

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2005



THESE N° 323

PROPOSITION D'UNE FORMATION  
PHARMACEUTIQUE CONTINUE SUR  
LA MALADIE DE PARKINSON ET SON TRAITEMENT

**THESE**

POUR LE

**DIPLÔME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

*Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2005*

Par

**Sophie LAUNAY**

Née le 11 juin 1980 à Limoges

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

Monsieur le Professeur J. BUXERAUD  
Monsieur le Professeur M. BERNARD  
Mademoiselle D. CLEDAT, Maître de Conférences  
Monsieur A. BOSSELUT, Docteur en Pharmacie

PRESIDENT  
JUGE  
JUGE  
JUGE

**UNIVERSITE DE LIMOGES****FACULTE DE PHARMACIE**

---

**DOYEN DE LA FACULTE**Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard**ASSESEURS**Madame le Professeur **CHULIA** DominiqueMonsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences**PROFESSEURS**

<b>BENEYTOUT</b> Jean-Louis	BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>BOTINEAU</b> Michel	BOTANIQUE – CRYPTOLOGAMIE
<b>BROSSARD</b> Claude	PHARMACIE GALENIQUE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CHULIA</b> Albert	PHARMACOGNOSIE
<b>CHULIA</b> Dominique	PHARMACIE GALENIQUE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GENERALE – CHIMIE MINERALE
<b>DREYFUSS</b> Gilles	PARASITOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	PHYSIQUE – BIOPHYSIQUE
<b>GUESTEM</b> Axel	BOTANIQUE – CRYPTOLOGAMIE
<b>HABRIOUX</b> Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
<b>LACHATRE</b> Gérard	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE – HYDROLOGIE – ENVIRONNEMENT
<b>LOUDART</b> Nicole	PHARMACODYNAMIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES**

<b>ALLAIS</b> Daovy	PHARMACOGNOSIE
<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE
<b>CARDI</b> Patrice	PHYSIOLOGIE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>DELABASSE</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
<b>EA KIM</b> Leng	PHARMACODYNAMIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>LAGORCE</b> Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
<b>LARTIGUE</b> Martine	PHARMACODYNAMIE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
<b>LOTFI</b> Hayat	TOXICOLOGIE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>MOREAU</b> Jeanne	IMMUNOLOGIE
<b>PARTOUCHE</b> Christian	PHYSIOLOGIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOMATHEMATIQUE
<b>SIMON</b> Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	INFORMATIQUE

**PROFESSEUR CERTIFIE**

<b>MARBOUTY</b> Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

**A Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD,  
Professeur de Chimie Thérapeutique  
A la Faculté de Pharmacie de Limoges.**

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté la présidence du jury de notre thèse.

Nous avons sollicité votre temps et votre patience en plus de vos très grandes qualités pédagogiques pour ce travail. Qu'il nous soit permis en cette occasion de vous dire, très humblement merci.

Croyez, Monsieur le Professeur, à notre très haute considération.

**A Monsieur le Professeur BERNARD,  
Professeur de Biophysique  
A la Faculté de Pharmacie de Limoges.**

Vous avez bien voulu faire partie du jury de notre thèse, et c'est un grand bonheur pour nous. Nous avons pu bénéficier au cours de notre cursus universitaire de vos connaissances, de votre expérience ainsi que de la rigueur de votre raisonnement. Qu'il nous soit permis, en cette occasion, de vous dire, tout simplement merci. Veuillez agréer, Monsieur le Professeur, l'expression de notre profond respect.

**A Mademoiselle Dominique CLEDAT,  
Maître de Conférences au Laboratoire de Chimie Analytique  
De la Faculté de Pharmacie de Limoges.**

Nous vous sommes vivement reconnaissants d'avoir accepté de juger ce travail.  
Nous vous offrons nos remerciements les plus sincères pour le soutien et toute la gentillesse que vous nous apportez au long de notre parcours universitaire.  
Veuillez agréer, chère Madame, l'assurance de notre cordiale sympathie.

**A Monsieur Alain BOSSELUT,  
Docteur en Pharmacie.**

Vous avez guidé nos premiers pas dans l'univers de la pharmacie et surtout vous nous avez donné le goût de l'officine.

Pour cela, nous vous exprimons toute notre gratitude et nous vous remercions d'avoir accepté d'être présent, en ce jour, en tant que membre du jury.

Croyez, cher Monsieur, à l'expression de notre sincère considération.

**A mes parents,**

**A toute ma famille,**

**A tous mes amis,**

**Et à tous ceux que j'aime.**



# **P L A N**

## **INTRODUCTION**

### **1 – HISTORIQUE DE LA MALADIE DE PARKINSON DES ORIGINES A NOS JOURS**

#### **1.1 - Première description en 1817**

#### **1.2 – Evolution des idées après 1817**

##### **1.2.1 – Approche clinique**

##### **1.2.2 – Approche anatomopathologique**

##### **1.2.3 – Approche biochimique**

##### **1.2.4 – Approche pharmacologique**

#### **1.3 – La maladie de Parkinson au XXI<sup>ème</sup> siècle**

### **2 – EPIDEMIOLOGIE**

#### **2.1 – Quelques chiffres**

#### **2.2 – Morbidité en fonction de l'âge et du sexe**

#### **2.3 – Mortalité**

#### **2.4 – Epidémiologie analytique**

### **3 – ETIOLOGIE**

#### **3.1 – Le vieillissement cérébral**

#### **3.2 – Les facteurs environnementaux**

##### **3.2.1 – L'agent infectieux**

##### **3.2.2 – Rôle des traumatismes**

##### **3.2.3 – Les agents toxiques**

#### **3.3 – Les facteurs génétiques**

##### **3.3.1 – Epidémiologie des agrégats familiaux**

##### **3.3.2 – Etudes de jumeaux**

##### **3.3.3 – Etudes de liaison génétique**

### **3.4 – Conclusion : interaction génétique / environnement ?**

## **4 – PHYSIOPATHOLOGIE**

### **4.1 – Présentation**

**4.1.1 – Quelques rappels pour mieux comprendre**

**4.1.2 – La substance noire : de petite taille mais de grande importance**

**4.1.3 – La dopamine : pierre de touche de la maladie de Parkinson**

### **4.2 – Ce qui est changé dans le cerveau d'un parkinsonien**

**4.2.1 – Les corps de Lewy**

**4.2.2 – La dégénérescence des neurones dopaminergiques**

**4.2.3 – Les mécanismes compensatoires**

**4.2.4 – Des lésions non dopaminergiques**

### **4.3 – Les mécanismes impliqués dans la mort des neurones dopaminergiques**

**4.3.1 – Le stress oxydatif**

**4.3.2 – Mort par apoptose des neurones dopaminergiques**

## **5 – ASPECT CLINIQUE**

### **5.1 – Symptômes de la maladie au début**

**5.1.1 – Les signes moteurs**

**5.1.2 – Les signes non-moteurs**

### **5.2 – Symptômes de la maladie installée**

**5.2.1 – Les signes moteurs**

**5.2.2 – Les signes non-moteurs**

### **5.3 – Symptômes de la maladie avancée**

**5.3.1 – Le déclin moteur**

**5.3.2 – Le déclin cognitif**

**5.3.3 – Le déclin neurovégétatif**

**5.3.4 – Complications**

## **6 – DIAGNOSTIC**

**6.1 – Etablissement du diagnostic**

**6.2 – Les investigations possibles**

**6.3 – Diagnostic différentiel**

## **7 – ASPECTS THERAPEUTIQUES**

**7.1 – Introduction**

**7.2 – Les médicaments anti-parkinsoniens et leur principe de fonctionnement**

**7.2.1 – Lévodopa**

**7.2.2 – Les agonistes dopaminergiques**

**7.2.3 – Les anticholinergiques**

**7.2.4 – Les IMAO-B**

**7.2.5 – Divers**

**7.3 – Les stratégies thérapeutiques**

**7.4– Exemples**

## **8 – EVOLUTION DE LA MALADIE**

**8.1 – Les complications indépendantes du traitement**

**8.1.1 – Les signes parkinsoniens tardifs**

**8.1.2 – Les troubles associés dans la maladie de Parkinson**

**8.2 – Les complications liées au traitement**

## **9 – PRISE EN CHARGE**

**9.1 – La vie quotidienne du Parkinsonien : habitudes et attitudes à adopter**

**9.1.1 – Des petites astuces**

**9.1.2 – L'aménagement de l'intérieur**

**9.1.3 – Quelques exercices à pratiquer tous les jours**

**9.1.4 – L'alimentation en pratique**

**9.2 – Prise en charge rééducative dans la maladie de Parkinson**

**9.2.1 – La kinésithérapie**

**9.2.2 – L'orthophonie**

**9.2.3 – La prise en charge psychologique**

**9.2.4 – La prise en charge pharmaceutique**

**10 – CONCLUSION**

**10.1 – La neurochirurgie en pleine expansion**

**10.1.1 – La neurochirurgie : une solution**

**10.1.2 – Des greffes « *de mémoire* »**

**10.2 – Dernières dépêches médicales**

**10.3 – Pour finir, version « médiatique » de la maladie : le Pape et la maladie de Parkinson !**

# **INTRODUCTION**

La maladie de Parkinson est une maladie neuro-dégénérative atteignant généralement l'homme. Elle se manifeste par un tremblement de repos, des troubles du tonus musculaire et une akinésie, diversement associés. Elle affecte également l'élocution et le « langage corporel ». Comme beaucoup d'autres troubles neurologiques, la maladie de Parkinson est chronique, évolutive et pour le moment incurable. Elle est d'étiologie inconnue.

Classiquement, on décrit trois étapes évolutives de la maladie de Parkinson :

- La « lune de miel » qui est une période variant de 3 à 8 ans et qui se définit par une vie pratiquement normale. C'est une période de meilleure efficacité du traitement.
- Les classiques fluctuations qui affectent 60 % des patients après six ans d'évolution : akinésie et dyskinésies.
- La 3<sup>ème</sup> période, la plus handicapante, correspond à la perte d'efficacité de la L-Dopa.

I

**HISTORIQUE DE LA MALADIE DE PARKINSON  
DES ORIGINES A NOS JOURS**

## 1 – HISTORIQUE DE LA MALADIE DE PARKINSON DES ORIGINES

### A NOS JOURS [1]

#### 1.1 – Première description en 1817

Par définition la première référence explicite à la maladie est constituée par la monographie de James Parkinson lui-même, intitulée An essay on the shaking palsy, datant de 1817.

Il caractérise la maladie par la conjonction apparente de deux symptômes précis :

- le tremblement de repos,
- la démarche festinante.

Démarche festinante : démarche caractéristique des syndromes extrapyramidaux et notamment des syndromes parkinsoniens. Elle consiste en une accélération involontaire de la marche à petit pas, le corps étant penché en avant.

James Parkinson reste donc le premier à avoir affirmé que la coïncidence de ces deux symptômes, dans un contexte de réduction de la force musculaire et en l'absence de déficit intellectuel, pouvait correspondre à une entité nosologique qu'il a nommée, « la paralysie agitante. »

L'histoire naturelle de « la paralysie agitante » est magistralement décrite en quelques pages dont ces extraits significatifs illustrent les étapes évolutives : « Le début insidieux d'une sensation de gêne avec tremblement, le plus souvent localisé à un membre supérieur et diffusant en quelques mois à d'autres parties du corps. La difficulté à maintenir une posture redressée, surtout à la marche, associée à une grande difficulté à faire des mouvements précis (écriture). La survenue de chutes par déséquilibre à la marche et festination incontrôlable conduisant à l'état grabataire avec hypersalivation, troubles de la déglutition et incontinence sphinctérienne. »



## 1.2 – Evolution des idées après 1817

L'évolution des idées s'est construite par grandes vagues successives dont on peut considérer que le but commun fut de concourir à l'identification la plus précise possible du processus pathologique et donc de la cause de la maladie, de manière à pouvoir en définir le traitement.

Nous allons ainsi distinguer plusieurs périodes qui se sont recouvertes et complétées successivement et qui ont correspondu au développement de différentes disciplines que nous allons aborder.

### 1.2.1 – Approche clinique

- avec Trousseau

dans sa 15<sup>ème</sup> leçon de clinique médicale (1868).

Nous lui devons une description explicite de la rigidité, une explication de la démarche festinante (« comme son centre de gravité est déplacé en avant, le malade doit courir après lui-même ») et la constatation que l'épreuve d'ouverture / fermeture répétée de la main est ralentie.

- avec Charcot

dans sa 5<sup>ème</sup> leçon sur les maladies du système nerveux (1872).

Nous lui attribuons habituellement l'identification de la rigidité musculaire et la dénomination de « maladie de Parkinson ».

- avec Wilson

en 1925.

Qui décrit de façon explicite l'akinésie.

L'akinésie : perte de l'initiation et de l'exécution automatique d'un mouvement. Les gestes du malade vont donc lui demander un intense effort, car il ne peut plus les faire spontanément. Ses mouvements deviennent rares et lents.

- avec Purdon Martin

en 1967.

Qui distingue deux symptômes positifs :

- tremblement,
- rigidité,

et deux symptômes négatifs :

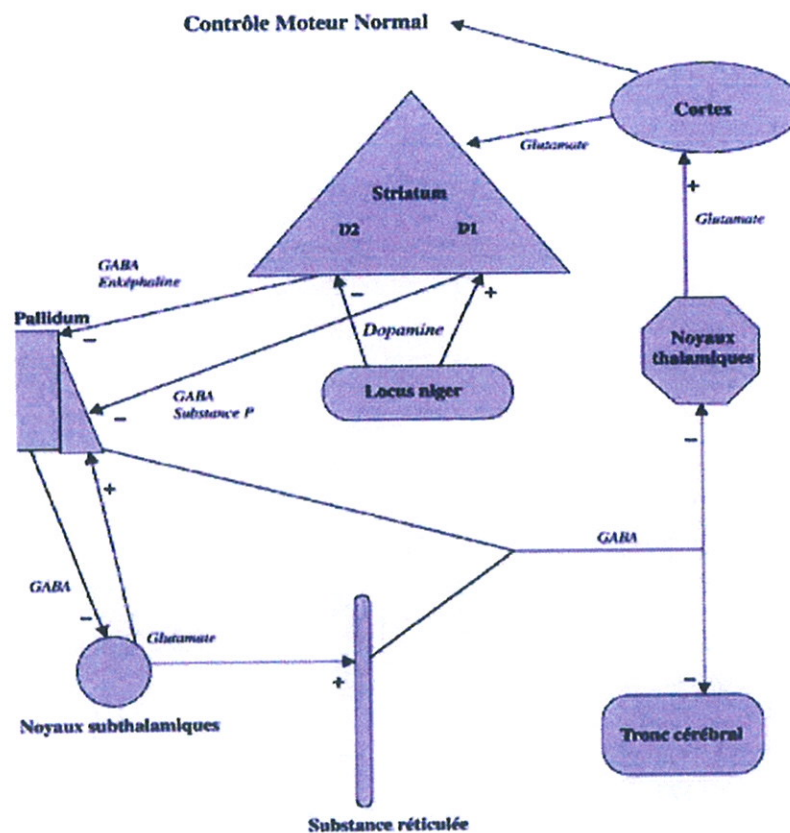
- akinésie,
- perte des réflexes posturaux.

### 1.2.2 – Approche anatomopathologique

- avec Brissaud

en 1895.

Met en cause le locus niger de Sommering ou substance noire.



**Figure 1** : Localisation du locus niger

(Source : [http://www.sfar.org/sfar-actu/ca01/html/ca01\\_15-1.gif](http://www.sfar.org/sfar-actu/ca01/html/ca01_15-1.gif))

- avec Tretiakoff

en 1919.

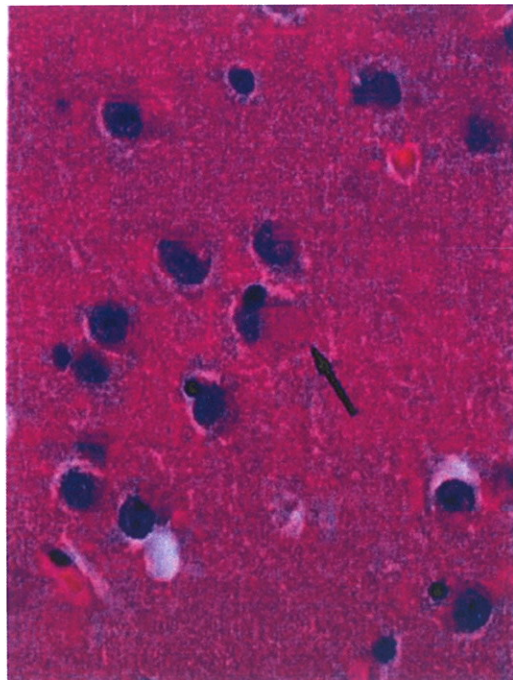
Dans sa thèse concernant 9 cas de maladie de Parkinson, il démontre le rôle déterminant des lésions nigriques.

- avec Lewy

en 1912.

Qui, grâce aux progrès histologiques, décrit les corps du même nom.

Corps de Lewy : inclusions éosinophiles intraneurales arrondies avec une zone centrale dense acidophile, entourée d'un halo périphérique.



**Figure 2 : Corps de Lewy**

**Le marquage à l'hématine et éosine fait apparaître un corps de Lewy, formation rose et arrondie, intracytoplasmique.**

(Source : <http://www.alzheimer-montpellier.org/images/lewy1.jpg>)

Dans des études ultérieures, ces structures, signatures presque pathognomiques de l'affection, sont retrouvées dans :

- le locus coeruleus,
- la formation réticulée,
- le point de départ de la voie dopaminergique mésocorticolimbique.

### **1.2.3 – Approche biochimique**

- avec Carisson

en 1958.

A qui, la littérature classique, attribue la découverte de la 3-hydroxytyramine ou dopamine dans le cerveau humain.

- avec Hornykiewicz

en 1972.

Qui met en évidence un déficit dopaminergique striatal dans la maladie de Parkinson.

### **1.2.4 – Approche pharmacologique**

Les premières thérapeutiques préconisaient l'usage des alcaloïdes naturels de la belladone (scopolamine, hyoscyamine ou chanvre indien) à cause de leur action sympatholytique.

Puis, vers 1949, nous assistons au développement de substances anticholinergiques de synthèse telle que le trihexyphénidyle qui est capable de se fixer sur les récepteurs cholinergiques de type muscarinique qui prédominent dans le système nerveux central.

Et c'est à partir des années 60, qu'apparaît la dopathérapie. Nous allons voir, au cours de cet exposé, qu'elle révolutionne la thérapeutique de la maladie de Parkinson.

## **1.3 – La maladie de Parkinson au XXI<sup>ème</sup> siècle**

Aujourd'hui, dans le contexte des grands syndromes neurologiques, la maladie de Parkinson se caractérise comme faisant l'objet d'un succès thérapeutique quelque peu

exceptionnel. La L-dopa et les autres médicaments que nous allons évoquer sont le plus souvent très efficaces sur les principaux symptômes de la maladie.

Ces succès thérapeutiques, dans les meilleurs des cas, permettent une amélioration considérable et durable de l'état des patients.

Ceci est d'autant plus vrai que la maladie bénéficie d'une prise en charge à la fois sur ses troubles psychiques et sur sa rééducation motrice par l'intermédiaire de la kinésithérapie et de l'orthophonie.

Enfin, la maladie de Parkinson fait toujours l'objet d'une réflexion professionnelle approfondie puisqu'elle est au cœur de nouvelles recherches tant sur le plan de traitements thérapeutiques que sur le plan de traitements chirurgicaux.

**II**

**EPIDEMIOLOGIE**

## II – EPIDEMIOLOGIE [1], [2], [3]

### 2.1 – Quelques chiffres

Nous estimons à 4 millions le nombre de personnes dans le monde affectées par la maladie de Parkinson.

En Europe, la prévalence globale (= nombre de cas dans une population de 100.000 habitants) est évaluée à 1,6 % chez les personnes âgées de 65 ans.

Il faut savoir que la maladie de Parkinson est la plus fréquente des maladies neurologiques chroniques dégénératives après la maladie d'Alzheimer. En France, plus de 100.000 personnes sont touchées avec environ 8.000 cas par an, soit une incidence (= nombre de nouveaux cas d'une maladie au cours d'une année pour 100.000 habitants) de 15/100.000 habitants, au moins.

En raison du vieillissement de la population mondiale, l'importance de la maladie de Parkinson, en matière de santé publique, devrait s'accroître.

En effet, l'analyse par décennies d'âge suggère une augmentation d'allure exponentielle passant de 1,5 (entre 50 et 59 ans) à 6/1.000 (entre 60 et 69 ans), puis à 1,5 % (entre 70 et 79 ans) et à 3 % (entre 80 et 89 ans).

#### Remarques :

Il faut noter que les chiffres que nous venons de donner doivent être considérés comme des références moyennes stables. Cependant, nous souhaitons faire remarquer qu'il est possible de trouver dans la littérature d'autres chiffres. Ceci dépend en effet des facteurs qui sont :

- la stratégie de recherche des cas (enquêtes porte-à-porte, tri initial par téléphone, études en milieu institutionnel...),
- les critères de diagnostic utilisés,
- et l'exhaustivité de l'enquête par rapport à la population cible.

## 2.2 – Morbidité en fonction de l'âge et du sexe

Contrairement à beaucoup d'idées reçues, la maladie de Parkinson débute à l'âge moyen de la vie. Selon diverses séries, c'est entre 58 et 62 ans que se situe la moyenne d'âge de début.

Des biais liés au mode de recrutement ont été envisagés. Un recrutement de consultation hospitalière de CHU, de consultation en pratique libérale ou à partir d'une enquête effectuée par l'Association France Parkinson en 1987 auprès de 1877 malades dont 42,1 % diagnostiqués par le médecin de famille et 22,3 % traités et suivis par leur seul médecin généraliste, permettent de comparer la distribution d'âge de début de la maladie.

**Tableau 1 : Âge de début de la maladie de Parkinson  
dans une consultation hospitalière de neurologie**

(H. PETIT, 1973 et 1990)

Année	N	Sexe	Âge moyen de début	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	> 80
1973	300	143 F 157 H	/	3 %	12 %	23 %	44 %	16 %	2 %
1990	251	134 F 117 H	57 ± 9,9 (32 à 78)	5 %	23 %	33 %	28 %	11 %	0 %

**Tableau 2 : Âge de début de la maladie de Parkinson  
en pratique neurologique libérale en Alsace-Lorraine**

(M. GROSS et al., 1992)

N	Sexe	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	> 80
220	102 H 118 F	3	18	58	91	49	1
300	Sex ratio 0,86	1,4 %	8,2 %	26,3 %	41,4 %	22,3 %	0,4 %



**Tableau 3 : Âge de début de la maladie de Parkinson lors d'une enquête socio-économique effectuée en 1987 à partir d'un échantillon de 1877 malades**

(Association France-Parkinson, 1989)

Age	< 40	40-54	55-64	65-74	> 74
%	5,5 %	33,0 %	34,2 %	22,4 %	4,9 %

Nous retrouvons en France les constatations faites dans la littérature anglo-saxonne : caractère exceptionnel du début avant 30 ans, rareté du début avant 40 ans, 80 % des cas entre 40 et 75 ans, décroissant chez les sujets au-delà de 75 ans, la maladie ne débutant pratiquement plus après 80 ans. L'augmentation actuelle de l'espérance de vie n'a pas modifié de façon importante le nombre de Parkinsoniens, la prévalence de la maladie restant assez stable depuis le début du siècle.

Il a souvent été observé dans des séries cliniques une légère prédominance de cas masculins, mais il existe un certain nombre de biais de recrutement comme en témoignent les 3 études citées plus haut. Cependant, dans la plupart des enquêtes, le sex-ratio de 1 ressort le plus souvent.

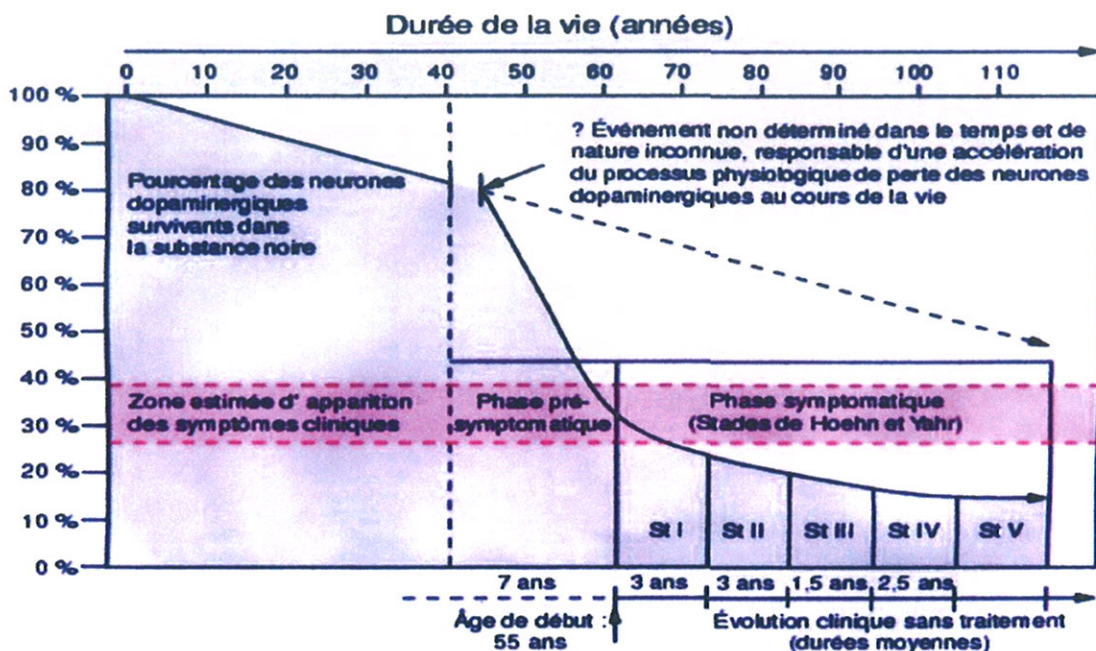
### 2.3 – Mortalité

Les taux de mortalité par maladie de Parkinson sont sous-évalués dans toutes les études épidémiologiques car la cause première du décès est autre dans la plupart des cas et les certificats de décès ne mentionnent pas les affections chroniques dont sont atteints les sujets (20 à 40 % dans le cadre de la maladie de Parkinson).

(Sauf cas exceptionnel : comme le Pape !)

Avant la dopathérapie, cette durée moyenne était évaluée à 9-10 ans, ce qui permettait de dire qu'il existait une surmortalité en rapport avec la maladie, évaluée par HOEHN et YAHR (1967) à 2,9 fois celle attendue dans une population de référence. Dès 1976, YAHR et d'autres auteurs constataient une durée moyenne de la maladie traitée par la L-dopa de 13 à 14 ans, soit une augmentation de 4 années de l'espérance de vie. On

considère qu'actuellement cette durée moyenne de l'affection serait de l'ordre d'une vingtaine d'années. Cela signifierait qu'on est proche de l'espérance de vie normale à l'âge où débute la maladie de Parkinson.



**Figure 3 : Histoire naturelle de la maladie de Parkinson idiopathique**

(d'après Langston et Koller, Poewe et Wening, Viallet.)

## 2.4 – Epidémiologie analytique

Cette estimation, différente de la prévalence, évalue le risque au cours de l'existence, de présenter une maladie de Parkinson pour une cohorte de 100.000 individus suivis dès la naissance. Selon Kurland (1958), 2.400 d'entre eux ont développé la maladie. Ce risque de 2,4 % est une moyenne et il n'a pas été possible jusqu'ici de découvrir des facteurs de risque de nature endogène ou exogène, ou des pathologies associées de façon significative.

**III****ETIOLOGIE**

### 3 – ETIOLOGIE [1], [4], [5], [6], [7], [8]

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative, où les neurones dopaminergiques de la substance noire sont détruits. La cause de cette destruction est pour le moment, inconnue. Cependant, nous pouvons émettre quelques hypothèses étiologiques que nous classons, de façon théorique, en trois grands groupes :

- la maladie de Parkinson n'est-elle que l'accélération du vieillissement ?
- un facteur environnemental peut-il être responsable ?
- s'agit-il d'une maladie génétique ?

#### 3.1 – Le vieillissement cérébral

Le rôle du vieillissement est suggéré par une donnée clinique : les signes de la maladie n'apparaissent généralement pas avant la sixième décennie. En outre, les symptômes moteurs observés au cours du vieillissement supposé normal ressemblent à ceux rencontrés au cours de la maladie de Parkinson : la marche est souvent mal assurée, à petits pas, l'attitude du tronc peut être en flexion. Cela suggère la possibilité d'un dysfonctionnement du système dopaminergique chez ces sujets.

Plusieurs études ont confirmé ce dysfonctionnement :

- les taux de dopamine striatale sont diminués chez les sujets âgés ;
- la quantité de terminaisons dopaminergiques striatales, appréciée par le marquage des vésicules dopaminergiques à l'aide de tétrabenazine, décroît avec l'âge ;
- un grand nombre de neurones dopaminergiques meurt au cours du vieillissement. Plusieurs études ont évalué cette perte dans la substance noire.

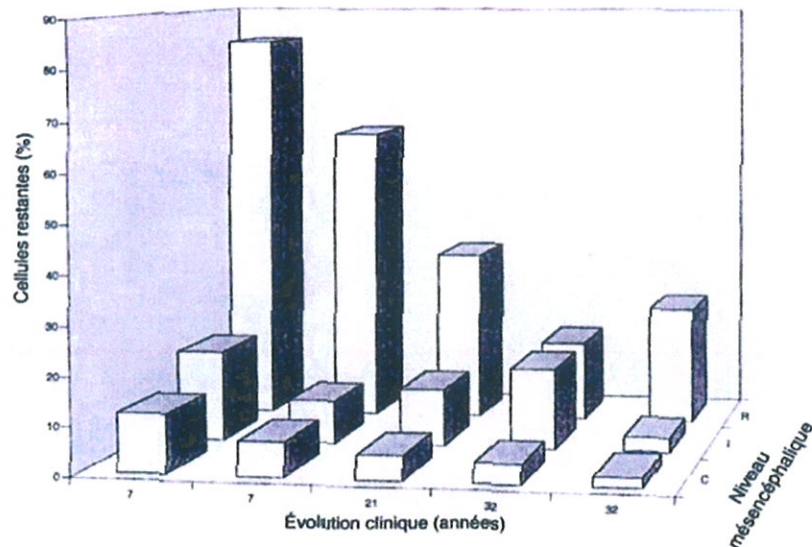
Les valeurs sont variables d'une étude à l'autre, mais le taux de perte de neurones dopaminergiques dans la substance noire peut être globalement apprécié à 5 % par décennie. La maladie de Parkinson pourrait ainsi correspondre à une accélération du vieillissement « physiologique ».

Cette hypothèse doit cependant être nuancée :

- la symptomatologie extrapyramidale des sujets âgés, n'est pas améliorée par la L-dopa ; ceci suggère que les lésions ne sont pas identiques à celles observées dans la maladie de Parkinson ;

- la topographie de la perte des neurones dopaminergiques au cours du vieillissement normal est différente de celle qui est observée dans la maladie de Parkinson. Les lésions prédominent dans la partie dorsale de la substance noire au cours du vieillissement, alors qu'elles sont maximales dans la partie ventro-latérale de cette structure au cours de la maladie de Parkinson. L'analyse de la fixation de fluorodopa striatale, marqueur des sites de recapture de la dopamine, confirme la topographie différente de la perte neuronale au cours du vieillissement et dans la maladie de Parkinson. Au cours du vieillissement, la fixation du traceur diminue dans le noyau caudé, qui recevrait préférentiellement les afférences dopaminergiques issues des neurones de la partie dorsale de la substance noire. A l'opposé, la fixation du traceur est diminuée dans le putamen chez les patients atteints de maladie de Parkinson, une structure sur laquelle se projetteraient préférentiellement les neurones ventro-latéraux de la substance noire.

La maladie de Parkinson n'est donc pas uniquement une accélération du vieillissement. La contribution de ce facteur à la pathophysiologie de cette maladie, n'est néanmoins pas élucidée.



**Figure 4 :** Progression temporo-spatiale de la perte en neurones dopaminergiques dans la substantia nigra pars compacta. Le pourcentage de neurones dopaminergiques restant a été calculé, par rapport aux valeurs obtenues chez des sujets témoins appariés, chez 5 patients avec différentes durées d'évolution clinique à trois niveaux mésencéphaliques.

### 3.2 – Les facteurs environnementaux

Trois facteurs peuvent être envisagés :

- infectieux,
- traumatique,
- toxique.

#### 3.2.1 – L'agent infectieux

Dans l'encéphalite léthargique de Von Economo, un virus est à l'origine d'un syndrome parkinsonien et d'une déplétion striatale en dopamine. La symptomatologie clinique et la topographie de la perte des neurones dopaminergiques diffèrent néanmoins de celles qui sont observées dans la maladie de Parkinson. Par ailleurs, dans la substance noire de patients atteints de maladie de Parkinson, il n'a jamais été mis en évidence de stigmates d'agression infectieuse, tant pour des agents infectieux conventionnels que pour des virus lents. La recherche de liaison entre la maladie de Parkinson et des témoins sérologiques

d'infection à différents germes connus est restée négative. Enfin, dans l'hypothèse d'une infection à virus lent, l'injection de tissu cérébral de patients atteints de maladie de Parkinson à des animaux est restée sans effet.

### **3.2.2 – Rôle des traumatismes**

La plus grande fréquence d'antécédents de traumatismes crâniens chez les patients avec une maladie de Parkinson que chez les sujets témoins appariés a été trouvée par certains, et infirmée par d'autres. En fait, il semble que, outre le biais classique des études rétrospectives qui surestiment les événements chez les sujets affectés, les traumatismes crâniens puissent jouer un rôle révélateur d'une pathologie dégénérative jusqu'alors méconnue.

### **3.2.3 – Les agents toxiques**

Les facteurs toxiques constituent une piste largement étudiée sur la base d'arguments épidémiologiques confirmés et d'hypothèses biochimiques cohérentes avec les données de modèles expérimentaux.

- Intoxication par le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP)

Synthétisé dès 1947 et même utilisé dans des essais chez l'animal comme agent antiparkinsonien au cours des années 1950, le MPTP avait montré des effets particulièrement désastreux qui avaient fait abandonner l'idée que ce produit puisse être un agent thérapeutique. Cependant, peu de temps plus tard, une molécule très voisine, la mépéridine (MPPP), commença à être synthétisée clandestinement dans un but d'usage illicite, ce produit ayant des propriétés narcotiques et étant relativement facile à fabriquer. Le premier cas de parkinsonisme induit fut observé chez un jeune étudiant de 23 ans qui avait consommé du MPPP par voie intraveineuse comme substitut de l'héroïne durant 6 mois en 1976 ; à la suite d'une accélération accidentelle de la procédure de synthèse, la drogue se trouva contaminée par du MPTP ce qui détermina l'apparition rapide, chez ce sujet jeune, d'un syndrome parkinsonien sévère, le décès survenant 2 ans plus tard et l'autopsie montrant une perte neuronale limitée à la substance noire. Un autre cas de sujet jeune et toxicomane ayant synthétisé du MPPP contaminé par le MPTP et l'ayant

consommé par voie nasale, fut observé en 1980 à Vancouver : ce sujet devint également parkinsonien et décéda 2 ans plus tard. Dans ces deux observations initiales, le mécanisme de l'intoxication n'avait pas été clairement prouvé, ce qui explique que, dans le courant de l'été 1982, la fabrication et la vente illicite du MPPP comme substitut synthétique de l'héroïne se développèrent à grande échelle dans le Nord de la Californie, multipliant le risque de doses contaminées par le MPTP. De fait, au cours des mois suivants, plusieurs jeunes toxicomanes furent hospitalisés dans cette région pour syndrome parkinsonien sévère dans la genèse duquel le MPTP fut rapidement incriminé.

A la suite de cette dernière publication qui regroupait sept observations, la révélation du cas d'un chimiste travaillant dans l'industrie pharmaceutique sur le MPTP utilisé comme intermédiaire chimique dans la synthèse de produits analgésiques, et qui avait développé une maladie de Parkinson à l'âge de 38 ans, suggéra l'hypothèse du rôle du MPTP comme facteur environnemental de la maladie de Parkinson. Le suivi ultérieur d'un groupe de 40 personnes remplissant les critères d'une exposition certaine au produit (utilisation du produit suspect en Californie du Nord entre janvier et août 1982, sensation de brûlure au point d'injection et présence de symptômes de la série parkinsonienne de façon transitoire au cours des jours suivant l'injection), a permis de confirmer de nombreuses similitudes cliniques et pharmacologiques avec la maladie de Parkinson, la moitié du groupe ayant commencé à présenter des symptômes progressifs évocateurs après 2 ans de période asymptomatique ; chez trois d'entre eux, décédés après avoir développé un parkinsonisme sévère, l'examen neuropathologique, publié très récemment, a retrouvé des lésions très proches de celles de la maladie de Parkinson avec toutefois les particularités suivantes : absence de corps de Lewy, atteinte sélective de la substance noire épargnant le locus coeruleus et importante prolifération microgliale avec accumulation extracellulaire de neuromélanine. Durant les années suivantes, des étapes importantes ont été franchies dans la connaissance du mécanisme d'action du MPTP grâce à l'utilisation de modèles animaux (rongeurs, primates). Ainsi, il a été démontré qu'après administration systémique, le MPTP doit franchir la barrière hématoencéphalique pour être transformé sous l'action d'une enzyme intracérébrale en MPP<sup>+</sup>, qui représente la véritable neurotoxine.



Le MPP + est ensuite introduit dans les neurones dopaminergiques grâce au système de recapture sélective de la dopamine et se lie avec la neuromélanine qui le libère ensuite progressivement : capté par les mitochondries, le MPP + va exercer son action toxique en bloquant le complexe I de la chaîne respiratoire et en provoquant la production de radicaux libres (notion de « stress oxydatif » que nous allons développer ultérieurement). Un autre modèle animal, utilisant un insecticide inhibiteur du complexe I, la roténone, administré de façon systémique et dont le processus de recapture n'est pas spécifique du transporteur de dopamine, est actuellement en cours de développement chez le rongeur et le primate.

- Pesticides

A l'exemple de ce qu'a montré le MPTP, la recherche d'une toxine environnementale de la maladie de Parkinson a privilégié soit l'analogie structurale avec le MPP + sur le complexe I mitochondrial (roténone). Des enquêtes épidémiologiques se sont multipliées, donnant parfois des résultats contradictoires mais retrouvant de façon répétée une prévalence augmentée de la maladie de Parkinson dans des régions hautement industrialisées (industries chimiques) ou d'agriculture intensive (pesticides, herbicides) : la consommation d'eau de puits, supposée concentrer les toxiques contenus dans les eaux de ruissellement, a été retrouvée, corrélée à une prévalence plus élevée de maladie de Parkinson sans que les analyses de l'eau ne permettent d'identifier un toxique suspect.

**Tableau 4 : Etudes épidémiologiques comparant la prévalence de la maladie de Parkinson, chez des sujets exposés ou non à différents toxiques environnementaux.**

Lieu d'enquête	Park./témoins	Type d'exposition	Odds ratio
Suède (Ohlson et Hagstedt 1981)	91/75	Produits chimiques agricoles Mercure Solvants organiques	NS
Chine (Tanner et al., 1989)	100/200	Industrie chimique	2,39 †
		Culture de blé	0,40 *
		Culture de maïs	NS
		Culture de fruits	NS
		Culture de soja	NS
		Culture de riz Industrie papetière	NS NS
Hong Kong (Ho et al., 1989)	35/105	Agriculture 1-20 ans	NS
		Agriculture > 20 ans	5,2 *
		Herbicides/pesticides	3,6 *
Kansas (Koller et al., 1990)	150/150	Agriculture	NS
		Herbicides/pesticides	NS
Québec (Zayed et al., 1990)	42/84	Agriculture pesticides	NS NS
Illinois (Tanner et al., 1990)	78/78	Agriculture	3,0 *
		Herbicides/pesticides	NS
New Jersey (Golbe et al., 1990 b)	106/106	Agriculture Herbicides/pesticides	NS 7,0 *
British Columbia (Hertzman et al., 1990)	57/122	Culture fruitière	4,45 †
		Epannage chimique	NS 6,62 *
Calgary (Semchuk et al., 1992)	130/260	Herbicides	3,06 †

L'odds ratio permet de mesurer l'importance de l'association entre la maladie et l'exposition au facteur de risque environnemental ; il est égal au rapport (malades exposés au risque X non-malades non exposés au risque) / (non-malades exposés au risque X malades non-exposés au risque).

\* p < 0,05 ; † p < 0,01

En conclusion, bien qu'il ne soit pas exclu qu'un facteur exogène soit l'agent étiologique de la maladie de Parkinson, aucun facteur toxique satisfaisant dans l'environnement n'a été actuellement isolé. En outre, les résultats des études épidémiologiques sont discordants, et il n'a en particulier, jamais été mis en évidence d'épidémie ou de concentration géographique de cas qui refléteraient une intoxication accidentelle restreinte. De ce fait, même si un toxique exogène est en cause, une susceptibilité individuelle, d'ordre génétique, à ces toxiques serait à considérer.

### **3.3 – Les facteurs génétiques**

L'occurrence familiale dans la maladie de Parkinson est généralement estimée à 10 %. L'approche génétique s'est basée sur trois catégories d'études :

- des études épidémiologiques pour les petits agrégats familiaux,
- des études du taux de concordance pour les jumeaux monozygotes et dizygotes,
- et enfin des études de liaison génétique par coségrégation entre marqueurs chromosomiques et phénotypes parkinsoniens dans les grandes familles multigénérationnelles à mode de transmission dominant et dans des familles plus limitées à mode de transmission récessif d'une maladie de Parkinson à début précoce.

