

Item 261

Maladie de Parkinson

I. ÉPIDEMIOLOGIE	IV. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL
II. QUELQUES ÉLÉMENTS PHYSIOPATHOLOGIQUES	V. ÉVOLUTION
III. ASPECTS CLINIQUES	VI. TRAITEMENT

Objectifs pédagogiques

Nationaux

- w Diagnostiquer une maladie de Parkinson.
- w Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

CEN

Connaissances requises

- w Connaître les symptômes qui peuvent inaugurer une maladie de Parkinson.
- w Décrire les signes cliniques d'une maladie de Parkinson.
- w Savoir qu'une maladie de Parkinson typique ne justifie pas d'examen complémentaires.
- w Connaître les signes cliniques dont l'association à un syndrome parkinsonien vont à l'encontre du diagnostic de maladie de Parkinson.
- w Connaître les médicaments susceptibles d'induire un syndrome parkinsonien.
- w Énoncer les différentes étapes évolutives d'une maladie de Parkinson et les complications tardives, motrices et cognitives de la maladie.
- w Connaître les différentes classes de médicaments antiparkinsoniens, leurs effets secondaires, les principes de leur prescription en fonction de l'âge, du stade évolutif et de la forme clinique.
- w Connaître les thérapeutiques non médicamenteuses.

Objectifs pratiques

w Chez un patient réel ou sur un cas vidéo, définir les éléments qui orientent vers le diagnostic de maladie de Parkinson.

Chez un patient parkinsonien confus ou à partir d'un cas vidéo, proposer une

Un *syndrome parkinsonien* se définit cliniquement par l'association plus ou moins complète d'une *akinésie/bradykinésie* (ralentissement à l'initiation/ralentissement à l'exécution, des mouvements), d'une *rigidité* dite plastique et d'un *tremblement de repos*. L'existence d'un syndrome parkinsonien témoigne d'un déficit dopaminergique. Ce dernier peut être la conséquence d'un manque de dopamine, comme c'est le cas dans la maladie de Parkinson, mais aussi d'une impossibilité à la dopamine d'exercer son action, comme c'est le cas lors de l'utilisation de neuroleptiques qui « bloquent » les récepteurs dopaminergiques.

I. ÉPIDEMIOLOGIE

La maladie de Parkinson est la cause la plus fréquente de syndrome parkinsonien. Sa prévalence est de 2 pour 1 000 dans la population générale, s'élevant à 2 % au-delà de 65 ans. Elle débute en moyenne entre 55 et 65 ans, mais peut survenir à tout âge. Elle est de fréquence discrètement plus élevée chez les hommes que chez les femmes. C'est la deuxième cause de handicap moteur chez le sujet âgé (après les accidents vasculaires cérébraux).

II. QUELQUES ÉLÉMENTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

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

Il existe néanmoins des lésions dans d'autres noyaux sous-corticaux, comme le *locus coeruleus*, le *nucleus basalis de Meynert*. L'existence de ces lésions non dopaminergiques explique la survenue possible en cours d'évolution de signes résistant au traitement dopaminergique.

Enfin, il existe un stigmate neuropathologique caractéristique, le corps de Lewy, une inclusion basophile intraneuronale qui est retrouvée dans les régions affectées par le processus dégénératif.

La cause de la maladie de Parkinson est encore inconnue. Sur le plan étiologique, deux catégories de facteurs se discutent :

- des facteurs environnementaux ;
- des facteurs génétiques.

A. Facteurs environnementaux

Les *facteurs environnementaux* ont été fortement suspectés lorsqu'a été mise en évidence à la fin des années 70 un syndrome parkinsonien d'origine toxique chez des toxicomanes de la côte ouest des États-Unis. Ces derniers s'étaient en effet injectés involontairement un produit chimique, le MPTP, qui s'est révélé être sélectivement toxique pour les neurones dopaminergiques. Suite à ces observations, des études épidémiologiques ont recherché une éventuelle surexposition des patients atteints de la maladie de Parkinson à des agents chimiques de structure proche de celle du MPTP, comme certains insecticides et pesticides. Les résultats de ces études sont contradictoires, certaines ont montré un risque de développement de maladie de Parkinson plus élevé chez les gens exposés à ces toxiques, d'autres études n'ont pas retrouvé ces résultats.

