

Université de Genève

La Maladie de Parkinson

Antoine-Flavien Eger, Christophe Gaudet-Blavignac, Arthur Hammer
26/06/2009

Table des matières

Préambule	4
Introduction	5
I. Histoire de la maladie	5
II. Origines de la maladie	6
III. Anatomopathologie	10
IV. Physiopathologie	12
V. Clinique	14
VI. Diagnostic	15
VII. Épidémiologie	19
Prise en charge de la maladie de Parkinson	21
I. Le médecin de premier recours (MPR)	21
II. Le neurologue de ville	22
III. Institutions et cliniques privées	24
IV. L'hôpital (HUG)	26
V. Association Parkinson Suisse	27
VI. Physiothérapie	32
VII. Logopédie	34
VIII. Ergothérapie	36
IX. La famille, les proches	37
Traitements	40
I. Traitements pharmacologiques	40
II. Perfusion duodénale de L-Dopa	44
III. Pompe à apomorphine	45
IV. Traitements neurochirurgicaux : stimulation cérébrale profonde	46
1) Généralités	46
2) Intervention	48
3) Contre-indications	50
4) Témoignage	50
V. Thérapies par transplantation de cellules souches	52
1) Quelques rappels	53
2) Cellules souches et maladie de Parkinson	54
3) Considérations éthiques, juridiques, culturelles et religieuses	57
4) Et vous, quelle est votre position ?	60
VI. Médecine chinoise	61
VII. Sœur Marie Simon-Pierre	62
VIII. EOC	63
Vignette n°1 : Mme. S.	64
Vignette n°2 : Monsieur U.	66
Vignette n°3 : Mais Chéri ! Tu trembles !...ou la journée d'un parkinsonien	67

Vignette n°4 : Michael J.	69
Vignette n°5 : Problème 1	70
Questionnaire à choix multiple (QCM) relatif à la vignette n°5	71
Réponses au QCM	73
« Et vous ? Que savez-vous de la maladie de Parkinson ? », un aperçu du savoir profane	76
Conclusion	81
Remerciements	82
Bibliographie	83

Touchant près d'un million de personnes chaque année dans le monde, la maladie de Parkinson a atteint le second rang des maladies dégénératives du sujet âgé. Atteignant le plus souvent les individus âgés, elle peut dans certains cas survenir très précocement, parfois dès 25 ou 30 ans. Les symptômes de la maladie, s'échelonnant entre des formes légères ou parfois beaucoup plus sévères, peuvent devenir extrêmement handicapants pour les patients qui en sont atteints. En témoignent l'arsenal thérapeutique, tant médical que paramédical, nécessaire à la prise en charge d'une telle affection. Notre travail vise à mettre en évidence cet aspect pluridisciplinaire et à montrer l'importance de chacune par rapport à la maladie. Dans cette optique, nous avons été rencontrer et interviewer de nombreux professionnels de santé, mais également un éthicien, un chercheur, de nombreux patients, etc... Nous avons recueilli une grande quantité de témoignages, que nous tenterons de faire ressortir dans ce texte afin de mettre en lumière et d'illustrer les aspects importants de la maladie. Nous nous intéresserons également à l'image qu'a cette maladie au sein de notre société, aux connaissances de la population à son sujet et aux éventuels préjugés de certains, à l'aide de brèves interviews de passants effectuées dans les rues de Genève. Enfin, par le biais d'histoires (vraies !) de patients et de vignettes, nous tenterons également de donner toute son importance au vécu de la maladie par le patient, à son ressenti, ses peurs, ses espoirs, mais aussi ses joies.

I. Histoire de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson et ses manifestations sont connues depuis longtemps. Elle était déjà référée au système médical indien antique de l'Ayurveda sous le nom de *Kampavata*. Elle était alors traitée par une plante, la *mucuna pruriens* (cf. illustration), aujourd'hui connue comme source de L-Dopa¹.

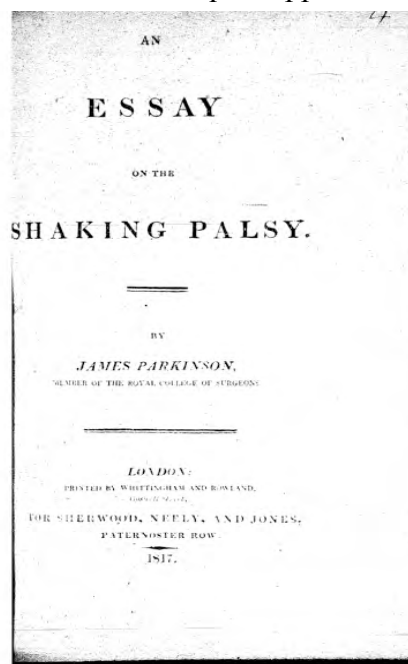


Mucuna pruriens, plante utilisée dans les sociétés hindouistes antiques dans le traitement de la *Kampavata* (maladie de Parkinson). (image: http://www.metafro.be/prelude/prelude_pic/Mucuna_pruriens2.jpg).

En ce qui concerne la littérature médicale occidentale, la maladie de Parkinson fût pour la première fois décrite par le physicien Galen dans des écrits sur ce qu'il appela la « paralysie agitante » (shaking palsy) en l'an 175 après J.-C. Ce n'est qu'en 1817 que le médecin londonien James Parkinson publia un essai médical détaillé sur la « paralysie agitante »: "An Essay on the Shaking Palsy" (cf. illustration).

Ce traité fût basé uniquement sur six cas qu'il observa au cours de sa pratique médicale et qu'il rencontra au cours de promenades dans son voisinage.

Ce n'est que soixante ans plus tard qu'un neurologue français, Jean Martin Charcot, reconnut l'importance des travaux de James Parkinson et nomma ainsi cette affection: « Maladie de Parkinson ».



¹ R Katzenschlager et al., *Mucuna pruriens* in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2004;75:1672-1677.

II. Origines de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est l'une des pathologies les plus fréquentes chez le sujet âgé, touchant entre 4 et 5% des individus après 70 ans. Elle se situe en deuxième position des maladies neurodégénératives chez le sujet âgé, après la maladie d'Alzheimer. Pourtant, la cause de cette maladie reste encore largement inconnue. De nombreux travaux ont été menés sur le sujet, notamment sur les aspects génétiques de cette affection ; à l'heure actuelle, plusieurs gènes ont été identifiés comme ayant un rôle dans le développement de la maladie de Parkinson (PARK1, PARK2, GBA, SNCA, etc...).

D'autres hypothèses ont été avancées, telles qu'un choc émotif, un stress important ou un traumatisme pourraient favoriser l'apparition de la maladie, mais il n'existe encore aucune certitude à ce sujet.

Quelques années auparavant, des pistes infectieuses et immunologiques – atteinte auto-immune de la substance noire – avaient été évoquées, mais ces pistes ont par la suite rapidement été abandonnées. Enfin, de nombreuses études évoquent la possibilité d'une intoxication (MPTP, pesticides, herbicides, agents de l'environnement) comme cause potentielle.

De toute évidence, la maladie de Parkinson doit son apparition à de nombreux facteurs environnementaux, additionnés à une certaine vulnérabilité génétique due à la mutation de certains gènes. Dans ce chapitre, nous aborderons les aspects de génétique moléculaire qui tentent d'expliquer la maladie, les théories actuelles concernant les causes toxiques, ainsi que les travaux menés actuellement sur le sujet.

Autrefois, la maladie de Parkinson était considérée comme une maladie purement sporadique, mais depuis quelques années, avec l'avènement de nouvelles technologies de pointe dans le domaine de la génétique moléculaire, de très nombreux groupes d'études ont révélé d'importantes influences génétiques sous-jacentes au développement de la maladie. L'un des premiers gènes identifiés fut le gène PARK1 (4q21) codant pour la protéine α -synucléine, très abondante, de manière physiologique, dans les neurones. Comme la plupart des maladies neuro-dégénératives, la maladie de Parkinson se caractérise par la déposition d'agrégats protéiques intracellulaires dans les neurones. Ces agrégats, dans le cas présent, sont appelés corps de Lewy et provoquent progressivement la mort des neurones concernés, particulièrement dans la substance noire pars compacta, siège des neurones dopaminergiques mésencéphaliques (cf. chapitre Anatomopathologie). La description de mutations dans le gène de l' α -synucléine a rapidement mené à la découverte que cette protéine est un composant majeur des corps de Lewy. Malgré le fait que des mutations dans ce gène restent des causes relativement rares de maladie de Parkinson, ces découvertes ont été réellement importantes dans la compréhension de cette maladie.

Notons que les corps de Lewy sont retrouvés dans tous les cas de maladie de Parkinson, et qu'ils sont par ailleurs un critère de diagnostic post-mortem. Les agrégats d' α -synucléine sont ainsi retrouvés chez les patients porteurs de mutations du gène PARK1, mais également dans les cas sporadiques de la maladie.

Un autre gène impliqué dans la pathogénèse de certaines formes familiales est le gène PARK2 (6q25.2-27), codant pour la protéine Parkine. Cette protéine a une activité E3-ubiquitine ligase, et sa dysfonction est la cause d'une forme rare de maladie de Parkinson à transmission autosomique récessive. Des mutations dans le gène PARK5 (4p14) codant pour la protéine UCH-L1 ont également été décrites ; cette protéine, tout comme la Parkine, a un rôle primordial dans le système ubiquitine-protéasome. La découverte de mutations de tels gènes dans des cas de parkinsonisme suggère que la dysfonction de ce système aurait une fonction importante dans l'apparition de la maladie.

Les connaissances que nous avons acquises à l'heure actuelle sont cependant fort limitées ; de nombreux autres gènes incriminés dans la maladie (cf. tableau) ont été découverts, encore récemment, et beaucoup reste encore à découvrir dans ce domaine.

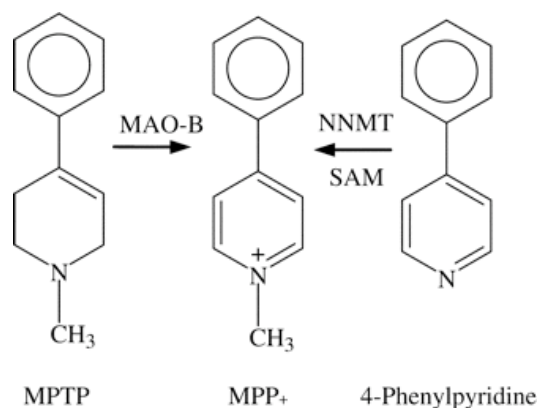
D'autres théories sur la cause de la maladie ont été développées parallèlement à la recherche génétique. Une théorie intéressante suggère que des anomalies dans le métabolisme mitochondrial aboutissant à un déficit dans la production d'énergie cellulaire et des taux augmentés de radicaux libres, joueraient un rôle important dans le développement de cette maladie. Cette théorie a par ailleurs été confirmée par des découvertes récentes faites parallèlement en génétique moléculaire, et mettant en évidence des mutations dans le gène PARK6 (1p36), codant pour la protéine PINK1 (PTEN-induced putative kinase 1), une protéine mitochondriale. Des recherches sur le rôle précis de cette protéine sont menées actuellement, mais cette découverte renforce l'idée qu'un défaut mitochondrial contribue à l'apparition de la maladie de Parkinson.

Table. Genetic Loci Implicated in Parkinson's Disease.				
Locus	Chromosomal Location	Inheritance Pattern	Protein	Putative Function
PARK1	4q21	Autosomal dominant	α -Synuclein	Unknown
PARK2	6q25.2-27	Autosomal recessive	Parkin	E3 ubiquitin ligase
PARK3	2p13	Autosomal dominant	Unknown	
PARK4	4q21	Autosomal dominant	α -Synuclein	Unknown
PARK5	4p14	Autosomal dominant	UCH-L1	Ubiquitin C-terminal hydrolase
PARK6	1p36	Autosomal recessive	PINK1	Mitochondrial protein kinase
PARK7	1p36	Autosomal recessive	DJ-1	Chaperone, oxidative stress response
PARK8	12p11.2-13.1	Autosomal dominant	Unknown	
PARK9	1p36	Autosomal recessive	Unknown	
GBA	1q21	Susceptibility factor	Glucocerebrosidase	Glucocerebroside hydrolase

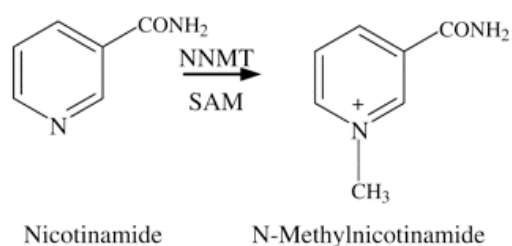
Loci impliqués dans la maladie de Parkinson (Feany MB, New Genetic Insights into Parkinson's Disease, N Engl J Med 2004;351;19,1937-40)

Un autre terrain de recherche prometteur est celui des causes toxiques de la maladie. En effet, de nombreux composés environnementaux se sont révélés impliqués dans la pathogénèse de la maladie. Notamment, les pyridines N-méthylées comme le MPP⁺ (1-méthyl-4-phenylpyridinium) ont des effets toxiques bien documentés sur les neurones dopaminergiques. Des taux élevés de ces substances ont été mesurés dans des cerveaux de patients atteints de la maladie de Parkinson ; ces taux élevés peuvent être en partie le résultat d'une prédisposition génétique, et en partie la conséquence d'une exposition répétée à certaines substances – particulièrement les composés N-méthylés – et d'épisodes répétés de stress.

Dans une étude menée par Davies GC et al. en 1979², des cas de parkinsonisme chez de jeunes héroïnomanes ont été décrits comme causés par une intoxication au MPTP (1-méthyle 4-phényl 1,2,3,6-tétrahydro pyridine), une agent N-méthylé de la classe des pyridines. De très grandes similitudes ont été démontrées avec les formes idiopathiques de la maladie de Parkinson, tant du point de vue biochimique, que pathologique, que clinique. Cette découverte permet aujourd'hui l'utilisation du MPTP pour la création de modèles animaux de la maladie. Le MPTP est une pro-toxine convertie en MPP⁺ par l'enzyme monoamine oxydase B (MAO-B). Le MPP⁺, comme la plupart des molécules chargées, est incapable de traverser la barrière hémato-encéphalique, mais si la conversion du MPP⁺ se produit dans le cerveau, celui-ci peut s'accumuler dans les neurones dopaminergiques et rapidement empoisonner la machinerie mitochondriale.



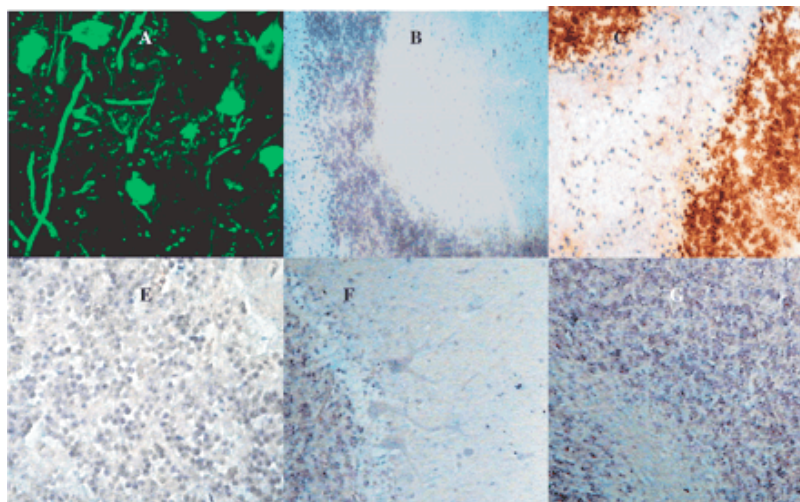
L'inhibition de cette conversion par les IMAO-B permet de prévenir la toxicité au MPTP mais, de manière surprenante, n'affecte pas le cours de la maladie de Parkinson. D'autres travaux³ réalisés quelques années plus tard ont mis en évidence chez la souris une autre réaction permettant la conversion directe des pyridines en MPP⁺, catalysée cette fois-ci par la NNMT (nicotinamide N-méthyl transférase). Cette découverte explique l'inefficacité des IMAO-B sur la toxicité au MPP⁺ dans le cerveau de ces souris, cette enzyme n'inhibant pas la NNMT.



De nombreux composés N-méthylés et enzymes de N-méthylation (MAO-B, NNMT, etc...) ont ainsi été liées à l'apparition de la maladie de Parkinson, mais ces résultats n'ont à l'heure actuelle pas été généralisés à l'homme, ces études étant principalement basées sur la souris ou sur de petits mammifères.

² Davies GC, Williams AC, Markey SP, *et al.* Chronic parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. *Psychiatr Res* 1979; **1**:249–54.

³ Ansher SS, Cadet JL, Jakoby WB, Baker JK. Role of N-methyl-transferases in the neurotoxicity associated with the metabolites of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and other 4-substituted pyridines in the environment. *Biochem Pharmacol* 1986; **35**:3359–63.



A : Microscopie par fluorescence d'une substance noire humaine marquée par des anticorps anti-NNMT, montrant la présence de NNMT dans les neurones dopaminergiques et leurs projections. **B,C :** Microscopie conventionnelle d'un cervelet humain avec marquage par anticorps anti-NNMT et anticorps peroxidase-conjugués ; la coloration brune montre la présence de NNMT. **E,F,G :** Hybridation in-situ montrant la présence de NNMT dans un cervelet humain ; la coloration bleutée montre la présence de taux élevés d'ARNm NNMT. (A.C. Williams, L.S. Cartwright and D.B. Ramsden, Parkinson's disease: the first common neurological disease due to auto-intoxication?, QJM 2005 98(3):215-226.)

D'autres substances, comme la caféine ou la nicotine, se sont avérées au contraire protectrices^{4 5}, les sujets soumis à ces substances étant moins souvent atteints par la maladie de Parkinson que les sujets contrôle. Le mécanisme de cet effet protecteur est encore inconnu.

L'apparition de la maladie de Parkinson pourrait donc être partiellement expliquée par la combinaison de prédispositions génétiques à une hypersensibilité à certains composés chimiques et par une exposition à certains produits à risque (pyridines N-méthylées principalement). Ces facteurs doivent également être mis en balance avec l'effet protecteur de certaines substances (caféine, nicotine, etc...). Les recherches sont cependant encore en cours et toutes les réponses aux nombreuses questions que soulève ce domaine n'ont pas encore été apportées.

⁴ Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, *et al.* Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA* 2000; **283**:2674–9

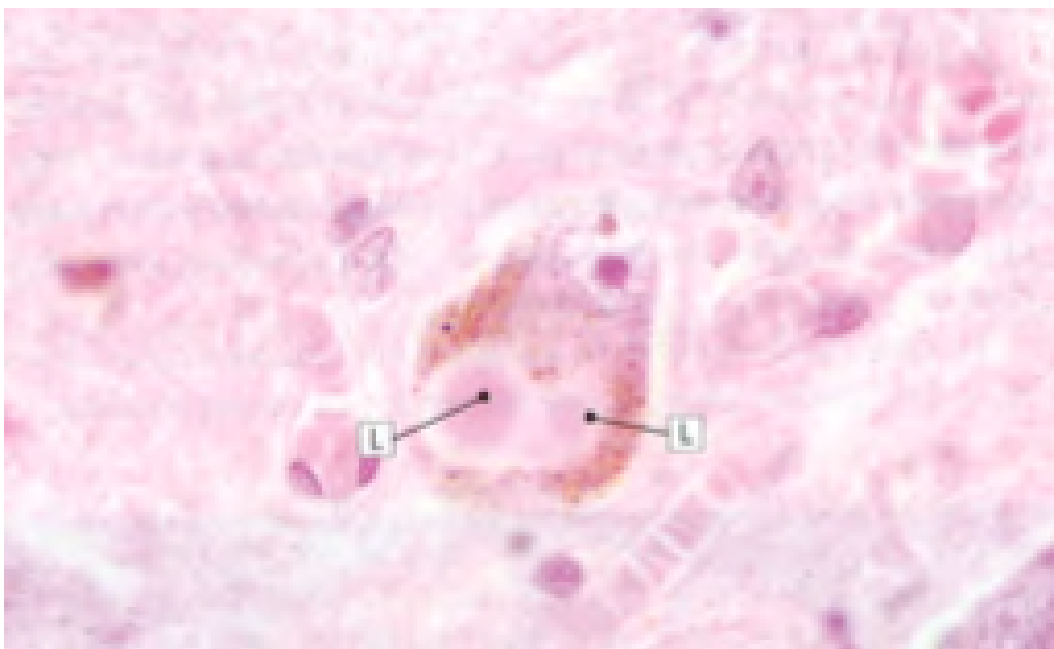
⁵ Benedetti MD, Bower JH, Maraganore DM, *et al.* Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Neurology* 2000; **55**:1350–8

III. Anatomopathologie

La maladie de Parkinson se caractérise par une atteinte localisée au niveau de la substance noire (locus niger) pars compacta, dans le mésencéphale. Le degré de sévérité des symptômes moteurs corrèle avec l'importance de la perte des cellules nerveuses dans cette région, mais également dans le noyau dorsal du vague et le locus ceruleus. Les neurones de ces régions produisent des catécholamines, principalement la dopamine, et leur disparition entraîne une chute progressive des taux de dopamine dans le striatum.

Macroscopiquement, cette atteinte est mise en évidence par une dépigmentation progressive principalement du locus niger, mais aussi d'autres régions (e.g. locus ceruleus, noyau dorsal du vague). En effet, les neurones producteurs de dopamine dans ces régions contiennent un pigment, la neuromélanine, qui confère à celles-ci leur coloration sombre.

Microscopiquement, la quantité de neurones dopaminergiques est fortement diminuée, et de petits dépôts extracellulaires de neuromélanine sont relâchés par les neurones apoptotiques. Les neurones restants sont atrophiques et contiennent des inculsions cytoplasmiques circulaires appelées *corps de Lewy* (cf. figure). Un certain degré de gliose peut également être observé.

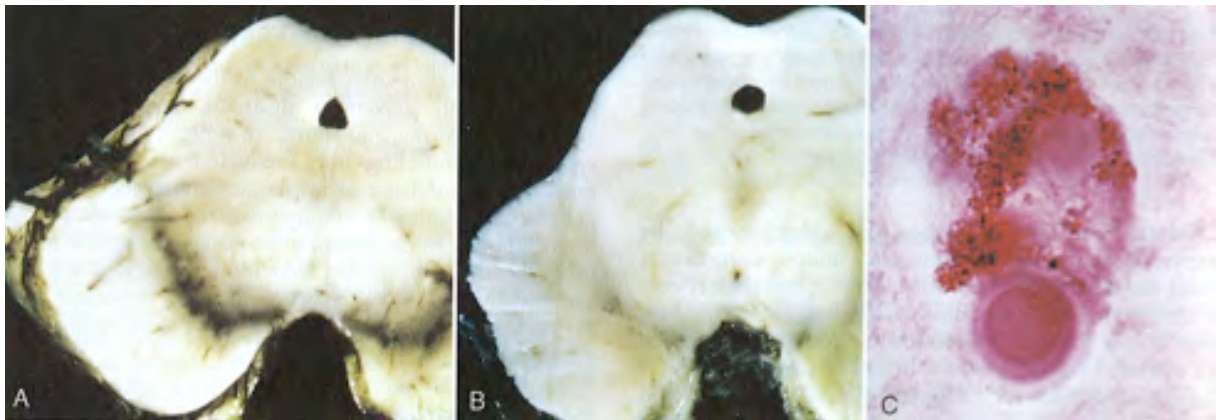


Corps de Lewy (L) dans un neurone dopaminergique du locus niger. (Stevens A., Lowe J., Anatomie pathologique générale et spéciale, ed. DeBoeck, 1997.)

Les corps de Lewy résultent en grande partie d'agrégations intracellulaires composées de la protéine α -synucléine, présente dans ce cas sous forme insoluble et dans une conformation anormale, mais également de neurofilaments, de parkine et d'ubiquitine. Ces inclusions intracellulaires éosinophiles et sphériques sont souvent remarquables grâce à leur centre dense

entouré d'un fin halo plus pâle (cf. illustration). Les corps de Lewy s'accumulent progressivement dans les neurones, aboutissant lentement à la dégénérescence de ces derniers.

