

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

**Soutenue publiquement le 27/02/2019
Par Mme PLAYE Constance**

**ADAPTATION DES TRAITEMENTS
DANS LA MALADIE DE PARKINSON**

Membres du jury :

- Président :** Monsieur Thierry Dine
Professeur de Pharmacie clinique (PU-PH) de la Faculté
de Pharmacie - Université de Lille
- Directeur de thèse :** Monsieur Bernard Gressier
Professeur de Pharmacologie (PU-PH) de la Faculté de
Pharmacie – Université de Lille
- Membre extérieur :** Madame Meplon Marianne
Docteur en pharmacie
Titulaire d'officine, La capelle lès Boulogne



Faculté de Pharmacie de Lille

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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÀ	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

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

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie



Faculté de Pharmacie 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 Mr Dine,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le président de cette thèse. Je vous fais part de ma reconnaissance.

A Mr Gressier,

Merci d'avoir accepté d'être mon maitre de thèse et d'avoir pris de votre temps pour me guider.

A Mme Meplon,

Merci de m'avoir appris tant de choses durant mes stages et d'avoir accepté de faire parti du jury. Je vous remercie également de croire en moi et de me permettre de commencer ma vie professionnelle à vos côtés.

A mes collègues,

Merci de votre bonne humeur au quotidien et de votre écoute.

A mes parents,

Je vous remercie d'avoir toujours été là pour moi dans les bons et les mauvais moments. Grâce à votre soutien, je peux désormais faire ce que je rêve de faire depuis mon enfance. Je n'en serais pas là aujourd'hui sans vous.
Merci également pour la relecture.

A Antonin, mon amour,

Merci d'avoir cru en moi dans mes moments de doute de m'avoir redonner confiance. Aujourd'hui c'est la fin de mes études c'est à dire du plus grand projet de ma vie mais c'est aussi le commencement de nombreux projets et de nombreuses années de bonheur avec toi.
Je t'aime.

A ma famille et ma belle famille,

Merci de votre soutien et de vos encouragements

A mes camarades de la faculté,

Merci d'avoir égayé les longues heures d'apprentissage et je vous souhaite plein de réussite dans votre vie professionnelle.
Je remercie particulièrement Pauline pour les soirées de révisions, les moments de rigolade et son encouragement lors des moments de stress. Tu n'es pas une camarade mais une vraie amie.

A ma grand-mère,

Je te dédis cette thèse pour la maladie avec laquelle tu vis depuis plusieurs années.
J'espère que tu seras fière de moi, même si tu es dans l'incapacité d'être avec nous
ce jour.

Je pense fort à toi.

Sommaire

REMERCIEMENTS.....	7
GLOSSAIRE :	11
INTRODUCTION :	13
PARTIE 1: PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE PARKINSON.....	14
I. La neurotransmission dopaminergique.....	15
A. Définition de la maladie de Parkinson	15
B. La dopamine	15
1. Métabolisme de la dopamine.....	16
2. Les récepteurs dopaminergiques	18
C. Les noyaux gris centraux (ou les ganglions de la base)	18
II. Etiologie	20
A. Génétique.....	20
1. Le gène de l'alpha-synucléine	20
2. Les autres gènes.....	22
B. Facteurs environnementaux.....	22
III. Epidémiologie.....	23
IV. Signes cliniques.....	24
A. La triade parkinsonienne.....	24
1. L'akinésie	24
2. La rigidité.....	24
3. Le tremblement de repos	25
B. Les autres symptômes.....	25
1. Les troubles de la marche	25
2. Troubles de la posture.....	25
3. Troubles de l'écriture	26
4. Les troubles digestifs	26
5. Les symptômes divers	26
V. Diagnostic	27
A. Diagnostic clinique.....	27
B. Examens complémentaires	28
C. Diagnostic différentiel	28
VI. Evolution de la maladie	29
PARTIE 2: PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE ET CHIRURGICALE DE LA MALADIE DE PARKINSON	31
I. La L-Dopa	32
A. Mécanisme d'action	32
B. Effets indésirables.....	32
C. Contre-indications et interactions.....	34
D. Médicaments disponibles sur le marché.....	34
1. Par voie orale	34
2. Par voie gastro-entérale : Duodopa®.....	35
II. Les agonistes dopaminergiques	36
A. Les dérivés de l'ergot de seigle.....	37
B. Les non dérivés de l'ergot de seigle	37
1. Le ropinirole	37
2. Le pramipexole.....	38
3. L'amantadine.....	39
4. Le piribédil	39
5. L'apomorphine	40
6. Le rotigotine	41
III. Les anticholinergiques	42
A. Mécanisme d'action	42
B. Les différentes molécules.....	42
C. Effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses	43

IV. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B.....	43
A. Mécanisme d'action	43
B. Les différentes molécules.....	44
C. Effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses	44
V. Les inhibiteurs de la catéchol-o-méthyltransférase	44
A. Mécanisme d'action	44
B. Entacapone	45
C. Tolcapone	45
VI. Le traitement chirurgical.....	46
A. Les critères de sélection des patients	46
B. La chirurgie lésionnelle.....	47
C. La stimulation cérébrale	47
VII. Les nouvelles perspectives thérapeutiques.....	50
A. La greffe neuronale	50
B. La thérapie génique	50
C. L'alpha-synucléine : cible	51
D. Les chélateurs de fer	52
E. Autres perspectives	52
PARTIE 3 : ADAPTATION DES TRAITEMENTS DE LA MALADIE DE PARKINSON	54
I. Initiation du traitement	55
A. Absence de gène fonctionnelle	55
B. Gène fonctionnelle mineure.....	55
C. Gène fonctionnelle majeure.....	55
II. Traitement dans le parkinson avancé	57
A. Fluctuations sous L-Dopa.....	57
B. Fluctuations sous agonistes dopaminergiques.....	58
III. Cas particuliers de prise en charge	59
IV. Traitements pour les signes associés de la maladie de Parkinson	60
A. La prise en charge de la douleur	60
B. La prise en charge de la dépression et l'anxiété	61
1. La dépression.....	61
2. L'anxiété	61
C. La prise en charge des hallucinations.....	62
D. La prise en charge des troubles du sommeil.....	63
E. La prise en charge des troubles urinaires.....	63
F. La prise en charge des troubles digestifs : la dysphagie, l'hypersialorrhée et la constipation.....	64
G. La prise en charge de l'hypotension orthostatique	65
IV. Prise en charge par les autres professionnels de santé	66
A. Le pharmacien d'officine	66
1. Conseils	66
2. Observance.....	67
3. Education thérapeutique	67
B. Le kinésithérapeute.....	69
C. L'ergothérapeute	70
D. L'orthophoniste.....	71
1. Le bilan orthophonique	71
2. La dysarthrie hypokinétique	72
3. La dysgraphie parkinsonienne	73
4. Les troubles de la déglutition.....	73
5. Les troubles des interactions sociales.....	74
6. Les troubles du langage	74
E. La diététicienne	75
F. Le psychologue	75
G. Le médecin du travail.....	76
IV. Les aides aux patients et aux aidants (association).....	76
Conclusion	78

GLOSSAIRE :

Allèle : désignation pour un ou plusieurs gènes qui sont au même niveau d'une même paire de chromosomes.

Antagonisme médicamenteux : les deux médicaments ont des effets opposés.

Akinésie : trouble de la motricité qui rend difficile les mouvements volontaires du corps en terme de préparation et d'exécution.

Chélation : formation ou présence de liaisons entre deux molécules.

Cognition : processus d'acquisition du savoir.

Dysarthrie : trouble de la parole causée par des lésions du cerveau ou par une atteinte au niveau des organes de la parole (langue, voile du palais).

Dysphagie : Difficulté à avaler.

Dystonie : contraction musculaire non contrôlée et prolongée. Elle provoque des postures inhabituelles et contraignantes.

ETP : éducation thérapeutique.

Fibrose : Augmentation anormale de la quantité de tissu conjonctif fibreux dans un tissu ou un organe.

GPE : globus palidus externe.

GPI : Globus palidus externe.

Hypersialorrhée : sécrétion surabondante de salive.

Hypertonie : Augmentation exagérée et permanente du tonus, de la tonicité musculaire.

Hypokinésie : diminution de l'activité motrice.

Hypophonie : le volume vocal diminue.

Locus : Localisation précise d'un gène sur un chromosome.

LSVT : Lee Silverman voice therapy.

Mécanothérapie : kinésithérapie faisant appel à des appareils mécaniques.

Neurotransmetteur : Molécule permettant la transmission des informations au système nerveux.

Observance : Respect des prescriptions du médecin par le patient.

Pallidotomies : Lésion chirurgicale effectuée dans la portion postéroventrale du pallidum pour traiter la maladie de Parkinson et d'autres troubles extrapyramidaux.

Pollakiurie : fréquence excessive des mictions.

Reflexe myotatique : Contraction réflexe d'un muscle qui apparaît en réaction à son étirement. Les réflexes myotatiques sont en action constante dans le corps, notamment lorsqu'on se trouve en position debout.

Syndrome des jambes sans repos : un besoin de bouger les extrémités souvent associé à des sensations désagréables voire douloureuses, aggravées par le repos et améliorées par l'effort.

Thalamotomies : Intervention chirurgicale consistant à supprimer certaines connexions du thalamus parfois même une partie du thalamus lui-même.

Trémulante : agité, parcouru d'un tremblement

INTRODUCTION :

La maladie de Parkinson est définie comme une affection associant un tremblement de repos, une rigidité musculaire et une rareté des mouvements volontaires qui donnent au sujet une attitude figée. (Les lésions qui en sont responsables siègent au niveau du locus niger et sont à l'origine d'un déficit en dopamine). (1)

Cette maladie est la seconde cause de handicap moteur chez la personne âgée, elle représente donc un enjeu de santé publique. D'autant plus qu'on ne guérit pas de cette maladie, on peut seulement améliorer la qualité de vie des patients parkinsoniens. La maladie de Parkinson peut évoluer sur plusieurs décennies pour certains et plus rapidement pour d'autres patients. Cependant, on ne meurt pas de la maladie de Parkinson mais de causes attribuées à la maladie de Parkinson dans les stades les plus avancés (fausses routes, fractures occasionnées par une chute, ...).

Cette maladie prendra encore une place plus importante dans la société d'ici 2030 car il est attendu un doublement du nombre de parkinsonien entre 2003 et 2030 en raison de l'accroissement de l'espérance de vie. Aujourd'hui, 120 000 personnes sont atteintes de la maladie de Parkinson.

La prise en charge du patient parkinsonien est pluridisciplinaire. Plus la maladie de Parkinson évolue, plus les patients ont recours à des professionnels de santé différents pour améliorer leur qualité de vie. Ces professionnels peuvent être des orthophonistes, des kinésithérapeutes, des ergothérapeutes, ...

Dans cette thèse, nous aborderons l'adaptation des traitements dans la maladie de Parkinson. En particulier, lors de l'initiation du traitement, également en cas de fluctuations motrices sous L-Dopa (dyskinésie du petit matin, dyskinésies de début ou de fin de dose, akinésies nocturnes) ou en cas de fluctuations motrices sous agonistes ou résistantes au traitement oral. Nous aborderons également les adaptations de prise en charge du sujet parkinsonien en cas d'effets indésirables liés au traitement (hallucinations, hypotension orthostatique, troubles du sommeil) et celles pour la prise en charge en cas de troubles associés à la maladie : dépression, anxiété, troubles urinaires, troubles de déglutition ...).

Dans une première partie, nous verrons la physiopathologie de cette maladie comme la transmission dopaminergique, les causes de la maladie, l'épidémiologie, les signes cliniques, le diagnostic et l'évolution de la maladie.

Dans une seconde partie, nous aborderons les différents traitements qu'ils soient médicamenteux ou chirurgicaux. Pour chacun des traitements, nous évoquerons les classes thérapeutiques, les mécanismes d'actions, les effets indésirables et les contre-indications. Les perspectives thérapeutiques seront également exposées.

Dans une troisième partie, nous détaillerons l'adaptation des traitements dans la maladie de Parkinson : quel est le traitement initial ? Comment adapter selon l'évolution de la maladie et selon les effets indésirables ? Quel traitement mettre en place pour les signes non moteurs ? Quelles sont les prises en charge non médicamenteuses nécessaires du patient parkinsonien à l'officine, par les autres professionnels de santé et par les associations ? On pourra alors voir quels bénéfices ils apportent à la qualité de vie du patient.

PARTIE 1 : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE PARKINSON

I. La neurotransmission dopaminergique

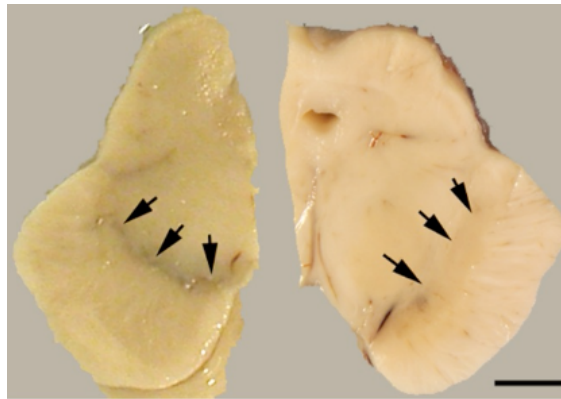
A. Définition de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une dégénérescence progressive des neurones de la substance noire (noyau à la base du cerveau) qui produisent normalement un neurotransmetteur appelé la dopamine. Ce neurotransmetteur va agir sur les noyaux du striatum : le noyau caudé et le putamen.

La dégénérescence des neurones dopaminergiques provoque une diminution de la synthèse et de la libération de dopamine dans le striatum.

Chez les parkinsoniens, on retrouve une dépigmentation de la substance noire due à la perte neuronale et des corps de Lewy qui correspondent à des inclusions sphériques éosinophiles résultant de lésions histologiques.

(3-4)



Comparaison de la pigmentation de la substance noire chez un patient sain (à gauche) et chez un patient parkinsonien (à droite) (4)

B. La dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur du groupe des catécholamines. Ce n'est pas seulement un neurotransmetteur, elle est également précurseur de la noradrénaline et de l'adrénaline.

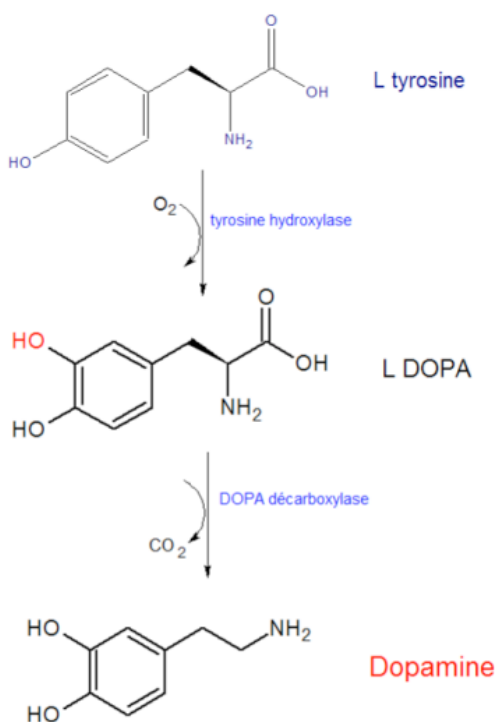
La dopamine a un rôle dans de nombreuses fonctions comme l'humeur, les mouvements du corps et la cognition.

1. Métabolisme de la dopamine

Tous les neurotransmetteurs de la famille des catécholamines sont synthétisés à partir de la tyrosine.

La tyrosine nécessaire à la synthèse de la dopamine est dite circulante. La tyrosine provient de l'alimentation. En effet, on retrouve de la tyrosine dans les produits laitiers, les noix, les bananes, les pois, l'orge, ...

Une première réaction enzymatique a lieu avec la tyrosine hydroxylase qui transforme la tyrosine en L-dopa. La L-dopa est ensuite decarboxylée par la DOPA decarboxylase pour donner la dopamine.

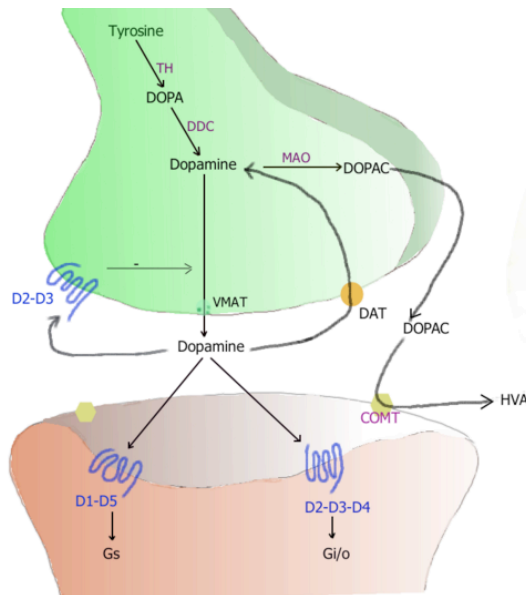


Synthèse de la dopamine (8)

Une fois synthétisée, la dopamine est stockée dans les vésicules pré-synaptiques et sera par la suite libérée dans la fente synaptique par exocytose.

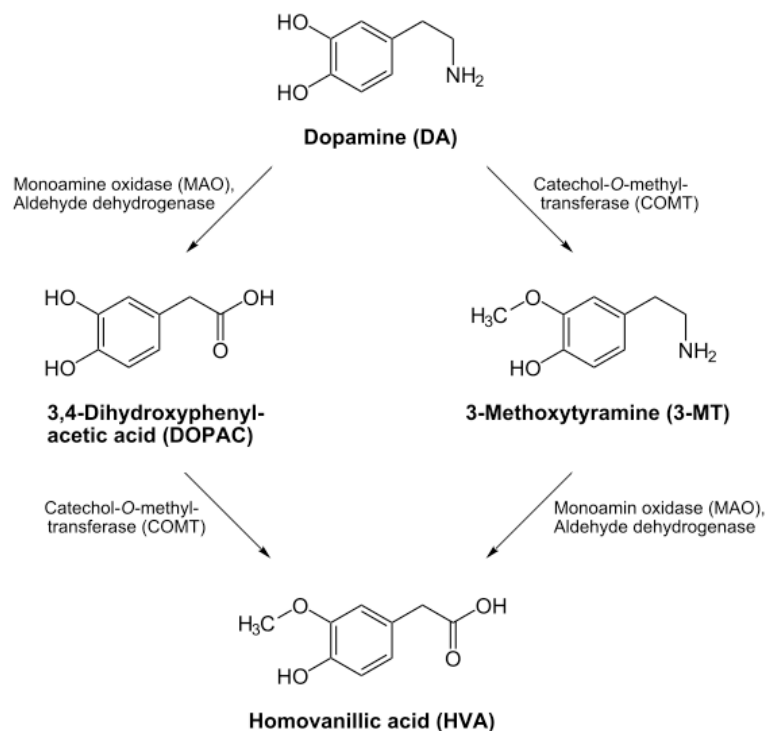
Une fois dans la fente synaptique, elle peut soit :

- être dégradée
- se fixer aux récepteurs post-synaptiques
- être recapté par des neurones présynaptiques pour être stockée ou dégradée
- être recapté par le transporteur DAT pour être transporté dans des vésicules par le VMAT (vesicular monoamine transporteur)



La fente synaptique (8)

Lorsque la dopamine est catabolisée, deux enzymes peuvent intervenir : la catechol-O-methyl-transferase (COMT) ou la monamine oxydase (MAO). La dégradation par la MAO donne le DOPAC et la dégradation par la COMT donne le 3-MT. Ensuite chacun de ces dérivés peut être de nouveau dégradé par la MAO et la COMT pour obtenir dans les deux cas l'acide homovanillique.



