



HAL
open science

Maladie de Parkinson: traitement et conseils officinaux

Marie-Reine Autissier

► **To cite this version:**

Marie-Reine Autissier. Maladie de Parkinson: traitement et conseils officinaux. Sciences pharmaceutiques. 2008. hal-01733098

HAL Id: hal-01733098

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733098>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I
2008

FACULTE DE PHARMACIE

MALADIE DE PARKINSON
Traitement et conseils officinaux

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 19 décembre 2008

Pour obtenir

Le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par

Mlle AUTISSIER Marie-Reine

Née le 20 novembre 1979 à Nancy

Membres du Jury

Président : **Mr GIBAUD Stéphane**

Maitre de conférence à la faculté de pharmacie de Nancy

Pharmacien chef à l'hôpital de Neufchâteau

Juges : **Mme MAHEUT-BOSSER Anne**

Professeur associé à la faculté de Pharmacie de Nancy

Médecin gériatre au CHU de Brabois à Vandoeuvre

Mr TROCKLE Gabriel

Maitre de conférence à la faculté de pharmacie de Nancy

Mme VOIRIN-TIERCELIN Anne

Pharmacienne à Nancy

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN

Chantal FINANCE

Vice-Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales

Janine SCHWARTZBROD

Responsable de la Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la Commission Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH :

(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Jean-Michel SIMON

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Roger BONALY
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMAN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire

Madame BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Alain ASTIER (en disponibilité)	Pharmacie clinique
Jeffrey ATKINSON	Pharmacologie
Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU	Biochimie clinique
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD	Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON	Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et Santé
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA	Physiologie
Gérald CATAU	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB	Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Bernard DANGIEN	Botanique, Mycologie
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	Hématologie

Luc FERRARI.....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD.....	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN.....	Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT.....	Chimie organique
Frédéric JORAND.....	Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER.....	Biochimie
Stéphanie MARCHAND.....	Chimie physique
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Patrick MENU.....	Physiologie
Christophe MERLIN.....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....	Pharmacognosie
Dominique NOTTER.....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....	Informatique
Christine PERDIAKIS.....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....	Pharmacologie
Virginie PICHON.....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY.....	Santé publique
Gabriel TROCKLE.....	Pharmacologie
Mohamed ZAIYOU.....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER..... Sémiologie

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD..... Anglais

ASSISTANT

Annie PAVIS..... Bactériologie

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ (SCD)

Anne-Pascale PARRET..... Directeur
Frédérique FERON..... Responsable de la section Pharmacie-Odontologie

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Remerciements

A Monsieur GIBAUD Stéphane.

Vous me faites l'honneur de diriger et de présider cette thèse. Votre disponibilité, vos conseils, votre patience, vos encouragements et votre bienveillance à mon égard ont permis l'aboutissement de ce travail. Veuillez trouver ici, l'expression de mes remerciements les plus respectueux et les plus sincères.

A Madame MAHEUT-BOSSER Anne.

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury de thèse. Soyez assurée de trouver ici ma profonde reconnaissance.

A Monsieur TROCKLE Gabriel.

Vous avez accepté de participer à ce jury de thèse. Soyez assuré de l'honneur que vous me faites. Veuillez trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance.

A Madame VOIRIN-TIERCELIN Anne.

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury de thèse. Merci pour votre écoute, votre disponibilité et votre encadrement lors de mon stage de 6ème année. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

A mes parents.

Merci pour votre présence, votre soutien, vos encouragements durant toutes ces années qui ont été plus ou moins faciles. Merci pour votre amour.

A mes frères Pierre-Noël, Guillaume et Jean-Raphaël et à ma soeur Hélène.

Merci d'être là. Merci pour tous ces moments passés ensemble. Merci de m'avoir supporté durant toutes ces années. Merci pour votre amour. Et que chacun puisse trouver son chemin.

A ma cousine Julie.

Merci d'être là, tout simplement. Merci pour ton écoute, pour ta patience, pour ton amour.

A mes grands parents maternels et à mon grand-père paternel.

Que vous puissiez être fiers de votre petite fille en ce jour.

A ma grande famille.

Merci pour votre présence et votre soutien.

A Elisabeth, Hélène, Cécile, Elize, Fatiha et Christelle.

Merci pour votre présence, votre soutien et votre écoute durant ces années de fac, pas toujours faciles. Que notre amitié dure toujours.

A tous mes collègues et amis pharmaciens.

A Claire, Fabienne, Christine, Rachel, Aude, Véronique, Stéphanie et à tous mes amis.

A Madame DEMANGE Eliane.

Merci pour votre disponibilité et votre aide à la réalisation de ce travail.

Aux équipes de pharmacie.

Merci pour votre participation à ma formation et pour l'expérience que vous m'avez apporté.

A tout ceux qui nous ont quitté, un peu tôt parfois.

Table des matières

Liste des abréviations.....	1
Liste des figures.....	2
Liste des tableaux.....	4
Introduction	5
PARTIE I : La Maladie de Parkinson	7
I Généralités.....	7
II Description anatomo-physiologique.....	9
II.1 Le système des noyaux gris centraux.....	9
II.1.1 Anatomie des noyaux gris centraux.....	9
II.1.2 Organisation fonctionnelle des noyaux gris centraux.....	11
II.1.2.1 Les différents circuits.....	11
II.1.2.2 La boucle motrice.....	12
II.1.2.3 La boucle nigro-striée.....	15
II.1.3 Rôle.....	17
II.2 La dopamine.....	18
II.2.1 Métabolisme de la dopamine.....	18
II.2.2 Les récepteurs dopaminergiques.....	22
II.3 Physiopathologie.....	22
II.3.1 Altérations anatomiques.....	22
II.3.2 Altérations biochimiques.....	24
II.3.2.1 Altérations du système dopaminergique.....	24
II.3.2.2 Altération des systèmes non dopaminergiques.....	25
III Critères diagnostiques et expression clinique.....	25
III.1 Manifestations motrices.....	26
III.1.1 La triade parkinsonienne.....	26
III.1.1.1 Le tremblement de repos.....	26
III.1.1.2 L'akinésie.....	27
III.1.1.2.1 Troubles de la marche.....	27
III.1.1.2.2 Amimie.....	28
III.1.1.2.3 Dysarthrie-dysphonie.....	28
III.1.1.2.4 Troubles de l'écriture.....	28
III.1.1.2.5 Autres troubles.....	29
III.1.1.3 La rigidité.....	29
III.1.2 L'instabilité posturale.....	30
III.2 Autres caractéristiques.....	30
III.3 Autres syndromes parkinsoniens.....	31
III.3.1 Les syndromes parkinsoniens secondaires.....	31
III.3.1.1 Origines iatrogènes.....	31
III.3.1.2 Origines toxiques.....	32
III.3.1.3 Origines traumatiques.....	32
III.3.1.4 Origines tumorales.....	32
III.3.1.5 Origines vasculaires.....	33
III.3.2 Autres syndromes parkinsoniens d'origine dégénérative.....	33

III.4 Examens complémentaires.....	34
III.5 Manifestations non motrices.....	35
III.5.1 Troubles digestifs.....	35
III.5.2 Troubles vésico-sphinctériens.....	36
III.5.3 Troubles sexuels.....	36
III.5.4 Troubles tensionnels.....	37
III.5.5 Troubles de la thermorégulation.....	37
III.5.6 Hypersudation.....	37
III.5.7 Troubles de la respiration.....	38
III.5.8 Douleurs.....	38
III.5.9 Troubles du sommeil.....	39
III.5.10 Fatigue.....	40
III.5.11 Troubles de l'olfaction.....	40
III.5.12 Troubles de la vision.....	40
III.5.13 Troubles cutanés.....	41
III.5.14 Troubles psychiques et cognitifs.....	41
III.5.14.1 La dépression.....	41
III.5.14.2 L'anxiété.....	42
III.5.14.3 Les confusions mentales.....	42
III.5.14.4 Les hallucinations.....	43
III.5.14.5 Les troubles cognitifs.....	43
III.5.14.6 Démence.....	44
IV Evolution de la maladie.....	44
PARTIE II : Thérapeutique de la maladie de Parkinson.....	46
I Traitement symptomatique.....	46
I.1 Traitement médicamenteux.....	46
I.1.1 Base du traitement.....	46
I.1.2. Médicaments antiparkinsoniens.....	47
I.1.2.1 Les anticholinergiques.....	47
I.1.2.2 La dopathérapie.....	48
I.1.2.2.1 La L-Dopa orale.....	49
→ La forme standard.....	51
➢ Généralités.....	51
➢ Les complications liées à la dopathérapie.....	52
→ La forme à libération prolongée.....	56
→ La forme dispersible.....	57
I.1.2.2.2 La L-Dopa duodénale (Duodopa®).....	57
I.1.2.3 Les agonistes dopaminergiques.....	61
I.1.2.3.1 Caractéristiques communes.....	61
I.1.2.3.2 Equivalences de doses.....	62
I.1.2.3.3 Les différentes molécules.....	63
➢ Les dérivés ergotés.....	63
➢ Les dérivés non ergotés.....	67
I.1.2.3.4 Conclusion.....	77
I.1.2.4 Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase B ou IMAO-B.....	78
I.1.2.5 Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase ou ICOMT.....	81
I.1.2.5.1 Généralités.....	81
I.1.2.5.2 Les différentes molécules.....	82

I.1.2.6	Autre médicament symptomatique : l'amantadine (Mantadix®).....	89
I.1.2.7	Molécules à l'étude.....	90
I.1.3	Stratégie thérapeutique.....	90
I.1.3.1	Stratégie thérapeutique au stade initial.....	91
I.1.3.1.1	Absence de gène fonctionnelle.....	93
I.1.3.1.2	Gène fonctionnelle minimale.....	93
I.1.3.1.3	Gène fonctionnelle certaine.....	93
I.1.3.1.4	Cas particulier de la forme tremblante.....	94
I.1.3.2	Stratégie thérapeutique au stade évolué.....	95
I.1.3.2.1	Prise en charge des complications liées à la dopathérapie.....	95
I.1.3.2.2	Prise en charge des complications liées à l'évolution de la maladie... 97	
>	Douleurs.....	97
>	Troubles du sommeil.....	98
>	Troubles visuels.....	99
>	Troubles digestifs.....	99
>	Troubles vésico-sphinctériens.....	100
>	Troubles sexuels.....	100
>	Troubles tensionnels.....	101
>	Troubles psychiques et cognitifs.....	101
I.2	Traitement non médicamenteux.....	105
I.2.1	Traitement chirurgical.....	105
I.2.1.1	Généralités.....	105
I.2.1.2	Population cible.....	106
I.2.1.3	Protocole opératoire.....	106
I.2.2	Rééducation fonctionnelle et réadaptation.....	107
I.2.2.1	La kinésithérapie.....	108
I.2.2.2	L'ergothérapie.....	108
II	Les thérapie futures et les nouvelles voies de recherches.....	111
II.1	La stimulation magnétique transcrânienne.....	111
II.2	La thérapie cellulaire.....	111
II.2.1	Les greffes de cellules humaines foetales.....	111
II.2.2	Les greffes de sphéramine.....	111
II.3	La thérapie génique.....	112
II.4	Inhibition enzymatique : inhibition de la sirtuine 2.....	113
 PARTIE III : Interrogatoire de patients atteints de la Maladie de Parkinson en Lorraine.....		 114
I	Objectifs et mise en place de l'enquête.....	114
II	Résultats de l'enquête.....	114
II.1	La population.....	115
II.2	Le traitement.....	117
II.2.1	Analyse des ordonnances.....	117
II.2.2	Aspect général.....	134
II.2.3	Traitement médicamenteux.....	134
II.2.4	Chirurgie.....	135
II.2.5	Rééducation.....	135

II.3 La maladie.....	135
II.3.1 Présentation de la maladie.....	135
II.3.2 La Maladie de Parkinson compliquée.....	136
II.3.2.1 Les fluctuations.....	136
II.3.2.2 Les complications.....	137
II.3.2.3 Le sommeil.....	138
II.3.2.4 La relation avec la maladie.....	139
II.3.2.5 La relation aux autres.....	139
II.3.2.6 Les fluctuations non motrices.....	142
II.3.2.6.1 Les troubles dysautonomiques.....	143
II.3.2.6.2 Les troubles sensitivo-dououreux.....	144
II.3.2.6.3 Les troubles cognitivo-psychiques.....	145
II.3.2.7 Prise en charge de la maladie.....	146
Conclusion	147
Bibliographie.....	149
Liste des annexes.....	158

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le **M**arché
AMS : **A**trophies **M**ulti-**S**ystematisée
AOPC : **A**trophie **O**livo-**P**onto-**C**érébelleuse
COMT : **C**atéchol-**O**-**M**ethyl **T**ransférase
DCB : **D**égénérescence **C**ortico-**B**asale
DSN : **D**égénérescence **S**triato-**N**igrique
Gpe : **G**lobus **P**alidus externe
Gpi : **G**lobus **P**alidus interne
HVA : Acide **H**omo**V**anillique
ICOMT : **I**nhibiteur de la **C**atéchol-**O**-**M**ethyl **T**ransférase
IMAO-B : **I**nhibiteur de la **M**ono**A**mine **O**xydase **B**
IRS : **I**nhibiteur de la **R**ecapture de la **S**érotonine
L-Dopa : **L**évo**D**opa
MAO : **M**ono**A**mine **O**xydase
MPTP : 1-**M**éthyl-4-**P**hényl-1.2.3.6-**T**étrahydro**P**yridine
PSP : **P**aralysie **S**upra-nucléaire **P**rogressive
SNpc : **S**ubstance **N**oire **p**ars **c**ompacta
SNpr : **S**ubstance **N**oire **p**ars **r**éticulata

