

# **MALADIE DE PARKINSON**

## **syndromes parkinsoniens**

Cours 4eme Année

Pr Ag SAADI A  
Service de neurologie  
CHU Mustapha Bacha

## **I - INTRODUCTION**

## **II - EPIDEMIOLOGIE**

## **III - NEUROPATHOLOGIE**

## **IV - ETIOPATHOGENIE:**

Facteurs environnementaux

Facteurs génétiques

## **V - CLINIQUE :**

Début : tremblement ,akinésie , hypertonie

Evolution : troubles posturaux, marche, cognitifs

Diagnostic positif

Diagnostic différentiel : **Syndromes parkinsoniens**

## **VI - TRAITEMENT :**

MEDICAL :médicaments mineurs, majeurs, conduite du traitement

CHIRURGICAL

Complications de la dopathérapie

Evolution ,évaluation de l'handicap

## **Conclusion**

## INTRODUCTION

- Décrite par James Parkinson en 1817 , la paralysie agitante
- Affection neurodégénérative d'étiologie inconnue, touchant **initialement** les neurones **dopaminergiques** du **Locus Niger**.
- c'est la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer, sa prévalence est de 1- 2 /10 000 h. -2<sup>e</sup> cause de handicap fonctionnel chez le sujet âgé après les AVC.
- Il n'existe pas actuellement de marqueurs  
Le diagnostic repose uniquement sur l'analyse clinique (critères consensuels).
- Le diagnostic de certitude est neuropathologique post-mortem.
- Les cas familiaux représentent 10-25%.
- Le principal traitement consiste à administrer de la L-dopa, précurseur de la dopamine, et des agonistes dopaminergiques.
- Le traitement au long cours a cependant un effet purement symptomatique et n'empêche pas la poursuite du processus dégénératif .

# EPIDEMIOLOGIE

**prévalence :** 10 à 200 / 100 000 habitants

existe dans le monde entier

**2e cause de handicap moteur** chez le sujet âgé (après les AVC)

**âge de début :** moyen de début : **58-62 ans**

-**avant 20 ans (Parkinson juvénile)**, cause génétique: mutation de la Parkine, maladie de Wilson...

-rare **avant 40 ans** (<10 % des cas) forme **précoce**

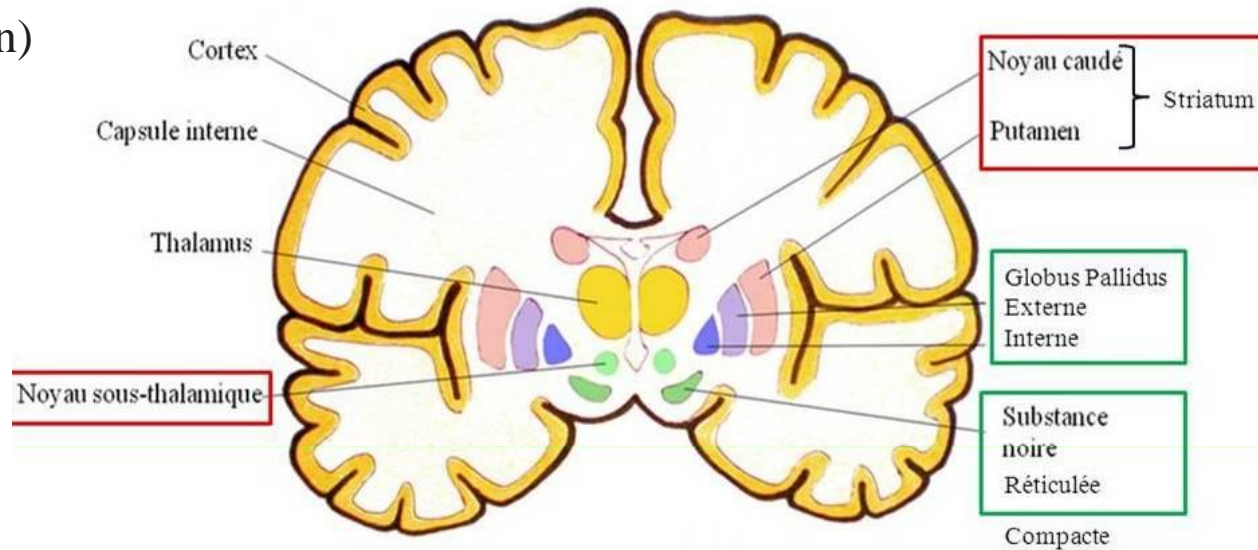
-la maladie débute plus rarement **après 80 ans**.

**Sex Ratio :** légèrement plus fréquente chez l'homme :facteur associé

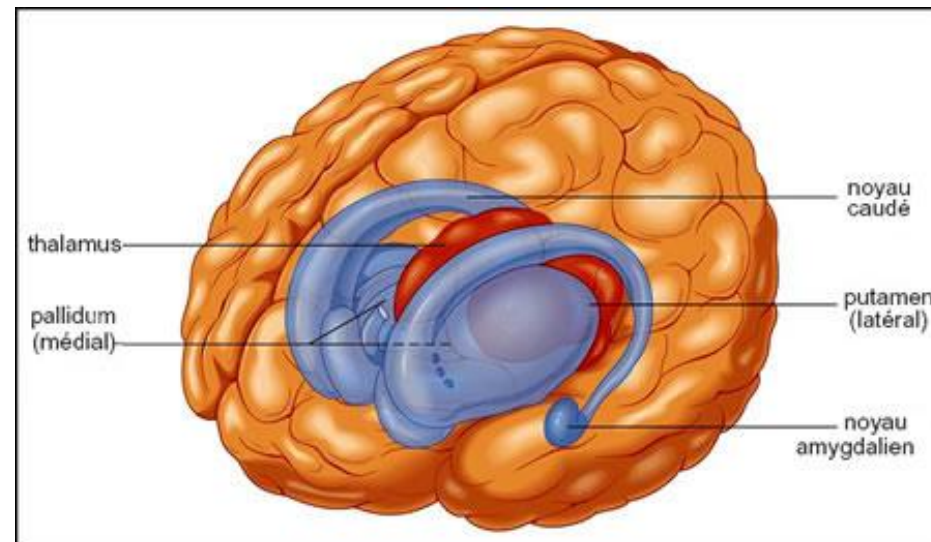
## Anatomie des NGC

Les ganglions de la base sont constitués de 4 noyaux principaux :

- le striatum, ( NC , putamen)
- le globus pallidus,
- la substance noire
- le noyau subthalamique.



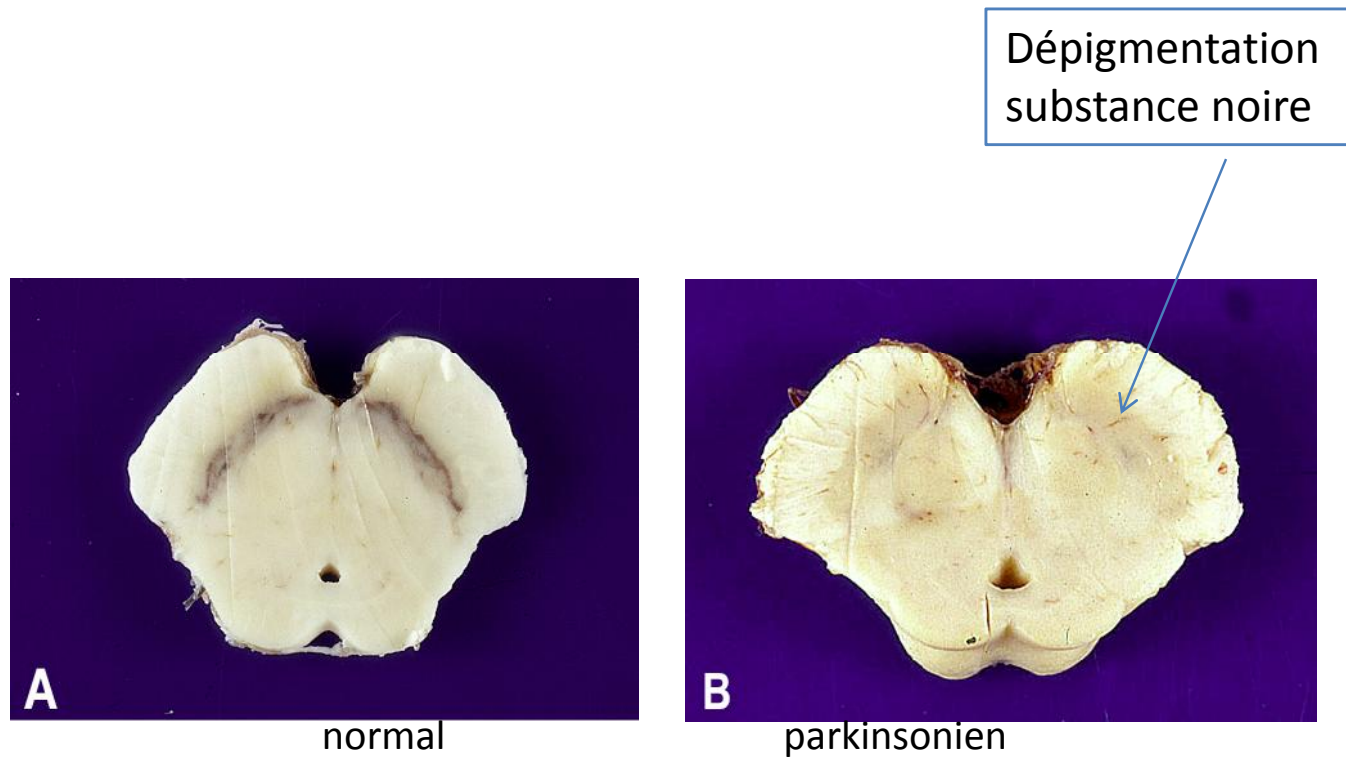
- Le striatum comprend
- le noyau caudé et le putamen
- Le globus pallidus est subdivisé en
- segments, externe (GPe)
- interne (GPi).
- 