**Coségrégation** : c'est la propriété que deux points du génome du parent soient ensemble chez un des enfants.

#### **3.3.1 – Epidémiologie des agrégats familiaux**

A la suite du travail pionnier de Mjones en 1949, de nombreuses critiques avaient été soulevées concernant l'imprécision des données cliniques, en raison des frontières mal définies de la maladie de Parkinson proprement dite, avec les tremblements isolés d'une part et avec les cas présentant des troubles mentaux d'autre part : d'autres critiques avaient été formulées à propos de biais de sélection des cas-index et de l'incertitude du diagnostic des cas secondaires rarement examinés. Des études épidémiologiques contrôlées plus récentes ont cependant plutôt confirmées que les phénotypes cliniques observés dans les agrégats familiaux de maladie de Parkinson n'étaient pas significativement différents du phénotype clinique moyen de la maladie de Parkinson sporadique. De plus, grâce à la

tomographie à émission de positron (PET-scan), il est possible de diagnostiquer la maladie de Parkinson à un stade préclinique. Le taux de recapture de fluorodopa, quantifiable et visualisable par cette technique, permet d'apprécier l'intégrité des terminaisons dopaminergiques striatales. Une diminution significative de ce paramètre est indicatrice de maladie de Parkinson préclinique. En effet, il a été retrouvé une réduction de la fixation striatale de fluorodopa, chez des sujets asymptomatiques ou présentant un tremblement postural isolé, apparentés à des malades parkinsoniens. Ainsi, le risque de développer une maladie de Parkinson a été retrouvé plus élevé chez les sujets apparentés à un patient parkinsonien : les formes familiales de la maladie représentent 5 à 15 % des cas (en général, ces formes sont de début précoce).

### 3.3.2 – Etudes de jumeaux

Une étude de 161 paires de jumeaux, (71 monozygotes, 90 dizygotes) montre que le taux de concordance est plus élevé chez les monozygotes, en considérant uniquement les cas ayant débutés avant 50 ans. Ainsi, l'importance des facteurs génétiques semble prévaloir d'autant plus que la maladie de Parkinson a un début plus précoce.

### 3.3.3 – Etudes de liaison génétique

**Tableau 5 : Gènes impliqués dans les formes familiales de la maladie de Parkinson**

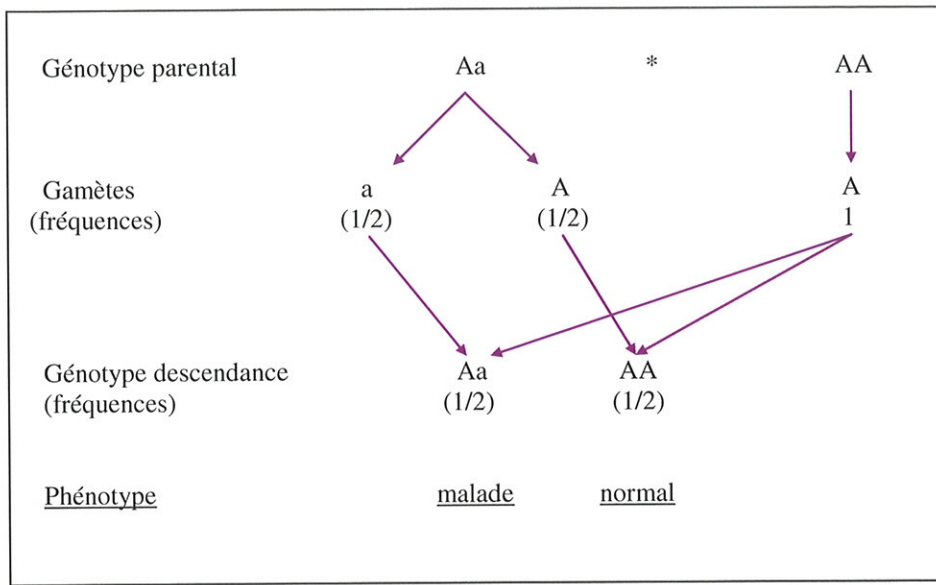
Locus	Chromosomal location	Gene	Mode of inheritance
Park 1	4q21.3	<i>α-Synuclein</i>	Autosomal dominant
Park 2	6q25.2-27	<i>Parkin</i>	Autosomal recessive
Park 3	2p13	Unknown	Autosomal dominant
Park 4	4p15	Unknown	Autosomal dominant
Park 5	4p14	<i>UCH-L1</i>	Autosomal dominant
Park 6	1p35-p36	Unknown	Autosomal recessive
Park 7	1p36	<i>DJ-1</i>	Autosomal recessive
Park 8	12p11.2-q13.1	Unknown	Autosomal dominant
Park 9	1p36	Unknown	Autosomal recessive (Kufor-Rakeb syndrome)
Park 10	1p32	Unknown	Late-onset susceptibility gene

(Source : *The Journal of Clinical Investigation* / January 2003 / Volume 111 / Number 2)

## Et s'il s'agissait d'une transmission autosomique dominante ?

**Figure 5 : Hérité autosomique dominante (AD)**

Cas le plus fréquent : Aa x AA (mariage d'un sujet HEZ atteint et d'un sujet normal).



Les deux gènes impliqués dans les atteintes autosomiques dominantes correspondent à des formes très rares. Deux mutations au niveau du gène codant pour l' $\alpha$ -synucléine (= **constituant majeur des corps de Lewy**) ont été décrites. Une des deux mutations s'est retrouvée dans un petit nombre de familles italo-américaines et grecques et l'autre dans une famille allemande. Deux membres d'une famille allemande portent une mutation du gène UCH-L1 codant pour l'ubiquitine carboxy terminal hydrolase (= **enzyme intervenant dans les système ubiquitine / protéasome qui aboutit à l'élimination des protéines anormales ou surnuméraires et à la mutation de précurseurs en protéines biologiquement actives**) ; et ceci a provoqué une réduction de 50 % environ son activité enzymatique.

Bien que les mutations de ces gènes soient très rarement impliquées dans les formes familiales de la maladie de Parkinson, comme l'ont montré de nombreuses études génétiques, leur identification pourrait permettre de comprendre certaines étapes du processus pathologique. De plus, il est intéressant de constater que l' $\alpha$ -synucléine, quand

elle est surexprimée, se révèle toxique pour les neurones et particulièrement pour les neurones dopaminergiques.

### Et s'il s'agissait d'une transmission autosomique récessive ?

#### **Figure 6 : Hérité autosomique récessive (AR)**

Cas le plus fréquent : Aa x AA (mariage de deux sujets hétérozygotes bien portants).

Génotype parental : Aa * AA		
→ Gamètes (fréquence)		
	A (1/2)	a (1/2)
Aa (1/2)	AA (1/4)	Aa (1/4)
a (1/2)	Aa (1/4)	aa (1/4)
	← Génotype descendance (fréquence)	
	↑ Phénotype normal	↑ Phénotype malade

Les formes autosomiques récessives ont été individualisées au Japon sous le terme de Parkinsonisme juvénile autosomique récessif. Dans les familles japonaises, le tableau clinique se caractérise par un début précoce, souvent avant l'âge de 20 ans.

Lorsque le gène fut localisé sur le bras long du chromosome 6 dans les familles japonaises, il fut possible de montrer par des études de liaison génétique, l'existence d'une même entité aux USA, en Europe et en Afrique du Nord. Puis en 1999, Kitada identifie le gène responsable qu'il appelle « la parkine ». Ce gène comporte 12 exons codants, et il s'avère qu'il pourrait jouer un rôle important dans le développement et/ou la survie de neurones dopaminergiques de la substance noire.

Dans le cas de la maladie de Parkinson, lorsque ce gène est touché, il présente des mutations de type ponctuelles ou des délétions situées sur différents exons.

## Et plus récemment ?

### **Découverte d'une mutation génétique liée au Parkinson**

Une seule mutation sur l'un des gènes impliqués dans l'apparition de la maladie de Parkinson serait responsable de près de 5 % des cas héréditaires de la maladie et de 1,5 à 2 % des cas isolés, affirment des chercheurs dans la revue médicale *The Lancet*. Trois études publiées aujourd'hui démontrent l'importance de cette mutation sur le gène LRRK2.

LRRK2 est l'un des cinq gènes de la maladie de Parkinson pour lesquels des mutations ont été identifiées. Ce gène a été isolé en octobre 2004 par l'équipe d'Andrew Singleton (National Institute on Aging, NIA) sur une région du chromosome 12 appelée PARK8. LRRK2 code pour une protéine baptisée « dardarin », du mot basque *dardara* qui signifie tremblement.

L'équipe de William Nichols (Cincinnati Children's Hospital) a étudié un groupe de 767 patients parkinsoniens issus de 358 familles. Chez ces personnes ayant un terrain familial à risque, la mutation sur le gène LRRK2 était présente dans 5 % des cas. Une deuxième étude menée par Nicholas Wood, à Londres, montre que la mutation est présente chez huit patients sur 482 n'ayant pas d'hérédité. Une troisième étude menée par Vincenzo Bonifati en Hollande confirme les résultats de la première : la mutation a été retrouvée chez quatre familles sur 61 familles à risque pour la maladie de Parkinson.

Détecter cette mutation pourrait permettre d'identifier plus facilement les personnes ayant un risque élevé de développer la maladie de Parkinson – même si, en l'absence de véritable traitement, l'utilité d'un tel dépistage n'est pas évidente. Ces découvertes génétiques aident par ailleurs les chercheurs à mieux comprendre cette maladie neurodégénérative. Pendant longtemps l'environnement a été considéré comme le principal facteur de la maladie, excepté pour la forme précoce qui apparaît avant 40 ans.

### **3.4 – Conclusion : interaction génétique / environnement ?**

A l'instar de beaucoup de maladies chroniques dont la prévalence augmente avec l'âge, la maladie de Parkinson a une étiologie multifactorielle, dans laquelle les facteurs

généétiques et environnementaux contribuent, dans des proportions variables selon les individus.

Lorsque l'âge de début est précoce, les facteurs génétiques sont considérés comme prévalents.

Cependant, dans l'immense majorité des cas, l'âge de début de la maladie est plutôt tardif (après 60 ans). De plus, la plupart des études cas-témoins concernant l'exposition à des toxiques environnementaux ou la possible intervention de facteurs endogènes ou exogènes, suggèrent fortement une interaction « génétique-environnement ». L'hypothèse de base d'une telle interaction repose sur le polymorphisme de certains gènes codant pour des enzymes. En effet, l'activité métabolique détoxifiante est + ou – rapide ou complète selon les personnes. Et cette activité + ou – lente ou incomplète exposerait à un risque accru de la maladie de Parkinson. Les premiers travaux qui ont permis d'établir cette hypothèse ont porté sur l'hydroxylation de la débrisoquine par le cytochrome P450.

Enfin, d'autres cas-témoins ont suggéré une corrélation inverse entre la consommation de tabac et le risque de la maladie de Parkinson.

Une étude effectuée par le docteur Michel Underner du centre tabacologique du CHU de Poitiers a permis de mettre en valeur les effets bénéfiques possibles du tabac !

Selon cette étude :

- la fréquence de la maladie serait diminuée de 50 % chez les fumeurs.
- il s'agirait d'une relation effet-dose.
- le taux de dopamine serait plus élevé dans le cerveau des fumeurs.
- des essais thérapeutiques sont en cours avec des timbres à la nicotine.
- des effets bénéfiques de la nicotine ont été aussi observés chez des patients améliorés par les traitements habituels.
- et une administration chronique de nicotine permettrait une amélioration des fonctions motrices.

Peut-être un jour le pharmacien, dans son rôle de conseil à l'officine, proposera aux personnes atteintes de la maladie de Parkinson, des patchs ou même des gommes contre le tabac ??



# IV

## PHYSIOPATHOLOGIE

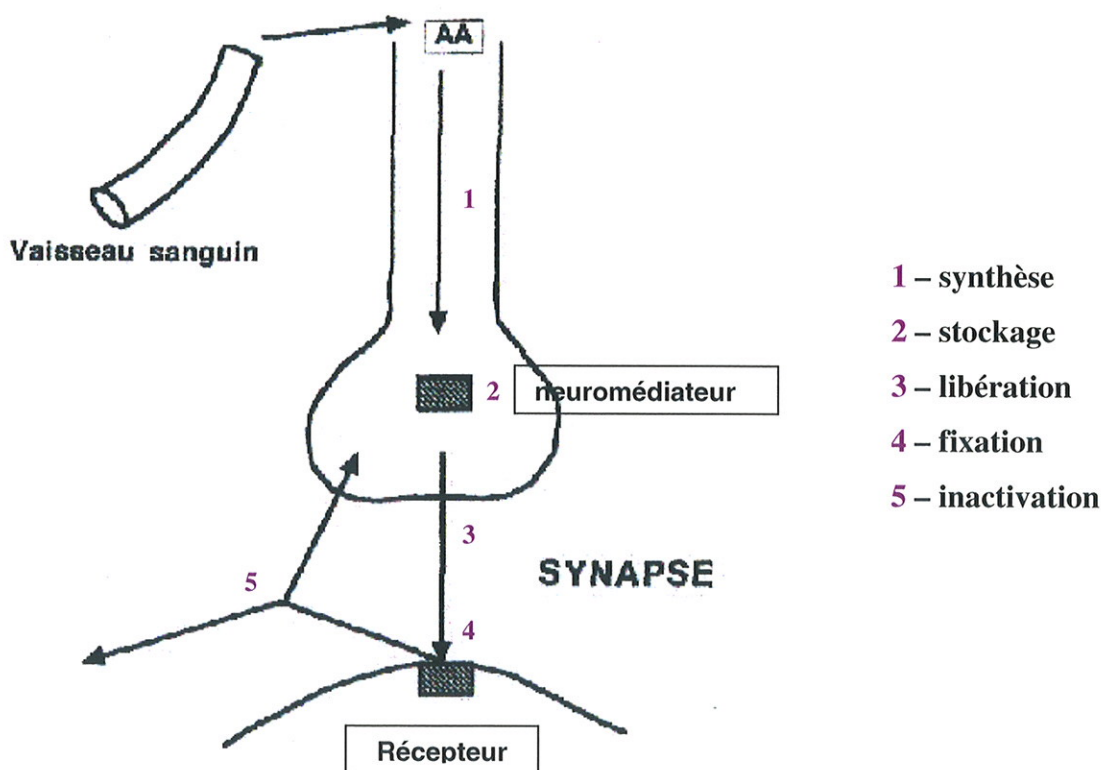
## 4 – PHYSIOPATHOLOGIE [3], [4], [9], [10], [11], [12], [13]

### 4.1 – Présentation

#### 4.1.1 – Quelques rappels pour mieux comprendre

Le cerveau est constitué de plusieurs dizaines de milliards de cellules, les neurones. Ils communiquent les uns avec les autres et s'organisent en réseaux qui peuvent recevoir des informations de plusieurs milliers d'autres neurones et à leur tour, leur envoyer des informations.

La communication entre deux neurones se fait par des phénomènes biochimiques, qui se produisent au sein d'une structure, la synapse. Le premier neurone libère, dans la fente synaptique, une substance chimique, le neurotransmetteur, qui est reconnu sur le 2<sup>ème</sup> neurone par des récepteurs spécifiques dont l'excitation permet au neurone efférent de recevoir le message.

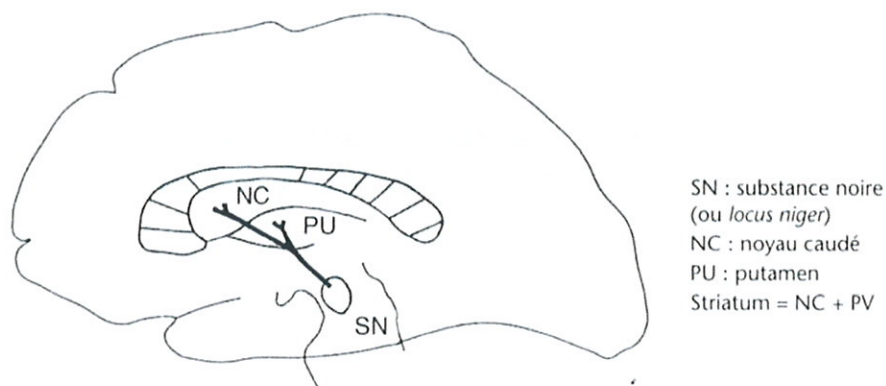


**Figure 7 : Résumé du métabolisme d'un neurotransmetteur**

(Source : cours de Pharmacologie – Pr. N. Oudart –  
4<sup>ème</sup> année de Pharmacie – Faculté de Pharmacie de Limoges.)

#### 4.1.2 – La substance noire : de petite taille mais de grande importance

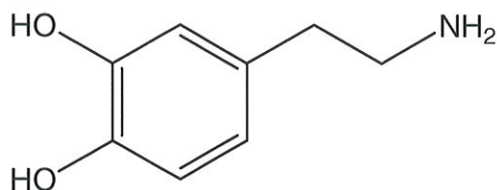
La substance noire est située dans la partie supérieure du tronc cérébral, c'est-à-dire juste en-dessous du cerveau. Les corps cellulaires de la substance noire envoient des prolongements en direction d'un gros noyau cérébral, appelé striatum. Et le neuromédiateur utilisé est la dopamine.



**Figure 8** : Innervation du striatum par la voie dopaminergique nigro-striatale.

#### 4.1.3 – La dopamine : pierre de touche de la maladie de Parkinson

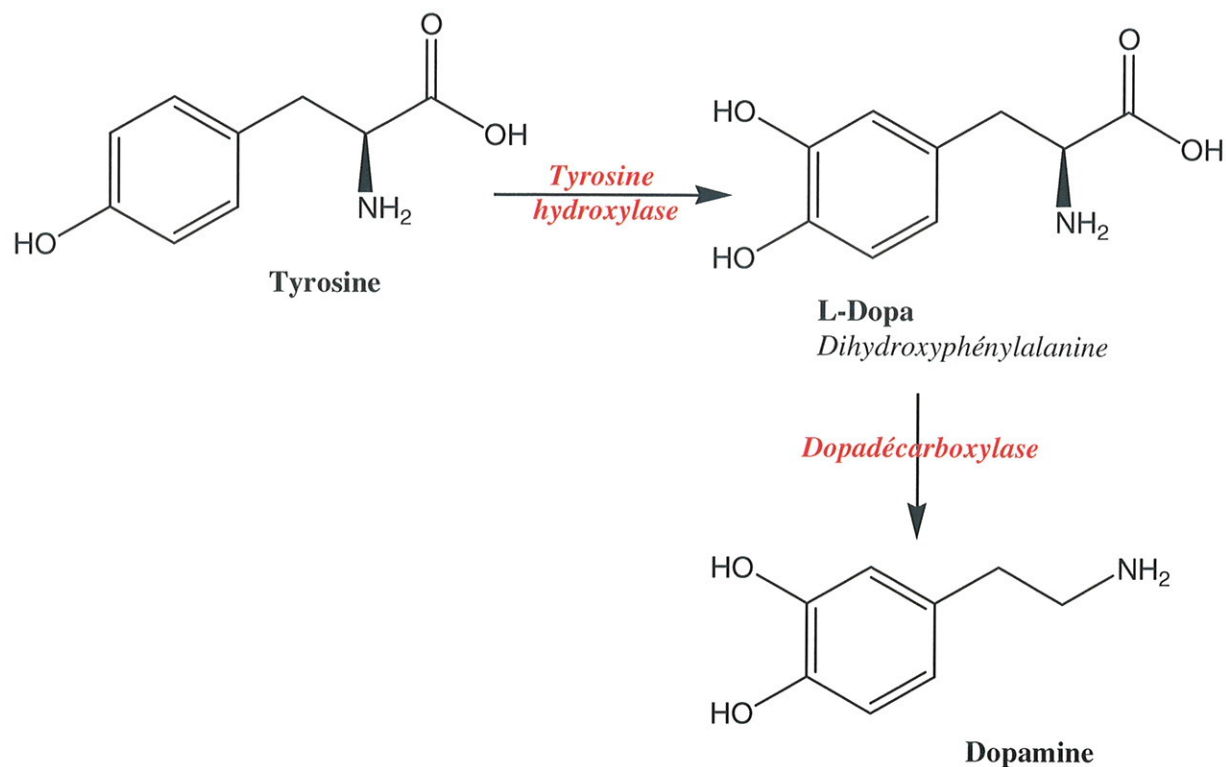
La dopamine est une amine, c'est-à-dire un acide aminé qui a perdu sa fonction acide.



*La dopamine*

#### Sa biosynthèse

Elle se fait à partir de la tyrosine qui pénètre dans le neurone présynaptique.



**Figure 9 : Synthèse de la dopamine.**

#### Son stockage

Dans les vésicules granuleuses du neurone dopaminergique.

#### Sa libération

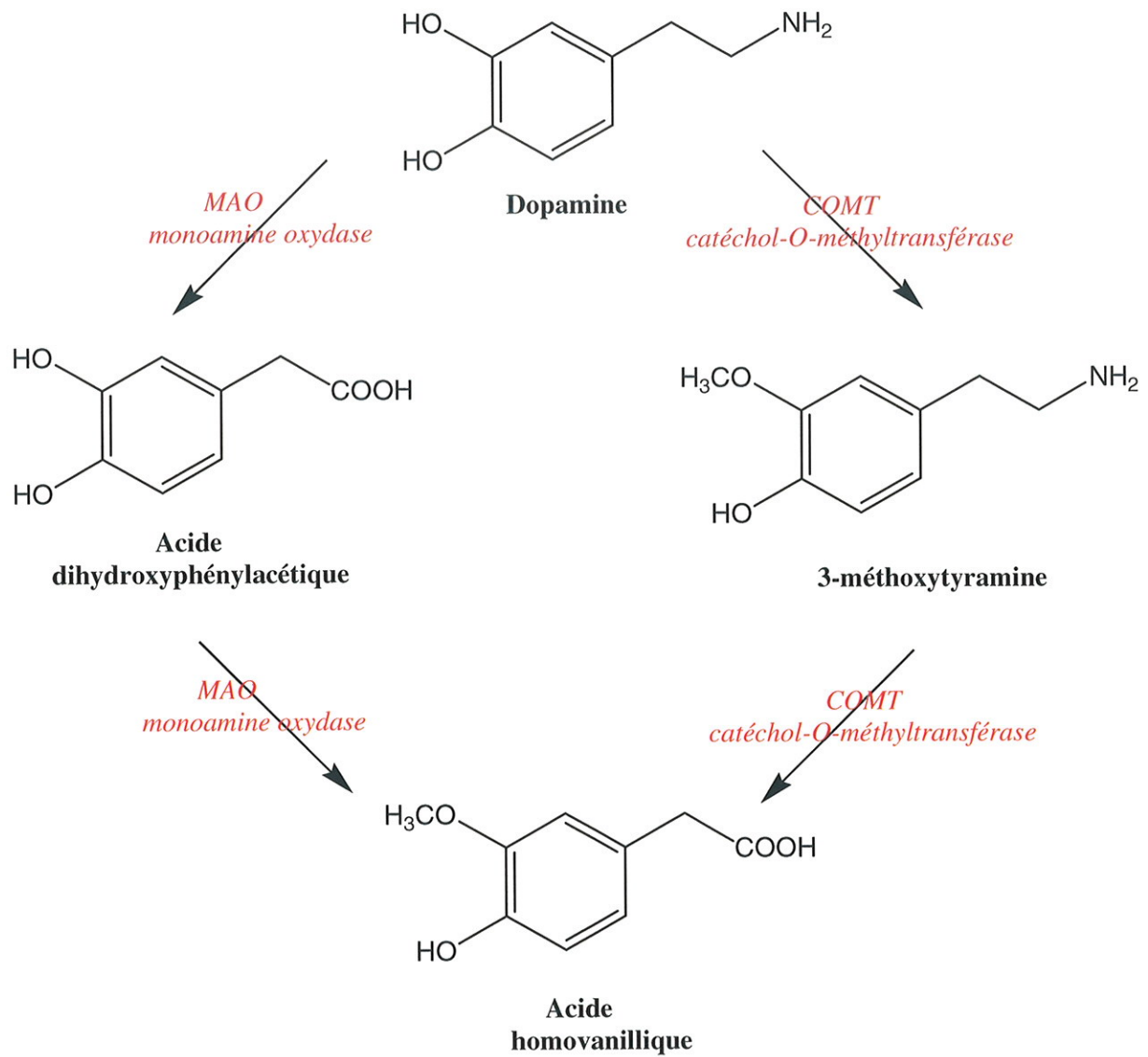
Dans la fente synaptique, après stimulation nerveuse.

#### Sa fixation

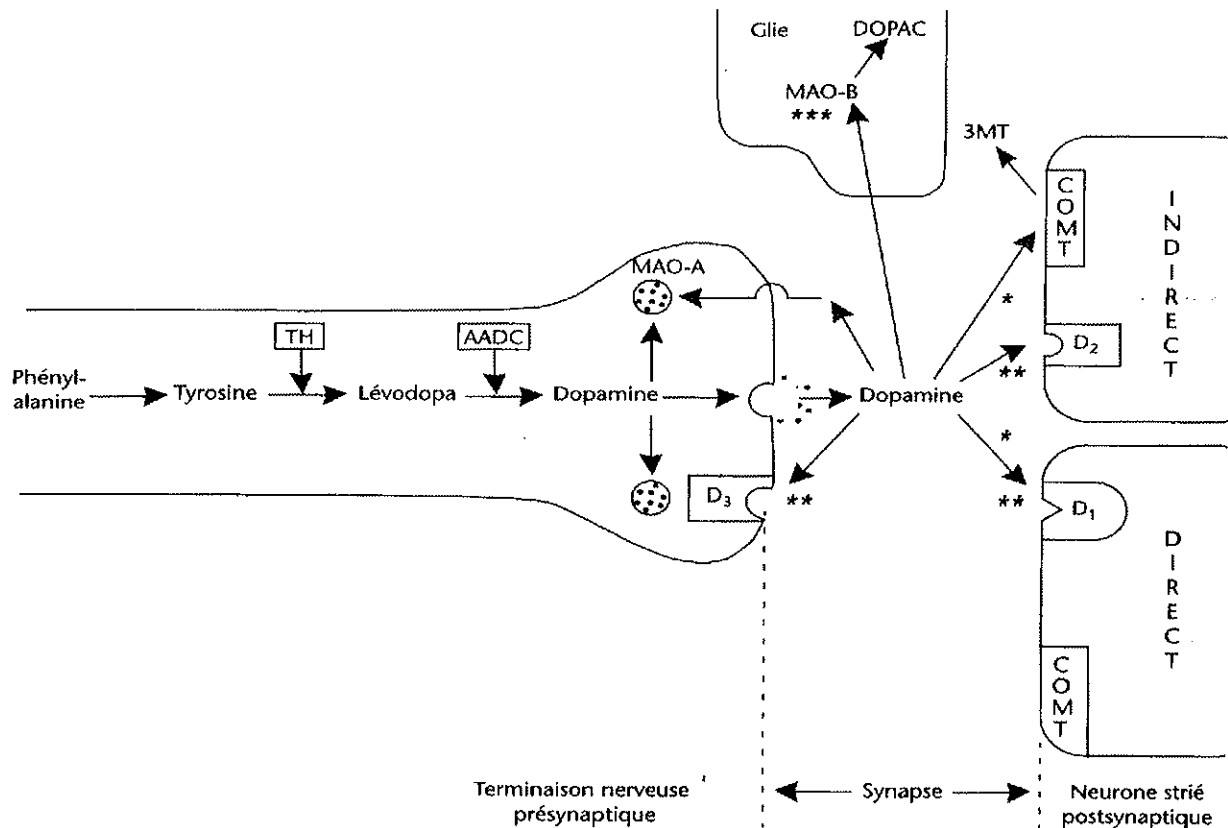
- Sur des récepteurs excitateurs D1 pour la voie directe ;
- Et sur des récepteurs D2 pour la voie indirecte.

#### Son activation

- 80 % de la dopamine située dans la fente synaptique est recaptée par des neurones présynaptiques, soit pour être redégradée par des enzymes, soit stockée à nouveau dans les granules ;
- ≈ 10 % de la dopamine libérée est métabolisée :



**Figure 10** : Métabolisme de la dopamine.



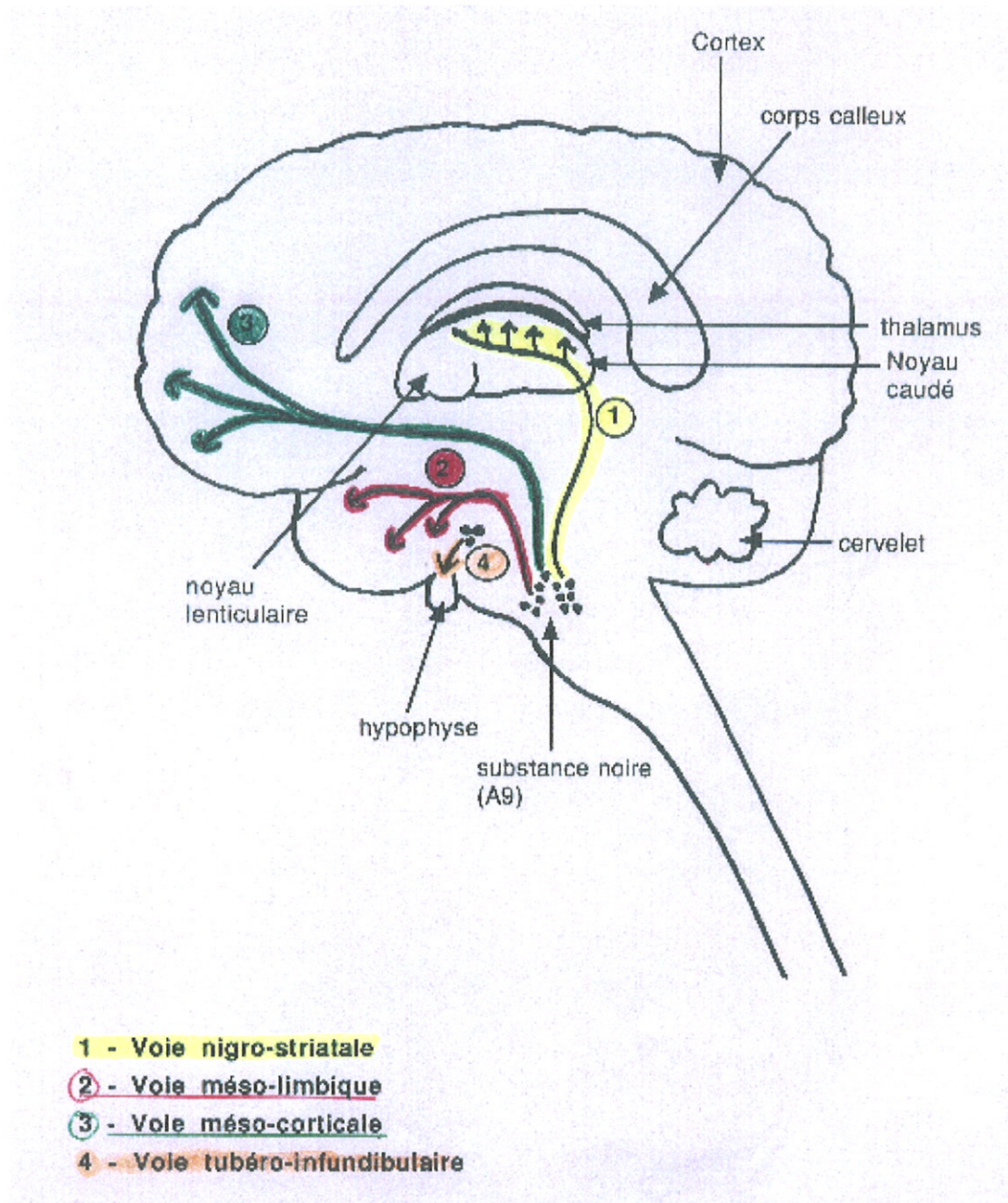
**Figure 11 : La synapse dopaminergique nigro-striée.**

(d'après OERTEL et al., 1996).

AADC : aromatic L-amino-acide-décarboxylase ou dopa-décarboxylase ; MAO-A : monoamine oxydase A ; MAO-B : monoamine oxydase B ; COMPT : catéchol-O-méthyltransférase ; DOPAC : dihydroxyphenylacetic acid ; TH : tyrosine hydroxylase ; 3MT : 3 méthoxytyramine ; O : vésicule de stockage de la dopamine ;      recapture de la dopamine ; \* : action de la L-dopa ; \*\* : action des agonistes dopaminergiques ; \*\*\* : action des inhibiteurs de la MAO B.

### Sa distribution

- voie nigro-striatale
- voie méso-limbique
- voie méso-corticale
- voie tubéro-infundibulaire



**Figure 12 : Les voies dopaminergiques dans le SNC.**

(Source : Cours de Pharmacologie – Pr. N. Oudart – 4<sup>ème</sup> année de Pharmacie –  
 Faculté de Pharmacie de Limoges.)

## 4.2 – Ce qui est changé dans le cerveau d'un parkinsonien

La caractéristique neuropathologique de la maladie de Parkinson est la dégénérescence sélective des neurones dopaminergiques mésencéphaliques, accompagnée de la présence d'inclusions cytoplasmiques particulières, les corps de Lewy. Cependant, on observe également une perte neuronale et des corps de Lewy dans de nombreuses autres structures.

### Groupes cellulaires dopaminergiques du mésencéphale

- groupe A9 (substance noire *pars compacta*)
- groupe A10 (aire tegmentale ventrale, *nucleus parabrachialis*, *nucleus parabrachialis pigmentosus*)
- groupe A8 (région péri- et rétro-rubrale)

### Autres Structures

- Noyaux du tronc cérébral
  - locus coeruleus, *nucleus subcoeruleus* (adrénergiques)
  - groupes C1 et C3 bulbaires (adrénergiques)
  - noyaux du raphé (sérotoninergiques)
  - noyau basal de Meynert (cholinergique)
  - noyau pédonculopontin (cholinergique)
  - formation réticulée mésencéphalique et pontine
  - noyau de Westphal-Edinger
- Thalamus
  - noyaux moteurs (ventral antérieur, ventral latéral)
  - noyaux limbiques (antérieurs, dorsomédian)
  - noyaux intralaminaires (complexe centre médian/noyau parafasciculaire)
- Cortex cérébral
- Autres
  - hypothalamus
  - colonnes intermédiolatérales de la moelle épinière
  - ganglions sympathiques et parasymphatiques
  - plexus du tube digestif

## Les structures cérébrales lésées au cours de la maladie de Parkinson.

### 4.2.1 – Les corps de Lewy

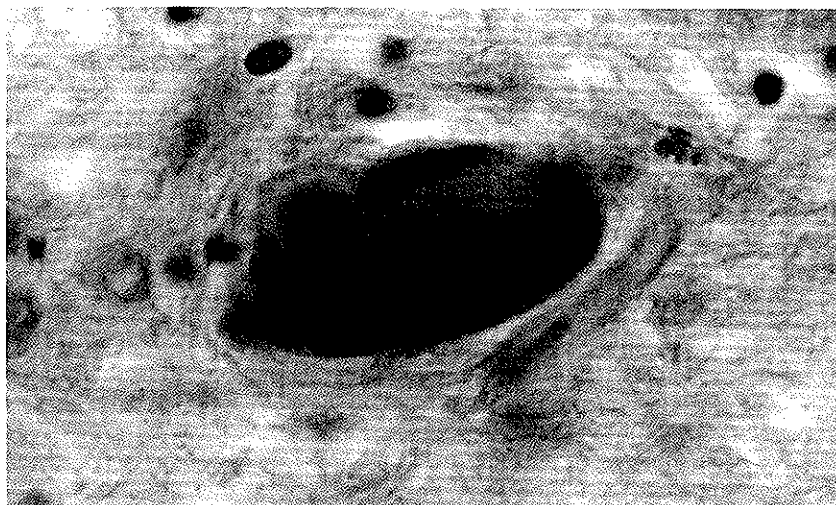
Les corps de Lewy sont des inclusions sphériques de petite taille (5-25 µm de diamètre) situées dans le corps cellulaire, et parfois l'axone, des neurones où ils sont colorés par des techniques classiques (éosine, Nissl) et par les imprégnations métalliques. Leur aspect en microscopie optique et leur ultrastructure sont différents selon leur localisation.



En dehors du cortex cérébral, les corps de Lewy présentent un cœur dense, très éosinophile, cerné par un halo périphérique qui reste clair quelque soit la méthode de coloration utilisée. Leur zone centrale est souvent colorée de façon hétérogène, avec des stries concentriques périphériques qui leur donnent un aspect en cocarde caractéristique. Les examens en microscopie électronique ont montré qu'ils sont formés de filaments intermédiaires, de 7 à 20 nm de diamètre, mélangés à du matériel granulaire et vésiculaire. Dans la zone centrale, les filaments sont très nombreux et disposés sans ordre. A la périphérie, ils sont beaucoup moins denses et disposés de façon radiaire.

Dans le cortex cérébral, les corps de Lewy ont des contours moins réguliers, ils sont moins éosinophiles, et ils n'ont pas de halo bien défini. En microscopie électronique, les filaments forment un feutrage dense et ils sont mêlés à du matériel granulaire et membranaire.

Les corps de Lewy sont essentiellement composés de protéines. Les principales sont les protéines des neurofilaments (dans leur forme phosphorylée), l'ubiquitine et les enzymes de la protéolyse dépendante de l'ubiquitine, ainsi que l' $\alpha$ -synucléine.



**Figure 13 :** Corps de Lewy caractéristique au sein du cytoplasme d'un neurone dopaminergique avec son centre dense cerclé d'un halo plus pâle, entouré de grains de mélanine.

*(Hématéine-éosine, grossissement : x 100, photographie : Dr M.M. Ruchoux, CHU de Lille.)*

#### 4.2.2 – La dégénérescence des neurones dopaminergiques

La perte neuronale est variable d'un groupe cellulaire à l'autre. Elle est massive au niveau de la substance noire pars compacta (SNpc), moins importante au niveau de l'aire segmentale ventrale et plus modeste encore au niveau de la substance noire pars lateralis et de l'aire A8 (région péri et rétro-rubrique).

En revanche, les neurones dopaminergiques de la substance grise périaqueducale, de l'hypothalamus et ceux qui se projettent sur la moelle épinière semblent épargnés par le processus neurodégénératif, tandis qu'on peut observer une destruction partielle de ceux de la rétine, notamment dans la région fovéale. Cette disparité des lésions dopaminergiques suggère l'existence de facteurs de vulnérabilité supplémentaires pour les neurones atteints. Nous verrons qu'en effet ce sont les neurones dopaminergiques les plus exposés au stress oxydatif et à l'exotoxicité, qui dégèrent au cours de la maladie de Parkinson.

**Tableau 6 : L'étude de Damier et coll. (1999) a montré que l'atteinte des neurones dopaminergiques de la SNpc est, elle aussi, hétérogène.**

	Perte neuronale	
	Matrice	Nigrosomes
Total	80 %	95 %
1/3 rostral	53 %	69 %
1/3 moyen	84 %	94 %
1/3 caudal	90 %	98 %

Il semble qu'au moins 50 % des neurones nigro-striataux doivent être détruits pour qu'apparaissent les premiers symptômes de la maladie, ce qui correspond à une perte en dopamine striatale nettement plus importante de l'ordre de 80-90 % (Scherman et coll., 1989). Cette différence a fait suggérer que le processus dégénératif commence en fait au niveau des terminaisons striatales pour ensuite se propager de façon rétrograde aux corps cellulaires nigriques (processus de dying back) (Horny Kiewicz, 1998). Il existe quelques arguments pour cette hypothèse, mais ils restent assez ténus.

D'une part, chez le singe MPTP (c'est-à-dire le singe qui a subi une intoxication par le N-méthyl-4-phényl-1, 2, 3, 6-tétrahydropyridine), on a observé un excès de la perte en dopamine striatale par rapport à la perte en neurones dopaminergiques nigriques (Piff et coll. 1991) et, selon les observations de Herkenham et coll. (1991), la dégénérescence des terminaisons dopaminergiques du striatum précède celle des corps cellulaires nigriques. D'autre part, une observation anatomo-clinique fait état des modifications morphologiques dans le noyau caudé compatibles avec un processus de dying back (Lach et coll., 1992).

Par ailleurs, la dénervation dopaminergique du striatum n'est pas uniforme : elle est plus importante dans le striatum ventral. Cette hétérogénéité est caractéristique de la maladie de Parkinson proprement dite. En effet, cette distribution particulière n'est pas observée au cours des autres pathologies dégénératives responsables de syndromes parkinsoniens, où la perte en dopamine striatale est au contraire relativement uniforme.

La perte en neurones dopaminergiques observée en post-mortem est également très variable d'un malade à l'autre. Ceci tient bien sûr à des différences dans la durée d'évolution de la maladie avant le décès. Mais cette explication n'est pas suffisante, puisque :

⇒ des patients avec une même durée d'évolution clinique ont des différences marquées quant au nombre de neurones dopaminergiques survivants,

⇒ des patients avec une perte neuronale identique dans la SNpc ont, au contraire, des pertes neuronales différentes dans les autres groupes cellulaires.

Il semble donc qu'il y ait des variations interindividuelles subtiles dans la distribution de la perte neuronale mésencéphalique. Il y aurait donc un corrélat symptomatique :

- la perte en neurones dopaminergiques est plus importante dans l'aire A8 pour les formes tremblantes (Hirsch et coll. 1992).
- Elle est plus importante dans la SNpc en cas de forme akinéto-rigide (Jellinger, 1998).

### 4.2.3 – Les mécanismes compensatoires

Des mécanismes biochimiques se développent pour faire face à cette perte dopaminergique. Ils apparaîtraient dès la phase préclinique de la maladie.

Tout d'abord, au niveau présynaptique, les neurones nigro-striataux survivants développent une hyperactivité comme en témoigne l'augmentation du ratio entre le taux striatal d'acide homovanillique (métabolite de la dopamine) et celui de dopamine.

Et, au niveau post-synaptique, nous pouvons nous attendre à une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques de type D1 et D2 du striatum. A cet égard, les résultats post-mortem obtenus chez des patients non-traités ont été contradictoires avec tantôt une densité normale (Cortes et coll., 1989), tantôt une densité diminuée (Rinne et coll., 1991) et tantôt une densité augmentée (Guttman et Seeman, 1986).

En revanche, les études en PET-Scan de la fixation dans le striatum de ligands spécifiques ont donné des résultats plus cohérents : chez les patients non traités, au stade précoce de la maladie, il existe une hypersensibilité des récepteurs D2 du putamen.