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie des noyaux gris centraux.....	9
Figure 2 : Anatomie des noyaux gris centraux.....	10
Figure 3 : Composition des noyaux gris centraux.....	11
Figure 4 : Diagramme montrant la voie directe et la voie indirecte.....	12
Figure 5 : La voie directe et la voie indirecte.....	14
Figure 6 : La boucle nigro-striée.....	16
Figure 7 : Structure moléculaire de la dopamine.....	18
Figure 8 : Métabolisme de la dopamine.....	20
Figure 9 : Fonctionnement de la synapse dopaminergique.....	21
Figure 10 : Coupe de mésencéphale chez un sujet sain et chez un sujet parkinsonien. Observation d'une dépigmentation nette chez le sujet parkinsonien.....	23
Figure 11 : Corps de Lewy	24
Figure 12 : Exemple d'écriture micrographique	29
Figure 13 : Cinétique d'une prise de L-Dopa.....	52
Figure 14 : Cinétique de prise de la L-Dopa sur une journée.....	53
Figure 15 : Cinétique et effet d'une prise de L-Dopa.....	55

Figure 16 : Cinétique de la L-Dopa standard et de la forme à libération prolongée.....	57
Figure 17 : Système de perfusion pour Duodopa®.....	58
Figure 18 : Mise en place du système de perfusion pour Duodopa®.....	58
Figure 19 : Schéma d'un patient avec une sonde nasoduodénale temporaire	60
Figure 20 : Structures moléculaires.....	73
Figure 21 : Stratégies thérapeutiques.....	92
Figure 22 : Lieu d'habitation	115
Figure 23 : Situation de l'aidant	116
Figure 24 : Les complications de la Maladie de Parkinson	137
Figure 25 : Catégories de personnes pouvant apporter un soutien	140
Figure 26 : Catégories de personnes auprès desquelles les patients parlent de leur maladie.....	141
Figure 27 : Répartition des fluctuations non motrices	142
Figure 28 : Répartition des troubles dysautonomiques	143
Figure 29 : Répartition des troubles sensitivo-douloureux	144
Figure 30 : Répartition des troubles cognitivo-psychiques	145

Liste des tableaux

<u>Tableau 1</u> : Stades de gravité dans la Maladie de Parkinson, d'après la classification de Hoehn et Yahr de 1967.....	45
<u>Tableau 2</u> : Les effets indésirables liés à la dopathérapie et à l'entacapone	84
<u>Tableau 3</u> : Signes évocateurs d'une atteinte hépatique	86
<u>Tableau 4</u> : Signes d'un syndrome malin des neuroleptiques	86
<u>Tableau 5</u> : Résumé des effets indésirables potentiellement liés à Tasmar® avec leurs incidences dans les essais de phase III contrôlés par placebo.....	88
<u>Tableau 6</u> : Signes d'un syndrome sérotoninergique	102
<u>Tableau 7</u> : Les critères de complication dans la Maladie de Parkinson	138
<u>Tableau 8</u> : Prise en charge des parkinsoniens	146

Introduction

La Maladie de Parkinson est une maladie neurologique dégénérative chronique, qui affecte essentiellement le contrôle des mouvements. Cette maladie est assez méconnue pour le grand public, et pour de nombreuses personnes, définir la Maladie de Parkinson, c'est s'arrêter aux tremblements. Or, cette maladie n'est pas que tremblement, elle est caractérisée par de nombreux autres symptômes qui se répartissent en deux ensembles : les manifestations motrices, dont la triade parkinsonienne tremblements, rigidité, lenteur des mouvements et les manifestations non motrices, dont font partie les troubles psychiques. Son diagnostic est délicat, car la maladie ne débute pas toujours par des symptômes moteurs. Souvent, le patient souffre de manifestations non motrices et le lien avec la Maladie de Parkinson est difficilement réalisé en raison du polymorphisme de ces manifestations qui peuvent orienter le médecin vers une autre maladie que la Maladie de Parkinson. Il y a un délai, souvent quelques années, entre les premiers symptômes et le diagnostic de Maladie de Parkinson. Dans une première partie, après une description anatomique des structures mises en jeu dans la Maladie de Parkinson, les manifestations motrices et non motrices seront détaillées.

La Maladie de Parkinson est caractérisée par une dégénérescence des neurones dopaminergiques qui entraîne une réduction du taux de dopamine. La dopamine est au coeur du processus lésionnel de la Maladie de Parkinson. Le traitement mis en place aura pour objectif de la remplacer ou de diminuer sa dégradation. Cependant, comme la dopamine ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique, c'est son précurseur lévogyre, la lévodopa (ou L-Dopa) qui sera utilisé. Il existe six classes de médicaments antiparkinsoniens : les anticholinergiques, la lévodopa associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase, les agonistes dopaminergiques, les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO), les inhibiteurs de la cathécol-O-méthyl-transférase (ICOMT) et l'amantadine.

Dans une deuxième partie, les traitements médicamenteux et non médicamenteux, les complications dues à l'évolution de la maladie ou au traitement, et les stratégies thérapeutiques seront abordés.

Enfin, dans une troisième partie, les résultats d'une enquête réalisée auprès de personnes atteintes de la Maladie de Parkinson en Lorraine seront analysés. L'objectif de cette enquête était de faire un point sur le traitement actuel des patients et de mieux cerner leur ressenti sur

leur maladie et leurs attentes, pour améliorer leur prise en charge. Le questionnaire porte sur trois points : la population (profil de la population aujourd'hui ?), le traitement (basé sur l'analyse d'ordonnances) et la maladie (quelles sont les conséquences sur la vie quotidienne du malade ?).

PARTIE I : La Maladie de Parkinson

I Généralités

La Maladie de Parkinson est une affection dégénérative du système nerveux central. D'évolution progressive et lente, elle se caractérise par la destruction des neurones dopaminergiques des noyaux gris centraux. Sa principale manifestation est motrice avec la triade caractéristique : tremblement, rigidité, bradykinésie [1]. Mais la maladie a également un important retentissement psychique, qu'à l'heure actuelle, on ne peut plus négliger.

La première description de la maladie a été réalisée en 1817 par James Parkinson, dans un ouvrage intitulé : « An essay on the shaking palsy » [2]. Longtemps appelée « paralysie agitante », c'est Charcot en 1880 qui proposa l'appellation de Maladie de Parkinson. Durant la première moitié du XXe siècle, de nombreuses études ont fait avancer les connaissances sur cette maladie. Mais il fallut attendre les années 60, pour faire le lien entre un déficit en dopamine au niveau des noyaux gris centraux et la Maladie de Parkinson. Une ère nouvelle commença alors pour la prise en charge thérapeutique, avec l'apparition de la dopathérapie. Dans les années 90, le développement des électrostimulations chroniques améliora le traitement de cette maladie.

La cause de la Maladie de Parkinson est actuellement inconnue, d'où sa qualification de Maladie de Parkinson idiopathique. La théorie du stress oxydatif, est à ce jour l'hypothèse la plus défendue avec une implication environnementale et génétique [3]. Les facteurs environnementaux ont été suspectés, après observation de syndromes parkinsoniens induits par le MPTP (1-Méthyl-4-Phényl-1.2.3.6-TétrahydroPyridine). Il s'agit d'une impureté qui contaminait une substance opioïde, la mépéridine, synthétisée de façon artisanale par des toxicomanes américains [4]. Le MPTP est d'ailleurs la principale toxine utilisée pour réaliser des modèles de syndrome parkinsonien chez le primate [5].

D'autres études ont suggéré l'influence du milieu rural sur la prévalence de la maladie. L'exposition à des herbicides, pesticides, certains métaux lourds (manganèse, fer, zinc, cuivre, mercure et magnésium) et la consommation d'eau de puits, augmenterait le risque de

développer une Maladie de Parkinson.

Les facteurs génétiques seraient impliqués dans les cas de formes familiales, qui touchent 15% des cas. A ce jour, 5 gènes ont été identifiés et au moins 2 autres sont candidats. Parmi eux, le gène de l'alphasynucléine (protéine retrouvée dans les corps de Lewy) et le gène de la parkine (enzyme qui intervient dans le processus de dégradation des protéines) [6].

A l'heure actuelle, on peut dire que l'étiologie de la Maladie de Parkinson est multifactorielle, avec une prédominance des facteurs environnementaux et génétiques. Cependant, la part respective et la nature exacte de ces deux facteurs est largement inconnue, cette part pouvant d'ailleurs varier d'un individu à l'autre.

La Maladie de Parkinson idiopathique représente 70 % des syndromes parkinsoniens.

Avec une prévalence comprise entre 150 et 200 pour 100 000 habitants, on estime à 100 000 le nombre de personnes atteintes de Maladie de Parkinson en France [6]. Parmi elles, 70 % ont entre 60 et 80 ans, et 5 % ont moins de 60 ans. La maladie débute en moyenne vers 55-65 ans, et la prévalence augmente avec l'âge : 1 à 2 % des plus de 65 ans et 3 à 4 % des plus de 75 ans sont concernés. 10 000 nouveaux cas sont répertoriés chaque année.

C'est une maladie qui retentit de façon importante sur la qualité de vie et qui a un poids socio-économique grandissant [7].

Elle est la deuxième cause de handicap moteur chez le sujet âgé, après les accidents vasculaires cérébraux, et la deuxième affection neuro-dégénérative par la fréquence après la Maladie d'Alzheimer. Elle est responsable d'environ 3500 décès annuels en France [6, 7].

II Description anatomo-physiologique

II.1 Le système des noyaux gris centraux

Le système des noyaux gris centraux est un des éléments clés de la motricité. Il appartient au système extra-pyramidal et participe au contrôle des postures du corps et des mouvements [8].

II.1.1 Anatomie des noyaux gris centraux

Les noyaux gris centraux sont constitués de groupes de corps cellulaires, richement interconnectés, situés à l'intérieur de la substance grise des hémisphères cérébraux. Ils sont composés de six formations : le *globus pallidus* (ou *pallidum*) , le *putamen*, le noyau caudé, le noyau sous thalamique (ou corps de Luys), la substance noire (ou *locus niger*) et le thalamus (figures 1 et 2).

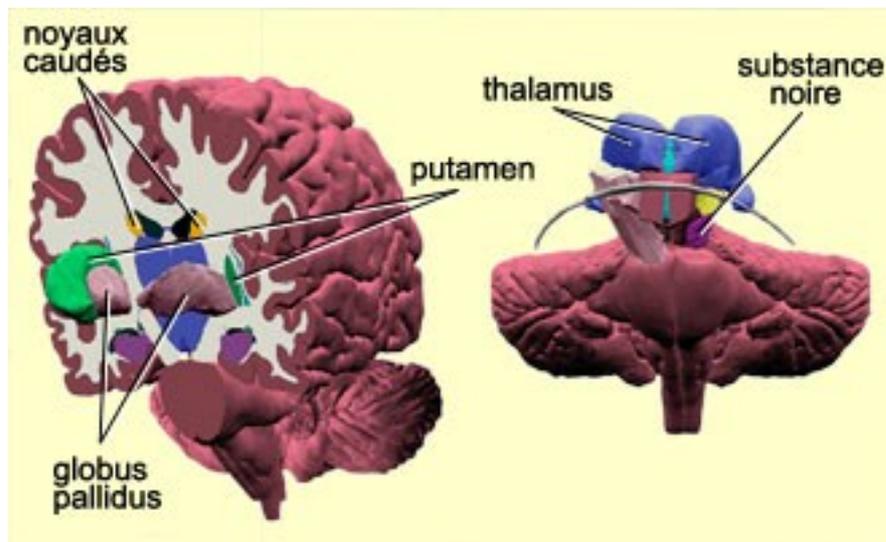


Figure 1 : Anatomie des noyaux gris centraux [78].

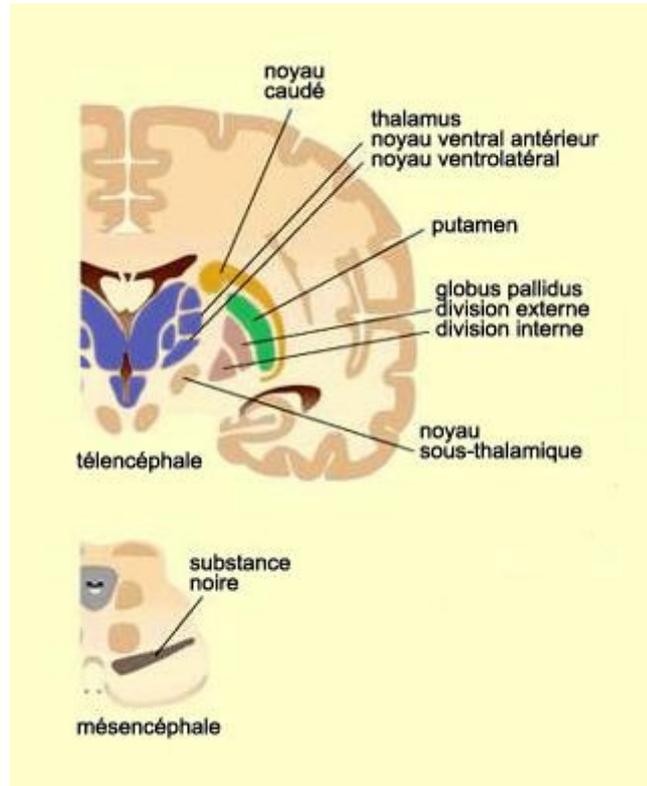


Figure 2 : Anatomie des noyaux gris centraux [78].