# NEUROPATHOLOGIE

## - Dégénérescence des neurones dopaminergiques nigro-striataux

Perte des cellules dopaminergiques de la pars compacta  
du locus Niger associée a une gliose modérée



(macroscopie)

## Microscopie optique

### -1 Corps de Lewy:

-**INCLUSIONS** neuronales cytoplasmiques éosinophiles constituées d'agregation de proteines dont  **$\alpha$  synucleine** , **Ubiquitine proteasome** sont présents : MPI et certaines formes familiales

Siege : **locus Niger**

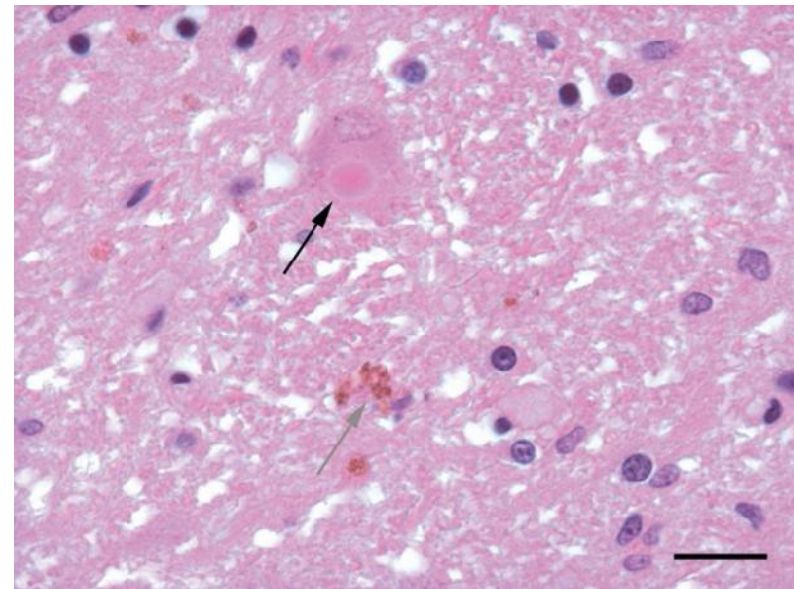
formations du **tronc cérébral** : locus coeruleus ,  
noyau dorsal du vague, noyau tegmento-pédonculo-pontin.

### 2 -Les lésions corticales peuvent s'observer;

Présence de corps de Lewy ,

Plaques Seniles ,

Degenerescence neuro fibrillaire  
comme dans la **maladie d'alzheimer**  
permet d'expliquer le syndrome démentiel  
Tardif.



# Etioopathogénie

De nombreuses inconnues persistent sur les mécanismes pathogéniques intimes

1- **Système neurochimique** atteint :

Dopaminergique

non dopaminergique

2 - L'hypothèse **environnementale** et toxique/ Dysfonctionnement du complexe 1 de la chaîne respiratoire

3 -Rôle des **facteurs génétiques**

- synucléine, neurodégénérescence et diffusion du processus pathologique
- Système ubiquitine-protéasome

4- **progression temporospatiale**



### 3 SYSTÈME NEUROCHIMIQUE

#### Les lésions dopaminergiques

Mésencéphaliques *substantia nigra pars compact* le groupe dopaminergique A8  
région périaqueducule  
région médiale et médioventrale

#### Déficit non dopaminergique

Locus coeruleus partie dorsale du pont	Noradrénaline	Tr équilibre cognitif
nucleus basalis de Meynert	Acétylcholine	Troubles cognitifs
Noyau pédonculo-pontin	Acétylcholine	Tr équilibre
noyau subcoeruleus	Acétylcholine	Tr sommeil
Nx raphé median	sérotonine	Tr thymique
cortex		tr cognitif

## 2- L'hypothèse environnementale et toxique/ Dysfonctionnement mitochondrial

**MPTP**: (methyl tetrahydroxypyridine ) derive de l'heroine ,drogue de synthèse illicite provoque chez les toxicomanes un syndrome parkinsonien sévère proche cliniquement et anatomiquement de la maladie de Parkinson

( ce qui a permis de créer un modèle expérimental)

C'est un **inhibiteur du complexe 1 de la CR**;

modifie **l'homéostasie calcique** et augmente la production de **radicaux libres** conduisant ainsi à la **mort neuronale**.

Etudes épidémiologiques ont suggéré que des **pesticides** à utilisation professionnelle par les agriculteurs sont impliquées dans la maladie :

- Le **paraquat**, un **herbicide** largement utilisé et très proche structurellement du dérivé actif du MPTP, inhibiteur du complexe I de la CR

- La **roténone**, insecticide, inhibiteur du complexe I de la CR

Reconnue **maladie professionnelle** depuis 2006.

### 3 - Rôle des facteurs génétiques

Une vingtaine de loci liés à des formes monogéniques de la maladie de Parkinson ont été identifiés et plus de **12 gènes** sont associés (mais parfois de façon encore controversée) à la maladie de parkinson familiale (10-20%)

Système  $\alpha$ -synucléine la mutation du gene  $\alpha$ -synucléine **mutée ou produite en excès** pourrait en s'assemblant en **fibrilles** devenir **toxique** à l'origine d'une **neurodégénérescence** et **diffusion** du processus pathologique

Système ubiquitine-protéasome la mutation **gène UCH-L1** .est à l'origine d'une forme AD par défaut ubiquitinylation, **d'étiquetage** des protéines pour qu'elles soient ensuite **dégradées** par le **protéasome**

système ubiquitine-ligase : la *mutation du* **gène parkine** code E3 **ubiquitine-ligase** enzyme capable de fixer les « étiquettes » ubi-quitines sur les protéines à dégrader.

## **l'hypothèse de Braak**

L'ingestion ou l'inhalation d'une substance toxique environnementale Neurotrope provoque des lésions type synucleopathie au niveau du nerf olfactif ou du nerf vague et par progression transsynaptique elles touchent le **bulbe et calotte pontique .....mésencéphale..... prosencéphale basale et mésocortex .... Néocortex**

Le développement d'une **synucléo-pathie extra-cérébrale** initiale, au moins chez certains patients, explique que des **symptômes non moteurs** précédant de **plusieurs années** la survenue de la symptomatologie parkinsonienne motrice