Dégradation de la dopamine (8)

2. Les récepteurs dopaminergiques

On distingue 5 familles de récepteurs dopaminergiques appelés D1, D2, D3, D4, D5. On peut les séparer en deux groupes :

- Les récepteurs D1, D5
- Les récepteurs D2, D3 et D4

Tous ces récepteurs sont composés de 7 hélices transmembranaires et sont couplés à une protéine G.

Les récepteurs D1 et D5 sont couplés à une protéine Gs qui est activatrice et qui entraîne une dépolarisation. Le neurone postsynaptique sera alors excité.

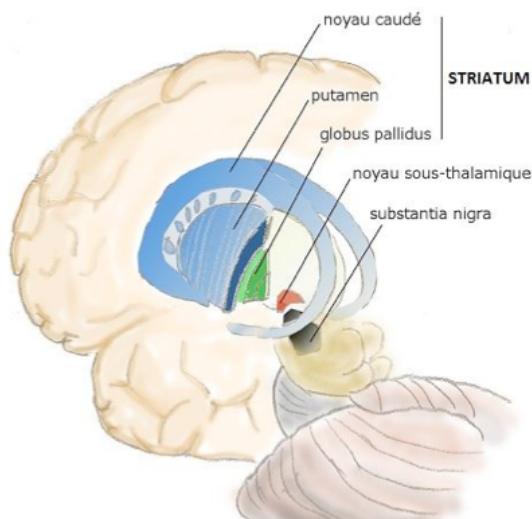
Les autres récepteurs sont couplés à une protéine Gi qui est inhibitrice et qui entraînera une hyperpolarisation. Une diminution de la libération des neuromédiateurs est alors observée.

(3-4-8)

C. Les noyaux gris centraux (ou les ganglions de la base)

Les noyaux gris sont composés du :

- striatum (noyau caudé + putamen)
- pallidum (globus pallidus interne et externe)
- noyau sous-thalamique
- et de la substance noire



Les noyaux gris centraux (8)

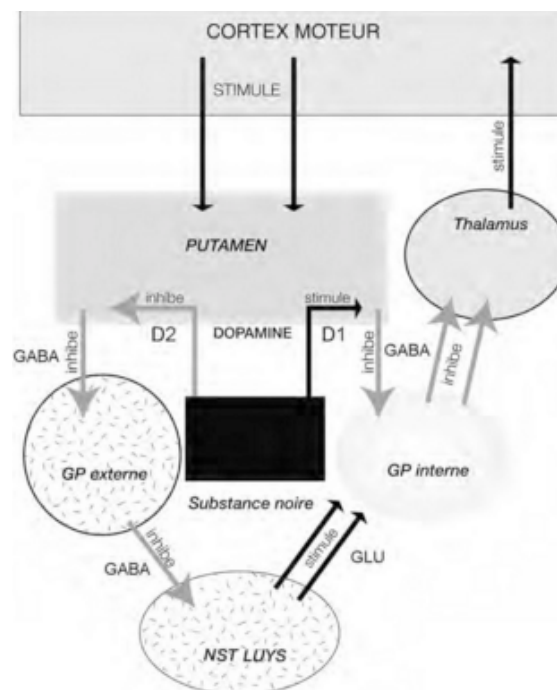
L'activité du noyau caudé et du putamen est contrôlée par les éfferences dopaminergiques de la substance noire.

Ce système qui associe les noyaux de la base et la substance noire est nommé la voie extrapyramidale.

Le système extrapyramidal est représenté par deux voies : la voie directe et la voie indirecte.

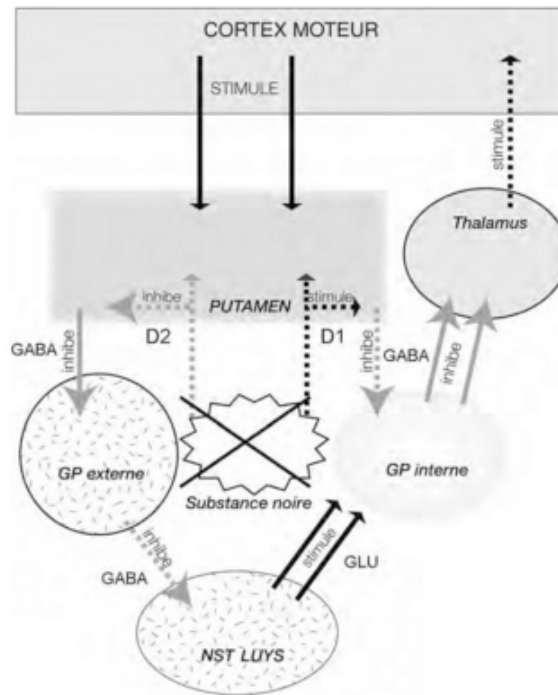
La voie directe est composée d'une stimulation par le glutamate du cortex vers le putamen qui va inhiber le GPI par le biais du GABA. Le thalamus va être inhibée à son tour toujours par le GABA. Enfin, le glutamate va stimuler le cortex à partir du thalamus. L'effet de la dopamine sécrétée par la substance noire s'effectue préférentiellement sur les récepteurs D1 et facilite la stimulation du cortex moteur. La substance P est coactivatrice des récepteurs D1.

La voie indirecte est composée d'une stimulation par le glutamen du cortex vers le putamen et d'une inhibition par le GABA du putamen sur le GPE et du GPE sur le noyau sous-thalamique. Puis, il y a une activation par le glutamate du noyau sous-thalamique vers le GPI. Enfin, le GPI inhibe le thalamus qui stimule le cortex. L'effet dopaminergique sur la voie indirecte se fait par des récepteurs dopaminergiques de type D2 qui sont inhibiteurs. L'enkephaline est co-activatrice des récepteurs D2.



La boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale en fonctionnement normal

Dans la maladie de Parkinson, la destruction des noyaux de la substance noire va provoquer un déficit de la sécrétion en dopamine provoquant à son tour une diminution de l'inhibition de la voie indirecte et une perte de stimulation sur la voie directe.



La boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale chez le parkinsonien (3)

(3-4-8-11)

Nous connaissons désormais le mécanisme mais qu'est ce qui en est à l'origine ?

II. Etiologie

L'étiologie est encore inconnue aujourd'hui mais pour les chercheurs la cause la plus probable est une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux.

L'âge reste tout de même le facteur de risque principal.

A. Génétique

Seuls 15% des cas de Parkinson sont familiaux. Ces formes se caractérisent par un début précoce de la maladie.

9 locus et 5 gènes ont été mis en cause dans la maladie de Parkinson.

1. Le gène de l'alpha-synucléine

Le gène de l' α -synucléine a été le premier mis en évidence dans une forme familiale de la maladie de Parkinson de transmission autosomique dominante. Chez ces familles qui possèdent un allèle muté de ce gène, la maladie apparaît dès la quarantaine et évolue rapidement.

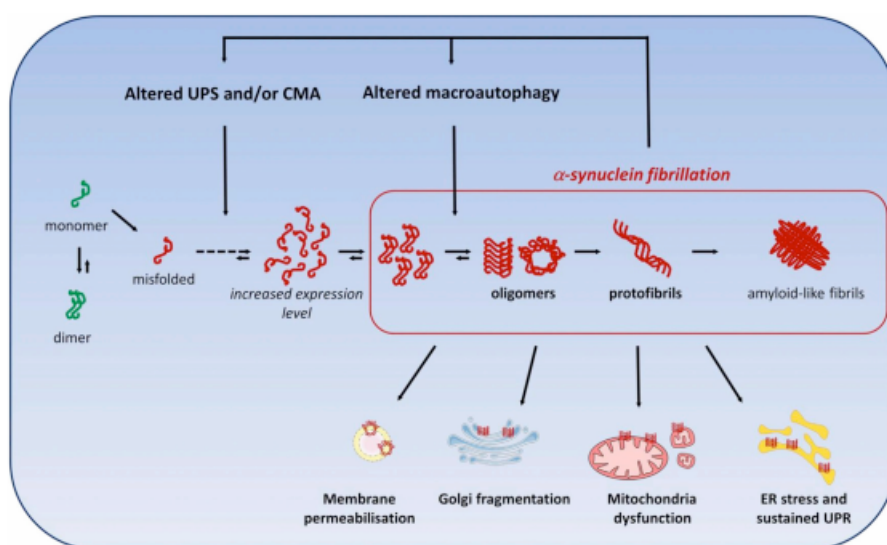
La présentation clinique de la maladie de Parkinson induite par la mutation de l' α -synucléine peut être polymorphe et inclure des myoclonies, une hypotension, une incontinence urinaire et une hypoventilation d'origine centrale.

L' α -synucléine est présente dans de nombreuses régions cérébrales au niveau des terminaisons synaptiques.

On ne connaît pas sa fonction précise mais des travaux montrent son implication dans la modulation de la transmission synaptique, dans la synthèse de la dopamine et dans la régulation du transporteur de la dopamine.

L' α -synucléine peut être secrétée par exemple lors d'un stress oxydatif dans l'espace extracellulaire et est donc recaptée par les neurones voisins. Cette distribution fait que l'on retrouve des corps de Lewy riche en α -synucléine hors de la substance noire comme le bulbe olfactif. Cela pourrait fournir une explication neuropathologique aux signes non moteurs de la maladie.

Des études récentes ont montré que la dopamine peut être responsable de la maladie de Parkinson en synergie avec l' α -synucléine. En effet, des neurones dopaminergiques humains en culture primaire peuvent être sauvés de la mort provoquée par une surexpression d' α -synucléine si l'on prévient la production de dopamine endogène.



Origines et conséquences de l'agrégation de l' α -synucléine dans la maladie de Parkinson (9)

L'agrégation de l' α -synucléine engendre des molécules plus grandes insolubles pour donner en dernier lieu des fibres amyloïdes. Cette agrégation est à l'origine de la toxicité de l' α -synucléine.

Les conséquences de ce phénomène peuvent être un dysfonctionnement des mitochondries, une fragmentation de l'appareil de Golgi, une perméabilisation des membranes.

Un produit d'oxydation de la dopamine stabilise *in vitro* des protofibrilles d' α -synucléine, empêchant la production de fibrilles insolubles. Ainsi, la formation de protofibrilles d' α -synucléine, plutôt que l'accumulation de fibrilles insolubles au sein des corps de Lewy, serait à mettre en relation avec les effets neurotoxiques de l' α -synucléine et leur sélectivité pour les neurones dopaminergiques. Cette hypothèse est renforcée par des données, obtenues *in vitro*, montrant que les mutations Ala30Pro et Ala53Thr accélèrent toutes deux la formation d'oligomères protofibrillaires d' α -synucléine, alors que seule la mutation Ala53Thr favorise l'assemblage en fibrilles de type amyloïde; pourtant, les deux types de mutations sont associés à une neurodégénérescence.

2. Les autres gènes

Les mutations les plus courantes et qui sont responsables de 50% des formes autosomique récessives familiales de la maladie de Parkinson sont les mutations du gène de la parkine. Ces mutations engendrent un début de maladie précoce et une maladie d'évolution lente. De plus les études ont montré que les patients porteurs de mutations du gène de la parkine répondent mieux à la lévodopa, mais présentent plus fréquemment des dyskinésies induites par le traitement par rapport aux patients sans mutation.

La parkine est une enzyme qui joue un rôle de E3-ubiquitine ligase sur plusieurs substrats dont la forme O-glycolysée d'alpha-synucléine. En effet, la plupart des observations anatomo-pathologiques de la maladie de parkinson liées à des mutations de la Parkine font état d'une dénervation dopaminergique nigro-striatale en l'absence de corps de Lewy.

Des mutations du gène codant pour UCHL1 (ubiquitine carboxy terminal hydroxylase) ont été identifiées chez deux membres d'une même famille. La transmission se fait selon le mode autosomique dominant. Ce gène code pour une protéine abondante dans le cerveau au niveau des neurones de la substance noire et dans le corps de Lewy. Cette protéine intervient dans la dégradation de l'alpha-synucléine par le protéasome. Bien que la mutation de ce gène soit très rarement impliquée dans les formes familiales de maladie de Parkinson, comme l'ont montré de nombreuses études, elle a permis de comprendre certaines étapes du processus pathologique comme l'alpha-synucléine qui est un composant majeur du corps de Lewy. **(10)**

Récemment, il a été décrit des mutations à l'état hétérozygote de GBA. La GBA code la bêta-glucocérébrosidase. Ces mutations sont relativement rares et ne provoquent pas systématiquement la maladie de Parkinson. Cependant, le risque qu'elle confère n'est pas négligeable. Il est intéressant de noter que les mutations homozygotes sont responsables de la maladie de Gaucher alors que les mutations hétérozygotes peuvent être responsables de la maladie de Parkinson. Ces formes correspondent à une maladie de Parkinson typique.

Des chercheurs ont découvert récemment le gène VPS13C qui code une protéine protectrice des neurones. La perte de fonction de cette protéine rend les mitochondries plus vulnérables au stress oxydatif. **(4)**

B. Facteurs environnementaux

L'implication des facteurs environnementaux dans la maladie de Parkinson a été mise en avant chez les toxicomanes qui fabriquent eux-mêmes leurs dérivés morphiniques et qui ont présenté des syndromes parkinsoniens sévères très proches cliniquement et anatomiquement de la maladie de Parkinson.

Ce sont des substances neurotoxiques « MPTP-like » qui sont impliquées dans la genèse de la maladie de Parkinson. Le MPTP est une substance proche du paraquat.

Le MPTP inhibe le complexe I de la chaîne respiratoire. La quasi-totalité de l'oxygène est consommée par la chaîne respiratoire mitochondriale et son inhibition entraîne la formation de radicaux oxygénés qui produisent des lésions cellulaires.

L'exposition prolongée aux substances proches du MTPT contenu dans les pesticides (la roténone, les herbicides, les insecticides, les fongicides), les solvants organiques et les métaux lourds (cadmium, mercure, plomb) augmenterait le risque de survenue de la maladie de Parkinson.

On peut également inclure l'exposition au manganèse lors de vie rurale ou lors de consommation d'eau de puits.

La maladie de Parkinson est désormais reconnue comme maladie professionnelle. En effet, elle fait partie du tableau des maladies professionnelles du régime agricole.

Il existe aussi des facteurs environnementaux qui semblent protecteurs. On y retrouve le tabac ou encore le café, peut-être en raison de leur effet stimulant sur les neurones à dopamine. En effet, dans le tabac, on retrouve la nicotine qui augmente la synthèse de dopamine et diminue alors la synthèse de radicaux libres. **(4)**

III. Épidémiologie

La maladie de Parkinson représente la deuxième maladie neuro-dégénérative la plus fréquente en France après la maladie d'Alzheimer et la seconde cause de handicap moteur d'origine neurologique chez le sujet âgé (après les accidents vasculaires cérébraux).

La maladie de Parkinson est présente dans tous les pays et toutes les ethnies mais avec une prévalence très variable.

6 millions d'individus sont atteints au niveau mondial. En France, 120 000 personnes sont concernées dont 8 000 nouveaux cas par an.

Les plus basses valeurs de prévalence sont observées dans les pays en voie de développement, notamment en Afrique, et les plus hautes dans les pays développés. La prévalence augmente avec l'âge, avec une croissance exponentielle après 50 ans.

Le risque de développer la maladie de Parkinson est plus important chez les hommes que chez les femmes mais la prédominance n'est pas nette. Cela serait dû au fait que les hommes sont plus exposés au risque environnemental et il y aurait également une cause hormonale.

L'âge moyen de début de Parkinson est entre 55 et 60 ans.

Avant 20 ans (Parkinson juvénile), la maladie est exceptionnelle et doit faire rechercher systématiquement la forme génétique. Or seul 5% des cas environ sont héréditaires.

Elle est rare avant 40 ans, elle concerne seulement 10% des cas. On parle alors de maladie de Parkinson précoce.

La moitié des cas débute avant l'âge de 58 ans et 1% au-delà de 65 ans.

La maladie débute plus rarement après 80 ans en effet le pic se situe autour de 70 ans.

Ces chiffres seront plus importants dans les prochaines décennies suite au vieillissement de la population dans nos pays. **(5-15)**

IV. Signes cliniques

A. La triade parkinsonienne

La triade parkinsonienne correspond aux trois signes principaux retrouvés dans la maladie de Parkinson. Ces trois signes sont : l'akinésie, la rigidité et le tremblement de repos.

Cependant ces trois symptômes ne sont pas forcément présent en même temps et ils peuvent être d'intensité variable.

1. L'akinésie

L'akinésie correspond à une difficulté d'initiation du mouvement et à une réduction ou absence de mouvement spontanée. C'est le symptôme le plus répandu de la maladie de Parkinson.

On peut également retrouver la bradykinésie qui est la lenteur du mouvement et l'hypokinésie qui représente une pauvreté du mouvement et une diminution de son amplitude.

L'akinésie interfère avec toutes les activités de la vie courante.

Cela conduit à une réduction de l'expression du visage, du balancement des bras et du clignement des yeux.

La marche est lente et hésitante. Il devient difficile pour le parkinsonien d'effectuer des mouvements fins comme écrire ou boutonner des vêtements et de se retourner dans son lit.

2. La rigidité

Elle est aussi appelée hypertonie.

Il s'agit d'une tension excessive des muscles qui prennent une consistance ferme à la palpation.

Cette rigidité peut être douloureuse, elle touche tous les muscles du corps y compris le rachis. En effet, elle est prédominante au niveau de la colonne vertébrale, ce qui engendre une posture penchée vers l'avant. Les douleurs peuvent être musculaires (crampes) ou tendineuses et il y a une sensation de raideur.

Les caractéristiques de l'hypertonie sont :

- Elle ne dépend pas de la vitesse de mobilisation du membre
- Elle est bidirectionnelle
- Elle est dite en tuyau de plomb, de type plastique et cède à la mobilisation passive par à-coup (phénomène de la « roue dentée »)
- Les reflexes myotatiques sont normaux

Il y a une perte du ballant et une gêne à la marche.

3. Le tremblement de repos

Ce signe est absent chez 30% des patients.

Il est présent au repos lorsque les muscles sont complètement relâchés et il disparaît au mouvement, au maintien postural et au cours du sommeil.

Il se majore ou apparaît à l'émotion, en cas de stress ou de fatigue et à l'épreuve du calcul mental.

Le tremblement est lent, unilatéral ou très asymétrique et touche le plus souvent les bras ou les mains.

Il peut aussi concerner le pied, les lèvres, la mâchoire, la langue mais épargne classiquement l'extrémité céphalique.

Lorsqu'il est important, ce tremblement peut être un handicap majeur.

B. Les autres symptômes

1. Les troubles de la marche

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.

2. Troubles de la posture

Le parkinsonien a le corps penché en avant.

Il a une instabilité à la station debout qui nécessite un soutien plus fréquent tandis que le lever d'une chaise ou d'un fauteuil doit être assisté.

Ces difficultés traduisent la détérioration des réactions posturales correctrices qui sont indispensables au maintien de la posture debout stabilisée ainsi que la perte des coordinations entre posture et mouvement.

Cela entraîne un risque de chute.



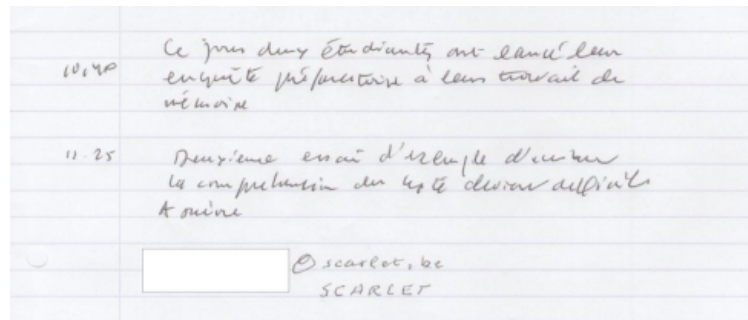
Posture du patient parkinsonien (13)

3. Troubles de l'écriture

Elle peut être le premier signe d'installation de la maladie. Elle est donc un motif d'auscultation et joue un rôle primordial dans le diagnostic de la maladie.

