

THESE  
Pour le  
DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
par  
Eugénie Moreau

---

*Présentée et soutenue publiquement le 19 Juin 2009*

Place du traitement médicamenteux chez les patients  
parkinsoniens après mise en place d'une stimulation cérébrale  
profonde

Président : Mr Jean-Yves PETIT, Professeur de Pharmacologie

Membres du jury : Mr Pascal DERKINDEREN, Professeur de Neurologie

Mlle Maud LLACUNA, Docteur en Pharmacie

## Sommaire

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>4</b>
<b>ETHIOPATHOGENIE ET SIGNES CLINIQUES DE LA MALADIE DE PARKINSON</b> .....	<b>5</b>
<b>EPIDEMIOLOGIE</b> .....	<b>5</b>
<b>ETIOPATHOGENIE</b> .....	<b>6</b>
1.1. LA DEGENERESCENCE DOPAMINERGIQUE.....	6
1.2. LES CORPS DE LEWY .....	7
1.3. LES LESIONS NON-DOPAMINERGIQUES DANS LA MALADIE DE PARKINSON .....	9
1.3.1. <i>Hypothèse de Braak</i> .....	9
1.3.2. <i>Lésions du système cholinergique</i> .....	10
1.3.3. <i>Lésions du système noradrénergique</i> .....	10
1.3.4. <i>Lésions du système sérotoninergique</i> .....	11
<b>SYMPTOMATOLOGIE</b> .....	<b>11</b>
1.4. SIGNES MOTEURS DE LA MALADIE DE PARKINSON .....	11
1.4.1. <i>Syndrome parkinsonien « pur »</i> .....	12
1.4.2. <i>Signes axiaux</i> .....	13
1.5. SIGNES NON MOTEURS DE LA MALADIE DE PARKINSON .....	14
<b>HYPOTHESES ETIOPATHOGENIQUES</b> .....	<b>16</b>
1.6. FACTEURS TOXIQUES EXOGENES .....	16
1.7. FACTEURS GENETIQUES .....	17
<b>DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE PARKINSON IDIOPATHIQUE</b> .....	<b>19</b>
<b>EVALUATION DE LA MALADIE DE PARKINSON : ECHELLES DE COTATION</b> .....	<b>22</b>
<b>ÉVOLUTION DE LA MALADIE DE PARKINSON IDIOPATHIQUE</b> .....	<b>23</b>
1.8. LA « LUNE DE MIEL ».....	24
1.9. STADE DES COMPLICATIONS MOTRICES TARDIVES .....	24
<b>TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DE LA MALADIE DE PARKINSON : LIMITES DE LA DOPATHERAPIE A L'HEURE DES FLUCTUATIONS MOTRICES ET DES DYSKINESIES</b> .....	<b>25</b>
<b>1.LES PRINCIPALES CLASSES DE L'ARSENAL THERAPEUTIQUE</b> .....	<b>25</b>
1.10. LA DOPAMINE : NEUROTRANSMETTEUR ESSENTIEL.....	27
1.11. LA LEVODOPA .....	29
1.11.1. <i>Action de la lévodopa</i> .....	29
1.11.2. <i>Posologies et formes galéniques à disposition</i> .....	29
1.11.3. <i>Complications motrices provoquées par la lévodopa</i> .....	34
1.12. LA PLACE DES AGONISTES DOPAMINERGIQUES .....	37
1.13. LES CLASSES NON-DOPAMINERGIQUES .....	41
<b>QUELLE STRATEGIE POUR LES COMPLICATIONS RESISTANTES AU TRAITEMENT MEDICAMENTEUX ORAL OPTIMAL ?</b> .....	<b>42</b>
1.14. LA POMPE A APOMORPHINE .....	42
1.15. LA DUODOPA® .....	43
<b>QU'EST-CE QUE LA STIMULATION CEREBRALE PROFONDE ?</b> .....	<b>44</b>
<b>1.HISTORIQUE</b> .....	<b>44</b>
<b>PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE PARKINSON : SUPPORT DE LA THERAPEUTIQUE ANTIPARKINSONIENNE ET DE LA NEUROSTIMULATION</b> .....	<b>45</b>
1.16. ROLE DES NOYAUX GRIS CENTRAUX DANS LA MOTRICITE : UNE ORGANISATION EN BOUCLE .....	45
1.16.1. <i>Description anatomique des noyaux gris centraux</i> .....	47
1.17. ROLE DE LA DOPAMINE ET ORGANISATION DU SYSTEME DOPAMINERGIQUE DANS LE CONTROLE DE LA MOTRICITE .....	48

1.17.1. Influence de la dopamine dans la boucle motrice .....	48
1.17.2. Impact de la dénervation dopaminergique sur le fonctionnement des ganglions de la base .....	49
1.17.3. Rôle de la dopamine dans les autres voies .....	51
1.18. QU'EN EST-IL DE L'EFFET DE LA STIMULATION CEREBRALE PROFONDE SUR LE CIRCUIT DES GANGLIONS DE LA BASE ? .....	51
1.18.1. Cibles de la stimulation cérébrale profonde.....	51
1.18.2. Mécanisme d'action de la stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique .....	53
1.18.3. La technique chirurgicale .....	54
1.18.4. Indications et critères de sélection des patients candidats à la DBS.....	61
1.18.5. Effets secondaires liés à la technique de stimulation cérébrale profonde .....	66
1.18.6. Analyse des coûts de la neurochirurgie dans le traitement de la maladie de Parkinson .....	68
<b>LA STIMULATION CEREBRALE PROFONDE AU QUOTIDIEN .....</b>	<b>69</b>
1.19. LE SYSTEME DE STIMULATION .....	69
1.20. LA THERAPIE DE STIMULATION AU QUOTIDIEN EN QUELQUES RECOMMANDATIONS .....	70
1.21. CONSULTATIONS DE SUIVI POST-STIMULATION.....	71
<b>EXEMPLES DE PATIENTS PARKINSONIENS NEUROSTIMULES .....</b>	<b>72</b>
1.22. PRESENTATION DES PATIENTS.....	72
1.22.1. Cas n°1 : Mme T., 67 ans, Maladie de Parkinson depuis 25 ans .....	73
1.22.2. Cas n°2 : Mr C., 60 ans, Maladie de Parkinson évoluant depuis 8 ans .....	73
1.22.3. Cas n°3 : Mr D., 62 ans, parkinsonien depuis 17 ans .....	74
1.22.4. Cas n°4 : Mr B., 58 ans, maladie de Parkinson depuis 7 ans .....	75
1.22.5. Cas n°5 : Mme S, 42 ans, parkinsonienne depuis 6 ans .....	76
1.22.6. Cas n°6: Mr L., 48 ans, Parkinson évoluant depuis 10 ans .....	77
1.23. PRESENTATION DES RESULTATS.....	79
<b>DISCUSSION ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>81</b>
1.24. ANALYSE DES RESULTATS .....	81
1.25. QU'EN EST-IL DES DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES ? .....	83
1.26. PERSPECTIVES .....	84
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>86</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>88</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>90</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>110</b>
<b>WEBOGRAPHIE.....</b>	<b>115</b>

## INTRODUCTION

La maladie de Parkinson se positionne au deuxième rang des pathologies neurodégénératives après la maladie d'Alzheimer. Parvenir à la traiter au mieux représente donc l'un des principaux objectifs des équipes médicales. La compréhension précoce du mécanisme de dégénérescence dopaminergique dans la maladie de Parkinson, a permis la découverte de la lévodopa et son action sur les signes cardinaux de la maladie (tremblement, rigidité et akinésie). Cette phase de stabilisation des symptômes dite phase de lune de miel sous traitement dopaminergique peut durer plusieurs années mais la phase suivante révèle les faiblesses à long terme de la lévodopa. En effet, après plusieurs années de traitement les effets secondaires de la lévodopa s'ajoutent à l'évolution naturelle de la maladie. Les parkinsoniens connaissent alors un handicap rythmé par les fluctuations d'efficacité du traitement et une alternance de blocages et de mouvements anormaux au cours de la journée.

La connaissance fondamentale du système des ganglions de la base couplée aux progrès chirurgicaux et d'imagerie, ont permis de mettre au point des techniques neurochirurgicales de précision pour le traitement de certains symptômes de la maladie de Parkinson. La stimulation cérébrale profonde à haute fréquence ou *high frequency deep brain stimulation* (HF-DBS), cible des structures hyperactives chez le parkinsonien comme les noyaux subthalamiques ou le pallidum.

Au stade des complications motrices sévères, les patients sont généralement contraints à un traitement médicamenteux lourd avec de nombreuses prises réparties dans la journée. Certains patients parkinsoniens, sélectionnés, peuvent alors être neurostimulés afin de réduire les symptômes et d'alléger le traitement médicamenteux. Il serait alors éventuellement possible d'envisager une prise en charge médicamenteuse standardisée suite à une stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques chez ces patients. Cette standardisation suggère cependant le fait que les patients neurostimulés répondent de manière identique à cette opération.

Est-il donc réellement possible d'envisager une prise en charge médicamenteuse standardisée après une stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques chez différents patients parkinsoniens ?

Après avoir rappelé les caractères spécifiques de la maladie, ainsi que les différents traitements médicamenteux, des études de cas de patients neurostimulés permettront de définir si un protocole de traitement post-chirurgical est envisageable.

# ETHIOPATHOGENIE ET SIGNES CLINIQUES DE LA MALADIE DE PARKINSON

## Epidémiologie

Depuis plusieurs années, de nombreuses études ont été menées à travers le monde dans le but d'établir les principaux aspects épidémiologiques de la maladie de Parkinson. Ainsi en 2003, 25 études européennes furent recensées et confrontées dans une méta-analyse (Twelves et al, 2003). La plupart de ces études établissent un pic d'incidence entre 70 et 79 ans avec un âge moyen de début des symptômes entre 60 à 65 ans selon les auteurs. En France, l'incidence annuelle est estimée à 10000 nouveaux cas par an. Il existe des formes pouvant survenir plus précocement vers 40 ans, voire plus tôt, pour 3 à 5 % des patients ainsi que des formes plus tardives.

Le taux de prévalence de la maladie est une donnée très variable selon les pays (18 à 234 cas / 100000 habitants) avec une plus forte valeur en Occident et en général, dans les pays industrialisés. Cette prévalence a été étudiée dans plusieurs pays en Europe. La méta-analyse «Euro parkinson» a réuni ces études et conclu à une prévalence de la maladie de Parkinson égale à 1,7% de la population des plus de 65 ans et atteignant 3,5% au-delà de 80 ans (Rijk et al, 1997).

Par ailleurs, il existerait un risque plus important chez les hommes de développer la maladie de Parkinson. Au départ controversée, cette légère prédominance masculine (sex ratio de 1.5), s'expliquerait par différents facteurs environnementaux tels que l'exposition aux toxiques, le rôle neuroprotecteur des œstrogènes ou encore des facteurs génétiques (Wooten et al, 2004).

Au total en France on compterait 100000 à 150000 sujets parkinsoniens, ce qui en fait la deuxième pathologie neurodégénérative après Alzheimer. De plus, le vieillissement croissant de la population tend à augmenter le poids socio-économique de cette affection.

## Etiopathogénie

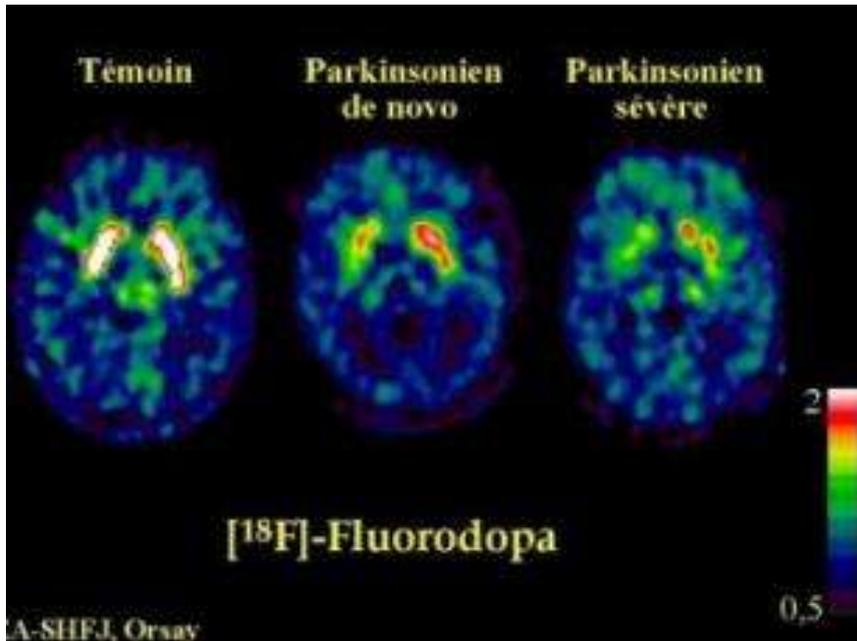
### 1.1. La dégénérescence dopaminergique

Cette affection est caractérisée par deux éléments typiques: la perte des neurones dopaminergiques de la zone compacte du locus niger et la présence d'inclusions cytoplasmiques fibrillaires connues sous le nom de corps de Lewy. Cette dégénérescence s'accompagne d'une déplétion en dopamine, le neurotransmetteur contrôlant le système des noyaux gris centraux, engendrant un dysfonctionnement de la voie extrapyramidale responsable des mouvements volontaires.

Langston et Koller, en retraçant l'histoire naturelle de la maladie de Parkinson, considèrent que la phase symptomatique débute alors que la perte des neurones dopaminergiques est déjà de l'ordre de 70 à 80 % (Langston et Koller, 1991).

Ce déficit n'affecte pas de manière homogène toutes les projections dopaminergiques de la substance noire, il est admis que la région ventrolatérale serait plus affectée que la partie dorsale, avec en plus une variation interindividuelle inéluctable (Brooks, 1995; Lang et Lozano, 1998).

L'imagerie fonctionnelle corrobore cet aspect de la maladie de Parkinson en montrant la diminution de fixation d'un traceur dopaminergique chez un sujet parkinsonien (Fig. 1).



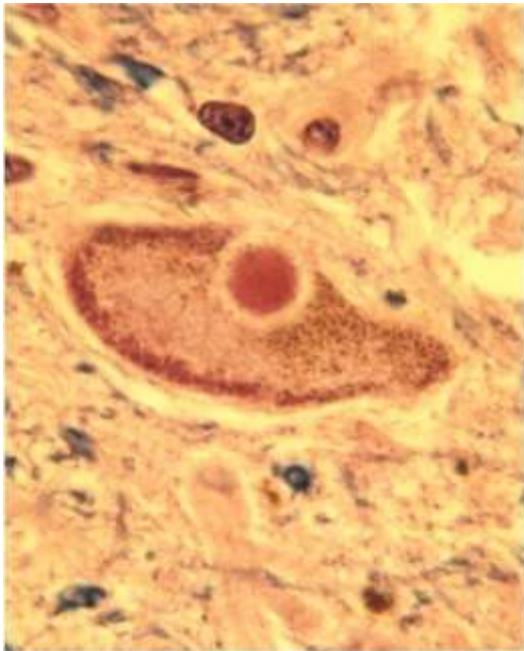
*Fig.1 : Visualisation de la perte dopaminergique en imagerie par TEP, d'après [www.canal-u.tv](http://www.canal-u.tv).*

*Ces trois images par tomographie à émission de positons obtenues en utilisant le marqueur dopaminergique 18F-Fluorodopa, décrivent la perte progressive des neurones à dopamine du cerveau. On voit sur l'image de gauche, un exemple de fixation normale de ce traceur dans le striatum - chez un sujet témoin. Les deux zones blanches (maximum de radioactivité) observables au centre de cette image tomographique correspondent aux deux striatum des régions impliquées dans le contrôle du mouvement et qui reçoivent les axones en provenance des neurones dopaminergiques. L'image du centre a été obtenue chez un malade présentant une forme débutante de la maladie. On note une très forte baisse du marquage des striatum traduisant une forte dégénérescence du système dopaminergique chez ce malade. L'image de droite, qui est associée avec une disparition quasi complète du signal dans le striatum gauche et une baisse très marquée dans le striatum droit, a été obtenue chez un malade présentant une forme plus évoluée de la maladie. Ces images permettent d'établir des relations directes entre un certain degré d'atteinte de la fonction dopaminergique et la sévérité plus ou moins grande des symptômes associés à un stade donné de la maladie.*

On considère de manière générale que les premiers signes de la maladie apparaissent lorsque la perte en dopamine au niveau du striatum atteint 70 à 80% et que 50 à 60% des cellules de la substance noire (où est synthétisée la dopamine) ont disparues (Agid, 1991).

## 1.2. Les corps de Lewy

Le second élément anatomopathologique de cette maladie de Parkinson est la présence d'inclusions neuronales. Ces corps de Lewy sont des inclusions éosinophiles de 15µm de diamètre présentes dans les neurones mésencéphaliques des malades (Fig. 2). Ils contiennent différentes protéines telles que l' $\alpha$ -synucléine qui, on le verra par la suite, subit une mutation à l'origine d'une forme familiale de la MPI (Maladie de Parkinson Idiopathique) (Spillantini, 1997; Polymeropoulos, 1997). Leur rôle dans la pathologie reste indéterminé mais il pourrait être en relation avec un dysfonctionnement des systèmes de dégradation/recyclage protéiques au cours de la dégénérescence neuronale (Leroy et al, 1998).



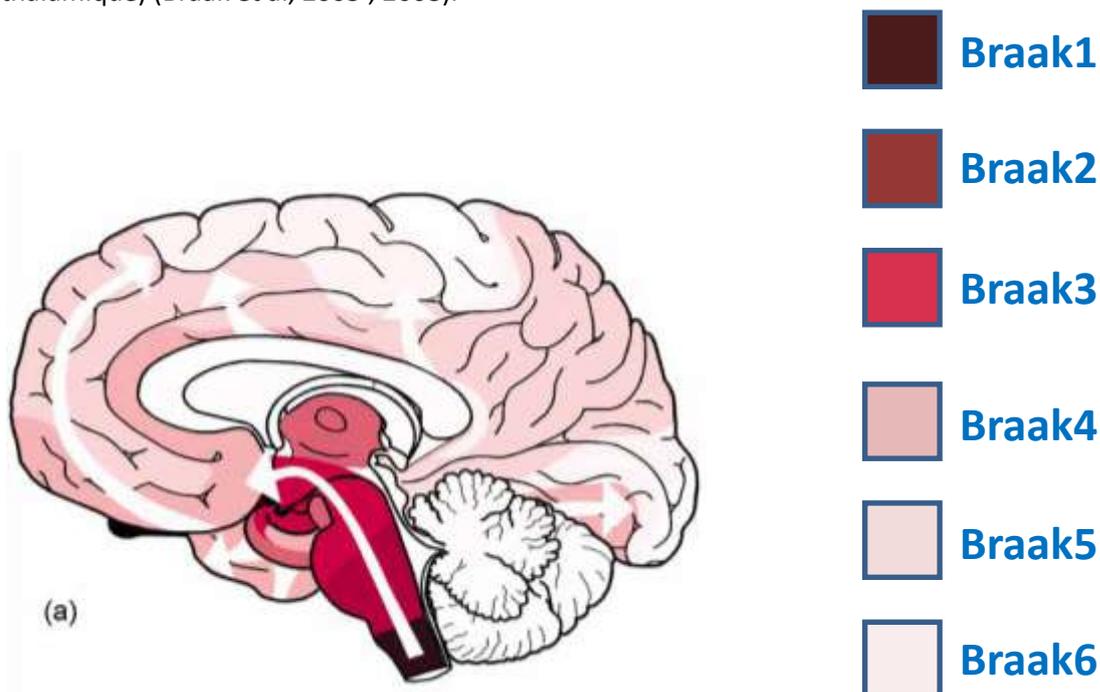
*Fig 2: Corps de Lewy dans le cytoplasme d'un neurone dopaminergique de la substance noire (x100) d'après Lang 1998.*

Par ailleurs, ces corps de Lewy existent en faible quantité dans le cerveau des sujets âgés non parkinsoniens, ils ne sont donc pas discriminants pour le diagnostic de la MPI.

### 1.3. Les lésions non-dopaminergiques dans la maladie de Parkinson

#### 1.3.1. Hypothèse de Braak

La maladie de Parkinson est connue pour être caractérisée par la destruction sélective des neurones dopaminergiques nigro-striés. Mais d'autres systèmes peuvent aussi être lésés, rendant les traitements dopaminergiques purs inefficaces sur certains signes de la maladie. Braak nous rappelle que la maladie de Parkinson s'étend à tout le système nerveux y compris le système nerveux périphérique et entérique. De ce fait, les symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson pourraient être dus à d'autres localisations lésionnelles que celles de la substance noire. Des études post-mortem de patients atteints de la maladie de Parkinson, ont mis en évidence des inclusions de corps de Lewy localisés dans les noyaux olfactifs antérieurs, noyau moteur du nerf vague, dans le bulbe olfactif et dans certaines parties du système nerveux entérique. L'hypothèse proposée par Braak est celle d'une propagation ascendante de la neurodégénérescence de la maladie de Parkinson. La dégénérescence qui prendrait son origine au niveau du plexus myentérique (contrôle de la motricité intestinale) gagnerait progressivement le tronc cérébral via le nerf vague (qui relie le système nerveux entérique au système nerveux central) pour finir par atteindre le cortex cérébral (Fig. 3). On obtient ainsi un classement des stades d'évolution de la pathologie en fonction du niveau d'atteinte numérotés de 1 (stade préclinique avec atteinte du bulbe olfactif, du système nerveux entérique) à 6 (stade des troubles moteurs et non-moteurs avec atteinte striatale, corticale et thalamique) (Braak et al, 2003 ; 2008).



*Fig 3: Représentation de la progression de la dégénérescence au cours de l'évolution de la pathologie d'après Braak et al. 2003.*

Cette hypothèse est représentée par plusieurs stades d'atteinte lésionnelle qui peuvent être mis en regard des stades d'apparition des différents symptômes, aussi bien moteurs que non-moteurs, de la maladie de Parkinson. A l'heure actuelle cette hypothèse fait l'objet d'études approfondies dans l'optique, entre autre, de détecter cette éventuelle atteinte précoce du système nerveux entérique afin d'anticiper la survenue des symptômes moteurs émergents à un stade où la substance noire est déjà atteinte en grande partie. D'autres systèmes plus connus sont touchés par des lésions non-dopaminergiques à l'origine de divers symptômes.

### 1.3.2. Lésions du système cholinergique

Les maladies de Parkinson et d'Alzheimer sont toutes deux associées à une dégénérescence neuronale importante. Il a été montré que les lésions dans le nucleus basalis de Meynert étaient responsables de la démence retrouvée dans la maladie d'Alzheimer. Les neurones du nucleus basalis sont de type cholinergique majoritairement, il en existe aussi dans le striatum. On retrouve ce type de lésions dans la maladie de Parkinson à un moindre degré mais ceci pourrait expliquer les troubles cognitifs pouvant apparaître chez certains parkinsoniens (Zarow et al, 2003).

### 1.3.3. Lésions du système noradrénergique

De même, des lésions du locus coeruleus contenant principalement des neurones noradrénergiques seraient en cause dans certains troubles cognitifs ou de l'équilibre (Zarow et al, 2003).

### 1.3.4. Lésions du système sérotoninergique

Les lésions des noyaux du raphé, appartenant au système sérotoninergique, pourraient être en cause dans les troubles thymiques observés dans la MPI. En effet, ce système est impliqué dans la régulation de l'humeur, de la vigilance et de l'alternance veille-sommeil entre autres (Defebvre et

Vérin, 2006).

## Symptomatologie

Nous devons la première description de la maladie de Parkinson idiopathique à celui qui lui donna son nom: Sir James Parkinson qui, en 1817 décrivait 6 cas de patients atteints de la «paralysie agitante». Ainsi les signes initiaux les plus fréquents de cette affection ont été regroupés classiquement dans la «triade parkinsonienne»: tremblement, rigidité, akinésie (lenteur et difficulté d'initiation des mouvements) mais il existe des symptômes moteurs non classables dans la triade tels que l'instabilité posturale, les troubles de la marche, la micrographie, la dysarthrie ou l'amimie. Le syndrome parkinsonien de la maladie de Parkinson idiopathique est à différencier des autres syndromes parkinsoniens que l'on peut observer avec les neuroleptiques ou dans d'autres pathologies neurodégénératives telles que la paralysie supra nucléaire progressive ou certaines encéphalites (Lang et al, 1998 ; Defebvre et Vérin, 2006).

### 1.4. Signes moteurs de la maladie de Parkinson

Les signes moteurs de la maladie comprennent la triade classique et les autres éléments sus cités. Ils sont le plus souvent responsables de la consultation initiale. Il a été bien montré qu'ils ont pour support physiopathologique la perte des neurones dopaminergiques de la substance noire. Nous le verrons ultérieurement, le traitement dopaminergique corrige la quasi-totalité de ces signes.

#### 1.4.1. *Syndrome parkinsonien « pur »*

- Tremblement :

Signe le plus connu de la maladie de Parkinson, il est caractérisé par une prédominance au repos, à un rythme lent de 4 à 5 Hz et avec une faible amplitude. Il touche aussi bien le membre supérieur que le membre inférieur, peut toucher la face (tremblement péribuccal) mais épargne normalement le chef. Inhibé par les mouvements, il a tendance à être augmenté par le stress, la fatigue et par le calcul mental (test permettant sa mise en évidence). Il est rarement un motif de consultation à lui seul car il ne gêne que peu les

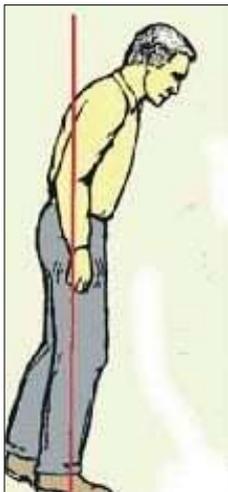
patients dans l'exécution du mouvement.

- Rigidité ou hypertonie extrapyramidale :

Également caractéristique de l'affection, elle est marquée par une exagération permanente du tonus musculaire et une résistance aux mouvements imposés par l'examineur. Elle donne au patient une posture voutée. A l'examen clinique, elle est aussi mise en évidence par la manœuvre de Froment: augmentation de la rigidité du poignet lors des mouvements passifs de flexion-extension si l'autre main exécute des gestes en même temps (Fig.4). Les contractions musculaires qui en résultent peuvent être à l'origine de douleurs chroniques notamment rachidiennes et de déformations posturales (Fig.5).



*Fig 4: Mise en évidence clinique de la rigidité: phénomène de roue dentée lors d'un mouvement de rotation du poignet, d'après Neurologie, fév. 2006, Vol. 9, dossier n°79.*



*Fig 5 : Représentation de la déformation posturale chez un sujet parkinsonien.*

- Akinésie/bradykinésie :

L'akinésie est définie comme une perte de l'amplitude du mouvement, la bradykinésie comme un ralentissement à l'exécution des mouvements. Ce défaut d'initiation du mouvement et d'amplitude du mouvement se traduit au quotidien par une difficulté à effectuer des gestes tels que se brosser les dents, battre des œufs... Elle peut être appréciée par l'exécution de mouvements de marionnettes avec les mains ou de pince pouce index ou en frappant le sol avec le talon en soulevant la jambe le plus haut possible.

- Amimie :

Elle est caractérisée par l'atténuation des expressions du visage et du clignement des paupières.

- Micrographie :

L'écriture micrographique des parkinsoniens est marquée par une diminution progressive de la taille des lettres sur une ligne d'écriture.

#### 1.4.2. Signes axiaux

Non-corrélés à l'atteinte motrice en elle-même, ces signes ne sont pas sensibles aux traitements dopaminergiques.

- L'instabilité posturale:

L'équilibre est perturbé et en particulier à cause de la déformation posturale du tronc du patient et de la perte des réflexes de posture. Les chutes sont liées à ces déficiences et aux phénomènes de festination (sensation d'accélération du pas pour ne pas tomber en avant) et de freezing (impossibilité d'amorcer un déplacement ou un demi-tour) qui correspondent aux signes dits axiaux avec la dysarthrie.

- Dysarthrie :

La voix peut également être touchée avec l'installation d'un ton monotone, monocorde et des problèmes d'articulation, jusqu'au mutisme (Lang et al, 1998 ; Defebvre et Vérin, 2006).

### 1.5. Signes non moteurs de la maladie de Parkinson

Il est désormais bien établi que la maladie de Parkinson ne se limite pas à ses signes moteurs mais qu'elle est responsable de symptômes non-moteurs qui apparaissent de manière insidieuse et s'aggravent au cours du temps. Ils correspondent à la partie immergée de « l'iceberg » que représente la maladie de Parkinson (Chaudhuri et al, 2006).