### 4.2.4 – Des lésions non dopaminergiques

D'autres observations montrent que des mécanismes adaptatifs se développent au niveau des neurones non dopaminergiques :

- dans la substance noire des parkinsoniens, il y a une augmentation du nombre et de la taille des terminaisons cholinergiques (excitatrices) qui contactent les dendrites des neurones dopaminergiques,
- inversement, le nombre des terminaisons non cholinergiques, essentiellement GABAergiques (inhibitrices) qui contactent les neurones dopaminergiques est réduit (Anglade et coll., 1995),
- dans le striatum de malades parkinsoniens, une hyperactivité glutamatergique est mise en évidence.

Elle résulterait probablement de la perte des effets inhibiteurs de la dopamine sur la libération de glutamate.

Remarque : Un hypofonctionnement des voies sérotoninergiques centrales a été mis en évidence chez le parkinsonien (Mayeux et col., 1986). Et cette « hypothèse sérotoninergique » est bien en accord avec les théories actuelles quant aux mécanismes des troubles affectifs et anxieux, et à l'état dépressif des malades.

#### **4.3 – Les mécanismes impliqués dans la mort des neurones dopaminergiques**

De nombreux mécanismes ont été évoqués dans les phénomènes concourant à la mort des neurones dopaminergiques :

- \* des phénomènes auto-immuns ont été suspectés sur la présence d'anticorps dirigés contre les neurones de la substance noire dans le liquide céphalorachidien de patients atteints de la maladie de Parkinson.

- \* La possibilité d'un défaut métabolique de la sulfo-conjugaison a été proposée. La diminution de l'activité d'une enzyme (la thiol-méthyl-transférase) a été observée dans le sérum de sujets atteints. De même, la possibilité d'un déficit de l'hydroxylation de la débrisoquine par le cytochrome P450 a été suggérée par certains auteurs. Ce type de mécanisme pourrait expliquer une moindre efficacité des systèmes de détoxification des toxiques exogènes, capables de détruire les neurones dopaminergiques.

- \* La présence des corps de Lewy pourrait soit être directement liée au processus induisant la mort neuronale, soit correspondre à l'expression de phénomènes de défense.

- \* La place des facteurs de croissance reste encore théorique dans la maladie de Parkinson. Les facteurs de croissance sont des molécules qui jouent un rôle dans la survie et la différenciation des neurones. Le défaut de leur synthèse ou l'absence de récepteurs à ces molécules pourraient expliquer pourquoi certains neurones

meurent de façon spécifique. Les facteurs de croissance sont donc mis en cause dans certaines maladies neuro-dégénératives.

\* Un influx de calcium pourrait être impliqué dans les événements finaux conduisant à la mort neuronale dans la maladie de Parkinson. La concentration en calcium est augmentée dans les cellules. Ainsi, les protéases sont activées et les mitochondries présentent un dysfonctionnement : ceci pourrait conduire à la mort neuronale.

Cependant, deux hypothèses ont été privilégiées.

#### 4.3.1 – Le stress oxydatif

Tout d'abord, pour comprendre le principe de fonctionnement, nous allons nous poser quelques questions.

##### *Que sont les radicaux libres ?*

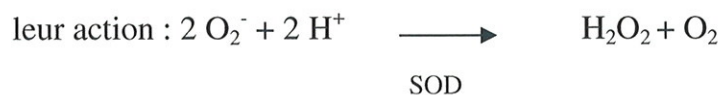
Ce sont des espèces chimiques qui possèdent un ou plusieurs électrons non appariés. Ils sont, par conséquent, hautement réactifs et potentiellement dangereux pour les tissus biologiques. Trois principaux types de radicaux libres sont distingués :

- le radical superoxyde ( $O_2^-$ ) dont la principale source de production est la chaîne respiratoire mitochondriale,
- le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) qui n'est pas un radical libre en lui-même, mais un précurseur immédiat,
- le radical hydroxyle ( $OH^\cdot$ ). Il est principalement produit à partir de  $H_2O_2$ .

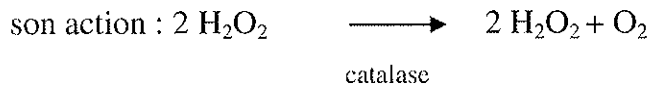
##### *Quels sont nos systèmes de protection contre les radicaux libres ?*

Les radicaux libres oxygénés produits par le métabolisme cellulaire étant d'une haute toxicité, de puissants systèmes protecteurs leur sont associés. Dans le tissu cérébral, ces systèmes reposent essentiellement sur des enzymes :

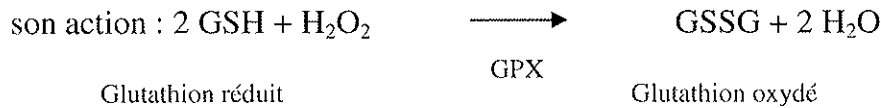
- les superoxydes dismutases (SOD)



- la catalase



- la Glutathion peroxydase (GPX)



### *Qu'est ce que le stress oxydatif ?*

Un excès de production de radicaux libres ou une diminution des mécanismes protecteurs contre ces toxiques peuvent augmenter leur concentration tissulaire et ainsi avoir un effet délétère. C'est le stress oxydatif. C'est dans une telle situation que des dommages cellulaires surviennent et peuvent conduire à la destruction des neurones.

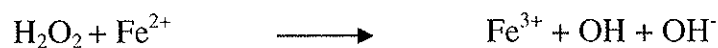
### *Quels sont les principaux arguments qui expliquent que le stress oxydatif soit particulièrement suspecté dans la pathogénie de la maladie de Parkinson ?*

① Les neurones dopaminergiques sont exposés à de grandes quantités de radicaux libres oxygénés. Quatre sources importantes de ces radicaux libres peuvent être identifiées dans les neurones dopaminergiques :

⇒ la dégradation de la dopamine génère d'importantes quantités de radicaux libres,

⇒ les neurones dopaminergiques contiennent des mitochondries qui, par la chaîne respiratoire, sont source de radicaux libres.

⇒ la substance noire pars compacta est une région riche en Fe. Or, ce dernier favorise la formation de radicaux libres :



(Réaction de Fenton)

⇒ un grand nombre de neurones dopaminergiques contient de la neuromélanine. Sa production génère des radicaux libres.

② Le rôle du stress oxydatif a été montré dans d'autres affections neurodégénératives (la sclérose latérale amyotrophique) et dans certains syndromes parkinsoniens non idiopathiques.

Les radicaux libres touchent, dans ce cas, les motoneurones. Ainsi, un mécanisme similaire, mais concernant les neurones dopaminergiques, pourrait être en cause dans la maladie de Parkinson.

③ La sous-population de neurones dopaminergiques la plus exposée au stress oxydatif est la plus affectée dans la maladie de Parkinson.

④ De plus, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, il existe des indices de stress oxydatif dans la substance noire :

⇒ augmentation de la lipoperoxydation, qui est un indicateur d'une exposition aux radicaux libres,

⇒ diminution de la quantité de glutathion réduit (GSH). Or, le stress oxydatif consomme le GSH.

Par ailleurs, deux éléments potentiellement générateurs de radicaux libres ont été mis en évidence chez les patients :

- un dysfonctionnement mitochondrial. La chaîne respiratoire située dans la membrane interne de la mitochondrie est mise en cause,

- et une augmentation de fer dans la substance noire, qui, comme nous l'avons signalé précédemment, est responsable de la formation de radicaux libres par la réaction de Fenton.

En conclusion, de multiples arguments plaident en faveur du rôle du stress oxydatif dans les mécanismes responsables de la destruction des neurones dopaminergiques dans la maladie de Parkinson. Il est néanmoins difficile de savoir si l'augmentation du stress oxydatif est causale ou n'est qu'une conséquence non spécifique de la mort neuronale.



#### 4.3.2 – Mort par apoptose des neurones dopaminergiques

L'apoptose est une mort cellulaire programmée. La cellule déclenche une série d'événements biochimiques qui vont conduire à sa destruction : c'est une sorte de « suicide cellulaire ».

Dans la maladie de Parkinson, les neurones dopaminergiques restants peuvent être classés en trois catégories.

Une première population correspond aux neurones qui vieillissent normalement et restent épargnés par le processus pathologique. Ce sont des neurones que l'on peut qualifier de « sénescents ».

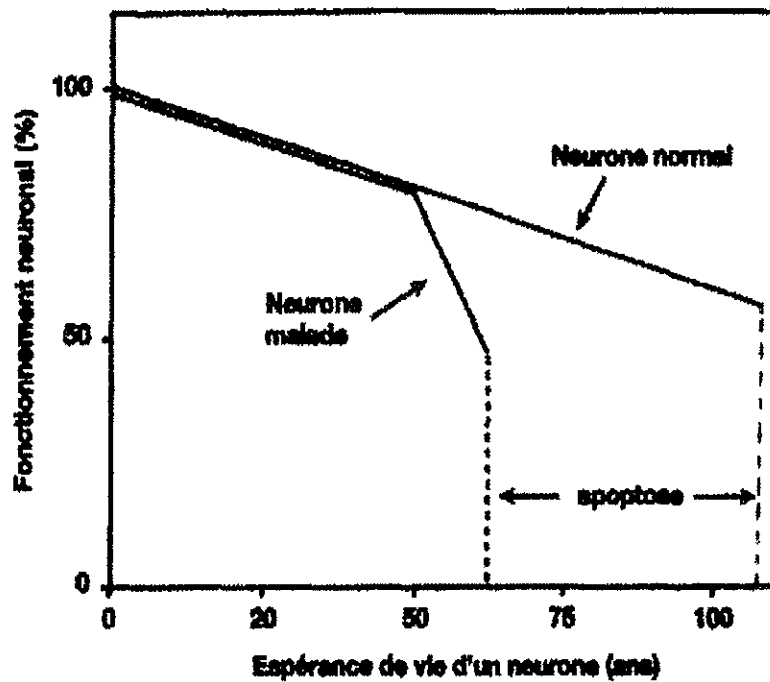
Cependant, la plus grande partie des neurones de la substance noire sont atteints par le processus dégénératif. Ce sont les neurones malades.

Parmi ceux-ci, un petit nombre est entré dans un état d'agonie, avec des caractéristiques biochimiques et morphologiques analogues à celle décrites dans l'apoptose.

Or l'espérance de vie d'un neurone sénescents, malade ou en état d'apoptose n'est pas la même : pour le neurone dopaminergique normal, plusieurs décennies, pour le neurone malade, quelques années ; et pour le neurone apoptotique, quelques jours à quelques semaines. Il y aurait donc, dans la maladie de Parkinson, des neurones sénescents qui vivent longtemps, des neurones pathologiques dont la vie est abrégée et des neurones qui s'autodétruisent en un temps court.

***Est-il possible de lier ces observations pour expliquer la mort neuronale dans la maladie de Parkinson ?***

L'hypothèse est la suivante : pour des raisons qui restent encore à éclaircir, un certain nombre de neurones dopaminergiques sénescents entrent dans un état de maladie dont l'évolution est telle que, au delà d'un certain seuil de souffrance cellulaire, la mort programmée se produirait à la manière d'un suicide actif.



**Figure 14** : Les différents stades de « souffrance » cellulaire.

Les différentes hypothèses proposées ouvrent de nombreuses perspectives thérapeutiques. Sans avoir la connaissance de l'étiologie, il est en effet envisageable d'agir efficacement à chacun des niveaux conduisant à la mort neuronale :

- lutte contre les radicaux libres, par des agents antioxydants par exemple,
- contrôle des phénomènes déclenchant l'apoptose, comme la libération de cytokine par les cellules microgliales,
- et blocage du processus apoptotique, en utilisant des facteurs inhibiteurs de l'apoptose.

**V**

**ASPECT CLINIQUE**

## 5 – ASPECT CLINIQUE [1], [14], [15]

L'histoire naturelle de la phase symptomatique de la maladie de Parkinson est initialement déclinée au travers des 5 stades évolutifs de Hoehn et Yahr.

**Tableau 7 : Stades évolutifs de la phase symptomatique de la maladie de Parkinson : Description et durée moyenne.**

Stade	Description du handicap	Durée moyenne (années)	
		A	B
I	Atteinte unilatérale avec gêne fonctionnelle minime ou nulle	3	2,9
II	Atteinte bilatérale ou axiale, sans altération de l'équilibre	3	2,6
III	Apparition d'une altération de l'équilibre aux changements de direction ou à l'épreuve de la poussée (pieds joints, yeux fermés) : il existe une gêne fonctionnelle certaine mais la poursuite de travail reste possible selon le type d'emploi ; l'autonomie reste préservée	1	2
IV	Développement complet de la maladie avec incapacité sévère : la station debout et la marche sans aide sont encore possibles mais avec de grandes difficultés	2	2,2
V	Sans assistance, le patient reste confiné au fauteuil roulant ou au lit	-	-

A : d'après Hoehn et Yahr ; B : d'après Martilla et Rinne

(Source : [www.emc-consulte.com/article/2449/3imp](http://www.emc-consulte.com/article/2449/3imp))

Actuellement, la pratique neurologique conduit à distinguer trois étapes évolutives principales au cours desquelles les manifestations cliniques seront différentes. Ces étapes d'une évolution qui reste progressive et dont les frontières gardent une définition nécessairement floue, correspondent d'abord à **la période de début**, dite « **de novo** » (qui va se prolonger insensiblement en période dite « **de lune de miel** »), puis à la période de **maladie installée** (qui va se caractériser par le développement progressif de signes axiaux d'une part et d'autre part de symptômes liés au traitement, que nous aborderons ultérieurement), et enfin à **la période de maladie avancée**, dite de « **déclin** » (qui correspond à une perte d'autonomie et à l'émergence de complications invalidantes).

## 5.1 – Symptômes de la maladie au début

Les premiers signes apparaissent souvent de façon insidieuse, se manifestant de façon intermittente, ce qui rend difficile de dater avec précision le début réel de la phase symptomatique : le tremblement reste le motif de consultation initiale le plus fréquent, les manifestations douloureuses (crampes musculaires, dystonie = contractions douloureuses, soutenues et involontaires qui s'accompagnent de mouvements répétitifs et de torsion, localisés sur un membre ou un segment de membre) ou les manifestations anxiodépressives n'étant pas exceptionnelles. L'objectif de l'examen neurologique, au cours de cette étape, va être de faire un inventaire précis des signes moteurs et non moteurs observables au début de la maladie de Parkinson. Au cours de cette période, qui recouvre approximativement les stades I et II de Hoehn et Yahr, le diagnostic initialement évoqué se trouve progressivement confirmé dès lors que la bonne qualité de la réponse des symptômes au traitement médical laisse se profiler une évolution relativement maîtrisée, correspondant à la « lune de miel » thérapeutique.

### 5.1.1 – Les signes moteurs

#### LES TREMBLEMENTS

Il s'agit d'un tremblement de « demi-repos » n'apparaissant, lorsqu'il est discret et intermittent, que dans certaines postures de relâchement musculaire partiel (main posée sur la cuisse, doigts en légère flexion), voire après sensibilisation (calcul mental) ou encore pendant la marche. La contraction musculaire volontaire le fait en général disparaître, même si dans certains cas, il peut exister une composante « posturale » associée à la composante de « demi-repos », de même, le tremblement disparaît dans le relâchement musculaire complet (signe dit « du fauteuil colonial ») et dans le sommeil. A l'inverse, le tremblement est aggravé par le stress. Sa répartition topographique initiale la plus typique est unilatérale (ou du moins asymétrique avec nette prédominance d'un côté) siégeant aux extrémités (mains le plus souvent, mais aussi pied et région péri-buccale : lèvres, menton, langue) : lorsque le tremblement est plus proximal, il revêt souvent un caractère plus ample et invalidant, conservant fréquemment une composante « posturale ». L'analyse

électrophysiologique confirme la fréquence « lente », entre 4 et 6 cycles par seconde, du phénomène oscillatoire et de la contraction alternée des muscles agonistes et antagonistes.

### **RIGIDITE**

Les médecins l'appellent souvent hypertonie. Normalement, les muscles sont soumis à une certaine tension. Très faible au repos, elle est responsable de la consistance plus ou moins tonique du muscle. En revanche, lors d'un mouvement, certains muscles se contractent vigoureusement alors que d'autres se relâchent. La rigidité est la conséquence d'une insuffisance de ce relâchement. C'est un symptôme à part entière qui contribue au ralentissement du mouvement.

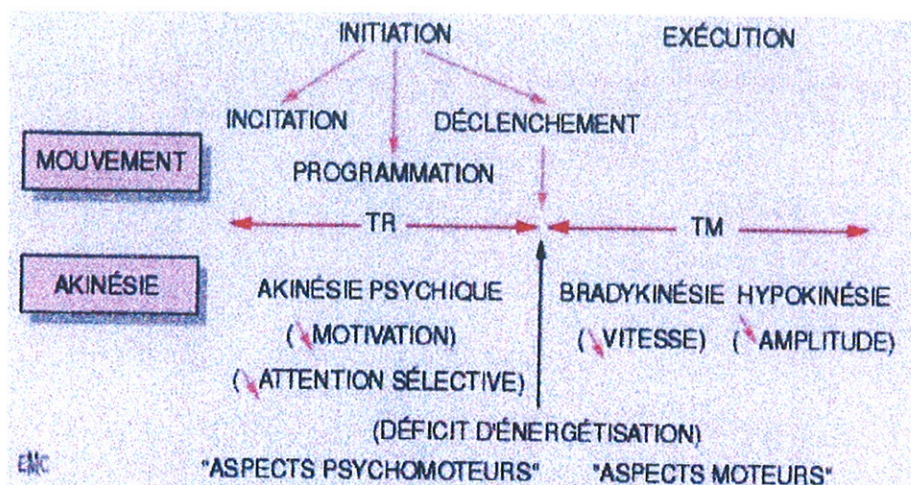
Egalement asymétrique au début, elle prédomine à l'extrémité où siège le tremblement. Rarement isolée, elle prédomine sur les groupes musculaires fléchisseurs, donnant des postures parfois dystoniques, notamment au niveau du pied.

Cette augmentation du tonus musculaire se traduit par une résistance accrue ressentie par le médecin lorsqu'il mobilise le segment atteint. Cette résistance est en règle homogène et continue, évoquant celle d'un tuyau de plomb. Par contre, si la coexistence d'un tremblement de repos la fait céder par à-coups, on évoque un phénomène de « roue dentée ». Lorsque la rigidité est discrète, la manœuvre de sensibilisation classique consiste à demander au patient, pendant la mobilisation de son poignet, de se pencher en avant pour prendre un objet avec son autre main ou bien d'effectuer des mouvements amples de l'épaule opposée. L'augmentation de la résistance à la mobilisation du poignet au cours du mouvement volontaire effectué par le patient, correspond au signe de Froment, encore appelé signe du « poignet figé » ou « signe du comptoir ». Tout comme le tremblement, la rigidité est accrue par le stress et peut disparaître pendant le sommeil.

### **L'AKINESIE**

Le terme d'a-kinésie, qui signifie privation du mouvement, traduit en partie la complexité du trouble moteur principal affectant le patient parkinsonien. Elle s'évalue en observant tous les mouvements du patient, notamment des extrémités (mouvements de

prosupination alternée des mains, taper rythmique du talon au sol), en recherchant : les difficultés à initier le mouvement (akinésie proprement dite), le ralentissement et la réduction d'amplitude des gestes (bradykinésie, hypokinésie), ainsi que la réduction des mouvements associés et automatiques (mimique faciale, ballant du bras à la marche).



**Figure 15 : Les différentes modalités de l'akinésie parkinsonienne en fonction des étapes du mouvement (d'après Viallet et Trouche).**

**TR : temps de réaction ; TM : temps de mouvement.**

(Source : [www.emc-consulte.com/article/2449/3imp](http://www.emc-consulte.com/article/2449/3imp))

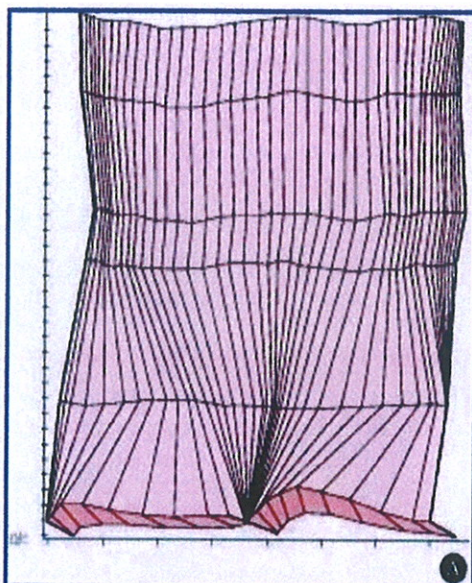
Cette akinésie contraste avec la vivacité des réflexes ostéotendineux et la constance d'un réflexe nasopapébral inépuisable.

### TROUBLES DE LA COORDINATION POSTURE-MOUEMENT

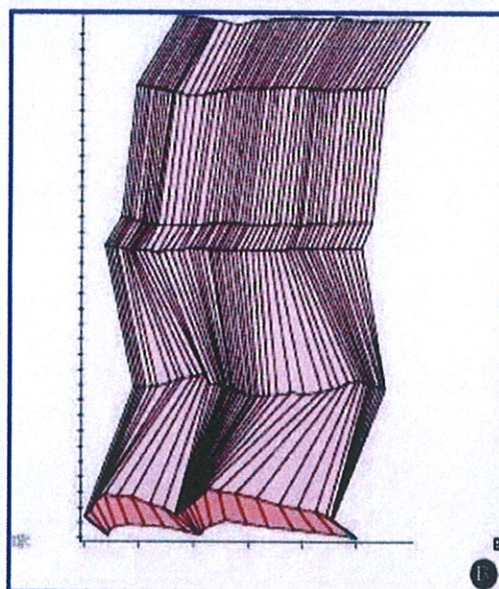
#### - Modifications posturales :

Elles résultent pour l'essentiel de l'hypertonie qui prédomine sur les groupes musculaires fléchisseurs. Ainsi, lors de la station debout, la tête et le tronc sont inclinés en avant, les épaules en antéposition, les avant-bras en demi-flexion et pronation, les coudes légèrement écartés et les hanches et les genoux légèrement fléchis.

**Sujet normal**



**Sujet parkinsonien**



**Figure 16 : Troubles de la coordination posture-mouvement.**

Ils sont en général peu marqués à la période de début, à l'exception de l'écriture, surtout si le côté atteint correspond à la main « dominante ».

L'écriture est alors typiquement micrographique, s'accroissant au fur et à mesure du tracé, mais restant souvent lisible malgré son rétrécissement. La maladie est parfois révélée par une contracture douloureuse des muscles de l'avant-bras au cours de l'écriture, similaire à une dystonie de fonction. La parole peut être monotone avec une intensité plus faible et un débit irrégulier, mais elle reste en général audible. Cependant, la gestuelle du visage et des membres supérieurs associée à la communication se révèle souvent précocement réduite.



La marche peut être marquée par quelques perturbations : hésitations au démarrage et au demi-tour, réduction modérée de l'amplitude du pas.

### 5.1.2 – Les signes non-moteurs

#### **PHENOMENES SENSITIFS ET DOULOUREUX**

Souvent liés à l'hypertonie musculaire localisée, les phénomènes sensitifs s'expriment sous la forme de :

- paresthésies,
- de sensation de serrement ou de « tremblement intérieur »,
- de douleurs musculaires revêtant soit un mode paroxystique assez localisé à type de crampes, soit un mode plus diffus et continu.

Intéressant plus souvent le membre inférieur que le membre supérieur, ces phénomènes douloureux sont responsables d'une présentation « pseudorhumatologique » de la maladie au début, rendant son diagnostic d'autant plus difficile à évoquer que le tremblement peut être absent. Un phénomène du type du syndrome des « jambes sans repos » est parfois inaugural, caractérisé par sa survenue nocturne. Un déficit de la perception olfactive a été retrouvé très fréquemment au début de la maladie, mais il constitue encore rarement un signal d'appel.

#### **TROUBLES PSYCHIQUES**

Les troubles psychiques observés au début de la maladie se limitent essentiellement à l'anxiété et à la dépression. Peu spécifique, l'anxiété se manifeste par épisodes, avec attaques de panique, mais aussi, d'une façon plus permanente, associée souvent à la dépression. La fréquence moyenne de la dépression a été estimée à 50 %. Dans un contexte d'akinésie, la dépression, associée à une humeur triste, des perturbations de l'appétit et du sommeil, une tension nerveuse et une perte de motivation, s'avère difficile à séparer de la bradyphrénie qui correspond à l'expression de troubles cognitifs mineurs (ralentissement de la pensée, diminution de l'attention).

Grâce à des études cas-témoins rétrospectives, la survenue de la dépression plusieurs années avant les signes moteurs, est considérée, au moins en partie, comme réactionnelle au handicap lié à la maladie. Mais elle a été mise en évidence dans une étude prospective utilisant l'échelle de dépression de Beck, ce qui lui confère aussi le statut de symptôme précoce et indépendant de l'état moteur.

## **5.2 – Symptômes de la maladie installée**

Cette étape évolutive se caractérise par l'émergence progressive de signes dits « axiaux » (instabilité posturale, troubles plus complexes de la marche et de la voix), ainsi que des manifestations dysaunomiques et de troubles des fonctions exécutives.

En outre, cette période voit se développer des symptômes nouveaux, liés au traitement lui-même, que l'on peut qualifier d'effets secondaires indésirables en raison de leur place de plus en plus envahissante, non seulement dans le domaine moteur (fluctuations d'efficacité, mouvements anormaux involontaires), mais aussi dans les domaines neurovégétatifs et psychiques.

Au cours de cette période, la gêne fonctionnelle s'accroît plus nettement, affectant à des degrés variables, selon les patients, la vie socioprofessionnelle et familiale, approximativement les stades III et IV de Hoehn et Yahr.

En fait, le niveau de handicap devient très variable en raison de l'instabilité de la réponse thérapeutique au cours de la journée. En effet, vont s'alterner des intervalles de bonne mobilité réduite (périodes off) ou d'état moteur intermédiaire (période in-between).

Nous traiterons dans cette partie, uniquement les symptômes propres à la maladie ; ceux liés au traitement seront détaillés ultérieurement.

### **5.2.1 – Les signes moteurs**

Les troubles posturaux tendent à se développer, exagérant l'attitude générale en semi-flexion à la station debout et favorisant l'émergence de déformations articulaires pseudorhumatismales au niveau de la main (« main d'écrivain », « main de fakir ») ou du pied (pied varus équin, orteils en « griffe », extension tonique du gros orteil). Des atteintes

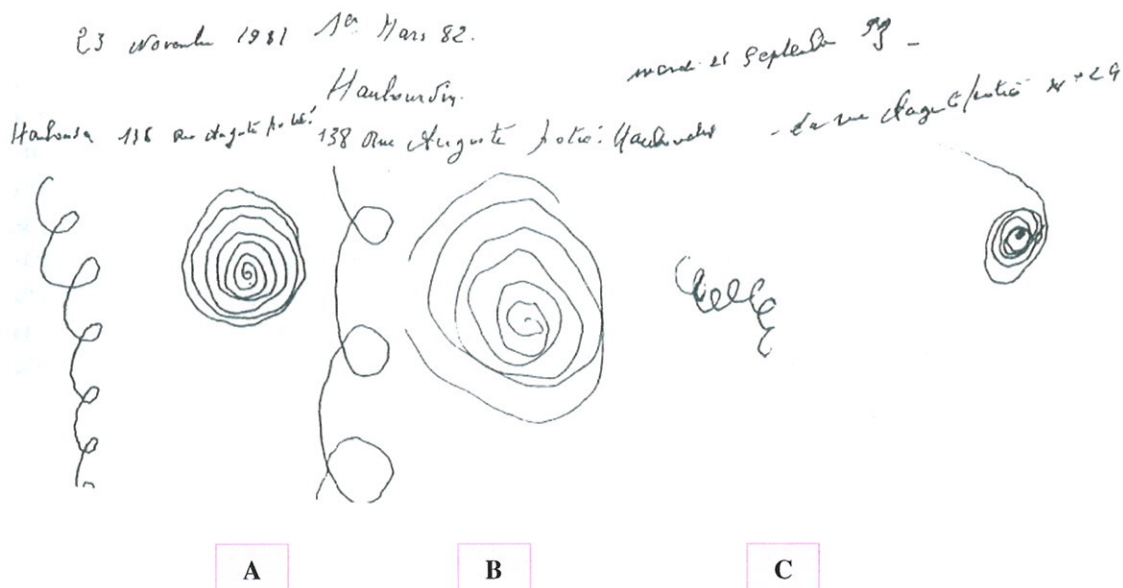
rachidiennes sont possibles avec cyphoses ou inflexions latérales en position debout ou assise.

Les troubles de la marche et de la parole deviennent plus complexes, notamment avec l'apparition du phénomène de freezing, encore appelé « enrayage cinétique » ou blocage moteur.

Initialement décrit au cours de l'initiation de la marche, le freezing correspond à l'absence du déclenchement du premier pas (pieds collés au sol) ou à l'ébauche de ce déclenchement interrompu par une sorte de piétinement. Le freezing peut survenir aussi pendant la marche (franchissement d'une porte, changement de direction ou demi-tour).

La marche elle-même se caractérise, après un démarrage lent, par une réduction nette de la longueur du pas ou de l'enjambée. L'attitude générale du patient est la suivante : son corps est penché en déséquilibre axial vers l'avant pour accélérer son centre de gravité et ainsi provoquer un pas destiné à rattraper son équilibre. Il réalise l'aspect typique de la démarche festinante où le patient donne l'image de « courir après son centre de gravité ».

A l'instar de ce qui est observé pour la marche, la production vocale, tout comme l'écriture, peuvent être perturbées par le phénomène de freezing et par la réduction d'amplitude de l'activité motrice produite. Ceci se traduit par une baisse du volume vocal, une micrographie, et pour la parole, on note une altération de la prosodie (= réduction de l'étendue de la gamme tonale aux dépens de la gamme haute et accélération du débit), ce qui correspond respectivement aux aspects de parole monotone et de tachyphémie paroxystique.



**Figure 17 :** Ecriture d'un parkinsonien né en 1920 dont la maladie a débuté en 1973.

- |   |  |
|---|--|
| A | Sans dopathérapie.                       |
| B | Sous dopathérapie.                       |
| C | Sous traitement après 20 ans de maladie. |

### 5.2.2 – Les signes non-moteurs

La dysautonomie reste en règle très discrète au cours de la maladie de Parkinson. Cependant, des désordres spécifiques du système nerveux autonome peuvent s'observer dans d'authentiques maladies de Parkinson, touchant notamment aux fonctions digestive et cardiovasculaire. Ainsi, les troubles digestifs les plus fréquents sont l'hypersialorrhée, qui serait plutôt le signal précoce d'une difficulté de déglutition infraclinique que le résultat d'une production excessive de salive, et la constipation, qui résulterait à la fois d'un ralentissement du péristaltisme colique et d'un dysfonctionnement de l'exonération rectale. Les troubles cardiovasculaires sont dominés par l'hypotension orthostatique et postprandiale qui s'avère rarement invalidante, sauf si elle est aggravée par les traitements dopaminergiques. D'autres manifestations dysautonomiques (troubles vésicosphinctériens à type d'urgences mictionnelles, hypersudation brutale)

peuvent se révéler et devenir invalidantes. Ce type de symptôme est souvent responsable d'une altération de la qualité du sommeil nocturne.

Les troubles psychiques propres à la maladie de Parkinson en dehors de l'anxiété et de la dépression (qui apparaissent dès le début de la maladie) et de la démence (*qui reste tardive*) se résument à la notion de troubles cognitifs mineurs, dominés par deux rubriques : **les troubles du rappel mnésique et les troubles des fonctions exécutives** (= génération de concepts, changement ou maintien d'attitudes mentales, résolution de problèmes). Ces troubles n'affectent pas de façon significative le comportement du patient. Ils sont mis en évidence à l'aide de textes neuropsychologiques qui contribuent à mettre en évidence le syndrome dysexécutif sous-corticofrontal.

### **5.3 – Symptômes de la maladie avancée**

Au cours de cette période dite « du déclin », les troubles liés à l'évolution propre de la maladie et les complications dues au traitement se confondent progressivement et s'accompagnent d'un handicap accru, caractérisé par la perte d'autonomie (stades IV et V de Hoehn et Yahr). En effet, les actions combinées de l'âge et de l'évolution de la maladie, ainsi que l'altération progressive du rapport efficacité/tolérance des médicaments antiparkinsoniens qui en résulte, concourent à l'accentuation des signes « axiaux » et de leur « doparésistance » : ce processus conduit concrètement à la réduction de la durée des périodes *on*. Le déclin concerne à la fois des activités motrices et cognitives et les fonctions neurovégétatives dont les désordres cumulés sont responsables de complications diverses (chutes avec traumatismes, fausses routes avec pneumopathies, accès confusionnels aigus), elles-mêmes facteurs de décompensation par épisodes pouvant mettre en jeu le pronostic vital, d'autant que le patient, devenu plus âgé, se trouve dans un état général plus précaire.

#### **5.3.1 – Le déclin moteur**

*Les troubles de l'équilibre et de la posture* deviennent prévalents : l'instabilité à la station debout nécessite un soutien plus fréquent, tandis que le lever d'une chaise ou d'un fauteuil doit être assisté. Ces difficultés traduisent la détérioration des réactions posturales correctrices qui sont indispensables au maintien de la posture debout stabilisée ainsi que la perte des coordinations entre posture et mouvement. L'aggravation des déformations

articulaires au niveau des extrémités (mains et pieds) et surtout au niveau de l'axe rachidien, accentue encore les difficultés du contrôle postural.

Les troubles de la marche sont particulièrement invalidants, combinant les phénomènes de *freezing* et de festination avec propulsions et rétropropulsions qui témoignent de la perturbation des coordinations posturocinétiques : lorsque la marche reste possible sans soutien, le risque de chute devient majeur en raison de l'insuffisance des réactions de rattrapage.

Les troubles de la parole rendent la voix à peine audible en raison de l'hypophonie, des troubles articulatoires avec accélération du débit et réduction de la gamme tonale : la communication avec les proches et les soignants se réduit considérablement, d'autant que l'écriture est devenue depuis longtemps impraticable.

Les troubles de la déglutition complètent ces difficultés avec une altération des temps buccaux (défaut de continence labiale et de formation du bolus) et surtout pharyngés (retard au déclenchement et insuffisance du processus de propulsion, déficit de protection des voies aériennes avec risque de fausse route).

### **5.3.2 – Le déclin cognitif**

Parallèlement aux troubles moteurs tardifs, le déclin cognitif affecte de plus en plus la vie de relation du malade parkinsonien en réduisant les interactions avec les proches et les soignants. La « démence » parkinsonienne devient moins spécifique et plus difficile à catégoriser, représentant un facteur limitant considérablement l'efficacité de la prise en charge thérapeutique.

### **5.3.3 – Le déclin neurovégétatif**

S'ajoutant aux perturbations liées au déclin moteur et cognitif, il se manifeste sous les aspects suivants : troubles de la régulation tensionnelle responsables de manifestations syncopales, troubles du contrôle sphinctérien urinaire émaillés d'épisodes infectieux, troubles de l'évacuation intestinale avec risques d'épisodes

subocclusifs, amaigrissement parfois sévère résultant de troubles de la déglutition mais aussi d'un déséquilibre nutritionnel.

#### 5.3.4 – Complications

Les *chutes* sont particulièrement fréquentes aux stades avancés de la maladie et influencent gravement le pronostic en raison de leurs conséquences traumatiques (fractures avec hospitalisation et alitement) et psychologiques (attitude phobique de la part du patient, mais aussi de son entourage. Leur mécanisme est polymorphe, soit accidentel et favorisé par l'instabilité posturale, soit déclenché par une hypotension orthostatique ou par les phénomènes de *freezing* et de festination à la marche.

Les *complications viscérales*, à type bronchopneumopathies secondaires à des fausses routes alimentaires avec surinfection, d'épisodes subocclusifs et d'infections urinaires liées à l'alitement, représentent potentiellement la menace la plus directe pour le pronostic vital.

**VI**

**DIAGNOSTIC**



## 6 – **DIAGNOSTIC** [1], [9], [16]

### 6.1 – Etablissement du diagnostic

S'il est relativement aisé de reconnaître un syndrome parkinsonien à partir des symptômes du patient et d'un examen médical soigneux, en revanche, diagnostiquer une maladie de Parkinson peut se révéler difficile. La maladie se présente sous des aspects très variés, et surtout, le diagnostic ne peut être assuré que moyennant des critères stricts, à savoir l'association d'une raréfaction neuronale de la substance noire et de la présence de corps de Lewy : or cette association ne peut être vérifiée qu'en examinant le cerveau au microscope, donc après le décès du patient... C'est pourquoi, même le meilleur des neurologues peut se tromper quand il diagnostique une maladie de Parkinson du vivant du malade. Cette erreur est toutefois sans conséquence pratique, puisque la maladie de Parkinson ne peut être confondue qu'avec d'autres syndromes parkinsoniens, liés à des maladies neurologiques dégénératives plus diffuses au sein du système nerveux central, que nous appelons « syndromes parkinsoniens plus ».

De quels moyens le médecin dispose-t-il pour porter le diagnostic de maladie de Parkinson ? Paradoxalement, à l'ère des tests biologiques et des investigations sophistiquées, le diagnostic reste fondé sur l'expérience clinique et la qualité de jugement du médecin. Interprétation correcte des symptômes et examen méthodique et soigneux : voilà les conditions d'un bon diagnostic.

Parmi la multitude des symptômes parkinsoniens que nous avons décrits, seule l'akinésie est indispensable au diagnostic de la maladie de Parkinson. Encore faut-il que cette akinésie réponde favorablement à un traitement dopaminergique. Deux autres critères sont très en faveur de ce diagnostic : un tremblement typiquement parkinsonien – donc de repos –, et le caractère unilatéral des symptômes ou du moins une forte asymétrie entre les deux côtés du corps. Après plusieurs années de traitement, l'apparition des complications motrices de la L-dopa, fluctuations motrices et mouvements anormaux involontaires, confirme la maladie de Parkinson. Le médecin sera très attentif à éliminer toutes les autres causes de syndrome parkinsonien, notamment la prise de neuroleptiques. L'examen médical essaiera de mettre en évidence d'autres signes qui appartiennent à des maladies

différentes : trouble des mouvements oculaires, troubles intellectuels précoces, déséquilibre marqué ou encore hypotension artérielle lors du passage en position debout, et cela dès le début de la maladie, avant tout traitement antiparkinsonien.

Si tous ces critères sont réunis, on peut être catégorique ; sinon, ce n'est qu'après de nombreux mois d'évolution et des essais médicamenteux que le diagnostic de la maladie de Parkinson sera confirmé.

**Tableau 8 : Critères diagnostiques cliniques de la maladie de Parkinson idiopathique (Mpi) selon la Société britannique de la maladie de Parkinson (UKPDBB) (d'après Hugues et al.)**

<p><b><u>Première étape</u></b> : diagnostic d'un syndrome parkinsonien</p>
<p>Bradykinésie + au moins l'un des trois symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rigidité</li> <li>- tremblement de repos ( 4 à 6 Hz)</li> <li>- instabilité posturale non ataxique.</li> </ul>
<p><b><u>Deuxième étape</u></b> : exclusion des diagnostics autres que la MPi</p>
<p>Absence de symptômes atypiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- crises oculogyres</li> <li>- rémission prolongée</li> <li>- signes strictement unilatéraux après 3 ans d'évolution</li> <li>- dysautonomie sévère précoce</li> <li>- démence sévère précoce avec troubles du langage, de la mémoire et apraxie</li> <li>- signe de Babinski</li> <li>- réponse négative à une posologie suffisante de L-dopa.</li> </ul> <p>Absence d'étiologie en faveur d'un diagnostic autre que celui de Mpi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédents d'accidents vasculaires cérébraux avec progression en « marche d'escalier » du syndrome parkinsonien, de traumatismes crâniens répétés, d'encéphalite certaine</li> <li>- traitement par neuroleptiques au moment du début des symptômes</li> <li>- existence de plus d'un autre cas dans la famille proche</li> <li>- existence d'une tumeur cérébrale ou d'hydrocéphalie communicante sur la scanographie cérébrale</li> <li>- exposition au MPTP. <i>[MPTP : méthylphényl-tétrahydropyridine]</i></li> </ul>
<p><b><u>Troisième étape</u></b> : critères de diagnostic positif de la MPi (trois ou plus, sont nécessaires)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- début unilatéral</li> <li>- présence d'un tremblement de repos</li> <li>- aggravation progressive</li> <li>- asymétrie persistante avec symptôme du côté atteint au début montrant une plus grande sensibilité à la dopathérapie (amélioration 70 à 100 %)</li> <li>- mouvements anormaux involontaires sous dopathérapie d'intensité sévère</li> <li>- réponse positive à la dopathérapie durant 5 ans ou plus</li> <li>- évolution clinique sur 10 ans ou plus.</li> </ul>

**Tableau 9 : Valeurs prédictives positives (VPP) des principaux critères cliniques de la maladie de Parkinson idiopathique (d'après Hughes et al.)**

Critères cliniques	VPP (%)
Tremblement présent associé	82
Tremblement dominant	91
Asymétrie des symptômes	85
Syndrome akinétorigide dominant	57
Syndrome akinétorigide associé	82
Deux sur trois (tremblement, rigidité bradykinésie)	77
Trois sur trois (tremblement, rigidité bradykinésie)	88
Début asymétrique, absence de S atypiques	90
Début asymétrique, absence de S atypiques et absence d'autre étiologie	93

**Tableau 10 : Critères de diagnostic de la maladie de Parkinson idiopathique (MPi)  
(d'après Gelb et al.)**

<b>Critères A</b>	Tremblement de repos Rigidité Bradykinésie Début asymétrique
<b>Critères B</b> (en faveur d'un diagnostic autre que la MPi)	Symptômes atypiques au début de la MPi (3 premières années) : instabilité posturale nette, phénomène de freezing, hallucinations non liées aux médicaments, démence.  Paralysie supranucléaire du regard ou ralentissement des saccades verticales.  Dysautonomie sévère non liée aux médicaments.  Mise en évidence d'une étiologie : lésions cérébrales focales susceptibles de produire une dysfonction dopaminergique ou usage de neuroleptiques dans les 6 derniers mois.
<b>Critère C</b>	Réponse pharmacologique marquée et durable
<p>- <b>MPi possible</b> Présence d'au moins deux des quatre critères A (dont l'un au moins est le tremblement ou la bradykinésie) Absence de critères B Présence du critère C <sup>(1)</sup></p> <p>- <b>MPi probable</b> Présence d'au moins trois des quatre critères A Absence des critères B Présence du critère C <sup>(1)</sup></p> <p>- <b>MPi certaine</b> Toute MPi possible ou probable cliniquement avec confirmation histopathologique du diagnostic.</p>	

<sup>(1)</sup> Dans le cas où la durée d'évolution clinique de la MPi est inférieure à 3 ans, la présence du critère C n'est pas requise si la réponse au traitement par la L-dopa ou par agoniste dopaminergique n'a pas encore été documentée.