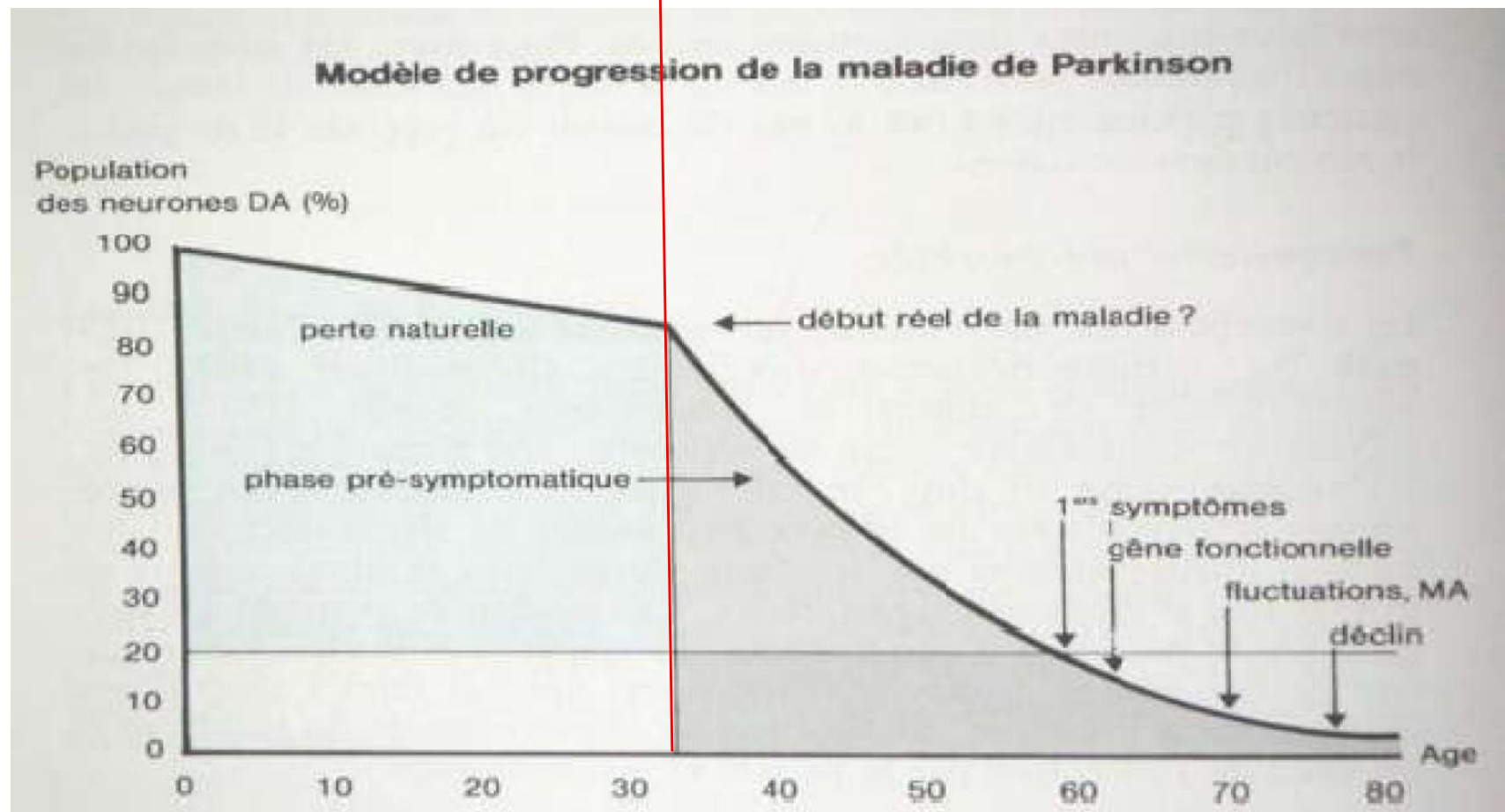
**troubles de l'olfaction / bulbe olfactif**

**constipation / noyau dorsal vague**

**troubles du comportement en sommeil paradoxal**

## Mode de progression de la maladie

Dysfonctionnement des ganglions de la base  
symptomatologie **DOPA sensible**



# CLINIQUE

## Principaux signes inauguraux

Signes classiques  
Formes trompeuses et signes précurseurs

## Période de la maladie installée

### Moteurs

troubles posturaux ,axiaux  
marche et de la parole **l'écriture**

### Non moteurs

Dysautonomie  
troubles psychiques  
troubles cognitifs mineurs

## TRAITEMENT

« **lune de miel** » sensibilité prolongée aux traitements dopaminergiques  
,classiquement plus de 5 ans (stades I et II de Hoehn et Yahr).

## complications dopathérapie

### Moteurs

Fluctuations d'efficacité  
Dyskinésies

### Signes non moteurs

Troubles neurovégétatifs  
Troubles psychiques

## phase de déclin

(signes axiaux, signes cognitifs)( stade V) après 10 ans

•.

## Principaux signes inauguraux .

### **Signes classiques**

- Tremblement de repos (plus rarement postural)
- Syndrome akinéto–rigide

### **Signes plus rares**

- Dysarthrie
- Troubles de la marche

### **Formes trompeuses et**

- Syndrome dépressif
- Syndrome algique
- Amaigrissement

### **signes précurseurs**

- Troubles de l'odorat
- Constipation
- Troubles nocturnes du comportement

## Signes moteurs

### TREMBLEMENT

- tremblement de repos,
- discret
- intermittent, (main posée sur la cuisse, doigts en légère flexion), après sensibilisation (calcul mental) ou pendant la marche. *Compte ses sous ,tapote du pied,*
- épargnant le chef*
- disparaît :action ,sommeil.
- aggravé par le stress.
- unilatérale asymétrique**, siégeant aux extrémités (main++, pied, région péribuccale)
- fréquence lente 4-6 cyc/s,
- contraction alternée des muscles agoniste et antagoniste

Certains patients ne présentent même jamais de tremblement



# RIGIDITE      hypertonie plastique

- Asymétrique au début,
- Prédomine à l'extrémité sur les fléchisseurs
- Résistance homogène et continue, évoquant celle d'un **tuyau de plomb**
- si coexistence d'un tremblement de repos ,la **résistance cède par à-coups**, réalisant un phénomène de « **roue dentée**»
- le signe du **poignet figé de Froment**: Elle s'accentue d'un côté lorsqu'un mouvement volontaire est réalisé par le membre supérieur controlatéral. controlatéral c'est
- la rigidité est accrue par le **stress** et peut disparaître pendant le **sommeil**.

## **AKINESIE**; 3 aspects de trouble du mouvement

**akinésie** :difficultés à initier le mouvement (absence totale du mouvement)

**bradykinésie** Lenteur de l'exécution du mouvement

**hypokinésie** réduction d'amplitude des gestes

Le geste volontaire est rare ,

Le geste automatique :

La mimique faciale est absente ( **CLIGNEMENT DES YEUX** )

Le ballant du bras à la marche

Examen:

- opposition pouce-index,
  - fermeture ouverture de la main, marionnette,
  - battre la mesure avec le pied
- cette akinésie contraste avec un RNP inépuisable.

## Période de la maladie installée :

### SIGNES MOTEURS

#### Troubles Axiaux

SIGNES TARDIFS .

#### Troubles de la posture:

-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 .

- **les réactions posturales** correctrices peuvent être réduites ou retardées favorisant: **INSTABILITE POSTURALE** : rétropulsion favorise les chutes avec des risques de traumatisme



## Troubles de la coordination

**micrographique**, s'accroissant au fur et à mesure du tracé,  
une **contracture douloureuse** des muscles de l'avant-bras au cours de  
l'écriture, similaire à une dystonie de fonction.

**-Dysarthrie** : la parole monotone avec une intensité plus faible et un débit  
irrégulier.

**Dysphonie** , pseudo-bégaiements

## **-troubles de la déglutition**

**-la marche : A petits pas** (réduction modérée de l'amplitude du pas) .  
marquée par quelques perturbations : hésitations au démarrage et au demi-  
tour,

**freezing** « blocage moteur » qui correspond à l'absence du déclenchement  
du 1<sup>er</sup> pas (pieds collés au sol) ou à l'ébauche de ce déclenchement  
interrompu par une sorte de piétinement (*arrêt brutal et involontaire de la  
marche, malgré l'intention d'avancer*)

la démarche **festinante** où le patient donne l'image de « courir après son  
centre de gravité ».

## Déformations articulaires pseudorhumatismales

Les difformités posturales sont fréquentes et invalidantes  
**pied varus équin,**  
**orteils en griffe**, extension tonique du gros orteil),



camptocormie, flexion T/B 45 °  
disparaît en DD



main de fakir



syndrome de Pise antécolli  
scoliose.

# Signes non moteurs

sont parfois plus gênants que les signes moteurs . polymorphes, survenant parfois avant les signes moteurs sous contrôle des voies dopaminergiques ou liés à la dégénérescence d'autres circuits neuronaux

## -Signes neurovégétatifs :

-**Dysautonomie** : très discrète au cours de la MP. cependant, des désordres spécifiques du SNA peuvent s'observer

- **Hypersialorrhée**,

- **constipation**.

- **HTO** hypotension orthostatique et postprandiale (rarement invalidante, sauf si elle est aggravée par les traitements dopaminergiques).

- **Troubles vésicosphinctériens** (miction impérieuse)

- **Troubles sexuels**: dysfonction érectile

- **hypersudation** brutale peuvent devenir invalidantes, notamment au cours des périodes *off*.