Le *pallidum*, le *putamen* et le noyau caudé forment le corps strié ; le *putamen* et le noyau caudé, le *striatum*.

Le *pallidum* est constitué de deux unités fonctionnelles distinctes : le *globus pallidus externe* (GPe) et le *globus pallidus interne* (GPi). De même, la substance noire est divisé en deux parties : une région dorsale appelée *pars compacta* (SNpc) et une ventrale nommée *pars reticulata* (SNpr) (figure 3), [9].

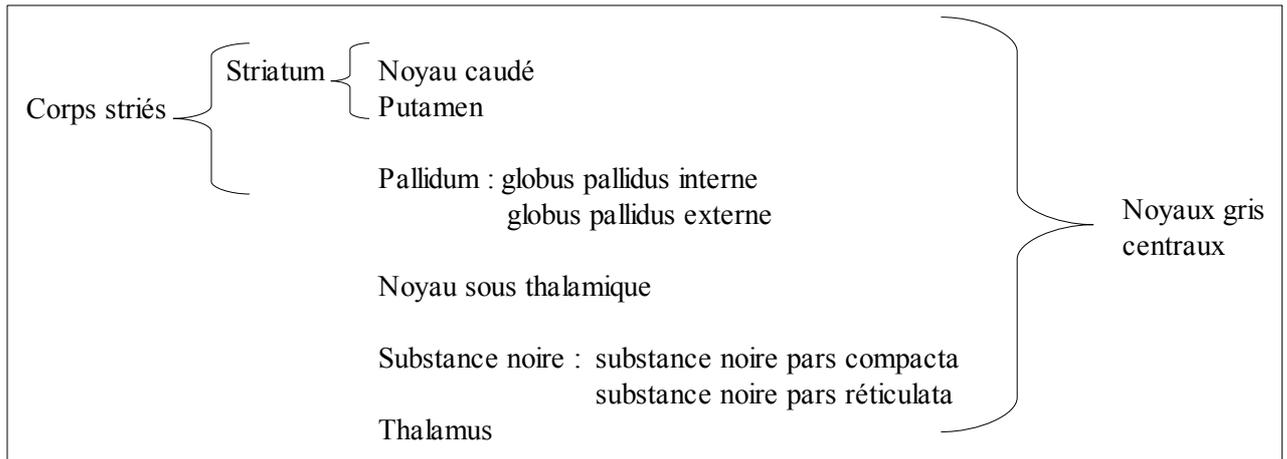


Figure 3 : Composition des noyaux gris centraux.
Modifié d'après Prichard TC et Alloway KD [75].

II.1.2 Organisation fonctionnelle des noyaux gris centraux

II.1.2.1 Les différents circuits

Le schéma de l'organisation anatomo-fonctionnelle des noyaux gris centraux a été proposé par Alexander GE et coll. (1986) et DeLong MR (1990), [10, 11]. Ces auteurs ont décrit un réseau comportant plusieurs circuits en parallèle qui impliquent les noyaux gris centraux et les voies thalamo-corticales. Chaque circuit est indépendant et assure un rôle particulier, moteur, associatif (composante cognitive) ou limbique (composante motivationnelle et émotionnelle).

4 boucles, commençant dans le cortex, traversant le système des noyaux gris centraux et revenant au cortex sont ainsi individualisées. On distingue une boucle motrice, une boucle cognitive, une boucle limbique et une boucle oculo-motrice [12].

II.1.2.2 La boucle motrice

La boucle motrice est constituée d'un pôle d'entrée et d'un pôle de sortie. Les portes d'entrée de ce système des noyaux gris centraux sont le *striatum* et le noyau sous thalamique. Les portes de sortie sont le *globus pallidus interne* (GPi) et la *pars réticulata* de la substance noire (SNpr).

Le pôle d'entrée et le pôle de sortie sont reliés par deux voies parallèles : une voie directe et une voie indirecte. Ces deux voies remontent ensuite vers le cortex cérébral via le thalamus (figure 4), [13].

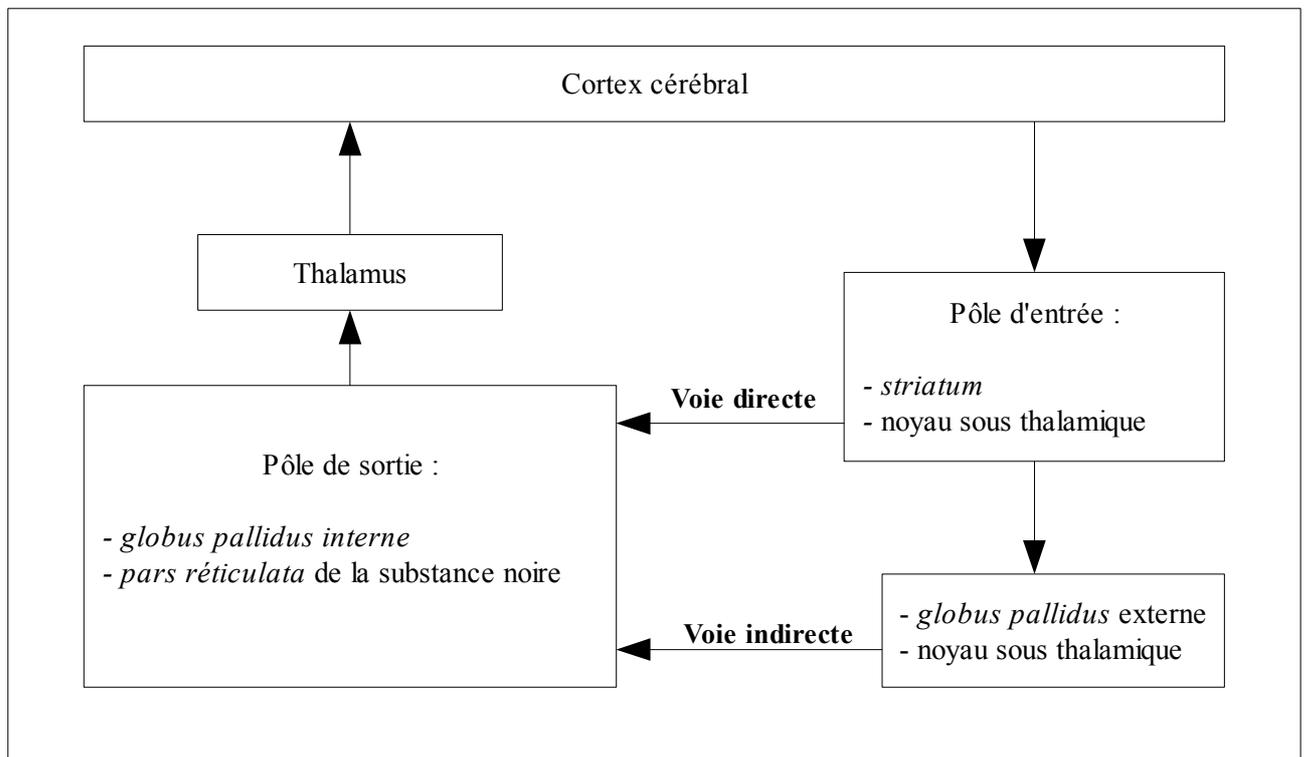


Figure 4 : Diagramme montrant la voie directe et la voie indirecte.

Modifié d'après Prichard TC et Alloway KD [75].

Les voies directes et indirectes débutent par l'activation du striatum par des neurones glutamatergiques (activateurs).

La voie directe met en jeu deux sortes de neurones consécutifs.

Son fonctionnement est le suivant : le *striatum* émet sur les structures de sortie des noyaux gris centraux, des neurones gabaergiques (inhibiteurs) qui vont inhiber l'activité du pôle de sortie. Cette inhibition entraîne l'inactivation des neurones gabaergiques qui se projettent sur le thalamus. Par conséquent une activation du thalamus moteur est observé. Ce dernier va activer les fonctions du cortex par l'émission de neurones glutamatergiques (activateurs), (figure 5).

La voie indirecte met en jeu cinq sortes de neurones consécutifs.

Son fonctionnement est le suivant : le *striatum* émet sur le *pallidum* externe une autre population de neurones gabaergiques (inhibiteurs). Ceux-ci vont inhiber l'activité du *pallidum*, par inhibition de son activité gabaergique sur le noyau sous thalamique et par conséquent activer ce dernier. De par son activité glutamatergique (activateur), le noyau sous thalamique va activer le pôle de sortie. Par l'activation de ses neurones gabaergiques inhibiteurs, le pôle de sortie va inhiber les fonctions du thalamus moteur et donc du cortex (figure 5).

La voie directe est donc une voie activatrice du cortex et du mouvement ; alors que la voie indirecte est une voie inhibitrice du cortex et du mouvement.

Le rôle respectif de ces deux voies est débattu :

- certains considèrent que le cortex activerait d'abord la voie directe pour initier le mouvement, puis la voie indirecte pour l'interrompre.
- d'autres proposent que le cortex activerait simultanément les deux voies, la voie directe permettant l'exécution du mouvement, la voie indirecte ayant pour rôle d'empêcher l'exécution des mouvements non programmés [14].

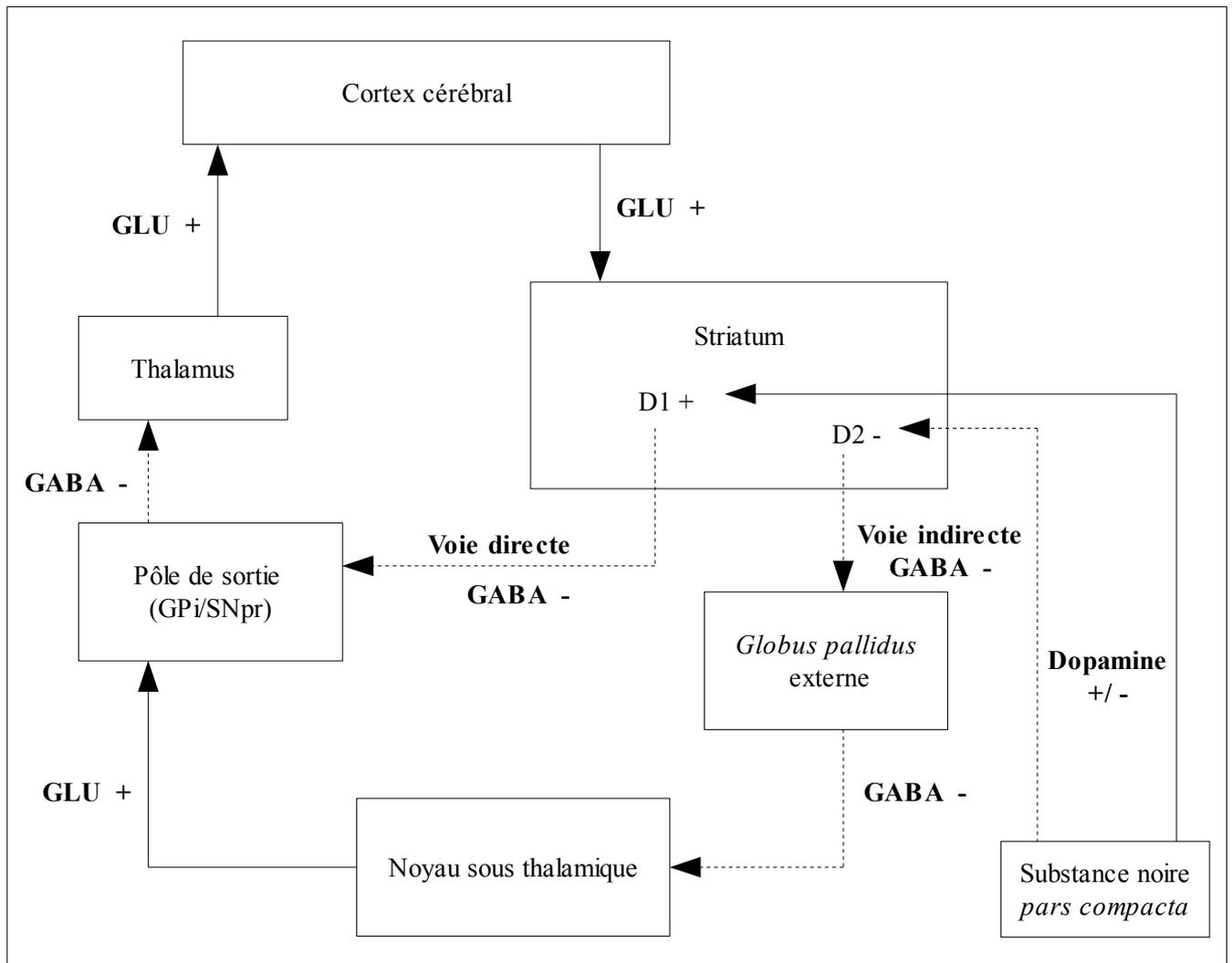


Figure 5 : La voie directe et la voie indirecte.

