

UNIVERSITE CONSTANTINE 3

FACULTE DE MEDECINE

SERVICE DE NEUROLOGIE CHU BENBADIS

CONSTANTINE

MALADIE DE PARKINSON

CONFERENCE POUR EXTERNES 4^{ème} ANNEE

(GRADUATION)

PR. MZAHM ABDERRAHIM

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019

Maladie de Parkinson

Plan du cours

- **Introduction,**
- **Epidémiologie**
- **Etiopathogénie,**
- **Physiopathologie.**
- **Sémiologie.**
- **Diagnostic différentiel.**

Traitement

Maladie de Parkinson

Introduction

EPIDEMIOLOGIE

-affection neurodégénérative : atteinte des voies nigro striés dopaminergiques

- ✓ D'étiologie inconnue.
- ✓ 2eme pathologie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer, elle fait partie des synucléopathies
- ✓ 2eme cause de handicap moteur chez le sujet âgé après les AVC.
- ✓ La MP représente environ 75% des syndromes parkinsoniens.
- ✓ Sa prévalence 1/1000 habitants dans la population générale, il y aurait, près de 30000 parkinsoniens en Algérie.
- ✓ Sexe ratio : 1, avec une légère prédominance masculine.
- ✓ Age moyen après 50 ans, f. précoce <40ans (10%), f.juvenile : <20ans
- ✓ *La prévalence* de la MP est de 20 / 1000 habitants après 65 ans.

Approche anatomopathologique

-Les lésions du locus niger sont constantes et caractéristiques ; elles sont visibles dès l'examen macroscopique, prédominant sur la zona pars compacta.

-L'examen histologique montre :

- une dépigmentation,
- une perte neuronale dans le locus niger
- et une gliose

La présence constante de corps de Lewy au sein des neurones restants : le corps de Lewy est une inclusion neuronale cytoplasmique éosinophile dont le constituant principal est l' α -synucleine

Etiopathogénie

-La MP a une étiologie multifactorielle

-Un mécanisme d'un *stress oxydatif* a été mis en évidence dans les lésions du locus niger .

-La MP ne se déclare que pour un nombre de neurones dopaminergiques inférieurs à 20% de leur nombre initial.

■ **Les hypothèses étiologiques:**

- Vieillesse du système dopaminergique,

- Rôle des facteurs environnementaux : Action toxique du MPTP au niveau du complexe I de la chaîne respiratoire dans la mitochondrie, pesticides tabac, traumatisme crânien.

- mécanisme de la mort neuronale

- Facteurs génétiques ? (15 à 25 % de cas familiaux).

- Au moins 13 loci et 9 gènes

- Maladies de Parkinson familiales (<10%)

- transmission autosomique dominante : α -synucleine , LRRK2

- transmission autosomique récessive : parkine (50% des formes familiales).

