

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 08 novembre 2024**

**Par M. Léo Maxime Morange**

**Sous la direction de Mme le Professeur Florence SIEPMANN**

**Thèse réalisée par Léo Maxime Morange**

---

**Optimisation de la prise en charge de la maladie de Parkinson par une  
approche thérapeutique associant les traitements médicamenteux et la  
kinésithérapie**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Pr. Florence SIEPMANN, Professeur des Universités, Université de Lille

**Président conseiller de thèse :**

Pr. Florence SIEPMANN, Professeur des Universités, Université de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :**

Dr. Quentin Devos, Pharmacien AQ/CQ, Athena Inpharmsci

Dr. Ludivine FRUIT-ROLLAND, Pharmacien AQ, LFB

**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

#### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Bertrand DÉCAUDIN  
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

#### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Damien CUNY  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Valentin ROUSSEL

#### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable des Services  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)**

<b>Civ.</b>	<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Service d'enseignement</b>	<b>Section CNU</b>
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

**Professeurs des Universités (PU)**

<b>Civ.</b>	<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Service d'enseignement</b>	<b>Section CNU</b>
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86

M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82

Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

#### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85

Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

#### Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
------	-----	--------	------------------------	-------------

Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

#### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

# Remerciements

Je tiens à remercier sincèrement toutes les personnes qui m'ont soutenu dans ce parcours.

Merci à Madame Siepmann d'avoir accepté la présidence de ce jury et la direction de ma thèse. Votre encadrement a été précieux.

À Quentin Devos, mon ami et membre du jury, merci pour ton soutien depuis notre rencontre en externat.

Je remercie Ludivine Fruit Rolland, ma maîtresse de thèse durant l'alternance. Tes encouragements pour mon projet en kinésithérapie m'ont beaucoup touché.

Marie, ma copine depuis 6 ans, merci pour ton amour et ton soutien au quotidien. Sans toi je ne serai pas ici.

À ma famille - Papa, Maman, Ken et Enzo - votre présence et vos encouragements ont été essentiels. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir guidé dans mes choix de vie.

Enfin, merci à tous mes amis de Tokyo, de la PACES, de la Pharma et maintenant de la kinésithérapie. Votre amitié a rendu ce parcours plus agréable et sans vous je n'aurais pas eu cette motivation, ces rires et ces souvenirs étudiantes.

À tous ceux qui ont contribué à cette réussite de prêt ou de loin, merci !

## Table des matières

<b>Tables des tableaux</b> .....	<b>2</b>
<b>Tables des figures</b> .....	<b>3</b>
<b>Introduction générale</b> .....	<b>4</b>
<b>I. Première partie : La maladie de Parkinson</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Généralités</b> .....	<b>5</b>
a. Définition et historique .....	5
b. Évolution des connaissances sur la maladie .....	6
c. Classification de la maladie .....	6
d. Épidémiologie / prévalence : .....	7
e. Description anatomo-physiologique .....	12
<b>2. Physiopathologie</b> .....	<b>22</b>
a. Mécanisme de la dégénérescence neuronale .....	22
b. Rôle du stress oxydatif et dysfonctionnement mitochondriaux : .....	24
c. Mécanisme génétiques impliqués dans la maladie de Parkinson .....	24
<b>3. Critères diagnostiques</b> .....	<b>26</b>
a. Symptômes : moteurs et non moteurs .....	26
b. Diagnostic clinique.....	29
c. Imagerie et autres tests .....	33
<b>II. Deuxième partie : Traitements médicamenteux et autres thérapies</b> .....	<b>35</b>
<b>1. Pharmacologie actuelle</b> .....	<b>35</b>
a. Apport de dopamine : Lévodopa .....	35
b. Agonistes dopaminergiques .....	37
c. Inhibiteurs enzymatiques : MAO-B et de la COMT .....	39
d. Anticholinergique .....	43
e. Amantadine : .....	46
<b>2. Nouveaux développements (innovations pharmacologiques et perspectives)</b> .	<b>47</b>
a. Nouveaux médicaments en recherches .....	47
b. Thérapies géniques .....	48
c. Thérapie cellulaire .....	49
<b>3. Traitements chirurgicaux</b> .....	<b>52</b>
a. Stimulation cérébrale profonde (SCP) : .....	52
b. Ultrasons focalisés de Haute intensité (HIFU).....	54
c. Pallidectomie .....	55
d. Thalamothomie .....	55
<b>III. Troisième partie : Kinésithérapie et rééducation</b> .....	<b>57</b>
<b>1. Rôle de la kinésithérapie</b> .....	<b>57</b>
a. Objectifs de la kinésithérapie.....	57
b. Bilan kinésithérapique : .....	58
c. Techniques utilisées .....	62
<b>2. Efficacité de la kinésithérapie selon la littérature</b> .....	<b>64</b>
a. Étude cliniques et méta-analyse.....	64
b. Nouvelles approches en kinésithérapie : .....	65
c. Approche intégrée de la prise en charge.....	68
<b>Conclusion</b> .....	<b>71</b>
<b>Bibliographie</b> : .....	<b>72</b>

## Tables des tableaux

Tableau I : Effectifs et pourcentage de personne prises en charges pour différentes pathologies ou traitement ou événement de santé, par classe d'âge en 2022 .....	8
Tableau II: Mutations génétiques causant la maladie de Parkinson .....	10
Tableau III: INRS tableau de reconnaissance comme maladie professionnelle .....	10
Tableau IV : Corrélations potentielles entre les régions touchées par la pathologie de Lewy et les signes moteurs et non moteurs de la maladie de Parkinson.....	23
Tableau V : traitements Lévodopa + associations .....	36
Tableau VI : Traitements agonistes dopaminergiques.....	39
Tableau VII : Traitements inhibiteurs MAO-B et de la COMT .....	42
Tableau VIII : Traitements anticholinergiques.....	45
Tableau IX : valeurs moyennes vitesse de marche (104).....	60

# Tables des figures

Figure 1 : Études de prévalence de la maladie de Parkinson basées sur la population.....	9
Figure 2: schéma de l'encéphale (25).....	12
Figure 3 : organisation générale du système nerveux (26).....	13
Figure 4 : coupe frontale du cerveau (27).....	14
Figure 5 : schéma d'un neurone (31).....	17
Figure 6 : voie de synthèse de la dopamine (33).....	18
Figure 7 : les voies dopaminergiques dans le cerveau humain (39).....	20
Figure 8: condition perte dopaminergique lors de la maladie de Parkinson (42).....	22
Figure 9 : critères diagnostiques de la maladie Parkinson .....	30
Figure 10 : molécule lévodopa (55) .....	35
Figure 11: molécule bromocriptine (60) .....	37
Figure 12 : molécule Lisuride (61) .....	37
Figure 13 : molécule Piribédil (62) .....	38
Figure 14 : molécule apomorphine (63).....	38
Figure 15: molécule Ropinirol (64).....	38
Figure 16 : molécule promipexole (65) .....	38
Figure 17 : molécule Rotigotine (66).....	39
Figure 18 : molécule Deprenyl (69).....	40
Figure 19 : molécule Rasagiline(70) .....	41
Figure 20 : molécule Safinamide (71).....	41
Figure 21 : molécule Entacapone (72).....	41
Figure 22 : molécule Tolcapone (73) .....	42
Figure 23 : effet du catabolisme de la L-DOPA .....	43
Figure 24 : molécule trihexyphénidyle (76).....	44
Figure 25 : molécule tropatépine (77).....	44
Figure 26 : molécule Bipéridène (78).....	44
Figure 27 : molécule bantzropine (79) .....	44
Figure 28 : molécule procyclidine (80).....	45
Figure 29 : molécule amantadine (81) .....	46
Figure 30 : principe SCP (93) .....	52
Figure 31 : indication de la kinésithérapie lors des différents stades de la maladie de Parkinson .....	58
Figure 32 : exemple de fiches vue en stage pour auto-rééducation .....	67
Figure 33 : séance d'orthophonie en groupe assistée durant un stage .....	69
Figure 34 : Marche Nordique avec patients parkinsonien durant un stage.....	70

# Introduction générale

Je me suis intéressé au sujet de la prise en charge pharmaceutique et kinésithérapique de la maladie de Parkinson pour allier mes deux formations.

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative qui touche 2,3 millions de personnes dans le monde et qui nécessite des soins particuliers.

En effet, plusieurs corps de métiers vont travailler en collaboration afin de contribuer au mieux à la prise en charge du patient malade.

Pour commencer je vais vous développer dans ce dossier la pathologie qui est la maladie de Parkinson en développant sa physiopathologie et ces critères diagnostiques.

Ensuite nous développerons la partie pharmacologie, avec les différents traitements qui existent sur le marché, les traitements en développement et les traitements chirurgicaux.

Pour finir, nous allons voir les différents aspects de la kinésithérapie et sa place dans la prise en charge de la maladie de Parkinson. Nous verrons son rôle, avec les objectifs adaptés et le bilan qui est une partie charnière de cette prise en charge. Puis nous verrons la multidisciplinarité de l'accompagnement de la maladie avec les différentes disciplines qui travaillent en collaboration pour un meilleur soin des patients.

# I. Première partie : La maladie de Parkinson

## 1. Généralités

### a. Définition et historique

#### **Origine du nom et description de la pathologie**

La maladie de Parkinson est un trouble du mouvement et représente, après la maladie d'Alzheimer, la deuxième maladie neuro-dégénérative la plus fréquente. Les premières descriptions de la pathologie a initialement été faites par James Parkinson dans sa revue « An Essay on the shaking palsy » datant de 1817 (1). Dans cet essai, il a détaillé les principaux signes moteurs de la maladie, qui pour lui sont des caractéristiques très distinctes de la pathologie à savoir : la bradykinésie, la rigidité plastique et le tremblement au repos. Ces principaux signes ont été développés grâce à une description de 6 cas de patients atteints de la maladie qui a permis d'illustrer les symptômes et la progression de la pathologie.

La description de James Parkinson commence par une faiblesse musculaire légère et une tendance à trembler dans une partie du corps le plus souvent une main ou un bras. Il décrit la maladie comme une progression lente qui va affecter progressivement d'autres parties du corps ce qui entrainera des difficultés dans les mouvements et donc des difficultés à la réalisation de taches des activités de la vie quotidienne (2).

Plus contemporainement et physiologiquement, on peut décrire cette maladie neurodégénérative comme la perte de neurone dopaminergiques dans la substance noire, ce qui entraine une diminution des niveaux de dopamine dans le striatum et ainsi provoque une perturbation du groupe moteur. Les inclusions éosinophiles neuronales appelées corps de Lewy et l'agrégation de la protéine alpha-synucléine sont des caractéristiques de la maladie. Les principaux mécanismes physiopathologiques incluent la dysfonction mitochondriale, l'agrégation anormale de l'alpha-synucléine et le stress oxydatif (3,4).

Au début de la maladie, les symptômes sont le plus souvent unilatéraux ou asymétrique. Puis avec le temps ils deviennent plus prononcés et finissent par devenir une source d'invalidité. D'autres symptômes non moteurs peuvent précéder ou se développer au cours de la maladie comme la fatigue chronique, la constipation, l'anosmie, la dépression, la psychose, la dysfonction cognitive et la démence (5).

## b. Évolution des connaissances sur la maladie

La compréhension de la pathologie de sa découverte par James Parkinson avec ses descriptions dans sa revue jusqu'à la fin du XXe siècle n'a pas eu beaucoup d'évolution et était principalement considéré comme un trouble moteur avec la triade parkinsonienne. Du fait de cette vision, la recherche de traitements et recherches scientifiques étaient principalement axés sur la gestion de ses symptômes moteurs (6,7).

Cependant, la compréhension de la maladie de Parkinson a évolué de manière significative à la fin du XXe siècle. A cette période, les chercheurs ont commencé à souligner l'importance des symptômes non moteurs de la pathologie. Ces symptômes sont divers allant de troubles cognitifs, troubles de la santé mentale comme la dépression et/ou l'anxiété, troubles du sommeil, douleurs fantômes, une fatigue chronique, troubles de la vision ou encore des troubles urinaires. Ce changement de vision de la maladie a conduit à une approche plus holistique de la maladie, où la prise en charge ne se limite plus aux troubles moteurs, mais prend en compte les autres symptômes non moteurs pouvant apparaître avant ou pendant la progression de la maladie (8).

Cette évolution a permis d'améliorer la qualité de vie des patients en offrant une prise en charge plus complète et adaptée à l'ensemble des manifestations de la pathologie. Passant par un traitement, certes non curatifs, mais plus approprié par une prise en charge multidisciplinaire des professionnels de santé (9).

## c. Classification de la maladie

D'après le site de l'INSERM, une description a été faite reflétant la progression de la gêne fonctionnelle de la pathologie en 3 phases (10) :

1. « La phase précoce de la maladie correspond aux stades où les signes parkinsoniens sont unilatéraux, qu'ils engendrent ou non un certain handicap.
2. La phase dite « compliquée » de la maladie correspond aux patients chez lesquels l'atteinte est bilatérale que le patient soit encore autonome ou que le handicap soit plus sévère.
3. La phase dite « tardive » correspond au stade où le malade n'est plus autonome et doit être en chaise roulante ou alité.

Cette classification est simple et facile à comprendre, elle facilite la communication entre les professionnels de santé et les patients. Elle suit une progression logique de la maladie, commençant par l'apparition des premiers symptômes à la perte totale d'autonomie. En termes d'utilité clinique, cette description permet de structurer les soins et d'anticiper les besoins des patients à chaque stade de la maladie.

Une autre classification souvent utilisée présente trois phases dans l'évolution de la maladie lors de la prise de traitement (11) :

1. La phase de « lune de miel » : où les symptômes sont bien contrôlés par les médicaments et la rééducation.
2. La phase de fluctuations motrices : l'effet des médicaments devient moins prévisible avec des périodes de « on » où il y aura un bon contrôle des symptômes de la maladie, et des périodes « off » où il y aura un retour des symptômes.
3. La phase avancée : complications motrices importantes et symptômes résistants aux traitements.

Cette classification offre également une vision de l'évolution de la maladie. En termes d'utilisation clinique, elle aide les médecins à adapter les traitements et à anticiper les changements dans la prise en charge. Il y a une certaine prise de conscience de la pathologie, elle prépare les patients et leurs proches à l'évolution probable de la maladie, permettant une meilleure planification à long terme.

Les pharmaciens, thérapeutes et plus généralement tous les professionnels de santé jouent un rôle important de soutien émotionnel au patient et à la famille face à la perte progressive d'autonomie.

#### d. Épidémiologie / prévalence :

La prévalence de la maladie de Parkinson a doublé au cours des 25 dernières années. L'épidémiologie de la pathologie se manifeste de la manière suivante (12–14) :

- La maladie touche 2,3 millions de personnes dans le monde, dont 400 000 en Europe.
- Dans la population générale il y a 1 à 2 personnes sur 1000 qui seraient touchées par la maladie.

- La prévalence de la maladie augmente avec l'âge et affecte 1% de la population de plus de 60 ans.
- En France, 1 personne sur 50 serait touché au cours de son existence, et il y a 27 000 nouveaux cas par année ce qui fait 1 personne toutes les 20 minutes.
- Soit un total de 273 600 patients atteints de la maladie de Parkinson en 2022.

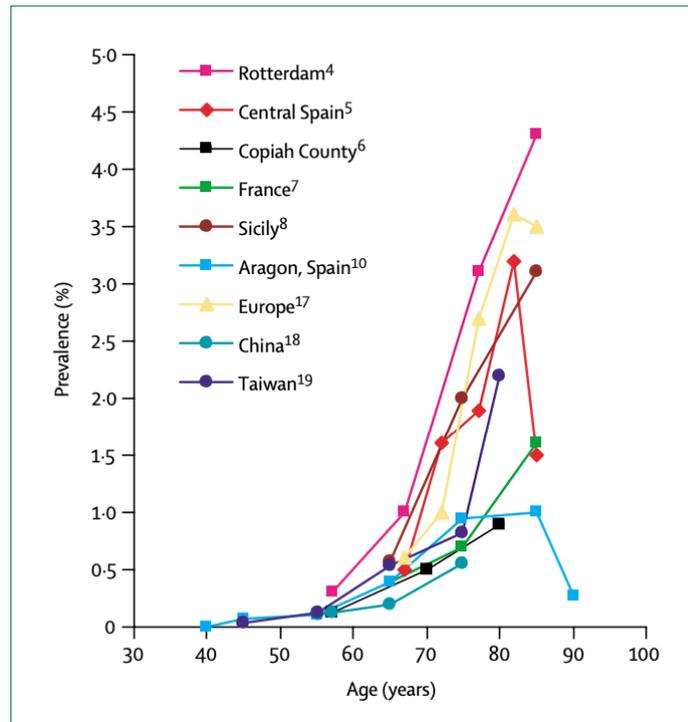
Tableau 1 - Effectifs et pourcentages de personnes prises en charges pour différentes pathologies ou traitements ou événements de santé, par classe d'âge, en 2022																
Groupe	Top		De 0 à 14 ans		De 15 à 34 ans		De 35 à 54 ans		De 55 à 64 ans		De 65 à 74 ans		75 et plus		Total	
			Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Maladies neurologiques ou dégénératives	Démences (dont mal	NEU_DEM_CAT	100	0,00 %	1 000	0,01 %	4 600	0,03 %	13 800	0,16 %	62 300	0,83 %	628 700	8,90 %	710 500	1,53 %
	Maladie d'Alzheimer	NEU_DEM_ALZ	<50	0,00 %	100	0,00 %	800	0,00 %	4 900	0,06 %	29 700	0,40 %	329 000	4,66 %	369 400	0,81 %
	Autres démences	NEU_DEM_AUT	100	0,00 %	900	0,01 %	3 700	0,02 %	8 900	0,10 %	32 600	0,43 %	299 700	4,24 %	330 600	0,72 %
	Maladie de Parkinson	NEU_PRK_IND	100	0,00 %	800	0,01 %	9 500	0,05 %	23 900	0,28 %	68 400	0,91 %	170 900	2,42 %	310 000	0,68 %
	Sclérose en plaques	NEU_SEP_IND	100	0,00 %	15 600	0,09 %	53 600	0,31 %	29 100	0,34 %	19 200	0,26 %	8 500	0,12 %	126 000	0,18 %
	Lésion médullaire	NEU_LME_IND	3 600	0,03 %	11 800	0,07 %	28 800	0,17 %	19 600	0,23 %	17 500	0,23 %	16 200	0,23 %	97 700	0,14 %
	Myopathie ou myasth	NEU_MMY_IND	3 300	0,03 %	8 700	0,05 %	13 900	0,08 %	8 900	0,10 %	9 000	0,12 %	9 300	0,13 %	53 000	0,08 %
	Epilepsie	NEU_EPI_IND	45 700	0,39 %	85 900	0,52 %	115 800	0,66 %	81 800	0,95 %	83 800	1,12 %	107 700	1,53 %	520 700	0,76 %
	Autres affections neu	NEU_AUT_IND	16 600	0,13 %	34 600	0,21 %	44 000	0,25 %	31 800	0,37 %	34 500	0,46 %	38 600	0,55 %	198 200	0,28 %
Maladies neurologiqu	NEU_CAT_CAT	65 600	0,56 %	152 100	0,92 %	260 300	1,49 %	199 400	2,32 %	276 200	3,68 %	909 000	12,87 %	1 662 600	2,71 %	

**Tableau I : Effectifs et pourcentage de personne prises en charges pour différentes pathologies ou traitement ou événement de santé, par classe d'âge en 2022**

D'après le tableau (15) réalisé par la sécurité sociale, la ligne en rouge représente la prévalence de la maladie de Parkinson et nous pouvons relever que la maladie peut commencer entre 15 et 34 ans avec une prévalence très faible : 0,05%. Plus de 10 000 patients sont atteints de la pathologie avant l'âge de 55 ans. Et plus de 34 000 personnes sont malade avant l'âge de la retraite.

Nous pouvons relever plusieurs facteurs de risques démographiques et environnementaux (16) :

L'âge : le vieillissement est le principal facteur de risque de la maladie de Parkinson. Elle est rare avant 50 ans et augmente en vieillissant. En France nous pouvons voir sur le graphique ci-dessous (17) que la prévalence est la plus élevée entre 80 et 84 ans.



**Figure 1 : Études de prévalence de la maladie de Parkinson basées sur la population**

Sexe : D'après plusieurs articles scientifiques la maladie de Parkinson est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. Cette différence pourrait être due à des facteurs hormonaux ou à des différences dans l'exposition aux facteurs de risque environnementaux (18,19). Cependant d'autres auteurs ne trouvent pas de résultats significatifs pour le développement de la maladie de Parkinson selon le sexe (20,21).