## 6.2 – Les investigations possibles

Aucune investigation n'est indispensable. De fait, l'examen clinique du patient, l'expérience et parfois le recul du temps sont seuls nécessaires au médecin pour formuler le diagnostic. La richesse des moyens d'investigation complémentaires à l'examen clinique dont on dispose actuellement permet cependant d'éliminer certaines causes du syndrome parkinsonien, et d'approcher éventuellement le diagnostic des « syndromes parkinsoniens plus ». En outre, certains examens peuvent être effectués dans le but de recherche, pour mieux comprendre la maladie.

Les nouveaux moyens d'imagerie du corps humain permettent désormais, du vivant du malade, de visualiser le cerveau, ce qui était impossible avec les méthodes de radiographie traditionnelles. Malheureusement, les images obtenues grâce au scanner X et à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) n'ont actuellement qu'une précision de l'ordre du millimètre, ce qui est insuffisant à l'échelle du neurone. Rappelons que, pour les lésions responsables de la maladie de Parkinson, on évalue les neurones manquants à quelques centaines de milliers. C'est pourquoi les résultats obtenus grâce au scanner X et à l'IRM sont normaux chez un parkinsonien. Les nouveaux appareils d'IRM à haut champ magnétique sont plus précis, mais il reste illusoire de vouloir diagnostiquer la maladie de Parkinson à partir des seules images.

Néanmoins, on a très souvent recours au scanner X et mieux à l'IRM cérébraux car ces examens anodins et indolores, qui nécessitent simplement de rester immobile quelques minutes, permettent d'éliminer d'autres maladies, éventuellement responsables de certains syndromes parkinsoniens (l'hydrocéphalie par dilatation des cavités ventriculaires, certains accidents vasculaires cérébraux, les tumeurs, les cicatrices de traumatisme crânien, etc.)

La tomographie par émission de positrons est un autre moyen d'imagerie utilisé uniquement en recherche. Il permet de visualiser la localisation et le trajet de certaines substances chimiques : le sucre et l'oxygène – aliments naturels du cerveau consommés au prorata de son activité –, mais aussi les neurotransmetteurs, ou certains produits médicamenteux qui se fixent sur des récepteurs spécifiques. On peut ainsi connaître l'activité dopaminergique du cerveau. Du fait de sa grande sophistication technologique, cet examen est réservé à la recherche, mais on peut en attendre de grands progrès dans la

connaissance du dysfonctionnement cérébral des parkinsoniens. La scintigraphie par émission de photon unique est un autre moyen de visualiser le système dopaminergique. Cet examen est d'accès plus aisé que le précédent car les isotopes peuvent être fabriqués à l'avance. Son utilité pratique est exceptionnelle.

Les autres examens n'ont trait qu'aux signes annexes de la maladie de Parkinson. Ils visent les troubles de l'acuité visuelle, en particulier la vision des contrastes et des mouvements oculaires ; mais aussi les troubles urinaires éventuels ou les troubles de la régulation de la tension artérielle. L'influence de la respiration sur la fréquence cardiaque et le pouls sont également bien inventoriés par l'électrocardiogramme. Une simple prise de sang peut révéler des maladies rares, éventuellement à l'origine d'un syndrome parkinsonien, telles que le manque de calcium par diminution de l'activité de la glande parathyroïde, ou une concentration anormale des hormones thyroïdiennes. Devant un syndrome parkinsonien qui débute avant quarante ans, on dosera toujours la céruloplasmine, protéine sanguine porteuse du cuivre, dont l'absence est à l'origine d'une maladie rare : la maladie de Wilson.

En conclusion, aucun examen complémentaire ne sera généralement effectué, hormis une IRM en cas de symptômes atypiques. Par contre, après l'instauration d'un traitement régulier, une surveillance tous les ans ou tous les deux ans est habituelle : elle peut comporter électrocardiogramme, radiographie pulmonaire et contrôle des principaux paramètres sanguins. Cette surveillance systématique est recommandée lors de tout traitement prolongé.

### **6.3 – Diagnostic différentiel**

Dans le cadre de la prise en charge clinique de la maladie de Parkinson, la démarche diagnostique reste sous-tendue par la problématique de son diagnostic différentiel.

Le tableau joint, ci-contre, présente une liste non-exhaustive de l'ensemble des parkinsonismes répertoriés qui peuvent être classés, en dehors de la maladie de Parkinson (idiopathique), en deux grandes catégories :

- parkinsonismes secondaires dont on peut déterminer le mécanisme étiologique
- et parkinsonismes « plus » qui se caractérisent plutôt par des symptômes atypiques par rapport au tableau clinique de la maladie de Parkinson.

**Tableau 11 : Classification des parkinsonismes (modifiée d'après Jankovic)**

<b>I – Idiopathique ou primitif : maladie de Parkinson</b>
<b>II – Symptomatique ou secondaire (étiologie déterminée)</b>
<p>A – Infections virales ou apparentées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- encéphalite léthargique (postencéphalitique)</li> <li>- encéphalites virales, VIH inclus</li> <li>- infections bactériennes, fongiques, parasitaires du SNC</li> <li>- autres : prions, panencéphalite sclérosante, subaiguë, maladie de Whipple</li> </ul> <p>B – Intoxications</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- manganisme chronique</li> <li>- monoxyde et sulfure de carbone, cyanure, méthanol, hydrocarbures, n-hexane, solvants, disulfirame</li> <li>- MPTP, BMAA (complexe SLA-démence-Parkinson de Guam)</li> <li>- Anoxie/hypoxie, encéphalopathie après piqûre de guêpe</li> </ul> <p>C – Médicaments</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuroleptiques et apparentés</li> <li>- Réserpiniques</li> <li>- Autres (alphaméthyl dopa, lithium)</li> <li>- Inhibiteurs calciques</li> </ul> <p>D – Autres</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumeurs cérébrales</li> <li>- Traumatismes (encéphalopathie pugilistique)</li> <li>- Vasculopathie (athérosclérose, angiopathie amyloïde, maladie de Binswanger)</li> <li>- Troubles métaboliques (dégénérescence hépatocérébrale acquise, myélinolyse centropontine)</li> <li>- Hydrocéphalie à pression normale</li> <li>- Calcification des noyaux gris (syndrome de Fahr)</li> </ul>
<b>III – Parkinsonisme plus (étiologie non ou mal déterminée)</b>
<p>A – Affections sporadiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paralyse supranucléaire progressive</li> <li>- Atrophie multisystématisée (forme putaminale, forme cérébelleuse)</li> <li>- Dégénérescence corticobasale</li> <li>- Démence à corps de Lewy diffus</li> <li>- Maladie de Pick</li> <li>- Maladie d'Alzheimer</li> <li>- Sclérose latérale amyotrophique</li> </ul>
1/2



- Gliose sous-corticale progressive
- Hémiparkinson-hémiatrophie
- Syndrome de Rett

B – Affections héréditaires :

- Maladie de Wilson
- Maladie de Huntington
- Maladie de Hallervorden-Spatz
- Ataxies spinocérébelleuses autosomales dominantes (SCA3)
- Neuroacanthocytose
- Atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne
- Syndrome dépression hypoventilation alvéolaire
- Dystonie dopasensible
- Syndromes parkinsoniens familiaux divers
- Syndrome Parkinson-dystonie lié à l’X (Lubag)
- Hémochromatose héréditaire
- Encéphalomyopathies mitochondriales
- Maladies lysosomiales

2/2

VIH : virus de l’immunodéficience humaine

SNC : système nerveux central

MPTP : méthylphényltétrahydropyridine

BMAA : bêta-N-méthylamino-L-alanine

SLA : sclérose latérale amyotrophique

SCA3 : spinocerebellar ataxia 3.

Le parkinsonisme plus, dont l'étiologie reste en partie indéterminée, est caractérisé par « des signes d'alerte » ou « signes atypiques » qui sont les suivants :

**Tableau 12 : Signes d'alerte devant évoquer un parkinsonisme « plus »  
(d'après Tison, in).**

- Instabilité posturale et chutes précoces,
- dysphagie, dysarthrie précoce, syndrome pseudobulbaire,
- dysautonomie précoce,
- démence initiale ou précoce,
- signes pyramidaux,
- signes cérébelleux,
- signes de corne antérieure,
- signes corticaux pariétaux asymétriques : apraxie,
- troubles de l'oculomotricité verticale,
- tremblement « myoclonique »,
- progression rapide,
- absence de réponse prolongée à la L-dopa,
- dyskinésies dopa-induites absentes ou atypiques,
- perte rapide de la marche et de la station debout,
- antécolis exagéré et contractures dystoniques fixées.

Parmi les parkinsonismes secondaires, l'étiologie la plus fréquente reste celle des médicaments pouvant être impliqués dans la survenue d'un syndrome parkinsonien dont la liste est présentée dans le tableau suivant :

**Tableau 13 : Principaux médicaments impliqués dans les syndromes parkinsoniens iatrogènes (d'après Montastruc et al, 1994 Fund Clin Pharmacol 1994 ; 8 : 293-306)**

Antiadrénergiques	Réserpine, tétrabénazine
Neuroleptiques	Phénothiazines, butyrophénones, thioxanthènes, dibutylpiridines, benzamides, loxapine, rispéridone, olanzapine, clozapine ?
Antihypertenseurs	Méthyl dopa
Inhibiteurs calciques	Flunarizine, cinnarizine, diltiazem, vérapamil
Antiarythmiques	Amiodarone
Antidépresseurs et thymorégulateurs	Fluoxétine ?; fluvoxamine, amoxapine, lithium
Anticomitiaux	Valproate, phénytoïne
Cholinergiques	Betanechol, pyridostigmine, tacrine
Anti-infectieux	Céphalozidine, amphotéricine B, triméthoprime-sulfaméthoxazole
Cytostatiques	Vincristine + adriamycine, cytosine-arabine
Autres	Sulindac, trazodane, phénelzine, mépéridine, diéthylpropion, chlorphéniramine, xylométazoline, codéine, diphényldramine, procaïne, ciclosporine

## **VII**

# **ASPECTS THERAPEUTIQUES**

## 7 – ASPECTS THERAPEUTIQUES [3], [4], [17], [18], [19], [20], [21], [22]

### 7.1 – Introduction

Le traitement de la maladie de Parkinson doit être considéré, avant tout comme un traitement symptomatique corrigeant ce qui apparaît comme l'anomalie principale, décrite au niveau de la boucle nigro-striée, à savoir, la perte du contrôle dopaminergique inhibiteur exercé sur les neurones cholinergiques striataux. L'objectif visera donc, en premier lieu, à renforcer le tonus dopaminergique et accessoirement à inhiber l'excès cholinergique.

L'administration du précurseur de la dopamine, la lévodopa, a été une révolution thérapeutique dans les années soixante, et constitue toujours le fondement du traitement. Cette lévodopa doit être transformée en dopamine dans les neurones dopaminergiques résiduels qui, on le sait, dégénèrent inexorablement au cours de l'évolution de la maladie.

L'idée est donc apparue très vite de développer des médicaments agissant en lieu et place de la dopamine : ce sont les agonistes dopaminergiques qui, dans leur mode d'action, ne nécessitent pas, a priori, la présence des neurones dopaminergiques, agissant directement sur les récepteurs post-synaptiques.

Plus récemment, les efforts se sont orientés vers une approche plus physiopathologique du traitement en tentant de réduire la mort cellulaire sélective des neurones dopaminergiques. En ce sens, l'une des cibles principales est représentée par le stress oxydatif générateur de radicaux libres, véritables toxiques endogènes pour les cellules dopaminergiques. Les antioxydants sont ainsi considérés comme des cytoprotecteurs susceptibles de s'opposer à la dégénérescence des neurones.

Sur un plan général, l'histoire de la pharmacologie de la maladie de Parkinson est frappante par son caractère empirique. L'arrivée de la lévodopa dans l'arsenal thérapeutique, par exemple, n'a pas obéi aux règles du développement moderne des médicaments (phase I, II et III de la pharmacologie clinique), ce qui explique d'une part la chance pour les patients d'avoir pu bénéficier très tôt de ce médicament, mais d'autre part la somme de questions encore non-résolues, questions typiquement pharmacologiques, en général posées aujourd'hui lors des phases précoces du développement (posologie,

corrélation cinétique – effet, comparaison des molécules entre elles). Ces réflexions capitales concernent également les agonistes dopaminergiques pour lesquels peu d'essais cliniques, fidèles aux règles méthodologiques actuellement imposées, sont disponibles.

Aborder l'aspect thérapeutique de la maladie de Parkinson doit enfin tenir compte des derniers acquis de la neurobiologie et des neurosciences, notamment en ce qui concerne l'organisation des noyaux gris centraux et envisager, du fait d'une organisation anatomofonctionnelle de mieux en mieux comprise, des cibles médicamenteuses autres que strictement dopaminergiques.

De ce point de vue, l'époque actuelle est susceptible de marquer un virage important dans le traitement de la maladie de Parkinson, passant d'une quasi monothérapie à visée dopaminergique à d'autres stratégies médicamenteuses agissant de concert pour normaliser l'activité des noyaux gris centraux.

Une bonne connaissance de la pharmacologie des médicaments utilisés est capitale pour optimiser la thérapeutique, gardant en mémoire que tout traitement instauré l'est pour des années. Ceci implique de toujours dissocier les effets aigus d'un produit de l'action bénéfique ou délétère à long terme.

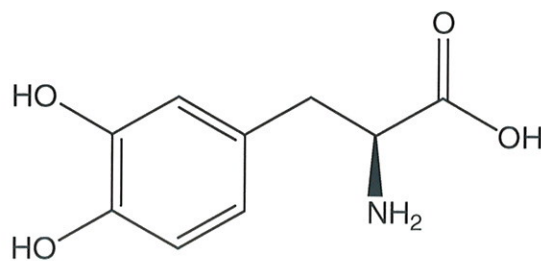
## **7.2 – Les médicaments antiparkinsoniens et leur principe de fonctionnement**

On distingue cinq grandes classes de médicaments antiparkinsoniens :

- Lévodopa,
- les agonistes dopaminergiques,
- les anticholinergiques,
- les IMAO B,
- les médicaments divers.

### **7.2.1 – Lévodopa**

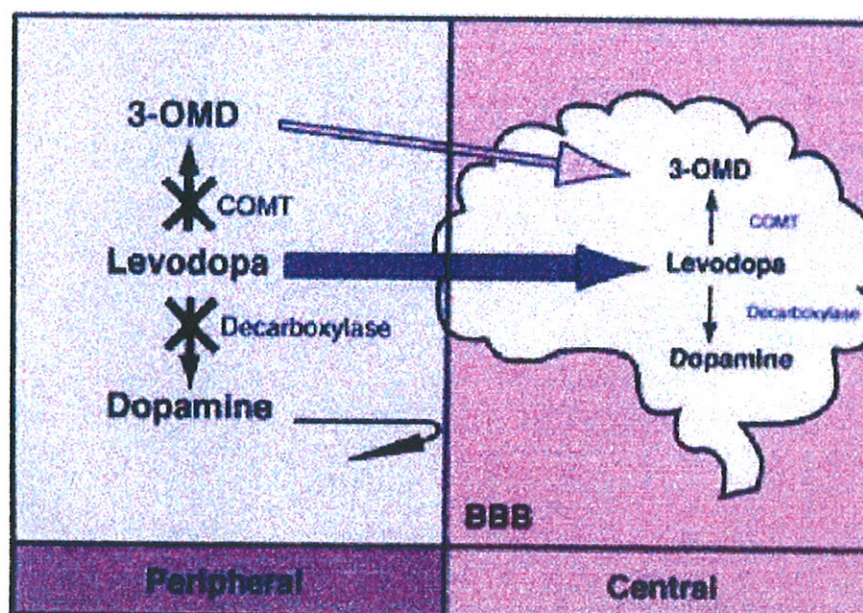
La Lévodopa est actuellement le médicament le plus utilisé. Elle est associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase.



*Lévodopa*

♦ Propriétés pharmacologiques

**Figure 18** : Le devenir de la lévodopa au niveau central et au niveau périphérique.



La dopamine ne passant pas la barrière hémato-encéphalique, il est nécessaire d'utiliser son précurseur : la lévodopa (L-dopa), qui est décarboxylée au niveau cérébral et transformée en dopamine. Seule la forme lévogyre est utilisée en thérapeutique. La L-dopa, dépourvue de propriétés propres, exerce ses actions pharmacologiques après transformation centrale en dopamine. C'est un effet **PRO-DRUG**. La fraction décarboxylée au niveau périphérique provoque des effets secondaires, d'où l'intérêt d'associer lévodopa et inhibiteur de la dopa-décarboxylase (bensérazide ou carbidopa).

La lévodopa a une action centrale et périphérique.

### Son action centrale :

La L-dopa est captée par les neurones dopaminergiques où elle est métabolisée en dopamine. La dopamine stimule les récepteurs dopaminergiques sans spécificité vis-à-vis des sous-types de récepteurs. Son action centrale se traduit par :

- une activation du système nigrostrié déficient impliqué dans la régulation des mouvements automatiques,
- une action sur le système dopaminergique méso-corticolimbique impliqué dans la régulation des comportements adaptatifs et des fonctions frontales,
- une action hypothalamo-hypophysaire inhibant ainsi la sécrétion de prolactine, LH-RH et de TSH,
- une stimulation de l'area postrema, située hors barrière hémato-encéphalique, est responsable de nausées et vomissements.

### Son action périphérique :

A faibles doses, la lévodopa est responsable d'une vasodilatation.

A fortes doses, elle est à l'origine de tachycardie et de troubles du rythme.

**NB** : les effets digestifs sont limités par l'utilisation de benserazide ou carbidopa. On peut noter tout de même une diminution du tonus sphinctérien et de la motricité gastrique.

#### ♦ Propriétés pharmacocinétiques

Résorption : essentiellement digestive

$T_{\max} = 0,5 \text{ à } 2 \text{ h}$

$T_{1/2} = 1,5 \text{ h.}$

Biodisponibilité = 15 à 30 %

Fixation protéique = 0

Clairance plasmatique = 23,5 L / kg / H.

Métabolisme : il est neuronal.

La L-dopa est décarboxylée en dopamine qui :

- se fixe sur les récepteurs dopaminergiques,



- est recaptée au niveau présynaptique grâce à une protéine de transport,
- est métabolisée par auto-oxydation par la monoamine oxydase B (MAO-B) et par la catéchol-O-méthyltransférase (COMT).

L'administration simultanée de L-dopa et d'inhibiteurs de la dopa-décarboxylase réduit 4 à 5 fois la dose de L-dopa nécessaire pour exercer un effet antiparkinsonien.

#### ♦ Les effets secondaires

##### Les effets biologiques

- leucopénie avec granulopénie fréquente,
- augmentation du taux sanguin de l'hormone de croissance,
- augmentation des ASAT et ALAT,
- augmentation de l'urée sanguine,
- crise de goutte par l'augmentation de l'acide urique,
- légère hypoglycémie.

##### Les effets cliniques

- nausées, vomissements, anorexie (ces troubles peuvent être réduits par une augmentation progressive des doses et en administrant le médicament à la fin des repas),
- troubles cardio-vasculaires : hypotension orthostatique et trouble du rythme,
- des dyskinésies,
- des effets ON-OFF que nous développerons ultérieurement,
- troubles psychiques : idéations paranoïdes et épisodes psychotiques.

#### ♦ Interactions médicamenteuses

⇒ Les neuroleptiques : (sauf clozapine)

antagonisme réciproque de l'antiparkinsonien et des neuroleptiques.



D'où pas d'antiémétiques type : métoclopramide et métopimazine.

⇒ Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase non-sélectifs : potentialisation des effets pharmacologiques, et notamment tensionnels avec risque d'hypertension paroxystique.

⇒ Les médicaments hypotenseurs : les antihypertenseurs centraux, les  $\alpha$ -bloquants, les diurétiques ainsi que les médicaments possédant des propriétés  $\alpha$ -bloquantes latérales (antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques) voient leurs effets hypotenseurs majorés par l'association avec la L-dopa.

⇒ Les psychotropes : tous les psychotropes (benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques notamment) sont responsables de confusions et doivent être utilisés prudemment.

♦ Contre-indications

- hypersensibilité à l'un des constituants,
- psychose grave, confusion mentale, démence,
- accidents coronariens aigus ;
- grossesse et allaitement.

♦ Les spécialités

**Tableau 14 : Les spécialités utilisées dans le traitement de la maladie de Parkinson.**

Nom commercial	Composition	Forme	Posologie
Modopar 250 <sup>®</sup>	Lévodopa = 200 mg + benserazide	Gélule	- posologie d'installation progressive à avaler sans ouvrir en fin de repas ou avec un peu de nourriture
Modopar 125 <sup>®</sup>	Lévodopa = 100 mg + benserazide	Gélule	<ul style="list-style-type: none"> <li>- posologie maximale de 6 gélules / jour de 125 avec 2 le matin</li> <li>2 le midi</li> <li>1 l'après-midi</li> <li>1 le soir</li> <li>- posologie réduite de 2/3 pour le sujet âgé.</li> </ul>
Modopar 62,5 <sup>®</sup>	Lévodopa = 50 mg + benserazide	Gélule	
Modopar LP 125 <sup>®</sup>	Lévodopa = 100 mg + benserazide	Gélule LP	
Modopar 125 <sup>®</sup> dispersible	Lévodopa = 100 mg + benserazide	Cp sécable pour susp. buvable	<ul style="list-style-type: none"> <li>- idem pour la posologie,</li> <li>- réservé aux patients âgés et/ou présentant des difficultés à avaler les gélules ou nécessitant une action rapide (déblocage du matin).</li> </ul>
Sinemet 250 <sup>®</sup>	Lévodopa = 250 mg + carbidopa	Cp sécable	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose maximale = 8 / jour de 250 en traitement d'entretien.</li> <li>- Dose optimale = strictement individuelle.</li> <li>- A avaler en fin de repas avec un peu de nourriture.</li> </ul>
Sinemet 100 <sup>®</sup>	Lévodopa = 100 mg + carbidopa	Cp sécable	
Sinemet 50/200 LP <sup>®</sup>	Lévodopa = 200 mg + carbidopa	Cp	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Doses décroissantes au cours de la journée</li> <li>- Réservé aux patients présentant des fluctuations motrices mal contrôlées par la forme standard.</li> </ul>
Sinemet 25/100 LP <sup>®</sup>	Lévodopa = 100 mg + carbidopa	Cp	

### 7.2.2 – Les agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques présentent une similitude structurale avec la dopamine. Ils se fixent directement sur les récepteurs dopaminergiques et les stimulent. La transmission dopaminergique est activée. Il en résulte des phénomènes caractéristiques de la dopamine au niveau central et périphérique. Les agonistes dopaminergiques possèdent en commun :

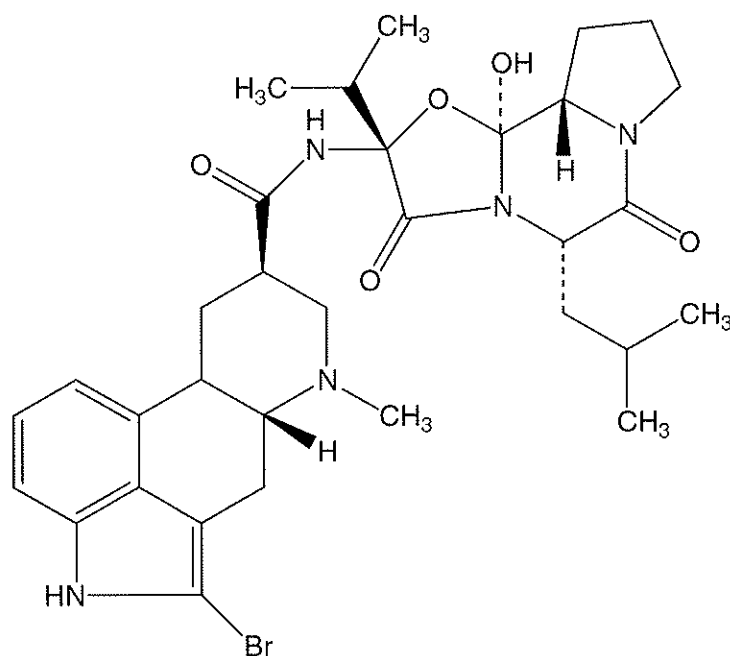
- la capacité de stimuler les récepteurs D<sub>2</sub>,
- une demi-vie d'action supérieure à celle de la lévodopa,
- une relative absence d'effet à long terme de type dyskinésie, dystonie et d'effet ON-OFF.

Cependant, ces agents sont associés à une apparition de phénomènes de « tolérance », notamment des récepteurs sous-tendant les effets indésirables type vomissements, hypotension.

## BROMOCRIPTINE

C'est l'agoniste dopaminergique le plus utilisé et le plus ancien sur le marché en France. Il s'agit d'un dérivé semi-synthétique de l'ergot de seigle utilisé uniquement par voie orale. Elle est utilisée seule ou avec la lévodopa.

Elle est souvent administrée quand la lévodopa est inefficace ou quand on note une fluctuation de ses effets.



*Bromocriptine*

### ♦ Propriétés pharmacologiques

La bromocriptine :

- stimule les récepteurs D<sub>2</sub>,
- antagonise faiblement les récepteurs D<sub>1</sub>,
- est alphabloquante,
- est un antagoniste sérotoninergique.

### Son action centrale :

Au niveau de la voie nigrostriée, la stimulation des récepteurs striataux de cette voie rend compte de l'action antiparkinsonienne.

Au niveau hypothalamo-hypophysaire, elle diminue la sécrétion de prolactine et d'hormone de croissance.

Au niveau des voies mésolimbique et mésocorticale, son action sur les récepteurs corticolimbiques expliquerait les effets indésirables type hallucination.

### Son action périphérique :

Elle est de même type que celle de la lévodopa. Elle agit sur le système digestif et sur le centre bulbaire contrôlant le vomissement.

Sur le système cardio-vasculaire, la bromocriptine exerce un effet hypotenseur dose-dépendant et une vasodilatation rénale.

#### ♦ Propriétés pharmacocinétiques

Résorption : digestive

$T_{\max} = 1 \text{ à } 3 \text{ h}$

$T_{1/2} = 10 \text{ h}$

Biodisponibilité = 75 à 95 %

Fixation protéique = 90-96 %

Clairance plasmatique = 0,8 L / kg / H

Métabolisme :

Elle subit un premier passage hépatique. Son élimination est essentiellement biliaire et une infime quantité est retrouvée dans les urines.

#### ♦ Les effets secondaires

Les effets indésirables de la bromocriptine sont schématiquement ceux de la lévodopa ; ils sont dépendants de la dose. L'apparition de mouvements anormaux est plus rare aux doses thérapeutiques.

### Troubles digestifs

Il s'agit de nausées et de vomissements qui peuvent être diminués par :

- une prise avec des aliments,
- une prise préalable de dompéridone (*Motilium<sup>R</sup>*, *Perydis<sup>R</sup>*), antagoniste dopaminergique au niveau périphérique, avant ou au moment de la prise de bromocriptine.

### Troubles psychiques

Les troubles psychiques constituent les effets indésirables les plus graves de la bromocriptine. Leur fréquence augmente avec la dose et avec l'âge. Ils débutent par des troubles du sommeil puis se caractérisent par des hallucinations, des formes délirantes, voire des confusions mentales. Ces phénomènes, bien argumentés à propos de la bromocriptine (car c'est le produit le plus ancien sur le marché), sont vraisemblablement partagés par tous les agonistes dopaminergiques.

### Troubles cardiovasculaires

Ils se présentent sous forme d'hypotension orthostatique et exceptionnellement de collapsus (en cas de première prise à forte dose).

### Autres effets indésirables

- vasoconstriction digitale à relier aux symptômes d'ergotisme, avec fourmillement des doigts, des pieds, pouvant entraîner des exacerbations du syndrome de Raynaud,
- oedèmes des membres inférieurs,
- crampes,
- fibroses pulmonaires ou rétropéritonéales,
- sécheresse de la bouche, constipation.

#### ♦ Les interactions médicamenteuses

- Les neuroleptiques (sauf clozapine) :

Antagonisme réciproque de l'antiparkinsonien et des neuroleptiques.

- Les alcaloïdes de l'ergot de seigle : (ergotamine, dihydroergatamine, méthylergométrine)

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

- Les macrolides :

Risque de surdosage de bromocriptine.

- Les médicaments hypertenseurs

Risque de poussées hypertensives.

♦ Contre-indications

- idem que pour la lévodopa,
- hypersensibilité aux dérivés de l'ergot de seigle.

♦ Les spécialités

**Tableau 15 : Les spécialités utilisées.**

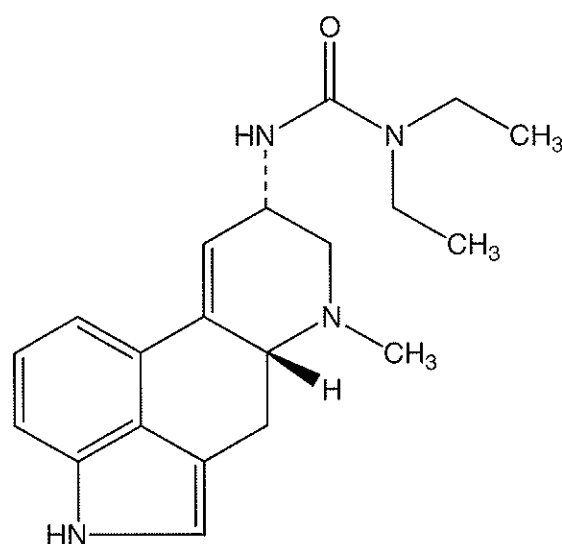
Nom commercial	Composition	Forme	Posologie
Bromo Kin Gé 2,5 mg <sup>®</sup>	Bromocriptine 2,5 mg	CP sécable	- à administrer au milieu des repas
Bromo Kin Gé 5 mg <sup>®</sup>	Bromocriptine 5 mg	Gélule	- installation progressive des doses
Bromo Kin Gé 10 mg <sup>®</sup>	Bromocriptine 10 mg	Gélule	- posologie efficace moyenne en 3 prises
Parlodel 2,5 <sup>®</sup>	Bromocriptine 2,5 mg	CP sécable	→ en monothérapie 10 à 40 mg / jour
Parlodel 5 <sup>®</sup>	Bromocriptine 5 mg	Gélule	→ avec la lévodopa 10 à 25 mg / jour
Parlodel 10 <sup>®</sup>	Bromocriptine 10 mg	Gélule	→ pour > 65 ans 5 à 15 mg / jour



## LISURIDE

C'est un dérivé héli-synthétique soluble dans l'eau. Le lisuride est indiqué en association précoce à la dopathérapie dans le but de diminuer la dose de chacun des produits actifs et de retarder l'apparition des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux.

Il s'utilise également en association lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise.



*Lisuride*

### ◆ Propriétés pharmacologiques

Le lisuride développe un effet dopaminergique mixte (agoniste et antagoniste) essentiellement au travers des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>. Il réalise un effet agoniste direct sur les récepteurs D<sub>2</sub> post-synaptiques, renforçant l'action post-synaptique de la dopamine, mais l'action sur une sous-classe de récepteurs D<sub>2</sub>, localisés au niveau pré-synaptique (auto-récepteurs) entraînerait un rétro-contrôle négatif de la libération de la dopamine.

L'effet est de type agoniste si le récepteur D<sub>2</sub> post-synaptique est faiblement stimulé par la dopamine, et au contraire de type antagoniste si la stimulation dopaminergique est forte. Le lisuride agit également sur les récepteurs centraux de la sérotonine.

♦ Propriétés pharmacocinétique

Résorption : digestive

T<sub>max</sub> = 1,8 h

T<sub>1/2</sub> = 2 à 3 h

Biodisponibilité = 20 %

Fixation protéique = 66 %

Clairance plasmatique = 0,8 L / kg / min

Métabolisme :

Il subit un premier passage hépatique. Ses métabolites sont éliminés par voies biliaire et rénale.

♦ Les effets secondaires

Ils sont comparables à ceux de la bromocriptine.

♦ Les interactions médicamenteuses


Idem que pour la bromocriptine avec en plus une interaction avec les antiparkinsoniens anticholinergiques car il y a un risque d'apparition de la confusion mentale.

♦ Les contre-indications

- hypersensibilité aux dérivés de l'ergot de seigle,
- troubles sévères de la circulation artérielle,
- antécédents ou existence de troubles psychiques ou psychiatriques.

♦ Les spécialités

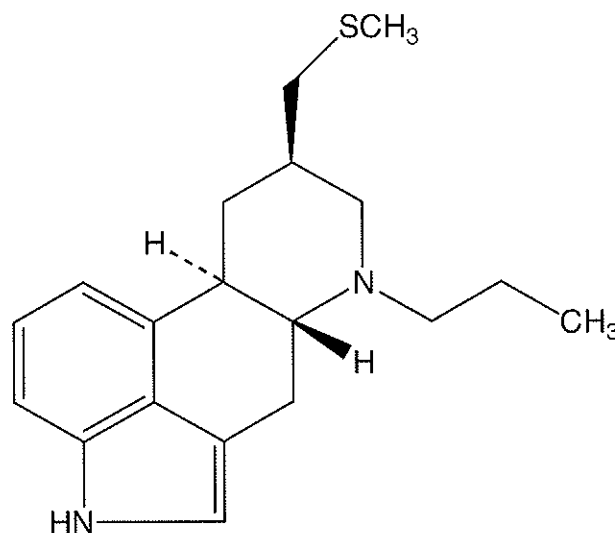
**Tableau 16 : Les spécialités utilisées.**

Nom commercial	Composition	Forme	Posologie
Dopergine 0,2 mg <sup>®</sup>	Lisuride 0,2 mg	CP sécable	- à prendre au cours des repas
Dopergine 0,5 mg <sup>®</sup>	Lisuride 0,5 mg	CP sécable	- posologie moyenne efficace : 1 à 2 mg / jour en 3 à 4 prises
Arolac 0,2 mg <sup>®</sup>	Lisuride 0,2 mg	Cp sécable	 Présence de lactose dans les excipients.

## PERGOLIDE

C'est un dérivé semi-synthétique de l'ergot de seigle. Il est indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson en association à la lévodopa lors :

- des fluctuations de l'effet thérapeutique,
- de mouvements anormaux involontaires.



*Pergolide*

### ♦ Propriétés pharmacologiques

Le méthylsulfate de pergolide est un agoniste des récepteurs dopaminergiques. Dans la maladie de Parkinson, le pergolide agit en stimulant directement les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques du système nigrostriatal.

Chez l'homme, il inhibe la sécrétion de prolactine, élève les concentrations sériques d'hormone de croissance et réduit celles de LH.

### ♦ Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité du pergolide est inconnue.

Après administration orale du pergolide marqué au  $^{14}\text{C}$ , l'élimination du produit absorbé se fait sous forme de métabolites dans l'urine (55 %), les selles (40 %) et sous forme de  $^{14}\text{C}$  expiré (5 %).

La liaison aux protéines plasmatiques est de 90 % environ.

La demi-vie du pergolide, mesurée chez quatre parkinsoniens varie de 7 à 16 heures.

De très nombreux métabolites ont été détectés, en particulier le N-despropyl-pergolide, le sulfoxyde de pergolide et le pergolide sulfone. Ces deux derniers étant également des agonistes dopaminergiques. Les autres métabolites n'ont pas été identifiés et leur activité pharmacologique n'est pas connue.

◆ Effets secondaires

Troubles digestifs

- nausées, vomissements, constipation, bouche sèche, anorexie, dysphagie.

Troubles neurologiques

- mouvements anormaux, involontaires (dyskinésies, chorée, dystonie), sensation vertigineuse. Une somnolence a été rapportée lors du traitement par pergolide.

Effets cardio-vasculaires

- hypotension orthostatique, palpitations, tachycardies, syncopes, vasodilatation.

Manifestations vasculaires périphériques

- oedèmes périphériques, érythromélgie.

Effets psychiatriques

- hallucinations, confusions, excitation psychomotrice, anxiété, insomnie.

Effets hématologiques

- leucopénie réversible à l'arrêt du traitement.

### Fibroses et valvulopathies cardiaques

- des cas de fibrose et d'inflammations des séreuses telles que pleurésie, épanchement pleural, fibrose pleurale et/ou pulmonaire, péricardite, épanchement péricardique, valvulopathie cardiaque et fibrose rétropéritonéale ont été rapportés avec pergolide.



Cet effet secondaire a provoqué un changement d'AMM pour le médicament CELANCE® qui n'est maintenant prescrit qu'en deuxième intention.

De façon plus rare, on peut rencontrer :

- des élévations des transaminases,
- des atteintes hépatiques cytolytiques,
- un syndrome malin des neuroleptiques.

#### ♦ Interactions médicamenteuses

- Neuroleptiques antiémétiques : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

On utilisera un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

- Phénylpropanolamine : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
- Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine).
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle : ergotamine, dihydroergotamine, méthyl-ergométrine.

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

- Macrolides (sauf spiramycine) : augmentation des concentrations plasmatiques de pergolide avec risque de surdosage.
- Sympathomimétiques indirects : poussées hypertensives.

♦ Contre-indications

- Grossesse-allaitement,
- hypersensibilité au pergolide ou aux autres dérivés de l'ergot de seigle,
- antécédents de fibrose,
- présence d'une valvulopathie cardiaque confirmée.

♦ Les spécialités

**Tableau 17 : Les spécialités utilisées.**

Nom commercial	Composition	Forme
Célanche 0,05 mg <sup>®</sup>	Pergolide 50 µg	Comprimés sécables
Célanche 0,25 mg <sup>®</sup>	Pergolide 250 µg	Comprimés sécables
Célanche 1 mg <sup>®</sup>	Pergolide 1 mg	Comprimés sécables

♦ Posologie

L'instauration du traitement par le pergolide doit se faire progressivement et par étapes en cherchant la dose minimale efficace. La posologie quotidienne optimale est individuelle en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Les posologies efficaces moyennes de pergolide sont généralement de 1 à 3 mg par jour. L'utilisation de pergolide à des doses supérieures à 5 mg / jour n'est pas recommandée en monothérapie ni en association à la lévodopa.

L'index thérapeutique étant moins favorable chez les personnes âgées, une posologie plus faible de l'ordre de 1 à 2 mg par jour est préconisée.

En monothérapie :

Le tableau suivant donne à titre indicatif les posologies les plus couramment utilisées.

**Tableau 18 : Installation progressive des posologies pour Célance 0,05 mg®.**

<b>Comprimés à 0,05 mg</b>		
	<i>Matin</i>	<i>Midi</i>
<b>Jour 1</b>	-	-
<b>Jours 2, 3, 4</b>	-	1
<b>Jours 5, 6, 7</b>	1	1
<b>Jours 8, 9, 10</b>	2	2
<b>Jours 11, 12, 13</b>	2	3
<b>Jours 14, 15, 17</b>	4	4

**Tableau 19 : Installation progressive des posologies pour Célance 0,25 mg®.**

<b>Comprimés à 0,25 mg</b>		
	<i>Matin</i>	<i>Midi</i>
<b>Jours 18, 19, 20, 21</b>	1	1
<b>Jours 22, 23, 24</b>	2	1
<b>Jours 25, 26, 27</b>	2	2
<b>Jours 28, 29, 30</b>	2	2

A partir du 30<sup>ème</sup> jour : la dose journalière peut être augmentée au maximum de 0,25 mg deux fois par semaine jusqu'à l'obtention d'une dose thérapeutique optimale.

Au cours des essais cliniques avec le pergolide en monothérapie, la dose moyenne était de 2,1 mg après 3 mois de traitement, et de 2,51 mg/jour après un an de traitement.

#### En association à la lévodopa

Le schéma suivant donne à titre indicatif les posologies les plus couramment utilisées.

Débuter le traitement par 1 comprimé de pergolide à 0,05 mg par jour lors d'un des repas, pendant 2 jours. Ensuite augmenter la dose tous les 3 jours de 0,10 à 0,15 mg par jour à répartir en 3 prises quotidiennes lors des repas.



A partir du 15<sup>ème</sup> jour la posologie peut être augmentée à 0,25 mg par jour tous les 3 jours jusqu'à l'obtention d'une dose thérapeutique optimale.

Pendant la phase de progression posologique, la dose de lévodopa peut être diminuée de 10 à 30 % en moyenne.

Si des effets indésirables digestifs surviennent lors de la progression posologique du pergolide ou si le patient est ou a été sujet à des nausées ou vomissements sous lévodopa, il est possible d'associer du dompéridone pendant les 2 à 4 premières semaines.

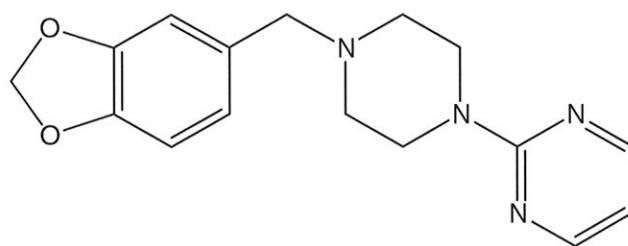
## PIRIBEDIL

Le piribédil n'est pas un dérivé de l'ergot de seigle. Son métabolite principal possède une analogie structurale avec la dopamine.

Il est utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson dans ses formes tremblantes.

### ♦ Propriétés pharmacologiques

C'est un agoniste spécifique des récepteurs dopaminergiques, à prédominance D<sub>2</sub>. Il possède une action centrale et périphérique et diminue la sécrétion des hormones antéhypophysaires.