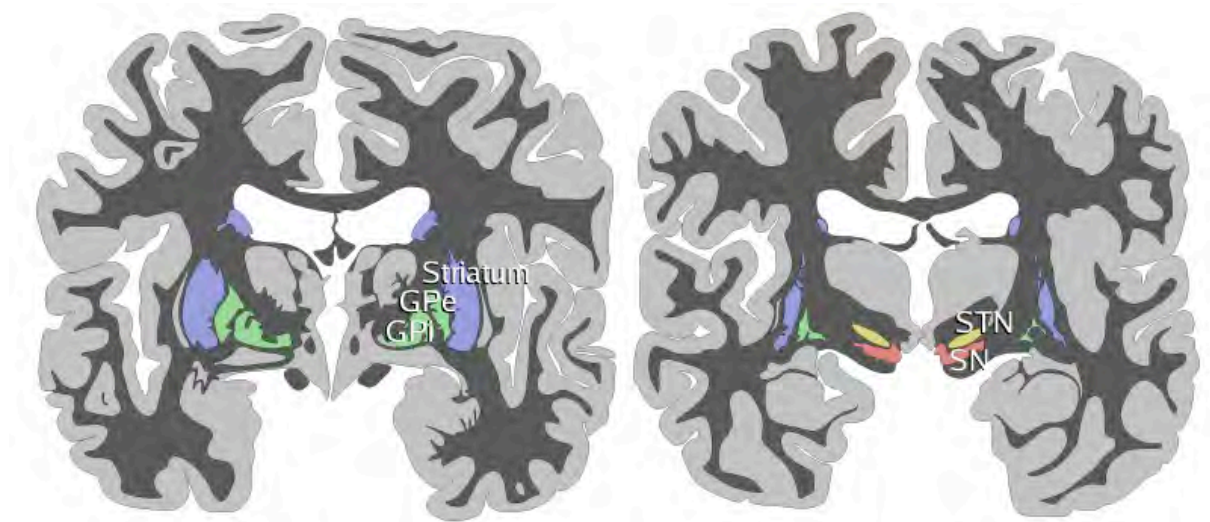
Par la suite, on assiste à une dissémination des corps de Lewy dans diverses régions du cerveau – dont le noyau basal de Meynert, de manière importante – aboutissant finalement à un syndrome démentiel caractérisé par la perte de diverses fonctions cognitives. Ce type de déficit est appelé *démence à corps de Lewy*, ou *maladie à corps de Lewy*.



A : Substance noire normale. B : Substance noire dépigmentée dans la maladie de Parkinson. C : Corps de Lewy dans un neurone du locus niger. (Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Robbins and Cotran. Pathologic basis of disease, Philadelphia, W.B. Saunders, 7th ed., 2004.)

IV. Physiopathologie

De nombreuses structures cérébrales jouent un rôle primordial dans l'élaboration des mouvements. Les noyaux gris centraux (i.e. ganglions de la base) y ont un rôle de contrôle central. Ils comprennent, de chaque côté : le striatum (i.e. noyau caudé et putamen), le pallidum (i.e. globus pallidus interne et externe), le noyau sous-thalamique et le locus niger (i.e. substance noire pars compacta et pars reticulata).



Coupes coronales de cerveaux faisant apparaître certains des éléments des ganglions de la base (i.e. noyaux gris centraux). (Wikipédia)

Les neurones du striatum reçoivent un grand nombre d'afférences en provenance de diverses régions corticales (e.g. cortex moteur, cortex somato-sensoriel, cortex visuel), du thalamus, du tronc cérébral, etc... Ces neurones ont un rôle d'intégration de ces afférences, puis projettent sur les neurones du pallidum. Par l'intermédiaire de divers relais neuronaux (cf. schéma), les neurones du pallidum contrôlent l'activation de deux noyaux thalamiques, les noyaux ventral antérieur et ventral latéral, impliqués dans la génération des mouvements. Les neurones de ces noyaux reprojettent directement sur les diverses aires motrices corticales, et permettent l'initiation d'un acte moteur.

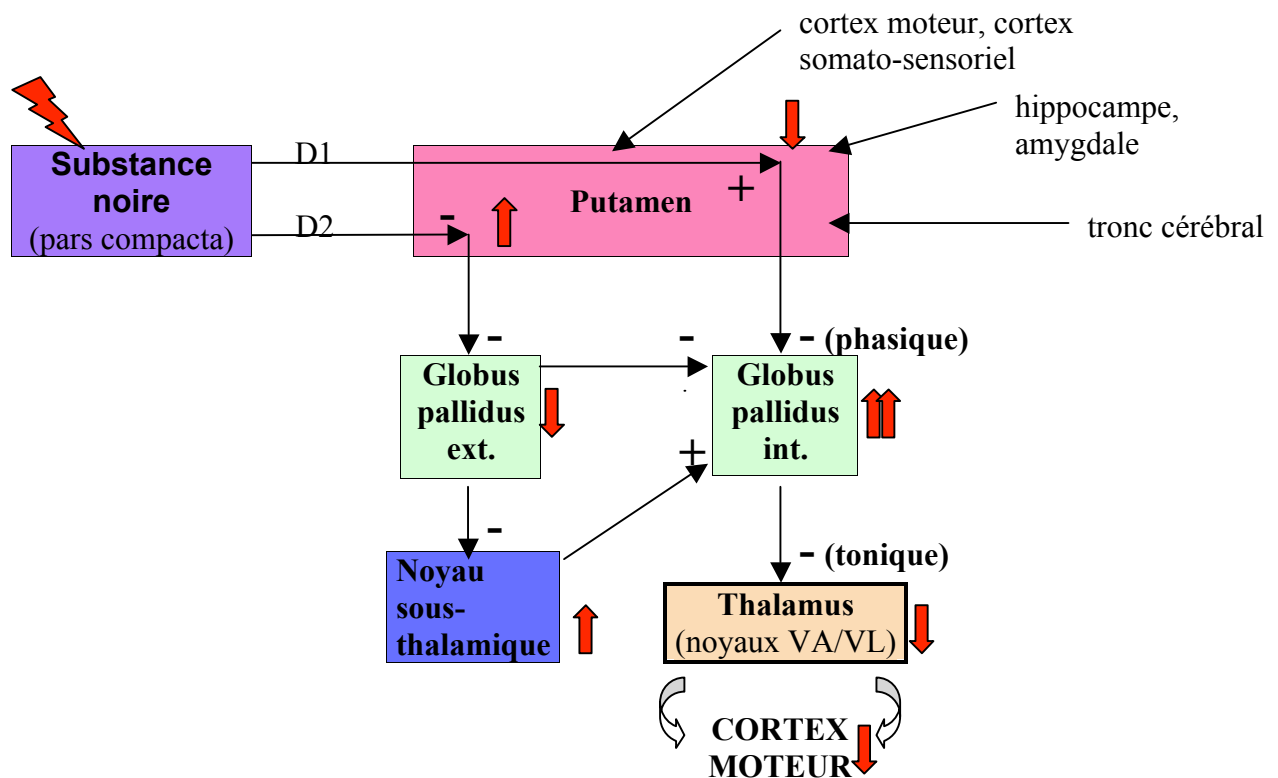


Schéma général du fonctionnement des noyaux gris centraux. Dans la maladie de Parkinson, une lésion (éclair rouge) localisée dans la substance noire pars compacta entraîne une perturbation générale du fonctionnement des ganglions de la base (flèches rouges), aboutissant à une sur-activation du globus pallidus interne (GPI), une forte inhibition du cortex moteur, et une rareté des mouvements.

Les neurones dopaminergiques du locus niger établissent des connexions avec le putamen par l'intermédiaire de projections rassemblées en un *faisceau nigro-strié*. Ces projections dopaminergiques font synapse, dans le striatum, sur deux types de récepteurs.

Premièrement, le putamen contient des récepteurs à la dopamine de type D1 (cf. schéma) ; ces récepteurs permettent une activation des neurones striataux, qui projettent alors vers le globus pallidus interne afin d'y exercer une activité inhibitrice GABAergique. Ainsi inhibé, le GPI – qui exerce normalement une activité tonique inhibitrice sur le thalamus – libère les noyaux VA et VL du thalamus de leur état inactif. Les neurones thalamiques peuvent alors exercer leur activité stimulatrice sur les différentes aires motrices corticales et permettre ainsi l'initiation des mouvements. Cette voie est appelée *voie directe*.

Deuxièmement, le putamen comporte des récepteurs à la dopamine de type D2 (cf. schéma) ; l'activation de ces récepteurs résulte en une forte inhibition des neurones striataux, qui diminuent alors leurs décharges inhibitrices sur le globus pallidus externe. Ainsi activé, le GPe permet une régulation négative de la voie directe grâce à une activité inhibitrice directe du GPe sur le GPI. En outre, le GPe exerce également une activité GABA inhibitrice sur le noyau sous-thalamique (i.e. corps de Luys), ce qui permet également une limitation de l'activité du GPI. Cette voie est appelée *voie indirecte*.

Dans la maladie de Parkinson, la perte neuronale au niveau du locus niger provoque une diminution de la concentration de dopamine tant dans la substance noire que dans le striatum.

On observe également une raréfaction des terminaisons dopaminergiques striatales ainsi qu'une dégénérescence de la voie nigro-striée. Ce déficit en dopamine provoque une perturbation générale des circuits des ganglions de la base (cf. schéma) ; ce déséquilibre joue un rôle déterminant dans la pathogénèse de la maladie.

V. Clinique

La maladie de Parkinson est une affection à évolution lente et progressive. Les premiers signes restent le plus souvent peu évocateurs : fatigabilité, crampes, douleurs diverses. En outre, de nombreux travaux^{6 7} ont démontré que dans les stades les plus précoces de la maladie, on assiste à une baisse de l'olfaction (hyposmie) chez les patients. Ce signe est un indicateur assez sensible de la survenue d'une maladie de Parkinson, et des tests d'olfactométrie sont couramment utilisés lors de suspicion d'apparition de celle-ci.

La maladie de Parkinson est caractérisée par quatre symptômes cardinaux : le tremblement de repos, la bradykinésie – voire akinésie –, la rigidité, ainsi que l'instabilité posturale.

Le tremblement parkinsonien est un tremblement de repos, il disparaît pendant le sommeil et lors de l'exécution de mouvements volontaires. Il s'agit d'un tremblement lent (4-8 cycles par seconde) et de faible amplitude. Survenant préférentiellement en conditions de relâchement musculaire, il est parfois facilité ou augmenté par les émotions, le stress, la fatigue, ou un effort de concentration intellectuelle.

Généralement unilatéral au début de la maladie, ce tremblement concerne surtout les membres supérieurs, plus particulièrement leurs extrémités distales et les mains, avec un classique *mouvement d'émiettement*. Plus rarement, le tremblement peut atteindre les membres inférieurs et les pieds, ou encore le contour de la bouche, mais ne touche jamais la tête (à la différence du tremblement essentiel).

On définit la bradykinésie comme un trouble de l'initiative motrice, associé à une lenteur et une rareté d'exécution des mouvements automatiques et volontaires, malgré une force musculaire normale. Chez le patient parkinsonien, ce phénomène est mis en évidence par une diminution de l'expression gestuelle, une difficulté à la marche avec diminution du balancement des bras, une amimie avec un visage peu expressif, une rareté du clignement des yeux, ou encore une absence de déplacement de la tête lors de l'exploration du champ visuel. D'autres signes peuvent également être évocateurs, notamment la micrographie, la dysarthrie monotone, ou la difficulté à exécuter des mouvements rapides alternatifs (*test des marionnettes*, *manœuvre de Froment*).

⁶ Tolosa E, Gaig C, Santamaría J, Compta Y., Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology*. 2009 Feb 17;72(7 Suppl):S12-20. Review.

⁷ Doty RL., Olfaction in Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13 Suppl 3:S225-8. Review.

Ce trouble moteur peut disparaître brutalement dans certaines circonstances, le plus souvent suite à une forte émotion (kinésie paradoxale).

Un patient parlant de ses périodes 'off' :

« Une fois, j'étais bloqué dans ma cuisine, je n'arrivais plus à bouger ! Alors là je suis devenu rouge, je me suis énervé et je lui ai dit : saleté de Parkinson ! Tu m'auras pas salope !! et j'ai réussi à me débloquent. »

Dans certains cas, ce trouble peut aussi être associé à un besoin incessant de remuer avec l'apparition de mouvements choréiformes et une incapacité à rester immobile (akathisie).

VI. Diagnostic

La maladie de Parkinson a été pour la première fois décrite en 1817 sous le terme de « paralysie tremblante » dans un ouvrage de James Parkinson intitulé *Essay on shaking palsy*. Il y décrit les divers signes et symptômes que présentaient ces patients, du tremblement de repos à l'instabilité posturale, en passant par tant d'autres signes, parfois très subtils, qui caractérisaient ces patients.

Aujourd'hui, le clinicien aborde le diagnostic de cette maladie, du moins de prime abord, dans un même état d'esprit. En effet, le diagnostic de la maladie de Parkinson est avant tout clinique ; il repose sur une anamnèse et un examen clinique ciblés sur les troubles moteurs que présentent ces patients. Le clinicien examine tout d'abord la présence de symptômes cardinaux de la maladie : le tremblement de repos, la rigidité, la bradykinésie, ainsi que l'instabilité posturale. Par la suite, le clinicien recherche d'autres signes, parfois absents, mais qui, s'ils sont présents, peuvent orienter ce dernier dans son diagnostic. Parmi ces signes, mentionnons la baisse des expressions faciales et du clignement des yeux, l'aspect figé du visage, la micrographie, la difficulté à articuler (dysarthrie) avec souvent une voix assourdie, des blocages interrompant la fluidité du discours, etc...

Le clinicien se doit également de penser à certains signes apparaissant très précocement dans le cours de la maladie, particulièrement la diminution de l'odorat. En effet, il est maintenant démontré statistiquement qu'une grande proportion de patients parkinsoniens présentent, dans les stades initiaux de la maladie, une légère baisse de l'olfaction. Cette découverte a fait de l'olfactométrie un test aujourd'hui couramment utilisé dans le diagnostic de la maladie de Parkinson.

À l'examen clinique, le tremblement est caractérisé par une faible amplitude, une faible fréquence, et une disparition lors de l'exécution de mouvements volontaires. Il touche le plus souvent les extrémités distales des membres supérieurs, plus rarement les pieds, mais jamais la tête, à la différence du tremblement essentiel qui fait par ailleurs souvent partie du

diagnostic différentiel. Le tremblement est dans la plupart des cas unilatéral, et débute de manière asymétrique chez près de 75% des patients⁸.



Prof. Pierre Burkhard, neurologue spécialiste de la maladie de Parkinson, HUG (Genève, Suisse)

« Je n'ai presque jamais vu de maladie de Parkinson entièrement bilatérale, une maladie de Parkinson parfaitement symétrique, ça n'existe pas ! »

L'hypertonie extrapyramidale, ou rigidité, de la maladie de Parkinson est dite « plastique » ou *en tuyau de plomb* : lors de la mobilisation passive des membres par le clinicien, le patient garde la position qui lui a été imprimée. Contrairement à l'hypertonie spastique et au fameux *signe de la lame de canif*, la résistance du membre lors de l'allongement passif est ici constante. Chez certains patients, il est également possible d'observer une résistance cédant par à coups lors de l'allongement du membre, un phénomène appelé *phénomène de la roue dentée*. Tous ces signes peuvent être accentués par la *manœuvre de Froment*, une manœuvre de facilitation consistant en l'exécution d'un mouvement volontaire par le membre controlatéral. Les réflexes monosynaptiques sont généralement normaux ou vifs, avec souvent la présence d'un *réflexe pendulaire*. Enfin, la rigidité de la maladie de Parkinson prédomine aux muscles fléchisseurs, ce qui explique l'attitude générale en flexion du patient et l'aspect « voûté » de ce dernier.

Les instabilités posturales ainsi que les déformations structurales font partie des signes cardinaux de la maladie mais ne surviennent que plus tard dans l'évolution de la maladie et restent peu spécifiques, rendant ces signes peu utiles dans le diagnostic précoce de la maladie de Parkinson⁹.

Le reste de l'examen neurologique est généralement normal, sans déficit sensitivo-moteur, sans syndrome cérébelleux, et sans troubles de la motricité oculaire.

⁸ Gelb DJ, Oliver G, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. Arch Neurol 1999;56:33-9.

⁹ Nutt JG, Wooten GF, Diagnosis and Initial Management of Parkinson's Disease, N Engl J Med 2005 ; 353 :1021-7.

Table 1. Common Presentations of Parkinson's Disease.			
Presentation	Parkinsonism	Differential Diagnosis	Distinguishing Signs
Tremor	Asymmetric rest tremor	Essential and other tremors	Symmetric postural and action tremor
Clumsy or weak limb	Bradykinesia	Carpal tunnel syndrome, radiculopathies, and stroke	Altered reflexes, sensation, and strength
Stiff or uncomfortable limb	Rigidity	Musculoskeletal syndromes	Pain and limitation of movement
Gait disorder	Asymmetric slowness, shuffling, reduced arm swing, minimal or no imbalance	Multiple ischemic lesions in the brain, hydrocephalus, and musculoskeletal disorders	Symmetric shuffling, retained arm swing, wide-based gait, prominent imbalance, limited movement at knee and hip

Présentations classiques de la maladie de Parkinson (Nutt JG, Wooten GF, Diagnosis and Initial Management of Parkinson's Disease, N Engl J Med 2005 ; 353 :1021-7.)

Une fois cette première étape franchie, le clinicien doit alors conforter son diagnostic par certains examens complémentaires, afin d'exclure d'autres causes de parkinsonisme qu'il aura, au préalable, envisagées dans son diagnostic différentiel. Il existe une longue liste de causes potentielles de parkinsonisme, incluant intoxications, troubles métaboliques, tumeurs, hydrocéphalies, infarctus lacunaires, infections, maladie de Wilson, paralysie supranucléaire progressive (maladie de Steele-Richardson-Olszewski), atrophie olivo-ponto-cérébelleuse, syndrome de Shy-Drager, ainsi que d'autres troubles neurologiques. La plupart de ces causes sont rares mais peuvent être évoquées par le clinicien lors de présence de signes atypiques chez le patient. Les examens complémentaires entrepris dans le but de conforter le diagnostic de maladie de Parkinson sont donc :

- Une olfactométrie est effectuée afin de déceler une éventuelle baisse de l'olfaction. Ce signe s'est révélé fréquent dans les stades précoces de la maladie et sa présence, associée à une présentation typique de la maladie de Parkinson, s'avère relativement indicatrice de cette dernière
- Le parkinsonisme médicamenteux doit être suggéré par le clinicien, ce dernier représentant environ 20% des cas de parkinsonisme dans une étude de population menée en 1999 au Minnesota¹⁰. De nombreux médicaments sont en cause, le plus souvent des neuroleptiques, mais également des anti-émétiques, anti-épileptiques (valproate), antagonistes de canaux calciques (flunarizine), l'amiodarone, le lithium, etc... Dans ces cas de parkinsonisme induits par des médicaments, l'arrêt de la substance en question permet le plus souvent une régression des symptômes dans un délai d'une semaine à un mois. Plus rarement, les symptômes persistent à long-terme malgré l'interruption du traitement en cause.

¹⁰ Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. Neurology 1999;52:1214-20.

En cas de présence de signes de parkinsonisme, un bilan sanguin est effectué à la recherche de :

- **Neuroleptiques**
- **Anti-émétiques**
- **Anti-vertigineux**
- **Hypnotiques et antihistaminiques H1**

Inspiré de Nicolas Danziger et Sonia Alamovitch, Neurologie 4^e ed., Med-Line Editions, 2006.

- Une imagerie par résonnance magnétique (IRM) est effectuée, afin d'exclure certaines causes de symptômes parkinsoniens telles qu'une hydrocéphalie, certaines tumeurs, un infarctus lacunaire localisé dans les noyaux gris centraux, etc...
- Un Scanner avec marquage radioactif de la dopamine (DAT-Scan) est effectué afin d'offrir un aperçu de la quantité de dopamine présente dans le locus niger et le striatum. Cet examen coûteux mais très performant permet de déceler un déficit en dopamine dans ces régions, caractéristique de la maladie de Parkinson, et ainsi d'apporter une quasi-certitude dans l'établissement du diagnostic.

La présence d'autres signes neurologiques associés aux signes classiques de la maladie de Parkinson ainsi que l'absence de réponse au traitement par la L-Dopa doivent faire évoquer d'autres causes de symptômes parkinsoniens, les principales étant la paralysie supranucléaire progressive (PSP) et l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. Dans de tels cas, les examens complémentaires spécifiques doivent alors être entrepris.

Dans de très rares cas, un syndrome parkinsonien peut être observé en cas d'intoxication (monoxyde de carbone, métaux lourds, MPTP particulièrement chez les héroïnomanes¹¹), d'encéphalite, ou de séquelles post-traumatiques chez les boxeurs (syndrome parkinsonien pugilistique).

¹¹ Mätzler W, Nägele T, Gasser T, Krüger R., Acute parkinsonism with corresponding lesions in the basal ganglia after heroin abuse Neurology. 2007 Feb 6;68(6):414.

VII. Epidémiologie

En Suisse, on pense que la maladie de Parkinson touche environ 15'000 hommes et femmes, dont 1'000 pour le canton de Genève. Il faut noter que ces chiffres restent des approximations, dans la mesure où aucune étude épidémiologique ou statistique de la maladie de Parkinson n'a jamais été effectuée en Suisse.

Dans le monde, la prévalence de cette maladie s'échelonne entre 0.1% et 0.2% environ de la population générale, avec une tendance à l'augmentation avec l'âge. À 60 ans, la prévalence est d'environ 1%, mais s'élève à plus de 4% à 80 ans. L'incidence de la maladie s'élève à un million de nouveaux cas par année dans le monde (source : OMS).

La maladie de Parkinson touche légèrement plus les hommes que les femmes, et survient le plus souvent chez le sujet âgé, avec une apparition généralement entre 50 et 70 ans. L'âge moyen d'apparition est de 55 ans. Dans de plus rares cas, la maladie peut également se déclarer chez des sujets jeunes, parfois dès 25-30 ans.

Les coûts générés par la maladie augmentent au fur et à mesure que celle-ci progresse, devenant peu à peu un réel fardeau économique tant pour le système de santé du pays que pour le patient ou pour la société. Les coûts directs totaux varient d'un pays à l'autre, mais la plus grande partie de la facture est due aux procédures de soins à domicile, les coûts des médicaments restant le plus petit contributeur. Les coûts indirects résultent de l'incapacité progressive de ces patients à travailler et de leur faible productivité.

Une étude prospective¹² a été effectuée en 1995 dans le but d'évaluer les coûts médicaux de la maladie de Parkinson chez 40 patients suivis entre juillet et septembre 1995, dont 20 patients suivis de manière ambulatoire à l'hôpital (Klinikum Grosshadern, Munich) et 20 patients suivis directement chez leurs neurologues respectifs. Le coût moyen sur 3 mois d'un patient parkinsonien était de 3390US\$, dont 920US\$ pour les soins à domicile et les frais infirmiers, 1030US\$ pour les médicaments, 860US\$ de frais hospitaliers et 576US\$ de frais divers. L'étude a également montré que les frais augmentaient de pair avec la sévérité du cas. En effet, les patients au stade 1 de la classification Hoehn&Yahr (HY1) se sont révélés moins chers à traiter (1250US\$) que les patients sévèrement handicapés (HY5) dont les frais grimpaient à plus de 6300US\$. De même, avec les traitements médicamenteux à long-terme, survenaient progressivement d'importantes fluctuations motrices chez les patients, et avec elles de fortes augmentations des coûts. Chez les patients souffrant de fluctuations motrices et de dyskinésies dues aux traitements, les coûts étaient de 4260US\$ comparé aux 1960US\$ des patients dénués de ces effets. Enfin, en se basant sur une prévalence de 183 pour 100'000 à l'époque, cette étude a évalué le coût annuel de la maladie de Parkinson à près de 2.2 milliards US\$.

¹² Dodel RC, Singer M, Köhne-Volland R, Szucs T, Rathay B, Scholz E, Oertel WH, The economic impact of Parkinson's disease. An estimation based on a 3-month prospective analysis, *Pharmacoeconomics*. 1998 Sep;14(3):299-312.

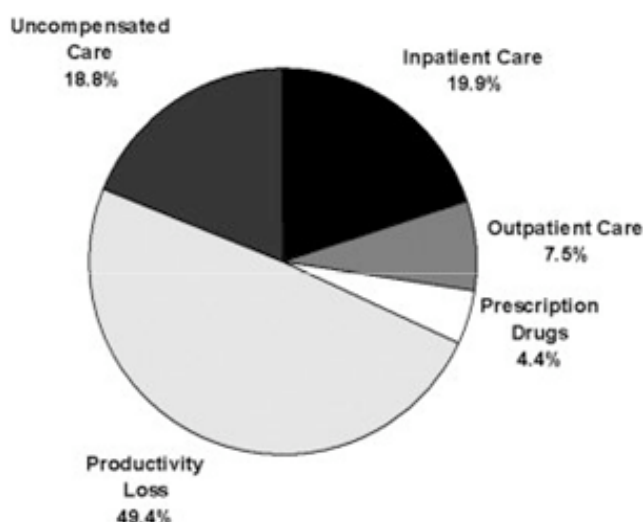
Huse et al., dans une autre étude rétrospective¹³ publiée en 2005 aux Etats-Unis, ont comparé les coûts de santé d'une cohorte de 20'016 patients parkinsoniens par rapport aux coûts générés par un groupe contrôle de 20'016 patients non-parkinsoniens. Les patients contrôle ont été sélectionnés aléatoirement mais en concordance avec les multiples variables (âge, sexe, type d'assurance, etc...) du groupe de patients atteints de la maladie de Parkinson.

