'un syndrome dysexécutif sévère et de troubles visuo-perceptifs. Le profil mnésique est souvent à mi-chemin entre celui rencontré dans la démence de type Alzheimer et la maladie de Parkinson, avec des difficultés à encoder et former de nouveaux souvenirs mais moins sévères que dans la maladie d'Alzheimer, et des troubles de la récupération du contenu de la mémoire, généralement plus sévères que dans la maladie de Parkinson. On retrouve aussi des troubles des fonctions instrumentales avec des signes d'aphasie sémantique, des troubles visuo-constructifs et un déclin des capacités d'identification et de reconnaissance des objets et des personnes. *L'état cognitif est généralement fluctuant.* S'il n'est pas rare d'observer ces fluctuations au cours de l'examen neuro-cognitif, c'est souvent l'entourage qui décrit des « lacunes » attentionnelles correspondant à des périodes où le patient semble déconnecté de la réalité alternant avec des périodes de normalité. Ces lacunes surviennent en général dans un contexte de vigilance altérée. Ces patients manifestent en effet une somnolence diurne excessive, ces épisodes s'accompagnant d'une confusion passagère au réveil suivie d'un retour progressif à la normale. La présence de telles fluctuations est très suggestive de la démence à corps de Lewy et s'observerait chez 80 % des patients à la phase d'état. À la différence des petites variations de l'état cognitif que l'on retrouve dans la plupart des démences, il s'agit ici de fluctuations rapides (du jour au lendemain ou même d'une heure à l'autre) qui frappent par l'ampleur de la différence entre l'état optimal et le plus mauvais du patient. La principale difficulté à l'heure actuelle réside en l'absence de critères établis d'opérationnalisation du concept de fluctuations et de moyens consensuels pour les identifier et les quantifier. L'idée de se fier aux variations du score au MMSE et d'évoquer la présence de fluctuations lorsqu'on observe une différence supérieure à cinq points lors deux évaluations distantes de six mois ne semble plus retenue à l'heure actuelle. L'usage d'agendas ou de questionnaires destinés aux proches aidants semble préférable [26].

On retrouve aussi de façon précoce et systématique des *troubles du comportement*. Il s'agit d'hallucinations, la plupart du temps visuelles mais parfois auditives. Elles sont récurrentes et détaillées. Leur apparition est favorisée par les épisodes confusionnels associés à la somnolence diurne excessive. Une fois installées, ces manifestations régressent peu. Elles toucheraient jusqu'à 70 % des patients après quelques années d'évolution de la maladie. Environ un patient sur deux présente des idées délirantes. Elles sont systématisées et généralement plus complexes que dans les autres démences. Les manifestations anxio-dépressives ne sont pas rares. *Les troubles du sommeil sont plus fréquents que dans les autres démences.* Il s'agit en général de cauchemars, de confusion au réveil, de comportements anormaux souvent symptomatiques d'un trouble du comportement en sommeil paradoxal, confirmé à l'examen polysomnographique [27].

Traitements des troubles cognitifs

La prise en charge des troubles cognitifs associés à la maladie de Parkinson reste très limitée. Chez le patient non dément, on s'est assez peu intéressé aux bénéfices des techniques de *réhabilitation cognitive*. Ces dernières années, quelques études ont montré néanmoins qu'un entraînement spécifique améliore les performances des patients parkinsoniens, notamment aux épreuves évaluant les fonctions exécutives [28, 29]. Ces interventions généralement bien acceptées par les patients ont aussi des effets positifs sur l'estime de soi et semblent favoriser le maintien de leur intégration sociale et familiale. Quelques études ont aussi rapporté des bénéfices de l'exercice physique sur l'état cognitif, notamment les fonctions exécutives des patients parkinsoniens. Les exercices proposés par certaines consoles de jeu seraient d'ailleurs particulièrement bénéfiques [30].

En cas de démence associée à la maladie de Parkinson, il est aujourd'hui licite de proposer un traitement par *inhibiteurs de l'acétylcholinestérase*. En effet, une étude en double aveugle contre placebo sur un large échantillon de patients ayant

une maladie de Parkinson associée à une démence a démontré que la rivastigmine administrée à la dose moyenne de 8,6 mg/j améliorait de façon significative l'efficacité cognitive et les troubles du comportement. Une analyse plus spécifique révélait que cette amélioration globale de l'état cognitif après vingt-quatre semaines de traitement était essentiellement liée à une réduction des troubles attentionnels, visuo-spatiaux et exécutifs chez les patients traités alors que le déclin cognitif progressif se poursuivait chez les patients recevant un placebo [31]. Ces résultats confirment ceux d'études menées en ouvert sur des échantillons plus restreints et viennent compléter ceux démontrant le bénéfice d'un traitement par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur les troubles cognitifs des patients ayant une démence à corps de Lewy. Dans cette pathologie aussi, quelques études en ouvert sur de petits échantillons ainsi qu'une étude plus large en double insu contre placebo testant l'efficacité de la rivastigmine ont montré une amélioration des symptômes cognitifs et comportementaux chez les patients traités (pour une revue, voir [32]). Bien que le risque de complications cardiovasculaires soit extrêmement faible, un contrôle de la fonction cardiaque est recommandé avant l'instauration du traitement. Les effets indésirables sont essentiellement de nature digestive (nausées, vomissements). L'aggravation des signes extrapyramidaux est rare. Les manifestations digestives sont généralement transitoires et la prescription conjointe d'un antiémétisant permet de les atténuer. La prescription *per os* sera progressive par paliers d'augmentation tous les mois à adapter en fonction de la tolérance : 1,5 mg x 2, puis 3 mg x 2, puis 4,5 mg x 2, enfin le dernier mois 6 mg x 2. La disponibilité d'un dispositif transdermique permet de réduire les effets secondaires et de maintenir durablement la dose thérapeutique effi-

cace. Compte tenu des bénéfices obtenus, l'arrêt du traitement ne doit être qu'exceptionnel. En effet, l'interruption brutale même transitoire du traitement est généralement préjudiciable, entraînant une aggravation brutale du déclin cognitif et des troubles du comportement, aussi bien dans la démence associée à la maladie de Parkinson que dans la démence à corps de Lewy [33].

Conclusion

La fréquence des troubles cognitifs associés à la maladie de Parkinson n'est pas négligeable puisqu'elle concerne à des degrés divers plus de 50 % des patients. Elle augmente nettement chez les patients âgés, lorsque la maladie débute tardivement et que les troubles moteurs s'aggravent. Ces troubles sont spécifiques et ne peuvent être évalués au cours d'un simple examen clinique. Ils requièrent l'utilisation d'instruments adaptés et donc l'expertise de praticiens formés à la neuropsychologie et habitués à leur utilisation et interprétation. La mise en évidence et l'évaluation de la sévérité de ces troubles est fondamentale et elle constituera probablement un enjeu de plus en plus important en raison de la disponibilité de substances agissant de façon bénéfique sur les fonctions cognitives. Une prise en charge précoce des conséquences cognitives de la maladie de Parkinson a bien évidemment un effet bénéfique sur l'état général et la qualité de vie des patients, mais elle permet aussi de réduire le fardeau des proches et de retarder un placement en institution.

Références

- [1] Low KA, Miller J, Vierck E. Response slowing in Parkinson's disease : A psychophysiological analysis of premotor and motor processes. *Brain* 2002; 125 : 1980-94.
- [2] Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, Qian S, Rodnitzky RL, Dawson JD. Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 2005; 65 : 1907-13.
- [3] Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease : 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2013; 84 : 1258-64.
- [4] Dujardin K, Tard C, Duhamel A, Delval A, Moreau C, Devos D, et al. The pattern of attentional deficits in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19 : 300-5.
- [5] Brown RG, Marsden CD. Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain* 1988; 111(Pt 2) : 323-45.
- [6] Owen AM, Iddon JL, Hodges JR, Summers BA, Robbins TW. Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1997; 35 : 519-32.
- [7] Doyon J, Bellec P, Amsel R, Penhune V, Monchi O, Carrier J, et al. Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behav Brain Res* 2009; 199 : 61-75.
- [8] Foerde K, Shohamy D. The role of the basal ganglia in learning and memory : Insight from Parkinson's disease. *Neurobiol Learn Mem* 2011; 96 : 624-36.
- [9] Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ. Hold your horses : Impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* 2007; 318 : 1309-12.
- [10] Cools R, Robbins TW. Chemistry of the adaptive mind. *Philos Trans a Math Phys Eng Sci* 2004; 362 : 2871-88.
- [11] Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease : 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 2009; 132 : 2958-69.
- [12] Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease : The dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis* 2013; 11 : 79-92.
- [13] Tröster AI. A précis of recent advances in the neuropsychology of mild cognitive impairment(s) in Parkinson's disease and a proposal of preliminary research criteria. *J Int Neuropsychol Soc* 2011; 17 : 1-14.
- [14] Schmidt R, Freidl W, Fazekas F, Reinhart B, Grieshofer P, Koch M, et al. The Mattis Dementia Rating Scale : Normative data from 1,001 healthy volunteers. *Neurology* 1994; 44 : 964-6.
- [15] Lucas JA, Ivnik RJ, Smith GE, Bohac DL, Tangalos EG, Kokmen E, et al. Normative data for the Mattis Dementia Rating Scale. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998; 20 : 536-47.
- [16] Coyette F, Thomas-Antérion C, Sella F, Poitrenaud J, Gély-Nargeot M-C, Van der Linden A-CJ, et al. L'Évaluation des troubles de la mémoire. Groupe de Boeck; 2004.
- [17] Mosimann UP, Mather G, Wesnes KA, O'Brien JT, Burn DJ, McKeith IG. Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004; 63 : 2091-6.
- [18] Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease : Critical review of PD-MCI. *Mov Disord* 2011; 26 : 1814-24.
- [19] Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease : Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012; 27 : 349-56.
- [20] Marras C, Armstrong MJ, Meancy CA, Fox S, Rothberg B, Reginold W, et al. Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28 : 626-33.
- [21] Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes O-B, Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease : the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol* 2013; 70 : 580-6.
- [22] Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2010; 289 : 18-22.
- [23] Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, Destée A, Defebvre L. Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24 : 2391-7.
- [24] Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22 : 1689-707, quiz1837.
- [25] McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : Third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65 : 1863-72.
- [26] Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Ivnik RJ, Petersen RC, Knopman D, et al. DLB fluctuations : specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology* 2004; 62 : 181-7.
- [27] Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17 : 146-57.
- [28] Sammer G, Reuter I, Hullmann K, Kaps M, Vaitl D. Training of executive functions in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 248 : 115-9.

- [29] Naismith SL, Mowszowski L, Diamond K, Lewis SJG. Improving memory in Parkinson's disease : A healthy brain ageing cognitive training program. *Mov Disord* 2013 ; 28 : 1097–103.
- [30] Zimmermann R, Gschwandtner U, Benz N, Hatz F, Schindler C, Taub E, et al. Cognitive training in Parkinson disease : Cognition-specific vs nonspecific computer training. *Neurology* 2014 ; 82 : 1219–26.
- [31] Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2509–18.
- [32] Aarsland D, Mosimann UP, McKeith IG. Role of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004 ; 17 : 164–71.
- [33] Minett TSC, Thomas A, Wilkinson LM, Daniel SL, Sanders J, Richardson J, et al. What happens when donepezil is suddenly withdrawn? An open label trial in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2003 ; 18 : 988–93.

Chapitre 10

Troubles psychiques et comportementaux et leurs traitements

Gabriel Robert^a, Gilles Fénelon^b

^a Service universitaire de psychiatrie, hôpital Guillaume-Régner, Rennes; EA 4712 « Comportement et noyaux gris centraux », Université Rennes 1.

^b AP-HP, service de neurologie, hôpital Henri-Mondor, Créteil; INSERM U955, équipe 1, Créteil.

L'expression neuropsychiatrique de la maladie de Parkinson a été un objet de débat dès la fin du XIX^e siècle. Schématiquement, de nombreux auteurs, dont Charcot et la plupart de ses élèves, considéraient que les troubles mentaux étaient rares et résultaient d'une pathologie coïncidente ou de l'évolution terminale de la maladie. Cette position resta commune jusque vers la moitié du XX^e siècle. Cependant, quelques aliénistes ont attiré l'attention sur la possibilité de troubles mentaux, même si troubles cognitifs et troubles psychiatriques n'étaient pas toujours clairement distingués. Ainsi Benjamin Ball, premier titulaire de la chaire de psychiatrie à Sainte-Anne, rapportera en 1882 plusieurs observations de dépression chez des patients atteints de « paralysie agitante ». Victor Parant, peu après, soulignait le lien possible entre paralysie agitante, démence et hallucinations. Régis (1909), quant à lui, a rapporté dans le cours de cette maladie des confusions mentales avec « délire onirique ». Par la suite, la multiplication des cas de syndromes parkinsoniens post-encéphaliques, souvent accompagnés de manifestations comportementales, devait brouiller les cartes, les différentes populations de malades n'étant pas

toujours clairement distinguées. L'intérêt pour les troubles mentaux de la maladie de Parkinson s'est considérablement accru à partir des années soixante-dix. La dopathérapie a augmenté la fréquence de certains troubles psychiques, pourtant déjà observés sous anticholinergiques (confusions); d'autre part, la correction, même partielle, des troubles moteurs par la lévodopa a rendu plus facile l'expression et l'appréciation des troubles mentaux. L'utilisation des agonistes dopaminergiques puis le développement de la chirurgie fonctionnelle ont encore modifié la sémiologie psychocomportementale. Le développement de la neuropsychologie cognitive et la diffusion de méthodes d'évaluation standardisées ont permis d'améliorer la description des aspects neuropsychiatriques de la maladie de Parkinson, tandis que le développement de l'imagerie fonctionnelle a fourni de nouveaux outils pour en explorer les mécanismes.

Les symptômes psychiatriques de la maladie de Parkinson sont fréquents et impactent la qualité de vie des patients, mais aussi celle des aidants [1]. Leur présence aggrave le pronostic de façon directe (suicide, comportements agressifs, déclin

cognitif) ou bien indirecte (mauvaise observance et hygiène de vie, épuisement de l'entourage). Si les tableaux les plus gênants tels que jeux pathologiques et hallucinations peuvent être spontanément évoqués, la plupart des troubles psychiatriques associés à la maladie de Parkinson doivent être l'objet d'investigations (troubles cognitifs, dépression et idées suicidaires mais aussi hypersexualité). Leur diagnostic est souvent difficile car les tableaux syndromiques peuvent chevaucher les symptômes moteurs (l'amimie faciale et l'akinésie peuvent faire évoquer le ralentissement psychomoteur de la dépression par exemple). Les échelles peuvent alors s'avérer de précieux atouts afin d'évaluer chacune de ces dimensions. Ce chapitre a pour objectif de résumer de façon didactique les aspects épidémiologiques, cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques des principaux troubles psychiatriques associés à la maladie de Parkinson. Ceux-ci sont la dépression, l'anxiété, l'apathie, les troubles des conduites, les hallucinations et la confusion.

Une personnalité parkinsonienne ?

Des observations accumulées depuis le début du siècle ont fait admettre l'existence d'un profil de personnalité propre au parkinsonien, au cours de l'évolution de la maladie et même avant son développement (personnalité « pré-morbide »). Les parkinsoniens malades depuis plusieurs années sont décrits comme plus calmes, introvertis, rigides, prudents, sérieux, perfectionnistes, et même plus honnêtes que des sujets contrôles normaux ou atteints d'affections rhumatologiques ou orthopédiques. Ils seraient peu attirés par la nouveauté, un trait (*novelty-seeking*) modulé par la dopamine et dont le déficit est réversible sous agoniste dopaminergique chez des parkinsoniens jusque-là non traités [2]. On peut se demander si les traits de personnalité fréquemment observés chez les parkinsoniens leur sont particuliers ou témoignent d'une réaction non spécifique à une affection chronique invalidante. Dans des études contrôlées, il n'existait pas de différences notables entre les parkinsoniens et des patients atteints de tremblement

essentiel, de maladie d'Alzheimer ou d'affection rhumatologique. L'hétérogénéité des méthodes d'évaluation de la personnalité et des groupes contrôles limite toutefois la portée de ces résultats. Les études concernant la personnalité pré-morbide des parkinsoniens pourraient apporter une réponse, mais elles sont rares et rétrospectives, donc soumises à d'importants biais. Trois études de ce type sur quatre retrouvaient des traits de personnalité pré-morbides tels que l'introversiion et la prudence [3]. Quoi qu'il en soit, le concept même de personnalité « pré-morbide » est discutable, car des manifestations non motrices peuvent précéder de plusieurs années le début apparent, moteur, de la maladie et possiblement modifier des traits de personnalité, qui seraient alors symptomatiques de la maladie à un stade pré-moteur, et non pré-morbide. Ils pourraient résulter de dysfonctionnements précoces de la maladie, par exemple une atteinte du système dopaminergique méso-cortico- limbique, et être associés à des affects dépressifs et/ou des altérations cognitives sous la dépendance du cortex préfrontal. La question de la personnalité liée au développement d'une maladie de Parkinson n'a donc pas été prouvée.

Dépression

Sémiologie

Il n'y a pas de spécificité diagnostique de l'épisode dépressif majeur (EDM) dans la maladie de Parkinson. Selon le *Diagnostic and Statistical Manual*, 4^e édition (*DSM-IV*) [4], l'EDM repose sur la présence d'au moins un des deux symptômes primaires de la dépression : tristesse de l'humeur et perte d'intérêt/de plaisir. À ces critères primaires doivent s'associer au moins cinq symptômes secondaires parmi les suivants : modifications du poids (l'amaigrissement est le plus fréquent), modifications du sommeil (l'insomnie à type de réveil précoce est le plus fréquent), ralentissement psychomoteur, fatigue, anxiété, sentiment de culpabilité ou d'inutilité, perte de la capacité décisionnelle, trouble de la concentration et idées suicidaires. Le critère temporel est primordial pour le diagnostic ; les symptômes doivent être présents tous les jours pendant au moins deux semaines.

Le diagnostic de dépression dans la maladie de Parkinson est difficile du fait des chevauchements symptomatiques entre les deux maladies. Une investigation soigneuse doit être réalisée afin de dissocier l'anhédonie (*i.e.* la perte de plaisir) de la perte d'intérêt. En effet, cette dernière relève de l'apathie, qui peut être indépendante de la dépression dans la maladie de Parkinson. De même, les symptômes somatiques du syndrome dépressif (amaigrissement, fatigue et troubles du sommeil) peuvent être présents au cours de la maladie de Parkinson sans dépression associée. Au total, il convient de se centrer sur la tristesse de l'humeur et les distorsions cognitives dépressives (anxiété, sentiment de culpabilité et d'inutilité, autodévalorisation et idées suicidaires) [5]. Les patients avec troubles cognitifs doivent être évalués avec le proche-aidant. Enfin, il faut différencier les fluctuations thymiques concomitantes des fluctuations motrices parkinsoniennes de la douleur persistante et quotidienne de la dépression. Certains auteurs considèrent que la dépression mineure (intensité et/ou durée des symptômes ne répondant pas aux critères de l'EDM) représente une forme de dépression qui impacte la qualité de vie et mérite d'être plus étudiée [6]. Enfin, le taux de suicide au cours de la maladie de Parkinson a fait l'objet de rares études dont les résultats sont contradictoires, mais il existerait une fréquence élevée d'idées suicidaires chez les patients [7].

Évaluation

La méthode de référence pour le diagnostic de dépression reste l'utilisation des critères du *Diagnostic and Statistical Manual*, 4^e édition (DSM-IV) de l'American Psychiatric Association. Il existe par ailleurs de nombreuses échelles destinées au dépistage de la dépression ou à la cotation de sa sévérité, particulièrement utilisées dans les études thérapeutiques. Toutes n'ont pas été validées au cours de la maladie de Parkinson. Le choix de l'outil d'évaluation est d'autant plus important que les échelles sont inégalement affectées par les symptômes parkinsoniens. En effet, plusieurs symptômes sont communs à la dépression et à la maladie de Parkinson (asthénie, ralentissement,

insomnie, amaigrissement) et peuvent biaiser le résultat. Chez les patients fluctuants, la passation d'une échelle de dépression doit se faire en période « on ». Les avantages et inconvénients de dix échelles ont été passés au crible par un comité d'experts mandaté par la Movement Disorder Society [8]. Le choix de l'échelle dépend d'abord de son usage, de son dépistage (*screening*) ou de la cotation de sa sévérité. Parmi les autoquestionnaires, le Beck Depression Inventory (BDI) est l'un des plus utilisés à ces deux fins. Cependant, les échelles remplies par l'examineur sont à privilégier lorsque la situation s'y prête, car elles ont des propriétés psychométriques plus intéressantes. C'est le cas par exemple de l'échelle de dépression de Hamilton et de celle de Montgomery-Åsberg (MADRS) [9].

Prévalence et évolution

Les estimations de la prévalence de la dépression ont beaucoup varié (de 2,7 à 90 %) [6], ce qui s'explique par des différences de méthode d'évaluation et de population. Une revue systématique qui regroupe trente-six études aboutit à une prévalence d'épisode dépressif majeur à 17 % et de dysthymie à 13 % [6]. La dépression peut être inaugurale, voire précéder le début apparent de l'affection. Cette notion classique n'a été étayée que récemment : au moment du diagnostic de maladie de Parkinson, les patients ont plus souvent des antécédents de dépression que des sujets contrôles et, par ailleurs, un antécédent de dépression augmente le risque de développer ultérieurement une maladie de Parkinson [10].

Facteurs associés

Un certain nombre de facteurs sont associés à la dépression dans la maladie de Parkinson. On retrouve un début de maladie plus précoce, une durée de maladie plus importante, la sévérité des symptômes moteurs, la présence de complications motrices (fluctuations et dyskinésies), un stade plus élevé de la maladie (Hoehn & Yahr) et de handicap (Schwab and England), un traitement antiparkinsonien plus important, l'atteinte motrice

axiale (trouble de la posture et chute), la présence d'autres symptômes psychiatriques et les troubles du sommeil [11]. Si certains de ces facteurs évoquent plus la chronicité de la maladie, la prévalence de la dépression est plus importante dans la maladie de Parkinson que dans d'autres maladies chroniques, et la dépression peut inaugurer la maladie de Parkinson, suggérant des arguments physiopathologiques communs [12]. Even & Weintraub proposent trois sous-types de dépression dans la maladie de Parkinson :

- 1) dépression non spécifique mais comorbide (apparition d'une dépression indépendante de la maladie de Parkinson);
- 2) dépression non spécifique réactionnelle à la maladie chronique;
- 3) dépression spécifique comorbide dont la physiopathologie recouvre celle de la maladie de Parkinson [13].

On notera qu'une dépression précoce est liée à un risque plus élevé d'évolution vers la démence, et que l'existence de troubles cognitifs est associée à un risque accru de dépression.

Physiopathologie

La part respective des facteurs environnementaux et des facteurs de vulnérabilité neurobiologiques liés à l'individu ou à la maladie reste débattue, et ces facteurs peuvent s'associer. Les arguments en faveur d'un lien étiopathogénique entre dépression et maladie de Parkinson sont nombreux :

- la dépression peut précéder le diagnostic de l'affection;
- la prévalence de la dépression est plus élevée au cours de la maladie de Parkinson qu'au cours d'autres affections invalidantes;
- il existe des arguments pour un effet antidépresseur des traitements antiparkinsoniens;
- chez des patients avec fluctuations motrices, la thymie peut varier de façon concomitante aux fluctuations motrices.

Les aspects biologiques de la dépression de la maladie de Parkinson ont donné lieu à divers travaux. Ainsi, une étude en imagerie fonctionnelle suggère que la dépression et l'anxiété sont associées à une réduction spécifique de l'innervation

dopaminergique et noradrénergique de plusieurs régions, corticales et sous-corticales, du système limbique [14]. D'autres travaux rapportent une association entre la transmission dopaminergique, sérotoninergiques [15] dans les ganglions de la base et l'intensité des symptômes dépressifs [16].

Enfin, l'implication des transmetteurs non dopaminergiques dans la maladie de Parkinson est dorénavant reconnue et l'inclusion de corps de Lewy dans les noyaux du raphé (origine de voies sérotoninergiques) et dans le *locus coeruleus* (origine de voies noradrénergiques) peut précéder la dégénérescence de la substance noire et expliquer les syndromes dépressifs inaugurant la maladie [17, 18].

Traitements

Médicamenteux

Les preuves sous formes d'essais thérapeutiques randomisés et contrôlés manquent dans le cadre de la maladie de Parkinson. Toutes les classes d'antidépresseurs peuvent être légitimes. Cependant, le praticien doit garder à l'esprit les contre-indications et effets indésirables de ce type de thérapeutique chez la personne âgée. Ainsi, les tricycliques doivent être maniés avec prudence en raison du syndrome anticholinergique qui leur est associé. Les atteintes autonomes de la maladie de Parkinson (trouble du rythme cardiaque, hypotension orthostatique, constipation) ainsi que les troubles cognitifs représentent un terrain de fragilité en regard de ce type de prescription. Chez les patients masculins, l'hypertrophie bénigne de la prostate représente une contre-indication aux tricycliques. Les différentes revues de littérature qui résument les études randomisées et contrôlées ne mettent pas en évidence de claire efficacité des IRS (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) contre placebo, mais nombre d'entre elles manquent de puissance, au vu de la taille de l'effet placebo dans la dépression [19]. En pratique, devant un EDM chez le patient parkinsonien, il convient d'essayer un IRS en première intention malgré le faible niveau de preuve [20]. Il ne faut pas associer un IRS ou un tricyclique à un IMAO-B (sélégiline, Déprényl®, Otrassel®; rasagiline, Azilect®), sauf à

tenir compte des précautions détaillées dans les mentions légales des IMAO-B, en raison du risque de syndrome sérotoninergique. Cette complication est rare car aux doses thérapeutiques, les IMAO-B ne provoque pas d'inhibition de la MAO-A. Le syndrome sérotoninergique associe des troubles comportementaux (confusion, agitation), moteurs (tremblement, myoclonies) et généraux (fièvre, sueurs, diarrhée, nausées). Les antidépresseurs appartenant à la classe des IMAO-A (moclobémide, Moclamine®) ne doivent pas non plus être associés à un IMAO-B.

Certains agents dopaminergiques auraient, en plus de leur action antiparkinsonienne, un effet antidépresseur. Ainsi, dans une méta-analyse, le pramipexole a démontré une action antidépressive chez des patients non parkinsoniens et parkinsoniens dans des études contrôlées [20, 21].

Non médicamenteux

Une méta-analyse rapporte trente-sept études centrées sur l'amélioration de la dépression secondaire à la stimulation cérébrale profonde. Les résultats suggèrent une amélioration dans 83 % des cas [22].

Un rôle pour la stimulation magnétique transcrânienne répétée a été proposé, mais les résultats restent inconsistants, notamment à cause d'une difficulté à identifier un effet antidépresseur spécifique compte tenu des effets procognitifs et de l'amélioration des symptômes moteurs associée à la rTMS. On retrouve un effet contre placebo [23] et contre IRS [24] lors de la stimulation du cortex préfrontal dorso-latéral gauche.

Enfin, les dépressions avec caractéristique psychotique (mélancolie délirante) relève de l'électro-convulsivo-thérapie, qui a aussi un effet transitoire sur les symptômes moteurs.

La thérapie cognitive-comportementale a montré une certaine efficacité dans la réduction des symptômes dépressifs et des distorsions cognitives au cours de la maladie de Parkinson [25]. Une étude européenne a par ailleurs démontré l'influence positive de l'éducation du patient à la régulation du stress et de la dépression [26]. La pratique physique montre un effet bénéfique sur la qualité de vie, mais les effets sur les symptômes thymiques restent modestes [27].

Anxiété

L'anxiété revêt plusieurs formes, tels le trouble anxieux généralisé, le trouble panique, l'agoraphobie, l'anxiété sociale, les troubles obsessionnels compulsifs et les phobies spécifiques. La variabilité de la prévalence des troubles anxieux dans la maladie de Parkinson est très importante, comme celle de la dépression et pour des raisons similaires. Les études transversales rapportent une prévalence de 20 à 49 % [28, 29].

Symptôme fréquent, l'anxiété de la maladie de Parkinson a fait l'objet de peu de travaux spécifiques [29]. Elle peut prendre plusieurs formes : trouble anxieux généralisé, attaques de panique, phobies (en particulier sociales), ou encore trouble anxieux n'entrant pas dans les catégories spécifiées dans le *DSM-IV*. Au cours des fluctuations motrices, l'anxiété peut précéder l'aggravation motrice de plusieurs minutes et conduire à des prises anticipées de lévodopa. L'anxiété constitue une des causes d'insomnie d'endormissement chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Comme la dépression, l'anxiété participe à l'altération de la qualité de vie des patients.

Les études récentes sur l'anxiété ont utilisé les catégories et critères diagnostiques du *DSM-IV*. Parmi les échelles de cotation couramment utilisées en recherche clinique, aucune n'a été considérée par un groupe d'experts de la Movement Disorders Society comme suffisamment validée dans la maladie de Parkinson pour en recommander l'usage [30].

Il existe un risque accru de trouble anxieux chez les apparentés de premier degré des patients parkinsoniens [31], ce qui suggère des facteurs de susceptibilité génétique communs à la maladie de Parkinson et aux troubles anxieux et dépressifs.

Le traitement de l'anxiété de la maladie de Parkinson n'a pas fait l'objet d'essai contrôlé. Lorsque des crises d'angoisse sont rythmées par les fluctuations motrices, le traitement est d'abord celui des fluctuations. Lorsqu'il est nécessaire, le traitement pharmacologique fait généralement appel à un antidépresseur (certains IRS ou IRSN), éventuellement associé à de petites doses d'anxiolytique,

en évitant les benzodiazépines, surtout chez les sujets âgés, en raison du risque de chute, d'aggravation de la somnolence et de confusion. Des abordos non pharmacologiques peuvent être utiles : relaxation ou autre activité physique relaxante non médicalisée (yoga, gymnastiques chinoises), et dans certains cas psychothérapie.

Apathie

L'apathie est définie comme un trouble de la motivation qui impacte les dimensions cognitives, comportementales et émotionnelles du quotidien. Selon la définition de Marin, elle ne peut être la conséquence de troubles de la vigilance et/ou de troubles cognitifs [32]. Les difficultés de définition et de diagnostic ont conduit un groupe d'experts à proposer des critères diagnostiques [33] selon lesquels l'apathie est définie comme une baisse de la motivation constatée par le malade ou l'entourage, persistant depuis au moins quatre semaines et ayant un retentissement fonctionnel. Deux des trois dimensions de l'apathie (réduction des comportements dirigés vers un but, de l'activité cognitive dirigée vers un but et des émotions) doivent être présentes. L'apathie doit être distinguée de l'anhédonie (*i.e.* incapacité à ressentir du plaisir). Souvent utilisé comme synonyme, le terme « anhédonie » fait plutôt référence à la dépression qu'à l'apathie [34].

L'évaluation quantifiée de l'apathie repose sur des échelles spécifiques, passées en revue par un groupe d'experts de la Movement Disorders Society [34]. Pour ces auteurs, les deux échelles les plus intéressantes sont l'échelle d'apathie de Starkstein et la plus récente échelle de Lille (Lille Apathy Rating Scale). La prévalence de l'apathie varie en fonction de la cooccurrence de dépression et de troubles cognitifs. On retrouve une prévalence de 15 % en présence de troubles cognitifs et de dépression, de 11 % et de 2 % en cas de dépression et de démence respectivement, mais il est possible d'identifier une apathie isolée de 3 %, indépendante de la dépression et de la démence. Néanmoins, l'apathie est fréquemment associée à des troubles cognitifs, notamment du domaine exécutif (attention, mémoire de travail, inhibition

de la réponse et changement de stratégies) [35]. De surcroît, l'existence d'une apathie serait prédictive de la survenue ultérieure d'un déclin cognitif ou d'une démence [36].

Certains font de l'apathie une composante d'un fonctionnement hypodopaminergique, à côté de l'anxiété et de la dépression [37]. Les régions impliquées dans l'apathie concernent principalement les cortex frontaux inférieurs (cortex orbito-frontal et cortex préfrontal latéraux inférieurs), le cortex cingulaire antérieur et postérieur et l'insula [38]. De façon moins constante, on retrouve le cortex prémoteur et le cervelet [39, 40].

Dans la mesure où l'apathie a été initialement décrite chez les patients déments, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont été testés comme traitement médicamenteux de l'apathie. Ceux-ci semblent avoir montré leur efficacité chez les patients avec maladie de Parkinson indemne de troubles cognitifs [41]. Cependant, ces derniers travaux ont été réalisés parmi des échantillons particulièrement petits et d'autres données de la littérature ne montrent pas d'efficacité chez les patients non déments [42]. Enfin, la lévodopa semble avoir un effet au moins partiellement favorable [43]. Au total, aucun traitement médicamenteux n'a clairement montré son efficacité dans l'apathie du sujet parkinsonien.

Troubles du contrôle des impulsions et comportements répétitifs

Depuis environ une quinzaine d'année est décrite la survenue de troubles du comportement dits de défaut de contrôle des impulsions au cours de la maladie de Parkinson. Les troubles du contrôle des impulsions (TCI) sont majoritairement représentés par le jeu pathologique avec des conséquences médico-légales graves. Ils ont fait l'objet en France d'une « Lettre aux professionnels de santé » de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en 2009 et sont inclus dans les mentions légales des agents dopaminergiques. Différentes dimensions de l'impulsivité font défaut dans ces troubles. La terminologie de « trouble du contrôle des impulsions » n'est donc pas adaptée et

les descriptions cliniques rapprochent cet ensemble de symptômes des addictions comportementales (ou sans produits, comme le jeu pathologique, l'hypersexualité et les achats inconsidérés) et du spectre obsessionnel compulsif (comme le *punding*).

Sémiologie

Les principaux TCI [44, 45] rapportés chez les patients atteints de maladie de Parkinson sont :

- la pratique pathologique du jeu, par exemple cartes à gratter, casino, courses de chevaux, poker en ligne, avec des conséquences financières et familiales parfois désastreuses ;
- des achats inconsidérés par leur caractère impulsif, répété, non indispensable et/ou inadapté au budget du patient ;
- une hypersexualité, avec augmentation de la libido et recherche de plaisir sexuel auprès de la conjointe, parfois victime d'un véritable harcèlement, ou à travers des pratiques variées (par exemple la fréquentation de sites Internet pornographiques) pouvant prendre un caractère déviant ;
- des troubles du comportement alimentaire, sous la forme d'accès boulimiques nocturnes ou de grignotages fréquents de sucreries ;
- une addiction à la lévodopa ou plus rarement aux agonistes dopaminergiques, décrite aussi, en association à d'autres troubles du contrôle des pulsions, sous le nom de « syndrome de dérégulation dopaminergique » : les patients augmentent les doses de leur traitement de manière anarchique, au prix de dyskinésies sévères ;
- le *punding* désigne un comportement répétitif plutôt qu'impulsif, sous la forme de manipulations d'objets stéréotypés, sans finalité ou sans efficacité (monter et démonter un objet sans finalité fonctionnelle).

Les TCI peuvent s'associer entre eux et s'accompagner d'un trouble de l'humeur (hypomanie ou dépression), avec insomnie. La limite entre comportements normaux et pathologiques peut être difficile à tracer. Ainsi, certains patients consacrent beaucoup de temps à une activité de loisir, ou développent avec enthousiasme une activité créative (peinture, théâtre, etc.), celle-ci pouvant être bien vécue par le malade et l'entourage tant qu'elle ne prend pas une dimension addictive.

Évaluation et prévalence

Des critères pour les principaux TCI, issus principalement du champ de la psychiatrie, ont servi aux études cliniques. Des questionnaires de *screening* ou des échelles d'évaluation plus complètes sont disponibles ou en cours de validation [37]. En pratique courante, l'essentiel est d'interroger systématiquement les patients sous traitement dopaminergique à la recherche des principaux TCI, en essayant, au moindre doute, d'avoir le point de vue du conjoint ou d'un aidant, car certains patients minimisent ou taisent leurs TCI, en particulier le jeu et les troubles du comportement sexuel. La prévalence ponctuelle des TCI est connue à travers des études transversales de patients recrutés dans des consultations spécialisées en mouvements anormaux. Une étude systématique portant sur plus de trois mille patients nord-américains a retenu le diagnostic de jeu pathologique chez 5 %, des achats compulsifs chez 5,7 %, un comportement sexuel compulsif chez 3,5 % et des accès boulimiques (*binge-eating*) chez 4,3 % [45]. L'un de ces TCI était présent chez 13,6 % des patients, et environ 4 % en avaient au moins deux. Les études sur l'addiction à la lévodopa sont plus rares. Elle concernerait 3 à 4 % des malades. La prévalence cumulée des TCI est probablement plus élevée que ne le laissent supposer les études transversales. Il n'existe pas encore d'études de prévalence réalisées au sein de la population générale.

Facteurs associés [34–36]

Plusieurs études transversales ont permis de dégager trois types de facteurs associés [44, 45]. Les facteurs pharmacologiques sont représentés par un traitement par agoniste dopaminergique, surtout à fortes doses, et, dans une étude, par l'utilisation de la lévodopa. Il n'y a pas de différence de risque entre ropinirole et pramipexole, suggérant un effet de classe, au moins parmi les agonistes actuels non ergotés. Ces médicaments peuvent favoriser l'émergence d'un TCI en l'absence d'une maladie de Parkinson : des cas ont été rapportés chez des sujets traités pour un syndrome des

jambes sans repos. Un autre facteur associé, lié à la maladie, est constitué par un début précoce. Enfin, il existe des facteurs liés au patient : tendance prémorbide à jouer, dépendance au tabac ou autres addictions, sexe masculin (hypersexualité). Une histoire familiale de jeu pathologique est aussi associée à un risque accru de TCI.

Physiopathologie

Les TCI sont considérés comme des comportements « hyperdopaminergiques » [37]. Ils résulteraient d'une action du traitement sur les boucles cortico-sous-corticales associatives et limbiques impliquées dans la récompense, la motivation, le contrôle des impulsions et la flexibilité cognitive. L'association des TCI à l'usage des agonistes dopaminergiques récents, non ergotés, pourrait s'expliquer par leur profil pharmacologique : leur affinité particulière pour les récepteurs D₃, abondants dans le striatum ventral, une région impliquée dans les troubles addictifs [45]. Les agonistes D₃ sont suspectés de perturber un équilibre entre les régions corticales impliquées dans les fonctions exécutives et la régulation émotionnelle (CPF-DL, cortex cingulaire antérieur par exemple ; cognition froide) et les régions corticales (cortex orbito-frontal) et sous-corticales (insula, amygdale et striatum ventral) impliquées dans les émotions et les mécanismes de récompenses [46].

Traitement

La prévention et le dépistage précoce des TCI sont essentiels. Ils reposent avant tout sur une information claire et détaillée fournie au patient, et si possible à l'aidant principal, en veillant à sa traçabilité. Il est capital que le patient soit inclus dans la prise en charge et ne se sente pas accusé, voire aculé devant les « suspicions médicales » et les « reproches conjugaux ». En l'absence de la reconnaissance du caractère pathologique de ces comportements et de son implication dans les soins, la situation peut s'aggraver et le proche aidant peut se retrouver isolé et démuni.

Le traitement des TCI associés à la prise d'agonistes dopaminergiques repose d'abord sur la réduction, et si nécessaire l'arrêt de l'agoniste, en rééquilibrant le traitement à l'aide de la lévodopa. Malheureusement, cette mesure n'est pas toujours efficace (le TCI peut persister) ou réalisable (le patient continue à prendre des doses excessives de traitement dopaminergique). Dans quelques cas sévères d'hypersexualité, un effet bénéfique de la clozapine a été rapporté et, chez l'homme, le cyprotérone (Androcure®) a été proposé. À noter que ce traitement relève de la castration chimique et nécessite l'accord signé du patient. Au cours de jeux ou d'achats pathologiques, des dépenses excessives persistantes doivent justifier des mesures de protection des biens (sauvegarde de justice dans un premier lieu qui peut évoluer vers une curatelle simple, voire renforcée). D'autres mesures dissuasives peuvent aussi être mises en place telles que signature conjointe de chèques, retrait de la carte bancaire. Dans la plupart des cas, une prise en charge psychiatrique associée est utile pour le traitement de comorbidités psychiatriques (dépression, anxiété) et dans certains cas une prise en charge spécialisée en addictologie. Certains traitements dits addictolytiques qui ont l'AMM dans l'alcool-dépendance (naltrexone et acamprosate) ont été proposés dans cette indication mais leur intérêt n'a pas été démontré.

Troubles psychiques après chirurgie fonctionnelle

La stimulation cérébrale profonde, en règle subthalamique bilatérale, peut avoir des conséquences neuropsychiatriques aiguës telles que dépression et manie sur des cas isolés [47].

Pendant, les troubles décrits à l'échelle de groupe sont plus souvent à distance de l'opération. Le trouble le plus fréquemment observé est une confusion post-opératoire transitoire. Les complications précoces incluent des hallucinations et des épisodes d'hypomanie. Dans les semaines ou mois suivant l'intervention, une dépression peut survenir dans une minorité de cas, avec pour principal facteur de risque l'existence d'antécédents de dépression sévère.

Cependant, les études de l'évolution de groupes de patients opérés montrent soit une stabilité, soit une amélioration des scores moyens de dépression, celle-ci pouvant être due plus à une amélioration des items somatiques des échelles de dépression qu'à une véritable amélioration de l'humeur. Il en est de même pour les scores à des échelles d'anxiété [48]. Un taux anormalement élevé de suicides ou de tentatives de suicide a été rapporté (1,35 % dans une grande étude multicentrique) [49]. Si le principal facteur associé au suicide est l'existence d'une dépression post-opératoire, celle-ci peut manquer, suggérant le rôle d'une augmentation de l'impulsivité. Les études consacrées à l'apathie montrent soit une stabilité, soit une augmentation des scores [50]. Les caractéristiques cliniques et neuropsychologiques ne permettent pas d'identifier de facteur permettant de prédire l'apparition d'une apathie post-opératoire. Cependant, une réduction de métabolisme au sein du striatum ventral droit a récemment été associée à une augmentation du score d'apathie [51]. L'interprétation des dépressions et de l'apathie post-opératoire est difficile, car ces complications peuvent relever de plusieurs facteurs : le sevrage relatif en agents dopaminergiques, la progression de la maladie ou encore un effet direct de la stimulation subthalamique, dont on sait qu'elle modifie l'activité de régions préfrontales et orbito-frontales du cortex [52]. Des troubles plus fins sont aussi mis en évidence à l'aide de paradigmes neuropsychologiques. Par exemple, les troubles de la reconnaissance des émotions sont altérés après la chirurgie [53], [54].

Les effets de la stimulation subthalamique sur les TCI préopératoires et sur l'impulsivité en général sont contrastés. L'addiction à la dopa peut être source de difficultés post-opératoires, lorsque les doses du traitement dopaminergique doivent être réduites. En revanche, lorsque le TCI est associé à de fortes doses d'agonistes, la stimulation et la réduction de traitement post-opératoire ont souvent un effet bénéfique, mais quelques cas de déclenchement d'un TCI ou d'augmentation de l'impulsivité après l'intervention ont aussi été rapportés. Ces données en apparence contradictoires résultent probablement d'interactions

complexes entre la stimulation des noyaux subthalamiques et la réduction du traitement dopaminergique [46].

Ces complications soulignent la nécessité d'une sélection rigoureuse des patients candidats à la stimulation cérébrale profonde, prenant en compte les antécédents psychiatriques, et celle de la surveillance attentive de l'état psychologique des patients dans la période post-opératoire.

Hallucinations

Des hallucinations, plus rarement des idées délirantes, peuvent émailler l'évolution de la maladie de Parkinson. Ces troubles « psychotiques » s'associent souvent à des phénomènes plus subtils tels que des illusions ou des sensations de présence. Les hallucinations, longtemps considérées comme de simples effets indésirables des médicaments, ont, depuis la fin des années quatre-vingt-dix, donné lieu à de nombreux travaux. Les raisons de cet intérêt sont diverses : la fréquence des hallucinations (plus de la moitié des parkinsoniens en seront atteints au cours de leur vie), leur signification pronostique défavorable, l'association à une réduction de la qualité de vie des patients et à l'augmentation du fardeau et du stress des aidants, enfin un traitement parfois délicat. L'intérêt est aussi pathophysiologique, les hallucinations de la maladie de Parkinson mettant en jeu des mécanismes complexes et multifactoriels encore imparfaitement décryptés. La survenue spontanée d'hallucinations au cours de l'histoire naturelle de la maladie de Parkinson demeure controversée. Quelques données de la littérature de l'ère précédant la dopathérapie plaident en faveur de cette hypothèse, mais les hallucinations y étaient le plus souvent associées à des comorbidités, en particulier dépressives [55]. On ne trouve pas trace, dans ces écrits anciens, des syndromes hallucinatoires actuellement souvent rencontrés, faits d'hallucinations chroniques, récidivantes, habituellement critiquées, survenant en dehors d'un épisode confusionnel ou dépressif, et en l'absence de démence. Il est donc probable que les traitements dopaminergiques, à partir des années soixante-dix, ont modifié et favorisé l'expression hallucinatoire de la maladie.

Définitions et critères

Les définitions actuelles des hallucinations font état d'expérience sensorielle, de « fausse perception », dont les caractères principaux sont :

- a) la ressemblance avec une perception « réelle » ;
- b) l'absence de stimulus externe correspondant à l'expérience perceptive ;
- c) l'attribution à une source externe (l'expérience a donc une dimension spatiale) ;
- d) l'impossibilité d'un contrôle direct ;
- e) la survenue à l'état de veille [56].

Ces définitions ne font référence ni à la critique, c'est-à-dire à la conscience du caractère hallucinatoire du phénomène, ni à la cause des hallucinations. La référence à l'expérience sensorielle implique que pour la majorité des auteurs contemporains, l'hallucination s'inscrit dans une modalité sensorielle donnée : visuelle, auditive, olfactive, gustative, somatique, ou éventuellement combine plusieurs modalités (hallucinations plurimodales). Le terme « hallucinose » est à éviter : son contenu sémantique a varié au fil du temps, ce qui le rend imprécis. L'illusion est mieux définie : il s'agit d'une erreur d'interprétation d'un stimulus réel. Bien que plus fréquentes dans le domaine visuel, les illusions peuvent concerner aussi les autres modalités sensorielles, en particulier auditives.

Les Anglo-Saxons utilisent le terme « psychose » pour désigner une combinaison variable d'hallucinations et d'idées délirantes. Un groupe d'experts a proposé des critères de psychose associée à la maladie de Parkinson [57] qui élargissent le spectre des phénomènes psychotiques en y incluant hallucinations, idées délirantes, sensations de présence et illusions. Ces symptômes doivent être apparus après le début de la maladie de Parkinson, être récurrents ou continus pendant au moins un mois et ne pas avoir d'autre cause identifiable, telle qu'une confusion. Enfin, certains incluent dans les symptômes « psychotiques » les troubles de la familiarité, ou de l'identification, dont l'archétype est le syndrome de Capgras.

Sémiologie [58]

Les hallucinations visuelles complexes mettent habituellement en scène des personnages, fami-

liers ou non, des animaux et plus rarement des objets. Les scènes sont souvent assez pauvres, statiques ou cinétiques, colorées ou non. Les hallucinations auditives sont rarement verbales et isolées, à la différence de celles des psychoses chroniques. Elles peuvent constituer la « bande-son » d'une hallucination visuelle, par exemple des bruits de conversations de personnages immatériels. Les hallucinations tactiles (par exemple la sensation du passage d'un animal sur la peau) et olfactives sont rarement mentionnées, probablement faute d'être systématiquement recherchées. Les phénomènes hallucinatoires « mineurs » sont fréquents : hallucinations de présence (sensation forte de la présence d'une personne, identifiée ou non, qui n'est pas vue) ou « de passage » (sensation fugace du passage d'un animal à la périphérie du champ visuel). On en rapproche les illusions visuelles, qui consistent le plus souvent à voir quelque chose de vivant ou d'animé là où il y a quelque chose d'inerte (par exemple un chat est vu à la place d'un coussin). Des idées délirantes sont possibles, habituellement paranoïdes, avec des thèmes de jalousie, de vol, d'abandon ou de persécution. Les troubles de l'identification (tels que le syndrome de Capgras) sont plus rares, et s'observent chez des sujets déments.

Les hallucinations peuvent survenir à tout moment de la journée, mais une prédominance vespérale ou nocturne est habituelle. Elles surviennent sous la forme d'épisodes brefs, souvent stéréotypés, dont la fréquence est variable. La critique, c'est-à-dire la conscience du caractère hallucinatoire des phénomènes, est également variable. Éventuellement différée, elle est la règle chez les patients indemnes de troubles cognitifs sévères. Les hallucinations sont alors généralement bien supportées et vécues avec un certain détachement : l'entourage est parfois plus inquiet que le malade. Chez les patients atteints de troubles cognitifs, la critique peut être abolie, ou ambiguë et fluctuante, laissant supposer une part résiduelle d'adhésion.

Évaluation

Les hallucinations et les phénomènes apparentés ne sont rapportés spontanément que dans une minorité de cas. Leur recherche repose sur l'inter-

rogatoire systématique des patients ou, en cas de troubles cognitifs sévères, de leur entourage. La plupart des études de prévalence ont utilisé soit des questionnaires structurés ou semi-structurés, soit l'item correspondant aux hallucinations dans la section I de l'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) ou dans le Neuropsychiatric Inventory (NPI). La nouvelle version de l'UPDRS (MDS-UPDRS) comporte dans sa première section un item dévolu aux hallucinations et à la psychose. Dans les essais thérapeutiques, la quantification des hallucinations et autres phénomènes psychotiques a été le plus souvent réalisée à l'aide d'échelles utilisées en psychiatrie pour évaluer les symptômes positifs de la schizophrénie. Les autres échelles utilisées, comme le NPI, proviennent du champ de la démence. Il existe plusieurs échelles spécifiquement construites pour la maladie de Parkinson, mais elles sont mal validées. Aucune des échelles utilisées n'est pleinement satisfaisante, ce qui a conduit à la recommandation de l'élaboration et de la validation d'un nouvel outil [59].

Prévalence et évolution

Les résultats des études prospectives sont assez homogènes, la prévalence ponctuelle des hallucinations visuelles s'établissant entre un quart et un tiers des patients [60]. Les hallucinations auditives sont plus rares (généralement moins de 10 %). Les hallucinations tactiles et auditives, occasionnellement présentes, ont rarement été recherchées. Lorsque les illusions et les formes « mineures » d'hallucinations (sensations de présence ou de passage) sont prises en compte, la prévalence totale atteint 40 à 50 %. D'une manière générale, la prévalence des hallucinations est plus élevée lorsqu'une démence complique l'évolution de la maladie de Parkinson (jusqu'à 80 %), rejoignant les prévalences rapportées au cours des démences à corps de Lewy. Dans une étude longitudinale réalisée en population, l'incidence des hallucinations et idées délirantes était d'environ 80 pour 1 000 par an [61]. Dans une autre cohorte de patients suivis en milieu spécialisé, l'incidence des phénomènes psychotiques, incluant illusions et sensations de présence, atteignait 457 pour 1 000 par an [62].

Les hallucinations récurrentes de la maladie de Parkinson commencent habituellement après plusieurs années d'évolution de la maladie. Un début très précoce, dans les mois suivant l'instauration de la dopathérapie, doit faire évoquer d'autres diagnostics (démence à corps de Lewy, association à une psychose). Des études longitudinales de cohortes ont montré l'augmentation de la prévalence périodique avec le temps, atteignant 74 % en vingt ans d'évolution. Chez un individu donné, les hallucinations tendent à persister, et même à s'aggraver avec la perte de la critique et (ou) l'apparition d'idées délirantes associées [60]. Fait important, le développement d'hallucinations chroniques a une valeur pronostique défavorable : il constitue un facteur de risque indépendant de démence, d'institutionnalisation et de mortalité [61].

Facteurs associés

Longtemps perçues comme un simple effet indésirable des traitements dopaminergiques, les hallucinations sont à présent considérées comme la conséquence d'interactions complexes entre traitements et facteurs liés au patient et à sa maladie.

Facteurs pharmacologiques

Les hallucinations peuvent apparaître à l'instauration ou à l'augmentation d'un traitement dopaminergique, et régresser à la diminution ou à l'arrêt de celui-ci. Le rôle favorisant de la L-dopa est présumé, mais non démontré. Dans les essais comparant un agoniste dopaminergique à la L-dopa ou à un placebo, les hallucinations sont plus fréquentes chez les sujets sous agoniste [63]. Toutefois, un traitement dopaminergique n'est pas suffisant pour qu'apparaissent des hallucinations, et on relève que les patients hallucinés ne reçoivent pas de doses plus élevées de traitement dopaminergique que les patients indemnes d'hallucinations. Il n'est pas certain non plus qu'un traitement dopaminergique soit nécessaire à l'apparition des hallucinations, au moins à un stade tardif de la maladie de Parkinson.

Facteurs liés à la maladie

L'existence de facteurs associés à la maladie est bien établie. Le principal d'entre eux est la présence de troubles cognitifs sévères. Les études visant à associer les hallucinations à des altérations dans des domaines cognitifs spécifiques n'ont pas apporté de résultats probants. On retient aussi l'association à une durée d'évolution de la maladie de Parkinson plus longue et à un âge plus élevé, à des troubles moteurs plus sévères (en particulier les troubles axiaux), possiblement à une dépression (les données sur ce facteur sont contradictoires), enfin à des troubles du sommeil et à des troubles visuels. Les troubles du sommeil associés aux hallucinations sont principalement une fragmentation du sommeil, l'existence de rêves ou de cauchemars vides et d'une somnolence diurne. Arnulf et coll. [64] ont montré que, chez des patients parkinsoniens, des hallucinations diurnes pouvaient être associées à des intrusions de sommeil paradoxal, comme on peut l'observer dans la narcolepsie. Par ailleurs, un lien entre troubles visuels perceptifs et hallucinations visuelles est établi depuis longtemps. Les hallucinations visuelles sont plus fréquentes chez les patients ayant des troubles visuels, liés à la maladie de Parkinson et imputés à un dysfonctionnement rétinien, portant sur la vision des couleurs et des contrastes. Le rôle favorisant des ophtalmopathies coïncidentes est également probable. Il semble donc qu'une afférentation visuelle anormale augmente la probabilité d'être atteint d'hallucinations visuelles.

Physiopathologie [58]

Les données neurobiologiques disponibles sont d'une faible contribution à la compréhension des mécanismes des symptômes «psychotiques», et elles ne concernent que les hallucinations visuelles. Celles-ci sont associées à une densité plus élevée de corps de Lewy dans le lobe temporal, principalement la région parahippocampique et le complexe amygdalien, mais il existe aussi une association avec la charge en lésions de type Alzheimer [65]. D'un point de vue neurochimique, on a proposé un lien entre hallucinations visuelles et hyperstimulation dopaminergique, soit par action directe

sur des structures méso-cortico-limbiques, soit par une cascade d'activations et d'inhibitions. Pour d'autres auteurs, l'intensité du déficit cholinergique cortical ou le déséquilibre monoaminergique-cholinergique ont un rôle prépondérant. Dans tous les cas, les arguments sont indirects, pharmacologiques ou théoriques. Finalement, il est difficile d'avancer un schéma pathophysiologique simple intégrant toutes les données disponibles. On peut concevoir les hallucinations visuelles comme un phénomène multifactoriel, résultant de l'activation anormale du cortex visuel associatif. Cette activation résulte probablement de facteurs pharmacologiques, mais aussi d'une altération de la perception visuelle touchant aussi bien le traitement des stimuli à partir de la périphérie (mécanismes «*bottom-up*») que la modulation de l'intégration de ces stimuli par des structures frontales et temporales (mécanismes «*top-down*»). L'implication de ces deux grands mécanismes de la vision est étayée par les travaux d'imagerie comparant des sujets parkinsoniens hallucinés et non hallucinés. Sur le plan structurel, des techniques morphométriques voxel par voxel ont mis en évidence chez les sujets hallucinés une atrophie de la substance grise dans des régions corticales impliquées dans le traitement des informations visuelles, le long des voies ventrale et dorsale [66]. Les études d'imagerie de métabolisme ou fonctionnelles suggèrent chez les patients ayant des hallucinations un dysfonctionnement des régions impliquées dans la perception visuelle (occipitales, temporales et pariétales). Les résultats concernant les régions frontales potentiellement impliquées dans des mécanismes de contrôle «*top-down*» sont plus disparates, avec des augmentations ou des réductions d'activité selon les études et les paradigmes expérimentaux [67]. Dans la seule étude ayant «capturé» les hallucinations en IRM fonctionnelle, les modifications d'activation au cours des hallucinations étaient complexes, avec schématiquement une augmentation d'activité dans plusieurs régions antérieures du cerveau, et une réduction dans des régions postérieures impliquées dans le traitement des informations visuelles [68]. Enfin, une dérégulation des mécanismes de l'alternance veille-sommeil et des rêves joue probablement aussi un rôle, au moins chez certains patients.

Traitement [58, 69]

Dans la majorité des cas, les hallucinations ne nécessitent pas d'intervention thérapeutique, car elles sont intermittentes et bien supportées (Figure). Elles justifient néanmoins de réviser le traitement et de réaliser un bilan cognitif à l'aide de tests brefs. Les stratégies de coping (un terme de psychologie désignant l'ajustement à des situations difficiles) consistent par exemple à se réassurer auprès d'un proche, à fermer et rouvrir les yeux, à s'approcher de l'hallucination ou encore à laisser une veilleuse allumée la nuit. Des mesures plus vigoureuses sont nécessaires lorsque les hallucinations sont angoissantes et (ou) s'accompagnent de troubles du comportement dangereux ou compromettant le maintien à domicile (Figure 10.1). Dans un premier temps, tout médicament non indispensable et potentiellement aggravant (anticholinergiques, psychotropes, antalgiques opiacés) est supprimé, et le traitement antiparkinsonien est réduit et simplifié. Chez les patients ayant une détérioration intellectuelle, on tendra vers une monothérapie utilisant la L-dopa à la plus faible dose possible. Si ces mesures ne suffisent pas, deux situations sont possibles. S'il existe des troubles cognitifs, la prescription de rivastigmine (seul inhi-

biteur de l'acétylcholinestérase dont l'utilisation est validée pour les troubles cognitifs de la maladie de Parkinson) pourrait avoir un effet favorable sur les hallucinations, en sachant que cet effet n'a pas été confirmé par des essais contrôlés. S'il n'y a pas de trouble cognitif notable, ou en l'absence d'efficacité d'un médicament procholinergique sur les hallucinations, ou encore d'emblée en cas de situation menaçante, un traitement antipsychotique est indispensable. Les neuroleptiques « classiques » sont évidemment proscrits en raison de leurs effets moteurs indésirables. Certains antipsychotiques dits « atypiques », comme la risperidone, l'olanzapine ou l'aripiprazole, exposent aussi à un risque d'aggravation parfois sévère du syndrome parkinsonien. Le traitement repose sur la clozapine qui, seule, possède en France une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Elle a démontré son efficacité dans cette indication dans deux études contrôlées. Sa prescription ne peut se faire que sous couvert d'une surveillance codifiée de la NFS, en raison du risque d'agranulocytose : NFS hebdomadaire pendant dix-huit semaines, puis mensuelle pendant toute la durée du traitement. Des cas de myocardite, de cardiopathie et de péricardite ont été rapportés, surtout au cours des deux premiers mois de traitement. Il est

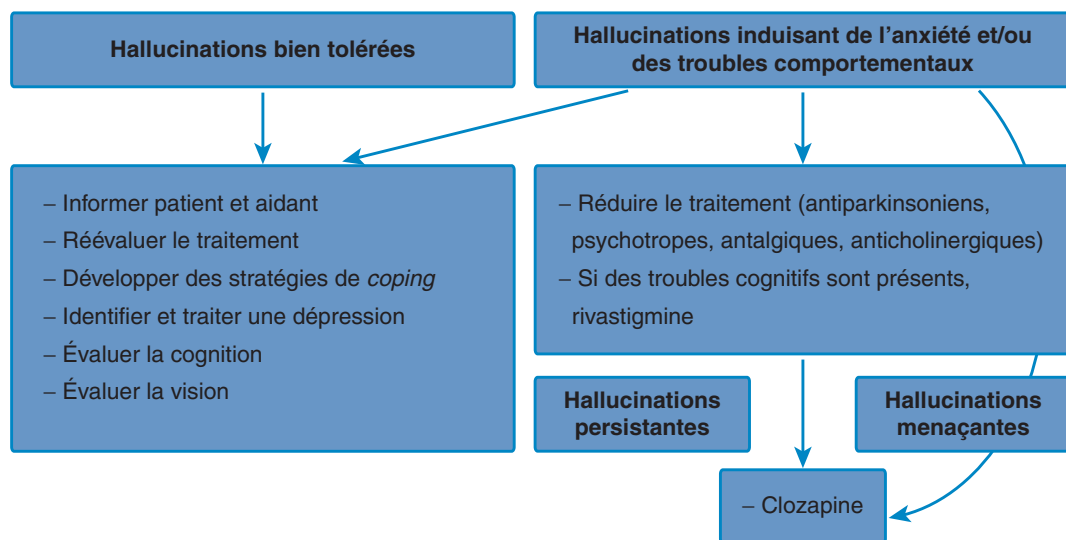


Figure 10.1 Conduite à tenir devant le développement d'hallucinations au cours de la maladie de Parkinson (d'après référence [69]).

souhaitable de réaliser un ECG avant le début du traitement, et d'informer le patient et son entourage qu'il doit consulter rapidement en cas de syncope, palpitations, dyspnée ou douleur thoracique. L'effet secondaire le plus fréquent est une sédation excessive. Des effets anticholinergiques, dont un ileus paralytique, sont possibles. Le traitement est commencé à très faibles doses (6,25 ou 12,5 mg) en une prise au coucher, et la titration est lente, hormis les cas de troubles psychotiques aigus : pas plus de 12,5 mg par semaine. La dose moyenne nécessaire est de 25 mg par jour, et ne dépassera que rarement 75 mg. L'arrêt du traitement est souvent suivi de la réapparition des hallucinations. Malgré l'échec de plusieurs essais contrôlés, la quétiapine, une molécule au profil pharmacologique proche de celui de la clozapine mais dépourvue de risque hématologique, est parfois utilisée comme alternative à la clozapine. Elle est considérée comme « possiblement utile » dans les recommandations européennes [70] mais ne dispose pas de l'AMM dans cette indication en France. D'autres molécules sont en cours d'évaluation dans le traitement de la psychose parkinsonienne, notamment la pimavansérine, un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{2A}. Cette molécule s'est montrée efficace et bien tolérée dans un essai randomisé contrôlé contre placebo [71].