Les facteurs génétiques (16,17) : représentent 10 à 15% des patients atteints de la maladie. Toutefois, être porteur d'une modification génétique Parkinson n'entraîne pas systématiquement le développement de la maladie. La première mutation impliquée dans la maladie de Parkinson a été identifiée en 1997 dans un gène SNCA, permettant de produire l'alpha-synucléine. Depuis, d'autres mutations génétiques ont été découvertes ce qui augmenteraient considérablement le risque de la maladie de Parkinson. A l'heure actuelle, il reste beaucoup à découvrir sur les gènes et le rôle sur la maladie.

Gene	Chromosome	Inheritance	Clinical features	Protein	Protein function
α synuclein (PARK1) <sup>89,89</sup>	4q21	AD	Similar to IPD, young onset, rapid progression	α synuclein	Lewy-body component
Parkin (PARK2) <sup>89,89</sup>	6q25-2-27	AR	Young onset, slow progression, early dystonia, and dyskinesia	Ubiquitin ligase	UPS component
UCHL-1 (PARK5) <sup>89,89</sup>	4p14	AD	Similar to IPD	UCHL-1	UPS component
DJ-1 (PARK7) <sup>89,89</sup>	1p36	AR	Young onset, levodopa-responsive	DJ-1	Protection against oxidative stress
PINK1 (PARK6) <sup>89,90</sup>	1p35-36	AD	Young onset, benign course, levodopa-responsive	PTEN-induced kinase	Protection against mitochondrial dysfunction
LRRK2 (PARK8) <sup>91</sup>	12p11-2-q13-1	AD	Similar to IPD	Dardarin	Unknown
NR4A2 (NURR1) <sup>89,92</sup>	2q22-q23	AD*	Late-onset PD	Nuclear receptor	Differentiation or survival of dopaminergic neurons
PARK3 <sup>87</sup>	2p13	AD	Similar to IPD, levodopa-responsive		
PARK4 <sup>87</sup>	4p16	AD	Similar to IPD, plus dementia and dysautonomia, young onset		
PARK9 <sup>89</sup>	1p36	AR	Parkinsonism with spasticity, dementia, and supranuclear palsy		
PARK10 <sup>87</sup>	1p32	Unknown	Similar to IPD		
PARK11 <sup>89</sup>	2q36-37	Unknown	No definite phenotype reported		

AD=autosomal dominant; AR=autosomal recessive; IPD=idiopathic PD; UPS=ubiquitin proteasome system. \*As yet unclear whether causal or susceptibility gene.

**Table 7: Gene mutations involved in familial PD**

### **Tableau II: Mutations génétiques causant la maladie de Parkinson**

L'exposition aux pesticides : l'exposition prolongée à certains pesticides est associée à un risque plus élevé de développer la maladie de Parkinson. Cette association a conduit à la reconnaissance de la maladie comme une maladie professionnelle pour les agriculteurs qui ont été exposés aux pesticides pendant au moins dix ans (16,22). Les principaux facteurs environnementaux potentiellement impliqués dans la maladie de Parkinson sont les suivants : le manganèse, le monoxyde de carbone, le sulfure de carbone, le trichloréthylène et certains métaux lourds.

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
Maladie de Parkinson confirmée par un examen effectué par un médecin spécialiste qualifié en neurologie	7 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant habituellement aux pesticides : - lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation ; - par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides.
(1) Le terme "pesticides" se rapporte aux produits à usages agricoles et aux produits destinés à l'entretien des espaces verts (produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques) ainsi qu'aux biocides et aux antiparasitaires vétérinaires, qu'ils soient autorisés ou non au moment de la demande.		

### **Tableau III: INRS tableau de reconnaissance comme maladie professionnelle**

#### **Impact socio-économique :**

La maladie de Parkinson a des répercussions socio-économique sur l'ensemble des personnes impliquées : sur les patients eux-mêmes, l'entourage familial, amical et professionnel, le système de santé et la société dans son ensemble.

La pathologie peut également toucher des personnes encore en activité professionnelle, avec un âge moyen de diagnostic vers 58 ans. Les symptômes

moteurs et non-moteurs peuvent rendre difficile le maintien d'une activité professionnelle.

L'impact sur l'entourage : les proches des patients jouent souvent un rôle important dans la gestion quotidienne du patient pouvant entraîner une charge émotionnelle et physique. Les personnes proches du malade peuvent réduire ou arrêter leur activité pour s'occuper des patients. A titre d'exemple lors de mes différents stages en kinésithérapie j'ai eu l'occasion de m'occuper de la rééducation de patients parkinsoniens en stade avancé et le conjoint/e était toujours présent/e car le patient n'était plus autonome pour se déplacer en sécurité.

Pour les couts médicaux lié à la maladie de Parkinson en France, en 2017 les dépenses globales de la sécurité sociale pour la pathologie étaient de (27) :

- Soins de ville : 351 millions d'euros
- Hospitalisations : 235 millions d'euros
- Prestations en espèce : 47 millions d'euros
- Autres dépenses : 5 millions d'euros

Sous un total de dépense de 638 millions d'euros. En plus de cela, 27 000 cas sont recensés tous les ans pour aujourd'hui arriver à près de 274 000 patients parkinsoniens ce qui nous donne une idée de l'ampleur de la prise en charge nécessaire. Cette prise en charge est reconnue comme une affection de longue durée (ALD), signifiant que la plupart des soins liés à cette pathologie sont pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie.

Il faut également ajouter les couts indirects, par exemple l'aménagement du domicile, l'arrêt de la vie professionnel, les soins à domicile pour les plus avancés. Le vieillissement de la population et l'augmentation du nombre de cas de Parkinson exercent une pression importante sur les ressources du système de santé français.

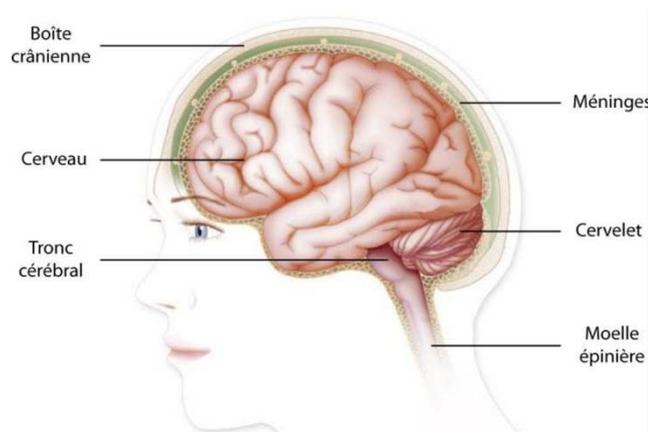
## e. Description anatomo-physiologique

### Organisation générale du système nerveux :

Le système nerveux centrale est composé de deux structures principales (24) :

1. L'encéphale qui est situé dans la boîte crânienne qui comprend :
  - a. Le cerveau :
    - divisé en deux hémisphères cérébraux
    - composé de 4 lobes principaux : frontal, pariétal, temporal et occipital
    - recouverte du cortex cérébral – la substance grise
  - b. Le cervelet : situé à l'arrière du cerveau, impliqué dans la coordination motrice et l'équilibre
  - c. Le tronc cérébral : relie le cerveau à la moelle épinière, comprend le mésencéphale, le pont, et le bulbe rachidien.
2. La moelle épinière qui est :
  - a. Le prolongement du tronc cérébral
  - b. Situé dans le canal vertébral
  - c. S'étend de la base du crane jusqu'aux vertèbres lombaires
  - d. Composé d'une substance grise (au centre) et d'une substance blanche (en périphérie)

Le système nerveux central est protégé par les méninges : trois membranes protectrices (dure-mère, arachnoïde, pie-mère) et par le liquide céphalo-rachidien qui circule entre les méninges.

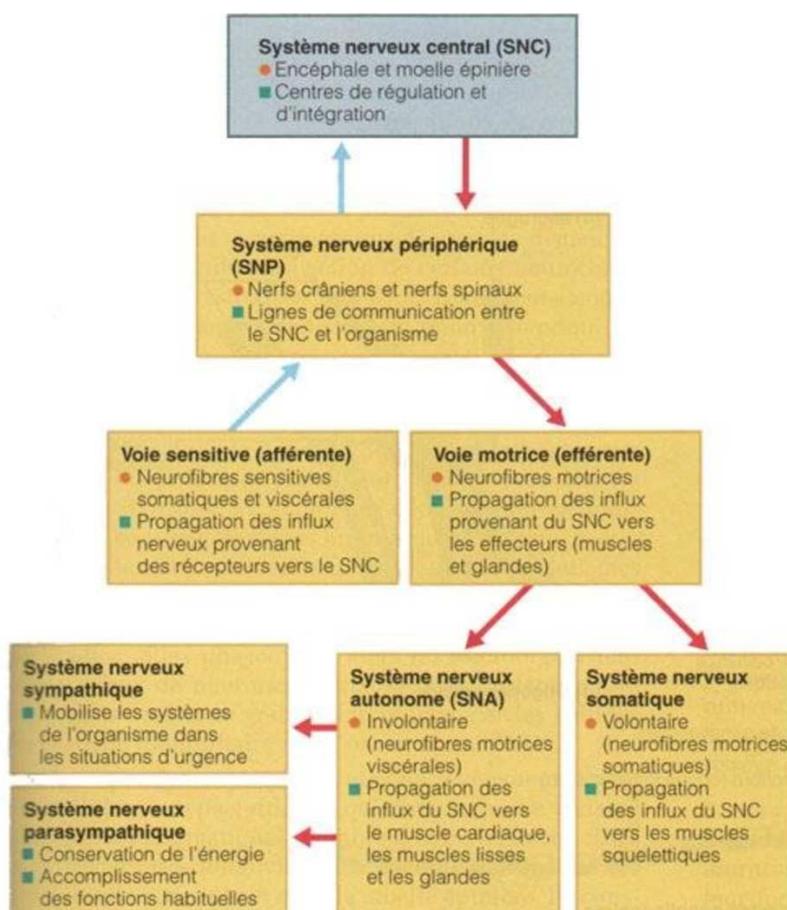


**Figure 2: schéma de l'encéphale (25)**

Le système nerveux central contient les neurones qui font circuler l'influx nerveux et les cellules gliales qui sont des cellules de soutien et de protection des neurones. Il communique avec le reste du corps via le système nerveux périphérique.

Le système nerveux périphérique est composé des organes du système nerveux situés à l'extérieur de la cavité crânienne et du canal rachidien. Ces organes correspondent aux différents nerfs rattachés à l'encéphale ou à la moelle épinière. Les nerfs qui se rattachent au tronc cérébral de l'encéphale sont les nerfs crâniens et les nerfs sur la moelle épinière sont appelés les nerfs rachidiens ou spinaux.

Schématiquement, voici l'organisation générale du système nerveux :



**Figure 3 : organisation générale du système nerveux (26)**

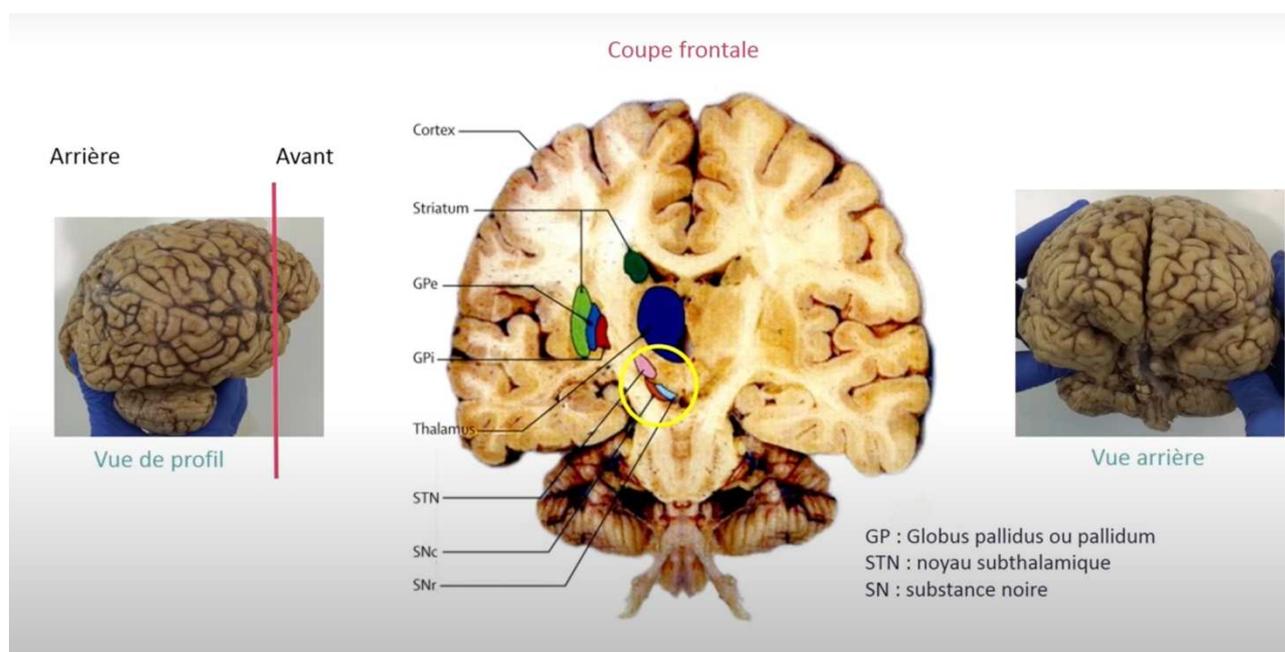
Maintenant intéressons-nous aux parties anatomiques du système nerveux qui joue un rôle dans la maladie de Parkinson. La pathologie est caractérisée par la destruction de neurone à dopamine dans la substance noire du cerveau.

**Anatomie de la substance noire ou Locus Niger :**

La substance noire est située dans le mésencéphale qui est une partie du tronc cérébrale et fait partie des ganglions de la base ou encore appelé noyaux gris centraux. Les principaux éléments constituant les ganglions de la base sont les suivantes :

- Le striatum (noyau caudée et putamen)
- Le globus pallidus interne et externe (GPi et GPe)
- Le noyau sous-thalamique (STN)
- La substance noire (SN)

Ci-dessous un schéma montrant la localisation de ces structures :



**Figure 4 : coupe frontale du cerveau (27)**

La substance noire a été identifiée en 1786 par le médecin français Félix Vicq d'Azir. Elle est située dans le tegmentum dorsal au pédoncule cérébral du mésencéphale, et se présente comme une masse cellulaire importante. Cette structure se compose de deux parties distinctes (28) :

- Pars Compacta qui est la partie dorsale de la substance noire. C'est ici que contient le corps cellulaire des neurones dopaminergiques qui produisent de la dopamine. Cette partie contient des neurones pigmentés densément regroupé. C'est la principale source de dopamine pour le striatum qui forme la voie nigrostriée.
- Pars Reticulata qui est la partie ventrale de la substance noire. Elle est impliquée dans le contrôle moteur en relayant des informations vers d'autres structures cérébrales tel que le thalamus et le cortex moteur. Cette partie

contient moins de neurones, est dépourvue de pigmentation et constitue l'un des principaux noyaux de sortie des ganglions de la base. Elle contient des neurones GABAergique dont les axones innervent le thalamus, le colliculus supérieur et le noyau tegmental pédonculopontin.

Ces deux structures jouent un rôle essentiel dans le circuit des ganglions de la base, sont différents par leur contenu en neurotransmetteurs et leur fonction. La Pars Compacta qui produit de la dopamine est impliquée dans le contrôle moteur, alors que la Pars Reticulata participe à la régulation des mouvements via ses projections vers d'autres structures cérébrales.

La substance noire est composée de 400 000 neurones dopaminergiques, qui contiennent de la neuromélanine d'où cette couleur noire d'apparence. La teneur en neuromélanine dans les neurones de la Pars Compacta dépend de l'âge, augmentant significativement jusqu'à 60 ans, puis diminuant progressivement en raison de la perte progressive des neurones dopaminergiques du mésencéphale. Dans l'étude de K.Fuxe et al (29), les auteurs constatent que l'accumulation de neuro-mélanine et d'autres sous-produits de l'oxydation de la dopamine pourrait contribuer à la perte de neurones de la Pars Compacta dans la maladie de Parkinson.

## **Anatomie du système dopaminergique :**

Avant de développer les différentes voies constituant le système dopaminergique, revoyons l'anatomie du neurone.

Un neurone est une cellule spécialisée du système nerveux responsable de la transmission et du traitement de l'information. Un neurone présente plusieurs parties (30) :

- Le corps cellulaire

Le corps cellulaire ou soma, contient le noyau et c'est le centre métabolique du neurone. Les organites nécessaires à la synthèse des protéines et à d'autres fonctions cellulaires y sont présents.

- Les dendrites

Ce sont des prolongements ramifiés qui émergent du soma. Elles reçoivent les signaux électriques des autres neurones et les transmettent au corps cellulaire. Ils augmentent la surface de réception des signaux.

- Axones

L'axone est un long prolongement qui conduit les signaux électriques du corps cellulaire vers les terminaisons axonales. Il peut être entouré d'une gaine de myéline, qui va permettre d'accélérer la transmission des signaux.

- Gaine de myéline

La gaine de myéline est une couche isolante formée par les cellules de Schwann (dans le système nerveux périphérique) ou les oligodendrocytes (dans le système nerveux central). Elle va permettre une conduction très rapide des impulsions nerveuses le long des fibres nerveuses pouvant aller de 20 à 75m/s.

- Nœud de Ranvier

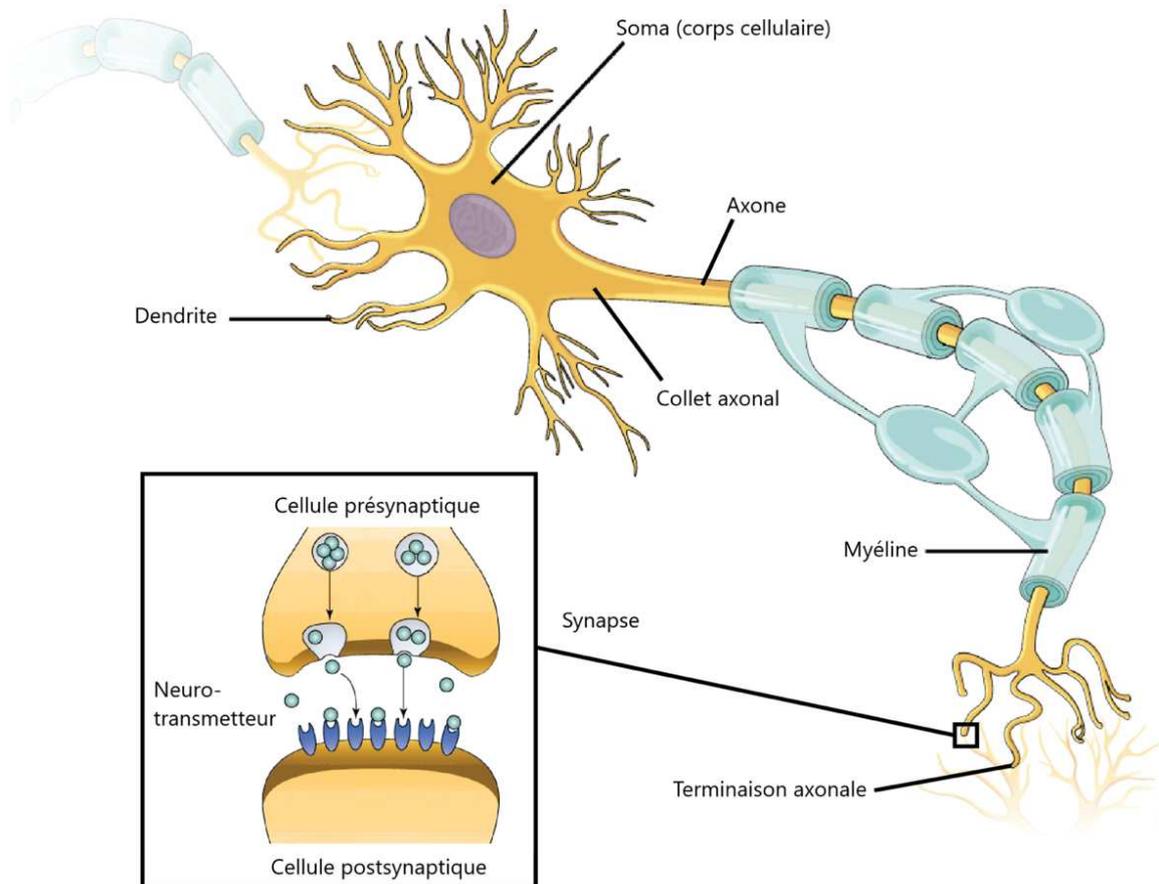
Les nœuds de Ranvier sont des interruptions régulières dans la gaine de myéline le long de l'axone. Ils permettent une conduction saltatoire ce qui va permettre d'augmenter la vitesse de transmission du message.

- Terminaison axonale

C'est l'extrémité de l'axone où se trouvent les boutons synaptiques. Elles libèrent les neurotransmetteurs dans la fente synaptique pour communiquer avec d'autres neurones, muscles ou glandes.