Les coûts comptabilisés incluaient ceux des soins aigus du patient à l'hôpital, des soins à long-terme, des prestations d'urgence, des traitements médicaux et de l'assistance médicale une fois le patient sorti du contexte hospitalier (cf. graphique). La cohorte de patients a été suivie pendant 853 jours entre 2002 et 2004. Au terme de l'étude, le total des coûts directs annuels des patients atteints de la maladie était de plus de 12'000US\$ supérieurs à ceux des patients contrôle (23'101US\$ par patient parkinsonien, 11'247US\$ par patient contrôle).

Sur une année, les patients atteints par la maladie passaient en moyenne 2 jours de plus à l'hôpital, nécessitaient 43 jours de plus d'assistance médicale à domicile, et recevaient 20 prescriptions médicamenteuses supplémentaires par rapport aux contrôles.

Bien entendu, les coûts indirects doivent également être comptabilisés (e.g. baisse de productivité, incapacité de travail, frais médicaux non-remboursés par l'assurance et pris en charge par la famille). Ces coûts ont été estimés par Whetten-Goldstein et al. dans une étude¹⁴ menée en 1995 à environ 25'300US\$ par patient par année.

Dans leur étude de 2002, Huse et al. ont réajusté ces coûts par rapport aux niveaux de prix en 2002, et ont combiné ces résultats à la somme des coûts directs mentionnés précédemment, pour arriver enfin à un coût annuel total d'environ 35'675US\$, un chiffre encore probablement sous-estimé.



Composants de la charge économique totale de la maladie de Parkinson (Huse DM, Schulman K, Orsini L, et al. Burden of illness in Parkinson's disease. Mov Disord. 2005;20:1449-1454.)

¹³ Huse DM, Schulman K, Orsini L, et al. Burden of illness in Parkinson's disease. Mov Disord. 2005;20:1449-1454.

¹⁴ Whetten-Goldstein K, Sloan F, Kulas E, et al. The burden of Parkinson's disease on society, family, and the individual. J Am Geriatr Soc. 1997;45:844-849

Si l'on veut parler de la prise en charge d'un patient atteint de la maladie de Parkinson, il faut tout d'abord mentionner que cette dernière est à caractère majoritairement ambulatoire. En effet, le traitement d'un patient atteint de cette maladie ne nécessite pas, sauf exception, d'hospitalisation, tout comme d'autres pathologies dégénératives du système nerveux telles que la maladie d'Alzheimer ou la sclérose latérale amyotrophique.

La prise en charge d'une affection comme la maladie de Parkinson nécessite un éventail très large de compétences, qui s'étend du neurologue à l'aide à domicile, en passant par l'ergothérapeute, le physiothérapeute, le médecin de premier recours, et tant d'autres. C'est cette approche multi-disciplinaire de la maladie que nous soulignerons dans ce chapitre, en passant en revue les diverses spécialités médicales ou paramédicales qui constituent l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans ce type de prise en charge. Nous évoquerons également l'aspect institutionnel de cette maladie et le rôle de diverses institutions suisses de santé (e.g. hôpitaux, cliniques privées) dans la prise en charge de ces patients.

I. Le médecin de premier recours (MPR)

Il est souvent celui qui connaît le mieux tant le malade que son entourage, et celui qui soupçonnera en premier une maladie de Parkinson. Il s'agit donc d'un pilier important dans la plupart des cas car il est premier consulté dès l'apparition des symptômes les plus précoces. Dans les cas où les symptômes et l'histoire du patient lui apparaissent particulièrement clairs et évocateurs, le MPR peut alors poser le diagnostic lui-même, sans faire appel au neurologue. Rappelons toutefois qu'un diagnostic de maladie de Parkinson posé par un médecin généraliste est grevé d'un taux d'erreur relativement important¹⁵ (env. 20-30%) comparé au même diagnostic posé par un neurologue spécialiste (env. 5%). Il est donc généralement recommandé au médecin généraliste de travailler conjointement avec le neurologue tant dans le diagnostic que dans le traitement de cette maladie. Dans la grande majorité des cas à Genève, le médecin généraliste redirigera le patient vers un neurologue afin de confirmer le diagnostic, effectuer les éventuels examens complémentaires, et ajuster les posologies des traitements.

Chez des patients âgés montrant des signes de parkinsonisme au-delà de 80 ans et présentant de nombreuses co-morbidités, le rôle du médecin généraliste s'avère primordial, d'autant plus si le patient éprouve des difficultés à se déplacer. Même si une collaboration reste nécessaire avec le neurologue, le MPR reste meilleur connaisseur du dossier et de l'histoire personnelle du patient et le voit aussi plus régulièrement ; de plus, la possibilité de visites à domiciles chez des patients ne pouvant plus se déplacer est un réel avantage du médecin généraliste.

¹⁵ Chiffres approximatifs communiqués par le Professeur Pierre Burkhard

Mentionnons le cas du Docteur Roth comme exemple de l'impact du médecin de premier recours sur un patient atteint de la maladie de Parkinson. Ce dernier nous expliquait, lors d'un entretien qu'il nous avait accordé, à quel point la maladie pouvait devenir invalidante, d'autant plus chez des patients déjà âgés et présentant de nombreux autres problèmes de santé.

Il nous racontait également le cas de ce patient « en fin de vie » qu'il était obligé de suivre à domicile car il ne pouvait plus marcher ni presque plus bouger. On se rend compte dans des cas comme celui-ci, expliquait le Dr. Roth, à quel point le médecin généraliste peut apporter un soutien différent de celui apporté par le spécialiste, par un accompagnement régulier et au long cours de ce type de patients. Plus que médical, l'impact est également social. Dans certains cas, la visite du médecin une fois par semaine peut devenir le seul contact social que le malade peut entretenir avec le monde extérieur.

Il est donc important de souligner que la prise en charge par le généraliste d'un certain type de patients atteints de la maladie de Parkinson demeure indispensable et représente souvent pour le patient plus qu'un simple suivi médical : un contact humain, une relation sociale primordiale chez des patients souvent esseulés par la maladie.

II. Le neurologue de ville

Lorsqu'un médecin généraliste diagnostique ou soupçonne un parkinsonisme chez un patient, il décide la plupart du temps de le faire examiner par un confrère neurologue. Dans cette situation, deux choix s'offrent à lui : rediriger le patient vers l'hôpital cantonal (HUG) dans le cas d'un diagnostic difficile, ou adresser le patient à un neurologue installé en cabinet. La principale tâche du neurologue est donc de confirmer le diagnostic et d'expliquer au patient, avec plus de détails que ne pourrait lui fournir le MPR, les différentes facettes de la maladie.

Le neurologue installé peut prendre entièrement en charge un patient parkinsonien ; néanmoins, plus le patient est âgé et présente des co-morbidités, plus la collaboration avec le généraliste doit être grande. Le type de patient suivi uniquement par le neurologue pour une maladie de Parkinson est donc, le plus souvent, un patient jeune ou dont la maladie s'est déclarée de manière précoce. Ces patients présentent souvent une forme d'évolution plus lente de la maladie et, au début, ne rendent visite à leur neurologue que rarement (env. une fois tous les trois mois, voire moins). Il existe en effet une relation inverse entre l'âge d'apparition de la maladie et la vitesse d'évolution de cette dernière : les patients atteints à un jeune âge ne subiront qu'une évolution relativement lente de la maladie, alors que les patients atteints tardivement souffriront d'une évolution bien plus rapide de la maladie.

Avec l'évolution de la maladie, surviennent toutefois divers problèmes, dont celui de l'efficacité des traitements pharmacologiques. Lors de traitements à long-terme, l'efficacité des médicaments chute progressivement, tandis qu'apparaissent de plus en plus de fluctuations motrices, de *phénomènes on/off*, ainsi que d'autres effets indésirables. Il devient donc nécessaire de confier ce type de patient à un spécialiste, qui lui seul peut adapter « sur mesure » les traitements et leurs posologies, et ainsi atténuer au maximum ce type de

désagréments. Le neurologue installé peut donc suivre un patient de manière ambulatoire sur de longues durées de temps, car il connaît mieux les subtilités liées au traitement de la maladie de Parkinson que le généraliste.

Lorsque le cas devient trop compliqué, le neurologue peut également faire appel à d'autres confrères neurologues, au généraliste, ou même à l'hôpital, et décider d'hospitaliser le patient, par exemple si l'état de ce dernier empire brusquement ou qu'une démence se déclare.

Le rôle du neurologue dans la prise en charge de la maladie de Parkinson est donc central, mais malheureusement pas toujours celui qui favorise le plus la relation avec le patient. Tout d'abord, le neurologue ne s'occupe spécifiquement que d'un seul problème du patient et ne peut donc pas établir une relation de même type que celle établie par le médecin de premier recours. De plus, il est souvent l'annonceur du diagnostic, mettant ainsi à rude épreuve la relation médecin-malade. Le neurologue, personnage nouveau pour le patient, est d'abord consulté, puis pratique divers examens parfois angoissants, puis enfin délivre, tel un juge, sa sentence, son réquisitoire, son jugement dernier. Nul doute que, dans un tel rapport, la relation entre les deux protagonistes devient compliquée.

Mme. Jeanine S., une patiente que nous avons rencontrée et qui nous a longuement décrit son parcours, nous expliquait qu'elle avait changé à plusieurs reprises de neurologue, et surtout que les choses s'étaient mal passées avec le premier.



Mme. Jeanine S. :

« Il avait la malchance d'être celui qui m'avait annoncé le diagnostic. »

Le patient peut se sentir soulagé d'être enfin fixé sur le mal qui le tarraude, ce qui arrive souvent, mentionnait le Dr. Roth. Mais il peut aussi en vouloir au médecin de prononcer une telle sentence ; dans ce cas, la plupart du temps, le patient changera de neurologue et sa relation avec le nouvel élu pourra alors s'améliorer notablement, le nouveau neurologue se présentant alors comme celui qui propose des solutions, et non celui qui annonce des mauvaises nouvelles.

Le neurologue est donc celui qui connaît le mieux la maladie de Parkinson, celui qui reste le plus apte à diagnostiquer cette maladie, le plus compétent dans la gestion des divers traitements prescrits, et donc le consultant principal pour les divers intervenants intégrés dans la prise en charge des patients. Toutefois, le neurologue ne peut pas apporter aux patients le

même soutien et les mêmes aides que le MPR. Les contributions de chacun de ces deux intervenants sont donc complémentaires et toutes aussi importantes l'une que l'autre.

La prise en charge des patients parkinsoniens doit donc se faire de manière conjointe, dans un esprit de collaboration entre le MPR et le spécialiste, afin de se conformer au mieux aux principes édictés par Hippocrate : ne pas nuire au patient, faire du bien au patient.

III. Institutions et cliniques privées

En Suisse, de nombreuses cliniques privées proposent des programmes de réadaptations neuro-orthopédiques destinés à des patients atteints de diverses pathologies, dont la maladie de Parkinson.

Nous avons eu l'opportunité de visiter l'une de ces cliniques à Gland (VD), la clinique *La Lignière*. Nous avons pu visiter les lieux et même participer à une séance de physiothérapie en compagnie de patients parkinsoniens.

Ces cliniques ont l'avantage de disposer d'équipements importants directement sur place, et de permettre aux patients de rencontrer les différents intervenants impliqués dans leur prise en charge au sein d'un même endroit, facilitant ainsi une prise en charge en réseau. Le patient peut bénéficier de séances de physiothérapie à sec ou en piscine, de séances d'ergothérapie, voir son neurologue, et rencontrer d'autres professionnels de santé tels que le logopédiste, le nutritionniste ou encore l'assistante sociale.

Il est important, pour un patient atteint dans sa mobilité, de pouvoir rencontrer ces personnes facilement en évitant de trop nombreux déplacements, souvent compliqués et éprouvants. Ce type d'établissement est un réel avantage sur ce point.

L'impact sur le patient est très positif, ce dernier se sentant ainsi pris en charge complètement et sur tous les aspects.



Dr. Jean-Paul Robert, neurologue à La Lignière et responsable de l'unité de rééducation neuro-orthopédique :

« La physiothérapeute, l'ergothérapeute, et même le nutritionniste sont très importants dans la prise en charge de patients parkinsoniens car ils améliorent vraiment leur qualité de vie. C'est donc une chance pour un patient d'avoir un établissement de ce genre près de chez lui, car sa prise en charge en sera grandement facilitée. »

Poursuivis dans le cadre d'une équipe pluridisciplinaire, les objectifs en réadaptation visent à rendre au patient son autonomie dans les activités de la vie quotidienne, mais aussi dans sa sphère intellectuelle, émotionnelle et sociale. Que ce soit sur le plan neurologique ou de l'appareil locomoteur, le séjour en réadaptation vise à maintenir ou améliorer les fonctions nécessaires pour l'indépendance du patient dans l'accomplissement de ses activités, qu'elles soient physiques (déplacements, toilette, habillage, alimentation) comme intellectuelles (communication, mémoire, résolution des problèmes), sociales ou professionnelles. L'objectif du traitement est de rendre le patient le plus fonctionnel possible vis-à-vis de son entourage et d'améliorer sa position dans la société.

Les techniques et les équipements offerts par la clinique permettent une adaptation précise du traitement et la mise en place d'un programme de réadaptation modulable selon les besoins individuels du patient.

Le service de réadaptation neurologique, orthopédique et rhumatologique est dirigé par le Dr. Jean-Paul Robert, médecin-chef spécialiste en neuro-rééducation, que nous avons rencontré dans le but de découvrir de manière plus approfondie cette institution. Il est entouré d'une équipe pluridisciplinaire constituée du Dr. Pascal Daniel Zufferey, médecin-adjoint, prochainement du Dr. Bruno Trosselo, ainsi que d'une équipe de thérapeutes qualifiés : infirmières et infirmiers en soins généraux et réadaptation, physiothérapeutes, ergothérapeutes, psychologue, neuropsychologues, logopédistes, diététiciennes, techniciens orthopédistes. Nous avons participé à une séance de physiothérapie avec des patients parkinsoniens. Cette séance nous a permis d'être confrontés de manière directe aux difficultés rencontrées par les patients parkinsoniens dans l'exécution de gestes en apparence simples pour les bien-portants, mais qui deviennent fort ardues pour des patients atteints de cette maladie (e.g. marcher en cadence, balancer les bras en marchant, se lever de son lit).

Cette clinique propose également des séjours de quelques semaines, particulièrement bénéfiques pour les patients ainsi que pour leur entourage qui est alors temporairement soulagé, en vacances.

Les prestations ambulatoires proposées par la clinique *La Lignière* qui ont été prescrites par un médecin (séances de physiothérapie, logopédie, etc...) sont entièrement remboursées par l'assurance maladie de base. Cependant, les séjours de longue durée dans cette institution sont à la charge du patient et ne sont pas remboursés par les assurances maladies. Les prix de ces séjours sont relativement élevés et, malheureusement, seule une faible proportion de patients atteints peuvent se permettre de telles dépenses.

IV. L'hôpital (HUG)

Le HUG remplit plusieurs rôles dans la prise en charge d'un patient atteint de la maladie de Parkinson. Tout d'abord, l'hôpital revêt une importante fonction dans le diagnostic de la maladie chez des patients se présentant de manière ambulatoire.

En effet, de nombreux neurologues au HUG suivent au long cours des patients parkinsoniens ; cette prise en charge hospitalière ne diffère que fort peu de la prise en charge chez un neurologue installé. L'un des avantages de l'hôpital réside dans la diversité des outils diagnostiques à disposition ; en effet, de nombreuses installations présentes à l'hôpital (e.g. scanner, IRM) ne sont pas envisageables dans un cabinet privé. La présence de tels équipements permet une meilleure fiabilité dans l'identification de la maladie et une forte diminution du taux d'erreur de diagnostics jusqu'à moins de 5%.

La proximité de plusieurs neurologues au sein du même hôpital facilite également les discussions entre ces derniers, la confrontation des opinions, et la consultation de meilleurs spécialistes de la maladie en cas de doute ou de problème.

Plusieurs examens complémentaires peuvent être effectués à l'hôpital : l'olfactométrie – indispensable puisque plus de 97% des patients atteints de la maladie de Parkinson présentent une diminution de l'odorat avant même l'apparition d'autres symptômes –, l'IRM cérébrale, qui permet d'exclure toute autre cause de parkinsonisme (e.g. tumeurs, AVC, hydrocéphalie), et le DATscan qui permet, grâce à un marquage radioactif de la dopamine, de détecter un éventuel déficit en dopamine dans le striatum et la substance noire. Tous ces examens, bien que coûteux, peuvent amener le neurologue à poser un diagnostic fiable à plus de 95%.

L'impact sur le patient est très positif, l'hôpital permettant à celui-ci de savoir son diagnostic fiable. Comme nous l'expliquait le Prof. Pierre Burkhard, neurologue spécialiste de la maladie de Parkinson au HUG, il est préférable pour le patient comme pour son portefeuille que le diagnostic soit fiable car les traitements sont très lourds et coûteux, et s'ils sont prescrits pour une affection qu'ils ne peuvent soigner, l'impact physique et mental sur le patient est ravageur.



Prof. Pierre Burkhard :

« Si l'on calcule les coûts engendrés par une maladie de Parkinson faussement diagnostiquée (coûts des traitements jusqu'à ce qu'on se rende compte qu'ils n'ont aucun effet, coûts des nouvelles consultations pour le problème persistant, coûts des nouveaux examens effectués, etc...), on se rend compte que cela revient à beaucoup plus cher que de payer les quelques 3'000CHF nécessaires pour effectuer toute la batterie d'examens afin de confirmer le diagnostic de maladie de Parkinson de manière sûre. »

V. Association Parkinson Suisse

Parkinson Suisse est une association indépendante et neutre reconnue d'utilité publique au service des personnes touchées par la maladie de Parkinson (malades, partenaires et famille). Elle est financée par les cotisations des membres, les subventions publiques, les dons, les legs et les sponsors. Les prestations offertes par cette association le sont dans les trois langues officielles suisses (allemand, français, italien). Parkinson Suisse a son siège à Egg dans le canton de Zürich et possède des bureaux régionaux.

La mission que s'est donnée Parkinson Suisse est d'améliorer la qualité de vie des personnes concernées (malades, partenaires, famille) ; pour cela elle les soutient, les accompagne et les aide à organiser au mieux leur vie avec la maladie.

Aperçu des prestations offertes par l'Association Parkinson Suisse :

- Informations à l'usage des personnes concernées, de la collectivité et des médias.
- Conseils aux patients, à leurs familles, aux spécialistes de la médecine et des soins, ainsi qu'à toutes les personnes intéressées.
- La hotline gratuite « Parkinfon ».
- La création, le soutien et l'encadrement de groupes d'entraide pour les patients, leurs proches ainsi que pour les jeunes touchés par la maladie.
- L'organisation de séminaires, de cours et de vacances pour les personnes touchées et leurs proches.
- Un soutien à la formation continue du personnel spécialisé en médecine, soins et traitements.
- L'édition de brochures, de feuilles d'information, du journal Parkinson (avec quatre parutions par an) et du site internet www.parkinson.ch
- Une collaboration professionnelle avec les médias.
- L'encouragement de projets de recherche.
- La représentation des intérêts des personnes concernées devant les autorités, les fournisseurs de prestations et la collectivité.

Parkinson Suisse apporte son soutien aux patients ainsi qu'à leurs proches. L'association indique aux proches quel sera leur rôle dans les années à venir, où ils peuvent trouver soutien et réconfort ; elle leur explique en outre quelles formes d'aide ils doivent et peuvent apporter aux patients, mais aussi quelles en sont les limites.

Dans le cadre des séminaires organisés à l'intention des proches et des couples, Parkinson Suisse fournit les bases d'une bonne communication et indique les voies possibles vers une vie commune dans le respect mutuel et vers un équilibre entre prendre et donner au sein de la famille.

Parkinson Suisse vient en aide aux proches en organisant des manifestations au cours desquelles ces derniers peuvent « lâcher prise », décompresser et se ressourcer (ex : vacances encadrées pour les patients et leurs familles).

Parkinson Suisse n'offre pas son aide uniquement lorsqu'il est presque trop tard. Au contraire, la prévention est sa règle de base. En effet, l'association informe et conseille les proches par ses brochures et notices, ainsi que par ses conseils personnalisés ; elle finance également des études sur le rôle que doivent tenir les proches de patients et sur les défis qu'ils doivent relever quotidiennement.

Grâce à son fonds de solidarité, créé en 2008, l'association peut offrir une aide aux familles qui connaissent des difficultés financières consécutives à la maladie, donc sans en être responsables. Le but de ce fonds est surtout d'aider les personnes souffrant de la maladie de Parkinson et leurs familles à surmonter une situation de précarité récente et passagère et de financer des dépenses exceptionnelles.

Parkinson Suisse propose gratuitement aux intéressés des conseils personnalisés, confidentiels, approfondis et gratuits sur toutes les questions relatives à la maladie, au traitement et aux soins ainsi qu'aux assurances sociales et à la planification de vie. Ces conseils peuvent se faire par téléphone, par courrier, par e-mail ou en entretien individuel. Des consultations sur les questions médicales et les traitements médicamenteux sont assurées par des neurologues qualifiés, par voie postale ou électronique, ou via Parkinfon, la hotline de consultation gratuite.

Parkinfon (0800 80 30 20) est une ligne directe vers des neurologues expérimentés bénévoles lancée en 1995. La ligne est ouverte tous les mercredis de 17h à 19h en allemand, un mercredi sur trois en français et une fois tous les trois mois en italien. En 2008, la ligne Parkinfon a enregistré plus de 132 heures de fonctionnement avec plus de 650 appels. Plus de deux tiers des appelants étaient des patients, tandis qu'un peu plus de 30 % étaient des proches. Les principaux thèmes de consultation en 2008 étaient les causes, les symptômes, le traitement, l'évolution de la maladie, l'épidémiologie, les opérations de neurochirurgie, l'hérédité, les séjours de réhabilitation et le mécontentement envers le neurologue traitant. La plupart des questions relatives à la médication concernaient le début du traitement, la tolérance, le dosage, la diminution des effets, les variations, l'adaptation ou les effets secondaires.



Logo de l'Association Parkinson Suisse (source : <http://www.parkinson.ch>).

Parkinson Suisse organise des actions de sensibilisation des personnes concernées, de leur entourage, des spécialistes et de la population. L'entrée est gratuite. En 2008 on compte dix séances d'information avec plus de 1000 visiteurs au cours desquelles tous types de sujets sont abordés par des spécialistes reconnus de la médecine, des soins, des traitements, de la recherche, des assurances sociales, de l'urbanisme ainsi que par des proches et des patients parkinsoniens dans le cadre de 27 présentations et conférences. Nous avons par ailleurs participé à l'une de ces séances d'informations à Nyon, le 27 mai 2009, au cours de laquelle il nous a été possible de récolter plusieurs témoignages :

Une patiente de 58 ans:

« Je viens pour m'informer sur la maladie, mais aussi sur les traitements et les différentes choses que je peux faire pour me sentir mieux. Je viens aussi pour voir mes amis, les gens de l'association que je connais. Cela m'apporte beaucoup. »



Séance d'informations de l'Association Parkinson Suisse (Nyon, 27 mai 2009)



Séance d'informations de l'Association Parkinson Suisse (Nyon, 27 mai 2009). Une représentante de la municipalité de Nyon explique les divers aménagements urbains prévus dans sa ville afin de faciliter la mobilité des personnes à mobilité réduite.

Parkinson Suisse propose également aux personnes touchées et au public un vaste éventail d'ouvrages, de brochures et de feuilles d'information sur de nombreux thèmes liés à la maladie de Parkinson. Certains de ces documents sont gratuits, d'autres restent payants ; ils sont généralement édités en allemand et en français, et souvent également en italien. L'offre de produits imprimés et de supports numériques audio et vidéo est complétée et mise à jour en continu. Le journal Parkinson paraît quatre fois par an en trois langues (allemand, français, italien). Il fournit des informations sur l'engagement de Parkinson Suisse, la recherche, les traitements et les soins. Il existe aussi un site internet (www.parkinson.ch).



