

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 16 mars 2012
Par Melle HAVET Angèle**

La prise en charge du parkinsonien

Membres du jury :

Président: Dine Thierry,
Professeur de Pharmacie clinique, faculté de Pharmacie, Lille
Praticien hospitalier, CH d'Haubourdin

Assesseur: Gressier Bernard,
Professeur de Pharmacologie, faculté de Pharmacie, Lille
Praticien hospitalier, CH d'Armentières

Membre extérieur: Catteau Anne,
Docteur en pharmacie
Titulaire d'officine, La Chapelle d'Armentières



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**



**Université Lille 2
Droit et Santé**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Professeur Véronique DEMARS Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3

M.	IMBENOTTE	Michel	Toxicologie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques

Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
M.	DE FOUCAULT	Bruno	Sciences végétales et fongiques
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
M.	POMMERY	Jean	Toxicologie
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique
M.	CAZALET	Jean Bernard	Pharmacie Clinique
M.	CREN	Yves	Biomathématiques Information Médicale
M.	FIEVET	Pierre	Biomathématiques Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur Dine Thierry,

Professeur de Pharmacie clinique, faculté de Pharmacie de Lille,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le président de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

A Monsieur Gressier Bernard,

Professeur de Pharmacologie, faculté de Pharmacie de Lille,

Je vous remercie pour vos conseils, vos encouragements et le temps que vous m'avez accordé pour la réalisation de mon travail. Vos cours m'ont donnés goût à la pharmacologie. Je suis très honorée de votre présence dans ce jury.

A Madame Catteau Anne,

Pharmacien titulaire à la Chapelle d'Armentières,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci de votre disponibilité, de votre patience, de votre gentillesse et de votre encadrement lors de mes stages. Vous avez contribué largement à ma réussite universitaire et je suis ravie de pouvoir débiter ma carrière professionnelle à vos côtés.

A mes collègues, Laurent et Sophie,

Merci de votre soutien pendant mes études, de votre aide pour la réalisation des préparations, de votre écoute, de votre dynamisme et surtout de votre bonne humeur quotidienne.

Aux équipes officinales que j'ai rencontrées au cours de mes études,

La pharmacie Chavatte à Laventie qui m'a donné le goût de ce métier, la pharmacie Sistrier à La Bassée, la pharmacie des Weppes à Englos, la pharmacie de la République à Armentières. Merci à tous de votre apprentissage.

A mes parents,

C'est à vous que je dois ce que je suis aujourd'hui. Merci de m'avoir soutenue au cours de ces longues études. Merci de m'avoir permis de réaliser mon rêve de petite fille. Cette thèse est le point final de mes études mais elle est également l'aboutissement de vos sacrifices et de votre soutien. Merci de votre éducation et de votre amour. Vous êtes des parents formidables...

A Nicolas, Hélène, Gaëlle et Julien,

Mes « frères » et « sœurs », les meilleurs que l'on puisse avoir. Merci d'être toujours présents dans les bons comme les mauvais moments. Merci de votre soutien, de votre amour et merci de ne jamais avoir douté de moi. Merci d'être ce que vous êtes.

A Eric, Christa et Marie-Hélène, ma deuxième famille,

Merci de votre soutien, de votre présence et de votre sympathie depuis presque dix ans maintenant.

A Cécily, Ambre, Nathan, Romane et Adonis mes « neveux et nièces »,

Qui sait ? Peut-être qu'un jour ce sera à mon tour de venir vous voir soutenir votre thèse...

A Mélanie, ma maman, et Guillaume mes relecteurs,

Merci d'avoir pris un peu de votre temps, vous avez été d'une grande aide.

A ma mère, merci pour ta lecture, tes petits commentaires et pour ton initiation à la pharmacologie et à la neurologie.

A Emeline, Simon et Delphine,

Merci pour les impressions de dernière minute en catastrophe... heureusement que vous étiez disponibles.

A mes amis, Mélanie, Adrien, Emeline, Fred, Delphine, Simon, Marie, Antoine, Pauline, Alban,

Merci de votre soutien pendant ces études et de votre présence. Il est important de vous avoir à mes côtés. Que notre amitié soit la plus sincère et la plus longue possible.

A Guillaume, mon amour,

Merci de ton soutien pendant ces longues années, en particulier au moment des examens...Merci d'avoir toujours cru en moi. Merci de ta présence et de tout ce que tu m'apportes au quotidien. Cette thèse marque la fin de mes études, mais le début de notre nouvelle vie. Qu'elle soit la plus longue et la plus belle possible... Je t'aime tout simplement.

Je dédie cette thèse à ma grand-mère, qui a appris à vivre avec cette maladie pendant des années et qui nous a quittés trop tôt. J'espère que de là où elle est, elle est fière de moi.

Je dédie également cette thèse à mon grand-père, qui a été présent pour elle jusqu'à la fin. Je me rends compte maintenant des difficultés par lesquelles il a dû passer.

Sommaire

Glossaire	15
Introduction	19
1ere partie : Généralités et aspects fondamentaux	21
I. Historique.....	22
II. Etiologie et épidémiologie	23
A. Qui est touché par la maladie de Parkinson ?	23
B. Quels sont les facteurs influençant l'apparition de la maladie ?.....	24
1. Les facteurs génétiques.....	24
2. Les facteurs environnementaux.....	25
III. Physiopathologie	26
A. Qu'est-ce que la maladie de Parkinson ?	26
B. La Dopamine.....	27
1. Métabolisme de la Dopamine.....	28
2. La synapse dopaminergique	29
3. Les récepteurs dopaminergiques.....	30
C. Les noyaux gris centraux	31
1. Description des noyaux gris centraux	31
2. Organisation fonctionnelle et rôle des noyaux gris centraux.....	32
3. Boucle motrice : voie directe et indirecte	32
4. Conséquences de la maladie de Parkinson sur la boucle motrice	34
IV. Signes cliniques	36
A. Les principaux symptômes	36
1. L'akinésie	36
2. La rigidité	37

3. Le tremblement au repos	37
B. Les autres symptômes.....	38
1. Troubles de la marche	38
2. L'instabilité posturale	38
3. L'amimie	39
4. Troubles d'élocution	39
5. Troubles de l'écriture	39
6. Symptômes divers	39
V. Le diagnostic	40
A. Diagnostic clinique	40
B. Diagnostic différentiel.....	41
1. Le tremblement essentiel	41
2. La paralysie supra-nucléaire progressive	42
3. Les syndromes parkinsoniens.....	42
C. Les examens complémentaires	42
VI. L'évolution de la maladie.....	43
VII. Conclusion.....	44
2ème partie : La prise en charge médicamenteuse de la maladie de Parkinson.....	45
I. Médicaments dopaminergiques	46
A. La L-dopa.....	46
1. Mécanisme d'action	47
2. Les limites de la L-dopa	48
a) Les effets indésirables à court terme	49
b) Les effets indésirables à long terme	49
(1) Les fluctuations motrices.....	49
(2) Les fluctuations non motrices.....	51
(3) Traitement des fluctuations	52

3. Les contre-indications et les interactions médicamenteuses de la Lévodopa.....	52
4. Les spécialités contenant la Lévodopa	53
a) La Lévodopa par voie orale	53
b) La Lévodopa par voie gastro-entérale	55
B. Les agonistes dopaminergiques	59
1. Mécanisme d'action et effets indésirables	59
2. Les différentes molécules	59
a) Les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle.....	60
b) Les agonistes dopaminergiques non ergotés	62
C. Equivalences de dose	70
D. Conclusion	71
II. Les antiparkinsoniens anticholinergiques	71
A. Mécanisme d'action et effets indésirables	71
B. Les contre-indications et interactions médicamenteuses.....	73
C. Les différentes molécules	74
D. Conclusion	75
III. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B ou IMAO B	75
A. Mécanisme d'action	75
B. Effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses	76
C. Les différentes molécules	76
D. Conclusion	77
IV. Les inhibiteurs de la catéchol-o-méthyltransférase ou ICOMT	77
A. Mécanisme d'action	77
B. Les différentes molécules	78
C. Conclusion	79
V. La stratégie thérapeutique	81

A.	Stratégie thérapeutique au stade initial.....	83
1.	Absence de gêne fonctionnelle	83
2.	Gêne fonctionnelle minimale	84
3.	Gêne fonctionnelle importante	84
B.	Stratégie thérapeutique au stade évolué	85
1.	Complications motrices peu sévères	86
2.	Complications motrices sévères	87
VI.	Conclusion.....	88
3ème partie : La prise en charge des signes associés à la maladie de Parkinson.....		89
I.	La prise en charge de la douleur.....	90
A.	Les différents types de douleurs	90
B.	L'origine des douleurs	92
C.	Le traitement des douleurs	92
II.	La prise en charge des complications neuropsychiques et des troubles du sommeil	93
A.	L'origine des troubles neuropsychiques	93
B.	La prise en charge de la dépression et de l'anxiété	94
C.	La prise en charge des hallucinations et du délirium	96
D.	La prise en charge de la démence.....	98
E.	La prise en charge des troubles du sommeil	101
F.	La prise en charge de l'addiction.....	103
III.	La prise en charge des troubles digestifs.....	104
A.	La prise en charge de l'hypersialorrhée	104
B.	La prise en charge de la dysphagie	105
C.	La prise en charge de la constipation	106
IV.	La prise en charge des troubles urinaires	107
V.	La prise en charge des troubles sexuels	108

VI. La prise en charge de l'hypotension orthostatique	108
VII. Exemples d'ordonnances typiques du parkinsonien.....	110
A. Ordonnance numéro 1	110
B. Ordonnance numéro 2	113
VIII. Conclusion.....	115
4ème partie : La prise en charge non médicamenteuse de la maladie de Parkinson.	116
I. Le traitement chirurgical.....	117
A. Indications du traitement chirurgical.....	118
B. Critères de sélection des patients	118
C. Principe de la chirurgie lésionnelle et de la stimulation cérébrale profonde	120
D. Procédure chirurgicale	123
E. Complications de la chirurgie	126
II. La kinésithérapie	127
A. La kinésithérapie au stade I et II de Hoehn et Yahr	128
B. La kinésithérapie au stade III de Hoehn et Yahr	129
C. La kinésithérapie au stade IV et V de Hoehn et Yahr	131
D. Les aides techniques pour le patient parkinsonien	132
III. L'ergothérapie	133
IV. Les perspectives thérapeutiques dans la maladie de Parkinson	134
A. La neuroprotection	135
B. La greffe neuronale.....	137
C. La thérapie génique	138
Conclusion	142
Liste des figures.....	144
Bibliographie	146

Glossaire

- Achalasie : dilatation de l'œsophage.
- Akathisie : besoin impérieux de bouger.
- Akinésie : impossibilité pathologique de faire certains mouvements sans que la force musculaire soit diminuée.
- AMM : autorisation de mise sur le marché, homologation que doit obtenir un médicament pour être commercialisé.
- ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, maintenant regroupée avec d'autres commissions au sein de la Haute Autorité de Santé HAS.
- Anisme : contraction et absence de relaxation des muscles péri-anaux lors d'un effort de défécation.
- Apathie : état de fatigue physique et intellectuel profond, caractérisé par une indifférence à l'émotion et aux désirs.
- Barrière hématoencéphalique : barrière physiologique présente dans le cerveau entre la circulation sanguine et le système nerveux central. Elle sert de protection pour le système nerveux central.
- Bradykinésie : lenteur d'initiation du mouvement volontaire
- Camptocormie : ensemble de symptômes se caractérisant par une courbure du dos associée à une flexion plus ou moins accentuée des hanches et

limitation des mouvements mais uniquement quand le sujet est en position debout.

- Colectasie : dilatation de la paroi colique..
- Douleur musculo-squelettique : douleur qui provient des os, des cartilages ou des muscles.
- Douleur neuropathique : douleur due à l'atteinte de nerfs, ressentie comme une décharge électrique, une sensation de brûlure, une sensation de froid douloureux ou des picotements dans la zone du nerf atteint. Selon le siège de la douleur, elle est centrale ou périphérique.
- Douleur radiculaire : douleur irradiant le long du trajet des nerfs due à une irritation de la racine des nerfs émergeant du crâne ou de la colonne vertébrale quelle qu'en soit la cause.
- Dysarthrie : trouble de l'articulation de la parole d'origine centrale.
- Dysgraphie : difficulté à accomplir des gestes graphiques, difficulté à écrire.
- Dyskinésie : mouvement anormal lors d'une activité motrice involontaire.
- Dysphagie : sensation de gêne ou de blocage ressentie au moment des repas.
- Dystonie : contraction musculaire intense, involontaire et prolongée.
- Enképhaline : neuropeptide inhibant les messages douloureux en se fixant sur les récepteurs aux opioïdes. Il régule également la quantité de dopamine produite, c'est-à-dire qu'il module l'intensité du plaisir.
- Eructation : expulsion de gaz du tube digestif (surtout de l'œsophage et de l'estomac) par la bouche.

- Festination : tendance à accélérer le pas en marchant pour éviter une chute.
- GABA : Acide gamma-aminobutyrique. Principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central, empêchant ainsi une excitation prolongée des neurones.
- Hypersialorrhée : sécrétion surabondante de salive.
- Iléus paralytique : occlusion intestinale due à une paralysie de l'intestin grêle.
- Lévogyre : molécule qui fait tourner le plan de polarisation de la lumière vers la gauche.
- Micrographie : écriture très petite voire illisible.
- Neurotransmetteur : molécule servant de messenger chimique entre deux neurones. Il est synthétisé dans une terminaison axonale et est libéré dans la fente synaptique en réponse à un influx nerveux.
- Nociception : ensemble des phénomènes permettant l'intégration au système nerveux central d'un stimulus douloureux grâce à l'activation de nocicepteurs (récepteurs à la douleur) cutanés, musculaires et articulaires.
- Parasympatholytique : produit qui diminue ou inhibe la stimulation des fibres nerveuses du système parasympathique.
- Pollakiurie : fréquence excessive des mictions.
- Procubitus : position d'un individu couché sur le ventre (identique à décubitus ventral).
- Rétropulsion : mouvement d'un muscle pour ramener un membre en arrière.

- Rhabdomyolyse : destruction des cellules musculaires des muscles striés (mouvements volontaires).
- Substance P : neuropeptide impliqué dans la régulation des troubles de l'humeur, de l'anxiété, du rythme respiratoire, des nausées et de la douleur en se fixant sur les récepteurs NK1.
- Syndrome sérotoninergique : désordre potentiellement mortel de l'équilibre du système nerveux central suite à un excès de sérotonine. Les symptômes de ce syndrome sont des nausées, des diarrhées, des troubles du comportement, des hallucinations, des tremblements, une tachycardie, des sueurs et cela peut aller jusqu'aux convulsions et au coma.
- Ventriculographie : exploration des ventricules du cerveau par radiographie.

Introduction

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative affectant le système nerveux central. Elle est chronique et entraîne le plus souvent des troubles moteurs. C'est la deuxième affection dégénérative après la maladie d'Alzheimer.

Bien moins connue que cette dernière, elle est pour le grand public la maladie du tremblement. C'est également pour les gens, la maladie de célébrités telles que Jean-Paul II, Michael J-Fox, Mohamed Ali, Mao Zedong et probablement Adolf Hitler. Mais elle est bien plus que cela...

Malgré le fait qu'elle soit méconnue, elle reste néanmoins une maladie très handicapante que ce soit pour le patient lui-même ou pour son entourage.

En effet, en France, le conjoint d'un patient parkinsonien lui consacre en moyenne huit heures par jour. Environ 50% des conjoints de parkinsoniens favorisent les sorties du domicile sans le patient. Environ 50 % des conjoints ont recours à une aide à domicile.

Dans cette thèse, nous aborderons la prise en charge globale de la maladie de Parkinson.

Dans une première partie nous verrons quelques généralités et les aspects fondamentaux de la maladie : qui est touché par cette maladie ? Quelles sont les causes de la maladie ? Quelles structures du cerveau touche-t-elle ? Quels sont les symptômes ?

Dans une seconde partie, nous détaillerons la prise en charge médicamenteuse de la maladie : quelles sont les différentes classes thérapeutiques existantes et comment agissent-elles ? Quels sont leurs bénéfices, leurs effets indésirables et leurs contre-indications ? Quelle est la stratégie thérapeutique ?

Dans une troisième partie, nous expliquerons la prise en charge des signes associés à la maladie : quels signes apparaissent au fur et à mesure de l'évolution de la maladie et comment les traiter ?

Enfin, dans une quatrième partie nous parlerons de la prise en charge non médicamenteuse et des perspectives thérapeutiques : mis à part le traitement médicamenteux, quels sont les moyens disponibles pour aider le patient ? Quelles sont les moyens thérapeutiques attendus dans les prochaines années ?

**1ere partie : Généralités et aspects
fondamentaux**

I. Historique

La maladie de Parkinson fut décrite pour la première fois par un médecin anglais, Sir James Parkinson en 1817. Il décrit cette maladie comme « une paralysie tremblante » (shaking palsy). Ce terme regroupe bien les deux premiers symptômes observés dans la maladie de Parkinson : l'akinésie et le tremblement.

Cette description n'évoluera pas avant 1865, quand Trousseau, médecin et clinicien français montre l'existence de forme de Parkinson sans tremblement. De plus Trousseau rejette le terme de « paralysie » car dans la maladie de Parkinson aucun déficit moteur n'est démontré.

C'est en 1872 que Charcot, clinicien et neurologue français, explique le dernier des trois symptômes prédominants dans cette maladie : la rigidité ou l'hypertonie en « tuyau de plomb ». C'est également lui qui propose le nom de maladie de Parkinson.

Parallèlement en 1912, Lewy décrit des corps intracytoplasmiques dans les neurones de la substance noire de certains malades que l'on appelle les corps de Lewy.

C'est en 1919 que la localisation cérébrale de la lésion responsable de la maladie est découverte par Tretiakoff. La maladie est due à des lésions au niveau de la substance noire (ou « locus niger ») située dans le tronc cérébral à la base du cerveau. Cette zone contient les neurones dopaminergiques qui se prolongent dans une autre zone du cerveau : le striatum.

Au début des années 1960, le rôle de la dopamine dans la maladie de Parkinson est mis en évidence. A ce moment, on commence à donner de la lévodopa aux patients, puis vient l'association de la lévodopa avec un inhibiteur de dopa décarboxylase puis l'apparition des agonistes dopaminergiques.

Cependant au niveau thérapeutique, avant la lévodopa, des traitements chirurgicaux avaient été tentés. En effet James Parkinson avait remarqué que les tremblements disparaissaient après un accident vasculaire cérébral ischémique transitoire. Des essais de chirurgie destructive au thalamus ont été tentés pour arrêter ces tremblements mais se sont terminés par des échecs et des complications, d'où l'arrêt de cette technique.

Depuis les années 1990, la neurochirurgie fait son retour car les traitements médicamenteux ont leurs limites. **(1-2-3)**

II. Etiologie et épidémiologie

A. Qui est touché par la maladie de Parkinson ?

La maladie de Parkinson touche 160 personnes sur 100 000 en moyenne. L'incidence de la maladie est de 8 000 à 10 000 nouveaux cas par an en France.

L'âge d'apparition de la maladie se situe le plus souvent entre 55 et 65 ans. Cependant il existe des formes juvéniles de la maladie débutant vers 40 ans (10% des cas) et des formes tardives débutant vers 75 ans.

L'âge moyen de la maladie est de 60 ans et elle touche 2% des plus de 65 ans et 4% des plus de 85 ans.

Le nombre de cas augmente avec l'âge.

Il existe une petite prédominance masculine qui peut être expliquée par une exposition plus fréquente aux toxiques. La maladie commencerait un peu plus tard chez la femme. De plus, les œstrogènes auraient une action protectrice. En effet on a remarqué que les femmes ayant subi une ablation des ovaires avant la ménopause ont un risque accru de survenue de la maladie.

Actuellement, en France, ils sont 120 000 à en souffrir, et en Europe plus de 4 millions.

Le nombre de personnes atteintes devrait se rapprocher des 8 millions en 2030. (3-4-5)

B. Quels sont les facteurs influençant l'apparition de la maladie ?

Les causes exactes de la maladie ne sont pas connues, d'où l'appellation maladie de Parkinson idiopathique. Les facteurs influençant la maladie restent donc des hypothèses.

Deux types de facteurs peuvent influencer l'apparition de la maladie de Parkinson : les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux. (3-5-6)

1. Les facteurs génétiques

La majorité des patients atteints de la maladie de Parkinson n'ont pas d'antécédents familiaux. Cependant 5% à 15% des cas résultent de formes familiales.

De ce fait la prédisposition à la maladie est plus importante lorsqu'un membre de la famille est atteint ou a été atteint et ceci est surtout valable pour les formes juvéniles de la maladie.

Les généticiens ont mis en évidence 9 locus et 5 gènes en cause dans la maladie. On peut citer par exemple le gène codant pour la protéine Parkine qui serait présent dans 50% des cas familiaux et qui dans 15% des cas entraînerait un syndrome parkinsonien juvénile autosomique récessif. La Parkine est une protéine ubiquitine-ligase qui a pour fonction de fixer les protéines ubiquitines sur les protéines à dégrader. Une mutation sur le gène codant pour la Parkine entraîne donc une absence de fixation des ubiquitines sur les protéines cibles et donc une absence de dégradation de ces protéines cibles, d'où une accumulation de protéines néfastes pour les neurones. (7)

2. Les facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux sont nombreux.

Au début des années 1980, des toxicomanes de la côte californienne fabriquaient eux-mêmes leur drogue, le MPTP (1 méthyl-1,2,4,6-tetrahydropyridine).

Cette substance provoquait, chez les personnes utilisatrices, des syndromes parkinsoniens très proches de la maladie de Parkinson.

Ce MPTP est un neurotoxique sélectif des neurones dopaminergiques. Il entraîne une production de radicaux libres (substance chimique possédant un électron libre réagissant fortement avec les tissus) produisant des lésions neuronales.

En effet, le stress oxydatif semble avoir une place non négligeable dans l'apparition de la maladie. Ce stress oxydatif est dû à la production de radicaux libres en excès ou à un défaut de leur élimination.

Certaines substances proches du MPTP entraînent les mêmes effets si on y est exposé régulièrement. C'est le cas par exemple de pesticides comme le paraquat ou la roténone, de même pour les solvants organiques ou les métaux lourds (mercure, plomb, cadmium), pour le manganèse (la vie à la campagne et la consommation d'eau de puits favoriseraient l'apparition de la maladie) et pour l'annonacine, retrouvée dans des décoctions à base de feuilles et racines de corossol, très utilisée en Guadeloupe.

L'exposition aux pesticides augmenterait le risque de développer la maladie de 70%. En France, la sécurité sociale a reconnu en 2006 un cas de maladie de Parkinson comme maladie professionnelle chez un travailleur agricole.

En outre, la consommation de tabac diminuerait le risque de développer la maladie par un effet protecteur du tabac sur les neurones. En effet, la nicotine augmenterait la synthèse de Dopamine et diminuerait la production de radicaux libres.

De plus, la consommation de café diminuerait également le risque de développer la maladie.

III. Physiopathologie

A. Qu'est-ce que la maladie de Parkinson ?

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative liée à une perte neuronale progressive. Cette perte neuronale est surtout observée pour certains neurones de la substance noire (dans le tronc cérébral à la base du cerveau).

Ces neurones sont les neurones dopaminergiques qui produisent un neurotransmetteur très important : la dopamine. Ce neurotransmetteur agit sur les noyaux du striatum (structure plus haute dans le cerveau) : le noyau caudé et le putamen. La dopamine a une action dans de nombreuses fonctions comme par exemple les mouvements du corps, l'humeur et la cognition.

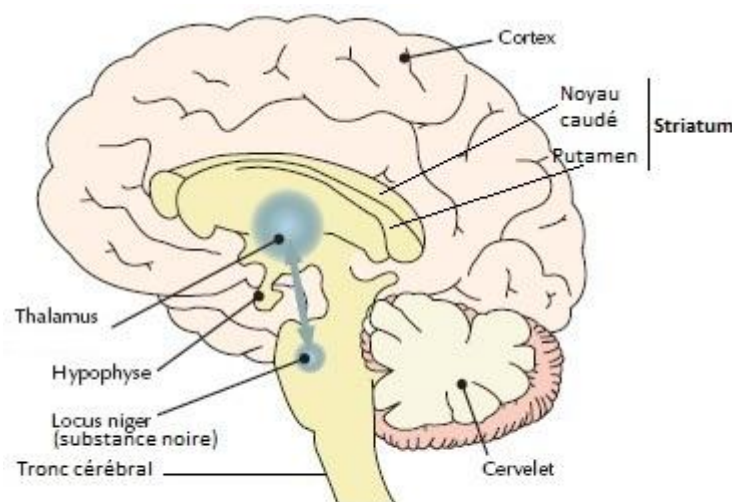


Figure I.1 Coupe sagittale du cerveau (10)

Chez des personnes atteintes de la maladie, en post-mortem, on a observé une dépigmentation de la substance noire qui traduit une perte neuronale importante ainsi que la présence de corps de Lewy sur les neurones dopaminergiques restants. Ce sont des inclusions intra-neuronales résultant de lésions histologiques.

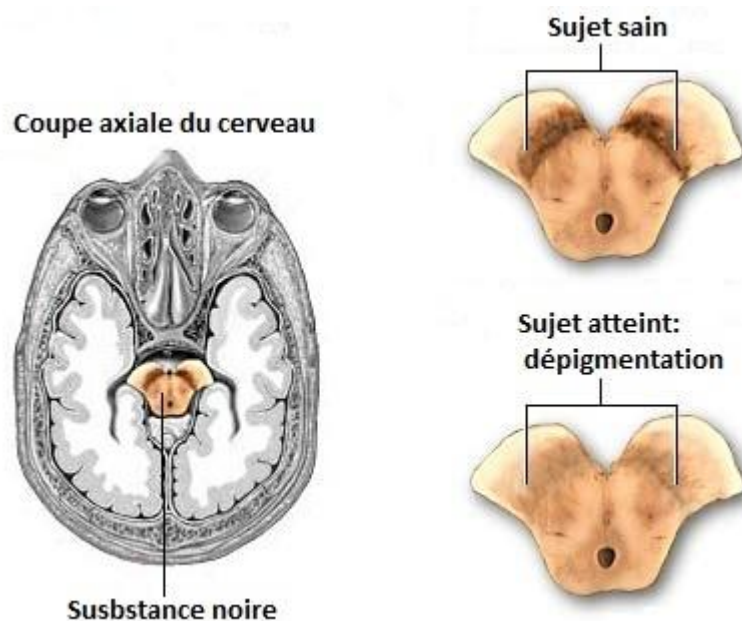


Figure I.2 Comparaison de la substance noire chez sujet sain et sujet atteint (11)

La dégénérescence des neurones dopaminergiques entraîne une diminution de production de dopamine ainsi qu'une diminution de sa libération dans le striatum. (2-6-7-8)

B. La Dopamine

La Dopamine a été synthétisée pour la première fois en 1910 mais son rôle au sein du système nerveux central a été découvert en 1958.

C'est un neurotransmetteur appartenant à la famille des catécholamines (famille à laquelle appartiennent également l'adrénaline et la noradrénaline) qui ont toutes un acide aminé commun comme précurseur : la tyrosine. (9-12-13)

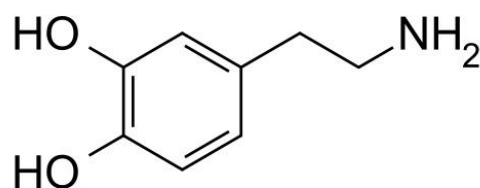


Figure I.3 Structure moléculaire de la Dopamine (13)

1. Métabolisme de la Dopamine

La Dopamine est métabolisée à partir de la tyrosine d'origine alimentaire. La tyrosine passe la barrière hématoencéphalique et sera hydroxylée par une enzyme : la tyrosine hydroxylase en lévodopa ou L-DOPA.

Cette enzyme fonctionne continuellement au maximum de ses possibilités. C'est-à-dire que si on apporte plus de tyrosine, il n'y aura pas plus de L-DOPA produite.

Par contre, un défaut d'apport de tyrosine ou un défaut de son absorption ou encore une inhibition de la tyrosine hydroxylase diminuera la quantité de L-DOPA produite.

Ceci est à prendre en compte dans l'alimentation du parkinsonien. En effet, les aliments les plus riches en tyrosine sont les amandes, les avocats, les bananes, les produits laitiers, les fèves.

La L-DOPA est ensuite dégradée en Dopamine par la dopa-décarboxylase.

La Dopamine est alors stockée dans des vésicules synaptiques et sera déversée par exocytose dans la fente synaptique lors de l'arrivée d'un potentiel d'action.

Dans la fente synaptique, la Dopamine est dégradée par deux enzymes.