### - Synapses

La synapse est la jonction entre deux neurones, où l'information est transmise d'un neurone à l'autre par la libération de neurotransmetteurs. Elle comprend la membrane présynaptique, la fente synaptique et la membrane postsynaptique.



***Figure 5 : schéma d'un neurone (31)***

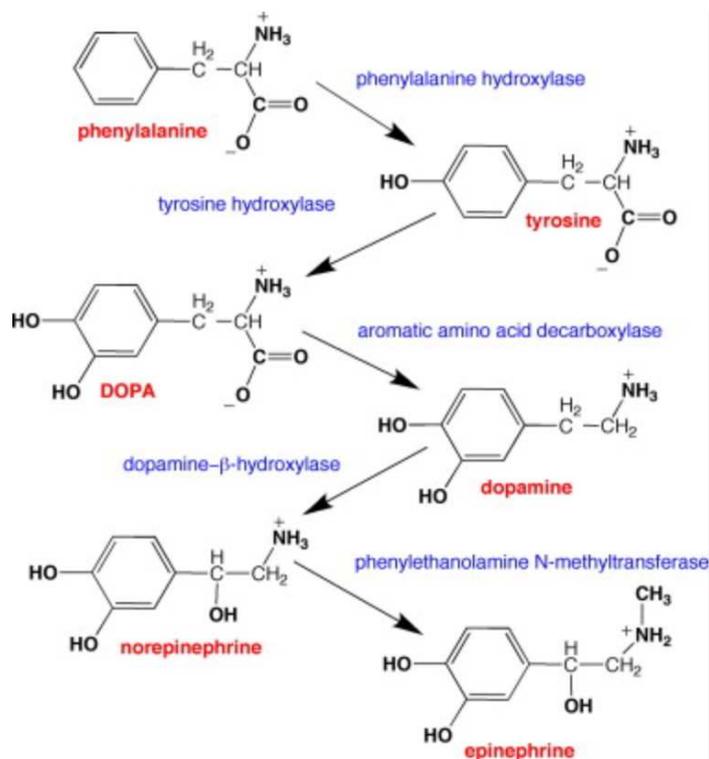
Le système dopaminergique joue un rôle important dans le cerveau notamment dans le contrôle moteur, la motivation et la récompense. Ce système dopaminergique présente plusieurs voies :

### La voie nigro-striée :

C'est la composante majeure du système dopaminergique importante dans le contexte de la maladie de Parkinson. C'est un faisceau de neurone dopaminergique reliant la substance noire pars compacta au striatum. Le trajet des axones des neurones dopaminergiques traverse le diencephale et le mésencéphale pour atteindre le striatum, cette projection suit un trajet ascendant à travers le faisceau médian du télencéphale. Ces neurones constituent environ 0.5% à 1.5% des neurones humains (32).

Le neurotransmetteur principal de cette voie est la dopamine, qui est synthétisée dans les neurones de la Pars Compacta à partir de la tyrosine, via une cascade enzymatique impliquant la tyrosine hydroxylase et la DOPA décarboxylase.

Voie de synthèse de la dopamine (33) :



**Figure 6 : voie de synthèse de la dopamine (33)**

### **La voie tubéro-infundibulaire :**

La voie tubéro-infundibulaire débute dans le noyau arqué de l'hypothalamus. Les neurones dopaminergiques projettent leurs axones vers l'éminence médiane, à la base de l'hypothalamus, et se terminent dans l'adénohypophyse par le système porte hypothalamo-hypophysaire. La dopamine libérée par les neurones de la voie tubéro-infundibulaire agit comme un inhibiteur de la sécrétion de prolactine par l'hypophyse (34).

Freeman et al (35) explique que la dopamine qui inhibe la synthèse de la prolactine, réduit la prolifération de cellules lactotropes et diminue l'expression génique de la prolactine.

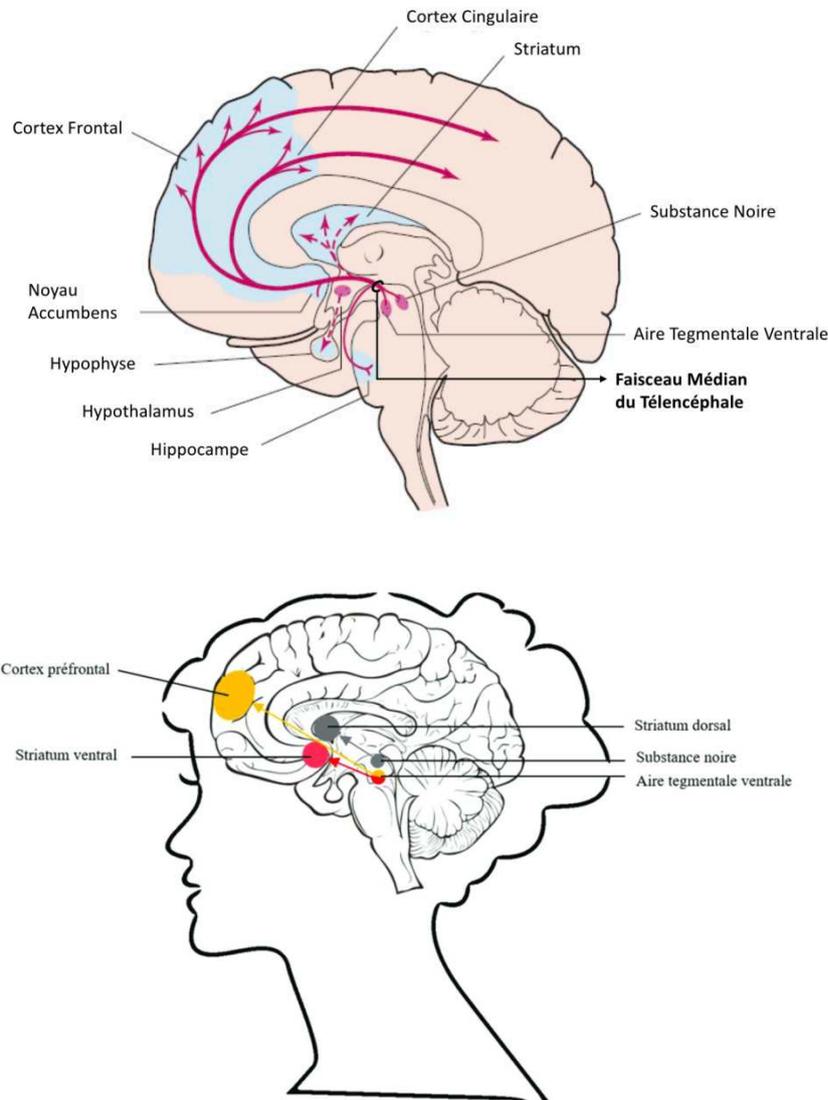
### **La voie méso-limbique :**

La voie méso-limbique débute dans l'aire tégmentale ventrale, et contrairement à la pars compacta qui est composé majoritairement de neurone dopaminergique, cette voie est composée de neurones dopaminergiques à 60-65%, de neurones GABAergiques à environ 30-35% et de neurones glutamatergiques à environ 2-3% (36,37).

### **La voie méso-corticale :**

Comme la voie mésolimbique elle débute dans l'aire tégmentale ventrale. Elle a également plusieurs projections dont les principales sont : cortex préfrontal dorsolatéral, cortex préfrontal ventromédian, cortex cingulaire antérieur, cortex orbitofrontal.

Cette voie joue plusieurs rôles dans les fonctions cognitives telles que la mémoire de travail, la capacité à changer de stratégie en fonction du contexte, avoir une attention soutenue (38).



**Figure 7 : les voies dopaminergiques dans le cerveau humain (39)**

### **Neurones dopaminergiques du bulbe olfactif et de la rétine :**

Les neurones dopaminergiques du bulbe olfactif sont situés dans la couche glomérulaire, modulent les signaux olfactifs en inhibant les cellules mitrales et à panache, ajustant ainsi la sensibilité et la discrimination des odeurs. Ils se renouvellent tout au long de la vie adulte grâce à la neurogenèse et sont influencés par l'état comportemental et l'expérience olfactive. Des altérations de ces neurones sont liées à des troubles olfactifs pouvant toucher les parkinsoniens (40).

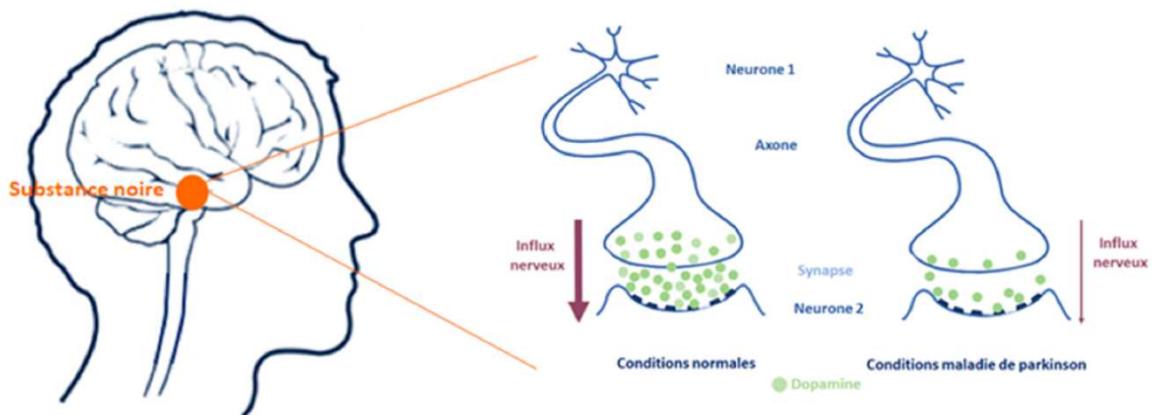
Les neurones dopaminergiques rétiniens, situés dans la couche nucléaire interne, sont importants pour l'adaptation visuelle et le rythme circadien. Ils modulent l'activité des photorécepteurs et des cellules horizontales, ajustant la sensibilité rétinienne à la lumière. Leur libération de dopamine, plus élevée le jour, synchronise

le cycle jour/nuit. Sensibles à la lumière via la mélanopsine, leur dysfonctionnement peut causer des troubles visuels, comme dans la rétinopathie diabétique (41).

## 2. Physiopathologie

### a. Mécanisme de la dégénérescence neuronale

Dans la maladie de Parkinson, pour des raisons encore mal définies, les neurones dopaminergiques dégèrent progressivement, entraînant une diminution lente du taux de dopamine dans la substance noire ainsi que dans les régions cérébrales connectées à cette zone.



**Figure 8: condition perte dopaminergique lors de la maladie de Parkinson (42)**

La maladie de Parkinson est associée à la présence d'inclusions intracellulaires dans les neurones survivants, appelées corps de Lewy. Les progrès en génétique et en biologie cellulaire ont identifié un acteur important dans le développement de la pathologie qui est la protéine  $\alpha$ -synucléine.

Les recherches actuelles ont mis en évidence le rôle de l' $\alpha$ -synucléine dans la pathogénèse de la maladie de Parkinson. Ces mécanismes ne sont pas bien connus mais il est reconnu que cette protéine neuronale est un élément central dans l'initiation et la progression de la maladie. Cette sécrétion d' $\alpha$ -synucléine se produit dans les conditions physiologiques mais est plus importante en pathologie, par exemple lors d'un stress oxydant. L' $\alpha$ -synucléine libérée dans l'espace extracellulaire pourrait activer les cellules microgliales et/ou être recaptée par les neurones voisins. Cette diffusion trans-synaptique de neurones à neurones serait à l'origine de la diffusion du processus pathologique de la maladie par un mécanisme de type prion-like (43)

Des études récentes utilisant l'immunocytochimie de l' $\alpha$ -synucléine ont révélé que la pathologie de Lewy dans la maladie de Parkinson s'étend au-delà de la substance noire, affectant d'autres structures du système nerveux central et

périphérique. Cette distribution étendue pourrait expliquer certains symptômes non moteurs de la maladie mais cette hypothèse n'est pas prouvée, car elle se base sur la présence d'inclusions d' $\alpha$ -synucléine plutôt que sur la perte neuronale. Il est important de noter que la sévérité des symptômes moteurs est corrélée à la perte neuronale dans la substance noire, et non à la quantité de corps de Lewy.

Région anatomique	Corrélations cliniques putatives
Bulbe olfactif, noyaux olfactifs antérieurs	Hyposmie, anosmie
Noyau dorsal du vague, système nerveux entérique	Constipation, gastroparésie
Neurones sympathiques pré et post-ganglionnaires	Troubles génito-urinaires, hypotension orthostatique
Corne dorsale de la moelle épinière	Douleurs
Complexe coeruleus/subcoeruleus, noyaux réticulaires	Troubles du sommeil paradoxal, dépression
Substance noire	Akinésie, bradykinésie, rigidité
Noyau basal de Meynert	Troubles cognitifs
Mésocortex temporal	Syndrome dysexécutif, apathie, troubles mnésiques
Isocortex associatif multimodal (préfrontal notamment)	Agnosie, apraxie

**Tableau IV : Corrélations potentielles entre les régions touchées par la pathologie de Lewy et les signes moteurs et non moteurs de la maladie de Parkinson.**

## b. Rôle du stress oxydatif et dysfonctionnement mitochondriaux :

La maladie de Parkinson implique la physiologie mitochondriale, notamment les phosphorylations oxydatives et la mitophagie. Le lien entre mitochondries et Parkinson a été découvert à la suite de l'observation d'un syndrome parkinsonien chez des consommateurs de MPTP. L'exposition à certains pesticides peuvent provoquer ce syndrome. Ces toxines ciblent le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale, entraînant un stress oxydatif et des mutations de l'ADN mitochondrial. Chez les patients parkinsoniens, on observe une diminution de l'activité du complexe I et une augmentation des délétions de l'ADN mitochondrial dans la substance noire. Les neurones dopaminergiques sont vulnérables au stress oxydatif, expliquant leur atteinte dans la maladie. On constate une accumulation plus importante de mutations de l'ADN mitochondrial dans ces neurones que dans les autres types de neurones (44,45).

## c. Mécanisme génétiques impliqués dans la maladie de Parkinson

Les formes familiales de la maladie de Parkinson représentent environ 5% des cas et sont dites monogéniques et héréditaires. Aujourd'hui 13 gènes ont été identifiés comme porteur de mutations à l'origine de la maladie.

Le gène SNCA code pour l' $\alpha$ -synucléine. Cette protéine est responsable de la formation de corps de Lewy. Ces agrégats perturbent le fonctionnement normal des neurones et contribuent à leur dégénérescence.

Les gènes LRRK2 et VPS35 codent pour des protéines multifonctionnelles impliquées dans divers processus cellulaires, particulièrement dans les neurones. Le gène LRRK2 est associé à des formes héréditaires de la maladie de Parkinson et code pour une protéine kinase qui joue un rôle dans la régulation de plusieurs voies cellulaires, y compris la dynamique des microtubules et l'autophagie. Le gène VPS35 est impliqué dans le recyclage des protéines au sein des cellules, un processus essentiel pour le maintien de la fonction neuronale.

Les gènes CHCHD2 et EIF4G1, moins impliqués, codent pour des facteurs de transcription et sont associés à de rares cas de maladie de Parkinson. CHCHD2 est impliqué dans la régulation de la fonction mitochondriale, tandis qu'EIF4G1 joue un rôle dans la traduction des protéines.

La transmission de la maladie de Parkinson peut également être récessive. Dans ce cas, si un enfant naît de l'union de deux porteurs sains de la mutation, il a 25% de risque de développer la maladie. Cette forme de transmission est souvent liée à des mutations dans des gènes spécifiques. Ces mutations génétiques sont principalement responsables de formes précoces de la maladie de Parkinson.

Les mutations dans les gènes PARKIN, PINK1, DJ1, FBX07, ATP13A2 sont impliqués dans les fonctions mitochondriales. Les dysfonctionnements mitochondriaux peuvent entraîner un stress oxydatif et une mort cellulaire, contribuant à la dégénérescence des neurones dopaminergiques.

Le gène DNAJC6 joue un rôle important dans la transmission synaptique, permettant la communication entre les neurones. Les mutations dans ce gène peuvent perturber la libération des neurotransmetteurs et affecter la fonction neuronale.

Enfin, le gène PLA2G6 est impliqué dans la régulation du fer intracellulaire. Un déséquilibre dans le métabolisme du fer peut conduire à un stress oxydatif, aggravant la dégénérescence neuronale observée dans la maladie de Parkinson (46,47).

Ces gènes et les mécanismes qu'ils régulent sont au cœur des recherches actuelles pour comprendre les causes de la maladie de Parkinson et développer de nouvelles approches thérapeutiques.

### 3. Critères diagnostiques

#### a. Symptômes : moteurs et non moteurs

##### **Symptômes moteur ou triade parkinsonienne :**

La triade Parkinsonien est la traduction clinique de l'atteinte de la voie dopaminergique nigrostriatale. Il comprend trois manifestations :

- L'akinésie, manifestation la plus spécifique qui est nécessaire à sa caractérisation
- L'hypertonie plastique
- Le tremblement de repos

L'akinésie se manifeste par une lenteur, un retard ou un défaut d'initiation du mouvement, avec un appauvrissement de la motricité automatique, un ralentissement et une diminution de l'amplitude des mouvements. Les patients rencontrent des difficultés à exécuter des mouvements rapides et des gestes fins. Ils ressentent un délai entre la commande et l'exécution du mouvement. Dans la plus grande partie des cas, les proches observent une hypomimie qui est une diminution et ralentissement des mouvements expressifs, la disparition de mouvement des mains lors des conversations, une diminution du ballant des bras et de l'amplitude du pas, des pieds traînants et un demi-tour décomposé. Bien que caractéristique du syndrome parkinsonien, l'akinésie est souvent mal connue des patients (48).

L'hypertonie dans la maladie de Parkinson se caractérise par une augmentation du tonus musculaire au repos. Les patients ressentent une raideur, qu'ils expriment comme des douleurs mécaniques. L'hypertonie affecte principalement les muscles fléchisseurs, modifiant la posture. L'examen clinique évalue les membres supérieurs, inférieurs et le cou selon le testing musculaire. L'hypertonie est décrite comme plastique, avec une résistance constante tout au long du mouvement, pouvant céder par à-coups (48).

Le tremblement au repos est le symptôme le plus connu mais n'est présent qu'à 30-40% des cas au début. Il peut être absent tout au long de l'évolution de la maladie et n'est pas directement corrélé à la dénervation dopaminergique. Ce tremblement apparaît au repos, peut être perçu comme une vibration interne, et affecte typiquement

l'extrémité des membres supérieurs, produisant un mouvement d'émiettement, mais peut aussi toucher les membres inférieurs ou la mâchoire. Sa fréquence est lente (4 à 7 Hz) et varie avec l'état émotionnel et s'arrête pendant le sommeil. Pour l'examiner, le patient doit être assis, les avant-bras sur des accoudoirs, pour éviter les contractions volontaires qui pourraient masquer le tremblement de repos caractéristique (48).

### **Symptômes non moteurs :**

Les symptômes non-moteurs (SNM) de la maladie de Parkinson sont variés et influencent significativement la qualité de vie des patients. Ils peuvent apparaître avant les symptômes moteurs et sont souvent sous-diagnostiqués (49).

- L'hypotension orthostatique se manifeste par une diminution de la pression artérielle en position debout, causant des vertiges et des chutes.
- Les troubles génito-urinaires incluent des urgences mictionnelles, de l'incontinence, des troubles de l'érection et de la dyspareunie.
- L'hypersialorrhée est caractérisée par un excès de salivation pouvant entraîner un isolement social.
- Les troubles de la thermorégulation et de la sudation se traduisent par une dysrégulation de la température corporelle et de la transpiration.
- La constipation et la gastroparésie impliquent un ralentissement du transit intestinal et un retard de vidange gastrique.
- Les douleurs neurogènes centrales et périphériques se manifestent par des douleurs brûlantes, des paresthésies, des crampes et des douleurs musculosquelettiques.
- Les symptômes anxiodépressifs comprennent la dépression, l'anxiété et l'apathie.
- Les troubles du contrôle des impulsions et les addictions se manifestent par des comportements compulsifs comme le jeu pathologique, l'hypersexualité et les achats compulsifs.
- La psychose parkinsonienne est caractérisée par des hallucinations et des épisodes délirants.
- Les troubles cognitifs incluent des difficultés de concentration, des troubles de la mémoire et de la démence.
- Les troubles du sommeil se présentent sous forme d'insomnie, de somnolence diurne excessive et de troubles du comportement en sommeil paradoxal.

- Les troubles neuro-ophtalmologiques se manifestent par une altération de la vision des couleurs, de la dipopie, des illusions et des hallucinations visuelles.
- Enfin, les troubles neuro-endocrinologiques incluent des anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire, des dysfonctions thyroïdiennes et un risque accru de diabète de type 2.