*Piribédil*

### ♦ Propriétés pharmacocinétiques

Résorption : digestive

$T_{\max} = 1 \text{ h}$

$T_{1/2} = 20 \text{ à } 24 \text{ h}$

Biodisponibilité = 10 %

Fixation protéique = 73 %

Clairance plasmatique = 1 à 1,5 L / kg / min

Métabolisme :

Effet de premier passage hépatique, élimination rénale à 80 %.

♦ Les effets secondaires

- nausées, vomissements, flatulences,
- variations tensionnelles,
- troubles psychiatriques : confusions.

♦ Interactions médicamenteuses

- les neuroleptiques,
- les psychotropes,
- les hypotenseurs,
- les IMAO non-sélectifs,
- les macrolides.

♦ Contre indications

- hypersensibilité à l'un des composants,
- état de choc,
- infarctus du myocarde à la phase aiguë.

♦ Les spécialités

**Tableau 20 : Les spécialités utilisées.**

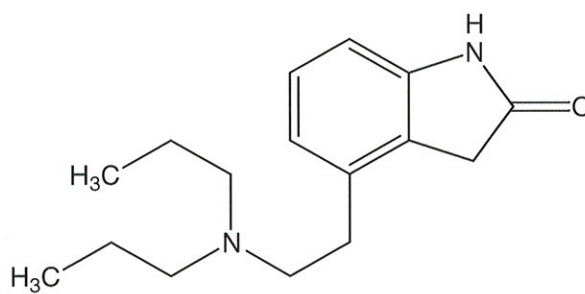
Nom commercial	Composition	Forme	Posologie
Trivastal 20 mg <sup>®</sup>	Piribédil 20 mg	CP enrobé	- à prendre après les repas - dose à atteindre progressivement - en complément de la dopathérapie : 4 à 7 comprimés / jour en 3 à 5 prises.
Trivastal LP 50 mg <sup>®</sup>	Piribédil 50 mg	CP enrobé	- en monothérapie : 3 à 5 prises par jour pour 3 à 5 comprimés, à doses progressives, après les repas.

## ROPINIROLE

Il s'agit d'un dérivé synthétique prescrit dans la maladie de Parkinson en traitement de première intention en monothérapie pour différer la mise à la dopathérapie ou en association à la lévodopa en cours d'évolution de la maladie lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant et qu'apparaissent des fluctuations de l'effet thérapeutique.

### ♦ Propriétés pharmacologiques

C'est un agoniste très spécifique des récepteurs D<sub>2</sub>.



*Ropinirole*

### ♦ Propriétés pharmacocinétiques

Résorption : digestive

$T_{\max} = 1 \text{ à } 2 \text{ h}$

$T_{1/2} = 6 \text{ h}$

### ♦ Les effets secondaires

#### En monothérapie

- hypotension,
- nausées, vomissements,
- somnolence,
- oedèmes des membres inférieurs,
- douleurs abdominales,
- syncopes,
- pyrosis,

- hallucinations.

#### En association

- dyskinésies,
- nausées,
- hallucinations,
- confusions,
- pyrosis,
- rares cas de somnolence extrême et/ou d'excès de sommeil d'apparition soudaine.

#### ♦ Interactions médicamenteuses

- les neuroleptiques,
- les macrolides,
- les psychotropes,
- les IMAO non-sélectifs.

#### ♦ Contre indications

- grossesse, allaitement,
- hypersensibilité à l'un des constituants,
- insuffisance rénale et hépatique.

#### ♦ Les spécialités

**Tableau 21 : Les spécialités utilisées.**

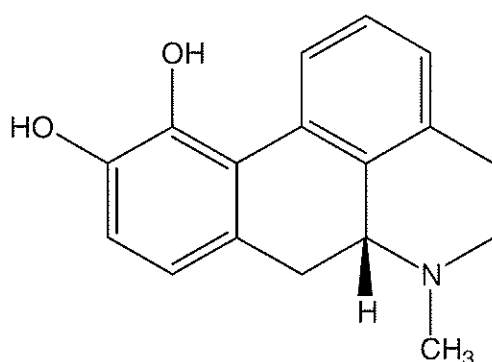
Nom commercial	Composition	Forme	Posologie
Réquip 0,25 mg <sup>®</sup>	Ropinirole 0,25 mg	CP pelliculé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- à répartir en 3 prises, de préférence au cours des repas</li> <li>- installation progressive des doses</li> <li>- dose max = 24 mg/ jour</li> <li>- adapter les doses chez le sujet âgé</li> <li>- en association à la lévodopa : la lévodopa peut être réduite jusqu'à 20 %.</li> </ul>
Réquip 0,50 mg <sup>®</sup>	Ropinirole 0,5 mg	CP pelliculé	
Réquip 1 mg <sup>®</sup>	Ropinirole 1 mg	CP pelliculé	
Réquip 2 mg <sup>®</sup>	Ropinirole 2 mg	CP pelliculé	
Réquip 5 mg <sup>®</sup>	Ropinirole 5 mg	CP pelliculé	

## APOMORPHINE

C'est un dérivé hémi-synthétique de l'opium. On le voit utilisé dans le traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la dopathérapie.

### ♦ Propriétés pharmacologiques

C'est un agoniste des récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> et elle possède une action émétisante.



*Apomorphine*

### ♦ Propriétés pharmacocinétiques

L'apomorphine est uniquement utilisée par voie sous-cutanée et possède une courte durée d'action (45 à 60 min), d'où la nécessité de respecter les doses.

**Note :** l'administration per os est possible mais rarement utilisée du fait des effets émétisants et de la faible biodisponibilité de l'apomorphine par cette voie.

### ♦ Effets secondaires

- prurit aux points d'injection,
- nausées, vomissements,
- hypotension orthostatique,
- troubles psychiques devant faire réduire la posologie, voire interrompre le traitement.

♦ Interactions médicamenteuses

Idem que précédemment.

♦ Contre-indications

- insuffisance hépatique,
- déficit intellectuel,
- confusion mentale,
- états psychotiques.

♦ Spécialités

**Tableau 22 : La spécialité employée.**

Nom commercial	Composition	Forme	Posologie
Apokinon inj SC 30 mg / 3 ml <sup>®</sup>	30 mg / cartouche	Stylos injecteurs pré-remplis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- voie sous-cutanée</li> <li>- le stylo doit être jeté lorsque la cartouche est vide</li> <li>- débiter par une injection de 1 mg, puis augmenter si besoin la posologie par palier de 1 mg jusqu'à obtention d'un effet de déblocage.</li> </ul>



Ce médicament contient un dérivé de la morphine !!

+ possibilité de choc anaphylactique dû aux sulfites présents dans la solution injectable.

### 7.2.3 – Les anticholinergiques

Les extraits de belladone représentent les premiers traitements proposés. La thérapeutique anticholinergique fut introduite par Charcot vers 1870 qui avait remarqué l'effet bénéfique de l'atropine sur le tremblement du sujet atteint de maladie de Parkinson.

Des effets indésirables en limitent cependant l'usage. Les anticholinergiques de synthèse introduits dans les années 50 ont des effets périphériques atropiniques nettement moins marqués et ont constitué l'essentiel du traitement antiparkinsonien jusqu'à l'avènement de la lévodopa. Ces anticholinergiques sont des analogues structuraux de l'atropine.

Leur efficacité est visible sur les tremblements et l'hypertonie mais ils ont une action moindre sur l'akinésie.

♦ Propriétés pharmacologiques

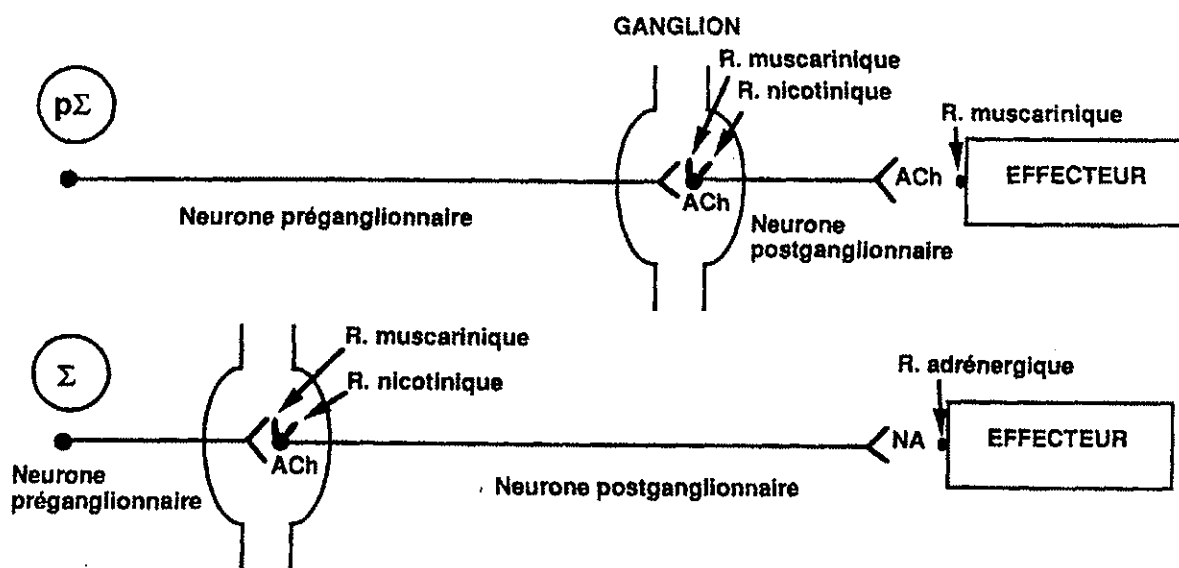
Les anticholinergiques ont une action comparable à celle de l'atropine. Ce sont des antagonistes compétitifs des récepteurs cholinergiques (les récepteurs muscariniques M1).

Ils s'opposent ainsi à l'hyperactivité cholinergique relative dans le striatum en réponse à la dénervation dopaminergique.

Les anticholinergiques exercent aussi une action sur les récepteurs hippocampiques, à l'origine de troubles de la mémoire et de syndromes confusionnels.

Au niveau périphérique, leur action parasympatholytique est à l'origine d'effets secondaires importants.

**Figure 19 : Lieux d'action de l'acétylcholine et des récepteurs cholinergiques.**



♦ Propriétés pharmacocinétiques

Résorption : digestive

$T_{\max} = 1 \text{ h}$



$T_{1/2} = 3 \text{ h}$

Élimination à 60 % dans les urines.

♦ Les effets secondaires

Ce sont des atropiniques :

- sécheresse buccale,
- constipation,
- troubles de l'accommodation,
- diminution de la sécrétion lacrymale,
- épaissement des sécrétions bronchiques,
- rétention urinaire,
- confusion mentale ou excitation chez le sujet âgé,
- augmentation du rythme cardiaque.

♦ Interactions médicamenteuses

- Atroponine et autres substances atropiniques : antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H1 sédatifs, antispasmodiques atropiniques, autres antiparkinsoniens anticholinergiques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques.






⇒ Car addition des effets indésirables atropiniques.

- Lisuride : car risque d'apparition de confusion mentale.

♦ Contre-indications

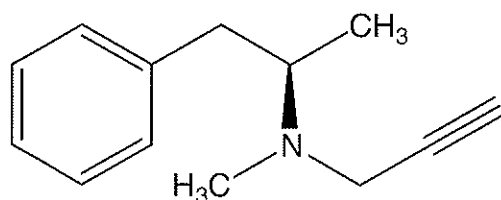
- Hypersensibilité aux anticholinergiques,
- Glaucome par fermeture de l'angle,
- Risque de rétention urinaire liés à des troubles urétroprostatiques,
- Cardiopathie décompensée,
- Grossesse et allaitement : déconseillé.

♦ Les spécialités**Tableau 23 : Les spécialités utilisées.**

Nom commercial	Composition	Forme	Posologie
Akineton LP 4 mg <sup>®</sup>	Bipéridène 4 mg	CP enrobé LP	- 1 à 2 comprimés / jour en 1 prise le matin
Artane 5 mg <sup>®</sup>	Trihexyphénide 5 mg	CP	-  présence d'éthanol
Artane 2 mg <sup>®</sup>	Trihexyphénide 2 mg	CP	- 4 à 10 mg / jour en 2 à 3 prises
Artane sol. buvable 0,4 % <sup>®</sup>  présence d'éthanol	Trihexyphénide 2 mg	Sol. Buv. en flacon compte gouttes	-  possibilités d'apparition de parotidites suppuratives, d'éruptions cutanées, de dilatation du colon et d'ileus paralytique, en plus des autres effets secondaires.
Artane sol. buvable 0,4 % <sup>®</sup>	Trihexyphénide 2 mg	Injectable IM	- 1 à 3 ampoules / jour
Lepticur 10 mg <sup>®</sup>	Tropatépine 10 mg	CP sécable	 cette spécialité est plus indiquée dans le traitement des syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.
Lepticur 10 mg <sup>®</sup>	Tropatépine 10 mg / ampoule	Injectable IM - IV	
Lepticur park <sup>®</sup>	Tropatépine 5 mg	CP sécable	
Parkinane LP 2 mg <sup>®</sup>	Trihexyphénidyle 2 mg	Gélules	- dose usuelle : 4 à 15 mg / j en 1 à plusieurs prises - dose max : 30 mg / jour
Parkinane LP 5 mg <sup>®</sup>	Trihexyphénidyle 5 mg	Gélules	- sujet âgé : 10 mg max / jour  risque d'éruption cutanée, de parotidites suppuratives, de dilatation du colon et d'ileus paralytique, en plus des autres effets indésirables.

**7.2.4 – Les IMAO-B**

La sélégiline est un inhibiteur sélectif et irréversible de la monoamine oxydase B. Ses nombreuses actions pharmacologiques ont récemment placé ce produit aux premières lignes de l'actualité.



*Sélégiline*

La sélégiline inhibe, sélectivement, la MAO-B, enzyme impliquée dans la dégradation métabolique de la dopamine dans le cerveau. Le groupement propionyl de la sélégiline se lie irréversiblement au niveau du résidu flavine de la MAO-B qui est le site actif de cette enzyme.

Cette fixation entraîne une inhibition totale de l'action de la MAO-B. Il en résulte une augmentation du taux de dopamine striatale.

L'addition de sélégiline à la L-dopa permet d'en réduire la dose de 10 à 15 %.

En plus de l'inhibition sélective de la MAO-B, la sélégiline facilite l'activité des neurones dopaminergiques nigrostriés d'où :

- ↗ des concentrations synaptiques de la dopamine,
- ↘ du turn-over de la dopamine,
- apparition des métabolites amphétaminiques,
- blocage de la recapture présynaptique de la dopamine,
- ↘ de la production de radicaux libres,
- ↘ des mécanismes cellulaires oxydatifs.

♦ Propriétés pharmacocinétiques

Résorption : digestive

$T_{\max} = 2 \text{ h}$

$T_{1/2} = 40 \text{ h}$

Liaison aux protéines plasmatiques : 95 %

Son élimination est principalement urinaire. Il s'agit de métabolites amphétaminiques qui ne possèdent pas d'activités amphétaminiques aux doses utilisées.

♦ Les effets secondaires

- augmentation modérée des transaminases régressant à l'arrêt du traitement,
- troubles du rythme cardiaque : bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, troubles du rythme supraventriculaire,
- effets secondaires de la dopathérapie dont l'action est renforcée et prolongée par la sélégiline,
- troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements,
- troubles cardiovasculaires : troubles du rythme, hypotension orthostatique,
- troubles psychiques : insomnie, agitation, anxiété, rares épisodes psychologiques avec confusion et hallucinations,
- troubles neurologiques : spasticité, mouvements anormaux, majoration des dyskinésies.

♦ Interactions médicamenteuses

- antidépresseurs sérotoninergiques purs : citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline.

⇒ risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique

- péthidine, tramadol.

⇒ manifestations d'excitation central évoquant un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, coma...

- triptans.

⇒ risque d'hypertension artérielle.



Respecter un délai de 2 semaines entre l'arrêt de l'IMAO et l'instauration du traitement par le triptan.

♦ Contre-indications

- celle de la dopathérapie,
- états psychotiques graves,
- maladies cardiovasculaires sévères notamment les accidents coronariens aigus.

♦ Les spécialités

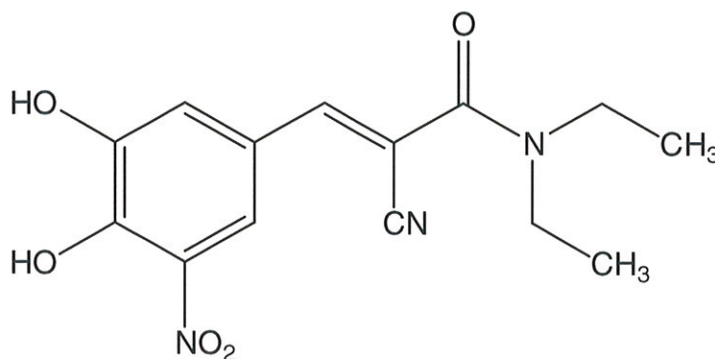
**Tableau 24 : Les spécialités utilisées.**

Nom commercial	Composition	Forme	Posologie
Déprényl®	Sélégiline 5 mg	CP sécable	5 à 10 mg / jour
Sélégiline®	Sélégiline 5 mg	CP	5 à 10 mg / jour

7.2.5 – Divers

**INHIBITEURS de la COMT : entacapone**

L'entacapone est utilisé dans le cas de traitement adjuvant aux traitements standards chez les patients parkinsoniens souffrant de fluctuations motrices de fin de doses.



*Entacapone*

♦ Propriétés pharmacologiques

C'est un inhibiteur sélectif et réversible de la cathécol-O-méthyl-transférase (COMT). Il inhibe ainsi le métabolisme de la L-dopa, d'où augmentation de la L-dopa disponible pour être transformée au niveau central en dopamine.

Elle prolonge la  $T_{1/2}$  de la L-dopa et améliore l'efficacité de l'association lévodopa + inhibiteur de la Dopa-décarboxylase.

Elle permettrait d'améliorer les phénomènes ON-OFF et les fonctions cognitives, dont la mémoire.

♦ Propriétés pharmacocinétiques

Résorption : digestive

$T_{1/2} = 2$  h

Liaison aux protéines plasmatiques : 98 %

Élimination : 98 % par voie fécale

Effet de premier passage hépatique

Biodisponibilité = 30 à 50 % par voie orale.

♦ Les effets secondaires

- Les effets secondaires généraux : hypotension orthostatique, fatigue, hyper-sudation, céphalées, coloration des urines.
- Au niveau du système nerveux central : dyskinésie, aggravation du syndrome parkinsonien, vertige, dystonie, hyperkinésie, crampes, tremblements, troubles de la marche.
- Troubles gastro-intestinaux : nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, sécheresse de la bouche, constipation.
- Troubles psychiatriques : insomnie, hallucination, confusion, rêves anormaux.

♦ Interactions médicamenteuses

- les neuroleptiques,
- les IMAO-A,
- les antidépresseurs imipraminiques,
- le fer (risque de chélation).

♦ Contre-indications

- grossesse, allaitement,
- hypersensibilité à cette substance,
- phéochromocytome,
- antécédents de syndrome malin des neuroleptiques,
- antécédents de rhabdomyolyse.

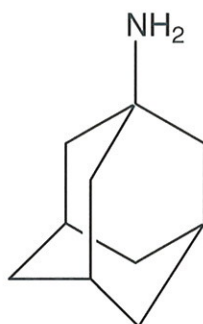
♦ Spécialités

**Tableau 25 : Les spécialités utilisées.**

Nom commercial	Composition	Forme	Posologie
Comtan 200 mg <sup>®</sup>	Entacapone 200 mg	CP enrobé	- 200 mg avec chaque dose de lévodopa - dose max = 2 g / jour.
Stalevo 100 mg/25mg/200 mg <sup>®</sup>	Levodopa 100 mg Carbidopa 25 mg Entacapone 200 mg	CP pelliculé	- il faut 2 à 3 heures entre chaque prise de 1 comprimé de stalevo.
Stalevo 150 mg/37,5mg/200 mg <sup>®</sup>	Levodopa 150 mg Carbidopa 37,5 mg Entacapone 200 mg	CP pelliculé	- ne pas le prendre après un repas riche en protéines (compétition au niveau de l'absorption).
Stalevo 50 mg/12,5mg/200 mg <sup>®</sup>	Levodopa 50 mg Carbidopa 12,5 mg Entacapone 200 mg	CP pelliculé	

## AMANTADINE

L'amantadine n'est pas véritablement un agoniste dopaminergique. Son usage dans la maladie de Parkinson a été découvert de façon fortuite, chez les parkinsoniens traités en prophylaxie de la grippe à virus A.



*Amantadine*

### ♦ Propriétés pharmacologiques

Elle a :

- une action antivirale, en particulier sur l'influenza A,
- une action antiparkinsonienne :

- ⇒ par une stimulation directe des récepteurs dopaminergiques,
- ⇒ par la diminution de la recapture de la dopamine dans la fente synaptique,
- ⇒ par une augmentation de la libération de la dopamine dans la fente synaptique,
- ⇒ par le blocage des récepteurs glutamatergiques présents sur les interneurons cholinergiques striataux ; d'où blocage de la libération d'acétylcholine ⇒ action anticholinergique.

### ♦ Propriétés pharmacocinétiques

Résorption : digestive

$T_{\max} = 1 \text{ à } 4 \text{ h}$

$T_{1/2} = 20 \text{ h}$

Élimination par voie rénale.



♦ Les effets secondaires

- asthénie,
- hypotension orthostatique,
- œdème,
- dysurie,
- rétention d'urine,
- éruption cutanée,
- eczéma,
- sécheresse de la bouche,
- anorexie,
- nausée,
- vomissement,
- constipation,
- leucopénie,
- neutropénie,
- excitation psychomotrice,
- insomnie,
- irritabilité,
- anxiété,
- attaque de panique,
- cauchemar,
- confusion mentale,
- hallucination,
- délire aigu,
- psychose,
- dépression,
- toxicité neurologique,
- vertige,
- ataxie,
- céphalée,
- crise convulsive,
- syndrome malin des neuroleptiques,

- dysarthrie,
- myoclonie,
- dyskinésie,
- flou visuel,
- photosensibilisation,
- acuité visuelle (diminution).

♦ Interactions médicamenteuses

Celles de la dopathérapie.

♦ Les contre-indications

- grossesse, allaitement,
- nourrissons,
- hypersensibilités à la classe de l'adamantane.

♦ Spécialités

**Tableau 26 : Les spécialités utilisées.**

Nom commercial	Composition	Forme	Posologie
Mantadix®	Amantadine 100 mg	Capsule	- en monothérapie : jusqu'à 4 / jour - en association avec la lévodopa : 1 à 2 / jour

### **7.3 – Les stratégies thérapeutiques**

Il n'existe pas de schéma thérapeutique universellement accepté pour prendre en charge un parkinsonien. Il existe néanmoins, à l'initiation d'un traitement antiparkinsonien, un certain nombre de notions générales qu'il convient de souligner :

- il s'agit d'un traitement à vie,
- on ne traite que lorsque le handicap fonctionnel le justifie,

- il faut avoir pour objectif de procurer un état fonctionnel satisfaisant, compatible avec une vie quotidienne de bonne qualité, sans s'acharner à vouloir faire disparaître la totalité des symptômes,

- il faut instaurer le traitement de manière progressive et d'une façon générale, toutes les adaptations ultérieures doivent également rester progressives,

- il importe de mettre en balance les bénéfices immédiats à court terme et les risques à plus long terme,

- l'âge du patient constitue un critère essentiel de la stratégie thérapeutique. La dopathérapie risque de provoquer des fluctuations motrices et des dyskinésies plus précoces et plus sévères chez le sujet jeune que chez le sujet âgé. D'une manière générale, le sujet jeune supporte mieux la polythérapie et s'avère rarement dément. Inversement, le sujet âgé serait moins exposé aux complications motrices mais supporterait moins bien la polythérapie, souffrant souvent de pathologies intriquées et présentant plus fréquemment une atteinte des fonctions cognitives.

- L'heure de la dopathérapie reste l'objet de nombreuses controverses. Il existe des arguments en faveur d'une dopathérapie précoce. Tout d'abord, en dépit d'arguments expérimentaux parfois troublants (la L-dopa s'avère peut-être toxique sur les neurones dopaminergiques en culture), on ne dispose actuellement d'aucune preuve en faveur d'un rôle potentiellement délétère de la L-dopa sur la progression de la maladie de Parkinson.

Par ailleurs, la L-dopa demeure le traitement le plus efficace de la maladie de Parkinson : la retarder prive donc le malade du bénéfice thérapeutique immédiat qu'elle peut lui apporter. Mais il existe aussi des arguments allant à l'encontre d'une instauration précoce de la dopathérapie. Il s'agit essentiellement de la survenue des complications motrices (fluctuations et dyskinésies) clairement plus précoces et plus sévères qu'avec les agonistes. De plus, pour une raison inexplicée, la L-dopa exerce un effet très particulier d'« amorçage » sur les dyskinésies. Ainsi, tant qu'un malade n'a pas été exposé à la L-dopa, les agonistes en monothérapie ne provoquent quasiment jamais de mouvements anormaux. Par contre, dès qu'un parkinsonien a développé des dyskinésies avec la L-dopa, il souffre ultérieurement de ce même effet indésirable, même avec les agonistes dopaminergiques, bien que parfois à un moindre degré. C'est la raison pour laquelle, on propose souvent de retarder l'heure de la L-dopa, en traitant les malades le plus longtemps

possible initialement avec les agonistes dopaminergiques. Un traitement d'emblée par les agonistes permet ainsi de retarder l'heure de la L-dopa et ce délai retarderait et diminuerait pour certains la sévérité et l'apparition des complications motrices.

### **Stratégie**

Ces notions présentes à l'esprit, et malgré l'absence de consensus « officiel », on peut alors proposer la stratégie suivante :

#### *Forme débutante sans handicap fonctionnel*

Dans ce cas, la prise en charge est non médicamenteuse.

#### *Forme avec handicap très modéré*

L'amantadine ou la sélégiline permettent d'améliorer suffisamment ce handicap pendant quelques mois et de retarder d'autant l'heure des agonistes et de la L-dopa.

#### *Forme avec handicap fonctionnel*

### **Sujet âgé de moins de 50 ans**

Il est conseillé ici de retarder le plus possible l'heure de la dopathérapie par une monothérapie avec les agonistes dopaminergiques, au besoin en utilisant des « fortes doses », tout en mesurant le risque potentiel d'effets indésirables, en particulier psychiatriques. Cependant, selon ce schéma, la monothérapie initiale par la bromocriptine par exemple, expose souvent au bout de quelques années à une perte progressive d'efficacité. On peut un temps la contrôler par une augmentation des posologies. Lorsque l'on a atteint la posologie maximale tolérée ou recommandée (qui s'avère très variable d'un sujet à l'autre mais dépasse exceptionnellement 60-80 mg/jour pour la bromocriptine), la L-dopa est alors introduite secondairement, en association et à la posologie minimale nécessaire. Les fluctuations sont ainsi retardées et les dyskinésies moins fréquentes.

Une autre stratégie, souvent prônée, consiste à combiner « précocement », dès le début du traitement L-dopa et agoniste dopaminergique. Ces deux médicaments associés ainsi d'emblée, à faible dose, auraient la même efficacité que les doses plus élevées de L-dopa utilisée seule, tout en diminuant à moyen terme la sévérité des complications

motrices. Un certain nombre d'études sont en faveur de cette combinaison précoce, mais il n'existe pas de démonstration méthodologiquement incontestable. Aucune étude, jusqu'ici n'a comparé les avantages et les inconvénients respectifs de deux stratégies que nous venons ici de résumer.

Il faut en fait trouver le juste équilibre, chez un sujet souvent encore actif, entre le besoin rapide de L-dopa pour un bien-être immédiat, et le souci de retarder la L-dopa pour réduire ou retarder au maximum le risque de complications motrices.

### **Sujet âgé de plus de 70 ans**

L'espérance de vie, et par là-même la durée d'évolution de la maladie seront dans ce cas plus courtes. On débute dès lors, souvent, d'emblée par la L-dopa. L'usage en première intention de formes de L-dopa à libération prolongée n'a pas fait la preuve de son intérêt à long terme par rapport aux formes standard. On adjoindra par la suite, prudemment, des agonistes dopaminergiques si surviennent des fluctuations motrices.

### **Sujet âgé entre 50 et 70 ans**

C'est dans ce cas, le plus fréquent puisque la maladie débute en général autour de 60 ans, que la stratégie s'avère la plus discutée. On rencontre toutes les opinions possibles. Les plus classiques recommandent, comme après 70 ans, une monothérapie initiale par L-dopa et l'adjonction secondaire d'un agoniste dopaminergique quand apparaissent les fluctuations. D'autres auteurs proposent au contraire, comme avant 50 ans, une monothérapie par un agoniste dopaminergique, puis l'adjonction de L-dopa quand son effet s'épuise. Enfin d'autres avis, intermédiaires, sont partisans de combiner d'entrée de faibles doses de L-dopa et d'agoniste dopaminergique, espérant ainsi minimiser les risques respectifs de chaque médicament. Il n'existe pas de règle. Le choix varie en fonction des convictions du prescripteur, de l'âge physiologique du malade, de son activité, de ses souhaits...

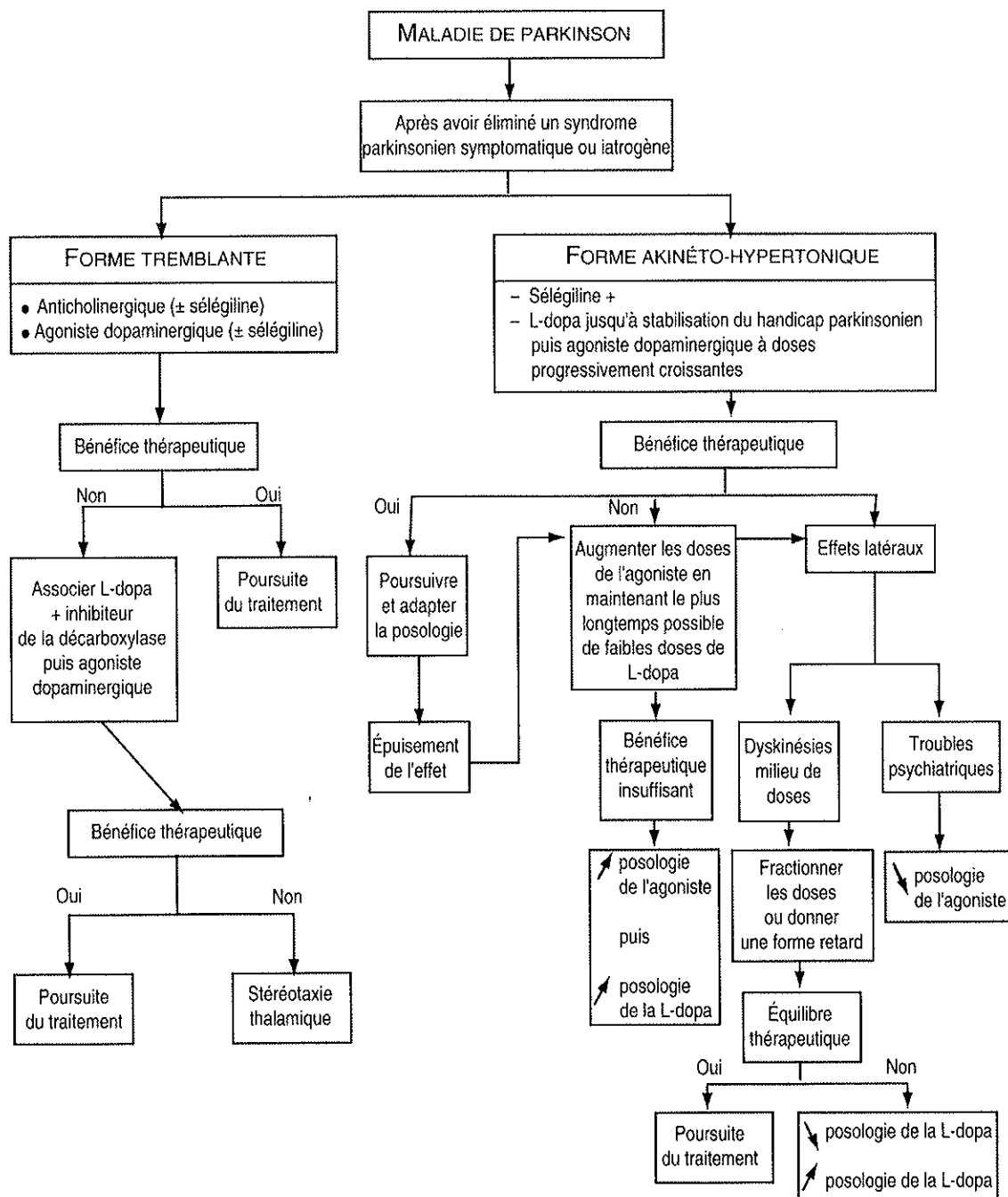
## Formes particulières

**Formes trémulantes.** – Les médicaments antiparkinsoniens n'ont pas toujours une efficacité entièrement satisfaisante dans ces formes trémulantes, mais le pronostic est souvent meilleur et le handicap parfois plus social que réellement fonctionnel, puisque le tremblement disparaît lors du mouvement. Les anticholinergiques seront utilisés uniquement si le patient a moins de 70 ans et ne présente pas d'atteinte des fonctions cognitives. Pour les sujets de plus de 70 ans, on utilisera la L-dopa et les agonistes dopaminergiques, actifs sur le tremblement. La L-dopa est efficace contre le tremblement et des doses élevées pourraient être nécessaires pour s'avérer efficaces. Il n'existe pas d'études comparant l'efficacité sur le tremblement de la L-dopa *versus* agonistes dopaminergiques. En cas de tremblements d'action ou de posture associés, on peut adjoindre un bêta-bloquant (propranolol) ou de la primidone. La chirurgie fonctionnelle se discute en cas de tremblement résistant aux traitements pharmacologiques.

**Forme de sujets âgés avec détérioration intellectuelle.** – On se limite ici le plus souvent à une monothérapie par la L-dopa aux doses les plus faibles possibles, en considérant qu'il s'agit du médicament possédant à court terme le meilleur rapport bénéfice/risque et la meilleure fenêtre thérapeutique.

## CONCLUSION

Annoncer à un patient qu'il souffre de la maladie de Parkinson représente une étape essentielle et difficile de la prise en charge thérapeutique, garantie de confiance et de réalisme pour l'avenir. En l'absence de traitement étiologique, on se contente de médicaments symptomatiques, tous efficaces mais aux prix d'effets indésirables parfois gênants, voire sévères. Le choix du traitement initial n'est pas anodin. Il met en balance le besoin et le désir de « résultats » rapides et à court terme, et le risque de complications plus tardives, pour préserver au mieux la qualité de vie du malade à plus long terme. De nombreux facteurs, cliniques mais aussi sociaux et affectifs, participent à cette décision. On manque encore de données contrôlées définitives, mais on attribue une place de plus en plus importante aux agonistes dopaminergiques à ce stade précoce de la maladie.



**Figure 20 : Les différentes stratégies thérapeutiques.**

#### 7.4 – Exemples

Deux cas cliniques seront développés ici. Il s'agit de patients soignés et suivis au C.H.R.U de Limoges dans le service de neurologie.

## 1<sup>er</sup> Cas

*Sexe* : masculin

*Age* : 71 ans

*Profession* : agriculteur

*Début de la maladie* : 1990 soit à 57 ans

Les circonstances de début sont :

- maladresse de la main droite,
- attitude dystonique,
- fatigue.

L'atteinte est latéralisée à prédominance droite. La maladie se présente sous forme akinéto-rigide plutôt que tremblante. Le patient ne présente pas d'antécédents familiaux.

*Date de diagnostic* : 1990

*Date du traitement initial* : 1990

Le patient a été mis sous Modopar<sup>®</sup> uniquement. Il a noté alors, une amélioration de plus de 50 %.

Cependant, en 1998, début des fluctuations motrices et des dyskinésies.

Consultation le 28/01/05 pour le suivi de sa maladie.

Traitement mis en place :



**Tableau 27 : Répartition dans le temps des prises médicamenteuses.**

	6 h	8 h	10 h	12 h	14 h	16 h	18 h	20 h	22 h	Nuit
<b>Modopar 125 disp.®</b>		I		I			I			
<b>Modopar 125 LP®</b>		I			I			I		
<b>Comtan®</b>		I			I		I			
<b>Requip 5 mg®</b>		I								
<b>Requip 2 mg®</b>										

Commentaire du traitement :

⇒ la lévodopa est ici présente sous deux formes : la forme LP et la forme dispersible.

La forme LP est prise 3 fois / jour en dehors des repas pour une meilleure absorption. Elle est couplée à la forme dispersible qui a une action rapide.

Ces deux médicaments ainsi fractionnés permettent de diminuer les dystonies et les périodes OFF de fin de dose.

Comtan<sup>®</sup> agit en synergie avec la lévodopa. La L-dopa disponible sera augmentée ainsi que sa demi-vie.

Le ropinirole Requip<sup>®</sup> est un agoniste dopaminergique. Ce dérivé synthétique, en association avec la L-dopa intervient généralement en cours d'évolution de la maladie lorsque apparaissent des fluctuations de l'effet thérapeutique. Ce qui est ici le cas. Sa prise se fait au cours des repas.

On notera que la dernière prise est de 2 mg et non du 5 mg puisque ce médicament peut entraîner des hallucinations nocturnes.

En plus de son traitement antiparkinsonien, ce patient est sous :

- Seresta 10<sup>®</sup>                      1 – 1 – 0
- Seresta 50<sup>®</sup>                      0 – 0 – 0 – 1

DCI : oxazépan

Classe pharmaceutique : anxiolytique

Indication : traitement de l'état anxieux dû à la maladie

- Zoloft 50<sup>®</sup>                      1 – 0 – 0

DCI : sertraline

Classe pharmaceutique : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

Indication : épisodes dépressifs majeurs

- Zoxan LP 4 mg<sup>®</sup>

DCI : doxazocine

Classe pharmaceutique : alphabloquants

Indication : traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

- Mépronizine<sup>®</sup> : 1 au coucher

DCI : méprobamate

Classe pharmaceutique : antihistaminique H<sub>1</sub>

Indication : insomnie

Efficacité du traitement :

Amélioration dans l'ensemble, avec moins de chute mais on note des fluctuations de fin de dose et des dyskinésies de milieu de dose.

## 2<sup>ème</sup> Cas

*Sexe* : masculin

*Age* : 34 ans

*Profession* : sans-emploi

*Début de la maladie* : fin 2001 soit 31 ans

Les circonstances de début sont :

- tremblement de repos sur les membres supérieurs et inférieurs,
- akinésie et rigidité.

L'atteinte est prédominante à gauche. La personne a été soumise aux pesticides.

*Date de diagnostic* : 01/2004

*Date du traitement initial* : 01/2004

Le patient a été mis sous Parlodel<sup>®</sup> (agoniste dopaminergique) et Deprenyl<sup>®</sup> (IMAO-B).

Cependant, le traitement a provoqué des effets adverses : tels que des vertiges transitoires. Mais l'amélioration a été de plus de 50 % au niveau des douleurs et de la raideur articulaire.

Consultation le 25/02/05 où lui a été prescrit le traitement suivant :

**Tableau 28 : Répartition dans les temps des prises médicamenteuses.**

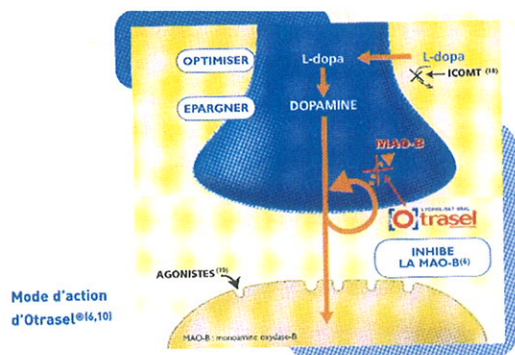
	6 h	8 h		12 h		16 h		20 h		Nuit
<b>Parlodel 5<sup>®</sup></b>		1		1				1		
<b>Artane 2<sup>®</sup></b>		1		1				1		
<b>Otrassel 1,25 mg<sup>®</sup></b>		1								

Commentaire :

⇒ Le patient est jeune, donc on préférera un agoniste dopaminergique plutôt que la lévodopa d'où la prescription de Parlodel<sup>®</sup> 5 mg (bromocriptine). Il sera pris au cours du repas.

⇒ Artane<sup>®</sup> 2 mg (Trihexyphénide) est un anticholinergique qui va surtout agir sur les tremblements du patient.

⇒ Et enfin Otrassel<sup>®</sup> 1,25 mg (chlorydrate de sélégiline) est un lyophilisat oral. C'est un IMAO-B.



**Figure 21 : Mode d'action d'Otrasele®.**

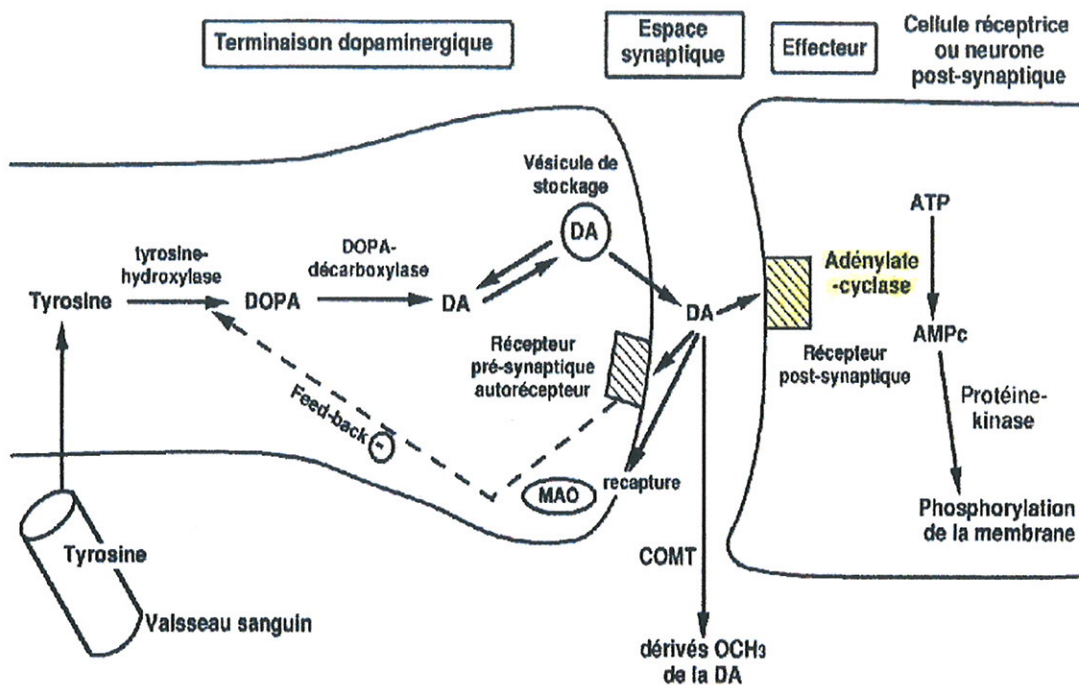
Il permet de limiter l'augmentation des doses de L-dopa. Son action est rapide de part sa forme galénique et ses métabolites amphétaminiques sont réduits en quantité.