Une partie de la Dopamine est dégradée par les MAO (monoamines oxydases A et B) en DOPAC (acide dihydroxy-phénylacétique).

L'autre partie de la Dopamine est dégradée par la COMT (catéchol-O-méthyl-transférase) en HVA (acide homovanillique).

La mesure du taux de DOPAC et de HVA permet d'évaluer l'activité des neurones dopaminergiques.

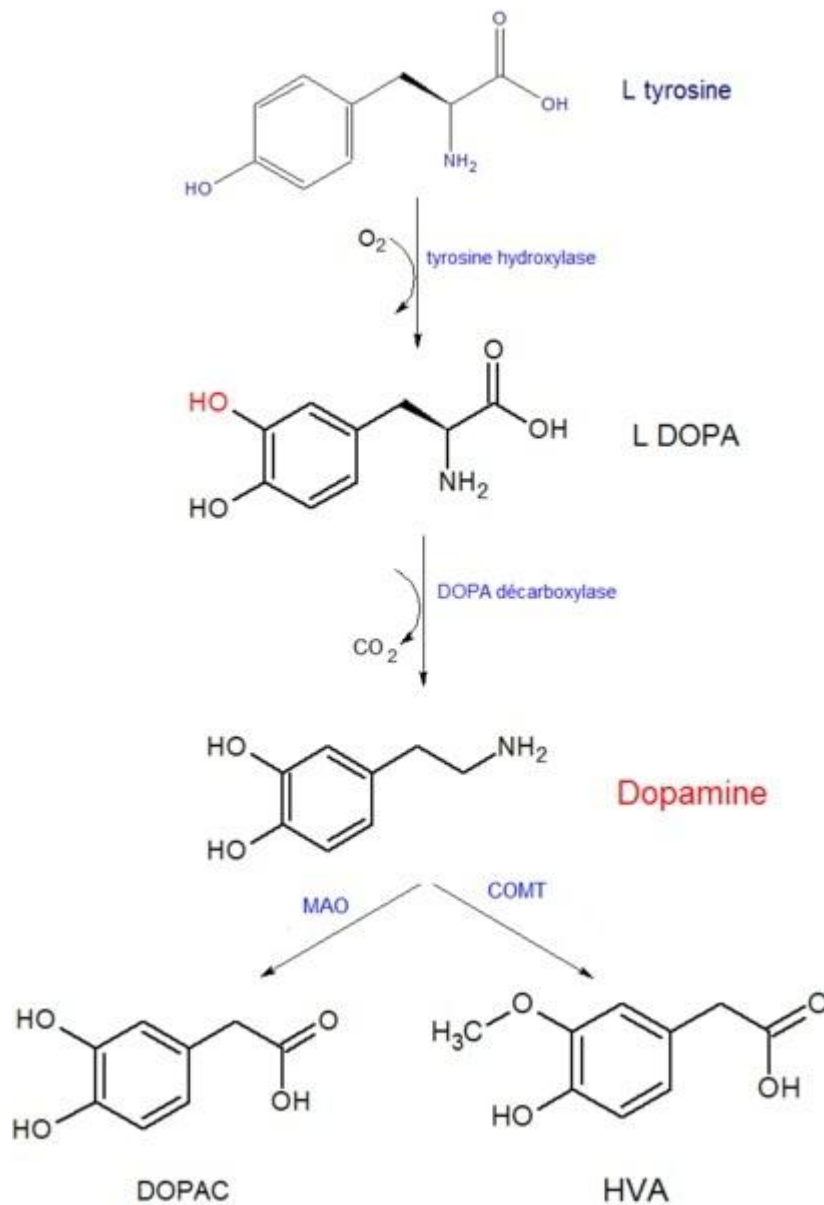


Figure I.4 Métabolisme de la Dopamine (13)

2. La synapse dopaminergique

Lors de l'apparition d'un potentiel d'action, la dopamine stockée dans les vésicules synaptiques est libérée dans la fente. Dans cette fente, la Dopamine a plusieurs possibilités.

Une partie de la Dopamine se fixe sur des récepteurs dopaminergiques postsynaptique pour permettre la transmission de l'influx nerveux.

Une deuxième partie de la Dopamine se fixe sur des autorécepteurs présynaptiques permettant de réguler l'activité des neurones.

Une troisième partie (environ 80%) de la Dopamine sera recaptée par des récepteurs du neurone présynaptique pour être soit restockée dans les vésicules soit dégradée.

Enfin, une dernière partie de la Dopamine sera dégradée dans la fente synaptique par la COMT présente sur la membrane du neurone postsynaptique en HVA (acide homovanillique).

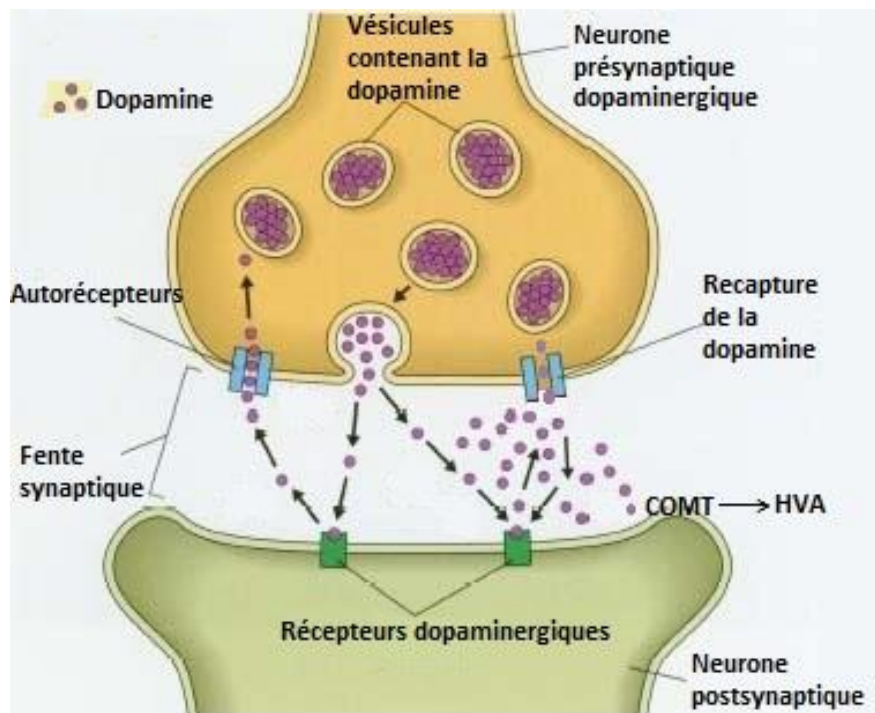


Figure I.5 La synapse dopaminergique (14)

3. Les récepteurs dopaminergiques

Il existe 5 types de récepteurs différents mais ils sont tous composés de 7 hélices transmembranaires.

Ces récepteurs sont nommés D1 à D5 mais se rassemblent en 2 familles selon la nature de leur effet sur le neurone postsynaptique : stimulant ou inhibiteur.

La famille de récepteurs type D1 contient les récepteurs D1 (surtout dans le striatum) et D5 (dans le cortex frontal et l'hypothalamus).

La fixation de la Dopamine sur ces récepteurs excitera le neurone postsynaptique.

La famille de récepteurs de type D2 contient les récepteurs D2 (pré et postsynaptiques surtout dans le striatum), D3 (dans le système limbique) et D4 (dans le cortex frontal).

La fixation de la Dopamine sur ces récepteurs entraînera une inhibition du neurone portant le récepteur.

C. Les noyaux gris centraux

1. Description des noyaux gris centraux

Les noyaux gris centraux ou ganglions de la base sont formés par l'ensemble du striatum ou corps strié (noyau caudé, putamen et pallidum composé du globus pallidus interne et du globus pallidus externe), du noyau sous-thalamique (ou corps de Luys) et de la substance noire (ou locus niger).

Ces noyaux gris sont localisés dans la substance grise des hémisphères cérébraux.

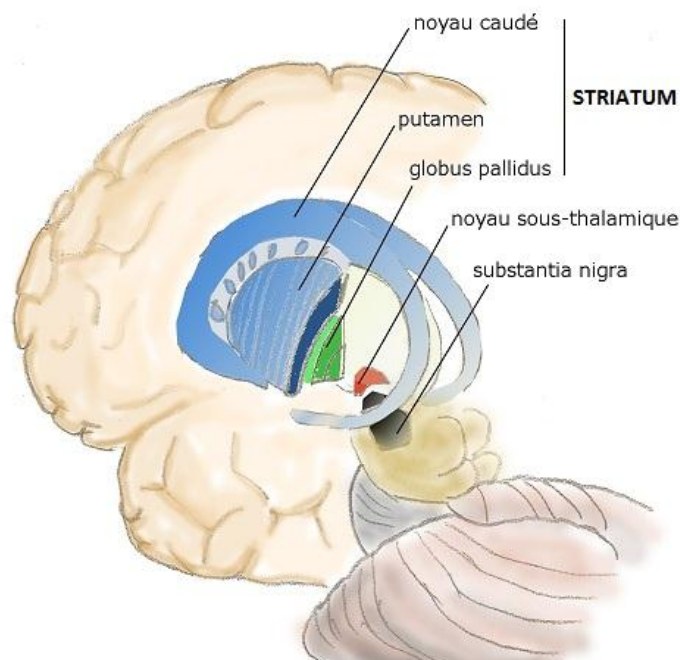


Figure I.6 Les noyaux gris centraux (15)

2. Organisation fonctionnelle et rôle des noyaux gris centraux

Chaque noyau gris peut agir sur le noyau suivant soit en l'inhibant soit en l'activant.

La plupart des neurones des noyaux gris centraux produisent un neurotransmetteur inhibiteur : le GABA. Ce sont des neurones GABAergiques.

Un seul des noyaux gris, le noyau sous-thalamique, possède des neurones produisant un neurotransmetteur activateur : le glutamate. Ce sont des neurones glutamatergiques.

Les neurones de la substance noire produisent de la Dopamine.

Les neurones du striatum produisent également des neuropeptides tels que l'enkephaline ou la substance P. Ces neuropeptides sont normalement silencieux, mais lorsqu'ils reçoivent un influx excitateur leur action débute.

L'enképhaline a pour action d'inhiber les messages douloureux en se fixant sur les récepteurs aux opioïdes mais également de réguler la quantité de Dopamine libérée en se fixant sur les récepteurs D2.

La substance P quant à elle, a pour rôle de réguler les troubles de l'humeur, l'anxiété, les troubles respiratoires et la douleur en se fixant sur les récepteurs NK1 mais également les nausées en se fixant sur les récepteurs D1.

Le système reliant les différents noyaux gris centraux constitue le système extrapyramidal.

Dans ce système, il existe une composante motrice contrôlant la motricité (au putamen), une composante associative contrôlant la cognition (au noyau caudé) et une composante limbique contrôlant les émotions (au pallidum).

3. Boucle motrice : voie directe et indirecte

Les noyaux gris centraux ont un rôle prépondérant dans la motricité.

Quand on décide de marcher par exemple, cette décision est transmise au cortex cérébral moteur. Ce cortex cérébral va pouvoir alors induire l'exécution de la marche.

Lorsqu'un obstacle environnemental se met sur notre chemin, par exemple un escalier, le cortex cérébral s'adapte grâce à l'habitude d'affronter ces obstacles, il est automatisé. Cette adaptation s'effectue grâce aux noyaux gris centraux interconnectés entre eux et qui vont tantôt s'inhiber, tantôt s'activer.

Les noyaux gris centraux sont reliés au cortex cérébral et au thalamus.

Le cortex cérébral stimule le striatum. Du striatum partent une voie directe et une voie indirecte vers le globus pallidus interne. Celui-ci inhibe le thalamus qui stimule lui-même le cortex cérébral.

La voie directe commence par le striatum qui a un effet inhibiteur sur le globus pallidus interne. Ensuite, le globus pallidus interne inhibe le thalamus qui enfin peut stimuler le cortex cérébral.

La voie indirecte commence par le striatum qui a un effet inhibiteur sur le globus pallidus externe. Puis le globus pallidus externe inhibe le noyau sous-thalamique. Ensuite, le noyau sous-thalamique stimule le globus pallidus interne. Enfin, le globus pallidus interne inhibe le thalamus qui lui active le cortex cérébral.

Le fonctionnement très complexe de ce système des noyaux gris centraux peut être modulé par la dopamine produite par la substance noire via le striatum.

En effet, les neurones du striatum ont des récepteurs dopaminergiques D1 activateurs de la voie directe.

La substance P est coactivatrice de ces récepteurs D1.

La voie directe est activatrice du cortex et donc des mouvements, cet effet activateur est accentué par la dopamine.

Les neurones du striatum ont également des récepteurs D2 inhibiteurs de la voie indirecte.

L'enképhaline est un coactivateur de ces récepteurs D2.

La voie indirecte est inhibitrice, elle est inhibée elle-même par la dopamine, ce qui stimule le cortex et donc les mouvements.

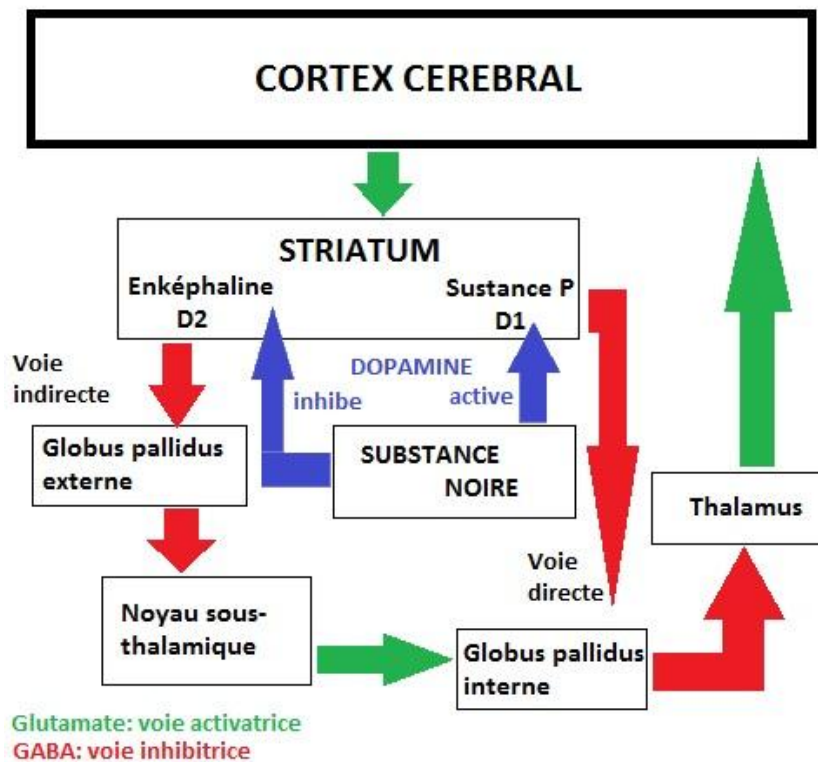


Figure I.7 Boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale en fonctionnement normal

4. Conséquences de la maladie de Parkinson sur la boucle motrice

La maladie de Parkinson résulte d'une dégénérescence des neurones dopaminergiques donc d'un déficit en dopamine.

Ceci va entraîner une diminution de l'inhibition sur la voie indirecte qui aura donc une action inhibitrice sur le thalamus renforcée ainsi qu'une diminution de l'activation de la voie directe qui active donc moins le thalamus. Cela va entraîner un défaut d'initiation des activités motrices surtout pour les mouvements automatiques.

Ceci est à l'origine des troubles moteurs liés à la maladie de Parkinson.

Cela est également valable si les récepteurs dopaminergiques sont inhibés par certaines substances. C'est le cas des neuroleptiques par exemple qui provoquent un syndrome Parkinsonien.

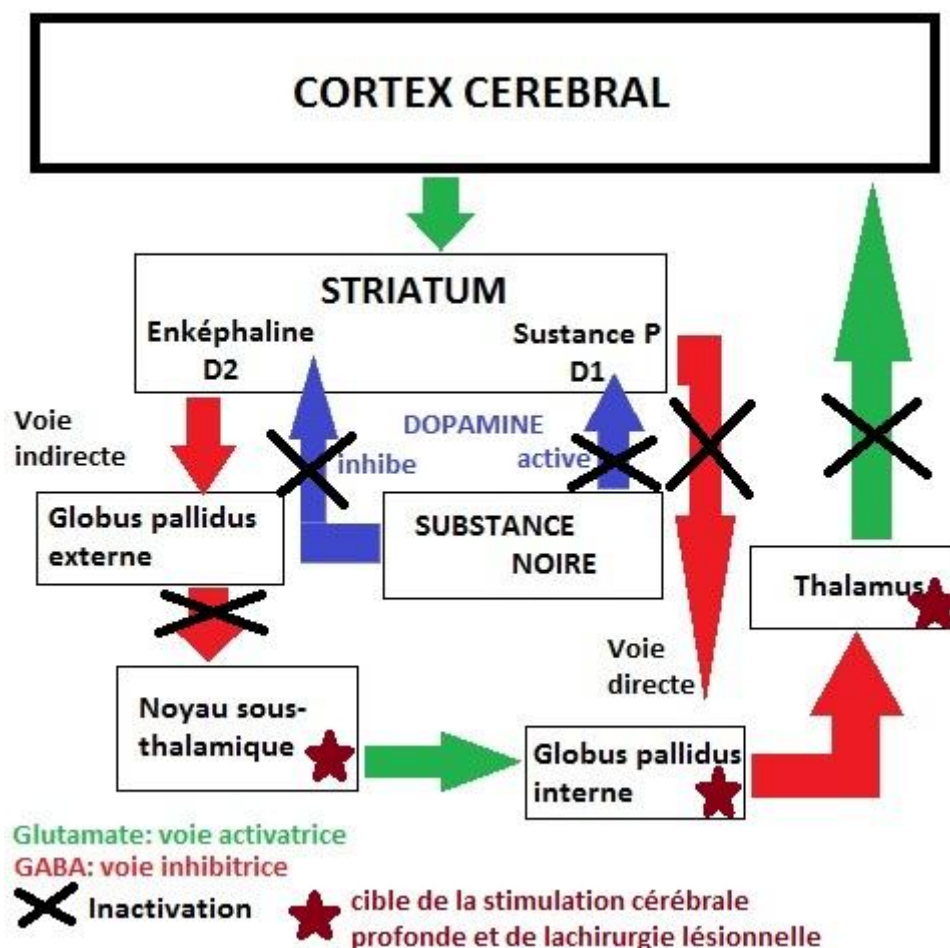
Cependant la maladie de Parkinson atteint également d'autres neurones non dopaminergiques tels que des neurones noradrénergiques (cette atteinte aggraverait les troubles cognitifs et moteurs), adrénérergiques, sérotoninergiques (cette atteinte aggraverait les troubles de l'humeur), cholinergiques (cette atteinte aggraverait les troubles cognitifs), GABAergiques (cette atteinte aggraverait les troubles moteurs).

Ces atteintes sont variables d'un patient à un autre ce qui peut expliquer les différents tableaux cliniques rencontrés.

On estime à 15% les formes de maladie de Parkinson pures (seule la voie dopaminergique est touchée) ce qui induit uniquement des symptômes moteurs.

Dans 70% des cas, il existe d'autres lésions qui arrivent secondairement aux lésions dopaminergiques.

Enfin dans 15% des cas, d'autres lésions se superposent aux lésions



dopaminergiques. (2-6-8)

IV. Signes cliniques

A. Les principaux symptômes

On observe 3 signes principaux regroupés sous le nom de triade parkinsonienne : l'akinésie, la rigidité et le tremblement au repos. **(3-6-16)**

1. L'akinésie

C'est le signe principal de la maladie.

L'akinésie correspond à un retard au démarrage et à l'exécution des mouvements. Ceci va donc entraîner une diminution de la mobilité.

On peut également observer une bradykinésie qui correspond à une lenteur des mouvements.

La personne atteinte décrit souvent ce signe comme une lenteur, une fatigue, une incapacité ou une difficulté à effectuer un mouvement banal.

La personne qui observe le malade le décrit plutôt comme un aspect figé qui est très caractéristique.

Les principaux actes moteurs touchés sont des mouvements automatiques comme par exemple marcher, se lever et les mouvements plus « fins » comme par exemple lacer ses chaussures, boutonner une chemise.

De plus la gêne se fait souvent ressentir en accomplissant des actes répétitifs tels que le brossage des dents ou le fait d'écrire par exemple.

Cette akinésie a donc un effet très handicapant dans la vie de tous les jours pour le parkinsonien.

2. La rigidité

Aussi appelée hypertonie plastique, la rigidité correspond à une augmentation du tonus musculaire au niveau des membres, de la nuque ou du tronc.

Elle est caractérisée par une raideur entraînant une résistance aux mouvements lorsque le parkinsonien est au repos.

Le membre garde une position en « tuyau de plomb » ou en « roue dentée » lorsque le muscle se relâche par à-coups.

La personne atteinte décrira la rigidité comme une raideur, une tension voir une douleur musculaire.

Cette rigidité peut entrainer chez le sujet atteint une diminution du balancement des bras lors de la marche par exemple.

Elle est augmentée avec le froid, la fatigue et le stress et pourra être améliorée par le sommeil.

3. Le tremblement au repos

Le tremblement est observé lorsque les muscles sont au repos et disparaît lors des mouvements.

Le plus souvent il atteint la main mais peut aussi atteindre le pied, les lèvres, la langue, ou les mâchoires. Par contre, il épargne la tête.

Il est lent et unilatéral au début de la maladie.

Il sera augmenté par le stress, les émotions, une conversation, une situation de concentration importante et sera diminué quand la personne sera au calme et pendant le sommeil.

C'est un signe relativement caractéristique de la maladie mais il reste absent dans 10 à 30% des cas.

B. Les autres symptômes

1. Troubles de la marche

Rarement observés dès le début de la maladie, les troubles de la marche sont plus fréquents chez les sujets âgés.

La démarche sera très lente, saccadée par petits pas avec une difficulté à démarrer.

On observe souvent un « freezing », le patient est alors comme figé sur place, les pieds collés au sol et dans l'incapacité d'avancer puis il reprend sa marche souvent après un piétinement.

2. L'instabilité posturale

L'instabilité posturale apparaît souvent tardivement.

Le corps est souvent en flexion, penché vers l'avant, les bras sont collés au corps et balancent moins.

Il en résulte une instabilité posturale qui entraîne souvent un déséquilibre et des chutes.



Figure I.9 Posture typique d'un parkinsonien (17)

3. L'amimie

Au niveau du visage on observe un regard fixe, les yeux clignent moins souvent.
L'amimie entraîne une perte d'expression du visage.

4. Troubles d'élocution

Autrement appelé dysarthrie, les troubles de l'élocution correspondent à un débit de paroles rapide et saccadé, la voix est plus faible et l'articulation des mots est difficile.

5. Troubles de l'écriture

Ces troubles sont souvent un signe révélateur de la maladie.

L'écriture est déformée : c'est la micrographie. Les mots deviennent de plus en plus petits au fur et à mesure de la phrase et reprennent leur taille normale si la personne est interrompue.

6. Symptômes divers

On peut également observer des difficultés à avaler dues à des troubles de déglutition ce qui entraîne une hypersalivation.

Il existe également la possibilité d'observer un relâchement des sphincters entraînant une incontinence urinaire.

On observe aussi une hyperséborrhée, une hypotension orthostatique, des troubles du sommeil, des douleurs, un syndrome dépressif, des nausées, une constipation, une perte de poids, des troubles sexuels et des troubles de l'odorat. **(3-6-16)**

V. Le diagnostic

L'objectif du diagnostic est double.

Dans un premier temps, il consiste à vérifier l'existence d'un syndrome parkinsonien.

Dans un second temps, il consiste à différencier une maladie de Parkinson d'une autre cause de syndrome parkinsonien.

A. Diagnostic clinique

Lors de la phase pré-symptomatique, les premiers signes à apparaître sont une fatigue et une bradykinésie.

De plus, on remarque que la personne a plus de difficultés à se remettre d'une affection bénigne telle qu'un rhume, une angine ou la grippe.

Ces signes sont souvent pris pour des symptômes dépressifs et un traitement antidépresseur est souvent instauré.

Ensuite, on entre dans la phase symptomatique avec les premiers signes moteurs toujours unilatéraux au début et d'évolution progressive.

Souvent un proche observe une perte de balancement d'un bras, un tremblement lors des moments de repos, une rigidité, ou des douleurs inexplicables (surtout rhumatismales).

C'est souvent à ce stade que l'entourage conseille au malade de consulter le médecin.

A l'examen, le médecin recherche un tremblement au repos qui est augmenté par le stress.

Par exemple le médecin peut demander au patient d'effectuer un calcul mental pour observer le tremblement d'une main.

Ce tremblement est retrouvé dans 50 à 70% des cas.

Ensuite, le médecin recherche la rigidité plastique qui sera testée par la manœuvre de Froment.

Le médecin va par exemple appuyer sur un bras du patient et demandera au patient d'effectuer un mouvement volontaire de l'autre bras (par exemple les marionnettes). Dès que le mouvement volontaire débute, la rigidité de l'autre bras est augmentée.

Puis le médecin recherche l'akinésie en demandant au patient par exemple de cligner des yeux, de faire les marionnettes des deux mains, d'effectuer une opposition pouce-index, de battre la mesure avec le pied, de marcher, d'écrire...

Les éléments diagnostiques en faveur d'une maladie de Parkinson sont :

- un tremblement au repos
- l'asymétrie des signes
- la normalité du reste de l'examen neurologique
- l'absence de facteurs iatrogènes.

De plus ce diagnostic sera confirmé par la mise en place du traitement par L-DOPA mais ceci ne peut être vérifié que dans un second temps après plusieurs mois de traitement. **(2-3-6)**

B. Diagnostic différentiel

1. Le tremblement essentiel

Cette maladie touche les mains, la tête et les cordes vocales.

On la distingue de la maladie de Parkinson car le tremblement est isolé (sans rigidité ni akinésie). Le tremblement s'observe lors des mouvements volontaires et disparaît lors du repos. Par exemple, il disparaît quelques minutes avant l'endormissement du patient alors que dans la maladie de Parkinson le tremblement disparaît que lorsque le patient est endormi.

De plus, le tremblement est plus rapide, il est bilatéral le plus souvent et il existe des antécédents familiaux chez la plupart des patients.

2. La paralysie supra-nucléaire progressive

Cette maladie est caractérisée par une akinésie, des troubles de l'équilibre, une fixité du regard et une réduction du champ visuel.

Cependant il n'y a pas de rigidité ni de tremblement.

3. Les syndromes parkinsoniens

Observés suite à la prise de neuroleptiques, ils entraînent des troubles de coordination, des tremblements et des mouvements involontaires du visage.

Ils sont également observés dans la démence à corps de Lewy qui entraîne des troubles de l'attention, des troubles du sommeil et des troubles cognitifs.

D'autres critères peuvent exclure une maladie de Parkinson. Ce sont par exemple, des antécédents de traumatismes crâniens ou d'accidents vasculaires répétés. (7)

C. Les examens complémentaires

Si le diagnostic clinique est « typique », les examens complémentaires ne sont en aucun cas nécessaires pour affirmer qu'il s'agit d'une maladie de Parkinson.

Par contre, ils seront effectués chez des patients de moins de 40 ans ou lors de syndromes parkinsoniens atypiques.

- Le scanner cérébral et l'IRM : dans la plupart des cas, ils sont normaux. Ils permettent de vérifier l'absence de signes rencontrés dans d'autres maladies neurologiques. Ils n'apportent pas par eux-mêmes le diagnostic.
- Les examens biologiques : ne permettent que d'éliminer une maladie de Wilson dans le diagnostic. Cette maladie est une maladie génétique liée à l'accumulation de cuivre dans l'organisme.
- L'électroencéphalogramme : le plus souvent il est normal. (6-7)

VI. L'évolution de la maladie

C'est une maladie qui évolue relativement lentement et l'évolution est très variable d'un sujet à un autre.

L'évolution peut être divisée en quatre phases.

Une première phase qui regroupe le diagnostic et la réaction du patient. C'est une phase d'adaptation, très intense au niveau émotionnel. Beaucoup de questions sur l'avenir se poseront. Est-ce que je vais devoir arrêter de travailler ? Dois-je arrêter mes activités ? Est-ce que je vais en mourir ?...

Une deuxième phase appelée « lune de miel ». C'est une phase d'équilibre. Le traitement est mis en place et permet de garder une vie « normale ».

Une troisième phase ou phase de fluctuations. Les complications dues aux traitements apparaissent. Ce sont des fluctuations d'efficacité et des dyskinésies.