Les groupes Parkinson constituent pour Parkinson Suisse un élément important du travail en faveur des personnes touchées par la maladie. Les groupes sont d'importants lieux de rencontre, où s'échangent des expériences de vie, des angoisses mais aussi des espoirs, ou encore des conseils pour mieux vivre avec la maladie de Parkinson. Les patients ainsi que leurs familles et partenaires y trouvent des informations et des astuces, mais aussi du

réconfort dans les périodes difficiles. Les membres de ces groupes, pareillement touchés par la maladie, développent une écoute et une compréhension mutuelles ; par conséquent, les personnes concernées y trouvent un grand soutien émotionnel et social. Les groupes Parkinson sont aussi des « bourses du savoir » sur la maladie de Parkinson qui s'avèrent d'une valeur inestimable pour les patients et leurs familles lorsque ceux-ci ne savent plus comment affronter la maladie au quotidien. Il existe par ailleurs des échanges intergroupes au cours desquels les groupes se rencontrent entre eux. Ces groupes recherchent par eux-mêmes le contact avec les professionnels, organisent des événements, entrent de plus en plus souvent en contact avec le grand public, à qui ils fournissent des informations et dont ils sollicitent davantage de compréhension envers les personnes touchées par la maladie. Certains groupes Parkinson affrontent directement les problèmes rencontrés par leurs membres, proposent leur aide solidaire et apportent un soutien, notamment dans le domaine psychosocial, là où les services médicaux ne peuvent pourvoir aux besoins de malades et de leurs proches. Ces groupes offrent aux personnes concernées un répit, une sécurité et une stabilité ; ce faisant, ils soulagent aussi notre système de santé.

Il existe 70 groupes à travers la Suisse composés de 1474 membres, soient 28,8 % des membres de Parkinson Suisse. Il existe trois types de groupes :

- Les groupes composés de patients et de proches d'âges divers, à différents stades de la maladie.
- Les groupes composés uniquement de proches.
- Les groupes composés de jeunes patients, qui sont encore dans la vie active, et de proches.

Nous avons rencontré Evelyne Erb, responsable du bureau suisse-romand de l'association Parkinson Suisse, qui nous a expliqué le fonctionnement de l'association de manière générale, et plus particulièrement des groupe d'entraides. Voici son témoignage :



*Evelyn Erb, responsable du bureau suisse-romand Parkinson Suisse :
« Souvent les malades ayant récemment appris le diagnostic refusent de participer aux groupes, de peur de voir dans les autres malades plus gravement atteints les stades qu'ils traverseront plus tard. Mais avec le temps, quand les problèmes arrivent et qu'ils sont confrontés aux difficultés qu'engendre la maladie, ils expriment peu à peu le souhait de rencontrer d'autres malades. Comme s'ils devaient faire leurs expériences seuls avant d'avoir envie de rencontrer d'autres gens qui passent par là, eux aussi. »*

Enfin, Parkinson Suisse soutient la recherche sur la maladie de Parkinson grâce à un fond constitué uniquement à cet effet. Ce fonds de recherche permet de promouvoir aussi bien des projets en Suisse que des travaux de chercheurs suisses à l'étranger. Chaque année, des aides financières d'un montant maximal de CHF 400 000 peuvent être accordées par la commission de recherche. Il doit s'agir de recherche scientifique cliniquement pertinente, contribuant à

une meilleure compréhension de la maladie de Parkinson, qui demeure, sur beaucoup d'aspects encore, très mystérieuse.

Parkinson Suisse attache une grande importance à la formation initiale et continue des spécialistes de la médecine, des traitements et des soins. Une bonne formation, des informations et des conseils fondés ainsi qu'une bonne sensibilisation du personnel spécialisé augmentent la qualité des prestations aux personnes concernées. Les parkinsoniens constituent souvent des « éléments perturbateurs » dans le quotidien minutieusement planifié des établissements de soins, avec pour conséquence affligeante que beaucoup de patients ne sont pas pris en charge de manière adéquate. Pour que cette situation change, une bonne information du personnel soignant est indispensable. L'association propose des cours de formation sur mesure pour le personnel des maisons de retraite, des services de soins à domicile et des hôpitaux, ainsi que pour les employés et les bénévoles des associations d'entraide de voisinage ou des paroisses.

VI. Physiothérapie

Les patients atteints de la maladie de Parkinson ont la fâcheuse tendance à s'isoler de plus en plus et à éviter les activités physiques. La physiothérapie est l'un des outils qui permettent de combattre cette tendance. Cette dernière revêt de surcroît une grande importance sur le plan psychologique. Elle permet également au patient d'agir, de lutter par lui-même contre la maladie, ce qui lui donne l'impression de réellement « se battre » contre celle-ci, ce que n'offrent pas les traitements conventionnels qui laissent le patient physiquement passif dans la lutte contre la maladie.



**Equipe de physiothérapeutes en compagnie d'un patient parkinsonien, clinique la Lignière (Gland, VD),
28 mai 2009**

Elle peut être pratiquée en groupe, ce qui peut aider à lutter contre l'isolement, ainsi qu'individuellement, ce qui permet au patient de recevoir plus d'attention de la part du thérapeute.

Gymnastique à la maison

Elle doit être effectuée tous les jours. Lors des séances, il est essentiel de bouger l'ensemble du corps. À cette occasion, attention doit être portée aux éventuels handicaps ou limitations du patient, ceux-ci étant le plus souvent âgés. En général, une initiation faite par un personnel qualifié suffit : le patient apprend à exécuter lui-même les exercices lors d'une séance chez un thérapeute, puis essaie ensuite de continuer à les refaire régulièrement chez lui, seul ou avec l'aide d'un proche.

Gymnastique en groupe

Dans le cas d'un tableau clinique plus léger, les exercices peuvent être effectués en groupe. Un fond musical rythmique peut s'avérer extrêmement utile. Les sports de compétition sont toutefois à déconseiller ; le ski, le tennis, le jogging et autres sports de loisir restent toutefois envisageable, lorsque l'état du patient le permet. Malgré la nécessité d'un effort physique soutenu, les patients se sentent plus frais et plus détendus après une telle gymnastique.

Les exercices en rythme, la gymnastique rythmique ou même la danse ont également fait leurs preuves, dans la mesure où ils permettent d'accroître la motricité individuelle. Il existe des exercices pour l'amélioration posturale. Ils peuvent être exécutés debout contre un mur, mais aussi en position allongée ou assise.

Les exercices de marche peuvent aider à rallonger le pas qui, en général, est raccourci chez ces patients. Dans ce but, on utilise des planches de bois posées sur le sol ou d'autres objets par-dessus lesquels le patient marque ses pas ; le patient est ainsi contraint de maintenir une certaine longueur de pas. Un marquage au sol peut aussi aider à initier et maintenir le rythme de marche. Un parcours d'obstacles avec des objets posés au sol et légèrement surélevés aide à bien lever les jambes lors de la marche. Les patients parkinsoniens doivent aussi s'exercer à balancer les bras au cours de la marche. Les exercices de balancement peuvent être effectués en position assise ou debout.

Il est également possible d'influer sur les éventuelles difficultés à initier un mouvement grâce à certaines astuces, telles que soulever consciemment le pied, se donner une petite tape sur la cuisse, se donner des ordres ou compter à voix haute, suivre un métronome ou une musique rythmique en cadence, etc...

Enfin, les exercices de coordination visent à améliorer la synchronisation des membres entre eux. Ces exercices portent sur chaque membre individuellement, avant d'arriver à des exercices de coordination des quatre membres.

Gymnastique individuelle

Plus tard dans l'évolution de la maladie, lorsque des fluctuations motrices font leur apparition ou que des symptômes particuliers (e.g. troubles de l'équilibre, démences) viennent se surajouter, il peut devenir plus intéressant pour le patient de bénéficier de traitements individuels. Chez les patients souffrant de fluctuations motrices, les exercices doivent être exécutés pendant les phases où la motricité reste correcte.

Pour tous les exercices, les règles de base suivantes doivent être appliquées : tout d'abord, le patient ne doit pas faire plus d'efforts que ce qui est nécessaire pour se sentir mieux à la fin de la séance, et enfin les excès doivent être évités.

Natation thérapeutique

La température idéale de l'eau doit se situer entre 28 et 30 °C. Le travail effectué porte sur la coordination et l'équilibre. L'effet bénéfique qui en est retiré persiste plusieurs heures. Chez les patients présentant d'importantes fluctuations motrices, un surveillant doit être présent constamment dans le bassin à leurs côtés, ces patients

risquant à tout moment de se retrouver en situation de danger.

VI. Logopédie

Les muscles responsables de la parole, c'est-à-dire les muscles de la langue et du larynx, mais aussi ceux du visage, sont très fréquemment atteints dans la maladie de Parkinson. La voix change alors progressivement, son volume devient plus faible et les mots deviennent de plus en plus indistincts.

La logopédie, thérapie de la voix et de la parole, devrait être commencée très tôt. Au cours de cette thérapie, l'orthophoniste fait travailler non seulement la voix et la prononciation ainsi que la vitesse d'élocution, mais aussi la mobilité de la bouche.

Les mimiques faciales sont également enseignées, ainsi que la coordination de la respiration avec la parole ; d'éventuels troubles de mastication ou de déglutition peuvent ainsi être notablement améliorés.

Pour que les exercices d'élocution effectués à la maison soient efficaces, il faut les effectuer tous les jours sur une longue période de temps. Dans la mesure où le programme doit être suivi tous les jours, une aide – de préférence un proche – est recommandée afin d'exercer une fonction de surveillance. En effet, la plupart du temps, le patient ne remarque qu'à peine s'il perd le rythme ou si son élocution devient incompréhensible. Dans de telles situations, une oreille extérieure est ainsi d'un grand secours.

Des exercices d'écriture et de dessin peuvent aussi être effectués sur du papier préliné. Ces derniers entraînent le patient à maintenir une écriture large et homogène et à éviter une écriture finissant par devenir de plus en plus petite en bout de ligne, voire parfois illisible. La micrographie est en effet un trait typique de la maladie de Parkinson. Un tel travail a un impact réellement positif sur le patient, lui permettant notamment d'acquérir une meilleure estime de soi. Chez des patients déjà souvent isolés, la perte de deux moyens de communications que sont la parole et l'écriture est un coup si funeste que les thérapies qui permettent de les maintenir sont extrêmement bénéfiques pour le patient, tant physiquement que mentalement.

Exercices de mimique et thérapie respiratoire

La mimique se dégrade de plus en plus au cours de la maladie de Parkinson. Il est par conséquent très important que les patients effectuent tous les jours des exercices visant à entretenir l'expressivité de leur visage et leur capacité à effectuer ces mimiques. Le patient peut, avec l'appui d'un orthophoniste ou d'un kinésithérapeute, mettre en place un programme sollicitant autant que possible les muscles du visage ; par exemple :

- plisser le front et froncer les sourcils
- gonfler les joues
- mettre la bouche en cul-de-poule et l'étirer ensuite en largeur
- tirer la langue et faire le tour des lèvres

Du fait de la diminution générale de la motricité du patient, la respiration peut également s'affaiblir au cours de l'évolution de la maladie. De ce fait, l'oxygénation du sang et des tissus devient insuffisante et des signes d'hypoxie peuvent apparaître (e.g. vertiges, fatigue). Grâce à une thérapie respiratoire ciblée, il est possible d'améliorer la respiration elle-même mais également la faculté de parler.

VII. Ergothérapie

Le terme ergothérapie désigne l'exercice des différents aspects des activités pratiques quotidiennes et l'élaboration de stratégies d'amélioration des fonctions altérées. Les exercices et accessoires offerts par l'ergothérapie doivent permettre aux patients de conserver une autonomie aussi grande que possible dans leur vie quotidienne. Il est alors important que les mesures ergothérapiques prises soient totalement adaptées aux troubles de la personne à qui elles s'appliquent. Il convient en outre qu'elles lui procurent du plaisir et ne représentent pas une exigence trop importante pour elle. Tout l'entourage du patient doit être impliqué dans les séances d'ergothérapie, dans l'étude de l'environnement du patient et dans la décisions des mesures à prendre.

Les exercices portent avant tout sur :

- Les activités de la vie de tous les jours telles que le soin du corps et l'habillement, les activités domestiques, y compris une alimentation autonome.
- Le maintien de l'agilité des mains (mouvements de rotation des mains par exemple).
- Pour les autres exercices des doigts, qui servent en partie à maintenir l'agilité mais aussi la force musculaire, on peut faire de nombreux exercices avec de la pâte à modeler thérapeutique.

Les exercices pour l'agilité des doigts :

- Plier les bras vers l'avant jusqu'à l'horizontale : les avant-bras pointés verticalement vers le haut.
- Tourner d'abord les deux mains en même temps, puis chaque main tour à tour vers l'avant et l'arrière de façon à ce que la paume et le dos de la main soient parallèles au corps.
- Fermer les poings de façon à ce que les pouces soient enfermés par les autres doigts. Écarter ensuite les doigts le plus possible.

Ces prestations sont remboursées par l'assurance maladie de base lorsqu'elles ont été prescrites par un médecin. Certaines institutions telles que la clinique *La Lignière* proposent des séjours intensifs au cours desquels les patients parkinsoniens peuvent bénéficier de toutes ces prestations.

VIII. La famille, les proches

La maladie de Parkinson implique une modification évolutive du mode de vie. Par conséquent, elle affecte non seulement les patients, mais a également des répercussions sur leur entourage. Vivre avec une maladie chronique dégénérative telle que la maladie de Parkinson est extrêmement difficile, aussi bien pour les malades que pour les proches. En effet, la maladie de Parkinson déclenche des réactions parfois violentes dans l'entourage des patients, depuis le partenaire jusqu'aux amis et collègues de travail, en passant par les enfants et les parents. Comme les patients eux-mêmes, l'entourage est aussi contraint de gérer la maladie ainsi que ses répercussions sur la vie quotidienne et professionnelle. Il s'agit de comprendre ce qu'est la maladie de Parkinson et comment celle-ci va influencer sur la vie commune et la modifier. Il faut notamment accepter l'idée que la maladie de Parkinson est une maladie évolutive, qui entraîne des modifications permanentes aux niveaux physique, psychologique et social, et exige donc des patients et de leur entourage une grande capacité d'adaptation.

L'annonce du diagnostic de maladie de Parkinson produit un choc pour les patient ainsi que pour leurs proches. L'association Parkinson Suisse apporte alors son soutien aux patients et à leur famille et amis. Il est important d'informer consciencieusement et de conseiller professionnellement les personnes concernées. Mieux connaître la maladie aide en effet à atténuer le sentiment d'impuissance qui saisit ces personnes et à aplanir le chemin vers l'acceptation de la maladie. Pour la famille et les amis, l'information donnée sur les difficultés inhérentes à la maladie est très importante. Expliquer les symptômes tels que le tremblement, la lenteur, les blocages, la fatigue, les problèmes d'élocution, les mouvements involontaires ainsi que le fait que le malade garde ses facultés intellectuelles. Ce dernier point est d'une importance capitale, car de nombreuses personnes ont dans l'idée que le patient parkinsonien « perd la tête ». Nous avons effectué un « micro-trottoir » dans les rues de Genève, et avons remarqué que dans la pensée commune, le patient atteint de la maladie de Parkinson est un patient dément, qui « n'a plus toute sa tête », parfois même vu comme « fou » par certains. Une bonne information du patient et de son entourage permet donc d'éclaircir ce qui pourrait paraître inquiétant et ainsi de maintenir une vie sociale normale pour le patient.

Une patiente, parlant de ses traitements :

« Depuis que je prends mon traitement, les symptômes extérieurs ne sont plus visibles. Les gens pensent alors que je suis guérie alors que ce n'est pas le cas, ce qui crée des malentendus. »

Le dialogue et la confiance entre le patient et sa famille sont très importants. Le dialogue est la base de la compréhension mutuelle et de l'harmonie dans le cadre de la vie commune. Les proches doivent savoir ce qui est important pour le patient afin de pouvoir l'assister utilement et efficacement dans les phases difficiles qu'il traverse. Ce sont bien souvent de simples erreurs d'interprétation ou des malentendus qui génèrent tensions et frustrations.

Les proches ne doivent pas non-plus accabler les patients de leur sollicitude, ce qui peut rappeler trop souvent au patient le mal dont il souffre et être ressenti par ce dernier comme stigmatisant.

Une autre patiente :

« Vous savez, à cause de cette maladie je suis beaucoup plus maladroite, par conséquent je casse plus d'objet à la maison, et ça agace mon mari. Mais je préfère qu'il me fasse la remarque comme si j'étais une « personne normale » plutôt qu'il fasse comme si de rien n'était, qu'il me dise que ce n'est pas grave et qu'il va s'occuper de tout. »

Il est important que le patient puisse, aussi longtemps que possible, gérer lui-même sa vie et assumer ses responsabilités. Les proches doivent alors être capables de déceler les besoins du patient afin de l'aider à atteindre ses objectifs. Il est nécessaire de faire preuve de tact, de compréhension et de patience lorsque le malade ne peut plus effectuer les tâches avec la même rapidité qu'auparavant.

Naturellement, les proches ont eux aussi le droit de gérer librement leur vie. Ils ne doivent pas renoncer à leur vie et trouver les moyens de satisfaire leurs propres besoins. Car c'est seulement en se ménageant des espaces de liberté où se ressourcer qu'ils pourront accomplir leur « tâche » d'accompagnement sur une longue durée, sans finir par tomber eux-mêmes malades.

La pression permanente qui pèse sur les proches du patient parkinsonien n'est pas sans laisser de traces. Beaucoup d'entre eux souffrent de troubles du sommeil et d'une perte de confiance en soi qui les démoralise.

À la longue, le surmenage physique peut même engendrer des troubles chroniques et le fardeau permanent des responsabilités aboutit, chez certains proches de patients, à un profond épuisement psychique, voire à la dépression. Les groupes d'entraides peuvent être, dans de tels cas, d'un grand secours. On y rencontre des personnes qui font face aux mêmes situations. Pouvoir parler de ses réactions et préoccupations soulage et on apprend alors à accepter ses faiblesses, à ne pas culpabiliser parce que l'on a le sentiment de « ne pas être à la hauteur ».

Les proches de patients parkinsoniens sont un rouage essentiel du système de santé. Sans les milliers d'heures que les proches consacrent à l'accompagnement et aux soins de leur parent malade, le système de santé suisse s'effondrerait. Leur travail est pourtant insuffisamment reconnu.

La vie sexuelle du couple, elle aussi, subit inévitablement des changements, mais des gestes affectueux et le sentiment de se sentir aimé malgré tout contribuent à maintenir une bonne qualité de vie.

Souvent, une aide extérieure s'avère bénéfique, que cela soit celle d'une psychothérapeute ou d'une aide à domicile (e.g. FSASD). En effet, lorsque le proche est à bout de souffle, ces aides lui apportent un grand soulagement et lui permettent des plages de répit qu'il peut alors consacrer à d'autres occupations. De plus, lorsque l'état du patient parkinsonien se péjore, il devient de plus en plus difficile pour le proche de tout prendre en charge. Deux alternatives s'offrent alors au patient et à son entourage : l'aide à domicile, l'institution de type EMS avec un aspect permanent (e.g. EMS De la Rive à Genève), ou encore des séjours temporaires en institution spécialisée (e.g. clinique La Lignière à Gland).

I. Traitements pharmacologiques

De nombreux médicaments sont aujourd'hui disponibles pour le traitement de la maladie de Parkinson. Il est toutefois important de préciser que ces traitements ne sont que symptomatiques et qu'il n'existe, à l'heure actuelle, aucune thérapeutique capable de ralentir l'évolution de la maladie ou d'empêcher la dégénérescence chronique des neurones dopaminergiques du locus niger.

Le but premier des traitements pharmacologiques est de compenser le déficit en dopamine et le déséquilibre dopamine/acétylcholine dans le striatum. Il existe actuellement quatre type de médicaments sur le marché : la L-Dopa, les agonistes dopaminergiques (e.g. ropirinole), les médicaments réduisant le turn-over de la dopamine (e.g. entacapone, sélégiline), et les anticholinergiques. Il existe également d'autre médicaments, moins utilisés : l'amantadine,

Précisons que, dans la règle, le diagnostic de maladie de Parkinson n'est pas une cause suffisante pour l'initiation d'une thérapie pharmacologique. En théorie, la thérapie médicamenteuse n'est en effet recommandée que lorsque la symptomatologie devient suffisamment gênante et handicapante pour le patient. Dans la pratique, ce type de préceptes ne s'applique que rarement, dans la mesure où la plupart des patients vus en consultation sont déjà fort gênés par les symptômes, ce qui constitue d'ailleurs le motif de consultation. Dans tous les cas, une discussion avec le patient et une bonne écoute des préférences du patient est primordiale dans l'instauration d'une thérapie.



Prof. Pierre Burkhard :

« Vous lirez dans beaucoup de textbooks et d'articles sur la maladie de Parkinson que l'on ne débute généralement pas le traitement dès l'annonce du diagnostic au patient. Dans la pratique, ce genre de chose ne se voit presque pas. Si les patients consultent, c'est que les symptômes sont déjà suffisamment présents et inquiétants pour pousser le patient à consulter, et il s'agit là d'un motif suffisant pour débiter une thérapie. »

La thérapie médicamenteuse débute le plus souvent par la L-Dopa ; des guidelines édités par l'*American Academy of Neurology*¹⁶ et par la *Movement Disorder Society*¹⁷ recommandent en

¹⁶ Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2002;58:11-7.

¹⁷ Goetz CG, Koller WC, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002;17:Suppl 4:S1-S166.

effet l'utilisation de L-Dopa ou d'agonistes dopaminergiques lors de l'initiation d'un traitement médicamenteux¹⁸.

La L-Dopa (dihydroxy-phénylalanine) est la substance la plus active sur les symptômes de la maladie de Parkinson. Dans une étude randomisée^{19 20} comparant la L-Dopa à un agoniste dopaminergique, la qualité de vie et les symptômes moteurs ont été améliorés de 40 à 50% sous L-Dopa, contre environ 30% sous agoniste dopaminergique.

Une fois administrée, la L-Dopa est transformée en dopamine par la dopa-décarboxylase, présente dans le système nerveux central mais également en périphérie. Contrairement à la dopamine, la L-Dopa traverse la barrière hémato-encéphalique et pénètre dans le système nerveux central, où sa transformation en dopamine peut alors s'opérer. Il existe également une réaction de transformation de la L-Dopa en dopamine en périphérie, ce qui explique la nécessité d'administration d'un inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique (e.g. carbidopa, bensérazide), en combinaison avec la L-Dopa. Ces inhibiteurs offrent plusieurs avantages : ils augmentent la fraction de L-Dopa intacte disponible pour le cerveau, ce qui permet de réduire les doses de médicament nécessaires, et ils diminuent les effets secondaires digestifs (nausées, vomissements, douleurs d'estomac) et cardio-vasculaires (hypotension orthostatique, arythmies) liés à la dopamine circulante.

Il existe plusieurs autres effets indésirables plus tardifs liés à la prise de L-Dopa, dont certains troubles psychiques (syndrome confusionnel, hallucinations) et, surtout, une diminution progressive de l'efficacité du médicament ainsi que l'apparition de troubles moteurs. Ces troubles moteurs comprennent des dyskinésies, mouvements involontaires le plus souvent de grande amplitude, et des dystonies touchant surtout les pieds et les orteils. Plusieurs circonstances peuvent engendrer ces mouvements anormaux. Ces derniers peuvent survenir en milieu de dose, environ une à deux heures après la prise du médicament, et sont alors dus à un surdosage. Ils peuvent aussi survenir en début ou en fin de dose, juste avant ou juste après la prise du médicament.

Les fluctuations d'activité sont également une caractéristique des traitements anti-parkinsoniens, avec des akinésies de fin de dose, des *phénomènes on/off*, etc... Ces fluctuations sont définies comme des irrégularités dans les effets du traitement pouvant survenir de manière progressive ou au contraire de manière brutale (phénomène on/off). L'akinésie de fin de dose survient longtemps après la prise du médicament, lorsque les taux plasmatiques de ce dernier commencent à chuter, et se caractérise par une résurgence des symptômes moteurs du patient (rigidité, tremblement, akinésie).

¹⁸ Nutt JG, Wooten GF, Diagnosis and Initial Management of Parkinson's Disease, N Engl J Med 2005 ; 353 :1021-7.

¹⁹ Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, Ben Shlomo Y. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. Neurology 2001;57: 1687-94.

²⁰ Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. N Engl J Med 2000;342:1484-91.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer la baisse d'efficacité de la L-Dopa au cours du temps. Rappelons que la maladie de Parkinson est résulte d'une atteinte neurodégénérative du locus niger qui, à l'heure actuelle, reste inéluctable : aucun traitement ne permet de ralentir ou d'empêcher cette évolution. Dans ces conditions, une aggravation inévitable de l'atteinte du locus niger peut expliquer, en partie, une baisse d'efficacité des traitements. D'autre part, plusieurs travaux ont mis en évidence l'apparition d'une hypersensibilité des récepteurs à la dopamine dans le SNC, expliquant elle aussi ce phénomène. Enfin, la fluctuation des taux plasmatiques de L-Dopa reste une cause importante de mauvaise réponse au traitement, du fait de sa courte demi-vie (env. 90 minutes) et de la difficulté rencontrée à maintenir des taux stables et corrects de L-Dopa.

