

Maladie de Parkinson

Dr M.KOHIL

I- Introduction

- * C'est une maladie neurodégénérative caractérisée par la destruction d'une population spécifique de neurones : les neurones à dopamine de la substance noire.

- * Elle associe de façon plus ou moins complète une akinésie (ralentissement à l'initiation et à l'exécution du mouvement), une hypertonie dite plastique et d'un tremblement de repos.

- * C'est la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer.

II- Epidémiologie

- * Touche environ 1 % des sujets de plus de 60 ans dans le monde, soit entre 6 et 7 millions de personnes au total dans le monde.

- * Age moyen de début

Entre 58 et 62 ans. Avant 20 ans (Parkinson juvénile), la maladie est exceptionnelle et doit faire systématiquement rechercher une forme génétique.

Elle est très rare avant 40 ans (la maladie de Parkinson à début précoce représente moins de 10 % des cas) La maladie débute plus rarement après 80 ans et devient exceptionnelle après 90 ans.

- * Sexe

Plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, quel que soit l'âge (ratio homme/femme = 1,5).

- * La cause de la maladie de Parkinson est encore inconnue. Deux facteurs se discutent :

- les facteurs environnementaux : exposition à certains produits chimiques comme le méthyl-phényl-tetrahydropyridine (MPTP), certains insecticides, herbicides et pesticides.

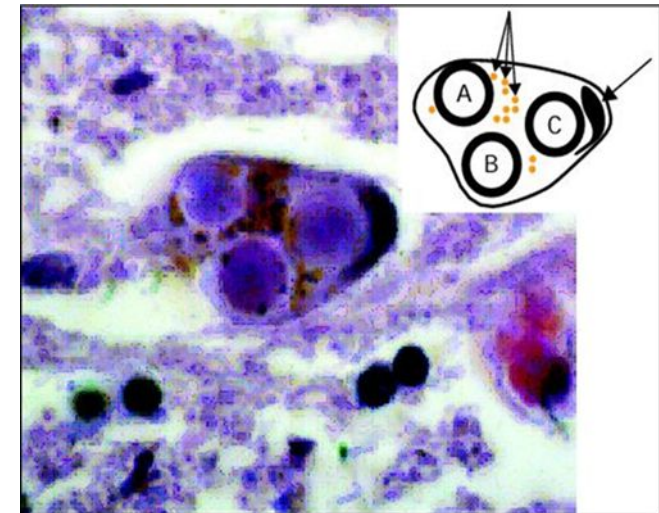
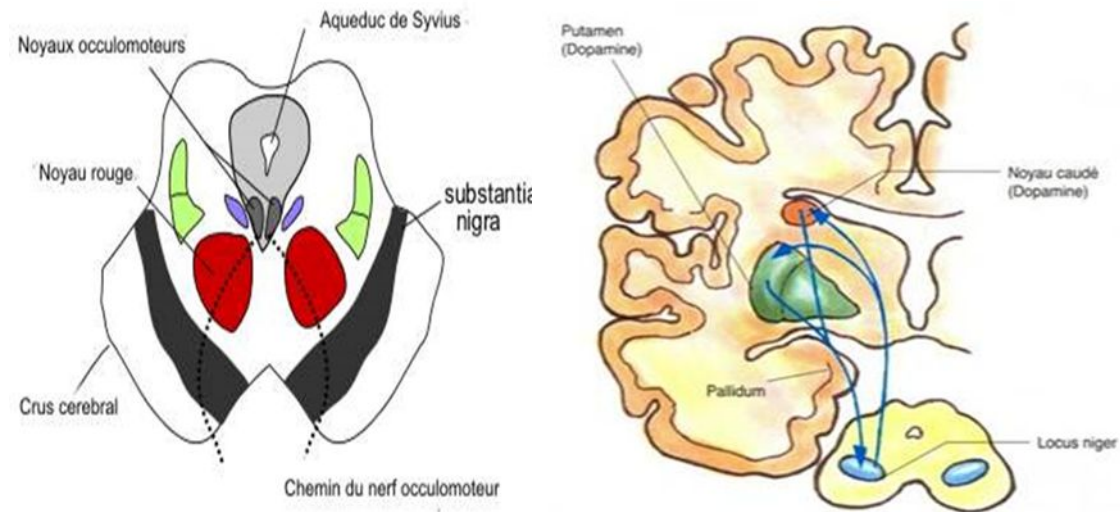
- facteurs génétiques : l'hérédité type autosomique récessive est la plus fréquente, une mutation dans le gène codant pour une protéine de fonction « la parkine » sur le chromosome 6 a été identifiée.