Certains de ces signes apparaissent aussi de façon plus tardive mais participent de façon inéluctable à l'évolution de l'affection. Il est proposé que ces signes soient liés à l'atteinte du SNC et SNP en dehors de la substance noire. Chaudhuri et son équipe, en se basant sur l'hypothèse de Braak, ont montré que les symptômes non-moteurs apparaissaient bien avant le diagnostic de maladie de Parkinson. Selon cette hypothèse les troubles de la triade émergent aux stades 3 et 4 c'est-à-dire quand la substance noire est affectée, au cours de l'évolution de topographie de la dégénérescence. Les symptômes non-moteurs en phase préclinique sont principalement : la constipation, les troubles du sommeil paradoxal, l'anosmie (déficit olfactif) et la dépression. D'autres symptômes comme un syndrome des jambes sans repos, l'apathie, la fatigue et l'anxiété sont retrouvés mais le lien direct est plus difficile à établir à ce niveau.

- Troubles du sommeil :

En ce qui concerne les troubles du comportement du sommeil paradoxal ou REM (Rapid Eye Movement), il a été démontré qu'ils émergeaient tôt dans l'évolution de la maladie. Ainsi les troubles du REM sont caractérisés par une perte de l'atonie musculaire normale et par des périodes de rêves agités accompagnés de cris et de dystonies. Ce type de troubles est rapporté chez 40% des patients, et ceci avant les symptômes moteurs.

- Troubles psychiques :

La dépression qui peut concerner 10 à 40% des patients peut précéder le développement d'une maladie de Parkinson. Une étude menée par Nilsson et ses collaborateurs a démontré que les patients dépressifs développaient plus volontiers une maladie de Parkinson qu'un diabète ou de l'arthrose. Les autres pathologies de type anxiété, fatigue, apathie (perte d'intérêt et manque d'initiative) ou les idées suicidaires sont

communes chez les parkinsoniens. Ces symptômes seraient dus à l'atteinte d'aires de contrôle du comportement (Chaudhuri et al, 2006 ; Nilsson et al, 2001).

- Troubles cognitifs :

Ils sont non-négligeables car ils participent pleinement au niveau de handicap de la maladie. A côté des démences, pouvant survenir plutôt après plusieurs années d'évolution de la maladie, on observe en général des plaintes à propos des capacités mnésiques accompagnées d'un certain ralentissement du temps de réaction, pouvant devenir gênant dans la vie professionnelle. La maladie de Parkinson prédispose à un risque six fois plus important de développer des troubles cognitifs en lien avec la perte des cellules cholinergiques dans le nucleus basalis de Meynert (Dujardin et Defebvre, 2007 ; Chaudhuri et al, 2006).

- Troubles neurovégétatifs :

A côté de signes cardinaux de la maladie de Parkinson, on distingue d'autres symptômes appelés dysautonomiques car ils touchent le système nerveux autonome et traduisent l'extension des lésions à d'autres structures cérébrales (locus coeruleus, noyau dorsal du vague, hypothalamus...). Ils sont variables et peuvent apparaître à différents stades de la maladie. On distingue:

- Troubles digestifs : le ralentissement des motricités œsophagiennes, gastriques et intestinales entraîne des troubles à type de constipation (présente de 50 à 70% des cas), brûlures gastro-œsophagiennes ou reflux. Le symptôme le plus commun étant la constipation qui peut précéder le développement de la maladie de Parkinson.
- Troubles respiratoires et de la déglutition : le risque majeur est la pneumopathie d'inhalation et l'altération de la fonction pulmonaire peut être responsable de difficultés respiratoires à l'effort.
- Hypersialorrhée : elle est consécutive à la diminution des mouvements de déglutition qui provoque une stase salivaire.
- Hyperséborrhée : elle donne un aspect brillant à la peau du visage.
- Hypotension orthostatique
- Troubles vésico-sphinctériens : sont caractérisés par une impériosité mictionnelle à laquelle peut s'ajouter des troubles de la libido ou une impuissance.
- Troubles vasomoteurs : avec un aspect cyanosé et une froideur des extrémités.

- Anosmie :

Un déficit olfactif affecte environ 90% des patients. Il s'agirait d'un facteur prédictif de l'apparition de troubles moteurs ultérieurs. L'étude de 2263 patients entre 1991 et 1996 effectuée par Ross et son équipe a permis d'associer la perte des capacités olfactives avec la maladie de Parkinson. Par ailleurs cette étude conforte l'hypothèse de Braak qui associe le stade 1 de l'évolution de la dégénérescence avec une atteinte du bulbe olfactif et du noyau olfactif antérieur (Chaudhuri et al, 2006 ; Ross et al, 2005).

- Troubles sensitifs :

Sont caractérisés par des douleurs, liées ou non aux phénomènes de blocages (dus aux fluctuations d'activité du traitement) et/ou de dystonies (contractions musculaires involontaires pouvant se situer au niveau du cou ou sur le pied, lui donnant une position en « varus équin ») retrouvées en général chez les patients jeunes. Ces douleurs peuvent aussi être d'origine rhumatismale ou articulaire, et intéresser le rachis, les épaules ou les mains.

## Hypothèses étiopathogéniques

### 1.6. Facteurs toxiques exogènes

La physiopathologie de la maladie de Parkinson demeure à ce jour inconnue : l'hypothèse de l'origine toxique fut mise en évidence dans les années 80 grâce aux syndromes parkinsoniens décrits chez des toxicomanes exposés au MPTP (méthyl-4-phényl-1',2',3',6'-tétrahydro-pyridine) dérivé illicite de l'héroïne. Neurotoxique sélectif des neurones dopaminergiques, cette substance a permis de confirmer l'atteinte de la zone compacte du locus niger et de modéliser la maladie de Parkinson chez des singes et des rongeurs intoxiqués (De Long, 1990). En effet, après passage du cerveau, le MPTP est pris en charge par les cellules gliales puis atteint les mitochondries. Il est alors métabolisé par la monoamine oxydase B en MPDP+ puis en MPP+ toxique. Après libération, il va détruire les neurones dopaminergiques de la substance noire par inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale et production de radicaux libres (Jenner, 1984).

Une autre hypothèse liée à l'exposition prolongée aux pesticides tels que le paraquat ou la roténone, aux solvants organiques et aux métaux lourds a également été soulevé (Defebvre et Verin, 2006).

Il a été établi un lien entre:

- ✓ maladie de Parkinson et milieu rural / exposition aux pesticides / consommation d'eau de puits, ainsi qu'entre
- ✓ maladie de Parkinson et milieux fortement industrialisés

Plusieurs mécanismes pourraient expliquer la relation pesticides/maladie de Parkinson :

- ✓ une action neurotoxique directe sur le fonctionnement mitochondrial ou le système nigrostriatal ou
- ✓ une action indirecte sur le système de détoxification enzymatique des xénobiotiques : existence de métaboliseurs lents.

Cependant, il n'a pas été clairement identifié de molécule particulièrement en cause, ni de relation dose-effet et il existe encore des résultats divergents quant à l'association significative entre une telle exposition et la survenue de la maladie de Parkinson.

D'autre part, une relation inverse entre consommation de tabac et de café et survenue de la maladie de Parkinson semble bien établie malgré des arguments contradictoires.

### 1.7. Facteurs génétiques

Il existerait une susceptibilité génétique à développer la maladie de Parkinson car on retrouve dans 10% des cas des antécédents familiaux chez les malades. La participation de facteurs génétiques et environnementaux dans le développement de la maladie de Parkinson a été évoquée dans plusieurs études mais avec des résultats variables.

Le rôle de l'hérédité a pu être analysé à travers l'étude de jumeaux: dans les formes à début précoce de la maladie de Parkinson, c'est-à-dire avant 50 ans, on a mis en évidence un taux de concordance de 100% chez les jumeaux monozygotes et de 16 % chez les hétérozygotes (Tanner, 1999). Ce taux passe respectivement à 55 et 18% de concordance quelque soit l'âge de début de la maladie (Burn, 1992). Le taux de concordance clinique demeure en conclusion faible (de 8 à 15%) chez les jumeaux, ce qui montre que le facteur génétique n'est pas le facteur majoritaire dans la maladie.

L'identification d'une dizaine de gènes à ce jour, est une véritable avancée dans l'analyse de l'expression des formes familiales de la maladie (Fig.6). La transmission selon un mode autosomique dominant reste très rare.

On décrit plusieurs sous-types de la maladie de Parkinson en fonction de certaines mutations,

par exemple : la parkine, retrouvée dans près de 50% des formes autosomiques récessives à début précoce, cette mutation portée par le chromosome 6 entraîne un dysfonctionnement dans le mécanisme d'ubiquitination des protéines et leur accumulation dans les neurones sous forme de corps de Lewy. Le mécanisme d'ubiquitination est une forme de marquage des résidus protéiques, par l'ubiquitine, en vue de leur destruction au niveau intracellulaire.

L'exemple de ce gène en relation avec le système ubiquitine-protéasome montre qu'il existerait un lien entre la maladie et un dysfonctionnement des mécanismes de dégradation-recyclage des protéines (Leroy, 1998).

	<b>GENE</b>	<b>TRANSMISSION</b>	<b>CLINIQUE</b>	<b>FONCTION</b>
CHRCMSCE	Alpha-synucléine	AD	Rare	Dans les Corps de lewy
4q21.1-22.3	Parkine	AR	Fréquente Forme juvénile, très dopa-sensible	Dégradation protéique dans le protéasome
6q				

2 5 C h	TGF- alpha ?	AD	Rare	?
2 p 1 3 l d e n p a r k 1 C h	UCH-L1	AD	Rare	Agrégation protéique
4 p 1 4 C h 1 p 3 5 - p	PINK 1	AR	Rare	Mitochondrie

3 6 C h	DJ 1	AR	Rare	Détoxification des radicaux libres
1 p 3 6 C h	LRRK2	AD	Fréquent	?
1 2 p 1 1 . 2 - p 1 3 . 1 C h	?	AR	Atypique	?
1 q 3 6 C h	?	AR	Atypique Début tardif	?

1			
q			
3			
2			
C ?	AD	USA	?
h			
2			
q			
3			
6			
-			
3			
7			

AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif

Fig 6 : Génétique de la maladie de Parkinson d'après *Maladie de Parkinson*, éd. Masson 2006.

A l'avenir, la recherche d'une mutation d'un gène comme celui de la parkine sera peut-être indiquée comme élément diagnostique de certaines formes de maladie de Parkinson (Krüger, 2004).

En conclusion, l'apparition de la maladie est, semble-t-il, liée à la présence de certains facteurs environnementaux chez un sujet présentant une prédisposition génétique. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, les systèmes nerveux touchés précocement seraient les systèmes digestif et olfactif, premiers organes en contact avec l'environnement extérieur et les toxiques.

La compréhension des étapes de la mort cellulaire des neurones dopaminergiques constitue la clé du développement de nouvelles cibles thérapeutiques et des traitements neuroprotecteurs. Pour le moment, le traitement médicamenteux antiparkinsonien demeure symptomatique et nous allons rappeler les stratégies thérapeutiques mises en jeu.

### Diagnostic de la maladie de Parkinson idiopathique

Le diagnostic de certitude de la maladie de Parkinson idiopathique reste l'examen neuropathologique post-mortem qui permet de mettre en évidence la présence des corps de Lewy et la dénervation dopaminergique avec dépigmentation de la substance noire (ou locus niger).

L'examen neuropathologique étant limité aux patients décédés, il a été établi par les neurologues une procédure standardisée afin de permettre un diagnostic clinique en l'absence de

critères biologiques ou d'imagerie. En effet, dans la maladie de Parkinson idiopathique, le scanner est normal et un IRM n'est nécessaire qu'en cas de recherche d'un diagnostic différentiel ou d'atypies sémiologiques car les anomalies en imagerie sont minimales en ce qui concerne la maladie de Parkinson (pour revue, Fénelon, 2000; Quinn, 1996). De même, les autres examens complémentaires n'ont d'intérêt que dans le cadre d'un diagnostic différentiel :

- Examens biologiques: recherche de la maladie de Wilson avec dosage du cuivre, céruléoplasmine et cuprurie; étude du LCR
- Électroencéphalogramme et électromyogramme: diagnostic différentiel des démences à corps de Lewy ou de l'atrophie multisystématisée
- Tomographie à émission de positons (TEP) ou de simples positons (TESP): étude du fonctionnement dopaminergique, permettent des études épidémiologiques, peu utilisés en clinique courante.

Le diagnostic clinique de la MPI repose donc sur des critères qui ont été choisis pour avoir la meilleure valeur prédictive positive. Une démarche standardisée a pu être proposée après confrontation des données de la littérature (Viallet F. 2000). En sont ressortis, 5 critères diagnostiques:

- le tremblement au repos,
- la rigidité,
- la bradykinésie,
- l'asymétrie au début des symptômes et
- une bonne réponse à la L-Dopa.

Cette dernière étant un élément utilisé particulièrement pour évaluer l'évolution de la maladie mais aussi pour confirmer un diagnostic de maladie de Parkinson. C'est l'United Kingdom Parkinson's disease Society Brain Bank (UKPDSBB) qui a proposé ces critères, aujourd'hui les plus utilisés, après une étude comparative entre le diagnostic posé de MPI et la vérification par un examen neuropathologique post-mortem. Sur 100 cas, 76 furent confirmés et cette étude permit d'étudier les critères diagnostiques ayant la meilleure valeur prédictive positive (Hughes, 1992).

Les différents critères de diagnostic sont rassemblés dans le tableau suivant (Tableau 1).



Tableau 1 : Critères diagnostiques cliniques de MPI selon l'UKPDSBB (Hughes, 1992)

**1ère étape: Diagnostic d'un syndrome parkinsonien:**

bradykinésie + au moins l'un des 3 symptômes suivants: rigidité, tremblement au repos, (4 à 6 Hz), instabilité posturale non ataxique

**2ème étape: Exclusion des diagnostics autres que la MPI**

*Absence de symptômes atypiques:*

crises oculogyres,

rémission prolongée,

signes strictements unilatéraux après 3 ans d'évolution,

paralysie supranucléaire du regard,

signes cérébelleux,

dysautonomie sévère précoce,

démence sévère précoce avec troubles du langage, de la mémoire et apraxie,

signe de Babinski,

réponse négative à une posologie suffisante de L-Dopa

*Absence d'étiologie en faveur d'un diagnostic autre que celui de MPI:*

ATCD d'AVC avec progression en marche d'escalier du syndrome parkinsonien,

ATCD de traumatismes crâniens répétés,

ATCD d'encéphalite certaine,

traitement par neuroleptiques au moment du début des symptômes,

existence de plus d'un autre cas dans la famille proche,

existence d'une tumeur cérébrale ou d'une hydrocéphalie communicante sur la scanographie cérébrale,

exposition au MPTP

**3ème étape: Critères de diagnostic positif de la MPI (3 ou plus sont nécessaires):**

début unilatéral,

présence d'un tremblement au repos,

aggravation progressive,

asymétrie persistante avec symptôme du côté atteint au début montrant une plus grande sensibilité à la DOPATHérapie (amélioration de 70 à 100%)

mouvements anormaux involontaires sous DOPATHérapie d'intensité sévère,

réponse positive à la DOPATHérapie durant 5 ans ou plus,

Il convient d'écarter toutes les autres causes de syndromes parkinsoniens (citées précédemment) en dehors de la maladie de Parkinson, en effectuant un interrogatoire détaillé des antécédents médicaux, du mode évolutif et de survenue des symptômes, et de l'absence de facteurs iatrogènes.

### Evaluation de la maladie de Parkinson : échelles de cotation

La plus utilisée des échelles de cotation de la maladie de Parkinson demeure l'échelle UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), outil de base de d'évaluation de l'importance du handicap du patient définitivement publiée en 1987.

Elle est structurée en VI sections dont les plus utilisées sont : l'analyse motrice (UPDRS-III), le stade de Hoehn et Yahr (UPDRS-V) évaluant le niveau d'installation de la pathologie et l'échelle d'activité de la vie quotidienne de Schwab et England (UPDRS-VI) évaluant le niveau de dépendance du malade (100% = totalement indépendant) (Annexe 1).

Les résultats de l'examen moteur (UPDRS-III) en particulier, peuvent être classés ainsi : 6 à 12/108 : période de « lune de miel » ; 12 à 30/108 : maladie installée et 30 à 80/108 : maladie sévère.

Les différents items étudiés et cotés de 0 à 4 selon le degré de l'atteinte pathologique pour le score moteur sont les suivants :

- Parole
- Expression faciale
- Tremblement de repos
- Tremblement d'action
- Rigidité
- Tapotement des doigts
- Mouvements des mains
- Mouvements alternatifs rapides
- Agilité de la jambe
- Se lever d'une chaise
- Posture
- Stabilité posturale

- Démarche
- Bradykinésie corporelle et hypokinésies

Les stades de Hoehn et Yahr vont du stade 0 (pas de signe de la maladie) jusqu'au stade 5 (malade en chaise roulante ou alité sauf si il est aidé).

D'autre part l'évaluation cognitive globale du patient peut-être proposée grâce aux échelles « MATTIS » et « BREF » :

- MATTIS : cette échelle évalue l'efficacité cognitive globale avec un score considéré comme pathologique en dessous de 136 points (maximum à 144) (Annexe 3). Ce test demeure réservé aux spécialistes en vue d'une évaluation précise lors de l'entrée dans un protocole d'implantation d'électrodes cérébrales profondes par exemple.
- BREF : cette Batterie Rapide d'Efficacité Frontale comprend plusieurs épreuves, cotées sur 18, dont une épreuve de fluence verbale, en vue de rechercher un syndrome sous-cortico-frontal (troubles de la mémoire, ralentissement cognitif) lors d'une détérioration cognitive (Annexe 2).

L'échelle MADRS de Montgomery et Asberg est utilisée lorsque l'on suspecte une dépression chez le parkinsonien et enfin, les échelles de qualité de vie (telles que la PDQOL-37 : Parkinson's Disease Quality of Life) qui mesurent le retentissement de la maladie sur les activités, les relations avec autrui notamment, sont de plus en plus utilisées particulièrement dans les consultations de suivi des patients participant à des protocoles de recherche clinique (Bonnet, A.-M, 2000).

## Évolution de la maladie de Parkinson idiopathique

Après la phase d'établissement du diagnostic et son annonce au malade, il est nécessaire de rassurer le patient devant cette pathologie quelque peu diabolisée par la société. L'image de la personne âgée tremblante, voire démente, est ancrée dans les esprits mais il faut dédramatiser les choses et rassurer (maintien ou adaptation de l'activité professionnelle; bonne connaissance des traitements; avancées scientifiques...). En effet, la maladie évolue selon un schéma bien connu aujourd'hui mais le profil évolutif reste cependant très variable d'un patient à l'autre, selon l'âge du sujet et surtout d'une maladie de Parkinson à l'autre : les patients plutôt jeunes possèdent une plus grande sensibilité à la dopathérapie que les patients âgés, mais développeront plus rapidement des fluctuations. Les complications du sujet âgé prédominent en général au niveau axial : troubles de l'équilibre, troubles de la posture responsables de chutes.

### 1.8. La « lune de miel »

L'initiation d'un traitement symptomatique, que nous décrivons dans un prochain paragraphe, permet en général un bon contrôle des signes moteurs de la maladie et ceci pendant plusieurs années (2 à 6 ans). Cette période est classiquement appelée la « lune de miel ». A l'issue de cette première étape, la majorité des patients traités développent des effets indésirables et des complications motrices ou non avec une augmentation du stade de Hoehn et Yahr qui, lorsqu'il dépasse 2,5 ou 3 signe le passage à une phase de déclin dans l'évolution de la maladie.

### 1.9. Stade des complications motrices tardives

A ce stade, les patients présentent des fluctuations motrices et des dyskinésies (mouvements anormaux involontaires). Si les dyskinésies s'avèrent aisées à diagnostiquer par leur caractère visible, les fluctuations s'exprimant par la résurgence des symptômes parkinsoniens de façon aléatoire ou liées à la diminution d'efficacité du traitement, sont mises en évidence par un interrogatoire du malade. Un tableau de suivi des fluctuations ressenties par le patient au cours de la journée et de la nuit permettra de juger de l'efficacité de la couverture dopaminergique.

La prise en charge devient alors plus délicate aux vues des grandes variations d'un malade à l'autre et au cours de la journée. Les signes à prédominance axiale peuvent s'accroître progressivement accompagnant les fluctuations motrices d'activité de la dopathérapie. Ces complications s'expriment par une dysarthrie, des troubles de la marche, de la déglutition, une amimie, des sueurs, des nausées et une akinésie plus prononcée. Les chutes favorisées par le piétinement, les blocages et l'instabilité posturale caractérisent ce déclin. De même, les signes cognitifs deviennent de plus en plus marqués et peuvent s'accompagner des troubles neuropsychiatriques (épisodes dépressifs) sur lesquels la dopathérapie s'avère inefficace et aggravante (Brefel-Courbon, 2000 ; Dujardin et Defebvre, 2007).

L'ensemble de ces signes nécessite une prise en charge thérapeutique globale faisant également entrer en jeu la rééducation voire la neurochirurgie si elle est envisageable.

# TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DE LA MALADIE DE PARKINSON : LIMITES DE LA DOPATHERAPIE A L'HEURE DES FLUCTUATIONS MOTRICES ET DES DYSKINESIES

## 1. Les principales classes de l'arsenal thérapeutique

Le traitement de la maladie de Parkinson vise pour l'essentiel à rétablir la transmission dopaminergique déficiente ou compenser le déficit en dopamine au niveau striatal. Pour cela il existe aujourd'hui un arsenal thérapeutique large (Fig.7) qui permet :

- D'augmenter la concentration en dopamine libre dans la fente synaptique [1] :
  - En administrant de la L-DOPA, précurseur de dopamine, permettant donc une production plus importante de neuromédiateur dans le neurone pré-synaptique.
  - En inhibant la protéine responsable de la réabsorption de la dopamine sur la membrane du neurone présynaptique (cette théorie a été abandonnée du fait des nombreux effets secondaires rencontrés).
- D'empêcher la dégradation de la dopamine libre et ainsi réduire le déficit dopaminergique en inhibant les enzymes COMT (Catéchol-O-méthyl transférase) et MAO (Mono-amine oxydase), responsables du catabolisme de la dopamine libre dans la fente synaptique [2].
- Administrer des agonistes dopaminergiques exogènes qui vont agir sur les récepteurs D1 et D2 et ainsi mimer l'action de la dopamine [3].

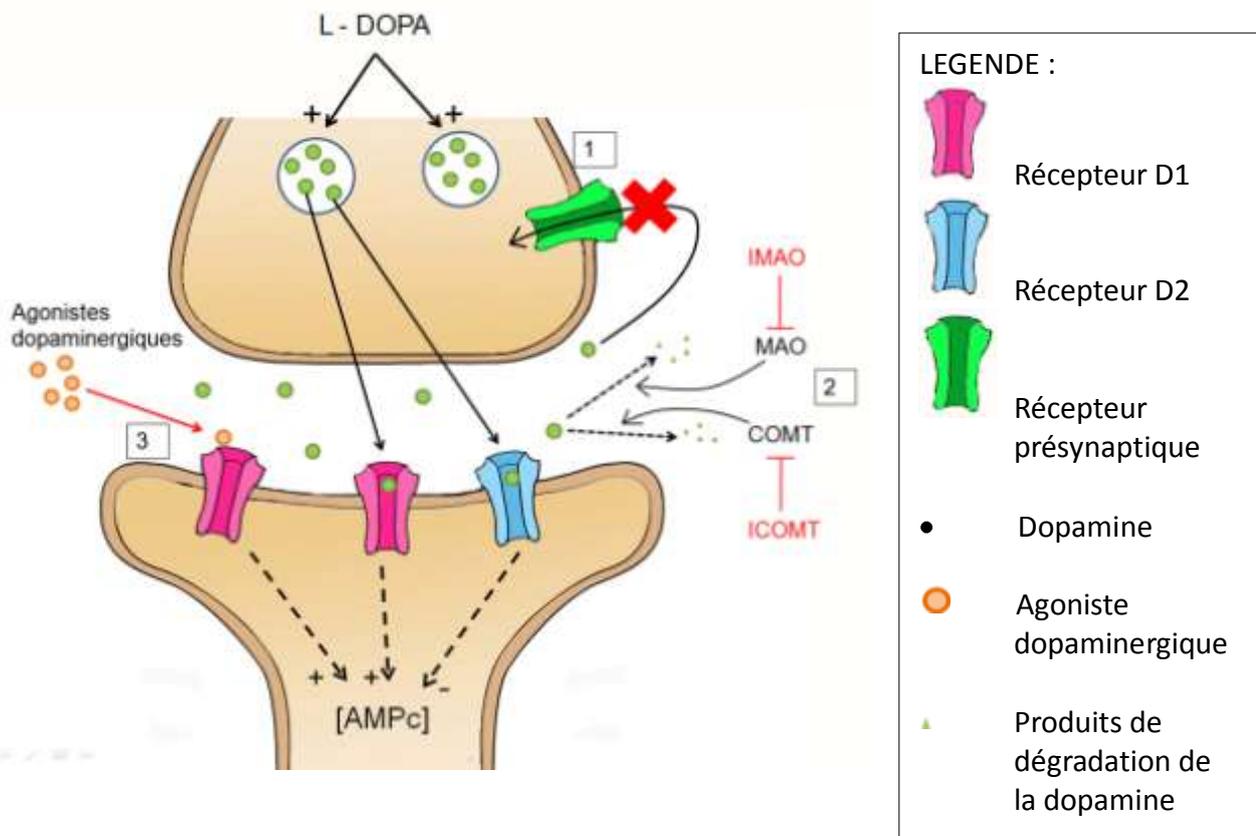


Fig 7 : Voies des principaux traitements dopaminergiques

La dopamine va permettre la transmission du message nerveux en stimulant les récepteurs membranaires D1 et D2. Ces récepteurs sont de nature différente et n'ont pas la même action :

- Les récepteurs D1 sont des protéines Gs et vont donc stimuler la production d'AMPc dans le neurone post-synaptique.
- Au contraire, les récepteurs D2 sont des protéines Gi tendant à inhiber la production d'AMPc dans le neurone post-synaptique.

La sommation des réponses à D1 et D2 entrainera une production d'AMPc variable selon la fréquence des récepteurs D1 et D2. Cette production d'AMPc provoquera, via des seconds messagers, la modification de la perméabilité membranaire du neurone, à l'origine de l'influx nerveux. Chez les parkinsoniens, le déficit de dopamine est de l'ordre de 80%, la production de l'influx nerveux post-synaptique est donc difficile ou impossible.

La prise en charge de la maladie de Parkinson a été bouleversée dans les années soixante grâce à la découverte de la lévodopa. Cette molécule révolutionnaire compense le déficit dopaminergique mais cependant elle présente certains effets indésirables dont des fluctuations d'efficacité et des dyskinésies. Parallèlement à cette avancée thérapeutique, on a montré qu'il était possible de stimuler directement les récepteurs dopaminergiques grâce aux agonistes dopaminergiques. Ceux-ci présentent des effets secondaires communs à la lévodopa mais seraient moins susceptibles d'engendrer des complications motrices.

Nous allons rappeler les différentes classes thérapeutiques à disposition du neurologue et nous intéresser en particulier aux traitements des complications dans les phases évoluées de la maladie de Parkinson, au moment où le patient peut se voir proposer une alternative chirurgicale, après évaluation de son état.

### 1.10. La dopamine : neurotransmetteur essentiel

La dopamine exogène n'a pas la capacité de passer la barrière hémato-encéphalique (BHE), nous devons donc la synthétiser au niveau cérébral (Fig.8). Son précurseur exogène est la tyrosine, un acide aminé issu de notre alimentation qui, transformé en L-DOPA, acquiert le pouvoir de traverser la BHE. La L-DOPA peut alors être décarboxylée en dopamine par une dopadécarboxylase (DDC). Une partie de la L-DOPA est dégradée au niveau périphérique par la DDC en dopamine ainsi que par la COMT (Catéchol-O-méthyl-transférase) en 3-O-méthyl-dopa. Seule une petite quantité de L-DOPA passe donc la BHE, c'est sur ce problème que vont agir les inhibiteurs enzymatiques associés aux traitements dopaminergiques, afin d'empêcher la dégradation périphérique de la L-DOPA.

