

UE 2.7 Processus Dégénératifs

La maladie de Parkinson



Pr S. Thobois

Hopital Neurologique Pierre Wertheimer,

CNRS ISC, Lyon

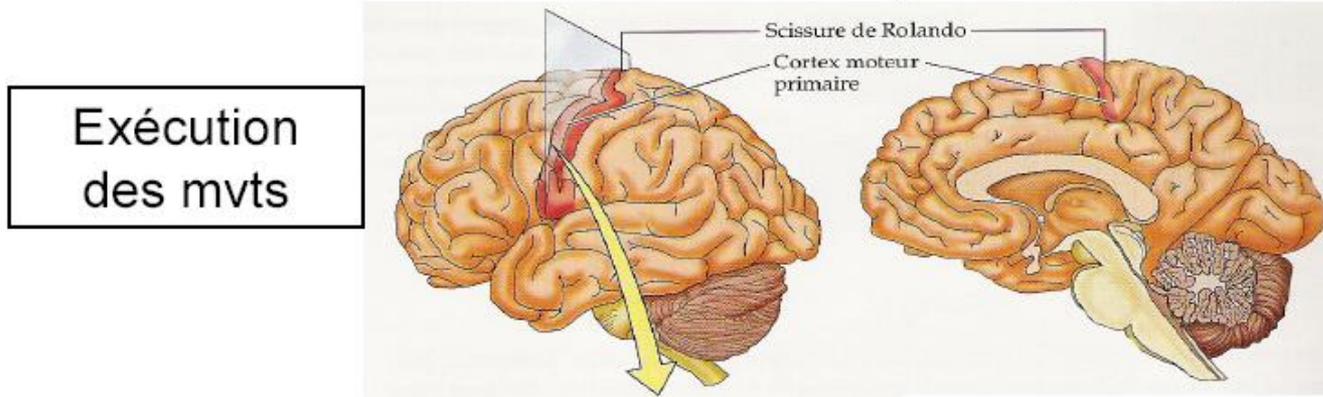


Séquence 1

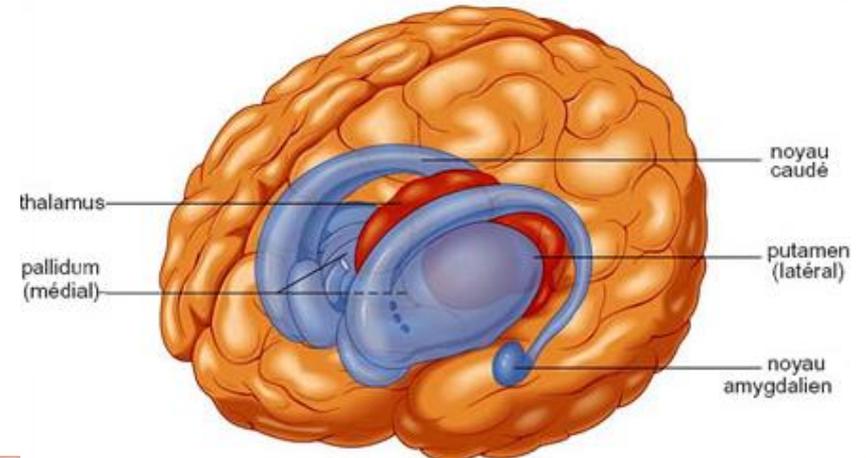
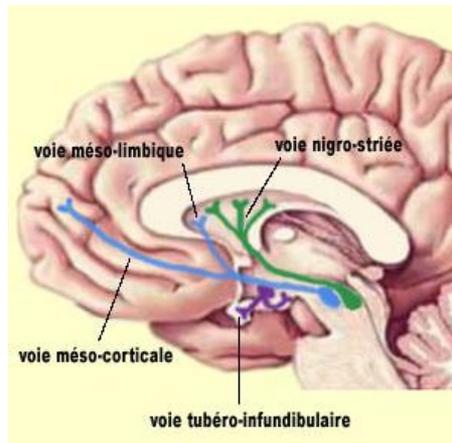
Physiologie, Pathophysiologie, Étiologie, Épidémiologie, Diagnostic

Le mouvement est déclenché par l'activation de la voie pyramidale issue du cortex moteur

- Le Cortex Moteur Primaire (aire 4, aire pyramidale)

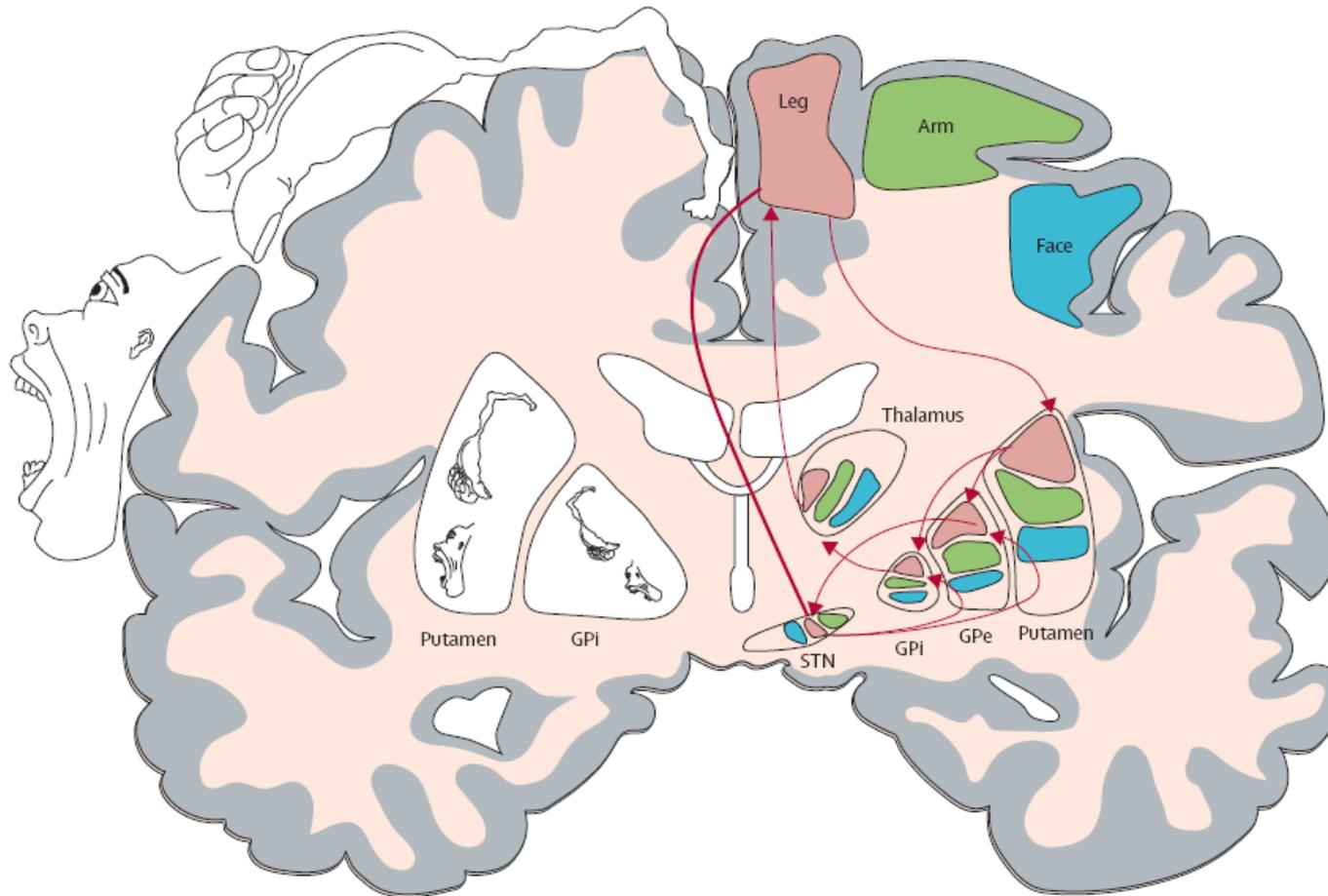


Le fonctionnement du cortex est modulé par des interactions avec les ganglions de la base et les voies dopaminergiques