B. Facteurs génétiques

Chez 15 % des patients environ sont retrouvés des antécédents familiaux.

De façon exceptionnelle, l'hérédité est de type autosomique dominante. Dans quelques-unes de ces familles a été mise

en évidence une mutation dans le gène codant pour l'alphasynucléine (chromosome 4).

Plus fréquemment, est observée une hérédité de type autosomique récessive. Dans 10 % des formes familiales, une mutation dans le gène codant pour une protéine de fonction encore inconnue, la « parkine » (chromosome 6), a été identifiée dans les populations européennes et japonaises.

Dans la majorité des cas, la maladie de Parkinson est néanmoins sporadique et vraisemblablement d'origine multifactorielle avec l'implication de facteurs génétiques et environnementaux.

III. ASPECTS CLINIQUES

A. Circonstances diagnostiques

Elles peuvent être d'ordre neurologique, mais aussi rhumatologique et psychiatrique, expliquant parfois le retard diagnostic.

B. Symptomatologie initiale

1. Tremblement

Le tremblement parkinsonien a les caractéristiques sémiologiques suivantes :

- présent au repos et disparaissant lors du mouvement ;
- lenteur (4-6 Hz) ;
- touchant les membres, éventuellement la mâchoire, mais épargnant le chef ;
- unilatéral ou très asymétrique.

Lorsque le tremblement présente l'ensemble de ces caractéristiques, il est quasi pathognomonique d'une maladie de Parkinson. Il n'est cependant pas révélateur de cette maladie chez la majorité des patients. Certains patients ne présentent même jamais de tremblement au cours de leur maladie. Il est préférentiellement observé chez les patients à début de maladie tardif (au-delà de 65-70 ans).

2. Syndrome akinéto-rigide

Aux membres supérieurs, il peut se révéler par une gêne à l'écriture lorsqu'il affecte le membre dominant (avec de façon caractéristique une réduction progressive de la taille des lettres, la micrographie) ou lors de la réalisation d'autres gestes, en particulier lorsqu'ils sont répétitifs (se raser, battre des œufs, etc.). Aux membres inférieurs, les patients peuvent se plaindre d'une « raideur » à la marche ; parfois, il s'agit d'emblée de troubles de la marche plus globaux, comme une marche à petits pas (plutôt chez les sujets âgés).

Le syndrome akinéto-rigide peut néanmoins prendre des aspects trompeurs :

- rhumatologiques, le patient se plaignant en premier lieu d'une « raideur » d'un membre (et ce d'autant plus qu'une périarthrite scapulo-humérale peut volontiers accompagner une maladie de Parkinson débutante) ;
- psychiatrique, le syndrome akinétique se présentant sous forme de ralentissement, d'une apathie évoquant un syndrome dépressif (en général à la différence d'une dépression, il n'y a pas clairement d'idées tristes exprimées).

Enfin, chez le sujet jeune (< 40-50 ans), une dystonie focale peut être la première manifestation d'une maladie de Parkinson.