Modifié d'après Pritchard TC et Alloway KD [75].

GLU : Glutamate, GABA : Acide Gamma-Amino Butyrique, GPi : *Globus Pallidus* interne,

SNpr : Substance Noire *pars réticulata*

+ : voie activatrice, - : voie inhibitrice

Le fonctionnement de ce système complexe des noyaux gris centraux peut-être modulé par le système dopaminergique de la *pars compacta* de la substance noire (voie nigro-striée) par l'intermédiaire du striatum. En effet, les neurones striataux de la voie directe portent des récepteurs D1(activateurs) tandis que ceux de la voie indirecte présentent des récepteurs D2 (inhibiteurs). La dopamine provenant de la substance noire agit sur ces deux voies de manière antagoniste selon le type de récepteur activé. Elle active les neurones gabaergiques de la voie directe à travers les récepteurs D1 et inhibe ceux de la voie indirecte à travers les récepteurs D2 (figure 5), [15, 16, 17].

II.1.2.3 La boucle nigro-striée

La boucle nigro-striée prend naissance dans la *pars compacta* de la substance noire (SNpc). Les neurones dopaminergiques de cette boucle, se projettent sur le *striatum* où ils font synapse avec des interneurones cholinergiques et des neurones gabaergiques à l'origine de la voie directe et indirecte vers le *pallidum* [4]. Les interneurones cholinergiques ont un rôle activateur sur ces neurones gabaergiques. Mais leur activité est inhibée par la dopamine.

L'activité dopaminergique de la *pars compacta* de la substance noire est elle-même inhibée par une voie sérotoninergique issue des noyaux du raphé mésencéphalique (figure 6), [18, 19].

Une voie de retour inhibitrice gabaergique, vers la *pars compacta* de la substance noire, permet au *striatum* de moduler ses besoins en dopamine.

Il existe également une voie de retour excitatrice, paraissant dépendante de la substance P.

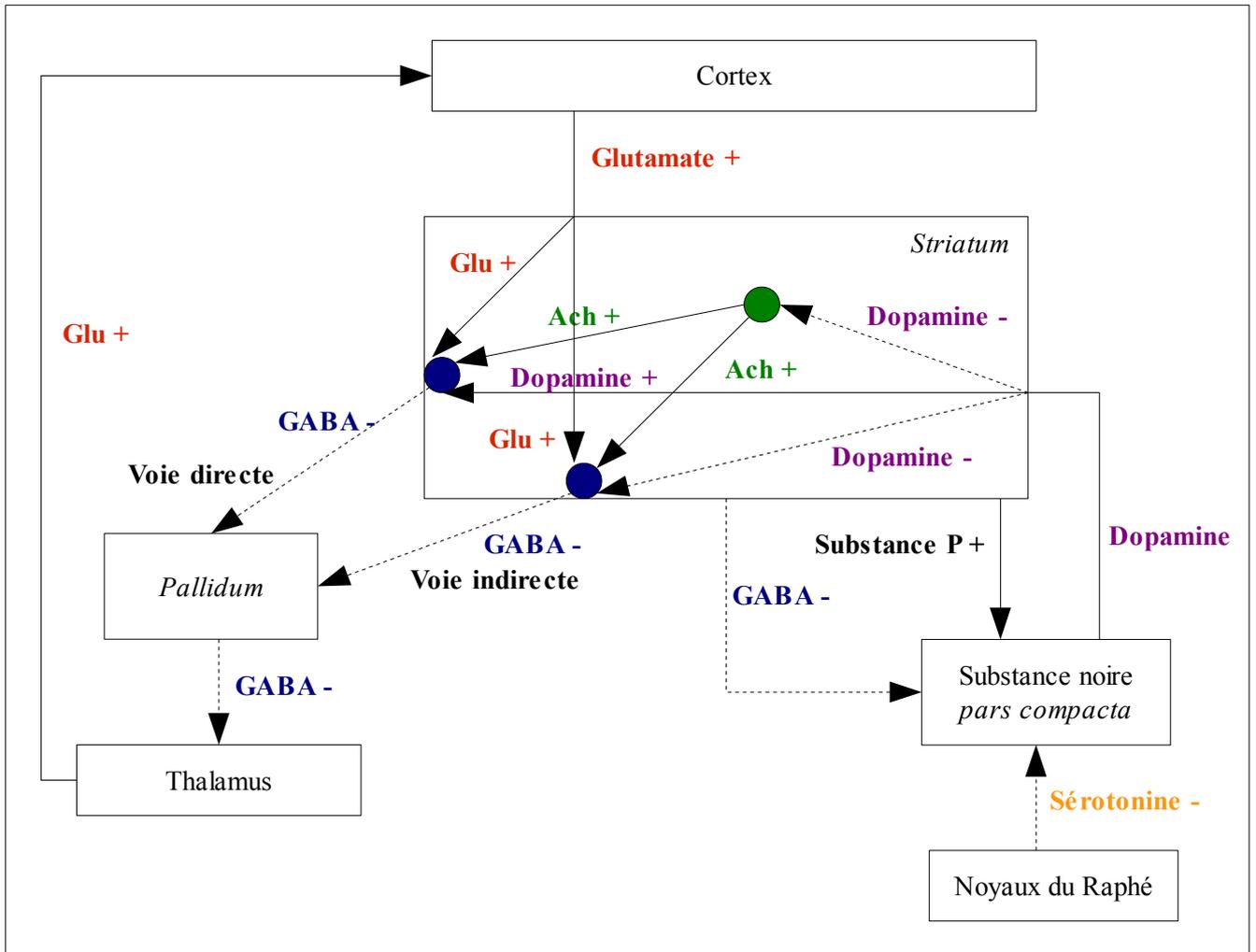


Figure 6 : La boucle nigro-stiée.

Modifiée d'après Galani R [79].

Glu : Glutamate, GABA : Acide Gamma-Amino Butyrique, Ach : Acétylcholine,
 + : voie activatrice, - : voie inhibitrice

La diminution de la dopamine dans le *striatum* a plusieurs conséquences sur le circuit des noyaux gris centraux. La dopamine issue de la *pars compacta* de la substance noire exerce un effet inhibiteur sur les interneurons cholinergiques du *striatum*. Sa déplétion va entraîner une hyperactivation cholinergique [20].

La dénervation nigro-striatale survenue au cours de la Maladie de Parkinson aura pour conséquence une hyperactivité des structures de la voie de sortie des noyaux gris centraux. Cette hyperactivité résulterait de la conjonction de deux phénomènes : d'une part, de l'hyperactivation des neurones gabaergiques de la voie directe, levant l'activité inhibitrice normalement exercée par ces neurones sur ceux du pôle de sortie ; et d'autre part, de l'hyperactivation de la voie indirecte, ce qui entraînerait une excitation des neurones du pôle de sortie par l'intermédiaire d'une hyperactivité des neurones glutamatergiques provenant du noyau sous thalamique. L'hyperactivité des structures de sortie des noyaux gris centraux se traduira par un renforcement de l'inhibition des voies thalamo-corticales à l'origine des troubles moteurs de type hypokinétique observé dans la Maladie de Parkinson [11].

II.1.3 Rôle

Les noyaux gris centraux jouent un rôle important dans l'initiation et le contrôle des mouvements volontaires, mais seraient aussi impliqués dans le traitement des processus cognitifs et émotionnels.

Parmi les noyaux gris centraux, le thalamus a un rôle particulier : il a une fonction de relais, de décision et de régulation. Il reçoit les informations sensibles et sensorielles provenant des autres centres nerveux, il les analyse, puis les transmet au cortex cérébral. Il est ainsi impliqué dans le processus de la douleur, et participe au contrôle de la vigilance. Mais, le thalamus a aussi une fonction motrice [8, 21].

II.2 La dopamine

La dopamine (figure 7) est au centre du processus lésionnel de la Maladie de Parkinson.

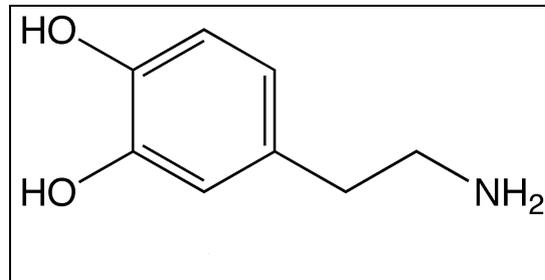


Figure 7 : Structure moléculaire de la dopamine.

II.2.1 Métabolisme de la dopamine

La dopamine provient d'un acide aminé d'origine alimentaire : la tyrosine. Après avoir passé la barrière hémato-encéphalique, la tyrosine est captée activement par le neurone, et transformée en L-Dopa sous l'action de la tyrosine hydroxylase (figure 8).

Cette enzyme est le facteur limitant de la synthèse de la L-Dopa. La tyrosine hydroxylase fonctionne en permanence au maximum de ses capacités, c'est-à-dire qu'un apport supplémentaire de tyrosine n'augmentera pas le taux de L-Dopa. Mais au contraire, un défaut d'apport ou d'absorption de tyrosine ou une inhibition de la tyrosine hydroxylase diminueront la quantité de L-Dopa synthétisée. Cela est à prendre en compte dans l'alimentation du parkinsonien. Les aliments les plus riches en tyrosine sont : le lait, le fromage, la viande (rouge ou blanche), les poissons gras, les arachides.

La L-Dopa formée est ensuite décarboxylée en dopamine par la dopa-décarboxylase, et la dopamine ainsi synthétisée est stockée dans des vésicules. Ces vésicules libéreront la dopamine par exocytose lors de l'arrivée d'un potentiel d'action.

Le processus de dégradation de la dopamine fait intervenir deux enzymes : la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) et une mono-amine-oxydase (MAO). Leur action successive mais dans un ordre variable aboutit au final à la formation d'acide homovanillique (ou HVA). Ainsi, dans la fente synaptique la dopamine est d'abord dégradée en 3-O-methyldopamine par la COMT puis en acide homovanillique (HVA) par la MAO suivie de l'aldéhyde deshydrogénase (ALDH). Au niveau du neurone présynaptique ou des cellules gliales, c'est l'inverse : la dopamine est d'abord transformée en DOPA C (Acide 3, 4 dihydroxyphénylacétique) par une MAO et l'ALDH, puis en HVA par la COMT (figure 8).

Il existe deux types de MAO : la MAO A et la MAO B. Elles diffèrent par leur substrat préférentiel et leur inhibiteur. Ainsi la dopamine est principalement dégradée par la MAO-B majoritaire dans le cerveau.

L'étude quantitative des métabolites de la dopamine (Dopa C et HVA) permet de suivre l'efficacité d'un traitement.

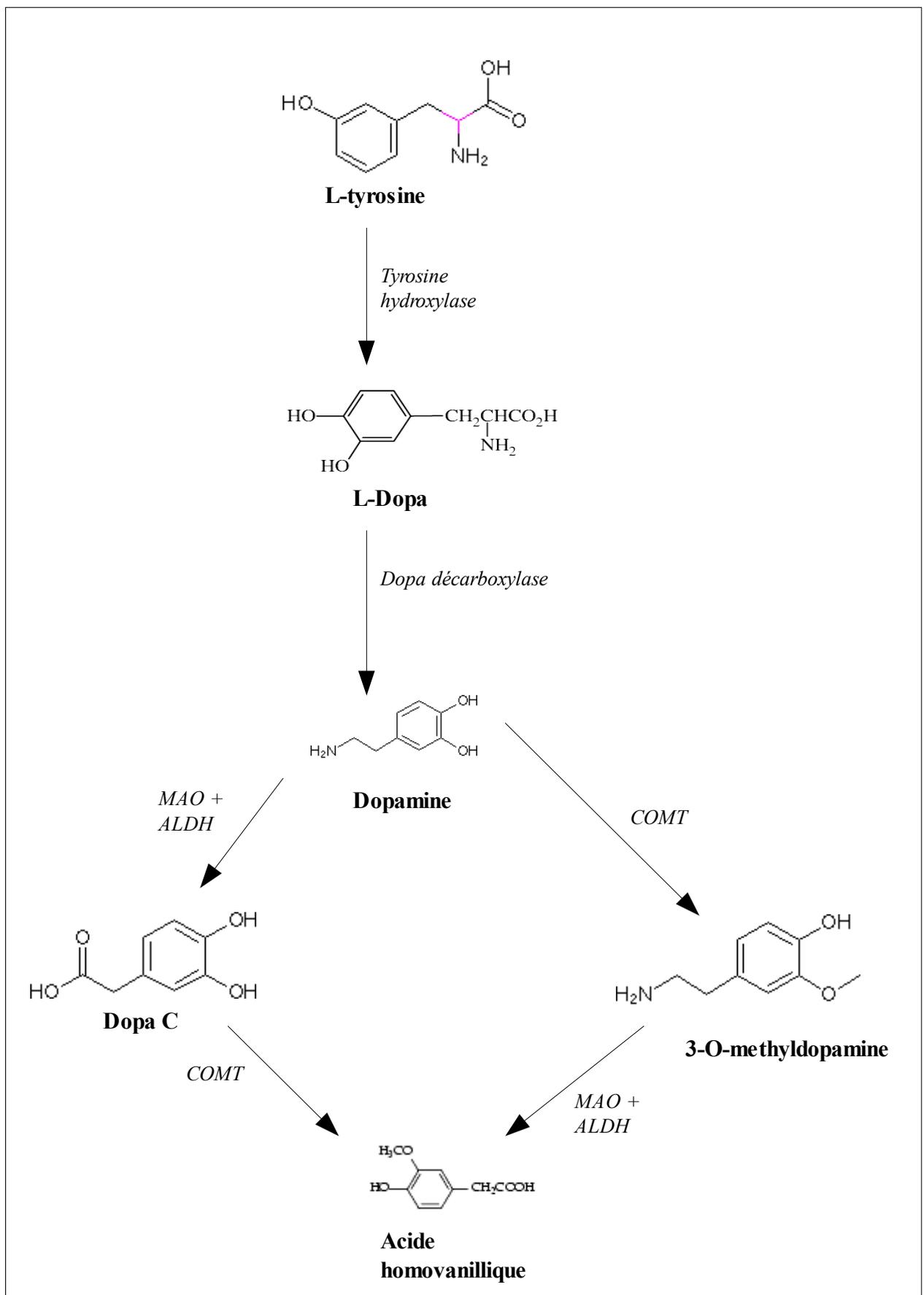


Figure 8 : Métabolisme de la dopamine. Modifiée d'après Peyrin L, Dalmaz Y [22].

