LA MALADIE DE PARKINSON

Dr S.HANNACHI
MAITRE ASSISTANTE EN NEUROLOGIE
CHU ANNABA

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une maladie de Parkinson.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.
- Décrire les principes de la prise en charge au long cours.

Introduction

- La maladie de Parkinson est la cause la plus fréquente de syndrome parkinsonien, défini par l'association d'une **akinésie** (ralentissement à l'initiation d'un mouvement), d'une bradykinésie (ralentissement à l'exécution d'un mouvement), d'une hypokinésie (diminution de l'amplitude d'un mouvement), **d'une rigidité** dite plastique et d'un **tremblement de repos.**
- L'existence d'un syndrome parkinsonien témoigne d'un déficit dopaminergique.
- Le déficit dopaminergique peut être la conséquence d'un processus neurodégénératif d' évolution lente et progressive.(maladie de Parkinson) mais aussi d'une impossibilité de la dopamine d'exercer son action (les neuroleptiques « bloquent » les récepteurs dopaminergiques).

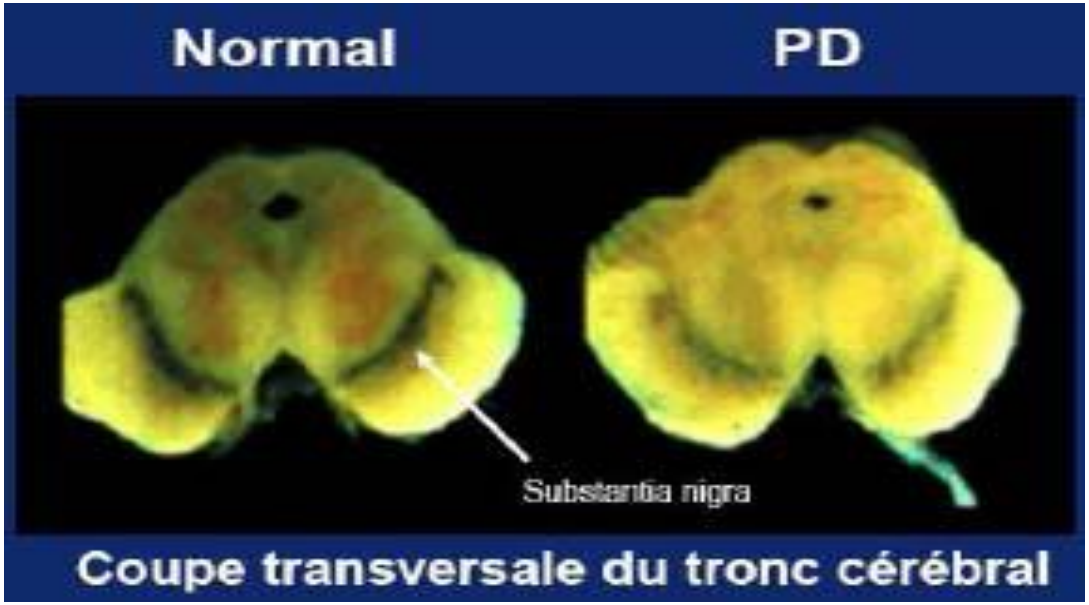
- Le diagnostic de maladie de Parkinson est clinique et ne justifie aucun examen complémentaire en cas de présentation typique.
- La réalisation d'examens complémentaires (IRM cérébrale, par exemple) est indiquée en cas d'atypie clinique (*signes d'alerte* ou « drapeaux rouges ») faisant douter du diagnostic de maladie de Parkinson.
- Il est important d'exclure une maladie de Wilson chez un patient jeune (< 40 ans) présentant un syndrome parkinsonien.

Epidemiologe

- La maladie de Parkinson fut décrite pour la première fois en 1817 par James Parkinson => **la paralysie agitante.**
- Prévalence de 150 pour 100 000 habitants dans la population générale, s'élevant à 1,5 % au-delà de 65 ans (chiffre croissant en raison du vieillissement de la population).
- Débute en général dans la sixième décennie(60 ans), mais peut survenir à tout âge (10 % avant 40 ans).
- Deuxième cause de handicap moteur chez le sujet âgé après les AVC .