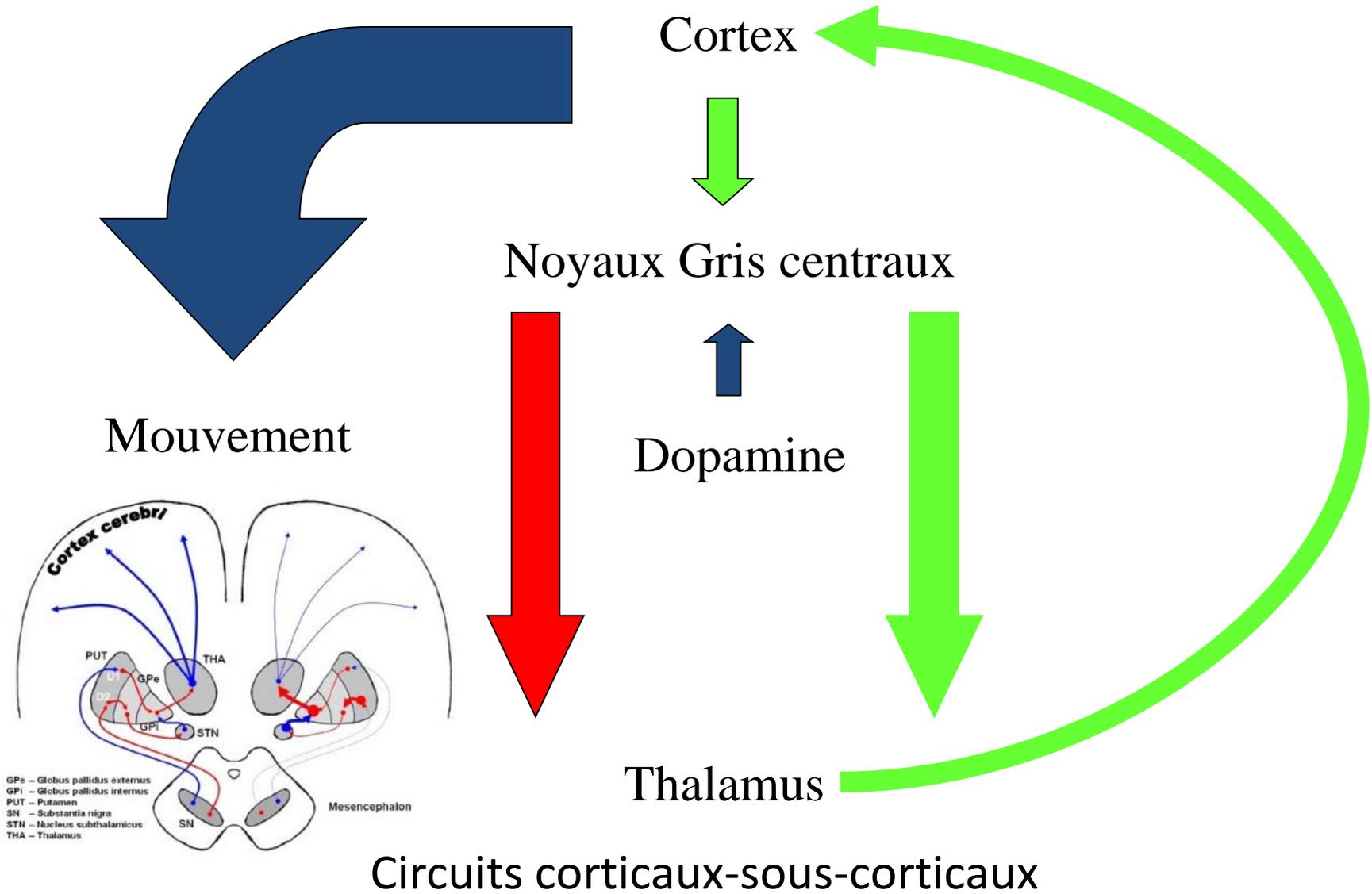
Les circuits connectant le cortex et les ganglions de la base

Un rôle de filtre et d'intégrateur des informations



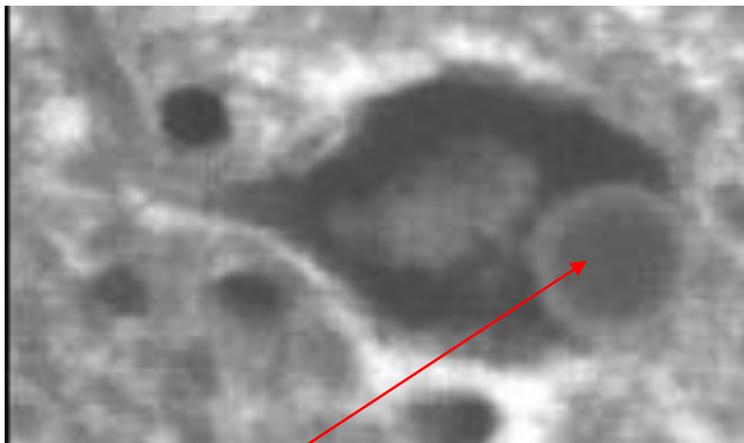
Rodriguez-Oroz et al, 2009

Un système complexe de régulation du mouvement



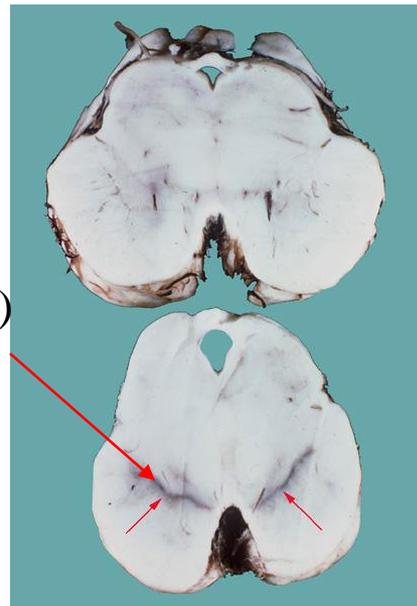
La maladie de PARKINSON est liée à la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire

Dégénérescence dopaminergique

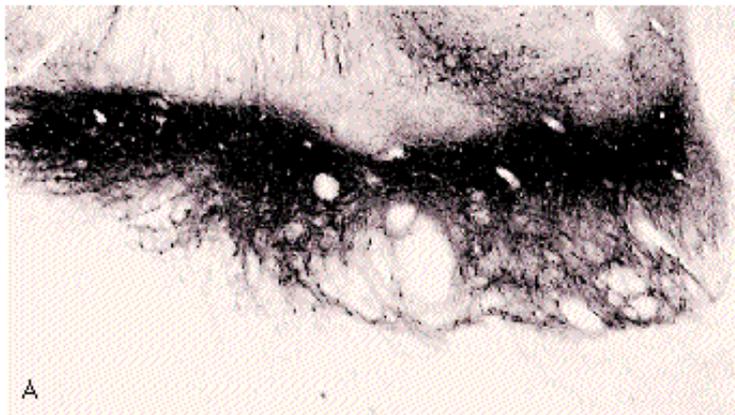


Corps de Lewy dans la SN

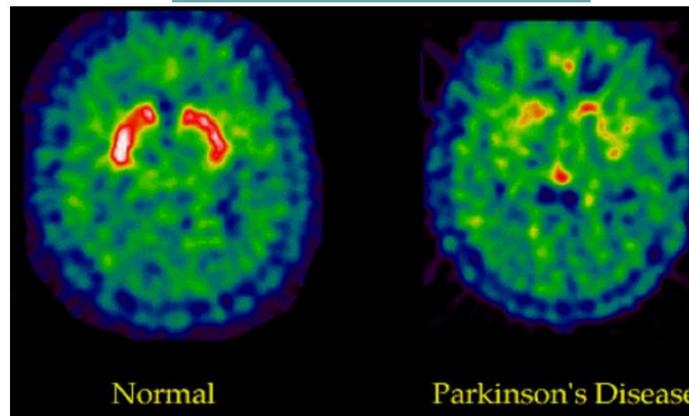
Parkinson
Substance noire (SN)