MAO : Mono-Amine Oxydase, COMT : Catéchol-O-Méthyl Transférase, ALDH : Aldéhyde Déshydrogénase, Dopa C : Acide 3, 4 dihydroxyphénylacétique, L-Dopa : isomère lévogyre de la 3, 4 dihydroxyphénylalanine ou levodopa.

Une fois libérée dans la fente synaptique, la dopamine a plusieurs devenir (figure 9) :

- une partie se fixe sur les récepteurs dopaminergiques post synaptiques. Selon le type de récepteur stimulé, la dopamine aura soit un effet activateur, soit un effet inhibiteur.
- une petite partie se fixe sur des récepteurs dopaminergiques présynaptiques spécifiques qui sont des autorégulateurs. Ceux-ci modulent l'activité des neurones et leur capacité à synthétiser la dopamine.
- une autre partie est dégradée dans la fente synaptique ou dans les cellules gliales situées autour de la synapse.
- une dernière partie est recaptée activement par le neurone présynaptique. La dopamine est alors soit recyclée et restockée dans les vésicules, soit dégradée [19].

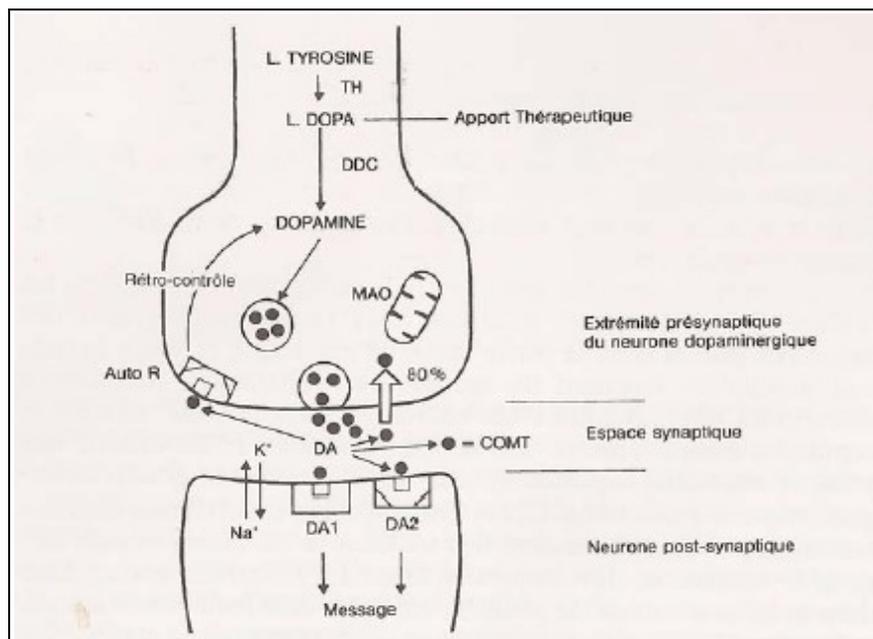


Figure 9 : Fonctionnement de la synapse dopaminergique [19].

II.2.2 Les récepteurs dopaminergiques

Les récepteurs dopaminergiques jouent un rôle considérable dans la Maladie de Parkinson car ils sont la cible d'action de la dopamine. De plus, ils semblent échapper au processus lésionnel. Ils sont ainsi le point d'impact des agonistes dopaminergiques et font l'objet d'une recherche pharmacologique importante, dans le but de synthétiser des produits capables de les stimuler de façon puissante, spécifique, prolongée mais réversible [19].

Il existe 5 sous types de récepteurs dopaminergiques, classés D1 à D5 et regroupés en deux familles. Selon le type de récepteur stimulé, la dopamine peut avoir un effet activateur ou inhibiteur.

La famille D1, comprend les récepteurs D1, principalement situés dans le *striatum*, et les récepteurs D5 situés dans le cortex frontal, l'hippocampe et l'hypothalamus. Leur activation par la dopamine provoque une excitation du neurone postsynaptique.

La famille D2 comprend les récepteurs D2, D3 et D4. Les récepteurs D2 sont pré et postsynaptiques, et se trouvent en grand nombre dans le *striatum*. Les récepteurs D3 sont surtout présents dans le système limbique. Les récepteurs D4 sont situés principalement dans le noyau amygdalien et le cortex frontal. L'activation de ces récepteurs provoque une inhibition du neurone qui les supporte [21].

II.3 Physiopathologie

II.3.1 Altérations anatomiques

La Maladie de Parkinson atteint essentiellement les neurones des formations pigmentées du tronc cérébral, et tout particulièrement les neurones dopaminergiques à l'origine de la voie nigro-striée, situés dans la *pars compacta* de la substance noire.

La raréfaction neuronale atteint cependant d'autres noyaux du tronc cérébral non dopaminergiques, comme le *locus coeruleus*, le noyau dorsal du vague, la formation réticulée

mésencéphalique, le noyau basal de Meynert, entraînant d'autres signes liés à la maladie, tels une dépression, des troubles cognitifs, et résistants à la L-Dopa [23].

Après des examens post-mortem, on a observé au niveau de la substance noire, une dépigmentation (due à la perte neuronale) (figure 10) et la présence de corps de Lewy (figure 11), au niveau des neurones dopaminergiques restants. Ces corps de Lewy sont également retrouvés au niveau des neurones des autres sites atteints.

Les corps de Lewy, sont des inclusions éosinophiles intra-neurales arrondies, avec une zone centrale dense acidophile, entourée d'un halo périphérique. Ils sont constitués de diverses protéines : l'alpha-synucléine, l'ubiquitine, la parkine. Ces trois protéines sont anormales et leur accumulation résulterait d'un programme génétique modifié en raison de la mutation de leurs gènes.

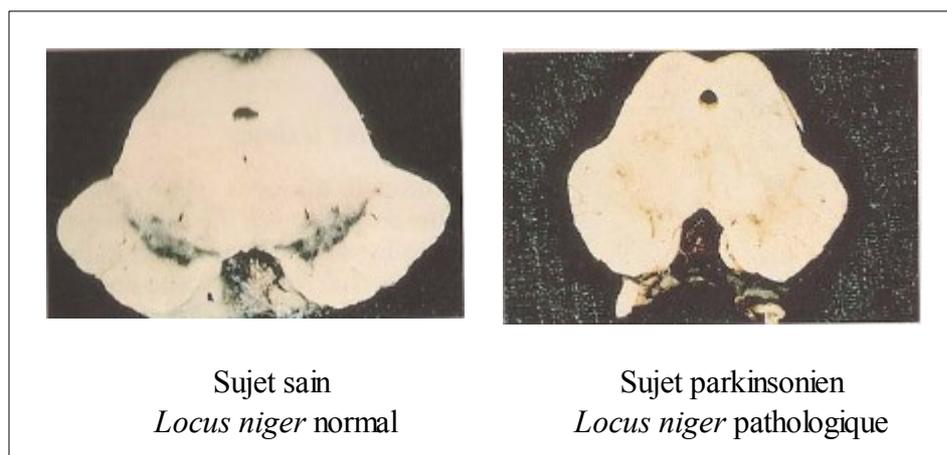


Figure 10 : Coupe de mésencéphale chez un sujet sain et chez un sujet parkinsonien.

Observation d'une dépigmentation nette chez le sujet parkinsonien.

Modifié d'après Ziegler M et Bleton JP [19].



Figure 11 : Corps de Lewy [19]

II.3.2 Altérations biochimiques

II.3.2.1 Altérations du système dopaminergique

Elles concernent essentiellement la dopamine. Une lésion de la substance noire abaisse le taux de dopamine dans le *striatum*. Les symptômes cliniques apparaissent lorsque le taux de dopamine devient inférieur à 40 % du taux normal.

Chez un individu sain, la transmission dopaminergique, qui est permanente (tonique), réprime en permanence l'activité des neurones cholinergiques par la stimulation de récepteurs dopaminergiques du type D2. A l'inverse, l'adénosine (par des récepteurs A2a) ou l'acide glutamique (par des récepteurs NMDA) tendent à activer la libération d'acétylcholine dans le *striatum*.

Quand les neurones dopaminergiques nigro-striaux dégénèrent et que leur nombre devient inférieur à 100 000 (normalement, ils sont au nombre de 500 000 chez un sujet sain), la transmission dopaminergique ne réprime plus l'activité des neurones cholinergiques. L'acétylcholine ainsi libérée en quantité, va stimuler de façon plus importante les récepteurs

muscariniques portés par les neurones striataux qui émettent des projections neuronales vers le thalamus, le *pallidum*, le cortex, la substance noire. C'est ce processus qui entraîne les troubles caractéristiques de la Maladie de Parkinson.

Toutefois, d'autres neurotransmetteurs sont affectés : le GABA, la sérotonine, la noradrénaline, le glutamate et la substance P. On considère que l'hypokinésie proviendrait essentiellement des altérations dopaminergiques, alors que le GABA, la noradrénaline et la sérotonine joueraient un rôle dans les tremblements et la rigidité [4].

Les mouvements anormaux résultent d'un déséquilibre entre la voie directe et indirecte. Au cours de la Maladie de Parkinson, la carence dopaminergique provoque une hyperactivité du *globus pallidus* interne et une freination accrue du thalamus moteur.

II.3.2.2 Altération des systèmes non dopaminergiques

Le processus dégénératif apparaissant au cours de la Maladie de Parkinson n'épargne pas non plus certains autres systèmes neuronaux. En effet, les neurones ascendants noradrénergiques du locus coeruleus, les neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé dorsal ainsi que les neurones cholinergiques des noyaux basal de Meynert et pédiculo-pontin sont atteints de façon inconstante. Les lésions de ces systèmes seraient à l'origine d'une partie des troubles non moteurs survenant au cours de la maladie, et de certains troubles moteurs ou de l'équilibre ne réagissant pas à la dopathérapie [24].

III Critères diagnostiques et expression clinique

Le diagnostic de la Maladie de Parkinson idiopathique est clinique. Il repose sur la recherche des trois signes cardinaux que sont : le tremblement de repos, la bradykinésie ou l'akinésie et la rigidité [6]. Mais le diagnostic n'est pas toujours évident, et la distinction entre la Maladie de Parkinson idiopathique et les autres syndromes parkinsoniens peut être difficile, surtout au début de la maladie. Cela tient notamment au fait que les manifestations initiales sont souvent

discrètes ou incomplètes, que le mode de présentation peut être trompeur ou aspécifique, et qu'il n'existe aucun marqueur biologique, ni d'examens paracliniques permettant de faire avec certitude la distinction entre ces différents syndromes parkinsonien du vivant de la personne. De plus, les plaintes du patient sont souvent peu spécifiques et celui-ci ne va habituellement pas consulter pour un des signes cardinaux de la maladie, mais plutôt pour leurs conséquences (fatigue, douleurs, crampes, ralentissement de l'activité, dépression,...), [1, 25].

III.1 Manifestations motrices

III.1.1 La triade parkinsonienne

III.1.1.1 Le tremblement de repos

C'est le signe initial dans 60 à 70 % des cas, décrit d'abord comme une sensation de vibration interne, puis visible. Il s'agit d'un tremblement fin, lent, distal, affectant surtout la main et décrit comme un mouvement d'émiettement du pain. Il est unilatéral ou très asymétrique. Il se majore ou apparaît à l'émotion, en cas de stress ou de fatigue et à l'épreuve du calcul mental. Il intéresse parfois de façon isolée le pied sous forme de mouvements de pédalage. Il peut aussi concerner les lèvres, la mâchoire, la langue, mais épargne la tête. Présent au repos, son rythme est lent (4 à 6 Hertz), il disparaît au maintien postural, au mouvement et au cours du sommeil. Dans les formes sévères, le maintien d'attitude et le mouvement volontaire ne supprime pas totalement le tremblement et peuvent parfois en augmenter la fréquence [7, 25].