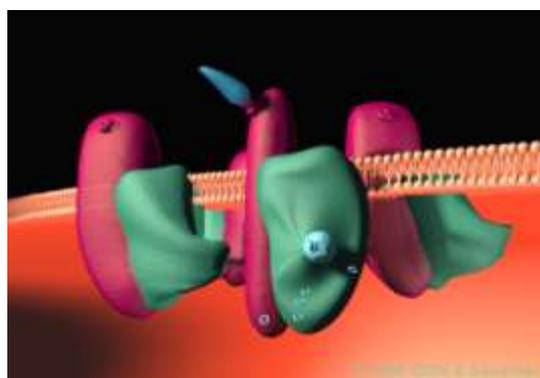
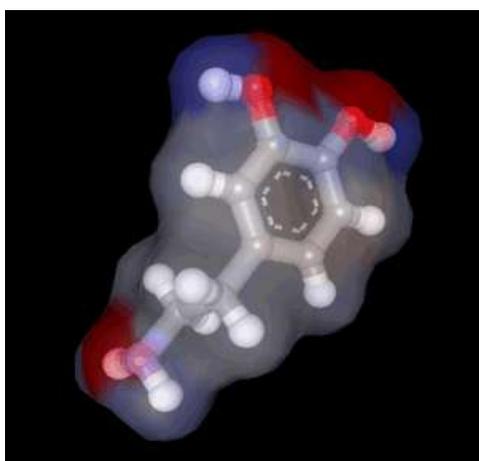


Fig 8. Représentation de la molécule de dopamine et des récepteurs dopaminergiques synaptiques, d'après *Le cerveau à tous les niveaux*, 2008.

La dopamine ainsi fabriquée est stockée dans les vésicules synaptiques puis libérée lors de l'arrivée d'un potentiel d'action. Une fois libérée elle se fixe sur les récepteurs dopaminergiques pré- et post-synaptiques (D1 et D2) ou peut être métabolisée et éliminée par la mono-amine-oxydase (MAO) ou par la COMT en acide homovanillique (HVA). Elle participe également à la synthèse des catécholamines: adrénaline et noradrénaline (Fig.9).

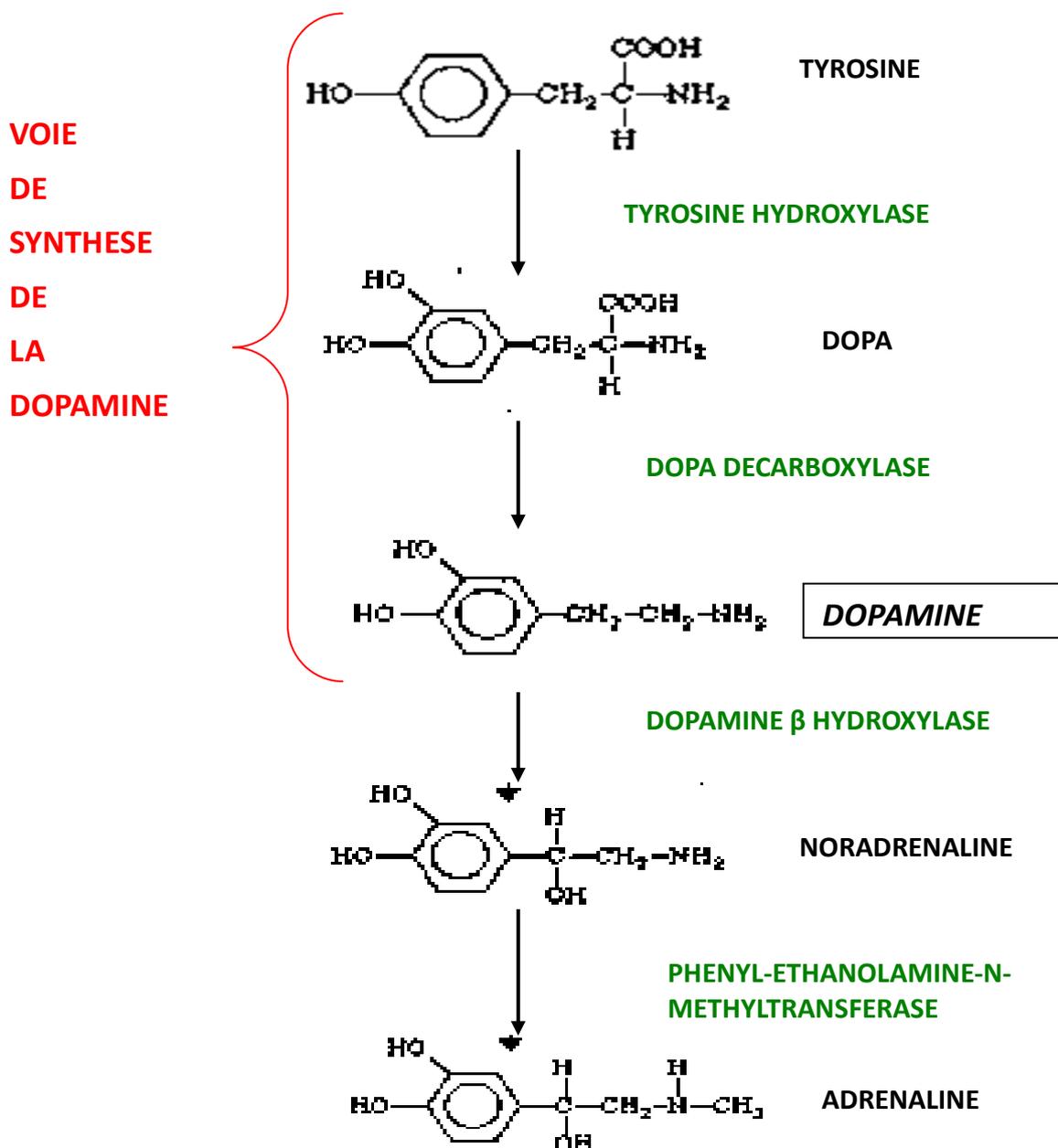


Fig 9. Synthèse des catécholamines.

### 1.11. La lévodopa

Elle représente la base de traitement et la plus utilisée des stratégies anti parkinsoniennes. Nous venons d'aborder la voie de synthèse de la dopamine et le fait que seul son précurseur la L-dopa passe la barrière hémato-encéphalique (BHE). Elle est utilisée en thérapeutique en vue d'être métabolisée en dopamine dans le cerveau par la dopadécarboxylase (DDC). Il est à noter que cette DDC est active en dehors de la BHE, on a alors introduit des inhibiteurs de la DDC périphérique (carbidopa et bensérazide) ; ceci afin d'améliorer la tolérance à la lévodopa grâce à une diminution des doses administrées responsables d'effets secondaires gênants (hypotension orthostatique, nausées, troubles du rythme) (Defebvre et Verin, 2006).

#### *1.11.1. Action de la lévodopa*

Suite à l'administration de lévodopa, le tonus dopaminergique striatal va être augmenté, ainsi les symptômes de la triade vont être améliorés (avant l'apparition à long terme d'effets délétères tels que les fluctuations d'activité et dyskinésies et les troubles neuropsychiatriques). Les autres voies dopaminergiques vont également être stimulées aussi bien au niveau central que périphérique.

La lévodopa est résorbée rapidement au niveau duodéal, sa biodisponibilité peut-être diminuée par les repas, notamment riches en protéines ou en certains acides aminés par compétition. Le pic sérique de lévodopa est obtenu en moyenne vers 45 min pour les formes standards et vers 2h30 pour les formes à libération prolongée.

#### *1.11.2. Posologies et formes galéniques à disposition*

La mise en route d'un traitement par lévodopa doit être progressive de façon à limiter ces effets secondaires. On pourra améliorer la tolérance en associant un inhibiteur dopaminergique

périphérique comme la dompéridone, 15 min avant les repas, et en administrant la lévodopa en milieu ou fin de repas.

Les doses sont augmentées progressivement en débutant à une posologie de 150 mg/j jusqu'à 1.5 g/j voire plus pour les fortes posologies, en fonction de l'évolution individuelle de la maladie.

La fiche suivante permet de présenter de façon simplifiée les différentes formes de lévodopa disponibles et leurs propriétés (Tableau 2).

Tableau 2 : Rappels sur les différentes formes disponibles pour la dopathérapie.

SPECIALITE	DCI	DOSAGE (mg)	FORME GALENIQUE	PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES	POSOLOGIE	RECOMMANDATIONS	
MODOPAR 62,5	<i>L-Dopa</i> <i>Bensérazide</i>	50 12,5	<i>Gélules standards</i>	Action en 30 à 120 min pendant 1 à 3h	Progressive : 3 à 4 prises/j	Prendre 10 à 15 min avant un repas ou en fin de repas si intolérance digestive ou prise de dompéridone en début de repas	
MODOPAR 125		100 25					
MODOPAR 250		200 50					
MODOPAR 125 LP		100 25	<i>Gélules à libération prolongée</i>	Prolonge durée d'action de L-dopa et concentration maximale régulée (pic sérique abaissé); Absorption lente : 3 à 6h		Idem; Utilisé en cas de <b>fluctuations d'activité ou de dyskinésies</b>	
MODOPAR 125 dispersible		100 25	<i>Comprimés sécables pour suspension buvable</i>	Absorption rapide : 10 à 15 min; Apparition plus rapide du pic de concentration plasmatique		Utilisé dans les <b>akinésies ou en cas de troubles de la déglutition</b> ; Dissoudre dans un 1/2 verre d'eau; prendre 30 min avant ou 1h après un repas	
SINEMET 100	<i>L-Dopa</i> <i>Carbidopa</i>	100 10	<i>Comprimés sécables</i>	Demi-vie de 1 à 3h	Progressive : 1/2 cp jusqu'à maxi 8 cp/j en 3 à 4 prises	Prendre 10 à 15 min avant un repas ou en fin de repas si intolérance digestive ou prise de dompéridone en début de repas	
SINEMET 250		250 25					
SINEMET LP 25/100		100 25	<i>Comprimés sécables à libération prolongée</i>	Dissolution rapide mais absorption lente: maximale en 2,4h.		Progressive: 3 prises séparées ou plus (intervalle de 4 à 8h)	Utilisé dans les fluctuations motrices d'activité et dyskinésies
SINEMET LP 50/200		200 50					
DUODOPA (pour 1 sachet de 100 ml)	<i>L-Dopa</i> <i>Carbidopa</i>	2000 500	<i>Gel pour administration intraduodénale</i>	Diminue les fluctuations de concentration plasmatique donc diminue les fluctuations de réponse au traitement	Bolus matinal: action en 10 à 30min Débit continu : 1 à 10ml/h. Bolus: 0,5 à 2ml si blocages	Réservé aux patients ayant des fluctuations sévères d'activité et dyskinésies malgré un traitement similaire per os	
STALEVO 50	<i>L-Dopa</i> <i>Carbidopa</i> <i>Entacapone</i>	50 12,5 200	<i>Comprimés</i>	Augmente de 30 à 60 min la demi-vie d'élimination de la lévodopa	Ne pas dépasser 10 cp/j	Utilisé dans le traitement des fluctuations motrices de fin de dose non stabilisées par l'association lévodopa/carbidopa	
STALEVO 100		100 25 200					
STALEVO 150		150 37,5 200					
STALEVO 200		200					

### 1.11.3. Complications motrices provoquées par la lévodopa

Les fluctuations et mouvements anormaux involontaires, sont maintenant bien connus et très fréquents après quelques années de traitement. Dans la plupart des cas ils sont plus sévères et prématurés chez les patients ayant débuté la maladie de façon précoce et sont liés à l'importance de la dose totale de lévodopa.

Ils sont étroitement liés à la cinétique de la L-dopa mais aussi à sa pharmacodynamie (Fig.10). Il est bien décrit que la pharmacocinétique de la L-dopa est sous l'influence de plusieurs facteurs, au niveau pré-synaptique, tels que les variations d'absorption digestive (compétition avec les acides aminés neutres alimentaires) ou son transport plasmatique (Rascol, 2000) ainsi qu'au niveau post synaptique, mettant en jeu des réarrangements sur les neurones du striatum.

D'autre part, ces complications apparaissent conjointement à l'accroissement et la sévérité de la dénervation neuronale nigrostriée. Les systèmes qui assurent le transport de la L-dopa, le stockage et la transformation en dopamine sont notablement réduits, d'où la réduction de la durée d'effet de chaque prise et la survenue des phénomènes de dyskinésies. Par ailleurs, on a montré que la stimulation physiologique des neurones dopaminergiques est continue, de ce fait, une stimulation pulsatile « artificielle » (par variation des taux de dopamine) pourrait induire des modifications fonctionnelles et structurelles au niveau post-synaptique. Ceci pourrait expliquer l'apparition des mouvements involontaires.

#### 1.1.3.1. Les dyskinésies dopa-induites

- Les dystonies de périodes Off :

Caractérisés par une extension spontanée du gros orteil ou une posture en varus équin, le matin au lever par exemple, ces blocages dus à un sous-dosage cèdent à une prise de L-dopa dispersible. Ils peuvent justifier l'utilisation d'auto injections d'apomorphine (APOKINON<sup>®</sup>) : cet agoniste dopaminergique (non ergoté) présente une affinité proche de la dopamine endogène vis-à-vis des récepteurs D1 et D2. Il est indiqué pour les phases de blocages importants chez les patients traités depuis plusieurs années et dont les effets On-Off sont non améliorés par les traitements per os (Pollak, 1991). Elle est utilisée sous forme de stylos pré-remplis (30mg/3ml) ou de pompe à perfusion sous-cutanée continue (10mg/ml) lorsque le nombre d'injection dépasse 7 par jour. La dose minimale efficace (1 à 7 mg) doit permettre un déblocage en 2 à 10 min. Les avantages de l'apomorphine résident dans sa rapidité d'action, l'autonomie d'utilisation, le soulagement rapide des dystonies

douloureuses et l'alternative aux troubles de la déglutition (Stocchi, 1997).

- Les dyskinésies diphasiques de début et fin de doses :

Ces phases de mouvements amples parfois violents sont très invalidantes et caractérisent un dosage insuffisant du traitement antiparkinsonien et peuvent nécessiter la prise de L-dopa dispersible ou d'apomorphine.

- Les dyskinésies de milieu de dose :

Elles sont à différencier des précédentes par une meilleure tolérance du patient qui ressent plutôt bien ce déblocage s'il ne s'avère pas trop gênant. Dans le cas contraire il est nécessaire de parer à cet effet en diminuant la dose unitaire de L-dopa grâce à l'association d'un agoniste. Les études ont prouvé l'efficacité de l'amantadine (MANTADIX®) aux propriétés anti glutamate, sur ces dyskinésies, d'autres essais cliniques ont mis en évidence une certaine efficacité de la clozapine, la fluoxétine, du propranolol ou du riluzole mais sans étude comparative de ces différentes stratégies (Marion, 2000).

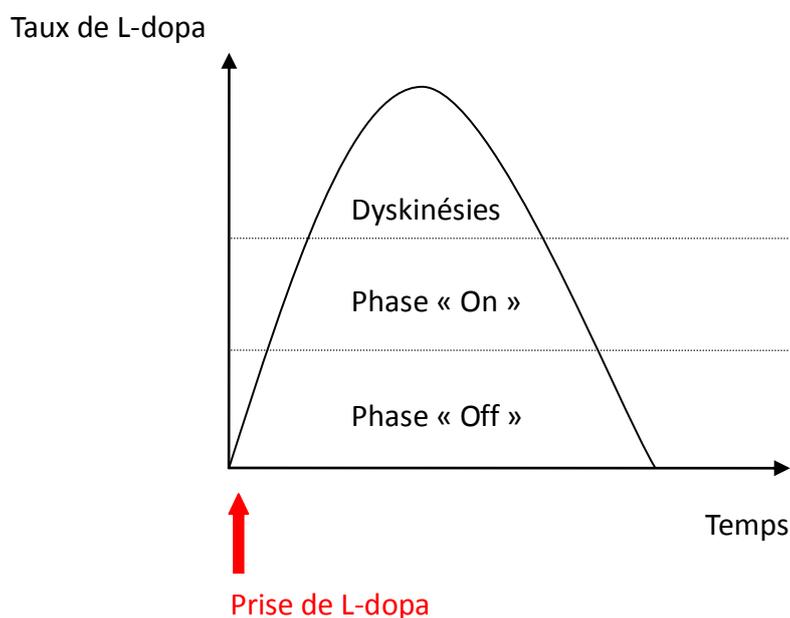


Fig 10. Cinétique et effet d'une prise de L-dopa d'après Zagnoli et Rouhart, 2006.

- Les dyskinésies complexes :

Ces dyskinésies se présentent sous la forme d'un continuum de dyskinésies, en effet, au cours de l'évolution des complications on note fréquemment que les différentes dyskinésies vont se

succéder de manière rapide pour finir par devenir indifférenciables (Vidailhet, 1999).

### 1.1.3.2. Les fluctuations d'efficacité

Après cinq ans d'évolution, environ 50% des patients présentent ces complications liées à la réapparition de la symptomatologie parkinsonienne et à la perte d'efficacité du traitement.

- Les phénomènes de fin de dose :

L'akinésie de fin de dose est une des premières complications à apparaître, ces blocages sont en général contemporains des dyskinésies de fin de dose, et traduisent l'effet insuffisant du traitement. Dans la même catégorie, on peut inclure les akinésies nocturnes ou matinales dues à la perte d'activité du traitement (Damier, 2002).

L'association d'un ICOMT (Inhibiteur de la catéchol-O-méthyl transférase) est admise par les neurologues en vue d'allonger la cinétique de la L-dopa au niveau de la biodisponibilité et de sa demi-vie d'élimination, c'est-à-dire les périodes On, sans augmenter le pic de concentration. L'administration d'ICOMT tels que l'entacapone (COMTAN®) se font sous forme isolée ou associée (STALEVO®), à des doses variant de 200 à 2000mg par jour au maximum. Un nouveau dosage du STALEVO® est maintenant à disposition pour optimiser le traitement des patients non stabilisés. Par ailleurs, d'après certaines études l'entacapone augmente d'environ 35% les dyskinésies (Ruottinen, 1996).

L'association de la lévodopa à un inhibiteur de la MAO-B (Mono amine oxydase de type B) tel que la sélégiline permet d'améliorer la qualité de l'état ON et de diminuer les akinésies de fin de dose selon plusieurs études confrontées par Brefel-Courbon en 2000. Mais la sélégiline (DEPRENYL® comprimé ou OTRASEL® lyophilisat) aurait tendance à majorer les dyskinésies. Par contre elle permet, en première intention de différer de quelques mois la mise en route du traitement par L-dopa (Damier, 2000).

Plus récemment la rasagiline (AZILECT®), un IMAO-B puissant et irréversible de deuxième génération a prouvé son efficacité clinique et sa bonne tolérance, dans le traitement adjuvant des fluctuations handicapantes ainsi que dans la prise en charge précoce de la maladie de Parkinson. De manière expérimentale, elle a montré un certain pouvoir neuroprotecteur actuellement étudié dans le but d'améliorer la prévention des pathologies neurodégénératives (Jack, 2007).

- Les états « On-Off » inopinés :

En parallèle au continuum de dyskinésies, surviennent des périodes de blocages et de déblocages apparaissant de façon désorganisée et imprévisible. Cette oscillation chaotique évolue de manière indifférente à la prise médicamenteuse, d'où l'importance pour le médecin de recueillir les informations relatives aux variations d'état du patient au cours de la journée en fonction des prises médicamenteuses. Il peut pour cela élaborer avec la participation du malade un tableau permettant de suivre la chronologie des fluctuations et ainsi de rééquilibrer son traitement (Damier, 2002).

D'une manière pratique, le traitement des complications motrices se résume pour le neurologue à un perpétuel ajustement des doses, des fréquences et horaires de prises, ceci au cas par cas, en fonction des variations motrices du malade. L'équilibration du traitement se fait en général au décours d'une hospitalisation de quelques jours afin d'apprécier la tolérance du malade, même si en règle générale, certains changements de traitements ne sont ressentis qu'au bout de plusieurs jours.

Une nouvelle forme de L-dopa a été élaborée par Nutt et ses collaborateurs, combinant forme à libération prolongée et immédiate. A l'étude actuellement, elle permettrait d'allier une amélioration rapide des symptômes moteurs et une durée d'effet prolongée (Durif, 2008).

### 1.12. La place des agonistes dopaminergiques

Le traitement des complications implique l'utilisation des agonistes dopaminergiques : en effet ces molécules ont pour point commun d'être des analogues structuraux de la dopamine et de pallier à la déplétion dopaminergique en stimulant les récepteurs dopaminergiques striataux (Tableau 3). Ils ont en général une affinité plus grande pour les récepteurs de types D2 et présentent donc des effets proches de la L-dopa tout en ayant l'avantage de ne pas nécessiter de métabolisation préalable. Globalement moins efficaces que la lévodopa, nous verront qu'ils sont proposés en monothérapie chez les patients jeunes.

Il en existe classiquement deux types disponibles sur le marché : les dérivés de l'ergot de seigle (bromocriptine (PARLODEL®), pergolide (CELANCE®), lisuride (DOPERGINE®)) ou de « première génération » et les non dérivés de l'ergot de seigle (ropinirole (REQUIP®), pramipexole (SIFROL®), piribédil (TRIVASTAL®), apomorphine). La famille des agonistes dopaminergiques non-ergotés

possède les mêmes propriétés mais sans les effets secondaires des ergotés (vasospasme, fibrose pulmonaire ou rétro-péritonéale, syndrome de Raynaud, interaction avec les macrolides, entre autres).

La bromocriptine est indiquée dès la phase initiale, en première intention, en monothérapie, dans le but de retarder la mise sous lévodopa et ses complications évoquées précédemment même si, en général, on constate que la mise sous lévodopa a lieu assez rapidement. Des observations effectuées chez les singes MPTP rendus parkinsoniens, ont montré qu'un traitement en première intention par bromocriptine entraînait beaucoup moins de fluctuations qu'avec lévodopa seule (Montastruc, 1999).

Les limites des agonistes utilisés en première intention tiennent au fait qu'ils sont moins bien tolérés avec de nombreux effets secondaires tels que des nausées, hypotension orthostatique, hallucinations diurnes, cauchemars, confusion, somnolence diurne. Par ailleurs, l'effet moteur apparaît moindre qu'avec la L-dopa. Des études sur les premières générations d'agonistes en monothérapie versus placebo, ont montré qu'au-delà d'un an l'efficacité antiparkinsonienne devenait insuffisante (Koller, 1992).

Plus récemment, l'étude internationale multicentrique Parkinson-REGAIN a permis d'étudier l'efficacité du TRIVASTAL® un agoniste présentant des avantages pharmacocinétiques (demi-vie longue (21h) permettant une stimulation moins pulsatile) et pharmacodynamiques (agoniste dopaminergique D2/D3 et propriétés noradrénergiques  $\alpha$ 2-antagonistes favorisant les fonctions cognitives). Cette étude a réuni 401 patients atteints de maladie de Parkinson à un stade précoce (stade de Hoehn et Yahr entre I et III) et avec des scores UDPRS III sévères. Les patients randomisés dans le groupe TRIVASTAL® 50mg ou dans le groupe placebo ont ensuite été évalués à M7 puis M24. Une partie des patients (40% du groupe placebo et 16% du groupe TRIVASTAL®) a eu recours à la lévodopa au terme des 7 mois. Les complications motrices à 2 ans étaient comparables entre les groupes placebo et TRIVASTAL®, et trois fois moins fréquentes que pour le groupe placebo + L-dopa. L'efficacité motrice du TRIVASTAL® a été montrée par une réduction du score moteur de 35% pour les patients du groupe TRIVASTAL® traités par des doses moyennes de  $250 \pm 55$  mg/j. Cette étude a démontré une efficacité importante du piribédil en monothérapie ainsi qu'un bon profil de tolérance permettant de retarder chez les patients la mise sous L-dopa et de ce fait d'économiser leur capital en lévodopa (d'après Blin et Césaro. Neuronale n°27, 2006).

Les perspectives actuelles tiennent compte de la place des agonistes dans l'arsenal thérapeutique, ainsi lors du congrès de l'American Academy of Neurology, un nouvel agoniste dopaminergique a été présenté, le pardoprinox, il aurait une action agoniste partielle pour les récepteurs dopaminergiques D2et D3 et un profil d'agoniste spécifique des récepteurs 5-HT1A. Des

études sont en cours mais il s'avère déjà prometteur dans son domaine car il améliorerait de 4,3 points le score UDPRS contre placebo (Durif, 2008).

SPECIALITE	DCI	DOSAGE (mg)	FORME GALENIQUE	PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES	POSOLOGIE	RECOMMANDATIONS
PARLODEL	<i>bromocriptine</i>	5 ou 10	<i>Gélules</i>	Concentration plasmatique max atteinte en 1h30	Augmentation par paliers d'1 comprimé tous les 2 j jusqu'à 40 mg/j.	Agonistes dopaminergiques. Utilisés en monothérapie en première intention ou en association à la dopathérapie afin de diminuer les doses de principes actifs et retarder l'apparition de dyskinésies. Si intolérance digestive prise de dompéridone en début de repas. Risque d'hypotension orthostatique; effets secondaires de type nausée, constipation, somnolence, sécheresse buccale, hallucinations, dyskinésies, hypersexualité voire jeu pathologique.
DOPERGINE	<i>lisuride</i>	0,2 ou 0,5	<i>Comprimés</i>	Concentration plasmatique max atteinte en 80±60 min	Augmentation par paliers d'1/2 comprimé par semaine jusqu'à 2 mg/j.	
CELANCE	<i>pergolide</i>	0,05 ou 0,25 ou 1	<i>Comprimés</i>	Demi vie variable: 7 à 16h	Posologie efficace moyenne atteinte progressivement: 1 à 3 mg/j.	
TRIVASTAL	<i>piribédil</i>	20 ou LP 50	<i>Comprimés</i>	Absorption rapide: Cmax atteinte en 1h	Augmentation d'un comprimé tous les 3 j jusqu'à 250 mg /j.	ICOMT Adjuvant des traitements standards. Prise simultanée avec chaque dose de lévodopa/IDC. NB: risque d'insuffisance hépatique aigüe avec TASMAR nécessitant son arrêt en l'absence d'amélioration dans les 3 mois.
SIFROL	<i>pramiprexole</i>	0,18 ou 0,7	<i>Comprimés</i>	Cmax atteinte en 1 à 3 h	Posologie max 3,3 mg	
REQUIP	<i>ropinirole</i>	0,25 ou 0,5 ou 1 ou 2 ou 5	<i>Comprimés</i>	Absorption rapide Cmax atteinte en 1,5 h	Augmentation de 0,25 mg / prise sur 3 fois /j puis de 0,5 à 1 mg par prise et par semaine en allant jusqu'à 9 mg/j	
COMTAN	<i>entacapone</i>	200	<i>Comprimés</i>	Variations interindividuelles importantes; Cmax atteinte en 1 h environ	Prise d'un comprimé avec chaque dose de levodopa +IDC jusqu'à 2000mg/j.	NB: risque d'insuffisance hépatique aigüe avec TASMAR nécessitant son arrêt en l'absence d'amélioration dans les 3 mois.
TASMAR	<i>tolcapone</i>	100	<i>Comprimés</i>	Cmax atteinte en 2h environ	Prise à H1; H6 et H12 soit 100 mg 3 fois /j.	
AKINETON	<i>bipéridène</i>	4	<i>Comprimés à LP</i>	Atteinte de la Cmax au bout de 10h	1 à 2 comprimé/j en 1 prise	
ARTANE PARKINANE LP	<i>trihéxiphéridyle</i>	2 ou 5	<i>Comprimés</i>	/	4 à 10 mg/j en 2 ou 3 prises	Anticholinergique central et périphérique pourvu d'effets de type atropiniques: sécheresse buccale, oculaire, rétention urinaire, somnolence...
LEPTICUR	<i>tropatépine</i>	5	<i>Comprimés</i>	/	10 à 20 mg/j en entretien	
MANTADIX	<i>apomorphine</i>	100	<i>Capsules</i>	Pic plasmatique atteint en 4h	100 à 400mg/j	En 1ère intention ou en association pour diminuer l'akinésie
DEPRENYL /OTRASEL	<i>sélégiline</i>	5/1,25	<i>Comprimés/ Lyophilisats</i>	1/2 vie d'absorption de 30 min	5 à 10 mg/j	IMAO-B : traitement de 1ère intention ou adjuvant des

### 1.13. Les classes non-dopaminergiques

Tableau 3 : Rappels sur les autres traitements antiparkinsoniens.

Les effets des anticholinergiques sont connus depuis le XIX<sup>e</sup> siècle, à l'heure actuelle on dispose du bipéridène (AKINETON®), trihexyphénidyle (ARTANE®/PARKINANE LP®) et de la tropatépine (LEPTICURE®) qui sont considérés principalement comme des adjuvants aux traitements dopaminergiques, agissant sur les tremblements de façon modérée et impliquant de nombreux effets secondaires atropiniques (sécheresse buccale, rétention urinaire, constipation, troubles de l'accommodation).