Bien que moins efficaces que la L-Dopa, les agonistes dopaminergiques restent une bonne alternative pour le traitement de la maladie de Parkinson. L'un des avantages de ces médicaments par rapport à la L-Dopa est un moindre risque d'apparition de dyskinésies et de fluctuations motrices.

Les agonistes dopaminergiques agissent en se liant directement aux récepteurs à la dopamine dans le SNC. Ils sont le plus souvent utilisés en combinaison avec la L-Dopa afin de limiter les fluctuations motrices et les mouvements anormaux engendrés par cette dernière, tout en bénéficiant de ses effets positifs sur la maladie. Les premiers agonistes dopaminergiques entrés sur le marché – bromocriptine, pergolide, ropirinole – étaient des molécules dérivées de l'ergot de seigle et étaient grevées de nombreux effets indésirables (fibrose rétro-péritonéale, pleurale ou encore péricardique). De fait, les agonistes dopaminergiques non-dérivés de l'ergot sont désormais préférentiellement utilisés dans le traitement de la maladie. L'apomorphine est également un agoniste dopaminergique ; elle est surtout utilisée lorsque l'efficacité de la dopathérapie devient trop irrégulière et que de trop importantes fluctuations apparaissent, ou pour « débloquer » un patient parkinsonien en période « off ». Ce médicament a l'inconvénient d'être très émétique, ce qui oblige la prescription concomitante d'anti-émétiques.

Les médicaments réduisant le turn-over de la dopamine, la sélégiline et l'entacapone, agissent en empêchant la dégradation de cette dernière par la monoamine oxydase B (MAO-B) et la catéchol-O-méthyl- transférase (COMT), respectivement. L'association de ces médicaments à la L-Dopa permet de prolonger les effets de cette dernière. Ces médicaments provoquent certains effets secondaires, dont des insomnies, des hallucinations ou des nausées. Des précautions particulières doivent être prises, notamment en cas d'administration concomitante d'antidépresseurs de type ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), en raison des risques de syndrome sérotoninergique, par effet cumulé avec celui de la sélégiline.

Les médicaments anticholinergiques (e.g. benztropine) agissent en inhibant la neurotransmission au niveau des interneurons cholinergiques du striatum. Ils sont particulièrement efficaces sur le tremblement et la rigidité, mais n'améliorent que peu ou pas du tout l'akinésie. Ces médicaments ne sont le plus souvent pas utilisés en raison de nombreux effets indésirables (troubles mnésiques, confusion, hypertension intraoculaire et glaucome, rétention urinaire, constipation, cycloplégie, etc...). Ils peuvent cependant être

prescrits lors de forts tremblements gênants pour le patient et ne répondant pas aux autres traitements disponibles. Ils sont cependant contre-indiqués chez les patients déments et chez les patients au-delà de 70 ans.

Enfin, l'amantadine présente une faible activité dopaminergique ainsi qu'une activité anticholinergique. Elle n'est utilisée que très rarement, dans des formes débutantes et légères de la maladie, avant l'instauration d'une thérapie par L-Dopa.

Tous les médicaments cités sont remboursés par l'assurance maladie de base.

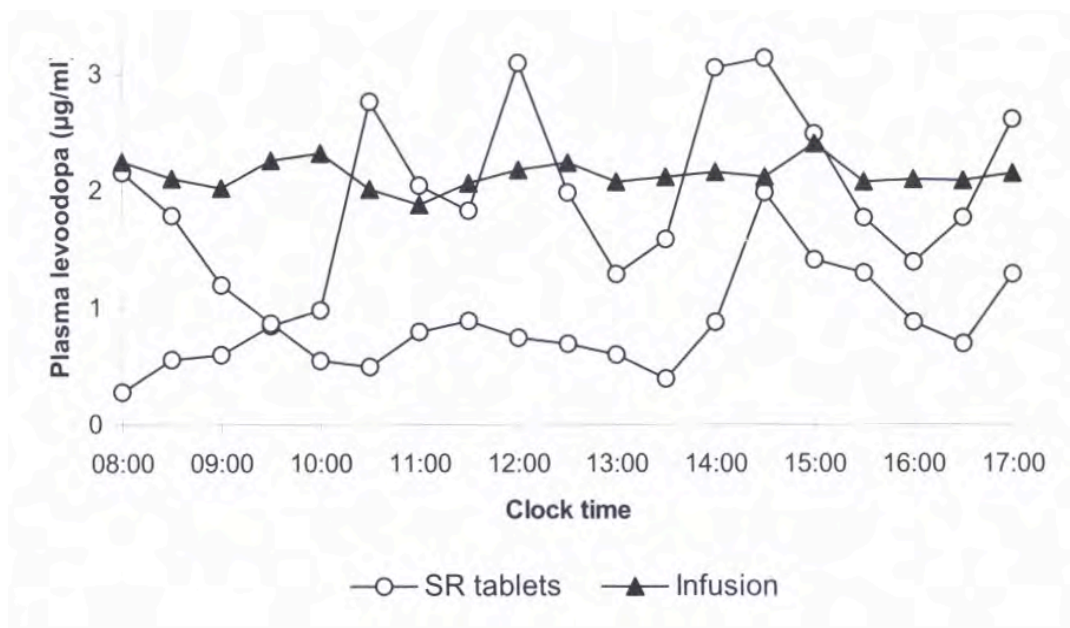
Drug Class	Example	Initial Dosage	Usual Dosage	Side Effects
First-line dopaminergic agents				
Carbidopa plus levodopa				
Immediate release (Sinemet)	25 mg carbidopa, 100 mg levodopa	1/2 tablet three times daily	1 to 2 tablets three times daily	At initiation: anorexia, nausea, vomiting, dizziness, hypotension (a 1:4 ratio of carbidopa:levodopa reduces gastrointestinal symptoms), long-term therapy: motor fluctuations, dyskinesias, confusion, hallucinations
Controlled release (Sinemet-CR)	25 mg carbidopa, 100 mg levodopa	1 tablet three times daily	—	Same as for immediate-release preparations
	50 mg carbidopa, 200 mg levodopa	1/2 tablet three times daily	1 tablet three times daily	
Carbidopa plus levodopa plus entacapone (Stalevo)	12.5 mg carbidopa, 50 mg levodopa, 200 mg entacapone	1 tablet three times daily	—	Same as with preparations above, plus diarrhea
	25 mg carbidopa, 100 mg levodopa, 200 mg entacapone	—	—	
	37.5 mg carbidopa, 150 mg levodopa, 200 mg entacapone	—	—	
Dopamine agonists				
Nonergot	Pramipexole (Mirapex)	0.125 mg three times daily	0.5–1.5 mg three times daily	Nausea, vomiting, hypotension, ankle edema, excessive daytime sleepiness, compulsive behavior, confusion, and hallucinations
	Ropinirole (ReQuip)	0.25 mg three times daily	3–8 mg three times daily	Same as for pramipexole
Ergot	Pergolide (Permax)	0.05 mg three times daily	1 mg three times daily	Same as for nonergot drugs plus retroperitoneal, pulmonary, and cardiac fibrosis
Second-line alternatives				
Anticholinergic agents	Trihexyphenidyl (Artane)	1 mg three times daily	2 mg three times daily	Impaired memory, confusion, constipation, blurred vision, urinary retention, xerostomia, and angle-closure glaucoma
	Benzotropine (Cogentin)	0.5 mg twice daily	1 mg twice daily	Same as for trihexyphenidyl
Selective MAO-B inhibitors	Selegiline (Eldepryl)	5 mg daily	5 mg twice daily	Insomnia, nausea, anorexia, hallucinations, potential for interactions with SSRIs and meperidine
NMDA antagonist	Amantadine (Symmetrel)	100 mg twice daily	100 mg twice daily	Dizziness, insomnia, nervousness, livedo reticularis, hallucinations, confusion

Tableau récapitulatif des diverses classes de médicaments utilisées dans le traitement de la maladie de Parkinson. (Nutt JG, Wooten GF, Diagnosis and Initial Management of Parkinson's Disease, N Engl J Med 2005 ; 353 :1021-7.)

II. Perfusion duodénale de L-Dopa

Il existe également une possibilité d'administration de la L-DOPA par un système de pompe, installée par gastrotomie, et relâchant directement la substance dans le duodénum. Un avantage certain de cette voie d'administration est la diminution des contraintes médicamenteuses quotidiennes pour le patient parkinsonien. Rappelons que ces patients sont pour la plupart âgés, souvent pluri-morbides, et astreints à une prise journalière de nombreux médicaments.

La maladie de Parkinson provoque également un ralentissement de la vidange gastrique, ce qui peut influencer la biodisponibilité de la L-DOPA lorsque celle-ci est administrée par voie orale. L'administration par voie duodénale offre une amélioration considérable de la biodisponibilité et donc de l'efficacité du médicament.



Graphique montrant l'évolution du taux plasmatique de L-Dopa en fonction du temps. La stabilité des taux plasmatiques dépend très fortement de la forme galénique et de la voie d'administration du médicament. L'infusion de L-Dopa par une pompe duodénale permet une meilleure stabilité des taux plasmatiques de médicament au cours de la journée. (source : cours du Prof. Pierre Burkhard).

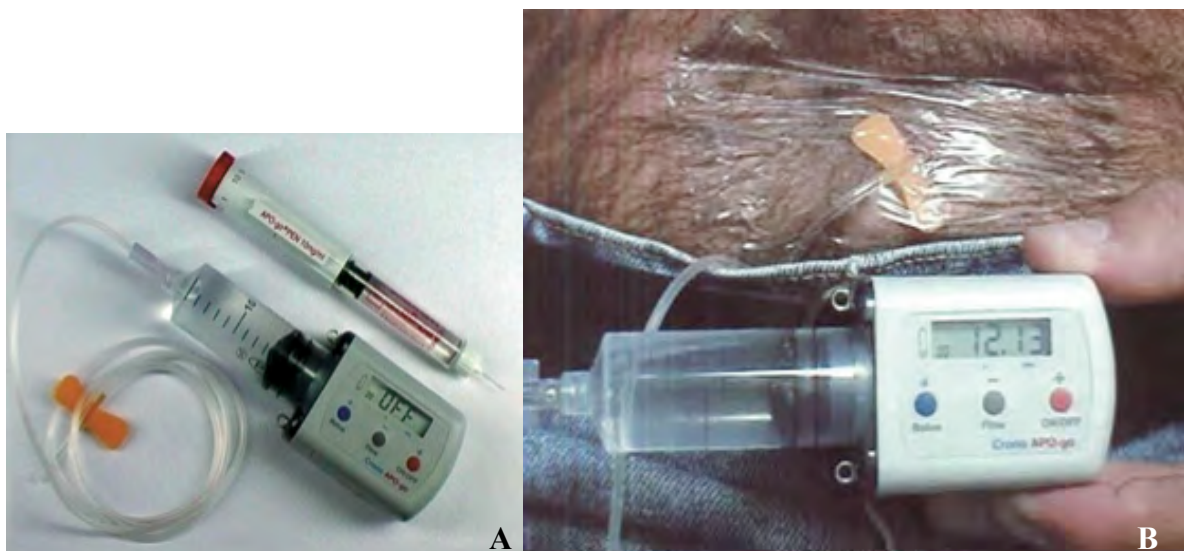
Un autre avantage de cette voie d'administration de la L-Dopa réside dans une plus grande stabilité des concentrations plasmatiques au cours de la journée, comme le montre le graphique précédent. Cette stabilité accrue permet d'éviter les fluctuations de l'état clinique du patient, par exemple en fin d'intervalle de dose, et ainsi d'éviter les états « on-off » qui restent un problème important lié aux traitements pharmacologiques à long-terme²¹.

La pompe portable à Duo-Dopa® est réglable pour un débit horaire ainsi que pour des doses supplémentaires (« extra-doses ») ; elle est commercialisée par la société américaine SIMS Deltec : modèle CADD-Legacy DuoDopa®.

III. Pompe à apomorphine

L'apomorphine, comme expliqué précédemment, est un anti-parkinsonien utilisé surtout lorsque la réponse thérapeutique à la L-Dopa devient trop irrégulière, avec de grandes fluctuations des effets sur le patient. L'apomorphine, administrée par voie sous-cutanée, a également un effet bénéfique sur les dyskinésies, sur la dystonie, ainsi que sur d'autres symptômes caractéristiques des périodes « off » tels que les problèmes intestinaux ou urinaires.

Le médicament peut être administré selon deux stratégies : premièrement, de façon intermittente, en injection sous-cutanée par l'intermédiaire de stylos-injecteurs (voir image ci-dessous), en supplément aux anti-parkinsoniens oraux, généralement dans le but de « débloquer » le patient en période « off ». Deuxièmement, l'apomorphine peut être administrée en continu par voie sous-cutanée, grâce à une pompe portable que le patient peut facilement dissimuler dans sa poche.



A : Matériel nécessaire à la pose d'une pompe à apomorphine. B : Exemple du dispositif installé chez un patient. (source : cours du Prof. Pierre Burkhard)

²¹ Nilsson D., Nyholm D. & Aquilonius S.M. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease: Long-terme experience. Acta Neurol. Scand. 2001; 104: 343-348

Quelques effets indésirables peuvent survenir, incluant nausées (traitables par des anti-émétiques), nodules urticants aux sites d'injections, somnolences, ainsi que de rares anémies hémolytiques.

La pompe à apomorphine est commercialisée par la société Cane-Milan : pompe et seringue Crono APO-go®.

L'injection d'apomorphine par voie sous-cutanée est un geste nécessitant certaines compétences techniques. Ce geste est généralement effectué par l'infirmière à domicile, l'aide à domicile, voire la famille (ce qui requiert une éducation des proches à l'exécution de ce type de geste). L'un des avantages de la pompe à apomorphine est sa simplicité d'utilisation, déchargeant le médicament de manière continue tout au long de la journée, sans nécessité de piqûre et donc d'intervention d'une tierce personne²². Le dispositif doit être renouvelé une fois la seringue vide, mais il libère le patient parkinsonien d'une certaine dépendance à autrui, qui trop souvent fait défaut aux patients pauvres ou vivant seuls.

IV. Traitements neurochirurgicaux : stimulation cérébrale profonde

1. Généralités :

Mise au point par Alim-Louis Benabid – médecin et chercheur français - en 1985, la stimulation thalamique et sous-thalamique est une technique dès lors très largement utilisée pour le traitement des formes avancées de la maladie de Parkinson.

Il existe trois cibles des traitements neurostimulateurs : le noyau ventral intermédiaire (Vim) du thalamus, le globus pallidus interne (GPi) et le noyau sous-thalamique (NST). Deux possibilités s'offrent au patient : soit la destruction de la structure en question (thalamotomie, pallidotomie), soit l'implantation d'une électrode de stimulation. L'implantation d'électrode (stimulation cérébrale profonde) est généralement préférée, car réversible, modulable et moins sujette aux effets secondaires (voir tableau ci-après).

Ces traitements sont grevés de nombreuses limitations ; tout d'abord, ces thérapies ne sont pas curatives et n'empêchent pas l'évolution de la maladie. De plus, outre les nombreux effets secondaires possibles – troubles de la marche, dysarthrie, dystonie, aboulie, diplopie, troubles de l'humeur, détérioration des fonctions cognitives, etc... - il existe certains risques inhérents à l'intervention chirurgicale elle-même, notamment un risque d'hémorragies cérébrales et d'infections. Autre problème, la batterie des neurostimulateurs n'a qu'une durée de vie limitée (3-5 ans), ce qui nécessite de fréquents remplacements, impliquant de nouvelles interventions chirurgicales sur les patients. Enfin, les coûts de ces traitements sont relativement élevés : compter 50'000 à 60'000 CHF pour la pose du dispositif complet des deux côtés, puis environ 20'000 CHF à chaque remplacement du neurostimulateur (10'000 CHF/pièce).

²² Lees and Turner, Apomorphine for Parkinson's Disease *Practical Neurology*.2002; 2: 280-287.



Radiographies montrant le cheminement du dispositif de neurostimulation, depuis les électrodes implantées dans le cerveau jusqu'aux boîtiers des neurostimulateurs implantés sous la peau. (source : cours du Prof. Pierre Burkhard).

Tableau 5.1 : Stimulation ou destruction ?

Stimulation (Deep Brain Stimulation)	Destruction
Réversible	Définitive
Modulable augmente l'efficacité diminue les effets secondaires	Tout ou rien Taille fixe de la lésion
Bilatéralité possible	Effets secondaires augmentent si lésions bilatérales
Suivi + contraignant : Réglages Batteries	Pas de suivi
Coût	
Matériel étranger	

Tableau 5.2 : Combinaison des deux approches

	Vim	GPI	STN
Destruction	(thalamotomie)	Palidotomie (USA)	
Stimulation	DBS-Vim	DBS-GPI	DBS-STN

DBS : Deep Brain Stimulation = neurostimulation cérébrale profonde.

Tableau résumant les avantages et inconvénients des traitements par neurostimulation ou par destruction. (source : J.-E. Vanderheyden et D.-J. Bouilliez ,Traiter le Parkinson, ed. DeBoeck, 2004.).

2. Intervention :

Ce type de traitement nécessite une intervention neurochirurgicale, dont le but est d'implanter dans le cerveau une sonde munie de micro-électrodes, reliées par une extension sous-cutanée à un neurostimulateur implanté sous la clavicule (voir radiographie page précédente).

Durant la première partie de l'intervention – l'implantation des électrodes de stimulation dans le cerveau – le patient reste éveillé, ce qui permet au neurochirurgien et aux neurologues de tester les effets de la stimulation et d'effectuer un premier réglage du neurostimulateur. Le patient n'est donc pas sous anesthésie générale durant cette période ; il lui a toutefois été administré une anesthésie locale au niveau du cuir chevelu, afin de pouvoir pratiquer le trou de trépan dans le crâne.

Dans un deuxième temps, une fois la sonde de stimulation chronique en place, le patient est mis sous anesthésie générale, et l'extension de la sonde est alors installée sous la peau, ainsi que le neurostimulateur. L'extension passe sous le cuir chevelu, la peau du cou et de l'épaule, et est enfin reliée au neurostimulateur installé en sous-cutané dans la région sous-caviculaire.

La plupart des patients peuvent quitter l'hôpital le jour suivant l'intervention, ou quelques jours plus tard. À la sortie, il est recommandé aux patients d'éviter pendant plusieurs semaines toute activité physique.

Quelques semaines après l'intervention, le patient consulte le neurologue afin d'ajuster les paramètres du neurostimulateur de manière optimale ; des rendez-vous de suivi sont alors programmés afin que le traitement soit continuellement reprogrammé et réadapté aux besoins du patient, pour un résultat optimal et pour réduire le plus possible les effets secondaires éventuels.

Cette programmation du neurostimulateur se fait grâce à un boîtier qui communique par radio-fréquence avec le dispositif installé sous la peau (cf. images des divers composants ci-dessous). Ce réglage est donc non-invasif et indolore pour le patient.



Neurostimulateur²³



Sondes²³

²³ Source : Medtronic©.



Extension²⁴



Télécommande pour le patient²⁴



Programmeur, permettant le réglage du neurostimulateur par le médecin²⁴

Lorsque la batterie du neurostimulateur est vide, une intervention chirurgicale simple permet de remplacer ce dernier ; les sondes et l'extension, elles, ne sont pas remplacées. Malgré sa relative simplicité, ce geste représente tout de même un nouvel acte invasif pour le patient, une nouvelle anesthésie, ainsi que des coûts supplémentaires. Notons par ailleurs que les batteries vides de l'ancien neurostimulateur ne peuvent être rechargées ou remplacées, et un neurostimulateur neuf doit être ré-implanté.

²⁴ Source : Medtronic©.

3. Contre-indications :

Certains traitements peuvent interférer avec le bon fonctionnement du dispositif, et sont donc déconseillés aux patients porteurs de l'appareillage.

La diathermie est une technique d'échauffement du corps par voie interne, grâce au passage à travers le corps de courants électriques alternatifs à haute fréquence. Elle est utilisée dans le traitement de certaines contractures musculaires, douleurs musculaires ou articulaires, ainsi que pour favoriser la cicatrisation. Cette technique peut malheureusement interférer avec les signaux électriques générés par le neurostimulateur. Les courants électriques de la diathermie peuvent même parfois être conduits par le dispositif de neurostimulation et induire de sérieux dommages tissulaires. La diathermie est donc absolument contre-indiquée chez ces patients.

Certains examens radiologiques peuvent également comporter certains risques et doivent donc être adaptés au patient porteur de neurostimulateur. La mammographie, par exemple, qui intéresse une région proche de l'implant, nécessite une bonne protection de la zone où le neurostimulateur est implanté ainsi que certains réglages spécifiques des appareils radiologiques. De même, les techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM) représentent aussi un risque potentiel pour le patient, et ces appareils doivent être réglés en conséquence.

Notons enfin que les décharges électriques générées lors de l'utilisation de défibrillateurs peuvent endommager les circuits électriques de l'appareillage de neurostimulation.

4. Témoignage²⁵ :

Laissez moi me présenter.

Je m'appelle Johann, j'ai 41 ans et je suis policier depuis l'âge de 18 ans. Je suis marié et j'ai un fils de 15 ans et une fille de 13 ans. Dans mon cas, la maladie de Parkinson s'est manifestée pour la première fois par un tremblement du pouce gauche. Lorsque j'ai eu 36 ans, ce tremblement avait pris de l'ampleur et touchait tout le côté gauche. Le diagnostic a été difficile ; était-ce un nerf coincé, une maladie musculaire, un trouble neurologique ? Le diagnostic final a fini par tomber : maladie de Parkinson. J'étais convaincu que c'était le début de la fin.

Entre 36 et 38 ans, j'ai vécu dans le déni. J'ai cru que je pourrais simplement poursuivre ma vie comme avant. J'étais un parkinsonien pour qui les choses ne se passaient pas si mal et qui pouvait continuer à travailler.

À un moment donné, j'ai réalisé que je ne pouvais pas continuer ainsi. J'étais assis dans une voiture accidentée, tentant d'aider une victime piégée à l'intérieur. Je devais maintenir sa

²⁵ Source : EPDA (European Parkinson Disease Association) et Medtronic©.

tête stable, ce que je tentais de faire avec mes mains tremblantes. L'ambulancier m'a demandé ce qui n'allait pas avec ma main. « Rien de grave, j'ai seulement la maladie de Parkinson ». Dès lors, cette phrase n'a cessé de résonner dans ma tête et j'ai fini par réaliser que je ne pouvais pas continuer comme cela. Mon univers s'est effondré, mais j'étais chanceux dans le sens où j'avais un employeur compréhensif. Un processus de réintégration a permis un reclassement et je suis désormais responsable RH au département des ressources humaines. Par la suite, mon état n'a cessé d'empirer. Un neurologue de Nieuwegein m'a alors informé qu'une opération était possible.

La période précédant l'opération a été tendue, car je ne savais pas ce qui m'attendait. Par ailleurs, les médecins ont mis longtemps à déterminer s'ils pourraient vraiment m'opérer. Pendant ce temps, j'ai collecté autant d'informations que possible.

Le fait de discuter avec des personnes qui avaient déjà subi cette opération m'a beaucoup aidé. Cela m'a permis de mieux me rendre compte des craintes des patients et de la manière dont ils ont abordé certains problèmes.

J'étais terrifié à l'idée que l'opération se passe mal, et qu'il n'y ait ensuite plus aucun espoir. Deviendrais-je alors un légume ? J'en ai parlé avec ma femme, et je lui ai fait savoir que je ne voulais pas continuer à vivre si les choses devaient mal tourner. L'idée que des gens percent des trous dans ma tête m'était assez désagréable.

Je me demandais quelle allait être mon expérience, et ce que je ressentirais, car on reste conscient pendant toute l'opération.

Mais ce qui me contrariait le plus, c'était...le cathéter urinaire ! C'est fou qu'une chose aussi bénigne puisse causer autant de soucis !

Heureusement, j'ai commencé le jour de l'opération par le plus dur...l'insertion du cathéter (après, c'est terminé une fois pour toutes). J'étais persuadé que tout irait bien. J'avais rasé ma tête entièrement afin de réduire au maximum le risque d'infection. Ensuite, le cadre a été vissé dans mon crâne. À un certain moment, j'ai eu l'impression que ma tête était broyée. Le médecin a essayé de me mettre aussi à l'aise que possible. Enfin, les derniers scanners ont été réalisés en radiologie.

L'opération a débuté : elle a duré 8 heures... C'est très long lorsqu'il s'agit de rester allongé sur une table d'opération la tête coincée dans un cadre. Heureusement, des coussins avaient été placés sous mes bras et mes genoux pour que je sois installé aussi confortablement que possible pendant l'opération.

À un moment donné, le neurochirurgien m'a informé qu'il allait commencer à percer ! Il m'a de nouveau affirmé que tout allait bien se passer et je lui ai fait confiance. J'avais apporté mon lecteur MP3 et je l'ai mis en marche. C'était une expérience très étrange, que je n'aurais voulu manquer pour rien au monde d'ailleurs ! Vient ensuite le moment d'implanter les électrodes. Je dois bien avouer qu'on ne sent rien du tout.

