

# Neurologie du mouvement



Pierre Césaro (AIHP 1974)  
PU-PH - Chef de service de Neurologie  
Hôpital Henri Mondor, GHU Sud

Il y a, environ deux siècles, James Parkinson décrivait la paralysie agitante qui aujourd'hui porte son nom. À la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, Jean Martin Charcot, Professeur à l'hôpital Pitié-Salpêtrière dans le service des maladies infectieuses, fondait la neurologie et séparait les pathologies organiques notamment la sclérose en plaques et la maladie de Parkinson, de l'hystérie. Il distingue la rigidité et la spasticité. La description clinique des troubles moteurs et des anomalies du mouvement, toujours d'actualité, a fait l'objet d'un très important travail anatomo-clinique pendant la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle. A cette époque, les différentes pathologies du mouvement ont été classées et corrélées à des lésions observables et quantifiables du système nerveux. Concernant la maladie de Parkinson, la dépigmentation de la substance noire, phénomène asymétrique tout comme les symptômes moteurs de la maladie, a été identifiée, avec les inclusions intracytoplasmiques caractéristiques : les corps de Lewy. Au cours des années 60, grâce à la neuro-chimie, la diminution de la concentration locale de dopamine, neuromédiateur essentiel au fonctionnement du striatum, a été identifiée. A la suite de cette découverte, un traitement chimique a été proposé : la lévodopa. Cette molécule, précurseur de la dopamine, déclenche l'entrée de la neurologie dans les temps modernes et dans l'ère thérapeutique. Les premiers essais de la lévodopa ont utilisé la méthode du double insu contre placebo. Mais les patients sous lévodopa étaient reconnus car ils présentaient une remarquable amélioration motrice mais aussi des effets secondaires notamment digestifs (vomissements !) et neurologiques, contrairement aux patients sous placebo. Au cours des années 70, les écoles neurologiques se sont spécialisées et en conséquence des personnalités neurologiques se sont "spécialisées" pour les accidents vasculaires cérébraux, la sclérose en plaques, l'épilepsie, la maladie de Parkinson...

L'organisation de la neurologie française, et singulièrement de la neurologie parisienne reflète cette évolution passée et les révolutions récentes. À l'heure actuelle, plusieurs services hospitaliers parisiens sont axés sur les pathologies du mouvement, et sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la maladie de Parkinson. L'évolution des connaissances sur cette maladie est parallèle à l'évolution des disciplines associées à la démarche neurologique, comme par exemple la biologie cellulaire. Dans le domaine des lésions cellulaires, l'analyse pathologique a permis de montrer un gradient de perte neuronale au sein des neurones dopaminergiques de la substantia nigra. En même temps, la dissection neurochimique des inclusions intracytoplasmiques (corps de Lewy), a permis d'observer l'existence d'un marquage intense de la Synucléine. Ces recherches ont permis de tester des hypothèses neurochimiques pour ces lésions neurodégénératives. On a ainsi évoqué la perturbation de la respiration cellulaire au niveau des mitochondries, le rôle de la surcharge en fer et des protéines transporteuses du fer au niveau de l'environnement des neurones à dopamine. En parallèle à ces progrès physiopathologiques, les molécules agonistes dopaminergiques ont émergé assurant la protection des patients contre les complications motrices liées à de fortes doses de lévodopa : dyskinésies et blocages moteurs.

L'analyse neurophysiologique des circuits moteurs au cours de la maladie de Parkinson est permise par l'étude des modèles animaux, in vivo et ex vivo