Les effets du traitement sont bons. Cependant, des douleurs aux poignets surviennent à l'effort.

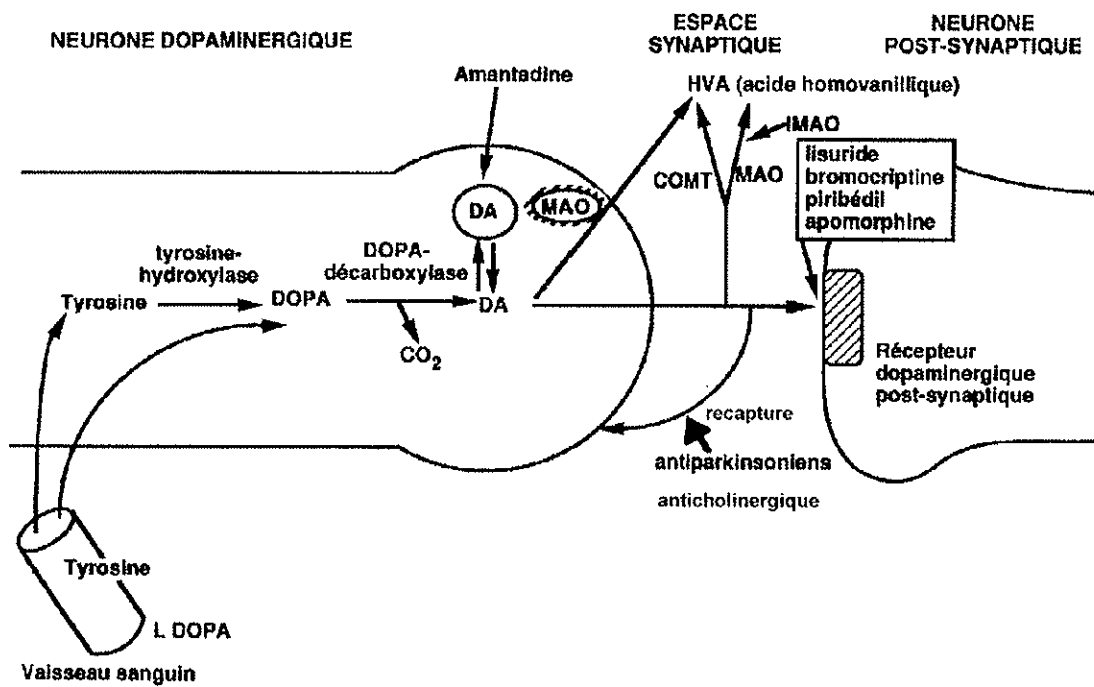
#### Autre traitement :

Avlocardyl® 40 afin de diminuer ses tremblements dus à l'émotion. Il faut simplement surveiller sa tension (11/7).

## SCHEMAS RECAPITULATIFS DES MODES D'ACTION DES ANTIPARKINSONIENS



**Figure 22 :** Synapse dopaminergique.



**Figure 23 :** Niveaux d'action des médicaments antiparkinsoniens sur le métabolisme de le dopamine (DA).

## **VIII**

### **EVOLUTION DE LA MALADIE**



## 8 – EVOLUTION DE LA MALADIE [4], [9], [10],

Malgré la mise au point d'un traitement approprié, la maladie continue d'évoluer d'une part avec des troubles qui apparaissent plus tardivement, et d'autre part avec des troubles liés au traitement.

### 8.1 – Les complications indépendantes du traitement

#### 8.1.1 – Les signes parkinsoniens tardifs

Les traitements dont nous disposons à l'heure actuelle ne sont que symptomatiques et leur mise en œuvre ne freine (*a priori*) pas l'évolution de la maladie de Parkinson. Avec le temps, sa sémiologie propre va donc s'aggraver, se modifier.

#### *Triade classique*

Si le tremblement, la rigidité, à un moindre degré, restent bien contrôlés par le traitement, l'akinésie lui échappe adoptant une répartition jusque là inhabituelle car prédominant sur la musculature axiale : amimie, hypophonie, dysarthrie, troubles de déglutition, troubles de la marche se majorent chez un malade qui paradoxalement demeure peu gêné aux membres supérieurs.

Cette dissociation est plus évidente lorsque la maladie a débuté par un syndrome akinéto-rigide plutôt que trémulant.

#### *Freezing*

Pour les puristes, le *freezing* est la brusque impossibilité pour le parkinsonien de poursuivre la marche. Pour les plus nombreux, il s'agit d'une akinésie paroxystique spécialisée, « de fonction », touchant essentiellement mais non exclusivement la marche.

Ce « blocage moteur » se manifeste au cours de la locomotion dans différentes situations qui ont pour caractéristiques d'être souvent associées et d'avoir pour sémiologie commune « les pieds collés au sol ». C'est le plus souvent à l'initiation de la marche, surtout après le lever de la chaise ou du lit ou après une immobilisation prolongée que l'on

observe ce *freezing*. L'intensité de cette « start hesitation » est variable : la marche est tantôt impossible (le malade est pétrifié, les pieds sont cloués, collés au sol) tantôt ébauchée avec un piétinement sur place ; c'est le bégaiement de la marche, le bégaiement de la mise en route, c'est l'abasia trépidante. Chez d'autres, c'est le déroulement de la marche qui s'interrompt brutalement tantôt lors du franchissement d'un obstacle même virtuel comme l'embrasement d'une porte tantôt lors du demi-tour tantôt à l'approche du but (« terminal hesitation »), parfois inopinément. Quel qu'en soit le moment, le *freezing* expose à la chute surtout lorsque le blocage est contemporain d'une hypotonie. Cette sémiologie, toujours soudaine, brève, de quelques secondes en général, est majorée par le stress, l'émotion, la peur, la fatigue, la déprivation de sommeil, peut être déclenchée aussi par un stimulus visuel ou auditif, la nécessité de faire deux choses en même temps.

D'autres activités peuvent donner lieu au blocage. Pour la parole, il peut s'agir d'une mise en route difficile lors de l'attaque d'une phrase, d'un bégaiement, voire chez certains d'une interruption de quelques secondes. L'écriture peut être concernée, le blocage n'étant évité que si le malade s'astreint à une écriture lente et rythmique.

### ***Chutes***

Elles sont fréquentes, elles sont graves, responsables de fractures, source d'hospitalisation, de grabatariat. Leur survenue est liée à l'âge, à l'ancienneté de la maladie, à la présence d'une akinésie, d'une rigidité, d'une instabilité posturale surtout qui seule en conditionne la fréquence. Elles ne sont pas corrélées à l'état cognitif, à la présence d'une hypotension orthostatique. Sémiologiquement elles surviennent tantôt lors du maintien de la station debout, ou à l'occasion d'un enrayage, ou au lever avant le premier pas ; elles sont alors latéralisées, moins prévisibles. Les explications sont nombreuses : perturbations vestibulaires, apraxie de la musculature axiale, déficit des ajustements posturaux.

### ***Déformations articulaires***

Dystonie et rigidité expliquent la déformation progressive de la main, évoquant parfois la polyarthrite rhumatoïde, ou du pied.

### 8.1.2 – Les troubles associés dans la maladie de Parkinson

#### • Les troubles du système nerveux autonome (SNA)

Les troubles du SNA résultent avant tout de lésions spécifiques qui affectent certains centres végétatifs. Pour la plupart des patients, ils restent mineurs ou modérés, à l'arrière plan des troubles moteurs. Pour les autres, ils sont au contraire très sévères et source d'un handicap important.

⇒ Une hypotension orthostatique est suspectée lors de changement de position. Elle peut être minimisée par différentes règles hygiéno-diététiques avec :

- suppression des traitements hypotenseurs s'il y en a,
- surélever la tête du lit,
- éviter les bains et atmosphères chauds,
- fractionner les repas,
- porter des bas de contention,
- faire des exercices en piscine.

⇒ Une hypotension postprandiale se traduit par une fatigue, une somnolence voire une syncope au décours des repas. Son traitement se fait par la fragmentation des repas.

⇒ Un retard de la vidange gastrique entraîne une sensation de gêne épigastrique, de satiété précoce et de vomissements. La dompéridone sera largement indiquée dans ce cas.

⇒ La constipation est très répandue chez les parkinsoniens. Elle est diminuée par l'association d'exercices physiques, de mesures diététiques (boissons abondantes, régime riche en fibres, mucilages) et de laxatifs osmotiques (lactulose), voire de microlavements.

⇒ Le reflux gastro-oesophagien. Il est traité par la dompéridone ou cisapride ou par des médicaments anti-reflux.

⇒ L'hypersalivation avec bavage est due à une mauvaise continence labiale. Lorsqu'elle persiste malgré un traitement antiparkinsonien bien adapté, les anticholinergiques peuvent être efficaces. Sinon, on peut recourir à l'instillation buccale d'un collyre à l'atropine.

⇒ Les troubles vésicaux-sphinctériens sont fréquents avec des urgences mictionnelles ou une dysurie (= nécessité de poussées abdominales pour vidanger la vessie).

La pollakiurie nécessite l'arrêt de boissons chaudes en fin de repas le soir. Elle peut nécessiter la prescription de parasympholytiques.

Quant à la dysurie, les myorelaxants peuvent être utiles pour lever une hypertonie du sphincter strié.

⇒ Les troubles sexuels se traduisent par une diminution des performances et de la libido. Lorsqu'il n'apparaît aucune autre cause que la maladie de Parkinson elle-même, on peut recourir à un traitement médicamenteux.

⇒ Les malades parkinsoniens se plaignent assez souvent de difficultés respiratoires à l'effort ainsi que d'une sensation d'oppression thoracique. Les bilans fonctionnels peuvent alors mettre en évidence une diminution de la force effective des muscles respiratoires et une obstruction des voies aériennes supérieures.

La kinésithérapie respiratoire est souvent bénéfique.

⇒ Des troubles généraux apparaissent, tels que :

- thermorégulation anormale,
- fatigue,
- sudation,
- amaigrissement.

⇒ Les troubles pupillaires se traduisent par la diminution du diamètre de la pupille lors de l'illumination et lors de l'accommodation-convergence.

⇒ Une hypersensibilité du cuir chevelu, de la face et du cou est fréquente. Il peut en particulier y avoir une blépharite ciliaire, qui associée à la rareté du clignement, menace de kératite.

Pour les pellicules et la séborrhée du front, on utilise habituellement les shampoings au goudron (coaltar, huile de cade), au sélénium ou au kétoconazole ou, dans les cas sévères, de corticoïdes.

Une menace de kératite impose : larmes artificielles, collyres antiseptiques, port de lunettes le jour et occlusion de l'œil la nuit.

- Les troubles du sommeil

⇒ L'insomnie avec :

- l'insomnie initiale,
- l'insomnie de la 2<sup>ème</sup> partie de nuit,
- la fragmentation du sommeil.

De simples mesures d'hygiène sont souvent suffisantes pour restaurer et maintenir le rythme circadien : avoir des heures régulières pour le lever et le coucher, éviter de se coucher trop tôt et de rester trop longtemps au lit le matin, s'exposer de façon prolongée à la lumière du jour ; ne pas consommer de caféine ou de tabac en fin de journée.

Les hypnotiques sont déconseillés en raison de leurs effets sur les fonctions cognitives.

⇒ La somnolence diurne : elle est le plus souvent le résultat d'une insomnie qu'il faut combattre. La réduction des doses de L-dopa ou le changement de l'agoniste peuvent être bénéfiques. En outre, on peut utiliser la sélégiline, dont certains métabolites sont des dérivés amphétaminiques.

⇒ Le syndrome des jambes sans repos (= besoin incoercible de bouger ou de marcher lorsque le patient cherche à rester immobile) et les mouvements périodiques du sommeil (= mouvements de réflexes, pendant le sommeil qui durent quelques secondes et qui se répètent toutes les 20 à 40 secondes) sont très améliorés par l'augmentation des doses de L-dopa ou d'agonistes dopaminergiques à l'heure du coucher.

⇒ Les comportements nocturnes anormaux sont de brefs épisodes confusionnels avec désorientation temporo-spatiale, agitation, agressivité, propos incohérents et hallucinations au cours du sommeil. Ils peuvent être traités par des antispastiques tels que baclofène (Lioresal®).

- Les douleurs

Les douleurs sont souvent pénibles et handicapantes au cours de cette maladie. Elles peuvent apparaître dès le début ou au cours de la maladie. Ce sont des rhumatismes sur lesquels antalgiques et anti-inflammatoires sont inefficaces. Le cou, le dos et les membres inférieurs sont affectés par des crampes et des contractures musculaires. De plus, des douleurs articulaires sont décrites au niveau des épaules, des genoux et du rachis lombaire.

Cet état sera amélioré par des séances de kinésithérapie.

- Les troubles psychiatriques

**Tableau 29 : Les différents troubles psychiatriques.**

Type de troubles	Causes	Traitement
Dépression de l'humeur	Hypofonctionnement des voies sérotoninergiques centrales + déficit du système dopaminergique méso-limbo-cortical	* Les tricycliques mais ils sont mal tolérés ou contre-indiqués, * les I.S.R.S = inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, paroxétine, fluoxétine, sertraline, fluvoxamine) qui sont bien tolérés.
L'anxiété	Facteurs psychologiques  et/ou  facteurs organiques	* Les benzodiazépines de courte durée d'action (alprazolam : Xanax <sup>®</sup> – lorazépam <sup>®</sup> : Temesta <sup>®</sup> ...), * la buspirone Buspar <sup>®</sup> qui n'a pas d'effets délétères sur les fonctions cognitives, * les antidépresseurs lorsque les autres traitements ont échoué.
Les hallucinations isolées	- Les traitements médicamenteux  - l'âge avancé  - une détérioration intellectuelle	* Lorsque leur importance et leur persistance le justifient, on utilisera le neuroleptique « Clozapine » Leponex <sup>®</sup> (mais risque d'agranulocytose).
Les états confusionnels et les états psychotiques aigus	- Les traitements médicamenteux  - l'âge avancé  - une détérioration intellectuelle	* Hydratation suffisante, * suppression des médicaments qui ne sont pas indispensables, * si besoin est : prescription d'un neuroleptique, * éviter les modifications brutales du traitement anti-parkinsonien, prescrire les anticholinergiques et n'utiliser qu'avec prudence les agonistes dopaminergiques.

## 8.2 – Les complications liées au traitement

L'avènement de la dopathérapie a eu un tel impact qu'elle a complètement transformé l'évolution de la maladie de Parkinson. On aurait pu s'attendre à ce que le seul effet soit de gommer les symptômes parkinsoniens : en réalité, la L-dopa a fait apparaître de nouveaux symptômes, qui s'ajoutent au tableau habituel, à tel point qu'*il semble exister deux maladies, la maladie de Parkinson sans L-dopa et la maladie de Parkinson avec L-dopa.*

C'est ce nouveau tableau clinique que nous présentons.

### a – Les fluctuations de la motricité

Lors des premiers mois d'administration médicamenteuse, un effet moteur favorable se dessine progressivement. Il paraît constant, 24 heures sur 24. En fait, il existe déjà des fluctuations de la performance motrice, mais si discrètes que seules les tests moteurs élaborés, chronométrés, permettent de mettre en évidence une efficacité optimale d'environ une heure et demie après la prise médicamenteuse, et une baisse des performances motrices quatre à six heures plus tard.

Cette fluctuation sera ressentie de manière de plus en plus marquée au fil des années de traitement. Chaque année, 10 % de patients supplémentaires ressentent cet effet à court terme de l'administration de L-dopa, si bien qu'après dix ans, pratiquement tous les malades connaissent de telles oscillations. Ils perçoivent le moment où la L-dopa commence à agir, parfois vingt minutes après avoir avalé un comprimé, parfois deux heures plus tard si la digestion a été lente. Mais ils ressentent également trois ou quatre heures plus tard la fin de son action. C'est ce que l'on appelle la détérioration de fin de dose ou effet « *wearing-off* » des Anglo-Saxons. Ainsi, au cours de la journée, des périodes d'amélioration motrice et des périodes de résurgence des symptômes parkinsoniens se succèdent. C'est souvent au moment de la prise médicamenteuse suivante que survient la phase d'aggravation motrice : c'est pourquoi beaucoup de patients ont l'impression que le fait d'absorber le médicament aggrave leur état. Heureusement, une ou deux heures plus tard leur état s'améliore à nouveau. Les mauvaises périodes se situent donc en fin de matinée et en fin d'après-midi. Le matin au réveil, période la plus éloignée de la dernière prise médicamenteuse qui remonte en général au dîner de la veille, un bien-être peut

persister : on parle du « bénéfice du sommeil », le repos nocturne étant souvent réparateur. D'autres patients au contraire ressentent pendant la nuit tous leurs symptômes, et sont vraiment très handicapés avant leur première prise matinale. La première prise est alors souvent avancée à cinq ou six heures du matin.

Après quelques années de traitement, l'amplitude des fluctuations s'intensifie, et certaines phases deviennent invalidantes : la marche est alors impossible, et une tierce personne est requise pour l'habillage ou la toilette. Cette durée d'action courte de la dopathérapie est un des inconvénients majeurs du traitement.

L'explication des fluctuations motrices repose d'une part, comme nous l'avons vu, sur la brève durée de vie de la L-dopa dans le corps après son absorption. Par ailleurs, au cours de l'évolution des lésions dues à la maladie, les neurones dopaminergiques nigro-striataux disparaissent progressivement, et la dopamine nouvellement formée ne trouve plus ses sites habituels de stockage dans les neurones. Sa libération lente et continue ne peut plus être assurée correctement. L'intensité de l'activation dopaminergique évolue alors en parallèle avec la concentration de L-dopa dans le sang, qui est éminemment fluctuante et dessine une courbe sinusoïdale.

C'est pourquoi la qualité de l'absorption digestive de la L-dopa est le facteur principal d'obtention d'un bénéfice moteur. Si la vidange gastrique se fait rapidement, comme le matin à jeun ou après un petit déjeuner léger, la L-dopa se retrouve rapidement dans l'intestin, où elle sera ensuite absorbée par le sang. De là, elle gagne en quelques minutes le cerveau où elle peut exercer son action. Si au contraire, le comprimé de L-dopa tombe dans un estomac rempli par un copieux repas, il va y séjourner plusieurs heures avant d'être évacué vers l'intestin et absorbé avec un grand retard.

D'autres conditions de fluctuations motrices sont relatées par les patients. On observe qu'il existe de bons jours où chaque prise médicamenteuse est suivie d'effet, et de mauvais jours, avec de longues phases de handicap parkinsonien. Les raisons exactes de ces variations demeurent méconnues, mais il est vraisemblable que des facteurs psychologiques influencent grandement la réponse thérapeutique. De nombreuses anecdotes l'illustrent. Les maladies intercurrentes constituent un autre facteur de variation : il suffit d'une grippe pour que la réponse médicamenteuse s'atténue ou disparaisse.



## **b – L'effet ON-OFF**

L'effet ON-OFF correspond à l'exacerbation des fluctuations motrices. C'est un malade américain qui utilisa pour la première fois cette métaphore. Il voulait comparer les variations de son état moteur à la lumière électrique qui est soit en marche (on), soit éteinte (off). Cette comparaison a eu un grand succès, car elle illustre parfaitement les deux caractéristiques de l'effet on-off : l'existence de deux états moteurs opposés et la brutalité du passage entre eux deux. La phase « on » est l'état de bien-être moteur, et la phase « off », l'état de retour des symptômes parkinsoniens. Le véritable on-off signifie donc que le changement d'un état à un autre se fait brutalement en quelques secondes ; l'invalidité motrice est très importante en phase off (« les batteries sont déchargées »), et le déclenchement de ces fluctuations est imprévisible. Ce dernier caractère s'explique par la multiplicité des administrations de L-dopa, par exemple toutes les deux heures et par le caractère aléatoire de l'absorption de ce médicament.

En fait, beaucoup de malades ont des périodes dont la motricité n'est ni clairement « on », ni clairement « off ». Du fait de l'existence de ces phases intermédiaires, on a dédoublé l'appellation des périodes « on » et « off » en « meilleur on », « pire on », et « meilleur off » et « pire off ».

Pour apprécier au mieux la chronologie des différentes phases motrices, il est bon d'apprendre au patient à bien les identifier et à les transcrire heure par heure sur des tableaux précieux pour le médecin.

Le phénomène on-off est un effet extrêmement spectaculaire.

Les seules fluctuations des concentrations sanguines de L-dopa sont insuffisantes pour expliquer la brutalité du passage entre ces deux états moteurs extrêmes. On doit admettre l'existence de modifications de la réponse neuronale à l'activation dopaminergique. Tout se passe comme si le cerveau ne pouvait plus répondre que par la loi du tout ou rien. On assiste même souvent, lorsqu'un malade repasse en phase off, à une aggravation de son état parkinsonien pendant quelques minutes ; il s'agit en fait d'une forme de rebond qui suit une phase d'amélioration motrice. On peut comparer le processus des fluctuations motrices à un relief montagneux, le sommet étant représenté par le

bénéfice moteur de la phase on, et le creux de la vallée par l'état off parkinsonien. L'activation dopaminergique liée à la prise médicamenteuse est le moteur qui permet de gravir la pente. En début de maladie, le relief est peu escarpé, et les pentes pour arriver au sommet des collines sont douces. Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, la pente s'accroît pour devenir une paroi pratiquement verticale comme dans l'effet on-off. Le passage entre les deux états se fait alors brutalement, mais il faut une quantité de stimulation dopaminergique suffisante pour atteindre le sommet, sans quoi le patient reste au pied de la montagne, c'est-à-dire en phase off. Ainsi se crée un seuil minimal d'activation dopaminergique en deçà duquel aucun bénéfice moteur n'est obtenu. C'est pourquoi, une mauvaise absorption médicamenteuse, notamment après le repas de midi, peut n'entraîner aucun effet moteur.

Heureusement, si la plupart des patients ont une motricité fluctuante dans la journée, seulement 15 % développent le véritable effet on-off. Ceux qui ont une maladie à début précoce en souffrent le plus.

### **c – Les mouvements anormaux non maîtrisés**

On les appelle dyskinésies, pour souligner le caractère anormal des mouvements ou hyperkinésie pour souligner leur nombre et leur amplitude excessive, qui est diamétralement opposée à l'akinésie habituelle du syndrome parkinsonien.

Les mouvements anormaux involontaires représentent le problème majeur de la dopathérapie pour le neurologue. On a même l'impression qu'ils font partie de la réponse normale à l'administration de L-dopa. Il y a donc un dilemme : si l'on veut obtenir un effet antiparkinsonien favorable, c'est au prix de l'induction de ces mouvements anormaux. En fait, ils surviennent souvent après les premiers mois ou les premières années d'administration de la L-dopa chez la majorité des patients mais pas chez tous. Ce sont ceux qui ont le plus bénéficié du traitement qui subiront le plus ses désagréments. On assiste, année après année, à la transformation d'une réponse motrice de bonne qualité, parfois même normalisée, en une réponse désorganisée, marquée par divers mouvements incontrôlés. Une fois installées, ces dyskinésies persistent aussi longtemps qu'on administre la L-dopa, c'est-à-dire tout au long de la maladie.

*Tous les types de mouvements anormaux sont décrits* dans la maladie de Parkinson traitée par L-dopa. Ils peuvent se résumer en deux grands types, la chorée et la dystonie. *La chorée*, évoque des mouvements brefs, pouvant intéresser autant la face que les extrémités des membres, survenant de façon répétitive et anarchique. Le mouvement est fragmentaire, facile à imiter : il suffit de trop bouger. En quelque sorte, la chorée est l'inverse de l'akinésie parkinsonienne, d'autant qu'elle s'accompagne le plus souvent d'une baisse du tonus musculaire à l'opposé de la rigidité. La dystonie, elle, est un spasme musculaire plus ou moins répétitif, pouvant entraîner des positions vicieuses de différentes parties du corps, en rotation ou contorsion, souvent douloureuses. L'association de mouvements choréiques et dystoniques représente le tableau le plus fréquent. On observe des mouvements plus rares comme le ballisme, mouvement violent de la racine du membre, qui se trouve brutalement projeté vers l'avant. Les myoclonies, secousses musculaires très brèves de faible amplitude, sont également peu fréquentes. L'intensité des mouvements anormaux involontaires est très variable non seulement d'un sujet à l'autre, mais chez un même malade d'un moment à l'autre. Elle varie avec l'état d'activité motrice volontaire. Il n'y a le plus souvent aucun mouvement anormal à l'état de repos, mais dès que le patient veut parler ou exécuter un acte moteur, ils apparaissent. Ils sont parfois tout à fait minimes, perceptibles seulement à des yeux avertis qui cherchent à les démasquer. Le mouvement global paraît disgracieux, et le malade, trop exubérant, se tortille ou gigote un peu plus que de coutume lorsqu'il s'exprime. Cela irrite souvent l'entourage, mais n'est pas perçu par le patient lui-même. Les mouvements choréiques, lorsqu'ils restent discrets, n'entraînent pratiquement aucune invalidité ; le malade est même très content de pouvoir faire ce qu'il veut avec ses membres, état qu'il trouve bien préférable à l'akinésie coutumière. Au contraire, les spasmes musculaires de la dystonie sont ressentis de façon très gênante, alors qu'ils sont pratiquement invisibles de l'extérieur. Dans de rares cas, l'intensité de mouvements anormaux peut atteindre un degré extrême, et devenir aussi invalidante, voire plus, que l'akinésie parkinsonienne elle-même. L'ampleur, la brutalité et la fréquence des mouvements empêchent la réalisation d'activités motrices. Le patient n'a alors plus un seul moment de repos et même s'il recherche le calme le plus absolu, avec relaxation musculaire, il est affligé de contorsions et de crampes souvent douloureuses avec déplacements brusques de segments des membres ou du cou.

Toutes les parties du corps peuvent être concernées. Certains types de mouvements sont cependant plus caractéristiques que d'autres, et permettent presque à coup sûr de reconnaître un patient parkinsonien traité par L-dopa. Le pied est le siège le plus fréquent des mouvements anormaux. Le mouvement y est dystonique, entraînant des spasmes en flexion des orteils qui se recroquevillent douloureusement alors que le gros orteil est soit fléchi, soit plus souvent dressé, entravant le port de chaussures. Le pied se crispe vers l'intérieur, de façon répétitive, et se tend comme pour faire la pointe. En position assise, les pieds s'agitent sous la chaise, et peuvent parfois reposer par terre sur leur bord extérieur. Plus rarement, la cuisse se fléchit sur le bassin, provoquant une marche saccadée car c'est toujours d'un côté que prédomine le mouvement d'élévation de la jambe. Assis, ces mouvements de flexion de la cuisse, lorsqu'ils sont répétitifs, provoquent des coups violents du talon sur le sol. Aux membres supérieurs, lors de la marche en particulier, le bras s'étend, tourne vers l'intérieur et lorsque la jambe controlatérale avance, il se met en arrière avec des mouvements de flexion et d'extension des doigts, comme pour repousser quelque chose vers l'arrière. Le malade est rarement conscient d'un tel mouvement du membre supérieur. En revanche, l'atteinte de l'axe du corps est fréquente et perçue avec une grande gêne. La tête est animée de mouvements latéraux et de rotation alternés du cou, se propageant vers le dos et donnant l'impression d'une contorsion permanente. Ces mouvements du cou gagnent souvent la mâchoire et peuvent gêner considérablement la parole. Celle-ci est alors de moins bonne qualité que lors de la phase off, indiquant que même les muscles de la phonation et de l'articulation sont touchés par les mouvements anormaux.

Des grimaces peuvent apparaître entraînant une fermeture sur le visage des paupières avec rictus. Beaucoup plus rarement, d'autres muscles sont atteints, comme le diaphragme. La respiration devient alors haletante et pénible.

La variabilité des mouvements anormaux que ce soit dans leur type, leur localisation ou leur intensité, est surprenante d'une minute à l'autre. En général, le côté du corps le plus sévèrement atteint par le syndrome parkinsonien présente le plus de mouvements anormaux involontaires. A un moment donné, certaines parties du corps sont en phase akinétique parkinsonienne, alors que d'autres sont animées de mouvements anormaux. Du même côté du corps, on peut constater parfois des mouvements anormaux involontaires d'un membre

inférieur, pendant que le membre supérieur est encore akinétique ou tremblant. La meilleure façon d'appréhender les mécanismes en cause est de connaître le moment d'apparition et le type de mouvement anormal en fonction de la chronologie de la prise de L-dopa. Schématiquement, trois types de mouvements anormaux se produisent et peuvent être combinés.

*Les mouvements anormaux de milieu de dose* apparaissent à l'acmé des concentrations plasmatiques de L-dopa. Leur intensité varie proportionnellement à l'importance de la stimulation dopaminergique. Le malade se débloque puis devient de plus en plus dyskinétique. Les mouvements anormaux s'amendent pour annoncer quelques minutes plus tard la récurrence du syndrome parkinsonien. C'est le type le plus fréquent de dyskinésie, en général peu invalidant, diffus, souvent non perçu par le patient, d'aspect à la fois choréique et dystonique peu douloureux.

*Les dyskinésies de début et de fin de dose, ou dyskinésies biphasiques*, surviennent lorsque les concentrations sanguines de L-dopa sont modérées, à un stade intermédiaire, lors de l'ascension des concentrations médicamenteuses ou plus souvent lors de leur décroissance. Ces dyskinésies biphasiques sont beaucoup plus invalidantes, associant une dystonie des pieds, des mouvements de projection des membres, notamment du membre inférieur, et des contorsions de la colonne vertébrale. Elles sont l'apanage du sujet jeune, et peuvent disparaître totalement lors de la phase on : une période de plein développement de l'activité dopaminergique accompagnée d'un bien-être moteur est alors précédée ou suivie de ce type de dyskinésies. Souvent, les dyskinésies biphasiques perdurent pendant toute la phase de l'effet thérapeutique dopaminergique. On les reconnaît à l'accroissement d'intensité des mouvements anormaux, qui survient brièvement au moment du déblocage et plus longuement lorsque celui-ci disparaît. De telles bouffées dyskinétiques s'accompagnent très fréquemment d'une recrudescence du tremblement, de phénomènes végétatifs désagréables, d'hypersudation profuse généralisée, et de diverses manifestations d'angoisse.

*Les dystonies d'extrême fin de dose* sont plus souvent appelées *dystonies de la période off*. En fait, elles n'existent que six ou douze heures après une prise médicamenteuse, lorsque les concentrations de L-dopa sont extrêmement basses mais non

nulles. D'abord décrites comme des dystonies du petit matin, on peut aussi les observer lors des périodes off, souvent en fin d'après-midi. Il s'agit essentiellement d'un mouvement des membres inférieurs, notamment des pieds. Le patient se réveille vers quatre ou cinq heures du matin : ses orteils se recroquevillent, il a des crampes dans les mollets. Pendant la journée, dès qu'une phase off réapparaît, des douleurs intenses s'installent derrière les jambes et les cuisses. Elles peuvent remonter tout le long de la colonne vertébrale, et s'accompagnent de crispation musculaire. La marche parkinsonienne, qui se fait déjà à petits pas pendant cette phase off, est aggravée par la dystonie du pied, à l'intérieur de la chaussure.

Au cours de son sommeil, le patient peut être réveillé par des sensations de tiraillement désagréable dans les membres inférieurs qui l'obligent à les remuer, à se lever et à marcher avant de pouvoir se recoucher. Une fois rendormi, le processus se reproduit. Cette agitation motrice rentre dans le cadre du syndrome des jambes sans repos ou akathisie.

Les mécanismes qui sous-tendent l'apparition des dyskinésies sont pour l'instant mal connus. *Ils sont liés à la conjonction de la maladie de Parkinson et de la dopathérapie* : en effet, en l'absence de maladie de Parkinson, l'administration de la L-dopa ne provoque pas de mouvements anormaux involontaires. Les dyskinésies les plus intenses sont constatées dans les formes à déficience dopaminergique sévère et relativement pure chez les patients à forme précoce, ceux-là même qui bénéficient le plus de la L-dopa. Les patients atteints d'un syndrome parkinsonien post-encéphalitique (épidémie 1916 et années suivantes), et qui ont pu bénéficier de la dopathérapie dans les années 1970 ont développé des dyskinésies d'intensité peu commune. Or, la dépopulation neuronale dopaminergique nigro-striatale est beaucoup plus importante dans ce syndrome parkinsonien post-infectieux que dans la maladie de Parkinson idiopathique.

Le deuxième facteur de survenue de dyskinésies est la L-dopa. C'est le facteur déclenchant, puisque sans elle il n'y aurait pas de dyskinésie – ni d'amélioration des symptômes parkinsoniens... Plus on administre de L-dopa, plus on accentue les dyskinésies et la prescription de doses massives les induit très précocement, avec une

grande ampleur. Cela est probablement dû aux à-coups dopaminergiques liés à la puissance de ce médicament et à sa brève durée d'action.

En résumé, la vie du parkinsonien traité depuis de nombreuses années par la L-dopa associe à la fois les fluctuations motrices et les mouvements anormaux involontaires. Le malade se réveille le matin handicapé par un blocage moteur associé à une crispation douloureuse en flexion des orteils, rendant la marche difficile. Il absorbe aussitôt sa première dose de L-dopa et une demi-heure plus tard, il ressent un bien-être qui part des pieds et gagne progressivement tout l'organisme. Il en profite pour faire sa toilette, s'habiller et sortir. Il n'oublie pas de prendre régulièrement le reste de la journée, environ toutes les deux heures trente, de la L-dopa. La matinée se passe convenablement mais l'après-midi est marquée par un retour des phases de blocage moteur, accompagnées de dystonies des pieds aggravant la marche. La soirée est variable d'un jour à l'autre, parfois bonne, parfois gâchée par la poursuite des fluctuations entre l'akinésie et les mouvements anormaux.

**IX**

**PRISE EN CHARGE**



## 9 – PRISE EN CHARGE [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33]

### 9.1 – La vie quotidienne du parkinsonien : habitudes et attitudes à adopter

Chaque personne atteinte de maladie de Parkinson est différente, certains symptômes sont présents chez l'un et pas chez l'autre, intenses chez l'un et discrets ou absents chez l'autre. Le traitement de la maladie de Parkinson comporte des médicaments adaptés au stade de la maladie, mais nécessite aussi une participation active, de la disponibilité avec le soutien de l'entourage et les conseils du pharmacien.

#### 9.1.1 – Des petites astuces

##### ⇒ Le lever :

Il est important d'allumer la lumière pour bien voir tous les obstacles qui pourraient se trouver en travers du chemin. En cas de rigidité au réveil, une mobilisation en douceur des bras et des jambes peut améliorer la situation. Il faut se chausser avant le lever de préférence avec des chaussures équipées de semelles anti-dérapantes.

##### ⇒ La toilette :

Il faut s'installer confortablement, sur un siège si c'est possible, devant le lavabo. Il est préférable de garder l'habitude de faire soi-même sa toilette, mais en cas de difficultés, il ne faut pas hésiter à demander de l'aide. En cas de tremblement, le bras peut être collé sur le lavabo ou sur une table.

##### ⇒ L'habillage :

C'est un excellent exercice, qui contribue, en plus, à l'estime de soi et marque le respect d'autrui. C'est surtout pour boutonner les vêtements et lacer les souliers que la maladie de Parkinson occasionne le plus des difficultés. Les vêtements doivent être amples avec des fermetures simples. Les boutons peuvent être remplacés par des fermetures à glissière ou du Velcro. De plus, on peut utiliser des aides techniques, telles que : enfile-bas, chausse-pied, brosse à long manche ou bloque-lacets.



**Figure 24 : Aides techniques pour l'habillement.**

### 9.1.2 – L'aménagement de l'intérieur

#### ⇒ Les déplacements dans la maison :

Il est indispensable de dégager les espaces de circulation afin de limiter les obstacles responsables de chutes. Les tapis peuvent être fixés au sol, pour plus de sécurité.

Les zones à risque (escaliers, barres de seuils...) doivent disposer d'un bon éclairage. Des systèmes d'appui (barre d'appui dans les toilettes, rampes dans les escaliers ou mains courantes dans les couloirs) peuvent être mis en place. Les embouts de cannes et de déambulateurs doivent être régulièrement changés.

Si de nombreuses chutes sont déjà survenues, le patient peut s'équiper d'un système de télé-alarme qui le relie directement à son médecin traitant ou aux pompiers.

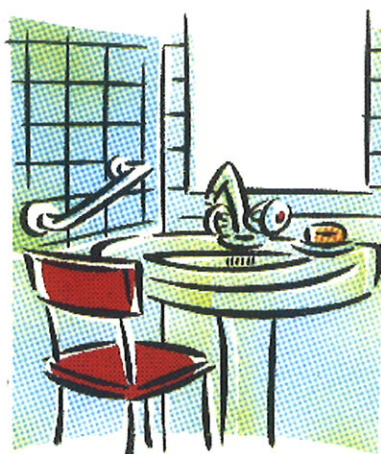
#### ⇒ Le mobilier :

Il est important que le lit soit à une hauteur qui permette le lever et le coucher, facilement. La bonne hauteur correspond à quand le patient est assis au bord de son lit, ses pieds reposent à plat, par terre et ses jambes forment un angle droit avec ses cuisses. On préférera un matelas dur qui facilite les mouvements de retournements, de lever et de coucher.

Pour mieux s'asseoir, des sièges confortables mais pas trop mous avec une hauteur d'assise comprise entre 45 et 50 cm conditionnent une bonne posture et la facilité à se relever.

⇒ La salle de bains et les WC :

Un siège peut être installé devant le lavabo ainsi qu'une barre d'appui, sur le côté pour améliorer l'équilibre en position debout.



**Figure 25 : L'aménagement du lavabo.**

La baignoire doit être munie d'un tapis à ventouses ou de bandes adhésives antidérapantes et d'une barre d'appui dans la mesure du possible. On peut prévoir également un siège de douche ou de bain adapté.

La surélévation du siège des toilettes associée à la pose de barres d'appui aideront le patient à se relever plus facilement. La nuit, le pot de chambre ou le pistolet peuvent être d'une aide précieuse.

⇒ La cuisine :

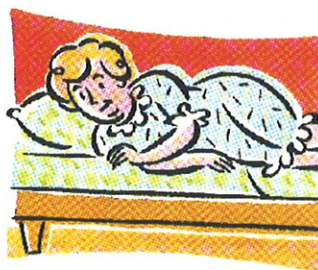
Les ustensiles doivent être faciles d'accès. Un siège peut être placé devant le plan de travail. Un équipement électroménager moderne facilitera la vie quotidienne du malade.

### 9.1.3 – Quelques exercices à pratiquer tous les jours

Tous les moments de la journée sont une occasion de transformer les gestes courants en exercices pratiques.

⇒ Pour sortir du lit :

- ① Le malade se met en position couchée sur le côté, au bord du lit, genoux fléchis.
- ② Les jambes descendent sur le sol en poussant sur les bras pour retrouver une position assise.
- ③ Les pieds sont à plat sur le sol ; le malade pousse sur ses bras pour atteindre une position debout.



**Figure 26 : Les différentes étapes pour sortir du lit.**

⇒ La toilette et l'habillage :

Les mouvements qu'ils impliquent permettent un entretien articulaire et musculaire.

⇒ La marche :

Elle est indispensable. Dans la mesure de ses possibilités, le patient doit allonger ses pas et amplifier le mouvement associé de ses bras. En cas de freezing, l'exercice suivant est conseillé :

- tracer sur le sol des lignes espacées de 40 à 50 cm,
- se placer devant la 1<sup>ère</sup> ligne et enjamber les différentes lignes comme si elles se trouvaient à une dizaine de cm du sol,
- lever les genoux et reposer les talons en premier sur le sol.

⇒ L'écriture :

La maladie de Parkinson provoque souvent des troubles de l'écriture qui devient petite et difficilement lisible. Des exercices simples contribueront à entretenir ces mouvements tel que l'enchaînement de pointes, de créneaux et de boucles. Il n'est pas utile d'enchaîner des pages d'écriture. L'objectif est de travailler les enchaînements de lettres et l'organisation des mots.

#### **9.1.4 – L'alimentation en pratique**

⇒ Les troubles de la déglutition :

C'est un mécanisme complexe qui implique la synchronisation d'une trentaine de muscles. Le parkinsonien souffre souvent de rigidité et de ralentissement de ces mouvements. Pour favoriser une bonne déglutition il doit :

- se tenir droit à table,
- commencer le repas avec un aliment glacé,
- préférer des boissons consistantes et fraîches plutôt que liquides et chaudes,
- prendre des petites bouchées,
- mastiquer calmement.

⇒ Les troubles du transit intestinal :

Pour lutter contre la constipation, on choisira une alimentation riche en fibres avec un apport en eau de 1,5 L par jour. La marche est également un excellent remède.

⇒ Les repas et le traitement:

Le premier conseil est de manger aussi normalement que possible. Mais il y a quelques précautions à prendre.

Certains aliments peuvent empêcher les médicaments d'agir pleinement. L'effet est alors diminué. C'est en particulier le cas des aliments riches en protéines.

Il est ainsi recommandé de prendre la dopathérapie 15 à 20 min avant le repas pour faciliter l'absorption du médicament. On évitera également la prise simultanée de protéines (viandes, œufs...) qui peut retarder le passage du médicament dans la circulation sanguine. Cependant, il peut être conseillé de prendre la dopathérapie après le repas lorsque les nausées sont trop invalidantes.

