

SYNDROMES PARKINSONIENS NON MPI



CAUSES TOXIQUES ET MÉDICAMENTEUSES

- **Médicaments** : 10% des syndromes parkinsoniens sont iatrogènes
 - **Neuroleptiques+++** (antagonistes des récepteurs dopaminergiques):
Attention aux formes « cachées » comme Agréal® ou Pimpéran®
 - Anticalciques, anti-épileptiques, antidépresseurs sérotoninergiques, lithium, amiodarone +/- anti-cancéreux
 - Syndrome parkinsonien symétrique, akathisie, dyskinésies oro-faciales, réversible à l'arrêt du traitement. Surtout chez femme, âge avancé.
- **Toxicomanie** : héroïnomanie consommant de l'héroïne contaminée par le MPTP. Le MPP+, son dérivé, est neurotoxique pour les neurones dopaminergiques
- **Traitement agricole** :
 - Roténone (substance extraite de plantes toxiques telles que Derris, Lonchocarpus ou Tephrosia utilisée comme pesticide)
 - Paraquat (herbicide utilisé sur les vignes et les arbres fruitiers entre autres)
- **Intoxication** au monoxyde de carbone(CO), au manganèse, au cyanure, au méthanol → souvent retard d'apparition du syndrome parkinsonien.

NL cachés proprement dits :

- Prépulsid : reflux gastro (*cisapride*)
- Primpéran/Anosin : nausées (*métoclopramide*)
- Vogalène : nausées (*métopimosine*)
- Vésadol : colites (halopéridol)
- Primpéroxane : flatulences (*métoclopramide*)
- Prokinyl LP: nausées (*métoclopramide*)
- Céphalgan : migraines (*métoclopramide*)
- Migpriv : migraines (*métoclopramide*)
- Tiapridal/Equilium : alcoolisme (*tiapride*)
- Mépronizine : insomnies (*acépromazine*)
- Noctram10 : insomnies (*acépromazine + acéprométazine*)
- Trancopal : contractures (*chloremézazone*)
- Dogmatil/aiglonyl/synédil : dépression (*sulpiride*)

Neuroleptiques like :

- Sibélium : migraines/vertiges (*flunarizine*)
- Sureptil : vaso-actif (*cinnarizine*)
- Agréal : bouffées de chaleur (*véralipride*)

AUTRES CAUSES NON DÉGÉNÉRATIVES

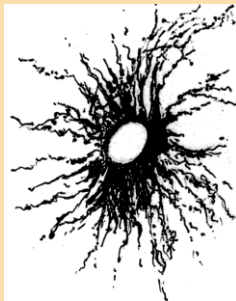
- Tumeurs cérébrales
- Hydrocéphalie à pression normale
- Maladie de Fahr (dépôts calciques)
- Accident vasculaire cérébral (lacune) / leucopathie vasculaire
- Traumatiques (boxe)
- Infectieuse :
 - encéphalite (japonaise, de Von Economo, rougeole, oreillons, coxsackie, Lyme)
 - Infections ou abcès focaux du mésencéphale ou des noyaux gris centraux (SIDA, toxoplasmose, cryptococcose, listériose).

LES SYNDROMES PARKINSONIENS DÉGÉNÉRATIFS

- Paralyse supra-nucléaire progressive (PSP)
(syndrome de Steele-Richardson-Ozlewski)
- Dégénérescence cortico-basale (DCB)
- Atrophie multi-systématisée (AMS)
- Maladie à corps de Lewy diffus (MCL)