Enfin, la quatrième phase est une phase « d'envahissement ». On voit alors apparaître des signes axiaux comme des troubles de la marche par exemple, et quelques fois des signes cognitifs. La maladie devient alors réellement handicapante.

De plus la maladie peut se décomposer en cinq stades selon la gravité (classification de Hoehn et Yahr) :

- Stade I : Atteinte unilatérale : incapacité fonctionnelle négligeable.
- Stade II : Atteinte bilatérale : aucune évidence d'instabilité posturale.
- Stade III : Atteinte bilatérale avec instabilité posturale : maintien de la capacité de vaquer à ses activités quotidiennes; incapacité fonctionnelle légère à modérée.
- Stade IV : Incapacité fonctionnelle sévère : le patient ne peut faire ses activités quotidiennes sans assistance.
- Stade V : Patient alité ou restreint à une chaise roulante.

Selon la phase ou le stade dans lequel le patient se situe, le traitement sera différent. **(3-18)**

VII. Conclusion

La découverte de la maladie est souvent mal perçue par le patient et son entourage. Le personnel soignant devra tout mettre en œuvre pour rassurer le parkinsonien sur sa vie future.

Le pharmacien aura un rôle important au début de la maladie. Il aura un rôle d'écoute du patient au sujet de ses craintes et de ces angoisses mais surtout il aidera le patient dans sa démarche de traitement médicamenteux.

2ème partie : La prise en charge
médicamenteuse de la maladie de Parkinson

Aujourd'hui aucun traitement curatif n'existe pour la maladie de Parkinson. Les traitements sont symptomatiques.

Le but du traitement est donc de soulager les symptômes de la maladie afin de permettre au patient de conserver une autonomie satisfaisante et d'augmenter son espérance de vie.

La stratégie thérapeutique sera fonction de la forme clinique et du stade évolutif de la maladie.

Les médicaments dopaminergiques dont la lévodopa restent les traitements les plus utilisés pour compenser le déficit en dopamine.

D'autres médicaments tentent de corriger le déficit en dopamine en modulant l'activité d'autres systèmes de neurotransmission (glutamatergiques ou cholinergiques).

Enfin certains médicaments essaient de ralentir l'évolution de la maladie.

I. Médicaments dopaminergiques

Ces médicaments vont compenser le déficit en dopamine au niveau du striatum.

Il existe plusieurs façons d'y parvenir :

- en apportant de la L-dopa : précurseur de la dopamine
- en stimulant directement les récepteurs dopaminergiques par des agonistes dopaminergiques
- en inhibant la dégradation de la dopamine par des inhibiteurs enzymatiques.

A. La L-dopa

La lévodopa ou dihydroxyphénylalanine reste le traitement de référence de la maladie de Parkinson depuis son introduction dans les années 60.

La dopamine ne franchit pas la barrière hématoencéphalique. Il est donc nécessaire d'utiliser son précurseur lévogyre : la lévodopa qui elle passe cette barrière hématoencéphalique. (2)

1. Mécanisme d'action

La L-dopa est absorbée au niveau du duodénum, puis traverse la barrière hématoencéphalique grâce à un transporteur spécifique, en compétition avec les acides aminés neutres. La teneur en protéine de l'alimentation est donc susceptible de modifier son absorption.

La L-dopa arrive à l'extrémité des neurones dopaminergiques où elle est décarboxylée en dopamine pour être stockée dans des vésicules synaptiques.

Au niveau périphérique, la L-dopa est également décarboxylée en dopamine. Cette décarboxylation périphérique est toutefois à l'origine d'effets indésirables importants dits périphériques comme des nausées, des vomissements par exemple.

C'est pourquoi on n'utilise plus la lévodopa seule (Larodopa®).

On associe toujours la lévodopa à un inhibiteur de dopa-décarboxylase tel que le Carbidopa ou le Benserazide.

Ces inhibiteurs ne franchissent pas la barrière hématoencéphalique, donc ils ne réduisent que la décarboxylation périphérique.

Ceci permet également d'améliorer la biodisponibilité de la L-dopa et donc d'utiliser des posologies plus faibles en lévodopa (plus de quatre fois moindres).

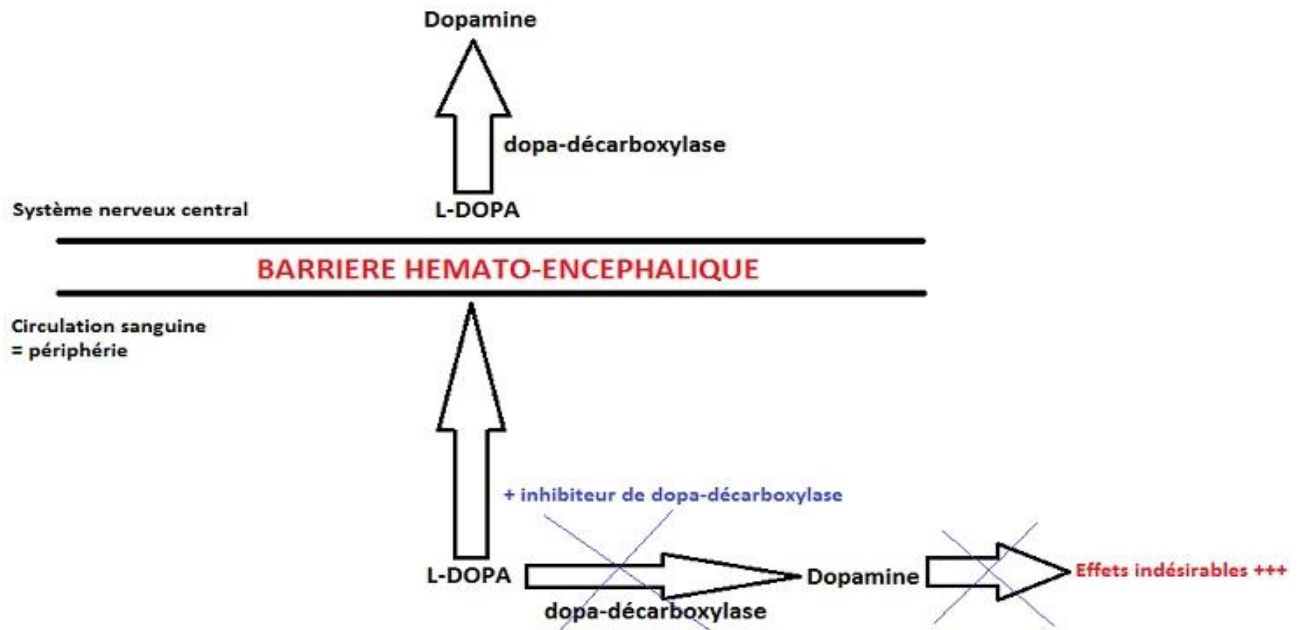


Figure II.1 Intérêt d'un inhibiteur de dopa-décarboxylase

La L-dopa est le traitement le plus efficace pour réduire les symptômes moteurs de la maladie. Elle améliore nettement l'akinésie, la rigidité et à un degré moindre les tremblements.

Tous les patients parkinsoniens répondent favorablement au traitement initial par la lévodopa, ce qui améliore leur qualité de vie. **(6-16-19)**

2. Les limites de la L-dopa

L'administration de L-dopa en monothérapie expose le patient à des effets indésirables importants.

On distingue des effets survenant à court terme et d'autres à long terme (au bout de quelques années de traitement). **(9-20-21-22)**

a) Les effets indésirables à court terme

Ce sont les effets indésirables périphériques.

On observe des effets indésirables digestifs comme des nausées, des vomissements car la dopamine stimule des récepteurs dopaminergiques de la paroi du tube digestif et du centre bulbaire du vomissement (encore appelé area postrema).

Ces effets sont limités par la prise d'un antagoniste dopaminergique : la Domperidone qui ne traverse pas la barrière hématoencéphalique.

On observe également des effets indésirables cardiovasculaires.

A faible dose, la dopamine périphérique stimule des récepteurs dopaminergiques artériels, ce qui entraîne une hypotension orthostatique.

A forte dose, elle stimule les récepteurs cardiovasculaires adrénergiques et est donc responsable de troubles du rythme cardiaque et d'hypertension.

b) Les effets indésirables à long terme

La plupart sont des complications motrices observées chez tous les patients parkinsoniens après quatre à douze ans d'utilisation.

(1) Les fluctuations motrices

Dans un premier temps on observe des fluctuations motrices prévisibles qui sont fonction des prises médicamenteuses et se caractérisent par une réapparition des signes parkinsoniens.

Ceci s'explique par le fait que la L-dopa a une demi-vie plasmatique brève et qu'avec l'évolution, il y a une diminution du stockage et de la libération de dopamine par les neurones dopaminergiques qui sont en nombre réduit.

Il existe trois types de fluctuations prévisibles, selon le moment de la journée où elles apparaissent :

- l'akinésie de fin de dose qui est due à un raccourcissement de la durée d'action d'une dose de lévodopa.
Elle consiste en une réapparition précoce des symptômes après une prise de lévodopa et avant l'action de la prise suivante.
- l'akinésie nocturne qui se manifeste par des difficultés à se retourner dans le lit ou à se lever pour aller aux toilettes par exemple.
Elle correspond à un « manque » de lévodopa car pendant la nuit il n'y a pas de prise médicamenteuse en principe.
- l'akinésie du matin qui correspond au retour des signes parkinsoniens au réveil.
Elle se caractérise par des crampes (dystonies), une envie de bouger (akathisie).

Dans un second temps, on observe des fluctuations motrices imprévisibles qui ne dépendent pas des prises médicamenteuses ou phénomènes « on-off ».

Ces phénomènes sont caractérisés par l'apparition brutale au cours de la journée de moments où les mouvements sont beaucoup plus difficiles à réaliser voire comme « gelés » : ce sont les phases « off ».

En quelques minutes le patient reprend une activité motrice « normale » : c'est la phase « on ».

On peut également observer des dyskinésies survenant le plus souvent lors des phases « on », c'est-à-dire lorsque la prise de lévodopa fait disparaître les troubles moteurs.

On considère que ces dyskinésies sont dues à une trop grande stimulation dopaminergique. On les observe aussi en cas de surdosage.

Ces dyskinésies sont brusques, brèves et irrégulières. Elles concernent le plus souvent les mains ou les pieds.

On distingue trois types de dyskinésies selon le moment d'apparition dans la journée :

- les dyskinésies de milieu de dose apparaissant au pic de l'effet thérapeutique
- les dyskinésies de début de dose annonçant l'effet thérapeutique

- les dystonies de fin de dose (comme la dystonie du matin) qui caractérisent le retour à une période « off ».

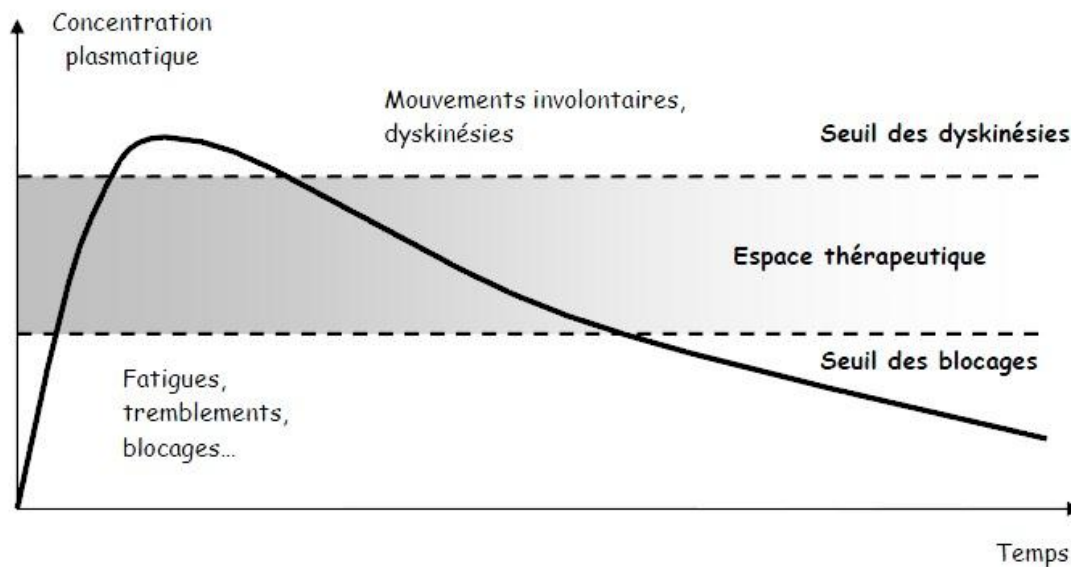


Figure II.2 Cinétique d'une prise de L-dopa et apparition des fluctuations motrices (23)

Très récemment, selon certains auteurs, les neurones sérotoninergiques auraient un rôle dans l'apparition des dyskinésies induites par la lévodopa.

De plus, les récepteurs au glutamate auraient également un rôle dans l'induction des dyskinésies.

Ces neurones sérotoninergiques et les récepteurs au glutamate pourraient donc être des cibles futures pour le traitement des dyskinésies induites par lévodopa.

(2) Les fluctuations non motrices

Les fluctuations non motrices sont de natures neurovégétatives telles que des sueurs, une pâleur faciale, des bouffées de chaleur, des troubles urinaires (mictions impérieuses ou pollakiurie) ou une hypersalivation.

Elles peuvent être également sensibles telles que des douleurs ou un syndrome de jambes sans repos.

Enfin, elles peuvent être psychiques et cognitives telles qu'une irritabilité, une anxiété, des mouvements de panique, une dépression, des hallucinations ou une asthénie intense.

(3) Traitement des fluctuations

Pour résoudre ces fluctuations on peut fractionner les doses c'est-à-dire augmenter le nombre de prises en réduisant la posologie unitaire de chacune d'elles, la dose totale quotidienne restant identique.

On peut également ajouter des autres médicaments : ICOMT, IMAO B ou agonistes dopaminergiques.

Enfin on peut passer à une forme à libération prolongée de Lévodopa.

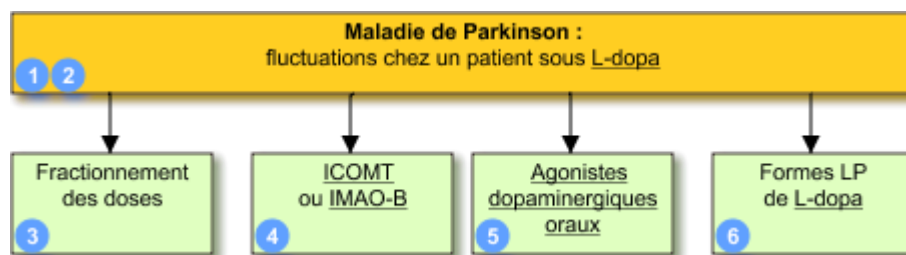


Figure II.3 La prise en charge des fluctuations sous L-dopa (24)

3. Les contre-indications et les interactions médicamenteuses de la Lévodopa

Les contre-indications à prendre en compte lors d'un traitement par levodopa sont les affections cardio-vasculaires récentes (telles qu'un infarctus du myocarde ou des troubles du rythme sévères), les états psychotiques graves, les démences et confusions mentales et le glaucome à angle fermé.

La lévodopa présente de nombreuses interactions médicamenteuses :

- avec les neuroleptiques et les antiémétiques, on observe un antagonisme entre ces médicaments et la Lévodopa, ce qui entraîne une diminution de l'effet de la Lévodopa,

- avec les IMAO (inhibiteurs de monoamine oxydase) non sélectifs, on observe un risque de poussée hypertensive,
- avec les antihypertenseurs, on observe une majoration de l'effet hypotenseur de la Lévodopa,
- avec les psychotropes et les anxiolytiques (benzodiazépines), on observe une majoration des risques de confusion mentale. **(2-25)**

4. Les spécialités contenant la Lévodopa

a) La Lévodopa par voie orale

La L-dopa seule ou Larodopa® n'est plus commercialisée depuis 1995.

Maintenant on y ajoute systématiquement un inhibiteur de dopa-décarboxylase.

Il existe deux spécialités commercialisées, elles diffèrent selon le type d'inhibiteur de dopa-décarboxylase associé à la L-dopa : soit le Bensérazide soit le Carbidopa.

Spécialités	Galénique et dosage Lévodopa / Bensérazide	Présentation
Modopar® 62,5	Gélules 50 mg / 12.5 mg	
Modopar® 125	Gélules ou comprimés dispersibles 100 mg / 25 mg	
Modopar® 250	Gélules 200 mg / 50 mg	
Modopar® 125 LP	Gélules 100 mg / 25 mg	

Spécialités	Galénique et dosage Lévodopa / Carbidopa	Présentation
Sinemet® 100	Comprimés 100 mg / 10 mg	
Sinemet® 250	Comprimés 250 mg / 25 mg	
Sinemet® 100 LP	Comprimés 100 mg / 25 mg	
Sinemet® 200 LP	Comprimés 200 mg / 50 mg	

On débute toujours le traitement par la dose la plus faible possible puis on augmente par paliers progressivement jusqu'à la dose minimale efficace.

Ces médicaments sont à prendre à heures fixes, en prises fractionnées et en dehors des repas (30 min avant ou 1h après les repas, sauf en cas d'intolérance digestive).

Avec les formes standards de Lévodopa, le délai d'action est en moyenne de 30 minutes à une heure. Ceci est très variable selon le patient et nécessite le dépassement d'un seuil d'efficacité propre à chacun afin d'obtenir une efficacité clinique en une à quelques heures.

Avec les formes à libération prolongée, l'absorption est plus lente et le délai d'action est retardé : en moyenne 2 heures, ce qui nécessite des doses plus importantes qu'avec la forme standard.

Ces formes servent à améliorer les fluctuations motrices observées avec la forme standard en prolongeant la durée d'action du médicament.

Avec la forme dispersible, l'absorption est plus rapide, avec un délai d'action réduit (10 à 15 minutes), et la durée d'action est également réduite.

Cette forme est très pratique chez les personnes ayant des troubles de la déglutition ou pour obtenir un effet « starter » (dans ce cas la prise se fera à jeun pour raccourcir le délai de déblocage).

Les comprimés dispersibles sont à diluer dans l'eau et à consommer dans la demi-heure. (21-25-26)

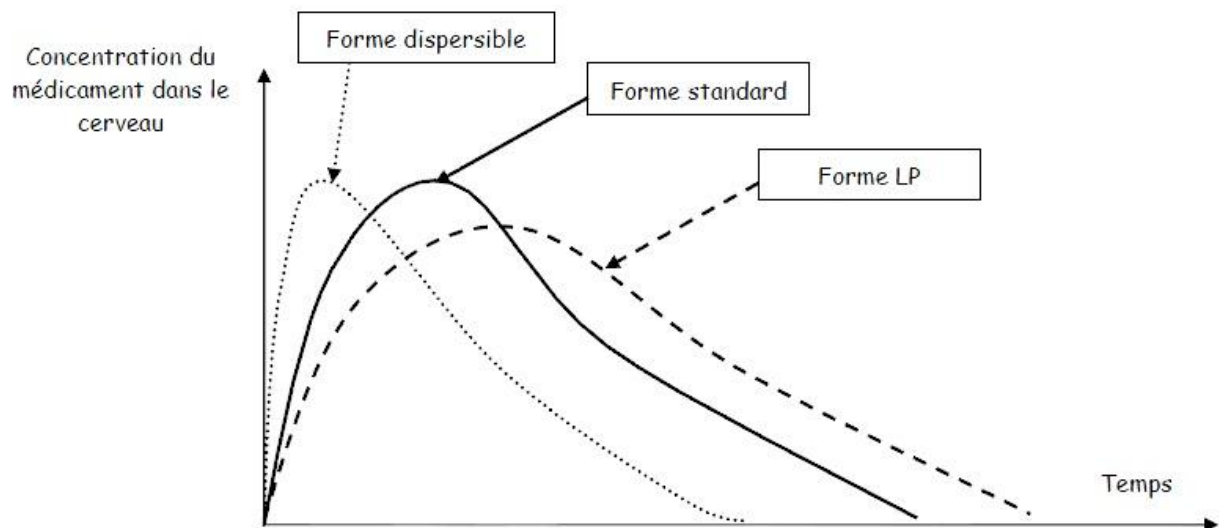


Figure II.4 Cinétique de la L-Dopa standard par rapport à la forme LP et à la forme dispersible (23)

b) La Lévodopa par voie gastro-entérale

Le Duodopa® est un médicament composé d'une association de Lévodopa et de Carbidopa en suspension dans un gel pour perfusion entérale continue. Commercialisé depuis 2005, Il est présenté sous forme de sachet de 100ml contenant 200mg de Lévodopa et 500mg de Carbidopa, et se conserve au réfrigérateur.

Il est disponible dans les pharmacies hospitalières.

Le sachet est relié à une pompe portable qui permettra la délivrance grâce à une sonde duodénale mise en place par gastrostomie.

Les sachets ne doivent pas être utilisés plus de 16h et sont à usage unique.



Figure II.5 Mise en place du système Duodopa® (27)

Grâce à la pompe la posologie peut être ajustée selon le profil du patient, et des doses supplémentaires peuvent être prévues en cas de besoin.

Le traitement est débuté le matin et arrêté le soir, mais si le patient le nécessite il est possible de mettre en place le traitement également durant la nuit.

Cette voie gastro-entérale est utilisée dans la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et dyskinésies sévères lorsque les autres formes n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

En effet la délivrance de Lévodopa est continue, donc la quantité de Lévodopa dans le sang est plus constante.

Avant la mise en place de la sonde duodénale, il est nécessaire de procéder à l'installation d'une sonde naso-duodénale pour pouvoir ajuster la posologie et vérifier que le patient répond favorablement à ce traitement.

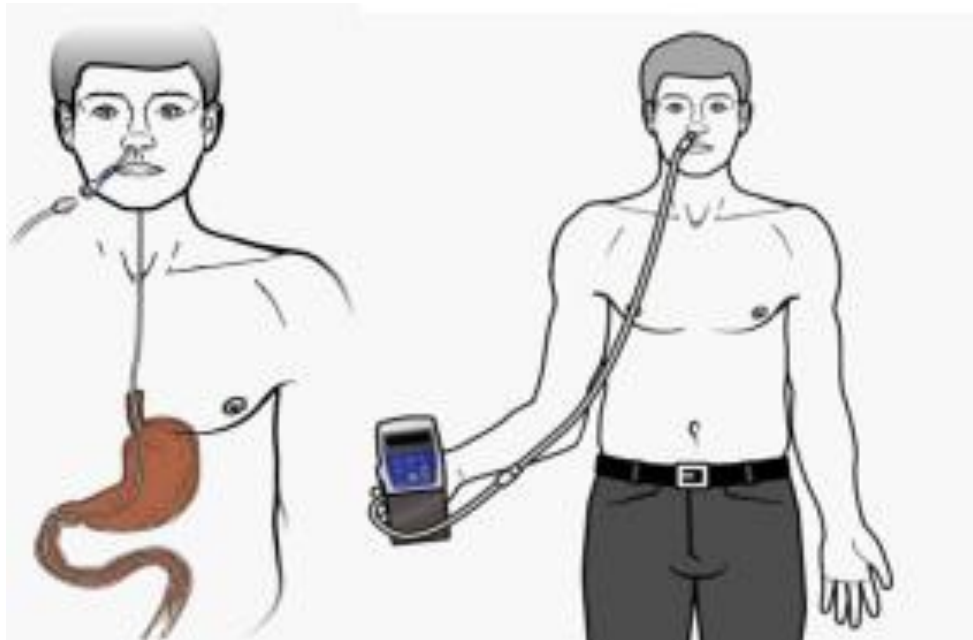


Figure II.6 Sonde naso-duodénale temporaire pour Duodopa® (28)

Outre les contre-indications de la Lévodopa orale, le Duodopa® est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale et hépatique sévère et en cas d'antécédents de problèmes intestinaux ou gastriques qui contre-indiqueraient la mise en place de la gastrostomie.

Les interactions médicamenteuses sont les mêmes que la Lévodopa orale.

Outre les effets indésirables de la Lévodopa orale, le Duodopa® peut induire des douleurs abdominales, une péritonite, des infections bactériennes, une perforation digestive par exemple. Ceci limite l'utilisation de cette technique.

Une étude a été faite en 2009 sur 75 patients présentant de graves complications motrices et dont le dernier recours était la voie gastro-entérale (échec de la pompe à apomorphine et de la stimulation cérébrale profonde).

Les résultats sur l'efficacité sont impressionnants.

Les patients (n = 75)	Amélioration	Pas de changement	Aggravation
Fluctuations motrices	96% (n = 72)	2,7% (n = 2)	1,3% (n = 1)
Dyskinésie	94,7% (n = 71)	4% (n = 3)	1,3% (n = 1)
Dystonie	90,7% (n = 68)	8% (n = 6)	1,3% (n = 1)
Douleur	74,7% (n = 56)	24% (n = 18)	1,3% (n = 1)
Troubles de la marche (freezing, festination, instabilité posturale)	61,4% (n = 46)	37,3% (n = 28)	1,3% (n = 1)
Dysphagie	60% (n = 45)	38,7% (n = 29)	1,3% (n = 1)
Dysarthrie	34,7% (n = 26)	64% (n = 48)	1,3% (n = 1)

Tableau II.7 Efficacité de la perfusion duodénale de lévodopa en termes de symptômes moteurs (32)

Les patients (n = 75)	Grande amélioration	Amélioration modérée	Légère amélioration	Pas de changement	Aggravation
Qualité de vie	48% (n = 36)	41,3% (n = 31)	4% (n = 3)	4% (n = 3)	2,7% (n = 2)
Autonomie	32% (n = 24)	42,7% (n = 32)	16% (n = 12)	5,3% (n = 4)	4% (n = 3)
Amélioration globale clinique	61,3% (n = 46)	32% (n = 24)	4% (n = 3)	1,3% (n = 1)	1,3% (n = 1)

Tableau II.8 Efficacité de la perfusion duodénale de lévodopa en termes de qualité de vie, l'autonomie et cliniques amélioration globale (32)

(26-29-32)

B. Les agonistes dopaminergiques

1. Mécanisme d'action et effets indésirables

Ce sont des analogues structuraux de la Dopamine qui une fois absorbés, vont passer la barrière hématoencéphalique pour se fixer directement sur les récepteurs dopaminergiques présynaptiques et postsynaptiques sans modification particulière (contrairement à la Lévodopa).

Leurs effets thérapeutiques sont les mêmes que ceux de la Lévodopa mais ils ont une affinité plus importante pour les récepteurs D2, une demi-vie plus longue et un risque réduit d'induire des dyskinésies à long terme.

Par contre, ils ont un effet moins intéressant sur les symptômes moteurs.

Leurs effets indésirables sont identiques à ceux de la Lévodopa mais plus sévères. Ceci est certainement dû au fait qu'ils stimulent directement les récepteurs dopaminergiques et à leur demi-vie plus longue. Ainsi on observe des effets indésirables tels que nausées, céphalées, hypotension orthostatique, hallucinations, jeux pathologiques, hypersexualité, confusion et somnolence diurne ce qui explique le fait qu'ils soient déconseillés chez le parkinsonien âgé.

Ils doivent être instaurés de façon progressive pour en améliorer la tolérance. **(2-6-16)**

2. Les différentes molécules

Les agonistes dopaminergiques peuvent être divisés en deux catégories selon leur structure: les dérivés de l'ergot de seigle et les dérivés non ergotés.

Ils se différencient également par leur affinité plus ou moins importante pour un ou plusieurs types de récepteurs dopaminergiques. **(26-30-31)**

a) Les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle

Ils possèdent des effets indésirables tels que des valvulopathies ou des fibroses pulmonaires réversibles, et sont donc à éviter par rapport aux non ergotés.

Ils ont tous les effets indésirables de vasoconstriction (sécheresse buccale, insomnie, anxiété, migraine, sueurs, tachycardie, crise de glaucome par fermeture de l'angle, rétention urinaire et hypertension artérielle) donc à utiliser avec prudence en cas de phénomène de Raynaud et contre-indiqués en association avec les autres dérivés de l'ergot de seigle.

Ils sont également déconseillés en association avec les macrolides (sauf la spiramycine) car les macrolides par un inhibition enzymatique vont augmenter les taux sériques des agonistes dopaminergiques d'où une augmentation de l'activité antiparkinsonienne et une augmentation des dyskinésies.

Ils sont aussi déconseillés en association avec les neuroleptiques et l'alcool.

Ils sont à prendre pendant le repas et ils nécessitent une prudence en cas de conduite automobile.

- Le Pergolide : Celance® : comprimés à 0,05mg, 0,25mg et 1mg.

Il a une action sur les récepteurs dopaminergiques D1 et D2.

Il est indiqué dans la maladie de Parkinson en association à la Lévodopa en cas de fluctuations des effets de Lévodopa ou de dyskinésie.

Le traitement est instauré par un neurologue.

