

# Histoire de la Maladie de Parkinson \*

par Richard KHALIL \*\*

L'histoire de la maladie de Parkinson débute en 1817, par la publication d'un ouvrage de 66 pages intitulé "An Essay on the Shaking Palsy" sous la signature de James Parkinson, Membre du Collège Royal des Chirurgiens.

L'auteur définissait ainsi la paralysie agitante : "mouvement trémulant involontaire, associé à une diminution de la force musculaire, survenant dans les parties du corps au repos (not in action) et même soutenues, avec une propension à courber le tronc en avant et à passer de la marche au pas de course, les sens et l'intellect restant intacts".

Parkinson signalait dans un rapide historique que déjà Galien (129-199), au début de notre ère, au cours du IIe siècle après J. C., et plus tard Sylvius de la Boë (1614-1672) avaient constaté le tremblement caractéristique de l'affection, et peut être Juncker. A propos de 6 observations, dont 3 recueillies pratiquement dans la rue, Parkinson va décrire d'une manière magistrale le début insidieux de la maladie, volontiers unilatéral, la difficulté des mouvements et de la marche qui devient "une tâche qui ne peut être réalisée sans une attention considérable", l'attitude de plus en plus courbée et le tremblement de plus en plus intense au fur et à mesure de l'évolution. Il note les difficultés de l'écriture, de l'alimentation, et de la parole qui finit par devenir incompréhensible, l'hypersialorrhée avec le ruissellement permanent de la salive hors de la cavité buccale, les troubles sphinctériens terminaux, et la somnolence annonciatrice d'une fin prochaine libératrice. Tous les patients relatés étaient âgés de plus de 50 ans, et étaient tous des "gentlemen".

Examinant les symptômes pathognomiques de l'affection jusqu'alors non répertoriée sur les tables des nosologistes, Parkinson va insister sur la spécificité du tremblement de repos, se référant aux constatations de Sylvius de la Boë, qui avait déjà opposé le tremblement survenant à l'occasion d'un mouvement volontaire et celui apparaissant au repos (*Tremor coactus* de Boissier de Sauvages, 1763). Il rappelle, en outre, que la silhouette particulière, de ces malades, leur allure caractéristique avaient déjà été remarquées par Gaubius (1705-1780), et que Boissier de Sauvages avait donné le nom de "*Scelotyrbe festinans*" à ce que nous appelons aujourd'hui la festination de la marche.

La monographie de James Parkinson ouvrait ainsi la première étape de l'histoire de la maladie, l'étape clinique. Mais avant d'aller plus loin, je vous propose de parler un peu de l'auteur : James Parkinson (1755-1824) était le fils d'un apothicaire chirurgien,

---

\* Comité de lecture du 29 avril 1995 de la Société française d'Histoire de la Médecine.

\*\* Clinique de Neurologie, CHU Timone, 13005 Marseille.

John, qui avait présidé la section anatomique de la compagnie des chirurgiens fondée en 1745 en quelque sorte sur les cendres de la médiévale compagnie des Barbiers, ancêtres de nos modernes opérateurs, et qui devait devenir en 1800 le célèbre Collège Royal des Chirurgiens. L'exemple de son père, avait conduit James à embrasser la même profession : admis le 20 février 1776 comme externe, préposé aux pansements, pour un semestre, au *London Hospital*, James fut par la suite apprenti de son père, et qualifié à Edinbourg en 1784. Son nom apparaît alors sur la liste des chirurgiens agréés de la corporation de Londres. Il succède à la pratique de son père, dans la maison familiale, sise au n°1 de Huxton Square, dans le quartier de Shoreditch de Londres (cette demeure devait subsister jusqu'en 1921).

James Parkinson alliait à ses dons de clinicien séméiologiste un talent non moins exceptionnel d'observateur des sciences de la nature, et devait s'avérer un brillant géologue : sa collection de pierres anciennes et de fossiles était réputée supérieure à celle de l'Empereur d'Autriche. Il fut avec Lamark, Cuvier et W. Martin l'un des créateurs de la Paléontologie scientifique, démontrant en particulier que la présence de carbone dans les bois fossiles atteste de leur origine organique, et qu'il existe une véritable stratification des fossiles dans la terre. Il fut ainsi, tout à la fois, membre fondateur de la Société de Médecine et de Chirurgie de Londres, avec Jenner, (1805) et un des 13 membres fondateurs de la Société de géologie (1807). Atteint précocement de la goutte, il devait publier en 1805 un livre sur la nature et le traitement de celle-ci ; il s'intéressa aux troubles mentaux, alors qu'il fréquentait régulièrement trois hospices d'aliénés proches de son domicile ; sensibilisé par une erreur de diagnostic personnelle, qui lui avait fait à tort interner Mary Daintree, sur les dires mensongers de sa famille, il faisait paraître en 1811 un ouvrage sur la Folie et les Maisons de Fous, dans lequel il se manifesta à la fois comme un précurseur de la neuropsychologie, différenciant les troubles de la mémoire et du langage des troubles psychiques et de la folie véritable, et comme un médecin légiste, exigeant que l'internement ne soit prononcé qu'avec l'appui de deux certificats médicaux.