Le parkinsonien écrit de plus en plus petit. C'est ce qu'on appelle la micrographie.

La micrographie peut être constante ou apparaître progressivement au cours de la tâche d'écriture. Il y a également une réduction de la vitesse d'écriture et de l'amplitude du geste, ainsi que les difficultés pour activer et arrêter le mouvement.



Micrographie du patient parkinsonien (14)

4. Les troubles digestifs

Le patient présente souvent une constipation.

La constipation est due au ralentissement du transit intestinal, l'assèchement des selles, l'insuffisance de la mastication, des troubles réflexes sphinctériens de difficultés à l'expulsion des selles accentuées en période « off ».

On retrouve également la dysphagie.

La dysphagie concerne deux tiers des patients. On constate une chute des aliments de la bouche ou une accumulation des aliments, des spasmes diffus de l'œsophage et une dilatation. Cependant, c'est l'akinésie bucco-linguale qui est le principal facteur responsable. Ces troubles de la déglutition peuvent conduire de fréquentes fausses routes avec un risque de pneumopathie de déglutition ou de décès par asphyxie aigue mais aussi à une déshydratation et à un amaigrissement.

5. Les symptômes divers

On peut retrouver une incontinence urinaire due au relâchement des sphincters, une diminution de l'odorat, des nausées, des troubles du sommeil, des troubles de la parole, un syndrome dépressif, des douleurs.

Les troubles de la parole se définissent par une hypophonie. Au début de la maladie la voix est faible, monotone puis l'aggravation de la dysarthrie conduit à une diction devenant inaudible et inintelligible. La lenteur des mouvements se traduit aussi au niveau du débit de parole mais quelques-uns réalisent une accélération des mots dus à des douleurs articulaires.

Dans les troubles du sommeil, on retrouve l'insomnie d'initiation (en début de nuit) ou insomnie de réveil précoce en deuxième partie de nuit avec hyperactivité. Le parkinsonien peut également être confronté à des attaques de sommeil ou à une fatigue invalidante qui apparaît au cours de la maladie ou à des rêves animés.

Les manifestations douloureuses sont très fréquentes et sont liées au statut dopaminergique. Il s'agit de torsions douloureuses des orteils, parfois de la main et plus rarement de la région cervicale.

(3-4-6)

V. Diagnostic

Dès les premiers signes, c'est le médecin traitant qui est consulté par le patient. Si il soupçonne une maladie de Parkinson, il adresse le malade au neurologue. Le neurologue confirme le diagnostic, annonce la maladie et instaure éventuellement un traitement.

A. Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique est basé sur les critères cliniques selon Gibb et Lees.

Il faut retrouver chez le patient une bradykinésie ou une hypokinésie et au moins un des signes suivants pour assurer le diagnostic de syndrome parkinsonien : rigidité musculaire, tremblement de repos, instabilité posturale

Le neurologue recherche également les critères d'exclusion de la maladie de Parkinson qui sont les suivants :

- histoire de traumatismes crâniens répétés
- histoire d'accidents vasculaires répétés
- histoire d'encéphalite certaine
- traitement neuroleptique lors de l'installation des symptômes
- plus d'un membre de la famille atteint
- rémission prolongée
- signes cérébelleux
- dysautonomie importante et précoce
- symptômes strictement unilatéraux au-delà de 3 ans
- exposition au MPTP

Enfin, il faut retrouver trois ou plus des critères positifs en faveur d'une maladie de Parkinson :

- début unilatéral
- présence d'un tremblement de repos
- maladie progressive
- asymétrie persistante touchant plus le côté initialement atteint
- réponse excellente à la levodopa
- mouvements choréiques importants induits à la levodopa
- réponse à la levodopa égale ou supérieure à 5 ans
- évolution clinique de 10 ans ou plus

(12-15)

B. Examens complémentaires

Les examens d'imagerie ou examen sanguins ne sont pas nécessaires pour le diagnostic de la maladie de Parkinson sauf dans certains cas comme dans les formes débutantes avant l'âge de 40 ans, dans les formes atypiques et dans les formes qui répondent partiellement à la L-dopa, on réalise une IRM.

L'IRM permet de vérifier l'absence de signes rencontrés dans d'autres maladies neurologiques. Il n'apporte pas lui-même le diagnostic.

Cependant à l'essai aujourd'hui, les séquences d'IRM à très haut champ permettraient de montrer des anomalies dans la maladie de Parkinson. Une étude a montré une réduction du coefficient d'anisotropie dans la substance noire, qui apparaît comme un marqueur prometteur pour le diagnostic précoce de la maladie de Parkinson.

Le neurologue peut aussi avoir recours au DATscan pour différencier les tremblements parkinsoniens et des tremblements essentiels. Si les résultats sont normaux, c'est le tremblement essentiel.

L'échographie transcranienne de la substance noire peut également servir au diagnostic même si elle fait encore partie du domaine de la recherche. En effet, elle est seulement officielle dans les critères de diagnostic de l'atrophie mutisystématisée et de la démence à corps de Lewy, elle est donc plus à visée de diagnostic différentiel.

Quant aux examens biologiques, ils ne permettent que d'éliminer la maladie de Wilson.

C. Diagnostic différentiel

Les examens complémentaires permettent donc de différencier la maladie de Parkinson des maladies suivantes :

Tremblement essentiel :

Ce tremblement touche les mains, la tête, les cordes vocales et rarement les membres inférieurs.

Les tremblements sont souvent bilatéraux et disparaissent lors du repos alors que dans la maladie de Parkinson, on parle de tremblements de repos et ils sont unilatéraux.

Démence à corps de Lewy :

Dans cette maladie, on retrouve le développement d'une démence cliniquement proche de la maladie d'Alzheimer et des caractéristiques motrices spontanées du syndrome parkinsonien.

Maladie de Wilson :

C'est une maladie génétique caractérisée par une accumulation toxique de cuivre dans l'organisme. On a parmi les signes neurologiques, la dépression et les tremblements. Un examen biologique permet de diagnostiquer la maladie.

Les syndromes parkinsoniens d'origine vasculaire :

Dans ce syndrome, il y a des lésions vasculaires multiples des noyaux gris centraux qui provoquent une marche à petit pas. Un scanner permet d'apporter les arguments nécessaires à ce diagnostic.

Les syndromes parkinsoniens iatrogènes:

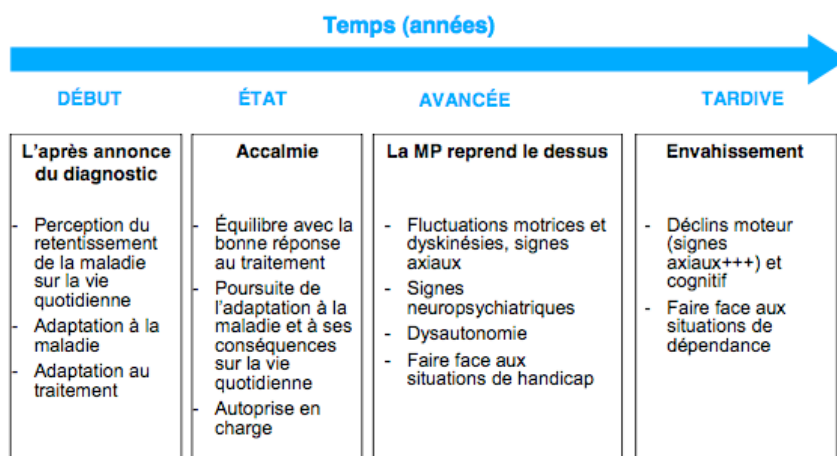
La prise de neuroleptiques peut entraîner des troubles de coordination, des tremblements et des mouvements involontaires du visage.

(4-12)

VI. Evolution de la maladie

La maladie de Parkinson est une maladie chronique et dont la vitesse d'évolution diffère d'un patient à un autre.

Cette évolution est schématisée par 4 stades.



Les quatres stades d'évolution (16)

La première phase est la phase d'adaptation qui suit le diagnostic. A ce moment, le patient se pose de nombreuses questions comme l'impact de la maladie sur sa vie quotidienne.

La deuxième phase est «la lune de miel » c'est-à-dire que la réponse au traitement est optimale. Les symptômes de la maladie sont masqués.

La troisième phase correspond à l'apparition des effets indésirables du traitement. Ces effets indésirables sont les fluctuations motrices et les dyskinésies.

La dernière phase est la phase d'envahissement. La maladie devient handicapante et a un impact fort sur la vie quotidienne du patient qui est dépendant dans la plupart des cas.

De plus, il y a la classification de Hoehn et Yarr qui décompose la maladie en cinq stades de gravité :

- Stade I (normal): atteinte unilatérale avec handicap minime ou nulle
- Stade II : atteinte bilatérale sans instabilité posturale
- Stade III : atteinte bilatérale avec instabilité posturale. Légère gêne fonctionnelle dans les activités.
- Stade IV : incapacité fonctionnelle sévère, le patient a besoin d'aide dans ses déplacements.
- Stade V (grabataire): patient alité ou en chaise roulante

Selon la phase de la maladie, les traitements seront différents. **(4-16)**

PARTIE 2 : PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE ET CHIRURGICALE DE LA MALADIE DE PARKINSON

Aucun traitement n'est curatif à ce jour. Les traitements actuels permettent d'améliorer les symptômes, l'évolution de la maladie et donc de faciliter le maintien au domicile du patient.

Le traitement le plus utilisé est la lévodopa qui permet d'apporter de la dopamine exogène. On retrouve également des médicaments qui vont stimuler directement les récepteurs de la dopamine et des médicaments qui vont réduire son catabolisme.

I. La L-Dopa

A. Mécanisme d'action

C'est le médicament le plus utilisé car le plus actif.

La dopamine ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique. Il est donc nécessaire d'utiliser la L-dopa qui elle passe la BHE après avoir été absorbé au niveau duodéno-jejunal.

Une fois qu'elle a traversé la barrière hémato-encéphalique, elle est décarboxylée en dopamine et est stockée à l'intérieur des neurones.

Au niveau périphérique, la décarboxylation de la L-Dopa a lieu aussi. Cela empêche le passage encéphalique et provoque des effets indésirables comme l'hypotension artérielle, nausées et vomissements. Pour éviter ce problème, la L-dopa est associée à un inhibiteur de la décarboxylase périphérique : le benserazide ou le carbidopa. L'inhibiteur de la décarboxylation ne passe pas la barrière hémato-encéphalique.

B. Effets indésirables

Au début du traitement, on retrouve des troubles digestifs comme les nausées, les vomissements, la constipation. Ces effets disparaissent souvent au bout de 6 à 8 semaines et sont limités par l'instauration progressive du traitement.

Aux doses thérapeutiques, la dopamine stimule les récepteurs dopaminergiques artériels, ce qui peut provoquer une hypotension orthostatique. A forte dose, la dopamine peut être responsable de troubles du rythme cardiaque et d'hypertension.

On retrouve aussi des accès brutaux de sommeil, des agitations et une coloration des urines en brun-noir.

Les complications motrices sont un effet indésirable qui intervient dans l'augmentation des doses de levodopa ou après plusieurs années de traitement. Ces complications sont appelées des fluctuations motrices et elles sont accompagnées de fluctuations non motrices.

➤ Les fluctuations motrices

Ce sont des modifications de l'état parkinsonien au cours du temps avec oscillations entre un état OFF (où les signes de la maladie sont sévères) et un état ON (où les signes sont atténués voire abolis).

Ces fluctuations suivent les variations des taux plasmatiques et cérébraux de lévodopa.

D'une part, on observe des fluctuations motrices prévisibles qui sont fonction des prises médicamenteuses et se caractérisent par une réapparition des signes parkinsoniens.

Ces fluctuations prévisibles sont de trois types selon le moment de la journée, où elles apparaissent :

- akinésie de fin de dose
- akinésie nocturne qui peut être due à un manque de levodopa car en général il n'y a pas de prise de médicament la nuit.
- akinésie du matin

D'autre part, on peut voir apparaître des fluctuations non prévisibles qui apparaissent de façon brutale au cours de la journée et qui ne dépendent pas de la prise de médicament. Le patient se retrouve bloqué (« gelée ») et retrouve une activité normale en quelques minutes.

Enfin, on retrouve des dyskinésies : les dyskinésies de milieu de dose (au moment du pic thérapeutique), les dyskinésies de début et de fin de dose.

Les mouvements involontaires les plus couramment associés aux dyskinésies sont la chorée, la dystonie et le ballisme. La chorée se caractérise essentiellement par des mouvements anormaux involontaires, rapides, brusques, irréguliers.

Elles sont généralement asymétriques, plus marquées du côté où le parkinsonisme est plus prononcé. Les dyskinésies sont fortement majorées par le stress, les émotions et la fatigue, voire par le simple fait de parler.

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

➤ Les fluctuations non motrices

Ainsi, en phase OFF, outre le blocage moteur, le patient pourra se plaindre des douleurs sévères, typiquement dans les membres inférieurs et la région dorso-lombaire, d'une oppression thoracique avec souffle court, d'une sensation de ballonnement abdominal, d'un besoin impératif d'uriner d'une décompensation dépressive voire franchement mélancolique avec pleurs, avec attaques de panique ainsi que de diverses anomalies sensorielles ou dysthermiques.

C. Contre-indications et interactions

Les contre-indications sont les psychoses graves, la confusion mentale, les accidents cardiaques (angor, troubles du rythme récents) et le glaucome à angle fermé.

Le L-dopa présente de nombreuses interactions :

- Elle est contre-indiquée avec les neuroleptiques antiémétiques (domperidone, métoclopramide) car on observe un antagonisme entre ces médicaments et la Lévodopa, ce qui entraîne une diminution de l'effet de la Lévodopa.
- Elle est déconseillée avec les neuroleptiques antipsychotiques (sauf la clozapine) car on observe un antagonisme entre ces médicaments et la Lévodopa.
- Il y a une précaution d'emploi avec le fer et le methyldopa car le fer diminue l'absorption digestive de la levodopa et le méthyldopa augmente l'activité de la L-dopa ainsi que ses effets indésirables.
- Il faut prendre en compte avec l'association avec les IMAO-B sélectifs car augmentation du risque d'hypotension orthostatique.

D. Médicaments disponibles sur le marché

1. Par voie orale

La L-Dopa seule n'est plus commercialisée depuis 1995, elle est toujours associée à un inhibiteur de la dopa décarboxylase.

Levodopa + Benserazide	Modopar® 62,5 (50/12,5) mg gélule
	Modopar® 125 (100/25) mg cp dispersible
	Modopar® 125 (100/25) mg gélule
	Modopar® LP (100/25) 125mg gélule
	Modopar® 250 (200/50) mg gélule
Levodopa + Carbidopa	Sinemet® 100mg/10 mg cp
	Sinemet® 250mg/25mg cp
	Sinemet® LP 100mg/25mg cp
	Sinemet® LP 200mg/50mg cp

La mise en place du traitement est progressive. La dose d'entretien est obtenue par paliers en recherchant la dose minimale efficace.

Le traitement doit être pris à heure fixe en dehors des repas (30 min avant ou 1 heure après) car l'absorption est modifiée par la prise d'un repas.

La forme dispersible doit être diluée dans un ½ verre d'eau et doit être pris dans la demi-heure qui suit.

Depuis août 2018, le Sinemet® est en rupture de stock. Cette rupture est annoncée jusque mars 2019. En cas d'initiation de traitement, les médecins doivent donc prescrire Modopar® ou ses génériques. Si le patient était déjà sous Sinemet®, il ne doit pas arrêter son traitement mais revoir le médecin pour mettre l'équivalent en

Modopar®. Par exemple si le patient est sous Sinemet® 100/10, le médecin va lui prescrire du Modopar® 100/25 ainsi la quantité de levodopa reste identique. De plus, les génériques du Modopar ont longtemps été manquant sur le marché mais depuis novembre 2018, ils reviennent petit à petit.

2. Par voie gastro-entérale : Duodopa®

Le duodopa® se présente sous forme de sachet de 100ml composé de Lévodopa et de carbidopa.

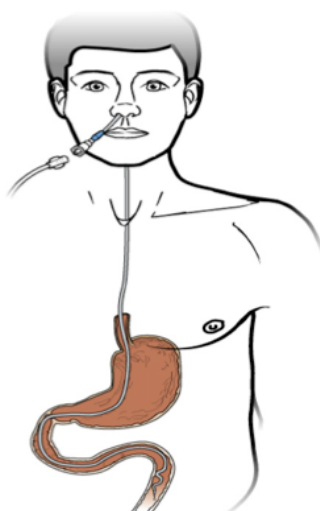
Les doses sont adaptées au patient : une dose bolus matinale, une dose d'entretien continue et des doses supplémentaires de bolus administrées sur environ 16h.

Ce traitement est proposé aux patients qui sont au stade avancé de la maladie avec des fluctuations motrices et dyskinésies sévères et répondant à la lévodopa, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

On retrouve les mêmes effets indésirables que la levodopa ainsi que des douleurs abdominales, une péritonite, des infections bactériennes, une perforation digestive par exemple.

En plus des contre-indications de la levodopa, la duodopa est contre-indiqué dans l'insuffisance rénale et hépatique et en cas d'antécédents de problèmes intestinaux qui empêchent la gastrostomie.

Le duodopa® est d'abord testé par sonde naso-gastrique pour voir si le patient répond au traitement. Si la réponse est bonne au traitement, la sonde définitive est posée. Cette sonde est reliée directement dans la partie haute du jéjunum ainsi l'absorption est améliorée et on limite les fluctuations motrices. **(18)**



Sonde naso-gastrique provisoire (18)



Pompe portable à duodopa (18)

II. Les agonistes dopaminergiques

Ces médicaments miment l'effet de la dopamine endogène (encore fabriquée par le cerveau en début de maladie) ou exogène (ingérée sous forme de L-dopa), en occupant les mêmes récepteurs dopaminergiques qu'elle. Ils stimulent directement les récepteurs dopaminergiques tant centraux que périphériques.

Leurs effets cliniques et biologiques sont les mêmes que la Levodopa mais ils ont une capacité plus particulière à stimuler les récepteurs D2 et ont une demi-vie plus longue. Leur demi-vie et donc leur durée d'action est sensiblement plus longue et se compte en heure même en dizaines d'heures. Cela permet une stimulation plus durable et plus stable des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques. De plus, il y a un risque moindre que la levodopa d'induire des dyskinésies à long terme.

Les agonistes dopaminergiques se différencient selon leur affinité respective pour des sous-types de récepteurs dopaminergiques.

On les séparent généralement en 2 classes : les dérivés de l'ergot de seigle et les non dérivés de l'ergot de seigle.

Les effets indésirables des agonistes dopaminergiques sont identiques à la levodopa mais avec une plus grande sévérité probablement du à leur plus longue demi-vie.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Nausées et vomissements, notamment en début de traitement
- Céphalées, vertiges
- Hypotension orthostatique
- Accès brutaux de sommeil et somnolence diurne
- Hallucinations et confusions le plus souvent visuelles mais parfois auditives. Elles surviennent en général après plusieurs années d'évolution de la maladie.
- Troubles compulsifs (jeux pathologiques, hypersexualité, achats et dépenses pathologiques)

Ces agonistes ne sont pas prescrits chez les personnes âgées en raison des hallucinations et des confusions.

Ils sont instaurés de façon progressive en association initiale avec la domperidone afin d'éviter les nausées, vomissements et les hypotensions orthostatiques.