Malgré leur importance, les SNM restent souvent sous-diagnostiqués et sous-traités. Il est donc essentiel de sensibiliser davantage les professionnels de santé et les patients à ces aspects de la maladie. L'utilisation d'outils de dépistage comme le NMS-Questionnaire et une approche multidisciplinaire de la prise en charge sont des éléments clés pour améliorer la gestion globale de la maladie de Parkinson.

## b. Diagnostic clinique

D'après la HAS, les principaux critères diagnostiques de la maladie de Parkinson idiopathique (MPI) sont (50,51) :

- La présence des trois signes cardinaux vue précédemment :
  - o Tremblement de repos
  - o Bradykinésie
  - o Rigidité plastique
- L'asymétrie des symptômes au début de la maladie
- L'absence de signes atypiques pour la maladie de Parkinson Idiopathique
- L'absence d'autre étiologie identifiée
- Une réponse marquée à la L-Dopa qui est un critère significatif après 3-5 ans d'évolution.

Le diagnostic peut également se faire en 3 étapes :

- Au début : privilégier le tremblement de repos et l'asymétrie initiale des symptômes.
- Après 3-5 ans : évaluer la réponse pharmacologique à la L-Dopa (amélioration >50%).
- Après 10 ans : confirmer la réponse pharmacologique positive et l'apparition de dyskinésies/fluctuations.

Il n'existe actuellement aucun marqueur clinique ou paraclinique permettant de faire avec certitude le diagnostic de la maladie de Parkinson du vivant du patient, le diagnostic peut être remis en cause à tout moment de l'évolution.

### Reconnaître le syndrome parkinsonien

- bradykinésie et au moins un des signes parmi les suivants :
  - rigidité
  - tremblement de repos
  - instabilité posturale non expliquée par une atteinte primitive visuelle, vestibulaire, cérébelleuse ou proprioceptive

### Absence de signes ou symptômes atypiques suivants

- antécédents d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) répétés et progression par à-coups
- antécédents de traumatismes crâniens répétés
- antécédent documenté d'encéphalite
- crises oculogyres
- traitements neuroleptiques durant les premiers symptômes
- rémission prolongée
- signes strictement unilatéraux après 3 ans d'évolution
- paralysie supranucléaire du regard
- syndrome cérébelleux
- dysautonomie sévère et précoce
- démence sévère et précoce
- signe de Babinski
- tumeur cérébrale ou hydrocéphalie communicante sur le scanner
- absence d'amélioration sous forte dose de L-dopa
- exposition au MPTP\*

### Critères évolutifs positifs en faveur du diagnostic

- début unilatéral
- évolution progressive
- amélioration significative (> 70 %) par la L-dopa du côté unilatéralement atteint
- mouvements choréïques intenses induits par la L-dopa
- sensibilité à la L-dopa pendant 4 ans au moins
- durée d'évolution supérieure à 9 ans

\* MPTP : méthyl-phényl-tétrahydropyridine (dérivé de l'héroïne qui donne des syndromes parkinsoniens d'origine toxique, mimant les caractéristiques neuropathologiques de la maladie de Parkinson. La MPTP est maintenant administrée aux animaux de laboratoire qui servent de modèle d'étude expérimentale de la maladie de Parkinson).

### **Figure 9 : critères diagnostiques de la maladie Parkinson**

Il est important de noter qu'il n'existe pas d'échelle ou de test spécifique pour diagnostiquer la maladie de Parkinson. Le diagnostic repose principalement sur l'examen clinique et l'évaluation des symptômes par un neurologue. Cependant, plusieurs échelles et tests sont utilisés pour évaluer la progression de la maladie.

L'échelle de Hoehn et Yahr évalue de 0 à 5 le stade de la maladie de Parkinson. C'est une échelle peu sensible mais fiable permettant un classement des patients.

L'UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) : C'est l'outil global le plus utilisé et le mieux validé. Elle comporte 6 sections :

- État mental, comportemental et thymique
- Activités de la vie quotidienne
- Examen moteur
- Complications traitement
- Stades de Hoehn et Yahr
- Échelle de Schwab et England

L'échelle MDS-UPDRS (Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale) est une version révisée et améliorée de l'UPDRS, utilisée pour évaluer la sévérité et la progression de la maladie de Parkinson. Elle est reconnue et utilisée dans le suivi clinique et la recherche, et est divisée en section plus détaillées pour une évaluation complète des symptômes moteurs et non-moteurs (52) :

- Partie I : Non-motor Experiences of Daily Living (NMEDL), subdivisée en deux sections :
  - o IA : Complétée par l'investigateur avec les informations du patient et des aidants.
  - o IB : Complétée par le patient avec ou sans l'aide de l'aidant, revue par l'évaluateur pour clarification.
- Partie II : Motor Experiences of Daily Living (MEDL), auto-administrée par le patient, revue par l'investigateur.
- Partie III : Motor Examination, évaluée par l'évaluateur à travers des instructions données au patient.
- Partie IV : Motor Complications, intégrant les informations du patient et les observations cliniques de l'évaluateur.

Des échelles fonctionnelles peuvent être également utilisées telles que (51) :

- Échelle de Schwab et England
- PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire)
- PDQL-37 (Parkinson's Disease Quality of Life)
- ISAPD (Intermediate Scale for Assessment in Parkinson's Disease)
- PIMS (Parkinson Impact Scale)

Il existe également d'autres échelles spécifiques :

- Échelles cognitives (MMS, BREF, Mattis)
- Échelles de dépression (Hamilton, MADRS, Beck)
- Échelles d'anxiété (Hamilton)
- Échelles de dyskinésies (Obeso, Goetz, CAPIT, CAPSIT)
- Tests chronométrés pour l'akinésie
- Échelles de dysarthrie et dysphagie

### **Diagnostic différentiel (53) :**

- Critères d'exclusion : anomalies cérébelleuses, paralysie du regard supra nucléaire, absence de réponse à la lévodopa.
- Critères de soutien : lors de réponse bénéfique claire à la thérapie dopaminergique, présence de dyskinésies induites par la lévodopa, tremblement de repos, perte olfactive.
- Signaux d'alerte : constatation d'une progression rapide des symptômes moteurs, absence de progression des symptômes moteurs sur 5 ans, dysfonction bulbaire précoce.

#### Autres causes neurodégénératives de Parkinsonisme :

- Démence à corps de Lewy : caractérisée par une déficience cognitive progressive avec hallucinations visuelles et parkinsonisme.
- Atrophie multisystématisée : présente un parkinsonisme rapidement progressif, une ataxie cérébelleuse, et une défaillance autonome.
- Paralysie supranucléaire progressive : présente une rigidité axiale, des chutes précoces, et des anomalies des mouvements oculaires.
- Syndrome corticobasal : caractérisé par une rigidité asymétrique, une dystonie, et des phénomènes de membre étranger.

#### Causes secondaires de Parkinsonisme :

- Parkinsonisme induit par les médicaments : peut-être provoqué par des antipsychotiques, antiémétiques.
- Toxines : tels que l'exposition à des pesticides, solvants, métaux lourds.
- Parkinsonisme vasculaire : associé à des facteurs de risque vasculaires et des lésions cérébrovasculaires.

#### Causes génétiques de Parkinsonisme :

- La maladie de Wilson : où il y a une accumulation toxique de cuivre avec manifestations neurologiques et hépatiques.
- La maladie de Huntington : qui va présenter un parkinsonisme dans sa forme juvénile.

#### Les troubles du tremblement :

- Tremblement essentiel : se caractérisant par un tremblement d'action bilatéral sans autres signes neurologiques.
- Tremblement dystonique : qui vont être des tremblements associés à une dystonie

Le diagnostic différentiel non neurologiques :

- Arthrite : va imiter la rigidité et la douleur de la maladie.
- Dépression : la lenteur psychomotrice peut imiter la bradykinésie de la maladie.

### c. Imagerie et autres tests

Rôle de l'IRM et du DAT-scan (54) :

L'IRM conventionnelle à 1.5 T est généralement sans particularité dans la maladie de Parkinson idiopathique, montrant parfois une légère atrophie mésencéphalique ou un élargissement des espaces périvasculaires de Virchow-Robin. Elle n'est pas systématiquement demandée lorsque la présentation clinique est typique. L'IRM est principalement utilisée pour le diagnostic différentiel entre la maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens atypiques.

Les nouvelles séquences IRM (imagerie de la neuromélanine, relaxométrie, diffusion, susceptibilité magnétique) permettent de visualiser des anomalies spécifiques dans la maladie de Parkinson. L'IRM à haut champ (3 à 7 Teslas) peut révéler des anomalies morphologiques et volumétriques de la substance noire, ainsi que des dépôts anormaux de fer. Ces techniques pourraient devenir des biomarqueurs utiles pour le diagnostic précoce et le suivi de la maladie.

Le DATscan est une technique de tomographie par émission de photons simples (TEMP) qui visualise les transporteurs de dopamine dans le cerveau.

Il permet de confirmer ou d'exclure la présence d'une dégénérescence dopaminergique, caractéristique de la maladie de Parkinson et d'autres syndromes parkinsoniens dégénératifs. Il est particulièrement utile pour différencier la maladie de Parkinson du tremblement essentiel et la démence à corps de Lewy de la maladie d'Alzheimer. Cependant il ne permet pas de différencier la maladie de Parkinson des autres syndromes parkinsoniens dégénératifs (comme l'atrophie multisystématisée ou la paralysie supranucléaire progressive). Il est généralement réservé aux cas où le diagnostic clinique est incertain et n'est pas utilisé pour suivre l'évolution de la maladie.

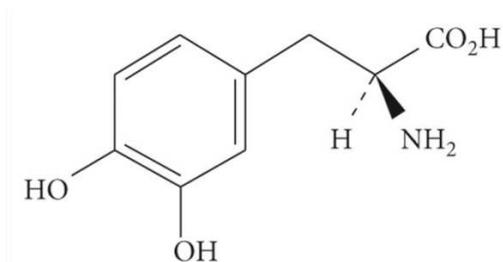
En conclusion, l'IRM et le DATscan sont des outils complémentaires dans l'approche diagnostique de la maladie de Parkinson. L'IRM est principalement utilisée pour le diagnostic différentiel, tandis que le DATscan confirme la présence de dégénérescence dopaminergique. Les développements futurs, notamment en IRM, pourraient améliorer la précision diagnostique et la compréhension de la maladie.

## II. Deuxième partie : Traitements médicamenteux et autres thérapies.

### 1. Pharmacologie actuelle

#### a. Apport de dopamine : Lévodopa

##### Mécanisme d'action :



**Figure 10 : molécule lévodopa (55)**

La lévodopa est le médicament le plus puissant et le plus utilisé pour améliorer les troubles moteurs de la maladie de Parkinson. Elle agit sur la lenteur, les tremblements et la rigidité. Une fois administré, la molécule traverse la barrière hémato-encéphalique afin d'être transformé en dopamine par la dopa-décarboxylase.

La durée d'action diminue avec au cours du temps donc il faut augmenter les doses et la fréquence de prise ce qui amène des effets secondaires importants tels que de la dyskinésie, des mouvement incontrôlé et involontaires (56).

La lévodopa ne se prend pas seul, l'association avec un inhibiteur de la dopa-décarboxylase qui ne passe pas la barrière hémato-encéphalique améliore le profil pharmacocinétique avec une meilleure biodisponibilité globale et une demi-vie d'élimination qui devient de 3 heures (1 heure 30 seul). Cette association permet également de limiter les effets indésirables périphériques (57).

##### Exemple de traitements :

Lévodopa + inhibiteur de la décarboxylase	
MODOPAR ®	Lévodopa + Bensérazide (LP) en VO
SINEMET ®	Lévodopa + Carbidopa (LP) en VO
DUODOPA ®	Lévodopa + Carbidopa : gel pour perfusion entérale

Lévodopa + inhibiteur de la décarboxylase + inhibiteur de la COMT	
STALEVO® CORBILTA®	Lévodopa + Carbidopa + Entacapone en VO

**Tableau V : traitements Lévodopa + associations**

**Effets indésirables :**

Il y a tout d'abord les effets indésirables périphériques qui peuvent être digestifs tels que des nausées et vomissements par la stimulation des récepteurs dopaminergiques de la paroi de l'estomac. Ces effets surviennent au début de traitement et diminuent progressivement car une tolérance s'installe. On peut donc l'associer avec un antiémétique tel que la dompéridone. Puis il y a également des effets cardio-vasculaires comme l'hypotension orthostatique par la stimulation des récepteurs dopaminergiques vasculaires et rénaux. Et enfin à forte dose peut provoquer de l'hypertension ou des troubles du rythme.

Les indésirables centraux, après 5 à 10 ans de traitement ils vont toucher 80% des patients avec comme symptômes de la dyskinésie et des fluctuations motrices. À mesure que la maladie progresse, les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques changent de sensibilité. Cela va entraîner des fluctuations motrices plus sévères et moins prévisibles, sous le nom d'effets "ON/OFF". Les périodes "ON" sont les moments où le patient répond bien au traitement et bénéficie d'une mobilité satisfaisante. Et les périodes "OFF" sont les moments où les symptômes parkinsoniens réapparaissent brusquement, limitant considérablement la mobilité du patient.

En plus de cela il y a des effets psychiatriques avec des psychoses, hallucinations délirantes interprétatives, troubles du comportement (addiction aux jeux, « punding ») qui seraient la conséquence d'une stimulation excessive des récepteurs dopaminergiques méso-cortico-limbiques.

En termes d'interactions médicamenteuses, il y a les neuroleptiques et antipsychotiques qui vont antagoniser les effets de la L-dopa. Et les médicaments hypotenseurs (antihypertenseur centraux, alpha bloquants, et diurétiques ayant des propriétés alpha bloquantes (58).

## b. Agonistes dopaminergiques

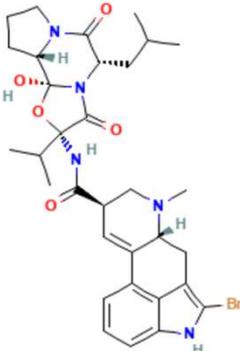
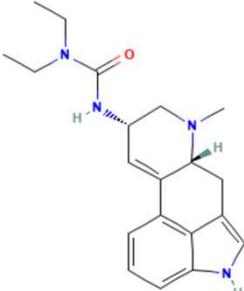
Il existe deux classes d'agoniste dopaminergique qui sont :

- Les dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle
- Les non dérivés de l'ergot de seigle

### Mécanisme d'action :

Les agonistes dopaminergiques miment l'action de la dopamine et agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques D2 post-synaptiques et ne nécessitent donc ni transformation ni métabolisme au niveau des neurones dopaminergiques. Les agonistes de la dopamine sont utilisés dans diverses situations : administrés seuls au début de la maladie chez les jeunes patients, combinés avec la lévodopa pour réduire les doses nécessaires de cette dernière, ou employés lorsqu'il y a des fluctuations motrices. Ils permettent donc d'atténuer les fluctuations motrices et de réduire les dyskinésies par la diminution posologique de L-Dopa car pris en association (58,59).

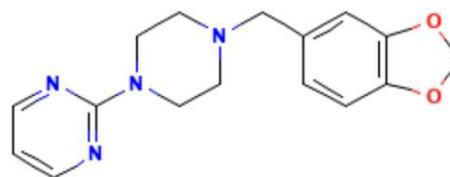
### Exemple de traitements :

Dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle	
PARLODEL® BROMO-KIN®	Bromocriptine <i>Figure 11: molécule bromocriptine (60)</i> 
DOPERGINE® AROLOCA®	Lisuride <i>Figure 12: molécule Lisuride (61)</i> 

Non dérivés de l'ergot de seigle

TRIVASTAL®

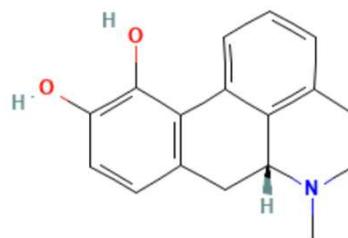
Piribédil



***Figure 13 : molécule Piribédil (62)***

APOKINON®

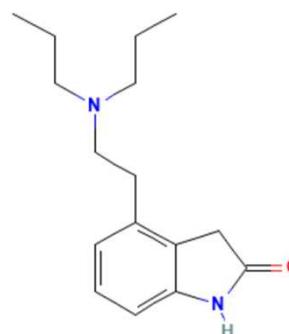
Apomorphine (SC)



***Figure 14 : molécule apomorphine (63)***

REQUIP®

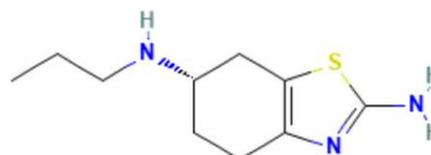
Ropinirol (VO)



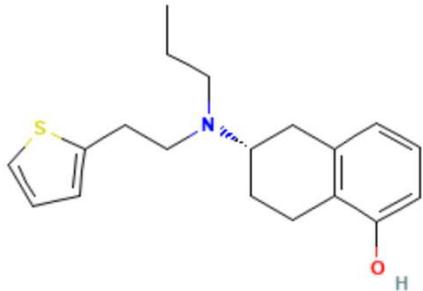
***Figure 15: molécule Ropinirol (64)***

SIFROL®

Pramipexole (VO)



***Figure 16 : molécule promipexole (65)***

<p>NEURPRO®</p>	<p>Rotigotine (transdermique)</p>  <p><i>Figure 17 : molécule Rotigotine (66)</i></p>
-----------------	---

**Tableau VI : Traitements agonistes dopaminergiques**

### **Effets indésirables :**

Les agonistes dopaminergiques agissant de la même manière que la lévodopa, nous y retrouvons les mêmes types d'effets indésirables que cette dernière :

- Des troubles digestifs : nausées et vomissements
- Des troubles psychiques qui sont plus accentués qu'avec la L-dopa du fait que les dérivés de l'ergot de seigle n'agissent pas seulement sur les récepteurs dopaminergiques mais également sur les récepteurs adrénergiques et sérotoninergique ce qui va augmenter les effets indésirables.
- Des complications motrices comme la lévodopa : les fluctuations motrices et de la dyskinésie. Cependant lorsque les agonistes dopaminergiques sont utilisés comme traitement initial l'apparition de fluctuations motrices et de dyskinésies est peu fréquente. C'est lorsque ces médicaments sont prescrits en seconde intention après une période de traitement par lévodopa que ces effets indésirables augmentent.
- Les dérivés de l'ergot de seigle ont des effets liés à la structure chimique : œdèmes des membres inférieurs, syndrome de Raynaud, de fibrose pulmonaire et péritonéale (58,59).

### **c. Inhibiteurs enzymatiques : MAO-B et de la COMT**

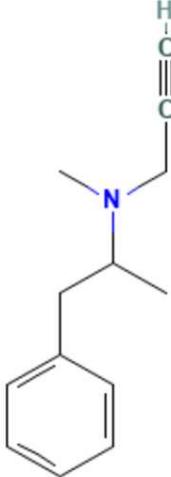
#### **Mécanisme d'action : inhibiteur de la MAO-B**

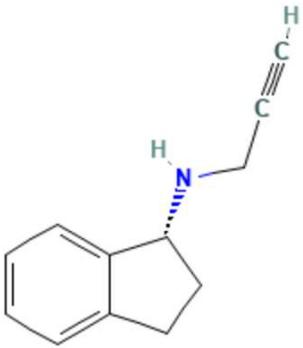
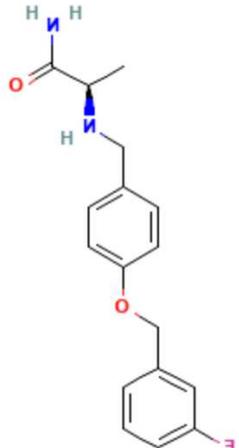
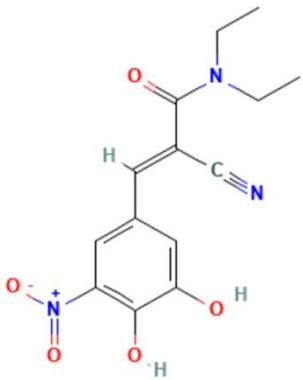
Les IMAO-B réduisent la dégradation périphérique de la L-Dopa en bloquant sélectivement et de manière irréversible la monoamine-oxydase- B (MAO-B) intra-et extra-neuronale. En inhibant cette enzyme, les IMAO augmentent la concentration de neurotransmetteurs monoamines dans les synapses, ce qui améliore la transmission neuronale et contribue à l'effet thérapeutique. Ils possèdent également une action inhibitrice sur la MAO-B cérébrale qui permet de corriger une partie de la déficience dopaminergique par l'augmentation du taux de dopamine striatale. C'est cette propriété qui explique leur effet symptomatique antiparkinsonien même en l'absence d'administration de L-dopa (67).

