

LA MALADIE DE PARKINSON

I. DEFINITION

-Affection dégénérative du Système Nerveux Central intéressant essentiellement les neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée, responsable de troubles moteurs (akinésie, hypertonie plastique, tremblement de repos et altération des réflexes posturaux)

II. EPIDEMIOLOGIE

- 1 cas pour 700 habitants
- Sexe ratio: un peu plus d'hommes que de femmes
- Age de début : en moyenne entre 55 et 65 ans, mais peut être précoce (avant 40 ans) ou tardif (après 75 ans).
- Evolution sur 10-15 ans sans traitement
- C'est la deuxième cause de handicap moteur chez le sujet âgé (après les accidents vasculaires cérébraux)

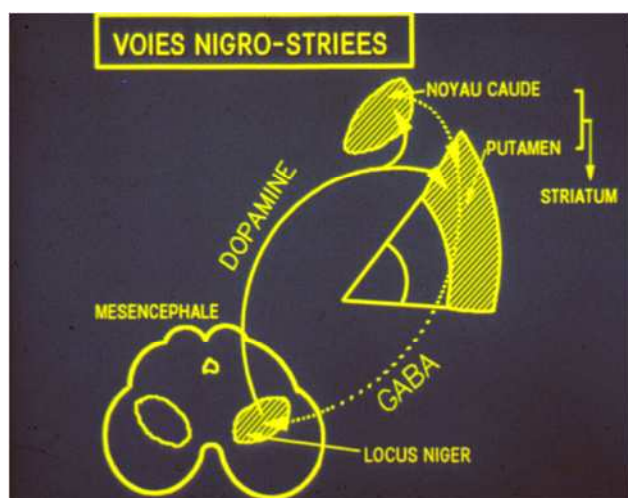
III. ANATOMOPATHOLOGIE

Dégénérescence des neurones dopaminergiques de la pars compacta du locus niger

- Dépigmentation
- Perte neuronale
- Corps de Lewy (inclusions éosinophiles): contiennent de l'alphasynucléine, protéine synaptique anormalement agrégée (synucléinopathie).

IV. PHYSIOPATHOLOGIE

- Le système extrapyramidal: striatum (putamen + noyau caudé), pallidum, locus niger (LN), thalamus (noyau antérieur et ventro-latéral) et noyaux sous-thalamiques (corps de Luys, noyau rouge...) joue un rôle majeur dans la régulation du mouvement volontaire.



- ✓ L'atteinte de la boucle dopaminergique nigro-striée :
 - La diminution de la synthèse de dopamine au niveau du LN (ou le blocage des récepteurs) entraîne une levée de l'inhibition normalement exercée sur les neurones cholinergiques du striatum (par l'intermédiaire de neurone GABAergiques).
- ✓ Il existe néanmoins des lésions dans d'autres noyaux du tronc cérébral et sous-corticaux :
- ✓ 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 (troubles « axiaux » et démence).

➤ Hypothèses étiologiques?

La cause de la maladie de Parkinson est encore inconnue.

- ❖ 1. Cause infectieuse (Parkinson post-encéphalitique)
- ❖ 2. Cause toxique (facteur de l'environnement: l'exposition ou utilisation d'insecticides, pesticides, herbicides)
- ❖ 3. Cause génétique (15 à 25% de cas familiaux)

Formes génétiques de la maladie de Parkinson

- Formes autosomiques dominantes (famille italoaméricaine)
- Formes autosomiques récessives (décrites au Japon puis ailleurs)
- De 1996 à 2003: découverte de 10 locus (PARK1 à 10)
- Identification de 4 gènes:
 - α -synucléine (protéine présente dans les corps de Lewy)
 - Parkine
 - UCH-L1
 - DJ1

Physiopathologie de la dégénérescence des neurones dopaminergiques

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

-Facteur déclenchant ? => Génétique (âge jeune) et environnemental (plus avancé)

V. SEMILOGIE

A. Circonstances diagnostiques :

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

B. Début : progressif, unilatéral

- Triade : + ou - complète
- Akinésie
- Hypertonie
- Tremblement

1-Tremblement parkinsonien:

- De repos
- Unilatéral ou très asymétrique
- Faible amplitude
- Lent (4 à 6 cycles secondes)
- Extrémités du mbre sup++: mvt d'émiètement, rouler une cigarette
- mbre inf: mvt de pédalage
 - Sensible au stress, calcul mental
 - Disparaît au mvt volontaire et pdt le sommeil
 - Souvent unilatéral
 - Ne touche jamais la tête, parfois le menton
 - Peut s'associer à un tremblement d'attitude
 - Qd le tremblement présente l'ensemble de ces caractéristiques, il est quasi pathognomonique d'une MPI

- ✓ Il n'est cependant pas révélateur de la MPI 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- Akinésie, Bradykinésie:

(akinésie = ralentissement à l'initiation des mvts

bradykinésie = ralentissement à l'exécution des mouvements).