Sa première publication avait été en 1799 un ouvrage de vulgarisation médicale à visée thérapeutique : *Medical Admonitions to families respecting the preservation of health and the treatment of the sick*, ouvrage dans lequel il recommandait l'abstinence pour les boissons alcoolisées, d'éviter le refroidissement des enfants, le port d'une ceinture particulière pour les hernies inguinales ainsi que l'emploi d'une poudre miraculeuse à base d'antimoine et de cendre d'os (la poudre du Dr James). Sa seule communication chirurgicale paraît être l'observation d'une péritonite appendiculaire concernant un enfant de cinq ans, publiée en collaboration avec son fils en 1812.

Médecin, géologue, James Parkinson qui était doté de solides convictions religieuses, devait par ailleurs contribuer efficacement aux activités de sa paroisse, l'Eglise Saint Léonard, s'occupant plus spécialement du service des pauvres, de la sacristie et de l'Ecole Dominicale.

Sa foi religieuse allait de pair avec un idéal politique de liberté et de justice qui devait, alors qu'en France règnait la Terreur Révolutionnaire, lui faire rédiger un certain nombre de pamphlets virulents sous le pseudonyme du "Vieil Hubert", prenant la défense des travailleurs, et demandant une plus juste régulation des impôts, basée sur l'importance des ressources et des revenus.

L'*Essai sur la Paralyse Agitante*, n'eut pas immédiatement la retombée scientifique que méritaient la valeur de l'œuvre et la personnalité de l'auteur. L'ouvrage devait rester méconnu pendant près de 50 ans, et Charcot lui-même écrivait en 1877, dans ses *Leçons sur les Maladies du Système Nerveux* : "la paralyse agitante et la sclérose en plaques disséminées sont restées jusqu'à ce jour confondues sous une même rubrique, bien qu'elles soient, à tous égards, parfaitement indépendantes l'une de l'autre".

La séméiologie de l'affection devait être affinée et complétée par les observations de Trousseau, de Vulpian, et ce fut Charcot, finalement, qui mit l'accent sur le deuxième élément de la triade symptomatique, la rigidité, dès 1880, tout en proposant l'éponyme de maladie de Parkinson, plus approprié que celui de paralyse agitante, jusqu'alors utilisé, et d'interprétation erronée.

Malgré ce, Gowers ne consacrait qu'une vingtaine de pages à celle-ci dans son traité *Diseases of the Nervous System* en 1893, et ce n'est qu'après l'épidémie d'encéphalite léthargique, que le troisième maître symptôme, l'akinésie, fut reconnu par K. Wilson en 1929, et ainsi séparé formellement de l'hypertonie. Oppenheim avait auparavant décrit les troubles végétatifs et insisté sur leur fréquence.

La deuxième étape de l'histoire de la Maladie de Parkinson a été l'*étape neuropathologique*.

James Parkinson ne disposant d'aucun document anatomique, croyait, sans l'affirmer, que la maladie pouvait devoir s'expliquer par une perturbation de l'influx nerveux au niveau de la moelle cervicale et du bulbe, régions prédisposées, selon lui, aux traumatismes. Il admettait pourtant ne s'appuyer sur aucune notion étiologique valable mais raisonnait par analogie avec les cas de mal de Pott et une observation de traumatisme médullaire (l'observation du Comte de Lordat) où un clonus pyramidal était interprété comme un tremblement.

A la fin du XIXe siècle, Charcot, et à sa suite, Hirt, Lereboullet, Grasset, Dussert, pensaient que la maladie entraînait dans le cadre d'une névrose, ce qui peut expliquer, en partie, le retard de la neuropathologie sur la clinique.