sur des tranches de tissu perfusées, mais également par des recherches conduites en salle d'opération chez des patients pendant une chirurgie interventionnelle. Le concept dominant à l'heure actuelle est que l'akinésie, caractéristique du **déficit en dopamine**, est associée à une activité nerveuse excessive, et désorganisée, au niveau du noyau subthalamique. En 1986, la stimulation cérébrale profonde a émergé : les recherches du **Professeur Benabid**, ont permis de proposer un traitement réversible et efficace du tremblement en stimulant un noyau "moteur" du thalamus : le VIM. En 1993, le geste chirurgical de référence pour la maladie de Parkinson est mis au point : la stimulation électrique chronique du noyau subthalamique qui permet un effet moteur supérieur ou égal à celui de la stimulation pharmacologique par la lévodopa. La mise en place de cette chirurgie a abouti à l'émergence de quelques centres de référence pour le traitement médical et surtout chirurgical des maladies de Parkinson évoluées. Aujourd'hui, on compte une vingtaine de centres sur l'hexagone, plusieurs en région parisienne. Les disciplines impliquées sont outre la neurologie et la neurochirurgie, l'imagerie du système nerveux et la neurophysiologie. Grâce aux recherches multi disciplinaires, on a ainsi décrit des rythmes anormaux parcourant le circuit striato-thalamo-cortical chez les sujets parkinsoniens. La maladie de Parkinson a fait l'objet également d'autres recherches thérapeutiques parmi lesquelles la thérapie cellulaire, proposée à la suite des travaux de l'école suédoise, avec une expérimentation pilote conduite à l'hôpital Henri Mondor. On notera également la thérapie "neurotrophique", conduite à l'étranger, par infusion intra-cérébrale d'un neuropeptide trophique : le G. D. N. F. et enfin, plus récemment les tentatives de thérapie génique. Plusieurs stratégies sont proposées et l'une d'entre elles sera mise en place dès l'année prochaine dans un centre parisien. Il s'agit d'une thérapie génique consistant à administrer par injection stéréotaxique, trois gènes de synthèse de la dopamine sur un vecteur viral inactivé. Les expériences pré cliniques avaient au préalable permis de montrer la persistance d'un bénéfice "moteur" pendant deux années chez le primate.

Ainsi, on peut espérer obtenir des résultats équivalents à l'administration continue de dopamine par l'intermédiaire d'une pompe intra striatale. Ceci reste bien sûr un traitement palliatif des troubles moteurs. Parmi 140 000 patients, 25000 sont en région parisienne, avec des cas familiaux ou juvéniles qui confirment l'hypothèse d'une cause génétique. Le centre de référence de la Pitié Salpêtrière a largement contribué à l'identification de plusieurs des 12 mutations actuellement connues rendant compte des formes monogéniques. Parmi les mutations connues, la synucléine, mais aussi la parkine, protéine dont la présence serait protectrice. Les recherches en génétique sont orientées vers: les gènes de susceptibilité de la maladie et non les gènes de causalité ; la pharmacogénomique: gènes liés à un certain type de réponse thérapeutique. Elles imposent le suivi de cohortes relativement nombreuses. Un dernier domaine appartient à l'avenir des neurosciences cliniques : le diagnostic présymptomatique. Certains sujets (présentant des troubles du comportement pendant le sommeil paradoxal ou ayant une diminution de l'olfaction par exemple) ont un risque plus élevé de contracter la maladie de Parkinson. Des études de cohorte sont justifiées et nécessitent la collaboration des généticiens. Même dans le cadre de cette maladie, on ne saurait décrire en quelques pages les nombreuses autres recherches relatives aux symptômes non moteur comme par exemple les troubles du comportement de type addictif.

La maladie de Parkinson ne résume pas à elle seule l'ensemble des pathologies du mouvement. Il faut signaler la recherche coordonnée au plan national par l'hôpital Saint-Antoine sur la dystonie et son traitement chirurgical par stimulation électrique chronique du pallidum. Là encore, l'interaction entre les services de neurologie clinique et les services de neurochirurgie est essentielle et justifie l'identification de centres de **compétence**. Un groupe d'hôpitaux parisiens : Henri Mondor, Pitié-Salpêtrière et Trousseau participe au fonctionnement d'un centre de référence national de la maladie de Huntington. Cette affection neurodégénérative génétique, **de transmission autosomale dominante**, et de pronostic effroyable, est actuellement orpheline. La méthode de thérapie cellulaire initialement appliquée au Parkinson a permis un essai pilote, qui a pour la première fois permis sinon une amélioration franche du moins une stabilisation des symptômes psychiques et moteurs de la maladie. À l'heure actuelle, un essai multicentrique, avec une méthodologie randomisée, est en cours et a recruté 60 patients dans le pays.