C. Examen clinique

Son objectif est double :

- authentifier l'existence d'un syndrome parkinsonien ;
 - différencier une maladie de Parkinson d'une autre cause de syndrome parkinsonien.
- L'examen recherche :
- un tremblement (sensibilisation par le « stress », comme le calcul mental) ;

- une rigidité de type plastique (sensibilisation par la manœuvre de Froment qui la renforce ou la fait apparaître) ; typiquement, elle cède par à-coups : c'est le phénomène de la « roue dentée » ;
- des signes d'akinésie et de bradykinésie (akinésie = ralentissement à l'initiation, bradykinésie = ralentissement à l'exécution, des mouvements). Selon sa localisation, elle prend de multiples expressions : à la face, pauvreté des mouvements spontanés comme le clignement des yeux (amimie) ; aux membres supérieurs, ralentissement lors de la réalisation des gestes alternatifs rapides (opposition pouce-index, fermeture ouverture de la main, marionnette), micrographie (à rechercher), perte du ballant du bras lors de la marche ; aux membres inférieurs : gêne aux mouvements alternatifs de type « battre la mesure avec le pied », à la marche, elle peut donner un aspect pseudo-spastique ; sur la voix qui peut être moins bien articulée, monocorde et monotone (rarement en début de maladie néanmoins).

D. Les éléments suivants seront en faveur du diagnostic de maladie de Parkinson (par rapport aux autres causes de syndrome parkinsonien)

Existence d'un tremblement de repos caractéristique.

Asymétrie de la symptomatologie parkinsonienne.

Normalité du reste de l'examen neurologique.

Absence de facteurs iatrogéniques explicatifs.

Le diagnostic sera confirmé cliniquement par l'obtention d'une nette amélioration de la symptomatologie lors de la mise en route du traitement dopaminergique.

Aucun examen paraclinique n'est justifié lorsque ces éléments cliniques sont obtenus. Seule exception, chez le sujet de moins de 40 ans, sont pratiqués de façon systématique une IRM encéphalique et un bilan cuivre (recherche d'une maladie de Wilson).

IV DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

A. Syndromes parkinsoniens provoqués par les neuroleptiques

Ces médicaments sont à rechercher de façon « policière ». Il faut, en particulier, se méfier de certains neuroleptiques « cachés », comme certains antinauséux (Primpéran[®]), sédatifs (Théralène[®]), l'Agréal[®] (proposé dans le traitement de la ménopause), le Vésadol[®] (proposé dans le traitement de colopathie fonctionnelle) (en cas de doute consulter le Vidal) ; de façon plus exceptionnelle, certains inhibiteurs calciques et des antidépresseurs sérotoninergiques ont été impliqués dans la genèse d'un syndrome parkinsonien. Cliniquement, tous les signes rencontrés dans la maladie de Parkinson peuvent se voir, le syndrome parkinsonien étant plutôt symétrique cependant. Typiquement, c'est un syndrome parkinsonien qui ne répond pas au traitement dopaminergique. Son traitement repose sur l'arrêt du neuroleptique s'il est envisageable, voire parfois sur la substitution au neuroleptique en cause d'un neuroleptique dit atypique (Clozapine[®]), moins pourvoyeur d'effets indésirables moteurs.

Dans quelques cas néanmoins, l'apparition d'un syndrome parkinsonien à l'occasion d'une prise de neuroleptiques peut correspondre en fait à la révélation d'une authentique maladie de Parkinson jusqu'alors asymptomatique.

B. Autres syndromes parkinsoniens dégénératifs

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

Quatre maladies principales sont différenciées :

- les atrophies multisystématisées (AMS) ;
- la paralysie supranucléaire progressive (PSP) ;
- la dégénérescence cortico-basale (DCB) ;
- la démence à corps de Lewy.

1. Atrophies multisystématisées

Elles débutent généralement vers 45-55 ans et concernent 15 à 20 % des syndromes parkinsoniens. Ce type de maladie associe, à des degrés variables :

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

Parmi les atrophies multisystématisées peuvent être différenciées : la maladie de Shy-drager où les troubles végétatifs prédominent ; la dégénérescence striatonigrique où syndromes parkinsonien et pyramidal prédominent ; les atrophies olivo-pontocérébelleuses sporadiques où syndromes cérébelleux et pyramidal prédominent.