Il nécessite un suivi particulier du patient car il présente beaucoup d'effets indésirables.

En vue des risques accrus de valvulopathies et de la réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), il a été retiré du marché en mai 2011.

- Le Lisuride : Dopergine® : comprimés à 0,2mg ou 0,5mg.



Il est indiqué dans la maladie de Parkinson en association à la Lévodopa. Il est également indiqué dans les hyperprolactinémies responsables de troubles de la fonction gonadique chez la femme (troubles sévères du cycle menstruel, stérilité, galactorrhée) et chez l'homme (gynécomastie, impuissance) et pour inhiber la montée laiteuse.

Il peut être utilisé en association à la Lévodopa précocement pour retarder l'apparition des fluctuations d'activité et des mouvements anormaux dus à la Lévodopa ou en association tardive pour combler la baisse ou l'instabilité des effets de la Lévodopa.

Ses effets indésirables sont dose-dépendants et les troubles psychiques sont plus importants qu'avec les autres agonistes dopaminergiques.

Ses contre-indications sont les insuffisances coronariennes, les troubles circulatoires artériels sévères et les troubles psychiques sévères.

- La Bromocriptine : Parlodel® : comprimés à 2,5mg, 5mg ou 10mg.



Il est indiqué dans la maladie de Parkinson en monothérapie en première intention (pour différer la mise sous Dopathérapie) ou en association à la Lévodopa (en cas de diminution ou fluctuations des effets).

Il est également indiqué dans les hyperprolactinémie et dans l'inhibition de la montée laiteuse et arrêt de la lactation (pour le dosage à 2,5mg).

Ses effets indésirables sont dose-dépendants et on retrouve assez fréquemment des troubles digestifs transitoires de type anorexie, nausées, vomissements.

Ses contre-indications sont l'hypertension gravidique ou du post-partum, les insuffisances coronariennes et les troubles psychiques sévères.

b) Les agonistes dopaminergiques non ergotés

Ils ont l'avantage de ne pas induire de fibroses pulmonaires, de valvulopathies ou de syndrome de Raynaud.

De plus, les manifestations psychotiques de type hallucinations sont plus rares.

Ils sont déconseillés en association avec les neuroleptiques et produits apparentés (métoclopramide, métopimazine) et avec l'alcool et les médicaments sédatifs.

Ils sont à prendre au cours des repas et nécessitent une prudence en cas de conduite automobile.

- Le Ropinirole : Requip® : comprimés à 0,25mg, 0,5mg, 1mg, 2mg ou 5mg.
Requip LP® : comprimés à 2mg, 4mg ou 8mg.



Il a l'avantage d'une fixation faible aux protéines plasmatiques ce qui réduit la probabilité d'interactions médicamenteuses.

L'intérêt des formes à libération prolongée est de réduire le nombre de prises par jour.

Il est indiqué dans la maladie de Parkinson en monothérapie en première intention (afin de différer la mise sous dopathérapie) ou en association à la lévodopa (en cas de diminution ou de fluctuations des effets).

Il est également indiqué dans le syndrome des jambes sans repos sous un autre nom de spécialité : Adartrel®.

Ses effets indésirables sont un risque d'accès soudain de sommeil diurne, des troubles du comportement, des comportements de jeux pathologiques, une hypersexualité, des nausées, une hypotension orthostatique, une somnolence, des vomissements, une fatigue et des vertiges.

Ses contre-indications sont les insuffisances rénales sévères, les insuffisances hépatiques, la grossesse et l'allaitement.

Il nécessite une précaution lors de l'utilisation en association avec les inhibiteurs du cytochrome P450 (cimétidine, fluoroquinolones) et les œstrogènes car il existe un risque d'augmentation des taux plasmatiques du ropinirole, ce qui implique une adaptation de la posologie.

- Le Pramipexole : Sifrol® : comprimés à 0,18mg ou 0,70mg.



Il possède également l'avantage d'une très faible fixation aux protéines plasmatiques.

Il est indiqué dans la maladie de Parkinson en monothérapie en première intention (pour différer la mise sous lévodopa) ou en association à la lévodopa (en cas de diminution ou de fluctuations des effets).

Il est également indiqué dans le syndrome des jambes sans repos.

Ses effets indésirables sont un risque d'accès soudain de sommeil diurne, des troubles du comportement, jeux pathologiques et hypersexualité, des insomnies, des hallucinations, une confusion mentale, des étourdissements, des dyskinésies, une somnolence, des nausées, une constipation.

Ses contre-indications sont la grossesse et l'allaitement.

Il est à utiliser avec prudence en association avec la cimétidine et l'amantadine qui entraîne une réduction de l'élimination rénale du pramipexole, ce qui implique une adaptation de la posologie.

- L'Amantadine : Mantadix® : capsules à 100mg.



Son action est assez complexe, c'est un agoniste dopaminergique mais il a une faible action anticholinergique et antiglutamatergique.

Cette molécule agit sur l'akinésie et l'hypertonie en particulier.

Le délai d'action est d'environ deux semaines mais l'efficacité est inconstante et on observe un épuisement thérapeutique à l'augmentation des doses après plusieurs mois.

Elle est utilisée initialement comme antiviral en prophylaxie de la grippe à virus A.

Ses indications sont la maladie de Parkinson (dans les formes débutantes akinéto-hypertoniques ne justifiant pas encore la lévodopa) et dans les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.

Ses effets indésirables caractéristiques sont des insomnies, des difficultés de concentration. D'où l'importance de ne pas prendre ce médicament après 17 heures.

Il peut également provoquer des troubles digestifs tels qu'anorexie, nausées, douleurs abdominales, vomissements, hoquet, diarrhée, constipation et sécheresse buccale.

Ses contre-indications sont la grossesse et l'allaitement ainsi que l'utilisation chez les enfants avant l'âge de 1 an.

Il est à utiliser avec précaution en association avec les anticholinergiques car cela entraîne une augmentation des troubles psychiques.

- Le Piribédil : Trivastal® : comprimés à 20mg ou 50mg.



C'est un agoniste dopaminergique d'action centrale, réputé agir surtout sur le tremblement mais il serait également efficace sur l'akinésie et l'hypertonie.

Utilisé dans la maladie de Parkinson dans les formes débutantes avec un tremblement de repos isolé, en monothérapie (jusqu'à 250mg/j en moyenne) ou en association à la lévodopa à la période de déclin de la maladie.

Il est également utilisé comme anti-ischémique dans la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs, également pour améliorer le déficit intellectuel du sujet âgé, ou encore dans les troubles cochléo-vestibulaires et rétinien présumés d'origine vasculaire.

Son principal effet indésirable dans la maladie de Parkinson est la possibilité d'accès soudain de sommeil diurne pouvant causer un accident de la route. Mais il peut entraîner également des nausées, des flatulences, des vomissements, une somnolence, une hypotension orthostatique, une agitation ou une confusion.

Ses contre-indications sont l'infarctus du myocarde à la phase aiguë et le collapsus cardio-vasculaire.

Il est contre-indiqué en association avec les neuroleptiques antiémétiques et les antipsychotiques (sauf la clozapine).

- L'Apomorphine injectable par voie sous-cutanée: Apokinin® : stylo injecteur prérempli multidoses (30mg/3ml) ou ampoules injectables (10mg/ml).

C'est le plus puissant des agonistes dopaminergiques. Il a une durée d'action brève (45 à 90 minutes) et est inactif par voie orale.

On l'utilise en auto-injection sous-cutanée par le malade ou grâce à une pompe permettant une injection continue.

Ses indications sont le traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la lévodopa au cours de la maladie de Parkinson (phénomènes on-off). Autrefois, il fût utilisée pour induire des vomissements en cas d'intoxication (mais il n'est plus recommandée pour cette indication).

Ses effets indésirables sont des réactions locales fréquentes telles qu'un prurit au point d'injection ou des possibilités de nodules sous-cutanés inflammatoires en cas de perfusion continue.

Ceci implique une variation des points d'injection.

Il entraîne plus facilement des nausées et des vomissements par rapport aux autres agonistes dopaminergiques, ce qui implique une prise concomitante de dompéridone systématique.

Ses contre-indications sont les insuffisances hépatiques, les déficits intellectuels, les confusions mentales et les manifestations psychotiques.

Il est déconseillé en association aux sétrons car ceci entraîne une hypotension sévère.

✓ Le stylo à Apomorphine :



Le médecin doit apprendre au patient ainsi qu'à son entourage proche à reconnaître les phases « on » et les phases « off » et conseiller de tenir un journal de bord des fluctuations motrices.

L'injection doit se faire dès les premiers symptômes de la phase « off » : akinésie, crampes, dystonie, dysarthrie...

Sur le stylo il existe un bouton doseur pour régler la dose à administrer.

On débute toujours par la dose de 1mg, si au bout de 30 minutes l'effet n'est pas jugé suffisant, on augmente les doses par paliers de 1mg jusqu'à l'obtention du déblocage.

La dose moyenne est entre 2 et 5mg, mais parfois il est nécessaire d'aller jusque 9mg.

La dose de déblocage est variable d'un patient à un autre mais reste à peu près constante chez un même patient.

En moyenne le patient a besoin de 5 injections par jour.

Il n'y a pas d'épuisement thérapeutique à long terme.

En cas d'akinésie matinale, ce stylo permet au patient de se lever, de faire des choses en attendant que son traitement par voie orale fasse effet.

✓

La pompe à Apomorphine :

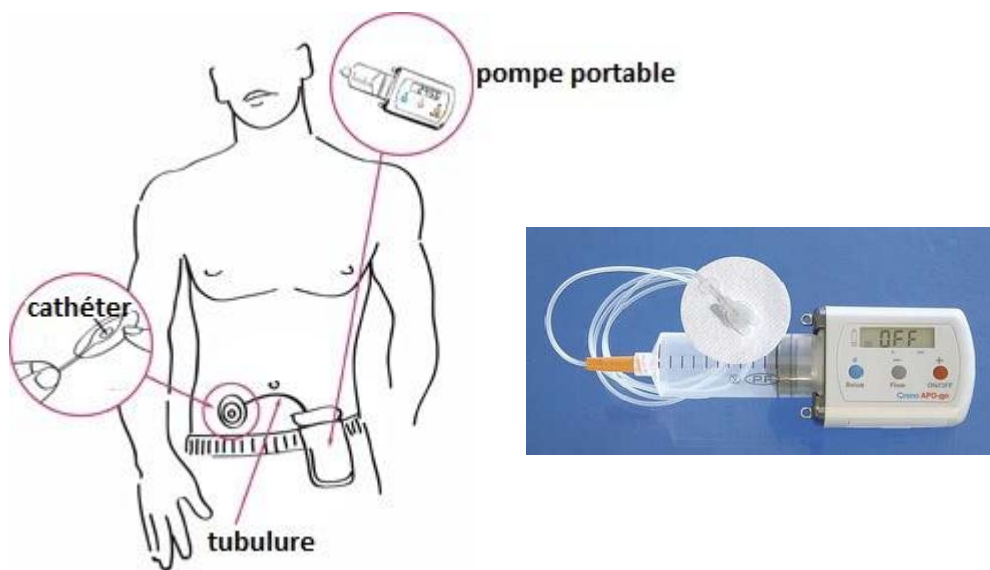


Figure II.9 Pompe à Apomorphine (33)

Elle est indiquée dans les fluctuations importantes, pour les patients en attente de chirurgie ou pour qui la chirurgie est contre-indiquée, en cas de troubles majeurs de la déglutition ou lors d'intervention chirurgicale.

L'Apomorphine est contenue dans une seringue de 20ml dont le piston est actionné par la pompe.

Le produit est dilué dans du sérum physiologique pour améliorer la tolérance locale.

L'injection se fait grâce à une tubulure et un cathéter. Le plus souvent, le cathéter se trouve sur le tronc ou les membres et le site d'injection doit être changé tous les 2 jours voire tous les jours.

L'administration est souvent arrêtée pour la nuit mais chez certaines personnes il est nécessaire de la poursuivre.

Le patient peut régler lui-même le débit de la pompe qui en général est compris entre 3 et 6mg/h.

Cet appareillage est discret et permet donc de garder une vie sociale et familiale quasi normale.

- Rotigotine : Neupro® : timbres transdermiques à 2mg, 4mg,



6mg ou 8mg.

C'est un agoniste dopaminergique qui est commercialisé en France depuis février 2011.

Il délivre la Rotigotine de manière continue sur 24 heures.

Il présente l'avantage de réduire le nombre de prises de médicaments sur la journée et également la possibilité d'un traitement plus simple pour les personnes ayant des troubles de la déglutition.

Il est indiqué dans les traitements des signes et symptômes du stade précoce de la maladie de Parkinson idiopathique, en monothérapie ou en association avec la lévodopa.

Il se conserve pendant 18 mois au réfrigérateur.

Le patch est à appliquer une fois par jour sur la cuisse, la hanche, l'abdomen, les épaules ou le bras et il reste en place pendant 24 heures.

On changera de site d'application tous les jours.

En plus des effets indésirables communs aux agonistes dopaminergiques, ses effets indésirables sont des réactions d'irritation au site d'application.

Des études cliniques contre placebo ont démontrées que la Rotigotine améliore significativement les symptômes moteurs, de ce fait les activités quotidiennes du patient sont nettement facilitées.

En association avec la lévodopa, la Rotigotine permet de réduire les phases « off ».

De plus, les effets périphériques de la maladie sont moins importants avec la Rotigotine qu'avec les autres agonistes dopaminergiques, en particulier les troubles du sommeil, les douleurs et les symptômes dépressifs.

Pour juger de son efficacité il faudra néanmoins d'autres études cliniques car certains résultats sont contradictoires. **(34)**

C. Equivalences de dose

Si on se base sur l'efficacité des médicaments sur les troubles moteurs, il est souvent admis que 100mg de L-dopa correspond à 10mg de bromocriptine, à 1mg de lisuride, à 6mg de ropinirole, à 0,7mg de pramipexole, à 50mg de piribédil ou à 10mg d'apomorphine.

Grâce à ces équivalences, le passage d'un agoniste à un autre peut se faire sans difficultés. **(6)**

D. Conclusion

La preuve d'une efficacité des agonistes dopaminergiques en monothérapie sur la maladie de Parkinson a été scientifiquement prouvée. Cependant l'efficacité est moins constante, moins intense et moins durable que pour la L-Dopa.

De plus, l'efficacité est moins rapide que pour la L-Dopa car il est nécessaire de mettre en place le traitement de manière très progressive pour éviter les effets indésirables digestifs ou cardiovasculaires.

Chez les sujets âgés ou ayant des troubles cognitifs, les agonistes dopaminergiques entraînent plus facilement des complications neuropsychiques telles que hallucinations ou psychoses.

De plus, à long terme la L-Dopa entraîne des fluctuations motrices plus ou moins importantes, ce qui peut rendre intéressant l'utilisation des autres classes d'antiparkinsoniens.

II. Les antiparkinsoniens anticholinergiques

Ce sont les premiers antiparkinsoniens utilisés. En effet, Charcot utilisait l'atropine pour ses effets positifs sur le tremblement.

Par la suite, des dérivés synthétiques ont été utilisés car ils avaient moins d'effets périphériques.

Ils ont une bonne efficacité sur le tremblement parkinsonien mais leurs effets indésirables en particulier cognitifs après l'âge de 60 ans rendent leur utilisation assez difficile.

A. Mécanisme d'action et effets indésirables

Chez une personne atteinte de la maladie de Parkinson il existe un déficit dopaminergique.

Ce déficit dopaminergique va entraîner une hyperstimulation du système cholinergique.

Les anticholinergiques sont donc utiles pour rééquilibrer la balance dopamine-acétylcholine.

Les anticholinergiques sont des inhibiteurs compétitifs réversibles des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine.

Ils agissent sur les récepteurs muscariniques centraux et périphériques.

Ils ont une bonne efficacité sur le tremblement extrapyramidal, mais bien moindre sur l'hypertonie et l'akinésie.

Ils sont indiqués dans la maladie de Parkinson, dans les formes trémulantes pures ou accompagnées d'hypersialorrhée, ou en traitement adjuvant de la lévodopa ou des agonistes dopaminergiques.

Au niveau périphérique, leur action parasympholytique entraîne une diminution des sécrétions salivaires, lacrymales et digestives, une diminution du péristaltisme intestinal, une diminution des capacités d'accommodation.

Ceci est à l'origine des effets indésirables anticholinergiques caractéristiques tels qu'une sécheresse buccale, une sécheresse oculaire, des troubles de l'accommodation, une constipation, une tachycardie ou des troubles mictionnels.

Ils peuvent également être à l'origine d'effets indésirables centraux comme par exemple une excitation, une euphorie, des hallucinations ou encore une aggravation d'une détérioration intellectuelle. **(6-9)**

B. Les contre-indications et interactions médicamenteuses

Du fait de leurs effets indésirables, ils sont contre-indiqués en cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle, de risque de rétention urinaire par obstacle uréthro-prostatique, d'iléus paralytique, d'achalasie, de spasmes de l'œsophage, de cardiopathies décompensées, de détérioration intellectuelle ou chez les sujets de plus de 70 ans.

Ils sont déconseillés en association avec la dompéridone et le métoclopramide (car ils entraînent une inhibition de leurs effets sur la motricité digestive), avec les anticholinergiques (car ils entraînent un antagonisme), avec les neuroleptiques (car ils peuvent entraîner un syndrome confusionnel, ou encore avec les autres anticholinergiques ce qui augmenterait les effets indésirables (antidépresseurs imipraminiques, anti-H1, certains antispasmodiques...)).

Leur utilisation est détournée par certains toxicomanes pour leurs effets indésirables euphorisants et hallucinogènes. **(35)**

C. Les différentes molécules

Molécules et spécialités	Galénique et dosage	Présentation
<u>Trihexyphénidyle :</u> <u>Artane®</u>	- comprimés à 2mg, 5mg - gouttes à 0,1mg par goutte - injectable à 10mg/5ml	
<u>Trihexyphénidyle :</u> <u>Parkinane®</u>	gélules à 2mg ou 5mg	
<u>Tropatépine : Lepticur®</u>	- comprimés à 5mg ou 10mg - injectable à 10mg/2ml	
<u>Bipéridène : Akineton®</u>	comprimés à libération prolongée à 4mg	

D. Conclusion

Les anticholinergiques se sont révélés efficaces seulement sur les formes débutantes de la maladie de Parkinson, chez un sujet jeune lorsque les tremblements sont prédominants (signes d'hypercholinergie).

De plus, en raison d'un grand nombre d'effets indésirables et de l'impossibilité de les utiliser chez le patient âgé, leur prescription est devenue très limitée.

III. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B ou IMAO B

La dopamine est catabolisée grâce à deux enzymes : les monoamines MAO (en particulier la MAO de type B) et la catéchol-o-méthyltransférase COMT.

Il est donc intéressant d'utiliser des inhibiteurs de ces enzymes dans la maladie de Parkinson pour inhiber la dégradation de la dopamine.

A. Mécanisme d'action

Les IMAOB sont des inhibiteurs sélectifs et irréversibles de la MAO B au niveau central.

Ils renforcent l'action de la lévodopa en augmentant et en prolongeant les taux de dopamine dans les synapses.

Cette inhibition est irréversible, ce qui explique que l'efficacité dure encore longtemps (environ 2 semaines) après l'arrêt du traitement.

Ils sont indiqués dans le traitement de la maladie de Parkinson en monothérapie au début de l'affection (où ils permettent de retarder de quelques mois le recours à la lévodopa).

Ils sont également utilisés en association à la lévodopa afin de renforcer son action et de diminuer sa posologie, ou aux stades des fluctuations de fin de dose afin de prolonger son action. **(6-9)**

B. Effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses

Les effets indésirables remarqués sont une hypotension orthostatique, des troubles du rythme cardiaque, une hypertension artérielle, une élévation des transaminases et une augmentation possible des effets indésirables de la lévodopa.

Certaines études montrent une surmortalité liée à des effets indésirables cardiovasculaires avec la Sélégiline et un risque accru de mélanome avec la Rasagiline.

Les contre-indications sont identiques à celles de la lévodopa : les infarctus du myocarde récents, les affections cardio-vasculaires décompensées, les psychoses graves, les démences, la confusion mentale, le glaucome à angle fermé, les ulcères gastro-duodénaux en poussée évolutive, les mélanomes malins.

Ils sont contre-indiqués en association avec les autres IMAO (antidépresseurs), le bupropion, le tramadol, les triptans, les antihypertenseurs alpha et avec les antidépresseurs sérotoninergiques. **(6)**

C. Les différentes molécules

- Sélégiline : Déprényl® : comprimés à 5mg
: Otrasel® : comprimés lyocs à 1,25mg

La forme lyophilisat oral entraîne une absorption pré-gastrique rapide, donc un shunt de l'effet de premier passage hépatique ce qui pourrait contribuer à réduire les effets indésirables.

Ces formes ont été retirées du marché depuis octobre 2010.

- Rasagiline : Azilect® : comprimés à 1mg



La Rasagiline a une efficacité sur les symptômes moteurs mais cela serait surtout dû à son rôle de neuroprotecteur encore méconnu. En effet, elle réduirait le stress oxydatif, l'excitotoxicité et la mort neuronale. Mais les études sont peu nombreuses et contradictoires. **(26-36-37)**

D. Conclusion

Les risques de syndrome sérotoninergique et de problèmes cardio-vasculaires rendent l'utilisation des IMAO B relativement difficile.

Même si l'Azilect® est d'apparition récente (2009), on préférera l'utilisation d'autres antiparkinsoniens.

IV. Les inhibiteurs de la catéchol-o-méthyltransférase ou COMT

A. Mécanisme d'action

La COMT catéchol-o-méthyltransférase est une enzyme qui participe au catabolisme de la dopamine mais également à celui de la lévodopa.

Les COMT sont des inhibiteurs spécifiques et réversibles de la COMT augmentant les quantités de lévodopa disponibles au niveau du cerveau en

inhibant son catabolisme au niveau périphérique seulement (entacapone qui ne passe pas la barrière hématoencéphalique) ou également au niveau central (tolcapone).

L'utilisation d'ICOMT est donc importante pour augmenter la biodisponibilité de la lévodopa et sa demi-vie, d'où la possibilité de diminuer les doses de lévodopa.

Les ICOMT sont toujours utilisés en association à la lévodopa. **(6)**

B. Les différentes molécules

- Entacapone : Comtan® : comprimés à 200mg
: Stalevo® (+ Lévodopa + Carbidopa)



Pour le Stalevo® il existe six dosages selon la quantité de lévodopa et de carbidopa (50mg/12,5mg ; 75mg/18,75mg ; 100mg/25mg ; 125mg/31,25mg ; 150mg/37,5mg ; 200mg/50mg mais il y a toujours 200mg d'entacapone par comprimés.

Son indication est la maladie de Parkinson avec fluctuations motrices de fin de dose en traitement adjuvant à la lévodopa.

Les effets indésirables sont des dyskinésies, une aggravation du syndrome parkinsonien, des sensations vertigineuses, des crampes, des tremblements, des insomnies, des hallucinations à long terme.

On remarque également des nausées, des diarrhées, des douleurs abdominales, une sécheresse buccale, une constipation, une hypotension orthostatique, une hypersudation, des céphalées, une coloration des urines en brun-rouge.

Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique, d'antécédents de syndrome malin des neuroleptiques ou de rhabdomyolyse.

Il est contre-indiqué en cas d'association au IMAO A et B et aux neuroleptiques, et doit être pris 2 à 3 heures après les prises de fer per os pour éviter les chélations.

- Tolcapone : Tasmar® : comprimés à 100mg

Il est utilisé comme traitement adjuvant aux traitements par la lévodopa/bensérazide ou par lévodopa/carbidopa pour des patients atteints de maladie de Parkinson avec des fluctuations motrices répondant à la lévodopa et qui n'ont pas répondu ou ont été intolérants à d'autres ICOMT.

Les effets indésirables sont une augmentation des dyskinésies, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des syncopes, une constipation, des troubles du sommeil, une somnolence, des hallucinations.

Le seul effet indésirable pouvant entraîner l'arrêt du traitement est la diarrhée.

On observe également une coloration jaune intense des urines, une augmentation des transaminases.

Les contre-indications sont identiques à celles de l'entacapone mais les interactions médicamenteuses sont moindres. **(6)**

C. Conclusion

Le risque d'atteinte hépatique a valu à la tolcapone un arrêt de commercialisation en 1998. Ce médicament est depuis revenu sur le marché mais impose des règles strictes d'administration et d'indication.

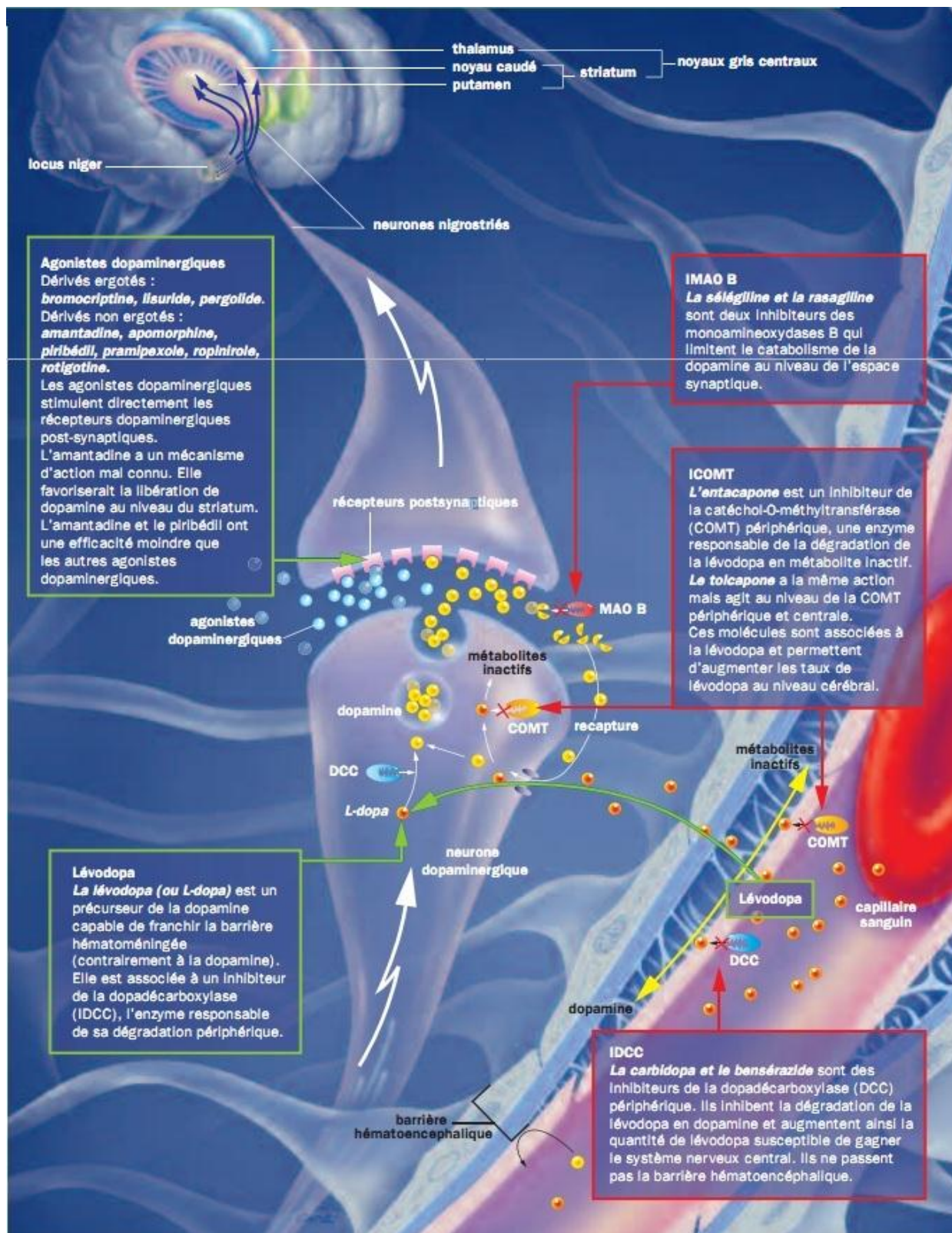


Figure II.10 Rappel du mécanisme d'action des traitements antiparkinsoniens

(25)

V. La stratégie thérapeutique

L'objectif du traitement est de compenser le déficit en dopamine grâce à la L-dopa. Toutefois au fil du temps, le déficit en dopamine s'aggrave et le traitement n'agit que par intermittence : c'est le stade des complications motrices.

Ces complications sont plus fréquentes sous L-dopa que sous agonistes dopaminergiques. Il est donc essentiel, chez le sujet jeune de retarder le recours à la dopathérapie.