## Quelle stratégie pour les complications résistantes au traitement médicamenteux oral optimal ?

Malgré une recherche de l'ajustement optimal des traitements per os de la maladie de Parkinson, 30 à 80% des patients au bout de plusieurs années sont victimes d'un handicap fonctionnel significatif impliquant des fluctuations motrices sévères et/ou des dyskinésies invalidantes. A ce stade, on peut évoquer la solution chirurgicale par stimulation cérébrale profonde. Cette technique, que nous nous efforcerons de détailler ultérieurement, impose des critères de sélection précis et bien sûr des délais d'accession pour les patients, aux centres experts dans ce domaine.

Comme nous avons pu le voir précédemment, la recherche d'une stimulation dopaminergique continue est un procédé envisagé pour pallier aux fluctuations motrices de la dopathérapie per os. Ainsi, il existe deux techniques à côté de la chirurgie, qui peuvent être proposées en cas de délai d'attente ou de contre-indication à la neurostimulation.

### 1.14. La pompe à apomorphine

Cette pompe à perfusion sous-cutanée continue peut-être utilisée par un patient 24h/24 ou pendant la journée. Elle peut être posée sans limite d'âge chez les patient parkinsoniens fluctuants lorsque les périodes de On-Off sont très fréquentes et que les dyskinésies sont très invalidantes. Elle fonctionne en délivrant un débit de base et selon la fréquence des blocages, des bolus. La pompe est reliée à un cathéter sous-cutané changé quotidiennement par une infirmière à domicile, par un tiers ou par le malade formé lui-même et elle fait l'objet d'une maintenance assurée par les sociétés d'hospitalisation à domicile ou des prestataires de services. Elle permet donc une certaine autonomie pour le patient. Ces effets secondaires à types de nausées ou d'hypotension orthostatique, communs

à tous les agonistes, peuvent être prévenus par l'administration de dompéridone, antagoniste dopaminergique périphérique. Elle partage avec les formes orales de lévodopa, l'inconvénient de provoquer des dyskinésies.

Une étude de suivi sur 12 mois, comparant les techniques de stimulation cérébrale profonde du NST (chez 12 patients) *versus* l'infusion sous-cutanée d'apomorphine (chez 13 patients) sur des patients très fluctuants (stade de Hoehn et Yahr > 3 correspondant à un handicap sévère et une perte partielle d'autonomie), a mis en évidence une supériorité de la stimulation du NST en ce qui concerne le bénéfice moteur, avec une réduction de 76% des périodes de blocage, ainsi que la réduction des doses de lévodopa, avec un passage de  $980 \pm 835$  mg/jour à  $374 \pm 284$  mg/jour. A contrario, on a montré que le score NPI ou Inventaire NeuroPsychologique, évaluant les troubles du comportement, leur gravité et leur retentissement, pourrait être meilleur sous infusion d'apomorphine mais ces données demeurent limitées par la faible taille des groupes étudiés (De Gaspari, 2006).

#### 1.15. La Duodopa®

L'administration intra-duodénale de lévodopa consiste en l'infusion par une gastrotomie per-endoscopique (GPE), d'un gel de L-dopa associée à la carbidopa. Cette thérapeutique assez récente n'est envisagée qu'à un stade avancé de la maladie de Parkinson. Avant la mise en place définitive de la GPE, l'efficacité du traitement est testée par la pose d'une sonde nasoduodénale. La pompe portable fonctionne avec des cassettes de Duodopa® de 100 ml. Tout comme la pompe à apomorphine elle peut délivrer un débit continu ou des doses en bolus en fonction des besoins. L'équipe de Nyholm a montré que cette méthode était cliniquement supérieure aux combinaisons thérapeutiques orales optimales chez les patients très fluctuants et qu'elle représentait une bonne alternative aux patients en attente d'une stimulation du NST. On observe une réduction significative des périodes Off sans augmentation des dyskinésies. Cependant l'utilisation de cette thérapie à long-terme pose le problème des effets indésirables de la dopathérapie et des complications liées au dispositif lui-même (infections de l'orifice de stomie, occlusion de la sonde) (Nyholm, 2005).

# QU'EST-CE QUE LA STIMULATION CEREBRALE PROFONDE ?

## 1. Historique

Le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson connaît un essor important dans le courant des années cinquante. Son but est de traiter les tremblements sévères mais également la rigidité et la bradykinésie afin de pallier à une réponse thérapeutique limitée. Il consiste à léser, par thermo coagulation, une cible cérébrale d'après les connaissances anatomophysiologiques de la maladie. Les cibles de cette chirurgie lésionnelle, mises en évidence grâce aux données expérimentales, sont principalement le pallidum et le thalamus.

Il apparaît rapidement que l'effet le plus bénéfique sur les tremblements est obtenu en ciblant le thalamus, d'autant plus facilement grâce à l'enregistrement électro physiologique per-opératoire améliorant la précision chirurgicale (Benabid et al. 2000).

L'approche thérapeutique chirurgicale est ensuite abandonnée du fait de ces manifestations indésirables (troubles cognitifs, de l'équilibre et dystonies) parfois aussi invalidantes que le syndrome akinéto-hypertonique de la maladie de Parkinson elle-même, et surtout après l'avènement de la dopa thérapie en 1968. Mais les limites de cette molécule, en particulier les complications motrices à type de fluctuations On-Off et de dyskinésies observées chez les patients, conduisent alors à rechercher de nouvelles thérapies (Benabid et al, 2000 ; Dujardin et Defebvre, 2007)

Parallèlement à la technique de greffe de cellules souches, une autre voie de recherche est étudiée dans le prolongement de la neurochirurgie mais sans ses effets lésionnels irréversibles et ses complications, qui en sont les principaux inconvénients.

A la fin des années 80, la compréhension de l'organisation des ganglions de la base permet un retour en force de la neurochirurgie de la maladie de Parkinson. L'équipe grenobloise, menée par Benabid et Pollak, va mettre au point la technique révolutionnaire qui fait référence à ce jour, de stimulation des noyaux sous-thalamiques en 1993. Ils assistent à une diminution des symptômes cardinaux de la maladie et de ces complications motrices telles que les dyskinésies et fluctuations dues à la dopathérapie. (Pollak et al. 1993 ; Limousin et al.1998 ; Krack et al.2003).

L'effet de la stimulation basse fréquence était déjà connu et utilisé dans les années 60 avec notamment des applications antalgiques basées sur la théorie du Gate Control (Melzack et al. 1965).

Benabid et son équipe font le constat de l'effet inhibiteur de la stimulation à haute fréquence lors d'une stimulation du noyau ventral intermédiaire (Vim) du thalamus. Ils obtiennent un résultat comparable à la chirurgie lésionnelle : une suppression des tremblements du malade sans les effets délétères de la chirurgie ablative (les déficits neuropsychologiques, les pertes de mémoire et les

troubles de la parole) (Benabid et al. 1987). En effet, Siegfried rapporte des effets à type de dysarthrie (troubles de la parole) et dysphagies (difficultés à la déglutition) dans 25% des cas de thalamotomies bilatérales, contre aucun dans le cadre des stimulations (Siegfried et al, 1998).

L'exploitation de ces résultats a permis de trouver d'autres cibles telles que le noyau subthalamique (NST) (Bergmann et al, 1990. Aziz et al, 1990). En effet, des études portées sur des modèles de primates traités au MPTP, ont montré l'hyper activité de la voie NST-GP i (pallidum) et surtout l'amélioration des symptômes parkinsoniens après une stimulation à haute fréquence et la preuve de l'innocuité de la méthode (Benazzouz et al, 1993 ; Wichmann et al. 1994).

D'autre part, ces mêmes modèles animaux (primates et souris) exploités après la découverte des effets du MPTP, avaient permis la mise en évidence de la dégénérescence spécifique de la maladie de Parkinson au niveau de la voie nigro-striatale avec:

- la destruction des neurones de la substance noire pars compacta (SN c)
- la dénervation dopaminergique importante du striatum.

Depuis de nombreuses années la neurochirurgie s'est intéressée au fonctionnement de ces structures impliquées dans le circuit des ganglions de la base ou noyaux gris centraux, notamment lors des travaux des pionniers de la neurochirurgie tels que Russell Meyers à la fin des années 30 (Meyer, 1966).

## Physiopathologie de la maladie de Parkinson : support de la thérapeutique antiparkinsonienne et de la neurostimulation

### 1.16. Rôle des noyaux gris centraux dans la motricité : une organisation en boucle

Les ganglions de la base contribuent au contrôle de la motricité. Ils sont interconnectés et forment une boucle motrice appelée : « boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale » (Fig. 12). Albin, Alexander et DeLong, à qui l'on doit un premier modèle de ce circuit « en boucle », ont permis de relier ce circuit moteur à la genèse de la maladie de Parkinson (Albin et al, 1989; Alexander et al, 1986).

Son rôle dans l'initiation et le contrôle des mouvements volontaires est démontré par la perte de cette capacité de contrôle moteur dans la maladie de Parkinson. C'est en effet le thalamus, qui permet de sélectionner les programmes moteurs dirigés vers le cortex puis les fibres musculaires.

Ce système est sous la dépendance d'un neurotransmetteur: la dopamine, qui exerce une

action régulatrice complexe (Zagnoli et Rouhart, 2006 ).

Appelés également ganglions de la base, les noyaux gris centraux appartiennent au système extrapyramidal et jouent donc un rôle important dans la commande motrice : ils ont une action indirecte de régulation des mouvements en interconnectant le cortex moteur, pré moteur et l'aire motrice supplémentaire (Fig. 11).

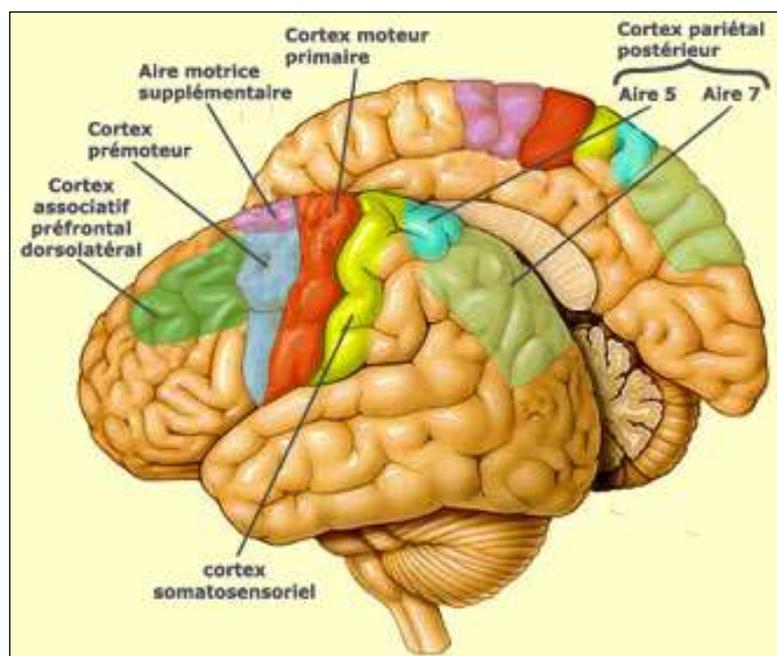


Fig. 11. Représentation des différentes aires corticales d'après Le cerveau à tous les niveaux, 2008.

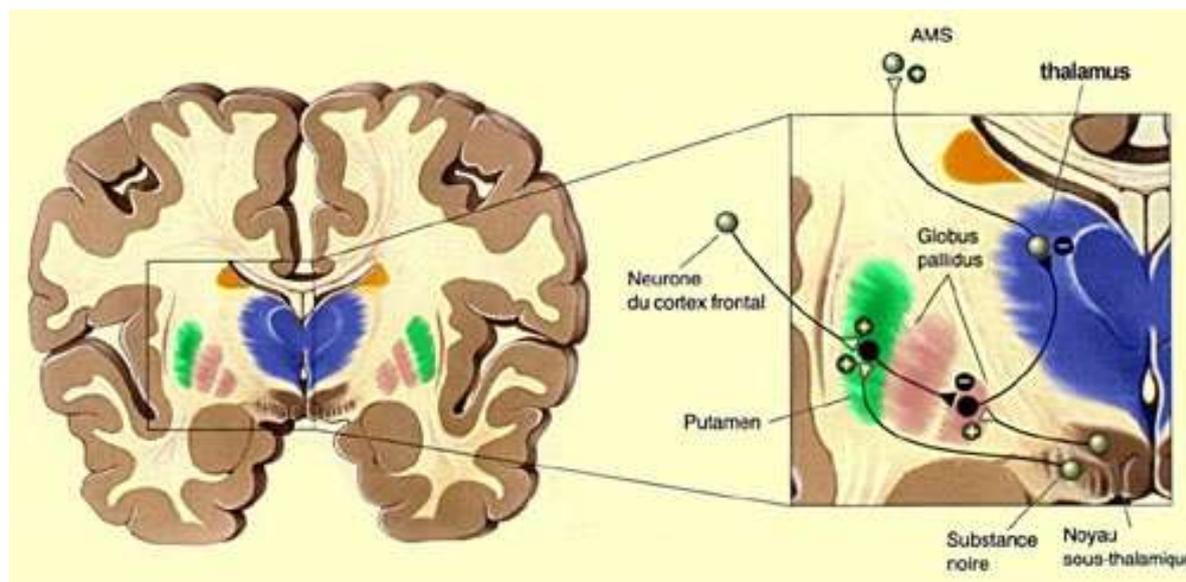


Fig. 12. Représentation de la boucle motrice cortico-striato-pallido-thalamo-corticale d'après Le cerveau à tous les niveaux, 2008.

### 1.16.1. Description anatomique des noyaux gris centraux

Anatomiquement, on peut en distinguer six (Fig.13):

- Le noyau caudé
- Le noyau lenticulaire séparé en deux parties:
  - ◆ Le putamen, formant avec le noyau caudé une entité appelée le striatum (neurones GABAergiques et cholinergiques)
  - ◆ Le pallidum, divisé en deux noyaux: GPe (Globus pallidus externe) et GPi (Globus pallidus interne)
- Le noyau subthalamique (neurones glutamatergiques)
- Le locus niger ou substance noire constitué d' :
  - ◆ Une partie compacte ou SN c: projette ses neurones dopaminergiques vers le striatum, formant la voie nigro-striée
  - ◆ Une partie réticulée ou SN r (neurone GABAergiques): liée au pallidum interne
- Le noyau rouge
- Le thalamus: le noyau ventrolatéral a pour rôle d'activer le programme moteur.

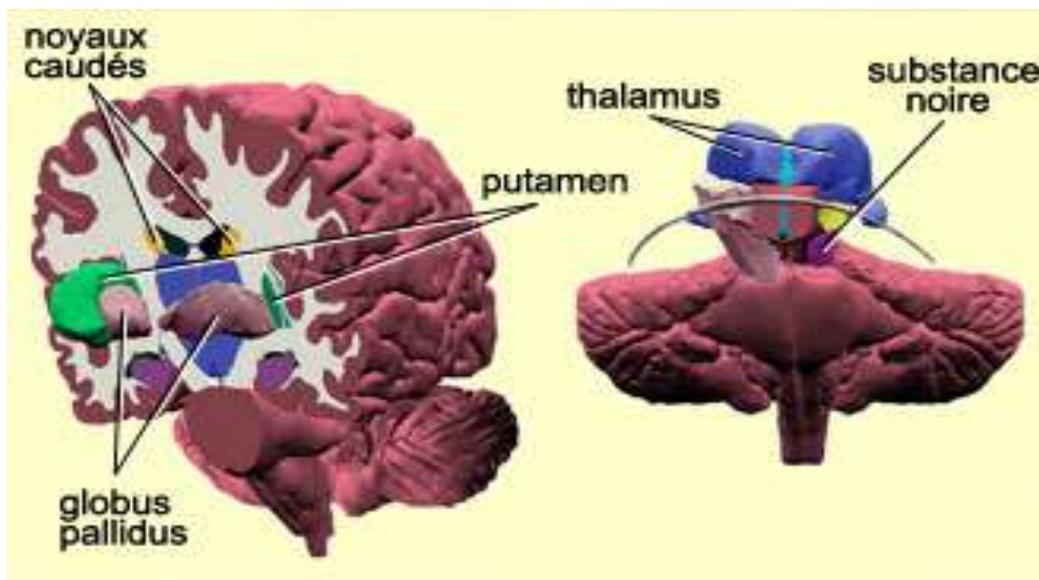


Fig. 13. Anatomie des noyaux gris centraux d'après *Le cerveau à tous les niveaux*.

## 1.17. Rôle de la dopamine et organisation du système dopaminergique dans le contrôle de la motricité

### 1.17.1. Influence de la dopamine dans la boucle motrice

La voie nigro-striée est constituée de neurones dopaminergiques qui se projettent de la SN c vers le striatum (Fig.14). On sépare les récepteurs dopaminergiques portés par les neurones striataux en deux types D1 et D2 en fonction de leur caractère respectif, activateur d'une part (D1) et inhibiteur d'autre part (D2), après fixation de la dopamine. Le striatum ainsi stimulé par la dopamine, émet des afférences gabaergiques inhibitrices vers le GP i et la SN r : cette voie est appelée voie directe.

D'autre part le noyau subthalamique, recevant des afférences gabaergiques, a une action excitatrice par l'intermédiaire du glutamate sur la SN r et le GP i, pour cette raison, cette voie est appelée voie indirecte (Alexander et al, 1990). La SN r et le GP i sont considérés dans ce modèle comme des structures de sortie dont l'entrée serait représentée par le striatum vers lequel projette le cortex. La SN r et le GP i ont un effet inhibiteur sur la voie thalamo-corticale. Pour finir, le thalamus projette vers le cortex par voie glutamatergique : Kopell rappelle que cette voie est naturellement modulée par la dopamine (Kopell et al, 2006). En effet, le rôle de la dopamine sur la motricité est double et consiste en un équilibre entre:

- L'action facilitatrice du mouvement via les récepteurs D1, en agissant sur la voie « directe » en inhibant le GP i et la SN r, et
- L'action inhibitrice sur les récepteurs D2 renforçant les mouvements par inhibition de la voie « indirecte ».

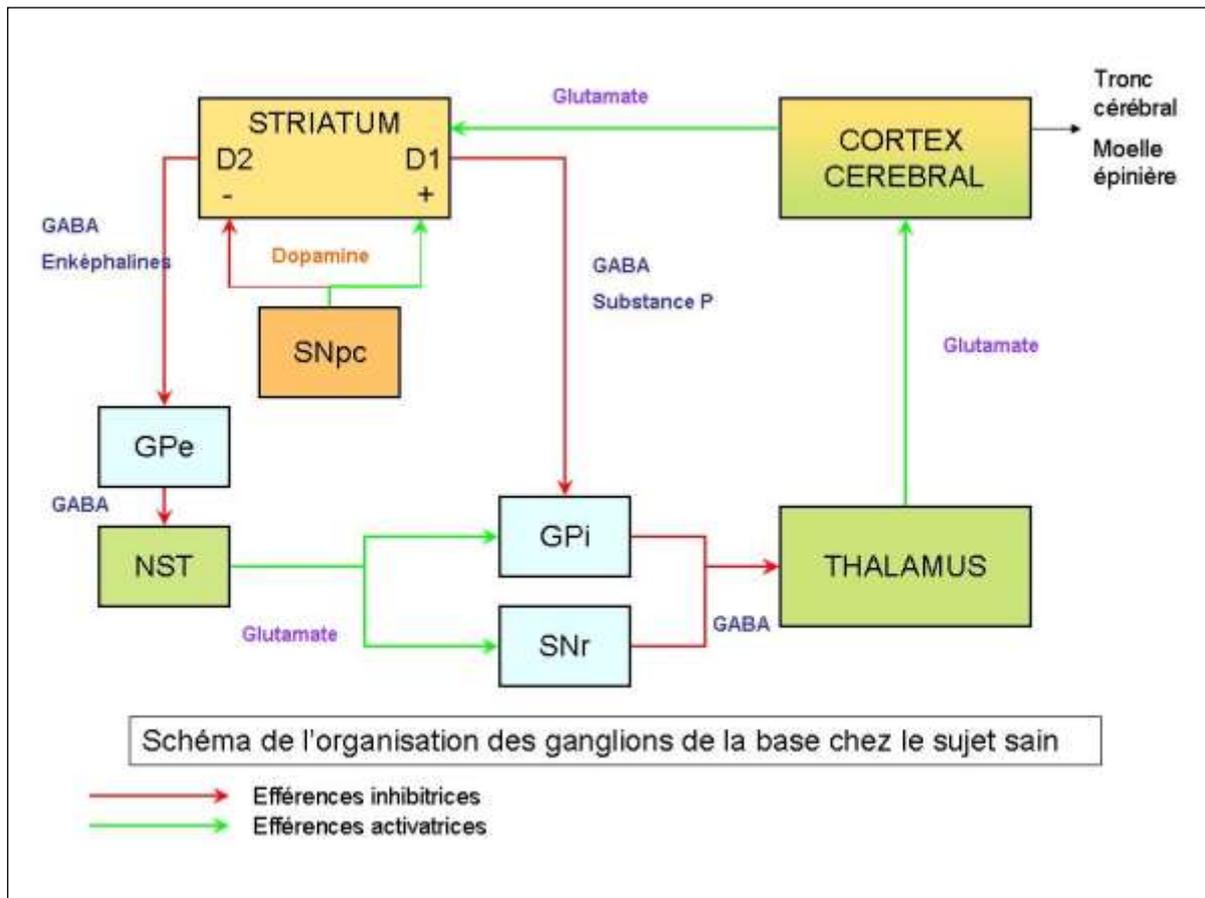


Fig. 14. Schéma de l'organisation des ganglions de la base chez le sujet sain, d'après Alexander et DeLong, 1986.

### 1.17.2. Impact de la dénervation dopaminergique sur le fonctionnement des ganglions de la base

Les lésions responsables de la disparition des neurones dopaminergiques de la SN c entraînent une perte de stimulation dopaminergique du striatum et de fait, une perte d'inhibition du NST. L'hyperactivité subthalamique (via des neurones glutamatergiques) induit une hyperactivité du GP i (en plus de la désinhibition par réduction du tonus dopaminergique D1) et de la SN r, augmentant ainsi l'inhibition du thalamus et des structures cibles (Fig.15).

On peut dire que la carence en dopamine va rompre l'équilibre en faveur du NST et du complexe SN r/GP i. Il en découle une augmentation trop grande du freinage moteur exercé par le thalamus. Ceci entraîne une perturbation du système de contrôle des mouvements avec des symptômes spécifiques : tremblement, bradykinésie et rigidité.

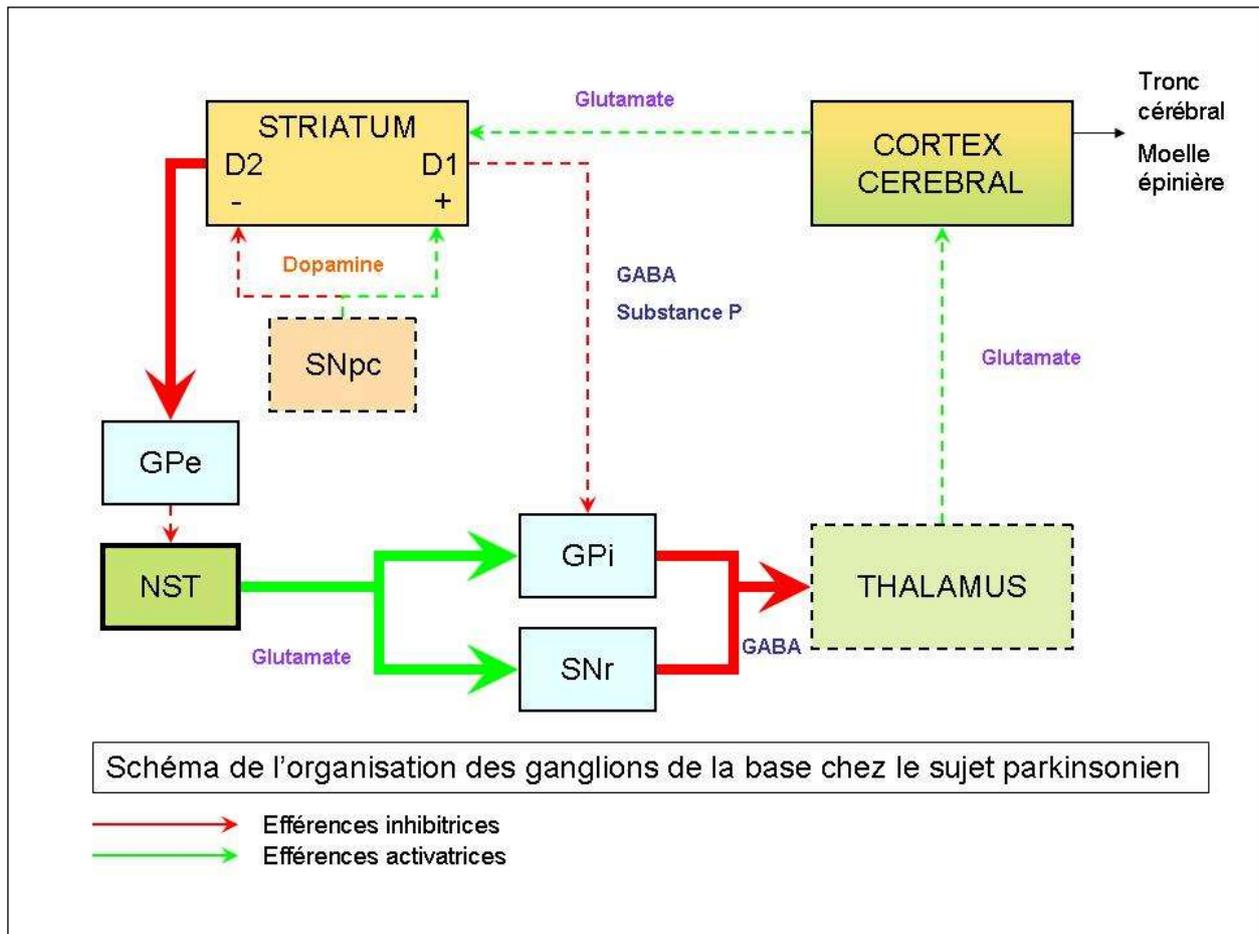


Fig. 15. Schéma de l'organisation des ganglions de la base chez le sujet parkinsonien, d'après Alexander et DeLong, 1986.

Ces signes moteurs symptomatiques de la maladie de Parkinson sont directement liés à la perte des neurones dopaminergiques et de ce fait, pourront être corrigés par l'administration de molécules agissant sur le système dopaminergique comme la L-DOPA.

D'autre part, l'autre conséquence du déficit dopaminergique sur le striatum est une levée de l'inhibition normalement contrôlée par un interneurone à acétylcholine et donc, une hyperactivité cholinergique striatale responsable du syndrome akinéto-hypertonique de la maladie de Parkinson.

Il est à noter que ce schéma est un modèle simplifié des voies interconnectant les différentes structures mais il permettra d'expliquer le principe du traitement par neurostimulation.

D'autre part, il a été démontré qu'il existe des lésions dans les systèmes non-dopaminergiques dans la MPI. Ces différentes lésions pourraient expliquer les autres symptômes de type non-moteur décrits dans la maladie et sur lesquels la L-DOPA est par conséquent inactive (Zagnoli et Rouhart, 2006 ; Lang et Lozano, 1998).

### 1.17.3. Rôle de la dopamine dans les autres voies

A côté de la voie nigro-striée existent d'autres voies centrales et périphériques riches en neurones dopaminergiques et dédiées à d'autres fonctions que la motricité:

- la voie mésocorticolimbique:  
fonction de régulation de la vigilance, la motivation, l'humeur et la mémorisation
- l'area postrema (au niveau du tronc cérébral):  
proche du centre du vomissement, sensible à la stimulation par la L-DOPA, pouvant lui conférer une action émétisante
- la voie tubéro-infundibulaire:  
sécrétion de prolactine
- la rétine:  
vision des contrastes
- l'appareil vestibulaire:  
la posture
- les ganglions sympathiques et périartériels:  
régulation du tonus vasculaire : leur stimulation entraîne une vasodilatation
- les plexus myoentériques:  
innervation de la musculature lisse du tractus intestinal.

Des lésions de nature moins importantes qu'au niveau nigro-strié peuvent cependant toucher ces voies dopaminergiques et participer à certains symptômes de la maladie de Parkinson: hypotension artérielle, ralentissement du transit, apathie...

## 1.18. Qu'en est-il de l'effet de la stimulation cérébrale profonde sur le circuit des ganglions de la base ?

### 1.18.1. Cibles de la stimulation cérébrale profonde

La stimulation cérébrale profonde à haute fréquence ou HF-DBS (High Frequency Deep Brain

Stimulation) a été développée de manière pragmatique tout d'abord en ciblant le thalamus et ultérieurement en utilisant d'autres cibles, en particulier le NST et le GPi qui sont deux structures anormalement hyperactives chez le patient parkinsonien. Trois cibles principales sont à disposition pour la maladie de Parkinson.