III.1.1.2 L'akinésie

Indépendante de tout déficit moteur, l'akinésie correspond à une perte de l'initiative motrice et de l'exécution automatique du mouvement. Réaliser un geste, va donc demander au malade un intense effort, car il ne peut plus le faire spontanément. Toute activité motrice va ainsi nécessiter une intervention de la volonté avec prise de conscience et surveillance du déroulement de chaque geste. Les mouvements du parkinsonien sont donc rares et lents.

On distingue l'akinésie « vraie » de la bradykinésie. L'akinésie « vraie » correspond à une difficulté ou à un retard à la mise en route d'un mouvement volontaire, se traduisant par un allongement du délai entre la volonté de réaliser un mouvement et le début de son exécution. La bradykinésie se traduit par une lenteur gestuelle [19, 26].

Ces troubles vont avoir un retentissement important sur la qualité de vie du parkinsonien, car ils vont affecter les gestes banaux de la vie quotidienne.

III.1.1.2.1 Troubles de la marche

Ils sont rarement constatés au stade initial de la maladie - sauf lorsque l'akinésie prédomine aux membres inférieurs – et se voient surtout dans les formes évoluées ou à début tardif après 70 ans. Son démarrage se fait avec un certain retard, la marche apparaît lente, l'amplitude du pas est réduite (marche à petit pas très caractéristique, mais inconstante en début de maladie), le demi-tour est décomposé (les épaules pivotent mais le reste du corps ne suit pas). Un changement de direction, le passage étroit d'une porte, le franchissement d'un seuil entraînent souvent un blocage, un enrayage cinétique (« freezing »). Les pieds ont tendance à traîner au sol ou à rester collés. La personne est comme pétrifiée. Ces difficultés lors du franchissement d'obstacles s'expliquent par la nécessité d'associer plusieurs mécanismes, comme l'attention visuelle portée à ces différents éléments extérieurs. C'est pourquoi, la marche est beaucoup plus aisée en terrain dégagé. Mais quand le patient « festine » (accélère), il a besoin de trouver un appui devant lui pour s'arrêter.

La posture est légèrement fléchie vers l'avant, les bras collés au corps. On observe également la réduction ou la perte du ballant des bras [7, 26, 27].

III.1.1.2.2 Amimie

Au niveau du visage, on observe une perte de l'expression faciale. C'est l'amimie. Tous les degrés peuvent s'observer, de l'hypomimie légère à l'aspect figé et inexpressif du visage (masque impassible). On observe aussi une raréfaction des mouvements spontanés tels que le clignement des paupières (fixité du regard). Mais les yeux conservent leur mobilité normale. L'amimie peut prédominer d'un côté et donner un aspect d'asymétrie faciale [28].

III.1.1.2.3 Dysarthrie-dysphonie

Ce handicap qui perturbe la communication orale est lié à un trouble de la réalisation motrice de la parole. La voix diminue de volume, son timbre est altéré (voix plus aigüe). Il y a une perte de la mélodie de la parole qui devient monotone et monocorde. On peut également observer des troubles de la diction, avec une mauvaise articulation des mots et une tendance à accélérer le débit de parole. On note aussi une fréquente difficulté de démarrage, véritable piétinement de la parole, prenant la forme d'un marmonnement ou d'un bégaiement. L'ensemble de ces atteintes de la parole peut gravement altérer son intelligibilité et constituer une gêne considérable à la vie familiale et sociale [27].

III.1.1.2.4 Troubles de l'écriture

La modification de l'écriture peut être précoce et précéder de plusieurs années l'apparition des autres signes moteurs. On peut donc rétrospectivement dater le début de la maladie. Le tremblement marque légèrement l'écriture qui est ralentie ; mais la modification caractéristique est la diminution progressive de la taille des lettres du début à la fin de ligne et s'accroissant au fur et à mesure des lignes (micrographie). L'écriture devient petite, difficile à déchiffrer, voire même illisible à un stade avancé (figure 12), [7, 27, 28].

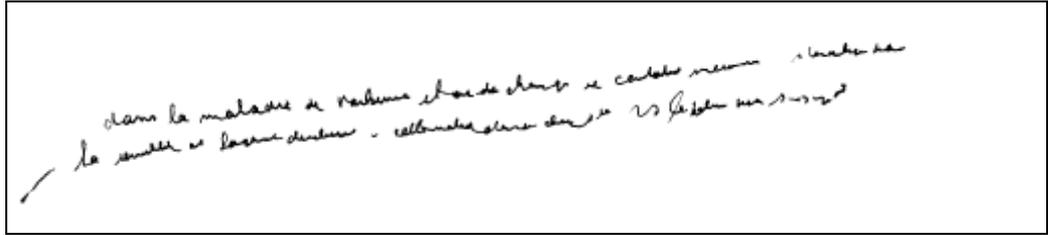


Figure 12 : Exemple d'écriture micrographique

III.1.1.2.5 Autres troubles

La réalisation de gestes fins, de mouvements alternatifs rapides ou complexes (opposition pouce-index, ouverture et fermeture du poing, marionnettes, pianotage), met en évidence un ralentissement du mouvement, une réduction de son amplitude et des hésitations et arrêts en cours de mouvement. Cela rend compte des difficultés fonctionnelles des patients dans la réalisation des activités quotidiennes comme s'alimenter, se laver ou s'habiller. Ainsi, le brossage des dents, le rasage ou le boutonnage devient difficile.

Le fait de se retourner dans le lit est également très difficile. De nombreux malades sont incapables de changer de position sans aide et se réveillent dans l'attitude où ils se sont endormis.

III.1.1.3 La rigidité

L'hypertonie plastique ou rigidité est une augmentation du tonus musculaire de type extrapyramidal.

Il ne s'agit pas à proprement parler d'un signe fonctionnel, puisque le patient n'en ressent pas les manifestations. Cette rigidité est présente chez 89 à 99 % des patients et se recherche par la mobilisation passive d'une articulation, le sujet étant détendu. Elle est souvent asymétrique et peut être retrouvée au niveau de n'importe quelle articulation. Elle est constante lors du déplacement de l'articulation. Elle se traduit cliniquement par une sensation de ressaut lors du déplacement de l'articulation (phénomène de la « roue dentée » ou de « torsion de tuyau de

plomb »). Lorsqu'elle est discrète, il est possible de la faire apparaître ou de la renforcer en demandant au patient d'effectuer un mouvement du membre opposé (signe de Froment). Le stress, la fatigue et le froid la renforce également et le sommeil l'atténue. Elle prédomine sur les muscles opposés à la gravité, et confère au patient parkinsonien, une posture caractéristique : la tête tombe en avant, le dos est courbé, les hanches instables, les genoux à moitié pliés et les doigts paraissent étirés. Enfin cette hypertonie peut être à l'origine de douleurs musculaires [6, 7, 25, 29].

III.1.2 L'instabilité posturale

L'instabilité posturale est une manifestation tardive de la Maladie de Parkinson ; elle se perçoit habituellement 10 à 12 ans après les premiers symptômes de la maladie.

Elle se manifeste par des troubles de l'équilibre qui provoquent des chutes de plus en plus fréquentes. La marche en position verticale et l'équilibre sont assurés par un système de régulation extrêmement complexe qui met en jeu des réflexes automatiques de posture et de redressement. Mais comme les mouvements involontaires sont perturbés chez le parkinsonien, celui-ci éprouve des difficultés à garder son équilibre, ce qui entraîne des chutes.

C'est un symptôme très incommodant, puisqu'il réduit la mobilité et compromet la sécurité du patient lors de ces déplacements. Cette instabilité posturale peut être mise en évidence par un test très simple : le test de la poussée. Le patient se tient debout, les jambes serrées et les yeux fermés. Le médecin placé derrière le patient va effectuer un mouvement de poussée de l'avant vers l'arrière. Le patient est incapable de garder son équilibre.

Si l'instabilité posturale apparaît très tôt, il y a une forte probabilité qu'elle soit symptomatique d'une autre maladie que la Maladie de Parkinson idiopathique.

III.2 Autres caractéristiques

A ces trois grands signes cliniques de la triade parkinsonienne, présents à des degrés divers selon les sujets et le stade de la maladie, s'ajoutent d'autres signes pour le diagnostic positif de la Maladie de Parkinson idiopathique. L'asymétrie des symptômes, l'absence d'autres signes

neurologiques et d'autres signes cliniques atypiques, l'absence de prise de neuroleptiques, la réponse marquée à la dopathérapie et sa persistance pendant plusieurs années sont en faveur du diagnostic [1].

Il convient également de vérifier l'absence d'étiologie pouvant être à l'origine d'un syndrome parkinsonien, parfois curable (iatrogène, maladie de Wilson).

III.3 Autres syndromes parkinsoniens

III.3.1 Les syndromes parkinsoniens secondaires

Les syndromes parkinsoniens secondaires se caractérisent par une mauvaise réponse au traitement dopaminergique et par des étiologies multiples :

III.3.1.1 Origines iatrogènes

Ce sont les syndromes parkinsoniens secondaires les plus connus et les plus fréquents. Ils sont généralement dûs aux neuroleptiques. Toutes les classes de neuroleptiques peuvent provoquer à des degrés divers des signes extrapyramidaux par blocage des récepteurs de la dopamine.

Le tableau clinique est d'évolution rapidement progressive dans les 3 mois suivant le début du traitement, sans relation avec les doses de ce dernier. Le tableau est typiquement akinéto-hypertonique, bilatéral et symétrique, pouvant être associé à des dyskinésies, des dystonies, et parfois un discret tremblement.

En dehors des neuroleptiques classiques antipsychotiques (halopéridol et phénothiazine) et des neuroleptiques ayant un effet sédatif (sulpiride, amisulpride, tiapride), on se méfiera des neuroleptiques « cachés ». Ceux ci sont retrouvés dans certains anti-émétiques [Primperan® (metoclopramide), Vogalène® (métopimazine)], dans certains hypnotiques antihistaminiques [Noctran® et Mepronizine®, Théralène®], dans un inhibiteur des bouffées de chaleur [Agreal® (véralpride)]. D'autres molécules sont également mises en cause: la flunarizine [Sibélium®], inhibiteur calcique anti-vertigineux, et utilisé dans le traitement de fond de la migraine, et plus récemment avec le diltiazem [Tildiem®], l'alphaméthyl dopa [Aldomet®], le

lithium, l'acide valproïque [Dépakine®], et le bupropion [Zyban®].

Le traitement des syndromes parkinsoniens iatrogènes repose avant tout sur l'arrêt du médicament responsable lorsque cela est possible (c'est parfois délicat dans le cadre de syndromes psychiatriques graves nécessitant un traitement neuroleptique au long cours). Cependant, la régression des symptômes reste inconstante. Le cas échéant, les anticholinergiques peuvent représenter un traitement d'appoint.

Le traitement essentiel reste préventif, en limitant les prescriptions injustifiées de ces molécules.

III.3.1.2 Origines toxiques

Certaines intoxications peuvent provoquer un syndrome parkinsonien secondaire : maladie de Wilson (maladie d'origine génétique responsable d'une accumulation de cuivre à l'origine de lésions du système nerveux central et du foie. Elle est potentiellement curable), intoxication aux métaux lourds (manganèse, plomb,...), séquelles d'intoxication au monoxyde de carbone et au MPTP [19].

III.3.1.3 Origines traumatiques

Il s'agit du syndrome parkinsonien post-traumatique chez les boxeurs.

III.3.1.4 Origines tumorales

Cette origine est assez rare et agirait selon un mécanisme compressif dans le cerveau.

III.3.1.5 Origines vasculaires

Cette étiologie n'est retenue qu'exceptionnellement dans la survenue d'un syndrome parkinsonien secondaire. Le plus souvent, il s'agit d'un syndrome lacunaire survenant chez des sujets âgés, hypertendus.

III.3.2 Autres syndromes parkinsoniens d'origine dégénérative

Ils se caractérisent par une atteinte akinéto-hypertonique bilatérale et symétrique (troubles typiques parkinsoniens), mais présentent des signes neurologiques atypiques : chutes précoces, atteinte de la verticalité des mouvements oculaires, syndrome cérébelleux, dystonie unilatérale, démence précoce. Leur âge de survenue est généralement plus jeune qu'au cours de la Maladie de Parkinson idiopatique, la dopathérapie est peu ou pas efficace et ils ont tendance à évoluer plus ou moins rapidement vers un syndrome démentiel. Leur diagnostic nécessite des examens complémentaires : IRM cérébrale, tests neuropsychologiques, bilan urodynamique, enregistrement des mouvements oculaires [6].