Les hallucinations ne contre-indiquent pas formellement une stimulation cérébrale profonde dès lors qu'elles ne sont pas associées à des troubles cognitifs francs. Il n'existe pas de recommandations dans cette situation, l'analyse se fait au cas par cas. Les cas de déclenchement d'hallucinations ou autres symptômes psychotiques (en l'absence de confusion) par la stimulation sont très rares. De courtes séries font état, chez des patients ayant des hallucinations avant la procédure, d'une amélioration ou d'une absence d'aggravation après mise en place de la stimulation cérébrale profonde [72].

Confusions

Les états confusionnels doivent être distingués des psychoses associées à la maladie de Parkinson précédemment décrites. Ces états (*delirium* des Anglo-Saxons) sont caractérisés par une altération

de la conscience de l'environnement associée à des troubles de l'attention, de la cognition et (ou) de la perception, ces anomalies étant d'installation rapide (en quelques heures ou jours) et d'évolution fluctuante. Les confusions ont donné lieu à très peu de travaux récents [73]. Les études réalisées aux débuts de la dopathérapie, qui rapportaient une incidence élevée de confusions, étaient biaisées par l'inclusion de patients âgés recevant souvent de fortes doses de traitement. Les grands essais thérapeutiques récents présentent le biais inverse, les patients les plus fragiles (âgés ou atteints de troubles cognitifs) en étant exclus.

Les confusions mentales sont plus fréquentes chez les parkinsoniens âgés ou atteints d'une détérioration intellectuelle. Survenant précocement au cours du traitement, la confusion mentale a une valeur prédictive d'un déclin cognitif ultérieur. On trouve habituellement à l'origine de la confusion un facteur déclenchant : intervention chirurgicale (même sous anesthésie locorégionale), infection intercurrente, traumatisme ou, le plus souvent, modification récente du traitement. De nombreux médicaments peuvent être en cause, principalement les psychotropes et les antiparkinsoniens. En l'absence d'explication patente, *a fortiori* s'il existe un trouble de la vigilance, un hématome sous-dural subaigu ou chronique doit être recherché par l'imagerie. Bien que les états confusionnels soient réversibles, ils peuvent s'accompagner d'une détérioration motrice durable [74].

Le traitement des états confusionnels fait d'abord appel à la correction d'un éventuel facteur favorisant (par exemple une infection ou un trouble hydro-électrolytique), au maintien d'une hydratation correcte et à la réduction du traitement antiparkinsonien. On arrête en priorité les anticholinergiques, l'amantadine, les inhibiteurs enzymatiques. Si nécessaire, les doses d'agonistes dopaminergiques sont diminuées. Une réduction de la dopathérapie est parfois nécessaire mais il faut maintenir une mobilité suffisante. Si les hallucinations ou les idées délirantes constituent le problème majeur, le recours à la clozapine peut être justifié, pour la durée la plus brève possible. Le traitement des états confusionnels est aussi préventif, en particulier

chez les parkinsoniens à risque (sujets âgés ou détériorés) : éviter tout changement brutal de traitement antiparkinsonien, proscrire les anticholinergiques et n'utiliser les agonistes dopaminergiques qu'avec prudence.

Conclusion

Les aspects psychiatriques et neuropsychologiques de la maladie de Parkinson sont devenus un terrain fructueux de recherche depuis environ une quinzaine d'années avec l'apparition conjointe de méthodes (paradigmes de neuropsychologie, imagerie cérébrale fonctionnelle) et d'une plus grande attention portée aux troubles psychiques (de la part du corps médical qui reconnaît l'impact massif sur la qualité de vie des

patients, mais aussi de la part de ces derniers qui sont plus enclins à aborder ces thématiques). De plus, la maladie de Parkinson représente un modèle de déplétion dopaminergique et la stimulation cérébrale profonde permet d'informer sur les fonctions des structures stimulées : la maladie renseigne sur le fonctionnement normal. Dès lors, les chercheurs fondamentaux se penchent aussi sur la question de la maladie de Parkinson. Tout porte à croire que les connaissances sur ces aspects vont continuer de croître tant leur complexité et le retentissement fonctionnel sont importants.

Références

- [1] Burn DJ. Beyond the iron mask : Towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17 : 445–54.
- [2] Bódi N, Kéri S, Nagy H, Moustafa A, Myers CE, Daw N, et al. Reward-learning and the novelty-seeking personality : A between- and within-subjects study of the effects of dopamine agonists on young Parkinson's patients. *Brain* 2009; 132 : 2385–95.
- [3] Ishihara L, Brayne C. What is the evidence for a pre-morbid parkinsonian personality : A systematic review. *Mov Disord* 2006; 21 : 1066–72.
- [4] Association AP. DSM-IV-TR : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson; 2004.
- [5] Leentjens AFG, Marinus J, Van Hilten JJ, Lousberg R, Verhey FRJ. The contribution of somatic symptoms to the diagnosis of depressive disorder in Parkinson's disease : A discriminant analytic approach. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15(1) : 74–7.
- [6] Reijnders JSAM, Ehrh U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23 : 183–9.
- [7] Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Brown GK, Ten Have T, Stern MB, et al. Suicidal and death ideation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23 : 1573–9.
- [8] Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AFG, McDonald WM, Starkstein S, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease : Critique and recommendations. *Mov Disord* 2007; 8 : 1077–92.
- [9] Burn DJ. Depression in Parkinson's disease. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc* 2002; 9(Suppl 3) : 44–54.
- [10] Ishihara L, Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2006; 113 : 211–20.
- [11] Dissanayaka NNW, Sellbach A, Silburn PA, O'Sullivan JD, Marsh R, Mellick GD. Factors associated with depression in Parkinson's disease. *J Affect Disord* juill. 2011; 132 : 82–8.
- [12] Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease : A case-control study. *Mov Disord* 2000; 15 : 669–77.
- [13] Even C, Weintraub D. Is depression in Parkinson's disease (PD) a specific entity? *J Affect Disord* 2012; 139 : 103–12.
- [14] 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 : 1314–22.
- [15] Kerenyi L, Ricaurte GA, Schretlen DJ, McCann U, Varga J, Mathews WB, et al. Positron emission tomography of striatal serotonin transporters in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003; 60 : 1223–9.
- [16] Weintraub D, Newberg AB, Cary MS, Siderowf AD, Moberg PJ, Kleiner-Fisman G, et al. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2005; 46 : 227–32.
- [17] Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain* 2007; 130 : 1799–807.
- [18] Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; 318 : 121–34.
- [19] Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ, Bilker WB, Balderston C, Duda JE, et al. Antidepressant studies in Parkinson's disease : A review and meta-analysis. *Mov Disord* 2005; 20 : 1161–9.
- [20] Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update : Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(Suppl 3) : S42–80.
- [21] Aiken CB. Pramipexole in psychiatry : A systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 : 1230–6.
- [22] Appleby BS, Duggan PS, Regenbreg A, Rabins PV. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation : A meta-analysis of ten years' experience. *Mov Disord* 2007; 22 : 1722–8.
- [23] Pal E, Nagy F, Aschermann Z, Balazs E, Kovacs N. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease : A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2010; 25 : 2311–7.
- [24] Cardoso EF, Fregni F, Martins Maia F, Boggio PS, Luis Myczkowski M, Coracini K, et al. TMS treatment for depression in Parkinson's disease increases BOLD responses in the left prefrontal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP* 2008; 11 : 173–83.
- [25] Dobkin RD, Allen LA, Menza M. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease : A pilot study. *Mov Disord* 2007; 22 : 946–52.

- [26] Macht M, Brandstetter S, Ellgring H. Stress affects hedonic responses but not reaching-grasping in Parkinson's disease. *Behav Brain Res* 2007; 177 : 171-4.
- [27] Goodwin VA, Richards SH, Taylor RS, Taylor AH, Campbell JL. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease : A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2008; 23 : 631-40.
- [28] Dissanayaka NNW, Sellbach A, Matheson S, O'Sullivan JD, Silburn PA, Byrne GJ, et al. Anxiety disorders in Parkinson's disease : Prevalence and risk factors. *Mov Disord* 2010; 25 : 838-45.
- [29] Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, Chase G, Goldstein SA, Grill S, et al. Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24 : 1333-8.
- [30] Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE, et al. Anxiety rating scales in Parkinson's disease : Critique and recommendations. *Mov Disord* 2008; 23 : 2015-25.
- [31] Arabia G, Grossardt BR, Geda YE, Carlin JM, Bower JH, Ahlskog JE, et al. Increased risk of depressive and anxiety disorders in relatives of patients with Parkinson's disease. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64 : 1385-92.
- [32] Marin RS. Apathy : A neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3(3) : 243-54.
- [33] Mulin E, Leone E, Dujardin K, Delliaux M, Leentjens A, Nobili F, et al. Diagnostic criteria for apathy in clinical practice. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26 : 158-65.
- [34] Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE, et al. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease : Critique and recommendations. *Mov Disord* 2008; 23 : 2004-14.
- [35] Starkstein SE, Merello M, Jorge R, Brockman S, Bruce D, Power B. The syndromal validity and nosological position of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24 : 1211-6.
- [36] Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, Destée A, Defebvre L. Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24 : 2391-7.
- [37] Ardouin C, Chéreau I, Llorca P-M, Lhommée E, Durif F, Pollak P, et al. Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease. *Rev neurol* 2009; 165 : 845-56.
- [38] Robert G, Lozachmeur C, Le Jeune F, Vêrin M, Drapier D. Apathy neural bases in neurodegenerative disorders. *Rev neurol* 2012; 168 : 605-19.
- [39] Robert G, Le Jeune F, Lozachmeur C, Drapier S, Dondaine T, Péron J, et al. Apathy in patients with Parkinson disease without dementia or depression : A PET study. *Neurology* 2012; 1155-60.
- [40] Robert G, Le Jeune F, Dondaine T, Drapier S, Péron J, Lozachmeur C, et al. Apathy and impaired emotional facial recognition networks overlap in Parkinson's disease : A PET study with conjunction analyses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85 : 1153-8.
- [41] Devos D, Moreau C, Maltête D, Lefaucheur R, Kreisler A, Eusebio A, et al. Rivastigmine in apathetic but dementia and depression-free patients with Parkinson's disease : A double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85 : 668-74.
- [42] Grace J, Amick MM, Friedman JH. A double-blind comparison of galantamine hydrobromide ER and placebo in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80 : 18-23.
- [43] Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB, Levy R, Dubois B. Motivation, reward, and Parkinson's disease : Influence of dopatherapy. *Neuropsychologia* 2002; 40(13) : 2257-67.
- [44] Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64 : 1089-96.
- [45] Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease : A cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010; 67 : 589-95.
- [46] Robert G, Drapier D, Verin M, Millet B, Azulay J-P, Blin O. Cognitive impulsivity in Parkinson's disease patients : Assessment and pathophysiology. *Mov Disord* 2009; 24 : 2316-27.
- [47] Mallet L, Schüpbach M, N'Diaye K, Remy P, Bardinet E, Czernecki V, et al. Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 : 10661-6.
- [48] Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease : A randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2008; 7 : 605-14.
- [49] Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schüpbach M, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131 : 2720-8.
- [50] Drapier D, Drapier S, Sauleau P, Haegelen C, Raoul S, Biseul I, et al. Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease? *J Neurol* 2006; 253 : 1083-91.
- [51] Robert GH, Le Jeune F, Lozachmeur C, Drapier S, Dondaine T, Péron J, et al. Preoperative factors of apathy in subthalamic stimulated Parkinson disease : A PET study. *Neurology* 2014; 83 : 1620-6.
- [52] Le Jeune F, Péron J, Grandjean D, Drapier S, Haegelen C, Garin E, et al. Subthalamic nucleus stimulation affects limbic and associative circuits : A PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37 : 1512-20.

- [53] Biseul I, Sauleau P, Haegelen C, Trebon P, Drapier D, Raoul S, et al. Fear recognition is impaired by subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2005; 43(7) : 1054–9.
- [54] Le Jeune F, Péron J, Biseul I, Fournier S, Sauleau P, Drapier S, et al. Subthalamic nucleus stimulation affects orbitofrontal cortex in facial emotion recognition : A PET study. *Brain* 2008; 131 : 1599–608.
- [55] Fénelon G, Goetz CG, Karenberg A. Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. *Neurology* 2006; 66 : 93–8.
- [56] Aleman A, Larøi F. Hallucinations : The Science of Idiosyncratic Perception. American Psychiatric Association : Washington; 2008.
- [57] Ravina B, Marder K, Fernandez HH, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease : Report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord* 2007; 22 : 1061–8.
- [58] Diederich N, Fénelon G, Stebbins G, Goetz CG. Hallucinations in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2009; 5 : 331–42.
- [59] Fernandez HH, Aarsland D, Fénelon G, et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease : Critique and recommendations. *Mov Disord* 2008; 23 : 484–500.
- [60] Fénelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010; 289 : 12–7.
- [61] Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, et al. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010; 67 : 996–1001.
- [62] Gibson G, Mottram PG, Burn DJ, et al. Frequency, prevalence, incidence and risk factors associated with visual hallucinations in a sample of patients with Parkinson's disease : A longitudinal 4-year study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28 : 626–31.
- [63] Baker WL, Silver D, White CM, et al. Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease : A meta-analysis. *Park Relat Disord* 2009; 15 : 287–94.
- [64] Arnulf I, Bonnet A-M, Damier P, et al. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease. A medical hypothesis. *Neurology* 2000; 55 : 281–8.
- [65] Jacobson SA, Morshed T, Dugger BN, et al. Plaques and tangles as well as Lewy-type alpha synucleinopathy are associated with formed visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20 : 1009–14.
- [66] Goldman JG, Stebbins GT, Dinh V, et al. Visuo-perceptive region atrophy independent of cognitive status in patients with Parkinson's disease. *Brain* 2014; 137 : 849–59.
- [67] Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Martí MJ, Tolosa E. Cerebral basis of visual hallucinations in Parkinson's disease : Structural and functional MRI studies. *J Neurol Sci* 2011; 310 : 79–81.
- [68] Goetz CG, Vaughan CL, Goldman JG, Stebbins GT. I finally see what you see : Parkinson's disease visual hallucinations captured with functional neuroimaging. *Mov Disord* 2014; 29 : 115–7.
- [69] Fénelon G. Hallucinations and Parkinson's disease. In : Larøi F, Aleman A, editors. *Hallucinations : A Guide to Treatment and Management*. Oxford : Oxford University Press; 2010. p. 351–75.
- [70] Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20 : 5–15.
- [71] Cummings J, Isaacson S, Mills R, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis : A randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 383 : 533–40.
- [72] Yoshida F, Miyagi Y, Kishimoto J, et al. Subthalamic nucleus stimulation does not cause deterioration of preexisting hallucinations in Parkinson's disease patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009; 87 : 45–9.
- [73] Serrano-Dueñas M, Bleda MJ. Delirium in Parkinson's disease patients. A five-year follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11 : 387–92.
- [74] Umemura A, Oeda T, Tomita S, et al. Delirium and high fever are associated with subacute motor deterioration in Parkinson disease : A nested case-control study. *PLoS ONE* 2014; 9(6) : e94944.

Chapitre 11

Échelles et questionnaires

Pierre Krystkowiak

Service de neurologie, CHU d'Amiens.

De nombreux questionnaires et échelles sont à la disposition des cliniciens pour suivre leurs patients atteints de la maladie de Parkinson, aussi bien en routine que dans un but de recherche. Dans la plupart des cas, il s'agit d'échelles purement cliniques. Dans ce chapitre, nous avons fait abstraction de celles faisant appel à des moyens d'évaluation autres que la seule clinique. En effet, les échelles doivent pouvoir être utilisées en pratique quotidienne, indépendamment de tout moyen technique qui ne serait pas accessible à tous. Les échelles que nous décrivons couvrent presque tous les secteurs concernés par la maladie de Parkinson, qu'ils soient moteurs ou non moteurs. Par souci de concision, nous avons privilégié les échelles globales. Par conséquent, nous avons fait abstraction des échelles évaluant plus particulièrement tel ou tel signe moteur (par exemple la dysarthrie ou les troubles de la marche) ou non moteur (par exemple les troubles cognitifs et les troubles psycho-comportementaux), qui seront traitées dans d'autres chapitres de cet ouvrage. Ainsi, seules les échelles les plus pertinentes au sens de l'auteur (notamment les échelles spécifiques, les échelles les plus facilement utilisables dont les auto-questionnaires) et les plus couramment utilisées seront décrites de façon détaillée. Le but est que le neurologue non spécialisé dans la maladie de Parkinson soit convaincu qu'avec un minimum d'entraînement, l'utilisation de ces échelles est simple donc compatible avec sa pratique quotidienne. Contrairement aux idées reçues, elles ne sont pas chronophages car le temps de passation des hétéro-questionnaires est finalement souvent très raisonnable, alors que les auto-questionnaires

peuvent tout à fait être réalisés en salle d'attente. Qui plus est, ce bref temps de passation est largement compensé par une appréciation beaucoup plus fine de la situation, avec comme corollaire une meilleure prise en charge du patient, gage d'un gain de temps ultérieur.

Évaluation de la qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie est désormais un classique dans la maladie de Parkinson, tant en routine qu'en recherche. Elle est considérée comme la mesure réelle par le patient de l'impact fonctionnel de sa maladie. On distingue deux types de questionnaire : les génériques et les spécifiques. Les premiers peuvent être utilisés dans toutes les pathologies (du moins sont-ils créés pour n'importe quel individu, patient ou non), les seconds étant conçus pour une pathologie particulière [1].

Sont actuellement « recommandées » [2] quatre échelles génériques (EuroQoL, Nottingham Health Profile, 36-Item Short-Form Health Survey [SF36], et Sickness Impact Profile) et cinq échelles spécifiques de la maladie de Parkinson validées : (39-Item Parkinson's Disease Questionnaire [PDQ39], Parkinson's Disease Questionnaire Short Form [PDQ8], Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire [PDQL37], le Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Psychosocial et le Parkinson's Impact Scale [PIMS]). En France, parmi ces outils spécifiques, seul le PDQ39 a été validé et reste largement utilisé.

Nous détaillerons essentiellement les échelles validées en français et/ou les plus couramment utilisées, tant en routine que lors d'activités de recherche : le PDQ39 (et le PDQ8) et brièvement la classique échelle générique qu'est la 36-Items Short-Form Health Survey (SF36) [3, 4]. L'échelle de Schwab et England [5] sera quant à elle traitée dans le paragraphe sur l'échelle UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale).

Échelle SF36

La SF36 [4] est une échelle de qualité de vie non spécifique de la maladie de Parkinson conçue comme un auto-questionnaire. Ce questionnaire a néanmoins été évalué chez les parkinsoniens dans plusieurs études. Il a été ainsi montré une forte corrélation avec l'échelle de Hoehn et Yahr [6].

Elle contient 36 items couvrant 8 dimensions : limitation des activités physiques à cause de problèmes de santé, limitation des activités sociales en raison de problèmes physiques ou émotionnels, limitation dans les activités usuelles en raison de problèmes de santé physique, douleur physique, santé mentale en général, limitation dans les activités usuelles en raison de problèmes émotionnels, vitalité (énergie et fatigue), perception globale de la santé.

Les qualités métrologiques de la SF36 sont bonnes. Elle peut avantageusement être complétée par la PDQ39, échelle spécifique. Elle est actuellement souvent et surtout utilisée en recherche clinique, mais sa rapidité et sa facilité de passation font qu'elle est tout à fait adaptée au suivi habituel des parkinsoniens en milieu libéral et en milieu hospitalier.

Échelles PDQ39 et PDQ8

Le PDQ39 [3] est une échelle spécifique de la maladie de Parkinson comportant 39 items qui permettent une mesure de la qualité de vie d'un point de vue moteur mais également psychologique. Le PDQ8 en est la version abrégée.

Les 39 questions (items) concernent le mois précédant la passation et peuvent être regroupées en 8 dimensions : mobilité (MOB : 10 items), acti-

vités de la vie quotidienne (AVQ : 6 items), bien-être affectif (BEA : 6 items), gêne psychologique (GP : 4 items), soutien social (SS : 3 items), troubles cognitifs (TC : 4 items), communication (COM : 3 items), inconfort physique (IP : 3 items). Cette échelle a été conçue pour être appliquée par le patient lui-même (auto-questionnaire), ce qui est un avantage indéniable en pratique quotidienne. Chaque item est coté de 0 (normal) à 4 (perturbation maximale).

Puis, pour chaque dimension, on divise la somme des scores de chaque item par 4 (score maximum par item) multiplié par le nombre d'items dans la dimension. On multiplie alors le tout par 100 et on obtient un score allant de 0 (normal) à 100 (perturbation maximale). Cette échelle permet également le calcul d'un score global de qualité de vie, le PDQ39 Summary Index ou PDQ39 SI.

Cette échelle est simple, assez rapide à appliquer, et elle est fiable et validée [2]. Elle a l'avantage de prendre en compte le point de vue du patient dans sa globalité physique et mentale, et pas seulement le point de vue du thérapeute, qui peut avoir des difficultés à évaluer le retentissement de la maladie sur l'ensemble des activités courantes. Ses qualités métrologiques sont bonnes mais cette échelle présente quelques inconvénients : elle est peu sensible au stade initial de la maladie ; elle peut nécessiter l'aide du conjoint pour certains items, les problèmes sexuels ne sont pas abordés ; elle ne tient pas compte de l'âge ni du sexe.

Par ailleurs, l'utilisation d'échelles de qualité de vie n'est pas encore entrée en routine dans la prise en charge quotidienne du patient. Il s'agit essentiellement d'un instrument de recherche clinique et thérapeutique. Le fait qu'elles prennent en compte tous les domaines affectés par la maladie de Parkinson devrait pourtant rendre leur usage de plus en plus fréquent. Dans cette optique, afin de raccourcir le temps de passation, une forme abrégée du PDQ39, en l'occurrence le PDQ8, a été validée comme ayant les mêmes performances que l'échelle à 39 items [7].

Le PDQ8 comprend 8 items, chacun étant le plus représentatif des 8 domaines explorés par le PDQ39 [7]. Un score (le PDQ8 SI) peut être cal-

culé en sommant les scores obtenus aux 8 questions. Ce score est bien corrélé au PDQ39 SI. Cette échelle est un outil facile d'emploi en pratique quotidienne.

Échelle UPDRS : une évaluation multidimensionnelle

Actuellement, elle fait presque exclusivement appel à l'échelle UPDRS, qui sera la seule à être détaillée dans ce chapitre. Nous mentionnerons également sa version actualisée, la MDS (Movement Disorders Society) UPDRS, qui est certes validée en français, mais d'utilisation encore restreinte.

Échelle UPDRS

L'UPDRS version 3.0 [8] est le fruit de plusieurs années de travail à la recherche d'une échelle consensuelle, qui puisse rendre compte de l'ensemble des situations cliniques observables, y compris celles induites par les traitements médicamenteux (concept d'échelle multidimensionnelle).

L'UPDRS sert de mesure pour quantifier la progression de la maladie et l'efficacité du traitement. Son emploi est largement diffusé dans la pratique courante en consultation et en hospitalisation et bien sûr en recherche clinique. L'UPDRS est simple d'emploi. Elle est composite, organisée en réalité en 6 sections utilisables séparément. La réponse à tous les items de l'échelle demande théoriquement 15 à 25 minutes selon l'état clinique d'un patient ambulatoire ou hospitalisé, et l'entraînement de l'observateur :

- section I : état mental, comportemental et thymique (4 items);
- section II : activités de la vie quotidienne (13 items);
- section III, analytique : examen moteur (14 items);
- section IV : complications du traitement dans la semaine précédant l'examen (11 items; 3 parties : fluctuations motrices, dyskinésies, autres complications);

- section V : stade de Hoehn et Yahr;
- section VI : échelle d'activités de la vie quotidienne de Schwab et England.

Les items des parties I, II et III sont cotés en 5 points : de 0 (normal) à 4 (perturbation maximale). Pour la partie IV, la cotation s'effectue de 0 à 4 ou de 0 à 1 selon les items. Bien que l'évaluation dure assez longtemps, l'échelle peut parfois être utilisée partiellement : par exemple, un patient en « lune de miel » n'est pas concerné par la partie IV. En revanche, si cette dernière est utilisée, un carnet d'autosurveillance journalier peut en complément être remis au patient afin de faciliter l'adaptation du traitement médicamenteux.

Excepté pour les sections I et IV, l'échelle permet une cotation en période *off* (période de moins bonne mobilité, voire de blocage) et en période *on* (période de mobilité optimale, éventuellement avec des dyskinésies). Elle s'adapte aussi bien aux malades en début d'évolution qu'à ceux présentant un handicap sévère. Ses propriétés métrologiques sont globalement très bonnes (9).

Certains items sont redondants entre les activités de la vie quotidienne et la section motrice. Des formules abrégées (*voir* plus haut) ont été proposées, mais ne sont en fait que peu utilisées. La traduction française de l'UPDRS n'a jamais été validée. La passation de cette échelle nécessite un entraînement, éventuellement par l'intermédiaire d'un DVD.

UPDRS I : état mental, comportemental et thymique

L'UPDRS I évalue spécifiquement l'état mental, comportemental et thymique du parkinsonien.

Elle comporte 4 items cotés de 0 (normal) à 4 (perturbation maximale) et résulte de l'interrogatoire du patient. Sa passation est très brève, de l'ordre de 2 à 5 minutes.

Cependant, cette dimension est appréhendée de manière grossière dans l'UPDRS I, avec des items « faibles » en termes de variabilité et de consistance interne. Il est évident qu'une anomalie dans une de ces dimensions nécessite une approche clinique plus structurée et éventuellement une évaluation par d'autres échelles, en particulier concernant la cognition (*voir* chapitre 9, « Troubles cognitifs »).

Ainsi, l'item « affaiblissement intellectuel », ici synonyme de déficit mnésique, ne tient pas compte de l'ensemble des troubles cognitifs de la maladie de Parkinson. L'item 2, « trouble de la pensée », est synonyme d'hallucinations et délire, avec les symptômes plus discrets (et souvent annonciateurs) que sont les rêves éveillés et les illusions. Ces troubles peuvent être liés à la maladie sous-jacente (en cas de démence notamment) ou plus souvent aux thérapeutiques. Cet item pourrait tenir compte des troubles du sommeil (réveils fréquents, cauchemars, myoclonies nocturnes, somnolence diurne) qui sont souvent les signes précurseurs des hallucinations. L'item 3, « dépression », n'est ici qu'entrevu, et devra être développé avec des échelles spécifiques. L'item 4, « motivation/initiative », a pour intérêt d'être une image du syndrome sous-cortico-frontal, mais comporte des éléments de l'item 1 (lenteur d'idéation, altération de la pensée abstraite) et de l'item 3 (dépression).

UPDRS II : activités de la vie quotidienne

L'UPDRS II évalue spécifiquement les activités de la vie quotidienne du parkinsonien.

Elle comporte 13 items cotés de 0 (normal) à 4 (perturbation maximale) et résulte de l'interrogatoire du patient et du soignant. Elle peut être complétée en *off* ou en se repérant par exemple à l'état du malade le matin avant la première prise quotidienne de traitement (état *off*) et dans les heures qui la suivent (état *on*). L'UPDRS II reflète donc le bénéfice thérapeutique tel qu'il est jugé par le patient et son entourage. Sa passation est brève, de l'ordre de 5 à 10 minutes.

C'est une échelle ubiquitaire, utilisée dans 70 % des essais cliniques publiés. Si les fonctions intellectuelles sont normales, elle peut être utilisée comme un auto-questionnaire, ce qui représente un gain de temps non négligeable pour le praticien. Elle est très sensible au changement. Cette partie est proche d'une échelle de handicap moteur. Bien que donnant une excellente idée du handicap, elle comporte des items « physiques » redondants avec la section motrice (tremblement,

marche). Par ailleurs, elle aborde les activités de la vie quotidienne et le handicap de manière globale, mais non la qualité de vie (*voir* plus haut le paragraphe « Évaluation de la qualité de vie »). Certains items peuvent induire un biais culturel : boutonnage, manipulation des couverts. Certains items font défaut, par exemple les problèmes urinaires et sexuels.

UPDRS III : examen moteur

La section III de l'échelle UPDRS (UPDRS III ou UPDRS moteur) est la plus adaptée à l'évaluation analytique de la motricité dans la maladie de Parkinson. Il s'agit d'une échelle spécifique de cette maladie. L'UPDRS III sert surtout de mesure pour quantifier la progression de la maladie, la cotation en stades de Hoehn et Yahr n'étant pas assez précise. Son emploi est largement diffusé dans la pratique courante en consultation et en hospitalisation. De plus, elle permet de comparer les résultats d'études menées par des équipes différentes avec un intérêt particulier dans l'expérimentation de nouvelles thérapeutiques.

Cette échelle est également adaptée à l'évaluation de la dopasensibilité au moyen de tests pharmacologiques (test aigu à la lévodopa ou à l'apomorphine) avec une évaluation après la période de sevrage médicamenteux (« *worst-off* ») et au maximum de l'effet thérapeutique (« *best-on* »). On considère de manière empirique qu'une amélioration de plus de 30 % de l'UPDRS III est cliniquement significative. Elle permet ainsi d'adapter le traitement.

Plusieurs situations peuvent se présenter :

- le malade a une maladie de Parkinson débutante : l'UPDRS III permet d'évaluer l'état initial du malade. L'échelle sera ensuite évaluée régulièrement au fil des mois et des années qui suivront pour mesurer l'évolution des symptômes et adapter le traitement ;
- le malade présente un syndrome parkinsonien dont l'étiologie reste encore incertaine et l'on veut juger de sa dopasensibilité qui sera appréciée en comparant l'UPDRS III avant mise en route d'un traitement dopaminergique à l'UPDRS III plusieurs semaines ou mois plus tard ;

- le malade présentant des fluctuations motrices et des dyskinésies, qui posent des problèmes d'adaptation thérapeutique. L'UPDRS III prend ici toute sa valeur au cours du test aigu à la lévodopa. Il permet de connaître l'état basal du malade, sa réactivité à la lévodopa, en calculant le pourcentage d'amélioration à l'acmé de l'action d'une dose supraliminale de lévodopa donnée le matin à jeun. Il permet aussi de connaître le délai d'action et la durée d'action de cette dose, enfin il aide à connaître les différents types de dyskinésies (diphasiques ou de début et fin de dose, monophasiques ou de milieu de dose).

L'UPDRS III comporte 14 items cotés en 5 points : de 0 (normal) à 4 (perturbation maximale). Le concept d'évaluation « analytique » signifie que la cotation repose sur l'examen clinique. La cotation peut être effectuée en période *off* (période de moins bonne mobilité, voire de blocage) et en période *on* (période de mobilité optimale, éventuellement avec des dyskinésies). La motricité axiale aussi bien que la motricité segmentaire sont évaluées. Les signes cardinaux que sont le tremblement, l'akinésie, la rigidité mais également les troubles de la marche sont tous explorés par cette échelle.

La rigidité doit être recherchée par la mobilisation passive des articulations distales (poignets, chevilles). Lorsque cette rigidité est très modérée ou absente, on doit la sensibiliser grâce à la manœuvre de Froment. L'akinésie des membres supérieurs est mesurée soit sur un côté puis l'autre (« tapotement des doigts », « ouverture-fermeture des mains »), soit de façon simultanée sur les deux côtés en même temps (« marionnettes »), le but étant de mesurer l'akinésie sur les gestes bimanuels. L'akinésie aux membres inférieurs est en revanche mesurée à la racine des membres. Pour tous les items d'akinésie segmentaire, il est indispensable de dire au patient qu'il doit d'abord essayer de réaliser correctement le mouvement demandé puis, s'il en est capable, d'accélérer (c'est le « *wide and fast* » des Anglo-Saxons). L'item du « lever de chaise » doit réellement faire intervenir une chaise dont l'assise est rigide, à 45 cm du sol, et non un fauteuil dont l'assise beaucoup plus molle risquerait de fausser la cotation. L'item « stabilité posturale » doit faire intervenir un tirage

appuyé vers l'arrière, mais celui-ci doit impérativement être bref. Dans le cas contraire, on ne fait que tirer le patient vers l'arrière et par conséquent, cela ne teste plus les réflexes posturaux. Ce test prend toute sa valeur en cas de chute puisque le patient est prévenu qu'il va être soumis à une poussée brusque vers l'arrière et il peut donc se préparer à cette instabilité.

La passation peut se faire en 5 à 10 minutes selon l'état clinique du patient et l'entraînement de l'observateur.

Sur le plan métrologique, l'UPDRS III est parfaitement connue et validée et peut être considérée comme universelle. Elle peut être utilisée par des médecins non neurologues sous réserve d'instructions claires et d'un entraînement préliminaire. Cependant, la fiabilité de la cotation peut être améliorée par l'expérience acquise (effet de l'entraînement). Il a ainsi été démontré que la performance est meilleure chez les neurologues ayant l'habitude de cette échelle et des essais thérapeutiques dans la maladie de Parkinson [10]. Des DVD d'éducation (par exemple celle éditée par la MDS) [11] ou des cédéroms de formation (par exemple celui édité par le laboratoire Euthérapie) permettent d'améliorer et d'harmoniser les performances, par exemple dans le cadre d'un essai thérapeutique. L'UPDRS III peut être remplie parallèlement à l'examen clinique conventionnel, car elle suit assez bien la procédure classique de l'évaluation motrice. L'évaluation par un neurologue entraîné n'allonge donc pas de manière inhabituelle une consultation considérée comme normale si l'UPDRS est limitée à la cotation de cette section III.

Cependant, l'UPDRS III comporte quelques inconvénients : par exemple, elle ne peut pas être répétée à des intervalles très brefs (< 15 minutes) lorsqu'un test pharmacologique utilise par exemple des drogues de cinétique très courte. Ainsi que nous l'avons souligné plus haut, elle est cependant adaptée à l'évaluation de la dopasensibilité au moyen de tests pharmacologiques (test à la lévodopa ou apomorphine) chez un patient fluctuant. Les niveaux extrêmes de cotation de l'UPDRS sont difficiles à coter, surtout concernant la différence entre la normalité (0) et l'atteinte légère (1). L'échelle est de manière générale

moins adaptée à une maladie très légère, débutante, comportant peu de signes cliniques.

Certains items sont de notation délicate comme l'amimie faciale, la parole, le tremblement d'action, la bradykinésie corporelle totale, voire la marche. Il a ainsi déjà été souligné que la fiabilité intercotateurs est acceptable, excepté pour les items « dysarthrie » et « expression faciale ». Concernant l'akinésie, celle-ci comprend différentes composantes, à savoir l'akinésie vraie (défaut d'initiation du mouvement), la bradykinésie (lenteur d'exécution du mouvement) et l'hypokinésie (diminution d'amplitude du mouvement) : elle est le meilleur reflet de la dénervation dopaminergique et elle tient fort justement une grande place dans la section III de l'UPDRS. Cependant, l'item « bradykinésie » est difficile à évaluer et demande de l'expérience, car sa définition est très subjective. De plus, il ne distingue pas la partie haute de la partie basse du corps. Les mouvements répétitifs des membres peuvent être parasités par un tremblement ample ou des dyskinésies, d'où une surévaluation de l'akinésie. L'item « marche » est également coté de façon trop globale alors que sa sémiologie est très complexe, faisant intervenir de nombreux facteurs comme la vitesse, la longueur et la symétrie du pas, la cadence, les enrayages cinétiques, la festination, la décomposition du demi-tour.

UPDRS IV : complications du traitement dans la semaine précédant l'interrogatoire

La section IV de l'échelle UPDRS évalue les complications du traitement antiparkinsonien. Elle comporte 11 items et elle est divisée en 3 sous-sections : « dyskinésies », « fluctuations » et « autres complications ».

Elle est spécifique à la maladie de Parkinson et n'est donc en pratique utilisée que pour cette affection, tout particulièrement au stade des fluctuations. Compte tenu de sa facilité et de sa rapidité de passation, elle pourrait et devrait être plus largement employée en pratique courante. Elle serait ainsi très utile à

l'équilibration thérapeutique des malades présentant des fluctuations motrices et des mouvements involontaires.

L'UPDRS IV est une échelle purement subjective car résultant uniquement de l'interrogatoire du patient sur la situation clinique observée la semaine précédente. La notation s'effectue de 0 (normal) à 4 (perturbation maximale) ou de 0 à 1 selon les items.

La première sous-section concerne les dyskinésies de la semaine précédant l'examen : ces items évaluent leur durée, l'importance du handicap qu'elles génèrent, les douleurs qu'elles occasionnent, et la présence ou non d'une dystonie du petit matin. La deuxième sous-section concerne les fluctuations motrices (à noter que dans la version originale de l'UPDRS, le terme désormais obsolète de « fluctuations cliniques » est utilisé) : ces items évaluent la durée, le caractère prévisible ou imprévisible des fluctuations motrices tout au long du nyctémère, leur brutalité d'apparition (présence d'effets *on-off*). La troisième sous-section concerne les complications classiques des traitements dopaminergiques : complications digestives, troubles du sommeil et hypotension orthostatique.

L'UPDRS IV est une échelle facile et rapide à remplir. Cependant, son inconvénient principal réside dans le fait que les informations fournies par le patient ne sont pas validées par l'examinateur (échelle subjective). Pour que cet outil soit utile et fiable, il faut éduquer le patient et s'accorder sur la définition d'un état *on* (au mieux), de dyskinésies, et d'un état *off* (au plus mal). Il faut prendre garde en particulier que le patient ne confonde pas tremblements et dyskinésies. Enfin, le faible nombre d'items ne permet d'évaluer que grossièrement les complications du traitement. Ainsi, l'évaluation des fluctuations motrices est simplifiée, ne distinguant que deux grands groupes de fluctuations : les fluctuations prévisibles et les fluctuations imprévisibles ; le type de description des fluctuations prévisibles est l'akinésie de fin de dose, terme correspondant au « *wearing off* » des Anglo-Saxons ; le type de description des fluctuations imprévisibles est l'akinésie paradoxale. Ainsi, l'UPDRS IV peut être complétée par un carnet

de surveillance journalier qui sera remis au patient et où doivent figurer au minimum, de manière horaire (au mieux toutes les demi-heures, bien que cela soit difficilement réalisable), l'état *on* avec ou sans dyskinésies, l'état *off* et les périodes de sommeil. Dans notre expérience, la cotation d'un état intermédiaire est une source de perte d'information, car trop utilisée par le patient. Celui-ci y notera son état clinique d'heure en heure pendant plusieurs jours, avant la consultation. Cela sera particulièrement utile pour optimiser l'adaptation du traitement médicamenteux.

UPDRS V : échelle de Hoehn et Yahr

L'échelle d'évaluation la plus utilisée est l'échelle de Hoehn et Yahr [12], dont le but princeps était d'étudier l'histoire naturelle de la maladie. Elle a par la suite été incorporée dans l'échelle UPDRS dont elle constitue la section V. Son objectif est de déterminer le stade évolutif de la maladie.

Il s'agit d'une échelle globale qui comprend 5 stades de handicap allant de 0 (normal) à 5 (patient grabataire). Elle met l'accent sur deux critères essentiels de la maladie de Parkinson : un critère diagnostique – l'unilatéralité – et un critère évolutif – l'apparition de l'instabilité posturale. Elle est établie à l'examen clinique, qui permet de répondre avec certitude à la question portant sur l'instabilité posturale.

Elle permet une évaluation globale, peu sensible, ne pouvant pas être utilisée seule pour le suivi d'un traitement antiparkinsonien (les patients étant rarement améliorés au point de passer d'un stade à un autre), mais utile pour le classement de patients inclus dans un essai thérapeutique. Cette échelle a été rendue plus sensible par l'adjonction de deux stades intermédiaires (1,5 et 2,5). Ses qualités métrologiques sont bonnes et les analyses factorielles montrent qu'elle est bien corrélée aux items de l'UPDRS moteur (section III) liés à la mobilité des extrémités, à la posture et à la marche, à la rigidité et à la bradykinésie corporelle globale.

UPDRS VI : échelle de Schwab et England

L'échelle d'activités quotidiennes de Schwab et England [5] correspond à la simplification d'une échelle établie en 1956 à l'époque des premières thalamotomies. Elle a été intégrée à l'échelle multidimensionnelle UPDRS en 1987, sous la dénomination UPDRS partie VI.

Cette échelle de qualité de vie spécifique de la maladie de Parkinson apprécie surtout le niveau de dépendance d'un patient à son environnement. En effet, elle apprécie globalement le degré d'autonomie et, en dehors de la lenteur, n'évalue que la possibilité d'effectuer des activités. Elle reste néanmoins très utilisée. C'est une échelle en 11 points, cotée de 0 % (perturbation maximale, c'est-à-dire état végétatif) à 100 % (normal, c'est-à-dire autonomie totale). Elle résulte de l'interrogatoire du patient et du soignant.

Cette échelle a l'avantage de bien être corrélée à l'UPDRS II. Elle est très rapide à faire passer et, qui plus est, est spécifique de la maladie de Parkinson. Cependant, elle est peu discriminante et ne tient compte que de l'akinésie. Elle permet ainsi de définir des grands groupes de patients (utilité en recherche clinique), mais n'a que peu d'intérêt dans le suivi individuel.

MDS-UPDRS : la nouvelle UPDRS

En raison des limites de l'UPDRS évoquées plus haut, une version actualisée de l'UPDRS, la MDS-UPDRS, a récemment été proposée [13].

Vingt-trois experts internationaux reconnus dans la maladie de Parkinson et coordonnés par C. Goetz avaient pour but d'améliorer l'échelle sur le plan des niveaux de cotation, sur la meilleure prise en compte des aspects non moteurs de la maladie, sur de meilleurs *guidelines* et sur une définition plus claire des options de cotation pour chaque item.

Ainsi, la MDS-UPDRS comporte désormais 4 sections :

1. Aspects non moteurs dans la vie quotidienne.

1A : concerne les aspects non moteurs « comportementaux », évalués par le neurologue

avec toutes les informations pertinentes provenant des patients et des aidants.

1B : concerne les activités « non motrices », évaluées par le patient avec ou sans l'aidant, mais indépendamment du neurologue. Cette partie peut néanmoins être revue par le neurologue pour s'assurer que toutes les questions ont une réponse claire. Celui-ci peut également aider en expliquant toute ambiguïté éventuellement perçue.

2. Aspects moteurs dans la vie quotidienne : cette partie se présente comme un auto-questionnaire, de la même manière que la partie 1B, mais peut être revue par l'investigateur pour s'assurer qu'elle a été remplie de façon complète et claire.

On notera que les versions officielles des parties 1A, 1B et II de la MDS-UPDRS n'ont pas d'évaluation séparée en condition *on* et *off* comme c'était le cas dans l'ancienne version. Cependant, en fonction des impératifs cliniques ou dans le cadre de la recherche, les mêmes questions peuvent être utilisées séparément pour évaluer le patient en condition *on* et *off*.

3. Examen moteur : concerne l'évaluation motrice objective des symptômes moteurs parkinsoniens à compléter par l'examineur selon des instructions bien précises.

4. Complications motrices du traitement.

Ainsi, les aspects non moteurs de la maladie ont sensiblement été développés dans la partie 1, avec notamment l'introduction de nouveaux items sur l'anxiété, l'apathie, le sommeil, les troubles du comportement hyperdopaminergiques et la dysautonomie. Dans la partie 3, dans laquelle l'item « tremblement postural/d'action » a été divisé en deux, l'un cotant spécifiquement le tremblement postural et l'autre le tremblement d'action. De même, l'item « tremblement de repos » a été divisé en deux items distincts, l'un sur l'amplitude du tremblement de diverses parties du corps (extrémités des membres et menton) et l'autre sur l'intensité du tremblement.

Tous les items sont désormais cotés de 0 à 4 et sont clairement définis : 1 = discret, 2 = léger, 3 = modéré, 4 = sévère. L'UPDRS originale utilisait en effet une cotation de 0 = normal à 4 = marqué. La cotation 1 = léger de l'UPDRS est désormais divisée en deux choix dans la MDS-UPDRS :

1 devient très léger (*light*) et 2 devient léger (*mild*). Par ailleurs, les items 3 et 4 de l'UPDRS sont désormais regroupés en une seule cotation 4, sévère. Les réponses oui/non de la partie IV de l'UPDRS originale ont été revues en cotation 0 à 4. Les raisons de ce changement de cotation sont les suivantes : les essais cliniques actuels s'intéressent majoritairement au stade précoce de la MPI et les changements entre normal, très léger et léger sont importants à documenter. De plus, cette nouvelle cotation permet de mieux évaluer le retentissement de la gêne fonctionnelle sur les activités de la vie quotidienne. Par ailleurs, pour chaque domaine de l'échelle, un appendice indique d'autres échelles qui peuvent compléter la MDS-UPDRS.

Les qualités métrologiques de cette échelle ont récemment été étudiées sur une population de 877 patients de langue anglaise [14]. Elles sont très bonnes, fortement corrélées à l'UPDRS originale, et après validation dans les différentes langues, nul doute que la MDS-UPDRS sera la nouvelle référence des échelles multidimensionnelles pour évaluer la maladie de Parkinson. Pour l'heure, l'échelle a été traduite en français et validée mais sa publication reste à finaliser (www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/MDS-UPDRS-Rating-Scales/MDS_UPDRS_French_Official_Working_Document.pdf).

Évaluation des fluctuations motrices et des dyskinésies

L'échelle du King's College Hospital (*voir* le paragraphe « Évaluation multidimensionnelle »), la partie 2 de la SPES (*voir* le paragraphe « UPDRS »), l'UPDRS (partie IVA : dyskinésies ; partie IVB : fluctuations) et l'échelle de Larsen évaluent à la fois les fluctuations et les dyskinésies [15].

Cependant, parmi ces échelles, seule l'UPDRS IV est réellement intéressante. En revanche, la plupart des autres échelles ont pour but essentiel d'évaluer uniquement les dyskinésies. L'évaluation propre des DIL tient compte de deux paramètres : leur intensité (amplitude et vitesse du mouvement, répercussion sur la motricité volontaire et les activités journalières), et leur durée en heures dans la jour-

née. Plusieurs échelles sont disponibles, divisées en échelles objectives (examen clinique des dyskinésies) et en échelles subjectives (perception subjective des dyskinésies basée sur l'interrogatoire du patient). L'échelle subjective spécifique la plus courante est l'UPDRS IV, que nous avons déjà évoquée plus haut. Récemment, une Task Force de la Movement Disorders Society a proposé des recommandations à partir de l'évaluation de 8 échelles utilisées ou validées dans la maladie de Parkinson [16] : l'Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), la partie IV de l'échelle UPDRS, l'échelle de cotation des dyskinésies d'Obeso, la Rush Dyskinesia Rating Scale de Goetz (RDRS), la Clinical Dyskinesia Rating Scale (CDRS), l'échelle de cotation des dyskinésies dans la vie quotidienne de Lang et Fahn (la Parkinson Disease Dyskinesia Scale [PDYS26]) et l'Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS). Seules deux échelles, en l'occurrence l'AIMS et l'échelle de Goetz, remplissent les critères pouvant conduire à une recommandation. Cependant, les deux échelles les plus récentes que sont la PDYS26 et l'UDysRS ont d'excellentes propriétés métrologiques, et la Task Force stipule que si elles étaient utilisées au-delà des équipes qui les ont proposées, elles passeraient probablement du stade d'« échelle suggérée » au stade d'« échelle recommandée » [16]. Depuis lors, quatre ans se sont écoulés et à l'évidence, l'UDysRS a été utilisée dans plusieurs études, ce qui en fait une échelle qui peut désormais raisonnablement être « recommandée ».

Abnormal Involuntary Movement Scale

L'AIMS, initialement conçue pour coter le syndrome tardif aux neuroleptiques, consiste en l'évaluation des dyskinésies par un examinateur à partir de 10 items cotés sur une échelle en 5 points. Les items 1 à 4 cotent la présence et la sévérité des dyskinésies faciales et buccales, les items 5 et 6 concernent les membres, l'item 7 le tronc. Les trois derniers items cotent respectivement la sévérité globale, le handicap et l'anosognosie des dyskinésies. Le score maximal est de 40. Il s'agit d'une échelle permettant d'avoir une idée assez précise de la topographie des dyskinésies, elle est rapide et facile de passation, sensible au changement, ce qui permet de la répéter à loisir.

Cependant, bien qu'elle soit recommandée, ses insuffisances métrologiques – d'autant plus qu'elle n'a pas été créée pour évaluer la maladie de Parkinson – et le nombre important de variantes incitent à la prudence lors de son utilisation.

C'est ainsi qu'elle est progressivement tombée en désuétude, notamment depuis l'avènement d'échelles telles que la RDRS, et surtout l'UDysRS.

Rush Dyskinesia Rating Scale ou échelle de Goetz

La Rush Dyskinesia Rating Scale (RDRS) est une échelle spécifique de cotation des DIL dans la maladie de Parkinson [17].

La RDRS cote la sévérité des DIL en se basant sur les perturbations de la motricité lors de la réalisation de certaines activités de la vie quotidienne. Trois activités sont évaluées : la marche, enfiler une blouse et la boutonner, prendre une tasse vide posée sur une table et la porter aux lèvres. L'échelle s'attache à coter uniquement les DIL les plus sévères observées lors de la réalisation de chacune de ces trois tâches, de 0 (pas de DIL) à 4 (DIL violentes, incompatibles avec la réalisation complète de la tâche motrice). Ainsi, si l'on observe par exemple des mouvements choréiques discrets au niveau de la main et sévères au niveau du cou, on ne prendra en compte que les mouvements choréiques du cou. La cotation est donc uniquement basée sur l'examen objectif des DIL, sans s'occuper de la perception subjective du patient. En plus de la cotation de l'intensité des DIL, leur phénoménologie est répertoriée (dystonie, chorée, autres types de DIL). Enfin, le type de DIL le plus sévère est identifié. En revanche, elle ne prend pas en compte la distribution anatomique précise des DIL.

Le temps de passation n'est que de 5 minutes environ (contrairement aux autres échelles), autorisant, si nécessaire, la réalisation de plusieurs cotations au cours d'une même consultation, avec des implications thérapeutiques évidentes. Un apprentissage est souhaitable mais pas indispensable, car la cotation ne pose pas de problème particulier.

Si aucune échelle de dyskinésies n'a l'agrément de tous, la RDRS est actuellement la plus communément admise même si elle tend progressivement à être supplantée par l'UDysRS. Ses qualités métrologiques sont bonnes et elle a l'avantage de tenir compte des conséquences fonctionnelles au travers de tâches motrices fréquemment réalisées dans la vie quotidienne.

Si la cotation est uniquement basée sur un examen objectif, sans préjuger de la perception subjective des dyskinésies, il est cependant souhaitable, dans un but d'équilibration thérapeutique, d'avoir une idée de l'historique des DIL : c'est là une des principales faiblesses de la RDRS, à laquelle pallie l'UDysRS.

En conclusion, l'échelle modifiée de Goetz est globalement très satisfaisante pour la cotation des DIL. Malgré quelques imperfections, elle devrait être plus largement utilisée en pratique quotidienne afin d'aider à optimiser le traitement des parkinsoniens fluctuants.

Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS)

L'UDysRS est une nouvelle échelle développée spécifiquement afin d'évaluer les dyskinésies dans la maladie de Parkinson. Elle mélange des items sous forme d'auto-questionnaire (patient et/ou soignant) et des items nécessitant un examen clinique objectif. L'échelle comporte ainsi 2 sections (« historique » et « objectif »), elles-mêmes divisées en 2 parties comportant plusieurs items cotés selon une échelle de Likert en 5 points (0, normal ; 4, sévère). Le score total varie ainsi de 0 à 104.

Partie I : historique (au cours de la semaine qui vient de s'écouler) de la gêne induite par les DIL de pic de dose (11 items, score maximum = 44).

Partie II : historique de la gêne induite par la dystonie du *off* (4 items, score maximum = 16).

Partie III : évaluation objective de la sévérité des DIL, phénoménologie (chorée ou dystonie), distribution anatomique, à travers 4 tâches, à savoir communiquer, boire à une tasse, s'habiller, marcher (7 items, score maximum = 28).

Partie IV : évaluation du handicap généré par les 4 tâches de la partie III (4 items, score maximum = 16).

L'échelle inclut des instructions spécifiques ainsi qu'une vidéo d'apprentissage afin de faciliter la passation et d'harmoniser la cotation. Les propriétés métrologiques de l'échelle sont excellentes et elle a été traduite et validée en français mais sa publication reste à finaliser.

Il s'agit ainsi d'une échelle très complète, regroupant finalement tous les avantages des autres échelles et palliant leurs inconvénients : perception subjective du patient, évaluation objective de la sévérité et du handicap, évaluation fine de la phénoménologie et de la topographie des DIL au cours des phases *off* et *on*, qui plus est lors de tâches de la vie quotidienne.

Nul doute que cette échelle est promise à un bel avenir dans le domaine de la recherche clinique, alors qu'en pratique quotidienne, la RDRS garde tout son intérêt.

Évaluation des symptômes et signes non moteurs

La maladie de Parkinson est longtemps restée une maladie de la motricité, avant que, plus récemment, on ne prenne progressivement conscience qu'il s'agit en réalité d'une maladie systémique s'exprimant également par des signes non moteurs : troubles cognitifs, troubles psycho-comportementaux, dysautonomie, etc.

Deux échelles d'évaluation globale des signes non moteurs que sont le Non-Motor Symptoms Questionnaire for Parkinson Disease (PD NMSQuest) et la Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson Disease (NMSS) sont actuellement les plus intéressantes, bien qu'elles ne soient pas encore validées en français [18]. N'oublions pas non plus la partie I de la MDS-UPDRS qui s'intéresse désormais spécifiquement aux signes non moteurs.

PD NMSQuest

Il s'agit de la première échelle s'intéressant de manière globale aux signes non moteurs à avoir

été validée. C'est un auto-questionnaire conçu à la base non pour évaluer l'impact d'un traitement, mais comme outil de dépistage des signes non moteurs pour aider le neurologue en pratique quotidienne, ce d'autant que sa passation est rapide et aisée. Les 30 items sont cotés en « oui/non » et évaluent 10 domaines non moteurs : gastro-intestinal, urinaire, activité sexuelle, cardiovasculaire, apathie/attention/mémoire, hallucinations, dépression/anxiété/anhédonie, sommeil/fatigue, douleur, divers. Ses qualités métrologiques sont bonnes bien qu'incomplètes (la consistance interne et la fiabilité inter- et intracotateurs n'ont pas été étudiées) et elle est corrélée au stade de Hoehn et Yahr, et plus globalement à l'évolution de la maladie de façon satisfaisante.

NMSS

Cette échelle a été développée pour quantifier les signes non moteurs par un hétéro-cotateur. Elle comprend 30 items qui évaluent 9 domaines : cardiovasculaire, sommeil/fatigue, humeur/cognition, problèmes perceptuels/hallucinations, attention/mémoire, gastro-intestinal, urinaire, activité sexuelle, divers. Chacun des items est coté en multipliant un score de sévérité (de 0 à 3) par un score de fréquence (de 0 à 4). Ainsi, l'échelle peut prendre en compte des signes inhabituels (exemple : hallucinations) mais très gênants, et inversement (exemple : fatigue). Ses qualités métrologiques sont bonnes (exceptée la consis-

tance interne pour les troubles gastro-intestinaux) bien qu'incomplètes, et elle est modérément corrélée au stade de Hoehn et Yahr et à l'UPDRS III. Sa passation, bien que facile, nécessite un peu plus d'entraînement que celle du PD NMSQuest. La NMSS tend à supplanter cette dernière en recherche clinique.

Actuellement, il est de plus en plus difficilement concevable de se passer d'échelles et de questionnaires d'évaluation de la maladie de Parkinson : en effet, alors que l'évaluation clinique « classique » reste largement entachée de subjectivité, ceux-ci apportent, par leurs aspects non seulement quantitatifs mais également qualitatifs, une dimension objective indispensable à la prise en charge optimale des patients. Qui plus est, la facilité de passation des hétéro-questionnaires (avec un peu d'entraînement) et le développement de nombreux auto-questionnaires rendent caduque la réputation de perte de temps qui leur était jusqu'alors attribuée.

Enfin, à l'heure où l'optimisation de la prise en charge de cette pathologie nécessite de plus en plus une intervention multidisciplinaire et de multiples intervenants, les échelles et questionnaires permettent aux différents métiers de parler le même langage.

Références

- [1] Patrick D, Deyo R. Generic and disease specific measures in accessing health status and quality of life. *Med Care* 1989; 27(Suppl) : 217–32.
- [2] Martinez-Martin P, Jeukens-Visser M, Lyons KE, Rodriguez-Blazquez C, Selai C, Siderowf A, et al. Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease : Critique and recommendations. *Mov Disord* nov 2011; 26(13) : 2371–80.
- [3] Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R. PDQ-39 : A review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. *J Neurol* 1998; 245(Suppl. 1) : 10–4.
- [4] Jenkinson C, Wright L, Coulter A. Quality of Life Measurement in Health Care. A Review of Measures and Population Norms for the UK SF-36 Health Services Research Unit. Oxford : Oxford University; 1993.
- [5] Schwab RS, England AC. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In : Gilligham FJ, Donaldson IML, editors. Third Symposium on Parkinson's Disease. Édimbourg : Livingstone; 1969. p. 152–7.
- [6] Jenkinson C, Peto V, Fitzpatrick R, et al. Self-reported functioning and well-being in patients with Parkinson's disease : Comparison of the Short-Form Health Survey (SF-36) and the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). *Age Ageing* 1995; 24 : 505–9.
- [7] Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V. Health-related quality-of-life measurement in patients with Parkinson's disease. *Pharmacoeconomics* 1999; 15 : 157–65.
- [8] Fahn S, Elton RL. The UPDRS Development Committee. «Unified Parkinson's disease rating scale». In : Fahn S, Marsden CD, Calne DB, editors. Recent Developments in Parkinson's Disease, vol. 2. Macmillan Health Care Information : Florham Park NJ; 1987. p. 153–63.
- [9] Martinez-Martin P, Gil-Nagel A, Gracia LM, et al. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. *Mov Disord* 1994; 9 : 76–83.
- [10] Chrysostome V, Sourgen C, Mougin P, ANLF. Les neurologues libéraux et l'évaluation motrice de la maladie de Parkinson par l'UPDRS-III. *Rev neurol* 1999; 155(Suppl. 1) : 1S32.
- [11] Goetz CG, Stebbins GT, Chmura TA, et al. Teaching tape for the motor section of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Mov Disord* 1995; 10 : 263–6.
- [12] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism : onset progression and mortality. *Neurology* 1967; 17 : 427–42.
- [13] Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) : Status and recommendations. *Mov Disord* juil 2003; 18(7) : 738–50.
- [14] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR. Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. «Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) : Scale presentation and clinimetric testing results». *Mov Disord* 2008; 23(15) : 2129–70.
- [15] Krystkowiak P. Evaluation scales for Parkinson's disease. *Rev neurol* 2000; 156(Suppl. 2 Pt 2) : 52–62.
- [16] Colosimo C, Martinez-Martin P, Fabbrini G, et al. Task force report on scales to assess dyskinesia in Parkinson's disease : Critique and recommendations. *Mov Disord* 2010; 25(9) : 1131–42.
- [17] Krystkowiak P, Defebvre L. Rush Dyskinesia Scale or Goetz scale. *Rev neurol* 2002; 158(5 Pt 1) : 622–4.
- [18] Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease : Sialorrhea, dysphagia, and constipation : Critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24(5) : 635–46.

Annexe 1

Échelle d'évaluation unifiée pour la maladie de Parkinson (UPDRS)

I. État mental, comportemental et thymique

1. Affaiblissement intellectuel

0 = absent.

1 = léger. Manque de mémoire habituel avec souvenir partiel des événements, sans autre difficulté.

2 = perte mnésique modérée, désorientation et difficultés modérées de faire face à des problèmes complexes. Atteinte légère mais indiscutable des 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 avec uniquement préservation de sa propre orientation. Incapacité de porter des jugements et de résoudre des problèmes, demande d'aide pour les soins personnels, ne peut plus être laissé seul.

2. Troubles de la pensée (en rapport avec la démence ou une intoxication médicamenteuse)

0 = aucun.

1 = rêves animés.

2 = hallucinations bénignes critiquées.

3 = hallucinations occasionnelles ou fréquentes ou idées délirantes non critiquées, pouvant gêner les activités quotidiennes.

4 = hallucinations continuelles, idées délirantes ou psychose expansive, incapacité de prendre soin de soi.

3. Dépression

0 = absente.

1 = périodes de tristesse ou sentiment de culpabilité excessif ne persistant pas plusieurs jours ou semaines.

2 = dépression durable (une semaine ou plus).

3 = dépression durable avec symptômes végétatifs (insomnie, anorexie, perte de poids, perte d'intérêt).

4 = dépression durable avec troubles végétatifs, pensées ou intentions suicidaires.

4. Motivation – initiative

0 = normale.

1 = moins franche que d'habitude, plus passif.

2 = perte d'initiative et 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. Activités dans la vie quotidienne (à déterminer en période *on* et en période *off*)

5. Parole

0 = normale.

1 = légèrement perturbée, pas de difficultés à être compris.

2 = modérément perturbée. On doit lui demander occasionnellement de répéter.

3 = gravement perturbée. On doit lui demander fréquemment de répéter.

4 = incompréhensible la plupart du temps.

6. Salivation

0 = normale.

1 = légère, mais excès habituel de salive dans la bouche, peut baver la nuit.

2 = hypersialorrhée modérée, peut baver un peu.

3 = hypersialorrhée nette avec un peu de bave.

4 = écoulement habituel de bave nécessitant en permanence un mouchoir.

7. Déglutition

0 = normale.

1 = s'étrangle rarement.

- 2 = s'étrangle occasionnellement.
- 3 = nécessite une alimentation semi-liquide.
- 4 = nécessite une alimentation par sonde gastrique ou une gastrectomie.

8. Écriture

- 0 = normale.
- 1 = légèrement ralentie ou micrographique.
- 2 = nettement ralentie ou micrographique, tous les mots sont lisibles.
- 3 = gravement perturbée, tous les mots ne sont pas lisibles.
- 4 = la majorité des mots est illisible.