Sujet sain



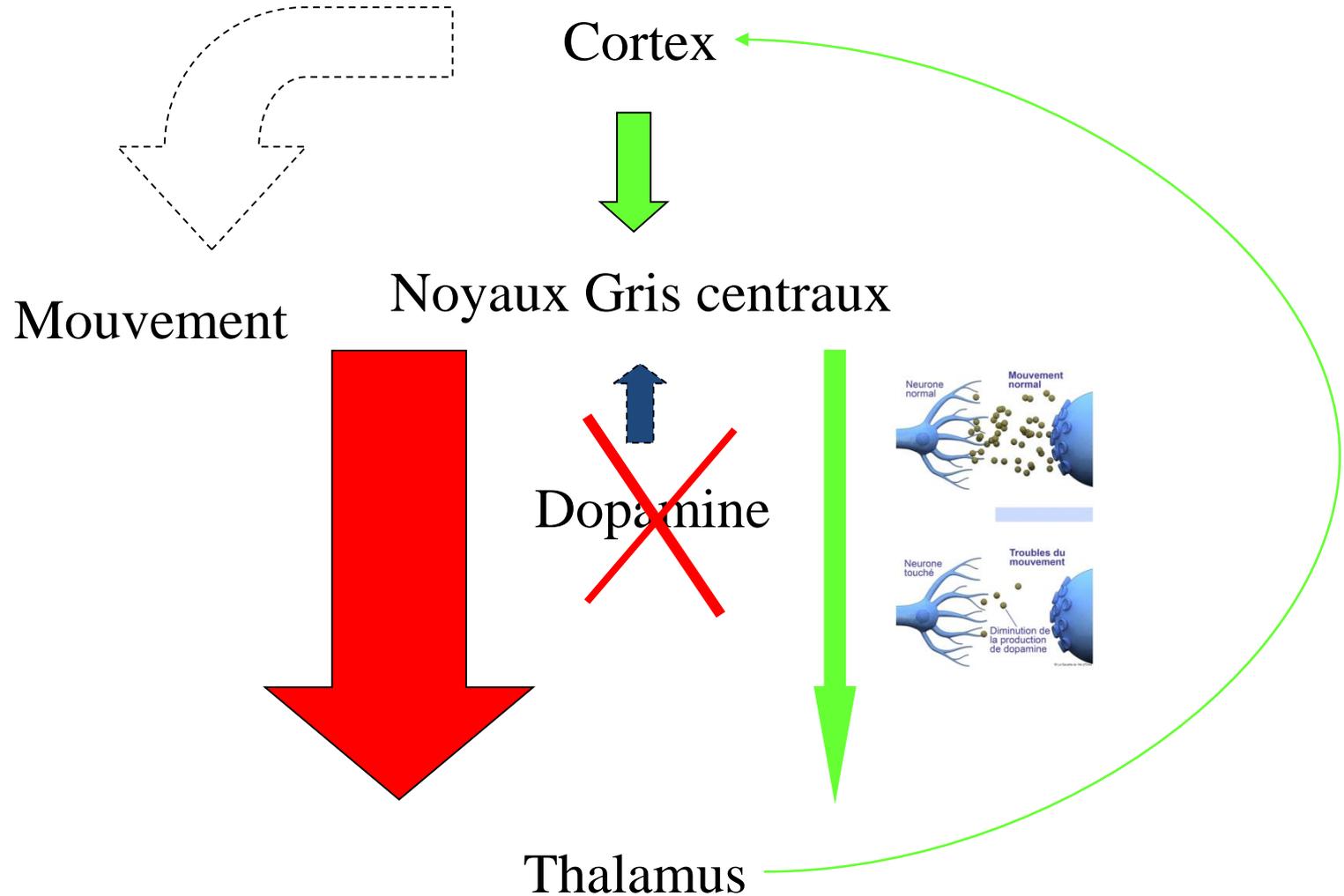
Sujet Normal



Normal

Parkinson's Disease

❶ Dans la maladie de Parkinson la dégénérescence dopaminergique perturbe le fonctionnement des circuits corticaux sous-corticaux et donc l'exécution du mouvement

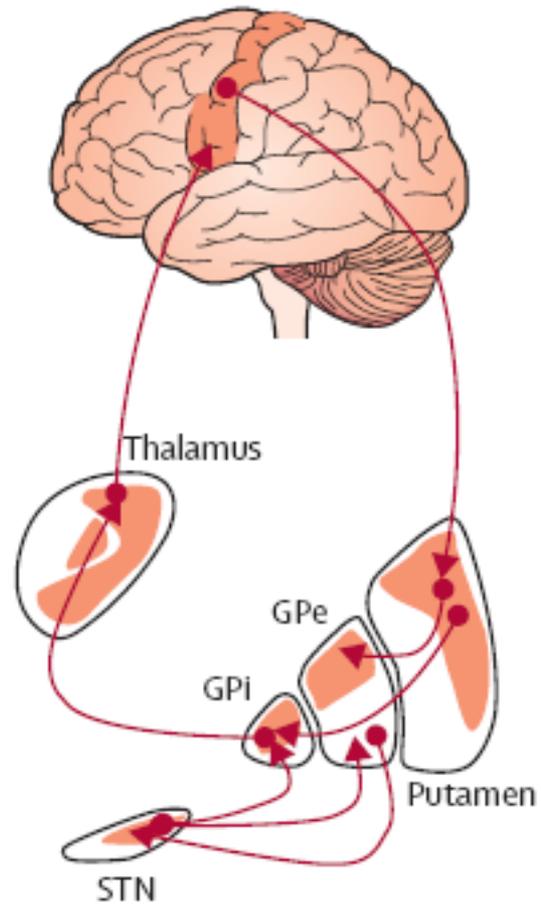




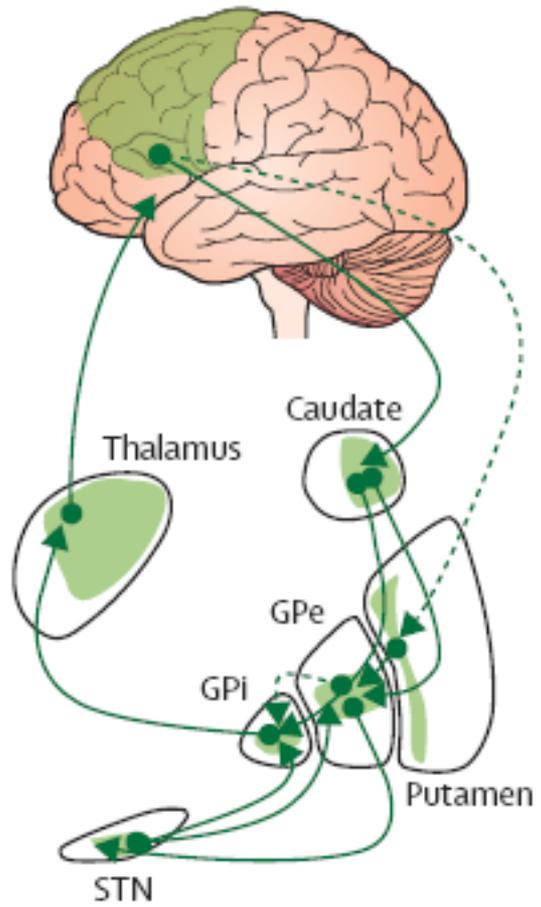
Des circuits cortico-sous-corticaux pas uniquement moteurs