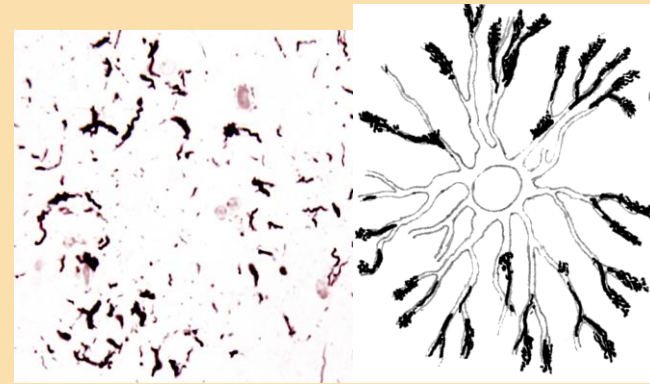
PARALYSIE SUPRANUCLÉAIRE PROGRESSIVE

- 4% des syndromes parkinsoniens
- Début après 40 ans ; non (peu) dopa-sensible
- *Symptômes+++* :
 - Troubles posturaux avec **chutes** dans la 1ère année d'évolution
 - Ralentissement des saccades oculaires verticales (**PS**)
- *Autres indices* :
 - Syndrome parkinsonien à prédominance axial
 - Syndrome frontal
 - Dystonie (=contraction involontaire entraînant des mouvements ou des postures anormales, avec co-contraction des muscles agonistes et antagonistes) du cou en extension
 - Dysarthrie et troubles de déglutition
 - Rire et pleurer spasmodiques
 - Blépharospasme (=clignements spontanés, involontaires et exagérés des paupières)
- *Anapath* : dégénérescence neurofibrillaire, « coiled body », **touffe astrocytaire**



DÉGÉNÉRESCENCE CORTICO-BASALE

- Evolution progressive ; durée de vie ~6 ans
- Début asymétrique
- Dysfonctionnement cortical :
 - **Apraxie** = incapacité à réaliser correctement un mouvement
 - Troubles sensitifs corticaux
- Syndrome parkinsonien non dopa-sensible
- Dystonie d'un membre
- Myoclonies réflexes
- *Anapath* : **plaque astrocytaire**



ATROPHIE MULTI-SYSTÉMATISÉE (MSA)

- 5-20% des syndromes parkinsoniens
- Début à 55 ans ; durée de vie 9 ans
- Association : dysautonomie + Sd park ou Sd cérébelleux
- 2 formes :
 - MSA-P : dégénérescence striato-nigrique
 - MSA-C : syndrome cérébelleux
- Peu ou pas dopa-sensible
- Dysarthrie, pallilalie (= répétition de syllabes), antécolis (=chute de la tête en avant), contractures, douleurs
- Syndrome pyramidal ; myoclonies
- *Anapath*: α -synucléine dans les oligodendrocytes

MALADIE À CORPS DE LEWY DIFFUS

- Troubles cognitifs précoces (confusion-hallucinations fluctuantes) +++
- En second plan :
 - syndrome parkinsonien
 - chutes
 - troubles dysautonomiques fréquents
 - troubles du sommeil (RBD, SDE)
- *Anapath* : dépôt de corps de Lewy sur l'ensemble du cerveau

LES TRAITEMENTS

TRAITEMENT MÉDICAL ORAL ANTI-PARKINSONNIEN

- **DOPAthérapie** (L-DOPA) (ex : SINEMET[®], MODOPAR[®])
→ substituer la dopamine manquante au niveau cérébral
- **IMAO B** (ex : DEPRENYL[®], SELEGILINE[®], AZILECT[®]):
inhibiteur de la mono-amine-oxydase B dégradant la dopamine
- **ICOMT** (ex : COMTAN[®], TASMAR[®]) : inhibiteur de la catéchol-O-méthyl-transférase dégradant la dopamine
- **Agonistes dopaminergiques** (~L-DOPA) non ergotés (ex: REQUIP[®], SIFROL[®], TRIVASTAL[®]...) et ergotés (PARLODEL[®], CELANCE[®] (fibrose valvulaire), DOPERGINE[®])
- **Anti-cholinergiques** (ARTANE[®], PARKINANE[®], ...)