9. S'alimenter et manipuler les couverts

- 0 = normal.
- 1 = un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé.
- 2 = peut se débrouiller seul pour la plupart des aliments mais lent et maladroit.
- 3 = a besoin d'une aide pour les repas mais peut encore s'alimenter lentement.
- 4 = on doit lui donner à manger.

10. Habillage

- 0 = normal.
- 1 = un peu lent mais ne doit pas être aidé.
- 2 = aide occasionnelle pour boutonner ou enfiler une manche.
- 3 = a besoin d'être très aidé mais peut faire seul certaines choses.
- 4 = totalement dépendant.

11. Hygiène

- 0 = normale.
- 1 = un peu lent mais n'a pas besoin d'aide.
- 2 = nécessite une aide pour la douche ou le bain, très lent dans les soins hygiéniques.
- 3 = nécessite une aide pour se laver, se brosser les dents, se coiffer, se baigner.
- 4 = sonde urinaire ou autres aides mécaniques.

12. Se retourner dans le lit, arranger draps et couvertures

- 0 = normal.
- 1 = un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé.
- 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 à arranger les draps seul.
- 4 = dépendant.

13. Chute non liée au piétinement

- 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

- 0 = aucun.
- 1 = rare, peut avoir une hésitation au départ.
- 2 = piétinement occasionnel lors de la marche.
- 3 = piétinement fréquent entraînant occasionnellement des chutes.
- 4 = chutes fréquentes dues au piétinement.

15. Marche

- 0 = normale.
- 1 = difficultés légères, peut balancer les bras, traîne les pieds.
- 2 = difficultés modérées mais ne demande que peu ou pas d'aide.
- 3 = difficultés importantes nécessitant une aide.
- 4 = ne peut marcher du tout même avec aide.

16. Tremblement

- 0 = absent.
- 1 = léger et rarement présent.
- 2 = modéré, gênant le patient.
- 3 = important gênant certaines activités.
- 4 = marqué, gênant la plupart des activités.

17. Troubles subjectifs sensitifs liés au parkinsonisme

- 0 = aucun.
- 1 = occasionnellement, engourdissement, picotements, douleurs légères.
- 2 = engourdissement, picotements, douleurs fréquentes, pas gênant.
- 3 = sensations douloureuses fréquentes.
- 4 = douleurs très vives.

III. Examen moteur

18. Parole

- 0 = normale.

Annexe 1 Suite

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

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

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

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)

0 = absent.

1 = minime 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.

23. Tapotement des doigts (le malade fait les mouvements rapides et de large amplitude du pouce sur l'index)

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. Hésitation fréquente au démarrage du mouvement.

4 = peut à peine effectuer le mouvement.

24. Mouvements des mains (le malade ouvre et ferme rapidement 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, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement.

4 = peut à peine effectuer la tâche.

25. Mouvements alternatifs rapides (mouvements de pronosupination des mains verticalement ou 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, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement.

4 = peut à peine effectuer la tâche.

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) (en position assise)

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, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement.

4 = peut à peine effectuer la tâche.

27. Se lever d'une chaise (le patient essaye de se lever d'une chaise à dos droit en bois ou en métal, les bras pliés devant 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 doit essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide.

4 = incapable de se lever sans aide.

28. Posture

0 = normalement droite.

1 = pas tout à fait droite, posture légèrement fléchie; cette attitude peut être normale pour une personne plus âgée.

2 = posture modérément fléchie, nettement anormale : peut être légèrement penché d'un côté.

3 = Flexion sévèrement fléchie avec cyphose : peut être modérément penché d'un côté.

4 = Flexion marquée avec posture très anormale.

29. Stabilité posturale (réponse à un déplacement postérieur 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 = rétroimpulsion mais l'équilibre est rétabli 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.

30. Démarche

1 = Marche lentement, peut traîner les pieds et faire de petits pas, mais sans *festination* ni propulsion.

2 = marche avec difficultés, mais nécessite peu ou pas d'aide; peut avoir un peu de *festination*, des 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.

31. Bradykinésie corporelle ou hypokinésie (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 certaines personnes. 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. Dyskinésies

32. Durée : durant quelle proportion de la journée, les dyskinésies sont-elles présentes ? (Information tenue par l'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 les dyskinésies ?

0 = aucune.

1 = légère.

2 = modérée.

3 = sévère.

4 = complète.

Annexe 1

Suite

34. Douleur : les dyskinésies entraînent-elles des douleurs ?

- 0 = aucune.
- 1 = légère.
- 2 = modérée.
- 3 = sévère.
- 4 = complète.

35. Présence d'une dystonie matinale précoce (information obtenue à l'interrogatoire)

- 0 = oui.
- 1 = non.

B. Fluctuations cliniques

36. Y a-t-il des périodes *off* dont on peut prédire le moment après une prise médicamenteuse ?

- 0 = oui.
- 1 = non.

37. Y a-t-il des périodes *off* dont on ne peut pas prédire le moment après une prise médicamenteuse ?

- 0 = oui.
- 1 = non.

38. Est-ce que certaines des périodes *off* viennent soudainement, c'est-à-dire en quelques secondes ?

- 0 = oui.
- 1 = non.

39. Quelle est la proportion de la journée durant laquelle le patient est en situation *off* ?

- 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 ?

- 0 = oui.
- 1 = non.

41. Le patient a-t-il des troubles du sommeil (insomnie, hypersomnolence) ?

- 0 = oui.
- 1 = non.

42. Le patient a-t-il une hypotension orthostatique symptomatique ?

- 0 = oui.
- 1 = non.

V. Stade de Hoehn et Yahr

Elle évalue la sévérité globale du syndrome parkinsonien selon cinq stades :

- Stade 1 = maladie unilatérale.
- Stade 1,5 = maladie unilatérale avec atteinte axiale.
- Stade 2 = maladie bilatérale sans trouble de l'équilibre.
- Stade 2,5 = maladie bilatérale légère avec retentissement lors du test de la poussée.
- Stade 3 = maladie bilatérale légère à modérée, certaine instabilité posturale, physiquement autonome.
- Stade 4 = handicap sévère, toujours capable de marcher ou de se tenir debout sans aide.
- Stade 5 = malade en chaise roulante ou alité, n'est plus autonome.

VI. L'échelle de Schwab et England

Elle apprécie globalement le degré d'autonomie du patient :

- 100 % : totalement indépendant ;
- 90 % : indépendant mais plus lent ;
- 80 % : indépendant mais conscient de sa lenteur ;
- 70 % : pas tout à fait indépendant, trois à quatre fois plus lent ;
- 60 % : partiellement dépendant ;
- 50 % : aidé dans 50 % des activités ;
- 40 % : très dépendant ;
- 30 % : peu d'activités effectuées seul ;
- 20 % : ne fait rien seul, aide légèrement ;
- 10 % : alité, totalement dépendant ;
- 0 % : alité, troubles végétatifs.

Annexe 2

Échelles PDQ-39 et PDQ-8

PDQ-39

À cause de votre maladie de Parkinson, combien de fois avez-vous vécu l'une des quelconques situations suivantes au cours du mois précédent? Veuillez cocher une case pour chaque réponse.

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours ou totalement incapable
1. Avez-vous eu des difficultés dans la pratique de vos loisirs?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Avez-vous eu des difficultés à vous occuper de votre maison, par exemple : bricolage, ménage, cuisine?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Avez-vous eu des difficultés à porter vos sacs de provisions?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Avez-vous eu des problèmes pour faire 1 km à pied?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Avez-vous eu des problèmes pour faire 100 m à pied?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Avez-vous eu des problèmes à vous déplacer chez vous aussi aisément que vous l'auriez souhaité?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Avez-vous eu des problèmes à vous déplacer dans les lieux publics?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Avez-vous eu besoin de quelqu'un pour vous accompagner lors de vos sorties?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Avez-vous eu peur ou vous êtes-vous senti(e) inquiet(e) à l'idée de tomber en public?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Avez-vous été confiné(e) chez vous plus que vous ne l'auriez souhaité?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Avez-vous eu des difficultés pour vous laver?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Avez-vous eu des difficultés pour vous habiller?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Avez-vous eu des problèmes pour boutonner vos vêtements ou lacer vos chaussures?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(Suite)

Annexe 2

Suite

- | | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 14. Avez-vous eu des problèmes pour écrire lisiblement ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. Avez-vous eu des difficultés pour couper la nourriture ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. Avez-vous eu des difficultés pour tenir un verre sans le renverser ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. Vous êtes vous senti(e) déprimé(e) ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. Vous êtes vous senti(e) isolé(e), seul(e) ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19. Vous êtes vous senti(e) au bord des larmes ou avez-vous pleuré ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20. Avez-vous ressenti de la colère ou de l'amertume ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21. Vous êtes vous senti(e) anxieux(se) ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22. Vous êtes vous senti(e) inquiet(e) pour votre avenir ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23. Avez-vous ressenti le besoin de dissimuler aux autres votre maladie ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 24. Avez-vous évité des situations où vous deviez manger ou boire en public ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25. Vous êtes vous senti(e) gêné(e) en public à cause de votre maladie de Parkinson ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26. Vous êtes vous senti(e) inquiet(e) des réactions des autres à votre égard ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27. Avez-vous eu des problèmes dans vos relations avec vos proches ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 28. Avez-vous manqué du soutien dont vous aviez besoin de la part de votre époux(se) ou conjoint(e) ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 29. Avez-vous manqué du soutien dont vous aviez besoin de la part de votre famille ou de vos amis proches ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 30. Vous êtes vous endormi(e) dans la journée de façon inattendue ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

31. Avez-vous eu des problèmes de concentration, par exemple en lisant ou en regardant la télévision?
32. Avez-vous senti que votre mémoire était mauvaise?
33. Avez-vous eu de mauvais rêves ou des hallucinations?
34. Avez-vous eu des difficultés pour parler?
35. Vous êtes vous senti(e) incapable de communiquer normalement avec les autres?
36. Vous êtes vous senti(e) ignoré(e) par les autres?
37. Avez-vous eu des crampes ou des spasmes musculaires douloureux?
38. Avez-vous eu mal ou des douleurs dans les articulations ou dans le corps?
39. Avez-vous eu la sensation désagréable de chaud ou de froid?

Mobilité : questions 1 à 10; **Activités de la vie quotidienne** : questions 11 à 16; **Bien-être affectif** : questions 17 à 22; **Gêne psychologique** : questions 23 à 26; **Soutien social** : questions 27 à 29; **Troubles cognitifs** : questions 30 à 33; **Communications** : questions 34 à 36; **Inconfort physique** : questions 37 à 39.

PDQ 8

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
Mobilité : avez-vous des difficultés à vous déplacer dans les lieux publics?	0	1	2	3	4
Activités de la vie quotidienne : avez-vous eu des difficultés à vous habiller?	0	1	2	3	4
Bien-être affectif : vous êtes-vous senti(e) déprimé(e)?	0	1	2	3	4
Gêne psychologique : vous êtes-vous senti(e) gêné(e) en public à cause de votre maladie de Parkinson?	0	1	2	3	4
Soutien social : avez-vous manqué du soutien dont vous aviez besoin de la part de votre famille ou de vos amis proches?	0	1	2	3	4
Troubles cognitifs : avez-vous eu des problèmes de concentration, par exemple en lisant ou en regardant la télévision?	0	1	2	3	4
Communication : vous êtes-vous senti(e) incapable de communiquer normalement avec les autres?	0	1	2	3	4
Inconfort physique : avez-vous eu des crampes ou des spasmes musculaires douloureux?	0	1	2	3	4

Annexe 3

Échelle de Goetz

Instructions

1. Regarder successivement le patient marcher, boire un verre d'eau, puis enfiler et boutonner un manteau.
2. Coter la sévérité des dyskinésies. Celles-ci peuvent se traduire par des mouvements choréiques, une dystonie ou d'autres mouvements anormaux involontaires, seuls ou combinés les uns aux autres. Ne coter que les dyskinésies les plus sévères.
3. Cocher quel type de dyskinésie est présent (plus d'une réponse possible).
4. Cocher le type de dyskinésie responsable de la plus grande gêne lors de la réalisation des trois tâches (une seule réponse est autorisée).

Sévérité des DIL
les plus sévères

Type de dyskinésie
(plusieurs réponses possibles)

Dyskinésies
les plus gênantes

Chorée Dystonie Autres
(C) (D)

C D Autres

Code de cotation de la sévérité des dyskinésies

0 : pas de dyskinésies; **1** : sévérité minimale, pas de perturbation des actes moteurs volontaires; **2** : les dyskinésies peuvent gêner les mouvements volontaires mais le patient parvient normalement à réaliser la plupart des actes moteurs; **3** : les dyskinésies induisent des perturbations sévères des mouvements volontaires et les activités de la vie quotidienne sont grandement limitées; **4** : dyskinésies violentes, incompatibles avec la réalisation d'une tâche motrice normale.

Chapitre 12

Imagerie cérébrale

Stéphane Thobois, Emmanuel Broussolle

Université Claude Bernard Lyon I ; Faculté de Médecine Lyon Sud-Charles Mérieux ; Hospices Civils de Lyon, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Service de Neurologie C, Lyon ; CNRS, Centre de Neurosciences Cognitives, UMR 5229, Bron.

Abréviations : IRM : imagerie par résonance magnétique; TESP : tomographie par émission monophotonique; TEP : tomographie par émission de positons; AMS : atrophie multisystématisée; DCB : dégénérescence cortico-basale; PSP : paralysie supranucléaire progressive; DWI : IRM de diffusion; IBZM : 123I-iodobenzamide; FDG : fluoro-desoxy-glucose.

Introduction

L'imagerie cérébrale occupe une place de choix dans la prise en charge des syndromes parkinsoniens, principalement pour distinguer maladie de Parkinson et autres syndromes parkinsoniens. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) apporte une analyse morphologique. Les techniques d'imagerie fonctionnelle comprennent la tomographie par émission de positons (TEP), la tomographie par émission de simples photons (TESP) et l'IRM fonctionnelle (IRMf). La TEP et la TESP nécessitent l'injection de divers traceurs ou ligands marqués par un isotope radioactif émetteur soit de positons (TEP), soit de simples photons (TESP). Seule la TESP est accessible en pratique pour le clinicien. Nous présentons dans ce chapitre les apports essentiels, dans la pratique quotidienne, de l'imagerie dans le cadre de la maladie de Parkinson et de ses principaux diagnostics différentiels.

Imagerie morphologique

Place de l'IRM cérébrale

Maladie de Parkinson idiopathique

Très schématiquement, l'IRM conventionnelle à 1.5 T ne donne pas de renseignement utile au diagnostic de maladie de Parkinson et est sans particularité dans ce contexte (figure 12.1, A). De ce fait, cet examen n'est pas demandé lorsque la présentation clinique est typique. Toutefois, l'utilisation de nouvelles séquences ou d'IRM à très haut champ (au-delà de 3 T) permet, en recherche pour l'heure, de montrer des anomalies dans la maladie de Parkinson. Ainsi, une étude récente en IRM à haut champ, en tenseur de diffusion, a montré une réduction du coefficient d'anisotropie dans la substance noire, qui apparaît comme un marqueur prometteur pour le diagnostic précoce de la maladie de Parkinson [1]. L'utilisation d'IRM à très haut champ (7 Teslas) met par ailleurs directement en évidence des anomalies morphologiques de la substance noire [2]. Par ailleurs, il existe dans la maladie de Parkinson des dépôts anormaux de fer au niveau de la substance noire qui peuvent être visualisés grâce aux séquences en écho de gradient et pourraient représenter un bio-marqueur intéressant pour le suivi de la maladie [3, 4].

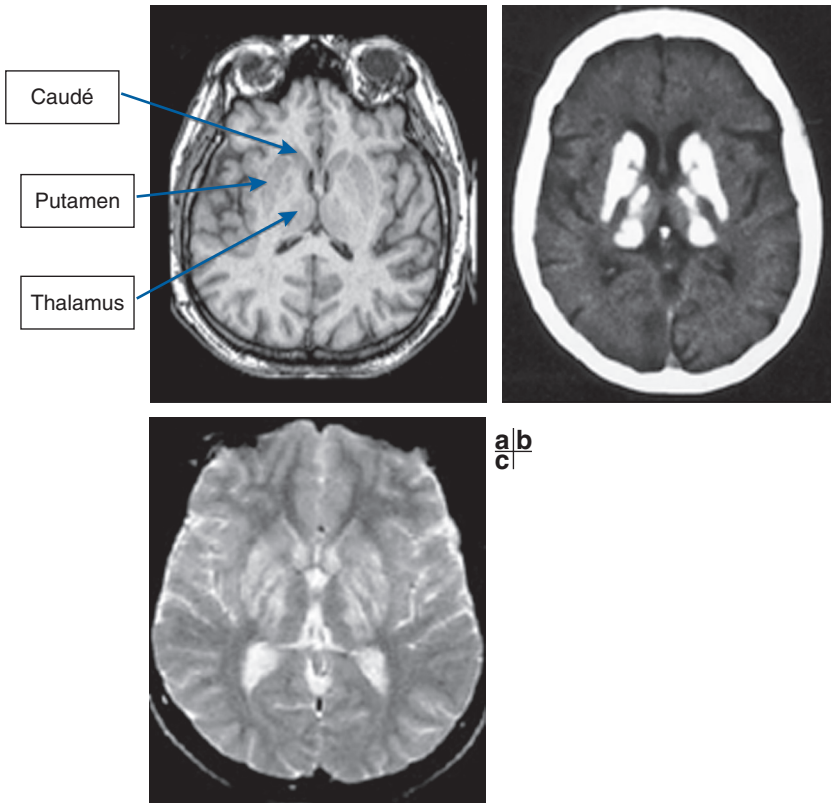


Figure 12.1 Images IRM : sujet normal, syndrome de Fahr, maladie de Wilson.

A : image normale IRM en T1 en coupe horizontale montrant les noyaux gris centraux : noyau caudé, putamen, thalamus.

B : image de scanner X dans un syndrome de Fahr. Calcifications de l'ensemble des ganglions de la base et du thalamus.

C : Image IRM T2 dans la maladie de Wilson. Hypersignal bilatéral du noyau caudé, du putamen, du globus pallidus et du thalamus.

Diagnostic différentiel

L'IRM cérébrale est l'examen de choix devant un syndrome parkinsonien de présentation atypique : début précoce, forme akinétique pure, présence de signes neurologiques associés notamment pyramidaux ou cérébelleux, évolution rapide, chutes, dysarthrie ou dysphagie précoces, absence de réponse à la L-dopa. Ces signes orientent vers d'autres syndromes parkinsoniens, dégénératifs ou non.

Syndromes parkinsoniens acquis d'origine non dégénérative

Le scanner X ou l'IRM cérébrale permettent de mettre en évidence l'existence de lacunes ou de lésions ischémiques plus importantes pouvant orienter vers un syndrome parkinsonien d'origine

vasculaire. Une hydrocéphalie chronique de l'adulte, une tumeur fronto-temporale ou un syndrome de Fahr (calcifications extensives des ganglions de la base) peuvent aussi se révéler par un syndrome parkinsonien et leur diagnostic est aisé au scanner ou à l'IRM (figure 12.1, B). L'imagerie cérébrale permet également d'orienter vers une maladie de Wilson qui se caractérise par une accumulation de cuivre au niveau des ganglions de la base et peut aussi comporter un syndrome parkinsonien. Dans ce cas, l'IRM cérébrale révèle le plus souvent des hypersignaux en T2 de l'ensemble des ganglions de la base (figure 12.1, C). Ces derniers peuvent intéresser aussi le tronc cérébral en épargnant les noyaux rouges, donnant alors une image dite de «tête de panda». Enfin, l'imagerie cérébrale est normale dans le cas des syndromes parkinsoniens post-neuroleptiques.

Syndromes parkinsoniens dégénératifs

Trois syndromes parkinsoniens dégénératifs appelés syndromes parkinsoniens «plus» représentent la majorité des diagnostics différentiels de la maladie de Parkinson. Il s'agit de l'atrophie multisystématisée (AMS), de la paralysie supranucléaire progressive (PSP) ou maladie de Steele-Richardson-Olszewski, et du syndrome de dégénérescence cortico-basale (DCB). Cliniquement, ces affections se distinguent de la maladie de Parkinson par la présence de signes neurologiques associés tels que des troubles de l'équilibre postural, des anomalies oculomotrices, un syndrome pyramidal, un syndrome cérébelleux, une dysautonomie, une dystonie ou une apraxie. Aux stades initiaux, la distinction peut être difficile avec une maladie de Parkinson, d'où l'intérêt de l'imagerie, principalement de l'IRM.

Les anomalies IRM de l'AMS, de la PSP, et de la DCB ont été précisées ces dernières années, en particulier sur les séquences en T2 à haut champ [5-7]. Les séquences IRM les plus informatives

sont : T1 axiales et sagittales ; T2 axiales et coronales ; T2 axiales densité de protons.

Dans l'AMS, les anomalies dépendent du degré d'évolution de l'affection et du type d'AMS (AMSc pour «cérébelleux» ou AMSp pour «parkinsonien») et comportent des signes sus et sous-tentoriels. Les signes sus-tentoriels sont observés dans les AMSp et se caractérisent par :

- au niveau du putamen, un hyposignal en T2/T2 qui s'accroît progressivement. Il est attribué à une accumulation de fer et rend la distinction avec le pallidum difficile (figure 12.2, A) ;
- le putamen est par ailleurs bordé latéralement par une bande en hypersignal, notamment dans sa partie postérieure et latérale (figure 12.2, B) [8]. Ce signe de «margination du putamen» («*slit-like change*» ou «*hyperintense rim*» en anglais) correspond à une atrophie putaminale mais est inconstant et plus tardif. L'association de l'hyposignal et du signe de margination est particulièrement évocatrice d'AMSp, tandis

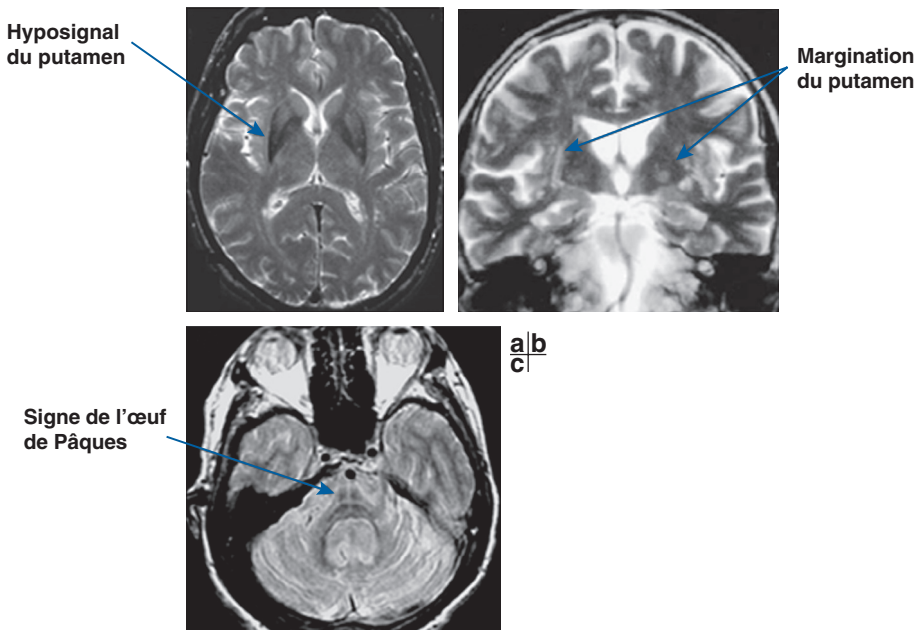


Figure 12.2 Images IRM T2 dans l'atrophie multisystématisée. Coupes sagittales et horizontales.

A : images IRM T2 dans l'atrophie multisystématisée. Hyposignal du putamen dans sa partie postérieure.

B : images IRM T2 dans l'atrophie multisystématisée. Hypersignal du bord latéral, «signe de margination» (flèche) et atrophie du putamen.

C : aspect en «œuf de Pâques» traduisant l'atrophie protubérantielle.

D'après Vérin et Broussolle, 2002.

qu'un hyposignal isolé du putamen est beaucoup moins spécifique, puisque retrouvé dans la PSP voire la maladie de Parkinson. Il faut aussi noter que le liseré en hypersignal n'est réellement pathologique que lorsqu'il intéresse l'ensemble du putamen ou sa partie postérieure, tandis qu'il peut être observé chez le sujet normal lorsqu'il est antérieur [9].

Les signes sous-tentoriels sont observés dans les AMSc et se caractérisent par :

- un signe inconstant au début mais très caractéristique, qui peut être notamment mis en évidence sur les séquences IRM en densité de protons au niveau du pont. Il s'agit du signe de l'«œuf de Pâques» (ou «*hot cross bun*» en anglais), délimitant quatre quadrants et lié à l'atrophie (figure 12.2, C). Cette anomalie proviendrait de l'atrophie et de l'augmentation de signal des fibres ponto-cérébelleuses transversales [8];
- une atrophie protubérantielle bien visualisée sur les coupes sagittales T1 (figure 12.3).

Dans la PSP, l'atrophie corticale, l'élargissement des quatrième et troisième ventricules et l'atrophie du mésencéphale sont classiques (figure 12.4). On observe également une augmentation de l'angle interpédonculaire, un hypersignal en T2 du pallidum interne ainsi qu'un discret hypersignal en T2 bordant le putamen. De plus, une atrophie de la lame quadrijumelle et un hypersi-

gnal T2 de celle-ci et de la région périaqueducule sont parfois rencontrés et alors évocateurs de la PSP. Les aspects contrastés en IRM en coupe sagittale entre, d'une part, l'atrophie des pédoncules cérébraux et de la lame quadrijumelle, et d'autre part, la relative préservation du pont, ont conduit certains auteurs à proposer un terme imagé : le «*signe du colibri*» [10]. Ce signe correspond à une réduction progressive du diamètre antéro-postérieur du mésencéphale, associé à un aspect progressivement concave en haut du toit du mésencéphale. Un index peut d'ailleurs être calculé, révélant l'atrophie relative du mésencéphale par rapport au pont (*Magnetic Resonance Parkinsonism Index*). Cet index s'avérerait utile pour prédire l'évolution vers une PSP [11].

Pour la PSP et l'AMS, il existe une bonne corrélation :

- 1) entre les symptômes cérébelleux et les anomalies IRM pontiques et cérébelleuses;
- 2) entre le syndrome parkinsonien et les anomalies putaminales;
- 3) entre les troubles oculomoteurs et le degré d'atteinte du mésencéphale [6].

Dans la DCB, le signe le plus spécifique est le caractère très asymétrique de l'atrophie corticale pariétale et de l'élargissement de la scissure de Rolando. Ces signes sont controlatéraux aux signes cliniques.

Plusieurs travaux en IRM volumétrique et en IRM de diffusion ont été réalisés ces dernières

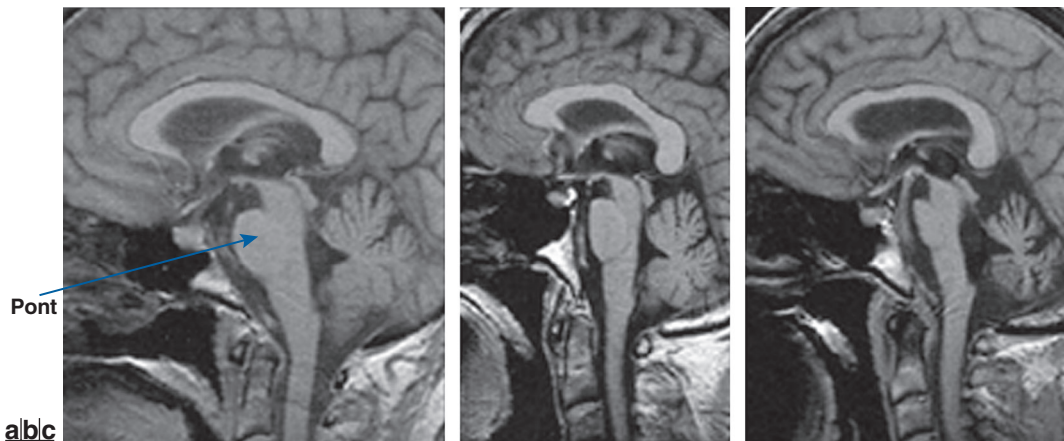


Figure 12.3 Images IRM T1 du tronc cérébral. Coupes sagittales. Sujet normal et cas d'AMS. Atrophie pontique dans une atrophie multisystématisée. A. Absente. B. Minimale. C. Sévère. D'après Vérin et Broussolle, 2002.

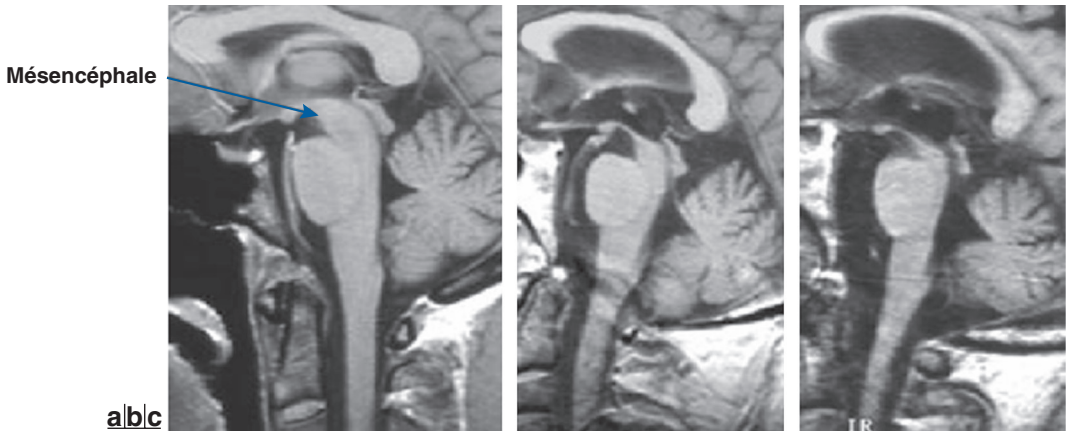


Figure 12.4 Images IRM T1 du tronc cérébral. Coupes sagittales. Sujet normal et cas de PSP.

A : aspect normal du mésencéphale.

B : atrophie mésencéphalique modérée dans une paralysie supranucléaire progressive.

C : atrophie mésencéphalique sévère dans une paralysie supranucléaire progressive.

D'après Vérin et al., 2005.

années dans le but de rechercher des indices IRM plus sensibles au stade précoce de la maladie pour le diagnostic différentiel entre AMS, PSP, DCB et maladie de Parkinson.

Les mesures IRM quantitatives de surface ou volumétriques de l'atrophie cérébrale entre différents groupes de patients souffrant de syndrome parkinsonien « plus » permettent de retenir des aspects significatifs pour chacune des principales entités [12–14]. Ainsi, l'atrophie du pont et des pédoncules cérébelleux moyens est plus particulière à l'AMS; l'atrophie des pédoncules cérébraux et des pédoncules cérébelleux supérieurs est l'apanage de la PSP; le rapport de surface (en coupes axiales) du mésencéphale sur le pont rend plus sensible la différenciation entre PSP et AMS; enfin, l'index d'asymétrie de surface hémisphérique différencie la DCB des deux autres syndromes parkinsoniens « plus ». Il convient de noter que ces mesures ne sont pas accessibles en routine.

Les techniques d'IRM de diffusion (« *diffusion-weighted imaging* » ou DWI en anglais) ont été utilisées ces dernières années à la recherche de signes plus spécifiques permettant de distinguer les syndromes parkinsoniens « plus » entre eux et la maladie de Parkinson. La DWI permet de visualiser des lésions de microstructures cérébrales, en mesurant le coefficient apparent de

diffusion (« *apparent diffusion coefficient* » ou ADC en anglais), qui est augmenté en cas de processus dégénératif. Les principaux résultats sont une augmentation de l'ADC dans le pédoncule cérébelleux moyen dans l'AMSp et au niveau du pédoncule cérébelleux supérieur dans la PSP [15, 16].

Autres diagnostics différentiels

Dans le tremblement essentiel, aucune anomalie morphologique n'est visible en IRM. Dans la maladie de Huntington qui peut se présenter sous une forme akinéto-rigide, notamment chez le sujet jeune, l'IRM montre une atrophie du noyau caudé ainsi qu'une atrophie du putamen, associées à un stade plus avancé à une atrophie cortico-sous-corticale plus ou moins marquée [17].

Échographie de la substance noire

En marge des travaux en IRM, nous mentionnons brièvement les études *in vivo* en échographie de la substance noire qui ont été développées ces dernières années, notamment en Allemagne. Celles-ci révèlent une hyper-échogénicité de la substance noire dans la maladie de Parkinson. Ces travaux restent du domaine de la recherche et ne

connaissent pas encore de développement en routine, notamment parce que cette technique est très opérateur-dépendante [18]. Cet outil pourrait par ailleurs s'avérer utile pour dépister à un stade pré-symptomatique les sujets à risque de développer une maladie de Parkinson [19].

Imagerie fonctionnelle

En pratique clinique, à ce jour, seule l'imagerie par TESP est disponible en routine pour le clinicien. On devrait aussi pouvoir disposer à l'avenir, pour la pratique quotidienne, de l'étude du métabolisme cérébral par TEP. Les autres approches (TEP ou IRMf) sont réservées à la recherche et ne seront pas abordées dans ce chapitre.

Les outils

Étude du système dopaminergique

Grâce à différents traceurs et ligands, la TESP permet d'étudier les versants pré-synaptiques de la synapse dopaminergique nigro-striatale *via* des traceurs du site de recapture pré-synaptique de la dopamine (sites du transporteur de la dopamine), dont les plus utilisés en TESP sont le [123 I]-β-CIT et surtout le [123 I]-FP-β-CIT ou DAT-scan®. En TESP, l'utilisation de 123I-iodobenzamide (IBZM) permet par ailleurs d'analyser la densité des récepteurs dopaminergiques D₂.

Mesure de la perfusion cérébrale et du métabolisme

Les traceurs radioactifs les plus utilisés pour la mesure du débit sanguin cérébral sont en TESP l'HMPAO (hexa-méthyl-propylène-amine-oxyme), et l'ECD (éthyl-cystéinate-dimère). L'étude du métabolisme énergétique utilise en TEP la consommation de glucose mesurée grâce au 18 F-FDG.

Autres traceurs

De nombreux traceurs et ligands ont été explorés en TEP dans la maladie de Parkinson mais sont réservés à la recherche. Parmi eux, le [11C]-PIB

est un marqueur de la plaque amyloïde (le [tableau 12.1](#) résume ces données).

Apports dans la maladie de Parkinson idiopathique

Étude du système dopaminergique

La maladie de Parkinson se caractérise par une diminution importante de la capture striatale de tous les traceurs dopaminergiques pré-synaptiques, notamment du DATscan, reflet de la dégénérescence des neurones dopaminergiques. Cette réduction est asymétrique, prédomine dans le putamen, est corrélée à la sévérité des signes moteurs et à leur asymétrie et permet un suivi longitudinal de l'évolution de la dégénérescence [20, 21]. Ces résultats sont observés dans les formes sporadiques de maladie de Parkinson mais aussi dans les formes génétiques. Cet examen permet de confirmer la dégénérescence dopaminergique y compris à un stade pré-symptomatique [22]. Le DATscan a deux indications reconnues dans le cadre de l'AMM. Il s'agit :

- 1) du diagnostic différentiel entre tremblement essentiel et syndromes parkinsoniens dégénératifs ;
- 2) du diagnostic différentiel entre démence à corps de Lewy et maladie d'Alzheimer.

En pratique, la captation du traceur est diminuée en cas de dégénérescence nigrostriée (maladie de Parkinson ou syndromes parkinsoniens « plus ») et normale en dehors (tremblement essentiel, post-neuroleptique ou psychogène), ce avec une sensibilité de 97 % et une spécificité de 100 % [23, 24] ([figure 12.5](#)). Dans les syndromes parkinsoniens vasculaires liés à un état multilacunaire on peut observer une fixation normale du DATscan ou parfois une baisse symétrique de captation du traceur. Dans les cas très rares d'infarctus de la substance noire, la captation est effondrée de manière unilatérale. De plus dans 90 % des cas, les données d'un examen DATscan réalisé initialement sont corrélées au diagnostic clinique établi deux ans plus tard [25]. Il existe toutefois des cas où, malgré un diagnostic clinique de syndrome parkinsonien, l'examen est normal. Ces cas ont été dénommés SWEDDS (*Subjects with Scans Without*

Tableau 12.1. Principaux traceurs TEP et TESP utilisés dans la maladie de Parkinson et autres pathologies du mouvement.

Traceurs		Type	Intérêts	Limites
Dopaminergiques Pré-synaptiques	[123 I]-FP-β-CIT (DATscan)	TESP	<ul style="list-style-type: none"> – Mise en évidence de la dégénérescence dopaminergique. – Dans le cadre de l'AMM : permet de distinguer un tremblement atypique d'un syndrome parkinsonien dégénératif. – Permet un suivi longitudinal en recherche. – Accessible. 	<ul style="list-style-type: none"> – Coût. – Analyse non quantitative. – Ne distingue pas les différents syndromes parkinsoniens.
	IBZM	TESP	<ul style="list-style-type: none"> – Distingue les syndromes parkinsoniens « plus » de la maladie de Parkinson. 	<ul style="list-style-type: none"> – Peu accessible. – Outil de recherche. – Se méfier de l'interaction avec les traitements dopaminergiques.
Étude de métabolisme	FDG	TEP	<ul style="list-style-type: none"> – Permet de distinguer la maladie de Parkinson des autres syndromes parkinsoniens. 	<ul style="list-style-type: none"> – Pas encore accessible en routine.
Étude des débits sanguins cérébraux	HMPAO	TESP	<ul style="list-style-type: none"> – Montre des hypoperfusions fronto-pariétales dans la DCB et des hypoperfusions occipitales dans la démence à corps de Lewy. 	<ul style="list-style-type: none"> – Peu d'intérêt en routine.
Étude de la plaque amyloïde	[11C]-PIB	TEP	<ul style="list-style-type: none"> – Analyse des dépôts amyloïdes. 	<ul style="list-style-type: none"> – Recherche. – Intérêts futurs pour le diagnostic différentiel entre Alzheimer, démence à corps de Lewy et démence parkinsonienne.
Étude de l'innervation sympathique	MIBG myocardique	TESP	<ul style="list-style-type: none"> – Distingue AMS et maladie de Parkinson. 	<ul style="list-style-type: none"> – Peu d'intérêt en routine.

Evidence of Dopamine Deficiency)), mais leur suivi révèle qu'il s'agit certainement de dystonie tremblante [26]. Cet examen permet ainsi de corriger des erreurs de diagnostic et d'obtenir un diagnostic plus précocement mais il ne remplace en aucune manière l'approche clinique. Une étude récente a par ailleurs montré une plus grande certitude diagnostique chez les sujets présentant un syndrome parkinsonien douteux et ayant bénéficié d'un DATscan [27], avec une influence significative sur les choix thérapeutiques et un impact positif au plan économique par le biais d'une réduction de prescriptions inutiles d'antiparkinsoniens [28].

Les études TEP ou TESP du système dopaminergique permettent par ailleurs d'analyser le cours évolutif de la maladie. Ce type d'approche a ainsi suggéré que le ropinirole et le pramipexole, deux agonistes dopaminergiques, pourraient à la différence de la L-dopa ralentir la progression de la dégénérescence des neurones dopaminergiques lorsqu'ils sont prescrits en monothérapie au long cours [29]. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, d'une part du fait de l'absence de groupe placebo, et d'autre part du manque de corrélation entre les données d'imagerie et les données cliniques [30].

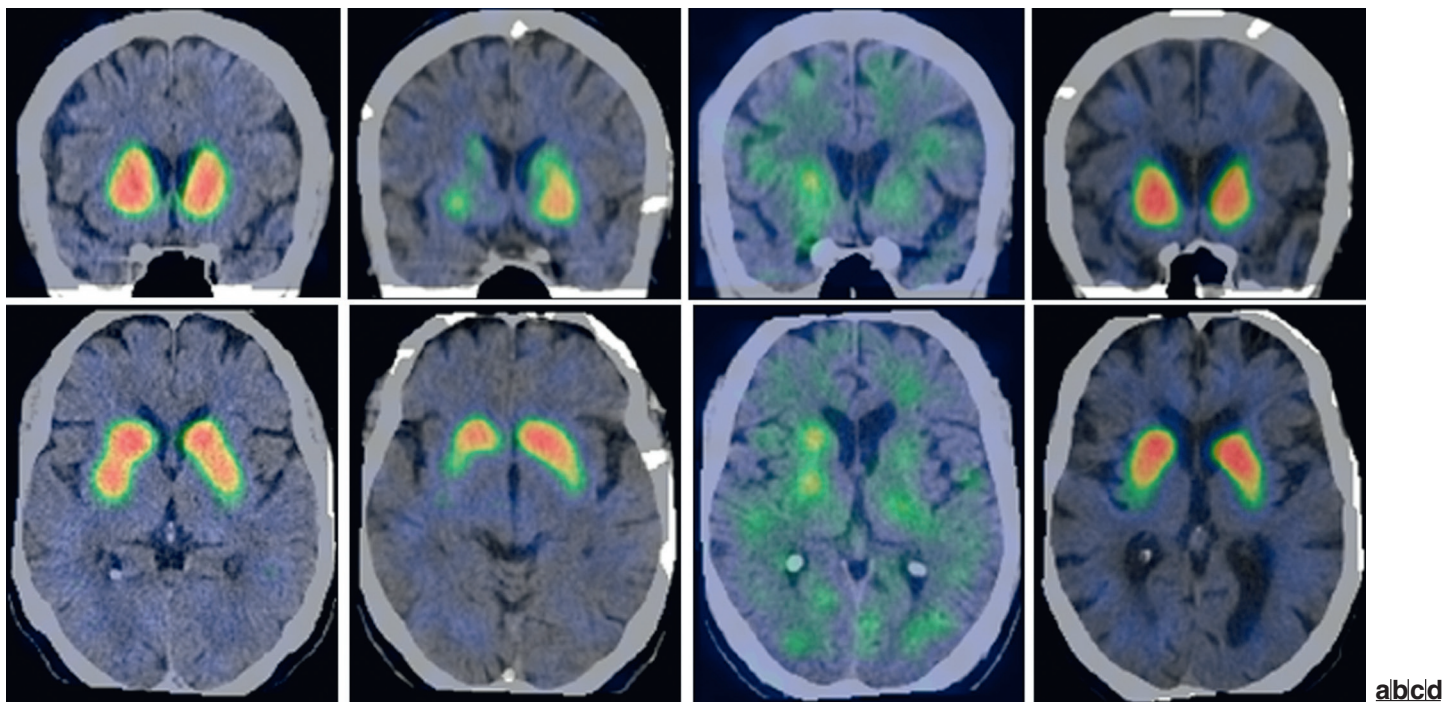


Figure 12.5 Images TESP [^{123}I]-FP- β -CIT en coupes axiales et coronales superposées sur des images de scanner X acquises simultanément.

A : fixation normale du traceur au niveau striatal dans le cadre d'un syndrome parkinsonien post-neuroleptique (post NL).

B : hypofixation asymétrique avec gradient antéro-postérieur dans la cadre d'une maladie de Parkinson (MP).

C : hypofixation majeure dans le cadre d'une démence à corps de Lewy (DCL).

D : fixation normale dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer (AD). Examens fournis par le Pr. Christian Scheiber (CHU de Lyon).

Études métaboliques

Un hypermétabolisme a été décrit au niveau du putamen dans la maladie de Parkinson en TEP et [18 F]-désoxy-glucose (FDG). De plus, les analyses de covariance révèlent chez des patients parkinsoniens non déments deux profils d'anomalie métabolique : un profil lié aux troubles moteurs (*Parkinson's Disease Related Pattern*) et associant augmentation du métabolisme au niveau du noyau subthalamique, du pallidum interne et du cortex moteur primaire et diminution au niveau préfrontal et pariétal, et un profil associé aux troubles dysexécutifs et caractérisé par un hypométabolisme fronto-pariétal et un hypermétabolisme cérébelleux [31].

Chez les patients déments, un hypométabolisme dans les régions associatives pariétales postérieures et temporales est décrit, comme dans la maladie d'Alzheimer. De plus, des données récentes ont mis en évidence un hypométabolisme au niveau du cortex prémoteur tandis que le métabolisme est normal ou augmenté au niveau du thalamus.

Diagnostic différentiel

Syndromes parkinsoniens acquis d'origine non dégénérative

La scintigraphie DATscan a sa place pour établir un diagnostic différentiel entre syndrome parkinsonien dégénératif (où la captation du traceur sera réduite) et syndromes parkinsoniens acquis d'autres origines où le DATscan sera normal. En effet, en cas de syndromes parkinsoniens post-neuroleptiques, vasculaires (par lésion de leucoaraiose et non par ischémie de la substance noire) ou psychogènes, il n'existe pas de réduction de fixation striatale de [1123]-β-CIT (bien que cela soit plus inconstant dans les syndromes parkinsoniens vasculaires où la captation peut être abaissée) [24, 32–34]. Cet examen permet aussi de distinguer la maladie de Parkinson juvénile ou à début précoce liée à une mutation du gène Parkin (DATscan anormal) de la dystonie dopasensible (DATscan normal) [35].

Syndromes parkinsoniens dégénératifs

Le DATscan ne permet en aucune manière, à l'échelle individuelle, de différencier une maladie

de Parkinson d'un autre syndrome parkinsonien dégénératif, même si, dans la PSP ou l'AMS, l'atteinte est en général plus symétrique et globale, différente de l'atteinte observée dans la maladie de Parkinson – asymétrique et touchant préférentiellement le putamen. Cependant, ceci est inconstant, de sorte que l'étude du système dopaminergique présynaptique ne permet pas de trancher formellement entre les deux affections.

L'étude des récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂, en TESP IBZM apparaît en comparaison plus sensible pour différencier l'AMS de la maladie de Parkinson idiopathique, mais ce type d'examen n'est pas disponible en routine. Il est par ailleurs influencé par l'action des traitements dopaminergiques sur les récepteurs (*downregulation*) ce qui peut « fausser » les résultats [36, 37]. Une étude a par ailleurs montré qu'un examen TESP IBZM est moins performant que l'IRM cérébrale pour différencier maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens atypiques [38]. Enfin, la captation de IBZM en TESP n'apparaît pas bien corrélée à la réponse à la dopa qui est pourtant un des marqueurs cliniques les plus utiles pour distinguer maladie de Parkinson et syndrome parkinsonien « plus » [39].

Le meilleur examen pour différencier la maladie de Parkinson des autres syndromes parkinsoniens « plus » est la TEP FDG. Il est en effet observé dans la maladie de Parkinson un hypermétabolisme putaminal tandis que la PSP se caractérise par un hypométabolisme frontal, l'AMS un hypométabolisme striatal, pontique et cérébelleux et la DCB un hypométabolisme frontopariétal périrolandique [40]. La mesure des débits sanguins cérébraux en TESP peut montrer des hypodébits dans ces mêmes régions dans la PSP ou la DCB.

La scintigraphie myocardique au MIBG qui mesure l'innervation sympathique post-ganglionnaire montre par ailleurs une hypofixation du traceur dans la maladie de Parkinson, tandis que la fixation est normale dans l'AMS. Toutefois cet examen, comme tous ceux mentionnés auparavant, a des faux positifs et des faux négatifs et des chevauchements existent entre ces différentes pathologies. Ainsi, une approche combinant par exemple DATscan, TESP IBZM et scintigraphie myocardique MIBG améliorerait la précision diagnostique [41].

L'utilisation du [11C]-PIB, un marqueur de la plaque amyloïde, a de plus montré une augmentation diffuse de fixation dans la démence à corps de Lewy tandis que celle-ci est le plus souvent normale ou uniquement élevée au niveau ponto-mésencéphalique dans la démence parkinsonienne [42].

Conclusion

Les nombreux exemples fournis dans cet exposé montrent que l'imagerie cérébrale est une aide précieuse pour le diagnostic étiologique des syndromes parkinsoniens ou leur diagnostic différentiel. À côté des apports en routine, l'imagerie peut

en recherche apporter des données très intéressantes sur le plan physiopathologique. Nous mentionnerons ici un travail récent sur le lien entre apathie et système dopaminergique chez les patients parkinsoniens traités par stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques [43]. Les progrès technologiques iront certainement vers un accroissement de la place de ces outils dans notre pratique. Il faut néanmoins rappeler une évidence : «Pas de bonne imagerie sans bonne clinique.»

Références

- [1] Vaillancourt DE, Spraker MB, Prodoehl J, et al. «High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease». *Neurology* 2009; 72 : 1378–84.
- [2] Cho ZH, Oh SH, Kim JM, et al. «Direct visualization of Parkinson's disease by in vivo human brain imaging using 7.0 T magnetic resonance imaging». *Mov Disord* 2011; 26(4) : 713–8.
- [3] Martin WR, Wieler M, Gee M. Midbrain iron content in early Parkinson's disease. A potential biomarker of disease status. *Neurology* 2008; 70 : 1411–7.
- [4] Ulla M, Bonny JM, Ouchchane L, Rieu I, Claise B, Durif F. Is R2* a new MRI biomarker for the progression of Parkinson's disease? A longitudinal follow-up. *PLoS One* 2013; 8(3) : e57904.
- [5] Broussolle E, Vérin M. Apport de l'IRM pour le diagnostic de l'atrophie multi-systématisée. *Rev neurol (Paris)* 2002; 158 : 1243–5.
- [6] Rolland Y, Vérin M, Payan CA, Duchesne S, Kraft E, Hauser TK, et al. A new MRI rating scale for progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy : Validity and reliability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82 : 1025–32.
- [7] Vérin M, Defebvre L, Delmaire C, et al. Apport de l'IRM pour le diagnostic de paralysie supranucléaire progressive. *Rev neurol (Paris)* 2005; 2161 : 234–6.
- [8] Savoirdo M, Grisoli M, Girotti F, et al. «MRI in sporadic olivopontocerebellar atrophy and striatonigral degeneration». *Neurology* 1997; 48(3) : 790–2.
- [9] Tha KK, Terae S, Tsukahara A, et al. «Hyperintense putaminal rim at 1.5 T : Prevalence in normal subjects and distinguishing features from multiple system atrophy». *BMC Neurol* 2012; 12 : 39.
- [10] Oba H, Yagishita A, Terada H, et al. «New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy». *Neurology* 2005; 64 : 2050–5.
- [11] Quattrone A, Nicoletti G, Messina D, et al. «MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy». *Radiology* 2006; 246(1) : 214–2121.
- [12] Boxer L, Gerschwind MD, Belfor N, et al. «Patterns of brain atrophy that differentiate corticobasal degeneration syndrome from progressive supranuclear palsy». *Arch Neurol* 2006; 63 : 81–6.
- [13] Nicoletti G, Fera F, Condino F, et al. «MRI imaging of middle cerebellar peduncle width : Differentiation of multiple system atrophy from Parkinson's disease». *Radiology* 2006; 239 : 825–30.
- [14] Paviour DC, Price SL, Jahanshahi M, et al. Longitudinal MRI in progressive nuclear palsy and multiple system atrophy : Rates and regions of atrophy. *Brain* 2006; 129 : 1040–9.
- [15] Eckert T, Sailer M, Kaufman J, et al. «Differentiation of idiopathic Parkinson's disease, multiple system atrophy, progressive nuclear palsy and healthy controls using magnetization transfer imaging». *Neuroimage* 2004; 21 : 229–35.
- [16] Nicoletti G, Tonon C, Lodi R, et al. «Apparent diffusion coefficient of the superior cerebellar peduncle differentiates progressive nuclear palsy from Parkinson's disease». *Mov Disord* 2008; 23 : 2370–6.
- [17] Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, et al. «Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study : Analysis of 36-month observational data». *Lancet Neurol* 2013; 12(7) : 637–49.
- [18] Becker G, Seufert J, Bogdahn U, et al. «Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography». *Neurology* 1995; 45(1) : 182–4.
- [19] Berg D, Seppi K, Behnke S, et al. «Enlarged substantia nigra hyperchogenicity and risk for Parkinson disease : a 37-month 3-center study of 1847 older persons». *Arch Neurol* 2011; 68(7) : 932–7.
- [20] Scherfler C, Schwarz J, Antonini A, et al. Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of parkinsonism. *Mov Disord* juillet 2007; 22(9) : 1229–38.
- [21] Bajaj N, Hauser RA, Grachev ID. Clinical utility of dopamine transporter single photon emission CT (DaT-SPECT) with (123I) ioflupane in diagnosis of parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* nov 2013; 84(11) : 1288–95.
- [22] Berendse HW, Ponsen MM. Diagnosing premotor Parkinson's disease using a two-step approach combining olfactory testing and DAT SPECT imaging. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15(Suppl 3) : S26–30.
- [23] Benamer TS, Patterson J, Grosset DG. «Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging : The [123I]-FP-CIT study group». *Mov Disord* 2000; 15 : 503–10.
- [24] Marshall V, Grosset D. Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. *Mov Disord* 2003; 18 : 1415–23.
- [25] Tolosa E, Vander Borgh T, Moreno E, on behalf of the DaTSCAN Clinically Uncertain Parkinsonian Syndromes Study Group. «Accuracy of DaTSCAN (123I-Ioflupane) SPECT in diagnosis of patients with clinically uncertain parkinsonism : 2-year follow-up of an open-label study». *Mov Disord* 2007; 22 : 2346–51.
- [26] Schneider SA, Edwards MJ, Mir P, et al. «Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs)». *Mov Disord* 2007; 22(15) : 2210–5.

- [27] Kupsch AR, Bajaj N, Weiland F, et al. «Impact of DaTscan SPECT imaging on clinical management, diagnosis, confidence of diagnosis, quality of life, health resource use and safety in patients with clinically uncertain parkinsonian syndromes : A prospective 1-year follow-up of an open-label controlled study». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(6) : 620–8.
- [28] Dodel RC, Höffken H, Möller JC, et al. «Dopamine transporter imaging and SPECT in diagnostic work-up of Parkinson's disease : A decision-analytic approach». *Mov Disord* 2003; 18(Suppl 7) : S52–62.
- [29] Study Group Parkinson. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* avril 2002; 287(13) : 1653–61.
- [30] Thobois S, Broussolle E, Remy P. Advantages and limitations in the assessment of neuroprotective treatment of Parkinson's disease by functional imaging. *Rev neurol (Paris)* avril 2005; 161(4) : 385–93.
- [31] Tang CC, Eidelberg D. Abnormal metabolic brain networks in Parkinson's disease from blackboard to bedside. *Prog Brain Res* 2010; 184 : 161–76.
- [32] Lorberboym M, Treves TA, Melamed E, et al. «[123I]-FP/CIT SPECT imaging for distinguishing drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease». *Mov Disord* 2006; 21(4) : 510–4.
- [33] Benaderette S, Zanotti Fregonara P, et al. «Psychogenic parkinsonism : A combination of clinical, electrophysiological, and [(123)I]-FP-CIT SPECT scan explorations improves diagnostic accuracy». *Mov Disord* 2006; 21(3) : 310–7.
- [34] Gerschlagner W, Bencsits G, Pirker W, et al. «[123I] beta-CIT SPECT distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease». *Mov Disord* 2002; 17(3) : 518–23.
- [35] Naumann M, Pirker W, Reiners K, et al. «[123I]beta-CIT single-photon emission tomography in DOPA-responsive dystonia». *Mov Disord* 1997; 12(3) : 448–51.
- [36] Van Royen E, Verhoeff NF, Speelman JD, et al. Multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. Diminished striatal D2 dopamine receptor activity demonstrated by 123I-IBZM single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* mai 1993; 50(5) : 513–6.
- [37] Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, et al. «Combined 123I-FP-CIT and 123I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes : Study on 72 patients». *J Neural Transm* 2005; 112(5) : 677–92.
- [38] Seppi K, Schocke MF, Donnemiller E, et al. Comparison of diffusion-weighted imaging and [123I] IBZM-SPECT for the differentiation of patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy from those with Parkinson's disease. *Mov Disord* déc 2004; 19(12) : 1438–45.
- [39] Hellwig S, Krefl A, Amtage F, et al. 123I-iodobenzamide SPECT is not an independent predictor of dopaminergic responsiveness in patients with suspected atypical parkinsonian syndromes. *J Nucl Med* déc 2013; 54(12) : 2081–6.
- [40] Hellwig S, Amtage F, Krefl A. «[18 F]FDG-PET is superior to [123I]IBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism». *Neurology* 2012; 79(13) : 1314–22.
- [41] Südmeyer M, Antke C, Zizek T, et al. «Diagnostic accuracy of combined FP-CIT, IBZM, and MIBG scintigraphy in the differential diagnosis of degenerative parkinsonism : A multidimensional statistical approach». *J Nucl Med* 2011; 52(5) : 733–40.
- [42] Edison P, Rowe CC, Rinne JO, et al. Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [11C]PIB positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79 : 1331–8.
- [43] Thobois S, Ardouin C, Lhomméc E, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease : Predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain* avril 2010; 133(Pt 4) : 1111–27.

Chapitre 13

Stratégies médicamenteuses

Sophie Drapier, Marc Vérin

Faculté de médecine de Rennes, service de neurologie du CHU de Rennes.

La stratégie médicamenteuse antiparkinsonienne a notablement progressé ces dernières années du fait d'une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie de Parkinson. Il ne s'agit pas tant de l'apparition de nouvelles molécules que de la manière de les prescrire pour tendre vers le concept de stimulation dopaminergique continue. Même si la maladie ne se résume pas à une dégénérescence de la voie dopaminergique nigrostriée, l'essentiel du traitement médicamenteux vise à compenser le déficit dopaminergique. Il s'agit d'un traitement symptomatique. Les causes de la neurodégénérescence au cours de cette maladie demeurant inconnues à l'heure actuelle, ni la prévention de la maladie, ni le ralentissement de sa progression par le contrôle de la mort neuronale dopaminergique (neuroprotection) ne sont en pratique à l'ordre du jour.

Seront décrits dans une première partie de ce chapitre les principaux médicaments visant à traiter la symptomatologie motrice de la maladie, les thérapeutiques axées sur les symptômes non moteurs tels que les hallucinations, les troubles cognitifs ou les troubles dysautonomiques étant abordées dans les chapitres spécifiques. Dans la deuxième partie, nous décrivons la manière de compenser le déficit dopaminergique aux différents stades évolutifs de la maladie de Parkinson.

Les principaux médicaments disponibles en France

Pour compenser le déficit dopaminergique, plusieurs options existent, ne s'excluant pas mutuelle-

ment : apporter de la lévodopa exogène, stimuler directement les récepteurs dopaminergiques (agonistes dopaminergiques), réduire le catabolisme de la dopamine (inhibiteurs enzymatiques), inhiber les interneurons cholinergiques striataux désinhibés par la diminution du tonus dopaminergique (anticholinergiques antimuscariniques), utiliser des voies alternatives d'augmentation du tonus dopaminergique : cas particuliers de l'amanatadine et du méthylphénidate.

La L-dopa

L-dopa associée à un inhibiteur de la décarboxylase périphérique : benzéraside : Modopar® ou carbidopa : Sinemet®.

Pharmacologie

C'est le médicament le plus utilisé car le plus actif. Il s'agit d'un précurseur de la dopamine absorbé essentiellement au niveau duodéno-jejunal et capable de traverser la barrière hémato-encéphalique. Elle y est décarboxylée en dopamine et stockée à l'intérieur des neurones. La décarboxylation périphérique interdisant le passage encéphalique et étant la source d'effets indésirables (hypotension artérielle, nausées et vomissements), l'association de la L-dopa à des inhibiteurs de la décarboxylase périphérique (AADC ou *aromatic L-amino acid decarboxylase*) a été généralisée dans les années 1970.

Ces inhibiteurs (le bensérazide ou la carbidopa) ne passent pas la barrière hémato-encéphalique.

Ils ont permis de réduire considérablement les effets indésirables liés à la formation périphérique de dopamine et de multiplier la biodisponibilité de la dopa dans le cerveau par 10–20.

La dopamine stimule tous les récepteurs dopaminergiques (D_1 et D_2). Le pic plasmatique de la L-dopa est atteint en une à deux heures et sa demi-vie plasmatique est courte, de l'ordre de quatre-vingt-dix minutes. Ce sont les neurones dopaminergiques survivants qui assurent l'amortissement de cette cinétique, grâce à leur capacité de stockage et de sécrétion endogène de dopamine. Lorsque la perte neuronale devient critique, la seule dopathérapie ne permet plus d'assurer une stimulation dopaminergique stable. L'état moteur du patient tend alors à suivre précisément l'évolution de la concentration plasmatique en L-dopa, et les troubles moteurs réapparaissent avant chaque prise (fluctuations motrices).

Action centrale, effets indésirables centraux

L'administration de lévodopa augmente le tonus dopaminergique striatal avec pour corollaire l'amélioration de la triade symptomatique parkinsonienne. Le système mésocorticolimbique est également stimulé, ce qui pourrait rendre compte de certains effets adverses comportementaux (hallucinations, délire interprétatif, confusion, augmentation de la libido, jeux pathologiques). Enfin, elle inhibe la sécrétion de prolactine sur l'axe hypothalamohypophysaire. L'induction des dyskinésies a été traitée dans un autre chapitre de cet ouvrage. Même s'il n'a jamais été confirmé formellement chez l'homme, il faut rappeler l'existence de l'effet de « *priming* » chez le singe MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,4,6-tétrahydropyridine), modèle animal de la maladie de Parkinson [1]. Il apparaît qu'une première exposition à la lévodopa, même de courte durée, favorise à distance l'émergence de dyskinésies dès la réintroduction de la dopathérapie. Une sédation est parfois observée à l'acmé de l'effet de la lévodopa. Un sevrage brutal expose à un tableau clinique grave, analogue au syndrome malin des neuroleptiques.

Action périphérique, effets indésirables périphériques

Aux doses thérapeutiques, la dopamine née de la fraction de lévodopa décarboxylée en périphérie

stimule les récepteurs dopaminergiques artériels et peut être à l'origine d'une hypotension orthostatique. À forte dose, elle peut être responsable de troubles du rythme cardiaque et d'hypertension (stimulation des récepteurs adrénérgiques cardiovasculaires). La dopamine stimule par ailleurs les récepteurs dopaminergiques de l'area postrema située en deçà de la BHE au niveau bulbaire. Elle est responsable de nausées et de vomissements bien contrôlés par la prise de dompéridone, neuroleptique ne passant pas la BHE aux doses thérapeutiques (inférieures à 60 mg/j).