On distingue quatre syndromes :

- **La paralysie supra-nucléaire progressive (PSP) ou maladie de Steele-Richardson-Olszewski**
- **Les atrophies multi-systematisée (AMS) :**

On regroupe sous ce terme :

- la dégénérescence striato-nigrique (DSN)
 - l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse (AOPC)
 - le syndrome de Shy et Drager
- **La dégénérescence cortico-basale (DCB)**
 - **La démence à corps de Lewy diffus**

III.4 Examens complémentaires

Actuellement, quelque soit le stade de la maladie, les examens complémentaires n'apportent pas de contribution significative au diagnostic positif de la Maladie de Parkinson idiopathique [1]. Cependant certains d'entre eux tels que les examens biologiques, l'imagerie cérébrale, les explorations urodynamiques, les examens électrophysiologiques ou les tests neuropsychologiques peuvent être demandés s'il existe un doute suggérant un éventuel diagnostic différentiel.

- Les examens biologiques permettent ainsi d'éliminer une maladie de Wilson chez les patients jeunes.
- Les techniques d'imagerie conventionnelle (scanner cérébral (tomodensitométrie cérébrale) et imagerie par résonance magnétique (IRM)) permettent de vérifier l'absence de signes parfois rencontrés dans d'autres maladies neurodégénératives. En effet, dans la Maladie de Parkinson idiopathique, le scanner et l'IRM sont globalement normaux. Mais ces examens n'apportent pas de signes positifs et ne peuvent pas par eux même confirmer le diagnostic de la Maladie de Parkinson idiopathique.
- Les techniques d'imagerie fonctionnelle (tomographie par émission de positons (TEP) et tomographie par émission monophotonique (SPECT ou TEMP)), peuvent être d'une aide précieuse pour le diagnostic en cas de doute sur l'authenticité de la dégénérescence dopaminergique. Elles permettent de visualiser très précocement, avant même que les symptômes ne soient évidents, la perte neuronale dopaminergique. Mais, elles ne peuvent pas distinguer une Maladie de Parkinson idiopathique d'un autre type de syndrome parkinsonien dégénératif [7, 25, 30].

Ces techniques d'imagerie utilisent des traceurs dont le DatSCAN. Le DatSCAN est une solution injectable contenant un produit radiopharmaceutique : le principe actif ioflupane (^{123}I). Cette substance a été radiomarquée avec l'iode 123, une forme radioactive de l'iode. Avant et après l'administration du DatSCAN, le patient doit prendre des comprimés d'iode afin de réduire la fixation de l'iode radioactif sur la glande thyroïde. Après injection, le DatSCAN s'accumule dans le striatum, où il se lie aux structures de transport. La liaison peut être observée à l'aide d'une technique d'imagerie spécifique appelée tomographie d'émission monophotonique (SPECT) qui

détecte l'iode 123 radioactif. S'il y a une perte de cellules nerveuses contenant de la dopamine, la liaison de DaTSCAN est nettement réduite et cela est visible lors de l'examen [80].

- Les examens urodynamiques sont surtout utiles pour le diagnostic d'une AMS.
- Parmi les examens électrophysiologiques, l'enregistrement électro-oculographique peut avoir un intérêt pour le diagnostic de la PSP ; mais il n'est pas de pratique courante.
- Enfin, des tests neuropsychologiques peuvent être demandés dans certains syndromes parkinsoniens dégénératifs (PSP, DCB, maladie des corps de Lewy diffus) pour rechercher des anomalies fréquentes ; ou pour objectiver l'existence d'un syndrome démentiel lors de l'évolution de la maladie (s'il est présent en début d'évolution, ce syndrome démentiel, doit faire évoquer un autre diagnostic).

En résumé, aucun examen complémentaire n'est nécessaire pour le diagnostic de la Maladie de Parkinson idiopatique si la clinique est typique. Mais devant tout syndrome parkinsonien atypique ou chez un sujet de moins de 40 ans (recherche d'une maladie de Wilson), un bilan plus poussé est nécessaire.

III.5 Manifestations non motrices

Ces manifestations « non motrices » sont très polymorphes. Elles peuvent précéder les signes moteurs de plusieurs mois, voire années, ou apparaître au stade avancé des complications. Elles font partie intégrante de la maladie de Parkinson.

III.5.1 Troubles digestifs

Les troubles digestifs sont multiples et concernent une majorité de patients. Ils sont liés à l'évolution de la maladie, qui entraîne des perturbations du système nerveux autonome, aux

effets indésirables des médicaments antiparkinsoniens, mais aussi aux modifications du régime alimentaire et à la réduction de l'activité physique.

Les symptômes rencontrés sont une hypersialorrhée, une dysphagie, un reflux gastro-oesophagien, des nausées, une constipation, des troubles de la déglutition et un amaigrissement.

III.5.2 Troubles vésico-sphinctériens

Les troubles vésico-sphinctériens sont courants au cours de la maladie de parkinson. Ils sont liés à une hyperactivité des muscles de la vessie par défaut d'inhibition et libération trop précoce et involontaire du réflexe mictionnel.

Les troubles les plus fréquemment rencontrés sont : une pollakiurie en particulier nocturne, des impériosités mictionnelles, des fuites urinaires, une énurésie nocturne. On peut également observer une dysurie, des infections urinaires, une incontinence.

III.5.3 Troubles sexuels

Les troubles de la fonction sexuelle sont fréquents dans la Maladie de Parkinson, mais ils sont peu évoqués par les patients ou le médecin lors des consultations.

Ils sont souvent complexes car multidimensionnels. Pour tenter de les comprendre, il faut tenir compte de l'âge des conjoints, du handicap physique qu'engendre la maladie, mais aussi de toute sa composante psychogène (anxiété, dépression, image de soi, image de l'autre,...) qui retenti sur l'harmonie du couple.

Le plus souvent, il s'agit d'une diminution des performances sexuelles (baisse de la libido, impuissance), qui touche d'avantage les hommes. Une écoute de chacun des partenaires permettra au médecin d'orienter le diagnostic (vers une origine organique ou psychogène) et d'aider au mieux le couple.

Dans de rare cas, un comportement sexuel excessif voir déviant, pouvant entraîner des conséquences médico-légales, a été décrit. Les agonistes dopaminergiques qui sont

responsables d'une augmentation de la libido sont directement mis en cause.

III.5.4 Troubles tensionnels

L'hypotension orthostatique est le principal trouble décrit. Elle touche 50% des patients, mais n'a une traduction clinique que chez 25 % d'entre eux. Elle est caractérisée par des malaises, des vertiges, une instabilité posturale, des chutes, des syncopes.

Elle est corrélée à la durée et à la gravité de la maladie, mais aussi à la dose de dopaminergiques et/ou autres médicaments à effet hypotenseur (antihypertenseurs, vasodilatateurs, psychotropes).

Une hypotension postprandiale est souvent retrouvée chez ces mêmes patients.

III.5.5 Troubles de la thermorégulation

Les malades signalent des sensations de froid ou de chaud, témoignant d'une mauvaise régulation thermique. Ces sensations prédominent du côté le plus atteint par la maladie et sont en rapport avec la prise médicamenteuse. Des épisodes d'hyperthermie avec tachycardie, sueurs et confusion peuvent apparaître après un sevrage brutal en L-Dopa ou en anticholinergique.

III.5.6 Hypersudation

C'est un symptôme fréquent. Elle est diffuse et prédomine au visage, au cou et au tronc.

Chez certains malades au stade évolué, des crises sudorales soudaines et intenses peuvent survenir, en lien avec les fluctuations.

III.5.7 Troubles de la respiration

Les patients parkinsoniens se plaignent souvent de difficultés respiratoires à l'effort et de sensation d'oppression thoracique, surtout en période de blocage. Des anomalies de la fonction pulmonaire ont été retrouvées à type de diminution de la force effective des muscles respiratoires et obstruction des voies aériennes supérieures. Cette obstruction serait liée à une dysnergie entre les muscles des voies aériennes supérieures et les muscles de la cage thoracique [31]. Ceux-ci pourraient être responsable d'une stase des sécrétions bronchiques avec risque de surinfection locale.

III.5.8 Douleurs

Les douleurs sont très fréquentes et touchent 50 % des patients. Elles concernent surtout les patients jeunes sans que l'on ne retrouve de relation avec la sévérité du handicap, la durée d'évolution ou le traitement antiparkinsonien. Elles sont également plus fréquentes dans les formes akinéto-hypertoniques que dans les formes tremblantes et s'il existe des troubles du sommeil et un syndrome dépressif.

Elles peuvent être classées en douleurs primaires et en douleurs secondaires.

Les douleurs primaires sont directement liées à la maladie et sont d'origine centrale (douleurs neurogènes). Elles prédominent du côté où le handicap moteur est le plus important et évoluent de manière parallèle à l'état moteur. La description des symptômes est très variable d'un sujet à l'autre. Il peut s'agir de crampes, de contractures musculaires (le plus souvent nocturnes), d'engourdissements, de picotements, de sensations d'étau, de chaleur ou de froid des extrémités, mais aussi de sensations désagréables et d'un besoin impérieux de bouger associés au syndrome des jambes sans repos. Plus rarement, il peut s'agir de céphalées ou de douleurs orales, intestinales ou génitales accompagnant les états « Off ».

Les douleurs secondaires découlent des troubles moteurs et sont d'origine mécanique. Il s'agit de rachialgies, de cervicalgies et autres douleurs musculaires liées aux anomalies posturales (posture en flexion) et de douleurs rhumatismales (intéressant les épaules, le rachis cervical et lombaire, les genoux), parfois associées à des déformations tardives (main d'écrivain, pied varus équien ou en griffe).

Certaines dyskinésies associées aux fluctuations motrices sont douloureuses. C'est le cas des contractures dystoniques survenant en période « Off » comme les dystonies du gros orteil (en extension) ou du pied en griffe ou varus équin.

Les douleurs d'épaule se démarquent des autres types de douleurs en raison de leur fréquence (40%) et de leur caractère souvent inaugural de la maladie. Cliniquement, l'épaule se bloque et ses mouvements dans l'espace sont limités sans lésion articulaire associée. Elles sont localisées du côté du syndrome parkinsonien qui apparaît environ deux ans après, à type d'akinésie du membre supérieur homolatéral.

III.5.9 Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont fréquents dans la maladie de Parkinson mais rarement inauguraux. Ils sont liés à l'âge, à la gravité du handicap, à la durée d'évolution et aux traitements reçus. Sur le plan physiopathologique, trois systèmes seraient en cause : le système dopaminergique, sérotoninergique et noradrénergique.

Ces troubles combinent des insomnies, une fragmentation du sommeil et une somnolence diurne excessive.

Les insomnies peuvent se manifester en première partie de nuit, insomnies d'endormissement souvent liées à une anxiété ; ou en deuxième partie de nuit avec un réveil matinal précoce, favorisé par un coucher tôt ou un syndrome dépressif.

La fragmentation du sommeil est la plainte la plus fréquemment retrouvée chez les patients. Les causes sont multiples : pollakiurie nocturne, tremblement, douleurs, crampes, syndrome des jambes sans repos, parasomnies. A la longue, cette fragmentation du sommeil est responsable d'une somnolence diurne.

Cette somnolence diurne excessive est également favorisée par les traitements et surtout par les agonistes dopaminergiques.

Les parasomnies (troubles du comportement involontaires pendant le sommeil) sont aussi très fréquentes chez les parkinsoniens. Elles se manifestent par des cauchemars, des vocalisations nocturnes, des hallucinations, des terreurs nocturnes, des épisodes de somnambulisme, des

attaques de panique, des épisodes d'agitation, de confusion parfois violents. Au réveil, le patient n'a aucun souvenirs.

III.5.10 Fatigue

La Maladie de Parkinson est souvent associée à une fatigue invalidante. La fatigue ressentie peut être physique ou mentale et n'est pas corrélée à la sévérité des troubles moteurs.

III.5.11 Troubles de l'olfaction

Un déficit olfactif est observé très précocement dans la Maladie de Parkinson, mais le patient n'en a généralement pas conscience.

III.5.12 Troubles de la vision

Des troubles de la vision sont souvent rapportés par les malades dans le cours évolutif de la maladie. Ils se manifestent par une vision trouble, une photophobie, une fatigabilité visuelle et sont responsables de difficultés à la lecture ; mais il n'y a pas de baisse de l'acuité visuelle.

Par contre, la perception des couleurs et des contrastes est diminuée.

Il existe également un défaut de convergence, une lenteur et une hypométrie des mouvements saccadiques et de poursuite, ainsi qu'une réduction de la fréquence du clignement.

Enfin, une plus grande fréquence de sécheresse oculaire et d'irritation cornéenne est constatée.

III.5.13 Troubles cutanés

Les troubles cutanés sont caractérisés par la dermite séborrhéique. Elle est connue depuis longtemps dans la Maladie de Parkinson et touche surtout les ailes du nez, la tête des sourcil, le front et le cuir chevelu. Elle donne au visage un aspect pommadé très évocateur.

L'existence d'une dermite séborrhéique dans la Maladie de Parkinson semble liée à la baisse du taux de dopamine, car la dopathérapie permet une diminution de l'hypersécrétion des glandes sébacées responsable de l'hyperséborrhée [21].