L-DOPA

- sa **tolérance** (à l'instauration) : troubles digestifs (anorexie, nausées/vomissements ; gastralgies)
- s'altère avec le temps :
 - **Hypotension orthostatique** (par effet vasodilatateur liée à la compétition avec l'adrénaline)
 - **Troubles psychiques** (confusion, hallucinations, délire)
- **Complications motrices (fluctuations et dyskinésies)**
- formes LP et + ICOMT : pour prolonger effets
- Les **modifications de posologie** ne doivent pas se faire de façon brusque :
 - Augmentation rapide : vomissements, confusion
 - Arrêt trop rapide : équivalent du syndrome malin des NL !
 - CI: insuffisance coronaire aiguë, insuffisance cardiaque décompensée, trouble du rythme ; psychose, démence avancée ; ulcère GD en poussée
 - Interactions médicamenteuses

CONDUITE PRATIQUE D'UTILISATION DE LA L-DOPA AU STADE PRÉCOCE

- Pas de traitement obligatoire initialement car traitement symptomatique
- Plutôt L-DOPA si :
 - Sujet âgé (car risque de troubles cognitifs ou comportementaux avec les agonistes dopaminergiques, les anticholinergiques...)
 - État de santé général moyen
 - Sévérité de la maladie (sinon préférer les agonistes pour retarder les fluctuations motrices induites par la L-DOPA)
- Associer Motilium® à la L-DOPA si troubles digestifs
- Introduction progressive
- Ne jamais arrêter brutalement le traitement

TRAITEMENTS ADJUVANTS

- **MANTADIX[®]** (AMANTADINE, antiviral): dyskinésie de milieu de dose
- **LEPONEX[®]** (clozapine): dyskinésie de milieu de dose, tremblement de repos (hors AMM) → surveillance NFS car risque agranulocytose !!!!!
- **Hallucinations**
 - diminuer ou stopper les dopaminergiques, puis la L Dopa...
 - Mise sous clozapine
- **Antidépresseurs** (ex: EFFEXOR[®] ou SEROPLEX[®] (psychostimulants); ATHYMIL[®] ou NORSET[®] (anxiolytiques))
- **Anxiolytiques/myorelaxants** (ex Valium[®])
- **Hypertenseurs (si HoTA ortho):** Gutron[®], Adixone[®]
- **Toxine botulique** en cas de dystonie focale (=contraction musculaire involontaire exagérée responsable de mouvements ou postures anormales)
- **Antalgiques**

SYNDROME SOUS-CORTICO-FRONTAL

- **Syndrome dysexécutif :**
 - Attention/concentration
 - Organisation
 - Planification
 - récupération

 - **Puis... Sd démentiel sous-cortico-frontal**
- *anti-cholinestérasiques* (ex: EXELON®)