Posologie

Elle varie de 150 mg à plusieurs grammes par jour, en fonction de la durée d'évolution de la maladie mais également de facteurs individuels (absorption, catabolisme, volume de diffusion, etc.). Une posologie aux alentours de 500 mg/j est considérée comme moyenne. Au-delà de 1 000 mg/j, il s'agit d'une forte posologie.

Les agonistes dopaminergiques

Caractéristiques communes

Les agonistes dopaminergiques sont des analogues structuraux de la dopamine. Une fois absorbés, ils ne subissent pas dans un premier temps de modification chimique, et stimulent directement les récepteurs dopaminergiques, tant centraux que périphériques. Leurs effets cliniques et biologiques sont donc identiques à ceux de la lévodopa. Ils partagent une capacité plus particulière à stimuler les récepteurs D_2 , une demi-vie plus longue que celle de la lévodopa, un risque moindre que la lévodopa d'induire des dyskinésies à long terme. Ils diffèrent cependant sur leur affinité respective pour des sous-types de récepteurs dopaminergiques (en particulier D_1 , D_2 et D_3). L'intérêt en thérapeutique de ces particularités pharmacologiques est toujours débattu à l'heure actuelle. Seules la demi-vie et la durée d'action semblent avoir un intérêt en pratique clinique par rapport à la lévodopa.

Dans toutes les études comparatives, l'effet moteur bénéfique des agonistes apparaît moindre que celui de la lévodopa. Ils partagent les mêmes

effets indésirables (sauf le risque accru de dyskinésies), mais avec une plus grande sévérité, probablement du fait de la stimulation directe des récepteurs dopaminergiques et de leur demi-vie plus longue. Les nausées, l'hypotension orthostatique, les hallucinations et troubles du comportement (cauchemars puis hallucinations diurnes, psychose délirante voire confusion) sont plus fréquents et plus sévères sous agonistes que sous lévodopa. Cette remarque est également valable en ce qui concerne la sédation, voire la somnolence, même si elles ont été plus souvent décrites avec les agonistes non ergotés. Comme pour la lévodopa, le sevrage doit être progressif, quel que soit l'agoniste utilisé, sous peine d'induire un état hypertonique équivalent d'un syndrome malin des neuroleptiques. Il faut également noter le risque de survenue de troubles du contrôle de l'impulsivité sous forme de jeux pathologiques, d'achats compulsifs, d'hypersexualité ou de compulsions alimentaires (développés dans le chapitre 10, «Les troubles psychiatriques du comportement»), particulièrement chez les sujets jeunes traités par de fortes posologies. Les patients et leurs conjoints doivent être impérativement avertis de ces effets secondaires potentiels.

Compte tenu des effets indésirables communs à tous les agonistes, les mêmes règles de mise en route doivent être respectées quel que soit l'agoniste choisi :

- ne pas prescrire chez le sujet trop âgé ou en cas de troubles cognitifs ;
- titration très progressive et association systématique initiale à la dompéridone (30 à 60 mg par jour en fonction de l'âge du patient et de ces antécédents cardiologiques), afin d'éviter les effets secondaires périphériques initiaux (hypotension orthostatique et nausées et vomissements) ;
- hormis le cas particulier de l'apomorphine, ne pas associer d'agonistes dopaminergiques entre eux du fait du risque de potentialisation des effets indésirables, en particulier confusion hallucinatoire ;
- augmenter la posologie de l'agoniste choisi jusqu'à la dose maximale tolérée, ou requise en fonction de l'état moteur, avant d'envisager une substitution.

Il existe deux grandes familles d'agonistes dopaminergiques disponibles en France (tableau 13.1) :

Tableau 13.1. Les différents agonistes dopaminergiques disponibles en France.

	Dénomination	Spécialité	Posologie journalière
Ergotés	Bromocriptine	Parlodel®	7,5 à 30 mg
Non ergotés	Ropinirole	Requip® (standard ou LP)	6 à 24 mg
	Pramipexole	Sifrol® LP (standard ou LP)	0,52 à 3,3 mg
	Piribédil	Trivastal® (standard ou LP)	60 à 300 mg
	Apomorphine	Apokinin®	Jusqu'à 100 mg
	Rotigotine	Neupro®	8 à 16 mg

les dérivés de l'ergot de seigle (bromocriptine) et les non-dérivés de l'ergot de seigle (ropinirole, pramipexole, piribédil, rotigotine, apomorphine).

Les dérivés de l'ergot de seigle

Ces agonistes, du fait de leur structure ergotée, présentent tous un risque d'induction de fibrose pulmonaire ou rétropéritonéale, dose-dépendant, et de syndrome de Raynaud. Plus récemment, des cas graves d'atteinte valvulaire cardiaque ont été décrits sous pergolide (Celance®), aboutissant au retrait de la molécule du marché français en 2011 [2]. Le lisuride (DoperGINE®) a également été retiré en 2013 ne laissant disponible sur le marché que la seule bromocriptine (Parlodel®). Il s'agit d'un agoniste D₂ qui possède également une faible action antagoniste D₁ et des propriétés alpha-adrénergolytique et agoniste sérotoninergique. C'est le plus ancien agoniste dopaminergique utilisé en thérapeutique [3]. Il a été le médicament de référence au cours des études comparatives randomisées, testant l'efficacité de nouvelles molécules agonistes dopaminergiques. L'efficacité motrice apparaît à partir de 7,5 mg par jour. La posologie peut être augmentée jusqu'à 30 mg par jour. Au-delà, le risque d'effets indésirables psychiques est nettement augmenté, de même que l'atteinte des séreuses. Un suivi clinique et paraclinique, sur le plan pulmonaire, rénal et cardiaque est recommandé en cas d'utilisation à long terme de la bromocriptine. L'apparition d'œdèmes des membres inférieurs est un signe d'alerte, même s'ils

peuvent apparaître isolément en l'absence d'atteinte des séreuses. En pratique, ces différents éléments justifient désormais son utilisation en seconde intention.

Les indications officielles selon le résumé des caractéristiques du produit sont les suivantes :

- traitement de première intention en monothérapie ;
- traitement de première intention associé à la lévodopa (dans ce deuxième cas, afin de diminuer la dose de chacun des produits actifs et de retarder l'apparition des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux) ;
- association en cours d'évolution de la maladie en cas de diminution d'effet de la lévodopa ou de fluctuation de l'effet thérapeutique de la dopathérapie et autres phénomènes apparaissant après plusieurs années de traitement par la lévodopa (dyskinésies, dystonie douloureuse).

Les non ergotés

Il s'agit d'une famille hétérogène, mais qui partage l'avantage sur les ergotés de ne pas induire de fibrose.

Ropinirole

Il s'agit d'un agoniste D_2 mais aussi D_3 et D_4 qui serait plus efficace que la bromocriptine. Les posologies minimale et maximale efficace sur le plan moteur sont de 6 et 24 mg par jour. Il est disponible sous forme à libération immédiate (trois à quatre prises par jour) ou à libération prolongée permettant, à efficacité motrice égale, une seule prise par jour. Le ropinirole est le seul agoniste pour lequel une réduction du risque de dyskinésie à long terme lors de son utilisation chez le patient de novo a été formellement démontrée. Une étude prospective en double aveugle a en effet démontrée que 70 % des patients sous ropinirole (avec ou sans adjonction de lévodopa) ne présentaient pas de dyskinésies à cinq ans, contre seulement 40 % des patients sous lévodopa exclusive [4]. Il existe donc une diminution du risque de survenue de dyskinésies à cinq ans de l'ordre de 50 % lorsque le ropinirole est utilisé seul ou en association à la lévodopa en début d'évolution.

Les indications officielles selon le résumé des caractéristiques du produit sont les suivantes :

- traitement de première intention en monothérapie pour différer la mise à la dopathérapie ;
- association à la lévodopa en cours d'évolution de la maladie, lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant, et qu'apparaissent des fluctuations de l'effet thérapeutique (fluctuations de type « fin de dose » ou effets « on-off »).

Pramipexole

Il s'agit d'un agoniste D_2 avec forte spécificité pour le sous-type D_3 . La présentation de la spécialité (Sifrol®) est exprimée en base, la molécule étant préparée sous forme de sel (dichlorhydrate monohydraté de pramipexole). Il est disponible sous forme à libération immédiate (trois prises par jour) ou à libération prolongée permettant, à efficacité motrice égale, une seule prise par jour. La posologie minimale efficace et maximale sont de 0,52 et 3,15 mg de base par jour. Une étude multicentrique internationale prospective sur deux ans a été menée en double insu, testant le pramipexole seul ou en adjonction à la lévodopa contre lévodopa seule [5]. Le critère principal était la présence de complications motrices à type d'akinésie de fin de dose, de dyskinésies ou d'effets « on-off ». La posologie maximale de pramipexole était de 3,3 mg de base. À deux ans, 32 % des patients dans le bras pramipexole gardaient une monothérapie par pramipexole. Pour les autres, l'état moteur avait nécessité l'adjonction de lévodopa. À deux ans, 72 % des patients sous pramipexole (avec ou sans adjonction de lévodopa) ne présentaient pas de complications motrices, contre 49 % seulement des patients sous lévodopa exclusive. Il existe donc une diminution du risque de survenue de complications motrices à deux ans de l'ordre de 45 % lorsque le pramipexole est utilisé seul ou en association à la lévodopa en début d'évolution.

Les indications officielles selon le résumé des caractéristiques du produit sont les suivantes :

- en monothérapie (sans lévodopa) ou en association à la lévodopa, quand, lorsqu'au cours de l'évolution de la maladie, au stade avancé, l'effet de la lévodopa s'épuise ou devient inconstant et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type « fin de dose » ou effets « on-off »)

Piribédil

Il s'agit d'un agoniste D_2 et D_3 . De plus, il est faiblement agoniste D_1 par l'un de ses métabolites, le S-584, qui possède une analogie de structure de la dopamine. Il est également agoniste DA_1 et DA_2 supposé apporter un gain attentionnel. Son efficacité motrice serait cependant comparable à celle de la bromocriptine [6]. L'utilisation de la forme LP assure une durée d'action plus longue.

Les indications officielles selon le résumé des caractéristiques du produit sont les suivantes :

- monothérapie (traitement des formes essentiellement tremblantes);
- association avec la dopathérapie d'emblée ou secondairement, en particulier dans les formes tremblantes.

Rotigotine

Il s'agit d'un agoniste D_1 et D_2 avec forte spécificité pour le sous-type D_3 mais aussi D_4 et D_5 . La posologie minimale recommandée sur le plan moteur est de 8 mg par jour en monothérapie. La posologie maximale recommandée est de 16 mg par jour en association avec une dopathérapie. La rotigotine (Neupro[®]) est le seul agoniste disponible en patch à disposer une seule fois par vingt-quatre heures, permettant ainsi une facilité d'utilisation et une efficacité motrice stable sur le nyctémère. Les études comparatives ont montré l'efficacité de la rotigotine comparée au ropinirole en début d'évolution de la maladie [7], ainsi que son efficacité comparée au pramipexole dans les formes avancées [8].

Les indications officielles selon le résumé des caractéristiques du produit sont les suivantes :

- traitement de première intention en monothérapie (posologie recommandée : 8 mg par 24 heures);
- association à la lévodopa en cours d'évolution de la maladie (posologie recommandée : 16 mg par 24 heures).

Apomorphine

Il s'agit d'un puissant agoniste D_1 et D_2 d'efficacité comparable à celle de la lévodopa [9]. En France, elle n'est disponible qu'en administration parentérale sous-cutanée, soit sous forme de stylo injecteur prérempli de 30 mg par 3 ml, soit sous forme d'ampoules de 50 mg par 5 ml pour utilisation de perfusions sous-cutanées en continu à l'aide de

pompes (voir plus bas le paragraphe « Stratégie à la phase évoluée »). L'absorption sous-cutanée est rapide, l'efficacité motrice apparaissant en moyenne dans les dix minutes après l'injection. La posologie minimale efficace est variable de 2 à 5 mg par injection. Les troubles psychiques sont moindres qu'avec les autres agonistes. En revanche, l'apomorphine possède un pouvoir émétisant et hypotenseur supérieur. L'adjonction de dompéridone est donc indispensable pour assurer une bonne tolérance clinique lors de la mise en route des injections. Son utilisation, particulièrement à faible dose, est susceptible d'augmenter la libido. Le prurit au point d'injection est fréquent. Les nodules sous-cutanés inflammatoires s'observent chez les patients bénéficiant d'une perfusion continue. Sa durée d'action est cependant courte, de l'ordre de trente minutes à une heure.

L'indication officielle selon le résumé des caractéristiques du produit est la suivante : traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la dopathérapie au cours de la maladie de Parkinson (phénomène « on-off »).

Équivalences de doses

Du point de vue de l'efficacité motrice, il est communément admis l'équation suivante : 100 mg de lévodopa = 10 mg de bromocriptine = 6 mg de ropinirole = 0,7 mg de pramipexole (base) = 50 mg de piribédil = 4 mg de rotigotine = 10 mg d'apomorphine. Grâce à ces équivalences, le passage rapide d'un agoniste à un autre peut aisément s'effectuer d'un jour à l'autre [10].

Les inhibiteurs enzymatiques (I-MAO de type B et I-COMT)

Les I-MAO B

Sélégiline : Déprenyl[®] et Otrasel[®], rasagiline : Azilect[®].

Ils prolongent l'effet thérapeutique de la L-dopa en inhibant les enzymes participant à sa dégradation. La MAO a été la première cible pharmacologique dans ce domaine, aboutissant à la commercialisation en Europe dans les années 1970 de la sélégiline, un inhibiteur non compétitif sélectif et irréversible de la MAO B.

Sélégiline

- Pharmacologie

En comprimé oral (Déprényl®), l'absorption est rapide au niveau gastro-intestinal tandis qu'elle est prégastrique en lyophilisat oral (Otrase®). La T_{max} est de l'ordre de soixante-quinze minutes. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 95 %. Elle passe la BHE. Sa demi-vie est courte : trente minutes.

La sélégiline possède un effet symptomatique en début d'évolution de la maladie de Parkinson, lié à la production endogène de dopamine [11]. Ajoutée à la lévodopa, elle en renforce l'efficacité de l'ordre de 10 % [12]. Le blocage de la MAO B étant irréversible, l'efficacité de la sélégiline se maintient plus de deux semaines après l'arrêt de son administration.

- Indication et tolérance

La sélégiline est maintenant très peu prescrite. En comprimé oral, la posologie est de 5 à 10 mg par jour en une à deux prises (matin et midi). En lyophilisat oral, la posologie est fixe (1,25 mg par jour) avec une prise le matin à jeun.

Les effets indésirables sont identiques aux effets indésirables centraux de la lévodopa. Le risque cardiovasculaire initialement soupçonné en association avec la lévodopa [13] a été depuis lors démenti [14]. Les dérivés amphétaminiques sont soupçonnés provoquer des troubles confuso-hallucinatoires chez les patients fragilisés (patients âgés et/ou avec troubles cognitifs). Leur utilisation est donc déconseillée dans ces situations à risque. Il faut en outre éviter les prises vespérales du fait du risque d'insomnie. Le risque de syndrome sérotoninergique contre-indique son association avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et les agonistes sérotoninergiques (triptans). Le risque d'induction ou d'hypertension artérielle maligne contre-indique son association avec les inhibiteurs de la MAO A.

Rasagiline

- Pharmacologie

En comprimé oral (Azilect®), l'absorption est rapide (T_{max} de trente minutes). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 65 %. Elle passe la BHE. Sa demi-vie est de l'ordre de une heure. Elle est essentiellement métabolisée par le foie, mais sans formation de dérivés amphétaminiques.

- Indication et tolérance

En comprimé oral, la posologie est de 1 mg par jour en une prise indépendamment des repas, avec ou sans lévodopa. Les indications selon le résumé des caractéristiques du produit sont les suivantes : en monothérapie (sans la lévodopa), en association avec la lévodopa chez les patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose.

Une première étude menée en monothérapie chez des patients en début d'évolution a montré une efficacité symptomatique supérieure à celle du placebo, permettant de retarder la mise en route d'un traitement dopaminergique [15]. Une seconde étude tendrait à montrer un effet « *disease modifying* » [16]. Cet effet doit cependant être considéré avec précaution. Il est en effet modeste (gain de 1,7 point sur l'Unified Parkinson's Disease Rating Scale [UPDRS] en moyenne, sur un score maximal de 176), ne porte que sur un suivi de soixante-douze semaines (période courte au regard d'une maladie évoluant sur plusieurs décennies), enfin n'est observé qu'avec la posologie de 1 mg/j (effet uniquement symptomatique de la posologie 2 mg/j). La rasagiline possède une efficacité symptomatique pour le contrôle des fluctuations motrices chez les patients évolués [17]. Cet effet est comparable à celui de l'entacapone [18].

Le risque de syndrome sérotoninergique contre-indique son association avec la plupart des IRS. Un intervalle d'au moins quatorze jours doit être respecté entre l'arrêt de la rasagiline et la mise en route d'un IRS. Le risque d'hypertension artérielle maligne contre-indique son association avec les inhibiteurs de la MAO A. La rasagiline est en outre contre-indiquée avec le dextrométhorphan, la péthidine, les sympathomimétiques et en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère.

En monothérapie, ont été décrits dans 2 à 14 % des cas (avec une différence supérieure d'au moins 2 % par rapport au placebo) un syndrome grippal, une sensation de malaise, un syndrome dépressif, des céphalées, des douleurs musculosquelettiques, des douleurs de nuque, une conjonctivite et une dermatite. En association avec la lévodopa, ont été décrits dans 4 à 10 % des cas (avec une différence supérieure d'au moins 2 % par rapport au placebo) des dyskinésies, une hypotension orthostatique, des nausées et vomissements, une douleur abdominale, une constipation et une perte de poids.

Les I-COMT

Entacapone : Comtan[®], Stalevo[®]; tolcapone : Tasmar[®].

La COMT participe au catabolisme des catécholamines (dérivés O-méthylés) en général, mais également de la lévodopa. Elle est présente sur la paroi intestinale, dans différents organes périphériques et en intracérébral, diminuant d'autant la biodisponibilité de la lévodopa. L'administration d'I-COMT, en adjonction à la lévodopa, répond donc au double objectif d'augmenter à la fois la biodisponibilité de la lévodopa et sa demi-vie.

Pharmacologie

L'absorption des I-COMT est rapide au niveau du tractus gastro-intestinal, mais partielle. Leur biodisponibilité est de l'ordre de 40 % à 60 %, et leur liaison protéique est proche de 100 %. Leur demi-vie est de deux heures. Ils sont métabolisés au niveau hépatique pour être éliminés par voie biliaire à 90 %.

L'entacapone ne passe pas la BHE et n'agit donc qu'en augmentant la biodisponibilité de la lévodopa, avec laquelle il est administré. Son action est réversible. Sa prescription conjointe à celle de la lévodopa augmente de 10 à 20 % l'efficacité motrice selon les patients [19].

La tolcapone est un I-COMT à action à la fois périphérique et centrale. Sa demi-vie d'élimination permet une prise matin, midi et soir, indépendamment de la répartition des prises de lévodopa (une prise toutes les six heures). Elle augmente de 30 % la biodisponibilité de la lévodopa, administrée conjointement [20]. L'augmentation du temps de déblocage sous tolcapone a été démontrée comme supérieure en comparaison avec l'entacapone [21]. Soupçonné d'hépatotoxicité, ce produit a été retiré du marché en Europe en 1998. Son efficacité et sa bonne tolérance, en particulier sur le plan hépatique [22], observées dans les pays où il restait autorisé (en particulier en Amérique du Nord), ont justifié son retour sur le marché européen depuis 2005, accompagné de règles strictes d'administration et d'indication.

Prescription et tolérance

La posologie d'entacapone n'a pas à être adaptée chez le sujet âgé. Elle est de 200 mg en association

avec chaque prise de lévodopa, sans dépasser 2000 mg par jour. Elle peut nécessiter de réduire les doses journalières de lévodopa de 10 à 30 % en cas de dyskinésies induites. Elle est présentée à la posologie fixe de 200 mg par comprimé, soit sous forme isolée (Comtan[®]), soit sous forme associée à la lévodopa plus carbidopa (Stalévo[®], comprimés à 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 mg de lévodopa). Les comprimés de Stalévo[®] ne doivent pas être associés entre eux lors d'une même prise, des posologies de 400 voire 600 mg d'entacapone étant fortement à risque de produire des effets indésirables digestifs sans augmenter la biodisponibilité de la lévodopa qui lui est associée.

Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse connue. L'entacapone est contre-indiquée au cours de la grossesse (embryotoxicité), de l'allaitement, de phéochromocytome, d'antécédent de syndrome malin aux neuroleptiques ou de rhabdomyolyse.

Il est nécessaire de prévenir le patient de la coloration jaune orangé constante des urines et de toutes les sécrétions (sueur, salive). Les troubles digestifs à type de nausées, diarrhées ou douleurs abdominales sont les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés. Une élévation des transaminases a parfois été observée. Il n'existe pas de recommandation de surveillance biologique.

La **tolcapone** est indiquée en association à la lévodopa dans le traitement de la maladie de Parkinson avec des fluctuations motrices qui n'ont pas répondu à d'autres I-COMT (en pratique l'entacapone). En raison du possible risque hépatique, elle ne doit pas être considérée comme un traitement d'appoint de la lévodopa de première intention. La posologie recommandée est de 100 mg trois fois par jour en association à la lévodopa sans nécessité de prise simultanée, indépendamment des repas. Elle peut exceptionnellement atteindre 200 mg trois fois par jour selon la sévérité des fluctuations.

Une surveillance du taux sanguin des transaminases est requise avant de débiter le traitement, puis toutes les deux semaines pendant un an, toutes les quatre semaines pendant six mois, enfin toutes les huit semaines pendant toute la durée du traitement. Toute augmentation posologique requiert la reprise du protocole de surveillance depuis sa phase initiale.

La tolcapone est contre-indiquée devant tout signe d'atteinte hépatique ou élévation des enzymes hépatiques. Elle ne peut pas être associée aux inhibiteurs non sélectifs de la MAO. Elle est contre-indiquée et doit être suspendue en cas de syndrome malin des neuroleptiques ou de syndrome équivalent chez des patients parkinsoniens au cours d'un sevrage dopaminergique brutal.

Chez l'animal, une embryofœtotoxicité a été observée après l'administration de tolcapone. Le risque potentiel chez l'homme n'est pas établi. Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation de tolcapone chez les femmes enceintes, aussi, la tolcapone ne doit-elle être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice escompté justifie le risque potentiel encouru par le fœtus. Dans les études chez l'animal, la tolcapone est excrétée dans le lait maternel. L'innocuité de la tolcapone chez le nourrisson n'est pas établie. Par conséquent, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par tolcapone.

Lors des essais cliniques, 16 % des patients recevant 100 mg de tolcapone trois fois par jour ont souffert de diarrhées, comparativement à 8 % des patients recevant le placebo. Elles sont généralement apparues deux à quatre mois après l'instauration du traitement. Elles ont conduit à l'arrêt du traitement chez 5 % des patients.

La tolcapone est un I-COMT, en tant que tel connu pour accroître la biodisponibilité de la lévodopa administrée en association. L'augmentation de la stimulation dopaminergique ainsi obtenue est responsable de réactions indésirables dopaminergiques. Les plus fréquentes sont : augmentation des dyskinésies, nausées, vomissements, douleurs abdominales, hypotension orthostatique, somnolence, hallucinations.

Les anticholinergiques

Trihexiphénydile : Artane[®], Parkinane[®], Trihexy[®]; bipéridène : Akinéton[®]; tropatépine : Lepticur[®].

L'atropine a été utilisée par Charcot, qui avait noté ses effets antitremoriques. Les dérivés atropiniques avec effet périphérique moins marqué ont été employés de 1950 jusqu'à l'avènement de la dopathérapie. L'importance des effets indésirables en a depuis lors restreint l'utilisation, qui n'est désormais qu'anecdotique.

Pharmacologie

La résorption digestive du trihexiphénydile est complète. La Tmax est de l'ordre de une heure. Il est excrété sous forme hydroxylée à 60 % dans les urines. Les anticholinergiques bloquent les récepteurs muscariniques périphériques et centraux. Ils s'opposent au niveau striatal à l'hyperactivité des interneurons cholinergiques induite par la baisse du tonus inhibiteur dopaminergique.

Prescription et tolérance

La posologie habituelle du trihexiphénydile dans l'indication de la maladie de Parkinson est comprise entre 6 et 15 mg par jour en deux (formes LP) ou trois prises. La titration doit être très lente, gage d'une meilleure tolérance clinique.

Par leur action périphérique de type atropinique, ils peuvent être responsables de sécheresse buccale, de constipation, de troubles de l'accommodation et de rétention urinaire. Ils ont également une action centrale, probablement par blocage à la fois de la voie cholinergique ascendante issue du noyau basal de Meynert et de la voie septohippocampique. Ils sont responsables de troubles de la mémoire (oubli à mesure) et de délires avec confusion, particulièrement chez le sujet âgé.

Ils sont contre-indiqués en cas d'adénome prostatique, de glaucome par fermeture de l'angle et de troubles cognitifs. Il est fortement déconseillé de les utiliser au-delà de 70 ans.

L'amantadine

Amantadine : Mantadix[®].

L'amantadine était initialement utilisée comme antiviral; son efficacité antiparkinsonienne a été découverte par hasard [23]. Son action est complexe : agoniste dopaminergique faible, libération de catécholamines (effet amphétamine-like), faible action anticholinergique, antagoniste des récepteurs NMDA glutamatergique. Elle est employée à la posologie de 100 à 500 mg par jour (dernière prise avant 17 heures pour éviter une insomnie). Son efficacité antiparkinsonienne est plus faible que celle de la lévodopa. Il a été montré un effet antidyskinétique intéressant [24]. Contrairement à ce

qui a été longtemps cru, un travail récent a montré avec un haut niveau de preuve le maintien au long cours de son action antidyskinétique [25]. Sa demi-vie est longue, de l'ordre de vingt heures. Elle est éliminée sous forme pratiquement inchangée dans les urines. Elle a pour effets indésirables possibles : hypotension orthostatique et nausées, effet atropinique (rétention urinaire, ralentissement du transit, sécheresse buccale, œdème des membres inférieurs, livedo réticularis, insomnie). Elle peut provoquer des hallucinations, voire une confusion avec excitation psychomotrice. Elle est tératogène chez l'animal. Elle est contre-indiquée lors de la grossesse et de l'allaitement. Elle doit être utilisée avec prudence en cas d'insuffisance rénale, d'antécédents psychiatriques ou de détérioration cognitive. Il faut éviter les prises après 17 heures du fait du risque d'insomnie.

La clozapine

Clozapine : Leponex®.

Indiquée lors des psychoses dopa-induites dans la maladie de Parkinson, la clozapine est une molécule complexe (voir chapitre 10), dont les effets antidyskinétiques observés depuis de nombreuses années ont été confirmés récemment au cours d'une étude en double insu [26]. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication n'est pas délivrée. En revanche, la clozapine est particulièrement intéressante dans les cas, fréquents au cours de la maladie de Parkinson évoluée, de concomitance de fluctuations motrices avec dyskinésies majeures mono- et diphasiques et de troubles hallucinatoires. Un effet antitremorique a également été rapporté à plusieurs reprises, souvent observé par les cliniciens, sans qu'à l'heure actuelle une étude randomisée en double insu contre placebo ait été menée pour démontrer cette propriété.

Le méthylphénidate

Méthylphénidate : Ritaline®.

- Pharmacologie

Le méthylphénidate (MDP) est un stimulant psychomoteur amphétamine-*like* qui influence les deux systèmes, dopaminergique et noradréner-

gique. En effet, il inhibe les transporteurs de la dopamine (DAT), particulièrement au niveau du striatum [27]. *Via* l'inhibition des DAT, le méthylphénidate bloque la recapture présynaptique de la dopamine [28]. Ainsi le MDP aux doses thérapeutiques augmenterait de manière significative la dopamine extracellulaire dans le cerveau humain et notamment au niveau du striatum [29].

Conjointement, le MDP influence également le système noradrénergique via l'inhibition des transporteurs présynaptiques de la noradrénaline [28]. Le MDP entraînerait une potentialisation de l'action de la L-dopa par la noradrénaline, comme cela a été suggéré expérimentalement avec d'autres noradrénergiques qui sont les antagonistes des récepteurs adrénergique alpha 2 [30].

- Prescription et tolérance

Une étude récente [31] française randomisée en double aveugle incluant 80 patients parkinsoniens stimulés au niveau des noyaux subthalamiques a évalué l'efficacité du MDP sur des troubles de la marche invalidants en dépit d'un traitement dopaminergique adéquate. L'administration de MDP à 1 mg/kg/j pendant trois mois permettait d'améliorer le *freezing* et le handicap moteur de ces patients ainsi qu'une amélioration de leur qualité de vie. Outre une augmentation du rythme cardiaque, il était noté une perte de poids significativement plus importante dans le groupe MDP que dans le groupe placebo. Il s'agit donc d'une alternative thérapeutique intéressante devant ces symptômes axiaux souvent peu répondeurs au traitement dopaminergique usuel. Il faut cependant souligner que ce traitement n'a pas l'AMM dans cette indication et que son utilisation doit rester prudente et encadrée par des centres spécialisés.

Stratégies thérapeutiques

Longtemps sujet de débat, la stratégie thérapeutique s'est clarifiée ces dernières années, en particulier grâce aux résultats d'études randomisées réalisées au stade initial de la maladie avec un suivi à long terme (cinq ans) [4]. Ces données ont fait ainsi l'objet d'une conférence de consensus en 2000 sous l'égide de l'Agence nationale

d'accréditation et d'évaluation en santé [32], donnant lieu à des recommandations officielles. Les données cliniques recueillies depuis lors nécessitent cependant de nuancer les conclusions de cette conférence, aussi bien pour la stratégie médicamenteuse à la phase initiale que pour celle envisagée au stade évolué de la maladie, objet de progrès récents qui seront développés à la fin de ce chapitre.

Stratégie à la phase initiale

Notions générales

De manière consensuelle, deux paramètres apparaissent clairement comme décisionnels avant tout autre dans le choix de la thérapeutique initiale : le degré de gêne fonctionnelle et l'âge du patient [33]. Ainsi, le traitement médicamenteux à la phase précoce reste symptomatique et devient justifié lorsque les symptômes ont un retentissement fonctionnel sur les activités de la vie quotidienne. Les problématiques seront donc d'améliorer la qualité de vie des patients, de retarder l'apparition des complications motrices et de freiner l'évolution clinique de la maladie. Concernant ce dernier point, certains médicaments (au premier rang desquels la rasagiline), exerçant un effet « *disease modifying* », peuvent être proposés précocement. Il appartient à chacun de tirer les conclusions de l'étude ADAGIO [16].

D'autre part, même si le débat « dopa-tôt, dopa-tard » est désormais clos et qu'il a été clairement démontré l'intérêt de la monothérapie par agoniste dopaminergique à la phase initiale de la maladie pour réduire le risque d'apparition de dyskinésies après plusieurs années de traitement, il n'en demeure pas moins que l'utilisation de cette classe de molécules est à fort risque d'effets indésirables chez le sujet âgé, et fera préférer dans ce cas la dopathérapie isolée [34].

D'autres paramètres sont à prendre en compte et doivent être expliqués au patient avant toute décision de mise en route thérapeutique. Une bonne adhésion au traitement, garante d'un bon résultat thérapeutique, va de pair avec une information claire et exhaustive. Aussi est-il bon d'expliquer systématiquement au patient :

- qu'il n'existe pas de traitement stoppant l'évolution de la maladie à l'heure actuelle ;
- qu'il s'agit d'un traitement à long terme, probablement à vie (dans l'état actuel des progrès thérapeutiques, y compris chirurgicaux) ;
- que la mise en route sera très progressive, gage principale d'une bonne tolérance clinique. Cet élément est essentiel, tant sur le plan fonctionnel que sur le plan psychologique. Après le traumatisme fréquemment ressenti à l'annonce du diagnostic, le premier contact avec un traitement qui sera poursuivi à vie devra être à l'évidence le meilleur possible ;
- que l'objectif est de rendre compatibles les symptômes de la maladie avec une activité de vie quotidienne répondant aux besoins spécifiques du patient, sans chercher à tout prix à faire disparaître l'ensemble des signes (ce qui est rarement possible, et toujours au prix de posologies élevées et d'effets indésirables qui devront être explicités) ;
- que toute mise en route de traitement symptomatique devra être suivie d'une évaluation de l'efficacité, objectivée idéalement par l'utilisation d'une échelle adaptée ou à défaut par l'impression clinique globale d'amélioration en pourcentage.

Une information exhaustive sur les effets secondaires du ou des traitement(s) prescrit(s) doit toujours être envisagée, **y compris à propos de l'induction de troubles du contrôle de l'impulsivité par les agonistes dopaminergiques, et à un moindre degré par la dopathérapie.**

Enfin, il convient d'être mesuré vis-à-vis du patient quant à l'amélioration à attendre du traitement, afin d'éviter les déconvenues liées aux difficultés diagnostiques initiales, soit parce que l'absence de réponse d'emblée au traitement dopaminergique amène secondairement à évoquer un syndrome dégénératif d'une autre nature, soit parce qu'après une bonne réponse clinique de quelques mois à quelques années, l'effet du traitement disparaît (il est rappelé que les atrophies multisystémiques peuvent parfois s'accompagner d'une bonne dopasensibilité pendant plusieurs années, voire se compliquer de dyskinésies dopa-induites).

Absence de gêne fonctionnelle

Il n'y a pas lieu de proposer de traitement médicamenteux à ce stade.

Gêne fonctionnelle minime

Les traitements d'appoint peuvent être proposés, essentiellement la rasagiline, l'amantadine ou les anticholinergiques, en fonction de l'âge du patient et des symptômes dominants (on pourra par exemple recourir aux anticholinergiques chez un sujet jeune sans trouble cognitif avec forme tremblante prédominante).

Gêne fonctionnelle certaine

Dans ce cas de figure, l'âge du patient est le facteur essentiel qui guide le choix du traitement.

Avant 70 ans

Du fait de la réduction du risque de dyskinésies à moyen terme, on proposera d'emblée un traitement agoniste dopaminergique. Concernant le bénéfice moteur et la tolérance, les études actuellement disponibles ne permettent pas de conclure à la supériorité de l'un par rapport aux autres. Le choix dépendra des habitudes de prescription, mais surtout de la tolérance du patient, en changeant d'agoniste au besoin. Il n'y a cependant pas d'intérêt à associer deux molécules de cette classe, sauf lors d'une substitution, qui peut être progressive ou rapide en se référant aux équivalences de doses citées dans la section précédente de ce chapitre.

Toute mise en route sera progressive. Il est conseillé d'associer pendant toute la titration la dompéridone (60 mg par jour), débutée soixante-douze heures avant la mise en route de l'agoniste, afin d'assurer une bonne tolérance digestive et tensionnelle. Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie et de la réémergence de la gêne fonctionnelle, la posologie sera augmentée jusqu'au maximum toléré ou conseillé par le résumé des caractéristiques du produit. L'utilisation de fortes posologies d'agonistes dopaminergiques doit cependant être tempérée par la description relativement fréquente de troubles du contrôle de l'impulsivité, particulièrement chez les patients jeunes ayant présenté dans le passé des tendances aux conduites addictives [35].

Une fois atteint le seuil maximum toléré (en moyenne trois ans après le début du traitement par agonistes), il sera souvent nécessaire d'ajouter la lévodopa, en gardant pour objectif une posologie minimale de dopathérapie. Au début de la maladie, l'association L-dopa-entacapone n'est pas recommandée, l'étude STRIDE-PD n'a en effet pas montré de bénéfice en termes de réduction des complications motrices [36].

Après 70 ans

On proposera d'emblée une dopathérapie isolée, du fait des risques accrus d'effets indésirables sous agoniste et d'une espérance de vie plus courte, exposant moins aux complications motrices tardives favorisées par la dopathérapie précoce. Dans ce cas aussi, du fait de la fréquence de la dysautonomie à cet âge, renforçant le risque d'hypotension orthostatique, la dompéridone sera associée lors de la titration. Les formes à libération prolongée de lévodopa n'ont pas montré de supériorité comparées aux formes standard pour améliorer l'état moteur durant la journée ni pour limiter le risque de survenue ultérieure de complications motrices.

Formes particulières

Formes tremblantes

L'association possible d'un tremblement essentiel secondairement compliqué d'une maladie de Parkinson nécessitera la conjonction d'un traitement par β -bloquants ou primidone et d'un traitement dopaminergique. Dans le cas des formes de maladie de Parkinson à tremblement prédominant, on peut observer une certaine résistance de ce symptôme aux traitements. Il est habituel d'avoir recours à de fortes posologies de dopaminergiques avec adjonction d'anticholinergiques exclusivement chez le sujet jeune. Compte tenu de la diffusion de cette technique, une stimulation thalamique pourra alors être proposée, y compris chez le sujet de plus de 70 ans (meilleure tolérance de la stimulation thalamique que de la stimulation sous-thalamique, en particulier chez le sujet âgé).

Déclin cognitif

Le dogme « agoniste tôt, lévodopa tard » ne résiste pas dans les cas suivants, où il doit s'adapter non plus à l'âge, mais à l'état clinique du patient, et donc à l'appréciation du clinicien. Même si la statistique révèle que les formes de la maladie de Parkinson à début précoce sont à faible risque de complication cognitive, à l'inverse des formes à début tardif (du fait de la diffusion des lésions hors du système nigrostrié), les agonistes seront logiquement contre-indiqués chez un sujet jeune présentant une bradyphrénie. De même, un sujet entre 70 et 75 ans en parfait état général et ne présentant aucun trouble cognitif peut raisonnablement et prudemment bénéficier d'un traitement par agoniste dopaminergique en adjonction à la dopathérapie plutôt qu'en monothérapie, afin d'éviter de fortes posologies. L'utilisation de l'agoniste sera régulièrement réévaluée dans ce cas. On recherchera en particulier l'apparition d'hallucinations et/ou d'hypotension orthostatique.

Durant la grossesse

Cette situation reste relativement rare. Si l'on tient compte de la prévalence de cette pathologie, le nombre de patientes parkinsoniennes en âge de procréer est d'environ 1 200 en France. Si la maladie de Parkinson n'interdit en aucun cas la procréation, elle justifie une information détaillée sur les risques encourus : il existe en effet un risque d'aggravation de la maladie de Parkinson en cours de grossesse ; celle-ci peut être transitoire, liée principalement à la fatigue ; parfois, elle se maintiendra après la délivrance, justifiant alors une réadaptation du traitement [37, 38]. Elle peut aussi être consécutive à l'arrêt de certains traitements antiparkinsoniens tels que le ropinirole, l'amantadine ou la lévodopa, dont le risque potentiellement tératogène a été observé chez l'animal. Pour d'autres molécules, cet effet tératogène n'a pas été démontré chez l'animal (sélégiline, bromocriptine, pergolide, lisuride, piribédil). Dans une revue de 35 grossesses chez 26 femmes atteintes de maladie de Parkinson, seule l'amantadine a été responsable de complications fœtales [39]. Dans la pratique, chez une patiente enceinte traitée par agoniste dopaminergique, on utilisera la dose

minimale efficace en instaurant une surveillance échographique régulière. Les recommandations sont similaires en cas de traitement par lévodopa en raison des risques tératogènes retrouvés chez l'animal, en soulignant qu'à ce jour, il n'y a pas de malformations décrites liées à ce médicament chez des enfants nés de femmes atteintes de maladie de Parkinson. L'accouchement peut se faire par voie basse, la péridurale n'est pas contre-indiquée et la césarienne reste bien entendu possible. L'allaitement est contre-indiqué en raison des effets des agonistes dopaminergiques sur la lactation (inhibition de la montée de lait). L'information reste essentielle sur les risques de détérioration neurologique pendant la grossesse, justifiant une surveillance régulière.

Chez les patients ayant bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde

Ce paragraphe est traité dans le chapitre consacré à la chirurgie (*voir* chapitre 14), sachant qu'aucun consensus n'est à l'heure actuelle établi quant à la stratégie de réduction des traitements médicamenteux en postopératoire lors de la mise en route de la stimulation. Quelques règles simples sont cependant observées, selon la cible choisie. En cas de stimulation thalamique pour un tremblement invalidant, le traitement sera ajusté pour le meilleur contrôle possible des symptômes akinétohypertoniques, connus pour être insensibles à la stimulation. En cas de stimulation bipallidale, le traitement n'est pas modifié en postopératoire, il peut même être un peu augmenté quand les dyskinésies sont contrôlées. En cas de stimulation sous-thalamique, la tendance actuelle est de ne pas réduire rapidement le traitement dopaminergique et de favoriser les agonistes afin de tenter de réduire le risque de syndrome apathique postopératoire en l'absence de troubles du contrôle des impulsions.

En cas de jeûne ou d'anesthésie

Il s'agit d'une situation assez fréquente à laquelle sont confrontés un jour ou l'autre bon nombre de parkinsoniens. Le jeûne strict se rencontre le plus souvent en cas d'intervention chirurgicale sur les voies digestives, mais pas exclusivement, justifiant

alors l'arrêt de toute alimentation *per os*. Il n'est pas possible de suspendre les traitements dopaminergiques pendant plusieurs jours, surtout lorsque la maladie évolue depuis plusieurs années, au risque de voir réapparaître rapidement la symptomatologie extrapyramidale, voire d'induire l'équivalent d'un syndrome malin aux neuroleptiques. Si l'arrêt des thérapeutiques ne dépasse pas vingt-quatre à quarante-huit heures, on pourra reprendre les traitements habituels après cette courte période de sevrage. Si l'alimentation doit être suspendue plus longtemps, plusieurs solutions sont envisageables :

- la première, si les apports hydriques sont possibles, est de recourir à l'administration régulière de lévodopa sous forme dispersible *per os* ou par sonde gastrique toutes les trois heures, la dose étant adaptée en fonction de la symptomatologie et des doses totales du traitement habituel (*voir* le paragraphe «Équivalences de doses»);
- la seconde, si tout apport par voie digestive est exclu, est de proposer des injections d'apomorphine par voie sous-cutanée (100 mg de lévodopa = 10 mg d'apomorphine), soit toutes les deux heures, soit en continu grâce à un pousse-seringue en diluant l'apomorphine de moitié dans du sérum physiologique. Le rythme et/ou la dose sont adaptés en fonction du contrôle des symptômes et de la tolérance (troubles digestifs, hypotension, somnolence, etc.).

Dès que possible, le traitement habituel *per os* sera repris.

En cas d'anesthésie, la procédure est la suivante : le traitement est arrêté la veille de l'intervention et repris le plus tôt possible après le réveil afin d'éviter un sevrage trop prolongé. Si l'intervention le permet, on aura recours de préférence à une anesthésie locale ou à une rachianesthésie afin de limiter les risques de confusion postopératoire après une anesthésie générale.

Stratégie à la phase évoluée

Il s'agit d'améliorer la situation motrice au stade des fluctuations. Avant d'envisager toute solution thérapeutique, il est primordial de connaître précisément la chronologie des modifications de l'état moteur durant la journée, tant sur le plan des blocages que

sur celui des dyskinésies, et d'en quantifier la sévérité. Cet agenda doit être déterminé en début de consultation en se mettant d'accord sur la signification des termes employés avec le patient (dyskinésies, tremblements, blocages ou périodes *on*, déblocages ou périodes *off*, etc.). L'idéal est *d'obtenir une autoévaluation sur plusieurs jours*, compte tenu de la variabilité de la réponse motrice au traitement d'un jour à l'autre [40]. L'éducation thérapeutique peut aider à cette autoévaluation. Une alternative est de réaliser au cours d'une courte hospitalisation un *test aigu à la lévodopa* [41]. Il consiste à donner un matin au patient sans traitement depuis la veille au soir une dose supraliminaire de lévodopa (1,5 fois la dose matinale) et à suivre de manière régulière durant la matinée l'évolution de l'état moteur en utilisant la partie III de l'échelle UPDRS. Il est ainsi possible de déterminer la dose minimale utile de lévodopa, son délai et sa durée d'action, la qualité de l'amélioration motrice en pourcentage de modification de l'UPDRS, le type et la topographie d'éventuelles dyskinésies induites.

Deux types de troubles moteurs doivent être distingués : les fluctuations induites par des traitements dopaminergiques et les troubles moteurs axiaux dopa-résistants, d'apparition tardive au cours de l'évolution. Nous envisagerons ces deux circonstances successivement, même si, en pratique clinique, elles sont parfois associées, en particulier chez le sujet âgé.

Complications motrices des traitements dopaminergiques

La question des périodes de sous-dosage (blocages et dystonies), de surdosage (dyskinésies de milieu de dose) ou des périodes «entre deux eaux» (dyskinésies diphasiques de début et fin de dose), ne peut s'envisager que de manière globale. Il est illusoire de penser réduire les dyskinésies sans risquer de modifier la durée des périodes *on* et *off*. Afin de mieux illustrer le propos, nous suivrons chronologiquement, du réveil jusqu'à la nuit, les fluctuations qu'il est classique de rencontrer chez un patient présentant une maladie de Parkinson évoluée et que le praticien s'attachera à reconstituer au cours de sa consultation afin d'adapter le schéma thérapeutique.

Dystonie du petit matin

Elle est liée au sevrage dopaminergique depuis la soirée précédente. Elle cèdera plus rapidement avec une prise de forme dispersible de lévodopa diluée dans un peu d'eau et prise dès le réveil (délai d'action de l'ordre de trente minutes). Une dystonie douloureuse cédant lentement malgré la prise de dispersible justifiera l'utilisation d'un stylo injecteur d'apomorphine, le délai d'action une fois la posologie efficace déterminée étant de moins de dix minutes. Un déblocage lent bénéficiera des mêmes mesures, les traitements dopaminergiques étant d'autant mieux absorbés et efficaces qu'ils sont pris à jeun [40].

Phénomènes de fin de dose

Le principe général de leur prise en charge consiste à obtenir une stimulation dopaminergique striatale la plus stable possible durant la journée. Parmi les solutions médicamenteuses envisageables, il faut privilégier les molécules à demi-vie longue, telles que les agonistes dopaminergiques. La posologie de l'agoniste dopaminergique choisi sera donc progressivement majorée. Un I-COMT sera ajouté à la prise de lévodopa, soit en adjonction (entacapone ou tolcapone), soit de manière intégrée (entacapone + carbidopa + lévodopa = Stalévo®). Ces deux mesures, isolées ou associées, nécessiteront une réduction progressive des prises de lévodopa, dont la durée d'action est courte à ce stade d'évolution (*voir* chapitre 5) en cas de dyskinesies induites. L'adjonction d'un IMAO B à ce stade d'évolution est également possible.

Si ces mesures ne suffisent pas ou ne sont pas tolérées, il sera nécessaire de répartir les prises de lévodopa, en multipliant les prises sans chercher à en réduire la posologie unitaire (risque d'aggravation des phénomènes de fin de dose). L'intervalle entre les prises sera en conséquence progressivement réduit jusqu'à ce que les phénomènes de fin de dose soient correctement contrôlés.

Blocage de début d'après-midi

L'effet «*no-on*» ou «*delayed-on*» des Anglo-Saxons, en partie lié à un défaut d'absorption de la lévodopa après le repas principal, réagit logiquement peu aux modifications posologiques per os. Il conviendra de demander au patient d'absorber

son traitement avant le repas de midi, la vidange gastrique étant ralentie du fait de la dysautonomie. On pourra également lui conseiller de privilégier les aliments protéiques au repas du soir plutôt que du midi, afin de diminuer la compétition entre la lévodopa et les autres acides aminés neutres lors de l'absorption au niveau duodéno-jéjunal, et lors du passage de la BHE [42].

Dyskinésies de milieu de dose

Minimes à modérées, elles sont le plus souvent bien tolérées. Les plaintes sont dans ce cas fréquemment issues de l'entourage, le patient n'ayant parfois pas conscience de ses mouvements anormaux involontaires, d'autant qu'ils surviennent nécessairement durant une période de déblocage optimal, s'accompagnant classiquement d'une sensation de bien-être, voire d'une euphorie (*voir* le paragraphe «*Fluctuations non motrices*» dans le chapitre 8, «*Signes non moteurs*»).

Lorsqu'elles sont majeures, elles peuvent être socialement gênantes, mais surtout potentiellement dangereuses du fait du risque d'épuisement (un amaigrissement important est souvent observé dans ces conditions), du risque de chute accru et du risque cardiovasculaire, particulièrement chez le sujet âgé, potentiellement coronarien. Il est alors nécessaire de les réduire [43]. On pourra diminuer les doses unitaires de lévodopa lors des prises qui précèdent les périodes de survenue des dyskinesies, au besoin en rapprochant les prises pour éviter d'induire des phénomènes de fin de dose. Une alternative consiste à adjoindre un traitement par amantadine lors de la prise de lévodopa précédant l'apparition des dyskinesies. Un effet antidyskinétique est fréquemment observé sans majoration des blocages et cet effet se maintient dans le temps [25]. Enfin, une étude a récemment confirmé l'intérêt de la clozapine pour contrôler les dyskinesies dopa-induites (prescription hors AMM) [26]. Cependant, d'après le résumé des caractéristiques du produit, l'indication de cette molécule demeure la psychose dopa-induite, l'effet antidyskinétique restant un objectif secondaire.

Dyskinésies de début et fin de dose

De forme ballique et dystonique, elles sont très invalidantes, douloureuses et dangereuses, car

amples et violentes. Elles traduisent un dosage insuffisant et peuvent nécessiter une augmentation globale du traitement antiparkinsonien. Le déblocage doit être franc et rapide pour éviter de prolonger la période de début et de fin de dose. Les formes à libération prolongée d'absorption lente sont à proscrire dans ces conditions, car elles risquent de prolonger dangereusement ces dyskinésies (état «entre deux eaux» ou «*in-between*» des Anglo-Saxons). Une prise de lévodopa sous forme dispersible ou une injection d'apomorphine peuvent être utiles lorsqu'un état intermédiaire se prolonge, afin d'augmenter rapidement le tonus dopaminergique striatal.

Effets «on-off»

Ces fluctuations imprévisibles ne réagissent pas aux modifications du traitement *per os* et justifient l'utilisation ponctuelle d'injection d'apomorphine [9]. Le stylo injecteur doit demeurer toujours disponible, le plus souvent manié par le conjoint ou une personne de l'entourage. Les injections s'ajoutent au traitement de fond, qui doit être maintenu en parallèle pour maîtriser les fluctuations prévisibles évoquées précédemment.

Akinésie nocturne

Elle est liée à la diminution du tonus dopaminergique durant la nuit. Il s'agit de la meilleure indication des formes à libération prolongée de lévodopa à prendre au dernier moment avant l'endormissement. La durée d'action ne couvre cependant pas suffisamment la période nocturne. En cas de réveil en seconde partie de nuit, s'accompagnant de blocages invalidants (akinésie axiale avec difficultés pour le patient à se retourner dans son lit), de dystonies ou de tremblements, il peut être utile de prescrire une à plusieurs fois dans la nuit soit une forme dispersible de lévodopa, soit une injection d'apomorphine dans le but d'augmenter rapidement le tonus dopaminergique et de permettre un rendormissement une fois la situation de confort moteur retrouvée.

Cas particulier des complications motrices résistant au traitement per os optimal

À ce stade, la solution chirurgicale par stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique

doit être évoquée. Cependant, du fait des délais induits par la complexité de la prise en charge multidisciplinaire, mais également des contre-indications désormais mieux cernées (*voir* chapitre 14), un effort particulier a été fourni ces dernières années pour promouvoir des solutions d'attente ou alternatives à la chirurgie.

La première, l'injection sous-cutanée en continu d'apomorphine, envisagée depuis une vingtaine d'années [44], a vu son développement s'accroître récemment grâce à la miniaturisation du matériel, à sa meilleure fiabilité et à la création de sociétés de service garantissant une maintenance optimale au domicile du patient. La seconde, l'infusion intraduodénale en continu de gel de lévodopa + carbidopa par sonde de gastrostomie perendoscopique (Duodopa®) est de développement récent [45], l'AMM en France ayant été obtenue en septembre 2004. Ces deux techniques permettent de maintenir un tonus dopaminergique striatal stable, atténuant considérablement les fluctuations motrices et les dyskinésies.

La pompe à apomorphine doit être envisagée en première intention. Elle sera suspendue lors de la mise en place de la stimulation cérébrale profonde ou poursuivie si la chirurgie fonctionnelle est contre-indiquée. Du fait de la nécessité d'une gastrostomie perendoscopique et de la maniabilité toute relative de la pompe, la Duodopa® ne sera envisagée que si la chirurgie de stimulation est contre-indiquée et que la tolérance de la pompe à apomorphine est mauvaise ou son bénéfice thérapeutique insuffisant.

Pompe à apomorphine

L'indication peut être posée chez le patient fluctuant, lorsque les phases *off* sont prolongées, que les effets «*on-off*» sont très fréquents (nécessitant par exemple plus de cinq injections d'apomorphine par jour) ou que les phases de dyskinésies sont prolongées. En dehors d'un trouble psychiatrique sévère tel qu'un trouble bipolaire ou des symptômes psychotiques, il n'y a pas de réelles contre-indications à la pompe à apomorphine ; en particulier, l'âge n'est pas une limitation, ni le déclin cognitif, ce qui fait de cette technique une alternative de choix en cas de contre-indication à la stimulation cérébrale profonde [46].

La pompe à apomorphine délivre en permanence en sous-cutané un débit de base auquel peut s'ajouter, en appuyant sur une touche prévue à cet effet, une quantité supplémentaire d'apomorphine (bolus) en cas de blocage, une injection d'apomorphine avec un stylo pouvant également être envisagée, notamment le matin avant la mise en route de la pompe. Habituellement, la pompe est branchée le matin au lever et retirée le soir au coucher. Certains patients peuvent en bénéficier sur l'ensemble du nyctémère, du fait par exemple d'une akinésie nocturne sévère. Il est alors nécessaire de réduire le débit pendant la nuit. Des pompes avec des débits différents sont maintenant disponibles. La dimension moyenne des pompes disponibles est de $9 \times 5 \times 3$ cm, et leur poids varie de 115 à 180 g selon qu'elles fonctionnent avec batterie ou pile (figure 13.1).

En pratique, le plus souvent une infirmière ou une personne de l'entourage met en place la pompe, rarement le patient lui-même. Les techniques de pose et de retrait sont simples et rapides. En cas de difficultés, il est toujours possible de faire appel à une des sociétés de service disponibles, qui intervient à domicile sept jours sur sept. Les sites d'injection sont les bras (partie externe), les cuisses (partie externe), l'abdomen et le haut du dos. Il est conseillé de changer régulièrement de site d'injection afin d'éviter la formation de nodules sous-cutanés et de favoriser la résorption sous-cutanée. Pour les mêmes raisons, la dilution de l'apomorphine est au demi dans du sérum physiologique. La pompe est portée soit en bandoulière, soit en ceinture abdominale, reliée par une fine tubulure à une aiguille sous-cutanée mise en place pour la journée (figure 13.2).

La première mise en place de la pompe à apomorphine a toujours lieu au cours d'une hospitalisation d'environ dix jours (parfois plus court), délai indispensable pour adapter le débit de la pompe à l'état moteur du patient, informer le patient et son entourage sur l'apomorphine et ses effets indésirables, les éduquer activement aux manipulations de la pompe, enfin préparer le retour à domicile en collaboration avec l'infirmière la plus proche et les sociétés de service qui livrent le matériel à domicile, renforcent l'autonomie du patient et de son entourage dans la gestion



Figure 13.1 La pompe à apomorphine et les accessoires facilitant son utilisation.

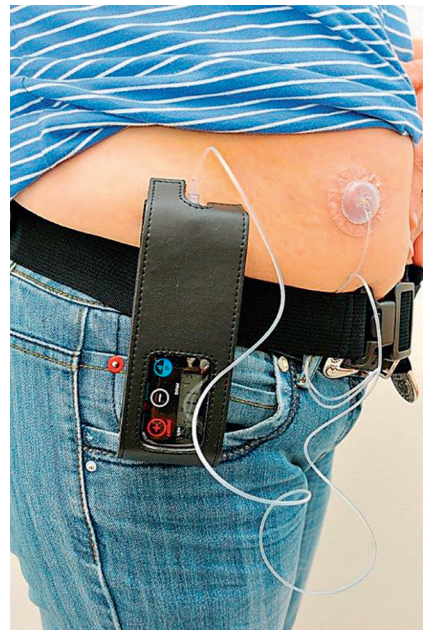


Figure 13.2 La pompe à apomorphine et son cathéter sous-cutané en place.

de la pompe, et assurent une assistance vingt-quatre heures sur vingt-quatre. La mise en route est progressive, en commençant par 1 mg par heure le premier jour. Le débit moyen est variable

d'un patient à l'autre pouvant aller de 3 à 10 mg par heure en fonction de l'état moteur et de la tolérance. La pompe sera ensuite envisagée soit comme un traitement adjuvant au traitement oral (dont les doses quotidiennes seront réduites), soit en monothérapie, notamment chez les patients jeunes capables de supporter des doses élevées d'apomorphine.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nodules sous-cutanés. Ils ne sont pas douloureux, mais empêchent une bonne diffusion de l'apomorphine. Pour les éviter, il faut changer souvent de sites d'injection, voire pratiquer une dilution supérieure (un tiers ou un quart). Les sites d'injection sont massés avec une pommade anti-inflammatoire à chaque retrait de la pompe. Les nausées et vomissements ainsi que l'hypotension orthostatique sont prévenus par la prise de dompéridone, systématique avant le débuter l'apomorphine, maintenue ensuite pendant plusieurs semaines. Le risque d'émergence d'hallucinations n'est pas supérieur sous apomorphine que sous dopathérapie, contrairement à ce qui est observé avec les autres agonistes. Une hypersexualité peut être induite, en particulier sous de faibles débits. Les fonctions supérieures ne sont pas altérées par l'utilisation de la pompe [45].

Une fois les précautions évoquées plus haut prises, le bénéfice thérapeutique de l'utilisation de la pompe à apomorphine est très substantiel, l'impression clinique globale d'amélioration se situe entre 50 et 70 %, tant d'après le patient que d'après son entourage [44]. Les périodes de blocage sont nettement améliorées, tant en durée qu'en sévérité. Les dyskinésies diminuent progressivement au fil des mois, traduisant probablement une désensibilisation progressive des récepteurs striataux grâce à la stimulation dopaminergique continue. Les traitements antiparkinsoniens oraux sont réduits (la diminution de la dopathérapie est privilégiée afin de « lisser » l'effet thérapeutique sur la journée, et de réduire au minimum la stimulation phasique striatale), très rarement suspendus.

L'autonomie est nettement améliorée dans la vie quotidienne, le patient pouvant se déplacer et pratiquer toute activité (hormis la baignade). Les voyages, y compris à l'étranger, sont possibles

lorsque l'autonomie pour la pose et le retrait est acquise. Le bénéfice se maintient par ailleurs plusieurs années. Lorsque la mise en place d'une stimulation cérébrale profonde est programmée, l'attente peut s'effectuer grâce à la pompe dans des conditions de confort bien supérieures à ce qu'apporte le traitement *per os* classique. Le coût quotidien de cette technique (matériel + produits + service) est de l'ordre de 80 euros.

Administration intestinale continue de lévodopa (Duodopa®)

L'utilisation de la lévodopa en suspension dans un gel pour administration intestinale continue ne s'envisage qu'à un stade avancé de la maladie de Parkinson avec fluctuations motrices et dyskinésies sévères, chez un patient répondant bien à la dopathérapie, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens *per os* n'ont pas donné de résultat satisfaisant; en cas de contre-indication, d'intolérance, d'échec à l'apomorphine en perfusion sous-cutanée continue; enfin, chez des patients non éligibles à la stimulation cérébrale profonde.

Sa mise en route est nécessairement hospitalière. Avant la mise en place d'une sonde permanente, une réponse clinique positive au test réalisé par l'administration de Duodopa® par une sonde nasoduodénale temporaire est nécessaire (figure 13.3). Pour une administration à long terme, une sonde à demeure est mise en place lors d'une gastrostomie endoscopique percutanée comprenant la mise en place d'une sonde transabdominale externe et d'une sonde intestinale interne pour une administration du gel directement dans le duodénum à l'aide d'une pompe portable (figure 13.4).

La Duodopa® est administrée initialement en monothérapie, le plus souvent maintenue par la suite. La pompe utilisée est d'un type unique (Sims, Deltec, États-Unis : modèle Cadd-Legacy-Duodopa). Ses dimensions (incluant la cassette de Duodopa®) sont de 19 × 8,5 × 3,4 cm et son poids est de 500 g. La dose totale quotidienne de Duodopa® comporte trois doses adaptées à chaque patient : *la dose matinale en bolus* généralement comprise entre 100 et 200 mg de lévodopa, *la dose d'entretien continue* (habituellement comprise

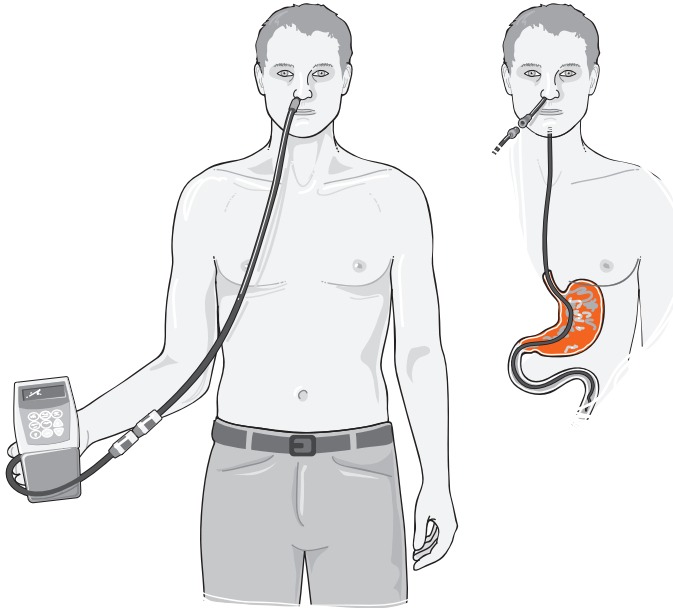


Figure 13.3 Étape initiale destinée à tester l'efficacité de la Duodopa® avec une sonde nasoduodénale. Le péristaltisme gastrique place l'extrémité de la sonde au-delà du pylore.