=> diversité des signes de la maladie de Parkinson

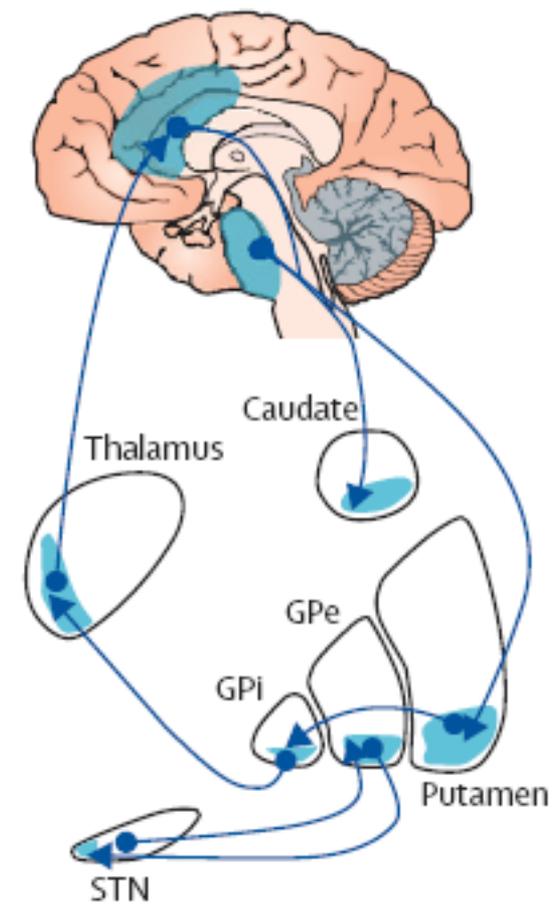
Motricité



Cognition

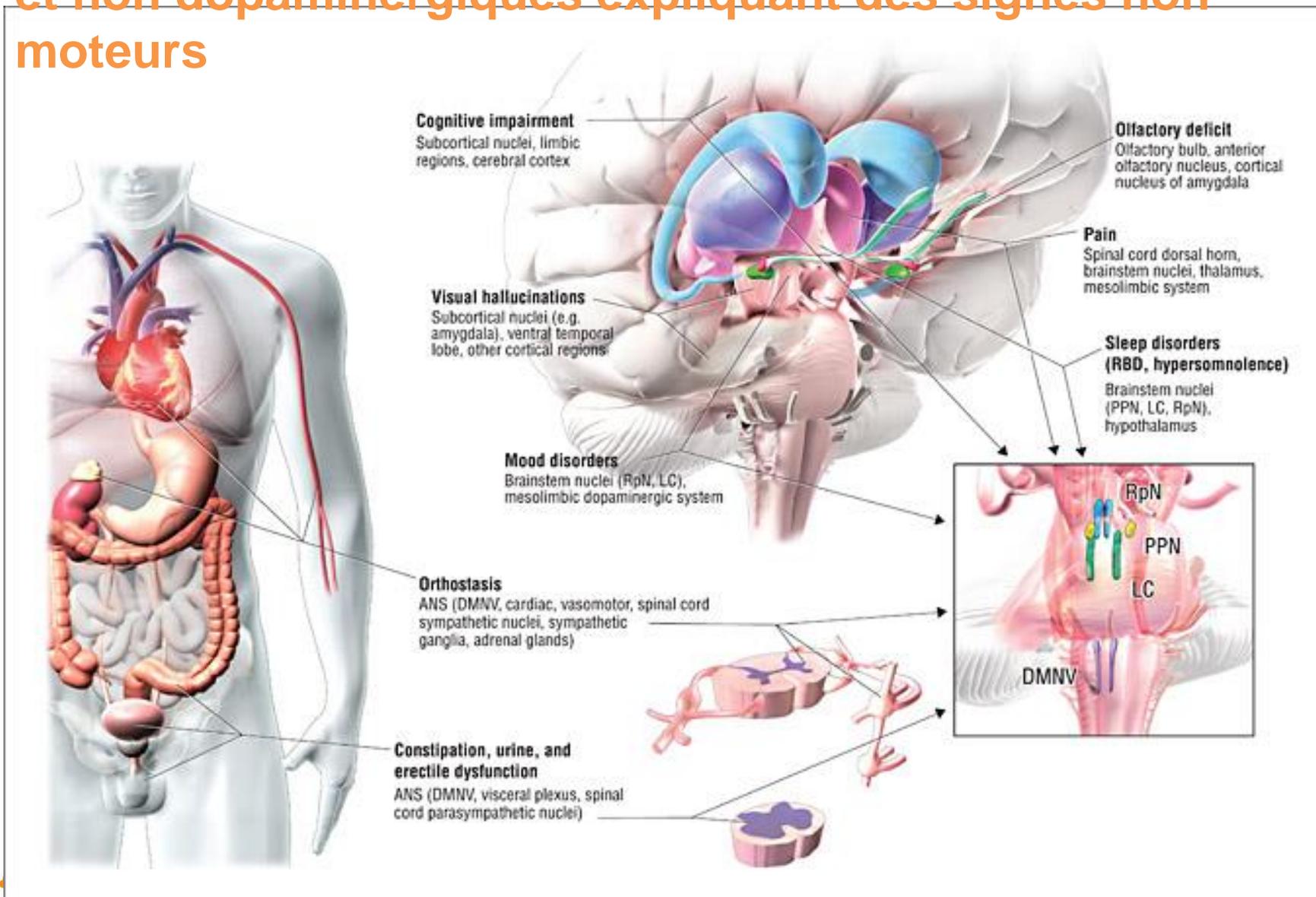


Émotion



Rodriguez-Oroz et al, 2009

Mais aussi des lésions en dehors de la substance noire et non dopaminergiques expliquant des signes non moteurs



Épidémiologie

- 2e cause de handicap moteur du sujet âgé
- 150 000 cas en France
- H > F
- Ubiquitaire
- Pic d'âge : 60 ans
- Augmentation prévisible de l'incidence dans le futur

Étiologie de la maladie de Parkinson

1) facteurs génétiques

15 % d'antécédents familiaux

Table 1

Suspected genes/loci for familial PD.

| Gene/locus | Location | Inheritance | Onset | Clinical features | Neuropathology |
|------------------------------|-------------|-------------|----------------|---|---|
| PARK1 (α -synuclein) | 4q21-23 | AD | Middle-late | Idiopathic PD with lower incidence of tremor and more rapid progression | Nigral degeneration with Lewy bodies and tau neuritic and perikaryal inclusion bodies |
| PARK2 (Parkin) | 6q25 | AR | Early-juvenile | Frequent dystonia, levodopa-dyskinesia, slow progression | Nigral degeneration without Lewy bodies |
| PARK3 | 2p13 | AD | Late | Idiopathic PD, dementia | Nigral degeneration with Lewy bodies, neurofibrillary tangles and neuritic plaques |
| PARK4 | 4p14-16.3 | AD | Late | Postural tremor, autonomic dysfunction, dementia, weight loss | Nigral degeneration with Lewy bodies, conspicuous vacuoles |
| PARK5 (UCH-L1) | 4p14 | AD | Late | Idiopathic PD | Unknown |
| PARK6 | 1p35-36 | AR | Early | Slow progression, early levodopa-dyskinesias, dystonia, | Unknown |
| PARK7 (DJ-1) | 1p36 | AR | Early | Focal dystonia, slow progression, psychiatric symptoms | Unknown |
| PARK8 | 12p11.2-q13 | AD | Late | Idiopathic PD | Nigral degeneration without Lewy bodies |
| PARK9 | 1p36 | AR | Juvenile | Spasticity, dementia, supranuclear ophthalmoparesis | Unknown |
| PARK10 | 1p32 | | Late | Idiopathic PD | Unknown |
| NR4A2 | 2q22-23 | AD | Late | Idiopathic PD | Unknown |

AD, autosomal-dominant; AR, autosomal-recessive.

Étiologie de la maladie de Parkinson

2) Facteurs environnementaux

Suggéré par la découverte dans les années 70 d'un toxique le MPTP induisant les signes de la maladie.