2. *Paralysie supranucléaire progressive* (ou maladie de Steele-Richardson-Oslewski)

Elle débute obligatoirement après l'âge de 40 ans et est à l'origine de 10 à 15 % des syndromes parkinsoniens. Il s'agit d'un syndrome parkinsonien relativement symétrique prédominant sur la musculature axiale. Le traitement par la Dopa est peu efficace et dans tous les cas l'effet bénéfique est transitoire. Il s'y associe des troubles de l'équilibre postural (avec des chutes dès la première année d'évolution) et une paralysie supranucléaire de l'oculomotricité verticale. Un syndrome frontal complète généralement ce tableau.

3. *Dégénérescence cortico-basale*

C'est une cause beaucoup plus rare qui associe un syndrome parkinsonien pyramidal et dystonique très asymétrique, des éléments apraxiques et un syndrome frontal.

4. *Démence à corps de Lewy*

Elle peut se manifester initialement par une symptomatologie parkinsonienne prédominante (proche en tout point de celui de la maladie de Parkinson ; il est probable que démence à corps de Lewy et maladie de Parkinson soient en fait deux formes cliniques d'une même maladie). Ce syndrome parkinsonien est marqué par la survenue précoce d'hallucinations (éventuellement même sans médicament dopaminergique), puis du développement progressif d'un syndrome confusionnel chronique qui évolue vers une détérioration cognitive globale. Néanmoins, la forme la plus fréquente des démences à corps de Lewy est une présentation initiale par une démence (cf. chapitre 63 « Confusion et démence chez le sujet âgé »).

C. *Maladie de Wilson*

1. *Quelques notions de physiopathologie*

C'est une maladie familiale autosomique récessive responsable d'une accumulation de cuivre à l'origine de lésions du système nerveux et du foie. L'anomalie primaire est un déficit d'excrétion du cuivre, en particulier lié à une anomalie de transport du cuivre vers la bile, parfois associée à des déficits du transport plasmatique du cuivre (déficit de la coéruleoplasmine). Le cuivre ainsi accumulé dans l'organisme a tendance à se concentrer dans le foie et, au niveau du système nerveux central, dans les noyaux gris centraux (striatum, globus pallidus).

2. *Aspects cliniques*

Les premiers signes apparaissent généralement dans l'enfance ou dans l'adolescence, mais le début peut être parfois plus tardif jusqu'à l'âge de 50 ans.

a. *Manifestations hépatiques*

Elles peuvent prendre la forme d'une hépatite aiguë ou d'une cirrhose progressive.

b. *Manifestations neurologiques*

Elles sont extrêmement variées :

- tableau psychiatrique avec troubles du comportement, altérations des performances scolaires, voire parfois tableau de bouffée délirante aiguë ;
- tableau neurologique avec possibilité de syndromes akinéto-rigides, de dystonies, de troubles cérébelleux, ou une combinaison de ces trois syndromes.

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

Sans traitement, la maladie progresse jusqu'à un tableau sévère associant akinésie sévère, rigidité avec dystonie, dysarthrie, dysphagie, conduisant à un état grabataire et une détérioration des fonctions cognitives allant jusqu'à la démence. Remarque, il n'y a ni déficit sensitif ni déficit moteur dans la maladie de Wilson.

3. *Diagnostic*

La présence d'anomalies hépatiques (clinique ou paraclinique) est extrêmement évocatrice.

Présence d'un anneau de Kayser-Fleischer au niveau de la cornée (examen à la lampe à fente), témoin de l'accumulation de cuivre à ce niveau.

L'IRM montre les anomalies au niveau des noyaux gris centraux (de type hypersignaux T2). L'IRM est pratiquement toujours anormale, lorsqu'il existe des manifestations neurologiques cliniques de la maladie de Wilson.

Bilan de cuivre : diminution de la céruléoplasmine (chez 95 % des patients) ; cuprémie totale peut être réduite (proportionnellement à la réduction de céruléoplasmine, mais la cuprémie libre est augmentée) ; cuprurie augmentée.