Les premières constatations anatomiques situaient, au début de ce siècle, les lésions principales dans les noyaux gris centraux, et plus particulièrement au niveau du pallidum : Jeldersma (1908), Lewy (1912) qui le premier signala les inclusions spécifiques et l'atteinte du noyau dorsal du vague, Lhermitte et Cornil (1921), Bielschowsky (1922), C. et O. Vogt (1925). Pourtant, Brissaud, dès 1895, avait localisé l'atteinte essentielle au niveau du locus niger, se basant sur une observation de Blocq et Marinesco concernant un hémisindrome parkinsonien consécutif à une destruction du *locus niger* controlatéral par un tuberculome du pédoncule cérébral. Ce devait être la thèse de Tretiakoff (1919) qui rectifiait de façon définitive les premières impressions en mettant l'accent sur l'atteinte essentielle de la *pars compacta* et du *locus caeruleus*. Les altérations du *pallidum* étaient ainsi reléguées au second plan et ce point de vue était confirmé par les travaux de Foix et Nicolesco (1925), Hallervorden (1933-1957), Hassler (1938), Klaue (1940), Greenfield et Bozanquet (1953).

La troisième étape a été celle de l'approche *neurophysiologique* et des tentatives *neurochirurgicales*. Nous les rappellerons brièvement. L'idée était de supprimer l'influx tremorogénique, et les premières interventions proposées concernaient les dif-

férents niveaux de la voie corticospinale : résection corticale prônée par K. Wilson (1929) et Bucy et Buchanan (1932) ; cordotomies antérieures suggérées par Putnam (1932) ; pédonculotomies pratiquées par Guiot et Pecker d'une part, et Walker d'autre part (1949) ; capsulotomies internes tentées par Bucy et Case dès 1939 et reprises par Guiot en 1959. Puis les neurochirurgiens, à la suite des destructions expérimentales des différentes structures grises centrales et des interprétations de Russel Meyers (1940) centrèrent leurs opérations sur le striatum initialement, le pallidum et l'anse lenticulaire ensuite, le noyau ventral latéral du thalamus enfin (Hassler et col. 1954). L'avènement de la chirurgie stéréotaxique, en permettant certes une meilleure compréhension du fonctionnement des noyaux gris et du thalamus ne résolvait pas cependant le problème de l'origine de l'influx trémorogénique et ne parvenait pas à éclairer la physiopathologie des autres symptômes de la maladie, à savoir la rigidité et l'akinésie, nullement améliorés par ce genre d'intervention.

Nous parvenons à la *quatrième étape, l'étape biochimique*, l'étape des applications thérapeutiques médicales.

James Parkinson, admettant n'avoir aucune notion précise sur la pathogénie de la maladie, n'en espérait pas moins qu'une thérapeutique efficace, serait un jour découverte, permettant ainsi d'enrayer la progression du processus pathologique. Situait ce dernier au niveau de la jonction cervicobulbaire du névraxe et de ses enveloppes méningées, il suggérait dans un but de décongestionnement local, de pratiquer des saignées au niveau de la base du cou, voire de réaliser de véritables abcès de fixation à ce niveau. Il conseillait également d'administrer à certains patients des médications purgatives.

D'autres thérapeutiques, toutes aussi irrationnelles, furent tentées sans succès : opothérapie, transplantation de corpuscules épithéliaux (Kuehl), voire utilisation d'extraits de ganglions de la base, la "striaphorin", prônée par Rosin et Cohn, et rejetée par Gamper.

Une thérapie véritablement plus rationnelle, bien que purement symptomatique, ne fut instituée que 50 ans après la parution de *l'Essai sur la Paralysie Agitante*, avec la constatation des effets bénéfiques des alcaloïdes de la belladone par Ordenstein en 1867. Charcot lui-même recommandait dès 1874 l'utilisation de préparations à base de solanées et ne manquait pas de répéter que les alcaloïdes de la belladone devaient être "le pain quotidien du parkinsonien". Ces drogues, hyoscine, hyoscyamine, duboisine devaient rester le principal agent médicamenteux pendant près d'un siècle : les publications américaines de Collins et Muskens (1889), et Peterson (1890), de Verhoogen au *Congrès International de Neurologie et de Psychiatrie de Bruxelles* de 1897, de Williamson (1900) dans le journal anglais *Practitioner* prouvaient l'effet bénéfique de l'hyoscine et la duboisine sur le tremblement et la rigidité ; cela était confirmé en Allemagne par Erb en 1906 ; Roussy en France, vantait les mérites des injections sous cutanées de scopolamine dans la *Revue Neurologique* en 1905. André Thomas, lui-même se ralliait à ces thérapeutiques en 1906. La survenue des nombreux cas d'encéphalite épidémique ne fit qu'accroître l'engouement pour ce genre de médicament, pendant toute la première moitié du XXe siècle.