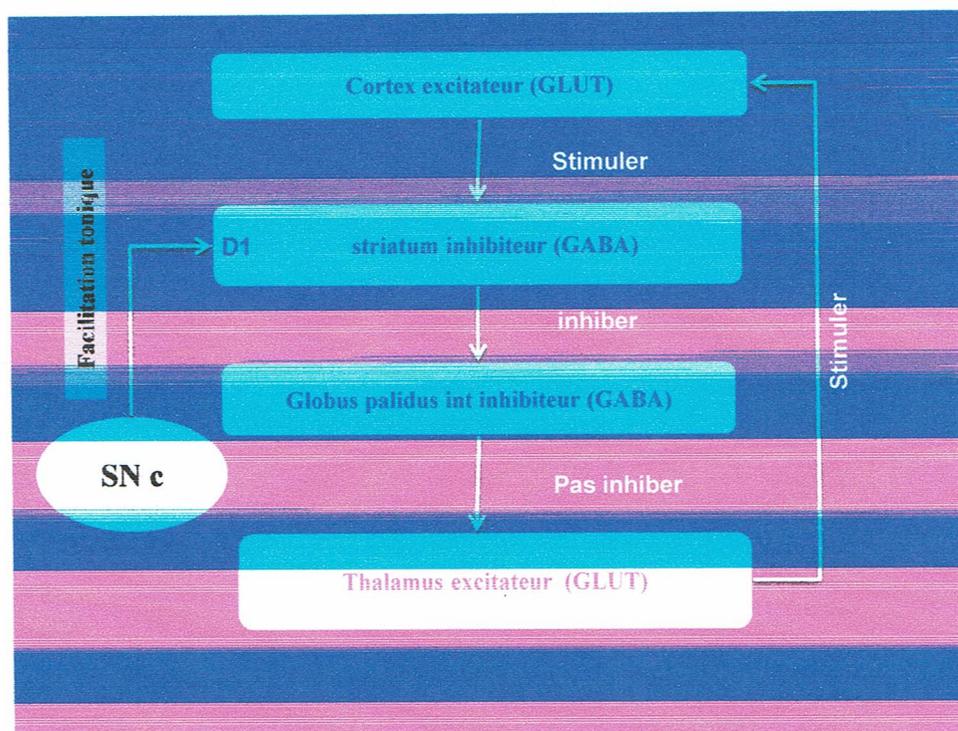
APPROCHE PHISIOPATHOLOGIQUE

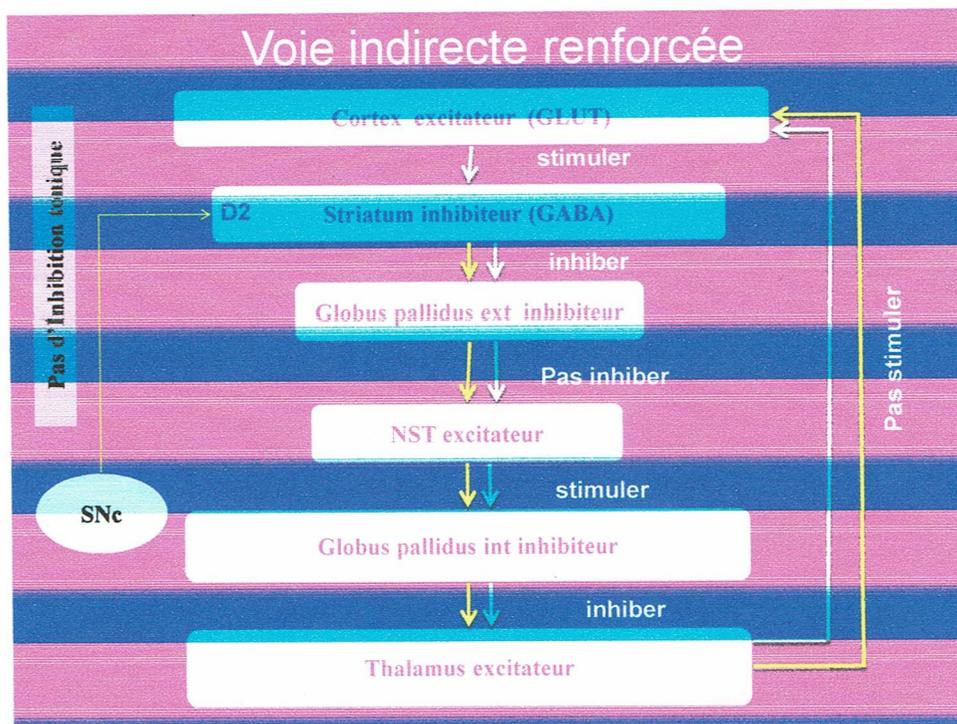
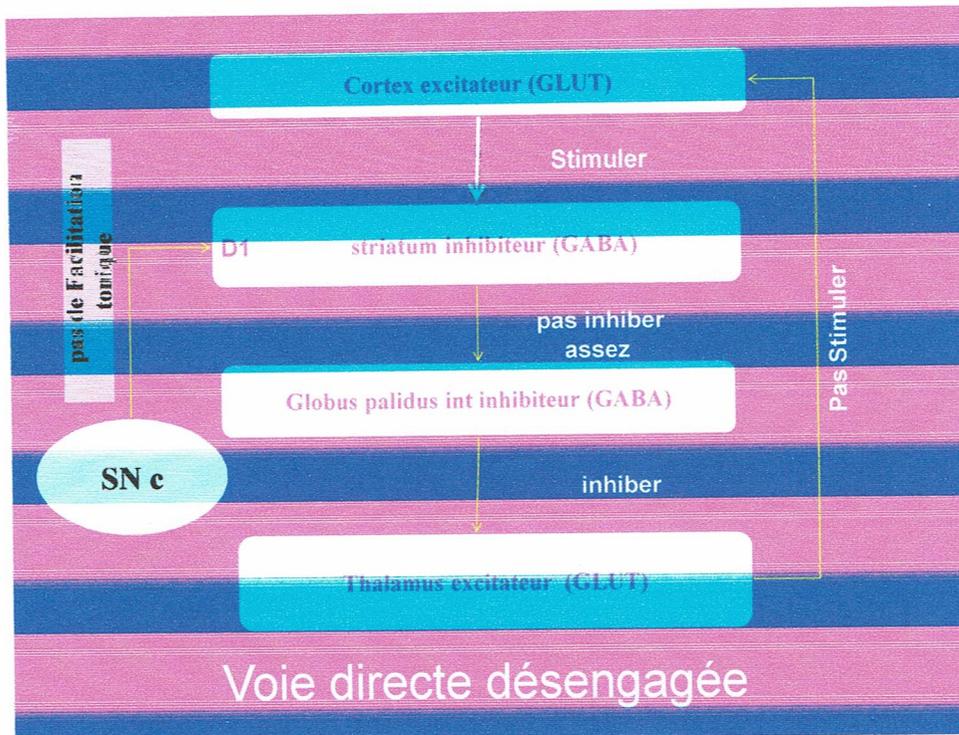
-À l'état normal les voies dopaminergiques nigro-striées favorisent la synthèse de dopamine dans le néo striatum.