Nombreuses études épidémiologiques

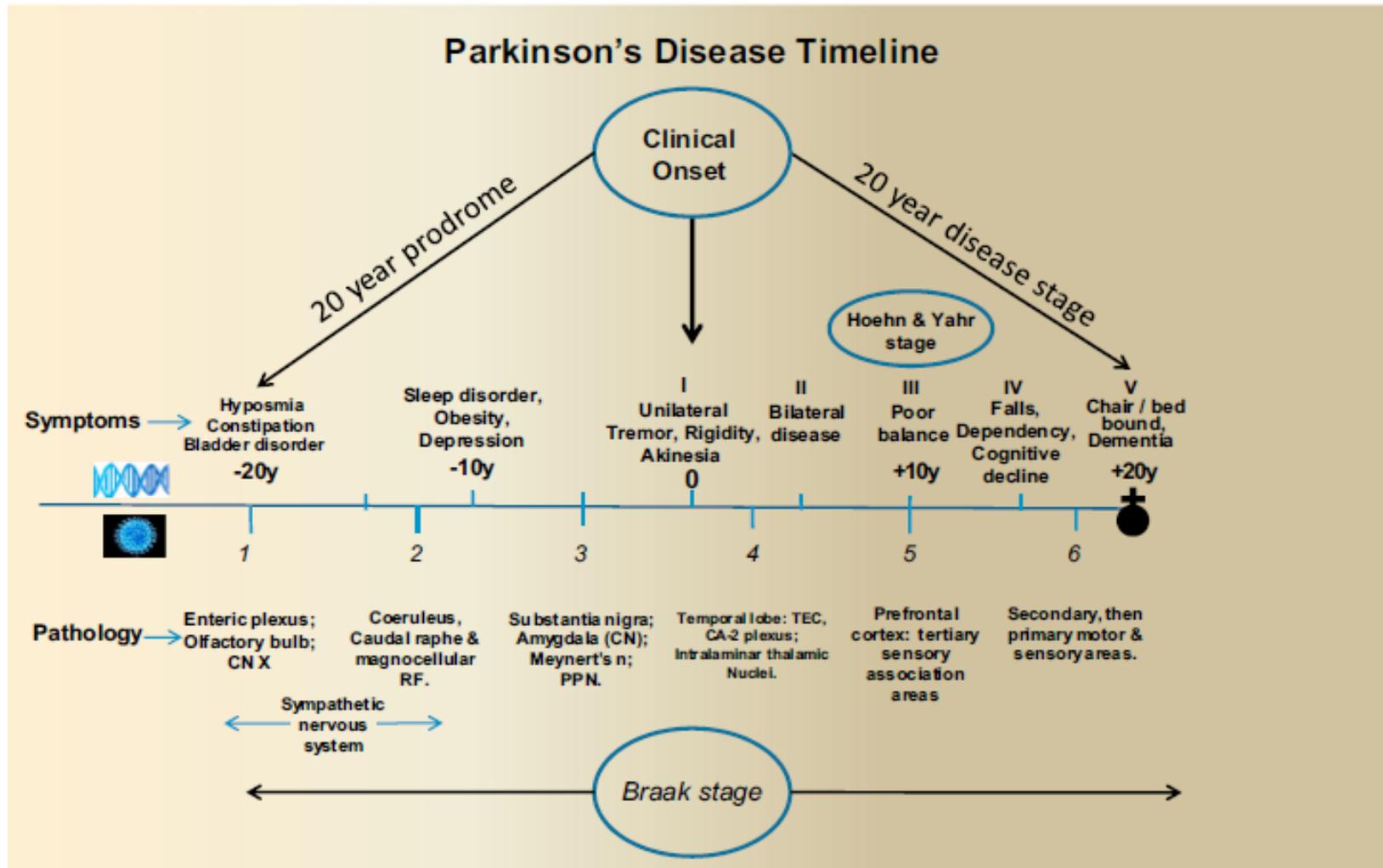
- ✓ Aucun facteur alimentaire retrouvé
- ✓ Rôle "protecteur" du tabac et café
- ✓ Rôle des pesticides et insecticides
- ✓ Une étude récente => microparticules de l'air ???

.... Mais dans la grande majorité des cas : pas d'étiologie retrouvée

Symptomatologie

- **Triade** : bradykinésie, tremblement de repos, hypertonie ou rigidité.
- Asymétriques ++
- Les signes moteurs sont le mode de révélation habituel de la maladie
- Parfois, présentation non motrice trompeuse
- Les signes moteurs peuvent être précédés par des signes pré-moteurs bien des années avant

Manifestations non motrices peuvent accompagner mais aussi précéder les signes moteurs



Lang, 2011

Tremblement

- Au repos, disparaît lors du mouvement
- Parfois persistant dans le maintien de l'attitude
- Lent (4-6 Hz)
- Distal
- Peu ample en général (émiettement de pain...)...mais parfois majeur
- Parfois absent
- Augmenté par le stress (calcul mental)
- Asymétrique comme l'ensemble de la symptomatologie parkinsonienne
- Peut toucher le menton mais pas le chef

Rigidité

- Hypertonie crantée => roue dentée
- Hypertonie ne dépendant pas du degré de déplacement de l'articulation
- Parfois discrète et renforcée par une manœuvre de facilitation (Jules Froment)
- Asymétrique

Akinésie / Bradykinésie

- Lenteur gestuelle
- Souvent révélatrice (absence de ballant des bras, lenteur pour la toilette, rasage, difficultés à boutonner...)
- Micrographie
- Amimie
- Dysarthrie
- Marche à petits pas, demi-tour décomposé, anteflexion

Qui m'a dit... j'ai dit... j'ai dit...

Autres modes de révélation moteurs et non moteurs

- Parfois trompeurs et source d'errance diagnostique
- Dystonie focale (pied...)
- Douleurs articulaires
- Dépression (50 % des patients), anxiété, apathie
- Fatigue
- Agitation en sommeil paradoxal (“vivent leurs rêves”)
- Hypersudation, constipation, troubles sphinctériens
- Hyposmie
- Gène visuelle
- Dermite séborrhéique

Ces signes peuvent précéder de plus de 10 ans les signes moteurs



Séquence 2

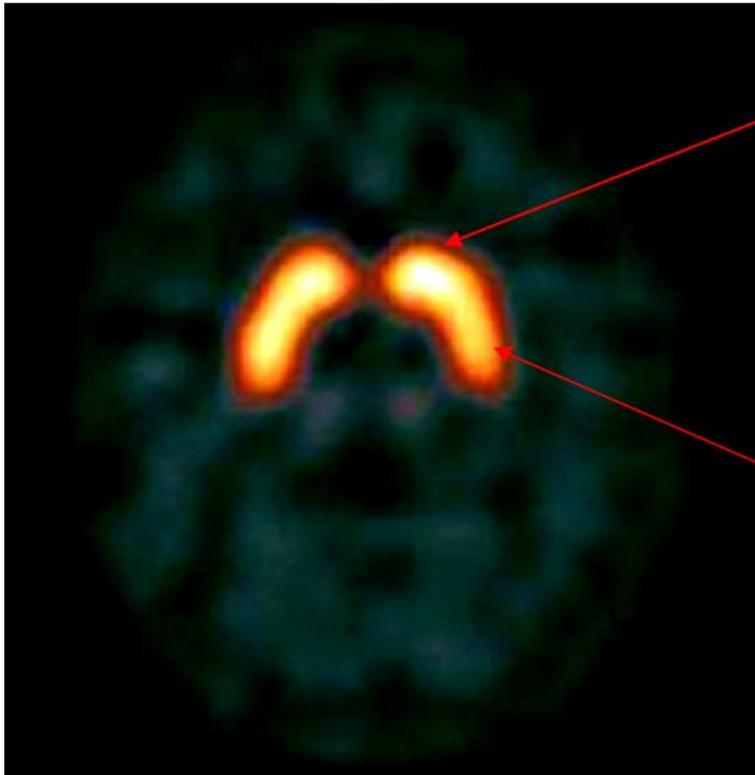
Examens complémentaires, Diagnostics différentiels, Évolution, Complications, Traitements

Comment confirmer le diagnostic

- **Aucun examen complémentaire de routine**
- Chez le sujet jeune, demander un bilan cuprique / IRM pour ne pas méconnaître une maladie de Wilson
- L'imagerie cérébrale morphologique est normale
- En cas de nécessité ou dans le cadre de recherche, possibilité de mettre en évidence la dégénérescence dopaminergique par imagerie fonctionnelle (TEP ou SPECT)
- Cliniquement la bonne réponse aux traitements dopaminergiques confirme le diagnostic