III- Physiopathologie

La maladie de Parkinson est une maladie dégénérative caractérisée par la perte progressive des neurones dopaminergiques qui constituent la voie nigrostriatale. Le déficit en dopamine qui en résulte est à l'origine de la symptomatologie motrice caractéristique de cette maladie.

Le processus neurodégénératif dépasse la voie nigro-striatale, expliquant la survenue d'autres signes moteurs (les signes axiaux, par exemple) et non moteurs (les troubles cognitifs, par exemple) résistant au traitement dopaminergique.

Présence de corps de Lewy (inclusions intraneuronales contenant des agrégats anormaux d'alpha-synucléine) dans les régions affectées par le processus dégénératif.



IV- Aspects cliniques

A. symptomatologie clinique

Signes moteurs

1- Le tremblement :

* tremblement de repos touchant les extrémités, la mâchoire mais épargnant le chef. Aux mains, le patient semble compter sa monnaie ou émietter du pain, aux membres inférieurs se font des mouvements de pédalage.

* il est lent et régulier (4 à 6 Hz)

* unilatéral ou asymétrique

* augmenté par les efforts de concentration tels que le calcul mental

* Il disparaît au maintien postural, au mouvement et au cours du sommeil.

2- L'hypertonie :

* extrapyramidale dite « plastique » réalisant la rigidité en tuyau de plomb

* peut céder par à-coups (phénomène de la roue dentée)

* augmentée par la manœuvre de froment

* s'exagère à la fatigue et au froid, disparaît au sommeil.

3- l'akinésie :

- * réduction de la motricité automatique et volontaire en dehors de toute paralysie
- * mimique pauvre, rides effacées, visage figé, clignement des paupières espacés, diminution du balancement des bras à la marche et les gestes sont lents.
- * à la station debout, la tête et le tronc sont inclinés en avant, bras fléchis et écartés et les genoux fléchis.



Signes non moteurs

- * troubles végétatifs : hypersialorhée, constipation, hypotension orthostatique et froideur des extrémités.
- * troubles psychiatriques : états dépressifs dans 50% des cas
- * troubles cognitifs.

V- Examens complémentaires

- * N'ont pas d'intérêt pour le diagnostic positif.
- * TDM et IRM cérébrales : pour éliminer un autre diagnostic
- * Biologie : dosage de la céruloplasmine et la cuprémie chez le sujet jeune moins de 40ans.
- * Test pharmacologique : la perfusion IV de trivastal (un agoniste dopaminergique) apprécie l'amélioration des signes.

VI- Formes cliniques

1- selon la symptomatologie :

- * formes trémulantes
- * formes akineto-rigides
- * formes intermédiaires

2- selon l'âge de début :

- * formes à début précoce
- * formes à début tardif

VII- Différentes classes de médicaments antiparkinsoniens

L'essentiel du traitement médicamenteux vise à compenser le déficit dopaminergique. Il s'agit d'un traitement symptomatique.

A- Principaux médicaments utilisés

Pour compenser le déficit dopaminergique, plusieurs options existent, ne s'excluant pas mutuellement

- apporter de la lévodopa exogène,
- stimuler directement les récepteurs dopaminergiques (agonistes dopaminergiques),
- réduire le catabolisme de la dopamine (inhibiteurs enzymatiques)

1- L-dopa

C'est un précurseur de la dopamine, traverse la barrière hématoencéphalique et est transformée en dopamine par une enzyme : la dopadécarboxylase (DDC). Un inhibiteur périphérique de la DDC est toujours adjoint à la L-dopa afin de limiter les effets secondaires périphériques (nausées, vomissements, hypotension orthostatique...)

La L-dopa associée à la carbidopa ou au bensérazide est absorbée au niveau intestinal, c'est le traitement le plus efficace et le mieux toléré.

2- Agonistes dopaminergiques

Il existe deux grandes familles d'agonistes dopaminergiques : les dérivés de l'ergot de seigle et les non-dérivés de l'ergot de seigle. Ils ont une action moins puissante que la L-dopa et sont moins bien tolérés.

Dénomination	Spécialité	Posologie journalière
<u>Dérivés ergotés</u>		
Bromocriptine	Parlodel®	7,5 à 30 mg
<u>Dérivés non ergotés</u>		
Ropinirole	Requip® (standard ou LP)	6 à 24 mg
Pramipexole	Sifrol LP® (standard ou LP)	0,52 à 3,3 mg
Piribédil	Trivastal® (standard ou LP)	60 à 300 mg
Apomorphine	Apokinon®/Dopaceptin®	Jusqu'à 100 mg
Rotigotine	Neupro®	8 à 16 mg

3- Inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO-B)

Sélégiline (Déprényl®) et rasagiline (Azilect®) : action dopaminergique modérée par inhibition du métabolisme de la dopamine.

4- Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (ICOMT)

Entacapone (Comtan®, Stalevo®) et tolcapone (Tasmar®) : diminuent le métabolisme périphérique de la L-dopa permettant ainsi de prolonger son action.

5- Anticholinergiques

Trihexiphénydile (Artane®, Parkinane®, Trihexy®), bipéridène (Akinéton®) et tropatépine (Lepticur®)
Efficaces surtout sur le tremblement.

6- Amantadine (Mantadix®)

Utilisée surtout pour le traitement des dyskinésies

B- Stratégies thérapeutiques

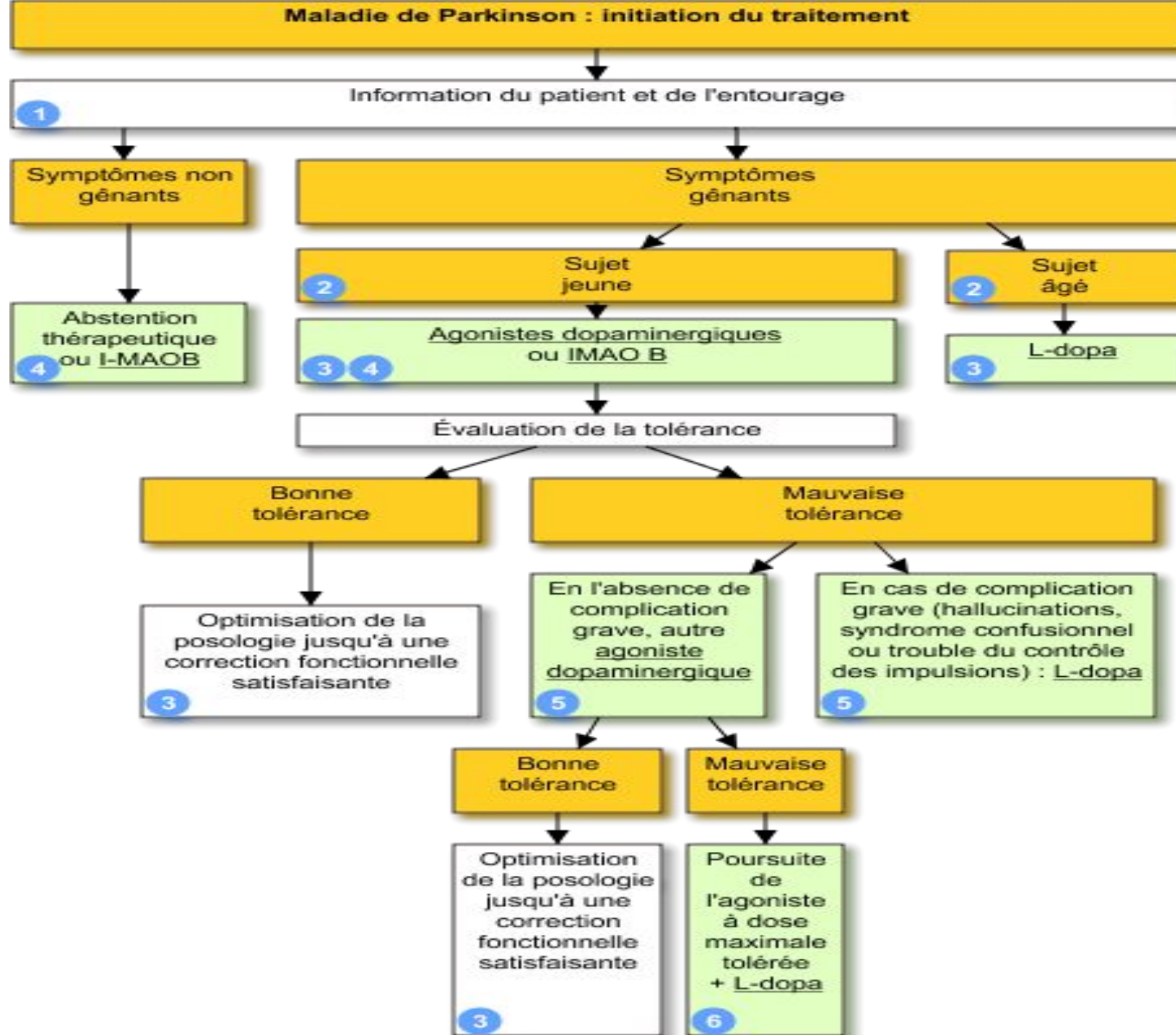
- L'utilisation initiale d'agonistes dopaminergiques ou d'IMAO-B permet de retarder l'utilisation de la L-dopa. On cherche ainsi à retarder l'apparition secondaire de complications motrices liées à ce traitement (fluctuations, dyskinésies).
- Qu'il s'agisse d'un agoniste dopaminergique ou de L-dopa, il est introduit à posologie croissante, jusqu'à l'obtention d'une efficacité suffisante, avec une tolérabilité satisfaisante.
- L'augmentation posologique de la L-dopa se fait jusqu'à la dose minimale efficace et la répartition horaire des prises médicamenteuses est optimisée afin d'assurer une efficacité thérapeutique continue.