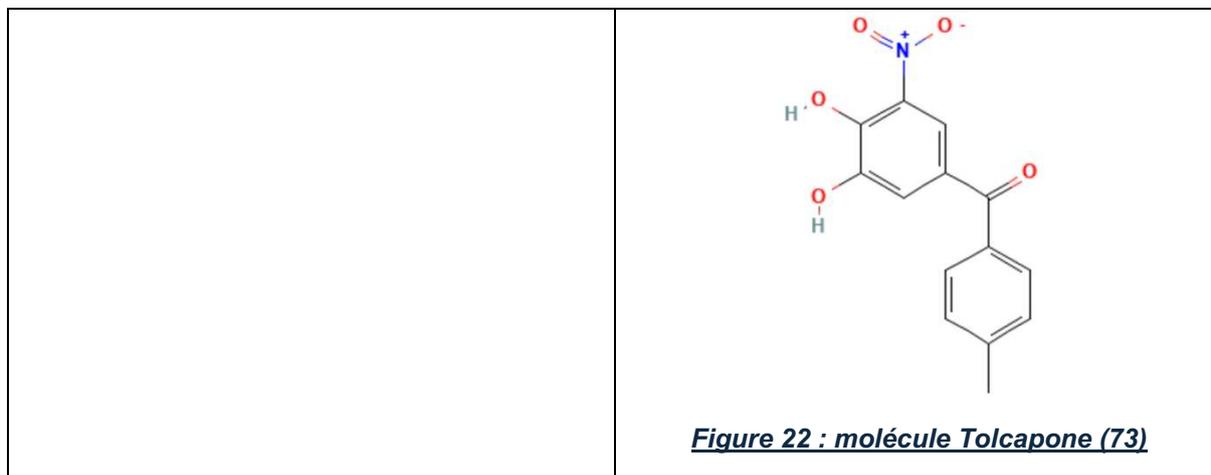
### **Mécanisme d'action : inhibiteur de la COMT**

Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase sont des inhibiteurs sélectifs réversibles de l'enzyme COMT. C'est une enzyme responsable de la dégradation des catécholamines tels que la dopamine et la L-dopa. En inhibant le COMT cela empêche la méthylation des catécholamines et augmentent donc la biodisponibilité de la lévodopa qui va pouvoir atteindre le cerveau. En association avec la L-Dopa, ces médicaments allongent significativement la durée du débloqué moteur et permettent de diminuer les doses de L-Dopa de 15 à 30%. (68).

### **Exemples de médicaments :**

Inhibiteur de la MAO-B	
DEPRENYL®	<p>Deprenyl</p>  <p><i>Figure 18 : molécule Deprenyl (69)</i></p>

<p>AZILECT®</p>	<p>Rasagiline</p>  <p><i>Figure 19 : molécule Rasagiline(70)</i></p>
<p>XADAGO®</p>	<p>Safinamide</p>  <p><i>Figure 20 : molécule Safinamide (71)</i></p>
<p><b>Inhibiteur de la COMT</b></p>	
<p>COMTAN®</p>	<p>Entacapone</p>  <p><i>Figure 21 : molécule Entacapone (72)</i></p>
<p>STALEVO®</p>	<p>Entacapone + L-dopa</p>
<p>TASMAR®</p>	<p>Tolcapone</p>



**Tableau VII : Traitements inhibiteurs MAO-B et de la COMT**

### **Efficacité et effets indésirables :**

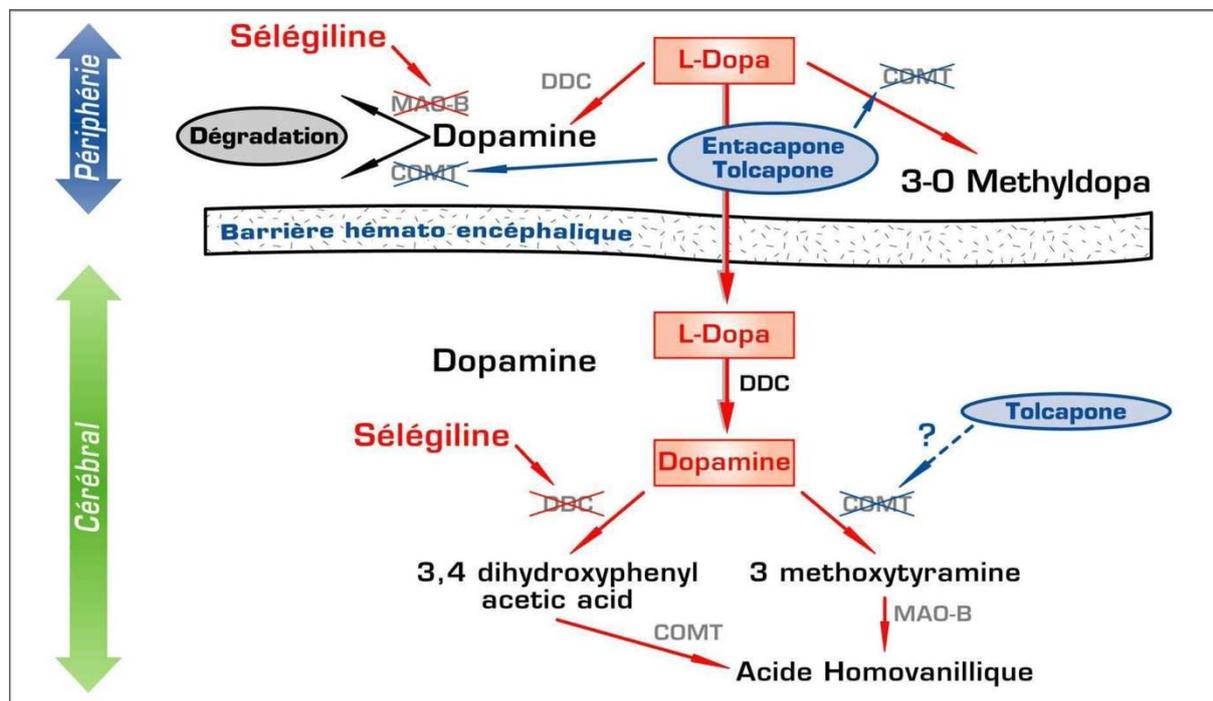
Les IMAO-B exercent un effet symptomatique antiparkinsonien en monothérapie au début de la maladie et en association avec la L-Dopa. Cela va permettre de diminuer les doses de L-Dopa et de prolonger l'efficacité de la L-dopa au stade de fluctuation motrice de 'fin de dose'. Le salfanamide n'est indiqué qu'à la phase fluctuante ou avancé de la maladie.

Les effets indésirables des IMAO-B sont les même que la L-dopa, avec les troubles digestifs, troubles du comportement, de plus ils majeurs les effets indésirables de la lévodopa lorsqu'il y a association. Il y a également la possibilité d'une élévation des transaminases et des troubles du rythmes supra-ventriculaire. Au stade des complications motrices, en association avec la L-Dopa, elle permet de diminuer les akinésies de fin de doses mais majeure les dyskinésies et nécessite donc une diminution des doses de L-Dopa.

Les effets indésirables de ICOMT sont également comparables à ceux de la L-dopa mais en majoré si on les associe. La tolcapone a été retiré du marché en 1998 en raison de toxicité hépatique mais a été réintroduit en France en 2005 sous condition d'être en surveillance rigoureuse tous les 15 jours pendant la première année. Si aucun effet bénéfique n'est observé après 3 semaines, le traitement doit être interrompu. De plus avec l'entacapone il peut y avoir une élévation des enzymes musculaires et la survenue de troubles digestives de types diarrhée, il entraine également une couleur orangée de l'urine.

Les interactions médicamenteuses sont les même que la lévodopa mais on peut y ajouter les antidépresseurs sérotoninergiques (inhibiteurs de la recapture de la

sérotonine : citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline), le tramadol qui vont augmenter les risques de syndrome sérotoninergique. Et enfin les TRIPTAN qui peuvent causer des hypertensions artérielles graves et vasoconstrictions artérielles (67,68)



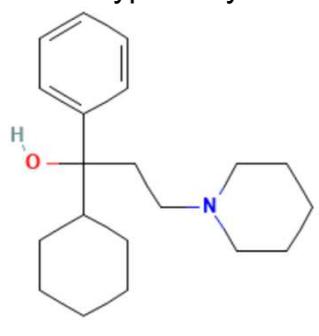
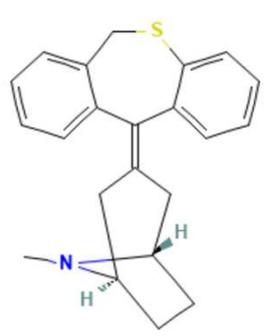
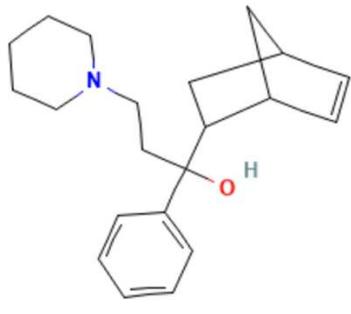
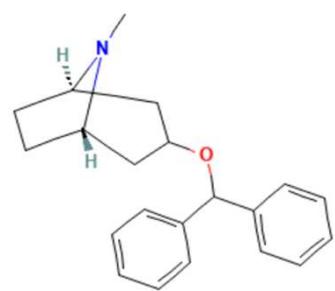
**Figure 23 : effet du catabolisme de la L-DOPA**

#### d. Anticholinergique

##### Mécanisme d'action :

Les anticholinergiques agissent comme son nom l'indique en bloquant les récepteurs de l'acétylcholine qui est souvent en excès chez les patients parkinsoniens. Avec cette inhibition, ces médicaments aident à rétablir un équilibre entre l'acétylcholine et la dopamine et réduisent les symptômes notamment les tremblements et les spasmes musculaires. Leur demi-vie est de 3 heures environ. L'acétylcholine aide la mémoire, l'apprentissage et la concentration mais également à contrôler le fonctionnement du cœur, des vaisseaux sanguins, des voies respiratoires et des organes urinaires et digestifs. Les médicaments qui bloquent les effets de l'acétylcholine peuvent perturber le fonctionnement normal de ces organes. Les anticholinergiques diminuent la transmission cholinergique en agissant au niveau de la synapse des interneurons cholinergiques striataux (74,75)

Exemples de médicaments :

Médicaments anticholinergiques	
ARTANE® PARKINANE®	<p>Trihexyphénidyle</p>  <p>Figure 24 : molécule trihexyphénidyle (76)</p>
LEPTICURE®	<p>Tropatépine</p>  <p>Figure 25 : molécule tropatépine (77)</p>
AKINETON®	<p>Bipéridène</p>  <p>Figure 26 : molécule Bipéridène (78)</p>
COGENTIN®	<p>Benztropine</p>  <p>Figure 27 : molécule benztropine (79)</p>

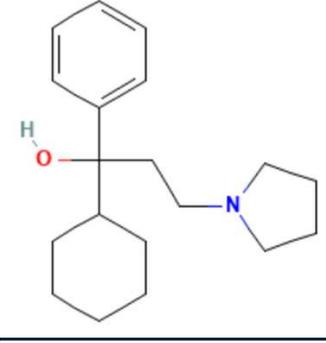
KEMADRIN®	<p style="text-align: center;">Procyclidine</p>  <p style="text-align: center;"><i>Figure 28 : molécule procyclidine (80)</i></p>
-----------	---

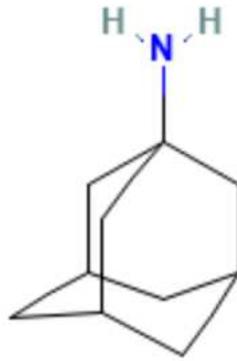
Tableau VIII : Traitements anticholinergiques

**Efficacité et effets secondaires :**

Les anticholinergiques ont un effet antiparkinsonien modéré prédominant sur les tremblements. Ils sont moins efficaces pour traiter les autres symptômes tels que la rigidité et la bradykinésie. Ils ont beaucoup d'effets indésirables et de ce fait, ils sont moins bien tolérés chez les personnes âgées. Ces effets découlent directement du blocage des récepteurs cholinergique centraux et périphériques d'où les effets atropiniques. Nous pouvons donc retrouver comme effets indésirables des confusions, délires, hallucinations et troubles mnésique, de la sécheresse buccale, constipation, trouble mictionnels et rétention d'urine, mydriase et trouble de l'accommodation. Il faut donc éviter ces médicaments chez les patients avec un adénome de prostate, un glaucome a angle fermé et des troubles cognitifs car cela peut empirer ces pathologies.

Les interactions médicamenteuses : il faut éviter tous les psychotropes qui peuvent entrainer des syndromes confusionnels et tous les autres médicaments avec des effets anticholinergiques tels que les antihistaminiques et les antispasmodiques peuvent accentuer les effets indésirables (74,75)

#### e. Amantadine :



**Figure 29 : molécule amantadine (81)**

#### **Mécanisme d'action :**

Le mécanisme d'action de l'amantadine est encore mal connu mais les scientifiques pensent que la molécule a plusieurs mécanismes d'action. Il augmenterait la synthèse et la libération de dopamine, bloquerait la recapture présynaptique de la dopamine, serait antagoniste des récepteurs glutamatergiques de type NMDA et enfin aurait une faible action anticholinergique. La molécule a un effet asymptotique sur l'akinésie et l'hypertonie de la maladie de Parkinson mais va également diminuer la durée et sévérité des dyskinésies sans majorer les signes parkinsoniens. Ce traitement est pris sur les patients parkinsonien avancé en association avec la lévodopa. Son pic plasmatique est de 4 heures et sa demi-vie de 15 heures.

#### **Effets indésirables :**

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont les troubles confusionnels, des hallucinations et agitation, troubles digestifs, ils ont les mêmes effets indésirables potentiels que les agonistes dopaminergiques et anticholinergiques et sont doses dépendantes. Il a également été rapporté de l'hypotension orthostatique et œdème mais son plus rare. L'amantadine est contre-indiquée chez les cardiaques (espace QT, myocarde, bradycardie cardiomyopathie), les insuffisants rénaux, et grossesse (81,82).

## 2. Nouveaux développements (innovations pharmacologiques et perspectives)

### a. Nouveaux médicaments en recherches

#### **Le Lixisénatide :**

Le lixisénatide est à la base un traitement pour diabète, son mécanisme d'action est un agoniste des récepteurs du peptide-1 de type glucagon. Le traitement a montré des propriétés neuroprotectrices dans un modèle murin de la maladie de Parkinson.

Dans l'étude de Meissener et al. les auteurs ont réalisé un essai de phase 2 en double aveugle et randomisé il a été évalué la progression de l'incapacité motrice chez des personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Le critère principal était le changement par rapport au score initial de la partie III de l'échelle MDS-UPDRS. Pour les résultats, les scores au départ étaient d'environ 15 dans les deux groupes. À 12 mois, les scores avaient diminué de -0,04 points ce qui indique une amélioration dans le groupe lixisénatide. Pour le groupe placebo, le score a augmenté de 3,04 points ce qui indique une aggravation de l'incapacité. Chez les participants atteints de la maladie de Parkinson à un stade précoce, la thérapie par lixisénatide a entraîné une moindre progression de l'incapacité motrice par rapport au placebo après 12 mois mais était associée à des effets secondaires gastro-intestinaux. Des essais plus longs et avec une plus grosse population sont nécessaires pour déterminer les effets et la sécurité du lixisénatide chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson (83).

#### **Prasinezumab :**

Les traitements visant la protéine alpha-synucléine, qui forme des agrégats anormaux dans le cerveau des patients parkinsoniens sont en développement. Le prasinezumab, un anticorps monoclonal permettrait de réduire la formation d'agrégats d'alpha-synucléine pour ralentir la progression de la maladie. La molécule est actuellement en phase IIb d'essais cliniques.

Une étude de Pagano et al. a été réalisée où les participants atteints de maladie de Parkinson ont reçu pendant 52 semaines soit un placebo soit une dose de 1500mg ou une dose de 4500mg de Prasinezumab. Le critère principal de l'étude la variation du score de la somme des parties I, II et III de l'échelle MDS-UPDRS. Il n'y avait pas de différence substantielle entre les groupes de traitement actif et le groupe placebo

concernant les niveaux de transporteur de dopamine. Les résultats pour la plupart des critères secondaires cliniques étaient similaires entre les groupes de traitement actif et le groupe placebo.

Et en plus de cela des effets indésirables graves sont survenus chez 6,7% des participants du groupe 1500 mg et chez 7,5% de ceux du groupe 4500 mg. Enfin des réactions à l'infusion sont survenues chez 19,0% chez les 1500mg et 34,0% chez les 4500mg, la thérapie par prasinezumab n'a donc eu aucun effet significatif sur les mesures globales ou d'imagerie de la progression de la maladie de Parkinson comparé au placebo (84).

### **UB-312**

Une société américaine de Biotechnologie s'appelant Vaxxinity a développé un vaccin prometteur pour la maladie de Parkinson sous le nom de UB-312. C'est un vaccin peptidique synthétique qui stimule le système immunitaire pour produire des anticorps contre les formes agrégées et toxiques de l'alpha-synucléine et en ciblant cette protéine cela permettrait de ralentir ou d'arrêter la progression de la maladie.

Le vaccin est prometteur car des patients ayant des anticorps induits par UB-312 dans leur LCR ont montré des améliorations significatives dans les activités motrices quotidiennes, mesurées par la partie II de l'échelle MDS-UPDRS. La plupart des effets été légers et transitoire en phase 1 et a également franchit la barrière hémato-encéphalique. Vaxxinity va poursuivre le développement du vaccin en phase 2 des essais cliniques (85).

### **b. Thérapies géniques**

Aujourd'hui en 2024, les recherches en thérapies génique et cellulaire augmentent significativement pour la maladie de Parkinson. Plusieurs laboratoires sont en cours de recherches prometteuses.

Tout d'abord AskBio qui est une filiale de BAYER a mené des essais cliniques de phase Ib pour sa thérapie génique AB-1005 (AAV2-GDNF). C'est une thérapie qui utilise un « vecteur viral adéno-associé de sérotype 2 (AAV2) contenant le transgène humain du facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales (GDNF), qui permet une expression stable et continue du GDNF dans des régions localisées du cerveau après une injection neurochirurgicale directe guidée par IRM par l'intermédiaire d'une

administration améliorée par convection ». Dans les cellules neuronales du mésencéphale, le GDNF humain recombinant favorise la survie et la différenciation morphologique des neurones dopaminergiques, tout en augmentant leur absorption de dopamine à haute affinité donc le GDNF a été depuis longtemps considéré comme un traitement potentiel de maladie neurodégénérative (86).

Ensuite la thérapie génique ProSavin et sa version optimisée OXB-102 représentent une approche innovante pour traiter la maladie de Parkinson en ciblant directement les mécanismes de production de dopamine dans le cerveau. La thérapie génique dont le vecteur lentiviral va délivrer trois gènes essentiels à la biosynthèse de la dopamine (tyrosine hydroxylase, GTP-cyclohydrolase 1, et dopa-décarboxylase) dans les neurones du striatum. Les essais cliniques de phase I/II ont montré que le Prosavin était bien toléré et qu'il améliorait les fonctions motrices des patients atteints de la maladie mais certains patients ont continué à prendre des traitements supplémentaires avec de la lévodopa. OXB-102 a été injecté chez des patients au Royaume-Uni dans le cadre d'essais cliniques, et les résultats initiaux ont montré une tolérance acceptable et des signes d'amélioration des symptômes moteurs et les essais cliniques se poursuivent pour évaluer l'efficacité à grande échelle (87)

### c. Thérapie cellulaire

La thérapie cellulaire dans la maladie de Parkinson va venir remplacer les neurones dopaminergiques détruits par la maladie. En greffant des cellules capables de se différencier en neurone dopaminergique dans la substance noire du cerveau va permettre de faire diminuer les symptômes de la maladie de Parkinson. Par cela, la thérapie cellulaire vise à restaurer la production de dopamine et améliorer les fonctions motrices des patients. La thérapie cellulaire pour la maladie de Parkinson a débuté en 1979 avec la transplantation de neurones fœtaux de rat contenant de la dopamine. En 1988 la transplantation de cellules nigrostriatales fœtales a été considérée comme ayant un effet "magique" sur les patients atteints de MP. Cependant, des études randomisées en double aveugle ont révélé une récupération fonctionnelle insuffisante chez les patients plus âgés et une dyskinésie retardée chez certains patients. Aujourd'hui diverses sources de cellules sont étudiées, y compris les cellules souches mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse (BM-MSCs), les cellules souches embryonnaires (ESCs), et les cellules souches neurales (NSCs).