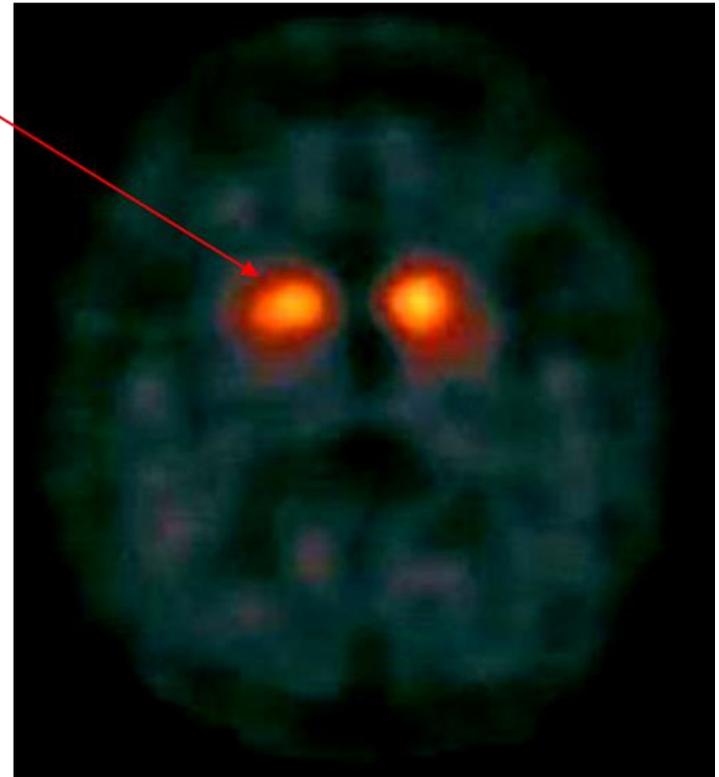
DAT scan : [^{123}I]- β -CIT



Sujet normal

**Noyau
Caudé**

Putamen



Patient parkinsonien

Traitements médicamenteux

Augmenter la transmission dopaminergique ++

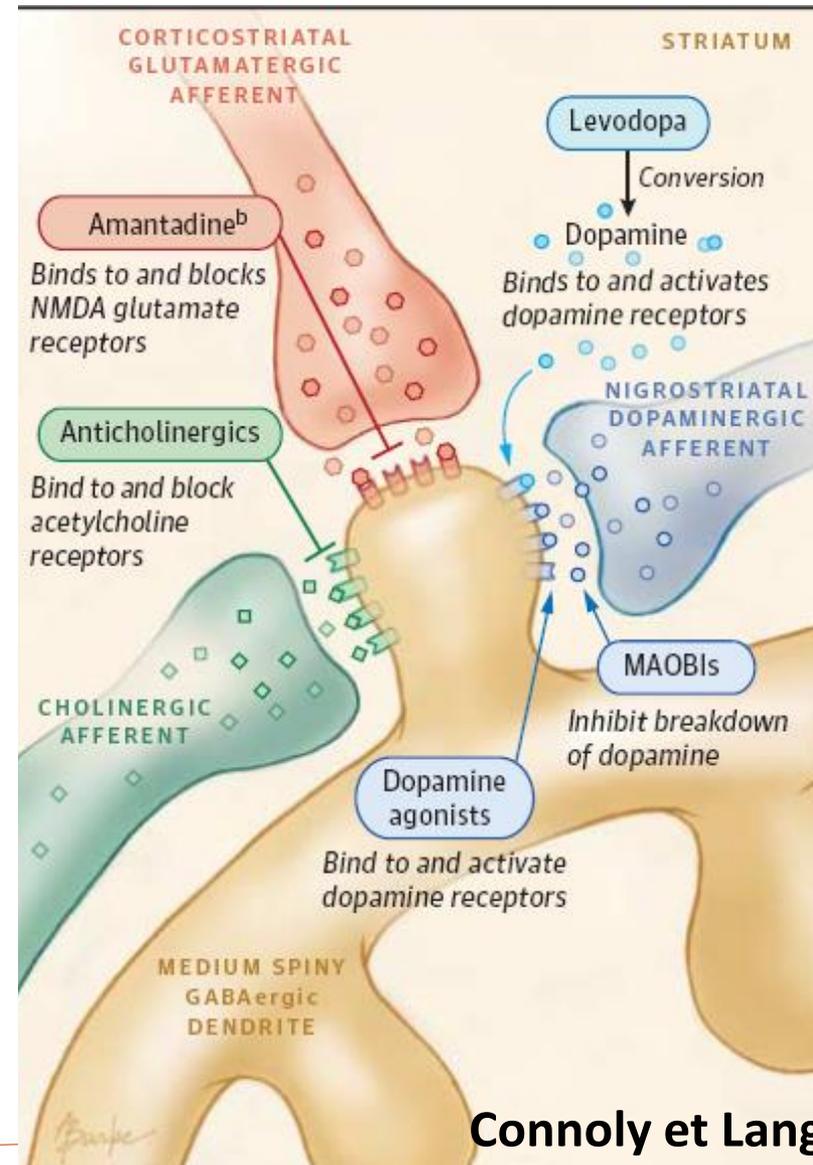
Symptomatique

Pré-synaptiques ou
Post-synaptiques

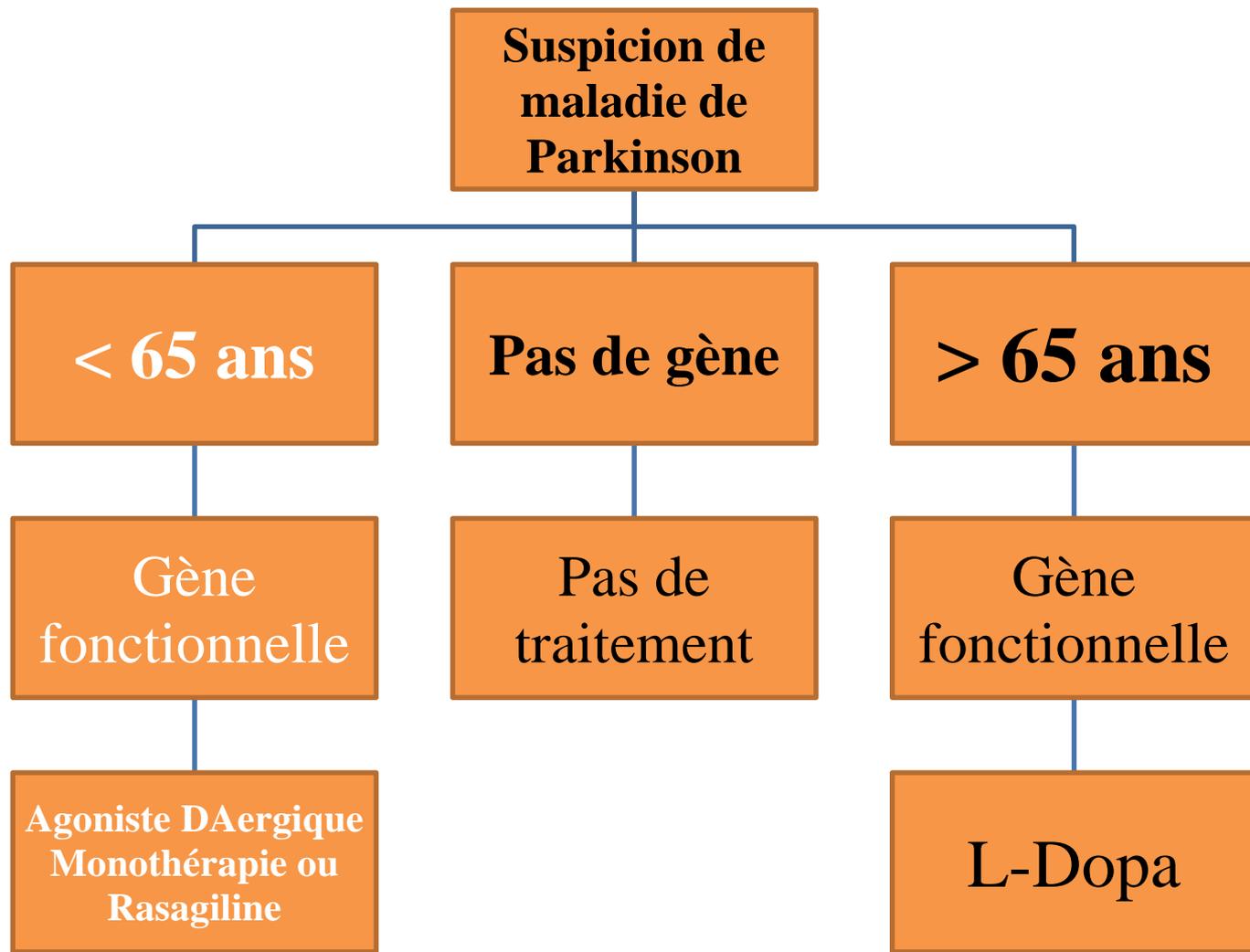
-Pré-synaptique : L-dopa,
IMAOB, ICOMT

-Post-synaptiques :
Agonistes dopaminergiques

-Non dopaminergiques :
Amantadine,
anticholinergiques.