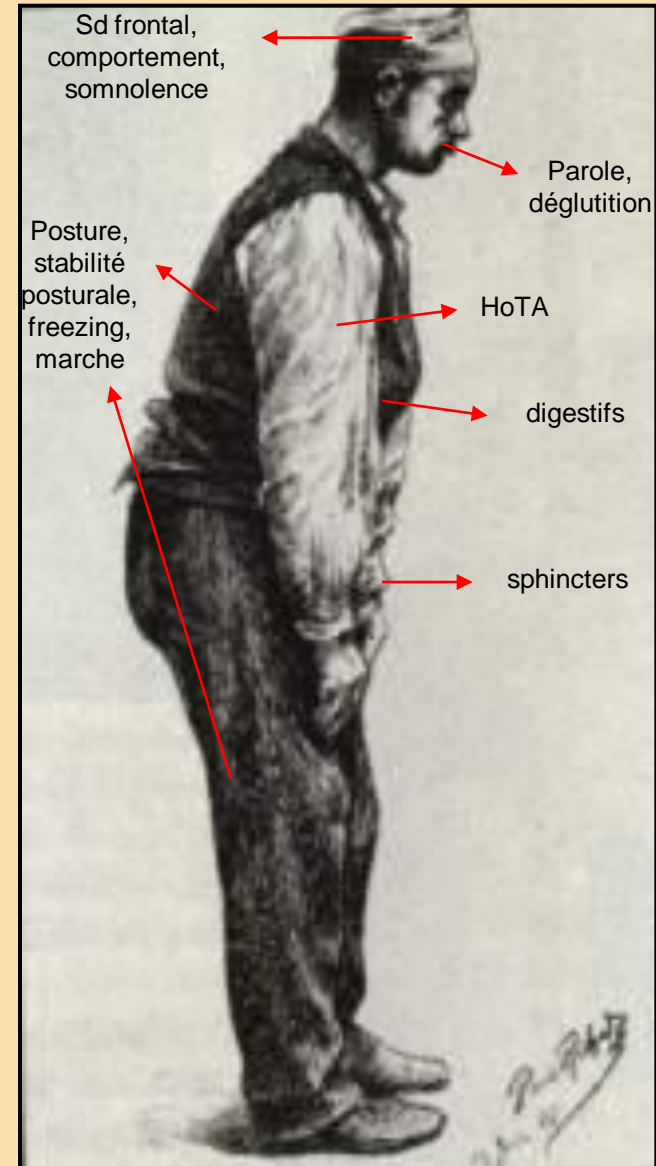
TROUBLES DU SOMMEIL

- **Somnolence Diurne Excessive** (~15% des Park) voire **attaque de sommeil**
 - évaluer : échelle d'Epworth
 - diminuer ou arrêter les ttt favorisant hypovigilance
- **Narcolepsie** (= endormissement en SP direct)
 - 60-70% des Park avec hallucinations
 - 40% des park somnolents
- **Troubles du Comportement en Sommeil Paradoxal** (synucléopathie)
 - clonazepam ou mélatonine (Circadin[®] 2-4mg/j ou prép^o magistrale 3-6mg/j 1-2h avt coucher)
- **Mouvements Périodiques** (extension gros orteil, dorsiflexion cheville, flexion hanche et genou)
- **Insomnie**
 - hypnotiques et anti-dépresseurs sédatifs

LE QUOTIDIEN

SIGNES TARDIFS DE LA MALADIE = SIGNES AXIAUX

- **Dysautonomie** incontinence urinaire
HoTA orthostatique
parésie intestinale
- **Cognition** démence sous-cortico-frontale
confusion
hallucinations, délire
- **Vigilance/sommeil**
- **Motricité** posture
déséquilibre → chutes
freezing de la marche
troubles bulbaires: dysarthrie, dysphagie



PRISE EN CHARGE ASSOCIÉES

- *Kinésithérapie* :
 - Troubles de la marche (freezing, festination)
 - Troubles de la stabilité posturale
 - Trouble de posture
 - musique rythmique, canne avec languette, morceaux de papiers...
- *Orthophonie* :
 - Hypophonie, ton monocorde
 - Troubles de déglutition
- +/- *diététicienne*

PRISE EN CHARGE SOCIALE

Ameli.fr

Site de la MDPH du département

POUR LES AIDES À DOMICILE

- + 60 ans

- Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA)
- Garde à domicile (à la sortie de l'hôpital)
- mutuelle

- - 60 ans

- Prestation de Compensation du Handicap (PCH) (pas de ménage)
- Pension d'invalidité 3ème catégorie/Majoration pour Tierce Personne (MTP)
- mutuelle

POUR LES RESSOURCES

- + 60 ans
 - retraite
 - Allocation minimum vieillesse

- - 60 ans
 - Chômage Salaire + Reconnaissance de Travailleur Handicapé (RTH)
 - Salaire $\frac{1}{2}$ + Pension Invalidité (PI)
 - Congé Longue durée avec indemnité journalière pendant 3 ans (puis PI)
 - PI
 - Allocation Adulte Handicapé (AAH) si personne n'a pas travaillé ou si minimum sociaux non atteints