Puis, à partir de 1945, débuta l'ère des drogues synthétiques anticholinergiques, à effet muscarinique moindre : Corlin (1949), Berkowitz et Alvermann (1952) aux Etats Unis soulignaient l'efficacité du chlorhydrate de trihexyphenyldile (Artane), tandis que

Porteous et Ross émettaient dès 1956 les premières réserves quant à la survenue d'épisodes confuso-hallucinatoires et de réaction dépressive, dans un article paru dans le *British Medical Journal*.

Des drogues proches des antihistaminiques, telles que l'orphenadrine (Disipal) furent reconnues, bien que génératrices de troubles gastriques, d'une certaine efficacité par Gillhespy et Ratcliffe (1955), Doshay et Constable (1957), Onuaguluchi (1963), en particulier sur les sujets parkinsoniens dépressifs. Il en fut de même pour le benadryl (1947). Des spécialités proches de l'artane, telles que la procyclidine (Kémadrine) proposées par Schwab et Chafetz (1955) et Zier et Doshay (1957), le bipéridène (Akineton) défendu par Lerner (1960), Gillhespy et Mustard (1963), des dérivés enfin des phénothiazines, comme le parsidol, le diparcol découverts dès 1953 ne devaient pourtant pas bouleverser l'arsenal thérapeutique, dont l'efficacité variable s'avérait bientôt éphémère.

La découverte du rôle neurotransmetteur de la dopamine par Carlsson, et à la suite des travaux d'Ehringer et Hornykiewicz (1960), de Birkmayer et Hornykiewicz (1961) à Vienne, la notion capitale d'un déficit dopaminergique au niveau du striatum devaient être à l'origine d'une série de travaux biochimiques et d'études thérapeutiques, réalisés au Canada par Barbeau et coll. de 1960 à 1975, et par Poirier et coll. de 1964 à 1969, Anden et coll. (1964) ; ce fut alors le début de la dopathérapie qui devait s'imposer rapidement et de façon incontestable devant les anciennes préparations anticholinergiques comme le traitement spécifique de la maladie.

La recherche médicale fondamentale, les progrès foudroyants de la neurochimie, entretenus par certains effets pervers de la L-Dopa, et surtout par ses effets iatrogènes et l'épuisement thérapeutique constaté au bout de quelques années de traitement, traçaient la voie, d'abord aux inhibiteurs de la décarboxylase, puis depuis une quinzaine d'années, aux agonistes dopaminergiques : bromocryptine, piribedil, lisuride, pergolide, IMAO B... Mais ceci est déjà de l'actualité, ou si vous préférez de l'histoire en marche : nos amis neurochimistes nous laissent prévoir encore de nouvelles applications thérapeutiques, à partir d'une meilleure connaissance du rôle d'autres neurotransmetteurs, tels que la noradrénaline et la sérotonine, du rôle des acides aminés neuro-excitateurs, tels que l'acide glutamique, et pourquoi pas, des effets toxiques des radicaux libres sur le métabolisme cellulaire.

Je voudrais cependant conclure sur une note d'humilité : l'étiologie de la maladie de Parkinson demeure encore inconnue, comme celle d'ailleurs de la sclérose en plaques, ces deux affections que Charcot avait trouvées réunies dans le même cadre nosologique de l'époque, et la découverte en 1983 de syndromes parkinsoniens toxiques au MPTP, n'a fait qu'entrouvrir la porte de la cinquième étape de l'histoire de la maladie, *l'étape étiologique*.

#### BIBLIOGRAPHIE

- GARDNER-THORPE Ch. - James Parkinson (1755-1824) A. Wheaton and Co Ltd, Exeter 1988.  
MORRIS A. D. - James Parkinson. His life and times. F. Clifford-Rose, Brikhauser, Boston 1989.  
PARKINSON J. - An essay on the shaking palsy. Whittingham and Rowland, London 1817.

- PETIT H., ALLAIN H., VERMESCH P. - La maladie de Parkinson. Clinique et thérapeutique. Masson. (Paris, Milan, Barcelone) 1994.
- SAKULA A. - Gentlemen of the hammer : British medical geologists in the 19 th century. In : *J. Roy. Soc. Med.*, 83, 1990, 788-794.
- TYLER K. L. - A history of Parkinson's disease. In : KOLLER W. C. Ed. Handbook of Parkinson's disease. Dekker, New York, 1987, pp 1-33.

#### SUMMARY

*History of Parkinson's disease includes four periods : clinical, neuropathological, neurosurgical and biochemical. An "Essay on the shaking Palsy" by James Parkinson introduces the clinical period in 1817. Tretiakoff thesis defines pathology of the substantia nigra in 1919. Surgical treatment are various neurophysiological approaches, and biochemical discoveries open the way to medical treatment.*