La biotechnologie utilisant les cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) a ouvert de nouvelles perspectives pour la thérapie cellulaire. Elles sont identiques aux cellules souches embryonnaires mais générées par la reprogrammation génétique de cellules adultes déjà différenciées comme les cellules sanguines, les fibroblastes cutanés, les cellules épithéliales ou les cellules mésenchymateuses. Ces cellules peuvent être dérivées de donneurs en bonne santé ou de patients. La reprogrammation de cellules différenciées en iPSCs implique une modification génétique réactivant des gènes et des voies de signalisation embryonnaires spécifiques. Cela permet de réinitialiser l'état de différenciation de la cellule et de restaurer sa capacité de prolifération illimitée, propriétés typiques des cellules souches pluripotentes. Ce processus de dédifférenciation s'accompagne de l'extinction des gènes de différenciation exprimés par la cellule adulte (88). En 2016, le premier essai clinique approuvé utilisant des iPSCs pour traiter des patients atteints de la maladie de Parkinson a été lancé à Melbourne, en Australie, par la International Stem Cell Corporation. Des essais cliniques utilisant cette thérapie pour traiter la maladie de Parkinson sont actuellement en cours, avec des résultats prometteurs en termes de survie des cellules transplantées et de récupération fonctionnelle (89). Malgré le potentiel plusieurs défis existent :

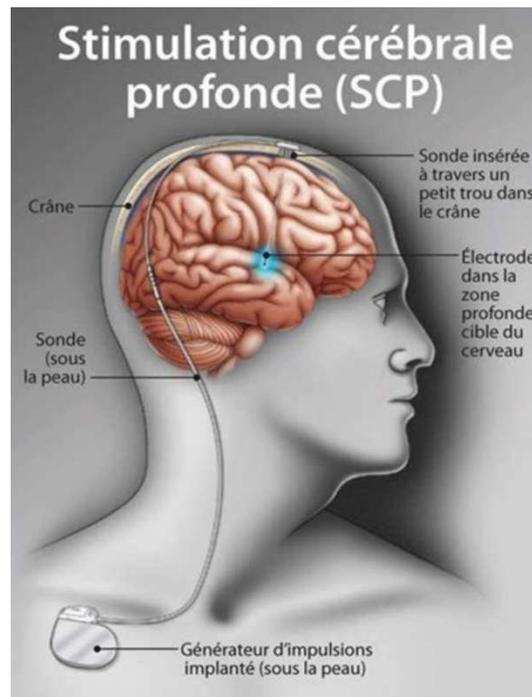
- La tumorigenicité : ces cellules ont un risque de développement tumoral il faut donc bien évaluer leur sécurité avant toute application clinique.
- L'intégration fonctionnelle : les neurones transplantés doivent s'intégrer correctement dans les circuits neuronaux existants afin de rétablir les fonctions qui ont été perdues.
- Variabilité génétique : Les cellules provenant de patients peuvent avoir des mutations génétiques pouvant affecter la réponse au traitement et que l'évolution de la maladie (88,90,91).

Un essai clinique multicentrique financé par l'Union Européenne sur la transplantation de cellules nigrostriatales fœtales s'appelant TRANSEURO étudie également une nouvelle approche qui consiste à remplacer les cellules dopaminergiques du cerveau détruites, par des cellules dopaminergiques d'origine fœtale. Ce programme a eu un succès clinique mais l'utilisation de tissus fœtaux ne peut être une solution thérapeutique pour tous les patients. Les cellules fœtales sont obtenues à partir de fœtus issus d'avortements, qui soulèvent de nombreuses questions éthiques. De plus, il existe des limitations techniques liées à la disponibilité limitée de matériel fœtal. Par exemple, des cellules dopaminergiques provenant de

trois foetus différents, prélevés dans un délai maximum de quatre jours, sont nécessaires pour transplanter une seule personne malade. Ces contraintes montrent les difficultés potentielles à développer un tel traitement à plus grande échelle (92).

### 3. Traitements chirurgicaux

#### a. Stimulation cérébrale profonde (SCP) :



***Figure 30 : principe SCP (93)***

#### **Principes**

La stimulation cérébrale profonde est une procédure chirurgicale qui implique l'implantation permanente de deux électrodes fines dans le cerveau et une fois implantés, ils sont connectés à un neurostimulateur qui sera placé sous la peau au niveau du thorax. Ces électrodes stimulent spécifiquement les régions des noyaux subthalamiques, mais ils peuvent être placés sur d'autres noyaux tels que le Globus Pallidus Interne, le noyau thalamique ventriculaire intermédiaire. La SCP offre l'avantage d'une stimulation continue, ajustable et réversible. Il y aurait environ 5 à 10% des personnes atteintes de la maladie bénéficiant de cette technique. Les batteries des stimulateurs implantés durent environ cinq ans et doivent être remplacées avec une intervention chirurgicale (94).

#### **Fonctionnement**

La technique de repérage radiologique utilisée est la stéréotaxie et grâce à cela les électrodes sont positionnées dans les noyaux subthalamiques droit et gauche du cerveau. Chaque électrode est dotée de quatre zones de contact qui peuvent être stimulées de manière indépendante pour un meilleur contrôle des symptômes. Ces

électrodes sont reliées, par des fils dissimulés sous la peau, à deux stimulateurs électriques placés sous la peau au niveau des clavicules.

Les stimulateurs envoient des impulsions électriques via les électrodes d'une intensité allant de 2 à 3 volts et une fréquence de 130 impulsions par seconde. Ces impulsions activent les cellules nerveuses des noyaux subthalamiques ce qui va corriger le déficit en dopamine et atténuer les symptômes moteurs de la maladie. La fréquence de stimulation peut être ajustée en fonction des besoins de chaque patient pour optimiser le contrôle des symptômes.

### **Avantages**

Plusieurs avantages peuvent être soulevés dans cette technique mais surtout une amélioration de la qualité de vie des patients. Il y a une diminution des symptômes moteurs, avec une diminution des tremblements (80 %), de la rigidité (67 %), de l'akinésie (56 %), des troubles de la marche (55 %) et les blocages (73 %). De plus nous retrouvons une réduction des fluctuations motrices et des dyskinésies causées par les médicaments et une possibilité de diminuer les doses de médicaments antiparkinsoniens de jusqu'à 50 %.

Les effets positifs peuvent persister sur le long terme, jusqu'à 11 ans après la procédure. La technique est réversible et peut être ajustée en fonction de l'évolution de la maladie (94–96).

### **Inconvénients**

Les risques associés à la chirurgie ou à l'anesthésie sont possibles comme tout acte chirurgical. Les patients peuvent donc ressentir de la douleur, une confusion temporaire, une infection, une thrombophlébite, des nausées ou des complications respiratoires. Et il peut également y avoir des complications liées à l'utilisation du matériel implanté mais sont très peu fréquentes. Il peut y avoir un déplacement des électrodes, une douleur permanente au niveau des cicatrices, l'apparition d'épilepsie, une hémorragie cérébrale, des troubles neurologiques temporaires ou permanents et enfin des décès dans les cas les plus graves (93).

## b. Ultrasons focalisés de Haute intensité (HIFU)

### **Principes et fonctionnement**

Les HIFU est une thérapie non invasive qui va faire diminuer les tremblements de la maladie sans incisure dans la peau ni ouverture de la boîte crânienne. Elle a pour principe de réaliser des micro-lésions dans les endroits stratégiques du cerveau et implique un guidage en temps réel par IRM pour surveiller la température des tissus pendant que des faisceaux ultrasonores sont délivrés pour chauffer progressivement la cible (97).

### **Fonctionnement**

Il existe deux types de mécanismes dans cette technique, avec les mécanismes thermiques où les ultrasons provoquent des vibrations des molécules dans les tissus générant de la chaleur par friction. Si la température dans les tissus dépasse 56°C pendant au moins 2 secondes, cela entraîne une nécrose coagulative, où les cellules meurent de manière non programmée. Les cellules ciblées conservent leur forme, mais leurs protéines se coagulent, et leur activité métabolique s'arrête. Après cette exposition, on observe un centre nécrotique entouré de cellules altérées. Cela va entraîner une réponse inflammatoire qui peut évoluer vers un remodelage des tissus, avec une formation de cicatrices sur une période pouvant aller jusqu'à 3 mois.

Le deuxième mécanisme est mécanique ou non thermique. Ce mécanisme va jouer sur des variations rapides de pression dans les tissus qui va former des bulles de gaz ou de liquide. Ces bulles vont se dilater rapidement exerçant des forces sur les tissus environnants et ainsi détruire les membranes cellulaires et endommager la structure des tissus (98).

### **Avantages et inconvénients :**

Les avantages de cette intervention est qu'elle est non invasive, et sans incision chirurgicale, grâce à l'IRM la précision des tissus cibles est renforcée et la récupération des patients est rapide.

Les inconvénients de cette intervention et la longueur du temps au bloc opératoire, et peut y avoir des risques de brûlures cutanées lors de l'utilisation de mécanisme thermique. Il peut également y avoir des risques d'hémorragie intracrânienne et des effets secondaires transitoires comme des troubles sensoriels, moteurs et de la parole. Les complications sont rares mais peut y voir des effets tels que des vomissements et des douleurs post-opératoires (98,99).

### c. Pallidectomie

#### **Principes et fonctionnement :**

Le principe de la pallidectomie du globulus pallidus interne repose sur la réduction de l'activité excessive de cette région du cerveau qui est considérée comme responsable des principales perturbations motrices observées dans la maladie de Parkinson. Cette technique vise à détruire cette région du cerveau avec des électrodes ou un scalpel gamma. Les effets peuvent durer jusqu'à 5 ans après l'opération (100).

#### **Avantages et inconvénients**

Une nette amélioration des symptômes moteurs, une amélioration à la marche et une amélioration de la posture ont été observée. De plus une élimination presque totale de la dyskinésie induite par la lévodopa a été constaté. Cependant cette intervention est irréversible, bien que les avancés et la précision des actes chirurgicaux ont nettement amélioré les effets indésirables post-chirurgie sont possibles tels que les hémorragies intracrâniennes, des déficiences cognitives, de la dépression, des troubles de l'élocution. (100)

### d. Thalamothomie

#### **Principes et fonctionnement :**

La thalamothomie par ultrasons focalisés vise à créer une lésion cérébrale précise sans incision du noyau ventro-intermédiaire du thalamus. Un transducteur à ultrasons focalisés à haute fréquence est positionné sur le crâne du patient et l'énergie acoustique est délivrée de manière transcrânienne et focalisée sur la cible thalamique. Le but de l'intervention est d'obtenir une suppression des tremblements en atteignant une dose thermique adéquate au patient. Cette intervention est réalisée avec une IRM afin de guider le chirurgien et est non invasive.

#### **Avantages et inconvénients :**

Les avantages de cette intervention c'est qu'elle est non invasive et sans incision, le guidage par IRM va permettre d'avoir un bon contrôle et de viser la cible thalamique de manière précise. Dans une étude contrôlée randomisée réalisée par A.E.Bond and al, la thalamothomie a entraîné une amélioration significative du tremblement de la

main traitée par rapport à un placebo. De plus les scores UPDRS ont montré de réelles améliorations.

Les inconvénients de cet acte sont comme tout acte chirurgicale cérébrale, un risque neurologique et cognitive, un risque de paresthésie transitoire a été observée, des paresthésies oro-fasciales, des doigts et une ataxie ont été rapportées (101).

### III. Troisième partie : Kinésithérapie et rééducation

#### 1. Rôle de la kinésithérapie

##### a. Objectifs de la kinésithérapie

La kinésithérapie va jouer un rôle essentiel dans la prise en charge de la maladie de Parkinson et ce, à tous les stades de la pathologie. En début de maladie, la rééducation dans un centre ou dans un cabinet libéral n'est pas nécessaire car les symptômes typiques ne sont pas encore ancrés. Le rôle du kinésithérapeute et de tous les professionnels de santé à ce stade précoce sera de donner une éducation au bon exercice physique et à la posture afin de garder une bonne autonomie.

Dans un stade un peu plus avancé, la rééducation ne sera pas systématique pour le sujet jeune mais pourra l'être chez le sujet âgé dont la fonte musculaire est plus importante, en effet la masse musculaire diminue avec l'âge. Lors de cette phase de la maladie, il y aura un apprentissage accru d'exercices gymniques et d'autres exercices de coordination ou d'équilibre et de renforcement musculaire qui seront réalisés. Dans cette phase et comme dans toutes les autres phases de la pathologie, l'auto-rééducation est d'une importance capitale. En effet le travail en actif hors des séances de kinésithérapie est cruciale pour ralentir le processus de la maladie.

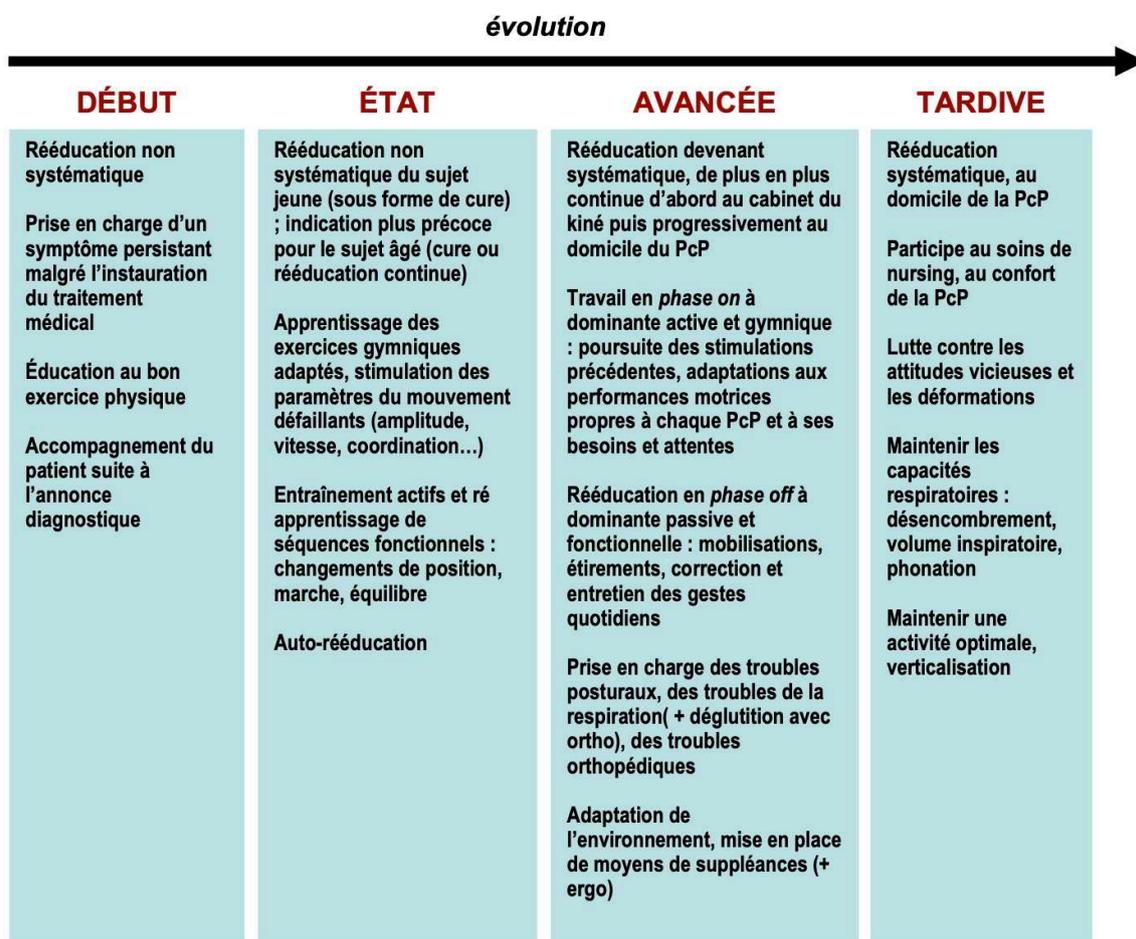
Dans le stade avancé de la maladie, la rééducation devient systématique, elle se fera en cabinet libéral, dans ces centres spécialisés ou encore au domicile du patient si cela devient problématique pour lui de se déplacer. Les kinésithérapeutes vont s'adapter aux différentes phases « on » ou « off » de la maladie avec des techniques de rééducation propre à chacune de ses phases.

Enfin dans les stades tardifs, si le patient peut se déplacer les séances se feront au cabinet ou dans les centres autrement le kinésithérapeute fera un déplacement à domicile. Nous serons ici dans le but de maintenir l'état du patient en réalisant des soins adaptés pour son confort (102).

Les objectifs de la kinésithérapie seront alors la sollicitation des qualités des mouvements à travers les exercices actifs, donc gagner en amplitude articulaire, en vitesse de mouvement et en coordination. Il y aura des exercices spécifiques pour travailler le fonctionnel tels que des exercices d'équilibre, de redressement, d'auto-grandissement, de respiration et de locomotion et enfin de mettre en place de manière

adapté et selon le profil du patient des stratégies de réapprentissage ou des stratégies de suppléance utilisable dans le contexte de la vie quotidienne (103).

La kinésithérapie s'adapte à l'évolution de la maladie en se concentrant sur des objectifs spécifiques à chaque stade. Elle aura donc pour but le maintien des capacités motrices et de l'autonomie, améliorer les symptômes moteurs tels que l'akinésie et les troubles de coordination, éviter les complications en maintenant par exemple la musculature, aider les patients à la gestion des symptômes quotidiens et va faire partie de l'éducation thérapeutique du patient en encourageant à l'auto-rééducation et à l'exercice physique adapté. Le rôle du kinésithérapeute est donc de les aider au mieux afin qu'ils soient le plus à l'aise dans les activités de la vie quotidienne.



**Figure 31 : indication de la kinésithérapie lors des différents stades de la maladie de Parkinson**

### b. Bilan kinésithérapique :

Les techniques utilisées à la rééducation de la maladie de Parkinson sont diverses et variées et différent selon le stade de la pathologie. En effet les

kinésithérapeutes ne vont pas réaliser les mêmes techniques ou exercices selon le stade. Nous allons donc dans cette partie développer ce que peut contenir un bilan kinésithérapique et développer les différentes manières de rééduquer les patients parkinsoniens selon la phase initiale, la phase installée ainsi que la phase avancée de la maladie.

Tout d'abord avant de commencer la rééducation, le kinésithérapeute va réaliser un bilan général du patient qui se fera sous différente partie.

Nous allons d'abord commencer par le bilan général de rééducation avec les questions tels que l'âge, le sexe, l'anamnèse, le traitement médical, les antécédents.

Ensuite nous faisons le bilan cutané-trophique et vasculaire et demander s'il y a des douleurs particulières pour enfin passer aux examens cliniques.

L'examen clinique peut être long et il est essentiel de bien la réaliser afin de pouvoir adapter la rééducation. Dans le bilan moteur plusieurs points seront observés, ici le point important est que ce bilan sera global et non analytique. Le kinésithérapeute va donc faire une appréciation de plusieurs points :

- L'amplitude des gestes et l'amplitude maximale
- Le temps mis pour réaliser ces gestes
- Le rythme du mouvement sur un temps donné.

Pour le tronc et les membres inférieurs il va tout d'abord y avoir l'évaluation de la déambulation. Ici le thérapeute va faire l'analyse de la marche en réalisant le test des 10 mètres et/ou un test d'endurance appelé le test de 6 minutes. Pour le 10 mètres, il va mesurer le nombre de pas effectué et la vitesse maximale effectuée sur cette distance. Après avoir placé les repères les instructions sont les suivantes : « marcher aussi vite que possible et en sécurité, sans courir, comme si vous vouliez attraper un bus ». Trois essais dans des conditions identiques sont réalisés puis une moyenne des trois essais sont faits. Des « norme » ont été établies dans une étude qui sont dans le tableau suivant (104) :

Contexte	Vitesse de marche	Moyenne (m/s)	ESM	CMD	ICC Test – retest / intra-évaluateur	ICC inter-évaluateur	Auteurs
Enfants sains (10–12 ans)	Normale	1,31	NA	NA	0,64 <sub>[0,44 ; 0,77]</sub>	NA	[10]
	Rapide	2,07	NA	NA	0,77 <sub>[0,64 ; 0,85]</sub>	NA	[10]
Adultes sains	Normale	1,39	NA	NA	0,98 <sub>[0,98 ; 0,99]</sub>	NA	[11,12]
	Rapide	2,53	NA	NA	0,97 <sub>[0,96 ; 0,98]</sub>	NA	[11,12]
Adultes âgés (> 65 ans)	Normale	0,94 à 1,27	0,08	0,22	> 0,87 <sub>[0,81 ; 0,90]</sub>	NA	[13–15]
	Rapide	N	NA	NA	NA	NA	
Adultes âgés hospitalisés	Normale	< 0,92	NA	NA	NA	NA	[16,17]
	Rapide	<1,12	NA	NA	NA	NA	[16]
Adultes âgés après fracture de hanche	Normale	0,15	0,03	0,08	0,82 <sub>[0,56 ; 0,93]</sub>	NA	[18]
Adultes âgés avec démence	Normale	0,63	0,06	0,17	0,91 <sub>[0,83 ; 0,95]</sub>	0,86 [0,75 ; 0,93]	[19]
Adultes présentant une BPCO	Normale	1,27	0,04	NA	NA	NA	[20]
	Rapide	1,51 à 1,77	0,07	0,30	0,95 <sub>[0,89 ; 0,97]</sub>	0,992 [0,99 ; 0,99]	[20,21]
Adultes après un AVC	Normale	0,89	0,07	0,15	0,94 <sub>[0,90 ; 0,97]</sub>	0,76 [0,59 ; 0,87]	[22–24]
	Rapide	1,30	0,08	0,25	0,97 <sub>[0,95 ; 0,98]</sub>	NA	[22,23]
Parkinson	Normale	0,68	0,08	0,22	0,92 <sub>[0,84 ; 0,96]</sub>	NA	[25]
	Rapide	1,11	0,08	0,23	0,96 <sub>[0,93 ; 0,98]</sub>	NA	[25]

L'acronyme « NA » signifie qu'aucune donnée n'a été trouvée dans la littérature. ESM : erreur standard de mesure ; CMD : changement minimal détectable ; ICC : indice de corrélation intra-classe ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; AVC : accident vasculaire cérébral.