LES AIDES ANNEXES

- Carte d'invalidité (si taux $\geq 80\%$) \rightarrow impôts, transport
- Carte de priorité (anciennement carte station debout pénible (CSDP)) si 50-80% d'incapacité
- Carte Européenne de Stationnement ($\geq 80\%$)
- Centre de Rééducation Fonctionnelle (1 à 2x/an)

LE LOGEMENT

- + 60 ans (mairie)
 - Foyer logement
 - Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)
 - Long séjour
- - 60 ans (Maison Départementale des Personnes Handicapées)
 - Centre d'accueil de jour (CAJ)
 - Foyer d'accueil médicalisé (FAM) : adultes handicapés lourds ne justifiant pas la prise en charge complète par la sécurité sociale, mais néanmoins une médicalisation.
 - Maison d'accueil spécialisée (MAS) : financée par l'assurance maladie pour patients très lourdement handicapés, nécessitant une surveillance et des soins constants.

SUR LE PLAN JURIDIQUE

- **Directives anticipées** : rédiger ses souhaits relatifs à sa fin de vie en ce qui concerne les bilans et traitements qu'il souhaite se voir appliquer mais c'est en général un refus de soins
- **Mandat de protection future** : désigner une personne, un mandataire, pour représenter la personne si elle n'est plus apte à prendre des décisions dans le futur.
- **La conduite automobile** : indépendamment de la commission du permis de conduire, qui peut ou non donner son autorisation...
- **Le code des Assurances**
 - article L 113-2 exige de «*déclarer, en cours de contrat, les circonstances nouvelles qui ont pour conséquences soit d'aggraver les risques, soit d'en créer de nouveaux*».
 - article L 113-4 dit que, dans ce cas, l'assureur peut «*soit dénoncer le contrat, soit proposer un nouveau montant de prime*».

Dans le cas de la maladie de Parkinson, il ne fait aucun doute que l'assureur va dénoncer le contrat car la maladie est évolutive. Les assureurs sont des commerçants que rien n'oblige à assurer tout le monde (ce n'est pas un service public)

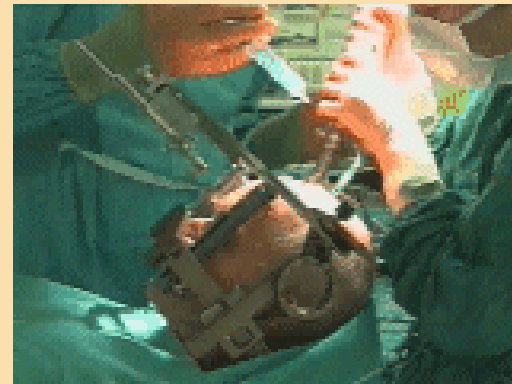
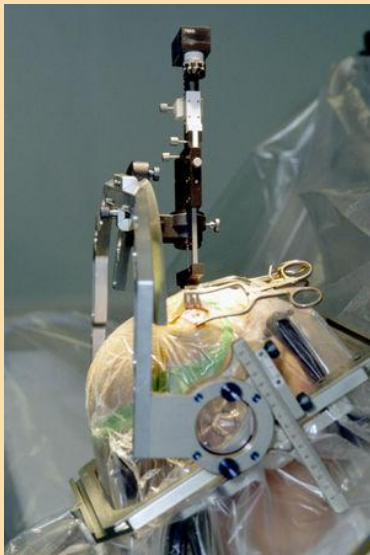
LES NOUVELLES THERAPIES