Principes de prescription:

- chez un patient à début précoce (<65 ans), le traitement repose sur un agoniste dopaminergique seul ou en association avec la L-dopa. L'agoniste sera très progressivement augmenté jusqu'à obtenir un contrôle satisfaisant de la symptomatologie

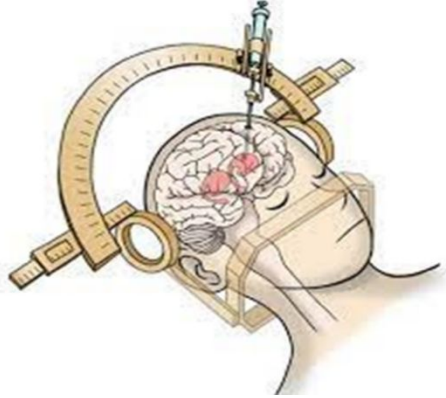
Dès que ce traitement est insuffisamment efficace ou si des effets indésirables importants empêchent la progression posologique, le traitement sera complété par de la L-dopa en utilisant des doses minimales efficaces.

- chez le sujet plus âgé (>65-70 ans), le traitement repose sur la seule L-dopa qui sera augmentée progressivement jusqu'à la dose minimale efficace.



C- Traitements de recours

1. Stimulation cérébrale profonde



2. Pompe à apomorphine



3. Administration intestinale continue de lévodopa–carbidopa (système Duodopa®)



D- Autres mesures thérapeutiques

- Éducation thérapeutique du patient et aidant.
- Incitation d'une activité physique et si le patient le souhaite d'une activité sportive.
- Rééducation adaptée aux différents stades de la maladie, notamment sous forme de séances d'orthophonie (rééducation de la dysarthrie et des troubles de déglutition) et de kinésithérapie (enseignement de la gymnastique quotidienne, prévention des complications musculo-squelettiques par l'entretien de la souplesse et de la force musculaire, travail de l'équilibre postural, apprentissage des transferts, etc.).
- Aménagement du domicile, psychothérapie.

VIII- Evolution de la maladie

L'évolution est marquée par la survenue de complications indépendantes ou liées au traitement dopaminergique.

A- complications indépendantes du traitement : liées en partie à la survenue de lésions non dopaminergiques au cours de l'évolution.

1- signes axiaux : troubles de l'équilibre postural avec chutes en arrière, troubles de la marche : le freezing ou la festination, dysarthrie, troubles de la posture avec tendance à la triple flexion, dysautonomie cardiovasculaire et vésicosphinctérienne

2- détérioration cognitive surtout signes frontaux évoluant vers un état démentiel.

B- complications liées au traitement dopaminergique :

1- complications non spécifiques : nausées, vomissements, hypotension...

2- complications motrices liées au traitement dopaminergique :

* fluctuations d'efficacité du traitement, au début c'est surtout à distance des prises médicamenteuses que le phénomène est manifeste (akinésie de fin de dose) ; puis, avec l'évolution, la symptomatologie parkinsonienne est plus anarchique (phénomène on-off)

* les dyskinésies : les phases d'amélioration maximale de la symptomatologie parkinsonienne s'accompagnent de mouvements anormaux involontaires au début, au milieu ou en fin de dose.

3- complications psychiques du traitement :

Le traitement dopaminergique peut provoquer chez certains patients des hallucinations (hallucinose), un délire de type paranoïaque, un état maniaque...

D'une façon schématique, l'évolution de la maladie passe par quatre phases :

- la phase diagnostique
- la phase de bon contrôle symptomatologique (phase de « lune de miel »)
- la phase de complications motrices du traitement dopaminergique
- la phase de déclin (signes axiaux, signes cognitifs)

IX- Autres syndromes parkinsoniens

A- autres syndromes parkinsoniens dégénératifs :

Ils se différencient de la maladie de Parkinson par l'absence ou la faible réactivité au traitement dopaminergique du fait de l'existence d'autres signes neurologiques associés au syndrome parkinsonien.