L'hospitalisation conventionnelle est malheureusement la seule alternative pour les patients parkinsoniens lors de complications aiguës comme la décompensation motrice ou lors d'évaluations pré et post-opératoires éventuelles. Les méthodes d'exploration mises en œuvre dans les centres référents pour la maladie de Parkinson sont le score moteur UPDRS (méthode la plus répandue en clinique), les explorations neurophysiologiques et l'imagerie cérébrale. L'imagerie peut être morphologique (par IRM), permettant d'éliminer d'autres affections ou fonctionnelle (par scintigraphie), permettant d'explorer la voie dopaminergique par des traceurs spécifiques, ou d'analyser les anomalies d'activation motrice lors du mouvement volontaire chez les patients et leur correction après chirurgie interventionnelle.

La prise en charge d'un patient est nécessairement multidisciplinaire ; outre les traitements médicaux ou chirurgicaux, elle prend en compte les symptômes végétatifs, les symptômes psychiques avec des composantes dépressives, anxieuses, parfois hallucinatoires. Le rôle de l'équipe para médicale : infirmiers, kinésithérapeutes, psychologues, psychomotriciens... est essentiel. Maintenir une spécificité de prise en charge des patients atteints de maladie de Parkinson est une priorité tant pour les soins de suite que les unités hospitalières de moyen séjour voire de long séjour. Ainsi se développent les filières de soins où la prise en charge du patient est continue depuis l'hospitalisation aiguë jusqu'au long

séjour. En outre, pour les patients ambulatoires, la notion de réseau ville-hôpital devient essentielle. La spécialisation des kinésithérapeutes ou d'autres intervenants de santé notamment les soignants assurant à domicile les injections continues d'Apomorphine impose une organisation en réseau. Il faut admettre qu'en région parisienne, ces réseaux sont peu structurés, contrairement à certaines provinces françaises. Un effort particulier est à mettre en œuvre pour ce type d'organisation. Beaucoup de collègues neurologues, formés dans nos hôpitaux, complètent très efficacement en ville, l'offre de soin spécialisée aux pathologies du mouvement.

En résumé, les hôpitaux de l'Assistance Publique de Paris comportent quelques unités neurologiques et neurochirurgicales, avec un plateau technique compétent, hautement spécialisées pour les traitements médicaux et interventionnels de la maladie de Parkinson et la prise en charge d'autres pathologies motrices relevant de la Neurologie. Ils mettent en œuvre outre les traitements signalés ci dessus des programmes de physiothérapie, de pharmacothérapie continue par pompe (apomorphine sous cutanée ou lévodopa intrajéjunale), et le cas échéant l'injection **de toxine botulique** afin de traiter les patients dystoniques. Ils assurent la formation spécifique des internes sur la physiologie et les pathologies des mouvements. Cette spécialisation se concrétise par une activité médicale et scientifique de portée internationale, avec une forte activité en région parisienne, associée à des pôles similaires dans la plupart des régions. La création du club des mouvements anormaux (CMA) recrutant des médecins hospitaliers, des neurologues libéraux, et de très nombreux chercheurs de laboratoire, intègre une notion médicale, scientifique, mais aussi une structuration souple et vivante d'expériences partagées, avec une forte valeur ajoutée au plan pédagogique. Ce club est fortement marqué par les collègues parisiens, mais il s'agit en réalité d'un réseau francophone, qui déborde nos frontières. Ainsi la neurologie du mouvement constitue réellement ce que l'on appelle communément une sur-spécialité. Son avenir sera marqué d'une part par la neurogénétique qui permettra de classer autrement la plupart des pathologies neurodégénératives ainsi que par le concept de neuroprotection et de médecine préventive.