Vous êtes encouragé en permanence par l'infirmière et l'on vous fournit des serviettes humides, sèches, on vous réconforte d'une petite tape sur l'épaule ou l'on vous dit des paroles sympathiques pendant les moments les plus effrayants. Une fois les électrodes implantées commence alors la phase de test. C'est le moment tant attendu, pour lequel vous êtes resté conscient tout ce temps ; vous devez décrire ce que vous ressentez et subir différents tests. Ce n'est pas forcément agréable étant donné que diverses zones sont stimulées. À certains moments, je ne pouvais plus parler, ou j'éclatais de rire parce que les médecins agissaient sur la zone régissant les émotions. Dès que le stimulus était interrompu, tout redevenait normal. Les mêmes tests ont été effectués dans l'autre hémisphère de mon cerveau, ma tête a été refermée et l'opération a pris fin.

De retour dans ma chambre, j'ai soudainement réalisé que je ne pouvais plus parler. Il semble que le neurologue m'en avait parlé, mais quand même ! Je m'étais préparé à tout et savais ce qui allait se passer. Je savais notamment que tous les symptômes de la maladie réapparaîtraient lorsque la stimulation serait interrompue.

Toutefois, je ne m'étais pas préparé à cela et j'ai cru qu'il y avait un problème.

Néanmoins, la parole est revenue peu à peu, au bout d'une journée. Dans l'ensemble, c'est une sacrée expérience tout à fait surmontable, même si vous avez mal au dos à force de rester allongé et un peu mal au crâne à cause du cadre.

Enfin, c'est fini. Je peux désormais faire tout ce que je veux et je suis de nouveau en paix avec moi-même. Je suis à nouveau capable d'effectuer divers petits travaux à la maison, de manger avec un couteau et une fourchette (même les petits pois !), d'accomplir toutes les tâches liées à mon nouveau travail, ...bref, j'ai retrouvé ma vie ! Tout ça grâce à deux câbles dans ma tête et deux stimulateurs dans mon thorax !

Que demander de plus.

V. Thérapies par transplantation de cellules souches

Une alternative aux traitements pharmacologiques ou chirurgicaux est représentée par la transplantation de neurones dopaminergiques dans le striatum. Un réel enthousiasme pour ces thérapies a d'abord émergé, suite à certains essais en laboratoire qui s'étaient à l'époque révélés fort concluants. Cependant, cet engouement a rapidement été freiné par de très mauvais résultats sur l'homme et par l'apparition de nombreux effets indésirables. Autre frein supplémentaire à cette technique, la quantité de donneurs humain de tissu embryonnaire reste très limitée, rendant peu envisageable la production à large échelle de cellules souches embryonnaires à des fins thérapeutiques.

De plus, l'utilisation d'embryons humains reste matière à débats, tant éthiques que politiques et juridiques. Le traitement de patients par ces techniques est par ailleurs interdit par la loi en Suisse ainsi qu'en Europe et dans la plupart des pays du monde. Outre l'aspect juridique, le thème des cellules souches est sujet à un important débat de société, auquel participent hommes politiques, assureurs, éthiciens, hommes d'église, et bien-sûr patients.

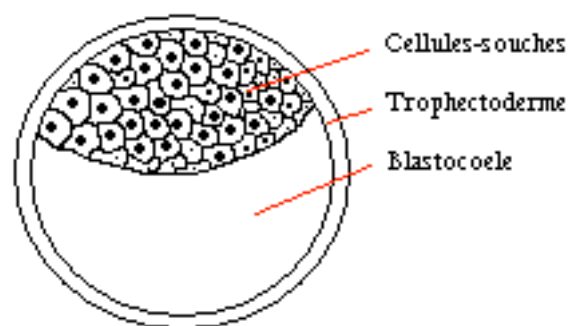
Dans ce chapitre, nous commencerons par rappeler quelques bases scientifiques des traitements par les cellules souches, nous mentionnerons les diverses « victoires » qui ont été remportées ces dernières années par la recherche mais aussi les multiples barrières et problèmes qui subsistent encore et qui occupent, encore aujourd'hui, l'esprit des chercheurs. Nous verrons quelles ont été les dernières innovations et découvertes sur le sujet, où en est la recherche actuellement et quels sont les objectifs pour les années à venir.

Nous avons par ailleurs eu la chance d'être reçus par le Professeur Jozsef Zoltan Kiss, chercheur dans le domaine des cellules souches au Centre Médical Universitaire de Genève (Département des Neurosciences fondamentales), qui nous a beaucoup apporté dans l'approche ce domaine. Enfin, nous présenterons un éventail des différentes réactions et avis sur le sujet exprimés par les profanes, les hommes politiques, les médecins, les chercheurs, les patients, les représentants des différentes religions, etc...

1. Quelques rappels :

Une cellule souche est une cellule indifférenciée caractérisée par une capacité à engendrer des cellules spécialisées par différenciation, et par une capacité à se renouveler indéfiniment. Ces cellules sont présentes chez l'embryon mais également chez l'adulte, bien que beaucoup plus rares (e.g. cellules souches intestinales, cellules souches dans l'hippocampe et les régions périventriculaires du cerveau, cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse). De plus, contrairement aux cellules souches embryonnaires, les cellules souches somatiques (i.e. cellules souches adultes) ne sont pas pluripotentes mais uniquement multi-potentes, ne pouvant générer que les types cellulaires de l'organe dont elles proviennent.

Les cellules souches embryonnaires proviennent d'un stade précoce du développement, au cours duquel les cellules embryonnaires conservent encore la capacité de se différencier en n'importe quelle cellule humaine (e.g. cellules musculaires, neurones, cellules sanguines) : ce sont des cellules pluripotentes. Ces cellules souches embryonnaires se trouvent dans la couche interne du blastocyste (cf. illustration).



Embryon humain au stade blastocyste. La couche interne du blastocyste (inner cell mass) contient les cellules souches embryonnaires. (source : <http://www.spectrosciences.com/IMG/png/blastocyste.png>).

2. Cellules souches et maladie de Parkinson :

Bien qu'efficaces et relativement sûrs, les thérapies pharmacologiques de la maladie de Parkinson restent le plus souvent éphémères de par l'apparition, dans les traitements à long-terme, d'importantes fluctuations motrices et de fortes diminution d'efficacité de ces derniers. Ces limitations considérables ont poussé la recherche à étudier d'autres alternatives dans le traitement de cette maladie. Dans les années 1980, les premiers résultats de telles recherches furent publiés, avec de bons résultats obtenus dans la greffe de tissu mésencéphalique fœtal, mais des résultats catastrophiques dans la transplantation de tissu médullosurrénalien. D'autres sources de neurones dopaminergiques ont été étudiées, notamment des autogreffes de neurones sympathiques²⁶ ou des greffes de corps carotidiens²⁷, mais peu de résultats concluants en ont été tirés et ces pistes ont rapidement été abandonnées. Des essais de greffes de tissu mésencéphalique sur l'homme furent alors entrepris. Malheureusement, l'engouement pour ce type de procédure dut rapidement s'estomper, suite à des résultats catastrophiques obtenus chez l'homme. Dans les années 1990, quelques études ont encore été publiées sur le sujet^{28 29}, mais l'intérêt pour ce type d'approche thérapeutique a grandement diminué, et tous les espoirs sont aujourd'hui tournés vers les thérapies par cellules souches embryonnaires.



Professeur Jozsef Zoltan Kiss :

« Ces greffes ne marchaient pas du tout, c'était le chaos total. Les patients souffraient de dyskinésies très importantes, leur état empirait. C'était vraiment n'importe quoi ! »

Dans le domaine des cellules souches, deux types de cellules ont été envisagées dans le but de transplantations : les cellules souches somatiques multi-potentes et les cellules souches embryonnaires pluripotentes, isolées de tissus adulte et embryonnaire/fœtal, respectivement. Le but serait alors de pousser ces cellules à se différencier en neurones dopaminergiques nigraux, grâce à certains facteurs de transcription et facteurs de croissance très spécifiques, puis de les transplanter dans des cerveaux humains afin de restaurer la fonction du locus niger.

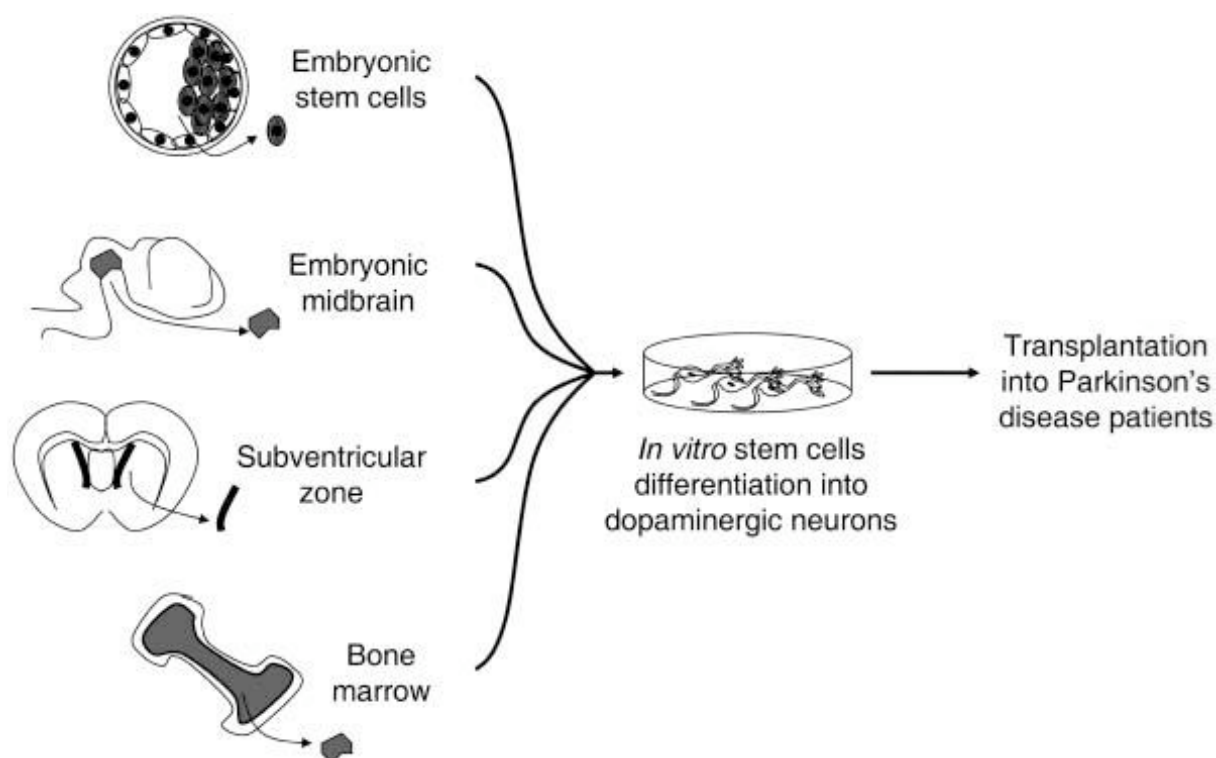
²⁶ Itakura T, Uematsu Y, Nakao N, Nakai E, Nakai K. Transplantation of autologous sympathetic ganglion into the brain with Parkinson's disease. Long-term follow-up of 35 cases. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1997 ;69(Pt 2) :112-15.

²⁷ Arjona V, Minguez-Castellanos A, Montoro RJ, Ortega A, Escamilla F, Toledo-Aral JJ, et al. Autotransplantation of human carotid body cell aggregates for treatment of Parkinson's disease. *Neurosurgery.* 2003 ;53 :321-8 ;discussion 328-30.

²⁸ Olanow CW, Kordower JH, Freeman TB. Fetal nigral transplantation as a therapy for Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 1996 ;19 :102-9.

²⁹ Clarkson ED, Freed CR. Development of fetal neural transplantation as a treatment for Parkinson's disease. *Life Sci.* 1999 ;65 :2427-37.

Dans cette optique, plusieurs impératifs doivent être respectés, notamment : les neurones ainsi générés doivent être fonctionnels et capables de synthétiser et de relâcher de la dopamine de manière contrôlée ; puis, ces neurones doivent être capables d'étendre leurs axones et de réinnervier le striatum ; enfin, des travaux récents³⁰ démontrent que certains gènes doivent être exprimés par ces neurones pour pouvoir être fonctionnels dans le locus niger. En l'occurrence, un type spécifique de canal potassique appelé Girk2 (G-protein-coupled inward rectifying K⁺ channel subunit) s'est révélé indispensable, cette protéine étant exprimée préférentiellement dans les neurones de la substance noire, et non dans les neurones dopaminergiques présents dans d'autres régions.



Sources potentielles de cellules souches destinées au traitement de la maladie de Parkinson. Ces sources incluent des cellules souches embryonnaires pluripotentes (embryonic stem cells) et des cellules souches multipotentes spécifiques de certaines régions pouvant être extraites de l'embryon (embryonic midbrain) ou de l'adulte (subventricular zone, bone marrow). (Correia AS, Anisimov SV, Li JY, Brundin P. Stem cell-based therapy for Parkinson's disease. *Ann Med.* 2005;37(7):487-98.).

Des essais pratiqués sur des modèles animaux³¹ ont démontré que les neurones dopaminergiques transplantés (issus de la différenciation de cellules souches embryonnaires) pouvaient survivre, établir de nouvelles connexions synaptiques, restaurer des taux normaux

³⁰ Thompson et al. Identification of dopaminergic neurons of nigral and ventral tegmental area subtypes in grafts of fetal ventral mesencephalon based on cell morphology, protein expression, and efferent projections. *J Neurosci.* 2005 ;25 :6467-77.

³¹ Brundin P et al. Behavioral effects of human fetal dopamine neurons grafted in a rat model of Parkinson's disease. *Exp Brain Res.* 1986 ;65 :235-40.

de dopamine dans le striatum et soulager de manière spectaculaire les animaux des déficits moteurs engendrés par la maladie.

Ces cellules souches embryonnaires sont extraites de la masse cellulaire interne (inner cell mass) du blastocyste aux alentours du 5^{ème} au 7^{ème} jour après la fécondation. Elles sont pluripotentes et peuvent donc engendrer n'importe quel type cellulaire, et ont également une capacité virtuellement infinie d'auto-renouvellement. L'un des désavantages est le risque d'incompatibilité du greffon ; en effet, contrairement aux autogreffes de cellules souches somatiques qui ont l'avantage d'être syngéniques, ces cellules peuvent être immunologiquement incompatible et ainsi provoquer des rejets de greffe.

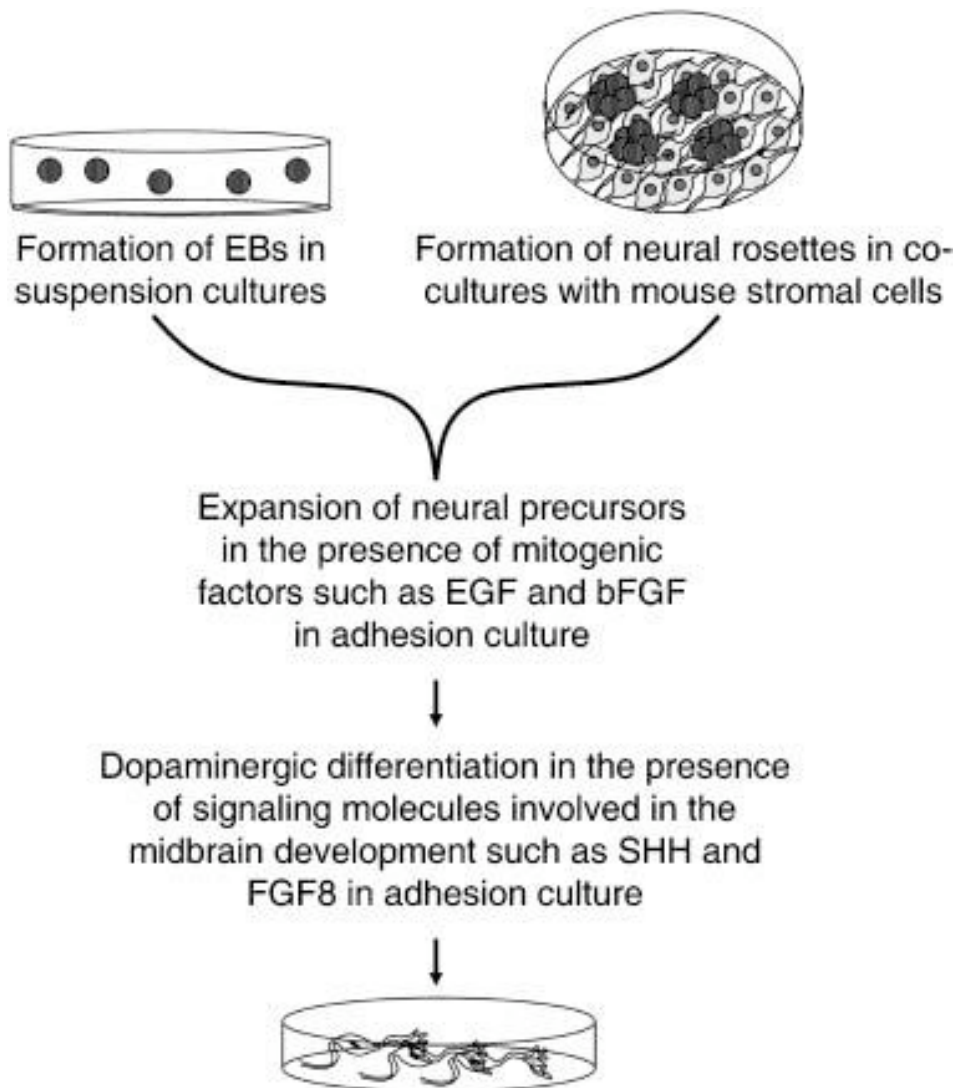
La procédure de différenciation in vitro des cellules souches embryonnaires en neurones dopaminergiques se constitue de deux étapes : d'abord, la formation de corps embryoïdes (cf. EB sur le schéma), et la mise en culture de ces EB avec des cellules nourricières qui permettent, via la sécrétion de cytokines et de facteurs de croissance, de pousser les cellules souches vers la différenciation.

La première étape se déroule après mise en culture des cellules souches ; ces dernières s'agrègent entre elles, commencent à se différencier et forment ces corps embryoïdes composés des trois feuillets germinaux classiques (i.e. mésoderme, endoderme, neuroectoderme). Les cellules progénitrices neurales présentes dans le neuroectoderme peuvent être poussées à la différenciation grâce à certains facteurs de croissance, notamment EGF et FGF.

La deuxième étape de différenciation prend alors place et mène à la génération de neurones matures dans le milieu de culture. Cette maturation neuronale nécessite de nombreux autres facteurs et molécules de signalisation impliquées dans le développement cérébral. La mise en culture avec des cellules nourricières permet d'aider à cette différenciation terminale ; ce phénomène est appelé *activité inductrice dérivée de cellules stromales (SDIA, stromal cell-derived inducing activity)*.

Enfin, les étapes finales de différenciation de ces neurones en neurones dopaminergiques sont exécutées grâce à de très nombreuses et complexes combinaisons de facteurs de croissance, dont FGF-8 et SHH (sonic hedgehog) sont parmi les plus importants.

Il existe toutefois plusieurs barrières au bon déroulement de ces phénomènes. Tout d'abord, il existe des risques non-négligeables d'infections bactériennes, les cellules prélevées puis greffées aux patients pouvant être infectées si l'environnement de culture n'est pas parfaitement stérile. De plus, les cellules souches utilisées peuvent comporter certaines anomalies génétiques. De nombreux produits animaux sont utilisés dans les différentes procédures de laboratoires inhérentes à l'utilisation des cellules souches ; ces produits animaux peuvent être la cause de zoonoses extrêmement nocives, voire mortelles, pour le patient. Enfin, un dernier élément susceptible de mettre en péril ce type de thérapie est le degré de différenciation des cellules présentes dans le greffon. En effet, la présence de cellules indifférenciées peut mener à la formation de tératomes, alors qu'à l'inverse, les neurones très matures (i.e. "trop" différenciés) ne survivent pas et provoquent alors l'échec de la greffe.



Etapas importantes dans la différenciation in vitro des cellules souches embryonnaires en neurones dopaminergiques. EB : corps embryoïdes. (Correia AS, Anisimov SV, Li JY, Brundin P. Stem cell-based therapy for Parkinson's disease. Ann Med. 2005;37(7):487-98.).

3. Considérations éthiques, juridiques, culturelles et religieuses:

Le plus grand espoir réside ainsi aujourd'hui dans les cellules souches embryonnaires. Il existe cependant un important débat éthique concernant l'utilisation de ces cellules, dans la mesure où leur extraction nécessite l'utilisation d'embryons humains. Ces embryons sont généralement des embryons non-viables récupérés lors de fécondations in vitro (FIV). En effet, cette technique de procréation assistée montre un taux de réussite largement en-dessous de 100%, et les embryons surnuméraires générés peuvent alors, si le couple donne son accord, être utilisés afin d'en prélever les cellules souches. Dans la plupart des pays du monde, l'utilisation de ces embryons est un processus hautement réglementé. Aux Etats-Unis par exemple, jusqu'en 2009 l'utilisation d'embryons humains dans des buts de recherche était presque interdite, excepté sous certaines conditions draconiennes³².

³² <http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-02-006.html>

Seulement récemment, le nouveau président Obama a permis la réautorisation de l'utilisation des embryons pour la recherche sur les cellules souches. En Suisse, la loi autorise l'utilisation d'embryons surnuméraires à des fins de recherche, également de manière très contrôlée, mais interdit la production d'embryons d'emblée destinés à la recherche, seuls les embryons surnuméraires issus de FIV ou d'IVG (interruption volontaire de grossesse) peuvent être utilisés.

L'un des problèmes éthiques soulevés par la question des thérapies par les cellules souches est celui de la taille des échantillons nécessaires pour une seule greffe. En effet, le nombre de cellules devant être transplantées pour que la greffe fonctionne est immense. Tenant compte du fait que les échantillons de cellules souches prélevés sur les embryons humains sont extrêmement petits, il faut en conséquence une quantité très importante de prélèvements pour atteindre un nombre de cellules souches suffisant, tout cela pour une seule greffe. La disponibilité des échantillons de cellules souches n'est donc, de loin, pas suffisante.

Du point de vue éthique et culturel, il faut également prendre en compte le fait que, pour beaucoup de cultures et de religions – notamment la religion catholique –, l'avortement est déjà considéré comme une « faute » ou comme un « péché » ; en autorisant l'utilisation d'embryons issus d'IVG, une complicité morale avec l'avortement serait alors établie.

Beaucoup de religions et de cultures entrent en désaccord sur le statut de l'embryon. Pour certains l'embryon peut déjà être assimilé à un être humain, pour d'autre la « naissance » de l'âme humaine et donc de l'être humain ne se produit que plus tard. Dans les traditions juïques et musulmanes par exemple, l'embryon n'est considéré comme un être humain qu'après un certain nombre de semaines défini par des textes religieux. Au contraire, le christianisme prône l'existence d'une âme humaine déjà présente au stade embryonnaire.

Aristote fut l'un des premiers à se pencher sur la question dans son *Traité de la Génération des Animaux*, subtil mélange de biologie et de philosophie. Selon ce dernier, la procréation n'est, en somme, qu'une réaction chimique entre le sperme et ce qu'il appela le « sperme féminin ». Après de nombreuses observations de fœtus issus de fausses-couches, Aristote se rendit compte que plus la fausse-couche survient tardivement, plus « la chose » montre des caractères humains. Il échaafauda alors une théorie selon laquelle l'embryon passerait par plusieurs étapes avant de devenir humain. La première étape est le *stade végétal*, où l'embryon garde une âme encore immature et végétative. Par la suite, avec l'acquisition progressive des membres, l'embryon atteint alors le *stade animal*. Ensuite seulement, l'embryon finit par acquérir l'âme humaine et devient alors un être humain à part entière.

Au XIII^{ème} siècle, Saint Thomas d'Aquin contredira cette théorie en considérant l'acquisition de l'âme humaine plutôt comme l'acquisition d'une *âme spirituelle*. Cette dernière apparaîtrait dès la conception, accordant ainsi à l'embryon un statut d'être humain.

Aux XVIII^{ème} et XIX^{èmes} siècles, avec la floraison des découvertes scientifiques (e.g. invention du microscope, découverte des spermatozoïdes, progrès dans la médecine) et des nouvelles technologies, toutes ces théories furent modifiées et réactualisées. De nombreux scientifiques émettent alors l'idée que toute la genèse de l'être humain se produit dès la fécondation et développent une théorie familièrement dénommée *théorie des poupées russes* : chaque spermatozoïde contient « un petit homme », qui lui-même dans ses testicules contient des

milliers de spermatozoïdes et donc de « petits hommes potentiels », et ainsi de suite... Ainsi, en éliminant un seul spermatozoïde ou un seul embryon, on détruirait toute une lignée d'hommes potentiels et on tuerait, en somme, des milliers d'êtres humains.