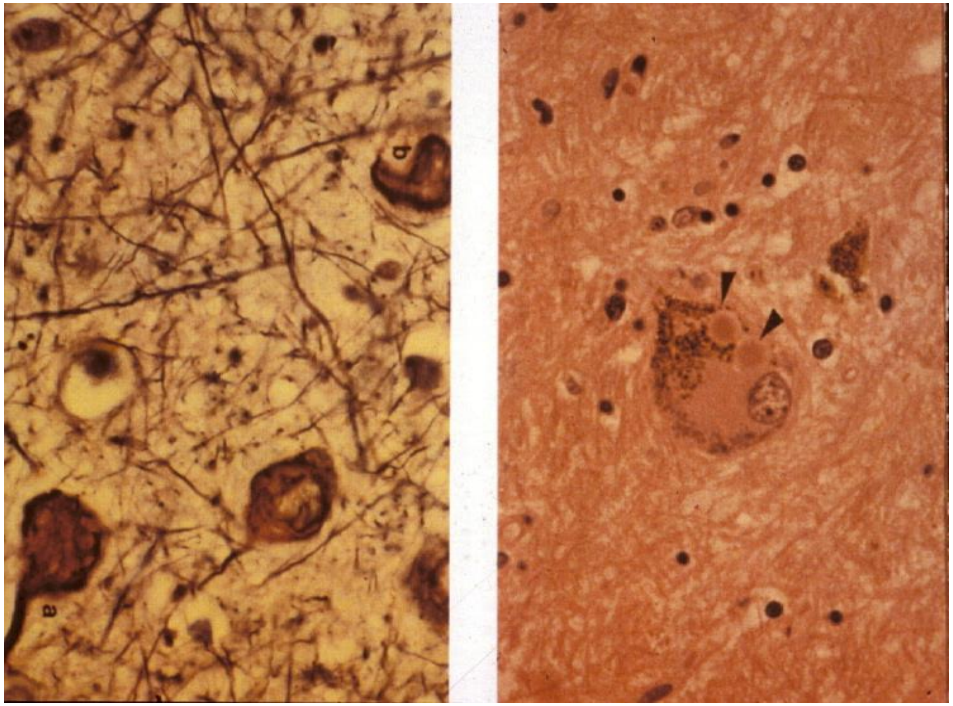
Physiopathologie

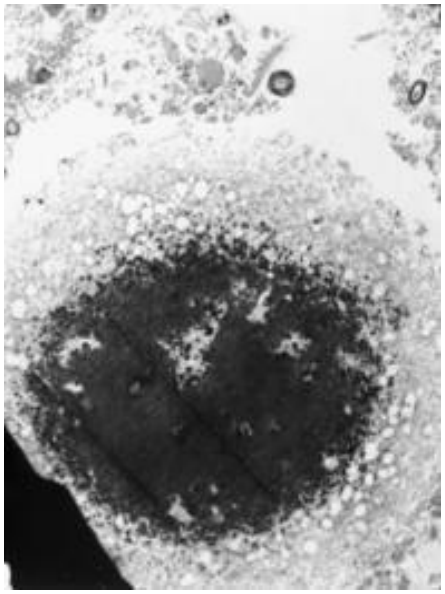
- Perte **progressive** des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striatale.
- Perte de 50 à 60 % des neurones nécessaire avant la survenue des signes moteurs de la triade parkinsonienne.
- Le processus neurodégénératif dépasse la voie nigro-striatale, expliquant la survenue d'autres signes moteurs (les signes axiaux, par exemple) et non moteurs (les troubles cognitifs, par exemple) résistant au traitement dopaminergique.
- Présence de corps de Lewy (inclusions intraneuronales contenant des agrégats anormaux d'alpha-synucléine)
- Étiologie inconnue, mais plusieurs facteurs génétiques et environnementaux identifiés.
- L'âge est le facteur de risque principal. À un moindre degré, des études épidémiologiques ont mis en évidence un risque plus élevé chez des sujets exposés aux pesticides. Plusieurs mutations de transmission autosomique récessive et autosomique dominante ont été identifiées. Ces mutations comptent pour environ 15 % des patients atteints de maladie de Parkinson (50 % des patients avec un début de maladie avant 40 ans).