Connolly et Lang, 2014



Différer la dopathérapie => retarde l'apparition des complications motrices liées à la Dopa

Se donner au moins 3 mois pour juger de la réponse au traitement

Forme tremblante et sujet jeune => discuter anticholinergiques

Laurencin et al, 2016

Instauration du traitement

- Lentement
- Risque de nausées
- Pour la dopa : monter lentement jusqu'à 50 mg matin midi et soir puis 100 mg matin, midi et soir
- Pour les agonistes dopaminergiques : monter lentement

**LA RÉPONSE AU TRAITEMENT DOPAMINERGIQUE
CONFIRMERA LE DIAGNOSTIC**

L-Dopa

- Le mieux toléré
- Le plus puissant
- À surveiller
 - Troubles digestifs
 - Au bout de quelques années => fluctuations motrices, dyskinésies => ne pas surdoser
 - Effets secondaires psychiques nettement moins importants que sous agonistes
- Se donner 3 mois pour juger de l'efficacité et si besoin monter les doses

• Agonistes DAergic

• Quelques points à savoir

- **Deux classes**
 - Ergotés (Celance*, Parlodel* ...) => risques spécifiques => à ne plus prescrire
 - Non ergotés (Trivastal*, Sifrol*, Requip*, Neupro* ...)
- **Des effets secondaires à bien connaître**
 - Digestifs, hypotension
 - **Neuropsychiques** (confusion, délire...)
 - **Troubles du contrôle des impulsions** (jeu pathologique, dépenses, sexe, risque) => 17 % des patients => prévenir, surveiller

Points pratiques à savoir

- Ne jamais arrêter totalement la Dopa
- Respecter ++ les horaires des prises
- Surveiller la survenue de modifications du comportement et d'hallucinations

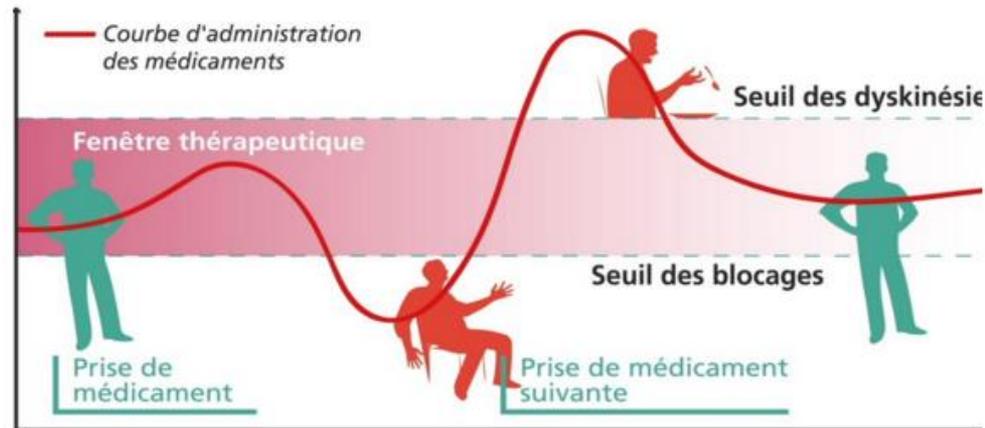
Autres traitements

- Kinésithérapie
- Orthophonie en cas de dysarthrie/ dysphagie
- Maintien d'une activité physique ++
- Traitement d'une dépression/anxiété associée
- Traitement d'une hypotension orthostatique associée (Midodrine, bas de contention...)
- Traitement des douleurs associées (liées au Parkinson ou à des problèmes ostéo-articulaires)

Évolution

Grandes phases

- **Lune de miel (2-5 ans)** => excellent équilibre sous traitement, pas de fluctuations
- **Fluctuations motrices** => phases On et Off, mouvements involontaires sous traitement (dyskinésies)



- **Phase de déclin / signes axiaux** => signes axiaux (chutes, dysarthrie, dysphagie, freezing, troubles de la posture); troubles cognitifs (80 %)

Ces signes sont dopa-résistants

Stratégie thérapeutique au stade des fluctuations motrices

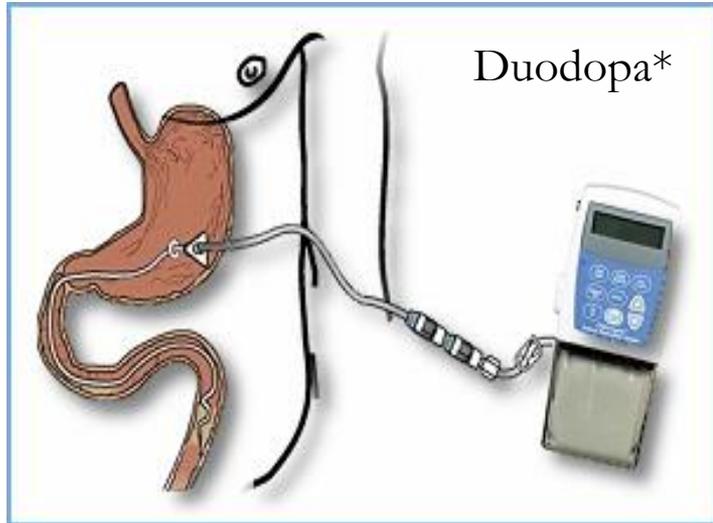
- Association Dopa + agonistes (1/2 vie plus longue)
- Fractionner et augmenter progressivement les posologies
- Utilisation d'amantadine en cas de dyskinésies
- Apomorphine (agoniste par voie SC), en cas de phases Off sévère, difficultés à déglutir, dystonie douloureuse au réveil
=> action rapide permettant de "passer un cap".
- Utilisation d'ICOMT.

=>> Nécessité d'un avis spécialisé +++, d'un bon suivi et de fiches d'évaluation des fluctuations motrices