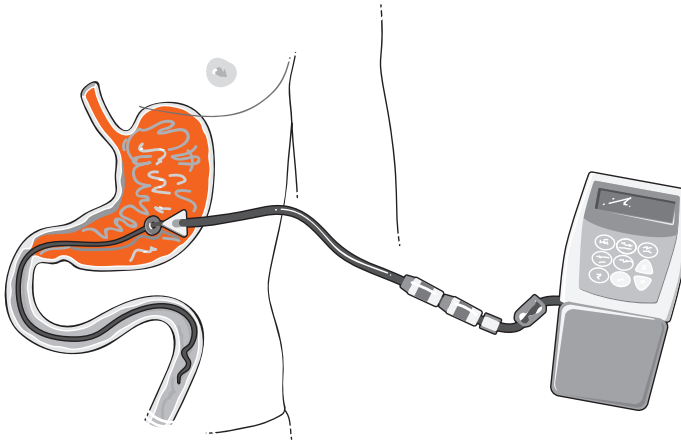


Figure 13.4 Mise en place de la sonde gastroduodénale percutanée par voie endoscopique.

La sonde gastroduodénale est placée à l'intérieur du tube de gastrostomie. L'étanchéité du dispositif doit être surveillée. Le patient peut porter une chemise adaptée avec une poche contenant la pompe portable. D'autres systèmes sont possibles : poche en bandoulière ou à la ceinture, sac, gilet.

entre 40 et 120 mg par heure), déterminée en fonction de la prise quotidienne antérieure de lévodopa, enfin *les doses supplémentaires en bolus*, administrées selon les besoins du patient, variant généralement de 10 à 40 mg. Le maintien d'une dose d'entretien continu durant la nuit est envisa-

geable si nécessaire. Le produit est fourni sous forme de cassettes de 100 ml de gel contenant 2000 mg de lévodopa associés à 500 mg de carbidopa.

La Duodopa® en continu permet de réduire les périodes *off* aussi bien que les dyskinésies [46–48].

Parmi les effets indésirables, outre ceux communs à la dopathérapie, les complications liées au dispositif sont malheureusement fréquentes (supérieures à 10 %) : le déplacement, l'occlusion ou la couture de la sonde, se traduisant par la réapparition des fluctuations motrices. Les infections locales autour de l'orifice de stomie sont possibles, traitées par désinfectants locaux, voire par antibiothérapie. Il existe un risque, certes rare, de péritonite chimique liée à la diffusion du liquide gastrique dans la cavité abdominale par le biais de la stomie. Des cas de neuropathies, parfois subaiguës, sont également décrits et justifient leur recherche systématique avec un dosage régulier de la vitamine B6 et B12. Enfin, il existe une limitation liée au coût quotidien de cette technique, de l'ordre de 100 euros.

Stratégie au stade des signes parkinsoniens tardifs doparésistants

Décrits dans le chapitre des troubles moteurs (chapitre 7), ces signes dits « axiaux » regroupent l'enrayage cinétique lors de la marche (*freezing*), l'instabilité posturale, les chutes, la dysarthrie et la dysphagie. Ils sont en règle générale associés à une détérioration cognitive et corrélés à une diffusion du processus dégénératif hors de la voie nigro-

striée. S'ils ne sont pas classiquement sensibles à la dopathérapie, la réduction de celle-ci à ce stade de l'évolution peut précipiter dramatiquement les complications axiales, en particulier les troubles de la déglutition. Aucun traitement médicamenteux n'a réellement montré son efficacité pour contrôler ces symptômes, en dehors des injections de toxine botulique dans les cas de dystonies focales persistantes en période *on* (équinisme ou extension du gros orteil, par exemple) et le méthylphéridate, dont nous avons parlé plus haut [46]. L'impact des traitements anticholinestérasiques et antidépresseurs (IRS) doit encore être évalué. Enfin, le bénéfice des injections de toxine botulique dans les mollets, rapporté initialement dans quelques cas, n'a pas été démontré par la suite, avec même peut-être un risque plus élevé de chutes. La prise en charge kinésithérapique active contribue sinon à les améliorer, du moins à les contenir (*voir* chapitre 16), de même que l'adaptation fonctionnelle au domicile avec l'aide de l'ergothérapie.

Références

- [1] Pearce RK, Banerji T, Jenner P, et al. De novo administration of ropinirole and bromocriptine induces less dyskinesia than L-dopa in the MPTP-treated marmoset. *Mov Disord* 1998; 13 : 234-41.
- [2] Baseman DG, O'Suilleabhain PE, Reimold SC, et al. Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation. *Neurology* 2004; 63 : 301-4.
- [3] Montastruc JL, Rascol O, Senard JM, et al. A randomized controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added, with levodopa alone in previously un-treated patients with Parkinson's disease a five-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994; 57 : 1034-8.
- [4] Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000; 342 : 1484-91.
- [5] Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284 : 1931-8.
- [6] Ziegler M, Castro-Caldas A, Del Signore S, et al. Efficacy of piribedil as early combination to levodopa in patients with stable Parkinson's disease : A 6-month, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2003; 18 : 418-25.
- [7] Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease : A randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord* 2007; 22 : 2398-24404.
- [8] Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6 : 513-20.
- [9] Stibe CMH, Lees AJ, Kempster PA, et al. Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. *Lancet* 1988; 8582 : 403-6.
- [10] Grosse TK, Needleman F, MacPhee G, et al. Switching from ergot to non ergot dopamine agonists in Parkinson's disease : A clinical series and five-drug dose conversion table. *Mov Disord* 2004; 19 : 1370-2144.
- [11] Myllylä VV, Sotaniemi KA, Vuorinen JA, et al. Selegiline as initial treatment in de novo parkinsonian patients. *Neurology* 1992; 42 : 339-43.
- [12] Golbe LI. Long-term efficacy and safety of Deprenyl (selegiline) in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39 : 1109-11.
- [13] Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. *BMJ* 1995; 311 : 1602-7.
- [14] Donnan PT, Steinke DT, Stubbings C, et al. Selegiline and mortality in subjects with Parkinson's disease : A longitudinal community study. *Neurology* 2000; 55 : 1785-9.
- [15] Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease : The TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002; 59 : 1937-43.
- [16] Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease : ADAGIO Study. *N Engl J Med* 2009; 361 : 1268-78.
- [17] Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations : The PRESTO study. *Arch Neurol* 2005; 62 : 241-8.
- [18] Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, Study) : A randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365 : 947-54.
- [19] Rinne UK, Larsen JP, Siden A, et al. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. *Neurology* 1998; 51 : 1309-14.
- [20] Kurth MC, Adler CH, Hilaire MS, et al. Tolcapone improved motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 1997; 48 : 81-7.
- [21] Agid Y, Oertel W, Factor S. Entacapone to tolcapone switch study multicenter double-blind, randomized, active-controlled trial in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; (Suppl. 10) : S94.
- [22] Watts R, Kricorian G. Evaluation of liver-related adverse events with tolcapone : A review of 7 years of worldwide safety data. *Mov Disord* 2005; (Suppl. 10): S118.
- [23] Schwab RS, England ACJ, Poskanzer DC, et al. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *J Am Med Assoc* 1969; 208 : 1168-70.
- [24] Blanchet PJ, Konitsiotis S, Chase TN. Amantadine reduces levodopa-induced dyskinesias in parkinsonian monkeys. *Mov Disord* 1998; 13 : 798-802.
- [25] Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP, et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease : The AMANDYSK trial. *Neurology* 2014; 82 : 300-7.
- [26] Durif F, Debilly B, Galitzky M, et al. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2004; 62 : 381-448.
- [27] Nutt JC, Carter JH, Sexton GJ. The dopamine transporter : importance in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 55(6) : 766-73.
- [28] Keating GM, McKlellan K, Jarvis B. Methylphenidate. *CNS Drugs* 2001; 15(6) : 495-500.

- [29] Volkow ND, Wang G, Fowler JS, et al. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci* 2001; 21(2) : 121, RC.
- [30] Savola JM, Hill M, Engstrom M, et al. Fipamezole (JP 1730) is a potent alpha2 adrenergic receptor antagonist that reduces levodopa induced dyskinesia in the MPTP-lesioned primate model of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18(8) : 872-83.
- [31] Moreau C, Delval A, Defebvre L, et al. Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation : A multicentre, parallel, randomized, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11(7) : 589-96.
- [32] Anaes. *Conférence de consensus du 3 mars 2000. La maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques*. Texte de recommandations.
- [33] Cesaro P, Defebvre L. Traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson à la phase précoce (de novo et "lune de miel"). *Rev neurol (Paris)* avril 2014; 170(4) : 237-46.
- [34] Rascol O, Montastruc JL. La place des agonistes dopaminergiques. *Rev neurol* 2000; 156(Suppl. 2) : 98-104.
- [35] Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63 : 969-73.
- [36] Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease : The STRIDE-PD study. *Ann Neurol* 2010; 68 : 18-27.
- [37] Shulman LM, Minagar A, Weiner WJ. The effect of pregnancy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15 : 132-5.
- [38] Kranick SM, Mowry EM, Colcher A, et al. Movement disorders and pregnancy : A review of the literature. *Mov Disord* 2010; 25 : 665-71.
- [39] Hagell P, Odin P, Vinge E. Pregnancy in Parkinson's disease a review of the literature and a case report. *Mov Disord* 1998; 13 : 34-8.
- [40] De Jong GJ, Meerwaldt JD, Schimtz PI. Factors that influence the occurrence of response variations in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987; 22 : 4-7.
- [41] Esteguy M, Bonnet AM, Kefalos J, et al. Le test à la L-dopa dans la maladie de Parkinson. *Rev neurol (Paris)* 1985; 141 : 413-5.
- [42] Karstaedt PJ, Pincus JH. Protein redistribution diet remains effective in patients with fluctuating parkinsonism. *Arch Neurol* 1992; 49 : 149-51.
- [43] Giron LT, Koller WC. Methods of managing levodopa-induced dyskinesias. *Drug Safety* 1996; 14 : 365-74.
- [44] Garcia Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations a multicenter study. *Mov Disord* 2008; 23 : 1130-6.
- [45] Drapier S, Gillioz AS, Leray E, et al. Apomorphine infusion in advanced Parkinson's patients with subthalamic stimulation contraindications. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18(1) : 40-4.
- [46] Nyholm D, Nilsson Remahl AIM, Dizdar N, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64 : 216-23.
- [47] Devos D. French Duodopa Study Group «Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease». *Mov Disord* 2009; 24 : 993-1000.
- [48] Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanagunas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh J, Lenz RA, Antonini A; LCIG Horizon Study Group. *C Lancet Neurol.*, 13, p. 141-149.

Chapitre 14

Traitement chirurgical

Valérie Fraix

Valérie Fraix, neurologue, PH, pôle neurologie psychiatrie, CHU de Grenoble et INSERM U836, Grenoble Institut des neurosciences, Université Joseph Fourier, Grenoble.

Liste des abréviations : MP : maladie de Parkinson; NST : noyau subthalamique; GP : globus pallidum; Gpi : globus pallidum interne; Vim : noyau ventral intermédiaire; SNr : substance noire *pars reticulata*; PPN : noyau pédonculo-pontin; IRM : imagerie par résonance magnétique; UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale; CAPIT : Core Assessment Program for Intracerebral transplantation; CAPSIT : Core Assessment Program for Stimulation and Intracerebral Transplantation; PDQL-37/39 questionnaire : Parkinson's Disease Quality of Life-37/39 questionnaire.

Les différentes techniques chirurgicales et leurs indications

Introduction

Le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson est devenu, depuis le début des années 1990, un traitement symptomatique à part entière des formes sévères de la maladie et des complications des traitements dopaminergiques. Les techniques les plus pratiquées et étudiées sont les techniques lésionnelles et la stimulation cérébrale profonde. Les techniques lésionnelles, pratiquées dès le début du *xx*^e siècle et surtout jusqu'à l'avènement de la lévodopa, connurent un regain d'intérêt à la fin des années 1990 avec la mise en

évidence, par Laitinen, de l'efficacité des pallidotomies postérolatérales selon Leksell, sur les dyskinesies liées à la lévodopa. Elles sont désormais limitées à la radiochirurgie Gammaknifé, permettant la réalisation de lésions très ciblées. Les techniques lésionnelles par radiofréquence ont été, quant à elles, peu à peu supplantées par la stimulation cérébrale profonde, dont le caractère réversible et adaptable en fait à ce jour la technique de choix pour le traitement chirurgical de la maladie de Parkinson [1]. Cette technique, développée dans sa forme moderne par Benabid et Pollak à la fin des années 1980 grâce aux progrès de la neuro-imagerie et de la chirurgie stéréotaxique ainsi qu'à l'amélioration des connaissances sur le fonctionnement des ganglions de la base, a connu un essor considérable au cours des vingt dernières années. Depuis la mise en évidence, en 1987, de l'efficacité d'une stimulation à haute fréquence du noyau Vim du thalamus sur les tremblements et surtout des effets spectaculaires de la stimulation du noyau subthalamique (NST) sur les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson, plus de 100 000 personnes présentant cette pathologie ont été opérées à travers le monde [1]. Malgré ce développement important, le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson reste réservé à des patients répondant à des critères de sélection bien définis. De nombreuses études tentent de préciser le moment le plus opportun dans l'évolution de la maladie pour proposer un traitement

neurochirurgical, le choix de la cible anatomique et les effets de la stimulation sur les symptômes non moteurs ou non dopasensibles. La mise en œuvre de ces techniques neurochirurgicales fait appel à des équipes multidisciplinaires hautement qualifiées [2].

Les critères de sélection des patients

Prérequis

Le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson, indépendamment de la technique utilisée, concerne 10 à 15 % des patients, principalement ceux présentant une maladie de Parkinson invalidante malgré un traitement médicamenteux optimal. Les indications et les critères de sélection des patients candidats à un traitement neurochirurgical sont basés sur l'expérience acquise par les différents centres impliqués dans la chirurgie de la maladie de Parkinson, sur les critères du programme CAPSIT (Core Assessment Program for Stimulation and Intracerebral Transplantation), base commune d'évaluation formelle des patients destinée à tous les types de traitements neurochirurgicaux proposés dans la maladie de Parkinson et sur les résultats des études des facteurs prédictifs d'amélioration clinique [2, 3]. La définition de critères de sélection rigoureux permet d'établir les caractéristiques des patients pour lesquels le plus grand bénéfice clinique peut être attendu au long cours et pouvant tolérer, à la fois sur les plans physique, émotionnel et comportemental, une chirurgie difficile et une prise en charge contraignante au long cours. Ces critères de sélection permettent également d'identifier les patients ne relevant pas d'une indication chirurgicale et de leur proposer une prise en charge médicale la plus optimale possible.

Indications

Ainsi le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson, indépendamment de la technique utilisée, ne s'appliquait jusqu'à récemment qu'à un nombre restreint de patients, 5 à 15 %, principalement ceux présentant une maladie de Parkinson invalidante (score de Hoehn & Yahr

≥ 3 et échelle de Schwab & England ≤ 60 % en phase *off*) [4, 5]. Ce caractère invalidant peut être lié soit à la persistance d'un grand tremblement non contrôlé par un traitement médicamenteux bien mené, soit à la présence de complications motrices de la dopathérapie, fluctuations et dyskinésies et ce, malgré un traitement optimal. Au cours des dernières années, de nouvelles indications ont peu à peu émergé. Elles concernent les sujets jeunes, en activité, dont le handicap moteur est moindre, afin de limiter le risque de retentissement socio-professionnel péjoratif lorsque la maladie évolue, mais également des sujets développant des effets secondaires psycho-comportementaux des traitements dopaminergiques [6].

Critères de sélection

Les patients candidats à une intervention neurochirurgicale doivent satisfaire à plusieurs critères [3, 7].

Ils présentent une maladie de Parkinson idiopathique selon les critères de l'UKPDSBB (United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank) comportant :

- l'existence d'un tremblement de repos et/ou d'une bradykinésie, associé(e) à au moins un des symptômes suivants : rigidité, trouble postural, tremblement de repos ou bradykinésie ;
- l'absence d'autre maladie neurologique, de prise de médicaments toxiques ou de drogues, de tumeur, d'infection ou de pathologie cardiovasculaire ;
- l'absence d'argument clinique en faveur d'un autre syndrome parkinsonien ;
- une réponse dopaminergique significative s'exprimant par une amélioration du score moteur de l'UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale).

Une durée d'évolution supérieure à cinq ans permet de limiter au moins en partie le risque d'erreur diagnostique, notamment vis-à-vis des autres syndromes parkinsoniens et plus particulièrement des atrophies multisystématisées en raison de leur dopasensibilité possible. Ainsi, l'absence d'atypie clinique après une durée d'évolution supérieure à cinq ans limite le risque d'évolution

vers un syndrome parkinsonien atypique. Ces derniers ne constituent pas une bonne indication de stimulation, en raison des symptômes non parkinsoniens associés, souvent responsables du mauvais pronostic fonctionnel de ces affections. Un parkinsonisme juvénile autosomique récessif dopasensible est également une indication de traitement neurochirurgical si le handicap généré le justifie.

Le syndrome parkinsonien doit être dopasensible. Les critères de l'UKPDSBB requièrent une amélioration d'au moins 30 % du score moteur de l'UPDRS lors d'un test pharmacologique à la lévodopa pour retenir la dopasensibilité d'un syndrome parkinsonien. Hormis dans les cas d'un tremblement invalidant persistant, une réponse dopaminergique significative est prédictive de la réponse chirurgicale [2]. Une amélioration d'au moins 50 % du score moteur de l'UPDRS après une dose supraliminaire de lévodopa est classiquement requise pour envisager une intervention neurochirurgicale, les symptômes peu ou pas dopasensibles, essentiellement les symptômes axiaux, n'étant que peu ou pas améliorés par la chirurgie.

L'état général ou physiologique doit être satisfaisant. Le jeune âge des patients est un facteur prédictif d'amélioration motrice, notamment après stimulation des noyaux subthalamiques et le risque de complication intracérébrale hémorragique lors de la procédure chirurgicale ou le risque de troubles cognitifs et comportementaux est d'autant plus important que le sujet est âgé [8]. La limite d'âge pour une intervention neurochirurgicale a été arbitrairement fixée à 70 ans. Il s'agit toutefois d'un critère de sélection relatif qui doit être pris en compte en fonction des autres critères mentionnés, que ce soit la présence de symptômes axiaux invalidants mais peu ou pas dopasensibles, ou de troubles cognitifs. Le choix de la technique chirurgicale et de la cible anatomique doit tenir compte des risques de complications dans cette population souvent fragile [9]. L'absence de maladie générale évolutive, cardiaque, pulmonaire, rénale, hématologique ou cancéreuse est un préalable indispensable à l'indication neurochirurgicale. Un traitement anticoagulant par antivitamine K ou antiagrégant plaquettaire par aspirine ou anti-inflammatoire

non stéroïdien ne pouvant être interrompu constitue une contre-indication à un traitement neurochirurgical. L'état cutané du cuir chevelu doit être vérifié et toute lésion doit être traitée au préalable, pour éviter tout risque d'infection locale. De même l'état dentaire doit être contrôlé et des soins réalisés avant toute intervention neurochirurgicale.

Les conséquences de la chirurgie sur le statut cognitif, notamment avec la technique de stimulation cérébrale profonde, sont débattues, mais elles sont généralement limitées en l'absence de trouble de la mémoire ou d'altération des fonctions exécutives au préalable [10]. Le bilan de présélection recommandé comporte au mieux une échelle d'efficacité cognitive globale telle l'échelle de démence de Mattis, une étude détaillée des fonctions exécutives, dont les différents aspects peuvent être évalués à l'aide d'une échelle composite. La présence d'un syndrome démentiel, défini par un score à l'échelle de Mattis inférieur à 130/144, ou d'un syndrome dysexécutif sévère constitue un critère d'exclusion à un traitement neurochirurgical en raison du risque d'aggravation postopératoire. L'indication neurochirurgicale peut toutefois être discutée, au cas par cas, lorsque des patients ayant un score à l'échelle de Mattis compris entre 120 et 130/144 ont un profil évolutif stable sur au moins douze mois et remplissent par ailleurs l'ensemble des autres critères de sélection.

Des troubles comportementaux aigus, souvent transitoires, mais parfois chroniques, en particulier sous la forme d'une apathie, surtout après stimulation des noyaux subthalamiques (NST), ont été rapportés au cours des dernières années, justifiant l'intégration de critères comportementaux aux critères de sélection [11–13]. Ceux-ci comportent la recherche systématique de troubles anxio-dépressifs au cours d'un entretien, pouvant être évalués formellement à l'aide de l'échelle de dépression de Beck (BDI) ou de Montgomery et Asberg (MADRS) et la recherche d'un syndrome de dysrégulation dopaminergique [3, 14]. Un syndrome dépressif sévère évolutif ou des troubles comportementaux non stabilisés constituent des contre-indications au moins temporaires à la chirurgie. Un comportement addictif vis-à-vis des

traitements à visée dopaminergique rendra difficile la prise en charge postopératoire mais ne constitue pas une contre-indication à une intervention neurochirurgicale. La survenue d'une psychose ou d'hallucinations, lorsqu'elle n'est pas sous-tendue par des troubles cognitifs débutants et si leur caractère iatrogène médicamenteux est probable, nécessite une prise en charge thérapeutique spécifique, au besoin à l'aide de clozapine, préalablement à toute prise en charge chirurgicale.

Le contexte social et personnel doit être pris en considération dans la décision finale de sélection [6]. L'amélioration motrice souvent rapide après traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson va permettre au patient de retrouver une autonomie dans la vie quotidienne qui peut bouleverser l'équilibre personnel et familial qui s'était établi autour de la maladie, rompant les processus d'adaptation au handicap [15]. Les patients opérés, présentant les formes les plus graves de maladie de Parkinson, sont souvent déjà exclus socialement depuis plusieurs années, et l'amélioration du handicap moteur ne facilite pas toujours à elle seule la réintégration sociale, même chez les patients les plus jeunes. Une intervention neurochirurgicale plus précoce dans l'évolution de la maladie de Parkinson, dès le début des fluctuations motrices et avant que le fardeau de la maladie ne soit trop important, peut être recommandée, mais elle doit être contrebalancée avec le risque chirurgical [6]. Il apparaît donc indispensable de prendre en considération les attentes des patients, de leur entourage et de tenir compte de la capacité des patients à tolérer une intervention neurochirurgicale longue et stressante, réalisée sous anesthésie locale le plus souvent, et la capacité à accepter les contraintes liées au suivi ultérieur. Une prise en charge psychologique du patient et de son entourage, avant, pendant mais également au décours de l'intervention est recommandée pour la réussite de celle-ci. Des programmes d'éducation thérapeutique, destinés aux patients neurostimulés et à leur entourage, sont créés pour tenter de répondre à leurs attentes respectives et pour permettre aux patients neurostimulés de développer des compétences d'adaptation psycho-sociale [16].

La réalisation d'une IRM encéphalique complète les critères cliniques et permet d'éliminer une cause lésionnelle ou de détecter des anomalies pouvant orienter vers un syndrome parkinsonien atypique. Elle permet également de s'assurer de l'absence d'atrophie sévère, d'hypersignaux diffus en pondération T2 ou de malformation sur le trajet théorique d'accès à la cible anatomique choisie, pour limiter le risque de complication chirurgicale.

Chirurgie lésionnelle et stimulation cérébrale profonde

Bases anatomo-fonctionnelles (figure 14.1)

Selon le schéma de l'organisation fonctionnelle des ganglions de la base proposé par Albin et DeLong, il existe au cours de la maladie de Parkinson une hyperactivité du globus pallidum interne (GPi) et de la substance noire *pars reticulata* (SNr) liée à des décharges excessives des voies glutamatergiques subthalamopallidales. L'hyperactivité du complexe GPi/SNr a pour effet d'inhiber la voie de sortie thalamocorticale. L'origine de l'hyperactivité du noyau subthalamique (NST) reste débattue, elle pourrait être le résultat d'une hyperactivité de la voie cortico-subthalamique, faisant de ce noyau une structure majeure dans l'organisation fonctionnelle des ganglions de la base. L'étude des modèles animaux de maladie de Parkinson (singes MPTP, rats traités par 6-OHDA) a permis de démontrer qu'une lésion de l'une ou l'autre de ces structures anatomiques permettait d'améliorer les symptômes moteurs parkinsoniens.

Mécanismes d'action

La réalisation des premières lésions était basée sur des données empiriques et sur les constatations anatomiques faites après lésion vasculaire des ces structures. Les mécanismes d'action de la stimulation cérébrale profonde restent méconnus, mais celle-ci reproduit les effets d'une lésion pour une

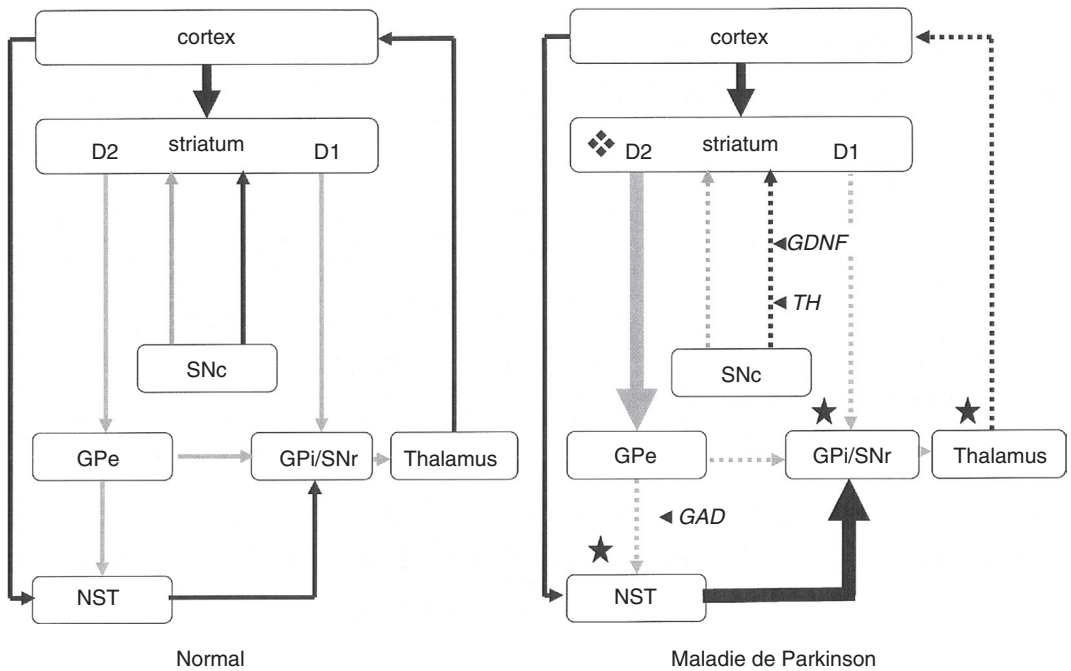


Figure 14.1 Organisation anomo-fonctionnelle des ganglions de la base (situation normale et pathologique dans la maladie de Parkinson).

Les différentes cibles des traitements neurochirurgicaux de la maladie de Parkinson sont précisées. SNc : substance noire *pars compacta* ; SNr : substance noire *pars reticulata* ; GPi : globus pallidum interne ; GPe : globus pallidum externe ; NST : noyau subthalamique ; D₁, D₂ : récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂.

Les flèches noires représentent les voies excitatrices, glutamatergiques, les flèches grises indiquent les voies inhibitrices, gabaergiques. Les flèches larges traduisent une hyperactivité, les flèches pointillées, reflètent une hypoactivité. * : cible des lésions ou de la stimulation à haute fréquence.

fréquence de stimulation supérieure ou égale à 50 Hz, généralement 130 Hz. Les premiers enregistrements électrophysiologiques réalisés par Albe-Fessard en 1967 à l'aide de microélectrodes ont permis de mettre en évidence la présence de cellules dont l'activité est synchrone du tremblement de repos parkinsonien au sein du thalamus moteur, et plus particulièrement au niveau du noyau Vim qui reçoit des afférences cérébelleuses, et du noyau ventro-oral postérieur. Les lésions et la stimulation à haute fréquence pourraient agir en bloquant les signaux oscillatoires anormaux par l'intermédiaire d'une modification de leur fréquence de décharge. La fréquence élevée de stimulation appliquée de façon synchrone à une large population neuronale pourrait soit alimenter les fibres efférentes avec une activité à haute fréquence, de type gamma, favorable car peut-être prokinétique, soit brouiller le pattern d'activité

pathologique à basse fréquence, bêta, de ces populations neuronales observé au cours de la maladie de Parkinson, [17, 18]. Les effets cliniques de la stimulation cérébrale profonde pourraient résulter de la modulation de l'hyperactivité des voies de sortie et des aires de projection corticales des ganglions de la base.

À ce jour, aucun effet neuroprotecteur de la stimulation cérébrale profonde n'a été mis en évidence.

Aspects techniques chirurgicaux [19]

Repérage anatomique et électrophysiologique de la cible

Les procédures chirurgicales peuvent varier d'un centre à l'autre, mais elles reposent, pour toutes les cibles, sur les mêmes principes. L'étape initiale

est le repérage anatomique de la cible à l'aide d'une ou plusieurs techniques, principalement l'IRM encéphalique en conditions stéréotaxiques, utilisée individuellement ou couplée à la tomodensitométrie cérébrale. L'étape suivante consiste à implanter la ou les électrodes dans la cible choisie. La progression des électrodes jusqu'à la cible est suivie par téléradiographie et par l'étude électrophysiologique des structures anatomiques traversées. Ces enregistrements électrophysiologiques sont réalisés au mieux à l'aide de microélectrodes permettant l'étude de trajectoires multiples parallèles mais exposant à un risque hémorragique un peu plus important qu'en l'absence d'étude électrophysiologique. L'implantation d'électrodes de stimulation cérébrale profonde guidée et contrôlée par IRM peropératoire est en cours d'évaluation [20].

Évaluation clinique peropératoire

La réalisation de l'intervention neurochirurgicale sous anesthésie locale, alors que le patient est à jeun de tout traitement antiparkinsonien, permet d'évaluer les effets cliniques directs, bénéfiques et secondaires de la stimulation à haute fréquence des électrodes afin de déterminer la trajectoire idéale d'implantation définitive de l'électrode chronique de stimulation. La cible définitive est choisie en fonction de la qualité des enregistrements électrophysiologiques et de la fenêtre thérapeutique observée lors de l'évaluation clinique peropératoire. L'intervention peut être pratiquée sous anesthésie générale, l'évaluation clinique peropératoire est limitée au mieux à la recherche du seuil des effets secondaires de la stimulation. La position des électrodes est contrôlée en général par scanner et/ou IRM.

Techniques lésionnelles et matériel de stimulation à haute fréquence

Les lésions selon la technique de thermocoagulation par radiofréquence ne sont plus pratiquées en routine en France. La chirurgie lésionnelle est réalisée par radiochirurgie Gammaknife avec une irradiation de l'ordre de 140 à 160 Gray. La technique de stimulation à haute fréquence implique le remplacement de la microélectrode de la trajectoire

choisie par une électrode de stimulation chronique dont l'extrémité est constituée de quatre contacts de 1,5 mm séparés de 0,5 à 1,5 mm selon le modèle choisi (modèles 3389 ou 3387, Medtronic, Minneapolis, États-Unis) (figure 14.2). Une fois fixée au crâne, l'électrode est reliée par l'intermédiaire d'un câble de connexion sous-cutané à un neurostimulateur mono- ou bicanal (Activa SC ou Activa PC, Medtronic Inc., Minneapolis, États-Unis), implanté généralement dans la région sous-claviculaire ou dans la paroi abdominale au cours d'un autre temps opératoire. La mise en marche de la stimulation à haute fréquence se fait à l'aide d'une console de programmation (N'vision

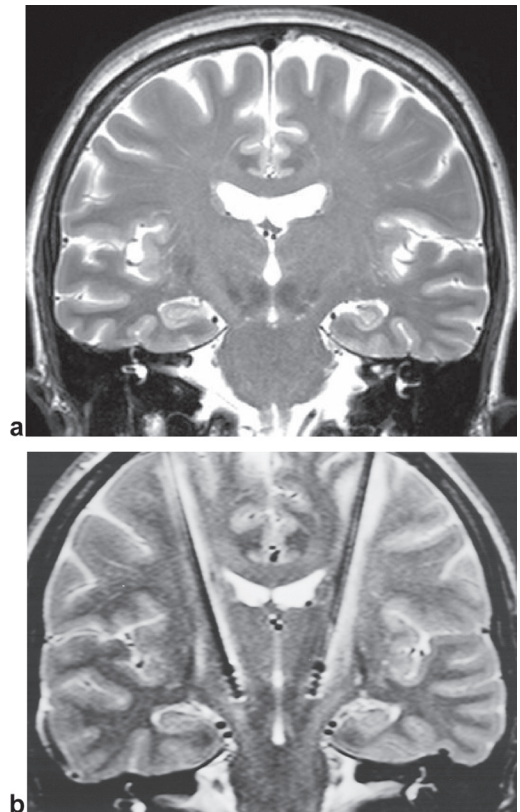


Figure 14.2 Stimulation bilatérale des noyaux subthalamiques. IRM encéphalique, séquences pondérées T2, coupes coronales.

Figure 14.2a Visualisation des noyaux subthalamiques avant implantation visible sous la forme d'un hyposignal.

Figure 14.2b Visualisation des électrodes (électrodes DBS 3389, Medtronic, Inc.) implantées dans les noyaux subthalamiques.

modèle 8840, Medtronic Inc.) permettant de choisir le type de stimulation, mono- ou bipolaire, le ou les contacts ayant la plus grande fenêtre thérapeutique et qui seront stimulés de façon chronique, l'intensité de la stimulation (0 à 10,5 volts), la largeur de l'impulsion électrique (60 à 450 μ s) et la fréquence de stimulation (2 ou 3 Hz à 185 ou 250 Hz selon le modèle). Des ajustements répétés des paramètres de stimulation et une adaptation parallèle du traitement médicamenteux sont nécessaires, principalement au cours de la première année postopératoire pour obtenir un état moteur stable. Les paramètres électriques chroniques utilisés sont habituellement compris entre 2,5 et 3,5 volts pour l'intensité, 60 et 90 μ s pour la largeur d'impulsion et 130 et 185 Hz pour la fréquence de la stimulation. La durée de vie moyenne d'un neurostimulateur dépend des paramètres électriques chroniques; elle est de l'ordre de cinq à sept ans dans le cas d'une stimulation bilatérale du noyau subthalamique.

Des électrodes constituées de plots multiples et orientables sont en cours de développement. Elles permettront de modeler la zone à stimuler et de limiter les effets secondaires liés à la diffusion de la stimulation aux structures anatomiques adjacentes. La technique de stimulation « *closed-loop* », adaptative, sera modulée en fonction de l'activité oscillatoire des potentiels de champs locaux enregistrée par l'électrode implantée. Des neurostimulateurs rechargeables, de taille réduite, existent mais ne sont actuellement indiqués que dans le traitement de la dystonie. Les neurostimulateurs actuellement disponibles permettent de choisir une stimulation à voltage ou courant constant mais également de recourir à de nouvelles techniques de stimulation, telles la stimulation « entrelacée » qui permet de stimuler alternativement et indépendamment deux contacts d'une électrode quadripolaire à des voltages et largeurs d'impulsion différents mais à fréquence identique [20].

Les complications

La chirurgie lésionnelle

La survenue d'effets secondaires transitoires est fréquente en période postopératoire immédiate

après la réalisation de lésions unilatérales, affectant près de 18 % des patients. Une incidence élevée de complications au long cours est observée après chirurgie lésionnelle bilatérale. Les lésions bilatérales par thermocoagulation ne sont plus pratiquées actuellement. La radiochirurgie Gamma Knife devrait permettre un meilleur contrôle du volume lésionnel. Ainsi, avec cette procédure, en utilisant un isocentre de 4 mm et une dose de 130 Gray, la lésion radiologique obtenue est limitée à un volume de 200 à 500 mm³.

La stimulation à haute fréquence

Les événements indésirables pouvant être observés avec la technique de stimulation cérébrale profonde peuvent être divisés en effets indésirables liés à la procédure chirurgicale, au matériel implanté, à la stimulation et aux modifications thérapeutiques [2, 21].

Les complications liées à la procédure chirurgicale ayant un retentissement sur les activités de la vie quotidienne concernent 2 à 4 % des patients après implantation d'électrodes cérébrales profondes [21, 22]. La survenue d'un hématome intracérébral peut être associée à un déficit neurologique variable selon la topographie et la taille de la lésion. L'IRM encéphalique postopératoire peut révéler une contusion ou une suffusion hémorragique le long du trajet de l'électrode, symptomatique ou non, régressive en quelques semaines. La technique de repérage électrophysiologique peropératoire des différentes structures anatomiques, à l'aide d'une à cinq microélectrodes habituellement, a été mise en cause dans l'augmentation du risque de survenue de complications hémorragiques.

Le risque de survenue de complications liées au matériel implanté est très variable d'une équipe à l'autre [21, 22]. Les complications infectieuses secondaires à l'implantation de matériel étranger surviennent dans 2 % des cas. Elles nécessitent le retrait du matériel jusqu'à la guérison et avant toute réimplantation. D'autres complications relatives à l'implantation du matériel ont été décrites, incluant des cas de fracture du câble de connexion, fracture ou déplacement d'électrode, des cas de dysfonctionnement du neurostimulateur, des cas d'érosion cutanée en regard du matériel implanté,

qu'il s'agisse du connecteur, du câble de connexion ou du neurostimulateur.

Les effets secondaires provoqués par la stimulation sont réversibles à l'arrêt de celle-ci [23]. Ils peuvent être différents selon la cible et leur survenue peut être favorisée par un positionnement non optimal des électrodes. Ils peuvent être limités par le maintien d'une intensité de stimulation infraliminaire, c'est-à-dire inférieure au seuil de survenue de l'effet secondaire ou par une modification des paramètres de stimulation ou des contacts stimulés. Parfois, l'amélioration de la symptomatologie parkinsonienne, en particulier des formes sévères de tremblement, ne peut pas être obtenue sans la persistance d'effets secondaires liés à la stimulation et un compromis est nécessaire dans le choix des paramètres chroniques de stimulation afin d'obtenir une amélioration motrice satisfaisante au prix d'une tolérance correcte. Les effets secondaires les plus fréquemment observés avec la stimulation du noyau Vim du thalamus sont les paresthésies controlatérales à la stimulation, souvent transitoires à la mise en route du neurostimulateur, et la dysarthrie, qui reste cependant moins fréquente qu'après lésion thalamique. Le noyau Vim du thalamus recevant des afférences cérébelleuses, l'augmentation de l'intensité de la stimulation peut provoquer un syndrome cérébelleux. Les effets secondaires liés à la stimulation du GPi consistent essentiellement en troubles visuels, souvent sous la forme de flashes transitoires ou plus rarement sous la forme d'une amputation du champ visuel si l'intensité de la stimulation est trop élevée et ce en raison d'une diffusion au tractus optique situé à proximité. De nombreux effets secondaires, sensitivo-moteurs et non moteurs ont été rapportés avec la stimulation du NST. Une contraction d'un membre, de type dystonique, peut être une conséquence de la diffusion de la stimulation au faisceau pyramidal et peut être favorisée par un positionnement trop latéral de l'électrode par rapport à la partie sensori-motrice du NST. Des effets secondaires similaires ont été également observés lors de la stimulation du noyau Vim et du GPi. La survenue de dyskinésies en période postopératoire immédiate est le résultat de la combinaison de l'augmentation de l'intensité de la stimulation et du

traitement à visée dopaminergique dont les doses quotidiennes ne sont réduites que progressivement. Ce phénomène indique un positionnement correct de l'électrode dans la partie sensori-motrice du NST. La survenue des dyskinésies peut être retardée de quelques heures après la majoration de l'intensité de la stimulation, impliquant une augmentation très progressive et de préférence en début de journée des paramètres de stimulation surtout chez les sujets ayant les dyskinésies les plus sévères sous lévodopa. Des paresthésies, une dysarthrie, une aggravation de la stabilité posturale, des déviations monoculaires, des phénomènes végétatifs de type nausées, chaleur, sueurs, malaise, ont été rapportés lors des réglages des paramètres de stimulation. Ceux-ci doivent être maintenus, dans la mesure du possible, en deçà du seuil de survenue de ces effets indésirables. La survenue ou l'aggravation d'une apraxie à l'ouverture des yeux est rapportée chez 15 % des patients opérés. Une prise de poids de l'ordre de 12 % est observée et ne semble pas seulement liée à la diminution des dyskinésies liées à la lévodopa. La dysarthrie et l'hypophonie parkinsoniennes peuvent être améliorées, non améliorées, voire aggravées par la stimulation. Dans ce cas, la réduction des paramètres de stimulation ne permet pas toujours d'améliorer la gêne fonctionnelle.

Des modifications comportementales, et psychiatriques et cognitives, ont été rapportées après stimulation cérébrale profonde, essentiellement après stimulation du NST [11, 13, 24]. Ces troubles sont probablement multifactoriels. Dans la plupart des cas, leur gravité reste modérée et ils sont transitoires. Ils peuvent survenir durant la procédure chirurgicale ou dans les semaines ou mois suivants. Le risque de survenue d'une confusion per- ou postopératoire immédiate est d'autant plus important que le sujet est âgé ou reçoit des doses quotidiennes importantes de traitement dopaminergique, sans réduction préalable à l'intervention chirurgicale. Plusieurs cas de manie ont été rapportés en période postopératoire immédiate, principalement après stimulation du NST. Ils sont prévenus par la réduction du traitement à visée dopaminergique quelques jours avant l'implantation des électrodes. Les troubles de l'hu-

meur à type de dépression, lorsqu'ils préexistaient à l'intervention, peuvent être améliorés, inchangés ou aggravés après stimulation du NST, aboutissant dans de rares cas à une tentative de suicide [13]. Une apathie peut survenir dans les trois à douze mois suivant l'intervention, principalement après stimulation du NST, précipitée par la réduction, parfois drastique, du traitement antiparkinsonien, permise par l'amélioration motrice liée à la stimulation cérébrale profonde [25]. Elle peut devenir parfois permanente et ne pas être améliorée par l'augmentation du traitement dopaminergique [26]. Outre les changements de traitement, il est vraisemblable que d'autres facteurs interviennent dans la survenue de ces troubles comportementaux tels la personnalité du patient, le stress opératoire et les conséquences de la modification de l'état moteur sur la vie sociale.

Les résultats

Le thalamus

La réalisation de lésions du noyau Vim du thalamus par thermocoagulation permet d'améliorer le tremblement de repos controlatéral dans 50 à

90 % des cas. Un effet bénéfique sur la rigidité peut être observé en cas de lésion plus antérieure, au niveau du noyau ventro-oral antérieur, et une réduction des dyskinésies liées à la lévodopa a été rapportée lors de lésions du complexe ventral intermédiaire-ventro-oral. Le tremblement ipsilatéral à la lésion, la bradykinésie, la marche et la stabilité posturale ne sont pas améliorés après thalamotomie, ne permettant pas de réduction du traitement dopaminergique. Seules quelques études sur les effets des thalamotomies par radiochirurgie Gamma Knife ont été rapportées et ne concernent qu'un nombre réduit de patients parkinsoniens [27–29]. Le tremblement de repos peut être amélioré [27, 29] mais le retentissement sur les activités de la vie quotidienne reste limité [28]. Devant être limitée à un seul hémisphère en raison des effets secondaires observés après lésion bilatérale, la place actuelle des lésions unilatérales du noyau Vim paraît limitée aux formes tremblantes sévères unilatérales mais non évolutives de maladie de Parkinson, en cas de contre-indication à la stimulation à haute fréquence. La stimulation du noyau Vim permet de contrôler le tremblement de repos controlatéral de la maladie de Parkinson dans 80 % des cas, et de réduire parallèlement le

Tableau 14.1. Effets et indications de la stimulation du NST, du GPI et du thalamus dans la maladie de Parkinson.

	NST	GPI	Thalamus
Tremblement – court terme – long terme	++ +++	++ ++	+++ ++
Akinésie	+++	++	0/–
Rigidité	+++	++	+
Marche	+++	++/–	0/–
Dystonie de « off »	+++	++	0/–
Dyskinésies liées à la L-dopa – court terme – long terme	++ +++	+++ +++	+ / ++ + / ++
Difficultés prise en charge postopératoire	grande	moyenne	moyenne
Consommation énergie neurostimulateur	faible	grande	moyenne
Réduction postopératoire traitement médicamenteux	+++	+ / 0	+ / 0

NST : noyau subthalamique ; GPI : globus pallidum interne ; +++ : efficacité importante, indication préférentielle ; ++ : efficacité moyenne, indication possible ; + : faible efficacité, indication discutable ; 0 : pas d'effet, pas d'indication ; - : aggravation possible, pas d'indication.

traitement médicamenteux de 30 % en moyenne. L'amélioration du tremblement de repos après stimulation à haute fréquence du noyau Vim est comparable à celle rapportée après thalamotomie avec un risque de survenue d'effets indésirables moindre et un meilleur bénéfice fonctionnel un an après l'intervention [30]. Au long cours cependant, un échappement du tremblement est fréquemment noté, aux membres inférieurs principalement. L'effet sur la rigidité est inconstant et partiel, l'akinésie et la marche ne sont pas améliorées alors qu'elles font partie des symptômes moteurs les plus invalidants. Une amélioration des dyskinésies liées à la lévodopa a été observée lorsque l'électrode est plus profonde, postérieure et médiane que la cible théorique, vraisemblablement au niveau du centre médian. Les formes purement tremblantes de maladie de Parkinson sont rares, elles évoluent souvent vers une forme mixte, tremblante et akinéto-rigide, avec des complications motrices de la lévodopa. La stimulation du noyau Vim ne permet pas, au long cours, de contrôler satisfaisamment des symptômes moteurs les plus invalidants. Le bénéfice fonctionnel de la stimulation sur les activités de la vie quotidienne s'estompe progressivement au-delà du douzième mois postopératoire et est perdu six ans après l'intervention, même si le tremblement n'est pas aggravé [31].

Le pallidum

Laitinen a réactualisé la technique de pallidotomie en 1992 en réalisant des thermocoagulations de la portion ventropostérolatérale du pallidum interne. Des effets cliniques discordants ont été rapportés selon la localisation précise de la lésion. Si celle-ci est antéro-mésiale, elle s'accompagne préférentiellement d'une atténuation des dyskinésies en phase « on », d'effet médicamenteux et d'une amélioration de la rigidité en phase « off ». Une localisation plus centrale est associée à une amélioration de l'akinésie. Une revue de la littérature, recensant 85 études portant sur les effets de la pallidotomie unilatérale au cours de la maladie de Parkinson, incluant un total de 1735 patients, permet de confirmer son effet clinique bénéfique. Elle permet en effet d'obtenir une amélioration des symptômes moteurs controlatéraux en phase « off »,

incluant tremblement, rigidité et akinésie, chiffrée à 45 % en moyenne. L'amélioration motrice reste cependant insuffisante pour réduire le traitement à visée dopaminergique, et au long cours, ce dernier doit souvent être majoré de 5 à 50 % selon les études. Le principal bénéfice de la pallidotomie est observé dans la réduction considérable des dyskinésies liées à la lévodopa, qui peut atteindre 80 à 90 %. Quelques études au long cours confirment le maintien de ce bénéfice clinique durant deux à cinq ans. La pallidotomie a l'avantage de pouvoir être réalisée en une seule session, limitant le coût de la prise en charge des patients. Cependant, les risques liés à sa réalisation bilatérale en limitent à l'heure actuelle l'indication.

La stimulation pallidale a des effets similaires aux pallidotomies avec un risque d'effets indésirables moindre lorsqu'elle est pratiquée de façon bilatérale. L'effet le plus constant de la stimulation pallidale est également une réduction des dyskinésies controlatérales liées à la lévodopa, de l'ordre de 40 à 80 %. Le tremblement de repos, la bradykinésie et la rigidité peuvent être améliorés de 20 à 30 % avec une stimulation unilatérale, et de 30 à 50 % avec une stimulation bilatérale [32]. Des effets moteurs contradictoires ont été rapportés en fonction de la localisation du plot de stimulation au sein du GPi. La stimulation de la portion ventrale du GPi améliore les dyskinésies liées à la lévodopa et la rigidité alors que la stimulation de sa portion dorsale améliorerait l'akinésie mais aggraverait les dyskinésies. L'amélioration motrice modérée et variable liée à la stimulation pallidale ne permet généralement pas de réduire les doses quotidiennes de lévodopa. L'effet antidyskinétique de la stimulation pallidale est donc probablement lié à un effet direct de celle-ci sur les dyskinésies. L'amélioration des dyskinésies liées à la lévodopa est maintenue au long cours alors que l'effet bénéfique initial sur les symptômes moteurs de la phase « off » et le retentissement sur les activités de la vie quotidienne s'atténuent après quelques années [32, 33]. Les effets cognitifs et psychocomportementaux de la stimulation pallidale ont été peu étudiés. La stimulation pallidale n'est pas associée à une détérioration cognitive. Les effets psychocomportementaux de la stimulation pallidale sont des cas isolés de trouble du contrôle des

impulsions [34]. Il n'est pas observé d'induction ni d'aggravation de symptômes apathiques après stimulation bipallidale.

Le noyau subthalamique

La réalisation de subthalamotomies est rare et depuis 1963, date de la première lésion pratiquée dans le NST; seuls quelques cas ont été rapportés. Introduite en 1993, la stimulation du noyau subthalamique permet de réduire les scores moteurs sans traitement de l'échelle UPDRS de l'ordre de 52–60 % [4, 5, 19, 34]. L'ensemble des symptômes moteurs de la triade parkinsonienne est amélioré de façon significative ainsi que les dystonies de « off » et les symptômes moteurs axiaux dopasensibles. Une longue durée d'évolution, un score moteur préopératoire élevé et une bonne dopasensibilité du syndrome parkinsonien sont des facteurs de bonne réponse à la stimulation subthalamique. La durée des phases « off » est réduite de 68 à 90 % et s'accompagne d'une amélioration de la qualité de vie, reflétée par une amélioration des scores d'autonomie pour les activités de la vie quotidienne de 50 % en moyenne (sous-score II de l'échelle UPDRS, échelle de Schwab & England) et des scores des échelles de qualité de vie appliquées à la maladie de Parkinson de 34 % (PDQL-37, PDQL-39) [4, 35, 36]. L'amélioration de l'état moteur permet de réduire les doses moyennes quotidiennes des traitements à visée dopaminergique de l'ordre de 56 à 80 %. Cette diminution du traitement médicamenteux contribue à la réduction, au long cours, des dyskinesies liées à la lévodopa après stimulation bilatérale du NST de l'ordre de 76 %. La stimulation subthalamique n'altère pas les fonctions cognitives si celles-ci n'étaient pas altérées avant l'intervention; on peut cependant observer parfois un discret syndrome dysexécutif [4, 34]. L'apparition précoce de troubles cognitifs est associée à une trajectoire d'implantation des électrodes impliquant le noyau caudé [37]. Au long cours, une détérioration progressive des fluences verbales et un déclin cognitif dysexécutif sont plus fréquemment observés après stimulation subthalamique que sous traitement dopaminergique. Ces troubles sont probablement multifactoriels, impliquant un effet direct possible de la stimula-

tion du NST, une conséquence de la réduction du traitement dopaminergique et une progression de la maladie de Parkinson [34, 38]. Les effets comportementaux de la stimulation subthalamique ont été largement étudiés au cours des dernières années [38]. L'amélioration de l'état moteur est associée à une amélioration de l'anxiété. Les troubles de l'humeur à type de dépression, lorsqu'ils préexistaient à l'intervention, peuvent être améliorés, inchangés ou aggravés après stimulation du NST, aboutissant dans de rares cas à une tentative de suicide. Une apathie peut survenir ou s'aggraver dans les trois à douze mois suivant l'intervention, associée ou non à un syndrome dépressif. Elle est souvent, mais pas systématiquement, précipitée par la réduction, parfois drastique, du traitement antiparkinsonien, permise par l'amélioration motrice liée à la stimulation cérébrale profonde. Elle peut devenir parfois permanente et ne pas être améliorée par le traitement dopaminergique. Au long cours, elle peut limiter l'amélioration de la qualité de vie des patients. Les mécanismes de survenue d'une apathie postopératoire sont discutés : un effet direct sur les structures limbiques du NST lorsqu'il est stimulé ou un effet indirect en relation avec un syndrome de sevrage consécutif à la réduction postopératoire du traitement dopaminergique [11]. Ces phénomènes confirment que le NST est probablement une structure clé des circuits limbiques et notamment ceux impliqués dans la régulation de la motivation [39]. Une dénervation dopaminergique des structures mésocortico-limbiques pourrait favoriser la survenue d'une apathie [25]. Plusieurs cas de manie ont été rapportés en période postopératoire immédiate, principalement après stimulation du NST et sont prévenus par la réduction du traitement à visée dopaminergique quelques jours avant l'implantation des électrodes [23]. Outre les changements de traitement, il est vraisemblable que d'autres facteurs interviennent dans la survenue de ces troubles comportementaux, tels la personnalité du patient, le stress opératoire et les conséquences de la modification de l'état moteur sur la vie sociale [11]. À long terme, même si l'état moteur reste amélioré par la stimulation cérébrale profonde, la survenue de symptômes axiaux doparésitants

limite le bénéfice fonctionnel de la stimulation [4, 5, 38]. À un stade avancé, les facteurs prédictifs d'un moins bon pronostic fonctionnel de la stimulation subthalamique incluent un âge de début de maladie de Parkinson tardif, un sous-score de symptômes axiaux en condition *off* élevé, la présence d'un trouble comportemental du sommeil paradoxal [8].

L'aggravation de l'akinésie ou l'apparition secondaire de troubles axiaux doparésistants, tels l'instabilité posturale, le *freezing* de la marche, la dysarthrie et les troubles cognitifs, observés chez certains patients, peuvent être la conséquence de l'évolution naturelle de la maladie.

Quelle cible pour quelles indications ?

Les effets bénéfiques limités de la stimulation du noyau Vim du thalamus ont restreint ses indications au tremblement essentiel et symptomatique, au profit de la stimulation du GPi et du NST. Les études non randomisées comparant les deux cibles suggèrent que la stimulation bilatérale du NST est un peu plus efficace que la stimulation bilatérale du GPi. L'amélioration des symptômes moteurs en phase « *off* » est plus importante après stimulation bilatérale du NST (49 à 71 % selon les études) qu'après stimulation bilatérale du GPi (35 à 54 % selon les études) et la durée des phases « *on* » sans dyskinésies passe de 27 à 74 % avec une stimulation subthalamique bilatérale et de 28 à 64 % avec une stimulation pallidale bilatérale [33]. Les résultats des études prospectives randomisées diffèrent d'une étude à l'autre. Deux études multicentriques ne mettent pas en évidence de différence d'une cible par rapport à l'autre, sur les symptômes moteurs et les dyskinésies. Les effets secondaires comportementaux étaient plus fréquents après stimulation du NST [40]. Une troisième étude multicentrique récente n'a pas mis en évidence de différence d'une cible par rapport à l'autre sur le handicap global, mais l'amélioration des scores moteurs en phase *off* était significativement plus importante après stimulation subthalamique qu'après stimulation pallidale [41]. Dans cette étude, ainsi que dans les études comparatives,

la réduction du traitement médicamenteux est plus importante après stimulation bilatérale du NST qu'après stimulation bilatérale du GPi. L'énergie requise pour obtenir un bénéfice moteur comparable est plus importante avec une stimulation pallidale bilatérale qu'avec une stimulation subthalamique bilatérale, impliquant un remplacement plus fréquent du neurostimulateur.

Les effets de la stimulation subthalamique et pallidale sur les troubles axiaux, marche, troubles posturaux et équilibre ont été comparés. Une méta-analyse (12 études, 9 avec stimulation STN, 3 avec stimulation pallidale) met en évidence une détérioration plus importante sous traitement chronique et en condition *on* de stimulation subthalamique qu'en condition *on* de stimulation pallidale [42]. Une étude prospective randomisée met en évidence un sous-score d'équilibre, en condition *off* de traitement, meilleur après stimulation GPi qu'après stimulation du NST [43]. Au long court ces troubles s'aggravent, aussi bien après stimulation pallidale que subthalamique. Des alternatives à la stimulation de ces cibles sont en cours d'exploration pour tenter d'améliorer les symptômes parkinsoniens doparésistants. La stimulation du noyau pédonculopontin (PPN) pourrait améliorer les troubles posturo-locomoteurs de la maladie de Parkinson résistant aux thérapeutiques médicamenteuses ou à la stimulation du NST. Plusieurs équipes ont démontré la faisabilité de l'implantation du PPN et ont pu observer, lors de sa stimulation à basse fréquence (10–70 Hz) une réduction du nombre de chutes et de la durée des épisodes de *freezing* de la marche [44, 45]. Un recul plus important et une étude précise des cibles anatomiques sont nécessaires pour juger de l'intérêt de ce type d'intervention et en préciser les indications.

Prise en charge des patients traités par stimulation cérébrale profonde

À l'issue de la prise en charge immédiate, spécialisée, des patients neurostimulés, le suivi au long cours est effectué idéalement en collaboration avec le neurologue traitant, dont le rôle consiste non seulement à ajuster les traitements médicamenteux mais aussi à

dispenser les conseils pratiques dont les patients peuvent avoir besoin, et à détecter les troubles moteurs et comportementaux qui pourraient nécessiter une prise en charge spécialisée. Après l'intervention et avant leur retour à domicile, les moyens de vérification du bon fonctionnement du neurostimulateur, à l'aide d'un programmeur patient (Activa Patient Programmer™, model 37642, Medtronic Inc., Minneapolis, États-Unis), sont enseignés au patient. De même, les conseils concernant les risques liés à l'exposition à des ondes électromagnétiques sont prodigués. L'utilisation d'appareils de physiothérapie entraînant un échauffement des tissus, tels les appareils de diathermie, sont formellement contre-indiqués au niveau du chef, de la région cervicale et du tronc, en raison du risque de survenue de lésions cérébrales irréversibles et fatales. La réalisation d'une IRM chez des sujets porteurs de matériel de neurostimulation est contre-indiquée, sauf exception et sous certaines conditions.

Après stimulation cérébrale profonde, la survenue de troubles moteurs ou comportementaux peut prendre différents aspects. La récurrence brutale ou rapide de la symptomatologie parkinsonienne évoque en priorité un arrêt ou un dysfonctionnement du neurostimulateur, ce qui nécessite de vérifier son état de marche, les impédances et l'état de sa batterie. Lorsque la récurrence de la symptomatologie parkinsonienne est progressive, elle peut nécessiter une majoration des paramètres de stimulation si elle est latéralisée ou une réadaptation du traitement médicamenteux si elle est bilatérale. De même, la présence ou la persistance de mouvements anormaux involontaires au-delà du premier mois postopératoire nécessite une réduction, un ajustement des paramètres de stimulation si les dyskinésies sont latéralisées ou une diminution du traitement médicamenteux si elles sont bilatérales et diffuses. Les dystonies des phases *off* disparaissent avec l'augmentation de l'intensité de la stimulation subthalamique.

La survenue de troubles de la marche ou de troubles axiaux pouvant affecter la parole, la déglutition ou l'équilibre nécessite une analyse précise du cours évolutif de ces troubles, de leur rapport avec la stimulation cérébrale profonde et de leur dopa-sensibilité pour orienter la prise en charge. Après quelques années de stimulation, l'apparition d'un

freezing de la marche peut justifier la réduction de la fréquence de stimulation à 60 Hz tout en augmentant le voltage; un contrôle significatif et durable d'un tel symptôme est alors parfois observé chez certains patients [46] (figure 14.3). La prise en charge des syndromes dépressifs, s'ils préexistaient avant l'intervention, consiste en la poursuite du traitement antidépresseur associée à un suivi psychothérapeutique. Ce type de prise en charge est par contre souvent peu efficace si les troubles de l'humeur sont survenus au décours de l'intervention. Ils sont alors fréquemment associés à une apathie et la reprise d'un traitement à visée dopaminergique est souvent efficace. La persistance de troubles comportementaux est rare après les premiers mois suivant l'implantation des électrodes. Les cas d'hypomanie, de manie ou de psychose peuvent nécessiter une réduction des paramètres de stimulation électrique, éventuellement du traitement médicamenteux, voire le recours à des thérapeutiques symptomatiques, telles la clozapine.

Conclusion

Au cours des vingt dernières années, la technique de stimulation cérébrale profonde a connu un essor considérable, permettant de concilier à la fois une efficacité significative avec une prise de risque minimale. Les processus d'adaptation sociale et personnelle après stimulation cérébrale profonde sont en cours d'évaluation. Il apparaît indispensable de maintenir un suivi au long cours de ces patients, tant en termes de suivi médical que de suivi psychologique. Une prise en charge multidisciplinaire rigoureuse, impliquant des neurochirurgiens stéréotacticiens, des neurologues, des neuropsychologues, des neurophysiologistes, des neuroradiologues, des psychiatres, des kinésithérapeutes et des soignants, est donc le gage de bons résultats à long terme.