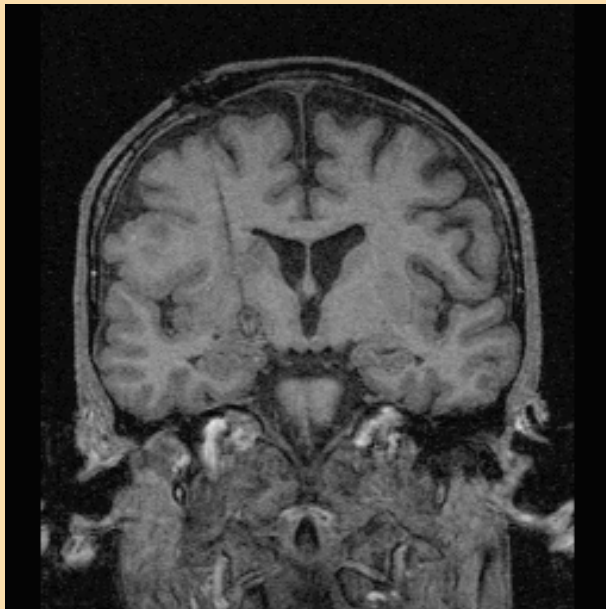
- HAS : «Le traitement stéréotaxique de la MPI doit concilier une efficacité véritablement significative avec une prise de risque minimale. La neuro-stimulation à haute fréquence est la technique qui répond le mieux à cet impératif, d'autant que ses effets sont réversibles».
- **La stimulation du noyau sous-thalamique** (A.L. Benabid en 1993) est efficace sur l'ensemble de la triade parkinsonienne classique allant même jusqu'à créer une situation de surdosage en L-Dopa se traduisant par une accentuation des dyskinésies ; elle permet une forte réduction de la dopathérapie. L'efficacité sur le tremblement est équivalente à celle obtenue par la stimulation thalamique. C'est cette technique qui permet la meilleure amélioration de l'akinésie, avec une morbidité de 8 %.

TRAITEMENTS NEUROCHIRURGICAUX

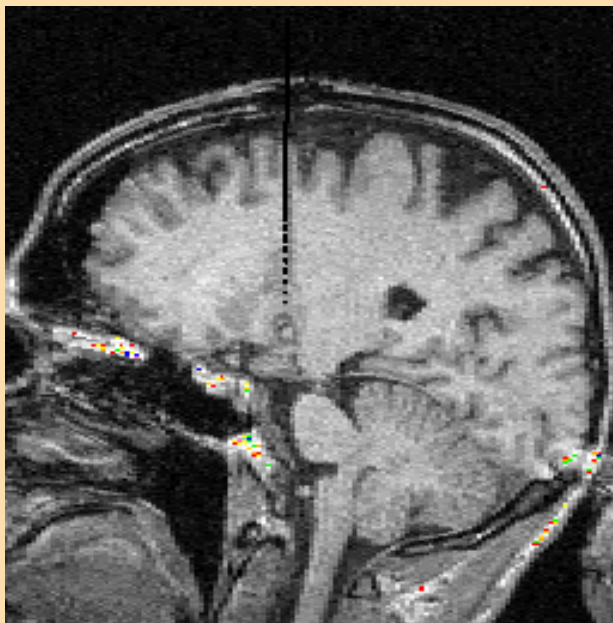
- Symptomatique mais pas étiologique (= pas de la cause)
- **Stimulation cérébrale profonde :**
 - Par stimulation électrique du noyau subthalamique (corps de Luys) plutôt que par lésion (pallidotomie = lésion du pallidum)
 - Indications :
 - <70 ans...mais possible à tout âge (état général)
 - Bon état général,
 - Cognitif normal
 - Pas dépressif
 - Motivé, ayant bien compris risques et limites
 - Maladie évoluant depuis >5 ans invalidante, Hoehn & Yahr >3, Schwab & England <60% en Off
 - Forme dopa-sensible pure (très bon score UPDRS « on » >50%)
 - Aucun des signes axiaux (~signes tardifs de la maladie)
 - Pas d'anomalie IRM

INTERVENTION POUR STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE





IRMs de contrôle



Réglages des paramètres de stimulation (2-3V; 130Hz; 90 μ sec)

TRAITEMENT NON ANODIN...