### **Tableau IX : valeurs moyennes vitesse de marche (104)**

Lors de l'étude de la marche avec les parkinsoniens, nous pouvons relever que les pas seront plus nombreux et le temps pour parcourir la même distance plus longue.

Puis nous passons à l'évaluation de l'équilibre. Dans les différents stages que j'ai pu réaliser et dont un dans le service neurologique j'ai eu l'occasion d'assister mais aussi de réaliser des tests sur l'équilibre. Un des plus utilisés et le Mini-BEST test. Ce test est intéressant car il va regrouper plusieurs éléments pour évaluer l'équilibre. Il y a 4 parties dans ce test. Il va évaluer les ajustements posturaux anticipatoires (des assis-debout, monter sur la pointe des pieds et se tenir sur une jambe), le contrôle postural réactif (réaction du patient lors de poussée antérieure, postérieure et latérale), l'orientation sensorielle (équilibre en pied joints, les yeux fermés et en plan inclinés), et enfin la marche dynamique (changement de vitesse de marche, marcher en tournant la tête, marcher et pivoter, enjamber un obstacle, times up and go en double tâche). Ce test est fiable et la validité est bonne, c'est un test qui ne nécessite que 15-20 minutes donc largement faisable lors du premier bilan du patient (105).

Pour les membres supérieurs nous allons évaluer les mouvements globaux où le kinésithérapeute va demander une série de mouvements globaux asymétrique unilatéraux, bilatéraux symétriques et bilatéraux alternatifs. Ces mouvements devront se faire dans toutes ses amplitudes, un bon rythme à un temps donné.

Le bilan orthopédique notamment dans les phases avancées, à cause de la rareté des mouvements, l'akinésie et la rigidité plastique vont favoriser les rétractions musculaires et ligamentaires. Les déformations se verront notamment au niveau du rachis avec l'apparition d'une camptocormie très spécifique de la maladie de Parkinson. Ce terme désigne une flexion du rachis thoraco-lombaire qui va apparaître et s'accroître à la marche, elle va altérer l'autonomie, et créer des désordres posturaux (106). Il faudra donc réaliser une analyse étagée de l'ensemble des articulations du sujet. La posture d'un patient atteint de la maladie de Parkinson est appelée la position du skieur. Au niveau du pied, sera souvent retrouvé des méta-tarsalgies donc il faudra faire attention à la voûte plantaire. Au niveau du genou, il va y avoir une rétraction des ischio-jambiers avec une attitude de fessum de genou. Cette attitude va potentiellement évoluer vers un fessum vrai qui sera difficilement réductible. Au niveau de la hanche de la même manière il y aura un fessum qui évoluera en fessum irréductible. Il y a donc une triple flexion des membres inférieurs qui donnera un air de la position du skieur.

Pour les membres supérieures la déformation sera plus modérée avec une possibilité de mains pseudo-rhumatoïdes, et un fessum de coude. Mais à ce niveau-là ce qui est le plus handicapant sera les tremblements.

Après avoir réalisé le bilan articulaire, nous allons réaliser le bilan musculaire avec le testing musculaire selon Lacote. C'est une méthode d'évaluation de la force musculaire qui est utilisée quasiment quotidiennement en kinésithérapie. Cette échelle utilise une cotation allant de 0 à 5 pour évaluer la force d'un muscle ou d'un groupe musculaire. La cotation est la suivante :

- 0 : absence de contraction volontaire
- 1 : contraction faible visible ou palpable sans déplacement
- 2 : mouvement possible sans pesanteur
- 3 : mouvement possible contre pesanteur
- 4 : mouvement possible contre résistance mais force déficitaire
- 5 : force musculaire normale (107)

D'autres bilans peuvent être réalisés comme le bilan respiratoire, le bilan d'autres troubles associés, le bilan de trouble du langage, bilan orthophoniste, bilan de l'écriture, bilan psychologique et socio-socio familial (108).

En pratique, les bilans seront adaptés selon le profil du patient et du stade de la maladie de Parkinson. C'est une étape extrêmement importante pour la suite de la prise en charge car elle va permettre d'adapter la rééducation du patient.

### c. Techniques utilisées

Tout d'abord il y aura la rééducation de la fonction motrice :

- Le patient va réaliser des gestes globaux, réalisés dans toute l'amplitude du mouvement, selon un certain rythme, symétriques et asymétriques.

Diverses techniques peuvent être utilisées pour les membres supérieurs tels que :

- La gymnastique rythmique en musique et en groupe si possible. Dans le stage que j'ai réalisé en centre de rééducation, il y a tous les matins un « groupe parkinson » qui rassemble tous les patients du centre ayant la pathologie et réalise des exercices en groupe.
- Du travail proprioceptif du membre supérieur. Les thérapeutes peuvent proposer des exercices de positionnement articulaire (par la reproduction de position du membre que le patient doit réaliser les yeux fermés, il faut donc avoir une bonne représentation dans l'espace), des exercices de discrimination tactile (par exemple avec la reconnaissance d'objets les yeux fermés), des exercices de contrôle moteur fin (avec des exercices de précision en plaçant des objets de différentes tailles dans des contenants, à différentes hauteurs, ou encore des exercices de dextérité en manipulant des petits objets tels que des trombones), des exercices de stabilisation (du poignet en maintenant une position stable du poignet pendant que le thérapeute applique des perturbations externes, ou des exercices sur surface instable où l'on peut proposer des tâches manuelles en appui sur une surface instable de légères perturbations).
- Exercices de renforcement musculaire : avec des élastiques de différentes résistances, des poids selon le profil de patient.

Puis le membre inférieur plusieurs techniques peuvent être utilisées :

- Tout d'abord la gymnastique faite de mouvements de grande amplitude comme avec les membres supérieurs. Il s'agit ici des exercices plutôt « classiques » et qui va être des montées de genoux, des talons-fesses, des marches en fentes, des marches en arrière, sur le côté. Il faut ici chercher l'amplitude maximale.
- Nous pourrons aussi réaliser tous les exercices de renforcement musculaire touchant tous les groupes musculaires que ce soit le plan antérieur ou postérieur. Pour cela nous pourrons utiliser des poids, des machines de musculation si disponible, des élastiques. Mais le plus important dans le contexte de parkinson c'est également de ne pas perdre les transferts donc

réaliser des exercices utilisant le poids du corps tels que des assis-debout (plus le plan est bas plus l'exercice devient compliqué).

- Nous proposerons des exercices de stabilisation du tronc et d'un travail d'équilibration posturale pour éviter au mieux la position du skieur. Pour les exercices de stabilisation du tronc, nous pouvons proposer la planche modifiée (position allongée sur le ventre, s'appuyer sur les avant-bras et les genoux), le pont-fessier (allongé sur le dos plier les genoux et soulever le bassin), le superman adapté (en quadrupédie, tendre le bras en gardant l'autre au sol), rotation du tronc assis en jouant avec la respiration avec utilisation d'une barre lestée (assis sur la chaise, inspirer en montant la barre avec les deux bras jusqu'en haut de la tête, expirer en tournant doucement le haut du corps, cela va permettre de gagner et de gagner en force au niveau des différents chefs des abdominaux).
- Les exercices d'équilibration posturales qui sont cruciaux pour les malades, en effets la chute est le pire ennemi de la personne âgée. C'est le cas classique de la dégénérescence accélérée d'une personne âgée. Les exercices ici sont également nombreux où nous pouvons proposer de la marche talon-pointe, d'équilibre debout pied joints que l'on peut rendre plus difficile en fente, en unipodal ou encore en privation visuelle, la marche en rotation de la tête, des passes avec un ballon sur une plateforme en mousse, des parcours de marches avec obstacles...(108). Je pourrais citer des exercices par dizaine et ce qui est intéressant dans ce métier c'est de créer de nouveaux exercices, et d'adapter le plan de rééducation selon le profil du patient.

Tous ces exercices sont très importants et doivent être fait régulièrement. Il est important de commencer doucement et d'augmenter progressivement la difficulté et la durée. La kinésithérapie va être bénéfiques pour enseigner des exercices spécifiques à la personne et maintenir ou améliorer l'équilibre et la posture. Les objectifs principaux sont donc d'améliorer la mobilité, l'équilibre, la qualité de vie et de réduire les risques de chutes.

## 2. Efficacité de la kinésithérapie selon la littérature

### a. Étude cliniques et méta-analyse

#### **Résultats d'études sur l'efficacité de la kinésithérapie :**

##### **Efficacité à long terme :**

L'étude de Y.Okada et al qui est une revue systématique et méta-analyse, vise à évaluer les preuves concernant l'efficacité de la kinésithérapie à long terme pour améliorer les symptômes moteurs et réduire la dose de médicaments antiparkinsonien chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. La méthode que les auteurs ont utilisée est la consultation des différentes plateformes tels que PubMed, Cochrane, PEDro et NINAHL pour identifier les essais contrôlés randomisés qui ont étudié l'efficacité de la kinésithérapie pendant 6 mois ou plus sur les symptômes moteurs et la dose équivalente de L-dopa aux patients au stade 1 à 3 de Hoehn et Yahr. Sur 2940 études ils ont étudié 10 études portant sur 663 patients atteints de la pathologie. Les résultats principaux ont montré que la kinésithérapie à long terme réduit significativement les symptômes moteurs en état « off » (donc sans médicament), elle permet donc de réduire les doses de médicaments antiparkinsoniens. Cependant il n'y a pas d'effet significatif observé sur les symptômes moteurs en état « on » ni sur les activités de la vie quotidienne. Dans l'analyses par sous-groupes, les exercices aérobique montre des effets bénéfiques sur les symptômes moteurs en état « off » et la réadaptation multidisciplinaire montre des effets positifs sur les activités de la vie quotidienne et les doses de médicaments.

Malgré ces conclusions, la qualité de preuves sont faible selon l'approche GRADE du fait des biais et de la petite taille des échantillons, cependant ces résultats nous montre l'importance de la kinésithérapie à long terme dès les premiers stades de la maladie (109).

##### **Effets à court terme**

La revue systématique et méta-analyse réalisée par C.L.Tomlison et al, a pour but de d'évaluer l'efficacité de la kinésithérapie par rapport à l'absence d'intervention chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. La méthode utilisée est le

rassemblement d'étude contrôlées et randomisées. 39 essais sur 1827 participants ont été récoltés. Les résultats principaux que les auteurs ont pu relever est l'amélioration significative pour 9 des 18 critères évalués avec la kinésithérapie, il y a également eu des résultats cliniquement significatifs pour la vitesse de marche qui a augmenté de 0,04m/s, une amélioration de l'équilibre avec l'échelle de BERG avec une augmentation de 3.71 points et une amélioration du score UPDRS de 6.15 points. En conclusion, d'après cette méta-analyse, il a été rapporté que la kinésithérapie apporte des bénéfices à court terme dans la maladie de Parkinson, une très grande variété de techniques sont utilisées mais il y a peu de différence d'efficacité entre-elles. Cependant malgré ces résultats obtenus plusieurs limites sont notables comme la qualité méthodologique variable et inadéquate des essais, les essais sont de petites tailles, manque de données sur la qualité de vie, sur les chutes et sur l'aspect économique (110).

## b. Nouvelles approches en kinésithérapie :

### **Utilisation des nouvelles technologies :**

Des nouvelles technologies comme la réalité virtuelle et les exergames émergent comme des outils prometteurs pour la rééducation des patients atteints de la maladie de Parkinson, offrant des résultats encourageants dans l'amélioration des symptômes moteurs et cognitif. En effet des études ont montré leurs efficacités.

Dans la revue systématique de Cheng Lei et al « Effects of virtual reality rehabilitation training on gait and balance in patients with Parkinson's disease : a systematic review » dont les objectifs étaient d'évaluer les tests de la rééducation par réalité virtuelle sur la marche et l'équilibre des patients atteints de la maladie de Parkinson par rapport à la rééducation conventionnelle. La méthode utilisée est une recherche dans les bases de données tels que PubMed, Cochrane, web of science et ils ont prélevé les essais contrôlés randomisés comparant la réalité virtuelle à la rééducation conventionnelle. Les auteurs ont réussi à trouver 16 études incluses avec en tout 555 participants. Les résultats obtenus sont des effets significativement supérieurs sur la longueur du pas et de la foulée, de la fonction d'équilibre, de la mobilité, de la qualité de vie, et des symptômes neuropsychiatriques. Les conclusions qu'ont pu être rapportées sont que la rééducation par réalité virtuelle semble plus efficace que la rééducation conventionnelle pour améliorer la marche, l'équilibre et

certaines aspects non-moteurs chez les patients parkinsoniens. Elle peut être donc être considérée comme une alternative ou un complément à la rééducation traditionnelle. Cependant plusieurs limites peuvent être relevées tels que l'hétérogénéité des interventions et des protocoles, l'impossibilité de réaliser les essais en doubles aveugle, les échantillons sont petits, pas de données sur le rapport coût-efficacité (111).

Dans la revue systématique de N.Morata et al « Nintendo Wii versus Xbox Kinect for assisting People with Parkinson's disease » dont les objectifs sont de comparer les effets de deux consoles de jeux vidéo commerciales - la Nintendo Wii et la Xbox Kinect - sur les performances motrices et cognitives, les niveaux d'anxiété et la perception de la qualité de vie chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. La méthode utilisée sera la même que les autres études vues précédemment avec une recherche exhaustive sur PubMed et Embase et relever tous les essais contrôlés randomisés depuis 2012. Ils ont pu rassembler 7 études composées de 236 participants et les résultats nous montrent que la Wii pourrait être le meilleur choix pour l'amélioration de la locomotion fonctionnelle. Cependant cette revue a permis de conclure que malgré des résultats où la Wii pourrait être considéré comme la meilleure thérapie pour fournir une récupération fonctionnelle dans la maladie de Parkinson, ces études nous montrent que Kinect et Wii ont dans tous les cas des effets positifs immédiats sur la locomotion fonctionnelle des patients (112).

Je pense personnellement que ce sont des outils très intéressants pour la rééducation car cela permet également de stimuler les patients avec des exercices plus ludiques, j'ai également eu la possibilité d'essayer ces technologies dans le cadre de la rééducation de patient AVC. Cependant il faut que ce soit qu'un outil permettant de réaliser d'autres exercices pour ne pas oublier l'aspect humain et social du métier.

### **Auto-rééducation :**

L'auto-rééducation et l'éducation thérapeutique est très importante dans la prise en charge de la maladie de Parkinson. En effet il ne suffit pas seulement d'aller dans les cliniques pour la rééducation puis ne rien faire une fois à la maison. Le rôle des thérapeutes est de les informer et de bien transmettre le message de l'importance de l'auto-rééducation. L'auto-rééducation va comprendre tous les exercices réalisables à la maison en sécurité tels que les exercices d'équilibre, renforcement, le yoga, le tai-chi, le ping-pong etc... Malgré le manque de matériel probable, il est important de pouvoir s'adapter.

Toutes cette auto-rééducation vont permettre d'améliorer la qualité de vie des patients et l'état de santé générale, elles vont aider aux patients à développer des compétences d'auto-gestion de leur maladie au quotidien, favoriser une meilleure compréhension de leur maladie et des traitements, et maintenir le plus longtemps possible les conditions physique (113). Des programmes d'auto rééducation existe en Europe et utilisé en France : « EduPark » crée en 2002 qui va viser à enseigner les stratégies d'autogestion aux patients et à leurs proches (114).

Un exemple de fiche pour auto-rééducation que j'ai pu voir courant mes stages :

Exercices pour : \_\_\_\_\_ DATE: \_\_\_\_\_

LSVT BIG® : Programme d'exercices à la maison

			Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam	Dim
Soutenus		1. Assis/debout 4 fois	MAT						
		2. Assis/latéralement 1 à 4 fois	AP-M						
Répétitifs		3. Pas avant - 4 de chaque côté	MAT						
		4. Pas latéral - 4 de chaque côté	AP-M						
		5. Pas arrière - 4 de chaque côté	MAT						
		6. Balancement avant bras tendus - 10 de chaque côté, jusqu'à 20	AP-M						
		6. Balancement latéral - 10 de chaque côté, jusqu'à 20	AM						
			PM						
Fonctionnel		Assis/Debout BIG 5 fois	MAT	MAT	MAT	MAT	MAT	MAT	
		En choisir 5 - 5 fois chacune	AP-M	AP-M	AP-M	AP-M	AP-M	AP-M	
Application au Quotidien	*****	Marcher BIG!							
		Lundi							
		Mardi							
		Mercredi							
		Jeudi							
		Vendredi							
		Samedi							
		Dimanche							

Copyright© 2016 LSVT Global, Inc.

Cette page peut être reproduite pour utilisation par un Clinicien Certifié LSVT BIG

**Figure 32 : exemple de fiches vue en stage pour auto-rééducation**

### Rééducation intensive

SIROCCO est un programme de rééducation intensive multidisciplinaire utilisé chez des patients atteints de maladie de Parkinson qui va être dédié aux personnes en bonne forme physique et s'étalant sur 5 semaines consécutives en groupe homogène de 7-8 patients. Ce programme consiste en un stage intensif d'activités physiques afin de stimuler la production de dopamine. Il y aura la proposition de plusieurs activités tels que la marche nordique, cross training, gestualités et graphisme,

posture et équilibre, balnéothérapie, training intensifs et étirement, sport collectif... Et ces programmes seront encadrés par une équipe multidisciplinaire avec des kinésithérapeutes, moniteurs d'activité physique adapté, ergothérapeutes, orthophonistes, psychomotriciens, diététiciens, infirmier, aides soignant et médecin neurologue.

Cette nouvelle approche a démontré son efficacité avec des améliorations notables de la vie quotidienne des patients. Ils ont pu observer un regain d'autonomie comme utiliser les escaliers sans aide, répondre au téléphone de manière autonome et aller faire les courses au supermarché. Cela a été durable dans le temps, avec 75% des patients qui continuent de bénéficier des effets bénéfiques, même 1 an après la fin du programme ces effets sont encore présents et l'efficacité semble indépendant avec l'âge du patient (115).

### c. Approche intégrée de la prise en charge

#### **Collaboration interdisciplinaire et rôle des autres disciplines de rééducation :**

La rééducation ne s'applique pas uniquement au métier de kinésithérapeute mais également à d'autres corps de métier tout aussi important qui sont les orthophonistes, les ergothérapeutes, les psychomotriciens et les enseignants en activité physique adapté (116).

L'orthophonie : « c'est une profession paramédicale spécialisée dans la prévention, l'évaluation et le traitement des troubles de la communication. Les orthophonistes évaluent et rééduquent les troubles de la parole, de la voix, du langage, de la cognition, de la déglutition et de l'écriture ». Les orthophonistes vont donc prendre en charge les dysarthrie hypokinétique (souvent présent chez les patients parlant d'une voix faible et monotone), les troubles de débit de paroles, vont apprendre des techniques de déglutition en sécurité, mobiliser le tonus du visage et de la bouche, améliorer les mimiques faciales (qui sont souvent perdus chez les malades).



**Figure 33 : séance d'orthophonie en groupe assistée durant un stage**

- L'ergothérapie : « L'ergothérapeute vise le maintien et la restauration de l'autonomie et de l'indépendance dans les activités de la vie quotidienne, et cela de manière adaptée et sécurisée. Il adopte une vision globale de la personne dans son environnement, sa pathologie et ses activités pour intervenir dans l'adaptation, la réadaptation et l'intégration sociale de celle-ci ». Les ergothérapeutes vont donc s'adapter à la pathologie du patient en faisant un état des lieux du quotidien de la personne. Ils vont mettre en place un plan d'action en fonction des besoins et des attentes et proposera si besoin des adaptations à domicile. La proposition d'aide technique fait partie de leur travail.
- Psychomotricien : « La psychomotricité est une thérapie qui s'intéresse à l'individu dans sa globalité, en prenant en compte ses compétences motrices et psychiques, elle utilise le corps comme outil de travail. Ainsi, le psychomotricien va traiter les dysfonctionnements des sphères psychologique, motrice et relationnelle. ». Les psychomotriciens vont pouvoir atténuer les symptômes moteurs et diminuer les complications motrices, il va essayer d'augmenter la confiance en soi et en son corps afin de retrouver le plaisir d'agir dans son environnement. Ils peuvent par exemple proposer des séances de relaxation pour atteindre un relâchement psychocorporel.
- EAPA ou enseignant en activité physique adapté : « L'enseignant en activité physique adaptée joue un rôle très important dans la prise en charge des personnes malades de Parkinson. Il va contribuer de manière significative à améliorer la qualité de vie des patients ; et en atténuant certains symptômes et en favorisant leur autonomie ». Les EAPAs vont observer les capacités

physiques, la condition médicale et les besoins spécifiques du patient et concevoir un programme d'exercices personnalisé. J'ai par exemple durant un stage assisté à une séance de groupe Parkinson où nous sommes sorties dans les rues de Paris et faire de la marche nordique pendant 45 minutes.