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

4. *Traitement*

Le diagnostic de cette maladie est déterminant dans la mesure où un traitement efficace existe. L'objectif de ce traitement est de lutter contre l'accumulation de cuivre dans l'organisme. De première intention, il repose sur la pénicillamine qui est un chélateur du cuivre et permet d'augmenter son excrétion urinaire. La réponse thérapeutique peut prendre plusieurs semaines, voire des mois, mais donne généralement des résultats satisfaisants. Le zinc peut être aussi utilisé comme alternative thérapeutique.

D. **Intoxication à l'oxyde de carbone ou au manganèse**

Elle peut être à l'origine d'un syndrome parkinsonien qui réagit peu ou pas au traitement dopaminergique (valeur de l'anamnèse).

E. **Syndrome parkinsonien vasculaire**

Il est la conséquence de lésions vasculaires multiples qui touchent en particulier les noyaux gris centraux (dans ce cas, le traitement dopaminergique est peu efficace, les lésions se situant en aval du système dopaminergique). Cliniquement, il s'agit d'un syndrome parkinsonien plutôt symétrique avec des troubles de la marche (marche à petits pas), un syndrome frontal et des éléments pseudo-bulbaires. Le scanner ou l'IRM encéphalique montrent un état lacunaire qui confirme le diagnostic.

Néanmoins, étant donné la fréquence des vasculopathies cérébrales et de la maladie de Parkinson, il existe des formes mixtes associant les deux maladies. Dans tous les cas, un traitement dopaminergique est justifié pour évaluer la part de la symptomatologie réversible avec ce type de traitement (c'est-à-dire la part de la dénervation dopaminergique correspondant à l'élément « maladie de Parkinson »).

V. **ÉVOLUTION**

Comme toute maladie neurodégénérative, les lésions progressent. Par conséquent, le déficit dopaminergique augmente peu à peu, ce qui se traduit par une majoration du syndrome parkinsonien au fil du temps. Au maximum, le syndrome akinéto-rigide peut conduire à un état totalement statufié, alors qu'il n'y a pas de paralysie. Néanmoins, l'essentiel de la symptomatologie akinéto-rigide reste tout au long de l'évolution réversible par l'utilisation du traitement dopaminergique.

L'évolution est cependant marquée par la survenue de complications :

- indépendantes du traitement dopaminergique ;
- liées au traitement dopaminergique.

A. **Complications indépendantes du traitement**

Elles sont probablement liées, au moins en partie, à la survenue de lésions non dopaminergiques au cours de l'évolution. C'est plus volontiers chez le sujet âgé (au-delà de 65-70 ans) qu'elles sont observées. On peut en distinguer deux catégories :

Signes dits axiaux :

- troubles de l'équilibre postural (avec des chutes en arrière) ;
- troubles de la marche, comme le *freezing* (les pieds restent comme « collés au sol » à l'initiation de la marche ou en cours de marche, en particulier lors du demi-tour, du franchissement d'une porte) ou la festination (brutal emballement de la marche qui devient incontrôlable et peut être à l'origine de chutes) ;
- dysarthrie, avec au maximum un mutisme ;
- troubles de la posture avec une tendance à la triple flexion. Une partie de ces troubles peut néanmoins répondre au moins partiellement au traitement dopaminergique ;

Une détérioration cognitive, marquée essentiellement par un déficit des fonctions frontales (touchant environ 20 % des patients), puis qui évolue vers un état démentiel.

B._ Complications liées au traitement dopaminergique

1._ *Non spécifiques*

Certaines sont non spécifiques et en général transitoires, il s'agit de nausées, voire de vomissements et d'hypotension, en particulier à l'orthostatisme.

2 *Complications motrices liées au traitement dopaminergique*

On distingue les fluctuations d'efficacité du traitement et les mouvements anormaux involontaires (dyskinésies) provoqués par le traitement.