✓Pâleur de la « substance noire »

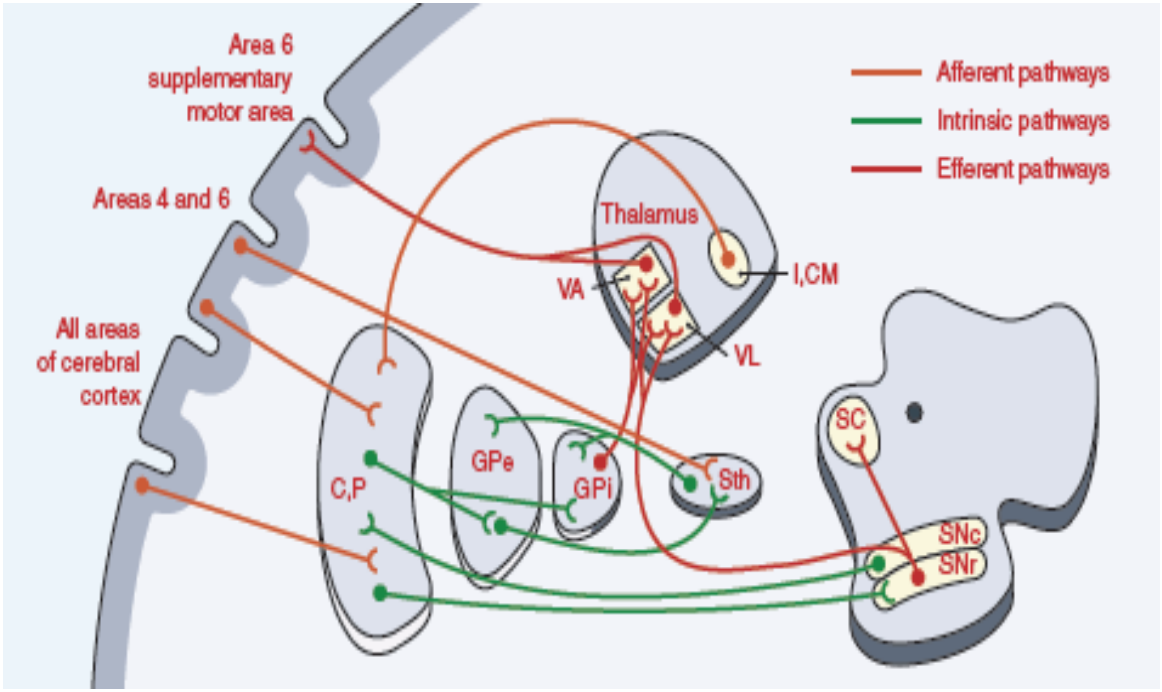
Présence de corps de Lewy



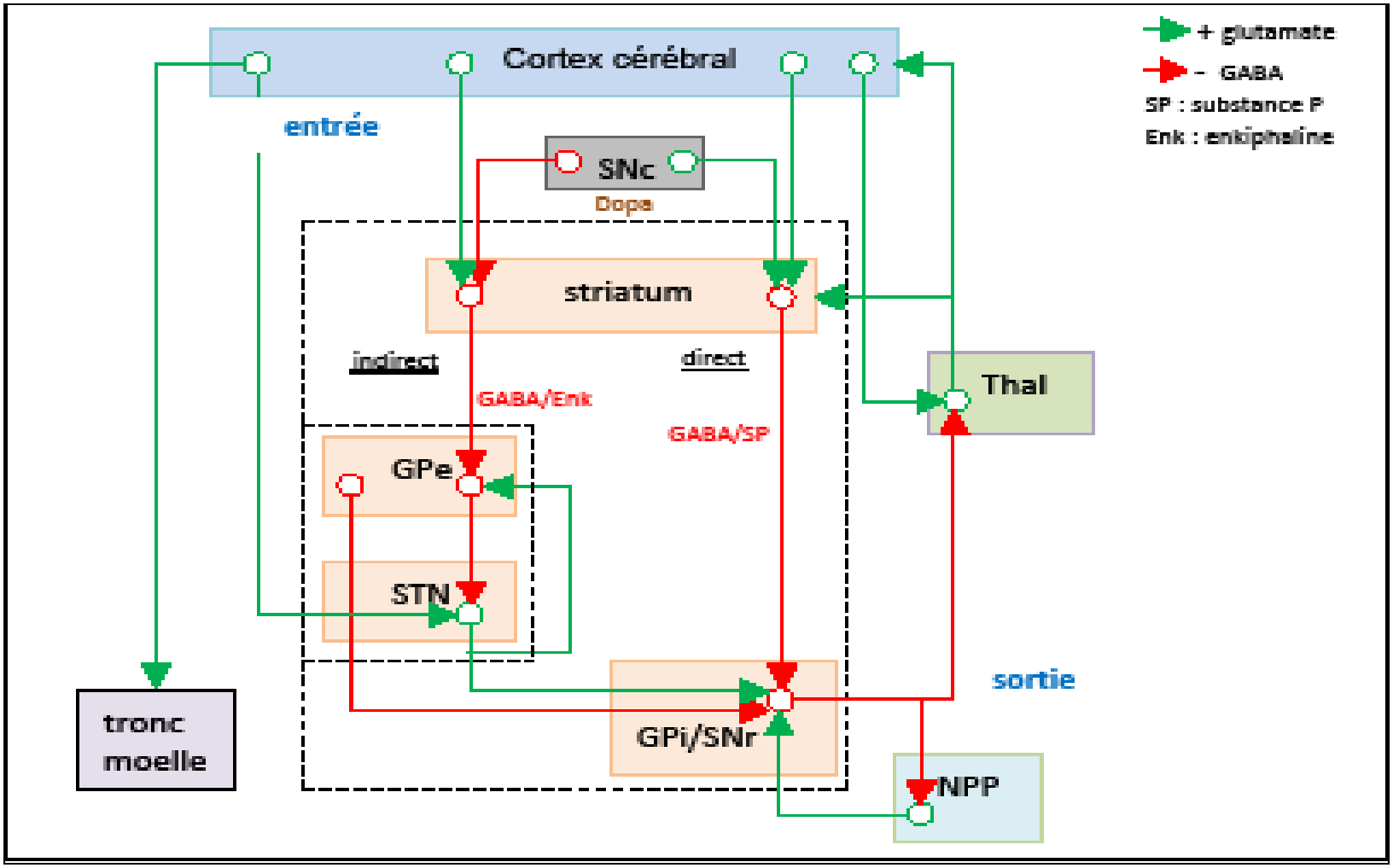


Inclusions éosinophiles intraneuronales arrondies avec une zone centrale dense acidophile, entourée d'un halo périphérique.

l'accumulation d'une protéine, la synucléine alpha Habituellement soluble, des mutations génétiques rendraient cette protéine insoluble et toxique => **formation de corps de Lewy.**



C,P: caudate nucleus and putamen (striatum)
GP: globus pallidus (e, externa; i, interna)
SN: substantia nigra (c, compacta; r, reticulata)
Sth: subthalamic nucleus
T: thalamus (nuclei: VA: ventral anterior, VL: ventrolateral, CM: centromedian, I: other intralaminar)
SC: superior colliculus.