#### 2.3.1.1. Le thalamus (Vim)

Sa stimulation améliore principalement le tremblement controlatéral et reste donc astreinte à un petit groupe de patients dont le tremblement est le symptôme prédominant de la maladie (Benabid et al, 1987). Krack et son équipe notent qu'au bout de 4 ans de stimulation thalamique, 65% des patients se plaignent de dyskinésies et fluctuations motrices (Krack et al, 1997).

#### 2.3.1.2. Le pallidum (GP i)

L'amélioration des périodes Off, après stimulation du GP i, est variable dans la littérature avec des scores UDPRS moteur de 0 à 56%. L'efficacité sur les dyskinésies est plus marquée et constante, les effets secondaires sont relativement rares dans la plupart des séries de patients. Cependant, on ne note pas de changement dans les doses des traitements antiparkinsoniens administrées après la chirurgie (Volkman et al, 2001). Cette cible représente une structure complexe et les études ont montrées des effets très différents selon la localisation exacte de la zone stimulée (Dowsey-Limousin et Pollak, 2001).

#### 2.3.1.3. Le noyau subthalamique (NST)

La chirurgie du NST a été basée sur l'amélioration importante des syndromes parkinsoniens chez des singes traités au MPTP après lésions du NST (Bergman et al, 1990). L'ampleur de l'amélioration des périodes Off et des dyskinésies semble plus stable avec la stimulation du NST qu'avec le GP i chez les malades parkinsoniens. Le score UDPRS moteur est amélioré de 41 à 66% chez certaines séries de patients recensées par Limousin et Pollak en 2001. En 2006, Lang et de nombreux collaborateurs ont regroupé dans un rapport de la « Movement Disorder Society » plusieurs études concluant que les patients « GP i » semblaient perdre à terme le bénéfice de la DBS par rapport aux patients « NST ». Enfin, la chirurgie du NST serait a priori moins coûteuse que celle du GP i d'après la longévité du générateur et la diminution des doses de traitement médicamenteux (Charles et al,

2004).

En résumé, le NST est la cible de la stimulation cérébrale profonde choisie pour faire l'objet de cette thèse. En effet, il représente le traitement chirurgical privilégié, notamment par l'équipe du CHU de Nantes et celui à propos duquel les connaissances à long terme sont les plus grandes par rapport à la chirurgie du GP i (Lang et al, 2006).

### 1.18.2. Mécanisme d'action de la stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique

Le mécanisme exact impliqué dans la stimulation cérébrale profonde est, à l'heure actuelle, en passe d'être déchiffré et fait l'objet de nombreux travaux.

Initialement, l'hypothèse d'une inhibition globale des cibles cellulaires a été validée puisque l'on obtenait, par destruction de ces mêmes cibles, des effets pratiquement similaires à la stimulation cérébrale profonde (Benabid et al, 2000).

Benazzouz montre en 1995 chez des rats non malades que la stimulation du STN à une fréquence de 130 Hz (identique aux paramètres utilisés chez l'homme), induit une inhibition intense et prolongée de l'activité neuronale au sein du STN, du noyau entopédunculaire (équivalent du GP i chez l'homme) et de la SN r (Fig.16). A contrario, la stimulation du STN produit une augmentation de l'activité au sein du thalamus et de la SN c. Cette hypothèse est corrélée au modèle du circuit des ganglions (Benazzouz et al, 1995). De même, de nombreuses études ont prouvé la suppression de l'activité neuronale du STN durant la stimulation à haute fréquence (Filali et al, 2004).

Parallèlement à ces observations, on a également mis en évidence une excitation neuronale due à la stimulation à haute fréquence. Au vu des taux de neurotransmetteurs mesurés en aval de l'électrode de stimulation, Windels et son équipe décrivent une augmentation significative des taux de glutamate dans le GP i et la SN r et une augmentation significative des taux de GABA dans la SN r en fonction des paramètres de fréquence (Windels et al, 2003).

On note que les données de la littérature sont parfois paradoxales quant au mécanisme exact de la DBS mais toutefois, ce conflit apparent laisse penser que l'effet bénéfique de la DBS pourrait concerner en réalité l'ensemble de ces mécanismes apparemment contradictoires.

En résumé, l'amélioration de la compréhension de l'organisation fonctionnelle du circuit ganglions de la base-thalamocortical chez les modèles de primates MPTP a mené à la renaissance de la chirurgie des mouvements anormaux dans les années 90. Les techniques chirurgicales ont été affinées grâce aux nouvelles méthodes lésionnelles stéréotaxiques et ont mené à un traitement non-ablatif des mouvements anormaux.

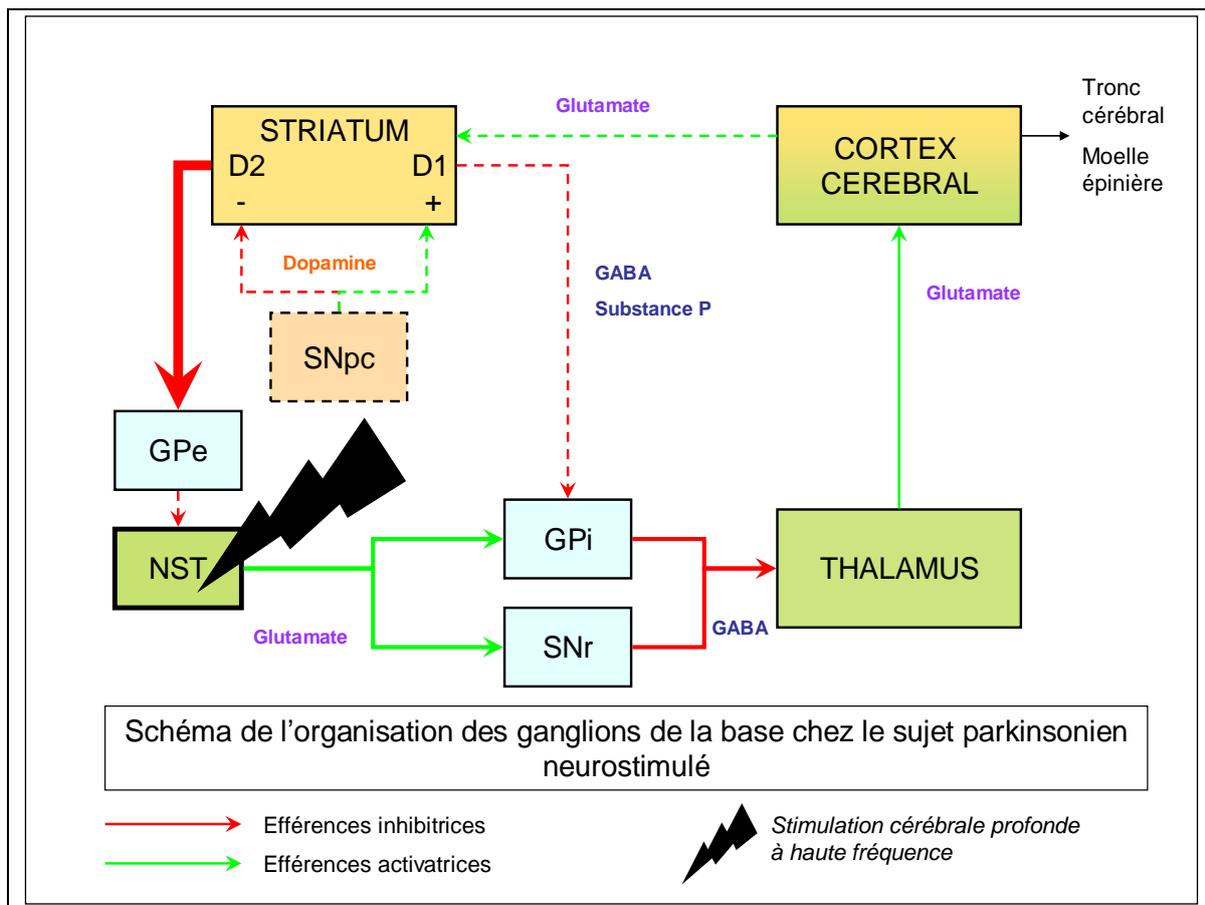


Fig. 16. Schéma de l'organisation des ganglions de la base chez le sujet parkinsonien neurostimulé, d'après Alexander et DeLong, 1986.

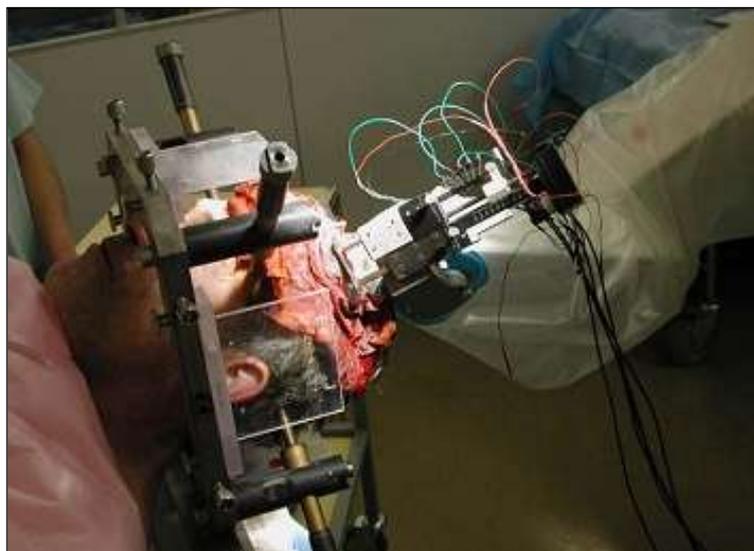
### 1.18.3. La technique chirurgicale

L'intervention de stimulation cérébrale profonde se déroule en plusieurs étapes : dans un premier temps on procède au repérage stéréotaxique permettant de localiser la cible anatomique puis on pratique une ventriculographie, technique d'investigation radiographique suivie d'une IRM, permettant de calculer les coordonnées précises du NST. Les électrodes et stimulateurs sont ensuite implantés puis connectés. L'implantation bilatérale peut avoir lieu en une session ou chaque côté peut être fait séparément. En effet, l'action de la DBS est principalement contro latérale, ce qui explique que la plupart des parkinsoniens soient stimulés de manière bilatérale à l'exception des

parkinsoniens présentant un tremblement prédominant de façon unilatérale (Limousin et al, 1995).

### 2.3.3.1. Ventriculographie

Sous anesthésie générale, on positionne la tête du patient dans un cadre de stéréotaxie de Talairach dont les vis sont ensuite fixées sur la boîte crânienne. Le neurochirurgien repère les valeurs sur les vis micrométriques, ceci sert de référentiel afin de définir la position d'une structure anatomique cérébrale dans les trois dimensions (Fig.17).



*Fig. 17. Cadre de stéréotaxie de Talairach fixé sur le crâne du patient et bras du robot stéréotaxique, d'après [www.ch-sainte-anne.fr/site/centrHosp/presse/doc/IBODE\\_AU\\_CHS](http://www.ch-sainte-anne.fr/site/centrHosp/presse/doc/IBODE_AU_CHS), A.pdf, 2009.*

La ventriculographie est réalisée par injection de quelques cc d'air par un orifice frontal afin de visualiser les ventricules cérébraux par imagerie radiographique et de définir la position des commissures blanches antérieures (CA) et postérieures (CP) ainsi que la ligne bi-commissurale CA-CP les réunissant. Le repérage de la cible (nous nous intéresserons ici au NST) est rendu possible grâce aux données statistiques des atlas de Talairach ou Guiot définissant la position du NST : le centre du NST se situe dans le plan axial contenant la ligne bi-commissurale, au milieu de celle-ci et à 12.5 mm de la ligne médiane. A l'IRM, le NST est localisé de façon encore plus précise et la combinaison des résultats statistiques et individuels permet d'affiner la localisation de l'électrode à implanter.

### 2.3.3.2. Enregistrement électrophysiologique

Dans un second temps, le malade revient au bloc pour un repérage neurophysiologique consistant en l'implantation d'une électrode temporaire qui va enregistrer des signaux électriques en provenance de la structure traversée (Fig.18). En effet, le NST possède des caractéristiques électrophysiologiques spécifiques et l'activité neuronale dans le NST varie en fonction des symptômes de la maladie. Grâce aux données calculées par ordinateur et après avoir repositionné le patient dans le cadre de stéréotaxie de Talairach, l'électrode est mise en place après incision sous anesthésie locale. Il s'agit alors de déterminer la meilleure position de l'électrode de stimulation ayant les meilleurs effets sur la maladie.

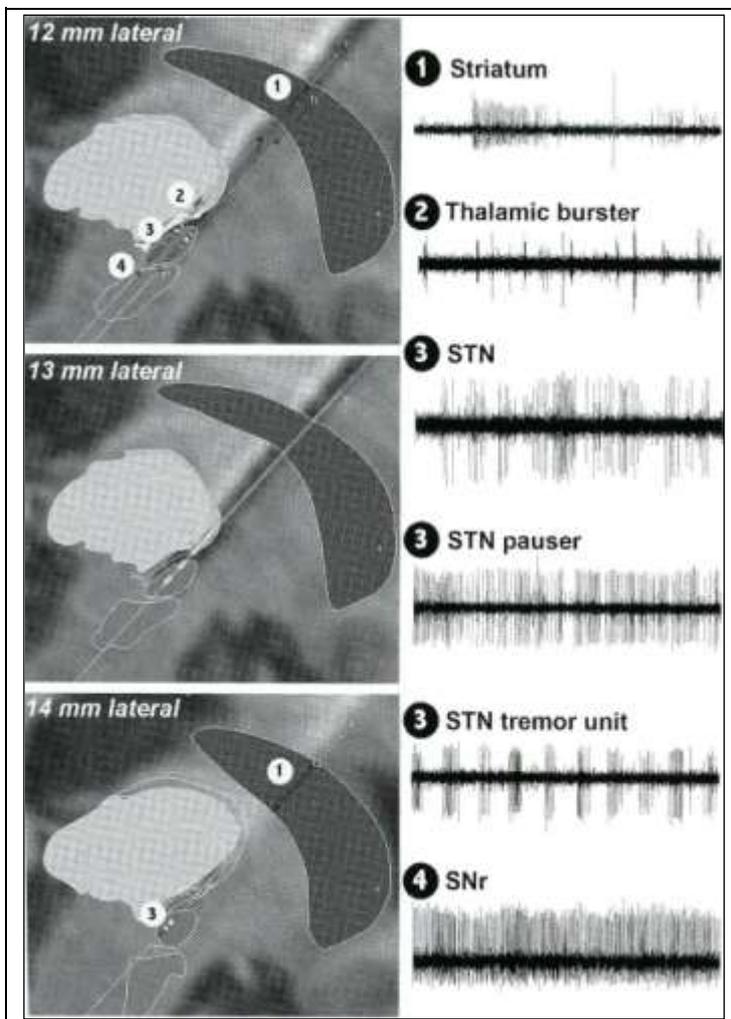


Fig. 18. Exemple d'un enregistrement électro physiologique par microélectrode à différents points, du striatum (40 mm au-dessus de la cible) à la SN r, et selon une trajectoire latérale variant de 12 à 14 mm. On distingue ainsi les différentes cellules traversées selon l'activité enregistrée.

*Cet enregistrement dépend de nombreux paramètres inter individuels et notamment de la mobilisation du patient ou de l'angle d'approche de l'électrode qui peut varier de quelques dixièmes de millimètres, d'après Gross et al, 2006.*

Le neurophysiologiste complète cette phase d'enregistrement par une évaluation des effets cliniques de micros stimulations à haute fréquence (130 Hz), avec une largeur d'impulsion de 60  $\mu$ s en moyenne, et une amplitude croissante selon les effets observés. Cette analyse clinique a lieu pendant l'opération au cours de laquelle le patient est éveillé afin de pouvoir analyser les effets cliniques sur la maladie.

La stimulation des NST va entraîner une suppression des troubles de la motricité tels que les tremblements et la rigidité contro latérale mesurée par le neurologue grâce à la mobilisation passive du poignet. Paradoxalement, la présence de dyskinésies contro latérales per opératoire, est corrélée à une amélioration de nombreux paramètres pathologiques notamment l'akinésie en post opératoire (Gross et al, 2006).

Les effets indésirables relevés pendant l'enregistrement signent la stimulation de structures environnantes du NST telles que :

- ✓ Le faisceau pyramidal : apparition de contractions musculaires contro latérales de la face,
- ✓ Le faisceau lemniscal : apparition de paresthésies contro latérales,
- ✓ Le nerf moteur oculaire commun : déviations oculomotrices (Blond, 2006).

Le neurologue doit trouver le bon compromis entre l'intensité et le seuil d'effets indésirables de la stimulation.

#### 2.3.3.3. Implantation de l'électrode définitive

Dès lors que la stimulation optimum a été déterminée, l'électrode définitive est mise en place. Elle possède quatre contacts (numérotés ci-dessous de 0 à 3) dont l'espacement diffère selon le modèle d'électrode. Il en existe deux modèles fournis par Medtronic (Fig.19).

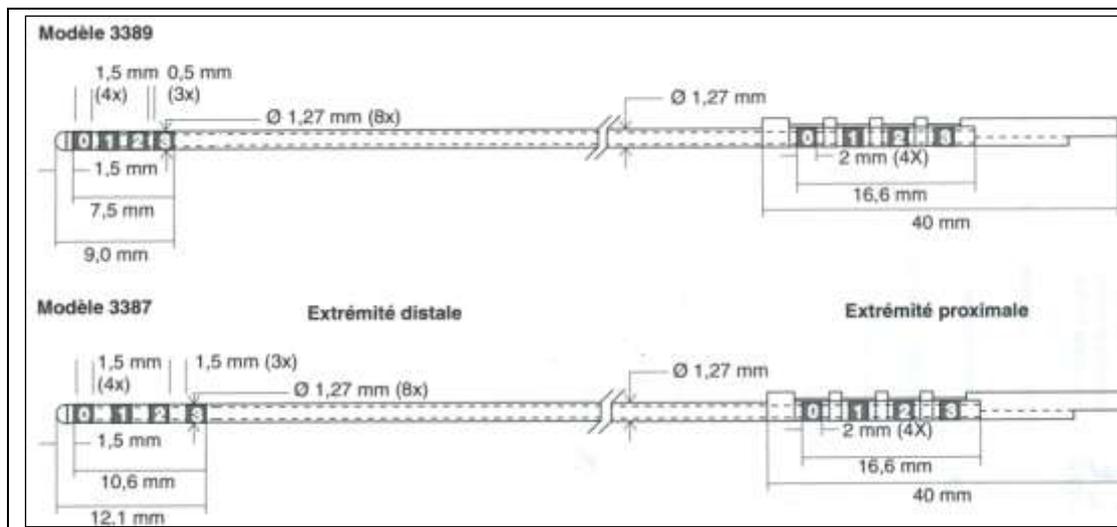


Fig. 19. Electrodes DBS Modèles 3389 et 3387 d'après le manuel technique de DBS par Medtronic, Inc. 2006.

Ces contacts ou plots sont positionnés, selon les analyses précédentes, dans les NST afin d'obtenir la plus grande efficacité de stimulation. Une stimulation monopolaire est généralement utilisée, c'est-à-dire qu'un seul plot est activé par le générateur car cela nécessite une intensité de stimulation moins importante que pour activer deux plots, out en produisant le même bénéfice (Volkman et al, 2006). Le neurochirurgien peut choisir de poser les électrodes droite et gauche le même jour ou non, selon le déroulement de l'opération. L'électrode est fixée puis tunnelisée en sous-cutanée (Fig.20).

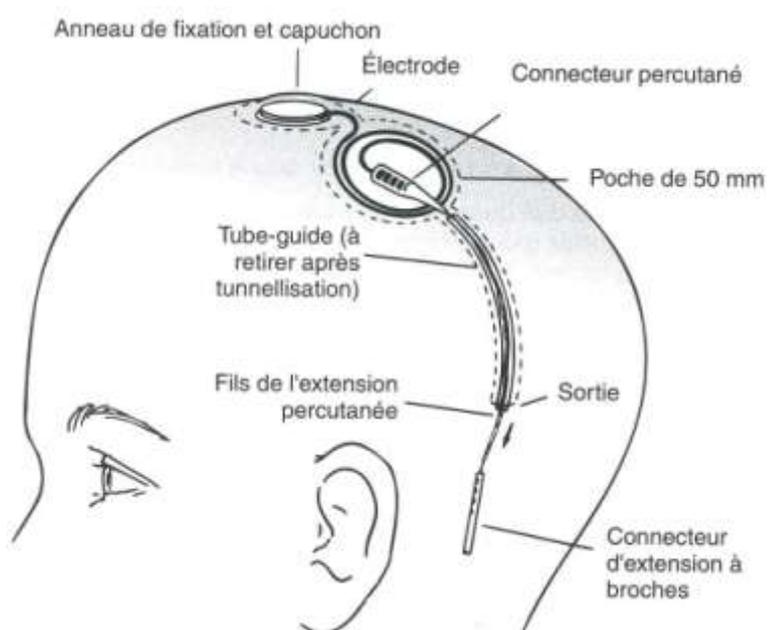


Fig. 20. Tunnelisation et positionnement de l'électrode d'après le manuel technique DBS de Medtronic,

#### 2.3.3.4. Implantation du générateur

Cette opération a généralement lieu quelques jours après l'implantation des électrodes lorsque le patient est rétabli de l'intervention intracrânienne. Cette dernière étape de chirurgie se déroule sous anesthésie générale, une logette sous-cutanée est créée en région sous-claviculaire généralement (certains patients trop maigres sont implantés dans d'autres zones notamment lombaires). Un tunnel reliant l'extension distale de l'électrode à la région pariétale du générateur est créé sur une longueur de 51 cm environ. Un bon positionnement rétro auriculaire de l'extension est nécessaire au confort maximum du patient. Les broches terminales du câble de connexion sont raccordées par des vis au générateur puis le surplus de câble est mis derrière le générateur par l'incision. De la même manière, le neurochirurgien procède à la mise en place du deuxième stimulateur de l'autre côté du malade (Machado et al, 2006). Il existe sur le marché deux modèles de stimulateur : Solettra™ et Kinetra™ (Medtronic) (Fig.21). Ces deux modèles permettent un contrôle de tous les symptômes de la maladie de Parkinson, le stimulateur Kinetra™ est un système double canal, c'est-à-dire qu'il peut à lui seul contrôler deux électrodes. Le modèle Solettra™, est un système simple canal, qui est relié à une seule électrode.

Le neurostimulateur produit de l'énergie et des impulsions électriques de manière totalement programmable grâce un programmeur téléométrique médecin et un boîtier de contrôle « marche-arrêt » pour le patient. Ce système monocanal est préféré au modèle Kinetra™ car de taille inférieure (49 g au lieu de 83 g) et certaines équipes, telles que celle de Nantes procéderont préférentiellement à l'implantation de deux stimulateurs Solettra™, des deux côtés du patient. En effet, ceci permet de limiter le risque d'érosion cutanée due au volume du générateur. De plus, les symptômes des malades sont généralement différents sur chaque hémicorps et un stimulateur double canal ne permet qu'un seul réglage de la fréquence d'impulsion pour les deux côtés (Machado et al, 2006).

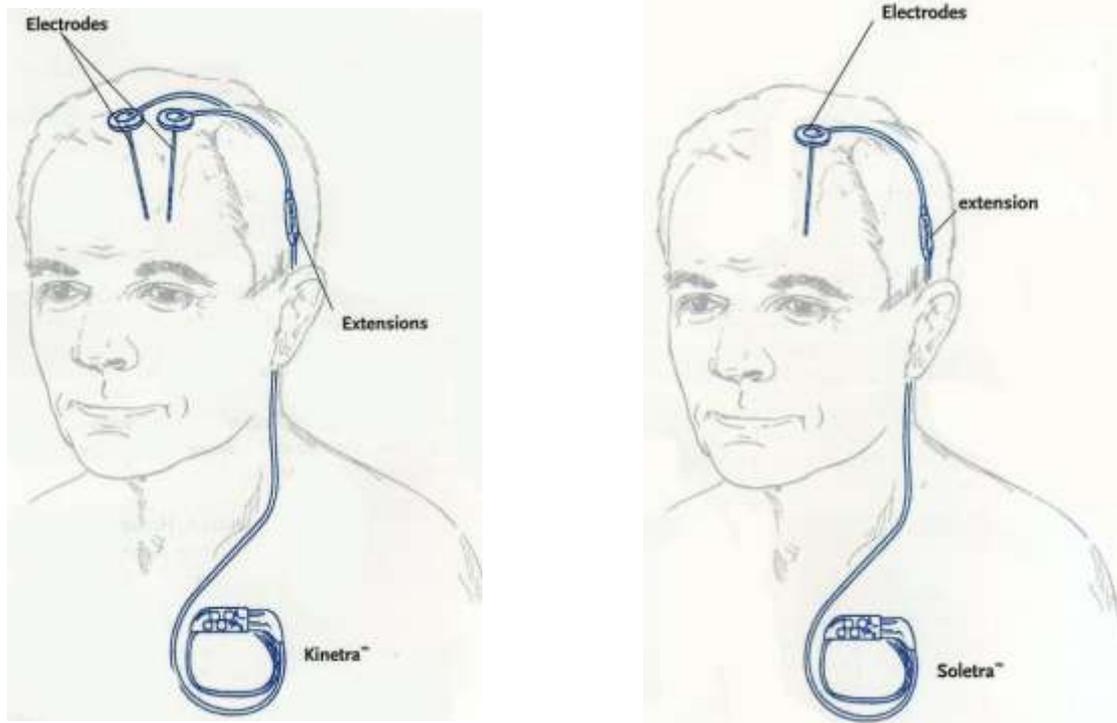


Fig. 21. Exemple de stimulateur double et simple canal.

#### 2.3.3.5. Programmation des paramètres de stimulation

L'étape de programmation du neurostimulateur est une adaptation pas à pas de chaque paramètre : amplitude d'impulsion, polarité de l'électrode, durée et fréquence d'impulsion. Volkmann propose un algorithme de base pour la programmation de la DBS de la phase initiale (quelques semaines après l'opération) jusqu'à la phase d'ajustement des paramètres qui a lieu après une période de stabilisation de 3 à 6 mois après la chirurgie.

Selon cet algorithme, la programmation de base, qui a lieu chez le patient en phase OFF Dopa (c'est-à-dire à jeun de traitement depuis une douzaine d'heure) est la suivante : stimulation monopolaire à la fréquence de 130Hz, durée d'impulsion de 60  $\mu$ s et d'amplitude variable (1 à 3.6 V en général). Le médecin évalue les effets de la stimulation contacts par contacts : pour chaque plot de l'électrode étudié, l'amplitude est augmentée par incréments de 0.1 V. Le neurologue examine ainsi le seuil entre effets bénéfiques et effets indésirables pour chaque plot. Il sélectionne ainsi les meilleurs paramètres et le meilleur plot. L'examineur recherche une amélioration des signes de la

maladie, la réponse peut être variable en fonction de signes. Ainsi, la rigidité répond en quelques secondes à la stimulation du NST, contrairement à la bradykinésie et aux tremblements qui peuvent répondre selon un délai plus variable et ceci en fonction des conditions de fatigue ou de forme du malade.

En ce qui concerne la phase d'ajustement des paramètres après quelques mois, il s'agit de compenser l'effet clinique positif de la micro lésion en elle-même qui diminue, par une augmentation de l'amplitude de stimulation et une adaptation du traitement médicamenteux (Volkman et al, 2006).

#### 1.18.4. Indications et critères de sélection des patients candidats à la DBS

En ciblant le NST, on reproduit les effets de la dopathérapie : en effet, conformément au schéma établi de fonctionnement des ganglions de la base, la stimulation du NST provoque des effets bénéfiques sur les symptômes de la triade. Les tremblements, l'akinésie et la rigidité sont considérablement réduits, respectivement de 27, 41.6 et 48.6% par rapport à leur niveau préopératoire (Benabid et al, 2000). L'amélioration importante de la symptomatologie motrice et le caractère continu et réversible de cette technique en font un traitement de grande qualité des formes graves de la maladie de Parkinson. La stimulation cérébrale profonde est donc indiquée au stade des complications motrices sous lévodopa relativement évoluées, correspondant à un stade de Hoehn et Yahr de 3.5 à 4 (handicap sévère : patient toujours capable de marcher ou de se tenir debout sans aide) (Annexe 1).

Le professeur Nguyen rappelle que les fluctuations d'activité de la lévodopa sont rapidement mal supportées par les patients parkinsoniens arrivés à ce stade d'impasse thérapeutique. La stimulation du NST reproduit les effets de la lévodopa sans les fluctuations d'activités dues à ce traitement et améliore la qualité de vie et l'autonomie des patients (Nguyen JP, 2006).