-Leur destruction s'accompagne d'une diminution de la dopamine

-Le neurone dopaminergique nigro-strié fait synapse avec un neurone cholinergique et l'inhibe. (Inter neurones cholinergiques)

-A son tour le neurone cholinergique s'articule avec des neurones GABAergiques dont certains se dirigent vers le locus niger modulant ainsi l'activité des neurones dopaminergiques sur lesquels ils se terminent.





- Ces différentes structures sont reliées entre elles par des voies associatives multineuronales qui constituent les voies extrapyramidales.
- Elles projettent sur le cortex cérébral, le tronc cérébral, le cervelet, la moelle, et elles contrôlent la motricité automatique.

- Le système dopaminergique nigrostrié est le système encéphalique dopaminergique impliqué dans la motricité.
- Il relie entre eux : la substance noire compacte, le striatum, le pallidum interne, le pallidum externe, et le noyau sous thalamique.
- Il existe ainsi une boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale

Il existe donc un phénomène de balance, inhibition par la voie directe, activation par la voie indirecte au niveau du GPI

- L'inhibition du GPi par la voie directe favorise le mouvement, alors que son activation par la voie indirecte produit l'effet inverse.
- La voie directe favorise le mouvement choisi, et la voie indirecte inhibe les autres programmes moteurs.
- L'inhibition de cette voie indirecte renforce donc l'action de la voie directe, par la même renforce la motricité.
- Le déficit en dopamine de la maladie de Parkinson conduit à la situation opposée : hypoactivité de la voie directe et hyperactivité de la voie indirecte, et donc perte de la facilité motrice.

Clinique

-On distingue 3 étapes évolutives principales au cours desquelles les manifestations cliniques, la démarche diagnostique et le contexte de prise en charge seront différents.

-Ces étapes d'une évolution qui reste progressive et aux frontières floues, correspondent à :

- **la période de début, dite « *de novo* » : qui va se prolonger insensiblement en période dite « de lune de miel ».**

- puis à la période de maladie installée qui va se caractériser par le développement progressif de signes axiaux d'une part et de symptômes liés au traitement d'autre part.

- et en fin à la période de maladie avancée, dite de « *déclin* » qui correspond à une perte d'autonomie et à l'émergence de complications invalidantes.

la période de début

- Les premiers signes apparaissent souvent de façon insidieuse et intermittente

(Date de début difficile à préciser)

- le tremblement: le motif de consultation initiale le plus fréquent,
- les manifestations douloureuses (crampes musculaires, dystonies) ou anxio dépressives ne sont pas exceptionnelles.
- L'objectif de l'examen neurologique : est de faire un inventaire précis des signes moteurs et non moteurs observables au début de la maladie de Parkinson.

TREMBLEMENT

- n'est pas constant (75% des syndromes Parkinsoniens)

- ✓ de demi-repos : si discret et intermittent, apparaît dans certaines postures de relâchement musculaire partiel : main posée sur la cuisse, doigts en légère flexion, voire après sensibilisation (calcul mental, ou encore pendant la marche).
- ✓ Régulier, lent (4 – 6 Hz), de faible amplitude.
- ✓ Asymétrique.
- ✓ Exagéré par : la fatigue, effort de concentration intellectuelle, émotions.