A. Les dérivés de l'ergot de seigle

Ils sont à éviter par rapport au dérivé non ergoté car on retrouve comme effets indésirables des cas de valvulopathies cardiaques et de fibroses pleuropulmonaires. Une échocardiographie doit être réalisée avant la mise en place du traitement pour déceler des signes de valvulopathie cardiaque.

De plus, un suivi pulmonaire, cardiaque et rénal est recommandé en cas de traitement au long terme.

En raison des effets vasoconstricteurs des dérivés de l'ergot de seigle, il faut l'utiliser avec prudence chez des patients présentant un syndrome de Raynaud et ne pas associer deux dérivés de l'ergot de seigle.

Il est déconseillé de les utiliser avec les macrolides car il y a une augmentation de la concentration du dopaminergique et ainsi un risque de l'augmentation de l'activité et d'un surdosage.

Ils sont aussi déconseillés avec les neuroleptiques.

Il n'en reste plus qu'un sur le marché actuellement : la bromocriptine (Parlodel®). En effet, le pergolide (Celance®) a été retiré du marché en 2011 suite à des graves atteintes valvulaires cardiaques et le lisuride (Dopergine®) a été retiré du marché en 2013.

Le Parlodel® existe en comprimé de 2,5mg et en gélule de 5mg ou 10mg.

Il est indiqué dans les traitements de première intention de la maladie de Parkinson en monothérapie ou en association avec la levodopa (en cas de diminution ou de fluctuation thérapeutique de la dopathérapie).

B. Les non dérivés de l'ergot de seigle

Ils ont l'avantage de ne pas provoquer de valvulopathies cardiaques et de fibroses pulmonaires.

1. Le ropinirole

Le ropinirole est présent dans les spécialités suivantes :

- Requip® 0.25mg, 0.5mg, 1mg, 2mg ou 5 mg
- Requip LP® 2mg, 4mg ou 8mg

Il est indiqué dans les traitements de première intention de la maladie de Parkinson en monothérapie (pour différer de la dopathérapie) ou en association avec la levodopa (en cas de diminution ou de fluctuation thérapeutique de la dopathérapie).

Il est aussi indiqué dans la maladie des jambes sans repos mais sous un autre nom de commercialisation : l'Adartrel®

La forme LP permet une seule prise de comprimés par jour.

Le ropinirole est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des composants, en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique.

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.

Une précaution d'emploi existe entre le ropinirole et les inhibiteurs du CYP3A4 comme la ciprofloxacine. Le ropinirole est métabolisé par le CYP3A4 donc l'utilisation avec des inhibiteurs peut provoquer une augmentation de sa concentration. Il peut donc être nécessaire d'adapter les doses du ropinirole.

2. Le pramipexole

Cette molécule est retrouvée sur le marché sous le nom de :

- Opyrmea® 0.18mg ou 0.7mg
- Opyrmea LP® 0.26mg, 0.52mg, 1.05mg ou 2.1mg
- Sifrol® 0.18mg ou 0.7mg
- Sifrol LP® 0.26mg, 0.52mg, 1.05mg ou 2.1mg

Il est indiqué dans le traitement des symptômes et signes de la maladie de Parkinson idiopathique, en monothérapie (sans lévodopa) ou en association à la lévodopa, quand lorsqu'au cours de l'évolution de la maladie, au stade avancé, l'effet de la lévodopa s'épuise ou devient inconstant et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effets « on-off »).

Il est aussi indiqué dans le traitement du syndrome des jambes sans repos modéré à sévère.

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.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques du pramipexole est faible et sa biotransformation est peu importante chez l'homme. Le risque d'interaction avec d'autres médicaments liés aux protéines plasmatiques ou éliminés par biotransformation est donc faible.

Attention tout de même à l'association avec la cimétidine et l'amantadine qui entraîne une réduction de l'élimination rénale. En cas d'association, il faudra donc diminuer la posologie du Sifrol®.

L'association avec les médicaments psychotiques doit être évitée

3. L'amantadine

Il est commercialisé sous le nom de Mantadix® 100mg.

Son mécanisme d'action est mal connu, elle provoquerait la libération de dopamine au niveau du striatum. Elle a aussi une action antiglutaminergique et faiblement anticholinergique.

L'efficacité est portée sur la triade parkinsonienne mais essentiellement sur l'akinésie.

Ses indications sont la maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.

Elle est utilisée aussi en prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues exclusivement au virus influenzae A.

Elle est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à l'un des composants et dans la grossesse ainsi que chez les enfants de moins de 1 an.

Les effets indésirables sont vertiges, insomnie, nervosité, anorexie, nausées, douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, constipation et sécheresse buccale.

L'association avec un neuroleptique antiémétique est contre-indiquée en raison d'un antagonisme réciproque.

L'association avec un neuroleptique antipsychotique sauf la clozapine est déconseillée car des troubles psychotiques peuvent survenir ou être aggravés.

4. Le piribédil

Le Trivastal® 20mg ou LP50mg est composé de piribédil.

Il est indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson : soit en monothérapie, soit en association à la dopathérapie d'emblée ou secondairement.

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

Ses effets indésirables sont les troubles digestifs, l'agitation, les hallucinations, les vertiges, l'hypotension orthostatique. On retrouve également des accès soudains de sommeil.

Les interactions sont :

- Association contre-indiquée avec les neuroleptiques antiémétiques
- Associations déconseillées avec les neuroleptiques antipsychotiques (sauf la clozapine) et l'alcool
- Association à prendre en compte avec les autres médicaments sédatifs car il y a un risque de majoration de la dépression centrale.

5. L'apomorphine

L'apomorphine est un agoniste dopaminergique injectable : Apokinin® 30mg/3ml en stylo injectable ou Apokinin® 5mg/ml en flacon (pour les pompes) ou Dopaceptin® 5mg/ml (solution pour perfusion).

Il est utilisé en auto-injection sous-cutanée par le malade lui-même ou grâce à une pompe permettant une injection continue.

Son indication est le traitement des fluctuations motrices (phénomène « on-off ») chez les patients atteints de la maladie de Parkinson insuffisamment contrôlés par un traitement antiparkinsonien par voie orale.

Ses effets indésirables sont les hallucinations, les troubles du contrôle des impulsions (augmentation de la libido, jeux pathologiques), la somnolence, l'hypotension orthostatique, les nausées, les vomissements. Au point d'injection, on peut retrouver des prurits et des nodules sous-cutanés inflammatoires.

Les nausées sont plus prononcées qu'avec les autres agonistes dopaminergiques, ce qui nécessite la prise concomitante de domperidone lors de la mise en route du traitement.

Les contre-indications sont l'insuffisance hépatique, la dépression respiratoire, la démence, la confusion mentale et les manifestations psychotiques.

Les interactions de l'apomorphine sont les mêmes que celle du piribédil.

➤ Le stylo à apomorphine :

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.

Une fois que la dose optimale a été déterminée, on peut administrer une injection unique en sous-cutané dans le bas de l'abdomen ou l'extérieur de la cuisse dès les premiers signes d'un épisode « off ».

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

La dose quotidienne est généralement entre 3 et 30mg administré en une à dix injections.

Il est recommandé de ne pas dépasser une dose totale d'apomorphine de 100 mg par jour.

Le stylo est fourni sans les aiguilles. A chaque injection, l'aiguille doit être changée.

Sur le stylo, il y a un bouton doseur qui permet de régler la dose à administrer.

Ensuite, il faut armer le stylo et appuyer sur le bouton doseur jusqu'à la butée pour injecter le produit.



Le stylo à apomorphine (19)

➤ La pompe à apomorphine

Lorsque les injections intermittentes ne sont pas suffisantes et qu'elles sont trop nombreuses ou trop fréquentes, on peut débiter immédiatement par un traitement par perfusion sous-cutanée continue au moyen d'une minipompe et/ou d'un pousse-seringue.

La minipompe est plus intéressante car elle est discrète et permet d'avoir une vie sociale quasi-normale.



La pompe à apomorphine (20)

La perfusion ne doit être administrée que durant les périodes d'éveil. En cas de symptômes nocturnes invalidants, on peut la laisser la nuit mais à un débit moindre.

Il est nécessaire de changer de site de perfusion toutes les 12 heures.

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

L'administration du produit, contenu dans un petit réservoir intégré à la pompe, a lieu dans les tissus sous-cutanés via un cathéter.

Grace à un programmeur la pompe peut administrer l'apomorphine à un débit constant ou variable avec la possibilité d'administration de bolus en cas de nécessité.

6. Le rotigotine

C'est le seul agoniste disponible en patch à disposer une seule fois par 24H, permettant ainsi une facilité d'utilisation.

Les patchs portent le nom de Neupro® sur le marché.

On retrouve différents dosage par 24H : 2mg, 4mg, 6mg ou 8mg.

Il est indiqué en monothérapie (sans lévodopa) pour le traitement des signes et symptômes du stade précoce de la maladie de Parkinson idiopathique, ou en association avec la lévodopa, quand, au cours de l'évolution de la maladie, jusqu'aux stades avancés, les effets de la lévodopa s'atténuent ou deviennent irréguliers et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effet « on-off »).

Le Neupro 2mg peut également être utilisé également dans le traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos idiopathique d'intensité modérée à sévère (SJSR) chez l'adulte.

Si le patient doit passer un IRM, il faut retirer le patch car la couche de support contient de l'aluminium.

Le dispositif transdermique doit être appliqué approximativement à la même heure chaque jour sur l'épaule, le bras, la cuisse ou l'abdomen. Le dispositif transdermique reste sur la peau pendant 24 heures et doit ensuite être remplacé par un dispositif neuf, en choisissant un autre site d'application.

Si la dose nécessaire est supérieure à 8mg, le patient peut porter plusieurs dispositifs.

Ses effets indésirables sont les mêmes que les agonistes dopaminergique et des réactions au site d'application comme un prurit, une dermatite de contact, ...

III. Les anticholinergiques

A. Mécanisme d'action

Il existe une balance dopamine-acétylcholine au niveau des noyaux gris.

La maladie de Parkinson est caractérisée par un déficit en dopamine. Le déficit en dopamine provoque alors une hyperstimulation du système cholinergique.

Or le déficit en dopamine et une augmentation de l'acétylcholine sont tous les deux des facteurs aggravants de la maladie de parkinson.

Les anticholinergiques sont des antagonistes muscarinique au niveau central et présente une action parasympholytique au niveau périphérique.

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.

Les anticholinergiques peuvent être prescrit aussi dans le traitement des syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.

B. Les différentes molécules

Les molécules sont :

- Biperidène : Akineton LP® 4mg
- Trihexyphénidyle
 - o Artane®
 - En injectable : 10mg/5ml
 - En comprimé : 2mg ou 5mg
 - En solution buvable : 0,4%
 - o Parkinane® LP 2mg ou 5mg
- Tropatépine : Lepticur® 10mg en comprimé ou en injectable

C. Effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses

L'action parasympatholytique engendre un ralentissement du tonus intestinal, une mydriase, et une diminution des sécrétions salivaires, lacrymales et digestives. Cela est à l'origine des effets indésirables anticholinergiques qui sont la bouche sèche, les troubles mictionnels, la constipation, les troubles de l'accommodation et l'hypertonie oculaire.

Des perturbations psychiques et une euphorie peuvent aussi survenir avec ce traitement.

Les contre-indications sont en lien avec les effets indésirables, on retrouve le risque de rétention urinaire, le risque de glaucome par fermeture de l'angle et les cardiopathies décompensées.

Compte tenu des effets indésirables, ce traitement doit être évité chez les personnes âgées.

Ils sont déconseillés avec les autres anticholinergiques (car augmentation des effets indésirables), les alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergique (car augmentation du risque des troubles neuropsychiques).

Cette classe thérapeutique n'est pas la plus utilisée en raison de ces nombreux effets indésirables et par le fait qu'elle doit être évitée chez la personne âgée. Or, la maladie se déclare généralement vers 60 ans.

IV. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B

A. Mécanisme d'action

Les IMAO B sont des inhibiteurs irréversibles de la MAO B participant à la dégradation de la dopamine. La demi-vie de la dopamine est prolongée et son action est renforcée en augmentant sa concentration extracellulaire dans le striatum.

Ils sont indiqués en monothérapie ou en association avec la levodopa chez les patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose.

La rasagiline aurait également une propriété neuroprotectrice mais les études se contredisent encore **(22)**.

Ils permettent d'atténuer les symptômes de la maladie mais selon certaines études, ils freineraient également l'aggravation de la maladie.

Une étude a été faite sur 18 mois par l'INSERM du CHU de Toulouse en collaboration avec le laboratoire Teva. Des patients ont été traités pendant 18 mois par la rasagiline alors que d'autres ont été traités que les 9 derniers mois. Le groupe traité plus tôt a obtenu de meilleurs résultats que le groupe traité plus tard. Cela signifie que durant les 9 premiers mois, la rasagiline a eu une action de fond, ralentissant la progression du handicap. Les chercheurs essaient donc de prouver par le mécanisme de la molécule que cela est vrai. **(21)**

B. Les différentes molécules

Ces molécules sont la selegiline et la rasagiline.

La selegiline est commercialisée sous le nom de Deprenyl® 5mg. On pouvait également le retrouver sous forme de lyophilisat : Otrase® (retiré du marché en 2010).

La rasagiline est commercialisée sous le nom de Azilect® 1mg mais aussi sous forme de générique.

C. Effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses

En association avec la lévodopa, les IMAO B peuvent potentialiser les effets indésirables de la dopamine.

Les effets indésirables propres à cette classe thérapeutique sont : vertiges, céphalée, nausées, bradycardie, augmentation des ASAT et ALAT et hypotension orthostatique.

En raison des effets indésirables graves, les IMAO B ne sont jamais utilisés en première intention.

Ces substances sont contre-indiquées en cas d'hypersensibilité, d'insuffisance hépatique.

Ils sont contre-indiqués en association avec d'autres IMAO, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (antidépresseur), le bupropion, le tramadol et les neuroleptiques antiémétiques.

V. Les inhibiteurs de la catéchol-o-méthyltransférase

A. Mécanisme d'action

Les ICOMT sont des inhibiteurs réversibles de la COMT, enzyme responsable de la dégradation de la lévodopa en métabolites inactifs.

Ce traitement est toujours associé à la L-dopa, il ne peut pas être introduit seul comme les IMAO B.

Ainsi, la biodisponibilité et la demi-vie de la L-dopa sont augmentées.

Deux inhibiteurs de la catéchol-o-méthyltransférase sont sur le marché : l'entacapone et le tolcapone. Ils se différencient par leur mode d'action : l'entacapone agit au niveau périphérique alors que le tolcapone agit au niveau central et périphérique.

B. Entacapone

Cette molécule est commercialisée sous le nom de Comtan® 200mg cp et elle est présente dans le Stalevo® (carbidopa + Levodopa + entacapone) et dans le Corbilta® (même association que le Stalevo®).

L'entacapone est un adjuvant aux traitements standard par lévodopa/bensérazide ou lévodopa/carbidopa chez des patients ayant des fluctuations motrices de fin de dose.

Les effets indésirables sont hallucinations, insomnie, nausées, douleurs abdominales, diarrhées, sécheresse de la bouche, constipation, chute et coloration anormale des urines.

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

Il ne faut pas l'associer avec des IMAO non sélectif et sélectif. Si le patient doit suivre un traitement avec du fer, attention au chélation pour cela prendre le traitement à 2 heures d'intervalle.

C. Tolcapone

On le retrouve sur le marché sous le nom de Tasmar® 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 les troubles du sommeil, les hallucinations, l'augmentation des dyskinésies, les nausées, les diarrhées, les douleurs abdominales, l'anorexie, la décoloration des urines et l'augmentation des transaminases.

Les contre-indications sont les mêmes que l'entacapone plus les dyskinésies.

On retrouve cependant moins d'interactions médicamenteuses que cette dernière. En effet, la seule contre-indication est l'usage concomitant avec les inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase.

Le tolcapone est peu prescrit suite à des cas d'hépatite fulminante déclaré en 1998. Cela a conduit à l'arrêt de commercialisation du Tasmar® pendant une période. Depuis son retour sur le marché, ce médicament suit des règles strictes d'indication et d'administration.

Des tests fonctionnels hépatiques sont réalisés avant l'instauration du traitement. Si il y a une anomalie, le médicament ne sera pas prescrit.

Avant la prescription de ce médicament, le patient doit être au courant des signes évocateurs de maladies hépatiques. Si un de ces signes survient, il doit contacter son médecin en urgence. **(24)**

Cette classe thérapeutique fait donc appel à la plus grande vigilance des prescripteurs.

VI. Le traitement chirurgical

Il existe deux techniques chirurgicales qui sont la technique lésionnelle et la stimulation cérébrale. La chirurgie lésionnelle est la plus ancienne méthode. Le traitement chirurgical est mis de côté au moment de la commercialisation de la L-dopa. Mais les effets indésirables de la L-dopa apparaissent petit à petit et la neurochirurgie reprend progressivement sa place dans l'arsenal thérapeutique.

Ce traitement nécessite une équipe multidisciplinaire qualifiée associant neurologues, neurochirurgiens, anesthésistes, neurophysiologistes, neuroradiologues, neuropsychologues et psychiatres.

A. Les critères de sélection des patients

Seulement 10 à 15% des patients sont concernés par cette procédure. En effet, elle est indiquée pour ceux présentant une maladie de Parkinson invalidante malgré un traitement médicamenteux optimal. Cette maladie est dite invalidante lorsque on observe la persistance d'un grand tremblement non contrôlé par un traitement médicamenteux et/ou par la présence de fluctuations et dyskinésies sous dopathérapie.

Le traitement de la maladie de Parkinson par chirurgie reste réservé à des patients qui répondent à des critères de sélection.

Ces critères de sélection sont les suivants :

- Patients souffrant d'une maladie de Parkinson définie selon les critères internationaux vu précédemment.
- Durée d'évolution supérieure à 5 ans permettant de limiter le risque d'erreur diagnostique vis-à-vis des autres syndromes parkinsoniens pour lesquels la stimulation est au contraire contre-indiquée.
- Syndrome parkinsonien dopa-sensible avec une amélioration d'au moins 50% du score moteur MDS-UPDRS lors d'un test pharmacologique à la levodopa.
- Etat général ou physiologique satisfaisant en l'absence de diabète déséquilibré. L'absence de maladie générale évolutive, cardiaque, pulmonaire, rénale, hématologique ou cancéreuse est un préalable indispensable à l'indication neurochirurgicale.
- Patient âgé de moins de 70 ans même si c'est l'âge physiologique qui est pris en considération. Le jeune âge des patients est un facteur prédictif d'amélioration motrice après stimulation des noyaux sub-thalamiques et le risque de complication intracérébrale hémorragique lors de la procédure chirurgicale ou le risque de troubles cognitifs et comportementaux est d'autant plus important que le sujet est âgé.
- Absence de déclin cognitif significatif et évolutif ou de troubles du comportement non contrôlés.
- Le contexte social et personnel doit être pris en considération dans la décision finale de sélection.
- Une IRM encéphalique permet d'éliminer une cause lésionnelle et des lésions vasculaires, de détecter des anomalies pouvant orienter vers un syndrome parkinsonien atypique et d'évaluer l'atrophie corticale afin de limiter le risque de complication chirurgicale.

De ces critères de sélection, on en déduit les contre-indications de la chirurgie dans la maladie de Parkinson qui sont : la présence d'une démence ou de troubles psychiatriques majeurs, l'usage de neuroleptiques dans l'année qui précède l'implantation éventuelle, les syndromes parkinsoniens non idiopathiques, la mauvaise réponse initiale à la L-dopa, la présence d'anomalies majeures à l'imagerie par résonnance magnétique nucléaire, l'absence de collaboration de la part du patient et la maladie évolutive non stabilisée.