+ glutamate
- GABA
SP : substance P
Enk : enképhaline
Cortex cérébral
entrée
SNc
Dopa
striatum
indirect
direct
GABA/Enk
GABA/SP
Thal
GPe
STN
GPi/SNr
sortie
tronc
moelle
NPP

Clinique

Symptomatologie initiale

1. Triade parkinsonienne

- La manifestation des signes de la *triade parkinsonienne est unilatérale ou asymétrique*. L'asymétrie persiste tout au long de la maladie.

a. Tremblement de repos

- Présent au repos et disparaissant lors du mouvement.
- Lent (4–6 Hz).
- Touchant les membres, les lèvres ou le menton.
- Unilatéral ou asymétrique.
- Aggravé par les émotions et le calcul mental.

b. Rigidité de type plastique

Mode de révélation

- Raideur des extrémités ou de la nuque.

À l'examen

- Résistance constante à la mobilisation passive, cède par à-coups, phénomène de roue dentée, sensibilisation par la manœuvre de Froment.

c. Akinésie/bradykinésie/hypokinésie

- **Mode de révélation**
- Gêne à l'écriture (réduction de la taille des lettres, ou micrographie), à la réalisation des activités de la vie quotidienne (se raser, couper la viande…), troubles de la marche.
- **À l'examen**

  Hypomimie, ralentissement des gestes alternatifs rapides (opposition pouce-index, battre la mesure avec le pied), perte du ballant du bras avec, parfois, une lenteur de la marche (à petits pas), pauvreté de mouvements spontanés (clignement des yeux…), voix monocorde et monotone.

2. Autres signes révélateurs

- En l'absence de tremblement de repos, le *syndrome akinéto-rigide* peut prendre des aspects trompeurs rhumatologiques (raideur d'un membre, périarthrite scapulo-humérale fréquente dans la maladie de Parkinson) ou neuropsychiques (ralentissement évoquant une dépression).
- D'autres formes de début ont été rapportées plus récemment sous forme:
  - d'un déficit de l'odorat (anosmie)par atteinte du noyau du nerf olfactif
  - ou de troubles du comportement en sommeil paradoxal (il s'agit de véritables rêves animés qui peuvent être responsables d'actes auto- ou hétéro-agressifs).
  - Ces symptômes, ainsi que la constipation, peuvent précéder les troubles moteurs de plusieurs années.

C. Signes non moteurs

- Les signes non moteurs sont fréquents dans la maladie de Parkinson, notamment dans les stades avancés ; la prise en charge doit en tenir compte :
- troubles cognitifs et comportementaux ;
- dépression ;
- douleurs ;
- dysautonomie ;
- troubles du sommeil et de la vigilance.

D. Examen clinique

L'objectif est :

- d'authentifier l'existence d'un syndrome parkinsonien ;
- de différencier une maladie de Parkinson d'une autre cause de syndrome parkinsonien par la recherche de « drapeaux rouges »
- **Drapeaux rouges**

  Absence de réponse prolongée au traitement dopaminergique, progression rapide avec chutes précoces, signes précoces d'atteinte cognitive, pseudo-bulbaire (dysarthrie et dysphagie) ou de dysautonomie (incontinence urinaire, hypotension orthostatique sévère), syndrome cérébelleux, atteinte pyramidale, troubles oculomoteurs et signes corticaux (apraxie, aphasie, troubles sensitifs).

Diagnostic

Arguments principaux du diagnostic et investigation

- Arguments principaux :
  - tremblement de repos caractéristique ;
  - asymétrie de la symptomatologie parkinsonienne ;
  - normalité du reste de l'examen neurologique (absence de « drapeaux rouges ») ;
  - absence de facteurs iatrogéniques explicatifs.
- Le diagnostic est clinique. Aucun examen complémentaire n'est justifié, sauf chez les sujets de moins de 40 ans (IRM cérébrale et bilan du cuivre afin d'exclure une maladie de Wilson).
- Le marquage des terminaisons dopaminergiques en scintigraphie cérébrale (DaTSCAN®) peut être utile dans le diagnostic différentiel de tremblement « mixte » d'attitude, d'action et de repos ; *l'indication est posée par le spécialiste l*e diagnostic est confirmé cliniquement par l'observation d'une nette réduction des signes moteurs à l'instauration du traitement dopaminergique. Dans la maladie de Parkinson cette sensibilité aux traitements est prolongée au-delà de 5 ans.