- ✓ disparaît au cours : relâchement musculaire complet, au cours du sommeil, mouvements volontaires, maintien d'attitudes.
- ✓ prédomine au niveau des extrémités des membres : surtout au niveau du pouce et l'index : (le fait d'émietter le pain, rouler une cigarette, compter ses sous, égrener un chapelet, les avants bras battent le tambour).

* Membre inférieur : mouvements de pédalage.

- ✓ Peut toucher la face : mâchoire, menton, lèvres et la langue, **ne touche jamais le chef.**

RIGIDITE

- ✓ Rarement isolée.
- ✓ L'élément le plus constant du syndrome parkinsonien.
- ✓ asymétrique au début, prédomine à l'extrémité où siège le tremblement, sur les groupes musculaires fléchisseurs.
- ✓ C'est une augmentation du tonus musculaire et se traduit par une résistance accrue ressentie par l'examineur, homogène et continue, évoquant celle d'un « tuyau de plomb » ou « caoutchouc vieilli »
- ✓ la coexistence d'un tremblement de repos la fait céder par à-coups, réalisant un phénomène de « roue dentée »
- ✓ Elle s'accroît d'un côté au cours du mouvement controlatéral c'est le signe de : « poignet figé de Froment » ou « signe du comptoir ».

AKINESIE

✓ **Maitre symptôme du syndrome parkinsonien.**

- Akinésie : retard à l'initiation du mouvement.
- Bradykinésie : lenteur à l'exécution du mouvement.
- Hypo kinésie : réduction d'amplitude des gestes.
- Peut être sévère et conduire à l'immobilité complète.
- s'évalue en observant tous les mouvements du patient, notamment des extrémités : mouvement de prono-supination alternée des mains, taper rythmique du talon au sol.
- reconnue habituellement dès l'entrée du patient à la consultation

1- Au visage :

- Faciès figé, impassible, peu expressif « Amimie »
- Rareté du clignement palpébral.

2- La marche :

- Lente, à pas trainants (petits pas).
- Abolition des mouvements automatiques de balancement des bras (très caractéristique quand l'atteinte est unilatérale).
- contraste avec la vivacité des ROT et la constance d'un réflexe nasopalpébral inépuisable.

❖ **Modifications posturales** : Elles résultent pour l'essentiel de l'hypertonie qui prédomine sur les groupes musculaires fléchisseurs, lors de la station debout :

-Les malades se tiennent raides « aspect soudé »

Tête et tronc inclinés en avant.

-Les bras collés au corps.

-Les avant bras en demi -flexion et pronation.

-Les coudes légèrement écartés.

-Poignets en extension.

-Mains placés en avant du sujet se projetant au niveau de l'aine.

Hanches et genoux en légère flexion et adduction

Signes non moteurs

Phénomènes sensitifs et douloureux :

- ✓ paresthésies, sensations de serrement de tremblement intérieur, de douleurs musculaires paroxystiques assez localisées à type de crampes, ou plus diffuses et continues.
- ✓ Présentation pseudo rhumatologique au début de la maladie

Les troubles psychiques :

- ✓ Se limitent au début essentiellement à l'**anxiété** et à la **dépression**.
- ✓ La fréquence moyenne de la dépression a été estimée à **50 %**

Période de la maladie installée

- ✓ Elle se caractérise à la fois par l'émergence progressive de :
 - Signes « axiaux » et troubles plus complexes de la marche et la voix.

-de manifestations dysautonomiques.

-Troubles des fonctions exécutives.

Et le développement de symptômes nouveaux liés au TRT lui-même

✓ le niveau de handicap devient très variable en raison de l'instabilité de la réponse thérapeutique au cours de la journée, qui va faire alterner :

-Des intervalles de **bonne mobilité (périodes on)**

-Avec d'autres intervalles de **mobilité réduite (périodes off)**

Période de la maladie avancée

« De déclin »

✓ Au cours de cette période dite « du déclin »

-les troubles évolutifs de la maladie et les complications dues au TRT se confondent progressivement

-s'accompagnent d'un handicap accru, caractérisé par la **perte d'autonomie**

Critères diagnostiques de la maladie de Park

Le début unilatéral, l'amélioration sous Dopa thérapie et l'absence de signes atypiques restent les critères importants du diagnostic de la maladie de Parkinson

Diagnostic différentiel

--**Symptomatique ou secondaire (étiologie déterminée)**

A - Infections virales ou apparentées :

- encéphalite léthargique (post encéphalitique)