Pour choisir une stratégie thérapeutique dans la maladie de Parkinson il est essentiel de différencier la stratégie médicamenteuse à la phase initiale et celle envisagée au stade évolué de la maladie.

De plus, il est important de prendre en compte certains critères et de les expliquer au patient avant toute mise en route d'un traitement.

Ainsi le traitement sera bien adapté et différent pour chaque patient.

Le plus souvent, le patient est évalué grâce à l'échelle UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale) qui permet :

- de juger de l'état cognitif et thymique du patient pour le choix des médicaments (section I),
- de juger du retentissement de la maladie sur la vie quotidienne (section II)
- de quantifier l'efficacité d'un traitement, ce qui peut aussi participer au diagnostic (section III),
- d'évaluer les fluctuations motrices et les dyskinésies (section IV),
- d'évaluer le stade de la maladie (section V, classification de Hoehn et Yahr)
- D'apprécier le degré d'autonomie du patient (section VI, échelle de Schwab et England). **(2-6-25)**

Echelle UPDRS (FAHN et ELTON, 1987)

UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE

D = droit ; G = gauche

FORMES CLINIQUES : AH = AKINETO-HYPERTONIQUE ; M = MIXTE ; T = TREMBLANTE

NOM :		Date :		UPDRS =	
Année de naissance :		stable : Oui Non		prédominance : D – G – AH – M – T	
Début de maladie :		début de traitement :		cocher : ☐ seul ☐ conjoint ☐ enfant ☐ autre	

I) Etat mental, comportemental, thymique 1. affaiblissement intellectuel 0 1 2 3 4 2. troubles de la pensée 0 1 2 3 4 3. dépression 0 1 2 3 4 4. motivation-initiative 0 1 2 3 4						IV) Complications du traitement A - DYSKINESIES 32. durée 0 1 2 3 4 33. incapacité 0 1 2 3 4 34. dyskinésies douloureuses 0 1 2 3 4 35. dyskinésies matinales précoces oui = 1 non = 2					
II) activités dans la vie quotidienne 5. parole 0 1 2 3 4 6. salivation 0 1 2 3 4 7. déglutition 0 1 2 3 4 8. écriture 0 1 2 3 4 9. s'alimenter 0 1 2 3 4 10. habillage 0 1 2 3 4 11. hygiène 0 1 2 3 4 12. se retourner dans le lit 0 1 2 3 4 13. chutes non liées au piétinement 0 1 2 3 4 14. piétinement 0 1 2 3 4 15. marche 0 1 2 3 4 16. tremblement 0 1 2 3 4 17. douleurs 0 1 2 3 4						B – FLUCTUATIONS CLINIQUES 36. périodes off prédictives oui = 1 non = 2 37. périodes off non prédictives oui = 1 non = 2 38. périodes off brutales oui = 1 non = 2 39. proportion de off 0 1 2 3 4 C – AUTRES COMPLICATIONS 40. anorexie, nausées, vomissements oui = 1 non = 2 41. insomnies, somnolence oui = 1 non = 2 42. hypotension orthostatique oui = 1 non = 2 Stades de HOEHN et YAHR Stades : 0 – 1 – 1,5 – 2 – 2,5 – 3 – 4 – 5 AVQ – SCHWAB et ENGLAND 100% - totalement indépendant 90% - indépendant mais plus lent 80% - indépendant conscient de sa lenteur 70% - pas tout à fait indépendant (3 à 4 fois + lent) 60% - partiellement dépendant 50% - aidé dans 50% des activités 40 % - très dépendant 30% - peu d'activités effectuées seul 20% - ne fait rien seul – aidé légèrement 10 % - alité – totalement dépendant 0 % : alité – troubles végétatifs					
III) examen moteur 18. parole 0 1 2 3 4 19. expression faciale 0 1 2 3 4 20. tremblement de repos 0 1 2 3 4 21. tremblement d'action 0 1 2 3 4 22. rigidité 0 1 2 3 4 23. tapotement des doigts 0 1 2 3 4 24. mouvements des mains 0 1 2 3 4 25. mouvements alternatifs 0 1 2 3 4 26. agilité de la jambe 0 1 2 3 4 27. se lever d'une chaise 0 1 2 3 4 28. posture 0 1 2 3 4 29. stabilité posturale 0 1 2 3 4 30. démarche 0 1 2 3 4 31. bradykinésie 0 1 2 3 4											

Figure II.11 Echelle de l'UPDRS (38)

A. Stratégie thérapeutique au stade initial

Au stade initial de la maladie, la stratégie thérapeutique se fait surtout en fonction du degré de la gêne fonctionnelle et de l'âge du patient.

Cependant, d'autres paramètres sont à prendre en compte tels que l'état cognitif, les pathologies éventuelles associées et le statut socio-professionnel du sujet.

Il est important d'expliquer systématiquement au patient :

- qu'à ce jour, il n'existe pas de traitement stoppant l'évolution de la maladie.
- que le traitement mis en place est un traitement à long terme, certainement à vie.
- que la mise en route du traitement sera très progressive pour avoir une bonne tolérance.
- que l'objectif du traitement est de rendre possible les activités quotidiennes malgré les symptômes de la maladie.
- que la mise en route du traitement devra être suivie d'une évaluation de son efficacité. **(2-6-25)**

1. Absence de gêne fonctionnelle

Il n'y a aucun intérêt à instaurer un traitement médicamenteux.

On proposera au patient de faire de l'exercice physique régulièrement. Ceci pourra être bénéfique pour assouplir les muscles, entretenir une bonne posture, assouplir les articulations. De plus, l'activité physique permet de retarder la mise en route du traitement. Elle devra être poursuivie même si un traitement est mis en place car elle va renforcer l'efficacité du traitement et réduire le retentissement moteur de la maladie.

On pourra conseiller la pratique de la marche, la natation, le vélo voire le tennis ou le golf.

Si nécessaire, des traitements symptomatiques à visée psychotrope (antidépresseurs, anxiolytiques), myorelaxante ou antalgique peuvent être proposés.

2. Gêne fonctionnelle minime

Des traitements d'appoint peuvent être proposés.

Ce sera surtout les IMAO B avec en particulier la Sélégiline, et les agonistes dopaminergiques avec en particulier l'Amantadine ou les anticholinergiques en fonction de l'âge du patient et des symptômes dominants.

Les anticholinergiques pourront être proposés chez un sujet jeune, sans trouble cognitif avec une forme tremblante prédominante.

L'objectif est de retarder de quelques mois, l'introduction des agonistes dopaminergiques et de la Lévodopa.

3. Gêne fonctionnelle importante

Lorsque la gêne fonctionnelle est importante, le traitement sera mis en place selon l'âge du patient.

- Chez les sujets de moins de 60 ans on utilisera plutôt les agonistes dopaminergiques en monothérapie et de préférence avec une longue demi-vie : la Bromocriptine, le Ropinirole ou le Pramipexole.

Cependant aucune étude ne permet de conclure à la supériorité d'un agoniste par rapport à un autre.

Le choix dépendra surtout des habitudes de prescription et surtout de la tolérance du patient en changeant d'agoniste si besoin.

En cas de nécessité on pourra associer de faibles doses de Lévodopa (150 à 300mg/j) plutôt à libération prolongée.

La posologie sera augmentée très progressivement jusqu'à la dose minimale efficace.

Ceci va réduire le risque de survenue de dyskinésie à 5 ans.

Il est conseillé d'associer systématiquement la Dompéridone (60mg/j) que l'on débutera 72 heures avant la mise en route du traitement pour assurer une bonne tolérance digestive.

- Chez les sujets de plus de 70 ans on débutera d'emblée une dopathérapie seule car les agonistes entraînent plus d'effets indésirables neuropsychiques et cardiovasculaires.

De plus, au vue de l'espérance de vie plus courte, le risque de voir apparaître des complications tardives est plus faible.

On débutera par de petites doses de Lévodopa (50 à 100mg 3x/j) de préférence 30 minutes avant les repas, et on augmentera jusqu'à la dose minimale efficace par pallier de 50mg.

Dans ce cas, la Dompéridone est également instaurée systématiquement au début.

- Chez les sujets entre 60 et 70 ans, aucune règle n'est établie, malgré le fait que c'est le cas le plus fréquent.

Le choix se fera selon l'état cognitif, le statut socio-professionnel et la demande du patient.

On pourra débuter soit par de la Lévodopa, soit par un agoniste dopaminergique en monothérapie.

On peut aussi proposer une bithérapie d'emblée avec de faibles doses pour limiter les effets indésirables et cumuler l'efficacité.

B. Stratégie thérapeutique au stade évolué

Ce stade correspond à l'apparition des complications, en particulier motrices.

Ces complications sont liées d'une part à la dopathérapie et d'autre part à l'évolution normale de la maladie.

Dans cette partie on détaillera la prise en charge de la maladie suite aux complications motrices

Ces complications motrices apparaissent environ cinq à dix ans après l'instauration du traitement par Lévodopa, et près de un patient sur deux en souffre après cinq ans d'évolution de la maladie.

La fréquence et la gravité de ses complications dépendent de l'âge du patient au début de la maladie, de l'ancienneté de la maladie, de la durée d'utilisation et des posologies de L-dopa.

Les complications sont plus précoces chez les sujets jeunes ou lorsque la maladie a débuté tôt.

Pour aider le médecin à établir le traitement, il est primordial que le patient tienne un journal de bord de ses complications, en indiquant leur sévérité et surtout le moment de la journée auquel elles sont apparues. **(2-6-25)**

1. Complications motrices peu sévères

En cas de complications motrices peu sévères, on pourra optimiser le traitement par différents moyens :

- en fractionnant les doses pour augmenter le nombre de prises et ainsi obtenir une stimulation dopaminergique plus régulière.
- en adaptant le moment de prise du médicament.
Par exemple la L-dopa a une meilleure efficacité si elle est prise 30 minutes avant le repas.
On pourra associer si besoin de la Dompéridone.
- en limitant l'apport de protéines au cours des repas de la journée et en les privilégiant au repas du soir.
- en utilisant une galénique plus adaptée.
Les formes à libération prolongée seront à prendre plutôt le soir pour prévenir les akinésies nocturnes et les akinésies matinales de fin de dose.

Les formes dispersibles seront à prendre plutôt le matin au réveil en cas d'akinésies matinales.

- en utilisant une dose de charge de L-dopa au réveil.

Cependant il est toujours important de garder la dose minimale efficace du traitement.

Il est possible également d'associer un autre antiparkinsonien au traitement de base lorsque ces mesures ne suffisent pas :

- association avec un agoniste dopaminergique pour réduire les posologies de dopathérapie.
- association avec un ICOMT pour diminuer les doses de L-dopa et allonger la durée des phases « on ».

Cependant les ICOMT vont augmenter la durée et la fréquence des dyskinésies.

- association avec un IMAO B pour diminuer les akinésies de fin de dose et le nombre d'épisodes « on-off ».

Cependant les IMAO B peuvent également être à l'origine de dyskinésies.

2. Complications motrices sévères

En cas de complications motrices sévères, quand le patient est « bloqué », on peut proposer des injections sous cutanées d'apomorphine.

Dans les cas où les complications sont résistantes aux traitements par voie orale (situation d'échappement thérapeutique), on proposera l'injection sous cutanée discontinue d'apomorphine par stylo auto-injecteur qui permet de stopper en quelques minutes une akinésie sévère.

Sous forme de pompe portable (perfusion sous-cutanée), l'apomorphine permet de stabiliser l'état du patient.

En cas de fluctuations motrices sévères on peut également proposer l'administration de Duodopa® à l'hôpital, c'est le cas pour 60 patients par an en France.

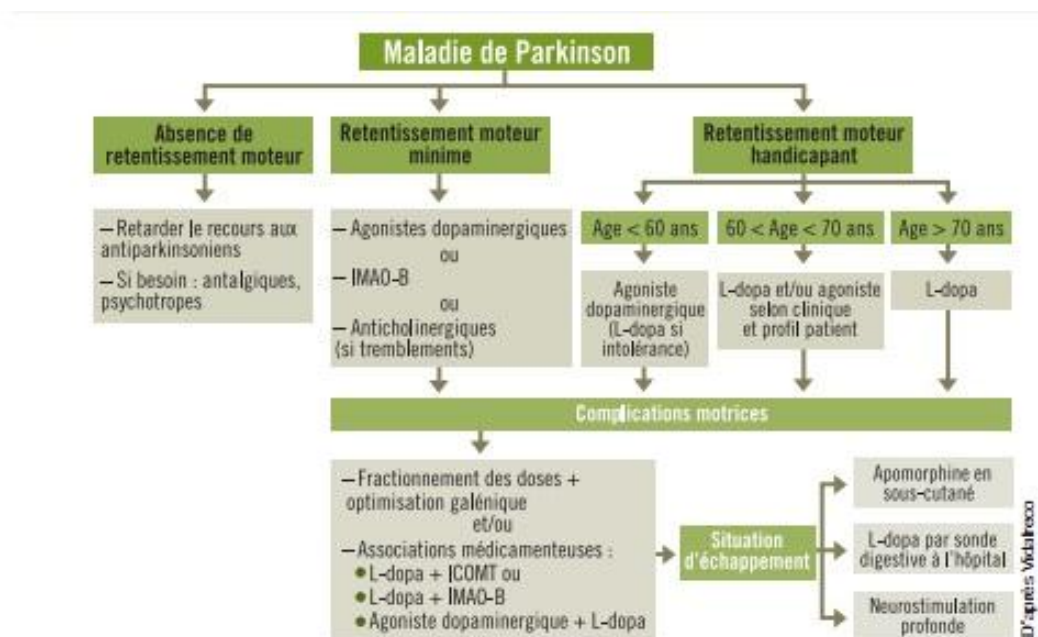


Figure II.12 Stratégie thérapeutique dans la maladie de Parkinson (25)

VI. Conclusion

La stratégie thérapeutique sera différente d'un patient à un autre.

Elle est relativement difficile à mettre en place du fait des effets indésirables fréquents des médicaments et des fluctuations motrices au cours de la journée.

De plus, d'autres symptômes annexes peuvent s'ajouter aux symptômes moteurs.

Ceci rend encore plus compliquée la prise en charge médicamenteuse du patient.

**3ème partie : La prise en charge des signes
associés à la maladie de Parkinson**

Dans la maladie de Parkinson, les signes principaux moteurs peuvent être associés à des symptômes secondaires mais qui peuvent quand même affecter la qualité de vie du patient.

Même si le patient est bien équilibré d'un point de vue moteur, il peut être extrêmement difficile de contrôler ces troubles annexes.

On retrouve principalement des troubles digestifs, une hypotension orthostatique, des troubles mictionnels, des troubles sexuels, des douleurs et surtout des troubles du sommeil qui peuvent être très perturbants.

Prendre en charge un parkinsonien c'est donc prendre en charge toutes les dimensions de la maladie.

I. La prise en charge de la douleur

La maladie de Parkinson est considérée à défaut comme une maladie non douloureuse.

Cependant 60 à 70% des patients environ ressentent des douleurs chroniques.

Dans la plupart des cas, les douleurs sont observées avant le diagnostic de la maladie.

En France, des études ont démontrées que les parkinsoniens consomment des antalgiques de façon chronique à raison de 33% (contre 20% pour la population générale). **(6-39-40)**

A. Les différents types de douleurs

Chez le parkinsonien, il existe des douleurs primaires directement liées à la maladie et des douleurs secondaires (plus nombreuses) qui sont la conséquence indirecte des troubles moteurs.

On peut citer comme exemple de douleurs secondaires les douleurs du dos liées au problème de posture.

Les douleurs des parkinsoniens peuvent être classées en cinq catégories :

- les douleurs musculo-squelettiques qui regroupent les crampes musculaires, la raideur douloureuse surtout au niveau du cou et les douleurs péri-articulaires surtout au niveau des épaules.
Ces douleurs sont souvent les premières douleurs rencontrées pour le parkinsonien.
- les douleurs dystoniques qui regroupent les contractures douloureuses des orteils, du pied ou de la main survenant pendant les périodes de blocage du matin, et les dyskinésies douloureuses.
- les douleurs radiculaires correspondant à des douleurs de type neuropathique localisées sur une racine nerveuse (sciatalgie par exemple).
- les douleurs neuropathiques centrales, plus difficiles à identifier.
Elles sont décrites par le patient comme des picotements, un engourdissement, une sensation de brûlure, des vibrations, une douleur lancinante touchant surtout le membre le plus affecté par la maladie.
Elles peuvent également correspondre à des douleurs abdominales avec éructations et nausées, à des douleurs des gencives, de la langue et des dents ainsi qu'à des douleurs génitales chez la femme.
- l'akathisie qui correspond à une difficulté à rester immobile avec un besoin douloureux de bouger.

Il est également possible de classer ces douleurs en deux grandes catégories.

D'une part les douleurs « mécaniques périphériques », qui ont pour origine les symptômes moteurs de la maladie et qui résultent d'un excès de nociception.

Ces douleurs regroupent les douleurs musculo-squelettiques, dystoniques et radiculaires.

D'autre part les douleurs « neurologiques centrales », qui sont secondaires aux lésions cérébrales de la maladie et résultent d'une modification des mécanismes de transmission et d'intégration de la nociception.

Ces douleurs sont semblables aux douleurs neuropathiques centrales.

Ces douleurs sont plus fréquentes du côté le plus atteint et évoluent en même temps que les troubles moteurs.

De plus, ces douleurs sont plus fréquentes et plus intenses quand le patient présente une dépression et des troubles du sommeil.

B. L'origine des douleurs

Il existe probablement une relation entre les douleurs et le déficit dopaminergique. Ceci peut expliquer le fait que les douleurs soient plus fréquentes du côté du corps le plus atteint et que certains malades rapportent une amélioration des douleurs avec leur traitement dopaminergique.

En réalité, dans la maladie de Parkinson c'est la perception à la douleur qui est modifiée.

En effet, des études ont démontrées que chez le Parkinsonien les seuils nociceptifs sont diminués et que l'administration de lévodopa modifie ces seuils en les élevant.

Il existe également d'autres voies impliquées dans la modulation de la nociception. Les systèmes noradrénergique et opioïdes participeraient également à la perception de la douleur.

C. Le traitement des douleurs

Le traitement des douleurs dans la maladie de Parkinson reste difficile.

Certaines douleurs, en particulier résultant des troubles moteurs cèdent avec les médicaments dopaminergiques.

Les dyskinésies douloureuses cèdent à une stimulation dopaminergique rapide par Modopar dispersible® ou si besoin Apokinon® mais nécessitent certaines fois l'injection locale de toxine botulique.

Le plus souvent les traitements proposés sont les opioïdes, le paracétamol et les médicaments utilisés dans les douleurs neuropathiques tels que certains antiépileptiques et antidépresseurs.

Une étude clinique récente a d'ailleurs démontré que l'administration de Duloxétine (un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine) permettait de diminuer significativement les scores cliniques de douleur chez 13 patients parkinsoniens.

Des traitements anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être utilisés en cas de douleurs plus aiguës, des infiltrations de cortisone peuvent être utiles en cas de gonarthrose et des séances de kinésithérapie peuvent également être proposées.

II. La prise en charge des complications neuropsychiques et des troubles du sommeil

Les complications neuropsychiques rencontrées dans la maladie de Parkinson sont le plus souvent l'anxiété, la dépression, les accès soudains de panique, les hallucinations, la confusion, l'agitation, le délirium, les troubles cognitifs sans démence et enfin la démence.

Ces troubles sont relativement fréquents puisque 35 à 50% des patients présentent au moins une fois des hallucinations, que 20 à 27% des patients évoluent vers une démence et que 5% des patients présentent un épisode de délirium aigu au cours de leur maladie.

Les troubles du sommeil quant à eux, prédominent largement car ils sont retrouvés dans 65 à 90% des cas en particulier dans les stades avancés.

Ces troubles neuropsychiques ne doivent en aucun cas être négligés car ils sont très handicapants pour le patient et surtout pour l'entourage.

A. L'origine des troubles neuropsychiques

Certains médicaments antiparkinsoniens peuvent être à l'origine de ces troubles, en particulier l'agitation et le délirium.

Ils peuvent également être dus à une déshydratation ou une infection.

Certains troubles neuropsychiques seront plutôt dus à la difficulté d'assumer l'annonce de la maladie et le handicap qu'elle provoque, c'est le cas de l'anxiété et de la dépression par exemple.

D'autres troubles sont liés à l'évolution de la maladie, c'est le cas des troubles cognitifs et de la démence.

Généralement, les troubles neuropsychiques liés à la maladie elle-même (troubles primaires) sont expliqués par la dégénérescence dopaminergique mais aussi par la dégénérescence cholinergique avec une « balance » entre ces deux systèmes en déséquilibre.

Au contraire, les troubles neuropsychiques secondaires sont liés au traitement ou à d'autres phénomènes impactés par la maladie. **(6-16-39)**

B. La prise en charge de la dépression et de l'anxiété

La dépression est extrêmement fréquente chez les parkinsoniens (environ 40% des parkinsoniens).

Les symptômes de la dépression dans la maladie de Parkinson sont une tristesse de l'humeur, un pessimisme, une péjoration de l'avenir et l'anxiété.

Le plus souvent cette dépression est « exogène » c'est-à-dire qu'elle est secondaire à la maladie (déné du diagnostic ou des difficultés que la maladie engendre sur la vie quotidienne).

Dans ce cas, un traitement antidépresseur n'est pas forcément mis en place car le traitement de la maladie de Parkinson peut à lui seul améliorer les troubles dépressifs et les antidépresseurs ajouteraient des risques d'effets indésirables (en particulier anticholinergiques).

En effet quand le traitement antiparkinsonien est bien équilibré, bien supporté et qu'il permet au patient de vaquer à ces occupations habituelles, la dépression se fait moindre.

En cas de besoin, on peut quand même orienter le patient vers un psychologue, ce qui lui permettra de se sentir plus soutenu.

Mais dans 8% des cas la dépression est « endogène », elle est alors difficile à diagnostiquer car certains symptômes de la maladie de Parkinson sont communs à ceux de la dépression (asthénie, ralentissement, insomnie, amaigrissement).

Cette dépression « endogène » nécessite un traitement plus lourd et plus difficile à mettre en place.

On choisira préférentiellement un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ISRS (Fluoxétine Prozac®, Paroxétine Déroxat®, Sertraline Zoloft®, Citalopram Séropram®, Escitalopram Seroplex®) qui aura moins d'effets indésirables de types anticholinergiques.

Cependant on surveillera l'apparition d'un syndrome sérotoninergique surtout si un traitement par du lithium ou du millepertuis est associé.

De plus ces ISRS sont contre-indiqués en association aux IMAO en raison d'un risque accru de syndrome sérotoninergique.

On évitera les antidépresseurs imipraminiques qui exposent à un risque d'effets indésirables plus élevés (surtout hypotension orthostatique et troubles psychiques).

L'anxiété est également présente chez de nombreux parkinsoniens (environ 40%) et certains vont même jusqu'à l'accès de panique.

Cette anxiété est surtout présente lorsque les complications motrices (dyskinésies ou akinésies) se font ressentir.

En effet l'état du patient devient imprévisible, avec des périodes « on-off » d'apparition assez brutale et des dyskinésies qui entraînent une perte de confiance totale du patient.

L'anxiété peut également entraîner ces dyskinésies ou akinésies.

Dans ce cas, le traitement dopaminergique est souvent suffisant car il va améliorer les troubles moteurs.

Certaines crises de panique nécessitent tout de même une injection d'apomorphine.

L'anxiété peut également être observée suite aux problèmes de postures et de chutes du patient, ce qui pourra entraîner une peur de la marche.

Le traitement consistera en premier lieu à rassurer le patient.

On pourra également réduire l'intervalle de prise de L-dopa, augmenter les prises d'agonistes dopaminergiques ou de ICOMT et si besoin en injectant de l'apomorphine en seringue voire en pompe.

Des séances de kinésithérapie sont fortement conseillées en particulier pour redonner confiance au patient lors de la marche qui pourra être aidé par une canne ou un rollator.

Si le traitement antiparkinsonien ne suffit pas à supprimer cette anxiété, on aura recours aux anxiolytiques mais ceux-ci augmentent les effets indésirables tels que les troubles de la mémoire, ou les confusions et sont souvent mal tolérés sur le plan musculaire.

La Clozapine Leponex®, un neuroleptique atypique nécessitant une prescription initiale hospitalière réservée aux psychiatres ou neurologues peut également être envisagé à faible dose et au coucher car il entraîne de la somnolence.

Mais il entraîne également d'autres effets indésirables tels que des agranulocytoses, une hypersialorrhée, ou une sudation importante.

Des séances d'activité physique sont fortement recommandées pour limiter cette anxiété, on peut proposer du yoga ou de la relaxation par exemple. **(6-16-39)**

C. La prise en charge des hallucinations et du délirium

Ces hallucinations sont importantes à traiter car elles peuvent concerner jusqu'à 50% des parkinsoniens.

Elles sont souvent secondaires au traitement surtout par les anticholinergiques.

Il s'agit surtout d'hallucinations visuelles commençant par apparaître la nuit.

Les hallucinations auditives restent rares.

Le délirium est caractérisé par une désorientation, une perte de mémoire, une baisse de l'attention, une impulsivité, une agitation, des troubles du sommeil et un discours anormal.

Les hallucinations et le délirium sont plus fréquents chez les personnes âgées ou ayant des troubles cognitifs et également chez les personnes traitées par antidépresseurs ou anxiolytiques et certains médicaments ayant une activité anticholinergique comme par exemple des antispasmodiques.

Le délirium peut être secondaire à un accident, par exemple une mauvaise déglutition, une déshydratation ou une infection.

Dans la plupart des cas les hallucinations ne nécessitent pas de traitement car elles sont bien tolérées et ponctuelles.

Elles nécessitent un traitement lorsqu'elles deviennent angoissantes ou quand elles sont associées à des troubles du comportement dangereux.

Le traitement des hallucinations ou du délirium est le même.

Il consiste dans un premier temps à éliminer toute infection ou autre accident ainsi que tout médicament pouvant amplifier ces phénomènes (antidépresseurs, anxiolytiques).

Dans un second temps, on arrêtera les anticholinergiques et l'amantadine puis si nécessaire les agonistes dopaminergiques puis la lévodopa qui devra être arrêté progressivement pour éviter un syndrome des neuroleptiques.

Dans ce cas le patient risque d'aggraver son syndrome parkinsonien.

Pour éviter cela on conseillera toujours une diminution progressive des médicaments avec une perfusion sous cutanée continue d'Apomorphine grâce à la pompe.

En effet l'Apomorphine est le seul agoniste dopaminergique qui n'entraîne pas ou peu de troubles psychiques.

On pourra si nécessaire associer un traitement pas clozapine Leponex®.

Par contre les autres antipsychotiques atypiques (par exemple l'olanzapine ou la rispéridone) et les neuroleptiques typiques aggravent les troubles moteurs. **(6-16-39)**

D. La prise en charge de la démence

Une maladie de Parkinson évolue vers une démence dans environ 30% des cas.

Ce risque augmente si le début de la maladie apparaît à un âge plus élevé.

La démence s'observe souvent après un certain nombre d'années, en moyenne 5 à 10 ans au moins après le diagnostic.

On la repère par la présence de symptômes caractéristiques : perte de mémoire, hallucinations, apathie, idées délirantes.

Le dépistage peut également se faire par des tests cognitifs tels que le Mini Mental State ou test de Folstein (plus adapté à la maladie d'Alzheimer), ou le Mini Mental Parkinson.