En 2006, un travail de résumé des données de la littérature de la période de 1993 à 2004 fut proposé afin de regrouper les données de suivi à long terme des patients neurostimulés, on estime que des résultats significatifs sont obtenus après trois mois post-opératoire (Kleiner- Fisman et al, 2006). Sur 37 cohortes comprenant 921 patients on a estimé la réduction du score UDPRS III moteur de 52% en moyenne. Concernant les dyskinésies, une certaine hétérogénéité a pu être notée entre les centres même si la majorité a utilisé pour ses évaluations, les items 32 à 35 de l'échelle UDPRS IV. La réduction moyenne des dyskinésies après la chirurgie était de 69.1% (Fig.22) avec une diminution significative des phases « Off » de l'ordre de 68.2% (Fig.23). Cette diminution significative des dyskinésies est en lien avec la réduction des doses des traitements dopaminergiques.

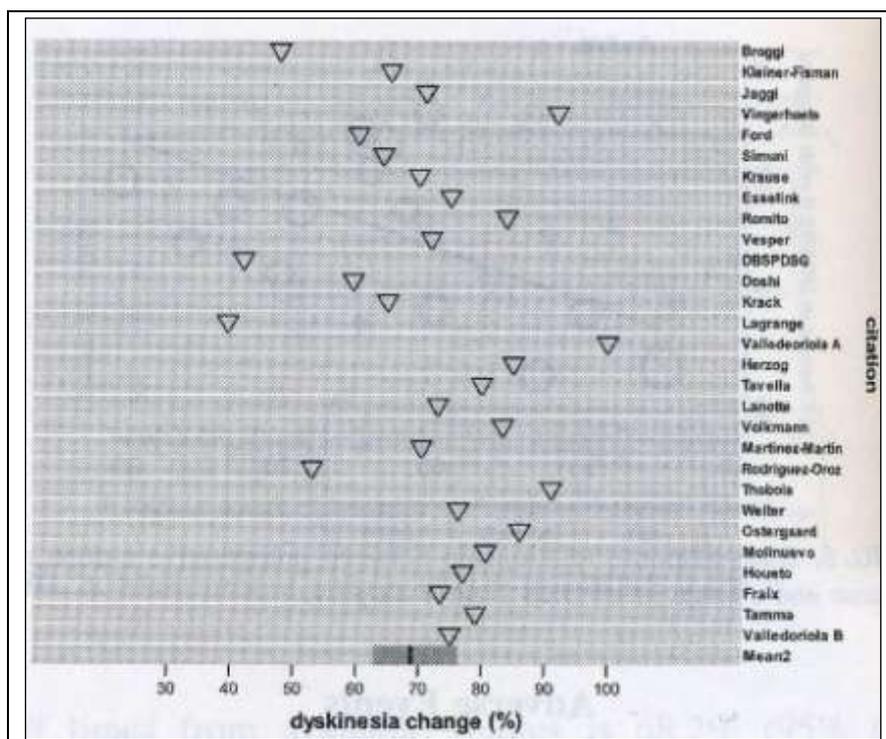


Fig. 22. Valeur moyenne de réduction dans les dyskinesies après la chirurgie (représentée par la ligne noire) d'après Kleiner-Fisman et al (2006).

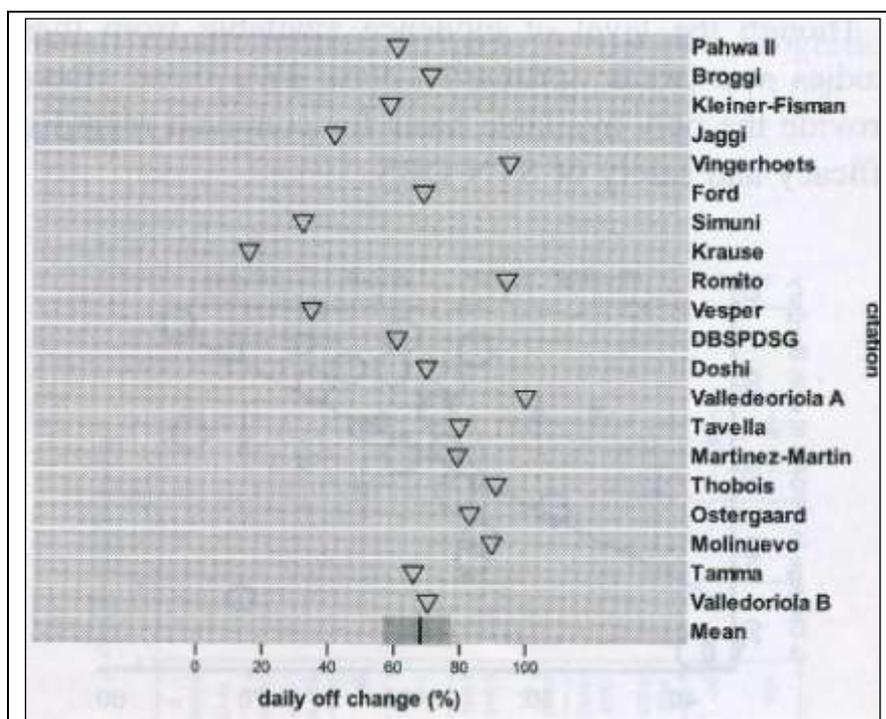


Fig. 23. Représentation des changements dans la durée des périodes de Off (valeur moyenne)

représentée par la ligne noire) d'après Kleiner-Fisman et al (2006).

Un critère également évalué dans ces études est la dose équivalente en L-Dopa ou LED (L-Dopa Equivalent Dose), en effet on observe une réduction moyenne de la LED de 55.9% après la neurostimulation par rapport au traitement antiparkinsonien avant la chirurgie (Fig.24). Cependant il n'existe pas de consensus quant au traitement à administrer en post-opératoire chez le patient neurostimulé.

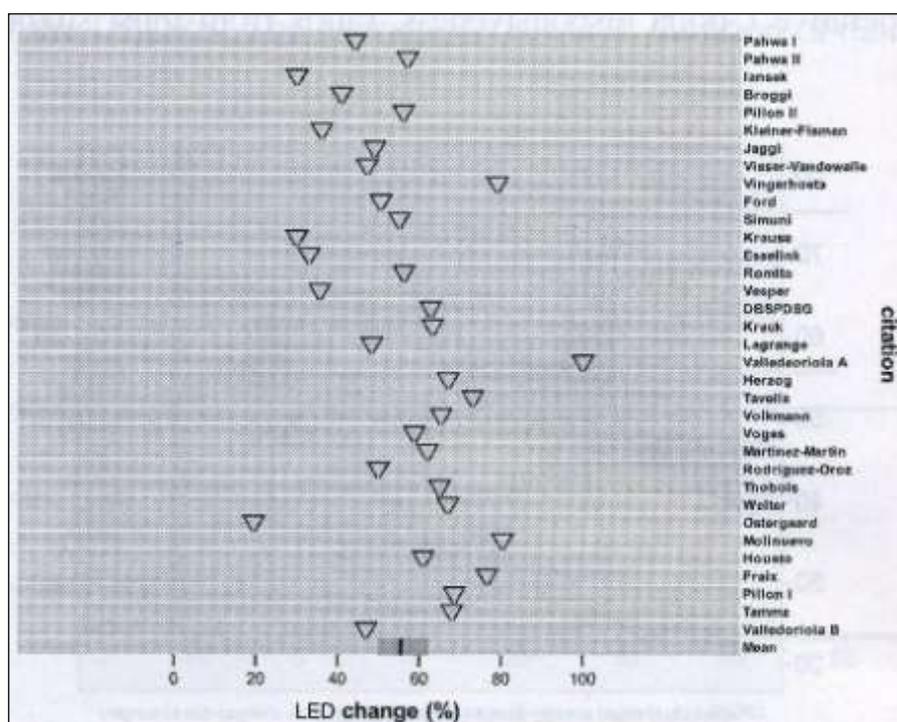


Fig. 24. Exposé des variations dans la diminution de la dose équivalente de L-Dopa avec une valeur moyenne représentée par la ligne noire d'après Kleiner-Fisman et al (2006).

Enfin la qualité de vie des patients a été estimée dans cette même étude, par le Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) : une amélioration de 51.6 % dans les activités de la vie quotidienne a été notée.

La DBS concerne donc des patients sélectionnés selon des critères consensuels d'âge, de comorbidités et surtout de réponse à la dopathérapie.

Les critères d'inclusion sont avant tout des critères prédictifs d'une bonne efficacité comme le souligne le Pr. Damier : en effet, l'action de la DBS sur les symptômes de la maladie de Parkinson ne

concerne que les signes qui répondent au maximum à la dopathérapie. Les symptômes résistants aux traitements médicamenteux, c'est-à-dire ceux dus aux lésions non-dopaminergiques (signes axiaux, dépression, apathie, troubles cognitifs et neurovégétatifs) ne seront par conséquent pas améliorés par la stimulation.

Les critères de sélection à la neurochirurgie incluent donc :

- *Age inférieur à 70 ans :*

Les patients au-delà de cet âge courent un risque supérieur de iatrogénicité du fait de cette technique chirurgicale très invasive ;

- *Diagnostic de Maladie de Parkinson idiopathique vérifié selon les critères de l'UKPDSBB:*

En effet, la neurostimulation n'est pas efficace sur les syndromes parkinsoniens qui ne sont pas purement dus à un déficit dopaminergique striatal ;

- *Dopa sensibilité :*

La réponse, selon l'échelle UDPRS, à un test à la lévodopa en préopératoire est un facteur prédictif de la réponse à la chirurgie. Il s'agit d'administrer une dose de lévodopa augmentée de 50 mg par rapport à la dose matinale habituelle ou de 100 mg si le patient prend en plus un agoniste dopaminergique, chez un malade à jeun de traitement depuis 12h. On effectue préalablement un score moteur chez le sujet à jeun de traitement : c'est le score « *Off-Dopa* ».

On évalue ensuite en phase « *On-Dopa* », avec le patient, le meilleur niveau d'amélioration du score moteur UDPRS. Lang et ses collaborateurs concluent que le meilleur niveau d'amélioration qui sera obtenu après la DBS correspond au score moteur préopératoire le plus bas au moment où la réponse thérapeutique du malade est maximale. Ils précisent que ce n'est pas tant l'ampleur de l'amélioration mais surtout la qualité de la phase « *On* » qui compte. Un candidat idéal à la chirurgie est un patient à la fois sévèrement handicapé en phase « *Off* » et complètement amélioré et indépendant en phase « *On* ». Le pourcentage moyen d'amélioration varie de 40 à 70% selon les publications ;

- *Présence de dyskinésies dopa-induites :*

Les patients candidats à la stimulation du NST sont des parkinsoniens qui présentent un handicap important durant les périodes de blocages et durant les périodes dyskinétiques malgré un traitement médical optimal. Les dyskinésies dopa-induites signent une bonne réponse à la DBS car elles témoignent de la dénervation dopaminergique : en effet, on considère qu'elles apparaissent expérimentalement à partir de 70 à 80 % de perte de neurones dopaminergiques striataux;

- *Absence de signes axiaux :*

Les troubles de l'équilibre, de la marche, de la déglutition, les chutes et la dysarthrie sont des signes dus généralement à des lésions non-dopaminergiques et ne seront donc pas améliorés par la chirurgie ou les traitements médicamenteux, ils sont à évaluer du fait du risque de décompensation post opératoire ;

- *Absence de troubles cognitifs :*

Les pathologies démentielles ou psychiatriques sont une contre-indication à la chirurgie et sont mesurée par l'échelle de Mattis pouvant être accompagnée du MMSE (Mini Mental state Exam) moins utilisé car insuffisant. Le score de Mattis doit être supérieur à 130 (un résultat inférieur à 120 traduit la présence de troubles cognitifs nets). Ces pathologies sont également le fait de lésions majoritairement non-dopaminergiques et il existe un risque de décompensation post chirurgical;

- *IRM encéphalique normal :*

Cet examen préopératoire vérifie l'absence d'autres pathologies et la possibilité d'implantation des électrodes.

Enfin, les patients candidats ne doivent pas présenter d'autres affections pouvant contre-indiquer une intervention ou un IRM. La sélection sera effectuée après un ou plusieurs bilans d'inclusion, réévalués par plusieurs médecins spécialistes au décours d'une hospitalisation et la décision finale est prise de manière collégiale après mesure du rapport bénéfice/risque (Damier, 2006 ; Lang et al, 2006 ; Agid, 1991).

#### 1.18.5. Effets secondaires liés à la technique de stimulation cérébrale profonde

L'étude de Kleiner-Fisman et ses collaborateurs nous montre que la survenue d'un hématome cérébral se présente chez 3.9% des patients avec un risque de séquelles neurologiques variables. Associé à la technique chirurgicale et à la présence d'un matériel étranger, le risque infectieux a une incidence de l'ordre de 1.6% mais peut être responsable de la mise en place d'une antibiothérapie et d'un retrait provisoire du matériel implanté jusqu'à cicatrisation (Fraix, 2006).

D'autres complications à type de migration voir de fractures des électrodes ou des câbles de connexion ont rarement lieu mais peuvent également conduire à un retrait du matériel de façon à le repositionner correctement ultérieurement.

Les effets secondaires à court terme dus à proprement parlé à la stimulation du NST sont divers et apparaissent dans 28% des cas de façon transitoire (Kleiner-Fisman et al, 2006) (Fig.25):

- Le syndrome confusionnel : durée moyenne de quelques heures à quelques semaines (Benabid et al. 2000 ; Fraix 2006)
- La dysarthrie (trouble de la parole), la diplopie et les paresthésies (troubles sensitifs) : sont prévisibles car elles sont en général observables au cours des stimulations per opératoires et signent une diffusion électrique à des structures adjacentes du noyau subthalamique. Une légère dysarthrie préexistante peut être amplifiée par la DBS puis améliorée par le paramétrage de la stimulation chronique en trouvant le bon compromis entre amélioration des troubles moteurs et réduction des effets secondaires (Thobois S. et Xie-Brustolin J., 2006).
- L'apraxie, c'est-à-dire un retard à l'ouverture des paupières, peut être aggravé par la stimulation et traitée par des injections régulières de toxine botulique.
- Les dyskinésies : elles ne sont pas rares immédiatement après l'intervention, elles s'estompent généralement au fil des semaines et des mois après l'adaptation des paramètres de stimulation et du traitement dopaminergique (Limousin et al, 1996).
- La prise de poids : cet effet secondaire rapporté de manière très fréquente (chez 39 patients

sur 42 dans l'étude de Krack en 2003 , est corrélé notamment à la réduction des dépenses énergétiques chez le patient par réduction des dyskinésies.

- Les troubles psycho-comportementaux : des épisodes de dépression, de manies ou d'apathie sont décrits en période postopératoire. En effet, l'étude de suivi de patients stimulés de manière bilatérale, durant cinq ans menée par Krack et ses collaborateurs, a permis de mettre en évidence des épisodes dépressifs transitoires dans 17% des cas et des périodes d'apathie transitoires dans 5% des cas. Ces évènements répondent en règle générale, à un traitement antidépresseur et à une augmentation du traitement dopaminergique. Une réduction trop importante de la dose de lévodopa après l'intervention peut engendrer une apathie en postopératoire. Les apathies permanentes (12% des patients), demeurent résistantes à l'augmentation des doses de lévodopa (Krack et al, 2003). Ceci montre l'importance de l'adaptation thérapeutique des médicaments administrés chez les patients neurostimulés.

Type of Adverse Event†	Transient	Permanent number
<b>From three months until five years after surgery (n=42)‡</b>		
Related to device:		
Stimulator repositioning	1	0
Related to stimulation:		
Eyelid-opening apraxia	0	8
Disabling dyskinesia	5	2
Weight gain	0	39 (Mean, 4 kg; maximum, 16 kg)
Tetanic muscle contraction	0	2
Dysarthria	2	2
Hilarity	1	0
Related to treatment or disease:		
Depression	7	0
Suicide attempts	3	0
Hallucinations	2	3
Psychosis	1	0
Dementia	0	3
Apathy	2	5

Fig. 25. Effets indésirables associés à la stimulation subthalamique entre 3 mois et 5 ans après la chirurgie d'après Krack et al, 2003.

En résumé, la neurostimulation des NST permet un contrôle de la plupart des symptômes

mais ne peut empêcher l'évolution naturelle de la maladie de Parkinson et l'apparition des troubles doparésistants tels que la dysarthrie, l'instabilité posturale ou l'apathie.

#### 1.18.6. Analyse des coûts de la neurochirurgie dans le traitement de la maladie de Parkinson

En regard des améliorations cliniques importantes qu'elle apporte, il est important de noter son impact économique par rapport aux traitements présentés auparavant. Une étude menée au travers de quatre centres français, sur 110 patients stimulés, a permis de mettre en lumière le coût engagé pour six mois de traitement antiparkinsonien qui passe de 10 087€ à 1673€ par patient après la chirurgie. Ce coût tient compte de la réduction importante des médicaments antiparkinsoniens après la neurostimulation, notamment le traitement par infusion d'apomorphine qui représente un traitement assez onéreux (en moyenne, 4240€ pour un an d'ampoules d'apomorphine seules). Une procédure comme la neurostimulation a globalement été estimée à 36 904€, incluant les coûts médicaux directs d'hospitalisation, de matériel, de personnel et de consultation de suivi. Certes, cette somme est importante, mais elle correspond seulement à 2,2 années de prise en charge par un traitement classique. Cette technique de neurostimulation s'avère donc rentable à court terme.

On note qu'un remplacement du neurostimulateur estimé à 15 000€, est nécessaire au bout de 5 à 7 ans.

Outre la réduction des traitements médicamenteux, la neurostimulation permet d'améliorer les activités de la vie quotidienne de manière significative (48% d'amélioration), ce qui réduit par conséquent les frais d'accompagnement à domicile voir d'institutionnalisation des malades (Fraix et al, 2006).

Cette réduction des traitements médicamenteux va être abordée dans cette dernière partie concernant la phase post-opératoire à proprement parlée, du patient.

### LA STIMULATION CEREBRALE PROFONDE AU QUOTIDIEN

Après la période d'hospitalisation nous avons vu que le patient devait se présenter à plusieurs consultations de suivi afin de régler, particulièrement, les paramètres de stimulation en fonction de son état clinique. Pour cela, les neurologues disposent d'un matériel de pointe permettant des ajustements individuels précis.

D'autre part, le médecin procède à l'ajustement du traitement médicamenteux du patient,

cet aspect sera développé à travers six cas de parkinsoniens ayant subi une neurochirurgie au sein de l'équipe nantaise de l'hôpital Laënnec.

### 1.19. Le système de stimulation

Selon les patients la phase de programmation du stimulateur peut être réalisée dans les jours suivant l'intervention. Comme nous l'avons vu précédemment, elle consiste initialement à obtenir un effet clinique bénéfique sans dépasser le seuil d'apparition d'effets indésirables. Parallèlement à l'ajustement de la stimulation on procède à l'ajustement thérapeutique des doses en commençant par la diminution de la dopathérapie en raison de sa demi-vie courte.

Le médecin possède un programmeur permettant une programmation adaptée des divers paramètres dans le but d'augmenter progressivement l'amplitude jusqu'à un niveau optimal de contrôle des symptômes moteurs (Fig.26). Ce niveau est défini préalablement par la réponse optimale observée sous lévodopa. Cette programmation effectuée par le neurologue est réalisée de manière non invasive et nécessite la participation active du patient.



*Fig. 26. Programmeur téléométrique N'Vision®, Medtronic.*

Le patient dispose d'un programmeur patient, celui-ci permet simplement de vérifier le niveau de charge de la batterie et l'état de marche du stimulateur en plaçant l'aimant sur l'endroit où est implanté le stimulateur (Fig.27). Ceci permet au patient, le cas échéant, de remettre en marche le stimulateur. Dans certains cas le programmeur peut permettre des réglages simples de la stimulation par le patient lui-même.



Fig. 27. Télécommande patient, Medtronic.

La durée de vie de la pile dépend des paramètres utilisés pour la stimulation mais en général le stimulateur est remplacé au bout de 5 ans en moyenne.

#### 1.20. La thérapie de stimulation au quotidien en quelques recommandations

Les activités quotidiennes du patient sont considérablement améliorées mais nécessitent néanmoins des précautions afin d'éviter toute détérioration du matériel implanté ou dérèglement de la stimulation :

- Prévenir tout personnel médical du port d'un système implanté de neurostimulation ;
- Eviter les mouvements brusques ou répétitifs ;
- Prévenir l'équipe soignante avant tout acte médical ou de manipulation pouvant affecter le système ;
- Le système de neurostimulation contre-indique l'utilisation des traitements par diathermie ou traitement par chaleur profonde, pouvant produire des lésions tissulaires ;
- Les examens diagnostiques (tomodensitométrie, radiographie, tomographie à émission de positons) peuvent être réalisés après avoir prévenu l'équipe soignante référente et le personnel de soin, et en ayant mis le stimulateur en position arrêt pendant l'examen, en ce qui concerne les IRM, le médecin devra prendre contact avec l'équipe soignante pour vérifier les informations de sécurité de cet examen ;
- L'utilisation d'appareils électroménagers courants n'interfère pas avec le stimulateur mais il est conseillé de laisser quelques centimètres de distances avec objets tels que les téléphones ou les radios ;
- Le passage des portiques de sécurité implique de présenter sa carte de port d'un

neurostimulateur afin d'éviter autant que possible de les traverser car le métal contenu dans l'implant est susceptible de déclencher le détecteur et parfois d'arrêter inopinément le stimulateur.

Chaque patient reçoit un manuel lui rappelant les précautions à suivre au cours de la vie quotidienne et est éduqué par l'équipe soignante pour, le cas échéant, savoir gérer les perturbations subit par le stimulateur.

#### 1.21. Consultations de suivi post-stimulation

Les visites postopératoires visent, pour le neurologue, à évaluer plusieurs paramètres, outre le ressenti au quotidien du patient:

- L'état psychiatrique et neuropsychologique : score de MATTIS sur 144.
- L'effet de la stimulation : le score UPDRS moteur, coté sur 108, est estimé grâce à quatre tests : évaluation du patient, sans, puis avec mise en marche de la stimulation (*OFF et ON STIM*) ainsi qu'avec, puis sans traitement dopaminergique associé (*ON et OFF DOPA*).
- L'effet du paramétrage de la stimulation : on teste les effets des différents plots sur chaque électrode droite et gauche, à différents voltages. Les paramètres sont en général testés à M3 puis affinés au cours des mois suivant la stimulation. Nous ne nous focaliserons pas sur ces réglages de précision.
- Le traitement médicamenteux associé à la stimulation : nous avons vu précédemment qu'en moyenne, la dose équivalente en lévodopa était diminuée de 55.9% selon l'étude de Kleiner-Fisman et ses collaborateurs en 2006.

Nous allons étudier au travers les exemples suivants ce qu'il advient du traitement médicamenteux pour 6 patients.

## Exemples de patients parkinsoniens neurostimulés

Les cas choisis concernent 4 premiers patients neurostimulés, présentant une bonne efficacité de la stimulation sur la symptomatologie intrinsèque, avec une amélioration clinique supérieure à 50% (selon le score UPDRS moteur); et 2 derniers patients améliorés au niveau moteur à moins de 50%.

Ces patients ont tous été opérés entre février et juin 2007 par l'équipe du CHU de Nantes, et suivis selon un même protocole à : 3, 6 et 9 mois post-chirurgie. Ils sont tous porteurs d'une stimulation subthalamique bilatérale. Les données du suivi à M6 et M9 ainsi que les résultats des bilans d'opérabilité sont reportés dans les tableaux suivants.

### 1.22. Présentation des patients

#### 1.22.1. Cas n°1 : Mme T., 67 ans, Maladie de Parkinson depuis 25 ans

- Anamnèse :

Les symptômes de Mme T. ont débuté à l'âge de 42 ans avec une difficulté de mouvement touchant le membre supérieur droit. L'évolution de la maladie a été très lente et bien corrigée par de petites doses de lévodopa pendant une vingtaine d'années.

Depuis 2000, des fluctuations d'efficacité motrice sont apparues se manifestant en particulier, par des phénomènes de fin de dose traduisant une sous correction dopaminergique.

En 2006, les dyskinésies se sont avérées plus invalidantes et plusieurs solutions ont été proposées dont le MANTADIX, mal toléré par la patiente, puis le TASMAR, introduit en février qui a montré une bonne efficacité jusqu'au mois de juillet, marquant la réapparition des dyskinésies accompagnées de phases de blocages. La neurostimulation a donc été proposée et la patiente opérée quelques mois plus tard en mars 2007. On notera qu'au décours de la pose de la première électrode, la patiente a souffert d'un état de mal infra clinique traité par KEPPRA (lévétiracetam, antiépileptique).

Le traitement de Mme T. avant la neurostimulation se résume au plan de prise suivant :

1.22.2. Cas n°2 : Mr C., 60 ans, Maladie de Parkinson évoluant depuis 8 ans

- Anamnèse :

La maladie de Parkinson de Mr C. a été mise en évidence en 2001 par une gêne gestuelle du membre supérieur gauche, traité tout d'abord par agoniste dopaminergique, et nécessitant, en 2003, l'introduction de lévodopa. Sous cette bithérapie, il existe dès 2005 des fluctuations d'efficacité avec une akinésie nocturne et matinale, des phénomènes d'akinésie de fin de dose après chaque prise et des dyskinésies de milieu de dose. Le syndrome akinéto-rigide prédomine principalement à gauche mais on note que du point de vu postural, l'équilibre reste satisfaisant tout comme les fonctions cognitives. Il existe par ailleurs un phénomène de freezing au démarrage de la marche.

Au niveau de sa thérapeutique, il est proposé à Mr C, un fractionnement de ses prises et l'augmentation de la dose d'agoniste dopaminergique. L'efficacité de ces ajustements s'avérant modérée à long terme, la neurostimulation est envisagée pour ce patient.

Il subit l'intervention en juin 2007 sans complication post-opératoire.

Le traitement de Mr C. avant la neurostimulation se résume au plan de prise suivant :

	7H	9H	11H	15H	17H	19H	23H
STALEVO 100	2		1	2		1	2
REQUIP 1mg	4		3	4		3	4
SINEMET 100		1/2			1/2		
SINEMET 25-100						1	

1.22.3. Cas n°3 : Mr D., 62 ans, parkinsonien depuis 17 ans

- Anamnèse :

La maladie de Parkinson de Mr D. a été diagnostiquée en 1992 suite à un tremblement de repos prédominant au membre supérieur droit suivi de l'apparition d'un syndrome akinéto-rigide touchant d'abord l'hémicorps droit puis les deux côtés dès 1995.

Traité jusqu'alors par une trithérapie : Lévodopa-agoniste-amantadine, il connaît en 2006 des fluctuations importantes et de sévères dyskinésies, nécessitant un renforcement de son traitement. De plus, des injections de toxine botulique sont pratiquées fin 2006 afin de traiter une dystonie intense du membre inférieur droit. Il est candidat pour une neurostimulation en février 2007.

Le traitement de Mr D. avant la neurostimulation se résume au plan de prise suivant :

	5H	8H	11H30	15H	18H	21H
MODOPAR dispersible 125	1					

COMTAN	1	1			1	1
SINEMET 100	1	1	1	1	1+1/2	1
TRIVASTAL LP 50	2	1		2		1

1.22.4. Cas n°4 : Mr B., 58 ans, maladie de Parkinson depuis 7 ans

- Anamnèse :

La symptomatologie a débuté en 2001 par une akinésie du membre supérieur gauche et un tremblement traité par agoniste dopaminergique puis dopamine instaurée en 2003. Depuis 2005 le patient a rencontré des fluctuations motrices à type d'akinésies nocturnes et matinales et de dystonies du membre inférieur gauche, sans dyskinésie, pouvant traduire une sous-correction dopaminergique. Des dyskinésies apparaissent au milieu de l'année 2006, le patient est programmé pour une intervention neurochirurgicale pour mai 2007.

Le traitement de Mr B. avant la neurostimulation se résume au plan de prise suivant :

	6H	9H	12H	15H	18H	21H
MODOPAR dispersible	1					

125						
COMTAN						1
SINEMET 100			1/2			
REQUIP 2 mg	1	1	1	1	1	
STALEVO 50	1	1	1	1	1	
SINEMET LP 50/200						1
MANTADIX		1		1		1

1.22.5. Cas n° 5 : Mme S, 42 ans, parkinsonienne depuis 6 ans

- Anamnèse :

La pathologie a débuté en 2002 par une maladresse gestuelle du membre supérieur gauche accompagnée de douleurs diffuses dans le dos et le membre inférieur gauche, d'un tremblement et d'une micrographie. Elle subit plusieurs chutes liées aux blocages et à un phénomène de festination.