B. La chirurgie lésionnelle

La chirurgie lésionnelle est moins pratiquée que la stimulation cérébrale.

La chirurgie lésionnelle ne se fait plus par la technique de thermocoagulation par radiofréquence mais par radiochirurgie gammaknife avec une irradiation de l'ordre de 140 à 160 gray. Cette technique est irréversible et non modulable.

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.

C. La stimulation cérébrale

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.

L'intervention peut être pratiquée sous anesthésie générale, l'évaluation clinique peropératoire est limitée au mieux à la recherche du seuil des effets secondaires de la stimulation.

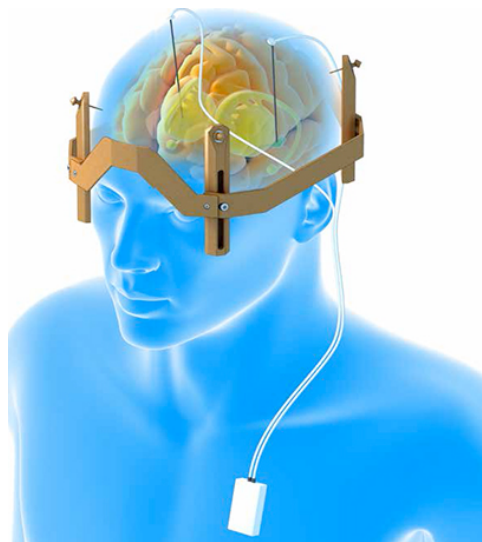
L'opération de la stimulation cérébrale suit les étapes suivantes :

- Repérer la cible à l'aide d'une IRM encéphalique, utilisée individuellement ou couplée à la TDM cérébrale.
- Implanter l'électrode dans la cible choisie le plus souvent : noyau subthalamique (NST) ou pallidum interne.
- Un enregistrement électrophysiologique peropératoire avec plusieurs microélectrodes peut être réalisé pour analyser la progression des électrodes jusqu'à la cible.
- Certaines équipes évaluent au cours de l'intervention les bénéfices cliniques sous anesthésie locale ainsi que les effets secondaires des différentes électrodes afin de déterminer la trajectoire idéale d'implantation définitive de l'électrode chronique de stimulation.
- Dans le même temps ou quelques jours après l'électrode est reliée par l'intermédiaire d'un câble de connexion sous-cutané à un neurostimulateur implanté généralement dans la région sous-claviculaire.

Il existe plusieurs cibles pour effectuer la stimulation cérébrale. Ces cibles sont le noyau ventral intermédiaire du thalamus, le pallidum interne et le noyau subthalamique. Chaque cible a une réponse différente.

Le choix et les résultats selon la cible :

- Le noyau ventral intermédiaire du thalamus : sa stimulation permet de contrôler le tremblement de repos contralatéral isolé de la maladie de Parkinson dans 80% des cas et de réduire un peu les traitements. L'effet sur les autres symptômes est plus limité mais elle s'est aussi révélée efficace pour réduire les dyskinésies dopa-induites. Cette cible n'est retenue que dans quelques cas chez des patients très trembleurs pour lesquels il existe une contre-indication à la stimulation du NST (faible dopasensibilité par exemple).
- Le pallidum interne : sa stimulation se traduit par une réduction des dyskinésies contralatérales (de 40% à 80%). Elle est effectuée de façon bilatérale. Le tremblement de repos, la bradykinésie et la rigidité peuvent être améliorés mais de façon plus minime et de ce fait les traitements antiparkinsoniens sont maintenus voire un peu augmentés. Le choix de cette cible est privilégié chez les patients très dyskinétiques et plus âgés avec éventuellement un discret déclin cognitif incitant à éviter de recourir à une stimulation du NST.
- Le noyau subthalamique (NST) : c'est avec cette cible que le résultat moteur est optimal, elle est donc retenue dans la plupart des cas. Sa stimulation améliore les symptômes moteurs de la triade parkinsonienne, les dystonies en périodes off et les symptômes moteurs axiaux dopasensibles. La très bonne dopasensibilité du syndrome parkinsonien reste un facteur essentiel de bonne réponse à la stimulation du NST. L'amélioration de l'état moteur permet de réduire les doses moyennes quotidiennes des traitements à visée dopaminergique souvent de plus de 50%.



Implantation du neurostimulateur (28)

Comme chaque intervention et traitement, il y a des effets indésirables et des complications.

En effet, un hématome intracérébral peut survenir et entraîner un déficit neurologique variable selon la topographie et la taille de la lésion.

On peut également avoir des complications infectieuses dues à l'implantation du matériel étranger. Cette complication justifie alors du retrait du matériel jusqu'à la guérison et avant toute réimplantation.

D'autres complications relatives ont été décrites mais sont devenues rares : fracture du câble de connexion, fracture ou déplacement d'électrode, dysfonctionnement du neurostimulateur.

Ensuite, il y a des effets indésirables différents selon les cibles :

- Stimulation du thalamus : paresthésies controlatérales à la stimulation, souvent transitoires à la mise en route du neurostimulateur et une dysarthrie.
- Stimulation du pallidum interne : troubles visuels (flashs transitoires ou plus rarement amputation du champ visuel)
- Stimulation du NST : contraction d'un membre, de type dystonique, peut être une conséquence de la diffusion de la stimulation au faisceau pyramidal. La survenue de dyskinésies en période postopératoire immédiate est le résultat de la combinaison de l'augmentation de l'intensité de la stimulation et du traitement dopaminergique dont les doses quotidiennes seront réduites progressivement. Des paresthésies, une dysarthrie, une aggravation de la stabilité posturale, des déviations monoculaires, des phénomènes végétatifs (nausées, chaleur, sueurs, malaise) ont été rapportés lors des réglages des paramètres de stimulation. Des troubles de changement comportementale ont également été rapportés mais dans la plupart des cas, leur gravité reste modérée et ils sont transitoires : confusion postopératoire immédiate, trouble de l'humeur à type de dépression, ...

Les patients ayant subi cette intervention nécessitent un suivi au long cours justifié avec le neurologue, le centre expert et le médecin généraliste afin d'ajuster les traitements médicamenteux et de détecter d'éventuelles complications ou des modifications du comportement.

Le patient disposera d'un système de contrôle de son stimulateur afin de vérifier si nécessaire son bon fonctionnement.

Après la stimulation, en cas de récurrence brutale ou rapide des symptômes, on évoquera un arrêt ou un dysfonctionnement du neurostimulateur nécessitant de vérifier son état de marche.

Si la symptomatologie parkinsonienne s'accroît progressivement, les paramètres de stimulation seront majorés. En cas de mouvements anormaux, on ajustera les paramètres de stimulation.

Il est important d'avertir le patient des informations suivantes :

- La durée de vie moyenne d'un neurostimulateur est de l'ordre de 5 à 7 ans dans le cas d'une stimulation bilatérale du noyau subthalamique. Des pacemakers rechargeables sont maintenant disponibles.
- L'utilisation d'appareils de physiothérapie entraînant un échauffement des tissus est contre-indiquée au niveau du chef, de la région cervicale et du tronc, en raison du risque de survenue de lésions cérébrales irréversibles et fatales.
- La réalisation d'une IRM chez des sujets porteurs de matériel de neurostimulation est contre-indiquée, sauf exception et sous certaines conditions.

(4-15-17-28)

VII. Les nouvelles perspectives thérapeutiques

La recherche autour de la maladie de Parkinson est très active et a permis une avancée avec des techniques qui sont en cours d'essai actuellement.

A. La greffe neuronale

Le but de cette technique est de remplacer les neurones perdus par la maladie de Parkinson.

Les expériences faites sur l'animal ont permis de vérifier que la greffe remplit les trois conditions suivantes :

- Aucune tumeur ne se forme (pas de contamination des cellules souches).
- Les cellules greffées sont acceptées par le corps et conservent leurs propriétés.
- Les neurones greffés s'intègrent fonctionnellement au cerveau.

On utilise des neurones mésencéphaliques issus d'embryons humains qui sont les plus riches en neurones dopaminergiques.

Le prélèvement de cellules embryonnaires pose un problème éthique. Elle a donc été testée avec des cellules mésencéphaliques de porcs mais des réactions immunologiques peuvent survenir.

Aujourd'hui, le but est de prélever les cellules sur le patient traité lui-même pour éviter le risque de rejet.

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.

Cette méthode ne présente pas d'effets indésirables, elle peut donc avoir un intérêt thérapeutique dans la maladie de Parkinson mais elle est encore en phase d'essai.

(4-12)

B. La thérapie génique

Cette technique a déjà été testée sur l'animal et les résultats sont concluants. Elle est aujourd'hui au stade de l'essai clinique.

Ce serait la seule technique capable de stopper l'évolution de la maladie.

La thérapie génique est une méthode médicale qui consiste à introduire un ou plusieurs gènes thérapeutiques dans des cellules ciblées pour remédier à des déficiences jouant un rôle dans la maladie. Il est nécessaire d'utiliser un vecteur qui est généralement un vecteur viral rendu non pathogène (lentivirus ou adénovirus).

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.

En effet, les stratégies neuroprotectrices utilisant la thérapie génique se sont concentrées principalement sur les facteurs neurotrophiques, notamment le GDNF (Glial Derived Neurotrophic Factor) et la Neurturine (NTN).

GDNF et NTN sont deux facteurs présents dans le cerveau et qui sont impliqués dans la croissance et la protection des neurones.

Cependant, leurs propriétés physico-chimiques ne leur permettent pas de traverser la barrière hémato-encéphalique.

La thérapie génique ne peut donc pas se faire par voie orale, il faut l'introduire à l'endroit voulu par infusion intracérébrale.

(25)

C. L'alpha-synucléine : cible

Les recherches sur l'alpha-synucléine ont permis de comprendre sa toxicité. De nombreuses études sont en cours pour de nouveaux traitements thérapeutiques concernant l'alpha-synucléine. Ces traitements interviendront à différents endroits.

➤ Réduire la production de l'alpha-synucléine

Pouvoir réduire la production de l'alpha-synucléine, c'est réduire le risque que celle-ci ne se transforme en une conformation anormale.

Cela est testé avec des molécules ARN (RNAi).

➤ Inhiber l'agrégation de l'alpha-synucléine

Si on arrive à inhiber l'agrégation de cette molécule, elle gardera sa fonction normale et n'aura pas de fonction toxique.

Dans les études actuelles, les scientifiques travaillent sur des protéines de choc thermique qui sont des molécules chaperonnes.

➤ Favoriser la dégradation des agrégats d'alpha-synucléine intracellulaire

La rapamycine et ses analogues ont montré dans des études la réduction des agrégats de l'alpha-synucléine mais il y a quand même des limites avec ce traitement notamment les effets indésirables comme l'immunosuppression.

➤ Favoriser la dégradation de l'alpha-synucléine extracellulaire : le vaccin

On parle ici de vaccin thérapeutique et non de vaccin préventif comme le vaccin antigrippal.

Chez un sujet sain, l'alpha-synucleine est sous forme soluble alors que chez un sujet atteint de la maladie de Parkinson, elle forme des agrégats insolubles.

De plus, il est suggéré que les formes toxiques de l'alpha-synucléine se propagent de cellule en cellule.

Le vaccin permettrait d'empêcher la propagation de l'alpha-synucleine et ainsi la maladie cesserait de progresser.

Dans la plupart des cas, notre système immunitaire est capable d'éliminer les intrus mais quelques fois les anomalies sont trop subtiles pour qu'il les repère. L'immunothérapie active vise donc à améliorer le système immunitaire afin qu'il puisse détecter ces anomalies et produire des anticorps qui permettront de les éliminer.

Dans cette méthode, de courts peptides imitant des parties de la séquence native ou de la structure de l'alpha-synucléine sont utilisés. PD01A et PD03A ont été conçus pour obtenir des anticorps neutralisant la forme toxique de l'alpha-synucléine tout en évitant la production compensatoire de bêta-synucléine, ce qui améliore leur innocuité.

Le vaccin s'est montré efficace chez l'animal avec une diminution des protéines agrégées dans le cerveau et une amélioration des signes fonctionnelles. Les essais cliniques sont toujours en cours.

(26-27)

D. Les chélateurs de fer

Les premiers résultats d'une étude ont été communiqués en 2014. Ces études ont utilisé la défériprone (Ferriprox®) sur des patients atteints de maladie de Parkinson. Aujourd'hui, une étude est déployée au niveau européen pour confirmer la première.

Une surcharge en fer dans la substance noire a déjà été décrite dans la maladie de Parkinson. Le fer est essentiel à la vie mais une surcharge peut provoquer la mort cellulaire.

Le chélateur de fer va se fixer au fer est formé un complexe pour être ensuite éliminer dans les urines.

Suite aux études, un effet symptomatique sur les signes moteurs a été observé ainsi qu'un possible effet neuroprotecteur et un possible ralentissement de la progression de la maladie de Parkinson.

(15)

E. Autres perspectives

Les facteurs neurotrophiques :

Les facteurs neurotrophiques sont des protéines importantes pour le cerveau : elles règlent la croissance, la prolifération et la différenciation des cellules nerveuses. Elles sont sécrétées par les neurones.

Les facteurs neurotrophiques pourraient être utilisés indirectement pour préserver les neurones dopaminergiques et en favoriser la croissance.

Les essais in vitro se sont montrés très concluants mais des problèmes se posent pour passer à l'application thérapeutique. Ces problèmes sont qu'il faut encore qu'il y ait un nombre suffisant de neurones dopaminergiques présents et il faut éviter la croissance excessive des neurones et le développement de cellules tumorales.

La nicotinothérapie :

Des études épidémiologiques ont montré un lien inverse entre la cigarette et la maladie de Parkinson. Cependant, la cigarette possède des substances nocives donc elle ne peut pas être envisagée comme stratégie thérapeutique.

Les chercheurs se sont donc concentrés sur la nicotine.

La nicotine se lie à des récepteurs cholinergiques nicotiniques et produit des effets divers comme moduler les fonctions dopaminergiques et stimuler la production de facteurs neuroprotecteurs.

Dans l'état actuel des données, les effets de la nicotine transdermale dans le traitement de la maladie de Parkinson chez l'homme semblent encourageants mais ne sont pas encore clairement démontrés.

La lumière infra-rouge :

Les électrodes de la stimulation cérébrale profonde sont remplacées par une fibre optique permettant la diffusion de la lumière infra-rouge.

La question de la sécurité pour les patients est prédominante : que donnera cette technique en condition prolongée ?

Cette technique pourrait permettre de protéger les neurones fonctionnels restants et pourrait également rétablir le fonctionnement des neurones non-dégénérés mais dont la sécrétion de dopamine n'est plus opérationnelle.

La radio-chirurgie :

Elle traite essentiellement les tremblements. Elle pourrait être proposée pour les patients dont les tremblements ne répondent plus aux traitements médicamenteux et dont la stimulation cérébrale profonde est contre-indiquée.

La personne est donc placée dans le gamma Unit pendant 60 à 90 minutes. Le patient est alors soumis à 200 sources de rayons gamma allant vers le même point : le noyau ventral intermédiaire du thalamus.

Les effets positifs sur les tremblements ne sont pas détectables immédiatement après l'intervention.

PARTIE 3 : ADAPTATION DES TRAITEMENTS DE LA MALADIE DE PARKINSON

I. Initiation du traitement

Avant toute initiation de traitement quelque soit le traitement choisi, le patient et l'entourage doivent être informé sur le mécanisme et l'évolution de la maladie.

Il faut également les prévenir que le traitement ne stoppe pas l'évolution de la maladie et que ce sera surement un traitement à vie avec une mise en route très progressive.

A. Absence de gêne fonctionnelle

On ne met en place un traitement que si il y a une gêne fonctionnelle.

Le médecin préconisera une activité physique régulière adaptée au patient bien évidemment comme la marche, le vélo et la natation.

L'activité physique apporte de nombreux bénéfices :

- Entretenir une bonne posture
- Assouplir les articulations et les muscles
- Retarder la mise en route des traitements

L'activité physique pourra être poursuivie par la suite même si le patient est sous traitement ainsi les conditions motrices ne s'aggravent pas.

Des traitements symptomatiques peuvent être proposés et mis en place si nécessaire.

B. Gêne fonctionnelle mineure

Des essais ont montré que la mise en place de IMAO-B dans la prise en charge du jeune parkinsonien avec gêne motrice mineure permet d'améliorer la qualité de vie possiblement par la remise en fonction des circuits moteurs du striatum. Ces essais sont l'essai TEMPO et l'essai ADAGIO. Ils sont encore discutés aujourd'hui.

Dans l'étude AUDAGIO, la rasagiline a montré qu'elle pouvait ralentir l'évolution naturelle de la maladie. Cela reste une hypothèse.

C. Gêne fonctionnelle majeure

Le traitement initial est choisit selon l'âge du patient car chez un patient jeune on va éviter l'utilisation de la L-dopa en première intention. En effet, on retarde l'apparition des complications motrices (ex : dyskinésies) induites par le traitement car l'apparition des fluctuations et des dyskinésies est plus tardive chez les patients ayant reçu un traitement initial par agoniste dopaminergique en monothérapie.

Les agonistes dopaminergiques (sauf le pergolide car risque de valvulopathies) peuvent être utilisés en première intention même si ils ont une puissance d'effet moins grande que la L-dopa car leur durée d'action est plus grande. Il y a alors une stimulation plus durable et plus stable des récepteurs dopaminergiques. L'initiation par ces traitements nécessite de monter à des posologies importantes et de ne pas rester en sous-dosage.

Le traitement initial est également choisit selon les antécédents. En effet, certains antécédents extra-neurologiques ou neurologiques peuvent contre-indiquer certains traitements ou rendre prudent en terme de posologie. Par exemple, la L-Dopa est contre-indiqué en cas de psychose grave.

Le contexte familial, professionnel et psychologique est aussi analysé avant la décision thérapeutique.

Tout cela a été prouvé par une méta-analyse publiée en 2009 conduite dans le traitement initial de la maladie de Parkinson.

On a comparé :

- Agoniste dopaminergique vs placebo
- Agoniste dopaminergique vs L-Dopa
- Agoniste dopaminergique + L-dopa vs L-dopa seul

Mais aucun essai clinique n'a comparé un agoniste dopaminergique à un autre.

Au total, 25 essais ayant inclus 5185 personnes ont été retenus.

Les essais de comparaison au placebo ont montré un bénéfice sur le score d'activité dans la vie quotidienne et sur le score moteur de l'échelle UPDRS.

Les essais de comparaison à la L-dopa ont montré une réduction de score moins important sous agoniste dopaminergique attestant ainsi de leur moindre efficacité sur les symptômes de la maladie. En revanche, la tolérance immédiate était moins bonne sous agoniste. Cet essai a permis de montrer aussi que l'apparition des fluctuations motrices était moins fréquente sous agonistes dopaminergiques.

Les essais de comparaison en association avec la L-Dopa à la L-dopa seul n'évalue pas la progression de la maladie mais montre une moins bonne tolérance de l'association que de la monothérapie.

Les agonistes dopaminergiques restent une option de 1^{ère} ligne du traitement de la maladie de Parkinson débutante chez les sujets jeunes puisque ces molécules améliorent significativement les symptômes moteurs de la maladie et ils retardent l'introduction de la L-Dopa et ainsi retardent l'apparition des fluctuations motrices.

En raison de leurs nombreux effets indésirables comme les troubles du comportement, les prescripteurs devront en informer le patient et ils devront être recherché systématiquement par un interrogatoire.

Pour synthétiser :

- Patient de plus de 70 ans : L-Dopa
- Patient de moins de 60 ans : Agonistes dopaminergiques ou IMAO-B
- Entre 60 et 70 ans : décision selon l'état général et cognitif

Avant toute mise en place de traitement, le patient doit être informé des modalités de prise, des effets indésirables, ...