Les apports protéiques nécessitent un contrôle pendant la journée :

• les aliments interdits pendant la journée :

- les produits laitiers (riches en protéines) ; les œufs,
- les viandes,
- certains végétaux (légumes secs, amandes, noisettes...).

• les aliments permis pendant la journée :

- matières grasses, produits sucrés, légumes frais, fruits frais ou secs.

• les aliments à éviter pendant la journée :

- le pain, les céréales, les féculents.

• les aliments autorisés lors du dîner :

- tout est permis !

**Figure 27 : Répartition des aliments dans la journée, en pratique.**

<b>Petit déjeuner</b>	<b>Café ou thé sucré</b> <b>50 g de pain ou équivalent</b> <b>Beurre, confiture ou miel</b>
<b>Collation matinée</b>	<b>Jus de fruit, fruit frais</b> <b>ou compote</b>
<b>Déjeuner</b>	<b>100 g de crudités</b> <b>assaisonnées ou potage</b> <b>150 g de légumes verts</b> <b>150 g de pommes de terre</b> <b>ou de féculents</b> <b>ou 50 g de pain</b> <b>150 g de fruits ou de compote</b>
<b>Collation de l'après-midi</b>	<b>Jus de fruit, fruit frais</b> <b>ou compote</b>
<b>Dîner</b>	<b>Potage, crudités ou</b> <b>charcuterie</b> <b>150 g de viande, poisson</b> <b>ou œufs</b> <b>150 à 200 g de légumes</b> <b>50 g de fromage ou yaourt,</b> <b>petit suisse ...</b> <b>50 g de pain</b>
<b>Avant le coucher</b>	<b>Grand verre de lait ou fromage</b> <b>frais ou biscuits.</b>

**Remarques** : malgré tous ces conseils, le malade peut souffrir de remontées acides ou de douleurs abdominales. Mais attention, l'administration de tout antiacide ou de pansements gastriques modifie considérablement la résorption de la lévodopa et même des agonistes dopaminergiques. Ces médicaments sont donc à éviter pour le parkinsonien.

## **9.2 – Prises en charge rééducatives dans la maladie de Parkinson**

L'intervention essentielle, chez un patient atteint de la maladie de Parkinson est évidemment la prescription et le suivi du traitement médicamenteux. A côté de cette thérapeutique, la rééducation qu'elle soit physique ou psychique est toute aussi indispensable.

### **9.2.1 – La kinésithérapie**

La progression et la présentation clinique de la maladie de Parkinson sont très variables d'un patient à l'autre. Le bilan des difficultés motrices, le contenu de la prescription du médecin et la demande du patient permettent de définir des objectifs et de choisir les exercices adaptés à chacun.

#### **Au début de la maladie**

La rééducation n'est indiquée que s'il existe une *hypertonie, localisée ou axiale*, ou un début de *déformation du rachis*, en particulier dans les formes très asymétriques. Lorsque les conséquences de la maladie sur la motricité sont minimales, une bonne hygiène de vie et la pratique régulière d'activités physiques et gymniques sont souvent suffisantes. La marche, sous forme de promenade, est bénéfique, à condition de veiller à faire de grandes enjambées et d'exagérer le balancement naturel des bras.

Le patient doit comprendre que sa motricité est un capital qu'il ne doit pas laisser s'amenuiser. Pour de nombreux patients, la rééducation n'est pas utile tant que les signes de la maladie sont minimales et le traitement médical efficace.



### Au cours de la « lune de miel »

La rééducation va progressivement devenir nécessaire, en particulier lorsque l'hypertonie axiale est importante et que le patient a des difficultés pour se retourner dans son lit, mettre un manteau ou sortir d'une voiture. Cette rééducation préviendra la survenue de déformations articulaires – notamment cervicales – ou celle des mains et des pieds. Elle maintiendra le potentiel respiratoire, phonatoire, et luttera contre l'instabilité posturale qui peut commencer à apparaître.

Si une kinésithérapie est proposée, elle est constituée de *mouvements de gymnastique amples et coordonnés*, visant à entretenir les muscles squelettiques et le jeu des articulations. Une attention particulière est portée sur les *mouvements respiratoires* qui ont pour fonction d'augmenter les échanges gazeux, favoriser la relaxation et aider à trouver le repos.

Si nécessaire, d'autres mesures peuvent être associées comme des *mobilisations manuelles* sur certaines zones de raideur, des traitements de *physiothérapie* sur des points douloureux ou le renforcement de tel groupe de muscles plus particulièrement déficitaires.

### Dans les formes plus évoluées de la maladie

Le contenu des séances devient tributaire des éventuelles fluctuations d'efficacité du traitement survenant au cours de la journée.

*Durant les périodes « ON »* de pleine efficacité du traitement, où le patient est dans un état moteur souvent très satisfaisant, il s'agira alors d'une *rééducation « conventionnelle »*, c'est-à-dire une kinésithérapie active prévenant ou corrigeant les déformations orthopédiques, la sous-utilisation motrice et les conséquences fonctionnelles liées à la pathologie.

*Durant les périodes « OFF »* de blocage moteur où le patient est très handicapé par une hypertonie, un tremblement et une akinésie importante, on se limitera à des *mouvements passifs de ballotement*, de *lutte contre les crampes douloureuses*, un *contrôle respiratoire*, un contrôle de l'anxiété très fréquemment associée.

On apprendra au patient à exécuter quelques gestes élémentaires – se lever d'une chaise, maîtriser le « freezing », effectuer quelques pas, répondre au téléphone, s'asseoir seul, se rehausser ou se retourner dans son lit, boire un verre d'eau, répondre au téléphone – mais, durant ces périodes, la marche est impossible pour de nombreux patients.

Le kinésithérapeute doit porter son attention sur les *troubles de la locomotion*, les *manifestations orthopédiques* et les *douleurs*. Les objectifs recherchés sont d'apporter un confort corporel et une condition physique suffisants pour assurer au patient, la poursuite de ses activités quotidiennes et la conservation de sa qualité de vie, alors même que la maladie a évolué.

En règle générale, la rééducation est beaucoup plus efficace pendant les périodes « ON » que durant les périodes « OFF » où la pratique d'exercices physiques demande des efforts excessifs pour un bénéfice minime.

### *Phase de déclin*

La rééducation est alors indispensable, il s'agit d'une *rééducation d'entretien* des fonctions les plus simples – faire sa toilette, s'habiller, prendre ses repas, écrire quelques mots, parler. On luttera contre les *déformations articulaires*, l'*antéflexion du rachis*. La rééducation concernera la respiration, l'exploration de toutes les amplitudes articulaires, la lutte contre l'ankylose, l'apprentissage de la déglutition.

A un stade ultime, il s'agira d'une rééducation de « nursing » – massage des points d'appui, prévention de phlébite, lutte contre les déformations et les douleurs.

## LA REEDUCATION ET LES DIFFERENTS SYMPTÔMES DE LA MALADIE DE PARKINSON

### Akinésie

*Le principal objectif de la rééducation est la conservation de l'indépendance fonctionnelle.*

L'akinésie est le principal facteur du handicap moteur.

Une stratégie consiste à habituer le patient à *se représenter intérieurement* les actes moteurs avant de les réaliser (préparation mentale à l'action), et à se concentrer sur la perception de son corps pendant leur exécution. Il s'agit de surveiller mentalement le déroulement de l'action et non de tendre uniquement vers le but à atteindre.

Le kinésithérapeute développe alors un programme de rééducation qui consiste à décomposer les gestes fonctionnels en chacune de leurs phases élémentaires et à les répéter sous la forme d'exercices. La transition d'une position vers une autre intéressant l'ensemble du corps (comme se lever d'une chaise) est rendue explicite et consciente. Ainsi, des séquences d'activités automatiques entrent dans le champ de la conscience et sont plus facilement réalisées.

### Tremblement

Si la forme clinique de la maladie est essentiellement tremblante, la rééducation garde tout son intérêt comme hygiène de vie, mais elle ne permet pas d'améliorer le tremblement.

### Rigidité

*La rigidité musculaire intéresse tous les groupes musculaires, mais prédomine sur les muscles fléchisseurs. Les mobilisations manuelles* sont indiquées quoique les mobilisations passives ne sont pas toujours aisées à appliquer ; elles peuvent avoir des conséquences fâcheuses sur l'hypertonie. *Les mobilisations actives* dirigées par la main du kinésithérapeute sont, au contraire, efficaces, apportant un certain degré de détente

musculaire. Sont également efficaces les *tractions douces* appliquées dans l'axe des membres et associées à des manœuvres de ballotement. On peut appliquer des techniques similaires au niveau de tronc et du rachis cervical.

### Fonte musculaire

La gymnastique, les activités à caractère physique et la balnéothérapie préviennent l'atrophie musculaire liée à la sous-utilisation du potentiel moteur.

### Troubles de la posture

Le kinésithérapeute s'emploie, par des techniques basées sur la *prise de conscience de la position du corps*, à retrouver une répartition plus équilibrée du poids du corps sur les pieds.

### Perturbations de la marche

Lorsque la marche est bloquée par un phénomène de freezing, elle peut au moyen d'un « truc », par exemple enjamber un obstacle, exécuter un calcul mental ou alors avoir recours à un geste « facilitateur » comme lever un bras.

L'expérience a montré l'*importance de la vision* pour contrôler la progression de la marche. Celle-ci est nettement améliorée grâce à la disposition de bandes parallèles disposées sur le sol, transversalement au sens du déplacement. Par ce procédé, actuellement largement utilisé en rééducation, la vitesse du déplacement est améliorée de façon significative et les « enrayages cinétiques » diminués. Ces stimulations visuelles agissent comme des signaux externes qui compensent le défaut de régulation interne des séquences motrices automatiques et, plus particulièrement le défaut de contrôle de la longueur de l'enjambée qui serait l'élément-clé du trouble de la locomotion.

Le soulèvement exagéré du genou et la projection du pied vers l'avant associés au balancement volontaire des membres supérieurs (« pas de parade ») permet, en de nombreuses circonstances, d'interrompre l'enrayage cinétique qui cloue les pieds au sol. La rééducation a pour objet de reproduire, sous la forme d'exercices, les principaux mouvements du tronc et des membres inférieurs qui sont indispensables à la marche.

Les cannes simples ou les cannes anglaises améliorent l'équilibre en apportant un appui supplémentaire. Cependant, l'akinésie des membres supérieurs ne permet pas toujours de les utiliser avec efficacité et sécurité. Une canne peut être utile pour certains à qui elle donne un appui stable en station debout immobile. Elle permet également d'attirer une attention bienveillante lors des déplacements hors du domicile.

### Chutes

L'une des conséquences les plus importantes des chutes est la peur de rechuter. La crainte ainsi engendrée peut avoir pour conséquence une restriction de l'autonomie.

Par peur d'une récurrence, le sujet, de sa propre initiative ou sur les conseils de son entourage familial et parfois médical, restreint ses activités. La diminution ou la perte de la marche est la cause de rétractions, de perte de force, de troubles trophiques, d'une résignation à la dépendance et de conséquences psychiques liées à la dévalorisation de l'image que le patient a de lui-même.

Les chutes ne sont pas une finalité. Leur prévention nécessite :

- *la correction des déficits sensoriels, en particulier visuels,*
- *le maintien d'un bon état général,*
- *la recherche des causes de malaise et leur traitement médical (hypotension orthostatique),*
- *le choix de chaussures adaptées,*
- *des soins réguliers de pédicurie,*
- *le maintien de l'activité physique et la stimulation de la mobilité,*
- *l'élimination des « pièges » présents au domicile (tapis, fil électrique sur le sol...).*

*La principale prévention des chutes est la conservation de la marche qu'il est nécessaire de pratiquer quotidiennement et suffisamment de manière à lui consacrer, au total, plusieurs heures hebdomadaires.*

Le traitement des conséquences d'une chute est la reprise rapide de la marche auxquels s'ajouteront des exercices physiques réguliers :

- \* *exercices d'équilibre en station debout* et lors de différentes formes de déplacements, avec l'apprentissage des techniques pour se relever du sol,
- \* *mise en place de moyen d'appel* comme la télé-alarme,
- \* *visite fréquente de voisins ou de membres de la famille* qui redonnent confiance et diminuent la peur de rechuter.

## LA REEDUCATION ET LES DEFORMATIONS ARTICULAIRES

Les déformations articulaires ne sont pas très fréquentes. Elles sont plus communément rencontrées dans les formes akino-hypertoniques et chez les patients dont la maladie est évoluée et la mobilité réduite (stade déclin).

### Les déformations de la main

La déformation typique de la main parkinsonienne est la déformation en « main d'écrivain », c'est-à-dire la main qui tient une plume, pouce et index allongés. Bien que les causes des déformations de la main soient mal connues, la contracture de ses petits muscles apparaît comme le facteur primordial.

*Au stade des déformations réductibles*, la liberté articulaire est obtenue par des mobilisations passives précises analytiques. Ces mobilisations, aussi bien passives qu'actives, sont bien supportées du fait de leur indolence. Le poignet est une articulation particulière car sa position influe sur la fonction de préhension.

La rééducation de la main et des doigts est pratiquée avec la même attention. Elle est composée de manœuvres d'assouplissements analytiques des différentes articulations et d'étirement des muscles fléchisseurs et adducteurs des doigts dont la contracture imite les mouvements de préhension et d'opposition.

*Si les déformations sont irréductibles*, les mobilisations manuelles des articulations sont insuffisantes pour assurer une correction. Il est parfois nécessaire d'avoir recours à la confection d'orthèses de repos ou de correction bien que leurs indications dans le traitement de la maladie de Parkinson restent limitées. Les réticences des prescripteurs s'expliquent par la difficulté de confectionner un appareillage qui soit à la fois efficace, confortable et esthétique, et qui puisse s'adapter aux fluctuations de la motricité.

### Les déformations vertébrales

*La cyphose dorsale* est classique. Le rachis dorso-lombaire présente généralement une forte courbure vers l'avant de la région dorsale supérieure compensée par une attitude

« en col de cerf » (surextension avec glissement vers l'avant de la colonne cervicale) qui permet de conserver l'horizontalité du regard.

*La rééducation des déformations vertébrales est constituée de postures douces mais prolongées*, appliquées au niveau des épaules et des articulations des côtes avec le rachis et le sternum. L'assouplissement actif et passif des différents étages vertébraux maintient une certaine réductibilité de la cyphose.

L'effet correcteur de la rééducation est prolongé par une installation judicieuse au lit et dans le fauteuil. Si la cyphose est sévère, seul un corset peut stabiliser son évolution.

*Une inflexion latérale de la colonne vertébrale* apparaît souvent dans la maladie de Parkinson. Il s'agit soit d'une courbure latérale uniforme du sacrum à la nuque, soit d'une déformation limitée à la région dorsale moyenne, parfois associée à une pathologie osseuse localisée.

La tête est, en général, penchée du même côté que le tronc, bien que dans quelques cas, elle s'incline du côté opposé.

En cas de maladie de Parkinson prédominante sur un hémicorps, la déformation pourra se déclarer aussi bien du côté le plus atteint que du côté le moins atteint. Le but de la rééducation de ces déformations est de retrouver une posture équilibrée en relâchant les éléments musculaires trop tendus dans les concavités.

On renforce les muscles du tronc par des exercices de redressement actif appliqués aux muscles spinaux profonds. On lutte aussi contre la chute latérale du tronc par des exercices de placement de l'axe du corps et des épaules en position assise, debout, et dans les gestes de la vie quotidienne.

### *Les déformations du pied*

La déformation du pied est assez univoque. Le pied parkinsonien associe à l'équin ou au varus équin, une griffe qui touche les orteils. Le gros orteil fait souvent exception. Il se dresse en surextension ou se déforme en marteau.



Le pied « cavus » qui résulte de la déformation, aggrave les troubles de la marche rendue déjà difficile par les autres manifestations de la maladie de Parkinson. Le pied, généralement en inversion, impose une pression localisée sur le bord externe, ce qui rend encore plus instable l'appui lors de la marche.

L'installation des déformations est retardée par des *manœuvres d'étirement des triceps, des jambiers postérieurs et des fléchisseurs des orteils*. Le patient est amené à choisir des chaussures adaptées au degré de sa déformation, lui permettant de répartir uniformément le poids de son corps sur ses pieds.

Les chaussures orthopédiques sont chères et difficiles à supporter. La solution est d'utiliser des chaussures du commerce de bonne qualité, avec un talon de un à deux centimètres qui assurent une bonne répartition du poids du corps. Entre la chaussure normale et la chaussure orthopédique, il existe la chaussure médicale qui apporte souvent à la cheville confort, stabilité et possibilité de placer une semelle orthopédique.

L'utilisation d'un fauteuil roulant est proposée lorsque le patient se déplace avec trop de difficultés. C'est une décision difficile à prendre tant sur le plan du choix du fauteuil que sur le plan psychologique. Elle nécessite l'accord du patient, de son entourage, ainsi que l'avis de thérapeutes spécialisés.

## **REEDUCATION ET DOULEURS**

Il suffit souvent de rééquilibrer le traitement médical pour les améliorer. Les techniques antalgiques de kinésithérapie apportent un soulagement appréciable.

Les *massages localisés*, constitués de frictions, de palper-rouler des points douloureux associés à des pétrissages localisés au niveau des contractures musculaires, ainsi que la *physiothérapie* sous la forme d'ultra-sons, ont une action sédative de courte durée, mais non négligeable. S'ils ont une action rapide, ils ne constituent pas l'essentiel du traitement antalgique.

## **REEDUCATION ET ATTITUDES DYSTONIQUES**

L'intensité des dystonies est réduite par des mouvements correcteurs, d'abord passifs, guidés par le rééducateur, puis réalisés de manière active par le patient. Les orthèses correctrices sont mal supportées, mais peuvent occasionnellement réduire certaines attitudes pathologiques.

## **LES DIFFICULTES VENTILATOIRES ET LEURS CONSEQUENCES SUR LA PAROLE**

**L'éducation respiratoire** est l'un des points importants du traitement physique. Commencée dès les premiers signes de l'affection, elle reste l'une des priorités de la rééducation pendant toute l'évolution. Les exercices respiratoires ont un intérêt prophylactique et permettent :

- *de conserver une ventilation efficace et profonde,*
- *d'entretenir la souplesse des mouvements de la cage thoracique,*
- *de prévenir un éventuel encombrement bronchique en cas d'infection inter-courante,*
- *d'augmenter la qualité et le contrôle de l'expiration dont le rôle est essentiel dans la fonction phonatoire.*

**L'éducation du souffle** est pratiquée à un rythme pluri-hebdomadaire dans le but de développer le temps expiratoire et la quantité d'air expirée. Le patient est incité à protéger son potentiel respiratoire en pratiquant des marches en campagne ou en forêt, le chant, la conversation à haute voix, en jouant d'un instrument à vent.

Les signes d'encombrement bronchique nécessitent des manœuvres d'expectoration volontaire ou assistée dont on s'assure de l'efficacité.

### **CONSEQUENCES FONCTIONNELLES**

Le **traitement des difficultés fonctionnelles** est un processus actif et conscient par lequel la personne déficiente acquiert et utilise des connaissances et de nouvelles habiletés gestuelles pour améliorer son état. Toute la subtilité du kinésithérapeute est de trouver des stratégies stimulant les capacités d'apprentissage ou des suppléances, non pas pour que le patient « redevienne comme avant », mais qu'il atteigne le niveau de performance le plus élevé possible.

Les problèmes fonctionnels doivent être identifiés pour chaque patient, individuellement, les proches étant impliqués dans les solutions à leur apporter. Pour les uns, il s'agit de les aider dans les différents transferts ou changements de position, pour les autres de répondre aux difficultés des activités quotidiennes (toilette, habillage, prise des repas...). Le domicile est modifié en fonction des déplacements, tout en prévoyant des appuis bien répartis.

### **CONCLUSION**

Les patients sont encouragés à faire le meilleur usage de leur énergie, à se donner des objectifs réalistes pour chaque jour, assurant ainsi un compromis entre ce qu'ils peuvent faire et ce qu'ils souhaitent faire. La maladie de Parkinson se manifeste par un désordre moteur dont la variabilité empêche toute adaptation du patient à son handicap, et lui fait perdre confiance en ses possibilités.

Dans la mesure du possible, les séances de rééducation (10 à 15 séances) répétées régulièrement et entrecoupées d'interruption d'un à deux mois permettent au patient de conserver une motivation pour cette forme de soin, en évitant que ne s'installe une routine.

Avec l'aide du kinésithérapeute, le patient apprend à lutter contre l'akinésie et contre son invitation à la passivité. Le maintien de l'activité physique et des fonctions intellectuelles contribue à renforcer les bénéfices apportés par les traitements médicaux.

Aussi, l'idéal serait que le patient puisse conserver ses activités professionnelles et sociales afin d'être amené à effectuer des déplacements, maintenir des relations sociales et à poursuivre certaines activités de loisir.

### 9.2.2 – L'orthophonie

#### ◆ Bilan phoniatrique : voix et parole

La défaillance de la motricité corporelle aura, dans bien des cas, son correspondant au niveau de la voix et de la parole, c'est-à-dire de la **communication**.

La maladie de Parkinson va entraver celle-ci (précisons cependant que le patient parkinsonien n'est pas forcément touché au niveau de la voix et bon nombre de malades ne connaîtront jamais de problèmes).

Le manque de mobilité des muscles du visage donne l'impression que le patient n'a plus de vie émotive ; sa gestuelle devenant réduite, altère ses capacités de communication ; le volume de sa voix s'affaiblit, le rythme de la parole se ralentit, la mélodie s'appauvrit, le discours devient inaudible et inintelligible, l'écriture se déforme... et le patient se trouve enfermé dans un monde de solitude...

#### LA DYSARTHRIE PARKINSONNIENNE

La phonation est une activité motrice intentionnelle ou volontaire qui permet la coordination d'un ensemble de mouvements. Elle est régie par les mécanismes cognitifs dans la construction de la parole et intimement liée à la vie émotionnelle. En effet, dès qu'il se sent dans une situation difficile, les symptômes du patient parkinsonien s'amplifient.

Les signes de la maladie atteignent toutes les fonctions qui régissent la communication : voix et parole, gestuelle, langage écrit. Par conséquent, le patient parkinsonien vit en permanence dans une situation relationnelle très difficile.

Les signes neurologiques vus précédemment – tremblement, akinésie, rigidité – se retrouvent au niveau des articulateurs, en particulier au niveau de la région oro-faciale où intervient un grand nombre de muscles. **Une bonne phonation dépend d'une bonne synchronisation des articulateurs.** L'atteinte extrapyramidale perturbe le déroulement de cette synchronisation d'où le bredouillement, un démarrage difficile, des variations de débit. Ces muscles interviennent sur les trois fonctions principales de la phonation qui sont

la **respiration** (soufflerie), la **vibration** (fonction laryngée) et l'**articulation** (au moyen des lèvres, de la langue, du voile et de la mâchoire).

Ce qu'on désigne sous le nom de **dysarthrie** est un trouble de l'articulation de la parole qui résulte non pas d'un trouble cognitif mais d'un trouble du contrôle musculaire. La cause de ce trouble peut être centrale ou périphérique.

Dans la dysarthrie parkinsonienne, le trouble lui-même est indépendant de tout problème de conceptualisation du langage ; il affecte la respiration, la phonation, l'articulation et, d'une façon générale, la parole. Il n'y a ni aphasie (manque du mot), ni apraxie (incapacité d'exécuter des mouvements coordonnés), ni anarthrie (impossibilité d'articuler un phonème).

#### • Le tremblement

Le tremblement peut toucher le larynx et retentit sur la voix qui devient chevrotante car il est fin et rapide.

#### • L'akinésie

Au niveau du visage, elle est responsable d'une diminution de la mimique et de la motricité labiale. Le tonus des muscles du visage est modifié. Ceci explique en particulier l'hypersalivation ou « fuite salivaire » dont se plaint nombre de patients parkinsoniens. Au lieu d'être avalée régulièrement, la salive s'accumule dans la bouche. Les lèvres se ferment mal, une fuite se produit aux commissures. **Mais il n'y a pas de vraie pathologie au niveau des glandes salivaires.**

Au niveau de la voix, cette akinésie – ou plutôt cette hypokinésie – se manifeste par une diminution de la quantité de paroles. Parler demande beaucoup d'efforts donc le patient parkinsonien parle peu. Sa voix est soufflée du fait de la diminution de la motricité des cordes vocales, et son intensité faible par manque de pression sous-glottique.

Au niveau des muscles respiratoires, la perte de tonus va provoquer une grande fatigue chez le parkinsonien confronté à une situation de projection vocale.

Au niveau de la mâchoire, une restriction articulaire se manifestera.

La différenciation entre les voyelles et les consonnes se fait mal ; le patient parkinsonien parle vite, sans pause, en « centralisant » son articulation pour être en mesure de réaliser les articulations antérieures et postérieures. Il aura aussi tendance à sonoriser les consonnes seules.

• **La rigidité**

Elle est souvent associée à un trouble de la posture qui, au niveau de la parole, empêche une bonne projection de la voix.

Au niveau du langage, la rigidité provoque une difficulté au démarrage (bredouillement, palilalie). Le parkinsonien parlant difficilement, a tendance à exprimer le plus de mots possibles sur le même souffle, de sorte que des syllabes sautent. L'émission vocale peut être continue, très rapide, sans pause, accompagnée d'essoufflement. Le contrôle respiratoire est difficile.

Au niveau de la mâchoire, les articulateurs sont raides, la mobilité diminuée d'où une impression de monotonie dans le timbre de la voix.

Au niveau de la voix, la raideur du conduit vocal « détimbre » la voix. Le voile du palais, peu mobile, reste en position d'ouverture ce qui provoque dans la voix parkinsonienne une sorte de nasonnement.

Les phoniâtres sont des médecins ORL qui font le bilan de la **voix**, de la **parole**, de la **déglutition** et de la **communication**.

Ces bilans recouvrent un champ très vaste chez le patient parkinsonien puisque tous les éléments de la chaîne parlée sont abordés :

- bilan des praxies (mobilité articulaire orale, faciale avec exploration de l'articulation),
- bilan acoustique de la voix (étude du comportement du larynx et du conduit vocal),
- bilan clinique (examen des organes de phonation – voile du palais, pharynx et larynx).
- bilan de la déglutition (étude de la décomposition du temps utilisé, localisation des difficultés, avec différents produits liquides, demi-liquides, solides et avec des colorations),

- bilan de la fonction respiratoire,
- bilan de l'articulation permet la recherche du déficit au niveau des lèvres, de la motricité de la langue (dos et base), des joues et de la mâchoire.

Les atteintes au niveau pharyngo-laryngé sont plus tardives. Il n'y a pas de paralysie mais une diminution de la mobilité des cordes vocales.

Le médecin-phoniatre ou l'orthophoniste s'attachera à **l'exploration de la respiration – inspiration, expiration, possibilité d'apnée** – du patient parkinsonien chez qui se manifestent des troubles respiratoires causés par les troubles de la posture et de la commande musculaire sur le diaphragme et les muscles intercostaux.

Il va se produire chez celui-ci une sorte d'inversion du mécanisme respiratoire, une phonation sur l'inspiration. Le patient voulant exprimer le plus de choses possibles en un minimum de temps, une désynchronisation du geste respiratoire se produit. Il faut améliorer dans la limite des possibilités la posture du patient, avec la collaboration du kinésithérapeute, pour lui donner toutes les chances de pouvoir continuer à communiquer par la parole.

Précisons que la parole, la posture, le freezing ne sont pas améliorés par les stimulations cérébrales profondes qui agissent sur le tremblement, la dyskinésie, les fluctuations On-Off.

#### ◆ **Les applications orthophoniques**

##### Etude des troubles de la voix

L'orthophoniste procède à un bilan de la voix et de son intensité, de la respiration, et de la dysarthrie du patient.

##### Etude des troubles de la parole

Venant se surajouter aux troubles vocaux, les troubles de la parole altèrent de façon très significative l'intelligibilité du sujet parkinsonien, au niveau du rythme, du débit et dans l'articulation même de la parole.



## Pratiques rééducatives

La dysarthrie parkinsonienne est la résultante des symptômes altérant le volume, le timbre, la hauteur, l'intonation, la vitesse et le rythme de la parole. Le travail rééducatif portera sur l'aspect « volontaire » de l'acte de la parole. Ceci fera prendre conscience au patient, dans un premier temps, qu'il est capable d'obtenir, quand il le désire, une meilleure production.

La rééducation orthophonique tire partie de cette constatation. Elle est basée sur les bénéfices apportés par la pratique de la **relaxation** (du même type que celle employée dans la dysphonie, avec quelques adaptations de posture), et sur l'utilisation judicieuse de l'**incitation motrice volontaire** venant « au secours » des automatismes défailants. Le contrôle volontaire est une réalité constante, quotidienne et parfois surprenante qui entraîne des modifications durables du comportement et qu'il faut donc exploiter.

La rééducation orthophonique ne permet pas d'obtenir la guérison d'une maladie évolutive et actuellement irréversible. Elle ne permet pas non plus de rendre au patient une parole ou une voix « normale ». Elle ne restaure pas l'intégrité du fonctionnement laryngé. Par contre, elle **permet d'obtenir un bénéfice immédiat qui est la normalisation sur commande de la parole** ou, tout au moins, l'amélioration de l'intelligibilité en cas de besoin.

Cette rééducation comprend divers exercices mettant en jeu la participation du **patient qui doit continuer sa rééducation en dehors des séances**. L'entraînement personnel est important et doit être **régulier**, ce qui est souvent difficile pour le patient. Cet entraînement est le moteur de la rééducation et permet une meilleure maîtrise de la parole. Le patient doit être **aidé par son entourage** qui joue le rôle de stimulateur permanent. Ainsi le patient est-il encouragé à persévérer.

La technique que l'on aborde systématiquement est celle de la **maîtrise musculaire** et de la **décontraction psychomotrice**, en position couchée ou assise.

Il s'agit d'une relaxation superficielle, les yeux ouverts, parfaitement accessible aux sujets parkinsoniens. D'autres exercices de décontraction plus localisés, de la mâchoire, de

la langue, des lèvres, du cou, des épaules sont également employés en fonction des difficultés de chacun.

La rééducation orthophonique comprend également un entraînement à la **verticalité** ou l'installation d'un réflexe de verticalisation qui est très intéressant pour obtenir une meilleure qualité de souffle phonatoire.

Des exercices visant à retrouver une souplesse de la mimique sont également proposés. La mimique et **l'expression faciale** sont, en effet, très importantes pour accompagner ou remplacer le discours.

Certains exercices portent sur le **souffle phonatoire** ou plus exactement sur le contrôle de celui-ci et sur le travail de l'antagonisme diaphragme / abdominaux, afin d'obtenir une pression mesurée et économique évitant la déperdition d'air due à l'accolement défectueux des plis vocaux. Ces exercices concernent la remise en place du réflexe de l'élan inspiratoire précédant chaque émission vocale.

Enfin, des exercices vocaux et articulatoires occupent une bonne partie de chaque séance (en particulier voix projetée et voix chantée).

**Il est essentiel d'informer l'entourage du patient** sur l'utilité de ces exercices et sur la nécessité absolue de ne pas adopter une attitude critique ou un comportement d'étonnement qui pourrait affecter le malade. **L'aspect psychologique** est un facteur très important dans ce type de rééducation. Tout comme l'orthophoniste, l'entourage doit savoir motiver le malade qui, outre une nette tendance à la dépression et au sentiment d'échec, aurait tendance à abandonner tout effort et à se replier sur lui-même. Ceci conduit à une rupture des relations tant sociales que familiales, à un isolement, à un renforcement de la perte de communication. L'entourage doit être un **stimulateur**.

**Chaque patient présente une altération qui lui est propre et, pour chacun, il est nécessaire d'adapter la rééducation en fonction de ses troubles, de ses attentes et de ses désirs.**

### • La relaxation

En position couchée : ce type d'exercice est bien accueilli car le malade est pleinement conscient de la tension de ses muscles, de sa nervosité – même latente – et de son état émotif qui peut provoquer des crispations. La relaxation va lui permettre de situer les blocages et les tensions et, progressivement, obtenir une meilleure détente psychomotrice et une respiration plus adaptée, par la maîtrise de l'exercice. Cet exercice se **pratique tous les jours**, pendant un laps de temps assez court et de préférence à heures régulières. Il doit être repris au début de chaque séance afin de conditionner le patient aux exercices de souffle et de corriger les mauvaises attitudes. (Lorsque la position couchée est difficile, il est possible de la pratiquer sur une chaise).

En position assise : le patient doit tenir son dos droit, sans affaissement de la poitrine, ni inclinaison sur le côté, ce qui nuirait à une bonne respiration. Lorsque le patient est chez lui, il lui est recommandé de se mettre devant une glace afin de pouvoir observer son attitude et, éventuellement, de se corriger lui-même.

Ces exercices ont pour objectif le contrôle de la respiration. Le sujet doit être capable d'arrêter complètement sa respiration pendant quelques secondes sans effort ni gêne.

### • La respiration

Tout acte phonatoire exige, pour une bonne réalisation, une **inspiration profonde** et une **expiration prolongée et contrôlée**. Toutes deux nécessitant une **mobilisation** optimale du diaphragme, des muscles intercostaux inférieurs et de la sangle abdominale. Le contrôle du souffle abdominal permet d'acquérir plus facilement le **contrôle respiratoire** et de mieux comprendre la dynamique des abdominaux. La **pratique régulière** de cet exercice va favoriser la récupération d'un **automatisme** correct.

La respiration peut se faire sur deux modes : dans un premier temps, la rétention du souffle appelée aussi **apnée** se situe **après l'inspiration** ; dans un deuxième temps la rétention se situe **après l'expiration** (notion de **soupirs**).

Cet exercice de soupirs peut être utilisé avec profit pour une détente, une décontraction entre chaque exercice proposé. Il peut être également utilisé dans la vie quotidienne, lorsque le patient ressent un blocage. C'est un exercice discret et facile à réaliser.

#### • La motricité bucco-faciale

Le patient parkinsonien présente souvent des troubles de la motricité bucco-faciale dus à la rigidité et au tremblement. Ces troubles **altèrent** les mouvements nécessaires à une bonne articulation. De fait, certains phonèmes sont émis de manière parfois **inintelligible**.

Des exercices faciaux, labiaux, linguaux et maxillaires seront alors proposés **le plus tôt possible**. Ces exercices pourront être effectués devant un miroir afin de permettre un meilleur contrôle et seront également repris régulièrement lors des séances.

Il est recommandé de « refaire le point » afin « de remettre en place » une articulation phonatoire **approximative**. Il est recommandé de contrôler la posture et de veiller à ce que des attitudes inadaptées ne s'installent pas insidieusement.

#### • Les praxies

Des exercices divers seront proposés à la fois pour parfaire les praxies et **ne pas laisser le patient**. Cependant, il faut veiller à ce que l'exercice proposé ne provoque pas de tensions parasites. Il doit être fait sans hâte. Il est **indispensable** de vérifier la **détente corporelle**. Visage, nuque, épaules, mâchoire doivent être détendus.

Ces exercices sont difficiles à réaliser correctement, aussi faut-il se montrer exigeant et éviter l'« à peu près ».

On observe souvent une **contraction** des maxillaires même en situation de repos. Les exercices proposés auront pour finalité l'obtention d'une **décontraction** linguale et maxillaire. Ces exercices, comme les précédents sont assez difficiles à réaliser, le patient devra s'entraîner plus **intensivement**.

### Praxies labiales

La rééducation aura pour objectif de rétablir la **motricité volontaire** en ayant recours à des **mouvements élémentaires** : mouvement d'ouverture ou de fermeture de la bouche à des degrés divers, exercices de protraction ou d'étirement des lèvres, exercices de gonflement des joues (les deux, une seule, puis alterner), exercice de rentrer les joues, abaisser la lèvre inférieure, relever la lèvre supérieure) ;

- à des **exercices de résistance** avec crayon, bouton, abaisse-langue (afin d'améliorer la force des joues et des lèvres) ;

- à des **gestes divers** : se brosser les dents, gonfler un ballon, souffler une bougie, se lécher les lèvres, faire un pied de nez en tirant la langue...

- à des **mimiques** : rire (pour provoquer l'étirement des lèvres), envoyer un baiser, mimer le « chut » pour la protraction des lèvres, faire la moue, faire le bruit du cheval (clacs avec la langue), faire le bruit de la réprobation, faire le bruit d'appel d'un chat par exemple...

Ces exercices vont permettre également d'aider le patient lorsque celui-ci présente une altération du réflexe de **déglutition** qui est souvent retardé d'où une diminution de la force de propulsion du bol alimentaire.

### Exercices de verticalité

Ces exercices vont permettre au patient de corriger la tendance à se replier sur lui-même tant physiquement que mentalement. Ils permettent de recréer cet élan phonatoire, nécessaire lors de l'attaque de parole. Parmi les exercices proposés : « **Le Sphinx** » (mouvements de la tête, corps immobile), « **l'Amphore** » (mouvements du corps, tête immobile).

Pour chaque exercice, il est indispensable de corriger la verticalité, la **posture**, en rectifiant le dos voûté, en redressant le corps penché en avant, en vérifiant que l'axe de la

tête et du corps sont dans le prolongement l'un de l'autre. Le **regard** doit fixer une ligne d'horizon.

Ces exercices sont difficiles à réaliser, aussi demande-t-on au patient de les exécuter d'abord **lentement**, quitte à être plus rapide par la suite.

### Exercices vocaux

Tous les exercices précédents seront utiles pour la pratique vocale. Chaque étape des exercices vocaux fera appel à la maîtrise musculaire des organes mis en œuvre, à la précision du geste phonatoire, à l'attitude de verticalité. **Un exercice vocal proposé en rééducation doit correspondre parallèlement à un exercice de relaxation, de technique du souffle, et de posture.**

Il peut être intéressant d'enregistrer au **magnétophone** le sujet pendant certaines séances, pour lui permettre de se rendre compte de ses capacités.

### Modulation de tons

Ces exercices rendent la voix plus expressive, sans forcer le registre du patient. Il est important d'insister sur l'élan inspiratoire avant chaque émission qui doit se traduire par la dynamisation des **abdominaux** au moment de l'attaque de l'exercice.

Entre chaque série, le sujet marquera un temps d'arrêt lui permettant de bien effectuer cet élan inspiratoire. Lorsque celui-ci est bien acquis, il peut être réduit voire supprimé, donnant à l'émission une impression mélodique **plus vivante**, plus proche de la parole.

Il est important que le patient soit dans une attitude de projection vocale (verticalité, regard, souffle abdominal, élan phonatoire).

### Textes projetés

Ces exercices sont en quelque sorte la **finalité** des exercices précédents. A partir des techniques précédentes, on propose des textes impliquant une projection vocale (élan inspiratoire abdominal précédant chaque émission).

L'orthophoniste lit, puis le patient répète (**lecture indirecte**) en s'efforçant de mettre le même ton, la même expressivité. Lorsque l'orthophoniste sent une altération du souffle de l'articulation ou de la posture, il interrompt la lecture et remet en place l'élément défaillant.

Parfois des **gestes** peuvent aider le patient dans sa projection vocale. Il ne faut pas les imposer mais les proposer. A lui de juger si son élocution est facilitée.

Le patient est souvent surpris par la qualité et la puissance de ses émissions. Cette constatation l'encourage et le motive à faire ces exercices parfois contraignants. Il est bon de profiter de ces exercices pour lui faire émettre des phrases courantes en voix projetée, ou en voix d'appel, afin de bien lui signifier que ce n'est pas tant le texte qui **provoque** cette qualité vocale, mais plutôt la mise en œuvre et l'attitude **adaptée** ainsi que le désir d'intervenir par la voix. Cette prise de conscience lui permettra, lors de situations de blocage, de **pallier** la perte des automatismes par un acte volontaire **compensatoire**. Cet acte, par la suite, pourra devenir un **nouvel automatisme**.

### Prosodie – mimique

Lorsque les mécanismes de l'émission vocale sont **intégrés** et que le patient a maîtrisé les divers processus nécessaires, des exercices plus proches des **situations quotidiennes** sont abordés : **répétition d'une phrase** émise sur un ton interrogatif, neutre, affirmatif, exclamatif, puis itération d'après des **images** porteuses de ces éléments prosodiques, phrases accompagnées des expressions faciales correspondantes à leur contenu (colère, joie, crainte, contentement, réprobation...).

Ces types d'exercices, bien qu'ils soient souvent difficiles à mettre en place, permettent au patient de se rendre compte des progrès qu'il a effectués depuis le début de la

rééducation. C'est parfois un des moyens de le motiver et de le rassurer concrètement face à ses possibilités en parties retrouvées.

### Chant

Des exercices basés sur le chant permettront de remettre en place la **mélodie de la parole**. Une mélodie simple et un rythme bien **scandé** plaisent au patient, surtout lorsqu'il croit ne plus être capable de **chanter**.

Ce survol de la rééducation orthophonique de la voix et de la parole ne reflète que des exercices primordiaux, non exhaustifs. De nombreuses variantes peuvent être apportées.

**Il est essentiel, lorsque le patient a des fluctuations, de privilégier la période « On », période pendant laquelle le patient « peut agir ». En période « Off », il est important de travailler sur la relaxation et de pratiquer des massages.**



## **LES TROUBLES DE L'ECRITURE**

L'aptitude à écrire est une aptitude qui est propre au cerveau humain quoique moins utilisée que le langage oral, la lecture ou le calcul. Les personnes ne sont pas amenées à l'exercer de la même façon d'un individu à l'autre. Ce sera fonction de leur environnement, de leur type d'activité professionnelle et de leur goût personnel.

Ecrire est un acte de l'activité quotidienne dont la perturbation – ou la perte – est très mal vécue. On constate que toute modification du graphisme constitue d'abord une interruption entre la pensée et l'écriture. Bien souvent le patient parkinsonien, inquiet de l'apparition progressive de la **micrographie**, consulte volontairement.

On pourrait penser que ce sont les personnes d'un certain âge qui sont attachées, de préférence, à ce mode d'expression. On s'aperçoit néanmoins que les jeunes parkinsoniens, – familiarisés pourtant avec le clavier de l'ordinateur – ressentent mal de ne plus pouvoir utiliser leur aptitude à écrire à laquelle ils attachent une grande valeur. On peut donc en conclure que l'ordinateur n'a pas détrôné l'écriture. Son dysfonctionnement a d'autant plus de retentissement que l'expression orale peut être perturbée. C'est pourquoi la rééducation de l'écriture paraît être un objectif essentiel de la réadaptation du parkinsonien.