Les fluctuations correspondent à la réapparition de la symptomatologie parkinsonienne au cours du nyctémère. Au départ, c'est surtout à distance des prises médicamenteuses que le phénomène est manifeste (« akinésie de fin de dose ») ; puis, avec l'évolution, la réapparition de la symptomatologie parkinsonienne est plus anarchique (phénomène « on-off ») avec passages assez brutaux d'un état non parkinsonien à un état parkinsonien sévère. Ces fluctuations apparaissent en moyenne 4 ans après le début de la maladie. Elles s'expliquent essentiellement par le fait que les médicaments dopaminergiques ont une demi-vie plasmatique brève et que, avec l'évolution, le cerveau du patient perd progressivement ses capacités de stockage de la dopamine exogène (apportée par le traitement).

Les dyskinésies correspondent à un phénomène tout à fait particulier dont la physiopathologie reste encore mystérieuse. En effet, tout se passe comme si après quelques années de traitement (en moyenne 6 ans), le patient devenait trop sensible au traitement dopaminergique. Ainsi, les phases d'amélioration maximale de la symptomatologie parkinsonienne s'accompagnent de mouvements incoordonnés de type choréique (le patient peut être partiellement anosognosique vis-à-vis de ces dyskinésies) (« dyskinésies de milieu de dose »). D'autres mouvements anormaux involontaires peuvent accompagner des phases de transition entre l'état parkinsonien et l'état non parkinsonien. Il s'agit alors de mouvements souvent plus violents (ballique) ou de nature dystonique (« dyskinésies de début et fin de dose »), qui sont mal tolérés par le patient et souvent extrêmement invalidants.

Ainsi, après quelques années d'évolution, fluctuations d'efficacité et dyskinésies coïncident, le quotidien du patient oscillant entre des états parkinsoniens sévères et des phases de symptomatologie parkinsonienne corrigées, mais compliquées de phénomènes dyskinétiques.

Ces complications motrices ne sont pas rencontrées systématiquement chez tous les patients atteints de maladie de Parkinson ; elles sont surtout le fait des patients débutant à un âge relativement précoce (moins de 60-65 ans) leur maladie.

3._ *Complications psychiques du traitement*

Le traitement dopaminergique peut provoquer chez certains patients des hallucinations à la fois élémentaires et bien critiquées (hallucinoses), mais aussi de véritables délires (en particulier de type paranoïaque). La survenue de ces complications peut être indicatrice d'une évolution de la maladie vers un état démentiel associé.

D'une façon schématique, l'évolution de la maladie de Parkinson procède en quatre phases :

- la phase diagnostique ;
- la phase de bon contrôle symptomatologique (appelée parfois « lune de miel ») ;
- la phase des complications motrices du traitement dopaminergique (fluctuations d'efficacité, dyskinésies) ;
- la phase de déclin (signes axiaux, signes cognitifs).

La phase de déclin peut, chez certains patients (en particulier à âge tardif de début de maladie), apparaître plus précocement (voire dès le début de la symptomatologie) ; l'intensité des complications motrices du traitement est extrêmement variable (volontiers plus intense chez les sujets à début précoce de maladie).

VI TRAITEMENT

Le principe du traitement de la maladie de Parkinson est simple : il vise à restaurer la transmission dopaminergique devenue déficiente. Pour ce faire, deux catégories de médicaments sont utilisables :

- la L-Dopa,
- les agonistes dopaminergiques.

A. Principales classes de médicaments

La *L-Dopa* est le précurseur immédiat de la dopamine qui, contrairement à cette dernière, passe la barrière hématoencéphalique. Au niveau cérébral, la L-Dopa est transformée en dopamine par une enzyme appelée la dopa-décarboxylase (DDC). Néanmoins, la dopa-décarboxylase étant présente aussi en dehors du système nerveux central, il est adjoint à la L-Dopa un inhibiteur de dopa-décarboxylase qui ne passe pas la barrière hématoencéphalique dans les formes commerciales de ce médicament (Modopar[®], Sinemet[®]). La L-Dopa est le traitement le plus efficace sur la symptomatologie parkinsonienne (y compris le tremblement) et le mieux toléré. Néanmoins, il semble que son utilisation en début de maladie et surtout à fortes doses chez les patients jeunes (< à 65-70 ans) puisse les exposer plus précocement aux dyskinésies. Il existe des formes à libération contrôlée de ces médicaments (Modopar LP[®], Sinemet LP[®]) et des formes buvables (Modopar dispersible[®]), ayant surtout un intérêt dans le meilleur contrôle des fluctuations d'efficacité.