Les agonistes dopaminergiques et la L-DOPA sont introduits avec des posologies croissantes jusqu'à l'obtention d'une efficacité suffisante, avec une tolérance satisfaisante.

Si il y a une mauvaise tolérance de l'agoniste dopaminergique chez le sujet jeune, on introduit un autre agoniste dopaminergique en l'absence d'hallucinations. Dans le cas où il y a des hallucinations avec l'agoniste dopaminergique, on passe le patient sous L-Dopa.

Les modifications ultérieures du traitement se feront en fonction de la gêne fonctionnelle et progressivement. (31)



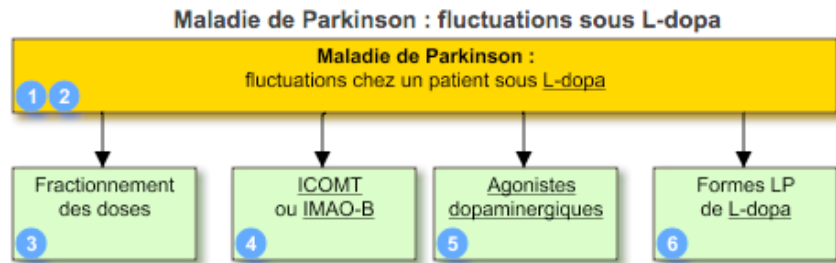
Algorithme décisionnel pour le traitement initial de la maladie de Parkinson (29)

II. Traitement dans le parkinson avancé

A. Fluctuations sous L-Dopa

Plusieurs options se présentent pour palier aux fluctuations : le fractionnement du traitement par L-dopa, l'utilisation d'un ICOMT, d'un IMAO-B, ou d'un agoniste dopaminergique ou renforcement de la dose de celui déjà utilisé ou utilisation d'une autre forme galénique pour la L-dopa.

Le fractionnement de dose consiste à augmenter le nombre de prises en réduisant la posologie unitaire de chacune d'entre-elles sans changer la dose totale quotidienne.



Algorithme décisionnel pour les fluctuations sous L-Dopa (29)

Le choix se fait selon l'expérience et selon la fluctuation motrice.

Voici des exemples de changements thérapeutiques selon la situation :

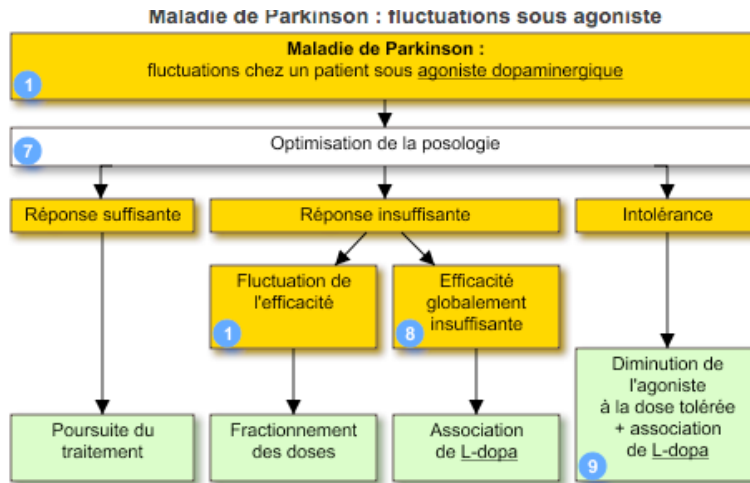
- La dystonie du petit matin : une prise de forme dispersible le matin permet de la faire céder plus rapidement.
- Les phénomènes de fin de dose, le plus souvent on ajoute au traitement un ICOMT ou un IMAO-B.
- Les akinésies nocturnes : une forme à libération prolongé sera donner le soir juste avant l'endormissement. Si il y a encore des réveils nocturnes, on ajoutera une autre forme pour permettre d'augmenter le tonus dopaminergique et de faciliter le rendormissement
- Les dyskinésies de début et de fin de dose : elles traduisent un dosage insuffisant et peuvent nécessiter une augmentation globale du traitement antiparkinsonien.
- Les dyskinésies de milieu de dose : les prises de levodopa seront fractionnées.

Lorsque les complications motrices sont sévères ou lorsqu'elles ne cèdent pas aux traitements oraux, les injections d'apomorphine sont proposées ainsi que la Duodopa®.

B. Fluctuations sous agonistes dopaminergiques

Si le patient est intolérant aux agonistes dopaminergiques, la posologie de l'agoniste est diminuée à la dose tolérée et on l'associe à la L-Dopa.

Si l'efficacité est insuffisante, l'agoniste est associé à la levodopa et si il y a des fluctuations de l'efficacité, on fractionne les doses.



Algorithme décisionnel des fluctuations sous agonistes (29)

En cas de survenue des troubles du comportement (addiction aux jeux, des achats compulsifs) avec les agonistes dopaminergiques, une réduction ou un arrêt de l'agoniste dopaminergique permet la résolution de ces problèmes. L'introduction d'un neuroleptique atypique ou d'un antidépresseur peut se discuter.

III. Cas particuliers de prise en charge

En cas d'hallucinations :

On diminue ou interrompt les médicaments à risque (antiparkinsonien non lévodopa, ATD, antalgiques) et on peut prescrire un inhibiteur de la cholinestérase ou un neuroleptique atypique tel que la clozapine et la quetiapine.

Déclin cognitif :

En présence d'un déclin cognitif et de troubles moteurs axiaux dopa-résistants, témoignant de lésions non dopaminergiques sévères, les deux solutions reposant sur le concept de stimulation dopaminergique continue doivent être d'emblée proposées : pompe à apomorphine et système duodopa.

Lorsque le déclin cognitif est sévère, s'accompagnant de symptômes psychotiques, et que les signes axiaux sont au premier plan, seul le système duodopa peut être proposé.

Syndrome parkinsonien provoqué par les neuroleptiques : Les syndromes parkinsoniens induits par les médicaments peuvent être précoces et cèdent partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques.

Démence associée à la maladie de parkinson : Elle est une complication fréquente de la maladie et toucherait jusqu'à 80 % des patients après 15 à 20 ans d'évolution. La rivastigmine peut être utilisée comme traitement symptomatique.

(4-29)

IV. Traitements pour les signes associés de la maladie de Parkinson

A. La prise en charge de la douleur

La douleur est fréquente chez les patients parkinsoniens puisque elle est présente chez quasi un patient sur deux.

Ces douleurs peuvent être de différents types:

- Les douleurs musculo-squelettiques : ces douleurs regrouperaient les crampes musculaires, la raideur douloureuse siégeant avec prédilection dans le cou, les muscles paravertébraux ou les mollets et les douleurs périarticulaires, notamment présentes au niveau des épaules. Elles sont le plus souvent les premières douleurs décrites par le patient.
- Les douleurs neurologiques dystoniques sont des contractures douloureuses des orteils, du pied ou plus rarement de la main, survenant lors des périodes de blocage du matin et les dyskinésies.
- Les douleurs radiculaires sont des douleurs neuropathiques situées au niveau d'une racine nerveuse.
- Les douleurs neuropathiques centrales sont plus difficiles à identifier car les plaintes sont variées. On peut retrouver des picotements, un engourdissement, une brûlure, une douleur lancinante touchant le plus souvent 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.

On peut également classer les douleurs selon leur physiopathologie.

Le premier type de douleur est qualifié de « mécanique périphérique ». Cette douleur est causée par un excès de nociception. Elles regrouperaient les douleurs musculo-squelettiques, dystoniques et radiculaires.

Le deuxième type de douleur est qualifié de « neurologie centrale ». Cette douleur est causée par une modification fonctionnelle des mécanismes de transmission et d'intégration de la nociception, secondaire aux lésions cérébrales de la maladie de Parkinson. Ces douleurs s'apparentent aux douleurs « neuropathiques centrales ».

Dans la maladie de Parkinson, la lésion nigrostriatale et le déficit dopaminergique pourraient entraîner une modification centrale de la perception douloureuse responsable de la survenue de douleurs.

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

Le traitement par dopamine peut être réadapté pour palier aux douleurs liés aux troubles moteurs notamment avec une stimulation dopaminergique rapide comme l'injection d'apokinin® ou le modopar dispersible®.

Ce qui est des douleurs neuropathiques par des médicaments comme certains antiépileptiques ou antidépresseurs.

Des traitements anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être utilisées en cas de douleurs plus aiguës d'origine ostéo-articulaires mais ils restent inefficaces sur les douleurs neurogènes.

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

1. La dépression

Le diagnostic de la dépression dans la maladie de Parkinson est difficile du fait des chevauchements symptomatiques entre les deux maladies.

Il faut également une investigation soigneuse car l'apathie peut être indépendante de la dépression dans la maladie de Parkinson. De même, les symptômes somatiques du syndrome dépressif (amaigrissement, fatigue et troubles du sommeil) peuvent être présent au cours de la maladie sans dépression associée.

Il vaut mieux faire le diagnostic durant une période on.

Le diagnostic se fait selon les critères du DSM-IV.

Pour diagnostiquer un épisode dépressif majeur, il faut au moins un des deux symptômes suivants : tristesse de l'humeur et perte d'intérêt/de plaisir. A ces symptômes doivent s'associer au moins cinq symptômes secondaires : modification du poids, du sommeil, ralentissement psychomoteur, fatigue, anxiété, sentiment de culpabilité ou d'inutilité, perte de la capacité décisionnelle, troubles de la concentration et idées suicidaires.

Even et Weintraub proposent trois sous-types de dépression dans la maladie de Parkinson :

- la dépression non spécifique mais comorbide (apparition d'une dépression indépendante de la maladie de Parkinson),
- la dépression non spécifique réactionnelle à la maladie chronique
- la dépression spécifique comorbide dont la physiopathologie recouvre celle de la maladie de Parkinson.

Comme dans tous syndromes dépressifs, la première chose à faire est de conseiller le patient à consulter une psychologue.

Pour la mise en place du traitement, le praticien doit garder à l'esprit les contre-indications et les effets indésirables de ce type de thérapeutique.

Les tricycliques doivent être utilisés avec précaution en raison du syndrome anticholinergique qui leur est associé.

Il faut essayer en première intention un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine même si le niveau de preuve est faible. En effet, ils provoquent moins d'effets anticholinergiques, d'hypotension orthostatique et de sédation.

Il ne faut pas associer d'IRS et de tricycliques si le patient est sous IMAO-B car il y a un risque de syndrome sérotoninergique (confusion, tremblements, fièvre, sueurs, diarrhée, nausées). Si on veut éviter ce syndrome, il faut bien respecter les précautions ainsi que les doses thérapeutiques.

(37)

2. L'anxiété

Dans la maladie de Parkinson, on retrouve l'anxiété sous forme de troubles anxieux généralisés, d'attaques de panique et de phobies.

Lorsque les crises d'angoisse sont rythmées par les fluctuations motrices, le traitement est celui des fluctuations.

Lorsqu'il est nécessaire, le traitement pharmacologique fait appel à un antidépresseur (IRS ou IRSN), éventuellement associé à de petites doses d'anxiolytique en évitant les benzodiazépines en raison du risque de chute, d'aggravation de la somnolence et de confusion.

Des activités de relaxations (yoga, gymnastique, ...) et dans certains cas la psychothérapie peuvent être proposés.

C. La prise en charge des hallucinations

Les hallucinations de la maladie de Parkinson commencent habituellement après plusieurs années d'évolution de la maladie.

Il s'agit souvent d'hallucinations visuelles qui apparaissent la nuit.

Ces troubles psychotiques s'associent souvent à des phénomènes plus subtils tels que des illusions ou des sensations de présence.

Dans la majorité des cas, les hallucinations ne nécessitent pas d'intervention thérapeutique car elles sont intermittentes et bien supportées.

Mais il faut néanmoins réviser le traitement et réaliser un bilan cognitif à l'aide de tests brefs.

Plus de mesures sont mises en places lorsque les hallucinations sont angoissantes ou si elles provoquent des comportements qui compromettent le maintien à domicile.

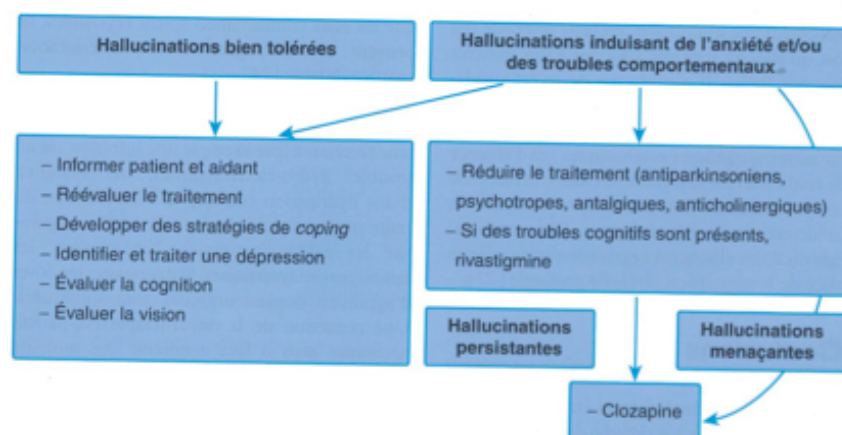
Tout d'abord, tout médicament non indispensable et potentiellement aggravant (anticholinergique, psychotrope, antalgiques opiacés) est supprimé et le traitement antiparkinsonien est réduit et simplifié.

Si ces mesures ne suffisent pas et qu'il existe des troubles cognitifs, la prescription de rivastigmine pourrait avoir un effet favorable sur les hallucinations.

Si il n'y a pas de troubles cognitifs notable ou en cas de situation menaçante, un traitement antipsychotique est nécessaire. Le traitement repose sur la clozapine qui possède une AMM dans cette indication.

Les antipsychotiques dit atypique comme la risperidone, l'aripiprazole sont évités car il y a un risque d'aggravation de la maladie de Parkinson.

De plus, les neuroleptiques classiques sont proscrits en raison de leurs effets moteurs indésirables.



Conduite à tenir devant le développement d'hallucinations dans la maladie de Parkinson (4)

D. La prise en charge des troubles du sommeil

La qualité du sommeil est perturbée chez plus de trois quarts des patients parkinsoniens. La fréquence des troubles du sommeil croît avec le degré du handicap moteur.

L'origine des ces troubles peut être : la prise de médicament dopaminergique, la douleur, la résurgence des signes cliniques de la maladie la nuit (rigidité par exemple), les troubles sphinctériens nocturnes, la dépression (souvent en conjonction avec la maladie de Parkinson) et le syndrome de jambes sans repos.

Les troubles du sommeil les plus souvent retrouver dans la maladie de Parkinson sont :

- des longues périodes de réveil la nuit
- des réveils trop matinaux
- des somnolences diurnes
- des troubles du comportements dans le sommeil paradoxal (mouvements violents, cris, coups, ...)

Dans un premier temps, on rappelle les règles hygiéno-diététiques au patient :

- Relaxation le soir
- Eviter les boissons caféinées et les repas trop lourds le soir
- Maintenir des heures de coucher et de réveil fixes
- Eviter de faire de trop longues siestes l'après midi
- Se mettre dans le noir et au calme pour dormir
- Eviter les écrans, privilégier la lecture
- Ne pas rester dans son lit si on a une insomnie

Dans un second temps, des traitements peuvent être mis en place.

Si les insomnies sont dues à la présence de signes cliniques de la maladie durant la nuit, le traitement va devoir être adapté.

Si il y a un syndrome de jambes sans repos ou des mouvements périodiques du sommeil, un agoniste dopaminergique le soir au coucher sera ajouté pour améliorer ces signes. La gabapentine ou la prégabaline peuvent être proposées aussi dans ce contexte.

Si il y a des troubles du comportements dans le sommeil paradoxal, le traitement de première intention sera le clonazepam (Rivotril®) à faible dose le soir au coucher.

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.

E. La prise en charge des troubles urinaires

Les symptômes les plus fréquents que l'on retrouve sont des symptômes irritatifs comme la pollakiurie et l'incontinence urinaire par urgence.

Attention de ne pas confondre ces symptômes avec une pathologie prostatique chez l'homme.

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 cytbactériologique des urines).

Les anticholinergiques peuvent être utilisés mais préférentiellement ceux qui franchissent peu ou pas la BHE comme le Vesicare®, Toviaz® et Ceris®. Ces molécules engendrent peu de confusion mais peuvent entraîner une dysurie voire une rétention, il faut donc contrôler le résidu post-mictionnel.

La desmopressine (Minirin®) quant à elle est très efficace dans cette indication, mais il faut vérifier qu'il n'y a pas d'hyponatrémie.

On accompagne la prescription de conseils comme ne pas boire après le dîner, bien uriner avant d'aller dormir, ...

F. La prise en charge des troubles digestifs : la dysphagie, l'hypersialorrhée et la constipation

➤ La dysphagie

La dysphagie est peu rare mais reste dans la plupart des cas asymptomatique.

Pour traiter la dysphagie :

- Assurer une position adéquate pour l'alimentation surtout si le patient est alité
- Proposer de l'eau gélifiée si fausse route avec l'eau
- Rééducation avec un orthophoniste
- Ecraser les médicaments qui peuvent l'être
- Allonger les périodes on par ajustement du traitement dopaminergique. 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.

➤ L'hypersalivation

La sécrétion salivaire est normale, l'hypersialorrhée résulte de la stase salivaire par diminution des mouvements automatiques de déglutition et d'une continence labiale atypique du fait de l'amyotrophie.

Dans certains cas, cette hypersalivation est nommée pseudo-hypersialorrhée c'est à dire un écoulement de salive aux coins de la bouche, légèrement entrouverte.

Les anticholinergiques peuvent réduire la production salivaire. Ils sont donc utilisés. On peut même instiller en sublinguale un collyre atropinique ou utiliser les patches de scopolamine.

Les injections de toxines botuliniques dans les glandes salivaires se sont montrées efficaces.

➤ La constipation

Les principaux facteurs de la constipation sont la réduction d'activité, la limitation des apports alimentaires et hydriques, la baisse de la sécrétion digestive et le ralentissement de la motilité intestinale.

Les règles hygiéno-diététiques sont données en première intention :

- Boire 1,5L à 2L
- Faire une activité physique
- Alimentation riche en fibre (légumes verts, fruits frais et fruits secs, céréales complètes)
- Massage de l'abdomen dans le sens des aiguilles d'une montre

Si nécessaire on utilisera des laxatifs doux : mucilages (Spagulax®, Psylia®), laxatifs osmotiques (Forlax®, Movicol®) ou lubrifiants (huile paraffine).

Les laxatifs stimulants comme le Dulcolax® doivent être évités car ils sont très irritants.

(4)

G. La prise en charge de l'hypotension orthostatique

L'hypotension orthostatique se définit comme une diminution de la pression artérielle (PA) systolique d'au moins 20 mm Hg et/ou de la PA diastolique d'au moins 10 mm Hg survenant dans les 3 minutes suivant un passage en position debout.

Le diagnostic repose donc sur la mesure de la pression artérielle couchée puis debout.

L'hypotension orthostatique peut être asymptomatique ou symptomatique, accompagnée par exemple de sensations vertigineuses, d'étourdissements, d'un voile devant les yeux, de douleurs dans la nuque, de faiblesse, de troubles cognitifs et quelquefois de syncope

Dans un premier temps, des bas élastiques sont prescrits dans la mesure du possible (sauf contre-indication d'artériopathie).

Dans un second temps, il faut éliminer si possible les médicaments antihypertenseurs.