Dans la société actuelle, de nombreuses règles ont été érigées concernant l'utilisation des cellules souches, ou encore la mise à disposition des embryons humains, mais les lois restent fort floues sur le statut juridique de l'embryon.



Prof. Alexandre Mauron, éthicien :

« Lorsque nos règles d'aujourd'hui concernent les droits humains sont établies, elles le sont en fonction de la personne humaine (chaque être humain a droit à...). Mais pour ce qui est de la vie prénatale, tout n'est pas si bien établi ; et en Suisse par exemple, l'IVG et les lois qui la concernent ne sont établies sur la base d'autre chose qu'une loi aristotélicienne ! On peut avorter jusqu'à un certain nombre précis de semaines, en l'occurrence douze. »

Pour résumer, il existe deux positions extrêmes : la position de l'église catholique, qui considère que l'âme humaine est présente dès la fécondation, et la position considérant que tout ne se joue qu'à la naissance. La position actuelle de la majorité des pays européens est le résultat d'un équilibre entre ces deux extrêmes : on considère qu'on ne doit pas interrompre la vie prénatale sans une bonne raison. La notion de bonne raison est variable en fonction du niveau de gestation atteint par la mère : avant 12 semaines, la seule volonté de la mère est une raison suffisante ; au-delà de 12 semaines, seuls un risque important d'atteinte à la santé ou un danger de mort de la mère sont des raisons valables. Aujourd'hui donc, la question de l'utilisation des embryons humains à des fins thérapeutiques ou à des fins de recherche ne relève plus vraiment d'un problème de statut de l'embryon, mais plutôt de la volonté et des droits du couple de donner ou non ses embryons pour la recherche ou pour des thérapies. Depuis 2006, l'utilisation d'embryons humains pour la recherche médicale est autorisée en Suisse, mais ces procédures sont contrôlées de manière extrêmement stricte. À l'heure actuelle, aucun essai clinique de thérapie de la maladie de Parkinson par les cellules souches n'a été réalisé sur l'homme, mais des essais sur le macaque sont attendus très prochainement. Relevons que seul un chercheur suisse, le Professeur Eric Rouiller de l'Université de Fribourg, a été autorisé à pratiquer de tels essais sur des primates, soulignant encore le caractère hautement contrôlé de ce type de pratiques.

Les premiers essais cliniques sur l'homme sont estimés, selon les différentes personnes que nous avons rencontrées, entre 2012 et 2015.

4. Et vous, quelle est votre position ?

Question : Quelle est votre position personnelle concernant l'hypothèse de traitements de la maladie de Parkinson par transplantation de cellules souches embryonnaires ?



Prof. Alexandre Mauron, éthicien :

« Personnellement, je suis assez content de l'arrière-fond philosophique que l'on retrouve derrière la loi suisse et je suis d'accord avec l'idée de ne pas considérer un embryon très précoce comme un être humain. Je ne suis pas contre l'idée de traiter un jour des patients grâce à ce genre de méthodes, mais je pense qu'il faut une réglementation très stricte dans ce domaine afin d'éviter les abus. »

Prof. Jozsef Zoltan Kiss, chercheur en neurosciences dans le domaine des cellules souches :

« En tant que chercheur, je désire surtout comprendre les mécanismes qui permettraient de réparer des régions cérébrales grâce à l'utilisation de cellules souches. C'est un domaine réellement passionnant pour moi. Mais je ne travaille pas dans le but ultime de trouver un traitement pour des malades, ce qui m'intéresse c'est surtout de comprendre comment ça marche ! Mais je ne suis pas contre le fait de traiter un malade par l'utilisation des cellules souches. »



Dr. Philippe Huber, gériatre, chef du service de gériatrie à l'Hôpital des Trois-Chênes :

« Je ne suis absolument pas contre l'utilisation de cellules souches pour traiter des patients. Je pense qu'il s'agit là d'une perspective d'avenir très prometteuse que nous ne pouvons pas négliger. Ce type de médecine sera la médecine de demain que vous-mêmes pratiquerez, et je trouve normal d'y accorder de l'importance et du crédit. Il faudrait par contre des organismes de contrôle afin d'éviter les abus, mais ceci reste valable pour n'importe quoi, pas seulement les cellules souches ! »



Prof. Pierre Burkhard, médecin adjoint agrégé, chef de la Policlinique de Neurologie (HUG) et grand spécialiste de la maladie de Parkinson :

« Je ne suis bien évidemment pas contre l'utilisation des cellules souches pour le traitement de cette maladie. Je fais par ailleurs partie d'un groupe de recherche qui étudie le sujet ; récemment, nous avons d'ailleurs reçu un très généreux don visant à promouvoir les recherches dans ce domaine. J'estime le premier essai clinique chez l'homme à 2012, mais comme ce genre de chose prend toujours énormément de temps à aboutir, je dirais plutôt entre 2012 et 2015. »

VI. Médecine chinoise

Outre les diverses options thérapeutiques développées précédemment, d'autres types de traitements – parfois moins conventionnels – s'offrent aux patients parkinsoniens.

La médecine chinoise, par exemple, préconise l'utilisation de remèdes de plantes en addition aux médicaments conventionnelles. De nombreuses herbes sont conseillées – notamment la *Radix gentianae macrophyllae* et la *Rhizoma Gastrodiae* – plantes de la famille des gentianes et des orchidées, respectivement, mais aussi d'autres composants tels que des vers à soie séchés (*Bombyx Batryticatus*) ou des scorpions séchés (*Buthus marenzii*).



Quelques ingrédients utilisés dans les remèdes de médecine chinoise contre la maladie de Parkinson. A : corps séchés de larves de vers à soie (*Bombyx Batryticatus*) ; B : corps de scorpions séchés (*Buthus marenzii*) ; C : corps séché de *Scolopendra subspinipes mutilans*, un long vers du genre chilopode. (source : <http://www.hnmrc.net/pd35334950.html>).

Divers sites internet proposent la vente en ligne de ce type de remèdes. Selon ces derniers, l'efficacité de ce type de traitement serait excellente. Par exemple, l'un des sites webs visités³³ rapporte une efficacité de traitement de 100%, avec un rétablissement complet chez 24 patients et une amélioration notoire chez 5 patients, sur un total de 29 patients testés. Nous recommandons ici l'application du principe de précaution, ce type de statistiques n'étant aucunement documentée dans la littérature médicale et n'ayant donc aucune valeur réelle.

³³ <http://www.hnmrc.net/pd35334950.html>

Hsin Kuang Herbal Store and Clinic :

« Side effects : All of the herbs in this formulation have been in use for thousands of years in China and are proven to be safe. Chinese herbs work in a non-invasive way utilizing the natural healing powers of the body and hence work without any side effects. More importantly, we and our herbalist doctors understand the use of herbs to give the optimum benefit without incurring any side effects. In the language of Chinese medicine, there are many balances inside our bodies. The breaking of any of these balances leads to illness. Chinese herbs work by balancing these various systems in our bodies through their adjustment. Hence treatment takes place holistically, without effecting our normal systems and without any side effects. »

La prudence doit être de mise une fois de plus, les plantes ou insectes prescrits pouvant contenir certaines molécules susceptibles d'interagir avec certains médicaments (e.g. inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques).

Le prix proposé par *Hsin Kuang Herbal Store and Clinic* pour ce traitement est de 89.95 US\$ pour trois mois de traitement.

VII. Sœur Marie Simon-Pierre

Sœur Marie Simon-Pierre est une religieuse et une mystique française membre de la *Congrégation des Petites sœurs des maternités catholiques*. Cette dernière fut révélée par sa guérison soudaine en 2005 de la maladie de Parkinson. D'après elle³⁴, cette guérison serait l'œuvre posthume du défunt pape Jean-Paul II, et aurait eu lieu « après un moment d'adoration eucharistique en méditant les mystères lumineux ».

Elle raconte que, le 2 juin 2005, elle avait tenté d'écrire le nom du défunt pape, mais que cette tâche s'était avérée impossible tant les symptômes de la maladie étaient prononcés. Le lendemain, elle aurait pu écrire ce même nom de manière lisible et claire, et tous les autres symptômes de la maladie auraient subitement disparu.

Cette histoire a depuis lors été fortement médiatisée et a joué un rôle important dans les processus de béatification et de canonisation de Jean-Paul II. Sœur Marie Simon-Pierre vit aujourd'hui à la maternité Sainte-Félicité à Paris et est en parfaite santé.

³⁴ Le témoignage de la religieuse est disponible sur :

<http://www.vicariatusurbis.org/Beatificazione/Francais/News/SurLaCauseDeBeatification/TemoignageD'uneSoeurFrancese.htm>

VIII. EOC

L'Eglise de Scientologie, elle aussi, a apporté sa réponse thérapeutique à la maladie de Parkinson. Selon cette dernière, un grand nombre de maladie dégénératives – dont la maladie de Parkinson, mais aussi la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique, etc... – sont la cause d'une perte irréversible de l'âme humaine. La solution des scientologues à ce problème est appelée *End of Cycle*, raccourci en l'acronyme *EOC*. Cette théorie vise, par la parole et par une discussion avec le patient, à amener ce dernier à se suicider.

Vignette n°1: Mme S.

Mme S. est une patiente que nous avons rencontrée chez elle et qui nous a longuement parlé de son parcours. Son histoire est passionnante à plusieurs égards.

Mme S. est âgée de 67 ans. Elle a été diagnostiquée à 53 ans et est donc atteinte de la maladie de Parkinson depuis plus de 14 ans.

« Au début, dit-elle, je n'ai rien remarqué. Mais c'est lors d'un choc émotionnel intense que le tremblement s'est alors fortement manifesté. Mes proches m'ont donc conseillé de consulter mon médecin. Pour moi, j'avais Parkinson, c'était simple et ce n'était pas grave, je pensais que ce n'était qu'un simple tremblement et je m'imaginais bien vivre ma vie avec. »

Mme S. a donc consulté son médecin traitant, qui lui a alors demandé son avis la question : « Eh bien, j'ai le Parkinson ! », a-t-elle dit, et le médecin de lui répondre « Mais pourquoi tout de suite envisager le pire ? ».

« Et là, nous raconte-t-elle, j'ai compris que ce n'était pas qu'un simple tremblement, et que ça pouvait être grave. »

Après que le médecin l'ait envoyée chez un neurologue qui confirma qu'il s'agissait bien d'une maladie de Parkinson, Mme S. décida que si elle devait vivre avec cette maladie, elle serait soignée par le meilleur. Elle se mit donc à la recherche du plus grand spécialiste de cette maladie qu'elle trouva à New-York en la personne du Dr. Stanley Fahn (Presbyterian Hospital, New-York). En effet, sa relation avec le premier neurologue n'avait pas été concluante.

« Vous comprenez, il avait la malchance d'être le premier, d'être celui qui m'a annoncé la sentence. »

Après ces recherches qui la menèrent jusqu'à l'autre bout de l'Atlantique, Mme S. fut suivie à Genève par plusieurs neurologues. Elle est actuellement suivie par le grand spécialiste de la maladie de Parkinson à Genève, le Professeur Pierre Burkhard (HUG, Genève).

« Burkhard est un très bon médecin, car il a une réelle écoute. Moi je m'en fiche de ne pas pouvoir bouger les doigts rapidement comme leurs tests le veulent ! Moi, ce qui me dérange, c'est de laisser tomber des objets, c'est de ne pas pouvoir faire quoi que ce soit rapidement. Et ça, le Dr. Burkhard, il l'entend ! »

Dès l'annonce de sa maladie, Mme S. ressentit le besoin de « se tourner vers les autres » et commença ainsi à faire du bénévolat auprès des personnes âgées. Le fait d'être atteinte elle-même par la maladie lui fit réaliser que beaucoup de gens sont malades et seuls, et que ces personnes ne demandent que d'avoir quelqu'un à qui parler, quelqu'un qui puisse les accompagner un peu.

Mme S. est également rentrée dans un groupe de patients dans lequel elle gère les rendez-vous et les différentes réunions organisées au cours de l'année.

« Au-début, je ne voulais pas rentrer dans un groupe, je ne voulais pas voir des gens plus malades que moi. Mais peu à peu, j'ai commencé à hésiter et quand ils m'ont dit qu'un deuxième groupe de patient était en création à Genève et qu'ils cherchaient quelqu'un pour le gérer, je me suis d'emblée proposée. »

Depuis plusieurs années, Mme S. organise donc des rencontres entre ces patients membres de ce groupe et, la plupart du temps, un ou plusieurs intervenants qui peuvent apporter quelque chose au groupe, que ce soit un neurologue, un spécialiste de la médecine chinoise, un urbaniste, etc...

Il y a 4 ans, les symptômes éprouvés par Mme S. sont devenus tellement invalidants que le Prof. Burkhard a proposé à Mme S. de subir une intervention visant à lui implanter un neurostimulateur. D'abord effrayée par l'opération et les complications possible, elle finit par accepter peu après, tant les symptômes devenaient violents.

Mme S. subit donc l'opération, mais en garde aujourd'hui un souvenir difficile.

« C'est une opération de huit heures où l'on doit rester éveillé et répondre à des questions ; et au bout de quatre heures, quand ils vous annoncent qu'il vont commencer l'autre côté, il faut vraiment de la force pour ne pas se sentir mal. »

Les jours suivants furent difficiles tant l'opération avait été lourde et éreintante. Mais après ces quelques jours passés, les effets commencèrent à se faire sentir.

« C'est simple ! Cela m'a enlevé tous les symptômes qui se voient ! »

Depuis, Mme S. ne tremble plus et ne souffre plus de dyskinésies, elle peut maintenant bouger presque normalement.

« Le problème, c'est que les symptômes qui ne se voient pas sont toujours là, mais mon entourage me considère comme guérie alors que je sais très bien que le problème est toujours là. »

Aujourd'hui, Mme S. partage sa vie entre son groupe de patients et le bénévolat, elle essaie de préserver par ces moyens une vie sociale que, bien souvent, les malades atteints de cette maladie perdent. L'impact moral de la maladie de Parkinson est bien réel et les pousse à s'isoler de plus en plus.

Sur le pas de la porte, Mme S. faisant allusion à sa vie aujourd'hui et au fait que la maladie l'a poussée à se tourner vers les autres, nous dit cette phrase qui nous restera gravée :

« Aujourd'hui, je peux dire que la maladie m'a apporté autant qu'elle m'a pris. »

Vignette n°2 : Monsieur U.

Nous avons rencontré Monsieur U à la séance d'information sur la maladie de Parkinson à laquelle nous avons participé à Nyon le 27 mai dernier.

Monsieur U. a été diagnostiqué en 2001 et est entré en 2002 dans l'Association Parkinson Suisse ; depuis, il fait également partie d'un groupe de patients.

Ce dernier nous a confié qu'il venait à ces séances d'une part pour s'informer sur la maladie, car il se tenait au courant des avancées de la science et aussi des différentes choses qui peuvent améliorer son quotidien, telles que la physiothérapie ou l'ergothérapie. Mais il nous a aussi avoué que, s'il venait à ces réunions, c'était surtout pour voir ses amis, car il s'était fait tout un réseau d'amis et de connaissances au sein de l'Association et ces séances étaient une bonne occasion de les voir.

Cela illustre bien le rôle social que l'Association joue auprès des patients, avec les groupes de patients d'une part, mais également simplement en réunissant des gens dans une idée commune : « mieux vivre avec son Parkinson ou avec un proche malade de Parkinson ».

Nous avons demandé à Monsieur U. comment il vivait sa maladie :

« Vous savez, les choses ne vont pas trop mal honnêtement ! En plus, pour l'instant j'arrive à rester encore assez indépendant. J'en suis content, mais j'ai parfois peur de ce qui arrivera dans le futur. J'essaie de ne pas y penser ! »

Nous avons également pris conscience de quelque chose de difficile à vivre pour lui, mais à quoi nous n'avions jamais encore pensé :

« Je déteste ces articles à sensation qui clament haut et fort qu'une souris a été guérie de Parkinson par une nouvelle greffe ou autre thérapie miraculeuse, et qui laissent miroiter un prochain traitement pour l'homme, alors que si l'on lit plus attentivement l'article, on se rend compte que l'avancée n'est que minime et qu'il ne faut pas espérer de traitement de ce type pour l'homme avant au moins 10 ans ! Je ne veux pas espérer pour rien ! »

Par la suite nous avons pu discuter un moment avec sa femme. Cette dernière nous a raconté qu'elle faisait partie d'un groupe de proches qui se réunissent régulièrement pour se soutenir mutuellement. Mais elle nous a tout de même précisé qu'aussi impliquée soit-elle dans l'association, elle tenait à garder une certaine distance face à la maladie, sans quoi elle se sentait étouffée.

Vignette n°3 : Mais Chéri ! Tu trembles ! ...ou la journée d'un parkinsonien

Il est huit heures quand Michel Renard décide de se lever. Il a mal dormi, comme d'habitude. Ces derniers temps, la grande P. lui en fait voir des vertes et des pas mûres. Il déteste cette sensation de ne plus pouvoir bouger du tout lorsque, au milieu de la nuit, il ouvre les yeux et voudrait aller aux toilettes. Il faut aussi dire que tout est plus facile pour Mme Lédaupas, son infirmière à domicile, depuis qu'il a accepté de mettre des couches pour adultes, mais il a toujours de la peine à s'y faire. Un adulte « normal » sait se contrôler, s'il n'est plus maître de son propre corps, quelle estime de soi peut-il encore conserver ?

Il faut également savoir faire des compromis, car Mme Lédaupas ne peut rester qu'une heure ; si elle doit changer tous les draps du lit lors de chaque visite, elle ne peut alors plus l'aider à manger, aide devenue indispensable à Michel depuis quelques temps. La dernière fois qu'il a voulu manger seul, il n'était pas à la moitié de l'assiette que tout était déjà froid. Du coup, il s'est arrêté de manger. Il voulait qu'on réchauffe son assiette, mais la femme de ménage qui était la ce jour là, voyant l'assiette à moitié remplie, la lui retira en lui disant : « Je crois que vous n'avez pas très faim aujourd'hui Monsieur Renard ! ». M. Renard était pourtant mort de faim. Il ne s'est toutefois pas opposé, c'était un jour « Off » et parler était trop difficile pour qu'il se fatigue à essayer.

Tous les jours, après s'être levé, M. Renard prend ses médicaments et attend l'arrivée de Mme Lédaupas en regardant la télévision. Il peut même changer de chaîne grâce à sa télécommande spéciale munie de gros boutons. Quand l'infirmière arrive, elle l'aide à se laver et à s'habiller, c'est important car il ne pourrait plus s'en charger seul. Il y a quelques temps, elle avait oublié de fermer sa braguette, il est resté comme cela toute la journée.

Après l'avoir habillé, elle lui fait prendre les médicaments de midi et prépare les prochaines doses. C'est très compliqué car il faut combiner plusieurs classes de médicaments et les prendre à des heures différentes ; M. Renard a donc ces petites boîtes avec les jours et les heures marqués, comme ça il ne se trompe pas. C'est d'ailleurs plutôt Mme Lédaupas qui se trompe ! Un jour, elle a mis un cachet entier au lieu d'un demi et M. Renard a passé l'après midi à se donner des coups de pied dans les jambes. C'est le problème de ces médicaments, il faut en prendre beaucoup pour qu'ils agissent mais si on en prend un peu plus on bouge trop.

Mme Lédaupas l'aide enfin à manger, puis s'en va. Si c'était un jour habituel, la journée serait alors à peu près terminée et il attendrait le soir dans son fauteuil, devant la télévision. Mais aujourd'hui c'est dimanche, et son fils vient le voir avec ses deux enfants. M. Renard apprécie beaucoup ces visites, même si parfois il faut bien dire qu'il n'a envie de voir personne. Il aime bien voir son fils avec sa petite famille et voir qu'ils vont bien.

Mais les enfants ne peuvent pas vraiment comprendre ce qu'il vit. Son fils, lui, est habitué. Cela fait 15 ans qu'il voit son père comme ça. Il a même dû s'occuper de lui quotidiennement lorsque Mme Renard s'est éteinte et qu'il a fallu mettre en place ce système d'aide et

d'infirmières à domicile. Mais les enfants ne comprennent pas tout cela, c'est normal, à 5 et 7 ans ! Au début de l'année, ils ne voulaient plus venir car ils disaient que Grand-père ne les aimait pas, qu'il ne leur souriait jamais. Il a fallu alors leur expliquer que la maladie, la Grande P., comme M. Renard insistait pour qu'on l'appelle, faisait que leur Grand-père ne pouvait plus sourire, même s'il en avait envie.

Quand les petits enfants arrivent, ils se mettent à jouer avec les jouets que leur père a laissé ici, afin qu'ils s'occupent lors des visites. Le fils s'assied à côté de son père, il a un cadeau sur les genoux. Il explique que c'est sa femme qui a trouvé ça sur internet et qu'il a décidé de lui en acheter une. Le fils de M. Renard ouvre le cadeau, car ce serait trop long de laisser son père déchirer l'emballage tout seul, et sort un paquet avec un ustensile dans une espèce de plat de pâtes en photo sur le côté.

« Tu vois, c'est super ! C'est une fourchette spéciale pour les gens comme toi, il y a même l'assiette avec un rebord pour que tu puisses manger seul sans en mettre partout ! Si tu y arrives bien, on pourrait même penser à ne plus faire venir Mme Lédaupas que 2 ou 3 jours par semaine, c'est super qu'en penses-tu ? »

M. Renard hoche la tête du mieux qu'il peut. Il était au courant que de tels outils existaient mais pour lui, ils ont plutôt la forme d'instruments de torture, et puis il n'est pas enchanté à l'idée de ne plus voir une des seules personnes avec qui il peut parler dans la semaine. Mais ce serait trop long à expliquer et il remercie son fils, en parlant presque distinctement pendant quelques phrases.

Au bout de trois quarts d'heure, le fils de Monsieur Renard s'en va. Alors, l'appartement retrouve son calme et M. Renard rallume la télé. À 20h, la gardienne de nuit arrive ; c'est une femme assez sèche et que M. Renard n'aime pas beaucoup. Elle n'est pas agréable avec lui car elle ne se contente que de venir, de s'installer dans la chambre et d'attendre que la nuit passe. Elle doit l'aider à manger un petit quelque chose et l'aider à se mettre au lit. Comme elle n'aime pas avoir à faire plus que ce pour quoi elle est payée, elle s'acquitte de sa tâche rapidement et sans y prêter grande attention.

À 20h30, M. Renard est au lit.

Il sait qu'il ne va pas s'endormir avant deux ou trois heures, mais il ne peut pas demander à la gardienne d'attendre minuit pour le mettre au lit, il accepte donc de se coucher à 20h30.

Lentement, M. Renard se laisse glisser dans le sommeil, sachant très bien que peu après il se réveillera, se sentant à nouveau paralysé ou avec des douleurs et des crampes partout. Les yeux fixés sur le plafond, il se remémore ce qu'il appelle « son dernier moment de bonheur », il y a dix-sept ans, en vacances avec sa femme, avant que la Grande P. ne montre son nez. Il se voit encore sur la plage en train de jouer au ballon, d'expliquer à sa femme que maintenant qu'il est à la retraite, ils passeront au minimum trois mois par année au soleil. Il se voit, tendant le bras pour rattraper le ballon qui roule vers la mer, quand sa femme lui dit : « Mais chéri, tu trembles ! ».

Vignette n°4 : Michael J.

Il nous a semblé important, dans le cadre d'un travail sur la maladie de Parkinson, de mentionner le cas de Michael J. Fox.

Cet acteur américain, né en 1961, fut diagnostiqué juste après avoir tourné le troisième volet du film « Retour Vers Le Futur », son film le plus célèbre. C'était alors en 1991, il avait 30 ans. Il garda pour lui cette nouvelle jusqu'en 1998, où il révéla publiquement son état. En 2000, il se retira presque complètement du métier d'acteur à cause de ses symptômes de plus en plus envahissants. La même année, il créa la *Michael J. Fox Foundation*, une fondation destinée à réunir des fonds dans le but d'aider à la recherche sur cette maladie. Cette fondation est devenue, depuis lors, la plus grande association de malades de Parkinson en Amérique, et a pu réunir sur l'année 2008 plus de 142 millions de dollars pour la recherche.

Michael J. Fox est devenu, depuis, la figure de proue de la lutte contre la maladie de Parkinson, et grâce à sa notoriété, il peut faire avancer plus rapidement la recherche.

Nous pouvons malheureusement généraliser cette histoire et affirmer qu'il est bien plus facile de réunir des fonds pour une maladie lorsque quelqu'un de célèbre en est atteint et s'en fait l'ambassadeur qu'avec les campagnes de sensibilisation et collectes de fonds habituelles. Un autre exemple de ce type de phénomène a été la *Lance Armstrong Foundation (Livestrong)*, lancée par le célèbre coureur cycliste Lance Armstrong, et qui réunit des fonds pour venir en aide à la recherche contre le cancer.