# Signes non moteurs

## - Troubles psychiques

**Anxiété ,Dépression** (qui apparaissent dès le début de la maladie)

- **Troubles cognitifs** mineurs, dominés par 2 rubriques :

troubles du rappel mnésique , des fonctions exécutives **Démence** ( tardive)

- **Les troubles du sommeil et de la vigilance**

# Formes familiales : 20%

## Formes autosomiques dominantes

**formes tardives 55 ou 60 ans**  
risque d'évolution vers la **démence**,  
l'existence de **corps de Lewy**  
**alpha-synucléine 2% ,LRRK2**

## Formes autosomiques récessives

**début précoce**, une évolution lente  
préservation prolongée des fonctions cognitives,  
**absence fréquente des corps de Lewy**  
**parkine** (50% Formes familiales )



# Examens complémentaires

## ❖ Pas de Biomarqueurs

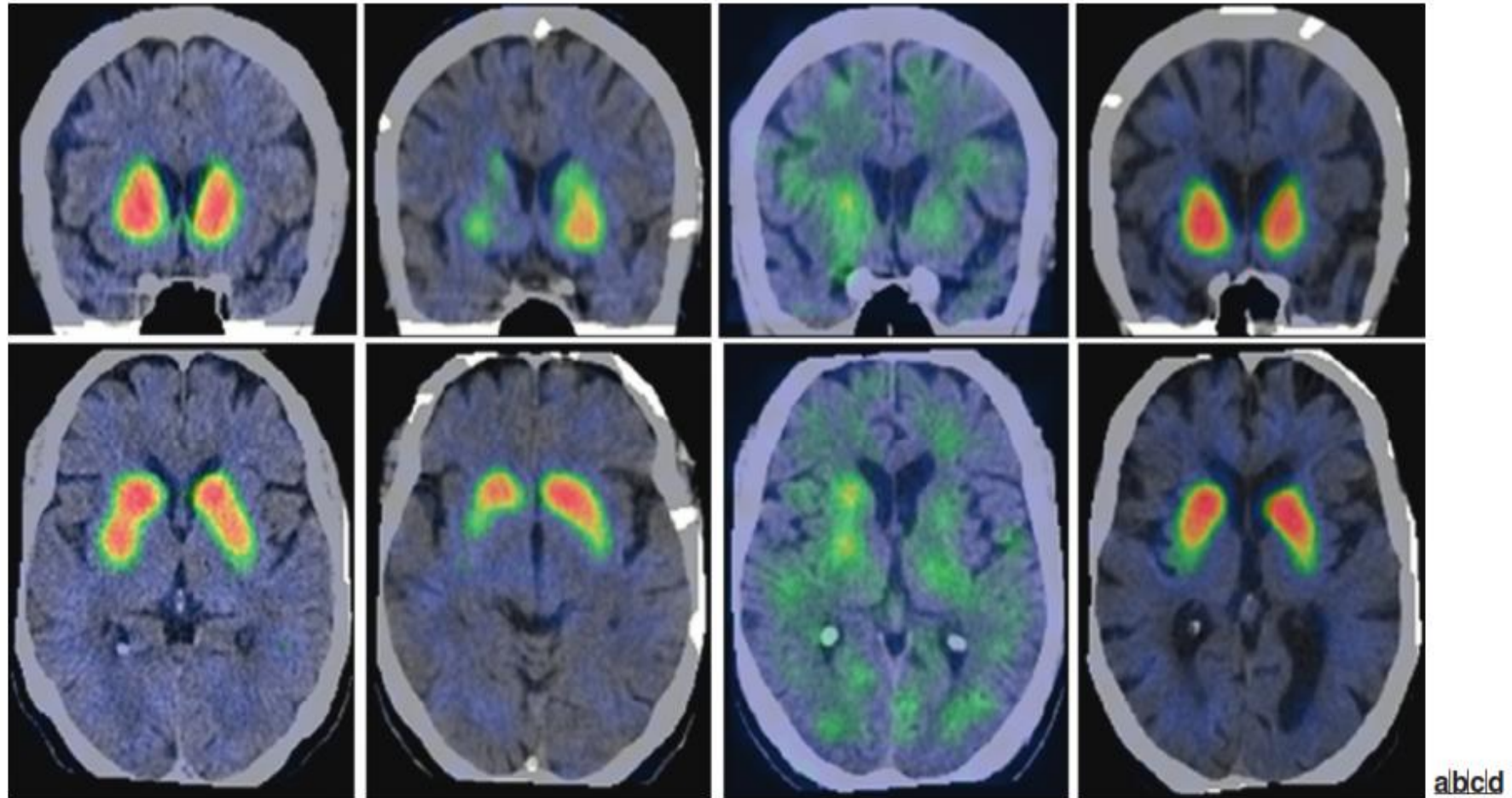
❖ L'IRM encéphalique : utile au diagn diff ; syndromes parkinsoniens dégénératifs tels que l'atrophie multisystématisée (AMS), la paralysie supranucléaire progressive (PSP) et les syndromes parkinsoniens vasculaires

## ❖ Imagerie fonctionnelle des transporteurs de la dopamine

- DaTscan

Peut apporter une aide en identifiant assez tôt la dénervation dopaminergique ,devant un **tremblement mixte** de repos et postural ou un **tremblement atypique**, un syndrome **parkinsonien iatrogène ou psychogène**.

123I-iodobenzamide (IBZM) ou DAT-scan permet par ailleurs d'analyser la densité des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>



**Figure 12.5** Images TESP [<sup>123</sup>I]-FP-β-CIT en coupes axiales et coronales superposées sur des images de scanner X acquises simultanément.  
**A** : fixation normale du traceur au niveau striatal dans le cadre d'un syndrome parkinsonien post-neuroleptique (post NL).  
**B** : hypofixation asymétrique avec gradient antéro-postérieur dans la cadre d'une maladie de Parkinson (MP).  
**C** : hypofixation majeure dans le cadre d'une démence à corps de Lewy (DCL).  
**D** : fixation normale dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer (AD). Examens fournis par le Pr. Christian Scheiber (CHU de Lyon).

# LES NOUVEAUX CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA MOVEMENT DISORDER SOCIETY 2015

Les principales catégories de critères diagnostiques de la maladie de Parkinson .

## 1- Le critère essentiel est :

- la **bradykinésie** associée, soit à un **tremblement de repos**, soit à une **rigidité**

Les tremblements cinétiques et posturaux **seuls** ne sont pas acceptés comme critères.

L'instabilité posturale ne fait pas partie des nouveaux critères

## 2- Les critères d'exclusion

## 3- Les drapeaux rouges

## 4- Les critères positifs

## Les critères d'exclusion

La présence de l'un de ces critères exclut le diagnostic de maladie de Parkinson :

- syndrome cérébelleux
- trouble oculomoteur : nystagmus, saccades hypermétriques, ophtalmoplégie supranucléaire de la verticalité des saccades vers **le bas** ;
- Démence fronto-temporale probable ou aphasie progressive primaire
- Syndrome parkinsonien limité aux membres inférieurs depuis **plus de 3 ans**,
- Neuroleptique ou antagoniste dopaminergique
- absence de réponse pour de fortes doses de L-Dopa sup à 600 mg.
- atteinte corticale (trouble graphesthésie, astéréognosie, apraxie idéo-motrice)
- Imagerie fonctionnelle des marqueurs présynaptiques **Da Tscan** normale

# LES DRAPEAUX ROUGES

- **Syndrome parkinsonien bilatéral** d'emblée
- **Evolution rapide** des troubles de la marche **fauteuil roulant dans les 5<sup>er</sup> années**
- **Absence complète de progression** **après 5 ans**
- **Atteinte bulbaire** **précoce**
- **Dysautonomie sévère** dans les **5 premières années**
  - hypotension orthostatique,
  - rétention urinaire
- **Instabilité posturale** **dans les 3 ans**
- **Antécolis ou dystonie fixée** des mains et des pieds **dans les 10<sup>er</sup> années**
- **Absence de syndrome non moteur** dans **les 5 premières années**
  - Troubles du sommeil (insomnie, SDE, TCSP) ;
  - Dysautonomie (constipation, hypotension orthostatique)
  - Hyposmie , Troubles du comportement (dépression, anxiété ou hallucination).
- **Syndrome pyramidal inexpliqué:**

## LES CRITÈRES POSITIFS

- **Réponse positive au traitement dopaminergique.**

L'amélioration doit être de plus de **30 %** sur le score moteur de l'échelle MDS-UPDRS ou amélioration très significative mentionnée par le patient ou son aidant

- **Fluctuations** (phénomène on/off) fluctuations prévisibles (phénomène de fin de dose).

- **Dyskinésies induites par la L-dopa**

classiquement :chez environ 50 % des patients **après 5 ans de TRT** ,  
Avant 50 ans ,60 à 80 % des patients après 3 à 5 ans de TRT ,  
après 18 mois si recherche systématique.

- Tremblement de repos d'un membre

- Présence d'un déficit de l'odorat (80 % des cas

# Critères de diagnostic

Le diagnostic d'une maladie de Parkinson est avant tout basée sur l'observation de symptômes cliniques : **bradykinésie + tremblement de repos ou rigidité**

- **critères positifs** et **négatifs** (exclusion et drapeaux rouges),
- la durée d'évolution de certains symptômes

Critères de diagnostic **établi** :

- au moins deux critères positifs ;
- absence de critère d'exclusion ;
- absence de drapeaux rouges.