Cette technique reste cependant une thérapeutique purement symptomatique. Elle ne prend pas en compte les autres symptômes invalidants tels les troubles dysautonomiques, les troubles de la stabilité posturale ou les troubles cognitifs, qui apparaissent au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson. Enfin, les

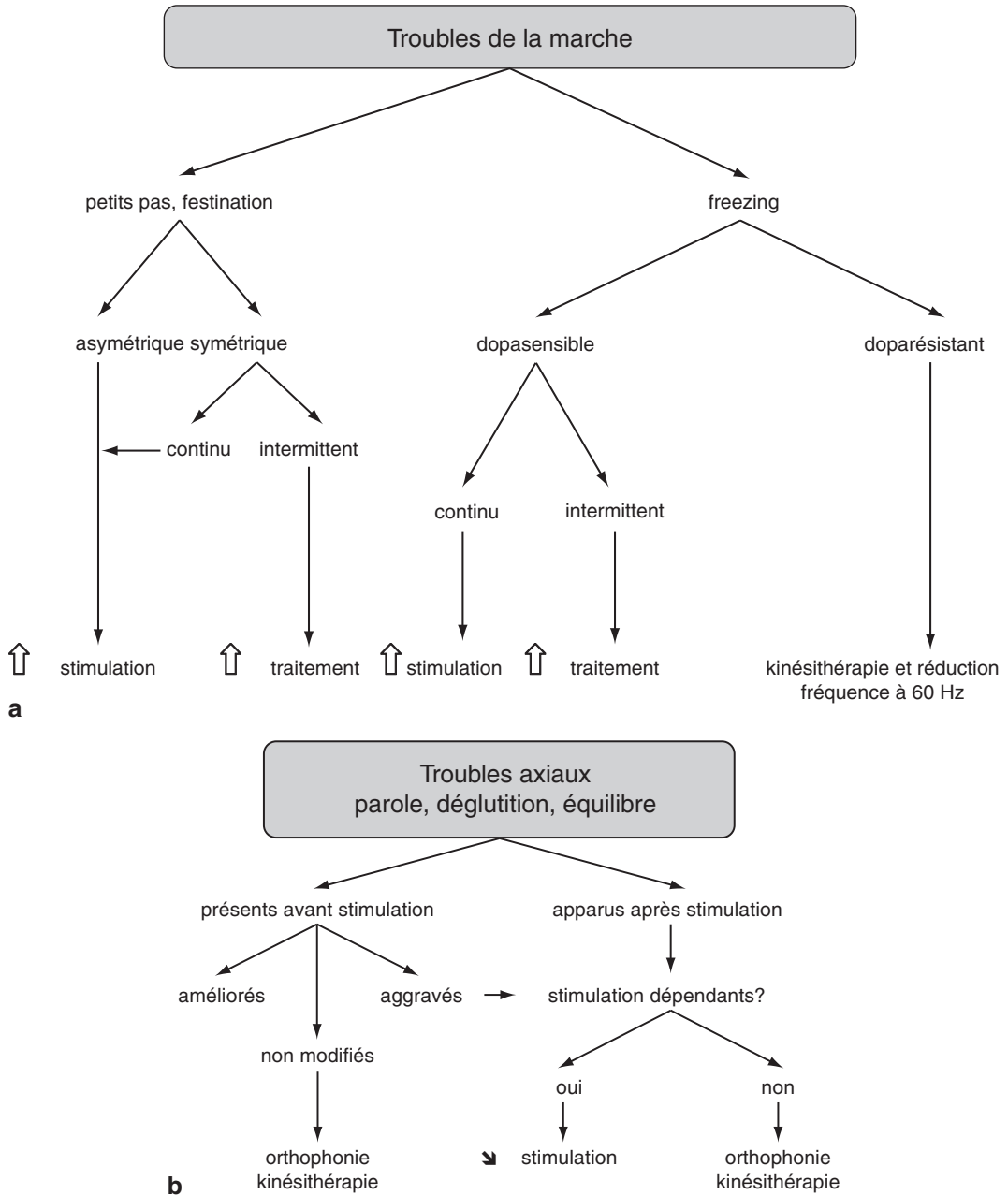


Figure 14.3 Modalités de prise en charge des troubles moteurs après stimulation subthalamique bilatérale.
Figure 14.3a Conduite à tenir face à des troubles de la marche.
Figure 14.3b Conduite à tenir face à des troubles axiaux.

indications respectives des différentes cibles gagneraient à être mieux précisées, de même que les critères cliniques et paracliniques prédictifs de bons résultats.

Références

- [1] Strauss I, Kalia SK, Lozano AM. Where are we with surgical therapies for Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20(Suppl 1) : S187–91.
- [2] Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, et al. «Deep brain stimulation for Parkinson disease : An expert consensus and review of key issues». *Arch Neurol* 2011; 68 : 165.
- [3] Pollak P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease : Patient selection. *Handb Clin Neurol* 2013; 116 : 97–105.
- [4] Fasano A, Romito LM, Daniele A, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain* 2012; 133 : 2664–76.
- [5] Romito LM, Albanese A. Dopaminergic therapy and subthalamic stimulation in Parkinson's disease : A review of 5-year reports. *J Neurol* 2010; 257 : S298–304.
- [6] Schupbach MRJ, Knudsen K, Volkmann J, et al. «Early subthalamic stimulation in Parkinson's disease (EARLYSTIM-study)». *New England Journal of Medicine* 2013; 368(7) : 610–22.
- [7] Okun MS, Foote KD. Parkinson's disease DBS : What, when, who and why? The time has come to tailor DBS targets. *Expert Rev Neurother* 2010; 10 : 1847–57.
- [8] Rizzone MG, Fasano A, Daniele A, et al. «Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease : From the advanced phase towards the late stage of the disease?». *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20 : 376–81.
- [9] Volkmann J. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13(Suppl 3) : S462–5.
- [10] Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, et al. «Advanced Parkinson's disease : Clinical characteristics and treatment. Part II». *Neurologia* 2013; 28 : 558–83.
- [11] Castrioto A, Lhommee E, Moro E, et al. «Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease». *Lancet Neurol* 2014; 13 : 287–305.
- [12] Volkmann J, Daniels C, Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6(9) : 487–98.
- [13] Weintraub D, Duda JE, Carlson K, et al. «Suicide ideation and behaviours after STN and GPi DBS surgery for Parkinson's disease : Results from a randomised, controlled trial». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84 : 1113–8.
- [14] Ardouin C, Chereau I, Llorca PM, et al. «Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease». *Rev neurol (Paris)* 2009; 165 : 845–56.
- [15] Lewis CJ, Maier F, Eggers C, et al. Parkinson's disease patients with subthalamic stimulation and carers judge quality of life differently. *Parkinsonism Relat Disord* 2014.
- [16] Ory Magne F, Arcari C, Canivet C, et al. «A therapeutic educational program in Parkinson's disease : ETPARK». *Rev neurol (Paris)* 2014; 170(2) : 128–33.
- [17] Gubellini P, Salin P, Kerkerian-Le Goff L, et al. «Deep brain stimulation in neurological diseases and experimental models : From molecule to complex behavior». *Prog Neurobiol* 2009; 89 : 79–123.
- [18] McConnell GC, So RQ, Hilliard JD, et al. «Effective deep brain stimulation suppresses low-frequency network oscillations in the basal ganglia by regularizing neural firing patterns». *J Neurosci* 2012; 32 : 15657–68.
- [19] Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, et al. «Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease». *Lancet Neurol* 2009; 8 : 67–81.
- [20] Hariz M. Deep brain stimulation : New techniques. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20(Suppl 1) : S192–6.
- [21] Fenoy AJ, Simpson Jr, RK. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery : Management and avoidance. *J Neurosurg* 2014; 120 : 132–9.
- [22] Boviatsis EJ, Stavrinou LC, Themistocleous M, et al. Surgical and hardware complications of deep brain stimulation. A seven-year experience and review of the literature. *Acta Neurochir* 2010; 152(12) : 2053–62, Vienne.
- [23] Castrioto A, Volkmann J, Krack P. Postoperative management of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol* 2013; 116 : 129–46.
- [24] Broen M, Duits A, Visser-Vandewalle V, et al. «Impulse control and related disorders in Parkinson's disease patients treated with bilateral subthalamic nucleus stimulation : A review». *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17 : 413–7.
- [25] Thobois S, Ardouin C, Lhommee E, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease : Predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain* 2010; 133 : 1111–27.
- [26] Drapier D, Peron J, Leray E, et al. «Emotion recognition impairment and apathy after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease have separate neural substrates». *Neuropsychologia* 2008; 46 : 2796–801.
- [27] Kooshkabadi A, Lunsford LD, Tonetti D, et al. «Gamma Knife thalamotomy for tremor in the magnetic resonance imaging era». *J Neurosurg* 2013; 118(4) : 713–8.
- [28] Lim SY, Hodaie M, Fallis M, et al. «Gamma knife thalamotomy for disabling tremor : A blinded evaluation». *Arch Neurol* 2010; 67 : 584–8.
- [29] Ohye C, Higuchi Y, Shibasaki T, et al. «Gamma knife thalamotomy for Parkinson disease and essential tremor : a prospective multicenter study». *Neurosurgery* 2012; 70 : 526–35, discussion 35–36.
- [30] Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP, et al. «Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression». *Mov Disord* 2008; 23 : 1146–53.
- [31] Hariz MI, Krack P, Alesch F, et al. «Multicentre European study of thalamic stimulation for parkin-

- nian tremor : A 6 year follow-up». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 ; 79 : 694-9.
- [32] 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.
- [33] Moro E, Lozano AM, Pollak P, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010.
- [34] 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.
- [35] Daniels C, Krack P, Volkmann J, et al. «Is improvement in the quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease predictable?». *Mov Disord* 2011 ; 26 : 2516-21.
- [36] Williams A, Gill S, Varma T, et al. «Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial) : A randomised, open-label trial». *Lancet Neurol* 2010 ; 9 : 581-91.
- [37] Welter ML, Schupbach M, Czernecki V, et al. «Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease». *Neurology* 2014 ; 82 : 1352-561.
- [38] Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, et al. «Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease : A blinded evaluation». *Arch Neurol* 2011 ; 68 : 1550-6.
- [39] Le Jeune F, Drapier D, Bourguignon A, et al. «Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease induces apathy : A PET study». *Neurology* 2009 ; 73 : 1746-51.
- [40] Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. «Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease». *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2077-91.
- [41] Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. «Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study) : A randomised controlled trial». *Lancet Neurol* 2013 ; 12 : 37-44.
- [42] St George RJ, Nutt JG, Burchiel KJ, et al. «A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD». *Neurology* 2010 ; 75 : 1292-9.
- [43] St George RJ, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, et al. The effect of deep brain stimulation randomized by site on balance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014.
- [44] Ferraye MU, Debu B, Fraix V, et al. Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. *Brain* 2010 ; 133 : 205-14.
- [45] Moro E, Hamani C, Poon YY, et al. Unilateral pedunculopontine stimulation improves falls in Parkinson's disease. *Brain* 2009 ; 133 : 215-24.
- [46] Annic A, Moreau C, Salleron J, Devos D, Delval A, Dujardin K, Touzet G, Blond S, Destée A, Defebvre L. Predictive Factors for Improvement of Gait by Low-Frequency Stimulation in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2014 ; 4 : 413-20.

Chapitre 15

Biothérapies et neuroprotection

Jean-Christophe Corvol

Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR S1127, ICM, 75013, Paris, France ;
Inserm, UMR S1127, ICM ; CNRS, UMR 7225, ICM ; département des maladies
du système nerveux, AP-HP, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

Introduction

Le terme « biothérapies » concerne les médicaments d'origine biologique, c'est-à-dire les macromolécules créées grâce aux biotechnologies (ou « biomédicaments »), les thérapies cellulaires et les thérapies géniques. Les biomédicaments regroupent les vaccins et les protéines thérapeutiques générés par des approches cellulaires et/ou technologiques issues du génie génétique, dont la technologie de l'ADN recombinant et les anticorps monoclonaux produits par des méthodes à base d'hybridomes. L'explosion des biotechnologies et le séquençage du génome humain au début des années 2000 ont favorisé l'expansion des biothérapies qui font maintenant partie intégrante de l'arsenal thérapeutique dans de nombreuses spécialités médicales. En 2013, le Leem recensait en effet 168 médicaments issus du génie génétique commercialisés en France (www.leem.org/biomedicaments-en-france-etat-des-lieux-2013).

La neurologie ne représente qu'une part très modeste (3 %) des biomédicaments disponibles et aucune biothérapie n'a à ce jour obtenu d'autorisation de mise sur le marché dans la maladie de Parkinson. Cette absence n'est pas liée à un désintérêt des neurosciences pour les biothérapies. Bien au contraire, les premières expériences de greffes de tissus nerveux chez l'animal datent de la fin du XIX^e siècle [1] et les premières études pilotes de trans-

plantations de cellules dans le cerveau humain ont été effectuées chez des patients parkinsoniens au début des années 1980. Depuis, de nombreux essais de biothérapies ont été réalisés dans la maladie de Parkinson avec des approches cellulaires, géniques, ou l'administration intracérébrale de facteurs de croissance. Pour beaucoup, ces essais thérapeutiques ont été précurseurs pour le développement des biothérapies pour d'autres maladies neurodégénératives. Ces études ont permis de démontrer la faisabilité du transfert à long terme de matériel biologique dans le cerveau humain, de développer des marqueurs de sa survie et de ses caractéristiques fonctionnelles, de soulever les problèmes de sécurité et d'éthique spécifiques à ces traitements. Les études anatomo-pathologiques réalisées chez certains patients ont par ailleurs apporté des informations capitales sur l'interaction entre le matériel biologique transplanté et les cellules cérébrales de l'hôte, remettant parfois en cause nos connaissances sur la physiopathologie de la maladie de Parkinson. Le développement des biothérapies s'est tout d'abord fait à travers des stratégies de remplacement du défaut de transmission dopaminergique du striatum. Ce n'est que plus récemment que des approches visant à ralentir ou à stopper le processus dégénératif ont été proposées, qui se sont heurtées aux obstacles coutumiers du développement des traitements neuroprotecteurs dans cette maladie.

Transplantation cellulaire

Historique

Le développement des premiers modèles animaux de la maladie de Parkinson et les progrès de la neurobiologie dans les années 1970 font naître le concept de remplacement des neurones dopaminergiques par transplantation cellulaire [2]. L'approche initiale n'était donc pas à proprement parler neuroprotectrice mais avait plutôt comme objectif de remplacer la neurotransmission dopaminergique défaillante par la greffe de cellules capables de sécréter de la dopamine *in situ*. Après les études précliniques, c'est Marazo et collaborateurs qui rapportent en 1987 les premiers cas d'autogreffe de cellules médullaires surréaliennes dans le noyau caudé chez deux patients parkinsoniens [3]. Les résultats sur les symptômes moteurs sont visibles dès la première semaine et persistent jusqu'à onze mois après la chirurgie. Un essai multicentrique en ouvert est alors réalisé aux États-Unis chez dix-neuf patients confirmant l'amélioration sur le temps passé en *off* et en *on* à six mois mais sans diminution des doses de levodopa et une morbidité postopératoire importante [4]. De plus, la diminution de l'efficacité qui semble s'atténuer après deux ans de suivi du fait d'une mauvaise survie des greffons fera finalement abandonner cette stratégie [5].

À la même période sont lancés en Suède les premiers essais de transplantation de cellules fœtales mésencéphaliques dans le striatum, dont les premiers résultats sont publiés quelques années plus tard [6]. Une amélioration des symptômes moteurs et du temps passé en *off* est rapportée par les auteurs, associée aux premiers résultats d'imagerie par PET à la ^{18}F -fluorodopa apportant des éléments objectifs sur la survie et le caractère fonctionnel des cellules greffés. Des programmes similaires seront ensuite été initiés aux États-Unis et en Europe [7–13], lançant l'ère des transplantations cellulaires dans la maladie de Parkinson, puis dans d'autres maladies neurodégénératives comme la maladie de Huntington quelques années plus tard.

Les essais de transplantation de cellules mésencéphaliques fœtales

Les résultats des premiers essais de transplantation dans la maladie de Parkinson apportent des informations capitales sur la faisabilité et la sécurité de cette approche thérapeutique. Les études pilotes montrent qu'il est possible de réaliser des allogreffes de cellules neuronales dans le cerveau humain. Le ciblage chirurgical, la survie des greffons et leur capacité à sécréter de la dopamine sont mis en évidence par l'imagerie en PET à la ^{18}F -fluorodopa et seront confirmés plus tard par des études post-mortem. Enfin, le risque de rejet est correctement contrôlé par le traitement immunosuppresseur même si la durée pendant laquelle il faut le poursuivre reste à déterminer. Les résultats sur l'efficacité sont par contre plus mitigés. Si les premières études de transplantation de cellules mésencéphaliques rapportent une efficacité indubitable sur les symptômes moteurs (amélioration de l'UPDRS, du temps passé en *off* et en *on*, diminution des doses de levodopa), corrélée aux changements observés en imagerie fonctionnelle par ^{18}F -fluorodopa, les études suivantes montrent que cette efficacité est très variable selon les patients (pour une revue, voir [14]). Cette variabilité a probablement de multiples origines en relation avec l'âge des donneurs de tissus, la quantité de cellules transplantées et le nombre de donneurs par site d'injection, le site cible d'injection lui-même (putamen, noyau caudé ou les deux), les critères d'évaluation de l'efficacité et les différences de traitement immunosuppresseur. Surtout, les premières études, toutes réalisées en ouvert, rendent difficile l'estimation de l'efficacité attribuable à la transplantation.

Il faudra attendre dix ans pour que la première étude contrôlée soit publiée [9]. Dans cette étude, quarante patients sont randomisés, soit pour une transplantation fœtale dans le putamen, soit pour une opération sham. Bien que la survie des cellules soit confirmée par ^{18}F -fluorodopa chez 85 % des patients, le critère d'efficacité primaire évalué douze mois après la chirurgie n'est pas significatif (impression globale des patients). Les scores moteurs (UPDRS en *off*) sont cependant meil-

leurs chez les patients greffés que chez les patients ayant eu une opération sham et une analyse secondaire suggère que les patients les plus jeunes bénéficient plus de la transplantation que les plus âgés. Le suivi à long terme (quatre ans) montre la persistance de la survie du greffon et de l'amélioration des symptômes par rapport aux données préopératoires [15]. Cependant, cette analyse est faite en ouvert sans comparaison avec le groupe contrôle. La deuxième étude contrôlée publiée deux ans plus tard concerne trente-quatre patients randomisés de la même manière que la précédente [16]. Là encore, l'étude se révèle négative, aucun des critères d'efficacité n'étant significatif à la fin du suivi de douze mois. Cependant, les patients avec une maladie moins sévère au moment de l'opération et ayant reçu plus de greffons (quatre donneurs *versus* un donneur) semblent avoir un meilleur bénéfice. Par ailleurs, l'immunothérapie suppressive n'était prévue que pour une durée de six mois dans cette étude.

L'autre information majeure de ces études a été l'observation d'effets indésirables moteurs invalidants et incontrôlables chez les patients greffés. En effet, dès les premières études, il a été rapporté des dyskinésies et des dystonies similaires à celles induites par la levodopa, mais survenant en l'absence de prise de médicament dopaminergique (dyskinésies en *off*). Ces effets indésirables en relation avec la stimulation dopaminergique inappropriée par le greffon survenaient chez jusqu'à 57 % des patients traités, généralement chez ceux pour lesquels le bénéfice thérapeutique sur les symptômes moteurs étaient par ailleurs le plus important.

En conclusion, ces études ont montré qu'il était possible de transplanter dans le cerveau humain des cellules fœtales mésencéphaliques, que ces cellules survivaient à long terme et développaient un phénotype fonctionnel sécrétant de la dopamine corrélée à une efficacité sur les symptômes moteurs. Le caractère modeste et variable de ce bénéfice, non confirmé dans des études contrôlées, et la présence d'effets indésirables non maîtrisables ont freiné le développement ultérieur de cette stratégie thérapeutique. Cependant, en 2010, l'Union européenne a lancé un programme de recherche international (*TRANSEURO*) ayant

pour objectif d'optimiser toutes les phases de préparation et de transplantation des cellules fœtales mésencéphaliques, de prévenir les dyskinésies de *off*, et de traiter les patients plus tôt dans l'espoir d'obtenir un effet modificateur sur la progression de la maladie [17].

Analyse anatomopathologique des greffons

Les études anatomopathologiques effectuées sur les cerveaux des patients décédés après une transplantation de cellules fœtales mésencéphaliques ont apporté des informations importantes sur les interactions entre les cellules greffées et le tissu cérébral de l'hôte (pour une revue, voir [18]). Tout d'abord, ces études ont démontré que les cellules greffées avaient survécu et présentaient les caractéristiques fonctionnelles des neurones dopaminergiques, exprimant notamment la tyrosine hydroxylase. Les cellules semblent pouvoir survivre à très long terme puisque les analyses les plus tardives ont été réalisées chez des patients décédés plus de dix ans après la chirurgie. Les greffons étaient parfois entourés de cellules gliales, mais sans réaction astrocytaire. Certaines greffes, mais pas toutes, présentaient une réaction microgliale suggérant une réaction inflammatoire.

En 2008, deux équipes indépendantes rapportent l'observation surprenante de la présence de corps de Lewy dans un faible pourcentage (2–5 %) de cellules de greffon chez des patients décédés, plus de dix ans après la chirurgie [19, 20]. La présence de ces anomalies, qui n'avait pas été observée sur des cerveaux issus de patients décédés après un délai plus court, suggère que les cellules du donneur ont développé les stigmates de la maladie de Parkinson. La première hypothèse est que la présence des corps de Lewy est un stigmate non spécifique de la dégénérescence des cellules dopaminergiques et que leur présence signale que les cellules du greffon dégénèrent plus vite que leur «âge» réel. Des mécanismes inflammatoires, d'excitotoxicité ou de stress oxydatifs locaux dans le cadre de la greffe pourraient précipiter ce phénomène. L'autre hypothèse est que la maladie se propage de l'hôte vers le greffon par un

mécanisme similaire à celui impliqué dans les maladies à prion. Cette dernière hypothèse, qui permettrait par ailleurs de réconcilier la propagation des corps de Lewy dans le mésencéphale et le cerveau observée dans la maladie de Parkinson, fait l'objet d'intenses recherches à l'heure actuelle.

Autres essais cliniques de transplantation cellulaire

D'autres essais thérapeutiques de transplantation cellulaire dans la maladie de Parkinson ont été réalisés pour tenter de contourner les problèmes techniques et éthiques des greffes de cellules fœtales (pour une revue, voir [21]). La xénogreffe de cellules mésencéphaliques fœtales de porcs a été proposée comme alternative aux cellules humaines. Ce type de greffes soulève d'autres problèmes dont un risque plus élevé de rejet et l'introduction d'agents pathogènes. Deux études, l'une pilote en ouvert chez douze patients et l'autre contrôlée chez dix-huit patients, ont été réalisées. Si une amélioration des symptômes était notée dans l'étude en ouvert, il n'y avait pas d'amélioration significative dans le groupe greffé dans l'étude contrôlée. Les patients n'ont pas présenté de dyskinésies de *off*, mais les études en PET à la ^{18}F -fluorodopa ne montraient pas d'augmentation de signal suggérant que les cellules n'avaient pas survécues. Aucune maladie porcine ne semble avoir été transmise aux patients greffés. Cette approche semble donc être confrontée aux mêmes problèmes que la greffe de cellules humaine avec en plus des risques de réactions immunologiques plus importantes contre la xénogreffe.

Les cellules épithéliales pigmentées de la rétine produisent également de la dopamine et peuvent être obtenues à partir de cadavres humains. Un essai pilote réalisé en ouvert chez six patients a été réalisé avec transplantation de ces cellules dans un gel de support (Spheramine[®], Titan Pharmaceuticals, Inc.) montrant une amélioration des symptômes moteurs à six mois mais, comme pour les autres études, ces résultats n'ont pas été répliqués dans une étude contrôlée qui a été arrêtée après douze mois de suivi. Malgré l'échec des greffes de cellules médul-

laires surrenaliennes, l'idée de réaliser des transplants autologues n'a pas été totalement abandonnée. L'autogreffe de cellules de ganglion sympathique a été réalisée chez trente-cinq patients dont la moitié présentait une amélioration des symptômes moteurs qui persistait trois ans après la transplantation. Des autogreffes de cellules carotidiennes ont également été réalisées chez treize patients, avec un certain succès initial mais qui déclinait trois ans plus tard.

Directions futures et nouvelles approches

Les recherches sur la transplantation cellulaire dans la maladie de Parkinson continuent. Outre l'optimisation des techniques existantes, de nouvelles sources de cellules ont émergé. La capacité de différencier les cellules souches de diverses origines (cellules embryonnaires du cordon ombilical, mésenchymateuses, cellules souches du tissu adipeux, etc.) en neurones dopaminergiques pourrait permettre de préparer en grandes quantités des cellules à greffer et de proposer des autogreffes, réglant ainsi les problèmes de rejet. Enfin, la possibilité de dé-différencier n'importe quel type de cellule en cellules souches (*induced pluripotent stem cells*, iPSC) puis de les reprogrammer en neurones dopaminergiques a ouvert de nouvelles pistes pour la transplantation cellulaire en général et pour la maladie de Parkinson en particulier. Cependant, ce type d'approche devra se heurter aux mêmes problèmes d'efficacité et d'effets indésirables que les études précédentes (dyskinésies de *off*), et comporte des risques spécifiques en rapport avec les étapes de transformation cellulaire, notamment oncogénique. Par ailleurs, le bénéfice supplémentaire de ces stratégies de remplacement par rapport aux traitements pharmacologiques existants, plus simples, devra être démontré.

Thérapie génique

La thérapie génique consiste à utiliser un gène (ou du matériel génétique, ADN ou ARN) pour modifier la fonction biologique ou cellulaire d'un

tissu cible à des fins thérapeutiques. Le concept initial de thérapie génique avait pour objectif de corriger un défaut génétique mais de nombreuses applications ont ensuite été développées pour modifier des conditions pathologiques qui ne sont pas primitivement d'origine génétique. Les thérapies géniques peuvent être classées en deux catégories :

- 1) la thérapie génique *ex vivo* dans laquelle les cellules sont modifiées génétiquement en culture pour exprimer la ou les protéines d'intérêt et sont ensuite transplantées chez les patients ;
- 2) la thérapie génique *in vivo*, dans laquelle l'information génétique est insérée directement dans les cellules du patients.

La thérapie génique *ex vivo* n'a pour le moment pas été utilisée dans la maladie de Parkinson mais a été mentionnée au chapitre précédent dans les nouvelles stratégies de transplantation cellulaire avec reprogrammation de cellules souches par exemple. Nous ne développerons ici que les essais de thérapie génique *in vivo* qui ont été réalisés dans la maladie de Parkinson.

Les différentes stratégies de thérapie génique dans la maladie de Parkinson

La thérapie génique comporte des risques spécifiques qui doivent être pris en compte avant de se lancer dans des essais thérapeutiques chez l'homme. Un des risques est la surexpression non contrôlée du gène qui est transféré, pouvant être responsable d'effets indésirables. Il existe aussi un risque potentiel de mutagenèse en cas d'insertion du gène dans une région oncogénique du génome de l'hôte. L'expression des protéines du vecteur (partie d'ADN ou d'ARN régulant l'expression du ou des gènes d'intérêt) peut également provoquer une réaction immunologique ou inflammatoire s'il est reconnu comme pathogène par l'hôte. Enfin, le ciblage du tissu et des cellules dans lesquels le gène va être transféré est essentiel pour pouvoir assurer la spécificité des modifications biologiques espérées. Le choix du vecteur utilisé est un élément-clé pour contrôler ces risques et les progrès effectués dans ce domaine ont été d'une

importance capitale pour le développement des thérapies géniques en général, et dans la maladie de Parkinson en particulier.

Les deux types de vecteurs habituellement utilisés en thérapie génique sont les lentivirus et les adénovirus (*adeno-associated virus*, AAV) chacun possédant des avantages et des inconvénients. Les AAV ont l'avantage de ne pas (ou peu) s'intégrer dans le génome, limitant ainsi le risque tumorigène. Par ailleurs, il existe différents stéréotypes de virus permettant théoriquement de cibler avec une bonne spécificité les cellules qui seront infectées. Les AAV actuellement utilisés ont été modifiés pour ne pas exprimer les protéines responsables de la réplication du virus, limitant ainsi le risque d'infection secondaire et les réactions immunologiques. Les cellules cibles (neurones) ne se divisant pas, l'expression du gène est stable dans le temps et les études cliniques chez l'homme ont montré qu'elle durait plusieurs années. Ces nombreux avantages font que les AAV sont les virus qui ont de loin été les plus utilisés dans la thérapie génique de la maladie de Parkinson. Cependant, la taille du génome qui peut être inséré dans les AAV est relativement restreinte. Des constructions géniques plus grandes peuvent être introduites dans les lentivirus qui s'intègrent dans le génome et peuvent donc exprimer les transcrits à très long terme dans toutes les cellules, en division ou non. L'incorporation aléatoire des lentivirus dans le génome de l'hôte entraîne cependant un risque théorique de mutagenèse même s'il est plus limité pour les cellules post-mitotiques comme les neurones. En théorie, le promoteur du gène (la partie du gène qui module son expression) pourrait permettre d'introduire des éléments de régulation d'expression, limitant ainsi les risques de surexpression, voire d'introduire des gènes « suicides » permettant de détruire les cellules transfectées en cas de transformation tumorale. Les thérapies géniques utilisées jusqu'ici dans la maladie de Parkinson n'ont pour le moment pas eu recours à ces techniques de contrôle d'expression. Il est à noter que ni les AAV, ni les lentivirus ne peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique. De ce fait, les thérapies réalisées jusqu'à présent ont toutes fait appel à des injections locales des vecteurs, dans le striatum ou dans la substance noire.

Des méthodes pour permettre le passage de matériels géniques dans le cerveau sont à l'étude dans les modèles précliniques.

Plusieurs essais thérapeutiques de thérapie génique ont été réalisés à ce jour dans la maladie de Parkinson avec deux grandes stratégies :

- 1) des essais de remplacement dans lesquels le matériel génétique transféré a pour objectif de favoriser la production locale de dopamine ou de contrecarrer les modifications fonctionnelles du circuit des ganglions de la base ;
- 2) un essai de thérapie génique de neuroprotection dans lequel l'objectif était de produire localement un facteur neurotrophique pour empêcher la dégénérescence des neurones dopaminergiques.

Thérapie génique de remplacement dopaminergique

AAV – Glutamic Acid Decarboxylase

La perte des neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* entraîne des modifications fonctionnelles du circuit des ganglions de la base, à l'origine des symptômes moteurs de la maladie. L'une de ces modifications est une diminution de la transmission GABAergique du striatum vers le noyau sous-thalamique (STN). L'objectif de ces essais thérapeutiques était de rétablir le tonus GABAergique dans le STN en injectant dans cette structure un AAV exprimant la *glutamic acid decarboxylase* (GAD), l'enzyme limitante de la synthèse du GABA. Le premier essai de thérapie génique effectué dans une maladie neurodégénérative a été une étude en ouvert chez douze patients parkinsoniens à un stade modérément avancé [22]. Chaque patient a reçu une des trois doses testées d'AAV2-GAD injectée dans le STN controlatéral au côté le plus affecté cliniquement. Durant les douze mois de suivi de l'étude, aucun effet indésirable ni réaction immunitaire n'ont été notés. Une amélioration du score UPDRS en *off* et en *on* a été observée dès trois mois et persistait à douze mois. L'imagerie par PET au ¹⁸F-fluorodeoxyglucose montrait une réduction du métabolisme cérébral dans le pallidum et le thalamus, et une augmentation dans le

cortex prémoteur du côté opéré, suggérant que le traitement avait effectivement modifié le fonctionnement des boucles cortico-striato-thalamo-corticales comme attendu. Des doses plus élevées de virus ont alors été testées dans une étude en double aveugle dans laquelle vingt et un patients avaient une injection de AAV2-GAD de manière bilatérale dans le STN, et vingt-trois patients avaient une opération sham [23]. Les résultats montrèrent une amélioration modeste mais significative à six mois de l'UPDRS dans le groupe traité par rapport au groupe sham (23 % *versus* 13 %), si les patients chez qui la cible n'était pas atteinte étaient exclus de l'analyse. Cet effet bénéfique était apparemment stable après douze mois (résultats non publiés). Information importante pour ces premiers essais de thérapie génique, aucun effet indésirable majeur n'a été rapporté, notamment de réaction inflammatoire ou immunologique. Cependant, devant les effets symptomatiques modestes obtenus, et sans doute aussi la possibilité d'intervenir par chirurgie fonctionnelle avec moins de risque sur le STN, cette stratégie a pour l'instant été abandonnée.

AAV – Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase

Le traitement pharmacologique par la levodopa reste le traitement de référence pour les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. Cependant, ce traitement est grevé par l'apparition de fluctuations motrices et de dyskinésies en rapport avec la stimulation excessive et pulsatile des récepteurs dopaminergiques par cet apport exogène de dopamine. Une stimulation dopaminergique continue et modérée pourrait donc s'avérer le traitement de choix pour traiter les symptômes de la maladie tout en retardant l'apparition des complications motrices. Partant de cette hypothèse, des stratégies de thérapie génique ont été envisagées pour améliorer le métabolisme de la dopamine endogène dans le striatum ou par apport de levodopa. La première stratégie à avoir été proposée a été de surexprimer dans le striatum l'Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AADC, ou dopa-décarboxylase). L'AADC est l'enzyme qui permet la conversion de la dopa en dopamine. Normalement exprimée dans les neurones dopaminergiques, ses niveaux d'ex-

pression diminuent au fur et à mesure que la maladie de Parkinson évolue, obligeant à augmenter les doses de levodopa. L'induction de son expression dans les neurones du striatum par transfert génique pourrait permettre d'augmenter la production de dopamine et améliorer l'efficacité du traitement par levodopa, réduisant les doses à utiliser et donc la survenue des complications.

Une étude pilote a été réalisée en ouvert chez dix patients utilisant un AAV2-AADC injecté de manière bilatérale dans le putamen à faible ou forte doses [24]. Aucun effet indésirable en rapport avec le vecteur utilisé n'a été rapporté bien que trois patients aient eu des hémorragies cérébrales secondaires à l'acte chirurgical. Une amélioration de l'UPDRS moteur en *on* et en *off* a été observée après six mois de suivi, et l'imagerie PET réalisée avec un traceur de l'AADC (^{18}F -fluoro-L-m-tyrosine) a révélé une augmentation de l'activité de cette enzyme dans les putamens, corrélée avec l'amélioration motrice. Les doses de levodopa avaient par ailleurs pu être réduites pour les patients ayant reçu la plus forte dose de virus. Une deuxième étude réalisée en ouvert chez six patients semble confirmer ces résultats [25]. Ces données encourageantes devront néanmoins être confirmées dans une étude randomisée et contrôlée en double aveugle.

Lentivirus – Tyrosine Hydroxylase/ AADC/Guanosine Triphosphate Cyclohydroxylase

La stratégie appliquée ici est similaire à la précédente mais en introduisant l'ensemble de la machinerie de biosynthèse de la dopamine pour augmenter la production endogène de dopamine. Dans ce but, trois gènes sont transfectés dans les cellules : la Tyrosine Hydroxylase (TH), l'enzyme limitante de la synthèse de dopamine qui permet la synthèse de dopa à partir de la tyrosine ; l'AADC ; et la Guanosine Triphosphate Cyclohydroxylase (GTC), le cofacteur de la TH. Pour pouvoir réaliser cette triple transduction, un lentivirus a été utilisé, permettant théoriquement de plus l'expression à très long terme leur expression. Il s'agit par ailleurs de la seule étude utilisant un lentivirus à avoir été rapportée à ce jour. Les résultats de l'étude pilote réalisée en ouvert chez quinze

patients ayant une maladie modérément avancée (H&Y égale ou supérieur à trois) a été publiée en 2014 [26]. Dans cet essai thérapeutique, les patients ont reçu différentes doses de lenti-TH-AADC-GCH (ProSavin®, Oxford BioMedica, Oxford, Royaume-Uni) dans les deux putamens. Aucun effet indésirable majeur n'a été rapporté en rapport avec le virus ou la procédure chirurgicale après six mois avec un maximum de trente-six mois de suivi pour certains patients. Une amélioration des scores moteurs en *off* a été observée à six et douze mois quelle soit la dose administrée, associée à une augmentation de production de dopamine mesurée par PET à la ^{18}F -fluorodopa et par déplacement du IIC-raclopride. Cependant, les doses de levodopa n'ont pas pu être significativement diminuées chez les patients et deux patients ont dû avoir une intervention pour stimulation cérébrale profonde à distance de la thérapie génique suggérant un effet bénéfique modeste du traitement. D'autre part, ces résultats en ouvert devront être confirmés par une étude contrôlée en double aveugle.

Thérapie génique de neuroprotection

AAV – Neurturin

L'autre approche de thérapie génique, plus séduisante *a priori*, est de pouvoir apporter *in situ* les éléments nécessaires pour stopper la dégénérescence des neurones dopaminergiques. Les résultats effectués dans les modèles animaux ont suggéré que l'apport de certains facteurs neurotrophiques pourrait permettre de retarder la mort neuronale dans la maladie de Parkinson. En particulier, les études précliniques ont montré un effet bénéfique de l'apport de Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) par injection directe ou par transfert de gène dans le striatum ou la substance noire dans différents modèles (6-hydroxydopamine chez le rongeur ou MPTP chez le primate). Une étude de thérapie génique avec un AAV2-GDNF est actuellement en cours mais les résultats disponibles aujourd'hui ont été obtenus avec la neurturin (NTRN), un analogue naturel structurel et fonctionnel du GDNF.

Le CERE-120 (AAV2-NTRN, Ceregene Inc., San Diego, CA, États-Unis) est un vecteur AAV exprimant une forme humaine modifiée de la NTRN. Dans les modèles animaux, l'injection de NTRN dans le striatum s'accompagne d'un transport rétrograde dans les corps cellulaires des neurones dopaminergiques de la substance noire où elle exerce les mêmes effets que le GDNF. Un premier essai thérapeutique en ouvert, réalisé chez douze patients parkinsoniens ayant reçu deux doses différentes de CERE-120 injectées de manière bilatérale dans le putamen, a montré une amélioration significative des score moteurs en *off* à douze mois, mais sans modification significative de l'innervation dopaminergique mesurée par PET à la ^{18}F -fluorodopa [27]. Les patients traités n'ont pas eu d'effets indésirables graves. Suite à ces résultats, un essai thérapeutique contrôlé en double aveugle a été réalisé dans lequel cinquante-huit patients étaient randomisés pour recevoir une injection de CERE-120 dans les deux putamens ou une opération sham [28]. Les résultats de cette étude ont été décevants puisque aucun des critères d'efficacité à douze mois n'était significatif. Là encore, le traitement a été bien toléré avec l'absence d'effet indésirable grave rapporté. Une étude post-hoc des résultats a montré qu'un sous-groupe de patients suivi en aveugle pendant dix-huit mois avait une amélioration clinique suggérant qu'une durée plus longue était nécessaire pour obtenir une efficacité. Par ailleurs, l'analyse post-mortem d'un patient démontra que la NTRN était bien exprimée dans le putamen mais qu'aucune expression n'était retrouvée dans la substance noire. Un nouvel essai en ouvert avec injection dans les putamens et la substance noire avec de plus fortes doses de CERE-120 a alors été conduit chez six patients suivis pendant trois ans [29], puis un essai en double aveugle a été réalisé. Les résultats non encore publiés de cette dernière étude sont négatifs, le critère primaire d'efficacité n'ayant pas été atteint après quinze mois de suivi, et le développement de CERE-120 a été arrêté.

Les raisons de l'échec de cette approche de thérapie génique neurotrophique dans la maladie de Parkinson restent pour le moment mal comprises. Une possibilité est que l'administration ait été réalisée chez des patients trop avancés dans la maladie

chez lesquels les neurones dopaminergiques résiduels sont trop peu nombreux pour obtenir un effet cliniquement pertinent. L'administration de ce type de traitement au début de la maladie pose cependant des problèmes éthiques. Une autre possibilité est que les effets neurotrophiques espérés au vu des résultats obtenus dans les modèles animaux ne s'avèrent pas pertinents dans la maladie humaine. En effet, la surproduction d'alpha-synucléine modifie l'expression de cofacteurs impliqués dans le mode d'action du GDNF, comme NURR1 par exemple. La diminution d'expression de ces cofacteurs dans la maladie humaine et non dans les modèles animaux d'origine toxique (MPTP et 6-hydroxydopamine) expliquerait les résultats divergents retrouvés et souligne les limites des modèles précliniques. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie de Parkinson permettra dans l'avenir d'adapter les approches neuroprotectrices de thérapie génique.

Conclusions et perspectives

Il est encore trop tôt pour conclure sur l'intérêt des essais thérapeutiques de thérapie génique dans la maladie de Parkinson. Il est indubitable que la faisabilité du transfert de gène a été démontrée ainsi que son innocuité à court et moyen terme, que ce soit pour les AAV ou les lentivirus. Notamment, aucune réaction immunologique ou inflammatoire importante n'a été mise en évidence et à ce jour aucune tumeur secondaire à l'administration de virus n'a été rapportée. Les thérapies géniques de remplacement semblent efficaces, du moins dans les études en ouvert, mais les effets moteurs sont pour la plupart modestes et ces résultats restent à confirmer dans des études contrôlées. De plus, la place d'une thérapie de remplacement lourde dans la prise en charge des patients reste à déterminer alors qu'il existe des thérapies pharmacologiques ou de chirurgie fonctionnelle (stimulation cérébrale profonde) efficaces. Les avantages potentiels de ces biothérapies de remplacement sur l'apparition des complications motrices ou la progression de la maladie pourraient les rendre plus attractives que les traitements existants, mais ils sont encore loin d'avoir été démontrés.

Seul le transfert d'une neurotrophine analogue au GDNF, la NTRN, a pour le moment été testé dans un objectif de neuroprotection. Les résultats se sont révélés décevants par rapport aux résultats précliniques, soulignant les difficultés de prédictibilité des modèles animaux dans le développement de ces approches neuroprotectrices dans la maladie de Parkinson. Les progrès en génétique moléculaire – avec notamment la découverte d'éléments géniques modulateurs d'expression, comme les micro ARN ou les *silencers* – ou en génétique clinique – avec la découverte de nouveaux gènes ou de facteurs de risque génétiques – laissent cependant présager que d'autres études de thérapies géniques, *in vivo* ou *ex vivo* combinées avec des transplantations cellulaires, verront le jour dans un avenir proche. Enfin, les défauts géniques en cause dans les formes monogéniques de la maladie pourraient bénéficier de thérapies correctrices personnalisées en fonction de la mutation présente chez les patients. Les progrès technologiques sur les vecteurs viraux permettront par ailleurs peut-être de faciliter leur passage à travers la barrière hémato-encéphalique, autorisant des traitements ne nécessitant pas l'administration *in situ* par voie neurochirurgicale.

Biomédicaments

Nous entendons ici par biomédicaments l'ensemble des biothérapies non cellulaires et non géniques qui ont été développées dans la maladie de Parkinson. Le principe consiste généralement à produire *ex vivo* un produit biologique actif (protéine, anticorps) qui est administré au patient par voie générale ou injecté *in situ* dans le cerveau. Pour l'heure, les biomédicaments testés dans la maladie de Parkinson sont uniquement représentés par l'administration de GDNF dans le cerveau. Cependant, d'autres approches, notamment immunologiques, sont envisagées à court terme dans cette maladie.

Facteurs neurotrophiques

Le GDNF est un facteur neurotrophique important pour la maturation et la survie des neurones

dopaminergiques du mésencéphale. Comme cela a été signalé plus haut, l'injection de GDNF dans la substance noire ou le striatum avant ou après administration de MPTP ou 6-hydroxydopamine dans les modèles animaux prévient de manière très significative la dégénérescence la perte des neurones dopaminergiques. Le mode d'action du GDNF reste incomplètement élucidé mais il semble qu'il nécessite d'être capté par les terminaisons axonales et transporté par les axones jusqu'aux corps cellulaires des neurones dopaminergiques pour y exercer pleinement son action.

Sur la base de ces observations, plusieurs essais thérapeutiques ont proposé d'administrer du GDNF dans le cerveau de patients atteints de maladie de Parkinson à visée neuroprotectrice. Une première étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo fut réalisée par injection continue intraventriculaire de GDNF recombinant par minipompes [30]. Les résultats furent décevants puisque les quinze patients ayant reçu du GDNF ne montraient pas d'amélioration des scores moteurs, ni en *on*, ni en *off*, huit mois après le début du traitement. De plus, le traitement par GDNF s'accompagnait de nombreux effets indésirables à type de nausées, vomissements, anorexie, paresthésies, et signe de Lhermitte. L'extension en ouvert poursuivie pendant vingt mois ne montra pas de bénéfice supplémentaire, y compris chez les patients ayant reçu la plus forte dose. L'étude post-mortem d'un patient de cette étude a montré que le GDNF n'avait pas diffusé suffisamment des ventricules latéraux dans lesquels il avait été administré pour avoir eu un effet neuroprotecteur dans le striatum ou la substance noire.

La seconde série d'essais thérapeutiques avec le GDNF a été de délivrer la protéine recombinante directement dans le putamen par infusion continue grâce à des cathéters implantés. L'étude pilote en ouvert réalisée chez cinq patients ayant reçu une administration bilatérale de doses croissantes de GDNF était encourageante puisque la procédure employée n'avait pas provoqué d'effet indésirable majeur, que les injections de GDNF étaient bien tolérées (en dehors de signe de Lhermitte chez quelques patients) et qu'une amélioration des scores moteurs en *off* et en *on* ainsi que des

scores d'activité de la vie quotidienne était observée chez tous les patients à douze mois [31]. Une étude en PET avec ¹⁸F-fluorodopa montrait une augmentation de la recapture dans les putamens, suggérant un effet du GDNF sur les neurones dopaminergiques. Dans une deuxième étude en ouvert, dix patients ont été traités par infusion de GDNF par cathéters implantés de manière unilatérale dans le putamen controlatéral au côté le plus sévèrement atteint [32]. Dans cette étude, les patients recevaient des infusions de doses croissantes de GDNF pendant six mois, suivis d'une période de sevrage de un mois. Les patients montrèrent une amélioration bilatérale des scores moteurs en *off* et en *on*, et 30 % des patients avaient une amélioration des dyskinésies. Ce bénéfice se poursuivait pendant la période de sevrage. Le traitement était bien toléré en dehors d'un signe de Lhermitte transitoire chez deux patients. Ces résultats encourageants sont à mettre en contraste avec les résultats décevants obtenus quelques années plus tard dans un essai thérapeutique en double aveugle contre placebo. Cet essai réalisé par Amgen (Thousand Oaks, États-Unis) chez dix-sept patients recevant du GDNF par infusion continue dans les deux putamens et dix-sept patients recevant un placebo ne montra aucune amélioration des symptômes moteur après six mois. Les raisons de cet échec pourraient être liées à la différence de tailles des cathéters, plus gros dans cette étude, ou du fait que l'étude en aveugle fut arrêtée prématurément. En effet, l'observation de l'apparition d'anticorps anti-GDNF chez 10 % des patients et de lésions du cervelet dans une étude de toxicologie réalisée en parallèle chez le singe ont conduit Amgen à stopper le développement de ce traitement.

Immunothérapie dans la maladie de Parkinson

Le concept d'immunothérapie pour les maladies neurodégénératives est né à la fin des années 2000, après l'observation de l'amélioration du phénotype cognitif et de la disparition spectaculaire des plaques amyloïdes cérébrales dans le cerveau d'un modèle de souris surexprimant un

mutant humain de la protéine A-bêta après vaccination par la protéine A-bêta elle-même [33]. Cette observation a été reproduite dans de nombreux modèles animaux, y compris dans des modèles de synucléinopathie laissant suggérer que ce traitement pourrait être efficace dans la maladie de Parkinson. Depuis plus de dix ans, de nombreux essais thérapeutiques ont été réalisés dans la maladie d'Alzheimer avec divers procédés d'immunisation active (vaccination par injection de peptides A-bêta) ou passive (administration d'anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre la protéine A-bêta). Même si ces études n'ont pour l'instant pas permis de démontrer un efficacité clinique dans la maladie d'Alzheimer, elles ont fait progresser de manière majeure nos connaissances sur les risques et les problèmes spécifiques liés au développement clinique de ces biothérapies dans les maladies neurodégénératives. L'immunothérapie dirigée contre la protéine A-bêta présente un risque d'encéphalites dont l'origine (immuno-allergique ou vasculaire) reste à éclaircir, mais qui doit être pris en compte pour toute immunothérapie dirigée contre des protéines à tropisme cérébral. L'effet du traitement sur les lésions cérébrales ou le taux des protéines dans le LCR n'est pas toujours corrélé à un bénéfice clinique qui soulève des questions méthodologiques (traitement administré trop tardivement) ou conceptuelles (dissociation entre les lésions anatomopathologiques et la clinique). L'expérience clinique dans la maladie de Parkinson est beaucoup plus modeste à ce jour, puisque les essais d'immunothérapie ciblant l'alpha-synucléine viennent seulement de débiter. Comme pour la maladie d'Alzheimer, il est à prévoir que ce développement sera semé d'embûches : doit-on redouter des effets indésirables immuno-allergiques? Quelles isoformes de l'alpha-synucléine faut-il cibler? À quel stade de la maladie de Parkinson faut-il traiter les patients pour mettre en évidence un effet protecteur? Quel biomarqueur utiliser sachant que les taux d'alpha-synucléine dans le LCR des patients est diminué et que les marqueurs en imagerie de l'alpha-synucléine ou des corps de Lewy sont en phase de développement? L'avenir de ces biothérapies comme traitement neuroprotecteur dans la maladie de Parkinson reste donc incertain, mais il est clair

qu'elles représentent une opportunité en rupture avec les traitements neuroprotecteurs déjà testés dans cette maladie.

Conclusion

Aucune biothérapie n'a démontré une efficacité suffisante pour obtenir une autorisation de mise sur le marché à ce jour dans la maladie de Parkinson. Pourtant, les essais thérapeutiques de biothérapie dans cette maladie ont débuté il y a maintenant presque trente ans avec les premières transplantations cellulaires intracérébrales. Ces essais ont été précurseurs et ont apporté des informations cruciales sur l'utilisation des biothérapies dans les maladies neurodégénératives en général. Elles ont démontré la faisabilité et la sécurité des transplantations dans le cerveau humain, aboutissant à une survie cellulaire et à une différenciation en phénotype dopaminergique satisfaisantes à long terme. Elles ont montré que le transfert de gènes dans les neurones du cerveau était possible, et sans risque majeur à moyen terme, que ce soit pour les enzymes du métabolisme dopaminergique ou les facteurs de croissance. Si la plupart des études réalisées en ouvert montraient des résultats encourageants voire spectaculaires, aucune ne les a confirmés dans une étude randomisée en double aveugle. Cette discordance peut être expliquée par plusieurs raisons, dont les critères d'âge ou de sévérité de maladie à l'inclusion, les techniques d'injection utilisées, les critères d'évaluation clinique, le nombre de patients insuffisant. Quoi qu'il en soit, elle souligne l'importance de l'effet placebo dans la maladie de Parkinson et la nécessité absolue de réaliser des études contrôlées en double aveugle même si les procédures placebo peuvent sembler lourdes et éthiquement discutables (opération sham). Sur le plan éthique précisément, les études de transplantation de cellules mésencéphaliques fœtales, mais aussi les autres types de transplantation, la repro-

grammation des cellules souches et les transferts de gènes, ont soulevé des questions légitimes pour lesquelles les réponses sont parfois différentes selon les pays, et susceptibles d'évoluer avec le temps.

Les thérapeutiques qui se sont montrées efficaces correspondent pour l'instant essentiellement à des stratégies de remplacement dopaminergique par transplantations ou transfert de gène. Même si elles s'avèrent efficaces, la place de ces traitements dans la prise en charge des patients parkinsoniens reste à déterminer dans une maladie où il existe des traitements permettant de contrôler de manière plus simple les symptômes moteurs de la maladie. Une action sur les symptômes non moteurs de la maladie ou un effet neuroprotecteur ralentissant son évolution ou capable de prévenir l'apparition de ses complications serait plus séduisants. Malheureusement, les biothérapies à visée neurotrophique se sont jusqu'ici avérées inefficaces, confrontées aux problèmes généraux du développement des médicaments dans les maladies neurodégénératives et aux limites de leurs modèles animaux. Comme la plupart des maladies neurodégénératives, la maladie de Parkinson est vraisemblablement le résultat de mécanismes physiopathologiques multiples et complexes, impliquant non seulement les neurones dopaminergiques mais également d'autres types cellulaires comme les cellules gliales ou inflammatoires. On peut espérer que les progrès qui seront effectués en neurosciences pour mieux comprendre sa physiopathologie, couplés à ceux des biotechnologies, notamment dans la reprogrammation cellulaire et le développement de nouveaux vecteurs viraux, permettront de relever le défi du développement d'une biothérapie neuroprotectrice pour la maladie de Parkinson.

Références

- [1] Thompson WG. Successful brain grafting. *NY Med J* 1890; 51 : 701–2.
- [2] Bjorklund A, Stenevi U. Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants. *Brain Res* 1979; 177 : 555–60.
- [3] Madrazo I, Drucker-Colin R, Diaz V, Martinez-Mata J, Torres C, Becerril JJ. Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1987; 316 : 831–4.
- [4] Goetz CG, Olanow CW, Koller WC, Penn RD, Cahill D, Morantz R, et al. Multicenter study of autologous adrenal medullary transplantation to the corpus striatum in patients with advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1989; 320 : 337–41.
- [5] Goetz CG, Stebbins 3rd. GT, Klawans HL, Koller WC, Grossman RG, Bakay RA, et al. United Parkinson Foundation Neurotransplantation Registry on adrenal medullary transplants : Presurgical, and 1- and 2-year follow-up. *Neurology* 1991; 41 : 1719–22.
- [6] Lindvall O, Brundin P, Widner H, Rehncrona S, Gustavii B, Frackowiak R, et al. Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease. *Science* 1990; 247 : 574–7.
- [7] Defer GL, Geny C, Ricolfi F, Felon G, Monfort JC, Remy P, et al. Long-term outcome of unilaterally transplanted parkinsonian patients. I. Clinical approach. *Brain* 1996; 119(Pt 1) : 41–50.
- [8] Freed CR, Breeze RE, Rosenberg NL, Schneck SA, Kriek E, Qi JX, et al. Survival of implanted fetal dopamine cells and neurologic improvement 12 to 46 months after transplantation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1992; 327 : 1549–55.
- [9] Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 344 : 710–9.
- [10] Freeman TB, Olanow CW, Hauser RA, Nauert GM, Smith DA, Borlongan CV, et al. Bilateral fetal nigral transplantation into the postcommissural putamen in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 38 : 379–88.
- [11] Hagell P, Schrag A, Piccini P, Jahanshahi M, Brown R, Rehncrona S, et al. Sequential bilateral transplantation in Parkinson's disease : Effects of the second graft. *Brain* 1999; 122(Pt 6) : 1121–32.
- [12] Lindvall O, Sawle G, Widner H, Rothwell JC, Bjorklund A, Brooks D, et al. Evidence for long-term survival and function of dopaminergic grafts in progressive Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1994; 35 : 172–80.
- [13] Wenning GK, Odin P, Morrish P, Rehncrona S, Widner H, Brundin P, et al. Short- and long-term survival and function of unilateral intrastriatal dopaminergic grafts in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 42 : 95–107.
- [14] Barker RA, Barrett J, Mason SL, Bjorklund A. Fetal dopaminergic transplantation trials and the future of neural grafting in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2013; 12 : 84–91.
- [15] Ma Y, Tang C, Chaly T, Greene P, Breeze R, Fahn S, et al. Dopamine cell implantation in Parkinson's disease : Long-term clinical and (18)F-FDOPA PET outcomes. *J Nucl Med* 2010; 51 : 7–15.
- [16] Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessel AJ, Sossi V, Brin MF, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 54 : 403–14.
- [17] Evans JR, Mason SL, Barker RA. Current status of clinical trials of neural transplantation in Parkinson's disease. *Prog Brain Res* 2012; 200 : 169–98.
- [18] Brundin P, Kordower JH. Neuropathology in transplants in Parkinson's disease : Implications for disease pathogenesis and the future of cell therapy. *Prog Brain Res* 2012; 200 : 221–41.
- [19] Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med* 2008; 14 : 504–6.
- [20] Li JY, Englund E, Holton JL, Soulet D, Hagell P, Lees AJ, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med* 2008; 14 : 501–3.
- [21] Fitzpatrick KM, Raschke J, Emborg ME. Cell-based therapies for Parkinson's disease : Past, present, and future. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11 : 2189–208.
- [22] Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, Fitzsimons HL, Mattis P, Lawlor PA, et al. Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease : An open label, phase I trial. *Lancet* 2007; 369 : 2097–20105.
- [23] LeWitt PA, Rezaei AR, Lechev MA, Ojemann SG, Flaherty AW, Eskandar EN, et al. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease : A double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *Lancet Neurol* 2011; 10 : 309–19.
- [24] Eberling JL, Jagust WJ, Christine CW, Starr P, Larson P, Bankiewicz KS, et al. Results from a phase I safety trial of hAADC gene therapy for Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70 : 1980–3.
- [25] Muramatsu S, Fujimoto K, Kato S, Mizukami H, Asari S, Ikeguchi K, et al. A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease. *Mol Ther* 2010; 18 : 1731–5.
- [26] Palfi S, Gurruchaga JM, Ralph GS, Lepetit H, Lavisce S, Buttery PC, et al. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease : A dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet* 2014; 383 : 1138–46.
- [27] Marks Jr. WJ, Ostrem JL, Verhagen L, Starr PA, Larson PS, Bakay RA, et al. Safety and tolerability of intraputamenal delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease : An open-label, phase I trial. *Lancet Neurol* 2008; 7 : 400–8.

- [28] Marks Jr. WJ, Bartus RT, Siffert J, Davis CS, Lozano A, Boulis N, et al. Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease : A double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9 : 1164–72.
- [29] Bartus RT, Baumann TL, Siffert J, Herzog CD, Alterman R, Boulis N, et al. Safety/feasibility of targeting the substantia nigra with AAV2-neurturin in Parkinson patients. *Neurology* 2013; 80 : 1698–701.
- [30] Nutt JG, Burchiel KJ, Comella CL, Jankovic J, Lang AE, Laws Jr. ER, et al. Randomized, double-blind trial of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in PD. *Neurology* 2003; 60 : 69–73.
- [31] Gill SS, Patel NK, Hotton GR, O'Sullivan K, McCarter R, Bunnage M, et al. Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease. *Nat Med* 2003; 9 : 589–95.
- [32] Slevin JT, Gerhardt GA, Smith CD, Gash DM, Kryscio R, Young B. Improvement of bilateral motor functions in patients with Parkinson disease through the unilateral intraputaminaal infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor. *J Neurosurg* 2005; 102 : 216–22.
- [33] Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400 : 173–7.

Chapitre 16

Rééducation

Jean-Pierre Bleton

Kinésithérapeute, unité James Parkinson/service de neurologie, fondation ophtalmologique A. de Rothschild (Paris 75019), institut des sciences du mouvement Étienne Jules Marey (UMR 7287 ISM), Aix-Marseille Université.

Introduction

La maladie de Parkinson est, après les accidents vasculaires cérébraux, la cause la plus fréquente de handicap d'origine neurologique. La rééducation occupe une place importante de son traitement. Le livre blanc édité par l'Association France Parkinson en 2010 [1] rapporte que 75 % des parkinsoniens ont recours à la kinésithérapie à un moment de l'évolution de leur maladie, en complément du traitement médical. Des essais cliniques contrôlés de plus en plus nombreux depuis ces dernières années en ont validé l'efficacité. Ainsi, Tomlinson et coll., dans une revue systématique de la littérature [2], ont pu montrer une amélioration significative des paramètres de marche, d'équilibre, de motricité et des incapacités fonctionnelles de la maladie de Parkinson par la *physiothérapie*.

La maladie de Parkinson a une symptomatologie composée de troubles moteurs et non moteurs. La rééducation par la kinésithérapie est plus particulièrement préconisée dans le traitement de la symptomatologie motrice. Les indications sont établies en fonction du stade évolutif, des traitements médicaux, des attentes du patient et des résultats des évaluations cliniques pratiquées tout au long du suivi. Ses objectifs sont essentiellement tournés vers l'indépendance dans les déplacements, l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne et l'amélioration de la qualité de vie.

Tout au long de ce chapitre le lecteur pourra se référer aux [tableaux 16.1.](#), [16.2.](#), [16.3.](#) et [16.6.](#) dans lesquels sont résumés les différents types de prise en charge de rééducation en fonction du stade évolutif de l'échelle de Hoehn et Yahr.

La rééducation à la période initiale (tableau 16.1.)

Quand débiter la rééducation ?

Il n'existe pas de règle unanimement reconnue précisant quand débiter la rééducation. Il est néanmoins largement accepté de commencer tôt, dès le stade initial, afin de ne pas laisser le patient cumuler les troubles moteurs en rapport avec la maladie de Parkinson et les effets délétères de la sédentarité. Si les signes sont discrets et non invalidants, il suffit souvent, à la suite de bilans réguliers de la motricité et de l'état musculo-squelettique, (i) d'encourager le patient à pratiquer régulièrement des activités physiques ou artistiques comme marcher, nager, chanter, danser ou jardiner, et (ii) de donner des conseils d'exercices à pratiquer au domicile. En revanche, si le bilan révèle la présence de signes moteurs dont les conséquences sont gênantes ou peuvent le devenir comme une raideur scapulaire, des douleurs localisées ou une mauvaise attitude rachidienne, une rééducation du symptôme est engagée.

Tableau 16.1. Rééducation aux stades I et II de Hoehn et Yahr.

Premier niveau ou stade précoce (stades I et II de Hoehn et Yahr)		
Fonctions	Déficits	Rééducation motrice
Maladresse gestuelle	<ul style="list-style-type: none"> - Tremblement - Lenteur - Adynamie - Hypokinésie 	<ul style="list-style-type: none"> - Gymnastique aérobie - Adaptation à l'effort - Balnéothérapie - Danse (tango) - Hobbies - Activités sportives
Qualité de vie	<ul style="list-style-type: none"> - Douleur - Stress - Dépression 	<ul style="list-style-type: none"> - Massage - Physiothérapie - Rééducation musculo-squelettique et orthopédique - Relaxation - Balnéothérapie
Communication	<ul style="list-style-type: none"> - Dysgraphie - Dysarthrie 	<ul style="list-style-type: none"> - Orthophonie - Graphomotricité - Respiration (éducation du souffle) - Rééducation des muscles faciaux - Éducation des expressions du visage - Chant

Intérêt de l'exercice physique

L'exercice physique est désormais considéré comme une véritable thérapie, au même titre qu'un médicament. Il semblerait avoir des effets préventifs et de décélération du développement de la maladie de Parkinson [3]. Ces effets sur la maladie restent à confirmer. Il est cependant possible d'affirmer que les parkinsoniens tirent de l'activité physique des effets bénéfiques au même titre que les personnes saines, à condition d'en adapter les modalités et l'intensité à leurs possibilités. Les programmes d'exercices sont établis pour maintenir ou développer l'adaptation à l'effort, l'équilibre, la souplesse, la force et le rythme des mouvements. Ils s'ouvrent à des pratiques physiques comme la marche nordique, le pédalage à une vitesse soutenue, le renforcement musculaire ou des activités artistiques comme le chant (importance du souffle), la danse (effet régulateur du rythme) [4]. Il pu être montré que l'exercice physique peut être pratiqué sans faire courir le risque de modifier la pharmacocinétique des traitements par levodopa [5].