D'abord traitée par REQUIP en 2002, elle a signalé en début de traitement des épisodes d'hallucinations avec le passage de silhouettes, une dysphagie avec fausses routes ainsi que des troubles psychocomportementaux tels que des achats compulsifs, troubles de la libido et une somnolence. L'ensemble ayant disparu avec la réduction des doses et l'introduction de la dopathérapie. Malgré l'introduction du COMTAN et du STALEVO en 2006, les mouvements anormaux et fluctuations motrices apparues dès 2002 deviennent invalidantes. La patiente est candidate pour

une chirurgie en juin 2007.

Le traitement de Mme S. avant la neurostimulation se résume au plan de prise suivant :

1.22.6. Cas n°6: Mr L., 48 ans, Parkinson évoluant depuis 10 ans

- Anamnèse :

Le diagnostic de Maladie de Parkinson a été posé en 1998 devant une raideur de la main gauche accompagnée d'un syndrome akinéto rigide sur l'hémicorps gauche. Il fut bien contrôlé par DEPRENYL puis REQUIP jusqu'en 2001, puis le MODOPAR a été instauré et switché par le STALEVO en 2004.

Il a souffert de troubles comportementaux sous agoniste dopaminergique (délire de persécution et de jalousie) pris en charge par du ZYPREXA (olanzapine, neuroleptique à activité anti cholinergique modérée), ainsi que du TEGRETOL (carbamazépine, antiépileptique et thymorégulateur) et du STABLON (tianeptine, antidépresseur, inducteur de recapture présynaptique de la sérotonine sans effet anti cholinergique).

En 2006, il est hospitalisé pour un ajustement de son traitement car il se plaint de fluctuations motrices importantes accompagnées de blocages nocturnes et matinaux associés à des dystonies du cou. Il présente également une perte du ballant du bras avec un phénomène de festination, un tremblement de repos à gauche ainsi qu'une roue dentée bilatérale prédominant à gauche.

Le patient entre en hospitalisation avec le traitement suivant :

	7H	7H30	10H30	13H30	16H30	19H30	21H30
STALEVO 150		1		1			
CELANCE 1mg		1		1		1/2	
STALEVO 100		1	1	1	1	1	
SINEMET 50-200							1

Après différents ajustements et surveillance de son évolution clinique, il ressort avec un nouveau traitement semblant améliorer considérablement son état en diminuant les blocages :

	7H	7H30	10H30	13H30	16H30	19H30	21H30
SIFROL 0,7		1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2
STALEVO 150		1	1	1	1	1	1
SINEMET 100	1/2						

A l'issue de cet hospitalisation un bilan d'opérabilité lui est proposé pour la fin de l'année 2006.

La mise en place de la neurostimulation a lieu en avril 2007, le patient présente après la ventriculographie un épisode convulsif qui va retarder l'implantation de quelques jours. Il manifeste une confusion et un délire de persécution en post-opératoire qui nécessite la mise sous LEPONEX (clozapine, anti-psychotique).

Depuis le patient fait part d'un bon état moteur dans la journée, il présente toujours une apraxie d'ouverture des paupières qui est traitée par des injections de toxine botulique. On note une prise de poids de 5 kg depuis la chirurgie.

1.23. Présentation des résultats

	BILAN OPERABILITE	BILAN M6	BILAN M9	TRAITEMENTS M9
<b>CAS 1: Mme T</b>	<p>Mattis=140  <b>UPDRS: amélioration : 74%</b>  Off Dopa=31  On Dopa=8  <b>TRAITEMENT:</b>  MODOPAR disp: 125 mg/j  MODOPAR 125: 375 mg/j  MODOPAR 62,5: 375 mg/j  MODOPAR LP: 125 mg/j  COMTAN: 1800 mg/j  CELANCE: 6 mg/j  <b>→Equivalent L-dopa: 1400 mg</b></p>	<p><b>UPDRS:</b>  Off Stim/Off Dopa=24  Off Stim/On Dopa=9</p>	<p><b>UPDRS: amélioration : 57%</b>  Off Stim/Off Dopa=35  Off Stim/On Dopa=11  On Stim/Off Dopa=15  On Stim/On Dopa=28</p>	<p><b>TRAITEMENT:</b>  SIFROL 0,7: 2,1 mg/j  MODOPAR 125: 375 mg/j  MODOPAR 62,5: 187,5 mg/j; si besoin  <b>→Equivalent L-dopa: 750 mg</b></p>
<b>CAS 2: Mr C</b>	<p>Mattis=141  <b>UPDRS: amélioration : 83%</b>  Off Dopa=30  On Dopa=5  <b>TRAITEMENT:</b>  STALEVO 100: 6 /j  SINEMET 100: 1/2 3x/j  REQUIP 2: 10 mg/j  REQUIP 1: 4 mg/j  SINEMET LP 25/100: 1/j  <b>→Equivalent L-dopa: 1080 mg</b></p>	<p>Etat moteur très satisfaisant (pas de données chiffrées)</p>	<p><b>UPDRS: amélioration : 50%</b>  Off Stim/Off Dopa=30  Off Stim/On Dopa=12  On Stim/Off Dopa=15  On Stim/On Dopa=?</p>	<p><b>TRAITEMENT:</b>  SINEMET 100: 3/j  REQUIP LP 2: 6 mg/j  <b>→Equivalent L-dopa: 400 mg</b></p>
<b>CAS 3: Mr D</b>	<p>Mattis=141  <b>UPDRS: amélioration : 77%</b>  Off Dopa=26  On Dopa=6  <b>TRAITEMENT:</b>  SINEMET 100: 6/j  COMTAN 200: 800 mg/j  MODOPAR disp: 125 mg/j  TRIVASTAL 50: 300 mg/j  <b>→Equivalent L-dopa: 1200 mg</b></p>	<p><b>UPDRS:</b>  Off Stim/Off Dopa=23  Off Stim/On Dopa=11  On Stim/Off Dopa=18  On Stim/On Dopa=9</p>	<p><b>UPDRS: amélioration : 56%</b>  Off Stim/Off Dopa=30  On Stim/On Dopa=13</p>	<p><b>TRAITEMENT:</b>  STALEVO 150: 5/j  MODOPAR 125: 500 mg/j  TRIVASTAL 50: 150 mg/j  <b>→Equivalent L-dopa: 1250 mg</b></p>

	BILAN OPERABILITE	BILAN M6	BILAN M9	TRAITEMENTS M9
<b>CAS 4: Mr B</b>	Mattis=137 <b>UPDRS: amélioration : 80%</b> Off Dopa=51 On Dopa=10 <b>TRAITEMENT:</b> MODOPAR disp: 125 mg/j COMTAN: 200mg/j REQUIP 2: 10 mg/j STALEVO 50: 5/j MANTADIX: 300 mg/j SINEMET 100: 1/2 /j SINEMET LP50/200: 1/j <b>→Equivalent L-dopa: 700 mg</b>	<b>UPDRS:</b> Off Stim/Off Dopa=39 Off Stim/On Dopa=11		<b>TRAITEMENT:</b> REQUIP LP 2: 2mg/j <b>→Equivalent L-dopa: 33 mg</b>
<b>CAS 5: Mme S</b>	Mattis=141 <b>UPDRS: amélioration : 66%</b> Off Dopa=36 On Dopa=12 <b>TRAITEMENT:</b> STALEVO 50: 2/j REQUIP 2: 12 mg/j MODOPAR 125: 375 mg/j MODOPAR 62,5: 125 mg/j <b>→Equivalent L-dopa: 700 mg</b>	Amélioration des blocages, des dyskinésies et de la marche (pas de données chiffrées)	<b>UPDRS: amélioration : 27%</b> Off Stim/Off Dopa=55 Off Stim/On Dopa=33 On Stim/Off Dopa=40 On Stim/On Dopa=28	<b>TRAITEMENT:</b> STALEVO 150: 3/j <b>→Equivalent L-dopa: 450 mg</b>
<b>CAS 6: Mr L</b>	Mattis=140 <b>UPDRS: amélioration : 70%</b> Off Dopa=33 On Dopa=10 <b>TRAITEMENT:</b> SINEMET 100: 1/2 5x/j COMTAN 200 SIFROL 0,18: 0,54 mg/j STALEVO 150: 5/j <b>→Equivalent L-dopa: 1077 mg</b>		<b>UPDRS: amélioration : 16%</b> Off Stim/Off Dopa=36 Off Stim/On Dopa=25 On Stim/Off Dopa=30 On Stim/On Dopa=20	<b>TRAITEMENT:</b> SINEMET 100: 1/j STALEVO 150: 5/j SIFROL 0,18: 1,08 mg/j <b>→Equivalent L-dopa: 1005 mg</b>

## Discussion et perspectives

### 1.24. Analyse des résultats

- La quantité de traitement des patients :

On a pu calculer en terme de dose équivalente en lévodopa (DEL), la dose journalière avant la stimulation et à l'issue de 9 mois de stimulation chronique subthalamique grâce au tableau d'équivalences suivant (Tableau 4):

EQUIVALENCES DE DOSES (mg/ 100 mg de lévodopa)	
bromocriptine	10
lisuride	0,6
pergolide	1
piribédil	60
ropinirole	6
pramiprexole	0,7

Tableau 4 : Equivalences de doses d'après Damier et al. *Neurologies*, Mars 2005, Vol.8.

Les six exemples précédents tendent à montrer que le traitement médicamenteux après 9 mois de stimulation (M9) est tout d'abord, relativement réduit, par rapport aux traitements pris avant la chirurgie, quelque soit le degré d'amélioration obtenu mais sans pour autant être arrêté complètement : une forte diminution s'observe pour 4 patients sur 6. Deux patients (cas 3 et 6) voient leur traitement peu diminué en termes de DEL.

- Exemple du cas 1 :

La patiente connaît un passage de 1400 mg d'équivalent en lévodopa à 750 mg après 9 mois de stimulation chronique.

- Exemple du cas 6 :

Le patient, malgré une amélioration de 30% de son état moteur, voit son traitement allégé en termes de prises mais non en termes de DEL.

- L'amélioration motrice :

Les résultats de l'amélioration motrice calculés à M9 correspondent à l'amélioration liée à la stimulation, mesurée entre une période sans stimulation et sans traitement, par rapport à une période avec stimulation et sans dopathérapie.

En règle générale, la stimulation seule permet une amélioration motrice supérieure à celle observée sous lévodopa. Au vu des résultats obtenus, il est clair que la stimulation et le traitement associé, permettent une amélioration supplémentaire incitant donc les médecins à garder un traitement médicamenteux, réadapté à la nouvelle situation clinique du patient.

Prenons pour exemple le patient n°5 pour lequel les résultats moteurs mettent en évidence

une amélioration de 40% des capacités motrices entre la phase Off stim/Off dopa et la phase On stim/Off dopa. En particulier, l'amélioration apportée par la stimulation en marche, est augmentée de 10% si on ajoute un traitement dopaminergique.

- La nature du traitement des patients :

Il reste à définir la nature du traitement à privilégier. En ce qui concerne les patients étudiés ici, on retrouve :

- Deux patients sous lévodopa + IDC + agoniste dopaminergique : *patients 1 et 2* ;
- Deux patient sous lévodopa + IDC + ICOMT + agoniste dopaminergique : *patients 3 et 6* ;
- Un patient sous lévodopa + IDC + ICOMT : *patient 5* ;
- Un patient sous agoniste dopaminergique seul : *patient 4*.

Le traitement final dépend en général du traitement pris par le patient antérieurement à l'opération. On retrouve les traitements habituels du patient dans des proportions significativement diminuées. On peut noter qu'aucune introduction de molécule nouvelle n'a été proposée. Malgré un résultat d'amélioration supérieur à 50% (56% à M9) après l'opération, on note que le patient n°3 possède un traitement médicamenteux très proche de celui du patient n°6 ayant un score inférieur à 50% (44% à M9) en post-opératoire.

D'autre part, on voit qu'il n'existe pas de protocole « standard » de traitement post-opératoire, le neurologue tend plutôt à s'adapter de manière individuelle au parkinsonien. L'interrogation porte aussi sur le meilleur traitement à long terme : le consensus veut que les agonistes retardent l'apparition des dyskinésies en début de maladie, sont-il pour autant à préférer afin d'éviter leur résurgence à long terme chez les patients stimulés?

#### 1.25. Qu'en est-il des données bibliographiques ?

La neurostimulation permet de soulager les patients pour qui la dopathérapie ne s'avère plus efficace. En théorie, le traitement par stimulation des NST devrait s'accompagner d'une diminution voire d'un arrêt total de la dopathérapie. Cet allègement du traitement joue un rôle important dans la réduction des dyskinésies en complément de la neurostimulation. En pratique l'arrêt total des médicaments n'est pas envisageable du fait de divers arguments :

- L'absence d'efficacité de la stimulation des NST sur les lésions extra-striatales implique une prise en charge médicamenteuse des symptômes tels que l'apathie ;

- Un arrêt total de la dopathérapie favorise les troubles psycho-comportementaux tels que l'apathie ou la dépression même chez les patients sans antécédent de dépression (Krack, 2003) ;
- Un arrêt total de la dopathérapie peut être envisagé selon certaines études mais les travaux de Molinuevo (concernant 15 patients) ne mettent pas en évidence de différence significative au niveau des antécédents cliniques et médicamenteux de patients ayant arrêté totalement la lévodopa en post-chirurgie par rapport à ceux chez qui les symptômes résiduels nécessitent la prise de petites doses de lévodopa (Molinuevo et al, 2000). De nouvelles études sont donc nécessaires, sur de plus grandes populations de patients.
- Une analyse de la réponse motrice à court terme à la lévodopa chez des patients neurostimulés a permis de montrer que la stimulation chronique des NST diminue l'amplitude de cette réponse sans en modifier la durée. Les auteurs suggèrent que la stimulation induirait un changement dans la plasticité neuronale avec une certaine désensibilisation des récepteurs dopaminergiques, améliorant ainsi les fluctuations dopa-induites en leur apportant un caractère réversible. De plus, cette étude a mis en évidence qu'une poursuite de la consommation de lévodopa retarderait ce processus de désensibilisation (Moro, 2002).

On note que les publications restent contradictoires quant à la marche à suivre en termes de traitement des patients stimulés. Il n'existe pas à l'heure actuelle de manière consensuelle de traiter ces patients. Le nombre de patients opérés s'accroît et les équipes médicales s'appliquent à étudier la place des différentes alternatives médicamenteuses.

#### 1.26. Perspectives

A l'heure actuelle des études tentent d'analyser les effets de différents traitements sur les patients neurostimulés, entre autre l'équipe nantaise participe à l'une d'elle comparant les effets du ropinirole et de la lévodopa chez des patients traités par stimulation chronique des NST. Une des difficultés rencontrées dans cette étude réside dans la mauvaise tolérance des patients mis sous

ropinirole seul ou sous lévodopa seule. L'inclusion des patients est rendue difficile et les sorties de l'étude sont fréquentes.

On a vu grâce aux exemples précédents que le traitement post-stimulation restait relativement basé sur le traitement pré-opératoire, ceci explique les obstacles rencontrés dans les études. La recherche scientifique ne permet donc pas pour le moment de répondre à l'établissement un protocole de traitement standardisé.

## **CONCLUSION**

Définie par la dégénérescence des neurones dopaminergiques, la maladie de Parkinson reste un ensemble complexe de lésions du système nerveux engendrant divers symptômes moteurs, tels que les signes de la triade parkinsonienne, ou non-moteurs. L'atteinte ascendante décrite par Braak, explique la chronologie d'apparition de ces différents symptômes.

Sa physiopathologie reste inconnue et mêle une prédisposition personnelle et environnementale suggérant la mise en jeu de traitements neuroprotecteurs.

Aujourd'hui dès son diagnostic, elle bénéficie d'une prise en charge adaptée grâce aux traitements dopaminergiques ajustés individuellement à chaque patient. L'évolution et l'aggravation de la symptomatologie assortie des fluctuations d'efficacité des traitements, impliquent un rééquilibrage de la thérapeutique. Les complications dues à l'exacerbation de la dénervation, à l'importance des doses de lévodopa nécessaires chez les patients jeunes, ont impliqué la mise en place de nouvelles thérapeutiques. Différentes stratégies peuvent être évoquées selon l'âge et les symptômes du patient.

La stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques, proposée comme traitement adjuvant des symptômes insuffisamment contrôlés aux stades avancés de la maladie de Parkinson, concernait en 2006, 10% des patients parkinsoniens en France. Cette solution chirurgicale exploitée par l'équipe de Benabid et Pollak grâce à la compréhension du fonctionnement du circuit des ganglions de la base, est réservée à certains malades répondant à des critères de sélection bien définis d'âge, de bonne réponse à la dopa et d'absence de signes non dopa sensibles. De la bonne sélection des candidats à la stimulation, dépendent les résultats à terme, même si cette alternative ne peut pas stopper complètement l'évolution naturelle de la maladie de Parkinson et les signes dopa résistants.

Cette méthode permet une amélioration importante de la qualité de vie des patients grâce à la diminution significative des dyskinésies iatrogènes et la correction des symptômes moteurs des malades.

Parallèlement, les traitements médicamenteux antiparkinsoniens sont relativement diminués mais on a vu que leur arrêt complet n'est pas souhaité aux vues des troubles psycho-comportementaux notamment. De plus, la mise en place d'un protocole standardisé en post-stimulation n'est pas envisageable à l'heure actuelle du fait des multiples profils de patients et de la diversité des adaptations thérapeutiques proposées de manière personnalisée pour répondre à la symptomatologie. Il est donc difficile de dégager un profil de patient pour un type de traitement.

En 2008, le projet Co Park dirigé par le professeur Rascol, est initié afin d'évaluer l'évolution de la maladie de Parkinson grâce au suivi de 920 patients sur 5 ans, il permettra entre autre de déterminer le nombre de parkinsoniens ayant recours à la chirurgie ainsi que le devenir de ces patients.

Actuellement, outre le traitement de la maladie de Parkinson la technique de stimulation connaît une expansion importante dans de multiples applications, du traitement des douleurs médullaires, des troubles de l'incontinence urinaires ou fécaux, à celui des troubles obsessionnels compulsifs ou de la dépression (*Benabib et al, 2006*).

## **TABLE DES ILLUSTRATIONS**

*Fig.1 : Visualisation de la perte dopaminergique en imagerie par TEP, d'après [www.canal-u.tv](http://www.canal-u.tv).*

*Fig. 2: Corps de Lewy dans le cytoplasme d'un neurone dopaminergique de la substance noire (x100) d'après Lang 1998.*

*Fig. 3: Représentation de la progression de la dégénérescence au cours de l'évolution de la pathologie d'après Braak et al. 2003.*

*Fig. 4: Mise en évidence clinique de la rigidité: phénomène de roue dentée lors d'un mouvement de rotation du poignet, d'après Neurologie, fév. 2006, Vol. 9, dossier n°79.*

*Fig.5 : Représentation de la déformation posturale chez un sujet parkinsonien.*

*Fig.6 : Génétique de la maladie de Parkinson d'après Maladie de Parkinson, éd. Masson 2006.*

*Fig.7 : Voies des principaux traitements dopaminergiques*

*Fig.8. Représentation de la molécule de dopamine et des récepteurs dopaminergiques synaptiques, d'après Le cerveau à tous les niveaux, 2008.*

*Fig.9. Synthèse des catécholamines.*

*Fig.10. Cinétique et effet d'une prise de L-dopa d'après Zagnoli et Rouhart, 2006.*

*Fig.11. Représentation des différentes aires corticales d'après Le cerveau à tous les niveaux, 2008.*

*Fig.12. Représentation de la boucle motrice cortico-striato-pallido-thalamo-corticale d'après Le cerveau à tous les niveaux, 2008.*

*Fig.13. Anatomie des noyaux gris centraux d'après Le cerveau à tous les niveaux.*

*Fig.14. Schéma de l'organisation des ganglions de la base chez le sujet sain, d'après Alexander et DeLong, 1986.*

*Fig.15. Schéma de l'organisation des ganglions de la base chez le sujet parkinsonien, d'après Alexander et DeLong, 1986.*

*Fig.16. Schéma de l'organisation des ganglions de la base chez le sujet parkinsonien neurostimulé, d'après Alexander et DeLong, 1986.*

*Fig.17. Cadre de stéréotaxie de Talairach fixé sur le crâne du patient et bras du robot stéréotaxique, d'après [www.ch-sainte-anne.fr/site/centrHosp/presse/doc/IBODE\\_AU\\_CHS](http://www.ch-sainte-anne.fr/site/centrHosp/presse/doc/IBODE_AU_CHS), A.pdf, 2009.*

*Fig.18. Exemple d'un enregistrement électro physiologique par microélectrode à différents points, du*

*striatum, d'après Gross et al, 2006.*

*Fig.19. Electrodes DBS Modèles 3389 et 3387 d'après le manuel technique de DBS par Medtronic, Inc. 2006.*

*Fig.20. Tunnelisation et positionnement de l'électrode d'après le manuel technique DBS de Medtronic, Inc. 2006.*

*Fig.21. Exemple de stimulateur double et simple canal.*

*Fig.22. Valeur moyenne de réduction dans les dyskinésies après la chirurgie (représentée par la ligne noire) d'après Kleiner-Fisman et al (2006).*

*Fig.23. Représentation des changements dans la durée des périodes de Off (valeur moyenne représentée par la ligne noire) d'après Kleiner-Fisman et al (2006).*

*Fig.24. Exposé des variations dans la diminution de la dose équivalente de L-Dopa avec une valeur moyenne représentée par la ligne noire d'après Kleiner-Fisman et al (2006).*

*Fig.25. Effets indésirables associés à la stimulation subthalamique entre 3 mois et 5 ans après la chirurgie d'après Krack et al, 2003.*

*Fig.26. Programmeur téléométrique N'Vision®, Medtronic*

*Fig.27. Télécommande patient, Medtronic.*

*Tableau 1 : Critères diagnostiques cliniques de MPI selon l'UKPDSBB (Hughes, 1992)*

*Tableau 2 : Rappels sur les différentes formes disponibles pour la dopathérapie.*

*Tableau 3 : Rappels sur les autres traitements antiparkinsoniens.*

*Tableau 4 : Equivalences de doses d'après Damier et al. Neurologies, Mars 2005, Vol.8.*

## ANNEXES

Annexe 1 : Grille d'évaluation de l'UDPRS, d'après [www.cofemer.fr](http://www.cofemer.fr)

# Guide d'évaluation de l'UPDRS

## État mental, comportemental et thymique

<b>1 Affaiblissement intellectuel</b>	
Absent	0
Léger. Manque de mémoire habituel avec souvenir partiel des événements sans autre difficulté	1
Perte mnésique modérée, avec désorientation et difficultés modérées à faire face à des problèmes complexes. Atteinte légère mais indiscutable de ses capacités fonctionnelles avec besoin d'une incitation occasionnelle de l'entourage	2
Déficit mnésique grave avec désorientation dans le temps et souvent dans l'espace. Handicap grave face aux problèmes	3
Perte mnésique sévère avec uniquement conservation de sa propre orientation. Incapable de porter des jugements ou de résoudre des problèmes, demande beaucoup d'aide pour les soins personnels, ne peut plus être seul	4
<b>2 Troubles de la pensée</b>	
Aucun	0
Rêves animés	1
Hallucinations bénignes critiquées	2
Hallucinations occasionnelles ou fréquentes ou idées délirantes non critiquées : peuvent gêner les activités quotidiennes	3
Hallucinations continues. Idées délirantes ou psychose expansive : incapable de prendre soin de lui-même	4
<b>3 Dépression</b>	
Absente	0
Périodes de tristesse ou sentiment de culpabilité excessif ne persistant pas plusieurs jours ou semaines	1
Dépression durable (une semaine ou plus)	2
Dépression durable avec symptômes végétatifs (insomnie, anorexie, pertes de poids, perte d'intérêt)	3
Dépression durable avec symptômes végétatifs et pensées ou intentions suicidaires	4
<b>4 Motivation-Initiative (Akinésie)</b>	
Normale	0
Moins franche qu'à l'habitude : plus passif	1
Perte d'initiative avec désintérêt pour certaines activités non routinières	2
Perte d'initiative ou désintérêt dans les activités quotidiennes routinières	3
Absence d'initiative, perte totale d'intérêt	4

## Activités dans la vie quotidienne

(à déterminer en période ON et en période OFF)

<b>5 Parole</b>	
Normale	0
Légèrement perturbée, pas de difficulté à être compris	1
Modérément perturbée. On doit occasionnellement lui demander de répéter	2
Gravement perturbée. On doit lui demander fréquemment de répéter	3
Incompréhensible la plupart du temps	4
<b>6 Salivation</b>	
Normale	0
Légère, mais excès habituel de salive dans la bouche, peut baver pendant la nuit	1
Hypersialorrhée modérée. Peut baver pendant la nuit	2
Hypersialorrhée nette avec un peu de bave	3
Écoulement habituel de bave nécessitant en permanence un mouchoir	4
<b>7 Déglutition</b>	
Normale	0
S'étrangle rarement	1
S'étrangle occasionnellement	2
Nécessite une alimentation semi-liquide	3
Nécessite une alimentation par sonde gastrique ou une gastrostomie	4
<b>8 Écriture</b>	
Normale	0
Légèrement ralentie ou micrographique	1
Nettement ralentie ou micrographique, tous les mots sont lisibles	2
Gravement perturbée : tous les mots ne sont pas lisibles	3
La majorité des mots est illisible	4
<b>9 S'alimenter et manipuler les couverts</b>	
Normale	0
Un peu lent et maladroit, mais n'a pas besoin d'être aidé	1
Pour la plupart des aliments, peut se débrouiller seul quoique maladroit et lent	2
A besoin d'une aide pour les repas, mais peut encore s'alimenter lentement	3
On doit lui donner à manger	4
<b>10 Habillage</b>	
Normal	0
Un peu lent, mais ne doit pas être aidé	1
Aide occasionnelle pour boutonner, enfiler une manche	2
A besoin d'être aidé, mais peut encore faire certaines choses seul	3
Totalement dépendant	4
<b>11 Hygiène</b>	
Normale	0
Un peu lent, mais n'a pas besoin d'être aidé	1
Nécessite une aide pour la douche et le bain, ou très lent dans les soins hygiéniques	2
Nécessite une aide pour se laver, se brosser les dents, se coiffer et se baigner	3
Sonde urinaire ou autres aides mécaniques	4
<b>12 Se retourner dans son lit et arranger les draps et couvertures</b>	
Normal	0
Un peu lent et maladroit, mais n'a pas besoin d'être aidé	1
Peut se retourner seul ou arranger les draps mais avec une grande difficulté	2
Peut commencer le geste mais n'arrive pas à se retourner ou arranger les draps seul	3
Dépendant	4

<b>13 Chute non liée au piétinement</b>	
Aucune	0
Chutes rares	1
Chutes occasionnelles, mais moins d'une fois par jour	2
En moyenne, une chute par jour	3
Chutes pluri quotidiennes	4
<b>14 Piétinement lors de la marche</b>	
Aucun	0
Rare piétinement lors de la marche, peut avoir une hésitation au départ	1
Piétinement occasionnel lors de la marche	2
Piétinement fréquent entraînant occasionnellement des chutes	3
Chutes fréquentes dues aux piétinements	4
<b>15 Marche</b>	
Normale	0
Difficultés légères, mais peut balancer les bras ou traîner les pieds	1
Difficultés modérées mais ne demande que peu ou pas d'aide	2
Difficultés importantes à la marche nécessitant une aide	3
Ne peut pas marcher du tout, même avec une aide	4
<b>16 Tremblement</b>	
Absent	0
Léger et rarement présent	1
Modéré, gênant le patient	2
Important, gêne certaines activités	3
Marqué, gêne la plupart des activités	4
<b>17 Troubles sensitifs subjectifs liés au parkinsonisme</b>	
Aucun	0
Occasionnellement engourdissements, picotements ou douleurs légères	1
Engourdissements, picotements ou douleurs fréquentes : pas gênant	2
Sensations douloureuses fréquentes	3
Douleurs très vives	4

## Examen moteur (période ON ou OFF)

### Conseils et pièges de la passation du score moteur

(facteur III)

Le score moteur permet d'évaluer objectivement l'évolution de la maladie au cours du temps.

#### ■ Conseils

- 1] Important de noter la période (ON ou OFF) chez le patient fluctuant et l'heure de l'examen.
- 2] Noter chaque main séparément pour les items 23 et 24. Demander les deux mains ensemble pour l'item 25 (ceci permet de mettre en évidence une atteinte droite ou gauche de la maladie).
- 3] Remplir l'item 33 du facteur IV qui évalue l'intensité des dyskinésies.  
Car même si on cote que le score moteur, les dyskinésies gênent l'appréciation de ce score en ON.
- 4] L'item 31 est un bon reflet du score moteur.  
Si vous disposez d'un temps très court, ne remplissez que cet item.
- 5] Pour plus d'objectivité, il est nécessaire de remplir cette échelle sans connaître la précédente cotation.
- 6] Signification globale des résultats :
 

6-12 / 108	: période de lune de miel,
12-30 / 108	: maladie installée,
30-80 / 108	: maladie sévère.