L'orthophoniste, lors de l'évaluation de la communication d'un patient parkinsonien, peut identifier une dysgraphie associée – ou non – à un trouble de la voix et de la parole. Sans insister sur l'aspect symbolique que revêt l'écriture comme marque de l'identité personnelle, on constate que toute modification du graphisme d'origine neurologique constitue une blessure intime qui touche le rapport de l'être avec lui-même. Le fait de devoir parfois recourir à un tiers annihile le lien privilégié entre la pensée et l'écriture. La génération actuelle des personnes de 70-80 ans est particulièrement attachée à conserver ce mode d'expression.

### **◆ La dysgraphie parkinsonienne**

La dysgraphie peut être le premier signe d'installation de la maladie, par conséquent être un motif de consultation médicale. Face à une écriture qui se déforme et dont les caractères s'amenuisent progressivement, une demande d'aide pour ce trouble spécifique

doit être formulée ; elle sera d'autant plus nécessaire que la personne a eu au cours de sa vie un rapport familial avec l'écriture et qu'elle s'inquiète de la transformation de celle-ci.

La **micrographie** est un signe précoce qui a une grande valeur dans le diagnostic de la maladie de Parkinson puisqu'il conduit la personne à consulter à cause de l'amenuisement progressif de son écriture, avec rapprochement des lettres et tendance à les incliner vers la droite ou vers la gauche. Le démarrage se passe bien, puis les lettres s'amenuisent jusqu'à devenir illisibles. On remarque un télescopage entre les lettres dû au déplacement laborieux de la main.

**Il est important d'observer la personne quand elle écrit.** Il ne suffit pas d'observer et d'évaluer son écriture, il faut aussi regarder la façon dont elle tient le stylo et comment elle-même se tient devant la page. On tire grand profit de ces observations pour la rééducation. L'analyse graphométrique de l'écriture du parkinsonien fait apparaître la diminution de la taille et du graphisme ainsi que la lenteur d'exécution. A la fin de la phrase, on observe une accélération involontaire analogue à celle qui se produit quand on observe le parkinsonien en train de marcher.

Il y a, en fin de phrase, une accentuation de la rapidité des bras caractérisant ce qu'on appelle la « festination ». La préparation du mouvement s'effectue dans les délais normaux mais l'initiation du mouvement est altérée, d'où un temps d'exécution qui reste allongé avec une prolongation d'intervalle entre deux mouvements séquentiels et une tendance en fin de phrase à accélérer sans pouvoir arrêter le mouvement.

Les stratégies motrices prédictives qui mettent en jeu le programme moteur pré-établi au temps de l'apprentissage lorsque l'on apprend à écrire, sont altérées chez le parkinsonien. Il éprouve, plus que toute autre personne, le besoin de revenir visuellement, en permanence, sur ce qui a été écrit pour en vérifier la lisibilité.

Il ne faut jamais oublier que la dysgraphie chez le patient parkinsonien est la conséquence d'une affection neurologique évolutive. **Il est inutile de faire un examen détaillé selon une échelle grapho-métrique standard.** Il suffit d'étudier simplement son écriture en la comparant à des échantillons de l'écriture d'auparavant.

## ◆ Evaluation de la dysgraphie parkinsonienne

### Le comportement graphique

Il faut observer la position du patient – position du tronc, du membre supérieur concerné par l'écriture et ses différentes articulations, comment il tient son stylo, s'il souffre ou non de dystonies ou de contractures douloureuses, son degré de fatigabilité, essayer de lui faire prendre une autre posture.

### L'écriture proprement dite

A l'aide d'un matériel simple, feuilles de papier – avec ou sans ligne – un carbone pour observer le degré de pression, instrument scripteur habituel, on propose trois exercices mettant en jeu **l'écriture spontanée, l'écriture automatique et la copie** pour voir si l'écriture se transforme lorsqu'elle s'exerce entre les lignes.

Il s'agit d'étudier l'écriture inscrite dans un dysfonctionnement neurologique et de la comparer à l'écriture antérieure à l'apparition des premiers signes de la maladie. Il faut tenir compte que la dysgraphie est ici la conséquence d'une affection neurologique évolutive et non un trouble de l'apprentissage.

Seront étudiés la **taille** des caractères, **l'espacement** entre les mots, le degré de **lisibilité**, la présence ou non de *caractères spécifiques*. On recourt à un matériel simple : tableau mural (importance au départ de faire écrire debout), une table dont la surface soit bien lisse et agréable au contact, tabouret réglable, papiers de différents formats, de grande taille pour commencer, que l'on diminuera au long de la rééducation. Des stylos à bille avec facettes seront utilisés de préférence à des crayons feutres.

### La micrographie

Généralement les premières lettres sont correctement tracées puis elles s'amenuisent jusqu'à devenir illisibles, devenant de simples traits graphiques ; le rythme et la vitesse de

l'écriture vont en diminuant et aboutissent parfois à l'arrêt complet au milieu d'un mot selon un phénomène de blocage qui rappelle le freezing à la marche.

Les lettres les plus touchées sont celles qui exigent des mouvements d'amplitude de la pince des doigts tenant le stylo – par exemple les lettres à boucles. La lisibilité est altérée par la rigidité et l'akinésie responsables du caractère angulaire des lettres, au détriment du caractère arrondi.

Cependant, l'analyse des échantillons d'écriture révèle que les traits graphiques personnels à chacun sont le plus souvent conservés ; ils présenteraient donc une certaine résistance au processus d'évolution de la maladie ; on distingue une permanence des pattems d'écriture et le maintien de l'organisation de l'espace-page.

La dysgraphie parkinsonienne est spécifique et occupe une place à part dans le tableau des dysgraphies ; elle est superposable aux troubles de la marche et à la dysarthrie du parkinsonien. Elle entraîne des répercussions psychologiques.

#### ◆ La rééducation

Le principe de la rééducation orthophonique, lors d'une prise en charge d'un parkinsonien, est de renforcer le volontaire pour tenter de conserver les automatismes. On essaie de redonner au membre supérieur l'amplitude de ses mouvements à l'aide de techniques qui favorisent un mouvement ample de l'épaule et, par conséquent, entraînent le coude et la main. « L'utilisation de l'épaule améliore l'écriture » avait constaté de Ajuriaguerra.

Il faut commencer par **faire prendre conscience** du travail effectué par l'épaule, de ses possibilités de déplacement, du moins au début. Il est possible de faire comprendre ce que l'on veut obtenir à l'aide d'une méthode pictographique. Ensuite il est bon de faire exécuter des figures amples (géométriques, chiffres grossis), tout ce qui propulse les mains le plus loin possible, de façon à montrer à la personne qu'elle est toujours capable d'écrire et de tracer quoique d'une façon différente. Le fait de pouvoir à nouveau prendre un crayon, tracer des lignes et des dessins est très important sur le plan psychologique.

Les **supports matériels** sont choisis en fonction de la position debout (tableau noir mural, paper board, chevalet) ou assise (table rectangulaire et siège réglable, de préférence pivotant pour faciliter la propulsion du tronc).

Les outils sont choisis en fonction des limitations fonctionnelles et de la progression de chacun. Il est fréquent au début d'utiliser des pinceaux épais à long manche pour les exercices pictographiques, puis de gros feutres favorisant la détente digitale ou des crayons à bille grossis par un adaptateur de mousse.

Le comportement graphique doit être le mieux adapté possible, en rectifiant la posture si nécessaire.

#### Etape pré-graphique

Elle s'étend sur 5 séances environ – parfois moins – et elle a pour objectif la détente et le contrôle du geste graphique. A l'aide d'une progression pictographique, on exécute des tracés amples pour faire prendre conscience de la rotation de l'épaule et du déplacement latéral du bras. L'utilisation de l'index sur une surface plane et glissante peut faciliter la réappropriation du geste. On privilégie les grands tracés horizontaux, verticaux, circulaires, puis on complique les formes, la consigne étant de s'approprier l'espace délimité.

#### Etape graphique

Cette étape va permettre la réappropriation d'un tracé et ses composantes graphiques. Il ne sert à rien de faire faire des pages d'écriture au patient. Le fait de tracer des **a** et des **o** sans enchaînement ne lui permet pas de retrouver son écriture. Ce qu'il faut, c'est lui montrer qu'il est capable d'écrire des mots dont le tracé s'emboîte. On garde pour la fin tout ce qui est voyelles qui demande un déploiement léger des doigts.

De durée variable – 10 à 15 séances selon la dysgraphie – l'étape graphique cherche à faciliter la réappropriation des caractères graphiques et leur organisation dans l'espace page. On privilégie d'abord l'exécution des lettres à boucle **o**, **e**, **f** qui, placées en initiale, donnent l'élan et entraînent la lettre suivante. On suit une progression d'enchaînement

entre lettres, optant pour des caractères liés de façon à ne pas avoir à réajuster le geste à chaque levée de crayon.

Le patient apprend aussi à se **représenter mentalement le mot avant de l'écrire**, à l'anticiper, à repérer les lettres « facilitatrices » afin de préparer la progression graphique. On lui demande de propulser son geste et de réfléchir. Cela est rassurant car ce temps d'arrêt – ou de repos – permet à la personne de se concentrer. Le tracé de la première lettre est facilité et la prise de l'élan pour tracer les anses facilite beaucoup le tracé suivant (le **m** est généralement difficile à exécuter). Il faut que l'élan qui facilite le tracé et l'exécution soit propulsé. La personne écrit ainsi deux mots, trois mots, une ligne...

#### ◆ **Qu'attendre d'une rééducation de l'écriture ?**

La rééducation doit être courte. L'orthophoniste sait très vite s'il peut continuer la rééducation ou s'il faut trouver autre chose. Il faut 10 à 15 séances pour l'étape graphique. Au bout de 20 séances (étape pré-graphique comprise), **le patient doit avoir retrouvé une autonomie de l'écriture à condition qu'il fasse des exercices avec persévérance et qu'il « s'entretienne », en se représentant le mot avant de l'écrire.** Il faut toujours se rappeler de faire travailler l'épaule, de s'asseoir de la même façon et de respecter les règles.

La consigne d'écrire à l'aide d'un geste ample impliquant l'épaule est bien comprise et renforcée par les exercices pictographiques de l'étape pré-graphique. Le tracé devient plus stable et le graphique plus régulier. La proportion entre les lettres est respectée, l'ensemble est plus harmonieux. On se rapproche du graphisme d'avant la maladie. Il est nécessaire que la personne montre de la vigilance, de la concentration, de la volonté, et surtout qu'elle croit à ce qu'elle fait.

De même la progression graphique s'installe sans rencontrer de difficultés. Très vite le sujet a la preuve qu'il peut exécuter des tracés et se réappropriier l'espace-page. Ce procédé d'agrandissement qui permet d'écrire « autrement » exige un contrôle, une vigilance et on s'oppose aux dysfonctionnements causés par la maladie. L'adaptation du traitement médical couplé à la rééducation permet de réduire nombre de situations de handicap.

La rééducation donne le moyen de continuer à écrire en s'adaptant aux limitations fonctionnelles mais exige **de la part du patient sujet une participation active et volontaire.**

A côté du réentraînement à l'écriture manuelle, il ne faut pas négliger l'apport du clavier informatique, une aide non négligeable.

On profitera du temps de rééducation pour sensibiliser le patient aux arts graphiques – peinture, dessin, calligraphie – qui constituent une couverture ou un relais à la rééducation. Nombre de patients parkinsoniens poursuivent encore une activité picturale longtemps après la fin de la rééducation, ayant trouvé en eux des aptitudes ignorées jusqu'alors.

La constatation qu'il n'y a pas de régression vers les formes premières du graphisme de l'enfant conduit à établir une méthode de rééducation qui sera fondée, non sur les principes de l'apprentissage du volontaire à l'automatique, mais sur le **maintien de l'automatique par le volontaire**, en se rappelant que le parkinsonien est condamné au geste volontaire à « perpétuité ». Mais cette technique reste limitée par l'akinésie. L'efficacité est aussi liée à la prise en charge du malade souvent enfermé dans sa maladie qu'il supporte comme une dégradation inexorable, se laissant entraîner au découragement et à l'isolement.

La rééducation de l'écriture limite les conséquences du handicap fonctionnel et réduit l'inconfort psychologique de certaines situations sans les éliminer totalement. Il faut savoir s'adapter aux limitations fonctionnelles de chaque personne et l'aider à retrouver la capacité de signer, de libeller un chèque, remplir une feuille de la Sécurité Sociale, faire ses comptes. (Il a été curieusement observé que les chiffres ne sont pas atteints par la micrographie, de même le fait d'écrire de haut en bas). Il est important de répondre à une demande concernant le maintien de la communication écrite. A côté du désir de s'exprimer, il y a aussi celui de résister à l'isolement social où la maladie avec ses conséquences fonctionnelles risquent d'enfermer le sujet.

### 9.2.3 – La prise en charge psychologique

Il est couramment admis que les parkinsoniens ont un risque accru de dépression. Un soutien psychologique peut s'avérer nécessaire.

Si l'on peut se faire aider pour le ménage dans la maison, on peut aussi se faire aider pour faire le ménage dans sa tête !

Deux cas de figures peuvent se présenter :

\* si l'on a besoin d'un traitement médicamenteux, on s'adressera à un psychiatre. Mais souvent ce traitement sera déjà prescrit par le médecin traitant ou le neurologue,

\* si l'on a besoin d'une écoute, d'un accompagnement psychologique, il s'agira de s'adresser à un psychologue.

### 9.2.4 – La prise en charge pharmaceutique

Le pharmacien, en tant que dernier maillon de la chaîne médicale, doit veiller au bon déroulement et à la bonne coordination de la prise en charge du patient, tant sur le plan médicamenteux que sur le plan paramédical.

C'est souvent le premier professionnel de santé que l'on va consulter en cas de petits maux. Mais il doit être capable d'orienter les patients vers une consultation médicale quand il estime que les symptômes signalés annoncent la maladie de Parkinson par exemple.

A la sortie de la consultation médicale, le patient vient d'emmagasiner une foule d'informations données par son médecin. Il attend du pharmacien des explications concrètes pour la mise en œuvre de son traitement. Le pharmacien est celui qui va rappeler l'intérêt du traitement, expliquer les modalités pratiques. Il dispose d'une place privilégiée pour « former » le patient puisque ce dernier doit acquérir un véritable savoir-faire pour gérer sa maladie au quotidien.



Sa disponibilité fait de lui la personne que le malade va voir en premier en cas de difficultés liées à la maladie.

Ainsi, ce professionnel de la santé doit conseiller le patient pour la prise en charge de troubles mineurs ; il doit être disponible pour résoudre les difficultés courantes de mise en œuvre du traitement et pour assurer son suivi au cours du temps ; il doit être susceptible de conseiller le malade sur les questions d'hygiène, de prévention ; et surtout, il doit veiller à la bonne observance du traitement prescrit par le médecin.

Le conseil à l'officine est rendu efficace par une relation de confiance établie dans la durée entre le patient et lui. Il peut également tenir un « dossier-patient » résumant l'histoire médicamenteuse du malade et les principales caractéristiques le concernant. En outre, ce « fichier » donnera l'occasion au pharmacien de mieux connaître le profil du patient. Il pourra ainsi intervenir dans des domaines associés à la pathologie tels que l'alimentation, l'hygiène de vie, la rééducation...

De plus, le pharmacien doit vérifier que le patient est apte à mettre en œuvre son traitement de manière optimale. Dans le cas contraire, il suggèrera l'intervention d'une tierce personne : auxiliaire de vie, infirmière ou simplement l'entourage.

Enfin, pour accompagner le patient dans l'acceptation du diagnostic de la maladie, le pharmacien devra faire preuve d'une grande capacité d'écoute en veillant à ne pas renforcer l'angoisse, en manifestant beaucoup de soutien et d'encouragement !

**X**

**CONCLUSION**

## 10 – CONCLUSION [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46]

### 10.1 – La neurochirurgie en pleine expansion

#### 10.1.1 – La neurochirurgie : une solution

Par une intervention chirurgicale, on stimule, par des électrodes, une région du cerveau située sous le thalamus : le noyau sous-thalamique. Ces électrodes sont alors reliées par un câble sous-cutané à un petit boîtier de stimulation placé juste sous la clavicule.

La stimulation du noyau sous-thalamique apporte un soulagement considérable et, dans la grande majorité des cas, une transformation réelle de la vie des patients. Cette technique est très efficace sur la triade de symptômes de la maladie de Parkinson : le tremblement, la raideur et la difficulté à effectuer les mouvements. Grâce à elle, on peut réduire de moitié le nombre de patients sous dopothérapie.

Un bémol, cependant : la stimulation cérébrale profonde ne peut être proposée qu'à des personnes malades jeunes (< 70 ans), depuis plus de 5 ans, et qui ne présentent pas de troubles psychiatriques. De plus, l'état de santé du patient doit être satisfaisant.

Aujourd'hui, en France, seule une vingtaine de centres réalisent ce type d'intervention de neurochirurgie. Et malheureusement, un nombre restreint de malades a accès à cette technique, en raison de la lourdeur de l'intervention et de son coût (environ 30 500 euros). Enfin, l'implantation d'un dispositif de stimulation entraîne un surcoût de 15 250 euros.

#### 10.1.2 – Des greffes « de mémoire »

Cela fait plusieurs années maintenant que l'on tente de traiter des personnes souffrant de la maladie de Parkinson par des greffes de cellules fœtales. Une expérience menée chez des rats indique qu'un apport similaire de cellules jeunes pourrait peut-être permettre de lutter contre les maladies dégénératives du cerveau, comme la maladie de Parkinson.

## **Des rats dopés**

L'étude a été menée par des chercheurs de l'université de l'Illinois, à Chicago, sur des rats âgés ayant perdu une partie de leur capacité de mémorisation, comme l'indiquait leur difficulté à retrouver leur chemin dans un parcours préétabli. Après transplantation de cellules souches fœtales dans leur cerveau, ces rats sont parvenus à surmonter plus rapidement cette épreuve, l'un des rats âgés traités allant même plus vite que le jeune rat auquel il était confronté.

## **Les cellules ont migré là où elles étaient nécessaires**

Les cellules souches, en particulier celles du fœtus, ont la propriété de pouvoir donner naissance à n'importe quel type de cellules de l'organisme et peuvent se reproduire indéfiniment. Généralement, on les cultive avec divers facteurs de croissance pour essayer de les faire se transformer dans le type de cellule désirée, avant de les greffer. L'originalité de la méthode suivie ici est d'avoir transplanté des cellules encore indifférenciées. Celles-ci supposent les auteurs, ont ainsi pu migrer plus facilement vers les zones du cerveau où leur présence était nécessaire et s'y différencier. L'examen du cerveau des rats greffés a montré, de fait, que les cellules souches s'étaient multipliées dans les zones du cerveau associées à la mémoire dans l'espace.

## **Une technique délicate**

Ces résultats donnent à penser que les greffes de cellules fœtales pourraient être utilisées un jour pour traiter la maladie de Parkinson.

Toutefois, ces techniques ne sont certainement pas dénuées de dangers et les résultats inégaux obtenus dans la maladie de Parkinson incitent à la prudence. Si l'état de santé de certains patients a été amélioré par la greffe, d'autres ont présenté des mouvements anormaux rendant leur vie plus difficile qu'avant. Il semble que cette complication soit liée à la multiplication des cellules greffées, qui ont sécrété en excès de la dopamine, une substance importante pour la coordination des mouvements.

La manière dont les cellules sont cultivées avant la greffe a certainement une grande influence sur les résultats, ce qui suppose de réaliser un grand nombre d'expérimentations animales pour préciser la méthode à suivre avant de s'aventurer à traiter des patients. Le développement de tumeurs représente également un risque évident, que l'on ne pourra bien cerner qu'avec le recul.

## 10.2 – Dernières dépêches médicales

### - **La rasagiline**

La rasagiline, qui n'est pas encore commercialisée mais qui a obtenu une AMM européenne en mars 2005 sous le nom d'Azilect\*, est un nouvel inhibiteur irréversible de la monoamine oxydase B, IMAO-B, qui inhibe l'inactivation de la dopamine par la MAO-B. Elle est destinée à être utilisée seule ou en association avec la Dopa dans le traitement de la maladie de Parkinson. La rasagiline est, comme la sélégiline (Déprényl®), un IMAO-B irréversible mais à la différence de la sélégiline elle ne donne pas de métabolites amphétaminiques.

La rasagiline paraît offrir de réelles opportunités dans le traitement de la maladie de Parkinson. Chez des patients sous lévodopa, la rasagiline peut améliorer les fonctions motrices, révèle une étude parue dans la revue médicale anglaise The Lancet.

L'étude multicentrique menée par Rascol et collaborateurs (Hôpital Universitaire de Toulouse) portait sur 687 patients de 74 hôpitaux en Israël, Argentine et Europe. L'objet était d'évaluer la rasagiline, inhibiteur de l'activité monoamine oxydase B, dans le traitement des fluctuations motrices on-off de patients parkinsoniens sous lévodopa.

En plus de la dose de lévodopa, les patients ont été traités par rasagiline (1 mg par voie orale une fois par jour), entacapone (200 mg chaque jour) ou placebo. Une réduction de la durée des périodes « off » a été observée avec la rasagiline et l'entacapone comparé au placebo. Le profil de sécurité de la rasagiline et de l'entacapone était comparable.

Selon les commentaires du professeur Rascol, cette étude a montré que la rasagiline est un traitement efficace, sûr et simple pour la maladie de Parkinson lorsqu'elle est utilisée en combinaison avec la lévodopa. La rasagiline a atteint les deux buts principaux du

traitement après lévodopa – un handicap réduit et une diminution des fluctuations motrices. Elle paraît être un bon candidat en complément au traitement par lévodopa, d'autant plus qu'elle ne pose pas de problème de dosage particulier.

De nouvelles approches sont en cours d'études :

- **La rotigotine**

C'est un agoniste dopaminergique administré par voie transcutanée. Elle permet, grâce à sa longue demi-vie, une stimulation dopaminergique plus continue.

- **Le safinamide**

C'est un agent neuroprotecteur qui possède différentes propriétés : il bloque les canaux sodium et calcium ; il est glutamatergique et inhibiteur sélectif de la monoamine oxydase B. L'efficacité de la safinamide sur les troubles moteurs a été démontrée pour des doses respectives de 40 et 70 mg / jour.

- **Les récepteurs de l'adénosine**

Ils se trouvent dans les neurones striataux GABAergiques. La stimulation des récepteurs de type A2A produit une inhibition marquée de l'activité locomotrice chez le rongeur. Les récepteurs A2A ne sont pas altérés chez le parkinsonien, les antagonistes adénoenergiques pourraient constituer une nouvelle stratégie efficace dans le traitement de la maladie de Parkinson.

- **L'istradéfylline**

C'est un nouvel antagoniste sélectif des récepteurs A2A.

- **Le lévétiracétam**

C'est un nouvel anti-épileptique. Il inhibe les décharges neuronales anormales hypersynchrones. Il réduit les dyskinésies induites par la L-dopa. Cependant, son usage est limité par la somnolence qu'il provoque.

### **10.3 – Pour finir, version « médiatique » de la maladie : le Pape et la maladie de Parkinson !**

Le pape s'est éteint le 2 avril. Alors que le Vatican diffusait chaque jours des bulletins plus alarmants, l'état de santé du souverain pontife n'avait pas cessé de s'empirer depuis le mois de février. Selon le dernier communiqué du saint-siège, Jean-Paul II est mort d'un choc septique et d'une insuffisance cardiaque irréversible.

Il y a 26 ans, les catholiques découvraient en Karol Wojtyla un pape sportif. Mais la maladie rattrapera rapidement le voyageur dynamique et les images de la fin de son pontificat resteront marquées par ses déplacements en fauteuil, ses apparitions publiques la voix tremblante, ses rictus de douleur....

#### **Une succession de séjours à l'hôpital**

Si Jean-Paul II semblait être au début des années 80 un pape infatigable, la deuxième moitié de son pontificat alimentera les rumeurs les plus diverses sur son état de santé. Et pour cause... Chaque année ou presque, le pape est hospitalisé. En 1992, une tumeur intestinale lui est retirée lors d'une intervention chirurgicale. S'agit-il d'un cancer du colon ? L'année suivante, en 1993, il tombe et se fracture l'épaule. 1994, la série continue : nouvelle intervention chirurgicale... Cette fois, c'est une mauvaise chute dans sa baignoire où il se fracture le col du fémur ; les médecins devront lui poser une prothèse de la hanche. Le pape a alors 74 ans. A cet âge ce type d'accident n'est pas anodin. C'est le début d'un long tête-à-tête avec les nombreux médecins qui se presseront durant 10 ans à son chevet. A Noël 1995, pris de violentes nausées, il doit interrompre la traditionnelle bénédiction « urbi et orbi », sous l'œil des caméras du monde entier. Souffre-t-il alors des symptômes de l'appendicite pour laquelle il subira une opération en octobre 1996 ?

A ces nausées, ses chutes, ses vertiges qui le surprennent alors qu'il officie, s'ajoutent des signes plus visibles encore : le pape semble être atteint par la maladie de Parkinson.

## **Les années Parkinson**

Même si la maladie de Parkinson a longtemps été tue par les autorités pontificales, cette affection neurodégénérative frappe le pape depuis le début des années 90. A chaque apparition publique, les symptômes ne laissent guère de place au doute. Son attitude est rigide, ses membres tremblent, sa voix se fait moins précise jusqu'à devenir incompréhensible... Les traitements ne parviendront pas à enrayer le développement inéluctable de cette maladie. Les plus grands médecins tentent pourtant l'impossible, jusqu'au Professeur Luc Montagnier, co-découvreur du virus du Sida, qui aurait prescrit au Saint-Père, de l'extrait de papaye, dont les vertus restent pourtant à démontrer. Le pape qui parcourait le monde, rencontre de plus en plus de difficultés à se déplacer, à marcher. Aux « années Papamobile », conçues pour le protéger des attentats, succéderont les « années fauteuil » : l'arthrose le handicape considérablement à partir de 2002, le pape est alors incapable de se tenir debout et dira même la messe assis.

## **La fin d'une longue agonie**

En 2003, lors de son voyage en Slovaquie, le Souverain pontife apparaît totalement impotent. Depuis, ce ne sont qu'images de souffrance, de décrépitude... Alors que nos sociétés ont pour habitude de cacher leurs malades, le pape s'exposera dans son combat contre la maladie. Nul ne cachait la présence permanente à ses côtés de médecins, disposant d'oxygène, de défibrillateur cardiaque et de poches de sang pour parer à toute urgence.

Mais c'est début 2005 que tout semble s'accélérer. L'épidémie de grippe qui atteint l'Italie n'épargne pas le Vatican. Des complications respiratoires obligent à une hospitalisation du pape le 1<sup>er</sup> février. Il est affecté d'une laryngo-trachéite aiguë et des crises de spasmes du larynx rendent sa respiration difficile. Une situation extrêmement dangereuse pour les malades atteints de la maladie de Parkinson qui risquent d'étouffer en cas d'encombrement des bronches.

Dans l'incapacité de parler, le Vatican annonce le 5 février qu'il ne pourra pas présider la cérémonie des Cendres. Si fin février, il apparaît de nouveau en public pour prononcer quelques mots, il sera vite rattrapé par la maladie et à nouveau hospitalisé le 24



février pour subir une trachéotomie. Une intervention qui implique la mise en place d'une canule dans la trachée...

Amaigri, plus affaibli encore, le pape ne fera plus que de très courtes apparitions publiques et ne pourra pas assister aux cérémonies de Pâques. La semaine suivante, il sera victime d'une grave infection urinaire. Le premier avril un communiqué faisait état d'une situation critique et mentionnait l'assistance respiratoire sous laquelle il était placé. Le lendemain, le Saint-Siège annonçait la progressive perte de conscience, puis sa mort dans ses appartements privés.

## **BIBLIOGRAPHIE**

**[1] VIALLET F., GAYRAUD D., BONNEFOI-KYRIACOU B. et al.**

Traité de Neurologie (2001) [en ligne]. Disponible sur :  
[http:// www.emc-consulte.com/article/2449/3imp](http://www.emc-consulte.com/article/2449/3imp) (page consultée le 20/10/2003).

**[2] ELISABETH FAURE.**

Maladie de Parkinson : définition, symptômes, diagnostic, traitement [en ligne].  
Disponible sur :  
[http:// www.cadecee.net/DossierSpécialisés/neurologie/parkinson.asp](http://www.cadecee.net/DossierSpécialisés/neurologie/parkinson.asp) (page consultée le 14/02/2005).

**[3] PETIT H., ALLAIN H., VERMERSCH P.**

La maladie de Parkinson, Clinique et Thérapeutique.  
Paris : Masson, 1994.

**[4] RASCOL A.**

La maladie de Parkinson.  
Paris : Masson, 1998.

**[5] SHEN Y-W., TANG B-S., YAN X-X. et al.**

The clinical and genetic characteristics of autosomal recessive juvenile Parkinsonism in a Chinese family.  
*Zhonghua Neike Za Zhi*, 2005, 44, 5, p.360-362.

**[6] FARRER M., STONE J., MATA I-F. et al.**

LRRK2 mutations in Parkinson disease *Neurology*, 2005.

**[7] DUMAS C.**

Découverte d'une mutation génétique liée à Parkinson.  
*Le Nouvel Observateur*, 17/01/2005.

**[8] UNDERNER M.**

Effets bénéfiques possibles du tabac, Centre de tabacologie C.H.U de Poitiers [en ligne]. Disponible sur :  
<http://www.med.univ-tours.fr/html/tabacologie> (page consultée le 11/04/2005).

**[9] POLLAK P.**

La maladie de Parkinson.  
Paris : Odile Jacob, 2004.

**[10] CESARO P., DAMIER P., NGUYEN J-P. et al.**

La maladie de Parkinson.  
Monographies de l'ANPP, 7, 2<sup>ème</sup> édition.

**[11] DELATTRE J., BEAUDOUX J-L., BONNEFONT-ROUSSELOT D.**

Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques.  
Paris : Ed. médicales internationales, 2005.

**[12] RUBERG M., France-LANORD V., BRUGG B. et al.**

La mort neuronale par apoptose.  
Revue neurologique, 1997, 153.

**[13] MICHEL P-P., HIRSCH E-C., AGID Y.**

Maladie de Parkinson : mécanismes de la mort cellulaire.  
Revue neurologique, 2002, 158 : HS, 7S24-7S32.

**[14] Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française.**

Les troubles cognitifs et comportementaux de la maladie de Parkinson : rapport de neurologie.  
Paris : Masson, 1996.

**[15] RONDOT P.**

Les dystonies.  
Paris : Masson, 2004.

**[16] WITTSTOCK M., BENECKE R.**

LRRK2 mutations in Parkinson disease.  
Neurology, 2005.

**[17] GNP, Encyclopédie Pratique du Médicament – 12<sup>ème</sup> édition.**

Paris : Ed. du Vidal, 2000.

**[18] DOROZ, Guide Pratique des Médicaments – 22<sup>ème</sup> édition.**

Paris : Maloine, 2002.

**[19] VIDAL 2004 : le dictionnaire – 80<sup>ème</sup> édition.**

Paris : Ed. du Vidal, 2004.

**[20] La B.I.A.M, Banque de Données Automatisées sur les Médicaments.**

Les indications : Maladie de Parkinson [en ligne]. Disponible sur :  
<http://www.biam2.org> (Page consultée le 25/04/2005).

**[21] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.**

Celance<sup>®</sup> (Pergolide) et risque de valvulopathies cardiaques.

Lettre aux prescripteurs diffusée le 23/09/2003.

**[22] SCHROG A.**

Entacapone in the treatment of Parkinson's disease.

Lancet Neurol., 2005, 4, 6, p.366-370.

**[23] Information Roche.**

Mieux vivre avec sa maladie de Parkinson : habitudes et attitudes au quotidien.

Paris : Roche Pharma, 2000.

**[24] Information Roche.**

Mieux vivre avec sa maladie de Parkinson : l'aménagement de votre intérieur.

Paris : Roche Pharma, 2003.

**[25] Information Roche.**

Mieux vivre avec sa maladie de Parkinson : quelques exercices à pratiquer tous les jours.

Paris : Roche Pharma, 2003.

**[26] Information Roche.**

Mieux vivre avec sa maladie de Parkinson : l'alimentation en pratique.

Paris : Roche Pharma, 2000.

**[27] ABE K., HASHIDA G., TAKAGI K. et al.**

Rehabilitation for gait and activity of daily livings at home : an informed form for Parkinson's disease patients.

No To Shinkei, 2005, 57, 6, p. 481-490.

**[28] Association France Parkinson.**

Rééducation et maladie de Parkinson, à l'usage des kinésithérapeutes.

Association France Parkinson, 2004.

**[29] PELISSIER J.**

Maladie de Parkinson et rééducation.

Paris : Masson, 1990.

**[30] Association France Parkinson.**

Orthophonie et maladie de Parkinson, à l'usage des orthophonistes.

Association France Parkinson, 2004.

**[31] OZSANCAK C., AUZOU P., BLANC S. et al.**

Les troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson.

Paris : Solal, 2005.

**[32] PIOT G.**

Faut-il avoir peur de consulter un psy ?

L'Echo, 2004, 79, p. 9-11.

**[33] PETIT F.**

Education thérapeutique et conseil à l'officine : fiches techniques.

Paris : Maloine, 2003.

**[34] BEME D.**

La Neurochirurgie : une solution d'avenir [en ligne]. Disponible sur :  
<http://www.doctissimo.fr> (Page consultée le 23/07/2005).

**[35] TAGLIATI M., POURFAR M-H., ALTERMAN R-L.**

Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years.  
Neurology, 2005, 65, 1, p. 179-180.

**[36] GUENIOT C.**

Des greffes de mémoire [en ligne]. Disponible sur :  
<http://www.doctissimo.fr> (Page consultée le 23/07/2005).

**[37] ALLAIN P.**

Rasagiline [en ligne]. Disponible sur :  
<http://www.pharmacora.com> (Page consultée le 23/07/2005).

**[38] CHEN J-J., SWOPE D-M.**

Clinical pharmacology of rasagiline : a novel, second-generation propargylamine for the treatment of Parkinson disease.  
J. Clin Pharmacol., 2005, 45, 8, p. 878-894.

**[39] RASCOL O., BROOKS D., MELAMED E. et al.**

Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO : Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study) : a randomised, double-blind, parallel-group trial.  
The Lancet, 2005, 365, 9463, p. 947-954.

**[40] Luc DEFEBVRE.**

Thérapeutiques médicales dans la maladie de Parkinson, Nouvelles approches.  
Neurologie, 2004, 7, 7, p. 51-55.

**[41] WATTS R-L., WENDT J., NAUSIEDA P-L. et al.**

Efficacy, safety, and tolerability of the rotigotine transdermal patch in patients with early-stage, idiopathic Parkinson's disease : a multicenter, multinational, randomized, double blind, placebo-controlled trial.

Mov Disord, 2004, 19, 9, p. S258-S259.

**[42] STOCCHI F., VACCA L., GRASSINI P. et al.**

Safinamide add-on to levodopa and dopamine agonist treatment in Parkinson's disease : an open, exalting dose study.

Mov Disord, 2004, 19, 9, p. S224.

**[43] HAUSER R-A., HUBBLE J-P., TRUONG D-D.**

Randomized trial of the adenosine A (2A) receptor antagonist istradefylline in advanced PD.

Neurology, 2003, 61, p. 297-303.

**[44] BIBBIANI F., KIELAITE A., CHASE T-N.**

Combined use of NMDA and AMPA antagonists further reduces levodopa-induced dyskinesias in MPTP-lesioned primates.

Mov Disord, 2004, 19, 9, p. S216.

**[45] TOUSI B., SUBRAMANIAN T.**

Effects of levetiracetam in the management of drug-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease.

Mov Disord, 2004, 19, 9, p. S175.

**[46] MARECHAUD A.**

Un pontificat marqué par la maladie. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.doctissimo.fr> (Page consultée le 23/07/2005).



## **TABLE DES MATIERES**

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b>	<b>13</b>
<b>1 – HISTORIQUE DE LA MALADIE DE PARKINSON DES ORIGINES A NOS JOURS</b>	<b>15</b>
<b>1.1 - Première description en 1817</b>	<b>16</b>
<b>1.2 – Evolution des idées après 1817</b>	<b>17</b>
1.2.1 – Approche clinique	17
1.2.2 – Approche anatomopathologique	18
1.2.3 – Approche biochimique	20
1.2.4 – Approche pharmacologique	20
<b>1.3 – La maladie de Parkinson au XXI<sup>ème</sup> siècle</b>	<b>20</b>
<b>2 – EPIDEMIOLOGIE</b>	<b>22</b>
2.1 – Quelques chiffres	23
2.2 – Morbidité en fonction de l'âge et du sexe	24
2.3 – Mortalité	25
2.4 – Epidémiologie analytique	26
<b>3 – ETIOLOGIE</b>	<b>27</b>
<b>3.1 – Le vieillissement cérébral</b>	<b>28</b>
<b>3.2 – Les facteurs environnementaux</b>	<b>30</b>
3.2.1 – L'agent infectieux	30
3.2.2 – Rôle des traumatismes	31
3.2.3 – Les agents toxiques	31
<b>3.3 – Les facteurs génétiques</b>	<b>35</b>
3.3.1 – Epidémiologie des agrégats familiaux	35
3.3.2 – Etudes de jumeaux	36
3.3.3 – Etudes de liaison génétique	36

3.4 – Conclusion : interaction génétique / environnement ?	39
<b>4 – PHYSIOPATHOLOGIE</b>	<b>41</b>
4.1 – Présentation	42
4.1.1 – Quelques rappels pour mieux comprendre	42
4.1.2 – La substance noire : de petite taille mais de grande importance	43
4.1.3 – La dopamine : pierre de touche de la maladie de Parkinson	43
4.2 – Ce qui est changé dans le cerveau d'un parkinsonien	48
4.2.1 – Les corps de Lewy	48
4.2.2 – La dégénérescence des neurones dopaminergiques	50
4.2.3 – Les mécanismes compensatoires	52
4.2.4 – Des lésions non dopaminergiques	52
4.3 – Les mécanismes impliqués dans la mort des neurones dopaminergiques	53
4.3.1 – Le stress oxydatif	54
4.3.2 – Mort par apoptose des neurones dopaminergiques	57
<b>5 – ASPECT CLINIQUE</b>	<b>59</b>
5.1 – Symptômes de la maladie au début	61
5.1.1 – Les signes moteurs	61
5.1.2 – Les signes non-moteurs	65
5.2 – Symptômes de la maladie installée	66
5.2.1 – Les signes moteurs	66
5.2.2 – Les signes non-moteurs	68
5.3 – Symptômes de la maladie avancée	69
5.3.1 – Le déclin moteur	69
5.3.2 – Le déclin cognitif	70

5.3.3 – Le déclin neurovégétatif	70
5.3.4 – Complications	71
<b>6 – DIAGNOSTIC</b>	<b>72</b>
6.1 – Etablissement du diagnostic	73
6.2 – Les investigations possibles	78
6.3 – Diagnostic différentiel	79
<b>7 – ASPECTS THERAPEUTIQUES</b>	<b>84</b>
7.1 – Introduction	85
7.2 – Les médicaments anti-parkinsoniens et leur principe de fonctionnement	86
7.2.1 – Lévodopa	86
7.2.2 – Les agonistes dopaminergiques	92
7.2.3 – Les anticholinergiques	111
7.2.4 – Les IMAO-B	114
7.2.5 – Divers	117
7.3 – Les stratégies thérapeutiques	122
7.4 – Exemples	127
<b>8 – EVOLUTION DE LA MALADIE</b>	<b>136</b>
8.1 – Les complications indépendantes du traitement	137
8.1.1 – Les signes parkinsoniens tardifs	137
8.1.2 – Les troubles associés dans la maladie de Parkinson	139
8.2 – Les complications liées au traitement	143
<b>9 – PRISE EN CHARGE</b>	<b>152</b>
9.1 – La vie quotidienne du Parkinsonien : habitudes et attitudes à adopter	153
9.1.1 – Des petites astuces	153
9.1.2 – L'aménagement de l'intérieur	154

9.1.3 – Quelques exercices à pratiquer tous les jours	156
9.1.4 – L'alimentation en pratique	157
9.2 – Prise en charge rééducative dans la maladie de Parkinson	160
9.2.1 – La kinésithérapie	160
9.2.2 – L'orthophonie	173
9.2.3 – La prise en charge psychologique	192
9.2.4 – La prise en charge pharmaceutique	192
10 – CONCLUSION	194
10.1 – La neurochirurgie en pleine expansion	195
10.1.1 – La neurochirurgie : une solution	195
10.1.2 – Des greffes « <i>de mémoire</i> »	195
10.2 – Dernières dépêches médicales	197
10.3 – Pour finir, version « médiatique » de la maladie : le Pape et la maladie de Parkinson !	199
BIBLIOGRAPHIE	202
TABLE DES MATIERES	209
SERMENT DE GALIEN	214

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 323

215

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER  
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## RÉSUMÉ

La maladie de Parkinson est une maladie neuro-dégénérative. Elle se manifeste par une triade symptomatique : tremblements, rigidité et akinésie.

Malgré les dernières avancées médicales, il n'existe aujourd'hui aucun traitement curatif. Ainsi la prise en charge a pour but de corriger les symptômes, en particulier moteurs et d'atténuer leurs conséquences sur la vie quotidienne et sociale du patient.

Les médicaments utilisés apportent au cerveau la dopamine qui lui manque avec la lévodopa, les agonistes dopaminergiques et les IMAO-B ou freine son activité cholinergique avec les anticholinergiques. La neurochirurgie offre de nouveaux espoirs. Enfin, les greffes de tissu foetal restent à un stade expérimental.

Cette maladie chronique et évolutive nécessite assez fréquemment une prise en charge globale avec de la rééducation physique afin d'améliorer la vie quotidienne des malades.

### **MOTS CLES :**

- Neurologie
- Maladie de Parkinson
- Dopamine
- Antiparkinsoniens
- Traitement symptomatique

**Université de Limoges : Faculté de Pharmacie, Laboratoire de Chimie Thérapeutique.**