Diagnostic différentiel

- Syndrome parkinsonien iatrogène:*neuroleptiques* ou neuroleptiques « cachés » .
- Syndrome parkinsonien dégénératif: Atrophie multisystématisée. Paralysie supranucléaire progressive. Dégénérescence cortico-basale.Démence à corps de Lewy
- Syndrome parkinsonien vasculaire.
- Maladie de Wilson.

Évolution

Comme dans toute affection neurodégénérative, les lésions progressent, traduisant une majoration des signes cliniques. On distingue les phases suivantes.

1. **Phase diagnostique**

2. Phase du bon contrôle moteur sous traitement

Qualifiée parfois de « lune de miel ».

3. Phase des complications motrices du traitement dopaminergique

- Les complications motrices apparaissent en moyenne 4 à 5 ans après le début de la maladie.
- L'âge jeune du début de la maladie est un facteur de risque pour l'apparition précoce des complications motrices.
- On distingue fluctuations d'efficacité du traitement et dyskinésies .

4. Phase du déclin moteur et du déclin cognitif

Ces déclins ne sont pas ou peu sensibles aux traitements dopaminergiques.

a. Signes moteurs axiaux

- Dysarthrie (et dysphagie), hypersialorrhée en raison de la diminution de la déglutition spontanée.
- Troubles de la marche :
  - enrayement cinétique (*freezing*) : les pieds restent « collés au sol » à l'initiation de la marche ;
  - festination : brutal emballement de la marche qui devient incontrôlable, risque de chute.
- Troubles de la posture : triple flexion, camptocormie (flexion du tronc en avant), syndrome de Pise (flexion latérale du tronc).
- Troubles de l'équilibre postural avec chutes en arrière.

b. Troubles cognitifs et comportementaux

- Syndrome dysexécutif, évoluant vers une démence (30 % des patients, 80 % après 15 à 20 ans d'évolution).
- Le traitement dopaminergique peut provoquer des hallucinations, voire un véritable délire (notamment paranoïaque). La survenue de ces troubles peut être indicatrice d'une évolution de la maladie vers un état démentiel.

c. Troubles dysautonomiques

- Ils s'accentuent avec le temps, associant selon les cas : constipation, hypotension artérielle orthostatique, troubles vésico-sphinctériens (impériosités mictionnelles).

Traitement

I Traitement initial

Le traitement vise à restaurer la transmission dopaminergique

1/L-dopa : un précurseur de la dopamine

est le traitement le plus efficace sur la symptomatologie parkinsonienne et le mieux toléré.

L DOPA: modopar*, sinemet*

- agit sur l'akinésie, l'hypertonie partiellement sur le tremblement par VO, en dehors des repas, à raison de 500 à 1800 mg/j en plusieurs prises
- Effets secondaires: nausées vomissements (anti-emetique), hypotension orthostatique, HTA, ESV, épisodes psychotiques
- contre indications: absolues IDM récent, grossesse, psychose, tbles du rythme cardiaques/ relatives UGD, melanome

2/Agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques (pramipéxole, ropinirole, rotigotine, piribédil) agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques sans passer par la synthèse de la dopamine. Ils ont une action un peu moins puissante que celle de la L-dopa et sont moins bien tolérés que cette dernière. Des troubles du comportement avec parfois des conséquences désastreuses sont observés chez 15 % des patients (jeu pathologique, troubles alimentaires, achats compulsifs, hypersexualité…). Il faut informer systématiquement les patients du risque de survenue de ces troubles qui sont réversibles à la diminution ou à l'arrêt du traitement. **L'utilisation des agonistes dopaminergiques au début de la maladie permet de retarder la survenue des complications motrices.**

3/Inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B

- Les IMAO-B (rasagiline) ont une action dopaminergique modérée par inhibition du métabolisme de la dopamine.
- Sélègeline 2.5 mg/j

4/Inhibiteurs de la COMT:

- Entacapone comtan* 200mg plusieurs fois par jour en association avec la L dopa.