## ■ Pièges

- 1] Le score moteur est une aide à la décision thérapeutique mais ce n'est pas le reflet de l'autonomie du patient. En effet un même score moteur peut caractériser un patient très autonome (stade 2) comme un patient très handicapé (stade 4).
- 2] L'item 32 du facteur IV est difficile à évaluer car le patient n'a souvent pas conscience de ses dyskinésies.

<b>18 Parole</b>	
Normale	0
Légère perte d'expression, de la diction et/ou du volume vocal	1
Voix monotone, bredouillée mais compréhensible, altération modérée	2
Altération marquée, difficile à comprendre	3
Incompréhensible	4
<b>19 Expression faciale</b>	
Normale	0
Hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible	1
Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale	2
Hypomimie modérée : lèvres souvent entrouvertes	3
Masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale : lèvres entrouvertes (0,6 cm ou plus)	4
<b>20 Tremblement de repos</b>	
Absent	0
Léger et rarement présent	1
Tremblement de faible amplitude mais persistant, ou d'amplitude modérée, mais présent seulement de façon intermittente	2
Tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps	3
Tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps	4
<b>21 Tremblement d'action ou tremblement postural des mains</b>	
Absent	0
Léger, présent lors de l'action	1
Modéré en amplitude, présent lors de l'action	2
Modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action	3
Amplitude marquée, gêne l'alimentation	4
<b>22 Rigidité</b> (évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations avec un malade relâché, en position assise. Ne pas tenir compte de la roue dentée)	
Absente	0
Minime ou apparaissant lors des manœuvres de sensibilisation	1
Légère ou modérée	2
Marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément.	3
Sévère, les mouvements sont effectués difficilement	4
<b>23 Tapotement des doigts</b> (le malade fait les mouvements rapides et de large amplitude du pouce sur l'index)	
Normal	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au démarrage du mouvement	3
Peut à peine effectuer le mouvement	4

<b>24 Mouvements des mains</b> (le malade ouvre et ferme rapidement les mains avec la plus grande amplitude possible, chaque main séparément)	
Normal	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	3
Peut à peine effectuer la tâche	4
<b>25 Mouvements alternatifs rapides</b> (mouvements de pronation des mains verticalement ou horizontalement, avec la plus grande amplitude possible, les deux mains simultanément)	
Normaux	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	3
Peut à peine effectuer la tâche	4
<b>26 Agilité de la jambe</b> (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)	
Normaux	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	3
Peut à peine effectuer la tâche	4
<b>27 Se lever d'une chaise</b> (le patient essaye de se lever d'une chaise à dos droit en bois ou en métal, les bras pliés devant la poitrine)	
Normal	0
Lentement ou a besoin de plus d'un essai	1
Pousse sur les bras du siège	2
Tend à tomber en arrière et doit essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide	3
Incapable de se lever sans aide	4
<b>28 Posture</b>	
Normalement droite	0
Pas tout à fait droite, posture légèrement fléchie : cette attitude peut être normale pour une personne plus âgée	1
Posture modérément fléchie, nettement anormale : peut être légèrement penchée d'un côté	2
Posture sévèrement fléchie avec cyphose : peut être modérément penché d'un côté	3
Flexion marquée avec posture très anormale	4
<b>29 Stabilité posturale</b> (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)	
Normale	0
Gesticulations mais se rétablit à l'équilibre sans aide	1
Absence de réponse posturale : peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examineur	2
Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément	3
Incapable de se tenir debout sans aide	4

<b>30 Démarche</b>	
Normale	0
Marche lentement, mais traîne les pieds et fait de petits pas, mais sans festinations, ni propulsions possibles	1
Marche avec difficulté, mais nécessite peu ou pas d'aide : festination, petits pas ou propulsions possibles	2
Perturbation sévère de la marche, nécessitant une aide	3
Ne peut pas marcher du tout, même avec aide	4
<b>31 Bradykinésie corporelle et hypokinésie</b> (combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant des bras, l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général)	
Aucune	0
Lenteur minime, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normal pour certaines personnes. Possibilité d'une réduction d'amplitude	1
Degré léger de lenteur et de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal.	
De plus, il existe une certaine réduction d'amplitude	2
Lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement	3
Lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement	4

## Complications du traitement

(au cours de la dernière semaine)

### ⇒ Dyskinésies

<b>32 Durée</b>	
Durant quelle proportion au cours de la journée les dyskinésies sont-elles présentes ? (information obtenue par l'interrogatoire)	
Aucune	0
1 à 25 % de la journée	1
26 à 50 % de la journée	2
51 à 75 % de la journée	3
76 à 100 % de la journée	4
<b>33 Incapacité</b>	
les dyskinésies entraînent-elles une incapacité ?	
Aucune	0
Légère	1
Modérée	2
Sévère	3
Complète	4
<b>34 Dyskinésies douloureuses</b>	
les dyskinésies entraînent-elles des douleurs ?	
Aucune	0
Légères	1
Modérées	2
Sévères	3
Marquées	4
<b>35 Présence d'une dystonie matinale précoce</b>	
(information obtenue par l'interrogatoire)	
Non	0
Oui	1

## ■ Fluctuations cliniques

<b>36 Y a-t-il des périodes OFF dont on peut prédire la survenue après une prise médicamenteuse ?</b>	
Non	0
Oui	1
<b>37 Y a-t-il des périodes OFF dont on ne peut pas prédire la survenue après une prise médicamenteuse ?</b>	
Non	0
Oui	1
<b>38 Est-ce que certaines des périodes OFF se produisent soudainement, c'est-à-dire en quelques secondes ?</b>	
Non	0
Oui	1
<b>39 Quelle est la proportion du temps au cours de la journée durant laquelle le patient est en moyenne, en situation OFF ?</b>	
Aucune	0
1 à 25 % de la journée	1
26 à 50 % de la journée	2
51 à 75 % de la journée	3
76 à 100 % de la journée	4

## ■ Autres complications

<b>40 Le patient est-il anorexique, a-t-il des nausées ou des vomissements ?</b>	
Non	0
Oui	1
<b>41 Le patient a-t-il des troubles du sommeil, par exemple insomnie ou somnolence excessive ?</b>	
Non	0
Oui	1
<b>42 Le patient a-t-il une hypotension orthostatique symptomatique ?</b>	
Non	0
Oui	1

## Stade de Hoehn et Yahr

- Stade 0 : pas de signe de la maladie.
- Stade 1 : maladie unilatérale.
- Stade 1,5 : maladie unilatérale, plus atteinte axiale.
- Stade 2 : maladie bilatérale sans trouble de l'équilibre.
- Stade 2,5 : maladie bilatérale légère avec rétablissement lors du test de la poussée.
- Stade 3 : maladie bilatérale légère à modérée : une 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 sauf s'il est aidé.

## Échelle d'activité de la vie quotidienne de Schwab et England

- 100 % : totalement indépendant. Est capable d'effectuer toutes les activités sans lenteur, difficulté ou gêne. Tout à fait normal, n'ayant conscience d'aucune difficulté.
- 90 % : complètement indépendant. Est capable d'effectuer toutes les activités avec un certain degré de lenteur, de difficulté, de gêne. Peut mettre deux fois plus de temps. Commence à avoir conscience de ses difficultés.
- 80 % : complètement indépendant dans la plupart des activités. Met deux fois plus de temps. Conscient de ses difficultés et de sa lenteur.
- 70 % : pas complètement indépendant. Beaucoup de difficultés pour certaines activités. Trois ou quatre fois plus lent dans certaines d'entre elles. Peut passer une grande partie de la journée pour les activités de base.
- 60 % : partiellement dépendant. Peut effectuer un certain nombre d'activités, mais très lentement et avec beaucoup d'efforts, fait des erreurs : certaines activités sont impossibles.
- 50 % : est plus dépendant. Doit être aidé dans la moitié des activités, plus lent. Difficultés pour chaque chose.
- 40 % : très dépendant. Peut effectuer toutes les activités avec aide, mais peu d'entre elles seul.
- 30 % : effectue seul peu d'activités, avec effort, mais ne fait que les commencer seul. Plus d'aide est nécessaire.
- 20 % : ne fait rien seul. Peut légèrement aider pour certaines activités. Invalidités sévères.
- 10 % : totalement dépendant, ne peut aider en rien, complètement invalide.
- 0 % : certaines fonctions végétatives telles que la déglutition, les fonctions urinaires et les fonctions intestinales sont altérées. Alité.

Annexe 2 : Echelle BREF (Dubois et Pillon), d'après [www.longuevieetautonomie.com](http://www.longuevieetautonomie.com)

<b>Batterie Rapide d'Efficiace Frontale (Dubois et Pillon)</b>		
<b>Cotation</b>		
<p><b>1- Epreuve des similitudes</b>  <i>Demander en quoi se ressemblent</i>  <input type="checkbox"/> une orange et une banane  <input type="checkbox"/> une chaise et une table  <input type="checkbox"/> une tulipe, une rose et une marguerite</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. les trois réponses correctes</li> <li>. 2 réponses seulement</li> <li>. 1 réponse</li> <li>. aucune réponse</li> </ul>	<p>= 3 = 2 = 1 = 0</p>
<p><b>2- Epreuve de fluence verbale</b>  <i>Demander au patient de donner le maximum de mots commençant par la lettre S</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. plus de 10 mots</li> <li>. entre 5 et 10 mots</li> <li>. entre 3 et 5 mots</li> <li>. moins de 3 mots</li> </ul>	<p>= 3 = 2 = 1 = 0</p>
<p><b>3- Comportement de préhension</b>  <i>L'examineur s'assoit devant le patient dont les mains reposent sur les genoux. Il place alors ses mains dans celles du patient afin de voir s'il va les saisir spontanément.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. le patient ne saisit pas les mains de l'examineur</li> <li>. le patient hésite et demande ce qu'il doit faire</li> <li>. le patient prend les mains sans hésitation</li> <li>. le patient prend les mains alors que l'examineur lui demande de ne pas le faire</li> </ul>	<p>= 3 = 2 = 1 = 0</p>
<p><b>4- Séquences motrices de Luria</b>  <i>Le patient doit reproduire la séquence "tranche - point - paume" après que l'examineur lui ait montré seul 3 fois, et après qu'il l'ait réalisé 3 fois avec l'examineur.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. le patient réussit seul 6 séquences consécutives</li> <li>. le patient réussit seul au moins 3 séquences consécutives</li> <li>. le patient peut y arriver seul mais réussit correctement avec l'examineur</li> <li>. le patient n'est pas capable de réussir 3 séquences correctes même avec l'examineur</li> </ul>	<p>= 3 = 2 = 1 = 0</p>
<p><b>5- Epreuve des consignes conflictuelles</b>  <i>Demander au patient de taper 1 fois lorsque l'examineur tape 2 fois et vice-versa (séquence proposée 1-1-2-1-2-2-2-1-1-1-2)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. aucune erreur</li> <li>. seulement 1 ou 2 erreurs</li> <li>. plus de 2 erreurs</li> <li>. le patient suit le rythme de l'examineur</li> </ul>	<p>= 3 = 2 = 1 = 0</p>
<p><b>6- Epreuve de Go - No Go</b>  <i>Le patient doit taper 1 fois quand l'examineur tape 1 fois et ne pas taper lorsque l'examineur tape 2 fois (1-1-2-1-2-2-2-1-1-1-2)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. aucune erreur</li> <li>. seulement 1 ou 2 erreurs</li> <li>. plus de 2 erreurs</li> <li>. le patient est perdu ou suit le rythme de l'examineur</li> </ul>	<p>= 3 = 3 = 1 = 0</p>
<b>Total</b>		=



### Annexe 3: Echelle MADRS, d'après [www.EHELLES-PSYCHIATRIE.com](http://www.EHELLES-PSYCHIATRIE.com)

#### 1) Tristesse apparente

*Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture. Coter selon la profondeur et l'incapacité à se dérider.*

- 0 Pas de tristesse.
- 1
- 2 Semble découragé mais peut se dérider sans difficulté.
- 3
- 4 Paraît triste et malheureux la plupart du temps.
- 5
- 6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

#### 2) Tristesse exprimée

*Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir. Coter selon l'intensité, la durée et le degré auquel l'humeur est dite être influencée par les événements.*

- 0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.
- 1
- 2 Triste ou cafardeux, mais se dérider sans difficulté.
- 3
- 4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression.
- 5
- 6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuation.

#### 3) Tension intérieure

*Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse. Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.*

- 0 Calme. Tension intérieure seulement passagère.
- 1
- 2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.
- 3
- 4 Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
- 5
- 6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

#### 4) Réduction du sommeil

*Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.*

- 0 Dort comme d'habitude.
- 1
- 2 Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit. Léger ou agité.
- 3
- 4 Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.
- 5
- 6 Moins de deux ou trois heures de sommeil.



5) Réduction de l'appétit

*Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel. Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.*

- 0 Appétit normal ou augmenté.
- 1
- 2 Appétit légèrement réduit.
- 3
- 4 Pas d'appétit. Nourriture sans goût.
- 5
- 6 Ne mange que si on le persuade.

6) Difficultés de concentration

*Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer. Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.*

- 0 Pas de difficulté de concentration.
- 1
- 2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées.
- 3
- 4 Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation.
- 5
- 6 Incapacité de lire ou de converser sans grande difficulté.

7) Lassitude

*Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.*

- 0 Guère de difficultés à se mettre en route ; pas de lenteur.
- 1
- 2 Difficultés à commencer des activités.
- 3
- 4 Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort.
- 5
- 6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8) Incapacité à ressentir

*Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir. La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou aux gens est réduite.*

- 0 Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens.
- 1
- 2 Capacité réduite à prendre plaisir à ses intérêts habituels.
- 3
- 4 Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances.
- 5
- 6 Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir, et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches, parents et amis.

9) Pensées pessimistes

*Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché ou de ruine.*

0 Pas de pensées pessimistes.

1

2 Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation et d'autodépréciation.

3

4 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises, mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur.

5

6 Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

10) Idées de suicide

*Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.*

0 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.

1

2 Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères.

3

4 Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible, mais sans projet ou intention précis.

5

6 Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide.

**Résultats :**

Chaque item est coté de 0 à 6, seules les valeurs paires sont définies. Le médecin doit décider si l'évaluation doit reposer sur les points de l'échelle bien définis (0, 2, 4, 6) ou sur des points intermédiaires (1, 3, 5).

Score maximal de 60.

Le seuil de dépression est fixé à 15.

Echelle assez rapide et sensible à l'efficacité thérapeutique.

## **BIBLIOGRAPHIE**

**Agid, Y.** *Parkinson's disease: pathophysiology. Lancet, 1991; 337 (8753): 1321-4.*

**Albin RL, Young AB, Penney JB.** *The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trend Neurosci 1989; 12:366-375.*

**Alexander GE, Crutcher MD.** *Functional architecture of basal ganglia circuits : neural substrates of parallel processing. Trend Neurosci 1990; 13(7):266-71.*

**Alexander GE, DeLong MR, Strick PL.** *Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Ann Rev Neurosci 1986; 9:357-381.*

**Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR:** *Lesion of the subthalamic nucleus for alleviation of MPTP-induced Parkinsonism in the primate. Mov Disord, 1991.6:288-292.*

**Benabid AL, Blond S, Damier Ph, Fraix V, et al.** *La stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson. Regimedia 2006. 69 p.*

**Benabid AL, Koudsié A, Benazzouz A, Fraix V, Ashraf A, Le Bas JF, Chabardes S, Pollak P.** *Subthalamic stimulation for Parkinson's disease. Archives of Medical Research 31. 2000; 282-289.*

**Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, De Rougemont J.** *Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the Vim thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. Appl Neurophysiol, 1987; 50: 344-346.*

**Benazzouz A, Gross C, Féger J, Boraud T, Bioulac B.** *Reversal in rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. Eur J Neurosc 1993;5, 382-389.*

**Benazzouz A, Pialla tB, Pollak P, Benabid AL.** *Responses of substantia nigra reticulata and globus pallidus complex to high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats: electrophysiological data. Neurosci Lett 1995; 189:77.*

**Blond S.** *La stimulation cérébrale profonde dans la Maladie de Parkinson. Regimedia 2006. 69 p. Chap. 5. Le traitement chirurgical de la maladie de Parkinson : les techniques chirurgicales.*

**Bonnet AM.** *Les échelles de cotation de la maladie de Parkinson: quand et comment les utiliser? Rev Neurol 2000 ; 156 : s2b70-75.*

**Braak H, Del Tredici K.** *Neurology 70,May 13, 2008; 1916-1925.*

- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al.** Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, 24, 2003; 197-211.
- Brooks DJ.** Parkinson's disease- a single clinical entity? *Q J Med* 1995; 88: 81-91.
- Burn DJ, Mark MH, Playford ED et coll.** Parkinson's disease en twins studied with 18F-dopa and positron emission tomography. *Neurology* 1992; 42: 1894-1900.
- Césaro P, Blin O,** dans *Neuronale : Nouvelles données dans la maladie de Parkinson*, JNLF 2006. N°27 ; cahier 2 ; sept/oct. 2006.
- Charles PD, Padaliya BB, Newman WJ et al.** Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus reduces antiparkinsonian medication costs. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10: 475-479.
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira A HV.** Non motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5: 235-45.
- Damier P.** Les critères de sélection, dans : « La stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson ». *Regimedia* 2006. Ch. 3. 21-24.
- Damier P.** On-off fluctuations, *Rev Neurology*, 2002; 158: HS, 7S85-7S91.
- Damier P.** Quelles stratégies thérapeutiques sont à conseiller à la phase initiale de la maladie? Les autres traitements. *Rev Neurol* 2000 ; 156 : s2b105-108.
- De Gaspari D, Sri C, Landi A et al.** Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 450-453.
- De Long MR.** Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *TINS* 1990, 13: 281-5.
- Defebvre L, Verin M.** *La maladie de Parkinson*. Masson 2006, 256 p. Les monographies de neurologie.
- DeLong MR, Bergman H, Wichmann T.** Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*, 1990; 249:1346-1348
- Dowsey-Limousin P, Pollak P.** Deep brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease: a review and update. *Clinical Neurosci Research* 1 (2001) 521-526.
- Dujardin K, Defebvre L.** *Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et syndromes apparentés*, 2<sup>e</sup> édition. Elsevier Masson 2007. 169 p.
- Durif F.** *Maladie de Parkinson. Les actualités thérapeutiques*. *Neurologies*, juin 2008 ; vol.11 : num 109 : cahier1.
- EUROPARKINSON.** Prevalence of Parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. *European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease* 1997.

**Fénelon G.** Conférence de consensus 2000 : Maladie de Parkinson et examens complémentaires; p.36.

**Filali M, Hutchinson WD, Palter VN.** Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Exp Brain Res* 2004, 1:1-8.

**Fraix V, Houeto JH, Lagrange C et al.** Clinical and economic results of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 443-449.

**Fraix V.** Suivi à court terme après mise en place d'une stimulation subthalamique bilatérale dans la maladie de Parkinson, dans : « La stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson ». *Regimedia* 2006. Ch. 9. 55-62.

**Hughes AJ et coll.** Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psy* 1992; 55: 181-184.

**Jack J et al.** Comprehensive review of rasagiline, a second-generation monoamine oxidase inhibitor, for the treatment of Parkinson's Disease, *Clinical Therapeutics*, Vol 29, Issue 9, 2007, 1825-1849.

**Jenner P et al.** 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetra-hydropyridine-induced Parkinsonism in the common marmoset. *Neurosci Lett* 1984; 50: 85-90.

**Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman D, et al.** Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disorders*, vol 21. Suppl. 14, 2006, pp. S290-S304.

**Koller WC.** Initiating treatment of Parkinson's disease. *Neurology*, 42 (suppl. 1): 33-38.

**Kopell BH, Rezaei AR, Chang JW, Vitek JL.** Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Movement disorders*, vol. 21, suppl.14, 2006, pp. S238-S246.

**Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V et al.** Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Eng J Med* 2003; 349: 1925-34.

**Krack P, Pollak P, Limousin P, Benazzouz A, Benabid AL.** Stimulation of subthalamic nucleus alleviates tremor in Parkinson's disease. *Lancet* 1997; 350: 1675.

**Krüger R.** Parkinson's disease, genetic types. *Orphanet encyclopedia*. Aug 2004.

**Lambeng N.** Mort neuronale dans les modèles expérimentaux de la maladie de Parkinson. *Medicine/Sciences* 2002; 18: 457/66.

**Lang AE, Houeto JL, Krack P et al.** Deep brain stimulation: preoperative issues. *Movement Disorders* 2006, vol.21, suppl. 14, S171-S196.

**Lang et Lozano.** *Parkinson's disease-first of two parts. NEJM 1998; 339: 1044-1053.*

**Lang et Lozano.** *Parkinson's disease-second of two parts. NEJM 1998; 339:1130-1143.*

**Langston JW, Koller WC.** *Preclinical detection of Parkinson's disease. The next frontier: presymptomatic detection. Introduction. Neurology, 41 (suppl.2): 5-7.*

**Leroy E et coll.** *The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. Nature 1998; 395: 451-452.*

**Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, et al.** *Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. Mov Disord 1995; 10; 672-674*

**Limousin P, Pollak P, Hoffmann D et al.** *Abnormal involuntary movements induced by subthalamic nucleus stimulation in parkinsonian patients. Mov Disord. 1996; 11: 231-235.*

**Machado A, Rezai AR, Kopell B, et al.** *Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management. Movement Disorders 2006, vol.21, suppl. 14, s247-s258.*

**Marion MH.** *Traitement médicamenteux des complications motrices à stade évolué e la maladie de Parkinson. Rev Neurol, 2000. 156: S2b160-164.*

**Melzack R, Wall PD.** *Pain mechanisms: a new theory. Science 1965, 150:971-979.*

**Meyer R.** *The modification of alternating tremors, rigidity and festination by surgery of the basal ganglia. The disease of basal ganglia. 1966, pp 602-665.*

**Michel PP, Hirsch EC, Agid Y.** *Maladie de Parkinson: mécanisme de la mort cellulaire. Rev Neurol (Paris) 2002; 158 Spec n°1: 7s24-7s32.*

**Molinuevo JL, Valdeoriola F et al.** *Levodopa Withdrawal after Bilateral Subthalamic Nucleus Stimulation in Advanced Parkinson Disease. Arch Neurol. 2000; 57:983-988.*

**Montastruc JL, Rascol O, Senard JM.** *Controversy. Treatment of Parkinson's disease should begin with a dopaminergic agonist. Mov Disord 1999; 14: 725-730.*

**Moro E, et al.** *Response to levodopa in parkinsonian patients with bilateral subthalamic nucleus stimulation. Brain, Vol. 125, No. 11, 2408-2417, November 2002.*

**Nguyen JP.** *Bilan et évaluation préopératoire des patients qui doivent bénéficier de la stimulation cérébrale profonde, dans : « La stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson ». Regimedia 2006. Ch. 4. 25- 29.*

- Nilsson FM, Kessig LV, Bolwig TG.** Increased risk of developing Parkinson's disease for patient with major affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 380-86.
- Nyholm D et al.** Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 216-223.
- Nyholm D.** Duodopa levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64:216-223.
- PollakP, Gervason CL.** Application de l'apomorphine au traitement de la maladie de Parkinson. *Presse Med* 1991 ; 20 : 1361-3.
- Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E et coll.** Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276: 2045-2074.
- Ross W, Petrovitch H, Abott RD, et al.** Association of olfactory dysfunction with risk of future Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20 (suppl 10): p439.
- Siegfried J, Taub E.** Comparative study of complications of lesioning vs stimulation after stereotactic operations for movement disorders in a personal series from 1987 to 1997. *Acta Neurochir* 1998; 140 :839.
- Spillantini MG et coll.** Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388: 839-40.
- Stocchi F et al.** Strategies for treating patients with advanced Parkinson's disease with disastrous fluctuations and dyskinesias. *Clin Neurophar*, 1997, vol.20, pp 95-115.
- Tanner CM, Ottman R, Goldman SM et coll.** Parkinson's disease in twins: an etiologic study. *JAMA* 1999; 281: 341-346.
- Thobois S. et Xie-Brustolin J.** Suivi à moyen et long terme après mise en place d'une stimulation subthalamique bilatérale dans la maladie de Parkinson, dans : « La stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson ». *Regimedia* 2006. Ch. 10. 63-69.
- Twelves D et al.** Systematic review of incidence studies in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2003 18: 19-31.
- Viallet F.** Conférence de consensus 2000 : Maladie de Parkinson et examens complémentaires; p.30.
- Vidailhet M, Bonnet AM, Marconi R, Durif F, Agid Y.** The phenomenology of L-Dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 1999, 14: 13-8.
- Vidal** dictionnaire, 84ème édition, 2008.
- Volkman J, Allert N, Vges PH, Freund HJ, Sturm V.** Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2001: 56: 548-551.

**Volkman J, Moro E. et Pahwa R.** Basic algorithms for programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Movement disorders*, Vol. 21, suppl, 14, 2006, pp. s284-s289.

**Wichmann T, Bergman H, DeLong MR.** The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of Parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994; 72:521-30.

**Windels F, Bruet N, Poupard A et al.** Influence on the frequency parameter on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus during electrical stimulation of the subthalamic nucleus in rats. *Neurol Res* 2003; 72: 259-267.

**Wooten GF, Currie LJ et al.** Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 637-639.

**Zagnoli F, Rouhart F.** *Maladie de Parkinson, 2<sup>e</sup> édition.* Doin éditeurs 2006.

**Zarow C.** Neuronal Loss Is Greater in the Locus Coeruleus Than Nucleus Basalis and Substantia Nigra in Alzheimer and Parkinson Diseases. *Arch Neurol* 2003; 60:337-341.

## **WEBOGRAPHIE**

<http://adiph.org/acophra/r070601.html> : TRAITEMENTS NEUROCHIRURGICAUX DE LA MALADIE DE PARKINSON Pr Pollack. CHU de Grenoble. (Page consultée le 07/07/08).

[http://www.medtronic.ch/france/health/parkinson/what\\_is\\_parkinson\\_disease.html](http://www.medtronic.ch/france/health/parkinson/what_is_parkinson_disease.html) (Page consultée le 10/07/08)

<http://lecerveau.mcgill.ca> (Pages consultées le 9/07/08).

<http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/parkinson.htm> (Page consultée le 20/09/08).

<http://www.theriaque.org> (Page consultée le 20/10/08).

<http://www.dralami.edu/anatomie/internat/Motor%20Brain.html>

<http://www.canal-u.fr> (Page consultée le 29/11/08)

[www.ch-sainte-anne.fr/site/centrHosp/presse/doc/IBODE\\_AU\\_CHS\\_A.pdf](http://www.ch-sainte-anne.fr/site/centrHosp/presse/doc/IBODE_AU_CHS_A.pdf), 2009. (Page consultée le 25/01/09).

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

**Nom-Prénom :** Moreau Eugénie

**Titre de la thèse :** Place du traitement médicamenteux chez les patients parkinsoniens après mise en place d'une stimulation cérébrale profonde

---

**Résumé de la thèse :**

La physiopathologie de la maladie de Parkinson est aujourd'hui bien connue même si son étiologie demeure toujours incertaine. La base du traitement vise à compenser le déficit dopaminergique dû à la dégénérescence des neurones dopaminergiques. La mise en place de ce traitement a lieu dès la pose du diagnostic, en présence de symptômes invalidants. Grâce à l'avènement de la lévodopa, les patients restent bien contrôlés pendant plusieurs années par la dopathérapie, mais souffrent ensuite de complications motrices liées aux fluctuations d'efficacité du traitement.

Le traitement de ces complications suggère un ajustement individuel des doses médicamenteuses administrées par les neurologues mais ceci n'est pas toujours aisé. Les avancées en matière de neurochirurgie ont permis de répondre en partie aux problèmes des complications motrices sévères chez certains patients candidats à la stimulation cérébrale profonde. La prise en charge médicamenteuse des patients neurostimulés est, en général, modifiée en regard des effets obtenus sur les symptômes moteurs.

---

**MOTS CLES : MALADIE DE PARKINSON, STIMULATION CEREBRALE PROFONDE, DOPATHERAPIE, DYSKINESIES, FLUCTUATIONS MOTRICES**

---

**JURY :**

**PRESIDENT :** M. PETIT, Professeur de Pharmacologie,  
Faculté de pharmacie de Nantes

**ASSESEURS :** M. Pascal DERKINDEREN, Professeur de Neurologie  
CHU de Nantes

Mlle Maud LLACUNA, Docteur en Pharmacie, Nantes

---

**Adresse de l'auteur : 3, rue de Beauce 28210 NOGENT LE ROI**