Quatre maladies principales sont différenciées :

- les atrophies multisystématisées
- la paralysie supranucléaire progressive
- la dégénérescence corticobasale
- la démence à corps de Lewy

B- Syndrome parkinsonien métabolique : Maladie de Wilson

1- Maladie familiale autosomique récessive responsable d'une accumulation du cuivre au niveau des organes surtout le système nerveux (striatum, pallidum) et le foie.

2- signes cliniques : apparaissent dans l'enfance ou l'adolescence généralement avant 40 ans

a- manifestations hépatiques peuvent prendre la forme d'une hépatite aiguë ou d'une cirrhose progressive

b- manifestations neurologiques :

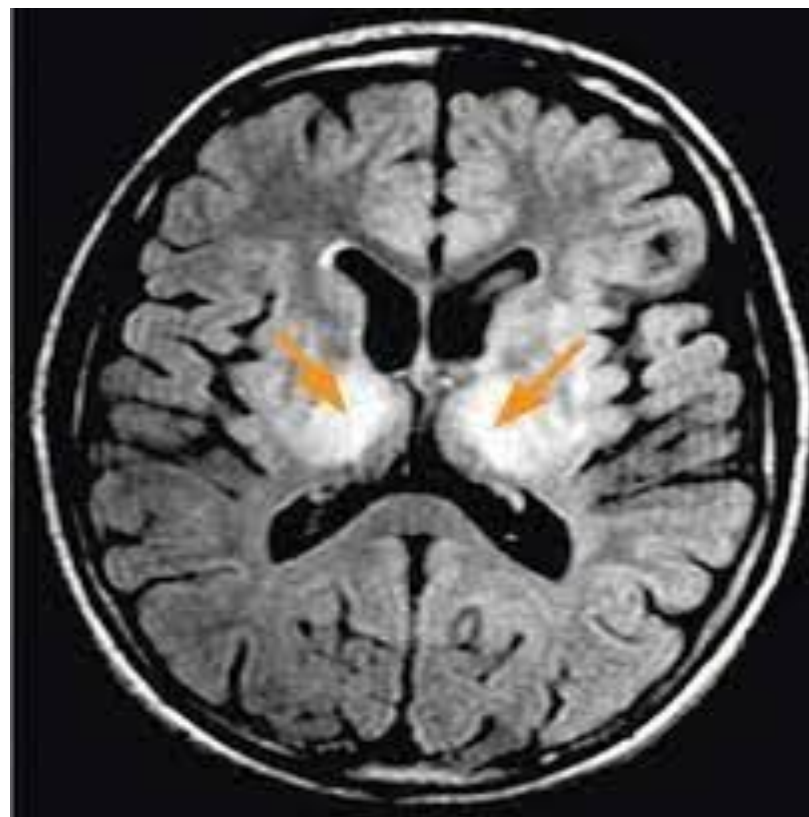
- tableau psychiatrique avec troubles du comportement, altération des performances scolaires voire bouffée délirante aiguë
- tableau neurologique avec possibilité de syndromes akinétorigides, de dystonies, de troubles cérébelleux ou une combinaison de ces trois syndromes.

N.B. : tout mouvement anormal involontaire ou syndrome parkinsonien chez un patient de moins de 40 ans impose la recherche d'une maladie de Wilson.

3- Diagnostic :

- la présence d'anomalies hépatiques cliniques ou paracliniques
- présence d'un anneau vert péricornéen de Kayser-Fleischer (examen à la lampe à fente)
- l'IRM montre des anomalies au niveau des noyaux gris centraux (hypersignaux en T2)
- le bilan cuivre montre une diminution de la céruloplasmine, la cuprémie totale est réduite ; la cuprurie est augmentée.
- en cas d'incertitude diagnostique biopsie hépatique

4- Traitement : repose sur la pénicillamine qui est un chélateur du cuivre et permet d'augmenter son excrétion urinaire.



C- Syndromes parkinsoniens toxiques et médicamenteux :

1- SP provoqués par les neuroleptiques, certains antinauséeux (Pimpréran), sédatifs (Théralène), l'Agréal proposé dans le traitement de la ménopause ; exceptionnellement certains inhibiteurs calciques et des antidépresseurs sérotoninergiques.

2-Intoxication à l'oxyde de carbone, au manganèse, au plomb

D- SP post-traumatiques : traumatismes crâniens répétés, parkinsonisme des boxeurs

E- SP de cause infectieuse : encéphalites virales

F- SP de cause tumorale ou vasculaire

Maladie de Parkinson

Dr M. KOHIL