- Ne concerne que 10% des malades
- Morbidité : 8% (BSP, prise de poids, +/- troubles cognitifs...)
- Limites : blocages, freezing, dysphonie, troubles psychocomportementaux (souvent même aggravés)
- **Autres cibles** : pallidum (dyskinésies), NPP (freezing)?

LA CHIRURGIE A POUR BUT DE...

Réduire les doses de L Dopa de 2/3 (50 à 80%)

- Pour améliorer la rigidité, le tremblement, l'akinésie, la bradykinésie...
- Sans les effets secondaires Dopa-induits (fluctuations/dyskinésies)

PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES DE LA STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE

- **Saignement** per-opératoire (2% des patients avec séquelles)
- **Infection** du matériel implanté (2% des patients)
- **Confusion** post-opératoire
- **Troubles comportementaux** (origine multifactorielle)
- Autres...

AUTRES THÉRAPIES (1)

- *APOKINON*[®] (apomorphine) par voie sous-cutanée: en click à la demande ou à la pompe en continue durant la journée (surtout pour les patients à un stade évolué de la maladie)
- *DUODOPA*[®]: administration duodénale continue par une stomie digestive (gastrostomie endoscopique percutanée ou gastro-jejunostomie radiologique) mais mise en route difficile (essai par sonde naso-duodénale, recherche de la dose efficace), très coûteuse et efficacité de cette thérapeutique pas nette (déplacement de la sonde...) → SMR (service médicale rendu) mineure coté à IV

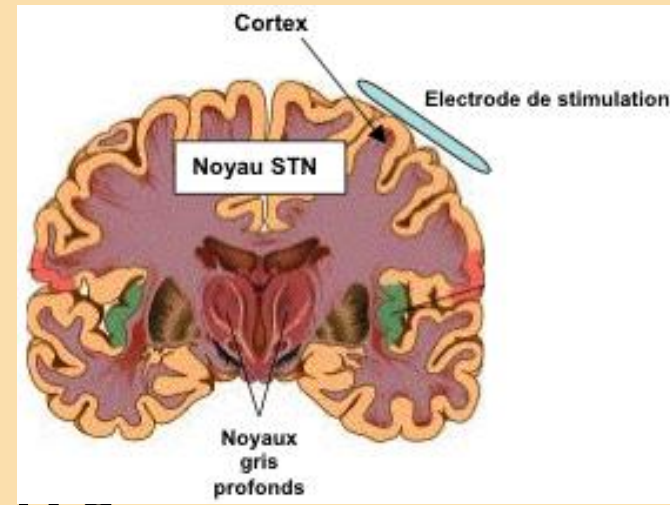


AUTRES THÉRAPIES (2)

- Médicaments trans-cutanés rotigotine (Neupro[®]) à 8 mg/j max :
 - Monothérapie stade précoce
 - Association L-Dopa (fluctuations/dyskinésies)
- Tasmar[®]... ICOMT hépatotoxique
- La stimulation du noyau pédonculo-pontin pour le freezing

LES THÉRAPIES À VENIR

- *Les électrodes sur le ... cortex!*
- *Autres cibles de la chirurgie...*
- *Neuro-protecteurs ? Anti-oxydants, IMAO, Dopaminergiques*
- *Greffes*
- *Cellules souches*
- *Thérapie génique*



CONCLUSION

- **Maladie neurodégénérative** répandue, touchant les deux sexes et handicapante à moyen-long terme
- **Physiopathologie méconnue**
- Traitement médical princeps : **L-DOPA** mais perte d'efficacité après qqes années et apparition de fluctuations motrices et dyskinésies (penser aux autres traitements tels que les agonistes dopaminergiques)
- Traitement neurochirurgical par **stimulation cérébrale à haute fréquence du noyau subthalamique** : très efficace mais délai d'attente
- Prise en charge multidisciplinaire : kiné, orthophonie, diététicienne, psychologique...