MINI MENTAL SCORE

Examen de Folstein sur l'état mental : Mini Mental State

Nom Prénom

âge

Date

A - ORIENTATION		Cote max	Cote sujet		
1° - Quel est : l'année le mois le jour le jour de la semaine La saison : printemps ☐ été ☐ automne ☐ hiver ☐		5			
2° - Où sommes - nous ? Région Pays Ville, village Lieu (hôpital, maison, etc.) Étage		5			
B - APPRENTISSAGE					
3° - Dire à haute voix UN des groupes de 3 mots suivants Prendre une seconde pour prononcer chaque mot. cigare, fleur, porte ou citron, élé, ballon ou chemise, bleu, honnête Donner 1 point pour chaque bonne réponse au premier essai. Répéter l'exercice jusqu'à ce que le sujet retienne les 3 mots. Compter le nombre d'essais et le noter ; pour information seulement.		3			
C - ATTENTION et CALCUL (cocher l'un ou l'autre test) 4° ☐ Faire la soustraction par intervalles de 7 à partir de 100 100-7 = () 93-7 = () 86-7 = () 79-7 = () 72-7 = () 65 Donner 1 point pour chaque bonne réponse. ou, si le maximum de point n'est pas obtenu ☐ Épeler le mot "MONDE" à l'envers. (EDNOM) : Retenir la meilleure réponse. (écrire les lettres)				5	
D - RAPPEL - Rétention mnésique					
5° Répéter les trois mots déjà mentionnés cigare, fleur, porte ou citron, élé, ballon ou chemise, bleu, honnête		3			
E - LANGAGE					
6° - Montrer au sujet un crayon () une montre () et demander de nommer l'objet.		2			
7° - Répéter la phrase suivante : « Pas de MAIS, de SI, ni de ET »		1			
8° - Obéir à un ordre en 3 temps : « Prenez mon papier de la main droite, pliez le en deux, jetez-le par terre » (Demander au sujet droitier de prendre de la main gauche et vice versa) (Poser la feuille à portée, ne pas la tendre à la main ; éviter les indices non verbaux)		3			
9° Lire et faire FERMEZ LES YEUX (voir feuille suivante)		1			
10° - Écrire une phrase (voir feuille suivante) Une phrase comprend au minimum un sujet, un verbe et un complément		1			
F - PRAXIES CONSTRUCTIVES					
11° - Copier le dessin  (voir feuille suivante)		1			
• Nombre d'années de scolarité :		Max = 30			
• Niveau de conscience () vigilant () somnolent					
• Indiquer les conditions ayant pu influencer l'évaluation					
			Total		

Figure III.1 Test du MMS ou Folstein (40)

Il y a altération des fonctions cognitives si le score du MMS est inférieur à :

- 19 pour les sujets ayant bénéficié de 0 à 4 ans de scolarité,
- 23 pour les sujets ayant bénéficié de 5 à 8 ans de scolarité,
- 27 pour les sujets ayant bénéficié de 9 à 12 ans de scolarité,
- 29 pour les sujets ayant le baccalauréat.

La prise en charge par les anticholinestérasiques est assez efficace et généralement bien tolérée.

Ces anticholinestérasiques(Rivastigmine Exelon® en particulier, Donepezil Aricept®, Galantamine Reminyl® et Mémantine Ebixa®), utilisés également dans la maladie d'Alzheimer, ralentissent l'évolution de la démence et éventuellement améliorent la situation cognitive.

Exelon® est le seul anticholinestérasique à avoir comme indication le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique (depuis février 2006).

Le traitement antiparkinsonien devra forcément être diminué à une monothérapie à la L-dopa si possible, ce qui entraînera inévitablement une augmentation des troubles moteurs.

Cependant, il est assez surprenant de constater que lorsqu'un parkinsonien devient dément, ces besoins en médicaments antiparkinsoniens pour traiter les troubles moteurs deviennent inférieurs.

A ce stade, le traitement devient plutôt palliatif pour le patient.

La prise en charge de la démence comprend également une prise en charge psychologique que ce soit pour le patient lui-même ou pour l'entourage car c'est une phase très difficile à supporter pour tout le monde. **(6-16-39)**

E. La prise en charge des troubles du sommeil

Dans la maladie de Parkinson, la qualité du sommeil est très souvent perturbée (jusque 90% des cas).

La plupart du temps cela se manifeste par une insomnie d'endormissement, mais on peut également retrouver une fragmentation du sommeil, un réveil matinal précoce et/ou une somnolence diurne excessive.

Ces troubles du sommeil sont souvent dus à d'autres troubles présents tels que la dépression, l'anxiété, les troubles sphinctériens, les mouvements anormaux, ou les douleurs.

L'insomnie ou la fragmentation du sommeil sont souvent dus à des troubles moteurs persistant pendant la nuit, par exemple le tremblement au repos qui s'arrête quand le sommeil débute et qui reprend en cas de réveils nocturnes.

Le problème de fragmentation du sommeil touche environ 30% des patients et est souvent associé à une akathisie nocturne ou à un syndrome des jambes sans repos.

Certaines manifestations accompagnent le sommeil du parkinsonien comme par exemple les cauchemars, les hallucinations nocturnes, le somnambulisme, les terreurs nocturnes, la panique et les troubles du comportement en sommeil paradoxal.

Ces phénomènes peuvent être la conséquence de la prise de médicaments dopaminergiques.

La somnolence diurne excessive résulte également de la prise des antiparkinsoniens mais aussi des troubles de l'humeur et de l'insomnie.

Elle est responsable de la détérioration de la qualité de vie du patient et parfois d'accidents de la route.

Certaines échelles permettent d'évaluer la somnolence des patients, c'est le cas de l'échelle d'Epworth.

Utiliser l'échelle suivante pour choisir le nombre le plus approprié à chaque situation.

- 0 = pas de risque de s'assoupir
- 1 = petite chance de s'assoupir
- 2 = possibilité moyenne de s'assoupir
- 3 = grande chance de s'assoupir

Situations :

Assis en lisant	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
En regardant la télévision	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Assis inactif en public (ex : théâtre, cinéma ou réunion)	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Comme passager en voiture pendant une heure sans arrêt	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Allongé l'après-midi pour faire la sieste si les circonstances le permettent	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Assis et en discutant avec quelqu'un	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Assis tranquillement après un repas sans alcool	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Dans un voiture, après quelques minutes d'arrêt lors d'un embouteillage	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐

Figure III.2 Test d'Epworth (39)

La prise en charge de ces troubles du sommeil nécessite avant toute chose des mesures hygiéno-diététiques.

On préconise un exercice régulier durant la journée, la relaxation le soir, d'éviter les boissons caféinées ainsi que les repas lourds, le tabac et l'alcool, d'éviter l'apport de liquide le soir pour limiter les troubles mictionnels, de maintenir des horaires de coucher et de lever fixes, de quitter le lit en cas d'insomnie pour réduire l'anxiété engendrée, et enfin de réduire les siestes prolongées.

On rééquilibrera le traitement dopaminergique en évitant les dosages élevés le soir. Les hypnotiques tels que zopiclone Imovane® ou zolpidem Stilnox® peuvent être utilisés en traitement d'appoint à la dose efficace la plus faible en cas d'insomnie mais ne doivent pas être utilisés de manière continue.

En cas d'insomnie persistante, il est possible d'avoir recours à un antidépresseur sédatif à faible dose en une seule prise le soir (par exemple la miansérine Athymil® ou l'amitriptyline Laroxyl®), aux opiacées ou au clonazépam Rivotril® qui reste le traitement de choix des troubles du comportement en sommeil paradoxal.

En cas de somnolence diurne excessive, on traite en premier temps les troubles du sommeil s'ils existent, on peut également modifier le traitement antiparkinsonien. Dans un second temps le modafinil Modiodal®, un psychostimulant peut être envisagé hors AMM. **(6-16-39)**

F. La prise en charge de l'addiction

Une addiction médicamenteuse dopaminergique est possible chez les parkinsoniens. La plupart du temps, ce sont des patients jeunes, plutôt des hommes qui consomment de la L-dopa d'action rapide en quantité excessive.

Cette addiction entraîne des troubles du comportement comme par exemple une agitation, une irritabilité, une intolérance à la frustration, une impulsivité, une agressivité, des idées paranoïaques mais aussi une hypersexualité ou un comportement de jeu pathologique qui entraîne des conséquences financières et familiales parfois désastreuses.

L'hypersexualité se traduit par une augmentation de la libido et une recherche du plaisir sexuel auprès du conjoint qui peut de ce fait se sentir harcelé.

Ces troubles seraient la conséquence d'une stimulation dopaminergique pulsatile. Cependant l'hypersexualité reste quand même plus rare que les déficits sexuels.

Le traitement de cette addiction est dans un premier temps l'éviction des formes rapides et la prescription de forme retard LP.

On peut également ajouter une pompe à Apomorphine au besoin ou un antipsychotique comme la clozapine Leponex®. Chez l'homme, il est également proposé un traitement avec de la cyprotérone Androcur®. **(6-16-39)**

III. La prise en charge des troubles digestifs

Les troubles digestifs sont fréquemment rencontrés chez le parkinsonien.

Le plus souvent il s'agit d'une hypersialorrhée, d'une dysphagie, d'un reflux gastro-œsophagien, de nausées, d'une constipation et d'un amaigrissement.

Ces troubles sont la résultante de nombreux facteurs comme une modification du régime alimentaire, une baisse de l'activité physique, les effets indésirables des médicaments et la maladie elle-même. **(2-16-39)**

A. La prise en charge de l'hypersialorrhée

L'hypersialorrhée est retrouvée dans environ 75% des cas de maladie de Parkinson. C'est un symptôme souvent précoce, augmenté après les repas et en fin de dose de dopathérapie.

Certaines études ont cependant démontré qu'il ne s'agit pas d'une hyperproduction de salive mais en réalité cette hypersalivation est due aux troubles de la déglutition.

Il existe des petits moyens pour activer la déglutition automatique qui peuvent être proposés.

On conseillera de sucer un bonbon, de mâcher du chewing-gum par exemple.

Les anticholinergiques peuvent être intéressants dans cette hypersialorrhée, en effet ils diminuent la production de salive.

On peut utiliser Artane® en gouttes.

Il est également possible d'utiliser des collyres atropiniques par voie sublinguale, ou des patchs de scopolamine.

Si une dépression est associée, les antidépresseurs tricycliques ont de bons résultats.

En dernier recours, des injections de toxine botulique dans les glandes parotides et sous-maxillaires peuvent être envisagées.

B. La prise en charge de la dysphagie

Les troubles de la déglutition sont très fréquents chez le parkinsonien, environ 50 à 80% des patients, mais la dysphagie est plus fréquente dans les stades avancés de la maladie.

La dysphagie peut être responsable de complications bénignes comme l'hypersialorrhée ou sévères comme la pneumopathie d'inhalation.

Elle survient surtout lors des périodes « off » et se manifeste sous forme de fausses routes, d'un allongement du temps de repas, de sensation de blocage voire de régurgitations orales ou nasales.

On pourra conseiller au patient de fractionner ses repas, de manger en période « on », de prendre une position relaxée, de préférer des aliments salés acidulés ou aromatisés.

En cas de troubles plus sévères il sera nécessaire de mixer la nourriture et d'utiliser des eaux gélifiées en cas de fausses routes lors d'ingestion de boissons.

Le traitement consiste à allonger les périodes « on » par ajustement du traitement dopaminergique lorsque la dysphagie apparaît pendant les périodes « off ».

La L-dopa d'action rapide (Modopar dispersible®) et l'Apomorphine® en sous-cutanée ont une efficacité non négligeable lorsqu'ils sont pris juste avant le repas.

La Dompéridone Motilium® peut être utile pour les dysphagies basses ou lorsqu'il y a des nausées.

Il faudra pour le patient, respecter un bon équilibre bucco-dentaire et traiter les pertes de dents.

Une prise en charge orthophonique peut également être proposée au patient pour qu'il prenne conscience du processus buccal de déglutition.

Si la gêne et l'amaigrissement sont majeurs, il sera préconisé une gastrostomie. Tout doit être mis en place pour éviter la pneumopathie de déglutition une des causes de décès les plus fréquentes de la maladie de Parkinson avancée.

C. La prise en charge de la constipation

Elle atteint une majorité des parkinsoniens et le plus souvent elle s'amplifie au fur et à mesure de l'évolution de la maladie.

Des facteurs peuvent augmenter l'apparition de la constipation, c'est le cas de l'immobilité, de la dépression, et des traitements anticholinergiques.

Il existe une constipation de transit qui correspond à des troubles du péristaltisme coliques et une constipation terminale qui correspond à une difficulté d'exonération rectale.

Cette constipation terminale peut entraîner des complications comme un fécalome, une colectasie, un anisme voire une occlusion.

Il faudra mettre en place une bonne hygiène de vie avec une bonne hydratation, une activité physique suffisante et un régime enrichi en fibres.

Si nécessaire on utilisera des laxatifs doux : mucilages (Spagulax®, Psylia®), laxatifs osmotiques (macrogol Forlax®, Movicol® plutôt que le lactulose Duphalac® qui entraîne des flatulences) ou lubrifiants (huile paraffine Lubentyl®, Lansoyl®).

Les laxatifs stimulants (bisacodyl dulcolax®) doivent être évités car ils sont très irritants ainsi que les lavements qui favorisent un anisme.

L'injection d'Apomorphine Apokinon® ou de toxine botulique peut aider dans les cas sévères.

IV. La prise en charge des troubles urinaires

Les troubles urinaires sont souvent présents dès le début de la maladie.

Ils s'accroissent au fur et à mesure de l'évolution de la maladie.

Le symptôme le plus retrouvé est la pollakiurie en particulier nocturne souvent associée à une impériosité mictionnelle.

Ces troubles sont liés à une vessie « instable » et chez l'homme ils ne doivent pas être confondus avec une pathologie prostatique.

La prise en charge consiste dans un premier temps à vérifier l'absence d'obstacle prostatique, et l'absence de germes dans les urines (toucher rectal, échographie vésico-prostatique et examen cyto bactériologique des urines).

En absence d'infection et d'obstacle, le meilleur traitement sera les parasympatholytiques comme l'oxybutynine Ditropan®, le flaxovate Urispas® ou le trospium Cériss® en prise au coucher ou la journée si besoin.

Une prise de médicaments dopaminergiques à libération prolongée au coucher contribue à diminuer la pollakiurie nocturne.

Il est possible d'utiliser également la desmopressine Minirin® en spray nasal ou comprimés au coucher mais il existe un risque d'hyponatrémie.

On complétera le traitement médicamenteux par des conseils hygiéno-diététiques tels que réduire les boissons du soir, uriner avant le coucher...**(2-16-39)**

V. La prise en charge des troubles sexuels

Ils sont très fréquents car environ 70% des patients en souffrent.

Chez l'homme ils se manifestent surtout par des troubles de l'érection.

La prise en charge repose sur l'éviction des médicaments iatrogènes lorsque cela est possible, l'amélioration de l'état moteur et de la dépression.

Tous les médicaments dopaminergiques favorisent l'éveil sexuel, il est donc possible de les utiliser avant les rapports sexuels (les dopaminergiques à action rapide).

Si besoin, le sildénafil Viagra® une heure avant les rapports sexuels peut être envisagé car il a montré une bonne efficacité sur l'obtention et le maintien de l'érection, la qualité de vie sexuelle et il est relativement bien supporté dans la maladie de Parkinson. Cependant il faudra être vigilant pour les patients présentant une hypotension orthostatique. (39)

VI. La prise en charge de l'hypotension orthostatique

L'hypotension orthostatique est un symptôme très important dans la maladie de Parkinson car c'est le premier symptôme produisant la perte d'autonomie.

Elle touche environ 60% des patients et est liée à la gravité de la maladie mais aussi à la dose de dopaminergique (effet iatrogène).

On la recherche par un test simple de lever actif après 15 minutes de repos, avec une prise de tension toutes les minutes pendant au moins 3 minutes.

L'hypotension orthostatique se définit par une diminution d'au moins 20mmHg de la pression artérielle systolique.

Certains symptômes accompagnent cette hypotension orthostatique, ce sont par exemple une impossibilité de maintenir la station debout, une sensation de tête vide, une vision trouble, une fatigue intense, un déséquilibre, des vertiges voire un évanouissement.

D'autres symptômes moins caractéristiques sont à prendre en compte tels que des céphalées ou des douleurs cervicales.

On l'observe le plus souvent au lever ou après les repas.

La prise en charge se fait par des mesures simples parfois suffisantes : un lever progressif, une bonne hydratation, un supplément de sel, ne pas s'exposer à la chaleur (douches trop chaudes par exemple), un repas léger pauvre en hydrates de carbone si l'hypotension est post-prandiale, le port de bas de contention, le fait de surélever la tête de 30° la nuit.

Il faudra limiter voire arrêter la prise de médicaments iatrogènes comme les alpha-bloquants ou les antihypertenseurs et bien équilibrer la maladie de Parkinson avec les doses minimales efficaces des médicaments en privilégiant la Lévodopa.

Si ces mesures ne sont pas suffisantes, on pourra envisager un traitement médicamenteux par midodrine Gutron® (agonistes alpha-adrénergique). **(39)**

VII. Exemples d'ordonnances typiques du parkinsonien

A. Ordonnance numéro 1

Dr X 3 rue du moulin 59280 Armentieres	Le 20/01/12 Mr Y, 82 ans
Modopar 125 : 1 matin, 1 soir Modopar 62,5 : 1 matin, 1 soir Exelon 1,5mg : 1 matin, 1 soir Citalopram 20mg : 1 matin Zolpidem 10mg : 1 au coucher Doliprane 1g : 1 matin, 1 midi, 1 soir Bromazepam : ¼ matin, ¼ midi, ½ soir Movicol : 1 matin	
qsp 1 mois	
Dr X	

Il s'agit d'une ordonnance du Dr X en date du 20/01/12 pour Mr Y, 82 ans.

A la lecture de l'ordonnance, on voit qu'il s'agit du traitement d'une maladie de Parkinson ainsi que de différents troubles associés : une démence, une dépression, des troubles du sommeil, des douleurs, une anxiété et une constipation.

Le Modopar® (Lévodopa + Bensérazide) est utilisé dans les formes akinéto-hypertoniques de la maladie de Parkinson.

La posologie est correcte, elle a certainement été instaurée de manière très progressive.

Ici il n'y a pas de dompéridone donc le patient doit bien supporter le traitement.

L'Exelon® (rivastigmine) est un anticholinestérasique utilisé ici dans une forme légère à modérément sévère de démence chez le patient parkinsonien.

Il agit en inhibant la cholinésterase qui est responsable de la dégradation de l'acétylcholine.

La posologie est correcte, et ici on peut penser qu'il s'agit de l'instauration du traitement ou que le patient présente une démence relativement légère.

Le citalopram est un antidépresseur de la famille des ISRS (inhibiteur sélectifs de la recapture de la sérotonine).

La posologie est correcte (dose maximale : 60mg/j).

Ses effets indésirables fréquents sont une asthénie, des céphalées, des nausées, des diarrhées, des troubles de l'éjaculation chez l'homme, une insomnie, une somnolence, une constipation, une sensation de bouche sèche, une perte ou une prise de poids...

Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère et en association avec les IMAO (il faut respecter un intervalle de 15 jours entre les deux médicaments), les triptans et le métoprolol.

Il sera nécessaire d'être prudent car il peut entraîner une levée d'inhibition chez les patients suicidaires, et il peut entraîner une somnolence diurne donc à prendre en compte en cas de conduite automobile.

L'installation et l'arrêt du traitement devront être progressifs.

Le zolpidem est un hypnotique utilisé en cas d'insomnie.

La posologie est correcte et ne doit pas dépasser 10mg/j.

Les effets indésirables rencontrés sont des sensations vertigineuses, une somnolence diurne, des céphalées, des nausées et/ou vomissements et une asthénie.

Il existe une possibilité de dépendance avec un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement entraînant anxiété, insomnie, tremblements, crampes, nausées...

Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance respiratoire ou hépatiques sévères, d'apnée du sommeil, de myasthénie.

Il est déconseillé de boire de l'alcool pendant le traitement.

Le Doliprane® (paracétamol) est un analgésique périphérique utilisé dans les affections douloureuses et/ou fébriles.

La posologie est correcte et peut atteindre 4g/24h en 4 prises espacées de 6 heures.

L'effet indésirable le plus important est une hépatotoxicité à doses supratherapeutiques, en cas de dénutrition ou d'atteinte hépatique.

Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépato-cellulaire.

Le bromazépam est un anxiolytique de la famille des benzodiazépines utilisé ici dans l'anxiété aiguë et l'insomnie d'endormissement.

Il agit en facilitant la transmission gabaergique et a donc un effet anxiolytique, myorelaxant, anti-convulsivant, sédatif et hypnotique.

La posologie est correcte est peu aller jusqu'à 12mg/j voire 36mg/j pour certains sujets en hospitalisation.

Les effets indésirables rencontrés sont une somnolence, des difficultés de concentration, une amnésie antérograde, une hypotonie ou des sensations ébrieuses.

Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance respiratoire, d'apnée du sommeil, de myasthénie, d'insuffisance hépatique sévère et il est déconseillé en association à l'alcool.

Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement.

Le Movicol® (macrogol) est un laxatif osmotique utilisé dans le traitement symptomatique de la constipation.

Sa posologie est correcte et peut atteindre 2 sachets par jour.

Les effets indésirables rencontrés sont des diarrhées et des douleurs abdominales à forte dose.

Il est contre-indiqué en cas de colopathies inflammatoires, de syndrome occlusif et de douleurs abdominales d'étiologie indéterminée.

Les conseils à donner au patient seront :

- de ne pas prendre la voiture car il y a un grand risque de somnolence diurne.
- en ce qui concerne la constipation : de favoriser les fibres, d'augmenter sa consommation de fruits, légumes et céréales complètes et de bien s'hydrater.
- de garder un minimum d'activité physique en faisant un peu de marche la journée.

- en ce qui concerne l'insomnie : de limiter les siestes trop longues la journée, de se coucher à heures régulières, d'éviter les excitants en fin de journée (café, thé...).

Plan de prise :

	Matin : 8h	Midi : 12h	Soir : 20h
Modopar 125	1		1
Modopar 62,5	1		1
Exelon 1,5	1 au repas		1 au repas
Citalopram 20	1		
Zolpidem			1
Doliprane 1g	1	1	1
Bromazépam	1/4	1/4	1/2
Movicol	1		

Le Modopar® doit être pris de préférence 30 min avant le repas ou 1 h après pour une meilleure efficacité, mais en cas de nausées il se prendra en mangeant.

B. Ordonnance numéro 2

Dr X
3 rue du moulin
Armentières
Neurologue

Le 2 février 2012

Mme Y, 65 ans

Requip LP 8mg : 1cp le matin

Sinemet 100mg/10mg : 1cp à 8h, 12h, 16h, 20h

Motilium 10mg : 2cp à 8h, 12h, 20h

Azilect 1mg : 1cp le matin

qsp 1 mois

Dr X

C'est une ordonnance du Dr X, pour Mme Y 65ans.

A la lecture de l'ordonnance, on voit qu'il s'agit de la prise en charge d'une maladie de Parkinson avec certainement des fluctuations motrices, ainsi qu'une prise en charge de nausées ou vomissements.

Ici il y a prescription de trois antiparkinsoniens différents :

- Le Requip® (ropinirole) est un agoniste dopaminergique utilisé en première intention (pour différer la mise sous dopathérapie) ou en association à la lévodopa en cas de diminution ou de fluctuations des effets de lévodopa. La posologie est correcte et devra être augmentée de façon progressive en cas de besoin. Le comprimé sera pris au même moment tous les jours.
- Le Sinemet® (lévodopa + carbidopa) est utilisé dans les formes akinéto-hypertoniques de la maladie. La posologie est correcte et devra être augmentée progressivement si besoin.
- L'Azilect® (rasagiline) est un IMAO B utilisé en association à la lévodopa afin de renforcer son action et de diminuer sa posologie ou en cas de fluctuations de fin de doses. La posologie est correcte et le comprimé peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Le Motilium® (dompéridone) est un antiémétique périphérique antagoniste de la lévodopa qui ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Il permet de limiter les effets indésirables digestifs (nausées) fréquents sous traitement dopaminergiques. La posologie est correcte, elle est maximale, les comprimés devront être pris ¼ heure avant les repas.

Ici Mme Y a plus de 60 ans, on a donc associés la lévodopa et un agoniste dopaminergique.

L'agoniste dopaminergique a certainement été ajouté pour stabiliser la maladie et pour fractionner les prises de lévodopa (ici quatre prises par jour). Il est à libération prolongée pour limiter les fluctuations d'activité.

L'Azilect® a été ajouté en dernier certainement pour potentialiser l'action des traitements dopaminergiques.

Les effets indésirables du traitement seront majoritairement une hypotension orthostatique et des accès brusques de sommeil diurne.

Plan de prise :

	Matin : 8h	Midi : 12h	Après-midi : 16h	Soir : 20h
Requip LP 8mg	1			
Sinemet 100mg/10mg	1	1	1	1
Motilium 10mg	2	2		2
Azilect 1mg	1			

Le Requip® se prendra chaque jour à la même heure par exemple au petit déjeuner, pendant ou en dehors du repas.

Le Sinemet® se prendra si possible avant le repas (en absence de nausées) ou au repas.

Le Motilium® sera pris 15 minutes avant les repas et le traitement dopaminergique.

L’Azilect® sera à prendre pendant ou en dehors du repas.

VIII. Conclusion

Les troubles moteurs sont les troubles les plus connus de la maladie de Parkinson, ce sont également les troubles traités en premier par le médecin.

Cependant il ne faut pas oublier les troubles non moteurs qui sont particulièrement invalidants pour le patient et l’entourage.

Ainsi les douleurs, la dépression, les hallucinations, la démence, les troubles du sommeil, les troubles digestifs, les troubles urinaires, les troubles sexuels et l’hypotension orthostatique doivent faire l’objet d’une attention particulière pour aider le patient dans sa vie de tous les jours.

Il existe néanmoins une relation entre les troubles moteurs et non moteurs, d’où l’intérêt d’une prise en charge globale et multidisciplinaire de la maladie de Parkinson.

**4ème partie : La prise en charge non
médicamenteuse de la maladie de Parkinson.**

En plus des traitements médicamenteux il peut être proposé au parkinsonien une prise en charge non médicamenteuse.

Cette prise en charge non médicamenteuse comprend l'hygiène de vie, la rééducation fonctionnelle, la psychothérapie, la kinésithérapie, l'ergothérapie ainsi qu'au besoin la chirurgie fonctionnelle.

Du fait de cette prise en charge globale de la maladie, il est possible de rassurer le patient sur sa qualité de vie, son autonomie et surtout l'aider à avoir une meilleure acceptation de la maladie.

L'acceptation de la maladie se fait d'autant plus facilement que nous pouvons discuter avec le patient des progrès à venir tels que la thérapie cellulaire et la thérapie génique.

I. Le traitement chirurgical

Au début du XXème siècle, le traitement chirurgical de la maladie de Parkinson consistait à réaliser des lésions dans le système nerveux central afin de réduire le tremblement de repos et la rigidité.

On parlait de pallidotomie lorsque ces lésions sont faites au niveau du globus pallidus et de thalamotomie lorsqu'elles sont faites au niveau du thalamus.

Avec l'apparition de la dopathérapie, entre 1970 et 1980, la chirurgie lésionnelle se voit de moins en moins réalisée voire abandonnée, mise à part la thalamotomie qui sera quand même réservée aux formes tremblantes sévères résistantes au traitement médicamenteux.

Cependant depuis les années 1990, la dopathérapie présente des limites telles que des fluctuations motrices et des dyskinésies, ce qui redonne un grand intérêt aux traitements neurochirurgicaux dans la maladie de Parkinson.

Les progrès médicaux et l'amélioration des connaissances sur le fonctionnement des ganglions de la base ont permis d'améliorer les techniques de chirurgie lésionnelle en réalisant des lésions plus précises au niveau du thalamus et du globus pallidus et

surtout de développer la technique de greffe de neurones dopaminergiques et de stimulation cérébrale profonde.

A. Indications du traitement chirurgical

Aujourd'hui, seulement 5 à 10% des patients parkinsoniens ont l'opportunité de bénéficier du traitement chirurgical.

Ce sont les patients présentant une maladie de Parkinson très invalidante (score de Hoehn et Yahr au moins égal à 3 et score de Schwab et England inférieur à 60% en phase « off ») et dont le traitement médicamenteux n'apporte pas d'efficacité suffisante.

On juge que l'efficacité du traitement n'est pas suffisante, quand par exemple il existe un grand tremblement non contrôlé par les médicaments, ou qu'il y a des complications motrices, des fluctuations et des dyskinésies malgré la prise de médicaments.

En association au traitement médicamenteux, il a été prouvé que la stimulation cérébrale profonde améliore les symptômes moteurs de la maladie par rapport au traitement médicamenteux seul.

De ce fait la qualité de vie du patient est nettement augmentée.

La stimulation cérébrale profonde est également utilisée pour traiter d'autres pathologies comme par exemple la dépression et certaines démences mais les avis sont divergents. **(6-38-42-43)**

B. Critères de sélection des patients

Le traitement chirurgical de la maladie de Parkinson ne peut pas être proposé à tous les patients, il existe des critères bien précis de sélection des patients.

De plus, la technique qui sera employée sera fonction de ces critères pour pouvoir obtenir une efficacité la plus intéressante possible tout en limitant la prise de risque.

Les critères de sélection des patients pour tous les types de chirurgie sont regroupés en un protocole, le protocole Capsit (Core Assessment Program for Surgical International Therapies).

Grace à ce protocole, en 2000, l'ANAES a réalisé une conférence de consensus au sujet des indications et des critères de sélection des patients candidats à une intervention chirurgicale.

Grace à ces critères de sélection on repère les patients capables de supporter une chirurgie difficile que ce soit sur le plan physique, émotionnel ou comportemental.