Modalités pratiques

À ce stade de la maladie, la prise en charge est simple. Elle relève de la pratique de ville et s'effectue de manière individuelle ou par petits groupes de patients présentant des qualités physiques similaires. Les programmes d'exercices sont établis de manière à corriger la symptomatologie inaugurale et d'autre part à avoir une action de maintien du potentiel moteur, voire de l'améliorer. Les exercices actifs sont réalisés sur le mode aérobie pour développer les qualités cardio-pulmonaires et l'aptitude à récupérer après l'effort [6]. Ils comportent également des exercices portant sur le souffle ainsi que sur les muscles et expressions du visage. L'exercice peut être pratiqué en piscine. L'eau favorise le mouvement et la mobilité. Elle procure une sensation de bien-être, favorise la détente corporelle et a des effets antalgiques sur les douleurs musculo-squelettiques. En dehors des contre-indications habituelles de la balnéothérapie, seule l'hypotension artérielle orthostatique est spécifique de la maladie de Parkinson.

La rééducation à la période de maladie installée (tableau 16.2.)

La période de maladie installée se caractérise par des fluctuations motrices (effet *on-off*), des blocages (*freezing*), des mouvements anormaux. Les parkinsoniens se plaignent le plus souvent de troubles de la marche et de l'équilibre, de lenteur, de troubles de l'écriture et de fatigue [1]. Elles présentent des troubles de l'exécution des activités motrices se manifestant par : (i) des difficultés pour enclencher les actions (akinésie vraie), (ii) une lenteur d'exécution des gestes (bradykinésie), (iii) une réduction de l'amplitude des mouvements (hypokinésie). Le passage d'un programme moteur à un autre est perturbé ainsi que la réalisation des gestes répétitifs (impersistance motrice).

Les différents bilans de rééducation pratiqués tout au long de la maladie sont essentiellement cliniques. Le sous-score moteur de l'échelle UPDRS ou de la nouvelle version MDS-UPDRS qui évalue le degré de sévérité de la symptomato-

Tableau 16.2. Rééducation au stade III de Hoehn et Yahr.

Deuxième niveau ou stade de la maladie installée (stade III de Hoehn et Yahr)			
Moment de la journée	Fonctions	Déficits	Rééducation
Phase « on » de liberté motrice	Motricité	<ul style="list-style-type: none"> – Bradykinésie – Sous-utilisation – Déficit moteur – Maladresse – Impersistence motrice 	<ul style="list-style-type: none"> – Mouvements forcés – Exercices physiques endurants – LSVT BIG® – Imagerie mentale – Balnéothérapie – Marche active – Tai chi chuan ou yoga – Activités manuelles (bricolage, dessin, musique)
	Posture	<ul style="list-style-type: none"> – Rigidité axiale – Attitude en flexion 	<ul style="list-style-type: none"> – Renforcement musculaire – Redressement axial actif – Assouplissements – Rééducation proprioceptive
	Appareil locomoteur	<ul style="list-style-type: none"> – Raideurs segmentaires – Rétraction 	<ul style="list-style-type: none"> – Mobilisations manuelles – Étirements musculo-ligamentaires
Phase « off » de blocage moteur	Locomotion	<ul style="list-style-type: none"> – Enrayage cinétique – <i>Festination</i> 	<ul style="list-style-type: none"> – Facilitations de mise en route – Indiciage – Renforcement musculaire – LSVT BIG® – Marche sur tapis roulant – Exercices de marche
	Posture	<ul style="list-style-type: none"> – Rétropulsion – Inattention posturale 	<ul style="list-style-type: none"> – Posture en proclivité – Éducation posturale – Rééducation proprioceptive
	Motricité élémentaire	<ul style="list-style-type: none"> – Perte de l'harmonie du geste – Déficit de persistance de l'action 	<ul style="list-style-type: none"> – Séquençage – Préparation mentale à l'action – Processus attentionnels – Éducation préparée en phase « on »
	Respiration	<ul style="list-style-type: none"> – Syndrome mixte (restrictif et obstructif) 	<ul style="list-style-type: none"> – Éducation du souffle – Assouplissement costal – Gymnastique aérobie
	Qualité de vie	<ul style="list-style-type: none"> – Douleurs – Inconfort physique (oppression thoracique, akathisies) – Repli sur soi 	<ul style="list-style-type: none"> – Mobilisation assistée – Massage – Relaxation – Rééducation orthopédique – Éducation de la respiration – Participation à des groupes de parole et à la vie associative

logie et son évolution est une aide précieuse pour établir le programme de rééducation, en apprécier l'efficacité de manière quantitative et transmettre les résultats au prescripteur. Il est complété par la passation d'échelles génériques [7] qui apportent des informations ciblées sur des objectifs précis de la rééducation. Avant d'engager le programme de rééducation, il est nécessaire de s'assurer qu'il n'existe pas de contre-indication à la pratique des

exercices physiques. L'hypotension orthostatique et l'hypotension induite par l'exercice physique sont à surveiller plus particulièrement. Depuis ces dernières années, le rééducateur dispose de nouvelles stratégies rééducatives ayant montré des effets positifs sur la symptomatologie motrice sans pour autant provoquer d'effet secondaire. Les rééducateurs les appliquent en fonction des résultats des bilans de rééducation et de leur expérience.

Les options de rééducation de la motricité

Augmentation du rythme des mouvements

Il existe un large consensus en faveur de la rééducation par mouvements forcés qui obligent les patients à dépasser leur niveau habituel de performances dans un objectif d'amélioration.

Plusieurs études récentes en ont confirmé l'intérêt :

- (i) des patients ayant eu à pédaler sur *home-trainer* thérapeutique à une vitesse de 30 % plus rapide que la vitesse naturellement choisie ont, durant un entraînement prolongé de huit semaines, amélioré de 35 % leur score à l'échelle UPDRS [8];
- (ii) d'autres, à un stade débutant de la maladie de Parkinson (stades de Hoehn et Yahr de 1 à 3), testés après quarante minutes de pédalage assisté sur un cycle à entraînement motorisé du pédalier, d'une part, ont bien toléré l'exercice sans présenter de fatigue excessive, et d'autre part, ont montré une amélioration du tremblement et de la bradykinésie immédiatement après une seule séance de ce type de pédalage [9].

Ces résultats confirment que les altérations de la fonction cérébrale sont modifiées par le pédalage volontaire forcé. L'effet est attribué au mouvement de pédalage et non à la résistance du cycle. L'utilisation de cycles ergomètres ou d'appareils de type *home-trainer* est à proposer comme une alternative aux patients ayant des difficultés à s'investir dans des programmes d'autorééducation.

Le mouvement forcé peut également être pratiqué au cours de la marche sur tapis roulant dont la vitesse est ajustée au-dessus de la vitesse marche de confort et en fonction des progrès du patient. Une amélioration durable de plusieurs semaines du score de l'UPDRS, de la vitesse de marche, de l'équilibre et de la force des membres inférieurs ainsi que des activités de la vie courante est obtenue par ce type d'entraînement.

Augmentation de l'amplitude des mouvements

Jusqu'à un passé récent, la seule option proposée pour diminuer les conséquences de la bradykinésie était l'augmentation de la vitesse d'exécution des mouve-

ments. Au cours de ces dernières années, les principes de la méthode *LSVT LOUD*[®] (*Lee Silverman Voice Treatment*) développée par Ramig et coll. [10] pour améliorer les troubles de la phonation au moyen de stages intensifs d'entraînement de voix projetée, ont été adaptés à la fonction motrice sous le nom de *LSVT BIG*[®]. L'objectif de cette méthode de rééducation est de développer l'amplitude des mouvements. En choisissant l'amplitude des mouvements comme cible unique des exercices, on obtient non seulement des gestes de plus grande amplitude, mais également des gestes plus précis grâce au rétrocontrôle continu réalisé au cours de la performance gestuelle.

La *LSVT BIG*[®] se pratique sous la forme de stages d'exercices répétés de mouvements de grandes amplitudes de complexité croissante. Elle possède les caractéristiques d'une rééducation intensive en raison du nombre élevé de séances pratiqué pendant une courte période et du grand nombre de répétitions de mouvements de grandes amplitudes effectué au cours de chacune des séances. Les stages, dirigés par un rééducateur formé à la méthode, sont habituellement de quatre séances d'une heure par semaine, sur une durée de quatre semaines. Les séances comportent :

- (i) des mouvements de grande amplitude de l'ensemble du corps en position assise pratiqués sur un rythme soutenu ;
- (ii) des exercices multidirectionnels en position debout (grands pas vers l'avant, l'arrière ou sur les côtés, pointer du doigt vers des cibles) ;
- (iii) des exercices à caractère fonctionnel. Les séances sont complétées au domicile par la pratique régulière de gestes de la vie de tous les jours (comme se relever de la position assise pour se mettre debout) pratiqués avec le même objectif de grande amplitude.

L'étude par Ebersbach et coll. [11] a montré une amélioration significative du sous-score moteur de UPDRS et du test Timed Up and Go ainsi qu'une tendance marquée de l'amélioration du test chronométré de dix mètres marche.

Il apparaît donc que l'entraînement par la pratique répétée de mouvements de grande amplitude permet d'améliorer les conséquences de la bradykinésie et l'hypokinésie non seulement au cours des séances de rééducation mais également dans les activités de la vie quotidienne.

Augmentation de la force musculaire

Les parkinsoniens ont tendance à réduire leur activité physique. Cependant, la sous-utilisation ne justifie pas à elle seule le déficit de force musculaire. La maladie de Parkinson serait également à l'origine d'une déficience de la capacité contractile du muscle. Le déficit musculaire est présent dès le stade précoce de la maladie, y compris chez les sujets jeunes. Il affecte plus particulièrement les muscles extenseurs, aussi bien au niveau segmentaire qu'au niveau du tronc. La faiblesse musculaire des membres inférieurs contribue à la réduction de mobilité et est un facteur de chutes, en particulier lorsqu'elle touche les muscles triceps suraux et quadriceps fémoraux [12].

Le renforcement musculaire, longtemps décrié dans la rééducation des pathologies du système nerveux central, n'est plus désormais remis en question dans la rééducation de la maladie de Parkinson. Les programmes de renforcement musculaire constitués d'exercices contre résistance croissante ont montré, en particulier au cours des premiers stades de la maladie de Parkinson, qu'ils permettaient une réduction significative du sous-score moteur de l'UPDRS [13]. Le renforcement musculaire exécuté à haute intensité et conduit sous une forme aérobie non seulement améliore l'état physique général, mais semble également contrer la dégradation de certains paramètres de force et d'endurance. L'amélioration de la puissance musculaire aérobie ainsi obtenue permet de réduire de manière notable la bradykinésie et la rigidité. Les moyens utilisés sont multiples : poids, haltères, bandes élastiques, pratique d'activités physiques à haute intensité d'effort, y compris des activités fonctionnelles comme le jardinage. Les exercices pratiqués contre de fortes résistances participent à l'amélioration du contrôle moteur en diminuant les contractions musculaires imprévisibles. Le but de ces exercices n'est pas d'atteindre l'épuisement, ni d'aller jusqu'à la fatigue ou la survenue de douleurs, mais d'augmenter la force musculaire afin de faciliter la réalisation des mouvements utiles dans la vie de tous les jours, comme chercher des objets en hauteur ou se lever d'une chaise.

Les modalités d'application de cette rééducation restent néanmoins à déterminer, comme le type précis d'exercices, leur durée et l'intensité les plus adaptés au moment de leur mise en œuvre (rapport dose/effet des exercices) [14].

Imagerie mentale

Un acte moteur est plus facile à réaliser lorsqu'il a été préalablement évoqué mentalement ou lorsque son évocation mentale est associée à sa réalisation en situation réelle. Pour P. Johnson, l'imagination du mouvement aurait des effets fonctionnels sur le comportement moteur équivalents à ceux du mouvement réel [15]. Cette constatation est à l'origine de la rééducation par imagerie mentale. Elle consiste à demander au patient à se représenter une image de lui-même pendant toute ou partie de l'exécution d'une tâche motrice et à la répéter mentalement avant de la réaliser véritablement.

Apprentissage moteur séquentiel

Les actes moteurs complexes sont constitués de séquences motrices élémentaires dont la transition harmonieuse assure la cohérence et l'unité. Ils ne sont pas une simple juxtaposition de séquences motrices isolées, mais un acte unique dirigé vers un objectif spatial : se lever, se pencher ou dessiner une arabesque avec la main. Ils sont réalisés suivant une configuration gestuelle ou patron du mouvement à laquelle le patient parkinsonien ne semble plus pouvoir se référer. L'apprentissage moteur séquentiel (*motor sequence learning*) est une approche rééducative qui procède par répétition sous la forme d'exercices contrôlés de chacune des séquences gestuelles constituant l'acte moteur complexe [16]. Ainsi, chacune des étapes du redressement progressif de la position couchée au sol sur le dos à la position debout (rouler sur le ventre, plier un genou pour passer à quatre pattes, avancer un pied en position de chevalier servant pour enfin se mettre debout) sont répétées sous la forme d'exercices puis enchaînées de manière coordonnée. Cet apprentissage moteur séquentiel est appliqué aux principaux gestes usuels comme se lever d'une chaise, se redresser au bord du lit ou ramasser un objet au sol pour en faciliter l'exécution dans la vie de tous les jours.

Attention partagée ou rééducation en multitâche

Avec l'évolution de la maladie de Parkinson, les patients sont progressivement confrontés à des difficultés lorsqu'ils ont à réaliser indépendamment et simultanément deux ou plusieurs tâches motrices,

comme verser un liquide dans un bol d'une main et tourner une cuillère de l'autre. Confrontés à des activités constituées de plusieurs tâches, les patients réalisent chacune de ces tâches successivement et non simultanément. Un entraînement spécifique où ils sont confrontés à la réalisation de deux ou plusieurs tâches motrices ou d'association de tâches motrices et cognitives peut leur être proposé, souvent au moyen de programmes informatiques. L'habileté bimanuelle nécessaire à la réalisation des activités complexes de la vie quotidienne est pratiquée en ergothérapie au cours d'exercices de difficulté croissante stimulant l'attention.

Les patients présentent également des difficultés à changer rapidement d'objectif au cours du déroulement de l'action et à s'adapter de manière spontanée à des situations nouvelles et imprévues. En proposant des conditions d'exercice sans cesse changeantes, on leur évite de développer des stéréotypies gestuelles peu flexibles ou des réponses aux difficultés motrices qui ne seraient efficaces que dans le contexte artificiel de la salle de rééducation. Pour être efficace, une procédure de rééducation doit apporter une amélioration durable au cours des activités de la vie quotidienne.

Planification des activités de la journée

Les efforts moteurs associés aux efforts attentionnels sont à l'origine de fatigue, en particulier en l'absence de sommeil réparateur. Elle doit être respectée par une gestion équilibrée entre les périodes de pleine activité et les temps de repos. La gestion du planning de la journée prend également en compte les fluctuations. Les bons moments, les périodes de pleine efficacité du traitement sont plus appropriés à la réalisation des activités coûteuses en énergie. La matinée est souvent un moment plus propice pour être actif. La pratique d'exercices de rééducation tôt le matin avant les premières prises du traitement médical est une possibilité à envisager. Les périodes d'exercices sont suivies de périodes de repos.

Rééducation des troubles axiaux (tableau 16.3.)

Le groupe des signes axiaux comprend l'ensemble des symptômes moteurs touchant l'axe du corps.

Ils apparaissent au stade de maladie installée après plusieurs années d'évolution. Ils sont en rapport avec des atteintes cérébrales non dopaminergiques [17]. La faible réponse de cette symptomatologie au traitement médical en fait une cible privilégiée de la rééducation.

Score axial

Le score axial est constitué de différents items de la partie motrice de l'échelle MDS-UPDRS moteur (parole, rigidité axiale, lever du fauteuil, marche, blocage à la marche, stabilité posturale, posture). Il peut être assimilé à un score d'autonomie.

Dysarthrie parkinsonienne

La parole est évaluée par l'item 3.1 de la partie motrice de l'échelle MDS-UPDRS. La maladie de Parkinson est responsable d'une dysarthrie particulièrement reconnaissable, constituée de troubles articulatoires et de troubles pneumophonatoires. Leur rééducation conduite par un orthophoniste dès l'instauration des premiers signes est indispensable. Le défaut d'adaptation de la respiration aux nécessités de la phonation peut être envisagé de manière pluridisciplinaire. Il est la conséquence d'un syndrome mixte à la fois restrictif et obstructif. Le syndrome restrictif est favorisé par les troubles orthopédiques axiaux et la rigidité de la cage thoracique. Le mécanisme obstructif est directement en rapport avec la symptomatologie de la maladie de Parkinson. Il se manifeste à l'occasion des périodes d'akinésie par une sensation désagréable d'oppression thoracique ou de gorge serrée.

La respiration et l'adaptation respiratoire à l'effort sont systématiquement proposées dans les programmes de rééducation. L'attention est portée sur le souffle. Le patient est exercé à se concentrer sur le temps expiratoire pour éviter de produire un souffle trop court ou trop faible. Il est possible de mieux gérer le souffle en améliorant la qualité de la musculature thoraco-abdominale et le bon fonctionnement des muscles de la respiration. Dans les formes bénignes ainsi que de manière préventive, une bonne qualité du souffle est assurée par le chant, les exercices vocaux ou

des activités physiques privilégiant l'endurance comme la marche à un rythme soutenu.

Rigidité axiale

La rigidité est évaluée par l'item 3.3 de la partie motrice de l'échelle MDS-UPDRS. Elle est un facteur de raideur, de limitation des amplitudes articulaires et de troubles de l'équilibre postural. Elle est souvent ressentie comme une tension musculaire inconfortable ou douloureuse. Les mobilisations actives assistées des membres et du tronc pratiquées à un rythme relativement rapide agissent sur la rigidité. La détente musculaire obtenue est rapide mais peu durable.

En revanche, les programmes de renforcement musculaire, en particulier au niveau de la musculature rachidienne, ont des effets prolongés sur la rigidité. Il est recommandé de faire précéder les exercices de renforcement par une séance d'étirement musculaire.

Se lever d'un fauteuil

L'aptitude à se lever d'un fauteuil est évaluée par l'item 3.9 de la partie motrice de l'échelle MDS-UPDRS. Ce test est un bon indicateur de l'aptitude à réaliser les actes moteurs impliquant l'ensemble du corps. Le test « *Up and Go* » chronométré est une évaluation quantifiée complémentaire. Il consiste à chronométrer le temps mis pour se lever d'une chaise, parcourir trois mètres et revenir s'asseoir. La présence de facteurs orthopédiques (équin des pieds, raideur axiale) et la tendance à porter le poids du corps vers l'arrière (rétropulsion) expliquent en partie les difficultés à réussir ces tests, mais la cause principale demeure l'akinésie.

La rééducation des activités fonctionnelles impliquant la globalité du corps consiste à pratiquer une activité physique régulière, à préserver la souplesse rachidienne et à augmenter la force musculaire en particulier des muscles extenseurs du tronc et des membres inférieurs. L'apprentissage moteur séquentiel permet de répéter sous la forme d'exercices chacun des temps composant les activités fonctionnelles globales (se lever d'une chaise, mais d'autres également comme ramasser un objet au sol ou se rehausser dans son lit). Dans les

formes avancées de la maladie de Parkinson, une rééducation séquentielle similaire permet au patient d'être capable de s'asseoir, se coucher, se retourner ou se rehausser dans le lit. Il est habituel d'apprendre à exécuter ces gestes complexes pendant la phase *on* afin de faciliter leur réalisation en phase *off*, au moment où surviennent les difficultés.

Troubles posturaux

Les troubles posturaux sont évalués par l'item 3.13 de la partie motrice de l'échelle MDS-UPDRS. Ils se manifestent par une tendance à se pencher vers l'avant et à s'incliner d'un côté. Les formes sévères de ces déformations sont la campocormie et le syndrome de « la tour de Pise ». Ce dernier semble plus fréquent chez les patients dont la présentation clinique était initialement très asymétrique. Les tests de redressement en station debout en appui contre un mur montrent la même réductibilité de la déformation qu'en position couchée sur le dos. Les formes sévères d'antécolis (syndrome de la tête tombante) sont à l'origine de douleurs musculo-squelettiques. Elles augmentent le risque de chute vers l'avant chez les patients présentant des troubles de la marche.

Les causes précises des troubles posturaux demeurent inconnues mais différentes hypothèses sont avancées pour les expliquer :

- (i) suivant l'hypothèse classique, la répartition asymétrique de la rigidité, prédominant à la fois d'un côté et sur les muscles fléchisseurs du tronc, expliquerait les déformations. Si la rigidité semble jouer un rôle important dans la constitution des déformations, la présence d'activités dystoniques des muscles fléchisseurs du tronc comme les droits abdominaux est également à incriminer. Dans cette situation, la rééducation adaptée consiste à rechercher et maintenir la souplesse du rachis, du gril costal et de la ceinture scapulaire dès la phase initiale de la maladie ;
- (ii) une deuxième hypothèse est fondée sur le défaut d'activation des muscles paravertébraux. La déformation rachidienne est d'autant plus marquée qu'elle est associée à la faiblesse musculaire, voire à une forme de myopathie des

muscles érecteurs du rachis. Le déficit de force musculaire portant sur les extenseurs du tronc et les rotateurs a été trouvé dès les premiers stades de la maladie de Parkinson [18]. La pratique intensive d'exercices de renforcement des muscles érecteurs du rachis avec haltères ou charges additionnelles a pour effet de combattre le déficit d'activation de la musculature axiale et ainsi de retarder ou de réduire la posture du rachis en flexion et/ou en inclinaison [13];

- (iii) la troisième hypothèse explique le défaut d'orientation posturale par la présence d'un déficit d'intégration des informations proprioceptives. Des tests en station debout sur des plateformes oscillantes ont montré que les patients parkinsoniens ne peuvent pas maintenir une position verticale par les seules informations proprioceptives, y compris dans des formes débutantes de la maladie [19]. Pour favoriser la correction de ce déficit, la rééducation est organisée de manière à solliciter la perception de la verticale subjective.

Les déformations rachidiennes en flexion rachidienne sont parfois si invalidantes que seul un corset permet d'assurer une correction passive de la déformation. Parmi les différents types de corsets, le corset de maintien dorso-lombaire type Vésinet est particulièrement adapté à l'effondrement du rachis vers l'avant [20]. Il est préconisé dans les attitudes cyphosantes des patients capables de se corriger volontairement. Le corset est porté tout au long de la journée. Son port ne dispense pas de la pratique régulière d'une gymnastique statique posturale.

Le port d'une minerve de maintien est indiqué dans les formes sévères de syndrome de la tête tombante. Sa prescription est précédée par une période de rééducation veillant à réduire les raideurs rachidiennes et à renforcer la musculature posturale du rachis cervical. Son port est associé à une rééducation.

Instabilité posturale

L'instabilité posturale est évaluée par l'item 3.12 de la partie motrice de l'échelle MDS-UPDRS. D'autres échelles spécifiques ou non de la maladie

de Parkinson complètent l'évaluation de l'instabilité posturale [21] (tableau 16.4.).

La forme la plus caractéristique de l'instabilité posturale est la rétropulsion. Elle compromet la station debout et les activités motrices impliquant l'ensemble du corps (se lever d'un siège, se tourner dans le lit ou faire demi-tour). La rétropulsion est aggravée par les déformations orthopédiques telles que l'équin des pieds ou l'hyperlordose cervicale.

Elle est améliorée de manière appréciable par le maintien en appui facial sur un plan incliné à environ 45°, durant une vingtaine de minutes. Pour prolonger l'effet positif des postures en proclivus, il est recommandé au patient, au cours de la journée, de rester couché à plat ventre sur son lit ou assis sur une chaise, le buste penché en avant, les coudes appuyés sur la table placée devant lui.

Les autres moyens utilisés pour corriger l'instabilité posturale ont également pour objectif de favoriser le placement du poids du corps vers l'avant. Des résultats probants sont obtenus par la pratique de tâches de pointage vers des cibles placées de manière à faire porter le corps vers l'avant. D'autres options sont utilisées comme des tâches réalisées dans un environnement virtuel ou l'utilisation d'appareils visant à la stabilisation de l'ensemble du corps au cours d'activités d'orientation et de déplacement du tronc («licorne de Bon-Saint-Come» [22]), la rééducation sur des plateformes de posturo-feed-back ou encore l'utilisation de console de jeux type Wii™ capables de détecter la position, l'orientation et les mouvements dans l'espace. Le renforcement de la force musculaire des membres inférieurs et du tronc contribue à la réduction de l'instabilité posturale [23].

Des programmes biquotidiens d'entraînement intensif de tractions et de poussées déséquilibrantes contraignent le patient à réagir vivement aux déséquilibres répétés auxquels il est soumis, en effectuant des pas de rattrapage. Ils permettent d'augmenter la longueur et la vitesse de réaction des pas de rattrapage [24]. Les effets se poursuivent au-delà de deux mois après l'arrêt des séances.

Le tai-chi et le qi-gong, activités gymniques qui exigent grâce, lenteur, fluidité et continuité, impliquent fortement bon nombre de muscles

Tableau 16.4. Échelles d'évaluation de l'équilibre, de la démarche et du risque de chute.

Échelles d'équilibre non spécifiques			
Échelles	Évaluation	Cotation	Valeur prédictive
Test <i>Up and Go</i> chronométré	1 test comportant une tâche d'autonomie multiphasique	Temps en secondes ou échelle ordinale de 1 (pas d'instabilité) à 5 (risque permanent de chute)	Durée d'exécution : – inférieure à 20 secondes : pas de limitation pour les activités quotidiennes – de 20 à 29 secondes : mobilité réduite avec limitations fonctionnelles – supérieure à 30 secondes : sévère limitation de la mobilité avec nécessité d'une assistance intensive
Échelle d'équilibre de Berg	14 tests portant sur des activités de la vie courante	Échelle ordinale de 0 (incapable d'exécuter le test) à 4 (exécute le test)	Score inférieur à 45 : indicateur du risque de chutes multiples
Station unipodale chronométrée	1 test pour chaque pied, les yeux ouverts et les yeux fermés	Temps en secondes	Durée d'exécution les yeux fermés inférieure à 5 secondes fait craindre la chute
Épreuve de Tinetti	– 13 tests d'équilibre – 9 tests de marche	Échelle ordinale de 1 (normal) à 3 (anormal)	Un score total inférieur à 19 indique un risque de chuter augmenté de 5 fois
<i>Functional Reach Test</i>	Le patient se penche en avant bras tendu à l'horizontal comme pour attraper un objet	Mesure du déplacement de la main vers l'avant en centimètres	– Normal si le déplacement est égal ou supérieur à 25 cm – Une distance inférieure à 10 cm signifie que l'équilibre fonctionnel est très limité
<i>Stop walking when talking test</i>	Possibilité de tenir une conversation au cours de la marche	Noter la nécessité de s'arrêter de marcher pour tenir une conversation	Difficulté de mener plusieurs activités simultanément (attention partagée). Le risque de chute est augmenté
Échelles de mesure de la stabilité posturale propres à la maladie de Parkinson			
Échelles	Évaluation	Cotation	
Item 3.12 de l'échelle MDS-UPDRS	Stabilité posturale lors d'une traction par les épaules, la personne étant prévenue	Échelle ordinale en 5 points : – 0 : aucun problème, retrouve son équilibre avec 1 ou 2 pas – 4 : très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément ou juste avec une légère poussée sur les épaules	
Item 6 de SPES/SCOPA	Stabilité posturale lors d'une traction réalisée par surprise au niveau des épaules	Échelle ordinale en 4 points : – 0 : normale, peut effectuer 2 pas pour rétablir son équilibre – 3 : tendance spontanée à tomber ou ne peut pas tenir debout sans aide	
<i>The shoulder tug test</i>	Test de maintien postural réalisé avec et sans tâche cognitive associée	Échelle ordinale en 5 points : – 1 : reste droit sans faire un pas – 5 : tombe vers l'arrière sans esquiver de pas de rattrapage	
<i>The steady standing tests</i>	5 tests chronométrés de maintien de la station debout réalisés les yeux ouverts avec et sans tâche cognitive associée	– Durée maximum de chaque test : 30 secondes – Le test est interrompu si la personne est obligée de changer de position ou si l'examineur est obligé d'intervenir	

SPES/SCOPA : the Short Parkinson's Evaluation Scale (SPES)/Scales for Outcomes in Parkinson's disease (SCOPA).

profonds ainsi que la concentration et la mémoire. Elles sont réputées pour améliorer l'équilibre, la coordination et la stabilité.

Troubles de la marche

Les troubles de la marche constituent avec le tremblement de repos une des caractéristiques les plus singulières de la maladie de Parkinson.

La marche est perturbée dans toutes ses composantes. La perte du ballant de l'un des deux bras à la marche est un des symptômes inauguraux de la maladie. La bradykinésie ralentit la vitesse de progression. La perte des mouvements de rotation des ceintures donne au tronc son aspect figé caractéristique. L'hypokinésie et la faiblesse musculaire diminuent la longueur du pas. Les pieds traînent

au sol, la fatigue apparaît précocement. Les troubles de l'équilibre postural sont des facteurs d'instabilité. L'akinésie est la cause de l'enrayage cinétique, de la *festination* et de l'hésitation à la mise en route.

Évaluation

Les difficultés de marche sont évaluées par les items 2.12 (marche et équilibre) et 2.13 (blocage de la marche) de la partie «aspects moteurs des expériences de la vie quotidienne», mais aussi 3.10 (marche) et 3.11 (blocage de la marche) de la partie «examen moteur» de l'échelle MDS-UPDRS. Ces tests sont utilement complétés par des échelles génériques de marche comme la vitesse de marche sur une distance de dix mètres ou le test de marche de deux minutes qui apportent des informations quantitatives complémentaires. L'influence des doubles tâches sur la marche est appréciée lors d'épreuves comme le «*Stops walking when talking test*», qui met en évidence les difficultés du patient à tenir une conversation tout en marchant. Cette épreuve est un bon indicateur du risque de chute.

À la période de maladie installée, un patient sur deux est confronté au phénomène du *freezing* ou enrayage cinétique. Son apparition au cours du déplacement semble en rapport avec le ralentissement de la marche (lors du demi-tour ou en passant une porte). Le *freezing* survenant au démarrage montre la difficulté à engager le programme moteur. Comme les autres troubles axiaux, les difficultés survenant à la marche sont peu améliorées par les traitements pharmacologiques. En revanche, de nombreux «petits moyens» permettent de les contrôler, comme marcher en exagérant l'élévation des genoux («pas de parade») ou en imaginant enjamber une série d'obstacles de faible hauteur (ces procédures sont regroupées dans le [tableau 16.5.](#)). Les proches sont informés sur la manière d'aider le patient à repartir lorsqu'il est bloqué.

Rééducation de la marche

Jusqu'à ces derniers temps, deux méthodes se sont imposées en matière de rééducation de la marche : d'une part, le contrôle attentif de certains éléments-clés du cycle de marche (lever les genoux, balancer

Tableau 16.5. Différentes possibilités de contrôler l'enrayage cinétique (*freezing*).

Lors du déplacement
<ul style="list-style-type: none"> – S'arrêter avant de repartir pour un nouveau pas en avant – Marcher en balançant les bras et en levant exagérément les genoux («pas de parade») – Marcher en comptant à voix haute – Marcher en fredonnant un air rythmé («chanson de marche») – Marcher en enjambant des lignes tracées régulièrement sur le sol – Enjamber à chaque pas une petite tige souple attachée horizontalement en bas d'une canne
Lors de la mise en route
<ul style="list-style-type: none"> – Rester calme – Respirer profondément – Se concentrer sur le pied à avancer – Se taper sur la cuisse avant d'avancer le pied – Lever un bras ou les deux pour créer un déséquilibre vers l'avant («marche du somnambule») – Démarrer après avoir compté : «Un, deux, trois, partez!» – Balancer le tronc de droite à gauche ou d'avant en arrière avant de faire le premier pas – Démarrer après un ordre énergétique : «Allez, en avant!» – Enjamber un obstacle réel (faire tomber une boulette de papier devant le pied) – Imaginer d'enjamber une petite marche placée sur le sol – Enjamber le point lumineux projeté par une petite lampe laser devant le pied à lever – Faire volontairement quelques petits pas sur place – Se grandir en montant sur la pointe des pieds

les bras, etc.), et d'autre part, l'indiçage visuel et sonore. Ce dernier est désormais très largement pratiqué. Il consiste à utiliser des indices environnementaux visuels et auditifs pour réguler l'enchaînement des pas dans le temps et dans l'espace. L'indiçage visuel consiste à enjamber des bandes parallèles disposées régulièrement sur le sol pour contrôler la cadence et la longueur de l'enjambée [25], l'indiçage sonore est assuré par un rythme sonore, un comptage ou de la musique permettant de contrôler le rythme des pas. Ces stimuli sensoriels établissent un rythme externe temporel et spatial qui agit comme un régulateur du rythme interne. Les patients soumis à un entraînement intensif par indiçage continuent à en tirer un bénéfice en post-rééducation pendant plusieurs jours, améliorant leurs déplacements au quotidien.

De nouvelles stratégies de rééducation sont actuellement développées. Elles portent plus sur l'aspect quantitatif de la marche que sur les critères qualitatifs :

- la marche rapide, maintenue si possible pendant une durée d'une heure par jour, pour augmenter la vitesse de marche ;
- la marche sur tapis roulant, pour acquérir une meilleure rythmicité des pas, de l'endurance et plus de stabilité [26] ;
- les podomètres qui comptent le nombre de pas et calculent la distance parcourue sur l'ensemble de la journée pour encourager le patient à marcher davantage ;
- les exercices de marche à grands pas de la méthode *LSVT® BIG* [11] ;
- l'éducation du pas latéral, pour stimuler la rapidité du changement d'appui d'un pied sur l'autre et augmenter la largeur du pas [27] ;
- le renforcement de la musculature des membres inférieurs, pour augmenter la puissance de propulsion et l'équilibre au cours des déplacements ;
- la marche dans l'eau en piscine, pour aider à une meilleure adaptation posturale, favoriser la propulsion et augmenter la longueur du pas. Dans l'eau *freezing* et blocages sont plus rares.

Afin de mieux répondre aux exigences de la vie de tous les jours, la marche est l'objet d'un entraînement permanent qualitatif et quantitatif aussi bien au domicile qu'à l'extérieur. Les douleurs à la marche nécessitent des chaussures adaptées et des soins de podologie. Les programmes de marche sur tapis roulant avec support partiel du poids du corps sont réservés aux patients à mobilité très réduite.

Les aides de marche, cannes simples ou anglaises, n'apportent pas toujours l'aide escomptée. Elles améliorent, certes, l'équilibre, mais créent une situation de double tâche qui perturbe parfois la coordination des mouvements et la régularité de la marche. À la période du déclin, l'utilisation d'un déambulateur facilite les déplacements sans pour autant éliminer totalement le *freezing*, ni le risque de chute vers l'arrière. Cette aide de marche, peu maniable, est réservée aux déplacements au domicile ou sur un sol plat et uniforme.

L'usage du fauteuil roulant est longtemps refusé car perçu comme un signe de déclin moteur et de perte d'autonomie. Pourtant, une utilisation limitée aux longs déplacements hors du domicile est justifiée pour ceux dont le périmètre de marche

est réduit ou ayant un risque de chute. Il est choisi de manière à s'adapter à la morphologie de son utilisateur et à répondre à ses besoins (pliable, facile à manier, confortable, léger et solide).

Les modalités de la rééducation à la phase installée

Il n'existe pas de procédure de rééducation unanimement reconnue. Le rééducateur décide des objectifs à atteindre en fonction de chaque cas (rééducation en tâches orientées), du choix des méthodes, de l'horaire des séances (rééducation en phases *on* ou *off*), des modalités d'application (rééducation individuelle et/ou en groupe).

Deux pratiques s'opposent dans l'organisation des séances. La pratique usuelle est constituée d'une séance hebdomadaire pratiquée tout au long de l'année. Entre les séances, le patient réalise, si possible quotidiennement, un programme d'exercices établi en fonction de son cas. L'alternative consiste en des stages de rééducation intensive constitués de séances quotidiennes d'une heure sur une durée de quatre à six semaines consécutives. Durant l'intervalle de plusieurs mois séparant deux stages, le patient pratique quotidiennement un programme d'exercices établi au cours du stage [28]. Cette organisation en alternance recueille désormais la faveur des rééducateurs depuis que des études contrôlées ont montré une amélioration des scores de l'UPDRS II et III pouvant se prolonger jusqu'à six mois après l'arrêt du stage.

Les programmes de rééducation à visée de renforcement musculaire, d'entretien des fonctions aérobies par des programmes gymniques adaptés, gagnent à être pratiqués au moment où le patient est dans les meilleures conditions physiques (période *on*). Cependant, certains patients arrivent à surmonter l'akinésie du *off* en s'efforçant de marcher ou en s'activant énergiquement. Ces observations permettent de se demander si la rééducation active intensive n'est pas à préconiser en période *off*, période où le patient a le plus besoin de bouger. C'est en particulier le cas pour les activités fonctionnelles comme se lever de la chaise, se tourner dans son lit, contrôler le *freezing*. Cependant, la pratique de la rééducation en

période *off* n'est pas appropriée chez les patients pour lesquels les temps de blocage moteur et de fluctuations non motrices sont particulièrement invalidants et pénibles.

La rééducation à la phase de déclin

Les chutes

Les chutes annoncent le déclin. Elles sont responsables de la perte d'autonomie dans les déplacements. Elles surviennent plus fréquemment dans les périodes d'akinésie, de *freezing* ou lors de la survenue de mouvements anormaux. Des conséquences de la maladie de Parkinson comme l'atrophie musculaire par sous-utilisation ou l'alitement prolongé en augmentent le risque. Les chutes sont souvent soudaines sans que le patient esquisse une réaction de protection (chute en statue) expliquant la localisation des traumatismes qu'elles peuvent entraîner (face, épaule). Aucune chute ne doit être minimisée, toutes peuvent avoir des conséquences traumatiques ou psychiques. Leurs causes doivent être recherchées afin de mettre en place les moyens de prévention.

Certaines échelles d'évaluation de la station debout et de l'équilibre utilisées aussi bien en gériatrie que pour la maladie de Parkinson sont de bons indicateurs du risque de chute (ces échelles sont mentionnées dans le [tableau 16.4.](#)).

La symptomatologie variant d'un patient à l'autre, un seul et même protocole de prévention des chutes ne peut pas répondre à toutes les causes. Il existe néanmoins de grands principes de rééducation fréquemment applicables. Les plus importants sont (i) le renforcement de la musculature des membres inférieurs, en particulier celle des muscles extenseurs, (ii) l'assouplissement de la nuque et du tronc, (iii) la pratique d'exercices d'équilibre debout en statique et dynamique, (iv) l'entraînement à parer la chute par des pas de rattrapage, (v) ainsi que la pratique régulière de la marche si possible hors du domicile (promenade quotidienne avec une marche active, accompagnée par une tierce personne) [29]. La lutte contre l'inactivité est essentielle

pour retarder l'apparition des troubles de l'équilibre, de la marche et des chutes. Conjointement à la rééducation préventive, le patient apprend à se relever du sol (pour éviter la peur de rester au sol), son habitat est aménagé de manière plus sécuritaire, des systèmes d'appel (téléalarme) sont préconisés.

Les troubles respiratoires et les pneumopathies d'inhalation (tableau 16.6.)

Une attention particulière est portée à la prévention des pneumopathies d'inhalation que l'absence de toux ne permet pas toujours de suspecter. Elles sont à l'origine d'un encombrement respiratoire sur des poumons sains. L'hypersialorrhée en est parfois responsable chez les patients alités.

Tableau 16.6. Rééducation au stade V de Hoehn et Yahr.

Quatrième niveau ou phase ultime (fin du stade V de Hoehn et Yahr)		
Fonctions	Déficits	Rééducation
Indépendance fonctionnelle	<ul style="list-style-type: none"> – Astasie et abasie – Faiblesse musculaire – Restriction motrice – Dépendance 	<ul style="list-style-type: none"> – Transfert – Station debout – Marche assistée – Activation gestuelle – Autonomie fonctionnelle
Respiration	<ul style="list-style-type: none"> – Pneumopathie d'inhalation – Encombrement 	<ul style="list-style-type: none"> – Rééducation respiratoire – Désencombrement – Rééducation de la déglutition – Aspirations naso-buccales
Appareil locomoteur	<ul style="list-style-type: none"> – Douleurs – Rétractions et raideurs 	<ul style="list-style-type: none"> – Confort des installations – Écoute des plaintes exprimées – Massage – Motricité active aidée – Positionnement
Trophicité	<ul style="list-style-type: none"> – Escarres – Troubles thrombo-emboliques 	<ul style="list-style-type: none"> – Mobilisation – Changement de position – Maintien de l'activité – Hygiène corporelle – Diététique – Marche – Mobilisation active – Déclive des membres inférieurs – Bas de contention – Soins infirmiers

Les fausses routes conduisent à instaurer des dispositions préventives comme modifier la consistance des aliments et assurer un certain degré de flexion de la tête lors de la prise des repas. Les techniques manuelles de désencombrement sont appliquées pour décoller puis mobiliser et enfin évacuer les sécrétions. L'absence de toux ou d'expiration efficace conduit à pratiquer l'aspiration des sécrétions par voies nasale et buccale.

Les rééducations spécifiques

La micrographie

L'écriture manuelle spécifique de la maladie de Parkinson se caractérise par une petite écriture appelée micrographie qui peut apparaître dès la phase initiale. Elle est décrite comme une agraphie hypokinétique. Elle se manifeste sous deux formes : (i) une écriture dont la petite taille est constante (*consistent micrographia*) ou (ii) une micrographie qui s'aggrave à mesure du déroulement de l'écriture (*progressive micrographia*). Dans sa forme progressive, la plus fréquente, le patient trace des lettres de plus en plus serrées et petites. La fin de la ligne ou des mots longs s'accompagne d'une accélération comparable à la *festination* survenant à la marche. La micrographie est indépendante du tremblement [30]. Sa normalisation sous traitement médical est parfois spectaculaire au stade de début. En période de maladie installée, la qualité de l'écriture varie au rythme des prises médicamenteuses. Son évaluation est donc réalisée en période *off* et *on*.

L'évaluation porte sur l'observation clinique des mouvements de la main et des doigts au cours du geste scripteur et sur l'analyse de la rédaction répétée d'une même phrase courte comme « je respire le doux parfum des fleurs ». La comparaison de taille des lettres porte sur la première lettre de chaque phrase, l'orientation de l'écriture (montante ou descendante), la longueur de chaque phrase et la taille des espaces entre chaque mot. La vitesse d'inscription est évaluée par le nombre de lettres par minute. La micrographie est plus évidente au cours d'une tâche de copie que lors d'une tâche d'écriture libre.

Tous les degrés de sévérité peuvent être observés : l'écriture peut n'être que légèrement ralentie ou réduite en taille ne gênant en rien sa lisibilité ou, *a contrario*, être perturbée au point d'être illisible. Elle est évaluée par l'item 2.7 de la section II de l'échelle MDS-UPDRS (aspects moteurs des expériences de la vie quotidienne).

L'explication du phénomène est mal connue. Différentes hypothèses sont avancées comme :

- un trouble de l'évaluation de l'espace. En effet les patients montrent une amélioration temporaire de l'écriture les yeux fermés. Cette caractéristique peut être utilisée comme une approche rééducative ;
- une augmentation progressive de la rigidité autour des articulations du poignet et des doigts, liée à la diminution de l'aptitude à coordonner l'action simultanée de différentes articulations ;
- un déficit d'intégration des informations proprioceptives et kinesthésiques d'autant plus marqué que la tâche d'écriture est réalisée en même temps que des activités concurrentes.

Le processus d'apprentissage moteur demande de la persévérance, il consiste en (i) des exercices de dissociation des doigts (exercices analytiques de sélectivité des mouvements du poignet et des doigts), (ii) des exercices de maniement du crayon, (iii) des exercices pictographiques obligeant à des tracés de dessins de grande taille impliquant épaule, doigts et poignet, (iv) des exercices graphomoteurs (jeux d'écriture), (v) enfin l'écriture manuelle libre et copie de texte.

Cette dernière phase est pratiquée (i) avec puis sans indigage visuel (repères sur la feuille) et/ou sonore (rappel constant de la consigne : « écrire large, rond et grand », (ii) utilisation puis suppression des informations en particulier visuelles (fermeture des yeux), (iii) en proposant des supports et des instruments d'écriture variés pour assurer une meilleure adaptabilité du geste. En cas de difficultés trop importantes à manier le stylo avec les doigts, des stratégies de compensation sont proposées comme utiliser les mouvements de l'épaule pour déplacer le stylo sur la feuille. Le recours à l'informatique n'est envisagé que comme une alternative permettant de pallier l'impossibilité d'écrire. Avec l'évolution de la maladie de

Parkinson la communication au moyen de l'informatique peut devenir problématique. Il est possible de se procurer des claviers et souris adaptés.

Les douleurs

Les douleurs sont considérées comme des signes non moteurs, elles sont rapportées dans environ deux cas trois. Souvent intriquées avec les douleurs rhumatismales, elles retentissent sur la qualité de vie [31].

Contractures et douleurs dystoniques

Les contractures et les crampes conséquences de la maladie (douleurs de la période *off*) affectent plus particulièrement les muscles de la plante des pieds et des mollets s'accompagnant parfois d'attitudes dystoniques en torsion forcée du pied. Les techniques antalgiques appliquées pour les soulager sont les mêmes que celles utilisées pour les crampes musculaires : étirements des muscles contracturés et manœuvres de relâchement sont associés pour faire céder les crampes. Le soulagement n'est que temporaire, mais il permet de réduire la douleur musculaire au moment où elle survient.

Les ultrasons, le massage sous la forme de pétrissages lents et profonds ou l'application d'enveloppements thermogènes et l'hydrothérapie sous la forme de bains d'eau tiède, d'eau pulsée en jets ou douches sont utilisés pour des contractures musculaires persistantes. En revanche, l'utilisation des appareils de diathermie thérapeutique (à ondes courtes et ultrasons) est une contre-indication absolue chez les patients porteurs d'un système de neurostimulation cérébrale profonde.

Il est également utile de suivre quelques recommandations pratiques pour diminuer la survenue des crampes ou diminuer leur intensité comme s'échauffer avant l'exercice, boire suffisamment, surélever les pieds du lit pour aider la circulation de retour. La pratique régulière de la marche reste une excellente prophylaxie.

Douleurs musculo-squelettiques

Cervicalgies, scapulargies, périarthrites, lombalgies ou pseudo-sciatiques sont favorisées par le manque d'activité, la présence de raideurs articulaires, les

rétractions musculaires et les mauvaises attitudes. Les douleurs de l'épaule sont particulièrement fréquentes. Devant des déformations orthopédiques évidentes, il est préférable de ne pas attendre l'apparition des douleurs pour envisager leur correction. Même dans la prise en charge des formes douloureuses, les objectifs de gain de mobilité et de stabilité axiale active conservent leur intérêt. L'exercice actif orienté vers le redressement axial est un moyen pour remédier aux douleurs liées à la sous-utilisation et aux mauvais positionnements à condition d'établir les programmes de rééducation en fonction des manifestations douloureuses.

Douleurs des patients parkinsoniens à mobilité réduite

Les patients parkinsoniens à mobilité réduite sont confrontés à des douleurs en rapport avec l'appui prolongé en position assise au fauteuil. Des mesures simples, souvent de bon sens (changements fréquents de position, hydratation régulière, maintien de l'activité, régime alimentaire adapté), associées aux traitements médicaux symptomatiques apportent un peu de soulagement. La relaxation constitue une très bonne indication. Le patient et ses proches sont informés sur la façon de s'installer confortablement pour dormir ou s'asseoir au fauteuil. Le maintien régulier en station debout, au besoin avec un appareil de verticalisation, diminue ces douleurs de positionnement.

Douleurs centrales

Elles relèvent essentiellement du traitement médical. Seule la marche soulage les sensations désagréables d'impatiences dans les membres inférieurs (akathisies de la période *off*). Les mobilisations lentes, régulières du rachis cervical et de la ceinture scapulaire, les manœuvres de traction et de ballonnement des extrémités des membres et les respirations profondes ont un effet calmant et sédatif mais sans action durable.

Conclusion

Plusieurs études contrôlées ont montré une amélioration significative des scores moteurs après des

programmes de rééducation organisés sur quelques semaines. Elles démontrent que l'activité de rééducation contribue à modifier l'état moteur des parkinsoniens et qu'elle les aide à surmonter certains des handicaps liés à leur maladie. L'amélioration ainsi obtenue tend à s'épuiser à l'arrêt des programmes, d'où la nécessité de les reconduire régulièrement. Mais peut-il en être autrement dans une maladie chronique et évolutive? Cette rééducation au long cours n'est pas de

la seule responsabilité des médecins et des rééducateurs, le patient et ses proches doivent également s'impliquer dans le suivi. L'éducation thérapeutique revêt une grande importance pour mieux vivre avec sa maladie.

Références

- [1] Association France Parkinson. Livre blanc : premier états généraux des personnes touchées par la maladie de Parkinson; 2010.
- [2] Tomlinson CL, Patel S, Meek C, et al. Physiotherapy intervention in Parkinson's disease : systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345 : e5004.
- [3] Alonso-Frech F, Sanahuja JJ, Rodriguez AM. Exercise and physical therapy in early management of Parkinson disease. *Neurologist* 2011; 17(Suppl 1) : S47-53.
- [4] Hackney ME, Earhart GM. Effects of dance on movement control in Parkinson's disease : A comparison of Argentine tango and American ballroom. *J Rehabil Med* 2009; 41 : 475-81.
- [5] Lopane G, Contin M, Scaglione C, et al. The effect of a clinically practical exercise on levodopa bioavailability and motor response in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33 : 254-6.
- [6] Bergen J, Tool T, Elliott R, et al. Aerobic exercise intervention improves aerobic capacity and movement initiation in Parkinson's disease patients. *NeuroRehabilitation* 2002; 17 : 161-8.
- [7] Pélissier J, Benaim C, Bonin-Koang KY, et al. Évaluation de la maladie de Parkinson dans le contexte de la médecine physique et de réadaptation. *Annales de réadaptation et de médecine physique* 2005; 48 : 341-5.
- [8] Ridgel AL, Vitek JL, Alberts JL. Forced, not voluntary, exercise improves motor function in Parkinson's disease patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2009; 23 : 600-8.
- [9] Ridgel AL, Kim C-H, Fickes EJ, et al. Changes in executive function after acute bouts of passive cycling in Parkinson's disease. *J Aging Phys Act* 2011; 19 : 87-98.
- [10] Ramig LO, Sapir S, Countryman S, et al. Intensive voice treatment (LSVT®) for patients with Parkinson's disease : A 2 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71 : 493-8.
- [11] Ebersbach G, Ebersbach A, Edler D, et al. Comparing exercise in Parkinson's disease – the Berlin BIG Study. *Movement Disorders* 2010; 25 : 1902-8.
- [12] Moreno Catalá M, Voitalla D, et al. Factors explain muscle weakness in young fallers with Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2013; 27 : 753-9.
- [13] Corcos DM, Robichaud JA, David FJ, et al. A two-year randomized controlled trial of progressive resistance exercise for Parkinson's disease : Progressive Resistance Exercise in PD. *Movement Disorders* 2013; 28(9) : 1230-40.
- [14] Tambosco L, Percebois-Macadré L, Rapin A, et al. Effort training in Parkinson's disease : A systematic review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2014; 57(2) : 79-104.
- [15] Johnson P. The functional equivalence of imagery and movement. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 1982; 34A : 349-65.
- [16] Doyon J, Bellec P, Amsel R, et al. Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behavioural Brain Research* 2009; 199 : 61-75.
- [17] Bonnet AM, Loria Y, Saint-Hilaire MH, et al. Does long-term aggravation of Parkinson's disease result from nondopaminergic lesions? *Neurology* 1987; 37 : 1539-42.
- [18] Bridgewater KJ, Sharpe MH. Trunk muscle performance in early Parkinson's disease. *Phys Ther* 1998; 78 : 566-76.
- [19] Benatru I, Vaugoyeau M, Azulay J-P. Postural disorders in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology* 2008; 38 : 459-65.
- [20] Eisenmann H, Boyot M, Guillet C. Scoliose lombaire de l'adulte : traitement par le corset du Vésinet'. In : Biot B, Simon L, editors. *La Scoliose lombaire idiopathique de l'adulte*. Issy-les-Moulineaux : Masson; 1997.
- [21] Morris M, Iansel R, Smithson F. et coll. «Postural instability in Parkinson's disease : A comparison with and without a concurrent task». *Gait Posture* 2000; 12 : 205-16.
- [22] Deseze M, Wiart L, Bon-Saint-Come A, et al. Rehabilitation of postural disturbances of hemiplegic patients by using trunk control retraining during exploratory exercises. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82 : 793-800.
- [23] Mark A, Hirsch MA, Toole T, et al. The effects of balance training and high-intensity resistance : Training on persons with idiopathic Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84 : 1109-17.
- [24] Jöbges M, Heuschkel G, Pretzel C, et al. Repetitive training of compensatory steps : A therapeutic approach for postural instability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 : 1682-7.
- [25] McIntosh G, Brown S, Rice R, et al. Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62 : 22-6.
- [26] Herman T, Giladi N, Gruendlinger L, Hausdorff J. Six weeks of intensive treadmill training improves gait and quality of life in patients with Parkinson's disease : A pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88 : 1154-8.
- [27] King L, Horak F. Lateral stepping for postural correction in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89 : 492-9.
- [28] Ellis T, de Goede C, Feldman R, et al. Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease : A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86 : 626-32.

- [29] Ashburn A, Fazakarley L, Ballinger C, et al. A randomised controlled trial of a home based exercise programme to reduce the risk of falling among people with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78 : 678-84.
- [30] Shukla AW, Ounpraseuth S, Okun MS, et al. Micrographia and related deficits in Parkinson's disease : A cross-sectional study. *BMJ Open* janv 2012; 2(3) : e000628.
- [31] Aranda A, Grolleau S, Ory-Magne F, et al. Évaluation clinique des douleurs chez le patient parkinsonien : descriptif, place d'une échelle de douleur neuropathique. *Rev neurol* 2008; 164(Suppl) : A97.

Chapitre 17

Orthophonie

François Viallet

Service de neurologie, centre hospitalier du pays d'Aix, Aix-en-Provence.

Les troubles de la production de parole au cours de la maladie de Parkinson constituent un des marqueurs cliniques représentatifs de l'évolution du handicap moteur et cognitif, pénalisant particulièrement l'autonomie et l'image sociale des patients par la détérioration progressive de leur capacité de communication [1]. Les troubles de la déglutition et de la salivation représentent une menace encore plus directe sur l'équilibre nutritionnel d'une part, du fait de l'allongement et de l'inconfort des repas, et sur le pronostic vital d'autre part, en raison des fausses routes avec risque de pneumopathie sévère [2].

Le motif le plus souvent invoqué pour rendre compte de la prescription insuffisante des soins d'orthophonie dans la maladie de Parkinson était l'absence, jusqu'à ces dernières années, d'études contrôlées selon les règles de la « médecine basée sur les preuves » pour fournir une démonstration convaincante du bénéfice apporté aux patients. Le développement des connaissances de dimension épidémiologique sur l'histoire naturelle de la progression des troubles de la production de parole et de la déglutition au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson a toutefois contribué à la prise de conscience récente de l'importance d'une prise en charge orthophonique plus précoce dans une optique de prévention visant à retarder l'installation de handicaps sévères, devenus quasiment résistants à une prise en charge autre que palliative.

Données épidémiologiques

Dans une enquête épidémiologique suédoise [3] portant sur 250 patients parkinsoniens ayant

répondu à l'envoi d'un questionnaire, 70 % se considéraient comme souffrant d'altérations de la voix et de la parole en rapport avec leur maladie de Parkinson : la voix était fréquemment qualifiée comme faible, rauque et/ou monotone, et la parole comme trop lente avec articulation imprécise et démarrage difficile. Il en résultait l'expérience de difficultés à se faire entendre au sein d'un groupe ou dans une ambiance bruyante (60 %) et à se faire comprendre par des personnes familières (37 %) et non familières (42 %). Il est à noter aussi que, dans cette même enquête, 41 % des patients parkinsoniens se plaignaient de troubles de la déglutition avec notamment hypersalivation (25 %) et fausses routes (20 %). L'ensemble de ces difficultés de parole et de déglutition apparaissait comme précocement perçu au plan qualitatif, dès le début de la maladie pour la plupart des patients, avec aggravation du niveau de sévérité au cours de l'évolution. En dépit de cette gêne perçue, alors que 46 % des patients bénéficiaient d'une kinésithérapie, seuls 2 à 3 % avaient eu recours à une prise en charge orthophonique.

Dans le but de préciser l'évolution des troubles de la parole au cours de la progression de la maladie de Parkinson, deux études épidémiologiques transversales ont été conduites ultérieurement. Une première étude [4] a concerné 200 patients parkinsoniens évalués en l'absence de traitement anti-parkinsonien dans une tâche de lecture à voix haute et de conversation spontanée. L'analyse perceptive a retrouvé une prédominance nette de la dysphonie (89 % des patients), les troubles de l'articulation et du débit étant plus rares (respectivement 45 % et 20 % des patients), de

même que les troubles de résonance (10 % des patients), l'absence de toute anomalie ne concernant que 11 % des patients. Ces données ont suggéré une progression « caudo-rostrale » des troubles du conduit vocal au cours de la maladie, débutant au niveau laryngé pour atteindre ensuite la partie postérieure de la constriction linguo-palatine, puis sa partie antérieure et enfin la constriction bilabiale. Une autre étude plus récente [5] a été conduite chez 200 patients parkinsoniens évalués avec leur traitement antiparkinsonien habituel dans une tâche de conversation spontanée. L'analyse perceptive a montré l'absence de toute anomalie chez 26 % des patients. Parmi les 74 % montrant des anomalies de sévérité variable, la dysphonie prédominait d'autant plus que l'atteinte globale de la communication parlée était moins sévère (94 % dans le groupe d'atteinte légère, 72 % dans le groupe d'atteinte modérée, 46 % dans le groupe d'atteinte sévère et 14 % dans le groupe d'atteinte extrême). Les troubles de l'articulation et du débit n'apparaissent qu'à partir du groupe d'atteinte modérée et prennent progressivement une importance croissante allant de pair avec la sévérité globale des troubles de parole. Ces résultats confirment le caractère précoce de la dysphonie au cours de la maladie de Parkinson : toutefois, la progression de la maladie s'exprime ensuite davantage par les troubles de l'articulation et du débit, lesquels perturbent l'intelligibilité de façon plus nette [6].

De survenue classiquement plus tardive au cours de l'évolution de la maladie, les troubles de la déglutition et l'hypersialorrhée ont une prévalence estimée à plus de 70 % [2, 7]. Contrairement aux idées répandues, la déglutition est précocement perturbée dans la maladie de Parkinson (en utilisant la vidéofluoroscopie, il a été démontré que nombreux sont les patients qui présentent des anomalies – voir chapitre 7, « Signes moteurs »). À l'inverse des troubles de la production de parole, la progression de la dysphagie se fait plutôt dans le sens « rostro-caudal » avec une atteinte précoce de la fermeture labiale et un allongement du temps buccal volontaire par propulsion insuffisante du bolus par la langue et retard du déclenchement du temps pharyngé réflexe, favorisant ainsi la stase intrabuccale et le bavage [2] : un aspect important à souligner est

la dopasensibilité de ces troubles, avec notamment une réponse à l'apomorphine sous-cutanée souvent conservée, même aux stades très avancés de la maladie, ce qui peut constituer un élément à prendre en compte dans la prise en charge [8].

Méthodes d'évaluation

Le dépistage et l'évaluation des troubles de la parole et de la déglutition représentent l'étape initiale du « bilan » orthophonique, préalable indispensable à la prise en charge rééducative. Ceux-ci ne doivent pas être fait trop tardivement quand les troubles sont déjà manifestes.

Troubles de la production de parole [1]

Dans sa pratique clinique au quotidien, le neurologue ne dispose actuellement que d'un outil rudimentaire d'évaluation des troubles de la parole chez les patients parkinsoniens ; il s'agit de l'item 1 (parole) de la partie 2 de l'échelle MDS-UPDRS (*Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) [9], qui décrit cinq stades de sévérité croissante :

- 0 : normal : pas du tout (aucun problème) ;
- 1 : minime : mon élocution est faible, peu articulée et inégale, mais ne conduit pas les autres à me demander de me répéter ;
- 2 : léger : mon élocution conduit les gens à me demander de me répéter occasionnellement, mais pas tous les jours ;
- 3 : modéré : mon élocution est assez peu claire pour que les autres me demandent de répéter chaque jour, même si la plupart de mon discours est compris ;
- 4 : sévère : la plupart ou tout mon discours ne peut être compris.

Le sous-score de la BECD peut également être utilisé par les cliniciens, même s'il est moins connu. Il apprécie la qualité vocale, la réalisation phonétique, la prosodie, l'intelligibilité et le caractère naturel de la parole (cotation de 0 à 4 : 0 : normal ; 1 : anomalie discrète ; 2 : anomalie modérée ; 3 : anomalie marquée ou fréquente ; 4 : anomalie sévère).

Au travers de cette description conventionnelle de la progression du handicap de la communication parlée au cours de la maladie de Parkinson, la précocité de la dysphonie et de la dysprosodie se trouve confirmée sur les stades 1 et 2 de Hoehn et Yahr, précédant l'émergence de la dysarthrie qui altère l'intelligibilité aux stades 3 et 4. L'image d'une trajectoire évolutive globale des troubles de la parole au cours de la maladie de Parkinson ne doit toutefois pas faire oublier la très grande variabilité interindividuelle du phénotype clinique selon la topographie précise de la dénervation dopaminergique et selon les stratégies d'adaptation développées par les patients eux-mêmes de façon plus ou moins consciente, ce qui affectera de façon également variable la production de parole ; il faut aussi tenir compte de la problématique générale de reproductibilité des observations et des enregistrements chez un patient donné. Au-delà de l'item MDS-UPDRS qui reste l'outil séméiologique pratique de dépistage pour le neurologue, l'objectif de l'orthophoniste sera d'évaluer de façon exhaustive les anomalies des différentes fonctions intervenant dans le système de production de parole (respiration, phonation, résonance et articulation), sans ignorer les dimensions cognitives et psychologiques de la communication parlée.