Les conseils qui peuvent être donnés sont :

- Renforcer l'hydratation ainsi que saler les aliments.
- Fractionner les repas, éviter l'alcool, boire du café ou du thé
- Surélever la tête du lit de 20 à 30°
- Éviter l'exposition à la chaleur, les efforts intenses
- Se lever progressivement

Si ces mesures ne sont pas suffisantes, un traitement par la midodrine peut être envisagé. (38)

IV. Prise en charge par les autres professionnels de santé

A. Le pharmacien d'officine

Le rôle du pharmacien est avant tout un rôle de conseils pour optimiser le traitement et pour améliorer les signes non moteurs de la maladie de parkinson comme la constipation. Pour faciliter le conseil, il existe des brochures à distribuer qui sont disponibles sur le site cespharm et sur le site de l'association France Parkinson. Ces brochures expliquent la maladie, son évolution, le but du traitement, ...

Le patient parkinsonien peut participer à l'éducation thérapeutique pour avoir un rôle en tant qu'acteur de sa santé et non en tant que spectateur de sa maladie. En effet grâce à l'éducation thérapeutique, le patient va acquérir les compétences nécessaires dont il a besoin pour gérer au mieux sa vie.

1. Conseils

Le pharmacien donne des informations et des conseils pharmaceutiques nécessaires au bon usage du médicament :

- dose, horaire et conditions de prise des médicaments : respecter les doses, prendre le traitement par L-dopa à heure fixe et à distance d'un repas riche en protéines, ...
- information sur les effets indésirables : hypotension, troubles digestifs, somnolence, troubles psychiques, ...
- conseils hygiéno-diététiques : garder une alimentation équilibrée. Régime protéique décalé si traitement par lévodopa. Conseils de prévention et de gestion de la constipation et des autres signes associés à la maladie de Parkinson. Ces conseils ont été évoqués dans la partie précédente.
- Bien aménager le domicile pour éviter le risque de chute mais aussi pour faciliter la vie quotidienne du patient. En effet, il faut penser à avoir des ustensiles qui se prennent bien en main car cela peut devenir difficile chez le parkinsonien. On peut également conseiller la mise en place d'un téléalarme.
- Accompagnement du parkinsonien dans les modifications de schémas posologiques. Ne pas modifier les formes galéniques.
- Inciter le patient à consulter son médecin traitant en cas de nécessité
- Avoir une vigilance particulière face à une demande d'automédication du patient
- Lorsque c'est nécessaire, il peut être utile de demander au patient de tenir un agenda d'autoévaluation de la symptomatologie (horaires de période de blocage, ...)
- Expliquer au patient que, bien que cette affection soit considérée comme grave, de nombreuses formes sont d'évolution très lente et que les traitements médicamenteux sont souvent très efficaces (au moins au début de la maladie)
- Expliquer que certains médicaments ont une action spécifique sur certains troubles (période de blocage, ...)
- Conseiller l'organisation de la vie avec maintien de contacts sociaux, de sorties, d'activités physiques régulières (marche, bicyclette)
- Expliquer aux aidants, lorsque le moment est venu, la possibilité de troubles psychologiques

2. Observance

Pour améliorer l'observance, le pharmacien peut proposer de réaliser le pilulier du patient ou de préparer un plan de prise.

On peut conseiller au patient de mettre une alarme sur son téléphone pour prendre la L-dopa à heure régulière. De plus, cela permet de ne pas sauter de prise. En effet, les horaires de prise peuvent être nombreuses et ne sont pas communes (ex : 8H, 11H, 14H, 16H, ...).

3. Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique se déroule le plus souvent à l'hôpital. Elle peut être proposée à tout moment de l'annonce de la maladie ou à tout autre moment de l'évolution de la maladie.

L'ETP est réalisée soit en groupe soit individuellement par des professionnels de santé ayant suivi une formation. Ces professionnels de santé peuvent être accompagnés par des associations de patients.

Le but est de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie.

Elle vise à faire acquérir au patient des compétences lui permettant de gérer sa maladie, de réaliser lui-même les gestes liés aux soins, de prévenir les complications évitables et de s'adapter à sa situation.

L'ETP est composée de 4 étapes :

- Elaborer un diagnostic éducatif
- Définir un programme personnalisé d'ETP avec des priorités d'apprentissage
- Planifier et mettre en œuvre les séances d'ETP individuelles ou collectives ou en alternance
- Réaliser une évaluation des compétences acquises, du déroulement du programme

Durant cet ETP, on transmet au patient :

- les informations générales sur la maladie, ses conséquences et ses traitements
- les informations sur la maladie :
 - o rappeler que les symptômes et l'évolution sont différents d'une personne à l'autre et qu'ils peuvent réagir différemment au traitement
 - o expliquer l'existence et les conséquences des fluctuations motrices
 - o s'assurer que la personne comprend que la maladie de parkinson est une maladie qui ne guérit pas et que le but du traitement est de contrôler les symptômes et améliorer la qualité de vie
 - o encourager la personne à informer les professionnels de santé de l'existence de symptômes non moteurs, y compris les symptômes de santé mentale
- les informations sur les traitements
 - o informer la personne qu'elle va recevoir un traitement et que sa santé et ses soins seront régulièrement revus

- informer que ses soins seront fournis par une équipe pluriprofessionnels avec son accord
- s'assurer que la personne est impliquée dans la prise de décision concernant ses médicaments et d'autres traitements
- s'assurer auprès de la personne de sa connaissance des traitements non médicamenteux comme la kinésithérapie, l'orthophonie, ...
- inciter la personne à faire preuve de prudence quant à l'accès à des informations sur des sites internet
- expliquer l'importance de la régularité des horaires des prises de médicaments
- informer et rechercher les effets indésirables des médicaments et souligner que les médicaments ne doivent pas être interrompus si des effets indésirables se produisent.
- Les conseils d'hygiène et de qualités de vie
 - Pratique régulière d'une activité physique, cognitive, sociale, associative éventuelle, régulière et adaptée à l'état clinique
 - En fonction des besoins
 - Adaptation du régime alimentaire
 - Adaptation de l'alimentation
 - Les moyens et les aides pour faciliter l'habillage
 - Autonomie dans les déplacements
 - => conserver une alimentation équilibrée
- Plus tard, on peut aborder selon les cas
 - L'impact sur la famille et les relations
 - Le stress et les capacités d'adaptation au changement ou à la perte des rôles
 - Les sources de soutien
 - L'existence d'aides sociales
 - L'existence de structures de répit

L'éducation thérapeutique forme :

- Aux règles d'hygiène de base à respecter
- A l'intérêt de la pratique d'une activité physique, intellectuelle
- A l'adaptation éventuelle de l'alimentation suite à une vie plus sédentaire
- Aux moyens pour faciliter la vie quotidienne, habillage et déplacement
- A l'adaptation du lieu d'habitation si nécessaire

Durant l'ETP, le patient doit également acquérir des compétences pour être le plus autonome possible :

- Savoir : la physiopathologie de la maladie, connaître les traitements, les gestes techniques, différencier les symptômes de la maladie, ...
- Savoir-faire : préparer son pilulier, gérer les prises de médicaments à heures fixes, aménager son domicile, ...
- Savoir-être : faire connaître ses besoins, avoir des projets, informer son entourage, savoir où et quand consulter, demander des aides auprès des services sociaux, ...

La difficulté de réaliser l'ETP est de capter l'attention du patient parkinsonien car il peut avoir des difficultés de concentration et/ou de la somnolence diurne. De plus, certains ont des difficultés d'organisation et oublie leur rendez-vous. Pour pallier à ça, il faut éviter la monotonie et on peut aussi inclure les aidants du patient.

Le pharmacien a également un rôle d'écoute pour les patients et pour les aidants. Il peut diriger ces personnes vers des associations de patients.

Le pharmacien peut conseiller au patient d'aller voir d'autres professionnels de santé : le kinésithérapeute, l'orthophoniste, l'ergothérapeute, ...

L'ensemble des professionnels de santé qui seront évoqué par la suite permette une meilleure prise en charge, un meilleur suivi et une amélioration de la qualité de vie du patient.

(39)

B. Le kinésithérapeute

Le kinésithérapeute permet d'effectuer la rééducation qui est destinée à travailler le contrôle du mouvement, d'entretenir le tonus musculaire, la souplesse articulaire et de lutter contre les chutes.

La prise en charge du kiné commence par une évaluation :

- des troubles moteurs spécifiques de la maladie de Parkinson tels que :
 - les tremblements : retentissement sur l'exclusion du membre tremblant
 - l'hypertonie : intensité, localisation, lien avec la douleur, incidence sur les limitations articulaires, les attitudes vicieuses, incidences sur la posture en station de bout, incidences sur l'efficacité musculaire
 - l'akinésie : amplitude du mouvement, vitesse et rythme, gestes alternatifs, gestes asymétriques, coordination
 - la posture : équilibre statique et dynamique, examen morphostatique, capacités de redressement
- des conséquences fonctionnelles : changement de position, marche, activités de la vie quotidienne
- des fluctuations motrices et mouvements anormaux
- des signes non-moteurs accessibles ou influant la rééducation : oedèmes, douleurs, troubles cognitifs

Selon le stade de la maladie et le signe clinique prédominant, le kinésithérapeute n'interviendra pas de la même façon.

En effet, au début de la maladie, le kinésithérapeute explique l'importance de l'activité physique. Il montre alors quelques exercices lors de plusieurs séances explicatives puis le patient réalise lui-même ces exercices par la suite en aménageant une pièce de sa maison avec des accessoires (vélo, tapis, banc, ...).

Lorsque la maladie évolue et que le patient perd de l'autonomie, le kinésithérapeute devient indispensable. En fonction de la gravité, le médecin prescripteur envisagera une fréquence de 1 à 5 séances par semaine. Lors de ces séances, le kinésithérapeute commence par des massages d'échauffement pendant quelques minutes puis passe à des exercices de tonification (mécanothérapie + mouvements répétitifs). Les mouvements répétitifs permettent d'améliorer les schémas moteurs utiles à entretenir chez le parkinsonien.

Une telle séance de kinésithérapie dure en moyenne 30 minutes. Le kinésithérapeute adapte ses séances selon l'âge du patient et selon le degré de fatigabilité du patient.

Selon le symptôme prédominant, les exercices spécifiques ne sont pas les mêmes :

- Akinésie, période off, freezing : exercice de coordination (jeux de balle), travail des schémas moteurs déficitaires (mouvements répétitifs), travail spécifique des mouvements déficitaires du quotidien comme se peigner, manger, ...
- Rigidité, anteflexion exagérée : massages assouplissants, étirements, travail des mouvements fins, tonification des extenseurs, ...
- Tremblements, dyskinésies : apprentissage de technique de relaxation visant à diminuer le facteur déclenchant ou aggravant et favoriser une prise d'appui pour les tremblements d'action.
- Troubles de la marche et troubles posturaux : tonification, exercices d'équilibre et de posture devant un miroir, renforcement musculaire, décomposition et élargissement du demi-tour, travail du balancement des bras par barre, exercices de redressement et de contrôle de la marche.
- Hyperkinésie : relaxation et exercices de contrôle de vitesse du mouvement.

La kinésithérapie peut éventuellement être complétée par la balnéothérapie et l'ergothérapie.

(3-15)

C. L'ergothérapeute

L'ergothérapie consiste à maintenir, restaurer et permettre au patient d'avoir une autonomie optimale dans ses activités quotidiennes. Cela permet donc le maintien au domicile du patient.

Le travail de l'ergothérapeute repose sur la personne dans sa globalité et sur 4 points importants : la maladie en elle-même, les besoins du patient, l'environnement et les activités du patient.

En effet, l'ergothérapeute va adapter l'environnement du patient pour prévenir des situations à risque comme le risque de chute, va aider au maintien des rôles professionnels et familiaux, de l'emploi, des soins à domicile et des activités de loisirs et va améliorer les activités de la vie quotidienne comme manger, boire, se laver, ...

Pour effectuer ce travail, l'ergothérapeute se rend au domicile du patient pour discuter avec lui et son entourage des difficultés rencontrées dans la maison. Suite à la discussion, il étudie le domicile afin de localiser les problèmes et de rechercher les aménagements possibles pour augmenter la facilité et la sécurité. L'ergothérapeute contrôle dans le temps le bon fonctionnement de la personne dans son environnement.

L'ergothérapeute utilise différents moyens pour améliorer l'autonomie du patient. Il met le patient en situation de la vie quotidienne comme la toilette, il réentraîne le patient aux fonctions motrices et cognitives.

Des aides techniques peuvent être mis en place. Ces aides techniques peuvent être un cadre de marche, un rollator avec siège rabattable, un corset lombaire, un enfile-bas et différent type de couverts adaptables en fonction de la limitation des mouvements. **(3)**



Cadre de marche et couverts adaptés pour le patient parkinsonien (40)

Voici quelques recommandations d'ergothérapeute :

- éviter les petits boutons, privilégier les gros boutons ou les fermetures éclair
- utiliser des couverts alourdis pour limiter les effets de tremblements
- utiliser des verres larges et lourds
- poser des interrupteurs de large taille
- prévoir des mains courantes dans les couloirs et surtout au WC et dans la salle de bain
- éviter les tapis et utiliser des chaussures antidérapantes
- privilégier la douche plutôt que le bain

D. L'orthophoniste

Dans la prise en charge du patient parkinsonien, l'orthophonie a été et est encore insuffisamment considéré en dépit de l'importance sociale du maintien de la communication parlée et de la morbi-mortalité lié à la déglutition. Cela est dû à l'absence d'études qui prouvent le bénéfice apporté aux patients.

La rééducation orthophonique permet de prévenir ou corriger les troubles de la déglutition, les difficultés à parler, la diminution de l'expression faciale ainsi que les problèmes d'écriture.

La HAS recommande de l'intégrer dès le stade précoce.

La prise en charge est évolutive et adaptable à chaque patient selon les troubles, les besoins et le stade de la maladie de Parkinson. Les prises en charge intensives, limitées dans le temps et renouvelées régulièrement (par cures) sont à privilégier. L'orthophoniste essaiera en permanence de s'adapter à l'état moteur du patient, afin de proposer une prise en soin efficace et des résultats durables.

1. Le bilan orthophonique

C'est l'étape initiale du « bilan » orthophonique, indispensable à la prise en charge rééducative. Ce bilan prescrit par le médecin comporte une anamnèse qui permet de connaître le patient et son histoire, et d'évaluer l'importance et la forme des troubles, ainsi que la plainte du patient, et celle de son entourage.

À la suite de cette évaluation, l'orthophoniste peut demander des examens complémentaires (tests visuels, auditifs, radio cinéma, bilan neuropsychologique, ...). Les résultats du bilan sont communiqués au patient afin d'établir un contact et une alliance thérapeutique et d'organiser la prise en soins.

Le bilan rédigé comporte les résultats des tests effectués, les observations et le projet thérapeutique. Il est envoyé au médecin prescripteur.

Les séances individuelles de rééducation orthophonique sont indispensables car elles s'adaptent à chaque patient et permettent une activité plus personnalisée, elles peuvent être complétées, voire remplacées par un travail de groupe. L'entourage doit stimuler la communication mais comprendre qu'elle est différente.

2. La dysarthrie hypokinétique

La dysarthrie se définit comme un trouble de l'exécution motrice de la parole consécutif à une lésion du système nerveux central et/ou périphérique.

Il y a une réduction des mouvements des organes phonatoires et articulatoires, ce qui affecte la respiration, la phonation et l'articulation ainsi que leur coordination.

Selon les éléments touchés, on parlera de dysarthrie (atteinte de l'articulation), de dysprosodie (atteinte des intonations de la parole qui touchent pratiquement tous les patients) ou de dysphonie (atteinte de la voix qui est la seconde composante par ordre de fréquence).

Les dix dimensions les plus déviantes de la parole parkinsonienne par ordre décroissant de sévérité sont :

- Monotonie de hauteur
- Réduction de l'accentuation
- Monotonie d'intensité
- Imprécision des consonnes
- Pausages inappropriés
- Présence d'accéléérations paroxystiques
- Raucité de la voix
- Voix soufflée
- Hauteur moyenne orientée vers l'aigu surtout l'homme
- Débit variable orienté vers l'accélération

Elle pénalise l'autonomie et l'image sociale des patients par la détérioration progressive de leur capacité de communication et marque l'évolution du handicap du parkinsonien.

L'orthophonie vise au début de la maladie, à conserver ou à redonner au patient une parole intelligible et une voix d'intensité suffisante pour se faire comprendre de son entourage.

La méthode Lee Silver-man voice treatment (LSVT) est considérée comme la méthode de référence de la rééducation de la dysarthrie parkinsonienne.

Elle propose cinq concepts : l'augmentation de l'intensité vocale, un effort important, une rééducation intensive, un calibrage des efforts à fournir et la quantification des progrès.

Durant les premières phases de la maladie, la prise en soins de type LSVT ou « classique » est privilégiée.

La méthode LSVT est fondée sur une rééducation de la prosodie (travail laryngé avec maintien de voyelle tenue et travail sur l'étendue de la gamme tonale)

complétée par une rééducation respiratoire (travail sur la prise de souffle et la coordination pneumophonique) .

Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, l'intervention orthophonique vise à maintenir une communication verbale fonctionnelle. Si besoin, des stratégies compensatoires, en particulier des aides techniques comme l'amplificateur vocal seront proposés

On va condenser 4 séances d'une heure, 4 jours par semaine durant 4 semaines

3. La dysgraphie parkinsonienne

A l'ère de l'ordinateur et du téléphone, la dysgraphie pourrait paraître sans conséquence majeure sur la communication, mais la majorité des personnes atteintes de la maladie de Parkinson se plaignent de la perte d'autonomie qu'engendrent leur difficultés à écrire : envoyer des cartes de vœux ou d'anniversaire, prendre des notes en réunion, ...

Exemple d'atteinte de l'écriture dans la maladie de Parkinson :

- la taille des caractères diminue
- la vitesse d'écriture ralentit
- la pression sur le stylo varie
- le tremblement est important
- les blocages à l'intérieur du mot se multiplient
- accélérations en fin de phrase ou de ligne
- les erreurs de choix de caractère et les omissions de lettres sont plus nombreuses
- majoration des troubles au fil du geste graphique conduisant à une illisibilité totale

L'intervention orthophonique permet aussi au patient de conserver ou de retrouver une écriture fonctionnelle.

Cette prise en charge vise à redonner de l'amplitude, de la régularité et de la rapidité à l'écriture.

Selon leurs besoins, les patients peuvent à nouveau prendre des notes, faire des listes de courses, ou signer des chèques, ce qui leur permet de conserver une autonomie.

Au stade avancé, l'orthophoniste peut trouver des modes et outils compensatoires comme l'écriture en majuscule d'imprimerie, outils informatiques, ...

4. Les troubles de la déglutition

Les troubles de la déglutition engendrent tous types de problèmes : l'hypersalivation (du à une stase intra-buccale et non à une hyperproduction), la pneumopathie de déglutition par fausse route, la cachexie si l'alimentation n'est quasiment plus possible. On peut rencontrer ces troubles à tous les temps de la déglutition : labial, buccal, pharyngé, oesophagien.

Ils représentent une menace sur l'équilibre nutritionnel du fait de l'allongement et de l'inconfort des repas.

Aux stades débutants de la maladie, la rééducation va permettre de faire prendre conscience des difficultés présentes ou des risques potentiels, d'autre part de renforcer, par des exercices adaptés, sensori-moteurs, l'efficacité de la fermeture des sphincters, l'amplitude des mouvements de mastication et enfin de proposer des postures facilitatrices. L'orthophoniste peut également apprendre au patient les gestes en cas de fausses routes.

Lorsque la maladie va évoluer, des adaptations alimentaires seront nécessaires, afin d'éviter peu à peu les aliments à risque comme les aliments à grains, à miettes, les consistances trop dures ou non homogènes.

L'orthophoniste travaille en lien avec le diététicien pour éviter la dénutrition.