Les critères de sélection des patients pour une chirurgie sont que :

- le diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique soit établi.
- l'évolution de la maladie soit supérieure à 5 ans pour limiter le risque d'erreur de diagnostic.
- le syndrome parkinsonien soit dopasensible (amélioration de 50% du score de L'UPDRS lors d'un test pharmacologique à la Lévodopa).
- l'IRM ne montre aucune cause lésionnelle.
- l'âge du patient soit inférieur à 70 ans.

En effet, plus le patient est jeune, plus il a de chance d'améliorer son état moteur et moins il a de risque d'hémorragie lors de l'intervention.

- l'état général du patient soit bon, c'est-à-dire que le patient ne présente pas de maladies cardiaque, pulmonaire, rénale, hématologique ou cancéreuse.
De plus, si le patient a besoin d'un traitement ne pouvant être interrompu tel que les antiagrégants plaquettaires ou les anticoagulants, il ne peut en aucun cas avoir recours à la neurochirurgie.
- les fonctions cognitives, l'état psychologique et comportemental du patient soient bons.
- le patient se trouve dans un bon environnement social et personnel. **(6-38)**

C. Principe de la chirurgie lésionnelle et de la stimulation cérébrale profonde

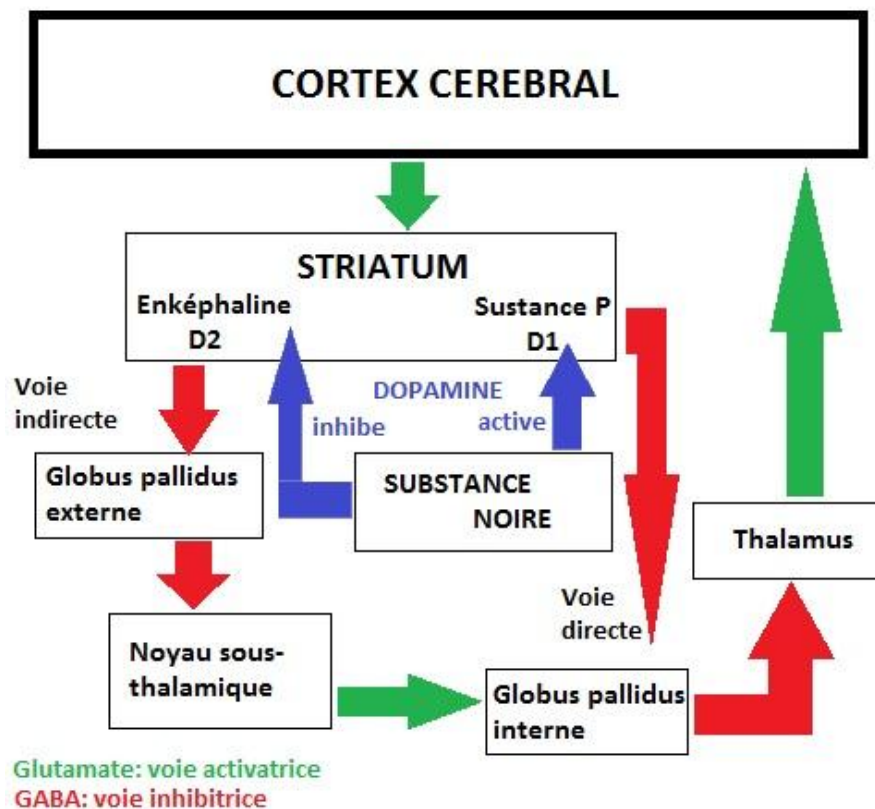


Figure IV.1 Rappel de la boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale en fonctionnement normal

Au cours de la maladie de Parkinson, on a vu que le déficit en dopamine entraîne une hyperactivité excitatrice des voies glutamatergiques du noyau sous-thalamique ce qui provoque une hyperactivité inhibitrice du globus pallidus interne et de la substance noire pars reticulata.

Ceci provoque l'inactivation de la voie thalamo-corticale.

Des études expérimentales sur des animaux parkinsoniens ont montrées que des lésions au niveau des ganglions de la base améliorent les symptômes moteurs.

Le mécanisme exact de la stimulation cérébrale profonde n'est pas connu mais il reproduit les effets de la chirurgie lésionnelle pour une fréquence de stimulation supérieure à 50Hz (en général la stimulation se fait à 130Hz).

Une stimulation cérébrale entraînerait une inactivation neuronale grâce à la libération d'un neurotransmetteur inhibiteur ou au blocage de la dépolarisation cellulaire ou des canaux ioniques.

La chirurgie lésionnelle et la stimulation cérébrale profonde entraînent une suppression de l'hyperactivité du globus pallidus interne ce qui permet de restaurer l'activité de la voie thalamo-corticale. Ceci va permettre d'améliorer les symptômes de la maladie en particulier moteurs.

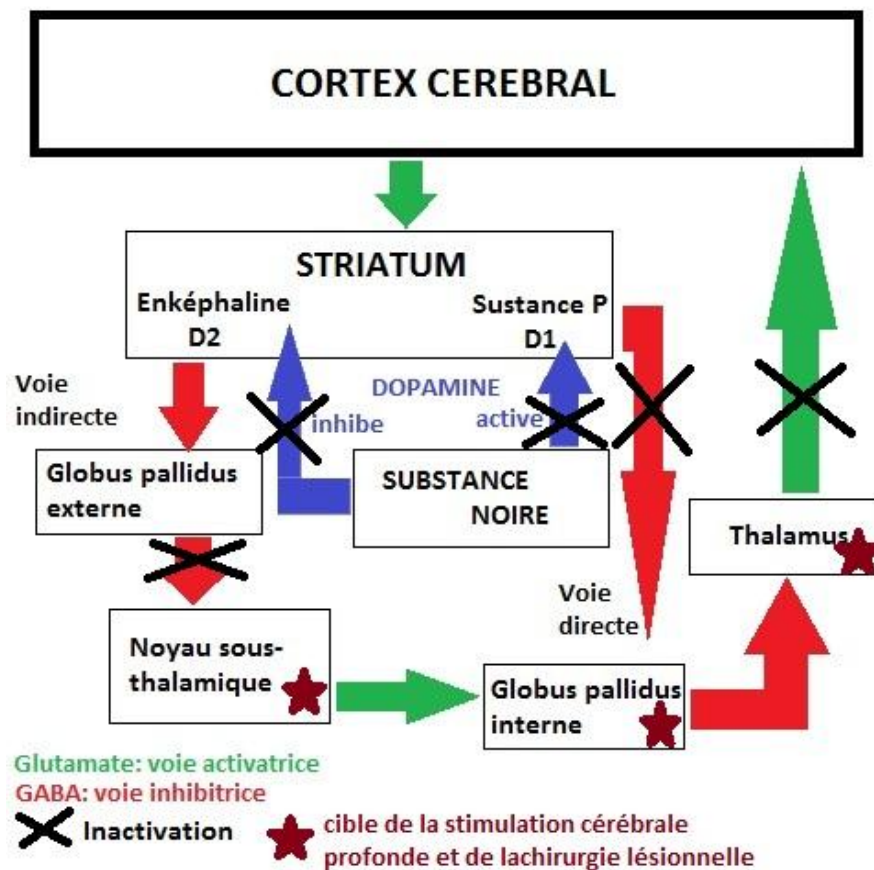
La stimulation cérébrale profonde a donc une action inhibitrice sur les neurones cibles mais elle a un effet différent selon l'endroit où elle est faite.

En effet on a remarqué que la stimulation du noyau sous-thalamique entraîne une suppression de l'activité spontanée des neurones et l'apparition d'une activité régulière imposée à 80Hz.

La stimulation du globus pallidus interne devrait avoir les mêmes effets, or elle entraîne une réduction des dyskinésies, un effet seulement partiel sur la motricité et une augmentation de l'akinésie.

La stimulation du globus pallidus externe entraîne quant à elle les mêmes effets que celle du noyau sous-thalamique.

L'hypothèse actuelle du mécanisme d'action de la stimulation cérébrale profonde est qu'elle supprimerait les messages aberrants émis par le neurone et imposerait un message régulier mais sans signification (un message neutre).



Les cibles privilégiées pour la stimulation cérébrale profonde et la chirurgie lésionnelle sont le noyau sous-thalamique, le globus pallidus interne et le thalamus.

	NST	GPI	Thalamus
Tremblement			
- Court terme.	++	++	+++
- Long terme	+++	++	+++
Akinésie	+++	++	0/-
Marche	+++	++/-	0/-
Rigidité	+++	++	+
Dystonies de période Off	+++	++	0/-
Dyskinésies liées à la L-dopa			
- Court terme	++	+++	+ /+++
- Long terme	+++	+++	+ /+++
Difficultés de la prise en charge post opératoire	Grande	Moyenne	Moyenne
Consommation énergie neurostimulateur	Faible	Grande	Moyenne
Réduction post opératoire des traitements médicamenteux	+++	+ /0	+ /0

+++ : Efficacité importante, indication préférentielle.

++ : Efficacité moyenne, indication possible.

+ : Efficacité faible, indication discutable.

0 : pas d'effet, pas d'indication.

- : aggravation possible, pas d'indication.

Figure IV.3 Effets et indications de la stimulation cérébrale profonde (6)

Cependant, très récemment avec l'amélioration des techniques d'imagerie médicale, il a été envisagé de stimuler d'autres zones du cerveau comme par exemple l'hypothalamus.

De plus, il serait possible de stimuler plusieurs endroits en même temps. Ces stimulations multiples auraient même une efficacité sur la démence et les troubles de la mémoire en plus des effets bénéfiques sur les troubles moteurs.

Néanmoins il faudra d'autres études avant que ces stimulations supplémentaires soient pratiquées. **(6-38-44)**

D. Procédure chirurgicale

En premier lieu, il est important de repérer anatomiquement la cible par une IRM encéphalique en conditions stéréotaxiques (c'est-à-dire qui permet de cibler précisément une région profonde du cerveau grâce à une localisation en 3D) ou par ventriculographie.

Il est possible d'utiliser les deux techniques ensemble pour une plus grande précision.

Ensuite, on procède à l'implantation des électrodes dans la cible choisie.

Cette implantation est faite sous contrôle téléradiographique ou par radioscopie et par l'étude électrophysiologique des structures anatomiques traversées (on enregistre l'activité neuronale). Ceci est important pour vérifier qu'aucune structure ne souffre de cette invasion mais augmente toutefois le risque hémorragique.

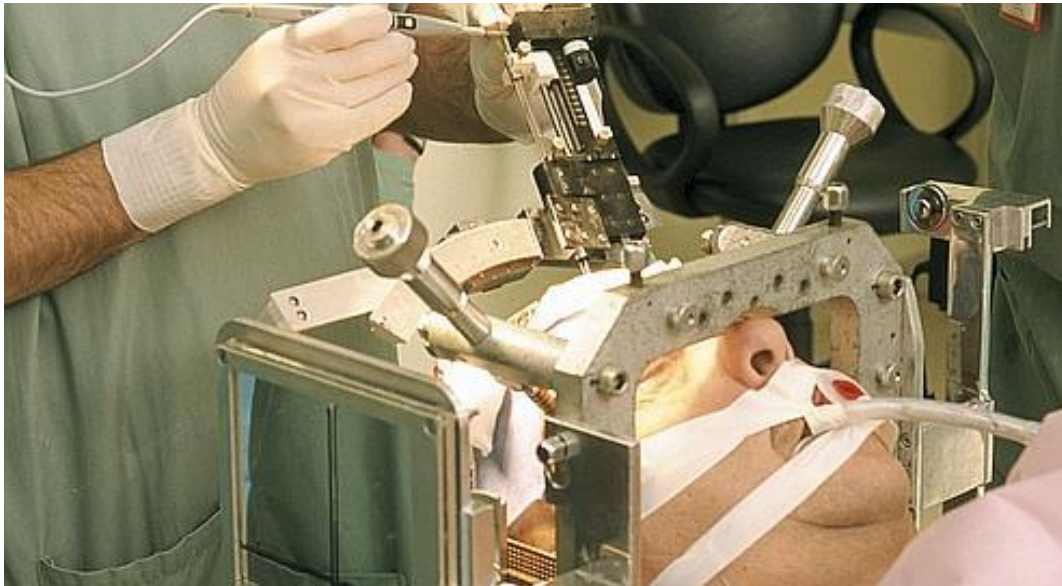


Figure IV.4 Installation du patient pour une stimulation cérébrale profonde ou une chirurgie lésionnelle (45)

L'opération se fait sous anesthésie locale pour un patient à jeun de tout traitement antiparkinsonien, ce qui permet de vérifier instantanément les effets cliniques bénéfiques et secondaires de l'intervention.

Ceci permet également de choisir le site définitif de l'implantation ou de la lésion.

Les lésions sont pratiquées par thermocoagulation grâce à la technique de radiofréquence ou de radiochirurgie. Cette technique est non modulable et irréversible.

La stimulation cérébrale profonde se fait par l'intermédiaire d'électrodes de stimulation reliées par un câble de connexion sous-cutané à un neurostimulateur implanté en général dans la région sous-claviculaire ou plus rarement dans la paroi abdominale sous anesthésie générale 48 à 72h après la pose des électrodes.

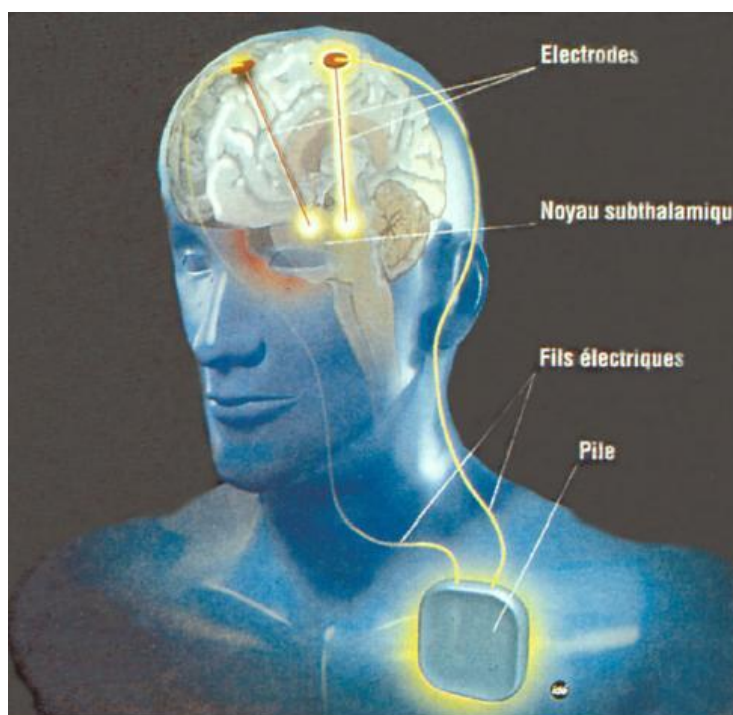
La mise en route de la stimulation se fait 48h après la pose du stimulateur grâce à une console de programmation qui permet de choisir la fréquence, l'intensité et le type de stimulation (bilatérale ou unilatérale).

Des ajustements constants de ces paramètres et des traitements médicamenteux sont importants en particulier lors de la première année pour obtenir un état moteur stable.

En moyenne, la fréquence utilisée débute à 130Hz et est progressivement augmentée jusqu'à 185Hz.

La durée de vie du stimulateur se situe aux alentours de cinq ans.

Suite à cette opération, la posologie de L-dopa peut être réduite de manière progressive de 50% voire de 80 % dans certains cas. **(6-35)**



En ce qui concerne la chirurgie lésionnelle, l'apparition d'effets indésirables est relativement fréquente en période post-opératoire immédiate après la réalisation de lésions, en effet ces effets indésirables sont présents chez environ 20 % des patients.

Les thalamotomies entraînent souvent une dysarthrie, une dysphagie ou des troubles cognitifs.

Les pallidotomies peuvent provoquer des troubles persistants tels qu'une amputation du champ visuel, un déficit moteur, des troubles de la stabilité posturale ou des troubles cognitifs.

En ce qui concerne la stimulation cérébrale profonde, on retrouve des effets indésirables liés à la chirurgie, c'est-à-dire causés par la procédure chirurgicale, le matériel implanté, la stimulation cérébrale ou les modifications thérapeutiques.

Les complications liées à la procédure chirurgicale concernent environ 3% des patients.

On peut observer l'apparition d'un hématome intracérébral surtout si l'implantation a nécessité plusieurs tentatives, une confusion transitoire dans 10% des cas surtout chez les sujets âgés, ou une infection dans 1% des cas qui nécessitera une antibiothérapie voire l'ablation du matériel si nécessaire.

Les effets secondaires liés à la stimulation sont réversibles.

L'adaptation des traitements dopaminergiques peut elle aussi provoquer des désagréments en période d'ajustement thérapeutique.

On peut également observer des effets indésirables psychiatriques et cognitifs.

Ils se retrouvent plus facilement après une chirurgie lésionnelle qu'après stimulation cérébrale profonde.

Leur estimation reste délicate, mais on les observe surtout dans le cadre de la stimulation du noyau sous-thalamique avec des manifestations de type confusion, accès maniaques ou hallucinations modérées et transitoires per ou post opératoires.

Différents facteurs peuvent jouer sur le risque de survenue de ces effets :

- un traitement pré opératoire par des agonistes dopaminergiques avec des molécules à longue demi-vie administrés avant l'opération,
- un traitement pré opératoire par agoniste dopaminergique insuffisamment réduit avant l'opération,
- des antécédents dépressifs ou anxieux,
- un âge avancé,
- les modifications post opératoires du protocole médicamenteux,
- le stress opératoire lui-même,
- la modification de l'état moteur et ses répercussions sur la vie du patient.

Des dépressions sont aussi possibles, mais elles sont encore plus rares et régressent avec la modification des paramètres de stimulation ou un ajustement du traitement médicamenteux.

Pourtant, en cas d'antécédents d'états anxieux marqués ou de dépression sévère, on peut observer une réactivation ou une décompensation des troubles de l'humeur étant allés dans certains cas rares jusqu' à la tentative de suicide.

Cela montre bien quelle place le noyau sous-thalamique occupe dans les boucles limbiques qui régulent l'humeur et que la situation psychique du patient doit faire l'objet de toutes les attentions lors des évaluations préopératoires lors de la sélection rigoureuse des candidats à l'opération. **(6-38)**

II. La kinésithérapie

La rééducation à un rôle très important dans le traitement de la maladie de Parkinson.

Elle ne permet pas en elle-même à traiter la maladie mais aide largement le patient à améliorer ses capacités motrices, à aider pour la vie quotidienne et à maintenir une activité physique correcte.

La kinésithérapie se fera selon le stade de la maladie, l'âge du patient et sa symptomatologie.

A. La kinésithérapie au stade I et II de Hoehn et Yahr

On commencera les séances de kinésithérapie à partir du moment où le patient se sent handicapé dans sa vie de tous les jours.

La plupart du temps, quand les symptômes sont discrets il est juste nécessaire de contrôler tous les deux à trois mois l'état moteur par un bilan qui permettra de mettre en évidence les nouvelles difficultés motrices pour le patient.

Au cours de ces bilans, il sera décidé ou non de commencer les séances de kinésithérapie et on pourra cibler le travail à effectuer.

Au cours des premiers stades de la maladie, il sera souvent préconisé une activité physique régulière telle que la marche, le jardinage, la natation, le yoga, la gymnastique douce.

La kinésithérapie peut être utile pour aider le patient à continuer une activité physique mais aussi à mieux accepter sa maladie.

Le kinésithérapeute met en place un programme comprenant des exercices pour améliorer la vitesse d'exécution des mouvements, le potentiel respiratoire, l'équilibre et les qualités d'endurance surtout lors de la marche.

Chaque programme est accompagné d'exercices d'assouplissement et des exercices cardio-pulmonaires permettant une bonne endurance et une récupération plus aisée après l'effort.

Souvent l'hydrothérapie est associée à la kinésithérapie.

Elle se présente sous forme de balnéothérapie ou de cures thermales. La chaleur de l'eau permet une détente du corps et une sensation de bien-être qui peut soulager le patient des douleurs, de la rigidité musculaire, et permet un mouvement plus aisé. (6-

16)

Fonctions	Déficits	Rééducation motrice
Maladresse gestuelle	Tremblement Lenteur Adynamie Hypokinésie	Gymnastique Adaptation à l'effort Balnéothérapie Hobbies Sport
Qualité de vie	Douleur Stress Dépression	Massage Relaxation Balnéothérapie
Communication	Dysgraphie Dysarthrie	Graphomotricité Respiration Gymnastique faciale Chant Orthophonie

Figure IV.6 Prises en charge de rééducation au stade I et II de Hoehn et Yahr (6)

B. La kinésithérapie au stade III de Hoehn et Yahr

Au stade III de Hoehn et Yahr, la rééducation est intéressante pour réduire les symptômes mal contrôlés par le traitement médicamenteux et à aider le patient parkinsonien à mieux prévoir les fluctuations de la maladie.

La rééducation peut être préventive, par exemple pour éviter les chutes ou éviter l'apparition de troubles respiratoires.

Elle peut aussi limiter la gêne fonctionnelle, par exemple la déambulation, les douleurs ou la micrographie.

Elle peut également être palliative et traiter les limitations articulaires et la perte d'autonomie. **(6-16)**

Evolution	Fonctions	Déficits	Rééducation
Phase On de liberté motrice	Motricité	Bradykinésie Sous-utilisation Maladresse	Exercices physiques endurants Balnéothérapie Marche active Tai chi chuan ou yoga Activités manuelles (bricolage, dessin, musique)
	Posture	Rigidité axiale Attitude en flexion	Redressement axial actif Assouplissements
	Appareil locomoteur	Raideurs segmentaires Rétraction	Mobilisation Etirements musculo-ligamentaires
Phase Off de blocage moteur	Locomotion	Enrayage cinétique Festination	Facilitations de mise en route Exercices de marche
	Posture	Rétropulsion Inattention posturale	Cure de procubitus Education posturale
	Motricité élémentaire	Perte de l'harmonie du geste Déficit de persistance de l'action	Séquençage Préparation mentale Processus attentionnels Education préparée en phase On
	Respiration	Syndrome mixte (restrictif et obstructif)	Education du souffle Gymnastique aérobie
	Qualité de vie	Douleurs Inconfort physique (oppression thoracique, akathisie) Repli sur soi	Mobilisation assistée Massage Relaxation Education de la respiration Participation à des groupes de parole et à la vie associative

Figure IV.7 Prises en charge de rééducation au stade III de Hoehn et Yahr (6)

C. La kinésithérapie au stade IV et V de Hoehn et Yahr

Au stade IV et V de Hoehn et Yahr, la rééducation devient indispensable voire quotidienne. **(6-16)**

Fonctions	Déficits	Rééducation
Troubles posturaux	Rétropulsion Enroulement en flexion Camptocormie	Cure de procubitus Installation au fauteuil Education posturale Redressement actif
Locomotion	Marche à petits pas Festination	Conservation de l'autonomie Ambulation contrôlée
Equilibre	Déséquilibre Chutes	Gymnastique Education posturale dans les positions assise, debout, semi-tandem, tandem, unipodale Choix de chaussures Soins podologiques Marches régulières Accessoires d'ambulation Réactions parachutes Aménagement du domicile Ergothérapie
Motricité élémentaire	Rigidité Sous-utilisation Immobilité Réduction des activités gestuelles Lenteur	Exécution contrôlée des activités corporelles élémentaires (se lever, se baisser) Séquençage Changements de position Répétition des transferts
Motricité des membres	Hypokinésie Déficit de force musculaire Rigidité	Mobilisations actives assistées Exercices de dextérité Coordination bimanuelle Ergothérapie
Appareil locomoteur	Déformation Rétraction Raideur	Mobilisations passives Postures Installation au lit, au fauteuil Maintien de l'activité
Respiration	Syndrome mixte	Education du souffle Toilette bronchique
Troubles végétatifs	Hypotension orthostatique Troubles du sommeil Constipation	Surveillance de la tension Relaxation Gestion du temps de repos Activité et exercices Massage abdominal Diététique
Communication	Dysphonie	Education du souffle Gymnastique faciale Orthophonie

Figure IV.8 Prises en charge de rééducation au stade IV et V de Hoehn et Yahr (6)

D. Les aides techniques pour le patient parkinsonien

Pour éviter les chutes dues aux troubles de l'équilibre et de la posture et pour permettre au patient d'avoir une meilleure autonomie, il est possible de proposer aux patients des aides techniques pour aider dans la vie quotidienne.

On pourra au besoin proposer dans un premier temps une canne.

On pourra proposer un déambulateur, qui est un cadre de marche en aluminium très stable, léger et très facile à manier.



On pourra également proposer un rollator avec siège rabattable qui sera très utile pour la rééducation à la marche, il est très stable et facile à manier.



On pourra aussi proposer un rollator 4 roues avec freins et panier, qui est très pratique à l'intérieur comme à l'extérieur.

C'est une très bonne aide pour se déplacer en toute sécurité, il est très robuste.

Il comprend également un petit siège permettant de s'installer confortablement. (6-16)



III. L'ergothérapie

L'ergothérapie fait partie entièrement de la rééducation. Elle permet de diminuer la dépendance, d'augmenter l'autonomie et d'améliorer la qualité de vie du patient parkinsonien.

Le travail repose sur la personne dans sa globalité et sur 4 points importants : la maladie en elle-même, les besoins du patient, l'environnement, les activités du patient.

L'ergothérapeute va apprendre au patient à vivre autrement et à aménager l'environnement du patient pour l'aider dans sa vie quotidienne.

Dans un premier temps, l'ergothérapeute se rend au domicile du patient pour discuter avec le patient et son entourage des difficultés rencontrées dans la maison (par exemple on peut citer les difficultés à se lever des toilettes, à monter dans la baignoire...).

Ensuite, l'ergothérapeute va étudier le domicile du patient pour localiser les problèmes potentiels et rechercher les aménagements possibles pour faciliter la vie du patient et augmenter la sécurité.

Enfin, après aménagements des lieux, l'ergothérapeute va suivre le bon fonctionnement et la bonne installation du patient dans son nouvel environnement.

Quelques petits trucs et astuces pour aider au quotidien un parkinsonien :

- baisser le miroir de la salle de bain pour faire sa toilette assis devant le lavabo et non debout.
- privilégier les douches avec installation d'un siège plutôt que les bains.
- porter des vêtements simples à enlever (vêtements assez amples à fermeture éclair ou boutons pressions et chaussures à scratchs et non lacets par exemple).
- s'habiller en commençant par les membres les plus douloureux ou difficiles à bouger.
- porter de bonnes chaussures : un petit talon, une pointure correcte, bien fermées).

- installer des barres d'appui aux endroits à risque de chutes comme les WC, la baignoire, le lavabo, la douche, le lit...
- mettre des lampes aux endroits adéquats pour avoir de l'éclairage si le patient se lève la nuit.
- ne pas avoir peur ou honte d'utiliser des aides à la marche (cane par exemple) si le besoin d'être rassuré se fait sentir.
- enlever les tapis pour éviter de s'y prendre les pieds.
- utiliser des couverts à manches grossis pour manger de façon plus sûre.
- installer un rehausseur de toilettes pour s'asseoir et se relever plus facilement.
- installer une chaise percée près du lit pour éviter les grands déplacements la nuit.
- utiliser si besoin un enfile-bas et un chausse-pied.
- utiliser des assiettes à rebord pour éviter que les aliments se répandent sur la table.
- utiliser un téléphone à grosses touches.

Voilà de petites choses auxquelles l'entourage ou le patient lui-même ne pense pas forcément mais qui peuvent bien améliorer la qualité de vie du patient et diminuer les risques. **(6-16)**

IV. Les perspectives thérapeutiques dans la maladie de Parkinson

Les causes de la maladie de Parkinson sont mal connues aujourd'hui, pourtant la recherche est très active et a permis une avancée considérable des traitements médicamenteux depuis les vingt dernières années.

Aujourd'hui des pistes prometteuses sont en cours de validation.

Les perspectives thérapeutiques reposent sur deux grands axes de recherche :

- il faut comprendre les mécanismes cérébraux à l'origine des symptômes de la maladie.

Ceci pourra aider au diagnostic précoce de la maladie (déjà au cours de la phase asymptomatique) qui est aujourd'hui impossible. Ce diagnostic pourra peut-être se faire un jour grâce à l'imagerie cérébrale ou simplement par une prise de sang grâce à des marqueurs biologiques.

- il faut comprendre les causes et les mécanismes de la dégénérescence neuronale.

Aujourd'hui quatre pistes de recherche conduisent à des hypothèses sur les mécanismes de la mort neuronale mais aucune piste n'est prouvée chez l'homme.

On pense que différentes causes pourraient être à l'origine de la mort des neurones dopaminergiques :

- les radicaux libres et le stress oxydatif
- un déficit énergétique cellulaire des mitochondries
- un processus inflammatoire
- un déficit du métabolisme cellulaire qui entraînerait une accumulation de protéines néfastes pour les neurones dopaminergiques (par exemple l'alpha-synucléine).