- Lenteur et rareté des mouvements automatiques et volontaires
- à la face: diminution de la mimique, du clignement (amimie)
- MS: ralentissement lors de la réalisation des gestes alternatifs rapides (opposition pouce-index, fermeture ouverture de la main, marionnette), Réduction du balant des bras lors de la marche
- Micrographie svt très précoce
- MI: gêne aux mouvements alternatifs de type « battre la mesure avec le pied »
- Marche à petits pas, penché en avant (piétinement, freezing)
- Dysarthrie : parole lente et monotone

3. Hypertonie extrapyramidale

- Plastique
- Résistance constante à l'étirement
- Résistance en tuyau de plomb
- Cède par a-coups : Roue dentée
- Manœuvres de facilitation (Froment, , calcul mental)
- Attitude générale en flexion

- 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) ;

– **neuropsychique**, 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).

4-Signes associés

-Signes végétatifs:

- Hypersialorrhée
- Hypersécrétion sébacée
- Hypersudation
- hypoTA orthostatique

-Réflexe naso-palpébral inépuisable

-ROT vifs aux 4 membres

-Troubles des fonctions sup et psy:

- Dépression
- Démence
- hallucinations

5- Signes négatifs

- Pas de déficit sensitivo-moteur
- Pas de syndrome pyramidal
- Pas de syndrome cérébelleux
- Pas de trouble oculomoteur
- Pas de chutes précoces
- signes corticaux (apraxie)
- troubles vésicosphinctériens précoces (rétention d'urine, incontinence), hypotension orthostatique symptomatique précoce

VI. critères positives

- Syndrome parkinsonien
- la normalité du reste de l'examen neurologique
- Critères évolutifs :
 - Début unilatéral, asymétrique
 - Amélioration significative et durable sous L DOPA
 - 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 dosage du cuivre (recherche d'une maladie de Wilson).

VII. critères négatives

- ATCD :
 - AVC répétés
 - Traumatismes répétés
 - Traitement Neuroleptique
- Signes plus
- Absence d'amélioration sous fortes doses de L DOPA

VIII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1. Syndrome parkinsonien aux neuroleptiques
2. toxiques (co, Mn...)
3. Vasculaire: Etat lacunaire (synd Park symétrique , frontal, pseudobulbaire, trb de la marche, IRM)
4. Maladie dégénérative (syndomes park plus):
 - PSP (paralysie supranucléaire progressive)
 - DCB (dégénérescence corticobasale)
 - DCL (démence à corps de Lewy)
 - MSA (atrophie multisystématisée)
 - Maladie de Wilson

-Atteinte neurologique :

Tremblement +++ (attitude ou action)

Mouvements choréïques

Syndrome park (akinésie ++)

Troubles psychiques

-Atteinte hépatique

-Atteinte ophtalmologique

-Trouble du métabolisme du cuivre

IX. EXAMENS PARACLINIQUES

- Le diagnostic de maladie de Parkinson est clinique. Aucun examen n'est nécessaire devant une forme typique.
- Une IRM cérébrale est nécessaire devant des signes atypiques (« signes d'alerte ») où en cas de suspicion de syndrome parkinsonien secondaire (ex : déficit = suspicion de tumeur).
- Dans des cas difficiles de diagnostic différentiel d'un tremblement (tremblements « mixtes » d'attitude et d'action et de repos), le marquage des terminaisons dopaminergiques en scintigraphie cérébrale (SPECT : DATscan) peut être utile pour différencier tremblement parkinsonien et essentiel.

X. EVOLUTION

Complications :

- indépendantes du traitement dopaminergique
- liées au traitement dopaminergique.

A. Complications indépendantes du TRT

-liées, au moins en partie, à la survenue de lésions nondopaminergiques au cours de l'évolution.

- ++ chez le sujet âgé (au-delà de 65-70 ans)
- deux catégories :

*signes dits axiaux :

- troubles de l'équilibre postural (avec des chutes en arrière)
 - troubles de la marche, comme le freezing (les pieds comme « collés au sol » à l'initiation de la marche ou en cours de marche, en particulier lors du demitour, 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.
réponse + au moins partielle au traitement dopaminergique
 - dysautonomie cardiovasculaire (hypotension orthostatique) et vésicosphinctérienne (urgences urinaires)
- *détérioration cognitive , (frontale) qui évolue vers un état démentiel

B. Complications liées au TRT dopaminergique

1. Complications non spécifiques : en général transitoires : nausées, vomissements et hypotension orthostatique.
2. Complications motrices liées au traitement dopaminergique:

*les fluctuations d'efficacité du traitement :

- réapparition de la symptomatologie Parkinsonienne au cours du nyctémère
- Au début, à distance des prises médicamenteuses (« akinésie de fin de dose »)
- puis, avec l'évolution, la réapparition des signes est plus anarchique (phénomène « on-off »)
- en moyenne 4 à 5 ans après le début de la Maladie.
- perte progressive des capacités de stockage cérébral de la dopamine exogène (apportée par le traitement).