L'évaluation des troubles de la parole dans la maladie de Parkinson reste basée pour l'essentiel sur l'analyse perceptive, laquelle permet d'appréhender l'ensemble des fonctions impliquées dans le système de production de parole, les différentes méthodes instrumentales étant par nature limitées dans leur champ d'analyse à l'une de ces fonctions, exception faite toutefois pour les méthodes multiparamétriques d'analyse acoustique et aérodynamique dont l'exhaustivité, par rapport à la complexité du signal de parole, dépend aussi des applications disponibles. L'apport récent de méthodes objectives et automatisées du signal acoustique de la parole contribue à surmonter cette difficulté en donnant accès à l'analyse d'un matériel verbal beaucoup plus exhaustif, tel que la lecture d'un texte ou encore la production de parole spontanée [10].

L'échelle dite GRBAS I (Grade, Roughness, Breathiness, Aesthenia, Strain) [11] est un outil global d'évaluation de la qualité de la voix très lar-

gement répandu : elle évalue six items de la dysphonie (altération globale, raucité, souffle, faiblesse, forçage, instabilité) en quatre niveaux de sévérité croissante (normal, léger, modéré, sévère). C'est dans le but explicite de rationaliser la prise en charge rééducative qu'a émergé la préoccupation d'identifier des caractéristiques particulières aux troubles de la voix et de la parole observés chez les patients parkinsoniens. La contribution de l'équipe de la Mayo Clinic (Darley, Aronson et Brown) a été largement reconnue dans la littérature, notamment pour ce qui concerne le concept de dysarthrie hypokinétique attribué à la maladie de Parkinson. Les dix dimensions les plus déviantes, considérées comme caractéristiques de la parole parkinsonienne, ont été établies chez 32 patients et sont dans l'ordre de spécificité décroissante : la monotonie de hauteur, la réduction de l'accentuation, la monotonie de l'intensité, l'imprécision des consonnes, les pauses inappropriées, les accélérations brèves, la raucité de la voix, la voix « soufflée », la hauteur moyenne et le débit variable. Pour la hauteur moyenne, la déviation, bien que peu marquée, était orientée vers l'abaissement, tandis que le débit moyen était plutôt orienté vers l'accélération. L'originalité de l'approche résidait dans l'analyse globale du système de production de parole incluant la respiration, la phonation ainsi que la résonance et l'articulation (figure 17.1).

Une grille d'évaluation perceptive générale des troubles de la production de parole a été mise au point en langue française avec étude de validation [12] : elle comporte 33 items de la dysphonie, de la dysprosodie et de la dysarthrie, couvrant l'ensemble des fonctions (respiratoire, laryngée, résonance et articulation) et l'intelligibilité, cotés sur cinq niveaux de sévérité croissante du trouble (normal, léger ou rare, modéré ou occasionnel, marqué ou fréquent, sévère ou permanent).

Comme la déglutition, la fonction respiratoire est précocement altérée dans la maladie de Parkinson. Les anomalies rapportées consistent en une réduction du volume mesuré de la cage thoracique au début de l'expiration « contrôlée » initiant un groupe de souffle chez les patients, le débit de parole étant alors plus rapide à l'intérieur du groupe de souffle. Il convient de préciser qu'un groupe de souffle correspond à la

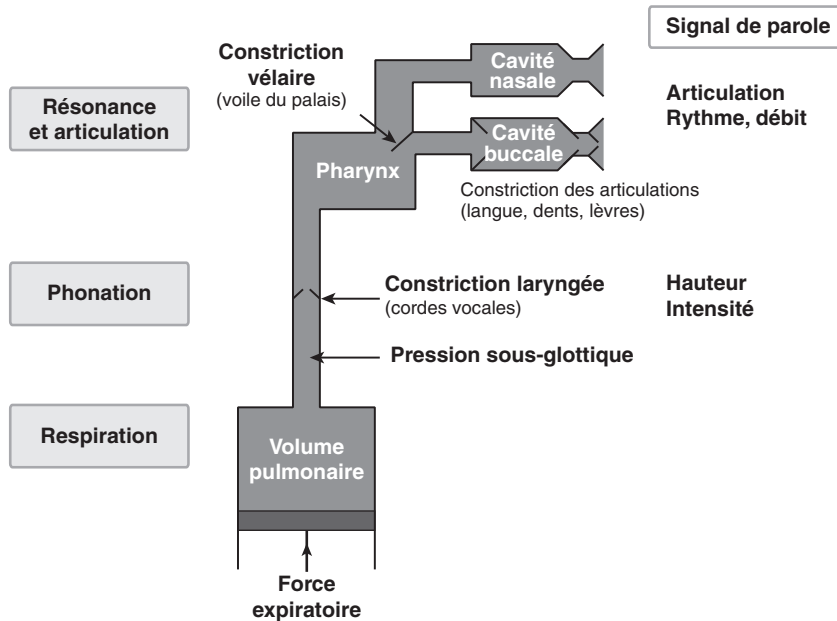


Figure 17.1 Modélisation des différentes fonctions du système de production de la voix et de la parole, à l'exclusion du contrôle exercé par le système nerveux.

parole produite au cours d'une expiration, entre deux prises de souffle. La pression sous-glottique (estimée par la mesure de la pression intraorale lors d'une occlusion précédant une partie voisée) est également réduite chez les parkinsoniens par rapport à celle des sujets normaux [13]. Toutefois, la mesure de la pression intraorale pour estimer la pression sous-glottique pose le problème de sa validité pour peu que l'occlusion à la sortie du conduit vocal soit incomplète. Cette réduction de la pression sous-glottique dans la maladie de Parkinson permet néanmoins de rendre compte des modifications fréquemment rapportées du signal laryngé, notamment la réduction de l'intensité moyenne et, dans une moindre mesure, la réduction de la hauteur moyenne. Sur ce point, les résultats obtenus par la mesure du temps maximal de phonation (TMP) au cours de la voyelle tenue restent variables d'une étude à l'autre, même si la tendance dominante est de retenir l'absence de perturbations du TMP dans la maladie de Parkinson [14]. La problématique du débit de parole est encore plus difficile à résoudre, car elle dépend largement de la situation de production de

parole, de la méthode d'analyse utilisée et de la stratégie adaptative des patients.

La fonction laryngée est généralement considérée comme anormale dans la maladie de Parkinson. Le dysfonctionnement s'exprime par la réduction de l'intensité moyenne du signal de parole [14], mais l'aptitude à augmenter le volume vocal, quand la distance avec l'interlocuteur augmente, reste préservée, au moins en partie. La conséquence du dysfonctionnement laryngien sur la hauteur moyenne reste controversée, et donc non résolue actuellement, les études retrouvant soit un abaissement, soit une élévation de la fréquence fondamentale dans la maladie de Parkinson. Le retentissement d'anomalies laryngées sur le timbre et la qualité de la voix est attesté par les observations vidéoendoscopiques : les anomalies décrites sont des tremblements et des aspects de béance glottique avec des positions asymétriques des cordes vocales responsables de fermeture laryngée incomplète pendant la phonation.

La fonction de résonance est probablement atteinte dans la maladie de Parkinson, mais ses altérations restent discrètes, qu'il s'agisse de désordres affectant la constriction vélopharyngée

ou la géométrie du conduit vocal évaluée par le triangle vocalique.

Enfin, la fonction articuloire est nettement perturbée dans la maladie de Parkinson avec une atteinte plus particulière des consonnes occlusives, mais aussi des affriquées et des fricatives : un aspect spécifique de l'imprécision articuloire particulièrement étudié est la perturbation de la diadococinésie.

Troubles de la déglutition et de la salivation

Leur dépistage par le neurologue peut aussi se baser sur les items 2 et 3 de la partie 2 de l'échelle MDS-UPDRS [9], mais il convient, compte tenu de la sous-estimation fréquente de ces troubles par les patients, d'en préciser l'impact sur la vie quotidienne avec un questionnaire d'autoévaluation et par une enquête nutritionnelle conduite par l'orthophoniste. Ce temps de dépistage sera complété par l'évaluation du temps et du nombre de déglutitions pour ingérer 150 ml d'eau ainsi que par l'observation de la prise d'un repas [15].

Les explorations instrumentales (nasofibrosco- pie et radiocinéma) permettent de mieux analyser la nature des perturbations et d'objectiver les fausses routes. *Les trois temps de la déglutition peuvent être perturbés [2] : trouble de la propulsion linguale avec mouvements d'aller-retour du bolus alimentaire au cours du temps buccal, retard de déclenchement du temps pharyngé avec stase laryngée dans les vallécules et les sinus piriformes, dysfonctionnement du sphincter supérieur de l'œsophage.*

L'hypersialorrhée, souvent rapportée par les patients, ne correspond pas à un excès de production de salive, celle-ci étant bien au contraire réduite au cours de la maladie de Parkinson [16] : l'excès de salive avec stase intrabuccale et bavage n'est en fait que la conséquence d'une déglutition « automatique » défaillante, représentant une manifestation précoce de la dysphagie. La présence d'une hypersialorrhée est un marqueur fiable de risque de fausses routes sévères conduisant à des pneumopathies d'inhalation.

Méthodes de rééducation

Principes généraux

Une prise en charge pluridisciplinaire associant neurologues, phoniâtres et orthophonistes a été préconisée en se basant sur les principes suivants [17] : précocité de la prise en charge, soutien psychologique des patients avec implication de l'entourage, rééducation ciblée (sur l'effort vocal), une pratique simple fondée sur la mise en jeu d'une commande volontaire avec autoévaluation possible (utilisant les enregistrements), mettant en œuvre un programme intensif (quatre séances par semaine) et concentré dans le temps (quatre semaines de durée), et comportant enfin des évaluations avant et après la prise en charge avec des programmes suivis d'exercices à domicile.

Données répondant aux critères de la « médecine basée sur les preuves »

En ce qui concerne les troubles de la production de parole, la méthodologie « Cochrane » a permis de sélectionner quatre programmes de prise en charge ayant fait l'objet d'études contrôlées et suggérant une efficacité de la prise en charge rééducative [17, 18]. La première étude [19] comportait une prise en charge centrée sur le travail de l'intonation et de l'intensité vocale chez 26 patients. Le programme était de 10 séances de 1 heure regroupées sur 2 semaines. La comparaison des performances avant et après la prise en charge a montré une amélioration de l'intelligibilité de la parole et une réduction significative des anomalies de la voix. La seconde étude [20] a comparé 12 patients bénéficiant de 35 à 40 heures de rééducation sur 2 semaines à 10 autres patients non rééduqués. Le programme comportait un travail en groupe avec exercices analytiques centrés sur le contrôle de la respiration, de l'articulation, du débit, des variations d'intonation et d'accentuation en séances matinales, complétées l'après-midi par des exercices globaux avec lectures, enregistrements vidéo et discussions. L'évaluation à l'aide d'une grille clinique analytique a retrouvé une amélioration mul-

timodale chez les patients rééduqués. La troisième étude [21] a comparé 6 patients bénéficiant d'une rééducation de 10 séances de 1 heure sur 4 semaines à 6 patients non rééduqués. Le programme comportait des exercices individuels portant sur la prosodie, la phonation, l'articulation et un travail de relaxation. L'évaluation clinique et acoustique, effectuée 4 semaines après la prise en charge, a montré dans le groupe traité une amélioration de la motricité des organes de la parole, une augmentation de l'intensité de la voix et une amélioration de la prosodie. Enfin, la méthode de rééducation phonatoire intensive, baptisée LSVT (*Lee Silverman Voice Treatment*), a fait l'objet de plusieurs études contrôlées [22–24]. Ce programme est ciblé sur l'effort vocal pour lutter contre l'hypophonie et repose sur une méthodologie simple et standardisée de 4 séances par semaine et une durée de 4 semaines : une description détaillée en langue française est disponible dans une revue récente [25]. La comparaison des patients traités à un groupe équivalent de patients non traités a retrouvé une augmentation très marquée de l'intensité chez les patients traités, l'effet bénéfique pouvant se prolonger longtemps après la fin de la prise en charge et contribuant aussi à améliorer l'articulation et l'intelligibilité. Cette méthode de rééducation est supérieure en efficacité par rapport aux méthodes traditionnelles et doit être proposée en première intention aux patients parkinsoniens sans attendre que la dysarthrie soit trop évoluée.

Pour les troubles de la déglutition, il n'existe pas à ce jour d'études répondant aux critères de la méthodologie «Cochrane». Toutefois, il a été rapporté un bénéfice collatéral de la prise en charge de la dysarthrie par la méthode LSVT sur les troubles de la déglutition [26]. En pratique rééducative, la prise en charge de la dysphagie reposera sur l'utilisation optimisée des médicaments dopaminergiques [27] et sur la prévention des fausses routes par des conseils diététiques (texture des repas) et des postures de protection (tête

inclinée vers l'avant) avec accompagnement de l'élévation du larynx [15].

La *sialorrhée* a fait l'objet de plusieurs études contrôlées en double insu, selon les critères de la « médecine basée sur les preuves », utilisant l'injection de toxine botulique intraparotidienne et en sous-maxillaire, et rapportées dans une revue récente [28] : les injections sont en règle pratiquées sous contrôle échographique de manière à faciliter l'épargne du nerf facial au niveau parotidien et à limiter la diffusion de la toxine au niveau sous-maxillaire. Ces études ont retrouvé une efficacité dans plus de 2 cas sur 3 avec une durée moyenne de 12 à 20 semaines. Ce traitement ne peut être proposé s'il existe des troubles de déglutition qui risquent de se majorer.

La prise en charge orthophonique des troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson est encore insuffisamment développée, notamment en raison de la difficulté à justifier son efficacité dans des études contrôlées. La prise de conscience récente de l'importance de la « médecine basée sur les preuves » a permis de recueillir rapidement des données utilisables et de plus en plus convaincantes en faveur d'une prise en charge préventive et rééducative précoce (sans attendre le développement de troubles trop sévères et inaccessibles à la rééducation). Cette prise en charge orthophonique s'appuie sur les éléments d'information fournis par les examens neurologiques et phoniatriques : elle doit se baser de façon idéale sur des séances organisées sur une courte période avec un rythme soutenu de manière à remplir leur objectif, qui reste d'améliorer la qualité de la communication et la sécurité de la prise alimentaire chez les patients.

Références

- [1] Viallet F, Gayraud D. Les troubles de la production de parole au cours de la maladie de Parkinson : présentation générale. In : Ozsancak C, Auzou P, editors. *Les Troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson : description et prise en charge*. Marseille : Solal; 2005. p. 99–109.
- [2] Auzou P. Les troubles de la déglutition dans la maladie de Parkinson. In : Ozsancak C, Auzou P, editors. *Les Troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson : description et prise en charge*. Marseille : Solal; 2005. p. 305–12.
- [3] Hartelius L, Svensson P. Speech and swallowing symptoms associated with Parkinson's disease and multiple sclerosis : A survey. *Folia Phoniatri Logop* 1994; 46 : 9–17.
- [4] Logeman JA, Fisher HB, Boshes B, et al. Frequency and cooccurrence of vocal tract dysfunctions in the speech of a large sample of Parkinson patients. *J Speech Hear Dis* 1978; 43 : 47–57.
- [5] Ho AK, Insek R, Marigliani C, et al. Speech impairment in a large sample of patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol* 1998; 11 : 131–7.
- [6] Pinto S, Ghio A, Teston B, et al. Dysarthria across Parkinson's disease progression. Natural history of its components : Dysphonia, dysprosody and dysarthria. *Rev neurol (Paris)* 2010; 166 : 800–10.
- [7] Edwards L, Pfeiffer R, Quigley E, et al. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991; 6 : 151–6.
- [8] Tison F, Wiart L, Guatterie M, et al. Effects of central dopaminergic stimulation by apomorphine on swallowing disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 11 : 729–32.
- [9] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) : Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008; 23(15) : 2129–70.
- [10] Teston B, Viallet F. La dysprosodie parkinsonienne. In : Ozsancak C, Auzou P, editors. *Les Troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson : description et prise en charge*. Marseille : Solal; 2005. p. 161–93.
- [11] Hirano M. Objective evaluation of the human voice clinical aspects. *Folia Phoniatri* 1989; 41 : 64–144.
- [12] Ozsancak C, Parais AM, Auzou P. Évaluation perceptuelle de la dysarthrie : présentation et validation d'une grille clinique. *Rev neurol (Paris)* 2002; 158 : 431–8.
- [13] Sarr MM, Pinto S, Jankowski L, et al. Measurement of intraoral pressure as a contributor for the understanding of pneumophonic coordination impairment in Parkinsonian dysarthria. *Rev neurol (Paris)* 2009; 165 : 1055–61.
- [14] Fox CM, Ramig LO. Vocal sound pressure level and self-perception of speech and voice in men and women with idiopathic Parkinson's disease. *Am J Speech Lang Pathol* 1997; 6 : 85–94.
- [15] Puech M. La prise en charge des troubles de la déglutition chez le patient parkinsonien. In : Ozsancak C, Auzou P, editors. *Les Troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson : description et prise en charge*. Marseille : Solal; 2005. p. 377–96.
- [16] Proulx M, de Courval FP, Wiseman MA, et al. Salivary production in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20 : 204–7.
- [17] Ozsancak C. Prise en charge de la dysarthrie parkinsonienne : revue de la littérature. In : Ozsancak C, Auzou P, editors. *Les Troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson : description et prise en charge*. Marseille : Solal; 2005. p. 271–83.
- [18] Deane KHO, Ellis-Hill C, Jones D, et al. Systematic review of paramedical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17 : 984–91.
- [19] Scott S, Caird F. Speech therapy for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46 : 140–4.
- [20] Robertson SJ, Thomson F. Speech therapy in Parkinson's disease : A study of the efficacy and long term effects of intensive treatment. *Br J Disord Commun* 1984; 19 : 213–24.
- [21] Johnson JA, Pring TR. Speech therapy and Parkinson's disease : A review and further data. *Br J Disord Commun* 1990; 25 : 183–94.
- [22] Ramig LO, Countryman S, Thompson LL, et al. Comparison of two forms of intensive speech treatment for Parkinson's disease. *J Speech Hear Res* 1995; 38 : 1232–51.
- [23] Ramig LO, Sapir S, Countryman S, et al. Intensive voice treatment (LSVT) for patients with Parkinson's disease : A 2-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71 : 493–8.
- [24] Halpern AE, Ramig LO, Matos CE, Petska-Cable JA, Spielman JL, Pogoda JM, et al. Innovative technology for the assisted delivery of intensive voice treatment (LSVT®LOUD) for Parkinson disease. *Am J Speech Lang Pathol* 2012; 21(4) : 354–67.
- [25] Rolland-Monnoury V. Prise en charge de la dysarthrie parkinsonienne par la méthode LSVT. In : Ozsancak C, Auzou P, editors. *Les Troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson : description et prise en charge*. Marseille : Solal; 2005. p. 253–70.

- [26] Sharkawi A, Ramig LO, Logeman JA, et al. Swallowing and voice effects of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT): A pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72 : 31–6.
- [27] Tison F, Guatterie M. Effet de la stimulation dopaminergique sur les troubles de la déglutition dans la maladie de Parkinson. In : Ozsancak C, Auzou P, editors. *Les Troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson : description et prise en charge*. Marseille : Solal; 2005. p. 313–9.
- [28] Krystkowiak P. Hypersialorrhée chez le patient parkinsonien. In : Ozsancak C, Auzou P, editors. *Les Troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson : description et prise en charge*. Marseille : Solal; 2005. p. 335–44.

Chapitre 18

Éducation thérapeutique, annonce diagnostique et place des aidants

Fabienne Ory-Magne, Christine Brefel-Courbon

Service de neurologie, service de pharmacologie, UMR 825, CHU Toulouse.

Éducation thérapeutique

Les maladies chroniques altèrent significativement la qualité de vie des patients et génèrent des coûts de santé croissants. Afin d'améliorer leur qualité de vie, « le plan Maladie chronique » présenté en avril 2007 par le ministère de la Santé et des Solidarités a permis de développer l'offre de soins de notre système de santé en intégrant et en définissant l'éducation thérapeutique du patient (ETP) comme une priorité dans la prise en charge de la maladie chronique. L'ETP donne sa place au patient en tant qu'acteur de sa santé et permet d'améliorer sa qualité de vie.

Définition et principes généraux de l'éducation thérapeutique

Selon la définition de l'OMS : « L'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie » [1].

- L'ETP ne consiste pas à informer le patient car l'information à elle seule ne suffit pas à modifier les comportements.
- L'ETP est une démarche structurée, organisée en quatre étapes : l'évaluation des besoins, la définition d'objectifs à atteindre, l'acquisition de compétences (favorisant l'autonomie et le changement de comportements face à la maladie) et l'évaluation des compétences acquises par le patient.
- L'ETP permet d'aboutir à l'acquisition d'un « savoir » théorique et pratique, d'un « savoir-faire » (décider et réagir), d'un « savoir être » nécessaire à l'acceptation de la maladie, ainsi qu'à sa gestion au quotidien [2].
- L'ETP est centrée sur le patient et non sur la maladie. Elle doit s'adapter à la personne, à ses croyances, à ses représentations. Elle s'adresse au patient mais peut concerner aussi les proches dès lors qu'ils se sentent impliqués dans la gestion de la maladie et que le patient a donné son accord.
- L'ETP est dans l'idéal interdisciplinaire : divers paramédicaux (infirmier, kinésithérapeute, orthophoniste, assistante sociale, etc.) et médecins de différentes spécialités (neurologue mais aussi médecin rééducateur, psychiatre, médecin du travail, etc.). Chaque élément de l'équipe impliquée dans l'ETP apporte l'expertise acquise dans son domaine et enrichit la prise en

charge du patient par son ressenti et son analyse de la situation.

- L'ETP est fondée sur le respect des droits du patient à une prise en charge de son état de santé, à des soins de qualité, à l'information, à la dignité.

Intérêts d'un programme d'ETP

La maladie de Parkinson est une maladie dégénérative et chronique. Sa symptomatologie est complexe, caractérisée non seulement par des signes moteurs mais également par de nombreux signes non moteurs (troubles cognitifs et psychiques, perturbations du sommeil, douleurs, constipation, dysfonctions sexuelles, etc.) [3]. Si les symptômes moteurs sont bien connus du patient et de son médecin traitant, il n'en est pas toujours de même pour la symptomatologie non motrice. Or la maladie de Parkinson altère la qualité de vie des patients en raison des symptômes moteurs mais également et de façon non négligeable du fait des symptômes non moteurs [4].

L'effet des traitements antiparkinsoniens n'est que symptomatique (la maladie reste évolutive) et leur efficacité reste limitée en général à certains symptômes moteurs. De ce fait, près de la moitié des patients ont recours à au moins une thérapie alternative [5]. Les traitements antiparkinsoniens sont des traitements complexes, ayant des effets indésirables difficiles à dépister et leur observance pourrait être améliorée. Parmi les effets indésirables, les fluctuations motrices et non motrices quasi obligatoires dans l'évolution de la maladie de Parkinson après introduction de L-dopa, accentuent les difficultés de gestion du traitement par le neurologue et s'ajoutent aux difficultés du patient déjà nombreuses.

Dans le *Livre blanc Parkinson*, le patient a exprimé son droit de savoir et comprendre le pourquoi et le comment de sa maladie, de son traitement, de son devenir [6]. Cependant, il est nécessaire d'encadrer le patient dans ses recherches car les connaissances obtenues sont incomplètes ou mal comprises (en particulier lorsque le patient les recherche par Internet) et peuvent générer de l'inquiétude.

Objectifs d'un programme d'ETP et compétences visées

En se basant sur les recommandations de l'HAS, les objectifs et les compétences peuvent être déterminés [7]. Le principal objectif d'un programme d'ETP du patient parkinsonien est l'amélioration de sa qualité de vie. La prise en charge éducative doit favoriser sa compréhension de sa maladie pour en améliorer la maîtrise et diminuer son incidence sur la vie de tous les jours. Elle doit lui apprendre à prendre conscience et à surmonter les difficultés qu'il rencontre. Les autres objectifs sont :

- maintenir ou améliorer son état moteur et les divers symptômes de la maladie par une meilleure compréhension et une meilleure maîtrise de la maladie, des symptômes, des traitements ;
- maintenir ou améliorer son état psychique, son adaptation sociale et l'acceptation de la maladie :
 - par la motivation ou la mise en œuvre de projets personnels,
 - par le repérage et la prise en compte de difficultés telles que l'anxiété, l'émotivité, l'altération de l'estime de soi ou la dépression, entraînant le repli sur soi et l'isolement ;
- adapter les apprentissages à la vie quotidienne pour favoriser l'autonomie et la responsabilisation du patient et de ses proches pour une gestion optimale de la maladie au quotidien. En effet, la maladie de Parkinson au quotidien impose aux patients (et à leur entourage) de prendre eux-mêmes une partie des décisions qui influencent l'efficacité de leur traitement : alimentation, activité physique, entretien et maîtrise de son corps, autosurveillance symptomatique, hygiène de vie, rendez-vous médicaux et paramédicaux spécialisés adéquats ;
- assurer la prévention ou le dépistage précoce de possibles complications :
 - connaître les familles de médicaments contre-indiqués dans la maladie,
 - savoir éviter les erreurs de gestion du traitement,
 - dépister les effets secondaires dus aux traitements,
 - savoir réagir de façon adaptée aux éventuels effets indésirables ;

- favoriser la compréhension et la participation des proches dès l'annonce du diagnostic de la maladie.

Les principales compétences à acquérir dans le cadre d'un programme d'ETP dans la maladie de Parkinson doivent s'articuler autour du savoir, du savoir-faire et du savoir être (tableau 18.1.).

Organisation pratique d'un programme d'ETP

Le dépôt du dossier à l'agence régionale de santé (ARS) est une étape préalable indispensable. Il faut démontrer que l'équipe est formée à l'ETP

(parce qu'elle est composée d'au moins un membre ayant validé soit la formation qualifiante des 40 heures, soit un diplôme universitaire d'éducation thérapeutique) et à la prise en charge de la maladie de Parkinson (en démontrant l'expérience clinique des soignants en charge de l'ETP dans la pathologie et/ou en intégrant du personnel titulaire du diplôme interuniversitaire de la prise en charge multidisciplinaire de la maladie de Parkinson). Il est recommandé d'intégrer une association de patients dans sa conception et dans sa validation.

Le programme éducatif s'articule autour d'un diagnostic éducatif et des séances d'éducation.

Tableau 18.1. Liste des compétences à acquérir dans le cadre d'un programme ETP.

Savoir	<p>Comprendre et s'expliquer :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la physiopathologie de la maladie de Parkinson – les mécanismes d'action des traitements, les limites en termes d'efficacité et les effets secondaires – les symptômes, leurs liens avec la maladie ou le traitement. – les répercussions directes de la maladie de Parkinson sur la vie quotidienne, les contraintes, les incapacités. <p>Mesurer, analyser, repérer :</p> <ul style="list-style-type: none"> – être capable de différencier les symptômes de la maladie – savoir remplir une fiche d'auto cotation motrice pour faciliter l'adaptation thérapeutique par le médecin.
Savoir-faire	<p>Pratiquer, faire :</p> <ul style="list-style-type: none"> – savoir préparer son pilulier – savoir gérer les prises médicamenteuses à heures fixes et précises – savoir réaliser des gestes techniques (exemple : utilisation du stylo injecteur d'apomorphine) <p>Résoudre, adapter, prévenir au quotidien :</p> <ul style="list-style-type: none"> – savoir gérer et organiser son emploi du temps (toilette, repas, sorties, etc.) en tenant compte des horaires de prise de traitement et des variations prévisibles de l'état moteur – mettre en place les mesures hygiéno-diététiques : activité physique, régime alimentaire adapté, kinésithérapie, etc. – aménager son domicile si besoin <p>Décider, faire face, réagir :</p> <ul style="list-style-type: none"> – savoir mettre en place une réponse adaptée à des événements prévus ou imprévus : stress, connaissance des situations où il y a risque de blocage, etc. – savoir reconnaître les situations à risque et différencier les troubles qui nécessitent l'avis du médecin traitant de ceux qui sont du ressort du neurologue – repérer les signes d'alarme nécessitant une consultation spécialisée en urgence
Savoir-être	<p>Maîtrise des événements, motivation :</p> <ul style="list-style-type: none"> – faire connaître ses besoins, exprimer ses attentes, et ses émotions – savoir mesurer le retentissement de la maladie sur ses habitudes de vie, sur sa vie sociale, professionnelle, et affective – savoir intégrer les changements induits par un nouveau traitement ou l'évolution de la maladie – développer un sentiment d'autoefficacité et d'acceptation active permettant d'élaborer une nouvelle image de soi avec la maladie et d'envisager l'avenir avec plus de confiance – informer son entourage : parler de sa maladie et de ses difficultés à sa famille, à ses amis, à son entourage professionnel – avoir des projets, maintenir le contact avec l'extérieur et participer à la vie associative (sport, bénévolat, associations de patients, etc.) <p>Compétences d'adaptation : utiliser les ressources d'aide, faire valoir ses droits d'adaptation :</p> <ul style="list-style-type: none"> – savoir où et quand consulter, qui appeler, rechercher l'information utile – s'informer et demander des aides auprès des services sociaux, de la médecine du travail selon l'âge et le degré de dépendance – s'informer et demander des aides techniques, amélioration de l'habitat, auxiliaires à domicile.

Le diagnostic éducatif constitue le point de départ de la démarche éducative et commence par un questionnement ouvert du patient visant à le connaître, à identifier ses ressources personnelles et sociales, ses réactions face à la maladie, sa motivation et les freins éventuels à la démarche éducative. De plus, il l'amène à réfléchir sur ses actes et sa perception de la situation, en l'aidant à prendre conscience de ce qu'il sait et de ce qu'il ne sait pas.

C'est un échange avec le patient : le diagnostic éducatif doit permettre au patient de parler de lui, de ses croyances, de ses convictions, de ses craintes et ses émotions. Il exprime ses attentes en matière d'accompagnement et d'éducation.

Lors de cette rencontre, le soignant interroge également le patient sur ses projets de vie afin de repérer un projet qui stimulera son adhésion au programme.

L'étape suivante est de définir avec le patient les objectifs éducatifs qui doivent être précis et réalistes. Il est important de donner la priorité aux objectifs ayant un impact immédiat sur la vie quotidienne et la santé du patient.

La définition de l'ensemble de ces objectifs débouche sur un contrat d'éducation individualisé et négocié. L'accord du patient portera non seulement sur les objectifs à atteindre, mais aussi sur le choix des moyens à mettre en œuvre et l'organisation de son programme personnalisé (quel type de consultations, fréquence, les dates et heures de rendez-vous, journées collectives).

Les objectifs visés sont validés par l'équipe interdisciplinaire d'éducation.

Une fois le diagnostic éducatif réalisé, le patient entre dans le processus d'éducation proprement dit. Cette prise en charge éducative peut être individuelle ou collective selon les souhaits et possibilités de l'équipe éducative.

Chaque consultation individuelle est construite autour d'un objectif pédagogique en lien direct avec la (ou les) compétence(s) à acquérir. Le déroulement de la séance tient compte de l'état moteur, thymique et cognitif (capacité d'attention et de concentration) du patient, de ses connaissances et de son expérience. Les techniques de communication centrées sur la personne telles que l'écoute active ou l'entretien motivationnel sont

privéligiées pour initier un changement chez le patient et soutenir sa motivation.

En fin de séance, à partir de l'analyse d'une situation (études de cas), le soignant évalue la capacité du patient à mettre en pratique les acquis dans la vie quotidienne et fait une synthèse de la séance avec la participation de l'apprenant, afin de faciliter l'appropriation du contenu de la séance par celui-ci.

Les sessions collectives peuvent être interdisciplinaires (IDE, kinésithérapeute, un ou plusieurs médecins et autres médicaux ou paramédicaux extérieurs à l'équipe d'ETP mais ayant une compétence spécifique avec le thème abordé). Elles regroupent dans l'idéal 6 à 12 personnes en moyenne, (selon les centres, les proches souhaitant y assister peuvent être autorisés). Il est important de sélectionner les patients au préalable de façon à ce que le groupe soit homogène, en particulier en termes de stade d'évolution de la maladie et de compétences visées. Les objectifs pédagogiques et le contrat d'éducation auront été définis lors d'une ou plusieurs consultations individuelles avec le soignant d'éducation (diagnostic éducatif). Les thèmes sont variables : physiopathologie de la maladie, activité physique, gestion du stress, améliorer la communication et la déglutition, connaître et gérer les troubles du sommeil, reconnaître les troubles moteurs et les troubles non moteurs, connaître et gérer son traitement anti-parkinsonien, nutrition, etc.

La séance de groupe débute par une présentation du programme, des intervenants et des participants. Elle se poursuit par une partie informative délivrée en général par un médecin spécialiste de la thématique ou un paramédical. Ensuite, 2 à 3 séances de 30 minutes se succèdent, faisant appel à des techniques pédagogiques comme le *brainstorming*, les photomontages, les études de cas concrets, utilisation d'un outil d'éducation spécifique, etc. Elles peuvent s'achever par une partie explicitation pour donner libre cours aux échanges entre participants, aidant le partage des expériences personnelles et l'expression du vécu de la maladie.

Il est nécessaire d'effectuer une autoévaluation du programme, ce qui permet de proposer des améliorations.

L'exemple toulousain : ETPARK

Le programme ETPARK a été conçu en l'absence de tout référentiel existant dans la maladie de Parkinson. Les publications se rapportant à l'ETP [8–13] ne détaillaient pas le contenu de l'ETP réalisée pour la plupart. La façon dont ETPARK a été conçu est détaillée dans Ory-Magne et al., 2014 [7].

Il est basé sur une prise en charge principalement individuelle du patient. Nous avons volontairement restreint l'offre d'ETP à des patients en général modérément invalidés sur le plan moteur et ne présentant pas de trouble cognitif significatif.

Le programme ETPARK comprend quatre étapes :

- le diagnostic éducatif réalisé par l'infirmière d'éducation qui amène à la rédaction du contrat d'éducation : programme des consultations, participation aux séances collectives, choix des méthodes éducatives, des outils pédagogiques ;
- les consultations individuelles d'éducation au CHU pour lesquelles certains supports ont été spécifiquement conçus (fiches explicatives du portfolio et fiches de synthèse des ateliers) ;
- les sessions collectives, des demi-journées à thème proposées mais non imposées aux patients qui bénéficient du programme d'éducation. Elles ont également lieu au CHU. L'animation est pluridisciplinaire. Les thèmes sont variables : gestion du stress, activité physique du patient débutant ou du patient ayant une maladie de Parkinson modérée, soutien social des plus de 60 ans, soutien social des moins de 60 ans, communication, gestion du sommeil, etc.
- des réunions d'équipe regroupant, l'infirmière, la kinésithérapeute, la psychologue et les médecins. Elles permettent de valider le diagnostic éducatif et le programme proposé à chaque nouveau patient intégrant ETPARK en fonction des objectifs thérapeutiques médicaux. Pour les séances collectives, le choix des thèmes, des participants et des intervenants sont déterminés au cours de ces réunions.

Les limites de l'ETP

Il existe plusieurs types de difficultés rencontrées dans l'éducation du patient parkinsonien liées à la spécificité de la maladie, au soignant, au fonctionnement institutionnel et enfin au patient.

L'ETP du patient parkinsonien est difficilement exportable en activité libérale (*voir* « Organisation pratique d'un programme d'ETP »). De plus, du fait d'un faible nombre de patients contrairement à d'autres pathologies chroniques comme le diabète par exemple, il est difficile d'intégrer les médecins généralistes, les neurologues non spécialisés, les infirmiers libéraux ou les pharmaciens à cette démarche car ils ne suivent individuellement qu'un faible nombre de patients parkinsoniens.

L'ETP du patient parkinsonien se prête tout à fait à une ETP individuelle afin de donner au patient la possibilité d'apprendre à son rythme, de tenir compte de ses spécificités (âge, situation familiale, niveau d'études, niveau de sévérité de la maladie) et de ne pas être confronté à des situations inquiétantes. Mais cette ETP individuelle est très consommatrice de temps alors que sa valorisation est très faible (forfait de 250 euros par patient et par an). Un regroupement en atelier collectif est également proposé.

Les patients doivent être autonomes en termes de déplacement (le transport n'est pas pris en charge par les différentes caisses de sécurité sociale). Aussi les patients dans l'impossibilité d'être motorisés de manière autonome seront difficilement pris en charge. Un programme Ville-Hôpital (EDUPARK proposé dans la région Nord-Pas-de-Calais) essaye de remédier à cette difficulté.

Enfin, capter l'attention du patient parkinsonien de façon soutenue est parfois difficile du fait de difficultés de concentration et/ ou d'une somnolence diurne. De plus, il faut tenir compte d'éventuelles difficultés à écrire, à s'exprimer ou à accomplir des tâches visuo-spatiales chez de nombreux parkinsoniens. Certains ont des difficultés d'organisation et oublient les rendez-vous. Les méthodes d'éducation doivent tenir compte de toutes ces particularités et reposer sur des outils et des supports spécifiques et accessibles à tous. Ces derniers doivent intégrer autant les modalités auditives que visuelles. Chaque séance, qu'elle soit

individuelle ou collective, doit comporter plusieurs phases courtes et de modalités différentes (cas pratiques, information, mise en situation, jeux de rôle, etc.) pour éviter la monotonie.

Annonce diagnostique

La révélation du diagnostic est un temps déterminant pour l'avenir du patient et de ses proches. Elle peut conditionner l'acceptation de la maladie et de la prise en charge. L'annonce de la maladie de Parkinson constitue, dans la plupart des cas, un évènement traumatique comme le soulignent les témoignages des patients recueillis dans le *Livre blanc des premiers états généraux des personnes touchées par la maladie de Parkinson* [6]. Ainsi, elle s'effectue souvent de façon brutale, sans explications, sans accompagnement ni soutien psychologique. Les recommandations issues du *Livre blanc* insistent sur la nécessité d'améliorer les conditions de l'annonce d'une maladie de Parkinson mais aussi de l'insérer dans un dispositif plus global d'accompagnement et de suivi au long court, comme cela se fait déjà dans le plan Cancer.

Le dispositif d'annonce reprend une mesure du plan Cancer (2003–2007) [14], il prévoit : (1) un temps médical comprenant l'annonce diagnostique et la proposition de traitement; (2) un temps d'accompagnement soignant permettant au malade ainsi qu'à ses proches de compléter les informations médicales reçues, de l'informer sur ses droits et sur les associations pouvant lui venir en aide; (3) un temps de soutien proposant un accompagnement social et l'accès facilité aux différents acteurs paramédicaux (psychologue, kinésithérapeute, orthophoniste, assistance sociale, etc.) et (4) un temps d'articulation avec la médecine de ville afin d'optimiser la bonne coordination entre le spécialiste et le médecin traitant.

L'annonce diagnostique doit être effectuée par un médecin impliqué dans le diagnostic et les projets thérapeutiques au cours d'une consultation spécifique, d'une durée supérieure à la consultation médicale habituelle. Actuellement, la relation médecin-malade fait appel au « modèle participatif », c'est-à-dire le médecin apporte des informations et dialogue avec le patient afin de

prendre les décisions conjointement. Certains proposent qu'il n'y ait pas plus de deux professionnels (le plus souvent médecin et psychologue clinicienne) avec le patient au moment de l'annonce afin de bien personnaliser cette consultation et de ne pas renforcer le sentiment souvent exprimé par le patient d'être réduit à un objet d'étude [15]. La présence de l'aidant et/ou du conjoint est recommandée.

L'information doit être claire, exprimée avec des termes compréhensifs, non agressive, neutre et progressive. Il faut expliquer l'examen clinique, nommer la maladie car cela permet au patient de mettre des mots sur les symptômes, sur une souffrance et de ne plus être dans le doute et l'incertitude. Il peut être utile de recourir à des dessins, des supports visuels afin d'expliquer les mécanismes sous-jacents à la maladie, le lieu d'action des médicaments, etc. Le médecin doit s'ajuster au patient, lui parle de lui, il reformule les questions pour s'assurer de leur sens et le rassure sur la qualité de la prise en charge. Il doit discuter de l'amélioration attendue et prévisible en fonction du cas personnel du patient. L'évolution de la maladie ainsi que le pronostic doivent être abordés et s'effectuer dans un contexte d'espoir. Il ne faut pas laisser de question sans réponse mais il est évident que les connaissances médicales sont limitées et le médecin peut dire qu'il ne sait pas ce qui constitue en soi une réponse. L'information doit évoluer au cours du temps et il n'est pas utile et judicieux de tout dire lors de la première consultation. Il est illusoire de penser que tout est compris et intégré lors de cette première consultation. Le temps de l'annonce est tellement chargé émotionnellement que le patient souvent n'entend plus ce qui est dit après l'annonce du diagnostic. Il est important pour cela de proposer un second entretien qui constitue le temps d'accompagnement soignant et de fixer ce rendez-vous dès la fin de la consultation d'annonce afin que le patient et ses proches ne se sentent pas livrés à eux-mêmes au décours de ce traumatisme que représente l'annonce.

Enfin, de façon générale, lors d'une consultation d'annonce, certaines attitudes et règles de comportement doivent être respectées. De même, de bonnes conditions matérielles sont également

Tableau 18.2. Attitudes et comportements qui doivent être évités lors de l'annonce d'un diagnostic difficile.

- Mentir, banaliser, esquiver, se dérober
- Ne pas regarder le patient
- Ne parler que de l'aspect scientifique de la maladie
- Utiliser un vocabulaire inadapté à l'âge du patient (très jeune ou très âgé) ou à ses niveaux de compréhension
- Comparer cette maladie à d'autres maladies pour tenter d'en diminuer l'impact
- Utiliser des mots trop connotés (« mongolisme », « dysmorphie »)
- Utiliser des termes trop techniques
- Ne pas laisser d'espace à la parole du patient et parler sans cesse
- Ne pas offrir un cadre humanisant : chambre d'hôpital en présence d'autres patients, dans un couloir entre deux portes
- Annoncer de façon impersonnelle : par téléphone, par mail
- Utiliser l'humour, l'ironie
- Exprimer un manque de disponibilité (regards sur la montre)
- Clore la consultation sans demander au patient s'il a des questions
- Ne pas parler au patient de la suite : traitement, hospitalisation, examens, prochaine consultation, etc.

D'après Romano H., 2010 [15].

importantes pour mener l'entretien de l'annonce dans un cadre le plus approprié (tableaux 18.2. et 18.3., d'après Romano, 2010 [15]).

Il est important de tracer dans le dossier du patient les informations qui lui ont été transmises et ses réactions initiales. En effet, lors de la seconde consultation d'accompagnement, l'équipe soignante pourra s'en servir et y faire référence.

La seconde consultation ou temps d'accompagnement soignant peut être réalisée par des paramédicaux tels qu'un infirmier/infirmière/psychologue, etc. Au début de cette consultation, il est important de s'assurer de ce qui a été compris

Tableau 18.3 Conditions matérielles importantes pour mener l'entretien de l'annonce dans le cadre le plus approprié possible.

- Bureau fermé, calme, confortable avec un siège pour chaque personne présente
- Bureau dédié à cette consultation où aucune personne non concernée n'est présente (ex. collègue travaillant sur un ordinateur dans un coin du bureau)
- Présence maximale de deux professionnels de santé
- Disponibilité suffisante des professionnels durant cette consultation : pas moins de 45 minutes
- Patient correctement installé (ne devant pas être dévêtu ou découvert, par exemple)
- Patient et médecin à même niveau de regard (s'asseoir à côté du lit du malade si ce dernier est couché sans pouvoir se redresser)

D'après Romano H., 2010 [15].

par le patient et ses proches et de les laisser poser des questions. Ce temps d'écoute, d'information et de soutien permet de reformuler ce qui a été dit pendant la consultation médicale, de compléter voire de réexpliquer les informations reçues. Dans un second temps, cette seconde consultation devra apprécier la connaissance du patient sur la maladie de Parkinson mais aussi ses représentations. Elle devra répondre aux questionnements et inquiétudes sur les médicaments, les effets indésirables, l'organisation de la prise en charge et les répercussions familiales, sociales et professionnelles qu'entraîne la maladie. Dans un troisième temps, cette consultation permettra d'orienter la prise en charge en identifiant les éventuels besoins psychologiques et sociaux et les situations personnelles à risque afin d'anticiper les difficultés. Ainsi on pourra proposer, si cela est jugé nécessaire, une prise en charge psychologique à type de groupes de paroles, de psychothérapie de soutien (écoute et réassurance), de relaxation, etc. L'éducation thérapeutique peut également être évoquée et proposée au patient lors du dispositif d'annonce. En effet, cela peut permettre de le rassurer en renforçant son autonomie vis-à-vis de sa maladie.

L'articulation entre le médecin traitant et le spécialiste de doit pas être négligée. En effet, grâce à une bonne communication, le médecin traitant pourra être à l'écoute, être disponible et soutenir son patient tout au long du dispositif d'annonce et par la suite du suivi post-annonce. Un document écrit permettant de retranscrire le contenu de la consultation médicale et paramédicale ainsi que la proposition de prise en charge doit circuler entre l'équipe du dispositif d'annonce et le médecin traitant.

La maladie de Parkinson véhicule une image très négative [6]. Son annonce revêt donc un caractère émotionnel violent pour le patient et son entourage. Diverses réactions psychologiques peuvent apparaître voire se succéder et parfois décontenancer le médecin et l'ensemble des soignants. Ainsi, si l'angoisse est le dénominateur commun de toutes les réactions après une telle annonce, d'autres mécanismes de défense peuvent se mettre en place [16]. Il peut exister une phase de sidération liée à l'état de choc à l'annonce de la maladie qui correspond à une

phase d'abattement, d'engourdissement, générant une impossibilité pour le patient d'entendre et de comprendre les informations. Des attitudes de déni, de révolte, avec refus de la réalité sont parfois observées. Le patient peut ne pas croire le médecin et va demander d'autres avis avec l'espoir que le diagnostic sera différent. Il peut également ressentir de la colère envers le médecin et l'équipe soignante. Le patient peut développer des attitudes de négociation, de marchandage avec des demandes parfois très compliquées et impossibles à accepter.

Le dispositif d'annonce constitue un temps essentiel qui permet d'accompagner le patient, de reconnaître les retentissements psychologiques de l'annonce de la maladie et donc de favoriser l'acceptation de la maladie de Parkinson.

Place des aidants

On appelle « aidants informels » des aidants non professionnels intervenant auprès d'un tiers en raison d'un problème de santé ou d'un handicap particulier [17]. Il peut s'agir d'un membre de la famille (conjoint, enfant) le plus souvent, ou d'un voisin, ami ou bénévole.

Les aidants informels ont un rôle à jouer aux différentes étapes de la maladie de Parkinson. Dès l'annonce diagnostique, ils doivent accompagner leur proche, tout en respectant sa capacité de décision. Puis, à un stade plus évolué de la maladie, ils contribuent à son soutien moral, ils préservent son autonomie tout en lui prodiguant des soins [6].

L'engagement de ces aidants peut conduire à une dégradation de leur propre santé, de leur qualité de vie et de leur statut socio-économique

[18]. Comme le soulignent les premiers états généraux des personnes touchées par la maladie de Parkinson, « la personne aidante, tout comme son proche malade, a elle aussi besoin d'accompagnement, notamment lorsque la maladie prend de plus en plus de place dans la gestion de la vie au quotidien ». En effet, l'aidant peut être amenée à distribuer les prises médicamenteuses, gérer une perfusion sous-cutanée continue d'apomorphine, accompagner son proche malade lors de ses déplacements, repérer et gérer les troubles du comportement ou cognitifs. Il ressort des états généraux l'urgence de voir la fonction d'aidant familial reconnue par les professionnels de santé et les pouvoirs publics comme l'un des pivots fondamentaux de la prise en charge d'une personne malade de Parkinson en perte d'autonomie. Il faut donc créer un partenariat thérapeutique entre soignants et les aidants et mieux accompagner les aidants et développer leurs capacités. Une étude réalisée en 2007 chez 14 conjoints avait montré que la maladie était source d'angoisse, qu'elle était très éprouvante au quotidien (du fait des blocages, des chutes et des troubles de l'élocution), qu'elle entraînait des modifications des rapports au sein du couple (« je suis l'infirmière et non l'épouse ») et un appauvrissement du réseau social et familial [19]. Ainsi, la proposition d'un programme d'éducation thérapeutique et/ou de soutien destiné aux conjoints pourrait être bénéfique : « cela permettrait de savoir que l'on n'est pas seul dans cette situation », « on n'est pas préparé, cela ferait moins peur ».

Références

- [1] OMS – Europe. Therapeutic Patient Education – Continuing. Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease; 1998 rapport, 1996, traduit en français.
- [2] Haute Autorité de santé-INPES. Guide méthodologique : structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques; juin 2007.
- [3] Chaudhuri KR, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease : Time for a comprehensive assessment. *Curr Neurol Neurosci Res* 2005 ; 5 : 275–83.
- [4] Schrag A, Jahananshani M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 ; 69 : 308–12.
- [5] Rajendran PR, Thompson RE, Reich SG. The use of alternative therapies by patients with Parkinson's disease. *Neurology* sept 2001 ; 57(5) : 790–4.
- [6] Livre blanc. Premiers états généraux des personnes touchées par la maladie de Parkinson; 2010.
- [7] Ory-Magne F, Arcari C, Canivet C, Sarrail M, Fabre MH, Mohara C, et al. A therapeutic educational program in Parkinson's disease : ETPARK. *Rev neurol (Paris)* 2014 ; 170 : 128–33.
- [8] Simons G, Thompson SB, Smith Pasqualini MC. Members of the EduPark consortium. «An innovative education programme for people with Parkinson's disease and their carers. *Parkinsonism Relat Disord* 2006 ; 12(8) : 478–85.
- [9] Shimbo T, Goto M, Morimoto T, Hira K, Takemura M, Matsui K, et al. Association between patient education and health-related quality of life in patients with Parkinson's disease. *Qual Life Res* 2004 ; 13 : 81–9.
- [10] Montgomery Jr EB, Lieberman A, Singh G, Fries JF. Patient education and health promotion can be effective in Parkinson's disease : A randomized controlled trial, PROPATh Advisory Board. *Am J Med* 1994 ; 97 : 429–35.
- [11] Mercer BS. A randomized study of the efficacy of the PROPATh Program for patients with Parkinson disease. *Arch Neurol* 1996 ; 53 : 881–4.
- [12] Macht M, Gerlich C, Ellgring H, Schradi M, Rusiñol AB, Crespo M, et al. Patient education in Parkinson's disease : Formative evaluation of a standardized programme in seven European countries. *Patient Educ Couns* 2007 ; 65 : 245–52.
- [13] Grosset KA, Grosset DG. Effect of educational intervention on medication timing in Parkinson's disease : A randomized controlled trial. *BMC Neurol* 2007 ; 167 : 20.
- [14] Recommandations nationales pour la mise en œuvre du dispositif d'annonce du cancer dans les établissements de santé, Mesure 40 du plan cancer; novembre 2005.
- [15] Romano H. The announcement of a serious diagnosis. *Rev Med Interne* 2010 ; 31 : 626–30.
- [16] Misery L, Chastaing M. Patient's information and announcement of a serious disease. *Rev Med Interne* 2005 ; 26 : 960–5.
- [17] INSEE. HSM-HSA. www.drees.sante.gouv.fr; 2008.
- [18] O'Reilly F, Finnan F, Allwright S, Smith GD, Ben-Shlomo Y. The effects of caring for a spouse with Parkinson's disease on social, psychological and physical well-being. *Br J Gen Pract* 1996 ; 46 : 507–12.
- [19] Dressen C, Brandel JP, Schneider A, Magar Y, Renon D, Ziegler M. Impact de la maladie de Parkinson sur la qualité de vie des conjoints de patients. Une étude qualitative. *Rev neurol* 2007 ; 163 : 801–7.

Index

A

Agonistes dopaminergiques, 144
Aidants, 218
Akathisie, 63
Akinésie, 56, 58, 60
– nocturne, 157
Amaigrissement, 57, 75
Amantadine, 150
Annonce diagnostique, 216
Anxiété, 98, 101
Apathie, 102
Apomorphine, 147
Aspects socio-économiques, 3
Atrophie multisystématisée (AMS), 135, 141
Attaques de sommeil, 79

B

Biomédicaments, 177, 185
Biothérapies, 177
Bulbe olfactif, 16

C

Café, 5
Camptocormie, 66
Capacités attentionnelles, 90
Cellules
– fœtales mésencéphaliques, 178
– souches, 180
Chaîne respiratoire, 16, 17
– mitochondriale, 5
Chutes, 67, 201
Circuit
– régulateur, 49
– transstriatal, 48
– transsubthalamique, 48
Clinique
– évolution, 58
Clozapine, 151
Compétences, 213
Complications
– motrices, 59
Comportements
– anormaux en sommeil paradoxal, 95
– nocturnes anormaux, 77

Confusions, 110
Constipation, 70
Corps de Lewy, 15
– démence, 93
Cortex
– préfrontal, 86, 88
Coût de la maladie, 3

D

DATscan, 29, 138
Début de dose, 156
Déclaration, 10
Déformations articulaires, 75
Dégénérescence cortico-basale
(DCB), 135, 136
Démence
– à corps de Lewy, 93
– parkinsonienne, 93
Dépression
– évaluation, 99
– facteurs associés, 99
– physiopathologie, 100
– prévalence, 99
– sémiologie, 98
– traitements, 100
Diagnostic
– différentiel, 134, 141
– éducatif, 214
DJ-1, 27
Dose
– début de, 156
– fin de, 156
– milieu de, 156
Douleurs, 81, 203
– d'épaule, 57
– liées directement aux déformations
articulaires, 75
– musculo-squelettiques, 75
– neuropathiques centrales, 76
– rachidiennes, 57
Duodopa®, 159
Dysarthrie, 57, 67
Dysautonomie, 69, 80

- Dyskinésies, 59, 61
 - de début et de fin de dose, 156
 - de milieu de dose, 156
 - évaluation, 120
 - physiopathologie, 63
- Dystème ubiquitine-protéasome, 18
- Dystonies, 62
 - du petit matin, 156

E

- Échelle
 - Abnormal Involuntary Movement Scale, 121
 - de Goetz, 121
 - de Hoehn et Yahr, 119
 - de la qualité de vie
 - PDQ39, 114
 - PDQ8, 114
 - SF36, 114
 - de Mattis, 89
 - de Schwab et England, 119
 - dite GRBAS I, 207
 - Rush Dyskinesia Rating Scale, 121
 - UPDRS, 115
 - nouvelle, 119
 - UPDRS II, 116
 - UPDRS III, 116
 - UPDRS IV, 118
 - UPDRS V, 119
 - UPDRS VI, 119
 - UPRDS I, 115
- Échelles et questionnaires
 - d'évaluation, 113
- Échographie de la substance noire, 137
- Éducation thérapeutique, 211
- Effets on-off, 157
- Enrayage
 - cinétique, 61, 65, 161
- Entacapone, 149
- Environnement, 7
- Épidémiologie, 1
- Équivalences de doses, 147
- Étapes évolutives, 58
- État cognitif
 - efficacité cognitive globale, 89
 - évaluation, 89
- ETP, 211, 213
- Évaluation de la qualité de vie, 113

F

- Facteurs
 - de risque, 4
 - de susceptibilité, 30

- environnementaux, 4
- génétiques, 22
- neurotrophiques, 185
- Fatigue, 79
- Festination, 64
- Fin de dose, 156
- Fluctuations, 59
 - cognitivo-psychiques, 80
 - évaluation, 120
 - imprévisibles, 60
 - motrices, 58, 60
 - non motrices, 61, 80
- Fonctions
 - exécutives, 86, 91
 - visuo-spatiales, 91
- Formes
 - autosomiques dominantes, 23
 - autosomiques récessives, 26
 - cliniques
 - âge de début, 59
 - évolution, 59
 - symptomatologie, 59
 - familiales, 21
- Freezing*, 64

G

- Ganglions de la base, 46
 - connexions, 47
 - organisation fonctionnelle, 50
- Gastroparésie, 70
- GDNF, 185
- Gène
 - de l' α -synucléine, 24
- Génétique, 21
- GIGYF2, 28
- Globus pallidus
 - externe, 45
 - interne, 45
- Goetz (échelle de), 121
- Grossesse, 154

H

- Hallucinations, 80, 95, 105
 - auditives, 106
 - évaluation, 106
 - évolution, 107
 - facteurs associés, 107
 - prévalence, 107
 - sémiologie, 106
 - traitement, 109
 - visuelles, 106
- Herbicides, 9
- Hoehn et Yahr (échelle de), 119
- Hypersexualité, 74, 103

Hypersialorrhée, 70
 Hypotension orthostatique
 – traitement, 71

I

I-COMT, 149
 Imagerie
 – fonctionnelle, 138
 – morphologique, 133
 Immunothérapie, 186
 Incidence, 2
 Inhibiteurs
 – de l'acétylcholinestérase, 95
 – de la MAO B, 147
 Innervation dopaminergique, 51
 Insecticides, 4, 9
 Insomnie, 77
 Instabilité posturale, 57, 59, 66
 Institutionnalisation, 3

J

Jumeaux, 22

L

L-dopa, 143
 Lésions
 – corticales, 15
 – dopaminergiques, 13
 – extra-mésencéphaliques, 14
 – mésencéphaliques, 13
 – non dopaminergiques, 14
 Lévodopa, 144
 – Duodopa®, 159
 Lewy (corps de). *Voir* Corps de Lewy
 Lisuride, 145
 Livre blanc, 216
 Locus coeruleus, 15, 78
 LRRK2, 24
 LSVT BIG®, 192
 LSVT LOUD®, 192

M

Maladie professionnelle, 7
 Manganèse, 10
 Mattis
 – échelle de, 89
 MDS-UPDRS, 119
 Mémoire
 – de travail, 85, 90
 – épisodique, 85, 91
 – immédiate, 90
 Métaux lourds, 5
 MIBG myocardique, 139
 Micrographie, 56

Milieu de dose, 156
 Mono-amine oxydase B, 5
 Mortalité, 3
 Mouvements
 – automatiques, 56
 – balliques, 62
 – choréiques, 63
 – involontaires, 62
 – – de début et de fin de dose, 62
 – – de milieu de dose, 63
 MPTP, 4, 16, 17
 Myoclonies, 63

N

Neurodégénérescence, 16
 Neurones
 – cholinergiques, 47, 51
 – dopaminergiques, 14, 52
 – du noyau sous-thalamique, 47
 – épineux, 46
 – GABAergiques, 47, 48, 51
 – nigraux, 47
 – pallidaux, 47
 Neuroprotection, 5, 183
 Neurotoxique, 4
 Noyau
 – basalis de Meynert, 15
 – dorsal du nerf vague, 16
 – pédonculo-pontin, 15, 45
 – sous-thalamique, 45, 47
 – subcoeruleus, 15
 – subthalamique (NST), 163, 165
 – Vim du thalamus, 163, 167, 170, 171

O

Organochlorés, 9

P

Pallidotomie, 172
 Paralyse supranucléaire progressive (PSP), 135, 136
 Parkine, 18, 26
 Pergolide, 145
 Périodes
 – off, 62
 – on/off, 60
 Personnalité parkinsonienne, 98
 Perte neuronale, 14
 Pesticides, 4, 5, 7
 Pink1, 26
 Piribédil, 147
 Planification, 53
 Pompe à apomorphine, 157, 158
 Pramipexole, 146
 Prévalence, 1

Programmation, 53
 Programme éducatif, 213
 Protéasome, 18

Q

Questionnaires d'évaluation, 113

R

Ralentissement
 – cognitif, 83
 Rasagiline, 148
 Récepteurs
 – de type D₁, 50
 – de type D₂, 50
 Rééducation, 209
 – à la période initiale, 189
 – des principaux symptômes, 190
 – des troubles axiaux, 194

Ressources

– attentionnelles, 84

Rigidité, 56, 58

Risque, 2

– relatif, 3, 21

Ropinirole, 146

Roténone, 17

Rotigotine, 147

Rythmes

– désynchronisation, 52

– neuronaux, 52

– synchronisation, 53

S

Schwab et England (échelle de), 119

Sélégiline, 148

Sommeil. *Voir* Troubles du sommeil

– attaques de, 79

– paradoxal, 15

Somnolence, 79

Spheramine®, 180

Steele-Richardson-Olszewski (maladie de), 135

Stimulation cérébrale profonde, 163, 166

– noyau subthalamique, 173

– pallidum, 172

Stratégie thérapeutique

– à la phase initiale, 151

– anesthésie, 154

– formes particulières, 153

– phase évoluée, 155

– signes parkinsoniens tardifs doparésistants, 161

Stress oxydatif, 16

Striatum, 45, 47

– dorsal, 46

– ventral, 46

Substance noire, 16

Substantia nigra pars compacta, 14

Subthalamotomie, 173

Survie, 3

SWEDDS, 138

Symptômes

– inauguraux, 55

– tardifs, 64

Syndrome

– akinétohypertonique, 56

– algique, 57

– d'apnées obstructives du sommeil, 79

– de dérégulation dopaminergique, 103

– dépressif, 57

– des jambes sans repos, 78

– dysexécutif, 86, 91

Synucléine, 17, 18

Système

– cholinergique, 15

– dopaminergique, 13

– noradrénergique, 15

– sérotoninergique, 15

– ubiquitine-protéasome, 19

T

Tabac, 5

TEP-scan, 14

Thalamotomie, 171

Thérapie génique, 180

Tolcapone, 149

Toxine botulique, 210

Toxique, 8

Traceurs, 138

Transplantation cellulaire, 178

Tremblement

– cervical, 56

– de repos, 55

– postural, 56

Troubles

– autres

– neurovégétatifs, 74

– cognitifs, 87

– légers, 92

– traitement, 95

– comportementaux, 97

– de l'odorat, 58

– de la déglutition, 67, 71, 209

– de la marche, 56, 64, 198

– de la parole, 67, 205, 206

– de la posture, 66

– de la sudation, 74

– de la thermorégulation, 74

- de la vigilance, 77
- du comportement
 - en sommeil paradoxal, 78
- du comportement, nocturnes, 58
- du contrôle des impulsions, 102
- du sommeil
 - insomnie, 77
- gastro-intestinaux, 70
- posturaux, 196
- psychiques
 - après chirurgie fonctionnelle, 104
 - traitements, 97
- pupillaires, 75
- respiratoires, 74

- sensitifs, 75
- sexuels, 73
 - hypersexualité, 74
- vasomoteurs, 74
- vésico-sphinctériens, 72
- visuo-spatiaux, 84

U

- Ubiquitine, 18
- UCHL1, 28
- UCH-LI, 18

V

- Vecteurs viraux, 185