Les agonistes dopaminergiques sont des molécules traversant la barrière hématoencéphalique et venant agir directement sur les récepteurs à la dopamine. Il en existe de nombreuses spécialités commerciales (Parlodol[®], Bromokin[®], Requip[®], Trivastal[®], Doperpine[®], Celance[®]). Ils ont une action un peu moins puissante que la Dopa et sont généralement moins bien tolérés que cette dernière (en particulier le risque de complications psychiatriques plus élevé). Par contre, leur utilisation en début de maladie semble pouvoir retarder l'apparition des dyskinésies.

Les autres antiparkinsoniens :

- les anticholinergiques ont une bonne efficacité de la symptomatologie parkinsonienne, en particulier un tremblement ; néanmoins leurs effets indésirables, en particulier cognitifs après l'âge de 60 ans, rendent leur utilisation difficile et quasi obsolète ;
- l'amantadine (Mantadix[®]) dont le mécanisme d'action est mal connu, mais qui pourrait agir en corrigeant des dysfonctionnements glutamatergiques secondaires à la déficience dopaminergique ; il est parfois utilisé pour réduire les phénomènes dyskinétiques dans les formes évoluées de la maladie de Parkinson ;
- les IMAO-B (Déprenyl[®]) exercent une action dopaminergique modérée (par diminution des quantités de Dopa et de Dopamine dégradée, tant périphérique que dans le système nerveux central) ; ce médicament avait surtout été utilisé ces dernières années en raison d'une possible action neuroprotectrice qui, finalement, a été infirmée ;
- les inhibiteurs de la COMT (Comtan[®]) permettent de réduire les quantités de Dopa dégradées en périphérie, et donc augmente sa biodisponibilité et sa durée d'action.

B. Principes de prescription

Le choix thérapeutique initial dépend du patient. D'une façon générale, chez un patient à début précoce (< à 65-70 ans) avec une forme typique de maladie de Parkinson (sémiologie caractéristique, absence d'anomalie neurologique associée), le traitement repose sur un agoniste dopaminergique seul. Celui-ci sera très progressivement augmenté jusqu'à obtenir un contrôle satisfaisant de la symptomatologie. Dès que ce traitement est insuffisamment efficace ou si des effets indésirables importants empêchent la progression posologique, le traitement sera complété par de la L-Dopa en utilisant les doses minimales efficaces.

Chez le sujet âgé (> à 65-70 ans), lorsque la forme clinique apparaît atypique (en particulier s'il y a un doute pour un syndrome parkinsonien dégénératif autre qu'une maladie de Parkinson) ou s'il existe déjà quelques troubles cognitifs, le traitement repose sur la seule L-Dopa. Elle aussi est augmentée progressivement jusqu'à obtenir la posologie efficace.

Pour améliorer la tolérance à l'initiation thérapeutique, une coprescription de dompéridone (Motilium[®], Peridys[®]) est utile.

L'absence de réponse thérapeutique peut orienter vers une cause autre qu'une maladie de Parkinson. Un avis spécialisé est alors justifié.

C. Prise en charge thérapeutique des complications

Lorsqu'apparaissent les premières fluctuations d'efficacité, plusieurs options thérapeutiques sont envisageables : fractionnement du traitement (c'est-à-dire rapprochement des prises médicamenteuses) ; utilisation d'un agoniste, si le traitement reposait sur la seule L-Dopa ou renforcement des doses d'agoniste ; utilisation des formes à libération prolongée ; utilisation des inhibiteurs de la COMT.