Critères de diagnostic **probable** :

- absence de critère d'exclusion ;
- présence de drapeaux rouges compensée par la présence de critères positifs
  - si un drapeau rouge est présent, présence d'au moins un critère positif,
  - si deux drapeaux rouges sont présents, deux critères positifs sont nécessaires,
  - pas plus de deux drapeaux rouges sont acceptés

# Diagnostic différentiel

## Syndrome parkinsonien Symptomatique ou secondaire

### A - Infections virales ou apparentées :

- infections bactériennes, virales, fongiques, parasitaires du SNC
- autres : prions, panencéphalite sclérosante subaiguë, maladie de Whipple

### B – Intoxications : - manganisme chronique

- monoxyde et sulfure de carbone: mutisme akinétique, mouvements dystoniques.,
- cyanure, méthanol, hydrocarbures, n-hexane, solvants, disulfirame

### C - Médicaments

- neuroleptiques et apparentés
- réserpiniques - alphas-méthyl-dopa - lithium - inhibiteurs calciques

### D - Autres

- tumeurs cérébrales - traumatismes
- vasculopathie (athérosclérose, angiopathie amyloïde, maladie de Binswanger)
- troubles métaboliques (dégénérescence hépatocérébrale acquise, myélinolyse centropontine)
- hydrocéphalie à pression normale - syndrome de Fahr



# Parkinsonisme plus

A - syndromes parkinsoniens dégénératifs **sporadiques** :

- PSP : Paralyse supra-nucléaire progressive
  - DCB : Dégénérescence cortico-basale
  - DCL : Démence à corps de Lewy
  - AMS : Atrophies multisystématisées
- 
- Synucléinopathies
- Taupathies

B - **Affections héréditaires** :

- maladie de Wilson
- maladie de Huntington
- NBIA1, Neurodegeneration with brain iron accumulation-1
- ataxies spinocérébelleuses AD (SCA3)
- neuroacanthocytose
- atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne

## Atrophies multisystématisées

Debut :**45-55 ans**

15 à 20 % des syndromes parkinsoniens

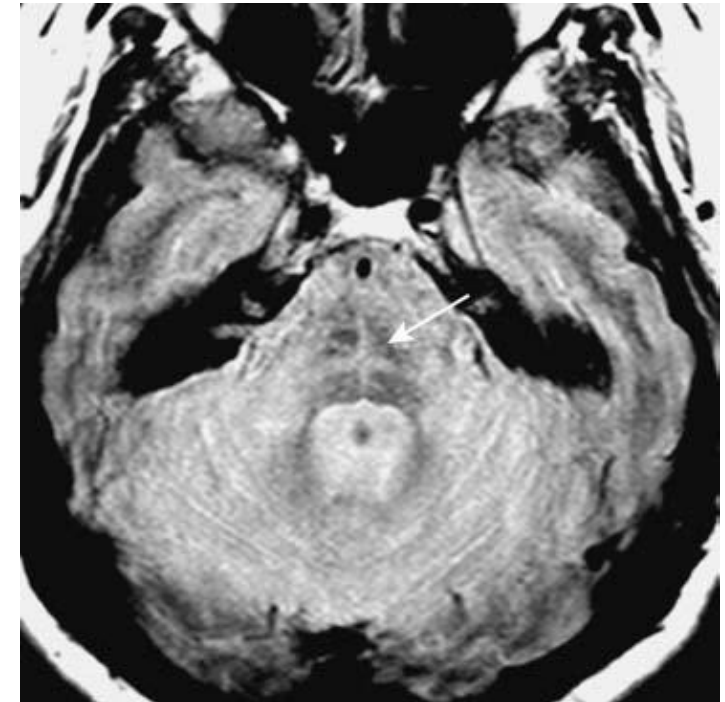
- un syndrome **parkinsonien** qui, généralement, répond assez mal à la Dopa et s'accompagne de signes axiaux, dysarthrie et troubles posturaux précoces ;
- un syndrome **cérébelleux** (essentiellement statique)
- un syndrome **dysautonomique** avec hypotension orthostatique, troubles sphinctériens
- un syndrome **pyramidal**.

Parmi les atrophies multisystématisées peuvent être différenciées :

la maladie de **Shy-drager** où les troubles végétatifs prédominent ;

la **dégénérescence striatonigrique** où syndromes parkinsonien et pyramidal prédominent

les **atrophies olivo-pontocérébelleuses** sporadiques où syndromes cérébelleux et pyramidal prédominent.



# Démence à corps de Lewy

la 2<sup>e</sup> démence dégénérative après la MA. caractérisée par:

Signes cardinaux : **Fluctuations cognitives**

**Hallucinations visuelles, précoces**

**Parkinsonisme**

**Signes moteurs** : Cataplexie ,Myoclonies, Mvt. choréiques

Troubles oculomoteurs, **Dystonies** ou un **phénomène de la main étrangère**

– Signes associés :

chutes répétées, syncopes, pertes de connaissance, sensibilité aux neuroleptiques, délire systématisé, autres types d'hallucinations, troubles dépressifs et du sommeil.

**Troubles dysautonomiques**

Ana-path: corps de Lewy (CL)

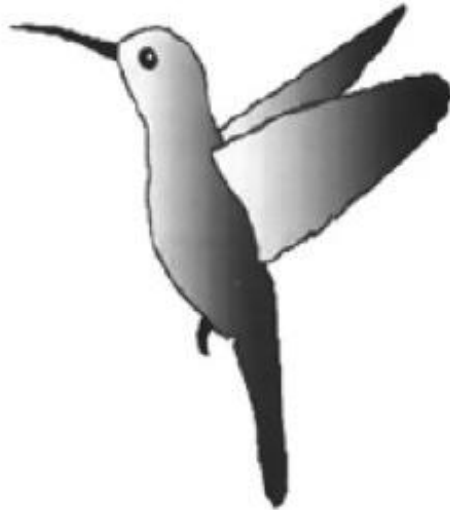
neurites a-synucléines positives

Le déficit cholinergique = Anticholinestérasiques

# Paralysie supra-nucléaire progressive

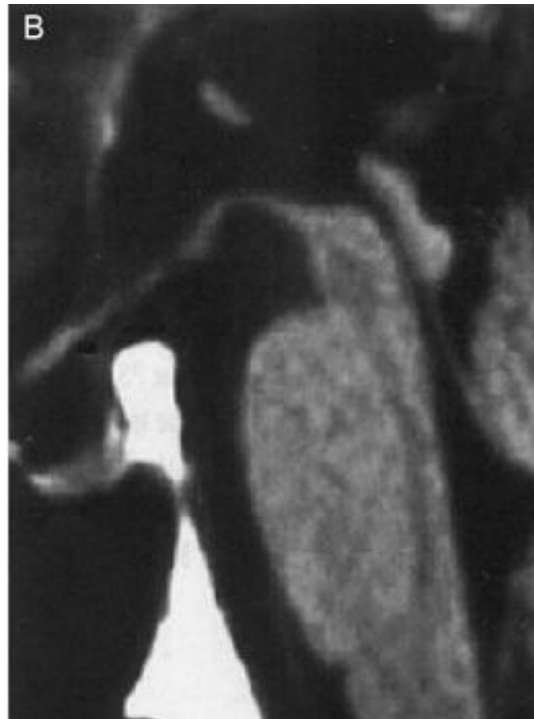
- **début** après l'âge de **40 ans**
- **syndrome parkinsonien** relativement symétrique (axial).
- troubles de l'équilibre postural (avec des chutes dès la première année d'évolution )
- **paralysie supranucléaire de l'oculomotricité verticale.**
- **syndrome frontal** complète généralement ce tableau.
- Le traitement par la Dopa est peu efficace ,l'effet bénéfique est transitoire.

A

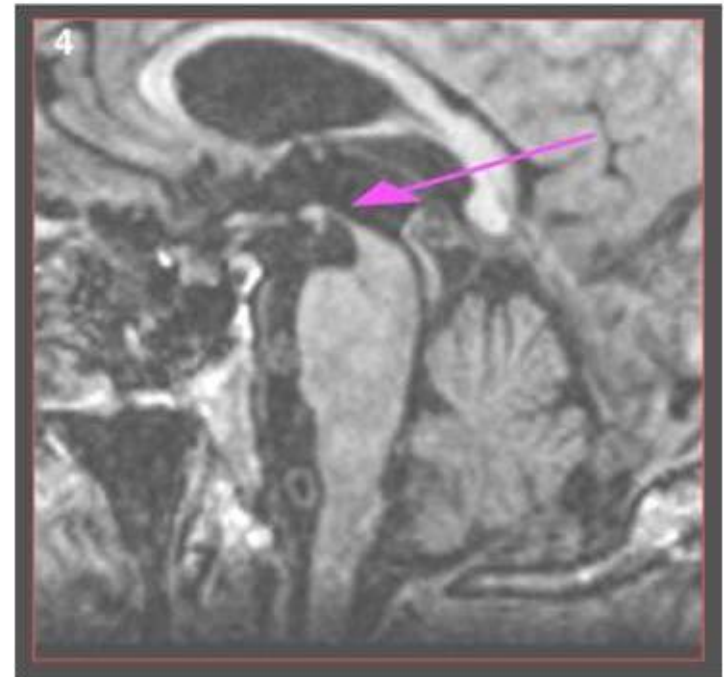


« signe du colibri »