*les mouvements anormaux involontaires (dyskinésies)

- Physiopath inconnue: hypersensibilité au traitement dopaminergique
- mouvements incoordonnés de type choréique au pic max de la L Dopa(« dyskinésies de milieu de dose »).
- 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

3. Complications psychiques du traitement

- hallucinations
- délires (en particulier de type paranoïaque)
- état maniaque, jeu pathologique, etc.

La survenue de ces complications peut être indicatrice d'une évolution de la maladie vers un état démentiel associé.

XI. TRT MEDICAL

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

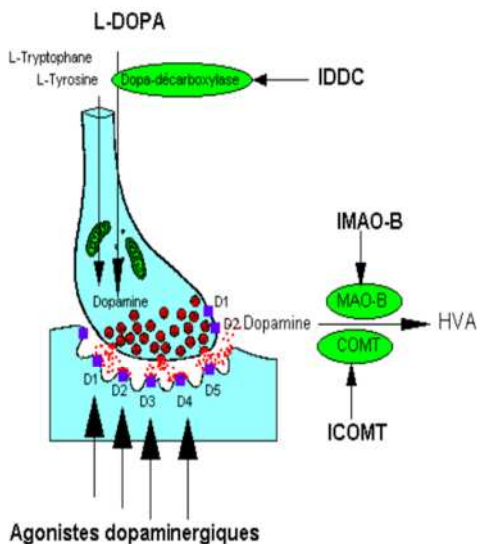
1-En ↗ le taux de la dopa cérébrale (administration de son précurseur la L-dopa associée à l'inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique)

2-En stimulant les récepteurs directement / agonistes dopaminergiques

3-En ↘ la dégradation de la dopamine par l'utilisation d'inhibiteurs enzymatiques de la MAO bêta ou de la catécol-o-méthyl-transferase (COMT)

4-Corriger le déséquilibre entre neurones dopaminergiques et cholinergiques => anticholinergiques agissant essentiellement sur le tremblement

5- L'amantadine (Mantadix[®]) : antiviral ayant une activité anti park légère sur l'akinésie en favorisant la libération de la Dopa, ainsi qu'une activité antiglutamatergique



XII. TRAITEMENT

1. Médicaments utilisés

* L DOPA

- Akinésie + hypertonie
- Effets indésirables :
 - Digestifs (nausées, vomissements)
 - Cardio vasculaires
 - Psychiques

Évolution des patients traités par L DOPA:

1. Amélioration initiale franche sous L-Dopa

2. Période de lune de miel («honey moon»)

3. Aggravation de l'akinésie, rigidité, tremblement

4. Apparition de fluctuations des performances motrices sous Dopa-thérapie (akinésie de fin de dose, dyskinésies)

5. Apparition de signes axiaux peu Dopa-sensibles, de signes végétatifs, troubles psychiatriques, déclin cognitif

- Agonistes dopaminergiques

2 types :

- Dérivés de l'ergot de Seigle :
 - Bromocriptine (Parlodel*)
 - Lisuride (Dopergine*)
 - Pergolide (Célanse)
- Non ergotés :
 - Ropinirole (Requip*)
 - Apomorphine (Apokinin*)
 - Piribedile (Trivastal*)

- Actifs sur akinésie et hypertonie
- Trivastal: tremblement
- Effets indésirables (même que L Dopa)

. Inhibiteur de la catécol-o-méthyl-transferase Entacapone (Comtan*)

- Anticholinergiques : (Artane*, Lepticur*)
 - actifs sur tremblement et rigidité
 - réduisent activité cholinergique striatale conséquence du défaut d'inhibition lié au déficit en dopa
 - EI++: sécheresse buccale, glaucome, adénome prostatique.
- Amantadine (Mantadix*): mode d'action mal connu (inhibe la recapture, antago RNMDA...)

Conduite à tenir :

- Moins de 60 ans: le traitement repose sur un agoniste dopaminergique seul ou en association précoce avec la lévodopa.

L'agoniste sera très progressivement augmenté jusqu'à obtenir un contrôle satisfaisant de la symptomatologie.

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

. Chez le sujet plus âgé (> 65-70 ans) :

le traitement repose sur la seule L-dopa.

augmentée progressivement jusqu'à obtenir la posologie efficace.

+ coprescription de dompéridone (Motilium®) .

1 -Prise en charge thérapeutique des complications

- Fractionnement des doses de L Dopa
- 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.
- Amantadine
- Apomorphine

2- Rééducation fonctionnelle, mesures ergonomiques, soutien psychologique

3-Traitement chirurgical : La stimulation du noyau sous--thalamique peut être envisagée chez certains patients fluctuants on--off sous L—Dopa en bon état général, de moins de 70 ans.

4-Avenir : thérapies favorisant les processus de régénérescence: greffes neuronales dans le striatum(tissu mésencéphalique); infusion intrastriatale de facteurs de croissance tel le GDNF; thérapie génique; implantation de cellules souches.