La survenue de dyskinésies de milieu de dose justifie la réduction des posologies ponctuelles de L-Dopa avec, généralement, leur plus grand fractionnement sur la journée. La survenue de dyskinésies sévères est du ressort du spécialiste.

En cas d'hallucinations ou de symptomatologie délirante, les traitements suivants, s'ils sont utilisés par le patient, seront réduits, voire arrêtés dans l'ordre : anticholinergiques, puis psychotropes (benzodiazépine, antidépresseurs), puis agonistes dopaminergiques, puis L-Dopa. Si la réduction du traitement dopaminergique nécessaire à la disparition des complications cognitives s'accompagne de la réapparition d'un syndrome parkinsonien sévère, des neuroleptiques atypiques (Clozapine[®]) peuvent être indiqués (ceci est du ressort du spécialiste).

En cas de syndrome confusionnel, la première étape (comme face à tout syndrome confusionnel) sera la recherche d'arguments cliniques et paracliniques en faveur d'une maladie générale (trouble métabolique, infection, hématome sous-dural). La possibilité d'un facteur iatrogénique sera ensuite évoquée : analyse des changements thérapeutiques récents, puis adoption de la même conduite à tenir que face aux hallucinations. Il peut enfin s'agir de l'entrée du patient dans le stade de déclin cognitif.

D. Traitement chirurgical

Des traitements chirurgicaux peuvent être proposés, dans certains cas bien particuliers (sujets relativement jeunes, lourdement handicapés malgré un traitement bien adapté, ce qui correspond généralement à au moins 10 ans d'évolution), persistance d'une parfaite réponse à la symptomatologie parkinsonienne en traitement dopaminergique (même si cela s'accompagne de dyskinésies sévères). L'intervention consiste en l'application d'une stimulation électrique à haute fréquence (130 Hz) dans les deux noyaux subthalamiques du patient grâce à des électrodes implantées par chirurgie stéréotaxique reliées à des stimulateurs (de type pacemaker cardiaque) implantés en région pectorale.

E. Autres mesures thérapeutiques

La kinésithérapie est un complément thérapeutique déterminant. Sa prescription doit être adaptée à chaque situation en définissant des objectifs précis (enseignement de la gymnastique quotidienne, travail de l'équilibre postural, apprentissage des transferts...). De même, des prescriptions d'orthophonie pourront être justifiées pour la prise en charge de la dysarthrie. Outre le travail avec ces spécialistes, il est déterminant d'encourager le patient à pratiquer quotidiennement une activité physique adaptée à son stade évolutif.

La maladie de Parkinson fait partie de la liste des affections longue durée (ALD 30). Des aides sociales sont à mettre en place si nécessaire (aide ménagère, infirmière pour aide à la toilette, etc.).

Enfin, il existe plusieurs associations de patients qui informent les patients et leur famille, tant sur les moyens concrets d'adaptation du quotidien à la maladie que sur les progrès de la recherche sur cette maladie.

Points clés

- ∞ Le syndrome parkinsonien est l'expression clinique d'un déficit en dopamine cérébrale.
- ∞ La sémiologie du syndrome parkinsonien consiste en une triade (non obligatoirement complète) associant tremblement de repos, akinésie et rigidité.
- ∞ La maladie de Parkinson: un syndrome parkinsonien «pur», en grande partie corrigé par le traitement dopaminergique.
- ∞ Le traitement repose sur deux principales classes thérapeutiques: la L-Dopa et les agonistes dopaminergiques (qui permettent de rétablir la transmission dopaminergique défaillante).
- ∞ Les complications évolutives comportent des phénomènes liés au traitement (fluctuations d'efficacité du traitement, dyskinésies, syndrome confusionnel, hallucinations) et des phénomènes indépendants (troubles de l'équilibre, dysarthrie, troubles cognitifs).