B



atrophie mésencéphalique sévère



**Tableau 2.** Différents phénotypes de PSP

	<b>Syndrome de Richardson</b>	<b>PSP P</b>	<b>PSP-PAGF</b>	<b>PSP-CBS</b>	<b>PSP-PNFA</b>
<b>Rigidité</b>	Axiale > membres	Axiale = membre	Axiale	+	Parfois
<b>bradykinésie</b>	Légère	Modérée	Modérée	+	Modérée
<b>Tremblement</b>	-	Parfois (repos ou postural)	-	-	-
<b>Chutes précoces</b>	+	-	-	Parfois	Parfois
<b>Instabilité posturale précoce</b>	+	-	+	Parfois	Parfois
<b>Trouble cognitif précoce</b>	Fréquent	-	-	-	+
<b>Anomalies précoces oculomotricité</b>	+	-	-	-	Parfois
<b>Réponse à la L Dopa</b>	-	Modérée au début	-	-	-

PSP : paralysie supranucléaire

CBS syndrome cortico basal ; PAGF : Pure akinesia with gait freezing, PNFA : progressive non fluent aphasia

+ le symptôme est présent ; - symptôme absent

## **DCB    dégénérescence cortico-basale**

rigidite asymetrique ( **dystonie ,syndrome pyramidal**)

**Apraxie Buccofaciale**

Synd dysexecutif

**parieto--frontal**

La dégénérescence corticobasale (DCB) est une maladie très rare appartenant aux syndromes parkinsoniens atypiques. Cette maladie, d'évolution progressive, touche la motricité, mais peut comporter aussi des troubles cognitifs. Le diagnostic est difficile au début, en raison de types cliniques variés. Les lésions observées dans la DCB au niveau du cerveau, sont caractérisées par l'accumulation de protéine **tau anormale** (tauopathie).

# MALADIE DE WILSON

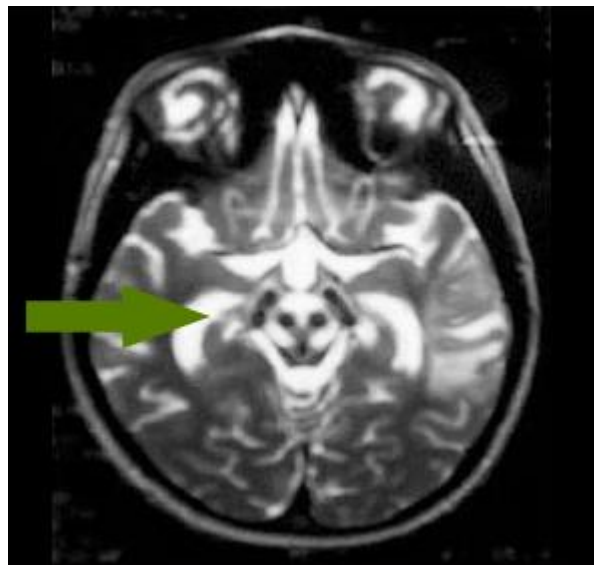
- C'est une maladie autosomique récessive
  - déficits du transport plasmatique du cuivre (déficit de la coeruléoplasmine).
  - déficit d'excrétion du cuivre dans la bile
  - Le cuivre ainsi accumulé dans l'organisme a tendance à se concentrer dans le foie , système nerveux central, les noyaux gris centraux (striatum, globus pallidus).
- 
- **Manifestations hépatiques** : hépatite aiguë ou d'une cirrhose progressive.
  - Manifestations neurologiques**:
    - tableau psychiatrique : troubles du comportement, altérations des performances scolaires, bouffée délirante aiguë ;
    - **syndromes akinéto-rigides**, dystonies, troubles cérébelleux .
  - Anomalies hépatiques (clinique ou paraclinique) .

- Anneau de **Kayser-Fleischer** au niveau de la cornée (examen à la lampe à fente)

L'IRM : **hypersignaux T2 des NGC**

**Bilan de cuivre** : diminution de la **coeruléoplasmine** ( 95 % des P)  
cuprémie totale peut être réduite  
cuprémie libre est augmentée) ;  
cuprurie augmentée.

Une biopsie hépatique est justifiée en cas d'incertitude diagnostique.



foyers hyperintenses (ou mixtes)  
symétriques aux niveaux des noyaux  
lenticulaires, du thalamus et du cervelet.  
Au niveau des coupes axiales T2 du  
mésencéphale, on observe le  
fameux **signe du panda**.



## Syndrome parkinsonien vasculaire

Lésions vasculaires multiples qui touchent en particulier les noyaux gris centraux (dans ce cas, le traitement dopaminergique est peu efficace, les lésions se situant en aval du système dopaminergique).

- **syndrome parkinsonien** plutôt symétrique avec des troubles de la marche
- syndrome frontal** et des **éléments pseudo-bulbaires**.
- Etat lacunaire** (Le scanner ou l'IRM) .
- il existe des formes mixtes associant les deux maladies.
- traitement dopaminergique est justifié pour évaluer la part de la symptomatologie réversible

# TRAITEMENT

-il n'existe actuellement aucun **traitement curatif** de la maladie  
Les causes de la neurodégénérescence au cours de cette maladie demeurant  
inconnues à l'heure actuelle.

il n'existe pas de traitement stoppant l'évolution de la maladie à l'heure actuelle

**Traitement symptomatique** à long terme, probablement à vie

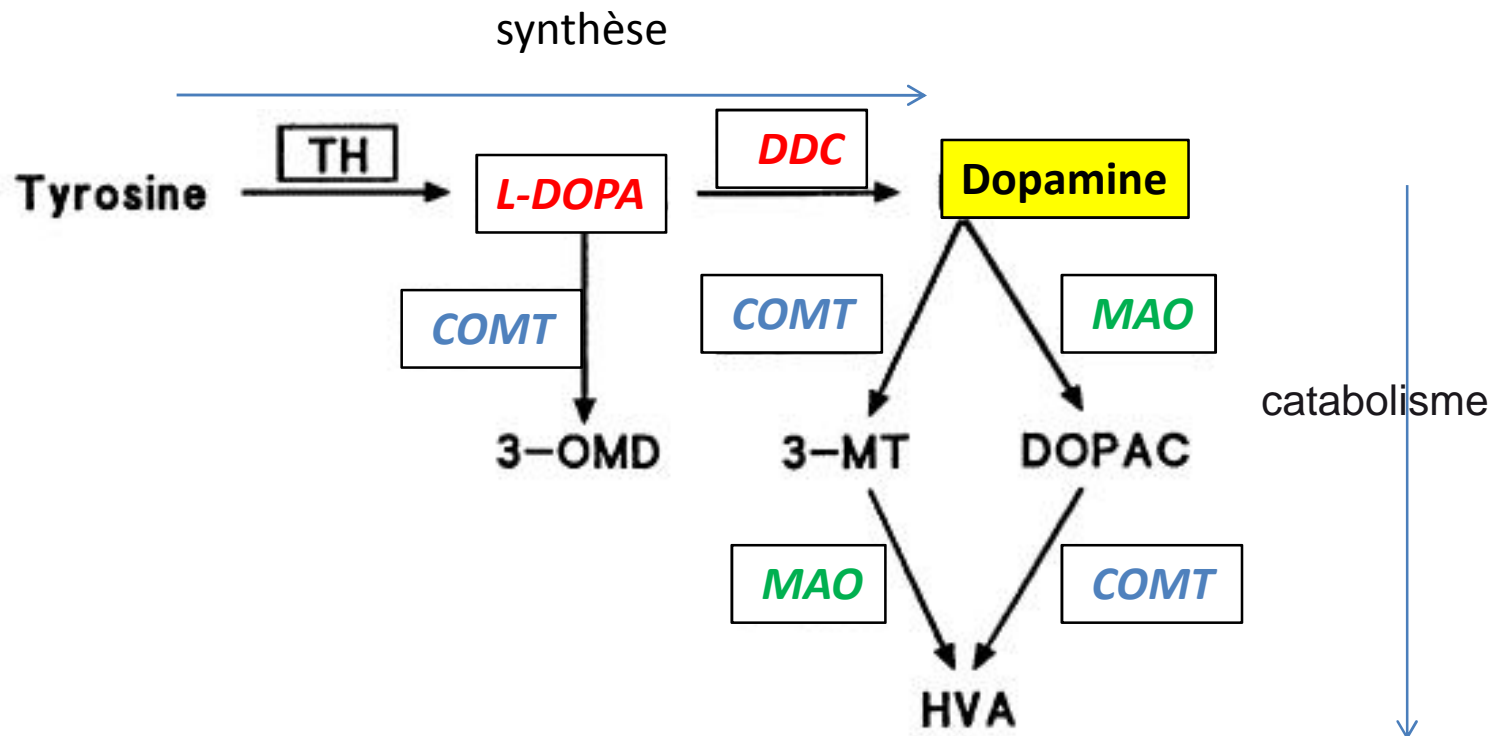
- **Medicamenteux**: vise à compenser le déficit dopaminergique
- les troubles moteurs,
- non moteurs (dépression, trb du sommeil, dysautonomie...)
- les complications de la dopathérapie.