**Figure 34 : Marche Nordique avec patients parkinsonien durant un stage**

La maladie de Parkinson a donc une prise en charge multidisciplinaire où divers corps de métier allant des médecins, pharmaciens et rééducateurs travaillent sans relâche pour offrir aux patients une prise en charge globale et personnalisée et ainsi de préserver au mieux la qualité de vie des patients.

# Conclusion

La maladie de Parkinson est une pathologie neurodégénérative complexe qui affecte de plus en plus de personnes dans le monde, et va avoir des répercussions importantes sur la qualité de vie des patients.

Cette thèse a permis de faire un état des lieux des connaissances actuelles sur la maladie, en abordant ses aspects épidémiologiques, physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques.

Nous comprenons l'importance d'une prise en charge globale et multidisciplinaire, intégrant à la fois les traitements médicamenteux et les approches non-médicamenteuses comme la kinésithérapie. Le rôle central de la dopamine et du système dopaminergique dans la physiopathologie, qui reste la principale cible thérapeutique. L'intérêt croissant pour les symptômes non-moteurs et leur prise en charge pour améliorer la qualité de vie des patients.

Malgré cela, de nombreux défis persistent, notamment dans la recherche de traitements curatifs et neuroprotecteurs. L'optimisation de la prise en charge passe par une approche personnalisée, adaptée à chaque patient et à chaque stade de la maladie.

## Bibliographie :

1. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. août 2017;124(8):901-5.
2. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. mai 2002;14(2):223-36.
3. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol*. janv 2020;27(1):27-42.
4. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. janv 2016;172(1):14-26.
5. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. janv 2016;22:S119-22.
6. Quels sont les symptômes de la maladie de Parkinson ? [Internet]. France Parkinson. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/comprendre-la-maladie-de-parkinson/quels-sont-les-symptomes-de-la-maladie-de-parkinson/>
7. Haute Autorité de Santé [Internet]. Maladie de Parkinson et syndromes apparentés : techniques et modalités de la prise en charge non médicamenteuse des troubles moteurs. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2038173/fr/maladie-de-parkinson-et-syndromes-apparentes-techniques-et-modalites-de-la-prise-en-charge-non-medicamenteuse-des-troubles-moteurs](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2038173/fr/maladie-de-parkinson-et-syndromes-apparentes-techniques-et-modalites-de-la-prise-en-charge-non-medicamenteuse-des-troubles-moteurs)
8. Maladie de Parkinson [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>
9. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. Maladie de Parkinson - Troubles neurologiques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/troubles-du-mouvement-et-troubles-cerebelleux/maladie-de-parkinson>
10. Inserm [Internet]. Maladie de Parkinson · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/parkinson-maladie/>
11. Maladie de Parkinson : symptômes, diagnostic et évolution [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/paris/assure/sante/themes/maladie-parkinson/symptomes-diagnostic-evolution>
12. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm*. août 2017;124(8):901-5.
13. France Parkinson [Internet]. France Parkinson - Libérons le mouvement. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/>
14. Admin S, Admin S. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. La maladie de Parkinson. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-maladie-de-parkinson>
15. Effectif de patients par pathologie et par classe d'âge selon le sexe - 2015 à 2022 | L'Assurance Maladie [Internet]. Disponible sur: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/cartographie-effectif-patients-par-pathologie-age-sexe>
16. Quelles sont les causes de la maladie de Parkinson ? [Internet]. France Parkinson. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/comprendre-la-maladie-de-parkinson/quelles-sont-les-causes-de-la-maladie-de-parkinson/>
17. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. juin 2006;5(6):525-35.
18. Fall PA, Axelson O, Fredriksson M, Hansson G, Lindvall B, Olsson JE, et al. Age-standardized incidence and prevalence of Parkinson's disease in a Swedish community. *J Clin Epidemiol*. juin 1996;49(6):637-41.
19. Mayeux R, Marder K, Cote LJ, Denaro J, Hemenegildo N, Mejia H, et al. The frequency

- of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993. *Am J Epidemiol.* 15 oct 1995;142(8):820-7.
20. Tison F, Dartigues JF, Dubes L, Zuber M, Alperovitch A, Henry P. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: a population study in Gironde, France. *Acta Neurol Scand.* août 1994;90(2):111-5.
  21. de Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA, Ott A, Grobbee DE, van der Meché FG, et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology.* déc 1995;45(12):2143-6.
  22. RA 58. Tableau - Tableaux des maladies professionnelles - INRS [Internet]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RA%2058>
  23. Statista [Internet]. Parkinson : dépenses de l'Assurance maladie par type France 2017. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/598323/maladie-parkinson-repartition-depenses-assurance-maladie-par-type-france/>
  24. Anatomie du cerveau et du système nerveux [Internet]. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC). Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/a-la-decouverte-du-cerveau/anatomie-du-cerveau-et-du-systeme-nerveux/>
  25. Balzeau J. Use of intermediate filament peptides for antitumor effects and for targeting glioma cells. 9 janv 2013;
  26. Mandrick K. Near-infrared Spectroscopy application for discriminating the mental workload in humans. 2013.
  27. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Stamelou M, Bhatia KP, Burn DJ. The expanding universe of disorders of the basal ganglia. *Lancet Lond Engl.* 9 août 2014;384(9942):523-31.
  28. Smith Y, Masilamoni JG. The Substantia Nigra☆. In: Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology [Internet]. Elsevier; 2017. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128093245008257>
  29. Fuxe K, Manger P, Genedani S, Agnati L. The nigrostriatal DA pathway and Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 2006;(70):71-83.
  30. Ludwig PE, Reddy V, Varacallo M. Neuroanatomy, Neurons. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441977/>
  31. Rye C, Wise R, Jurukovski V, DeSaix J, Choi J, Avissar Y, et al. 35.1 Neurons and Glial Cells - Biology | OpenStax [Internet]. Disponible sur: <https://openstax.org/books/biology-2e/pages/35-1-neurons-and-glial-cells>
  32. Nigrostriatal Pathway - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/nigrostriatal-pathway>
  33. Daubner SC, Le T, Wang S. Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. *Arch Biochem Biophys.* 1 avr 2011;508(1):1-12.
  34. Qi-Lytle X, Sayers S, Wagner EJ. Current Review of the Function and Regulation of Tuberoinfundibular Dopamine Neurons. *Int J Mol Sci.* janv 2024;25(1):110.
  35. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiol Rev.* 10 janv 2000;80(4):1523-631.
  36. Wager K, Cox S, éditeurs. CHAPTER 6 - The limbic (emotional) system. In: *Auricular Acupuncture & Addiction* [Internet]. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2009. p. 57-67. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780443068850500148>
  37. Mesolimbic Pathway - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/mesolimbic-pathway>
  38. Mesocortical Pathway - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/mesocortical-pathway>
  39. ResearchGate [Internet]. Figure 8 : Les voies dopaminergiques. La voie méso-limbique est... Disponible sur: <https://www.researchgate.net/figure/Les-voies-dopaminergiques-La>

voie-meso-limbique-est-constituee-des-projections\_fig7\_357866749

40. Midroit M, Chalencon L, Renier N, Milton A, Thevenet M, Sacquet J, et al. Neural processing of the reward value of pleasant odorants. *Curr Biol.* 26 avr 2021;31(8):1592-1605.e9.
41. Popova E. Role of Dopamine in Retinal Function. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, diteurs. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System* [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK561740/>
42. Institut du Cerveau [Internet]. Les mécanismes biologiques de la maladie de Parkinson - ICM. Disponible sur: <https://institutducerveau-icm.org/fr/parkinson/mecanismes/>
43. Prigent A, Lionnet A, Corbill AG, Derkinderen P. Neuropathologie et physiopathologie de la maladie de Parkinson : *focus* sur l'-synucléine. *Presse Médicale.* 1 mars 2017;46(2, Part 1):182-6.
44. Moon HE, Paek SH. Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease. *Exp Neurobiol.* juin 2015;24(2):103-16.
45. Guillet-Pichon V, Verny C. Mitochondrie et maladies neurodégénératives. *Prat Neurol - FMC.* 1 avr 2016;7(2):117-22.
46. Mutez E, Chartier-Harlin MC, Deste A. Génétique de la maladie de Parkinson. *Prat Neurol - FMC.* 1 févr 2013;4(1):3-10.
47. Institut du Cerveau [Internet]. Les causes de la maladie de Parkinson. Disponible sur: <https://institutducerveau-icm.org/fr/parkinson/causes/>
48. Grabli D. Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens : les signes moteurs. *Presse Médicale.* mars 2017;46(2):187-94.
49. Aubignat M, Tir M, Krystkowiak P. [Non-motor symptoms of Parkinson's disease from pathophysiology to early diagnosis]. *Rev Med Interne.* avr 2021;42(4):251-7.
50. Haute Autorité de Santé [Internet]. La maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_272069/fr/la-maladie-de-parkinson-criteres-diagnostiques-et-therapeutiques](https://www.has-sante.fr/jcms/c_272069/fr/la-maladie-de-parkinson-criteres-diagnostiques-et-therapeutiques)
51. RDP\_2005\_parkinson\_261.pdf [Internet]. Disponible sur: [http://ecn.bordeaux.free.fr/ECN\\_Bordeaux/Maladies\\_et\\_Grands\\_syndromes\\_files/RDP\\_2005%20parkinson%20261.pdf](http://ecn.bordeaux.free.fr/ECN_Bordeaux/Maladies_et_Grands_syndromes_files/RDP_2005%20parkinson%20261.pdf)
52. MDS-UPDRS\_French\_Official\_Translation\_FINAL.pdf [Internet]. Disponible sur: [https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/Rating-Scales/MDS-UPDRS\\_French\\_Official\\_Translation\\_FINAL.pdf](https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/Rating-Scales/MDS-UPDRS_French_Official_Translation_FINAL.pdf)
53. Greenland JC, Barker RA. The Differential Diagnosis of Parkinson's Disease. In: Stoker TB, Greenland JC, diteurs. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536715/>
54. Prange S, Hermier M, Danaila T, Laurencin C, Thobois S. Imagerie cérébrale dans les syndromes parkinsoniens. *Presse Médicale.* 1 mars 2017;46(2, Part 1):202-9.
55. ResearchGate [Internet]. [cité 2 août 2024]. Chemical structure of levodopa. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-levodopa\\_fig1\\_358121180](https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-levodopa_fig1_358121180)
56. Traitements médicamenteux [Internet]. France Parkinson. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/agir-sur-la-maladie/traitements-medicaments/maladie-de-parkinson-quels-traitements-medicamenteux/>
57. L-dopa [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/l-dopa>
58. Agonistes dopaminergiques [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/agonistes-dopaminergiques?highlight=WyJhZ29uaXN0ZSIsImRvcGFtaW5lcmdpcXVIII0=>
59. VIDAL [Internet]. Le traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson.

Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-parkinson/traitement.html>

60. PubChem. Bromocriptine [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/31101>

61. PubChem. Lisuride [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/28864>

62. PubChem. Piribedil [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4850>

63. PubChem. Apomorphine [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6005>

64. PubChem. Ropinirole [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5095>

65. PubChem. Pramipexole [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/119570>

66. PubChem. Rotigotine [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/59227>

67. IMAO B comme antiparkinsonien [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/imao-b-comme-antiparkinsonien?highlight=WyJpbWFvLWliXQ==>

68. ICOMT [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/icomt?highlight=WyJpY29tdCJd>

69. PubChem. Deprenyl [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5195>

70. Rasagiline | C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N | CID 3052776 - PubChem [Internet]. [cité 2 août 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3052776>

71. PubChem. Safinamide [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/131682>

72. PubChem. Entacapone [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281081>

73. PubChem. Tolcapone [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4659569>

74. Anticholinergiques [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticholinergiques-2>

75. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. Table:Anticholinergique : définition. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/multimedia/table/anticholinergique-definition>

76. PubChem. Trihexyphenidyl [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5572>

77. PubChem. Tropatepine [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3034047>

78. PubChem. Biperiden [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2381>

79. PubChem. Benztropine [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1201549>

80. PubChem. Procyclidine [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4919>

81. PubChem. Amantadine [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2130>

82. VIDAL [Internet]. Amantadine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/amantadine-15537.html>

83. Meissner WG, Remy P, Giordana C, Maltête D, Derkinderen P, Houéto JL, et al. Trial of Lixisenatide in Early Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 3 avr 2024;390(13):1176-85.
84. Pagano G, Taylor KI, Anzures-Cabrera J, Marchesi M, Simuni T, Marek K, et al. Trial of Prasinezumab in Early-Stage Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 3 août 2022;387(5):421-32.
85. Vaxxinity UB-312 Parkinson's Trial Results Published in Nature Medicine | Vaxxinity [Internet]. Disponible sur: <https://ir.vaxxinity.com/news-releases/news-release-details/vaxxinity-ub-312-parkinsons-trial-results-published-nature/>
86. AskBio Phase Ib trial [Internet]. Disponible sur: <https://www.bayer.com/fr/ca/lessai-de-phase-ib-de-askbio-sur-la-therapie-genique-ab-1005-chez-les-patients-atteints-de-la>
87. Badin RA, Binley K, Van Camp N, Jan C, Gourlay J, Robert C, et al. Gene Therapy for Parkinson's Disease: Preclinical Evaluation of Optimally Configured TH:CH1 Fusion for Maximal Dopamine Synthesis. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 16 juill 2019;14:206-16.
88. Inserm [Internet]. Cellules souches pluripotentes induites (IPS) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/cellules-souches-pluripotentes-induites-ips/>
89. Yasuhara T, Kameda M, Sasaki T, Tajiri N, Date I. Cell Therapy for Parkinson's Disease. *Cell Transplant.* sept 2017;26(9):1551-9.
90. Skidmore S, Baker RA. Challenges in the clinical advancement of cell therapies for Parkinson's disease. *Nat Biomed Eng.* 1 avr 2023;7(4):370-86.
91. Xu X, Huang J, Li J, Liu L, Han C, Shen Y, et al. Induced pluripotent stem cells and Parkinson's disease: modelling and treatment. *Cell Prolif.* 8 janv 2016;49(1):14-26.
92. By. Transplantation de cellules et Parkinson: passé, présent et futur [Internet]. France Parkinson. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/transplantation-de-cellules-et-maladie-de-parkinson-passe-present-et-futur/>
93. Stimulation cérébrale profonde pour la maladie de Parkinson | CHU de Québec-Université Laval [Internet]. Disponible sur: <https://www.chudequebec.ca/patient/maladies-soins-et-services/traitements-et-examens/traitements/stimulation-cerebrale-profonde-maladie-de-parkinson.aspx>
94. VIDAL [Internet]. La stimulation cérébrale profonde. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-parkinson/stimulation-cerebrale-profonde.html>
95. Fang JY, Tolleson C. The role of deep brain stimulation in Parkinson's disease: an overview and update on new developments. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 7 mars 2017;13:723-32.
96. Deep Brain Stimulation (DBS) | Parkinson's Foundation [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.parkinson.org/living-with-parkinsons/treatment/surgical-treatment-options/deep-brain-stimulation>
97. Ultrasons focalisés de haute intensité - Troubles du mouvement - HUG [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/neurologie/ultrasons-focalises-haute-intensite>
98. Quadri SA, Waqas M, Khan I, Khan MA, Suriya SS, Farooqui M, et al. High-intensity focused ultrasound: past, present, and future in neurosurgery. *Neurosurg Focus.* févr 2018;44(2):E16.
99. Yao R, Hu J, Zhao W, Cheng Y, Feng C. A review of high-intensity focused ultrasound as a novel and non-invasive interventional radiology technique. *J Interv Med.* 22 juin 2022;5(3):127-32.
100. Baron MS, Vitek JL, Bakay RA, Green J, Kaneoke Y, Hashimoto T, et al. Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior GPi pallidotomy: 1-year results of a pilot study. *Ann Neurol.* sept 1996;40(3):355-66.
101. Koga S, Ishaque M, Jeffrey Elias W, Shah BB, Murakami A, Dickson DW. Neuropathology of Parkinson's disease after focused ultrasound thalamotomy. *NPJ Park Dis.*

12 mai 2022;8:59.

102. [guide\\_parours\\_de\\_soins\\_parkinson.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_parkinson.pdf) [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide\\_parours\\_de\\_soins\\_parkinson.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_parkinson.pdf)

103. Léonard K, Gouilly P, Vander Maren M. Place de la kinésithérapie dans la maladie de Parkinson : recommandations cliniques et littératures. *Kinésithérapie Rev.* oct 2014;14(154):30-4.

104. Gafner SC, Bruyneel AV. Test de 10 mètres de marche. *Kinésithérapie Rev.* 1 août 2022;22(248):46-9.

105. Löfgren N, Lenholm E, Conradsson D, Ståhle A, Franzén E. The Mini-BESTest - a clinically reproducible tool for balance evaluations in mild to moderate Parkinson's disease? *BMC Neurol.* 12 déc 2014;14(1):235.

106. Bouzgarou E, Dupeyron A, Castelnovo G, Boudousq V, Collombier L, Labauge P, et al. Camptocormie révélatrice d'une maladie de Parkinson. *Ann Réadap Médecine Phys.* 1 janv 2007;50(1):55-9.

107. Dousse N, Vermeulen F, Brochard L. Comment, en pratique clinique, évaluer la force musculaire du patient de réanimation ? *Réanimation.* 1 janv 2014;23(1):109-15.

108. Kine-Web.com [Internet]. Kiné - Prise en charge d'un patient atteint de la maladie de Parkinson. Disponible sur: <https://www.kine-web.com/kine-traitement-parkinson/>

109. Okada Y, Ohtsuka H, Kamata N, Yamamoto S, Sawada M, Nakamura J, et al. Effectiveness of Long-Term Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Park Dis.* 11(4):1619-30.

110. Tomlinson CL, Patel S, Meek C, Herd CP, Clarke CE, Stowe R, et al. Physiotherapy intervention in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 6 août 2012;345:e5004.

111. Lee MJ, Lee SM, Koo HM. The effect of virtual reality balance training program on balance ability and fall efficacy of stroke patients. *Indian J Sci Technol.* 2016;9(S1):1-5.

112. Marotta N, Demeco A, Indino A, de Scorpio G, Moggio L, Ammendolia A. Nintendo WiiTM versus Xbox KinectTM for functional locomotion in people with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Disabil Rehabil.* févr 2022;44(3):331-6.

113. Hellqvist C, Berterö C, Dizdar N, Sund-Levander M, Hagell P. Self-Management Education for Persons with Parkinson's Disease and Their Care Partners: A Quasi-Experimental Case-Control Study in Clinical Practice. *Park Dis.* 30 avr 2020;2020:6920943.

114. L'éducation thérapeutique du patient [Internet]. France Parkinson. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/agir-sur-la-maladie/parours-de-soin/leducation-therapeutique-du-patient/>

115. SIROCCO : programme de rééducation intensive, multidisciplinaire chez des personnes atteintes de la maladie de Parkinson | Fiche santé HCL [Internet]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/sirocco-programme-de-reeducation-intensive-parkinson>

116. Les professionnels de votre parcours de soin - France Parkinson [Internet]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/agir-sur-la-maladie/parours-de-soin/les-professionnels-de-votre-parours-de-soin/>

Université de Lille  
UFR3S-Pharmacie  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2023/2024

**Nom : Morange**

**Prénom : Léo**

**Titre de la thèse :**

Optimisation de la prise en charge de la maladie de Parkinson par une approche thérapeutique associant les traitements médicamenteux et la kinésithérapie

**Mots-clés :**

Parkinson, traitements médicamenteux, innovations, kinésithérapie, rééducation, multidisciplines

---

**Résumé**

Après avoir décrit la physiopathologie de la maladie de Parkinson le présent document traite des différents traitements que l'on peut trouver sur la pathologie. On y trouvera les traitements médicamenteux, chirurgicaux mais également l'importance de la rééducation par la kinésithérapie qui prend une grande place dans les soins des patients parkinsoniens.

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Pr. Florence SIEPMANN, Professeur des Universités, Université de Lille

**Président conseiller de thèse :**

Pr. Florence SIEPMANN, Professeur des Universités, Université de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :**

Dr. Quentin Devos, Pharmacien AQ/CQ, Athena Inpharmsci

Dr. Ludivine FRUIT-ROLLAND, Pharmacien AQ, LFB