A. La neuroprotection

La neuroprotection a pour but de limiter le processus dégénératif de la maladie pour réduire son évolution voire pour l'arrêter.

Ceci sera possible grâce à des traitements neuroprotecteurs qui vont protéger les neurones dopaminergiques de la mort neuronale.

Ces traitements ne sont pas encore mis au point mais certains médicaments déjà utilisés pourraient en plus avoir une action neuroprotectrice (certains IMAO par exemple l'Azilect®).

Des antioxydants ou des anti-inflammatoires pourraient être utilisés dans ce domaine pour limiter la production de radicaux libres et de stress oxydatif.

Aujourd'hui, la recherche s'intéresse au développement de facteurs neurotrophiques produits directement par les neurones et qui ont pour action d'aider à la prolifération, à la croissance et à la différenciation des cellules nerveuses mais aussi de réduire leur dégénérescence.

L'idée de ces facteurs neurotrophiques est de compenser la perte neuronale due à la maladie en aidant d'autres neurones à se développer.

Plusieurs problèmes se posent pour cette technique.

Le premier souci est lié directement à la maladie. En effet, pour que les facteurs neurotrophiques puissent agir, il faut qu'il reste un nombre suffisant de neurones dopaminergiques. Or la plupart du temps la maladie est détectée alors que beaucoup de neurones dopaminergiques ont disparus.

A moins de pouvoir diagnostiquer la maladie plus précocement (à l'aide de marqueurs biologiques par exemple), l'utilisation de ces facteurs neurotrophiques n'est pas envisageable.

Un autre problème est que ces facteurs neurotrophiques sont des protéines qui ne peuvent pas être administrées sans modification aux malades car elles seraient détruites avant d'atteindre le système nerveux.

Il faudrait donc pouvoir administrer les facteurs neurotrophiques directement dans le système nerveux par des thérapies géniques par exemple en cours d'étude qui permettraient d'introduire dans le système nerveux le gène produisant les facteurs neurotrophiques.

Un essai est quand même en cours d'étude. Il consiste à administrer le facteur neurotrophique des neurones dopaminergique GDNF (glial derived nerve growth factor) directement dans la zone du cerveau concerné (le striatum) à l'aide d'une petite pompe implantable.

Des études ont été réalisées chez le rat rendu parkinsonien par le MPTP pour vérifier l'action de ce GDNF sur les symptômes moteurs de la maladie.

Des études de phase I sur des humains ont également été réalisées, mais cette technique nécessite encore beaucoup de recherches avant d'être utilisée car elle pose de sérieux problèmes.

En effet, les facteurs neurotrophiques peuvent permettre la croissance d'autres neurones que les neurones dopaminergiques ce qui peut entraîner des effets indésirables. De plus, ils peuvent permettre une croissance excessive des neurones dopaminergiques et entraîner la prolifération de cellules tumorales.

Maintenant pour utiliser cette technique, il est important de pouvoir contrôler l'action des facteurs neurotrophiques après leur injection dans le système nerveux. **(36-51)**

B. La greffe neuronale

La maladie de Parkinson étant due à une perte de neurones, la greffe neuronale permettant de remplacer les neurones perdus peut largement être envisagée pour traiter la maladie.

Dans quelques années ce sera certainement le moyen thérapeutique des maladies neurologiques.

Mais pour le moment, il ne s'agit que d'expérimentation sur des rats et d'essais cliniques.

Les expérimentations de greffe neuronale sur les animaux ont permis de vérifier trois conditions :

- qu'aucune tumeur ne se forme. En effet, les cellules obtenues à partir de cellules souches peuvent être contaminées.
- que les cellules greffées soient bien acceptées par le corps et qu'elles conservent leur activité.
- que les neurones greffés s'intègrent correctement au cerveau.

On utilise des neurones mésencéphaliques issus d'embryons humains qui sont les plus riches en neurones dopaminergiques.

Le prélèvement se fait sur des fœtus âgés de 6 à 9 semaines juste avant une interruption de grossesse.

Le tissu cérébral est ensuite fragmenté et conservé en suspension dans un liquide de survie. Puis il sera injecté à l'aide d'une canule dans le putamen et le noyau caudé à différents endroits.

L'intervention est faite sous anesthésie générale et dure environ huit heures. Il faut effectuer deux interventions espacées de quelques mois.

Cette technique pose des soucis éthiques car il s'agit de prélever des cellules neuronales d'un fœtus. Elle a donc été testée avec des cellules neuronales d'un fœtus de porc mais elle ne tient compte que des lésions dopaminergiques et pas des autres lésions neuronales.

Cette pratique est maintenant limitée dans la maladie de Parkinson car elle reste plus aléatoire et bien moins efficace que la stimulation cérébrale profonde.

Aujourd'hui le but est d'essayer d'obtenir des cellules souches à partir d'un organisme adulte, ce qui permettrait de prélever les cellules chez le patient traité lui-même pour éviter les problèmes de rejet des greffes.

Dans ce cas, l'idée est de traiter ces cellules in vitro pour les transformer en cellules dopaminergiques, puis d'implanter ces cellules différenciées dans le cerveau même du patient.

Grâce à cette méthode sans effets secondaires on a bon espoir de traiter efficacement les symptômes de la maladie, mais ceci est encore du domaine de la recherche. **(2-47-48)**

C. La thérapie génique

La thérapie génique est un des meilleurs espoirs de traiter la maladie de Parkinson. Ce serait la seule technique capable de stopper l'évolution de la maladie. De plus, les essais sur les animaux ont été concluants.

Cette technique consiste à introduire des gènes dans des tissus ou dans des cellules pour pouvoir remédier à des déficiences jouant un rôle dans le développement de la maladie.

En général, l'introduction du gène se fait à l'aide de vecteurs viraux.

L'utilisation de cette thérapie n'a rien à voir avec le fait qu'une maladie soit héréditaire.

Dans la maladie de Parkinson, la thérapie génique pourrait être un bon moyen de limiter les traitements médicamenteux en agissant de deux façons : dans un premier temps en prévenant la mort neuronale et dans un second temps en favorisant la réapparition de nouvelles cellules.

Trois gènes (AADC, TH et CH1) sont indispensables à la biosynthèse de la dopamine.

Aujourd'hui, deux types de gènes permettant la production de dopamine sont étudiés :

- un gène codant pour le facteur neurotrophique GDNF. Le but serait de permettre une production continue de ce GDNF dans le cerveau des personnes atteintes et ainsi de prévenir la mort des neurones dopaminergiques ou de favoriser leur croissance.
- un gène codant pour des protéines favorisant la production de dopamine. Les zones dégénérantes ne seraient pas directement traitées mais la production de dopamine serait assurée par d'autres voies.

La production de dopamine se ferait de manière continue.

Une étude a été réalisée en France sur des primates non humains et montre des résultats intéressants.

De plus, un gène permettant la production de GABA est également à l'étude.

Le GABA est produit à partir de l'acide glutamique grâce à une enzyme, la GAD (Glutamic Acid Decarboxylase).

Il suffit alors d'importer dans le cerveau le gène codant pour la GAD pour produire plus de GABA dans le noyau sous-thalamique.

Ce gène a été testé sur les animaux et à donner de bons résultats. Aujourd'hui, il est testé chez l'homme dans des essais cliniques de phases II aux Etats-Unis.

Le problème de la thérapie génique est de trouver des vecteurs pour l'introduction des gènes.

La plupart du temps, les vecteurs utilisés sont des virus car ils transportent le gène à l'endroit voulu.

Pour qu'un virus soit utilisé comme vecteur il faut au préalable détruire ses capacités infectieuses pour qu'il puisse transporter le gène sans danger pour l'organisme. En ce qui concerne la maladie de Parkinson, la seule méthode ayant été retenue est l'injection directe du virus dans la zone concernée.

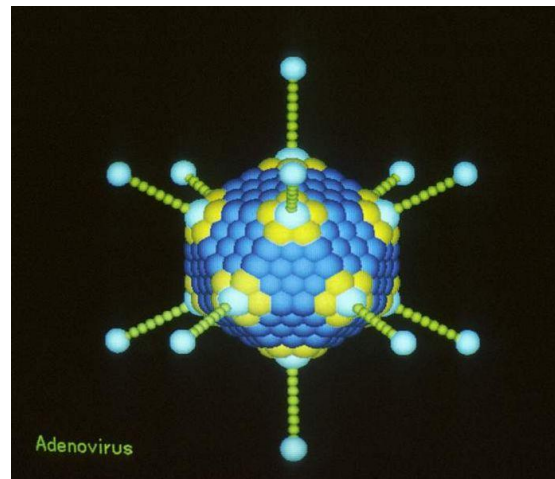


Figure IV.9 Exemple de virus utilisé en thérapie génique (ici un adénovirus AAV-2 (52)

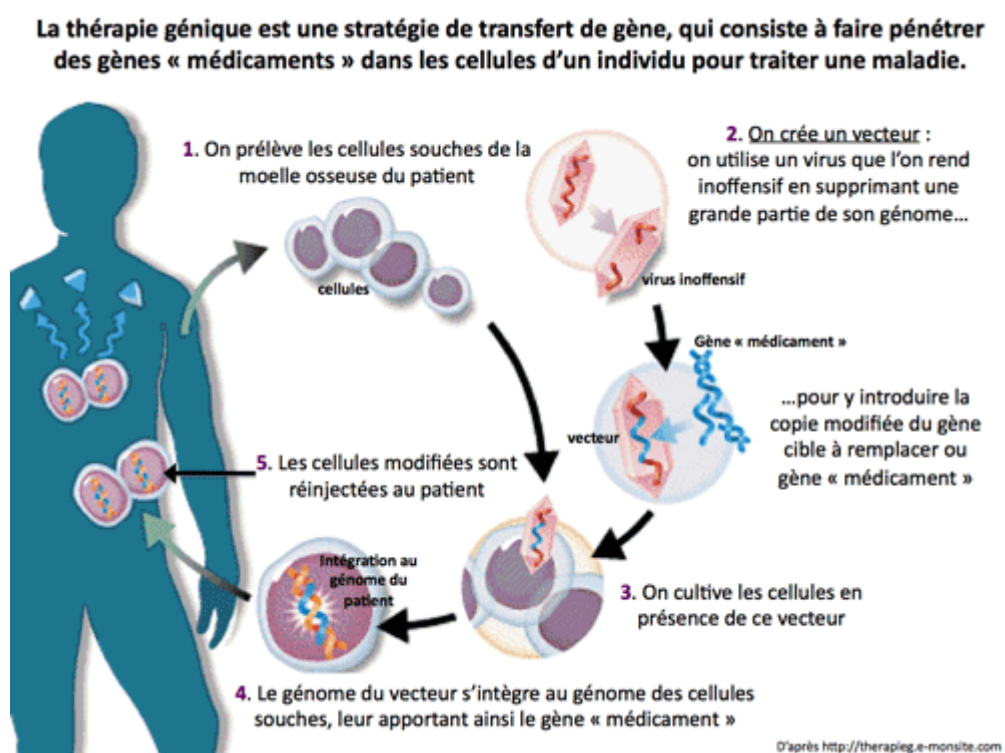


Figure IV.10 Principe de la thérapie génique (54)

Grâce à cette méthode les symptômes parkinsoniens ont été ralentis voire annulés, en particulier en ce qui concerne le tremblement, la rigidité et l'initiation des mouvements.

Cette thérapie serait plus efficace si elle est pratiquée dans les premières phases de la maladie. Mais elle ne sera certainement pas utilisée chez tous les parkinsoniens. En effet il sera certainement important que le patient ne présente pas d'autres troubles en particulier psychiatriques.

Cependant la thérapie pose quelques problèmes. En effet il est nécessaire de vérifier que les virus utilisés sont sans danger pour le patient, que les gènes introduits restent actifs assez longtemps, que les gènes ne migrent pas dans d'autres parties du cerveau, que l'activité des gènes puisse être régulée.

Des essais sur l'homme sont en cours et nécessitent un long délai avant d'être réellement utilisés.

(2-49-50-51-53)

Conclusion

Nous nous rendons compte que la maladie de Parkinson est une maladie très complexe qui touche le système nerveux central, en particulier le système dopaminergique.

Les causes de la maladie sont multiples et la prévalence est en constante hausse au vue de l'allongement de l'espérance de vie.

Elle est bien plus que la maladie du « vieux » qui tremble. Elle touche aussi des personnes plus jeunes et les symptômes sont variés, en particulier l'akinésie, la rigidité et le tremblement.

Son diagnostic est assez difficile pour le patient et pour l'entourage, car elle nécessite une acceptation et une compréhension de la maladie. Ce diagnostic permet de vérifier à quel stade se trouve le patient ce qui permet de mettre en place le traitement médicamenteux. Nous, pharmaciens tenons une place particulière à ce moment de la prise en charge du patient puisque nous pouvons l'accompagner dans sa démarche d'acceptation de la maladie et l'aider au mieux pour lui favoriser la prise des médicaments.

Les traitements ne sont que des aides dans la vie de tous les jours afin de diminuer ou de retarder au mieux les symptômes de la maladie et d'aider le patient à conserver une autonomie satisfaisante. La dopathérapie reste le traitement de référence du parkinsonien mais d'autres médicaments comme les anticholinergiques, les IMAO B, les ICOMT permettent d'aider au mieux le patient en particulier lors des complications motrices.

Outre les signes principaux de la maladie, on a vu que d'autres signes peuvent apparaître tels que l'anxiété, la dépression, les troubles du sommeil, les troubles urinaires, et les troubles sexuels. Ils sont parfois plus handicapants que les signes moteurs de la maladie et nécessitent une attention toute particulière.

Lorsque le traitement médicamenteux n'est plus suffisant pour améliorer la qualité de vie du patient, on a recours au traitement chirurgical, à la kinésithérapie, ou à l'ergothérapie. Ceci reste essentiel pour que le patient puisse garder une vie sociale harmonieuse et une autonomie satisfaisante dans les actes de la vie quotidienne.

Dans quelques années, les traitements auront certainement évolués vers la thérapie génique mais en attendant, le parkinsonien peut toujours se tourner avec confiance vers les professionnels de santé.

Nous avons donc vu que la prise en charge du parkinsonien se fait de manière globale et multidisciplinaire.

Il est également important pour le patient de se diriger vers des associations telles que France Parkinson par exemple. Ces associations peuvent aider le patient à trouver des informations sur sa maladie, des conseils et de rencontrer ou communiquer avec d'autres personnes vivant la même maladie.

De plus, il est important que ces associations se fassent connaître du grand public pour éviter les préjugés et les idées fausses face à cette maladie. L'association France Parkinson a d'ailleurs publié le livre blanc dans ce but.

Alors en attendant l'avancée des nouvelles perspectives thérapeutiques pour la prise en charge du parkinsonien, il est important pour nous tous de changer notre regard sur ces personnes.

Liste des figures

Figure I.1 Coupe sagittale du cerveau (10)	26
Figure I.2 Comparaison de la substance noire chez sujet sain et sujet atteint (11) ..	27
Figure I.3 Structure moléculaire de la Dopamine (13)	27
Figure I.4 Métabolisme de la Dopamine (13).....	29
Figure I.5 La synapse dopaminergique (14)	30
Figure I.6 Les noyaux gris centraux (15)	31
Figure I.7 Boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale en fonctionnement normal	34
Figure I.8 boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale chez le parkinsonien	35
Figure I.9 Posture typique d'un parkinsonien (17)	38
Figure II.1 Intérêt d'un inhibiteur de dopa-décarboxylase	48
Figure II.2 Cinétique d'une prise de L-dopa et apparition des fluctuations motrices (23)	51
Figure II.3 La prise en charge des fluctuations sous L-dopa (24)	52
Figure II.4 Cinétique de la L-Dopa standard par rapport à la forme LP et à la forme dispersible (23)	55
Figure II.5 Mise en place du système Duodopa® (27).....	56
Figure II.6 Sonde naso-duodénale temporaire pour Duodopa® (28).....	57
Tableau II.7 Efficacité de la perfusion duodénale de lévodopa en termes de symptômes moteurs (32)	58
Tableau II.8 Efficacité de la perfusion duodénale de lévodopa en termes de qualité de vie, l'autonomie et cliniques amélioration globale (32).....	58
Figure II.9 Pompe à Apomorphine (33)	68
Figure II.10 Rappel du mécanisme d'action des traitements antiparkinsoniens (25)	80

Figure II.11 Echelle de l'UPDRS (38)	82
Figure II.12 Stratégie thérapeutique dans la maladie de Parkinson (25)	88
Figure III.1 Test du MMS ou Folstein (40)	99
Figure III.2 Test d'Epworth (39)	102
Figure IV.1 Rappel de la boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale en fonctionnement normal	120
Figure IV.2 Rappel de la boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale lors de la maladie de Parkinson	122
Figure IV.3 Effets et indications de la stimulation cérébrale profonde (6)	123
Figure IV.4 Installation du patient pour une stimulation cérébrale profonde ou une chirurgie lésionnelle (45)	124
Figure IV.5 Implantation du neurostimulateur (46).....	126
Figure IV.6 Prises en charge de rééducation au stade I et II de Hoehn et Yahr (6).....	129
Figure IV.7 Prises en charge de rééducation au stade III de Hoehn et Yahr (6)....	130
Figure IV.8 Prises en charge de rééducation au stade IV et V de Hoehn et Yahr (6)	131
Figure IV.9 Exemple de virus utilisé en thérapie génique (ici un adénovirus AAV-2 (52)	140
Figure IV.10 Principe de la thérapie génique (54)	140

Bibliographie

- (1) Parkinson J. An essay on the shaking palsy. Printed by Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely and Jones. 1817 : 1-66.
- (2) Zagnoli F. et Rouhart F. Maladie de Parkinson. 2ème édition. Doin. 2006 ; 1-209.
- (3) Bonnet A-M. et Hergueta T. La maladie de Parkinson au jour le jour, guide pratique de l'aidant. John Libbey Eurotext. 2006 : 1-186.
- (4) Schenckéry J., Bontemps F. La Maladie de Parkinson. Le Moniteur des pharmacies. 2005, 2577, cahier 2 : 1-14.
- (5) Agid Y. Parkinson : une maladie aux multiples visages. Recherche et santé. 2008 ; 113 : 13-20.
- (6) Defebvre L. et Vérin M. La maladie de Parkinson. Masson. 2006 : 1-216.
- (7) http://fr.wikipedia.org/wiki/Maladie_de_Parkinson (consulté en juillet 2010).
- (8) Dr Bernard Pidoux ; Cours de physiologie: Noyaux Gris Centraux. Université Pierre et Marie Curie ; Site Pitié-Salpêtrière. 2011. Disponible sur <http://www.physio.chups.jussieu.fr/PhysiologieNoyauxGrisCentrauxPidoux.pdf> (consulté en septembre 2011).
- (9) Lévy-Chavagnat D. La maladie de Parkinson idiopathique et son traitement. Actualités pharmaceutiques. 2009 ; 489 : 11-26.
- (10) ACCES : Actualisation Continue des Connaissances des Enseignants en Sciences. Aspects biologiques de la maladie de Parkinson. 2010. Disponible sur <http://acces.inrp.fr/acces/ressources/neurosciences/maladies-et-traitements/parkinson/causes> (consulté en octobre 2011).

- (11) <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/images/ency/fullsize/19515.jpg>
(consulté en octobre 2011).
- (12) Epelbaum.J. Neuroptides et neuromédiateurs. Sandoz. 1992.
- (13) <http://fr.wikipedia.org/wiki/Dopamine> (consulté en septembre 2011).
- (14) <http://laurenceallard.wordpress.com> (consulté en octobre 2011).
- (15) http://fr.wikipedia.org/wiki/Ganglions_de_la_base (consulté en octobre 2011).
- (16) Vanderheyden J-E. et Bouilliez D-J. Traiter le Parkinson. De Boeck Université.
2004 : 1-358.
- (17) Richard Gowers W. Illustration de la maladie de Parkinson. 1886. Disponible sur
http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Sir_William_Richard_Gowers_Parkinson_Disease_sketch_1886.jpg (consulté en mai 2010).
- (18) Sheehan N. La maladie de Parkinson Certitudes et controverses pharmacothérapeutiques. Pharmactuel. 2000 ; 33 (2) : 36-46.
- (19) Traitement de la maladie de Parkinson, Première partie - D'abord une monothérapie par lévodopa ou agoniste dopaminergique. Revue Prescrire. 2011 ; 31 (329) : 200-205.
- (20) Traitement de la maladie de Parkinson, Deuxième partie - Réduire les fluctuations motrices sous lévodopa. Revue Prescrire. 2011 ; 31 (330) : 273-279.
- (21) Cheshire PA., Williams DR. Serotonergic involvement in levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. J Clin Neurosci. 2012 ; sous presse.
- (22) Blandini F, Armentero MT. New pharmacological avenues for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesias in Parkinson's disease: targeting glutamate and adenosine receptors. Expert Opin Investig Drugs. 2012 ; 21 (2) : 153-168.

(23) Dr Lebiez et Dr Grillot. Maladie de Parkinson, conserver son autonomie ; Réunion d'information grand public ; CHR Louis Pasteur ; Cherbourg. 2005. Disponible sur <http://parkaidants.medicalistes.org/information/Lebiez.pdf> (consulté en juillet 2010).

(24) Caulin C. Vidal recos recommandations et pratique. 2009 ; 3 : 1154-1165.

(25) Belin.N, Bontemps F. La maladie de Parkinson. Le moniteur des pharmacies. 2011 ; 2874 ; cahier 2 : 2-16.

(26) Thériaque, banque de données sur le médicament. Disponible sur <http://www.theriaque.org> (consulté en octobre 2011).

(27) <https://www.mijnzorgnet.nl/parkinson/w/wiki/duodopa.aspx> (consulté en octobre 2011).

(28)[http://www.mst.nl/bewegingsstoornissen/5%20Parkinson%20behandeling/03%20Duodopa/5.4 behandeligen duodopa.doc/starten met duodopa.html](http://www.mst.nl/bewegingsstoornissen/5%20Parkinson%20behandeling/03%20Duodopa/5.4%20behandelingen%20duodopa.doc/starten%20met%20duodopa.html) (consulté en octobre 2011).

(29) Negreanu L., Popescu BO., Babiuc RD., Ene A., Bajenaru OA., Smarandache GC. Duodopa infusion treatment: a point of view from the gastroenterologist. J Gastrointestin Liver Dis. 2011; 20 (3) : 325-327.

(30) Afssaps. Celance® (pergolide) et valvulopathies cardiaques ; Lettre aux professionnels de santé. Disponible sur <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Celance-R-pergolide-et-valvulopathies-cardiaques-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (consulté en juillet 2011).

(31) Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Timbres transdermiques de Rotigotine (Neurpo®) dans le traitement de la maladie de Parkinson. Disponible sur [http://www.cadth.ca/media/pdf/E0056 Rotigotine-Patch-Parkinsons-Disease cetap f.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/E0056_Rotigotine-Patch-Parkinsons-Disease_cetap_f.pdf) (consulté en janvier 2010).

- (32) Devos D. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 ; 24 (7) : 993-1000.
- (33) Orkyn. Livret patient : Maladie de Parkinson, perfusion continue dopaminergique. Disponible sur <http://www.orkyn.fr/fr/prestations-medico-techniques/maladie-de-parkinson/prise-en-charge-parkinson.html> (consulté en octobre 2011).
- (34) Sanford M., Scott LJ. Spotlight on rotigotine transdermal patch in Parkinson's disease. *Drugs Aging.* 2011 ; 28 (12) : 1015-1017.
- (35) Frauger E., Thirion X., Chanut C., Natali F., Debruyne D., Saillard C., Pradel V., Reggio P., Micallef J. [Misuse of trihexyphenidyl (Artane, Parkinane): recent trends]. *Therapie.* 2003 ; 58 (6) : 541-547.
- (36) Seidl SE., Potashkin JA. The promise of neuroprotective agents in Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2011 : 2-68.
- (37) Boll MC., Alcaraz-Zubeldia M., Rios C. Medical management of Parkinson's disease: focus on neuroprotection. *Curr Neuropharmacol.* 2011 ; 9 (2) : 350-359.
- (38) ANAES. Conférence de consensus, la maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques. 2000. Disponible sur <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/park.pdf> (consulté en mars 2010).
- (39) Fénélon G. Maladie de Parkinson, prendre en charge toutes les dimensions de la maladie. *La revue du praticien.* 2005 ; 55 (7) : 714-750.
- (40) Brefel-Courbon C. et Ory-Magne F. La douleur dans la maladie de Parkinson. *Neurologie.com.* 2010 ; 2 (2) : 31-33.
- (41) <http://www.chups.jussieu.fr/polys/neuro/semioneuro/> (consulté en novembre 2011).

- (42) Tierney TS., Sankar T., Lozano AM. Deep brain stimulation emerging indications. Prog Brain Res. 2011 ; 194 : 83-95.
- (43) Sharma A., Szeto K., Desilets AR. Efficacy and Safety of Deep Brain Stimulation as an Adjunct to Pharmacotherapy for the Treatment of Parkinson Disease. Ann Pharmacother. 2012 ; sous presse.
- (44) Uitti RJ. Tandem deep brain stimulation--Challenging new structural targets for Parkinson's disease. 2012 ; 18 Suppl 1 : S171-173.
- (45) <http://www.lefigaro.fr/sciences/2008/11/13/01008-20081113ARTFIG00310-un-stimulateur-cerebral-contre-les-troubles-obsessionnels-.php> (consulté en décembre 2011).
- (46) http://www.utc.fr/tsibh/public/tsibh/04-05/projets/fontaine_pinelli/fontaine_pinelli%20fp.htm (consulté en décembre 2011).
- (47) Gilmour TP., Piallat B., Lieu CA., Venkiteswaran K., Ramachandra R., Rao AN., Petticofer AC., Berk MA., Subramanian T. The effect of striatal dopaminergic grafts on the neuronal activity in the substantia nigra pars reticulata and subthalamic nucleus in hemiparkinsonian rats. Brain. 2011 ; 134(Pt 11) : 3276-3289.
- (48) Ganz J., Lev N., Melamed E., Offen D. Cell replacement therapy for Parkinson's disease: how close are we to the clinic? Expert Rev Neurother. 2011 ; 11(9):1325-1339.
- (49) Golé C., Reboul R., Pisano P. [Gene therapy in Parkinson disease: a promising future treatment?]. Therapie. 2011 ; 66(5) : 413-419.
- (50) Hickey P., Stacy M. Available and emerging treatments for Parkinson's disease: a review. Drug Des Devel Ther. 2011 ; 5 : 241-254.
- (51) <http://www.franceparkinson.fr> (consulté en janvier 2012).

(52)http://www.futura-sciences.com/fr/news/t/medecine/d/parkinson-la-therapie-genique-est-en-marche_28856/ (consulté en janvier 2012).

(53)<http://www.carevox.fr/sante-maladies/article/la-therapie-genique-modifier-les> (consulté en janvier 2012).

(54) LeWitt P., Rezai A., Leehey M., Ojemann S., Flaherty A., Eskandar E., Kostyk S., Thomas K., Sarkar A., Siddiqui M., Tatter S., Schwalb J., Poston K., Henderson J., Kurlan R., Richard I., Van Meter L., Sapan C., During M., Kaplitt M., Feigin A. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. The Lancet Neurology. 2011 ; 10 (4) : 309-319.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2011/2012

Nom : HAVET
Prénom : Angèle

Titre de la thèse : La prise en charge du parkinsonien

Mots-clés : tremblement – système nerveux central – lévodopa – fluctuations motrices – stimulation cérébrale profonde – thérapie génique – neuroprotection – dopamine – agonistes dopaminergiques -

Résumé :

La maladie de Parkinson est une maladie neurologique dégénérative relativement complexe et difficile à comprendre pour le patient mais également pour son entourage ce qui peut entraîner des problèmes de communication voire de conflits.

Aujourd'hui on arrive à limiter l'évolution de la maladie par des médicaments agissant sur la dopamine et son métabolisme. Mais ces médicaments présentent des effets secondaires nuisant à la qualité de vie du patient.

Comprendre la maladie de Parkinson c'est comprendre d'où elle vient, quels sont les symptômes, comment on la traite, et surtout comment améliorer le confort de vie des patients et de leur entourage.

Des perspectives thérapeutiques pourront peut-être donner un espoir pour les patients.

Membres du jury :

Président: Dine Thierry, Professeur de Pharmacie clinique, faculté de Pharmacie, Lille

Assesseur(s): Gressier Bernard, Professeur de Pharmacologie, faculté de Pharmacie, Lille

Membre(s) extérieur(s): Catteau Anne, Pharmacien titulaire, La Chapelle d'Armentières