-**Traitement chirurgical**

-**Rééducation** : Kinesithérapie ,ergotherapie ,orthophonie

## Stratégies dopaminomimétiques

- Augmentation de la biosynthèse précurseur Dopa:  
**Modopar**, (L-dopa + benserazide) , **sinemet**. (L-dopa + carbidopa)
- Inhibition du catabolisme dopamine : **IMAO** (sélégiline), **COMT** (entacapone).
- Stimuler directement les récepteurs dopaminergiques : **agonistes Dopa**
- Diminution du tonus dopaminergique (anticholinergiques)



## Médicaments

### L-dopa

(lévo-dihydroxyphénylalanine)

**MODOPAR**  
**SINEMET**

### Agonistes dopaminergiques Derives ergot de seigle

**Bromocriptine** Parlodel  
**Lisuride** : DOPERGINE



**Ropinirole** : keprnirol REQUIP  
**Piribedil** : TRIVASTAL  
**Pramipexole** : SIFROL  
**Pergolide** : CELANCE  
**Apomorphine** : APOKINON

### Anticholinergiques

**Trihexyphénydyl** :  
**ARTANE** .  
**PARKINANE**

**-inhibiteur de la MAO B**    **Sélégiline** DEPRENYL ,OTRASEL  
**RASAGILINE** RASILILECT

**Inhibiteur de la COMT**    **Entacapone** COMTAN cp à 200mg ,

**Amantadine** MANTADIX gél à 100mg ,augmente la libération de la dopamine

# L- DOPA

**-L-dopa** : L Dopa (précurseur) traverse la BHE.

L –dopa + inhibiteur DDC périphérique( évite sa dégradation en périphérie et augmente quantité dans le cerveau) --**transformée en dopamine dans le striatum** -- libérée pour exercer son effet dopaminergique post-synaptique.

**Modopar** : L-dopa+Benserazide cp 62.5, 125, 250.

LP : cp 125. dispersible : cp 125.

**Sinemet** : L-dopa+Carbidopa. cp 100, 250. LP : cp 200.

**L-dopa très efficace sur l'akinésie et l'hypertonie, moins sur le tremblement.**

**posologie :**

-dose : 150-1500 mg/j. en 3 prises de façon progressive

**principales contre-indications**

-**état psychotique** -**IDM récent** -angor instable

-ulcères gastro-duodénaux en évolution.

**les effets indésirables**

-nausées, **vomissements**, HTO, confusion,

**Tardifs** mouvements anormaux (dyskinésies).

# Agonistes dopaminergiques

-Ils agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques et sont actifs sur les 3 signes parkinsoniens

- **Bromocriptine** : **PARLODEL** cp 2,5 mg. gél 5. 10 mg  
(monothérapie : 10-40mg/j. en association à la L-dopa: 10-25 mg)

- **Ropinirole** : **REQUIP** cp 0,25. 0,50. 1. 2. 5 mg ( **keprnirol**)  
(0,25 mgx3/j avec augmentation par palier de 0,25/prise/semaine pendant 4 semaines. puis la dose sera augmentée de 0,25-1mg/prise/semaine, pour des dose allant de **3-9 mg/j**)

- **Piribedil** : **TRIVASTAL** cp 20. LP cp 50 mg  
(monothérapie :150-250/j. en association : 80-140 mg/j)

- **Pramipexole** : **SIFROL** cp 0,7 mg et 0,18 mg

- **Apomorphine** : **APOKINON** : voie sous-cutanée. elle est indiquée dans les périodes off avec un effet rapide < 10 minutes et une durée d'action d'environ 60 minutes.

contre indications : sont celles de la L-dopa. **état psychotique** -**IDM récent**

### **caractéristiques pharmacologiques :**

- demi-vie plus longue que la L-dopa .
- action directe sur les récepteurs dopaminergiques sans transformation préalable. leur efficacité ne dépend pas de l'activité enzymatique résiduelle dans le striatum.
- pas de **compétition avec les AA** au niveau de l'absorption.
- n'exposant pas aux fluctuations** d'effet et aux **dyskinésies** si ils sont donnés en 1<sup>er</sup> intention.

**Effets indésirables :** -sont les mêmes que ceux de la L-dopa

- **troubles psychiques +++**
- phénomène de Raynaud, de l'oedème des membres inférieurs dérivés de l'ergot de seigle (bromocriptine et lisuride).
- fibrose pulmonaire ou rétropéritonéale

## Inhibiteur de la MAO B

**Sélégiline** Deprenyl cp à 5 mg Otrasele<sup>®</sup>),

**RASAGYLINE** (Azilect)

ralentit la dégradation de la dopamine endogène et la formation des radicaux libres (effet neuroprotecteur).

-posologie : en monothérapie : **10mg/j**. en association (L-dopa) : **5 mg/j**

-effets indésirables : dominés par les **troubles psychiques** et l'**HTO**.



## Inhibiteur de la COMT

**Entacapone** COMTAN cp à 200mg

Inhibiteur de la COMT (catéchol-Ométhyltransférase) (ICOMT) : il inhibe l'une des enzymes de catabolisme de la dopamine.

augmente significativement la durée des épisodes

permet souvent de réduire les doses de L-dopa ;

en association avec la L-dopa.

-posologie : à chaque dose de L-dopa : 1 cp de comtan, au max 10 cp/j

-il est indiqué dans les fluctuations motrices liées à la L-dopa.

-contre indication : IH, phéochromocytome, association avec IMAO A, IMAO B

**TOLCAPONE** toxicité hépatique

## Les anti cholinergiques

Antiparkinsonien à action anticholinergique , centrale et périphérique ,bloque l'hyperfonctionnement des neurones cholinergiques du striatum.  
Il estompe le **tremblement** et l'hypertonie mais n'a que peu d'effet sur l'akinésie

-

**Trihexyphénidyle** : **ARTANE** : cp 2. 5mg. SB 4%. Inj 10mg.

**PARKINANE** :LP cp 2. 5mg

**posologie** : 4-10 mg/j en 2-3 prises

<b>effets secondaires :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-troubles de l'accommodation</li><li>-sécheresse buccale</li><li>-constipation</li><li>-dysurie</li><li>-confusion mentale</li></ul>	<b>contre-indications :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-le grand âge</li><li>-la détérioration intellectuelle</li><li>-adénome prostatique</li><li>-glaucome à angle fermé.</li></ul>
--	--

**L'amantadine**, parfois efficace dans les dyskinésies et les fluctuations.

**L'apomorphine** en injections sous cutanées discontinues, indiquée dans le traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la dopathérapie au cours de la maladie de Parkinson (phénomène on-off).

# Signes non moteurs

## **.Hypotension orthostatique**

- Bas de contention, hydratation
- dompéridone MOTILIUM ®, fludrocortisone

## **.Hypersalivation**

- ATROPINE ® collyre sub-lingual
- Toxine botulique dans les glandes salivaires

## **.Hallucinations**

- Simplification traitement / L-dopa en monothérapie
- CLOZAPINE leponex ®

## **.Troubles de la mémoire**

- Simplification traitement / L-dopa en monothérapie, arrêt d'artane
- Rivastigmine EXELON ® facilite la neurotransmission cholinergique

## **• -troubles du sommeil :**

- fragmentation du sommeil L-dopa LP ou ICOMT
- insomnie d'endormissement antidépresseurs tricycliques Laroxyl® (amitriptyline), Anafranil® (clomipramine), Prothiadem® (dosulépine), Tofranil® (imipramine)

# Evolution sous traitement

- 1 - « **lune de miel** » sensibilité prolongée aux traitements dopaminergique ,classiquement plus de 5 ans (stades I et II de Hoehn et Yahr).
- 2 - **complications motrices** du traitement dopaminergique (fluctuations d'efficacité, dyskinésies)

- ↳ **Fluctuations motrices** : akinésie de fin de dose, phénomènes « on-off », freezing (enrayage cinétique)
- ↳ **Dyskinésies** : mouvements choréiques ou dystonies.

## **complications non motrices** du traitement dopaminergique

### 3 - **Phase de déclin**

Les troubles liés à l'évolution propre de la maladie

- 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) après 10 ans.

## Fluctuations motrices

### Fluctuations prévisibles

- Akinésie de fin de dose
- Akinésie matinale
- Akinésie nocturne nycthémérale

### Fluctuations imprévisibles

- Akinésie paradoxale
- Effets « *on/off* » variation soudaine et imprévisible de la fonction motrice.

### Fluctuations non motrices

- Fluctuations mentales (cognitives et/ou psychiques)
- Fluctuations dysautonomiques
- Fluctuations sensibles et douloureuses, respiratoires,

observées plus souvent au cours des périodes "off" et parfois au cours des périodes "on".