On apprend également au patient les postures de « protection » (position assise et tête en anteflexion au moment de la déglutition).

5. Les troubles des interactions sociales

Les interactions sociales sont altérées par la perte du caractère naturel de la parole et par l'altération de la communication non verbale (motilité faciale, gestuelle, ...).

Il y a une impression d'absence d'interaction à l'interlocuteur car le visage est inexpressif avec une hypominie et une rareté du clignement palpébral.

Des questionnaires d'auto-évaluation comme le SAID, mettent en évidence la peur de gêner les autres, l'évitement des situations de parole, le repli sur soi et la perte de l'envie de communiquer.

La rééducation orthophonique va faire prendre conscience au parkinsonien de la qualité des mimiques et de ces gestes communicatifs. Un travail sur l'amplitude de gestes, sur le contrôle visuel et sensori-moteur sera alors effectué. Pour prendre conscience de l'évolution, ces exercices peuvent être fait devant un miroir.

6. Les troubles du langage

La baisse de l'évocation lexicale de noms et de verbes, le déficit de compréhension de phrases complexes sont les principales difficultés, en l'absence de démence parkinsonienne.

La rééducation s'adaptera aux besoins du patient en fonction de l'évolution de la maladie. Des exercices de fluences (lexiques de noms, de verbes, fluences alphabétiques), de double tâche, de compréhension complexe seront proposés, en lien avec le quotidien du patient. La remise en ordre de textes, le récit oral ou écrit d'un article lu ou entendu vont permettre au patient d'ordonner ses idées, de saisir et d'exprimer les interférences, d'analyser l'implicite.

(3-41)

E. La diététicienne

La diététicienne agit peu au niveau de l'équilibre alimentaire, elle intervient essentiellement en cas de troubles de déglutition ou de digestion comme la constipation.

L'alimentation du patient parkinsonien doit être une alimentation équilibrée comme pour tout individu, mais on apporte une attention particulière à la consommation des protéines. En effet, une alimentation hypoprotéinée améliore l'efficacité du traitement et diminue les effets indésirables de celui-ci.

On limitera donc les protéines au repas du matin et du midi tandis qu'au repas du soir, on pourra consommer des aliments riches en protéines (fromages, viandes, ...)

En ce qui concerne les problèmes de déglutition, les conseils diététiques sont :

- fractionner les repas pour éviter la lassitude
- manger dans un environnement calme
- maintenir une posture assise avec la tête penchée en avant
- manger des aliments froids ou chauds qui ont des saveurs prononcées. Les textures semi-solides sont recommandées et il faut éviter les aliments solides ou qui s'émiettent dans la bouche.

Pour lutter contre la constipation, la diététicienne incite le patient à boire abondamment, de faire de la marche, de consommer des fibres (fruits et légumes verts) et se présenter à la selle à heure fixe et après les repas.

Si boire devient difficile pour le patient, on peut lui proposer un récipient avec une anse, remplir le verre à moitié ou épaissir le liquide. **(3)**

F. Le psychologue

Au quotidien, il est utile de se faire aider psychologiquement à tous les stades de la maladie de Parkinson, mais tous particulièrement au début. L'aide psychologique pour l'entourage est aussi important.

En effet, la maladie de Parkinson a des retentissements psychologiques difficiles à vivre. Ces retentissements peuvent être un sentiment de révolte, la sensation d'être différent des autres, une angoisse, une hyperémotivité, la dépression...

C'est le patient qui prend la décision de voir un psychologue, en aucun cas on l'impose.

La prise en charge est spécifique à chaque patient car chacun est unique selon ce qu'il pense, ce qu'il ressent et ce qu'il vit.

La prise en charge suit 3 grands axes :

- L'élaboration de bilans psychoaffectifs (et parfois, de personnalité)
- L'accompagnement et le soutien des patients
- Des rencontres avec leur entourage immédiat

La sophrologie est une bonne alternative à la psychologie aussi bien pour les troubles physiques que les troubles psycho-affectifs. **(3)**

G. Le médecin du travail

Dans certains cas, l'état de santé peut nécessiter un arrêt de travail. En cas d'arrêt de travail de plus de 30 jours, une visite de pré-reprise auprès du médecin du travail est obligatoire.

Il n'est pas obligatoire de déclarer sa maladie à son employeur mais lui en parler peut être bénéfique afin que le poste du patient parkinsonien soit adapté.

Avant de prendre contact avec le médecin du travail, le parkinsonien doit d'abord faire un bilan personnel : a-t-il la capacité physique de continuer à travailler ? , Peut-il garder son poste ou un changement est-il préférable ?

Après le bilan personnel, le médecin du travail est l'interlocuteur idéal pour un mi-temps thérapeutique, adapter le poste de travail ou évoquer un changement de poste au sein de l'entreprise.

Les parkinsoniens peuvent faire une demande de reconnaissance de la qualité du travailleur handicapé (RQTH) lorsqu'il y a une altération d'une ou plusieurs fonctions sensorielle, mentale ou psychique. **(4)**

IV. Les aides aux patients et aux aidants (association)

Il est important pour le patient mais aussi pour les aidants de se diriger vers des associations. Ce sont des sources d'informations précieuses sur tous les aspects de la maladie.

Elles ont de nombreuses missions comme briser l'isolement que peut vivre un malade chronique en mettant en contact des personnes qui traversent les mêmes épreuves. Le patient se sent alors moins seul face à sa maladie. Elles permettent également à la famille et aux aidants à mieux comprendre la maladie.

Elles sont à votre écoute, peuvent vous aider dans vos démarches administratives, vous informer sur les services médico-sociaux et sur vos droits.

Elles participent à la formation initiale et continue des soignants. Elles collaborent à l'élaboration et à la mise en place des programmes d'ETP. La recherche est promue par celles-ci.

Pour remplir leurs missions, les associations organisent des conférences où des professionnels de santé informent et répondent aux questions des patients, des voyages, des séances de yoga du rire, des groupes de paroles et elles distribuent des brochures et des magazines.

Le but est donc bien de mettre en place des actions et des activités de soutien d'accompagnement, de maintien du lien social, de convivialité.

Les associations sont généralement animées par un professionnel de santé ou par un proche de patient dévoué.

En France, il y a de nombreuses associations sur la maladie de Parkinson qui existent. On retrouve par exemple l'association France Parkinson avec des comités dans toute la France, l'association des groupements de Parkinsoniens de la Loire (AGPL), le comité d'entente et de coordination des associations de parkinsoniens (CECAP), la fédération française des groupements de parkinsoniens (FFGP), Franche-Comté Parkinson, assopark et l'association parkinson.

Chacune de ces associations possède un site internet facilement accessible où l'on retrouve des informations sur la maladie de Parkinson, l'actualité, les événements organisés, les forums ...

Par exemple sur le site de France Parkinson, on retrouve des documents téléchargeables comme la carte médicale Parkinson à mettre dans son portefeuille. Sur cette carte, on retrouve les symptômes de la maladie de Parkinson, les personnes à joindre en cas de besoin et les horaires de prise de traitements. Cette carte permet donc un échange plus facile avec les professionnels de santé dans des situations d'urgence.

J'ai la maladie de Parkinson.
Il se peut que :

- ▮ je perde l'équilibre
- ▮ je sois bloqué(e)
- ▮ je parle avec difficultés
- ▮ je tremble
- ▮ je marche lentement
- ▮ ...

DOCUMENT TÉLÉCHARGEABLE DEPUIS WWW.FRANCEPARKINSON.FR

MON IDENTITÉ

Nom _____

Prénom _____

MÉDECINS À CONTACTER POUR TOUTE QUESTION ET EN CAS D'URGENCE

Nom _____

Tél. _____

PERSONNES À CONTACTER EN CAS D'URGENCE

Nom _____

Tél. _____

Nom _____

Tél. _____

ALLERGIES ÉVENTUELLES

CARTE MÉDICALE PARKINSON

Mes médicaments à l'heure, c'est essentiel !

SOUTENUE PAR :

REPUBLIQUE FRANÇAISE
MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

FRANCE PARKINSON

MÉDICAMENTS

CES INFORMATIONS DOIVENT ÊTRE MISES À JOUR RÉGULIÈREMENT

	NOM	POSOLOGIE (DOSES)	HORAIRES	DATE DE PRESCRIPTION
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

Je dois prendre ces médicaments à heures fixes pour contrôler mes symptômes et éviter une aggravation de mon état de santé.

CETTE CARTE MÉDICALE EST PERSONNELLE ET JE LA GARDE SUR MOI. ELLE EST DESTINÉE À FACILITER MES ÉCHANGES AVEC LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ DANS DES SITUATIONS D'URGENCE.

La carte médicale Parkinson (42)

(12-15)

Il existe aussi des centres experts Parkinson sur tout le territoire adossés au CHRU. Ils ont été créés en 2012 et mettent en valeur une prise en charge plus globale et pluridisciplinaire des malades autour de neurologue, de kinésithérapeute, d'orthophoniste, ...

Conclusion

Nous avons vu que la maladie de Parkinson est une maladie neuro-dégénérative qui provoque un déficit dopaminergique.

Ce déficit se traduit par une rigidité, une akinésie et des tremblements.

La maladie touche aussi bien les personnes âgées que les personnes plus jeunes.

Le diagnostic est complexe pour le patient car il nécessite une acceptation de la maladie. En effet, cette maladie ne peut pas être guérie. Les traitements permettent seulement d'améliorer la qualité de vie du patient et de retarder l'évolution de la maladie. Le pharmacien d'officine a donc un rôle important à l'initiation du traitement pour aider le patient dans sa prise de médicaments. L'éducation thérapeutique peut également être proposée au patient afin de comprendre sa maladie et d'améliorer sa prise en charge.

Le traitement par la dopathérapie reste le traitement de référence malgré les effets indésirables comme les fluctuations motrices. Ils existent cependant d'autres traitements : les agonistes dopaminergiques, les IMAO, les anticholinergiques qui permettent d'aider le patient en cas de complications motrices.

Le traitement initial mis en place et l'adaptation des traitements selon les effets indésirables qui surgissent se fait au cas par cas selon des critères comme l'âge du patient, l'évolution de la maladie, à l'initiation de la maladie ou en cas de fluctuations motrices sous L-dopa ou sous agonistes dopaminergiques (dyskinésies de début ou de fin de doses, dyskinésies de milieu de doses ...).

Nous avons vu qu'on ne soulage pas que les symptômes de la maladie de Parkinson mais aussi les symptômes associés à la maladie tels que l'insomnie, l'anxiété, la dépression, la rétention urinaire, la constipation, ... qui nécessitent également une adaptation de prise en charge du sujet parkinsonien.

Le traitement médicamenteux devient à un moment de la maladie insuffisant. Les autres professionnels de santé interviennent alors avec une approche multidisciplinaire. C'est le cas du kinésithérapeute, de l'ergothérapeute, de l'orthophoniste et bien d'autres encore qui permettent au patient parkinsonien d'entretenir une vie sociale.

Le patient peut être inscrit dans un programme d'éducation thérapeutique lui permettant ainsi d'améliorer la prise en charge de sa pathologie.

Aujourd'hui de nombreuses études sont en cours pour trouver d'autres traitements qui pourront améliorer la prise en charge de la maladie ou même qui pourraient guérir cette pathologie après avoir mieux compris les événements précoces du développement de la maladie de Parkinson et les causes de cette pathologie.

En attendant leur autorisation de mise sur le marché, tout est mis en place pour que la maladie soit la moins handicapante possible pour le patient.

BIBLIOGRAPHIE :

- (1) Larousse. (page consultée le 13/01/18). Maladie de Parkinson [en ligne] http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/maladie_de_Parkinson/10910669#rLr8ixVQzWsvVf1M.99
- (2) CNRS. (Vidéo consulté le en 02/18). Maladie de Parkinson : de la cellule à l'Homme [en ligne] <https://videotheque.cnrs.fr/visio=4045>
- (3) Vanderheyden JE, BOUILLIEZ DJ, éditeurs. Traiter le parkinson : Prise en charge globale et multidisciplinaire du patient parkinsonien. 1^{ère} édition. Bruxelles : De Boeck Université. 2004
- (4) Defebvre L, Vérin M, éditeurs. La maladie de parkinson. 3^{ème} édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson. 2015
- (5) inserm. (page consultée en 01/18). Parkinson (maladie de) [en ligne] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/parkinson-maladie>
- (6) Ameli. (page consultée en 01/18). Maladie de Parkinson [en pdf] <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-parkinson>
- (7) Collège des enseignants de neurologie. (page consulté en 01/2018). Maladie de Parkinson [en pdf] <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/maladie-parkinson>
- (8) <http://fr.wikipedia.org/wiki/Dopamine> (consulté en septembre 2018).
- (9) Michel PP, Hirsch EC, Hunot S. Understanding dopaminergic Cell Death Pathways in parkinson Disease. Neuron Review. 2016 ; 90 : 675-91
- (10) Prigent A, Lionnet A, Corbillé A-G, Derkinderen P. Neuropathologie et physiopathologie de la maladie de Parkinson : focus sur l'alpha-synucleine. Pressmed. 2017 ; 182-187
- (11) Anheim M. La définition de la maladie de Parkinson est-elle génétique ?. FMC. 2014 ; 164-167
- (12) Viallet F, Gayraud D, Bonnefoi B, Renie L, Aurenty R. Maladie de Parkinson idiopathique : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. EMC. 2010
- (13) https://fr.wikipedia.org/wiki/Maladie_de_Parkinson (consulté en septembre 2018)
- (14) <http://pontt.net/wp-content/uploads/2016/03/TFE-Maladie-de-Parkinson.pdf> (consulté en décembre 2018)
- (15) France Parkinson. (page consultée en 08/18). Comprendre la maladie de Parkinson [en ligne] <https://formaparkinson.fr/course/index.php?categoryid=3#sthash.gqYxDJI4.dpbs>
- (16) Collège de l'HAS. Guide du parcours de soin de la maladie de Parkinson. HAS. 2016. www.has-santé.fr

- (17) Luc Defebvre, Caroline Moreau. Traitements médical et chirurgical de la maladie de Parkinson. La presse médicale. 2017 ; 218-224
- (18) Morreau C, Annic A, Devos D, Defebvre D. Comment gérer un traitement par Duodopa dans la maladie de Parkinson évoluée ? . Pratique neurologique. FMC 2013 ; 22-27
- (19) <http://www.linflux.com/lyon-et-region/la-seringue-en-rhone-alpes-toujours-a-la-pointe-de-linnovation/> (consulté en décembre 2018)
- (20) INCR. La pompe à apomorphine. INCR. 2012
- (21) Maisonneuve, Catherine. Parkinson : la rasagiline freinerait aussi la progression de la maladie. Kinesither Rev. 2009 ; 5
- (22) Blandini F. Neuroprotection by rasagiline: a new therapeutic approach to Parkinson's disease?. [CNS Drug Rev.](#) 2005 ; 183-194.
- (23) Prescrire rédactions. Traitement de la maladie de Parkinson. Prescrire 2011 ; 200-205
- (24) HAS. Commission de la transparence : Tasmar. HAS. 2011
- (25) http://www.futura-sciences.com/fr/news/t/medecine/d/parkinson-la-therapie-genique-est-en-marche_28856/ (consulté en octobre 2018).
- (26) Brundin P, Kuldip D D, Kordower J. Therapeutic approaches to target alpha-synuclein pathology. Experimental neurology. 2017 ; 225-235
- (27) CORDIS. Une immunothérapie active contre les maladies neurodégénératives. Commission européenne. 2018
- (28) Emilie Gillet. La stimulation cérébrale profonde. Recherche et santé. 2015 ; 08-09
- (29) Vidal. Prise en charge de la maladie de parkinson. [en ligne] https://www.vidal.fr/recommandations/1533/parkinson_maladie_de/prise_en_charge/
- (30) Cesaro P, Defebvre L. Traitement médicamenteuse de la maladie de Parkinson à la phase précoce. Revue neurologique 170. 2014 ; 237-246
- (31) Thobois S, Broussolle E. Traitement initial de la maladie de Parkinson. Presse med. 2007 ; 86-91
- (32) Burkhard Pierre. Stratégie thérapeutique dans la maladie de Parkinson avancée. Schweizer archiv fur neurologie und psychiatrie. 2010 ; 33-37
- (33) Verin M. Que faire au stade évolué des fluctuations ? . Pratique neurologique-FMC. 2016 ; 7 : 131-133

- (34) Belin N, Bontemps F. La maladie de Parkinson. Le moniteur des pharmacies. 2016 ; 3143 ; 1-13.
- (35) HAS. La prise en charge de votre maladie de Parkinson : vivre avec une maladie de Parkinson. HAS. 2007
- (36) Dupouy J, Ory-Magne F, Brefel-Courbon C. La douleur dans la maladie de Parkinson. 2017 ; 03-04
- (37) Mallet L, Allard E. Le traitement de la dépression dans la maladie de Parkinson. Pharmactuel. 2004 ; 83-89
- (38) Waeber B, Pruvot E. Hypotension orthostatique : à quoi penser et que faire ?. Rev Med Suisse 2013 ; 1618-1621
- (39) Carrière N, Haidon D, Peres S, Faillon A, Derollez C, Defebvre L. Education thérapeutique du patient et maladie de Parkinson. FMC. 2018 ; 238-243
- (40) <https://www.pcmad.fr/-/grand-public/recherche-couvert/article-223> (consulté en décembre 2018)
- (41) Gentil C, et al. L'intervention orthophonique dans la maladie de Parkinson. Pratique neurologique – FMC (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.praneu.2016.10.008>
- (42) <http://www.franceparkinson.fr> (consulté en août 2018)

Nom : PLAYE

Prénom : Constance

Titre de la thèse : Adaptation des traitements dans la maladie de Parkinson

Mots-clés :

Neurotransmission dopaminergique – diagnostic – dopathérapie – fluctuations de doses – agonistes dopaminergiques – iatrogénie – conseils à l'officine – prise en charge multidisciplinaire – éducation thérapeutique du patient

Résumé :

La maladie de Parkinson est une maladie neuro-dégénérative difficile à vivre pour les patients.

L'adaptation des nombreux traitements dans la prise en charge de la maladie de Parkinson va se faire pour chaque patient à différents stades de la maladie, en particulier lors de l'initiation du traitement, également en cas de fluctuations motrices sous L-Dopa ou sous agonistes dopaminergiques ou résistantes au traitement oral. L'adaptation de la prise en charge du sujet parkinsonien doit être aussi faite en cas d'effets indésirables liés au traitement dopaminergique (hallucinations, hypotension orthostatique, troubles du sommeil ...). Il est de même pour la prise en charge en cas de troubles associés à la maladie de Parkinson : dépression, anxiété, troubles urinaires, troubles de déglutition...

Dans la prise en charge du patient parkinsonien, de nombreux professionnels de santé ont un rôle à jouer pour une prise en charge multidisciplinaire : médecin traitant, neurologue, pharmacien, ergothérapeute, kinésithérapeute, psychologue avec la possibilité au patient de s'inscrire dans un programme d'éducation thérapeutique.

Aujourd'hui, tous les traitements permettent seulement de ralentir la progression de la maladie mais aucun n'est encore capable de guérir les parkinsoniens. Cependant, des études sont en cours pour trouver des nouveaux traitements qui permettront peut être de guérir de cette maladie.

Membres du jury :

Président: Monsieur Thierry Dine
Professeur de Pharmacie clinique (PU-PH) de la Faculté de Pharmacie - Université de Lille

Assesseur: Monsieur Bernard Gressier
Professeur de Pharmacologie (PU-PH) de la Faculté de Pharmacie – Université de Lille

Membre extérieur: Madame Meplon Marianne
Docteur en pharmacie - Titulaire d'officine, La capelle lès B