Vignette n°5 : Problème 1

Problème n°1/1

PROBLEME N°1 : VOUS CROYIEZ VRAIMENT QU'ON VOUS LÂCHERAIT AUSSI FACILEMENT AVEC LES APP !!

Monsieur D. a 66 ans lors du début de son affection. Ce fonctionnaire retraité consulte en raison de « sensations bizarres » dans ses jambes, particulièrement à droite. Il dit avoir remarqué une difficulté à se retourner et à sortir du lit. De plus, ses gestes semblent s'être ralentis.

Pendant la discussion, le médecin s'étonne du regard de Monsieur D. qui lui semble comme figé, presque fâché. Par ailleurs, le patient ne cligne que très rarement des yeux. Lors de l'examen neurologique, le médecin détecte une rigidité bilatérale mais prédominant sur l'hémicorps droit. Les réflexes myotatiques paraissent normaux et symétriques. A la marche, la longueur du pas est un peu diminuée, le balancement du bras droit est absent et le demi-tour en bout de ligne droite est exécuté lentement.

Le médecin explique au patient l'origine de son trouble et prescrit un traitement de Sinemet® 100 mg, à prendre 2 fois par jour pendant 5 jours. Le médecin planifie un rendez-vous après ces 5 jours afin de « voir où on en est » et d'ajuster le traitement.

Le médecin revoit le patient quelques semaines plus tard, son état s'est amélioré de manière très satisfaisante, mis à part quelques insomnies et l'impression, parfois, de « voir Mickey en train de se raser dans ma salle de bain ».

Devant ce tableau clinique, quels examens demandez-vous afin de conforter votre diagnostic ? Quelle est l'utilité de tels examens ? Quel est votre diagnostic ?

Pourquoi l'état du patient s'améliore-t-il sous ce traitement ?

Comment expliquez-vous les insomnies et les visions très allégoriques de Monsieur D. ?

Questionnaire à choix multiple (QCM) relatif à la vignette n°5

1. (Question type R/N) Quels examens demandez-vous afin de conforter votre idée de diagnostic ? (4 réponses)

- (A) Scanner corps entier
- (B) IRM cérébral
- (C) Colposcopie
- (D) Examen de la sensibilité des membres sup. et inf.
- (E) Bilan sanguin
- (F) Gazométrie artérielle
- (G) Scintigraphie
- (H) Examen de la marge anale et des orifices herniaires
- (I) Olfactométrie
- (J) Tests auditifs
- (K) DAT-Scan (Scanner avec marquage radioactif de la dopamine)

2. (Question type A) Selon vous, quel est le prix total approximatif des examens demandés ?

- (A) moins de 1'000CHF
- (B) plus de 4'000CHF, non-remboursés par les assurances maladies
- (C) environ 3'000CHF, remboursés par les assurances maladies
- (D) environ 3'000CHF, non-remboursés par les assurances maladies
- (E) toutes ces réponses sont fausses

3. (Question type K') Concernant le traitement que vous avez prescrit à Monsieur D. :

- (A) le médicament prescrit (Sinemet®) suffit pour le traitement de cette maladie
- (B) ce type de traitement est très efficace et permet une importante régression de la maladie
- (C) la prise du médicament peut être la cause des insomnies et hallucinations de Monsieur D.
- (D) ce médicament est remboursé par les caisses maladies

4. (Question type A) Malheureusement, quelques mois après l'instauration de ce traitement, l'état du patient semble peu à peu se péjorer, malgré de nombreuses augmentations de la dose de Sinemet® ainsi que des essais de combinaisons avec du Comtan® ou du Déprenyl® :

- (A) Vous décidez de refaire les examens et de demander un conseil génétique, afin d'écarter une maladie génétique rare
- (B) Ces phénomènes sont fréquents lors de tels traitements, vous continuez la prescription de ces médicaments, mais recommandez au patient une intervention chirurgicale
- (C) Après avoir fait preuve d'empathie et de légitimation à l'égard de la détresse du patient, vous utilisez un langage clair, sans jargon, et expliquez calmement à votre patient que ces phénomènes sont fréquents lors de tels traitements. Vous l'informez qu'il faudra continuer la prise des médicaments, mais qu'à ce stade de la maladie, une intervention chirurgicale pourrait être très bénéfique
- (D) Vous êtes en vacances aux Maldives lorsque votre patient, très inquiet, vous appelle. Vous coupez court à ses explications, lui expliquez que les médecins eux aussi ont besoin de vacances, lui conseillez de prendre un rendez-vous en septembre, et retournez enfin à votre cours d'initiation au delta-plane
- (E) Après un examen approfondi, vous jugez votre patient dément, et vous ne croyez pas ce que celui-ci vous raconte. Vous lui prescrivez de l'Halopéridol (neuroleptique)

5. (Question type K') L'intervention chirurgicale est finalement programmée :

- (A) Le prix d'une telle intervention est d'environ 15'000CHF, remboursés par les caisses maladies
- (B) Vous organisez un transport de votre patient au CHUV à Lausanne, ce type d'opération ne se pratiquant que dans cet hôpital
- (C) Si tout va bien, ce type d'intervention montre des résultats spectaculaires et permet une grande amélioration des symptômes du patient
- (D) L'intervention dure environ 8 heures et est pratiquée sous narcose complète
- (E) L'implantation d'un neurostimulateur se fait, en règle, bilatéralement
- (F) Ces interventions chirurgicales, depuis leur apparition, sont pratiquées en grand nombre chaque année en Suisse. Elles ont un impact très positif car elles permettent d'éviter la mort des patients parkinsoniens

Réponses au QCM

Comme vous l'avez probablement tous compris, il s'agit d'un patient qui se présente chez vous avec de nombreux signes d'une maladie de Parkinson, votre but est maintenant de confirmer votre diagnostic par certains examens et d'instaurer un traitement

Question 1

Réponses correctes : **B, E, I, K**

Le premier examen effectué, après l'anamnèse et l'examen neurologique, est une olfactométrie (**option I**). En effet, l'un des signes les plus précoces d'apparition d'une maladie de Parkinson, parfois même avant toute manifestation motrice, est une baisse de l'olfaction !

Une IRM cérébrale (**option B**) est effectuée afin d'écarter d'autres causes potentielles de syndrome parkinsonien, notamment hydrocéphalie, tumeurs, AVC, etc...

Le DAT-Scan (**option K**) est une forme particulière de scanner, effectué après un marquage par isotopes radioactifs des neurones dopaminergiques de la substance noire. Cette technique permet une visualisation précise de la quantité de dopamine présente dans le locus niger et permet ainsi de déceler une éventuelle dégénérescence de cette région, caractéristique de la maladie de Parkinson.

Enfin, un bilan sanguin (**option E**) est effectué, afin d'écarter d'autres causes de syndrome parkinsonien, comme une maladie de Wilson, ou encore un parkinsonisme médicamenteux (neuroleptiques, anti-émétiques, intoxications, etc...).

Question 2

Réponse correcte : **C**

IRM : 800CHF

DAT-Scan : 1'600CHF

Olfactométrie : 200CHF

Bilan sanguin : 200CHF

(Tarifs approximatifs HUG)

Nous arrivons donc à un total de 2'800CHF, à quoi il faut encore rajouter le prix de la consultation (env. 250CHF pour la 1^{ère} consultation), ce qui nous amène à 3'050CHF.

Ces frais sont totalement pris en charge par les caisses maladies.

Chaque consultation de suivi (HUG) est ensuite facturée entre 100 et 150CHF.

Les examens mentionnés permettent un diagnostic fiable et quasi-sûr dans plus de 99% des cas. Il est intéressant de noter que les frais occasionnés par un faux diagnostic de maladie de Parkinson (traitements jusqu'à découverte de l'erreur, consultations, examens inutiles, etc...) se révèlent au final beaucoup plus élevés que si un diagnostic complet avait été effectué !

Question 3

Réponse correcte : - - + +

L'option A est incorrecte car le Sinemet (L-Dopa+carbidopa) ne suffit pas toujours à lui seul au traitement de la maladie. Les médicaments anti-parkinsoniens sont souvent utilisés en combinaisons pour une plus grande efficacité sur les symptômes moteurs. De plus, du fait des nombreux effets secondaires de ces médicaments (nausées, vomissements, hallucinations, hypotension, constipation, etc...), d'autres médicaments sont souvent prescrits en supplément : anti-émétiques, hypertenseurs, laxatifs, etc...

L'option B est incorrecte, car ces médicaments sont, certes, très efficaces au début de la maladie, mais perdent généralement leur efficacité lors de traitements à long-terme. De plus, aucun médicament connu à ce jour ne permet de ralentir la progression de la maladie, le traitement est purement symptomatique, et non curatif !

L'option C est correcte. Les anti-parkinsoniens sont grevés d'un grand nombre d'effets secondaires, notamment dyskinésies, nausées, insomnies, hallucinations, hypotension, constipation, comportements compulsifs, etc...

Le médicament est en effet remboursé par les caisses maladies (option D).

Question 4

Réponse correcte : C

Lorsque les traitements pharmacologiques deviennent inefficaces, lorsque de trop grandes fluctuations motrices ou dyskinésies apparaissent, l'hypothèse d'une intervention chirurgicale est soulevée. Il s'agit de l'implantation d'électrodes, reliées à une sorte de pacemaker greffé sous la peau, dans des localisations bien précises du cerveau (voir présentation du vendredi 12 juin pour plus de précisions).

ATTENTION, l'option E est ARCHI-incorrecte !!! Les neuroleptiques sont des antagonistes dopaminergiques et aggravent donc les symptômes d'une maladie de Parkinson. Ils sont par ailleurs contre-indiqués dans la maladie de Parkinson et le traitement d'un tel patient est extrêmement complexe !

Question 5

Réponse correcte : - + + - + -

Le prix d'une telle intervention est de 50'000 à 60'000CHF. Ce tarif est également pris en charge par l'assurance maladie de base.

A l'heure actuelle, après discussion entre les acteurs concernés, les interventions de ce type (pour la Suisse Romande) ne se pratiquent effectivement qu'au CHUV à Lausanne.

Ce type de traitement permet effectivement, lorsqu'il fonctionne, des résultats impressionnants. Chez beaucoup de patient, on assiste à une disparition complète du tremblement. Un extrait vidéo de notre présentation du 12 juin 2009 montre les effets « avant et après » de ce type d'intervention.

La réponse D est fausse, l'intervention dure effectivement entre 6 et 8 heures mais est effectuée en grande partie sous simple anesthésie du scalp avec un patient bel et bien éveillé. En effet, un suivi très attentif du patient et de ses réactions est indispensable au cours de l'intervention, notamment pour calibrer et établir les paramètres du neurostimulateur. Seule l'implantation sous la peau des câbles et des neurostimulateurs est pratiquée sous anesthésie complète (cf. chapitre « Traitements » pour plus de détails).

L'option E est correcte, l'implantation du neurostimulateur se fait généralement de manière bilatérale.

L'option F est incorrecte. Les premiers patients opérés selon cette technique l'ont été en 1998. Depuis, environ 170 patients ont subi ce type d'intervention, soit une moyenne d'environ 12 à 15 patients par année. La neurostimulation est une alternative thérapeutique qui concerne une minorité de patients. Il s'agit d'une alternative de derniers recours, lorsque les traitements médicamenteux ont perdu leur efficacité. La décision d'opérer ou non un patient est prise après discussion collégiale entre différents membres d'un comité décisionnel suisse-romand, composé de neurologues et de neurochirurgiens. De nombreux critères entrent en ligne de compte : l'âge du patient, ses antécédents, les éventuelles co-morbidités, la sévérité de la maladie de Parkinson, l'échec des autres alternatives thérapeutiques, la balance risques/bénéfices engendrée par cette intervention, etc...

Enfin, il est faux de dire que ce type de traitement n'empêche pas la mort des patients parkinsoniens. L'idée que l'on peut mourir d'une maladie de Parkinson est fausse : on ne meurt pas de cette maladie ! Cette idée est pourtant largement répandue dans la population. Nous en avons pris conscience en allant sonder l'avis et les connaissances des gens dans les rues de Genève ; en effet, beaucoup pensent que l'on peut effectivement mourir de cette maladie.

« Et vous ? Que savez-vous de la maladie de Parkinson ? »
Un aperçu du savoir profane

Au cours de notre étude, nous avons souhaité comprendre la vision et les connaissances de la population générale sur la maladie de Parkinson. Dans cette optique, nous nous sommes munis d'une caméra et avons arpenté les rues de Genève à la recherche de témoignages. En voici quelques morceaux choisis :



Savez-vous ce qu'est la maladie de Parkinson ?

« La maladie de Parkinson ? C'est une maladie des nerfs je crois. Oui, une déficience des nerfs qui fait qu'on ne contrôle plus ses mouvements et même ses paroles je crois. »

Savez-vous ce qu'est la maladie de Parkinson ?

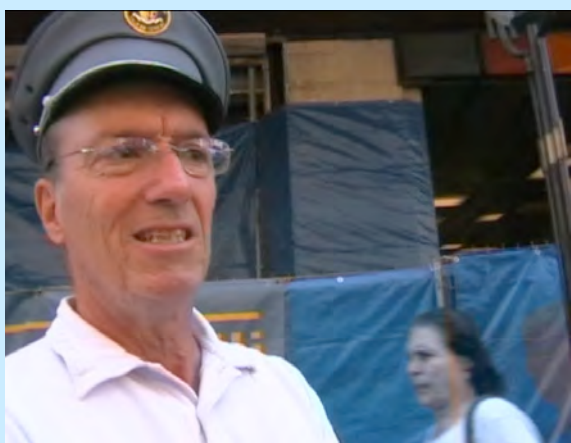
« Oh ! Je ne sais pas grand chose...Euh... On tremble ! »





Savez-vous ce qu'est la maladie de Parkinson ?

« Parkinson, c'est une maladie où on oublie ! »



Savez-vous ce qu'est la maladie de Parkinson ?

« Parkinson, c'est une maladie handicapante qui donne des crampes et des douleurs, principalement la nuit je crois. J'en sais rien, c'est ce que je sais en tout cas. »

Savez-vous ce qu'est la maladie de Parkinson ?

« Des tremblements, surtout. Et le visage figé, les muscles du visage paralysés, le sourire qui disparaît. Le métabolisme interne est perturbé complètement, dû, à mon avis, à certaines cellules qui doivent fonctionner sous l'influence de l'hypophyse et de l'hypothalamus, n'est-ce pas, et qui dégénèrent, ce qui va perturber l'activité hormonale. »





Savez-vous ce qu'est la maladie de Parkinson ?

« C'est pas par rapport à la viande ou un truc comme ça ? »

Savez-vous ce qu'est la maladie de Parkinson ?

« Franchement, je ne sais rien du tout ! »



La maladie peut-elle aussi toucher les jeunes?

« Non non, c'est avec la vieillesse que ça arrive ! »

La maladie ne touche-t-elle que les personnes âgées?

« Oui ! Mais il ne faut pas dire "les vieilles personnes", il faut dire : "les personnes...d'un certain âge" ! »



Que savez-vous de la maladie de Parkinson?

« ... »

Nous insistons :

« ... », il fait signe de lui jeter une pièce

Nous nous exécutons alors, et lui reposons la question :

« Prout ! »



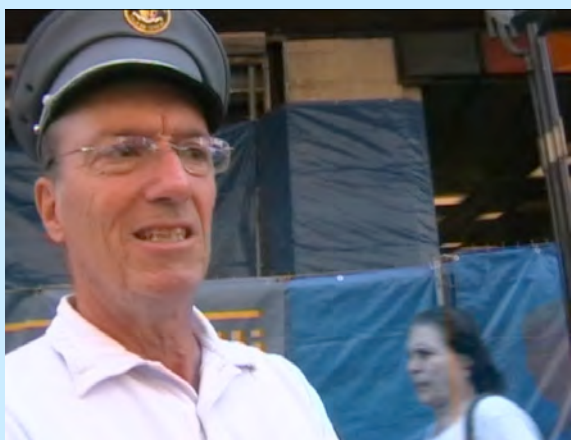
Comment "attrape"-t-on cette maladie ?

« Un jeune, s'il n'a pas perturbé cette zone cérébrale précise, il s'échappe très bien parce que ses substances blanche et grise sont normales. C'est surtout à partir de l'âge de 50 ou 55 ans que les problèmes se compliquent, SI ! Attention !, il y a un génome qui prédispose. C'est donc aussi en grande partie génétique ! »



Peut-on mourir de la maladie de Parkinson?

« Ah oui probablement ! Je pense qu'on en meurt. »



Peut-on mourir de la maladie de Parkinson?

« Je ne sais pas si on en meurt directement mais j'imagine que la qualité de vie est tellement diminuée que pour finir on a souvent de la peine à se lever, probablement de la peine à manger si on tremble énormément. Donc c'est très invalidant. »

Peut-on mourir de la maladie de Parkinson?

« Oui, on languit ! Languissant ! Pensez à Jean-Paul II et vous vous rendez compte de tout. On a pu suivre exactement ce qui a pu se passer. »



Conclusion

En guise de conclusion, nous souhaiterions simplement rappeler cette phrase qu'une patiente nous a dite et qui nous a profondément marqués :

« Aujourd'hui, je peux dire que la maladie m'a apporté autant qu'elle m'a pris. »

Madame S.

Remerciements

Nous souhaitons adresser de très chaleureux remerciements aux personnes suivantes, pour leur disponibilité, pour tout ce qu'ils nous ont apporté, et pour avoir accepté de nous consacrer un peu de leur temps précieux :

Dr. Philippe Huber, gériatre et chef du service de gériatrie à l'Hôpital des Trois-Chênes,

Prof. Jozsef Zoltan Kiss, chercheur au Département de Neurosciences fondamentales (CMU),

Dr. Jean-Paul Robert, neurologue et chef du service de neurorééducation à la clinique La Lignière (Gland),

Dr. Frédéric Assal, neurologue (HUG) et consultant en neurologie pour l'Hôpital des Trois-Chênes,

Mme. Evelyn Erb, responsable du bureau suisse-romand de l'Association Parkinson Suisse,

Mme. Jeanine Stepczynski, responsable d'un groupe de patients de l'Association Parkinson Suisse à Genève, elle-même atteinte de la maladie,

Prof. Alexandre Mauron, éthicien membre du CSST, attaché scientifique à la Fondation Louis-Jeantet à Genève et professeur de bioéthique à la Faculté de médecine de Genève,

Dr. Olivier Juge, neurologue de ville et, accessoirement, père de l'un des rédacteurs de ce travail (AF Eger),

Dr. Damien Roth, médecin généraliste,

et Mme. Regina Strasser, responsable commerciale « Activa Deep Brain Stimulation » chez Medtronic©.

Un remerciement tout particulier au Prof. Pierre Burkhard, pour sa disponibilité et pour tout ce qu'il a apporté à ce travail,

Merci également à l'équipe des physiothérapeutes de la clinique La Lignière, pour avoir accepté de nous accueillir et de nous faire participer à l'une de leurs séances,

Merci aux nombreux patients qui ont accepté de témoigner et de partager avec nous un peu de leur histoire,

Merci aux passants des rues de Genève d'avoir répondu à nos questions,

Et enfin un grand merci à nos deux tuteurs, Astrid Stuckelberger et Andrea Carlino, pour leur sympathie, leur disponibilité, leur aide et leur soutien tout au long de l'élaboration de ce projet.

Bibliographie

Articles :

- R Katzenschlager et al., *Mucuna pruriens* in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2004;75:1672-1677.
- Davies GC, Williams AC, Markey SP, *et al.* Chronic parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. *Psychiatr Res* 1979; 1:249–54.
- Ansher SS, Cadet JL, Jakoby WB, Baker JK. Role of N-methyl-transferases in the neurotoxicity associated with the metabolites of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and other 4-substituted pyridines in the environment. *Biochem Pharmacol* 1986; 35:3359–63.
- Feany MB, New Genetic Insights into Parkinson's Disease, *N Engl J Med* 2004;351:19,1937-40.
- A.C. Williams, L.S. Cartwright and D.B. Ramsden, Parkinson's disease: the first common neurological disease due to auto-intoxication?, *QJM* 2005 98(3):215-226.
- Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, *et al.* Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA* 2000; 283:2674–9.
- Benedetti MD, Bower JH, Maraganore DM, *et al.* Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Neurology* 2000; 55:1350–8.
- Tolosa E, Gaig C, Santamaría J, Compta Y., Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology*. 2009 Feb 17;72(7 Suppl):S12-20. Review.
- Doty RL., Olfaction in Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13 Suppl 3:S225-8. Review.
- Gelb DJ, Oliver G, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1999;56:33-9.
- Nutt JG, Wooten GF, Diagnosis and Initial Management of Parkinson's Disease, *N Engl J Med* 2005 ; 353 :1021-7.
- Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 1999;52:1214-20.
- Mätzler W, Nägele T, Gasser T, Krüger R., Acute parkinsonism with corresponding lesions in the basal ganglia after heroin abuse *Neurology*. 2007 Feb 6;68(6):414.
- Dodel RC, Singer M, Köhne-Volland R, Szucs T, Rathay B, Scholz E, Oertel WH, The economic impact of Parkinson's disease. An estimation based on a 3-month prospective analysis, *Pharmacoeconomics*. 1998 Sep;14(3):299-312.

- Huse DM, Schulman K, Orsini L, et al. Burden of illness in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20:1449-1454.
- Whetten-Goldstein K, Sloan F, Kulas E, et al. The burden of Parkinson's disease on society, family, and the individual. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45:844-849.
- Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2002;58:11-7.
- Goetz CG, Koller WC, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002;17:Suppl 4:S1-S166.
- Nutt JG, Wooten GF, Diagnosis and Initial Management of Parkinson's Disease, *N Engl J Med* 2005 ; 353 :1021-7.
- Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, Ben Shlomo Y. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. *Neurology* 2001;57: 1687-94.
- Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000;342:1484-91.
- Nilsson D., Nyholm D. & Aquilonius S.M. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease: Long-term experience. *Acta Neurol. Scand.* 2001; 104: 343-348.
- Lees and Turner, Apomorphine for Parkinson's Disease *Practical Neurology*.2002; 2: 280-287.
- Itakura T, Uematsu Y, Nakao N, Nakai E, Nakai K. Transplantation of autologous sympathetic ganglion into the brain with Parkinson's disease. Long-term follow-up of 35 cases. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1997 ;69(Pt 2) :112-15.
- Arjona V, Minguez-Castellanos A, Montoro RJ, Ortega A, Escamilla F, Toledo-Aral JJ, et al. Autotransplantation of human carotid body cell aggregates for treatment of Parkinson's disease. *Neurosurgery.* 2003 ;53 :321-8 ;discussion 328-30.
- Olanow CW, Kordower JH, Freeman TB. Fetal nigral transplantation as a therapy for Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 1996 ;19 :102-9.
- Clarkson ED, Freed CR. Development of fetal neural transplantation as a treatment for Parkinson's disease. *Life Sci.* 1999 ;65 :2427-37.
- Correia AS, Anisimov SV, Li JY, Brundin P. Stem cell-based therapy for Parkinson's disease. *Ann Med.* 2005;37(7):487-98.
- Thompson et al. Identification of dopaminergic neurons of nigral and ventral tegmental area subtypes in grafts of fetal ventral mesencephalon based on cell morphology, protein expression, and efferent projections. *J Neurosci.*2005 ;25 :6467-77.

- Brundin P et al. Behavioral effects of human fetal dopamine neurons grafted in a rat model of Parkinson's disease. Exp Brain Res. 1986 ;65 :235-40.

Ouvrages:

- Stevens A., Lowe J., Anatomie pathologique générale et spéciale, ed. DeBoeck, 1997.
- Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Robbins and Cotran. Pathologic basis of disease, Philadelphia, W.B. Saunders, 7th ed., 2004.
- J.-E. Vanderheyden et D.-J. Bouilliez ,Traiter le Parkinson, ed. DeBoeck, 2004.
- Kandel E. et al. Principles of neural sciences. McGraw Hill, 2000.
- Purves et al. Neuroscience. 3 rd edition. Sinauer Associates, Inc. 2004.
- A. S. Fauci. Harrison's principles of internal medicine. NewYork: Mc Graw Hill, 14th edition, 1998.

Sites internet :

- http://www.metafro.be/prelude/prelude_pic/Mucuna_pruriens2.jpg
- <http://www.spectrosciences.com/IMG/png/blastocyste.png>
- <http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-02-006.html>
- <http://www.hnmrc.net/pd35334950.html>
- <http://www.vicariatusurbis.org/Beatificazione/Francais/News/SurLaCauseDeBeatification/TemoignaceD'uneSoeurFrancese.htm>
- Wikipédia
- EPDA (European Parkinson Disease Association)
- <http://www.parkinson.ch>
- Medtronic©