5/Anticholinergiques:

- Dans les formes tremblante avant 60 ans
- Effets secondaires: confusion, tble du comportement, sécheresse buccale, hallucination, tachycardie, constipation
- Contre indications: adénome de la prostate, âge sup à 70 ans, glaucome à angle fermé, cardiopathie décompensée
- Trihexyphenidyle parkinane* 4 à 10 mg/j

6/Antiglutamatergiques:

- Agit sur l'akinésie et hypertonie
- Amantadine 200 à 400 mg/j
- Effets secondaires: insomnie, hallucination, confusion, céphalée, œdème des membres, sécheresse buccale.

1. Avant 65–70 ans

- Agoniste dopaminergique en monothérapie (retardement de l'apparition des complications motrices) ou inhibiteur de la monoamine oxydase B (IMAO-B).
- Si contrôle insatisfaisant, progression posologique de l'agoniste dopaminergique. Si contrôle insatisfaisant, association avec la L-dopa ou IMAO-B.
- Coprescription de dompéridone (diminution des effets secondaires à la stimulation des récepteurs dopaminergiques périphériques : nausées, vomissements).
- Anticholinergiques : quasi obsolètes en raison de leurs effets secondaires, ils peuvent avoir un intérêt chez les patients jeunes avec tremblement malgré un traitement dopaminergique bien conduit.

2. Après 65–70 ans

- L-dopa d'emblée en monothérapie ou IMAO-B.
- Si contrôle insatisfaisant, progression posologique de la L-dopa ou association avec IMAO-B.
- Coprescription de dompéridone.

II. Traitement des troubles non moteurs:

- *Hallucinations, délire* : suppression progressive des traitements antiparkinsoniens en dehors de la L-dopa ; si persistance, traitement par clozapine
- *Démence* : anticholinestérasique.
- *Dépression* : antidépresseurs.
- *Dysautonomie* : hypotension orthostatique (mesures hygiéniques, bas de contention ; si insuffisant : midodrine ou fludrocortisone), impériosités mictionnelles (anticholinergiques de type chlorure de trospium ou oxybutinine).
- *Troubles du sommeil* : somnifères si nécessaire ; clonazépam si troubles sévères du comportement en sommeil paradoxal.

III Autres mesures thérapeutiques

- Orthophonie (rééducation de la dysarthrie et de la déglutition) : elle ne doit pas être proposée trop tardivement.
- Kinésithérapie (enseignement de la gymnastique quotidienne, travail de l'équilibre postural, lutte contre la raideur…).

Conclusion

- principalement liée à la perte progressive des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striatale
- **la triade parkinsonienne** associe tremblement de repos, akinésie/bradykinésie et rigidité
- le tremblement de repos est pathognomonique, mais pas obligatoire pour le diagnostic (présent chez deux tiers des patients) ;
- éliminer un facteur iatrogénique en présence de tout syndrome parkinsonien
- le diagnostic est **clinique et ne justifie aucun examen complémentaire ;** il est confirmé par une nette réduction des signes moteurs à l'instauration du traitement dopaminergique ;
- la réalisation d'examens complémentaires est indiquée en cas d'atypie à l'examen clinique ou à l'interrogatoire, faisant douter du diagnostic de maladie de Parkinson
- évolution :
  - phase diagnostique,
  - phase du bon contrôle des signes moteurs (« lune de miel »),
  - phase des complications motrices liées au traitement dopaminergique : fluctuations motrices (akinésie de fin de dose, de nuit/petit matin, phénomène « on/off »), dyskinésies (milieu de dose, biphasiques),
  - phase du déclin : signes axiaux (dysarthrie, dysphagie, enrayement cinétique, festination, troubles de la posture et de l'équilibre postural), troubles cognitifs et comportementaux (syndrome dysexécutif, démence, hallucinations, psychose) ;
- le traitement repose sur deux principales classes thérapeutiques, la L-dopa et les agonistes dopaminergiques
- les signes non moteurs (cognition, humeur, système végétatif, sommeil) sont également fréquents dans la maladie de Parkinson.