# Dyskinésies induites par la L-dopa.

## Dystonies des périodes off

### Dystonie matinale

- Extension du gros orteil
- Pied en varus equin
- Flexion des orteils  
parfois plus sévères
- Hémicorps, tronc, cou, membre supérieur

## Dyskinésies de début et de fin de dose

- Mouvements balliques de début de dose
- Mouvements **dystoniques** de fin de dose

## Dyskinésies de milieu de dose

Mouvements choréiques ou choréo-athétosiques

Membres, tronc, cou

Mouvements dystoniques de l'extrémité céphalique

Visage, blépharospasme, torticolis

## Dyskinésies plus rares

- Myoclonies
- Dyskinésies diaphragmatiques
- Akathisie : difficulté à rester immobile

# La stratégie thérapeutique

est fonction des paramètres suivants :

- la forme clinique - la gêne fonctionnelle - l'âge du patient

## Stratégie à la phase initiale

**- Absence de gêne fonctionnelle**: Il n'y a pas lieu de proposer de traitement médical à ce stade.

**2- Presence de gêne fonctionnelle** : il faut **retarder l'utilisation de la L-dopa** tant que possible pour empêcher sinon différer l'apparition des complications motrices

La fluctuation d'effet et les dyskinésies sont plus précoces et plus fréquentes chez les parkinsoniens traités précocement par la L-dopa.

- **formes tremblantes** anticholinergiques et/ou Piribedil.

- **formes akinéto-hypertoniques** : l'âge est  $\pm$  déterminant

si l'âge  $\leq 65$  ans ..... sujet jeune

- Forme modérée : IMAO , si échec donner les Agonistes dopaminergiques
- Retentissement fonctionnel : - Agoniste dopaminergique ... si echec ou intolerance donner Ldopa

-Sujet agé  $\geq 70$  ans **L-dopa** est préconisée en première intention

L'apparition d'un déclin cognitif doit conduire à utiliser les doses minimales efficaces.



# Stratégie à la phase évoluée

AKINESIE	DYSKINESIE
<b>AKINESIE de fin de dose:</b> agonistes dopaminergique I-COMT + Levodopa multiplier les prises de lévodopa sans réduire la posologie unitaire	<b>Dystonie du petit matin;</b> <b>lévodopa dispersible</b> au reveil
<b>-Akinésie nocturne:</b> - formes à <b>libération prolongée</b> <b>forme dispersible</b> pendant la nuit	<b>Dyskinésies de milieu de dose</b> majeures : <b>fractionner</b> les prises rapprocher + amantadine
<b>Blocage de début d'après-midi :</b> TRT avant le repas de midi	<b>-Dyskinésies de début et fin de dose:</b> <b>ballique et dystonique:</b> <b>augmenter le dosage</b> ,lévodopa <b>dispersible</b> ou une injection d'apomorphine , forme LP à proscrire
<b>Effets « on-off »:</b> imprévisibles... <b>apomorphine</b>	
<b>-complications motrices résistant au TRT per os :</b> stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique injection sous-cutanée en continue <b>d'apomorphine</b> Administration intestinale continue de lévodopa (Duodopa)	

## CHIRURGIE

-Pallidotomie : lésion par électrocoagulation par voie stéréotaxique.

**Abandonnée** à cause des effets secondaires

-**stimulation cérébrale profonde**

thalamus, pallidum interne,

**noyau sous-thalamique +++**

### INDICATIONS

Maladie de Parkinson idiopathique

âgé de moins de 70 ans

Dopasensible

Fluctuant

Absence d'autre pathologie évolutive (cancer)

Absence d'antécédents psychiatriques

Absence de troubles cognitifs

IRM cérébrale normale

Cible actuelle: noyau sous thalamique

- **Kinésithérapie**

- primordiale et nécessaire pour :  
améliorer l'autonomie  
combattre la gêne fonctionnelle  
prévenir les complications orthopédiques et respiratoires.
- elle consiste en une rééducation passive et active quotidienne

- l'équilibre +++ (demi tour, funambule)
  - la posture
  - la motricité volontaire +++
    - Décomposition des mouvements
    - Penser au geste / préparation mentale

- **Ergothérapie**

- Ecriture

- **Orthophonie**

- Dysarthrie
  - Déglutition

## Perspectives

Thérapie génique

Greffe de cellules souches dopaminergiques

## Échelles d'évaluation utiles

### Échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson (UPDRS) (Unified of Parkinson's Disease Rating Scale)

-cette échelle représente actuellement le standard international d'évaluation clinique pour l'ensemble des symptômes de la MP et des problèmes liés à son traitement.

-elle comporte 6 parties :

- **partie I** évalue les troubles mentaux (4 items)
- **partie II** représente le handicap dans l'activité quotidienne (13 items)
- **partie III** décrit les symptômes moteurs au moment de l'examen (27 items)
- **partie IV** établit les complications liées au traitement
- **parties V et VI** correspondent à l'incorporation du stade évolutif selon Hoehn et Yahr et du score global d'autonomie dans la vie quotidienne de Schwab et England.

-sa fiabilité globale a été confirmée , mais les parties I, II et IV restent l'objet de critiques, ce qui justifie l'utilisation d'échelles complémentaires.

**I) Etat mental, comportemental, thymique**

1. affaiblissement intellectuel	0	1	2	3	4
2. troubles de la pensée	0	1	2	3	4
3. dépression	0	1	2	3	4
4. motivation-initiative	0	1	2	3	4

**II) activités dans la vie quotidienne**

5. parole	0	1	2	3	4
6. salivation	0	1	2	3	4
7. déglutition	0	1	2	3	4
8. écriture	0	1	2	3	4
9. s'alimenter	0	1	2	3	4
10. habillage	0	1	2	3	4
11. hygiène	0	1	2	3	4
12. se retourner dans le lit	0	1	2	3	4
13. chutes non liées au piétinement	0	1	2	3	4
14. piétinement	0	1	2	3	4
15. marche	0	1	2	3	4
16. tremblement	0	1	2	3	4
17. douleurs	0	1	2	3	4

**III) examen moteur**

18. parole	0	1	2	3	4
19. expression faciale	0	1	2	3	4
20. tremblement de repos	0	1	2	3	4
21. tremblement d'action	0	1	2	3	4
22. rigidité	0	1	2	3	4
23. tapotement des doigts	0	1	2	3	4
24. mouvements des mains	0	1	2	3	4
25. mouvements alternatifs	0	1	2	3	4
26. agilité de la jambe	0	1	2	3	4
27. se lever d'une chaise	0	1	2	3	4
28. posture	0	1	2	3	4
29. stabilité posturale	0	1	2	3	4
30. démarche	0	1	2	3	4
31. bradykinésie	0	1	2	3	4

**IV) Complications du traitement****A - DYSKINESIES**

32. durée	0	1	2	3	4
33. incapacité	0	1	2	3	4
34. dyskinésies douloureuses	0	1	2	3	4
35. dyskinésies matinales précoces	oui = 1		non = 2		

**B - FLUCTUATIONS CLINIQUES**

36. périodes off prédictives	oui = 1		non = 2		
37. périodes off non prédictives	oui = 1		non = 2		
38. périodes off brutales	oui = 1		non = 2		
39. proportion de off	0	1	2	3	4

**C - AUTRES COMPLICATIONS**

40. anorexie, nausées, vomissements	oui = 1		non = 2		
41. insomnies, somnolence	oui = 1		non = 2		
42. hypotension orthostatique	oui = 1		non = 2		

**Stades de HOEHN et YAHR**

Stades : 0 – 1 – 1,5 – 2 – 2,5 – 3 – 4 – 5

**AVQ – SCHWAB et ENGLAND**

100% - totalement indépendant
90% - indépendant mais plus lent
80% - indépendant conscient de sa lenteur
70% - pas tout à fait indépendant (3 à 4 fois + lent)
60% - partiellement dépendant
50% - aidé dans 50% des activités
40 % - très dépendant
30% - peu d'activités effectuées seul
20% - ne fait rien seul – aidé légèrement
10 % - alité – totalement dépendant
0 % : alité – troubles végétatifs

Stades évolutifs de la MP (Hoehn et Yahr)		
Stade	Description du handicap	Durée moyenne (années)
I	Atteinte <b>unilatérale</b> avec gêne fonctionnelle minime ou nulle	3
II	Atteinte <b>bilatérale ou axiale</b> , sans altération de l'équilibre	3
III	Apparition d'une altération de <b>l'équilibre</b> 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 ; <b>l'autonomie reste préservée</b>	1
IV	Développement complet de la maladie <b>avec incapacité sévère</b> : la station debout et la marche sans aide sont encore possibles mais avec de grandes difficultés	2
V	Sans assistance, le patient reste <b>confiné au fauteuil</b> roulant ou au lit	-

# CONCLUSION

*Quels sont les symptômes qui peuvent inaugurer une maladie de Parkinson.*

- *Décrire les signes cliniques d'une maladie de Parkinson.*
- *Est ce qu'une maladie de Parkinson typique ne justifie pas d'examens complémentaires.*
- *Connaître les critères d'exclusion de la maladie de Parkinson idiopathique.*
- *Connaître les médicaments susceptibles d'induire un syndrome parkinsonien.*
- *Quels sont les différentes étapes évolutives d'une maladie de Parkinson et les complications tardives, motrices de la maladie.*
- *Connaître les différentes classes de médicaments antiparkinsoniens, leurs effets secondaires, les principes de leur prescription en fonction de l'âge, du stade évolutif et de la forme clinique.*
- *les thérapeutiques non médicamenteuses sont: .....*