- encéphalites virales, VIH inclus

- infections bactériennes, fongiques, parasitaires du SNC

R - Intoxications

- manganisme chronique
- MPTP, BMAA (complexe SLA-démence-Parkinson de Guam)
- Anoxie/hypoxie, encéphalopathie après piqure de guêpe

C - Médicaments

- neuroleptiques et apparentés
- réserpiniques
- autres (alphaméthyl dopa, lithium)
- inhibiteurs calciques

D- autres : tumeurs, traumatique, vasculopathies, troubles métaboliques, hydrocéphalie à Pression normale, syndrome de Fahr

-Affections héréditaires :

- maladie de Wilson
- maladie de Huntington
- dystonie dopa sensible
- maladies lysosomiales

Traitement médical

- = symptomatique/ médicaments dopaminergiques (n'agissent ni sur la progression de la maladie ni sur la cause)
- **But: restaurer la transmission dopaminergique striatale:**

- En augmentant le taux de la dopa (administration de son précurseur la L-dopa associée à l'inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique)
 - En stimulant les récepteurs directement / agonistes dopaminergiques
 - En diminuant la dégradation de la dopamine par l'utilisation d'inhibiteurs enzymatiques de la MAO bêta ou de la catécol-o-méthyl-transferase (COMT)
- **Deux autres médicaments:**
 - Les anticholinergiques de synthèse: agissant essentiellement sur le tremblement
 - L'amantadine: antiviral ayant une activité légère sur l'akinésie en favorisant la libération de la Dopa, ainsi qu'une activité antiglutamatergique
- **Le choix thérapeutique dépend de:**
 - Type de symptôme
 - L'importance de la gêne fonctionnelle
 - L'âge de début
 - L'état cognitif et psychique
 - Risque de survenue d'effets indésirables à court et à moyen terme

Moyens thérapeutiques

- L-dopa le plus efficace des antis parkinsoniens, associée à un inhibiteur de la décarboxylase périphérique

- apparition de complications motrices (fluctuations et dyskinésies)
 - = **Modopar** : L-Dopa + benserazide :
 - Cp sécables: 62,5, 125, 250 (l-dopa:50, 100, 200mg)
 - Lp: gélule 125(100mg de L-Dopa)
 - Dispersible: cp sécable125 (100mg de L-dopa)
 - **sinemet** : L-dopa + carbidopa:
 - Cp sécables: 100, 250mg (100, 250mg de L-dopa)
 - Lp: cp sécables 200mg de L-dopa

2-Les agonistes dopaminergiques

- efficacité toujours < à celle de L-dopa
- Action directe sur les récepteurs dopaminergiques post synaptiques striataux; (D2 et D1)

Bromocriptine- Traitement de première intention en monothérapie quand prédomine l'akinésie et l'hypertonie (sujet jeune)

Piribédil (Trivastal): indication: forme tremblante, en monothérapie: au début du TRT, en attendant l'instauration de la L-dopa: à dose progressive: 20mg les 2 premiers j puis 50mg ajoutés toute S (en 3 prises)

Ropinirole (Requip): Cp:0,25, 0,5 , 1, 2 et 5 mg .Mêmes indications que la bromocriptine

Posologie: débiter par 0,25mg *3/j puis augmenter progressivement en 02 mois jusqu'à 3 ou même 9mg/j en 3 prises

3-Les anticholinergiques

- Action antiparkinsonienne bénéfique surtout sur le tremblement
- Action parasymphatholytique au niveau périphérique
- Présentation:
 - Artane (Trihexyphenidyle) : cp à 2 - 5mg, cp sécables; à 15mg

Posologie: 4 à 15 mg/j en 2-3 prises

- parkinane Lp: gel 2- 5mg 2-10mg/j en 1prise
- Indications :
 - forme tremblante pure ou accompagnée d'hyper sialorrhée avant 60ans
 - en association avec la L-dopa ou agonistes dopaminergiques

Les 2 facteurs déterminant la date de début: l'importance de la gène fonctionnelle et l'âge du malade:

- Absence de gène fonctionnelle: abstention thérapeutique

Sujet jeune:

- privilégier les **agonistes dopaminergiques** le plus longtemps possible,
- après, recours à la l-dopa justifié à la dose la plus faible possible

Sujet âgé (>70ans):

-L-dopa en première intention

-Anti cholinergique Contre Indiqué

-Prudence: ice rénale, troubles cardiovasculaires

-Interactions médicamenteuses

-Risque psychotique, L-dopa à faible dose et progressivement

Entre:50-69: catégorie la plus difficile car la plus fréquente et la plus variable sur le plan symptomatique