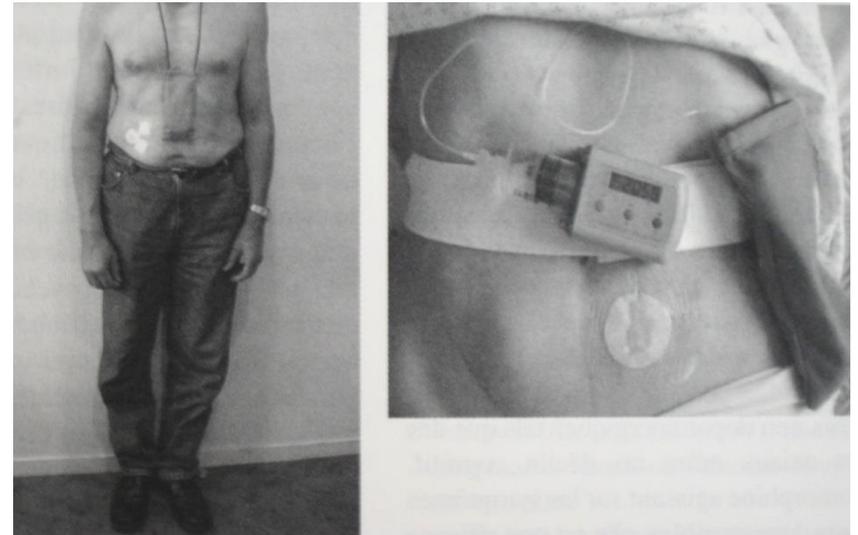


Au stade des fluctuations motrices marquées mais avant les signes axiaux

Possibilité de traitements plus lourds



Pompe jejunale à Dopa

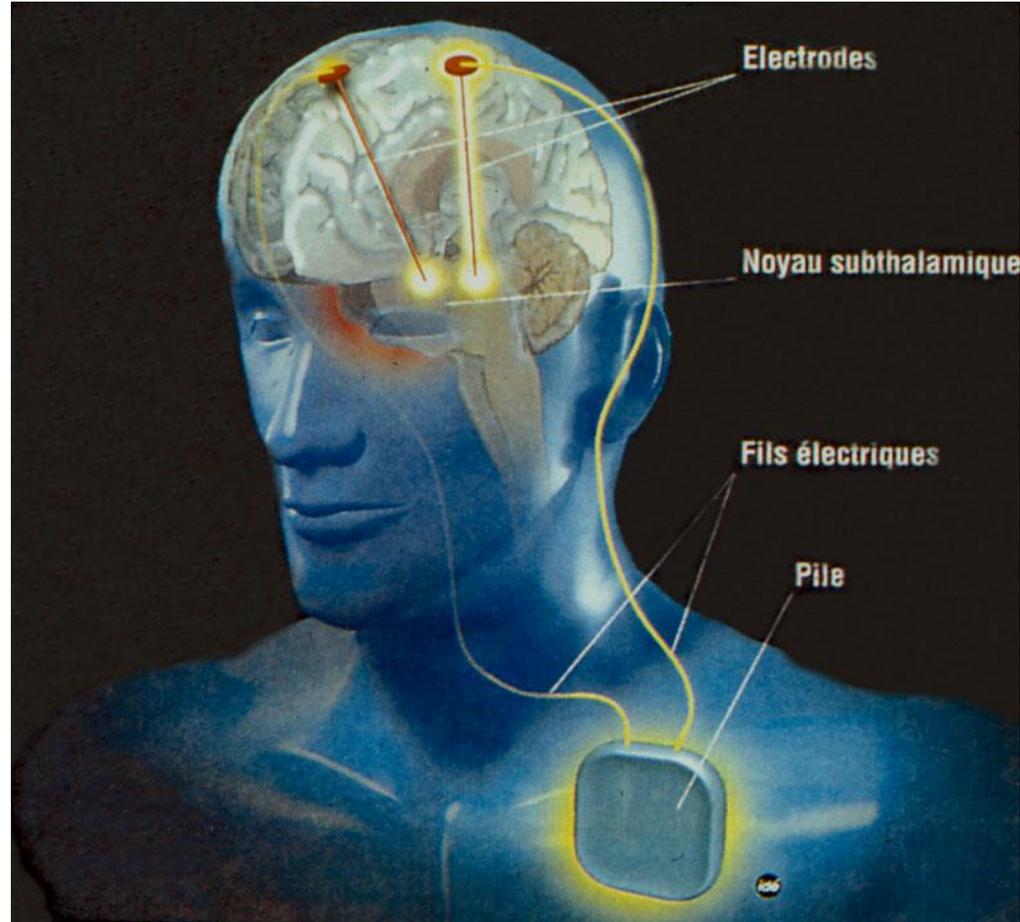


Pompe SC à Apomorphine



Au stade des fluctuations motrices marquées mais avant les signes axiaux

Possibilité de traitements plus lourds



La stimulation du noyau sous-thalamique

La phase de déclin

- **Signes axiaux doparésistants (dysarthrie, dysphagie, chutes, freezing)**
- **Déclin cognitif** (concomitant des hallucinations)
=> 80 % de démence parkinsonienne
=> Signes évocateurs : repli ++, ne gère plus ses traitements....
- Si **démence** : tout anticholinestérasique (Exelon *)
- Si les **troubles psychiques** perdurent : Clozapine (leponex*) ½ à 3 cp / J (NFP / sem pdt 18 sem puis mensuelle)
- Facteur de risque ++ d'entrée en institution
- **SIGNES DOPA-RESISTANT même si les autres manifestations restent dopasensibles ++**
=> **Kiné, orthophonie....**



Diagnostics Différentiels

A évoquer en cas de signes cliniques associés au Parkinson ou de mauvaise réponse au traitement

Atrophie multisystématisée

- Sd parkinsonien peu dopasensible
- Sd pyramidal, cérébelleux
- Hypotension sévère

Démence à Corps de Lewy

- Sd parkinsonien peu dopasensible
- Démence précoce
- Hallucinations

Paralysie supra-nucléaire progressive (PSP)

- Chutes ++
- Paralysie du regard vers le haut/bas
- Démence

Dégénérescence Cortico-Basale

- Sd parkinsonien peu dopasensible, asymétrique
- Troubles sensitifs
- Dystonie
- Apraxie
- Démence

IRM +++++

Pas de solution thérapeutique réelle sauf L-Dopa

Evolution péjorative rapide (Survie: 6-8 ans)



Séquence 3

Prise en charge sociale, familiale, parcours de santé, Références

Prise en charge sociale

- Maladie classée en Affection de Longue Durée
 - ⇒ le médecin traitant fait une demande de prise en charge en ALD / 100%
- Anticiper le besoin d'aides à domicile lorsque la maladie évolue y compris lorsqu'il y a un conjoint (car il peut s'épuiser +++)
 - ⇒ Dossier MDPH, APA
 - ⇒ Assistante sociale

Prise en charge sociale

- Patients jeunes en activité professionnelle
 - ⇒ Anticiper la discussion sur la capacité à travailler
 - ⇒ Dossier travailleur handicapé
 - ⇒ Dossier d'invalidité lorsque le travail devient difficile (ne pas attendre la dernière minute)
 - ⇒ Mi-temps thérapeutique possible pour un temps limité
 - ⇒ Avis Assistante Sociale (MDPH...)

Prise en charge pluridisciplinaire

- Médecin traitant
- Neurologue « généraliste » et si besoin centre Expert Parkinson (3 en Auvergne-Rhône-Alpes: Lyon, Grenoble, Clermont-Ferrand)
- Paramédicaux (Kiné, orthophoniste, IDE)
- Coach sportif
- Psychologue
- Associations de patients => France Parkinson ++
- Services spécialisés en cas de situation urgente, ou de nécessité de revoir en profondeur le traitement

Services spécialisés

- Centres Expert Parkinson (CHU de Clermont-Ferrand (Pr Durif), Grenoble (Pr Moro) et Hôpital Neurologique de Lyon (Pr Thobois, Pr Broussolle)
- Service de Gériatrie des Charpennes (Dr Coste, Dr Xie) à Villeurbanne (SSR, H de jour Parkinson)
- Hôpital Henry Gabrielle (Service de rééducation (Pr Luauté) avec programme de rééducation intensive Parkinson)
- Centre SSR Bayard à Villeurbanne (programme de rééducation intensive Parkinson)
- Centre d'Ydes (Cantal) (Pr Durif)

Lieux de vie

- Domicile le plus souvent mais avec des aides adaptées au handicap et à réévaluer régulièrement
- Accueil de jour parfois possible pour soulager les aidants
- Entrée en institution (EHPAD, USLD...) en cas de handicap moteur trop lourd ou de troubles cognitivo-comportementaux
=> anticiper avec la famille cette institutionnalisation +++
- Certaines EHPAD du Rhône ont reçu une formation dédiée à la maladie de Parkinson

Education thérapeutique

- A faire « au fil de l'eau » en consultation , hospitalisation ou dans des sessions dédiées
- Pour le patient
- Pour les aidants +++ (« maladie du couple »)
- Rôle des associations de patients, accueil de jour, SSR....

La recherche

- Nombreuses équipes de recherche impliquées
- Recherche clinique ou plus fondamentale
- En Auvergne-Rhône-Alpes
 - 3 CHU (invention de la stimulation cérébrale profonde à Grenoble) => Centres EXPERT Parkinson
 - nombreuses unités INSERM, CNRS
- Développements thérapeutiques futurs
 - Biothérapies
 - Vaccin
 - Amélioration des techniques chirurgicales (piles rechargeables, électrodes directionnelles...)
 - Traitements neuroprotecteurs

A RETENIR

- **Maladie neuro dégénérative, chronique, évolutive sans étiologie le plus souvent et incurable.**
- **Elle est liée à une perte de neurones dopaminergiques du tronc cérébral qui perturbe la régulation du mouvement, mais aussi l'humeur et l'état cognitif**
- **Le diagnostic repose sur la présence d'un tremblement de repos, d'une bradykinésie et d'une rigidité (hypertonie) et est confirmé par la réponse au traitement dopaminergique.**
- **L'instauration du traitement se fait à doses progressives. La L Dopa[®] est le mieux toléré et le plus puissant des traitements. Ses effets secondaires sont des troubles digestifs, psychiques et moteurs à long terme**
- **Evolution en 3 phases : « lune de miel » pendant 5 ans environ, fluctuations motrice, phase de déclin(syndrome grabataire et démentiel)**
- **L'impact de la maladie (classée : ALD) est fonctionnel, psychique et social**
- **La prise en charge est pluridisciplinaire**

Références

- HAS: guide de prise en charge de la maladie de Parkinson

<http://www.has-sante.fr/>

- Association France Parkinson

[**www.franceparkinson.fr/**](http://www.franceparkinson.fr/)

Université Claude Bernard Lyon 1



Réalisation technique : **Service ICAP - Université Claude Bernard Lyon 1**
Soutien financier : **Région Rhône-Alpes** dans le cadre de l'**UNR-RA**