III.5.14 Troubles psychiques et cognitifs

Les troubles psychiques et cognitifs qui concernent 60 % des patients et dont la fréquence a longtemps été sous estimée, ont pour le malade et son entourage une grande importance : ils aggravent le handicap, altèrent la qualité de vie et compliquent la prise en charge de la maladie. L'intérêt pour les troubles mentaux a considérablement augmenté à partir des années 1970, après l'apparition de la dopathérapie. D'une part, les traitements dopaminergiques ont probablement augmenté la fréquence de certains troubles psychiques et, d'autre part, la correction même partielle, des troubles moteurs a rendu plus facile l'expression et l'appréciation de ces troubles.

III.5.14.1 La dépression

La dépression dans la Maladie de Parkinson idiopathique n'est pas rare et touche près de 50 % des patients. Elle peut être précoce et précéder de quelques années l'apparition des troubles moteurs. Le diagnostic de Maladie de Parkinson peut alors être difficile, en l'absence de tremblements, car certains signes de la maladie de Parkinson (amimie, lenteur des mouvements) peuvent être interprétés comme ceux d'une dépression. Inversement, à un stade tardif de la maladie, le diagnostic de dépression peut être compliqué. D'une part, la communication est réduite ; d'autre part certains symptômes de la dépression se superposent à

ceux de la Maladie de Parkinson (asthénie, ralentissement, insomnie, amaigrissement).

Le diagnostic de la dépression doit donc se baser sur d'autres symptômes traditionnels qui ne sont pas communs avec ceux présents dans la maladie de Parkinson. Sémiologiquement, les syndromes dépressifs de la maladie de Parkinson se traduisent par une tristesse de l'humeur, un pessimisme et une péjoration de l'avenir [32].

Au niveau étiologique, des facteurs dits « réactionnels » s'associent à des facteurs organiques dus à la maladie elle-même. Deux formes de dépression sont ainsi décrites : la dépression exogène et la dépression endogène.

III.5.14.2 L'anxiété

L'anxiété a été beaucoup moins étudiée que la dépression alors qu'elle est très fréquente. Plus du tiers des patients semble en être atteint [21]. Elle est souvent réactionnelle à la maladie ; mais comme pour la dépression, il peut s'agir d'une anxiété endogène en rapport avec l'atteinte des voies dopaminergiques.

Elle se manifeste comme un trouble anxieux généralisé et/ou sous la forme d'exacerbation pouvant prendre l'allure d'attaque de panique, ou parfois de troubles phobiques. L'intensité de l'anxiété fluctue souvent parallèlement à l'état moteur. Elle peut précéder l'aggravation motrice de plusieurs minutes et conduire à des prises anticipées de L-Dopa.

L'anxiété est l'une des causes d'insomnie chez les parkinsoniens. L'association à une dépression est fréquente sans être constante.

III.5.14.3 Les confusions mentales

Les confusions mentales sont plus fréquentes chez les parkinsoniens âgés ou atteints d'une détérioration intellectuelle. A l'origine de la confusion, on trouve habituellement un facteur déclanchant : modification récente du traitement antiparkinsonien, intervention chirurgicale, traumatisme ou infection intercurrente. De nombreux médicaments peuvent aussi être en cause, principalement les psychotropes, les antiparkinsoniens (notamment les agonistes dopaminergiques), les antalgiques majeurs et les médicaments à activité cholinergique. Elles

durent de quelques heures à quelques jours. Survenant précocément au cours du traitement, la confusion mentale a une valeur prédictive de la détérioration intellectuelle [31].

III.5.14.4 Les hallucinations

La prévalence des hallucinations est estimée à 40 %. Elle est probablement sous estimée, car peu de patients en parlent spontanément en raison de leur bonne tolérance ou de la crainte de passer pour « fou ».

Elles sont principalement visuelles (le patient, sans rien voir distinctement, a l'impression d'une présence ou d'un passage furtif d'un personnage ou d'un animal), mais peuvent aussi être auditives, tactiles, olfactives ou gustatives.

Il existe plusieurs facteurs favorisants : les traitements médicamenteux, l'âge élevé, la détérioration cognitive et les troubles visuels (notamment les anomalies de la vision des contrastes et des couleurs). La dépression est un facteur de risque discuté.

III.5.14.5 Les troubles cognitifs

Les troubles cognitifs peuvent apparaître assez précocement au cours de la maladie et sont dans la plupart des cas modérés. Ils se manifestent par des troubles de la mémoire, une diminution des capacités d'apprentissage, une lenteur d'idéation, des difficultés dans la construction des phrases et des difficultés de concentration.

Il existe aussi une atteinte des fonctions exécutives, c'est-à-dire des processus mentaux impliqués dans l'élaboration, la planification et le contrôle d'activités réalisées dans un but donné. L'exécution de tâches simultanées devient ainsi laborieuse.

Au niveau de leur origine, ils relèveraient de lésions non dopaminergiques (atteinte des voies cholinergiques, noradrénergiques, sérotoninergiques) et de la diffusion de ces lésions vers diverses structures sous-corticales et corticales.

III.5.14.6 Démence

La démence survient généralement après plusieurs années d'évolution et touche 20 à 40 % des patients. L'installation de la démence parkinsonienne se caractérise par le renforcement des troubles cognitifs initiaux et par un grand ralentissement. La démence est souvent associée à des hallucinations, à des idées délirantes et à des troubles du sommeil.

Les deux principaux facteurs de risque sont un âge élevé et une atteinte motrice sévère.

IV Evolution de la maladie

L'évolution de la maladie, liée à la poursuite de la dégénérescence neuronale, est progressive et très variable selon les sujets.

Selon la classification de Hoehn et Yahr de 1967, il existe 5 stades de gravité (tableau 1),[33].

Tableau 1 : Stades de gravité dans la Maladie de Parkinson, d'après la classification de Hoehn et Yahr de 1967

Stade	Signes cliniques		Stade
Stade 0	Pas de signes parkinsoniens		0
Stade I	Signes unilatéraux n'entraînant pas de handicap dans la vie quotidienne	Maladie unilatérale	1
		Maladie unilatérale avec atteinte axiale	1,5
Stade II	Signes à prédominance unilatérale entraînant un certain handicap	Sans perte de l'équilibre	2
		Maladie bilatérale légère avec retentissement lors du test de la poussée	2,5
Stade III	Atteinte bilatérale avec une certaine instabilité posturale, malade autonome		3
Stade IV	Handicap sévère mais possibilité de marche, perte partielle de l'autonomie		4
Stade V	Malade en chaise roulante ou alité, perte complète d'autonomie		5

Les durées moyennes de la maladie en fonction des stades est une notion peu fiable : la maladie peut spontanément être invalidante en 3 à 5 ans chez certains alors qu'elle peut durer plusieurs décennies chez d'autres.

On peut également diviser la maladie en quatre phases :

1. Phase des premiers signes de la maladie conduisant au diagnostic.
2. Phase de bon contrôle de la symptomatologie par le traitement dopaminergique, appelée aussi « lune de miel ».
3. Phase des complications motrices liées au traitement dopaminergique (fluctuations d'efficacité, dyskinésies) et non motrices.
4. Phase de déclin avec l'apparition de signes cognitifs et axiaux.

Selon la phase d'avancement de la maladie, le traitement sera différent et adapté au cas par cas.

PARTIE II : Thérapeutique de la Maladie de Parkinson

Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif de la Maladie de Parkinson idiopathique et le traitement médicamenteux reste symptomatique [31].

La prise en charge thérapeutique du patient parkinsonien a donc pour principaux objectifs :

- de corriger les symptômes moteurs et non moteurs et d'éviter les complications, en particulier les chutes ;
- d'atténuer le plus longtemps possible les conséquences des symptômes sur la vie personnelle, sociale et professionnelle du patient et des accompagnants proches ;
- d'améliorer le vécu de la maladie ;
- d'augmenter l'espérance de vie ;
- de limiter au maximum les effets indésirables du traitement ;
- d'améliorer la qualité de vie ;
- et enfin de maintenir le patient à domicile en toute sécurité [81].

I Traitement symptomatique

I.1 Traitement médicamenteux

I.1.1 Base du traitement

Ces dernières années, la stratégie médicamenteuse a beaucoup progressé du fait notamment d'une meilleure compréhension de la physiopathologie de la Maladie de Parkinson.

Deux axes thérapeutiques découlant de la physiopathologie de la maladie de Parkinson sont à la base du traitement antiparkinsonien : restaurer le tonus dopaminergique et réduire l'hyperactivité cholinergique centrale.

La restauration de la transmission dopaminergique de la boucle nigro-striée est réalisée selon trois modes d'action différents. Le premier est la majoration des taux de dopamine grâce à l'administration de son précurseur, la L-Dopa, associé à un inhibiteur de la décarboxylase

périphérique. Le deuxième est la stimulation directe des récepteurs dopaminergiques par les agonistes dopaminergiques. Et le troisième est la réduction de la dégradation de la dopamine par l'utilisation d'inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO B) ou de la cathécol-O-méthyl transférase (ICOMT).

L'hyperactivité cholinergique centrale résultante est réduite par les anticholinergiques de synthèse.

I.1.2 Médicaments antiparkinsoniens

I.1.2.1 Les anticholinergiques

Les anticholinergiques ont été les premiers médicaments utilisés pour le traitement de la Maladie de Parkinson. L'atropine fut ainsi utilisée par Charcot (1880), qui avait constaté son effet sur le tremblement parkinsonien. Par la suite, des dérivés synthétiques avec un effet périphérique moins marqué ont été utilisés de 1950 jusqu'à l'avènement de la dopathérapie dans les années 70.

Actuellement, il reste trois molécules : le trihexiphénydil, le chef de file (Artane®, Parkinane®), le bipéridène (Akinéton LP®) et la tropatépine (Lepticur®, Lepticur park®). Cependant leur utilisation est restreinte en raison de leurs nombreux effets secondaires, surtout chez le sujet âgé, de l'arrivée de la dopathérapie et d'une activité ciblée sur le tremblement. En effet, ils ont une activité reconnue sur le tremblement, mais moindre sur la rigidité et inexistante sur l'akinésie [34]. C'est pourquoi, dans la Maladie de Parkinson, ils sont principalement indiqués dans les formes tremblantes du sujet jeune.

Ils sont également utilisés dans les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.

Les anticholinergiques sont des antagonistes des récepteurs muscariniques centraux et périphériques.

Au niveau central, ils s'opposent à l'hyperactivité des neurones cholinergiques striataux, induite par la baisse du tonus inhibiteur dopaminergique. Ils agissent également sur les récepteurs

cortico-hypocampiques, à l'origine de troubles de la mémoire, de syndromes confusionnels et d'hallucinations.

Au niveau périphérique, leur action parasympholytique entraîne une diminution des sécrétions salivaires, lacrymales, digestives, une diminution du péristaltisme digestif, une diminution des capacités d'accommodation. Cette propriété est à l'origine d'effets secondaires importants : sécheresse buccale, sécheresse oculaire, trouble de l'accommodation, constipation, troubles mictionnels.

En raison de leur mode d'action, ils sont contre indiqués en cas de glaucome par fermeture de l'angle, d'adénome prostatique, de cardiopathie décompensée, de troubles cognitifs ; et sont très fortement déconseillés après 70 ans. Les anticholinergiques sont donc à manier avec précaution.

Ainsi toute association d'un psychotrope avec un anticholinergique est susceptible de provoquer un syndrome confusionnel.

De nombreux médicaments ont également des propriétés anticholinergiques : antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H1 sédatifs, antispasmodiques atropiniques (oxybutynine, Ditropan®), antidiarrhéiques (diphénoxylate + atropine, Diarsed®), bronchodilatateurs (bromure d'ipratropium, Atrovent®),... Leur association avec un autre anticholinergique potentialise les effets indésirables.

Enfin, l'association d'un anticholinergique avec le lisuride (Dopergine®) nécessite une surveillance clinique régulière, car le risque d'apparition de confusion mentale est accru.

I.1.2.2 La dopathérapie

La lévodopa (L-Dopa) est le pilier central du traitement de la Maladie de Parkinson.

La mise en évidence du rôle de la dopamine dans la Maladie de Parkinson dans les années 60, puis la découverte de la L-Dopa, et la confirmation de son efficacité thérapeutique par Cotzias (1967), furent un tournant dans l'histoire de la maladie. L'utilisation de la L-Dopa à partir des années 70, marque le début de l'époque thérapeutique moderne de la Maladie de Parkinson.

L'administration de la L-Dopa s'effectue selon deux voies : soit par voie orale, soit par voie duodénale.

I.1.2.2.1 La L-Dopa orale

La L-Dopa orale est indiquée dans les formes akinétiques et hypertoniques de Maladie de Parkinson, chez le sujet âgé et chez ceux dont l'activité nécessite une correction maximale de leurs troubles moteurs.

La dopamine ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique, on utilise son précurseur lévogyre, la L-Dopa.

La L-Dopa est absorbée au niveau duodénal puis traverse la barrière hémato-encéphalique via un transporteur spécifique, en compétition avec les acides aminés neutres. La teneur protéique de l'alimentation est donc susceptible d'influencer l'absorption de la L-Dopa.

La L-Dopa est ensuite captée à l'extrémité des neurones dopaminergiques nigro-striataux et transformée en dopamine.

Au niveau périphérique, la L-Dopa est également catabolisée en dopamine par une décarboxylase. L'adjonction d'inhibiteurs de la dopadécarboxylase (bensérazide ou carbidopa) ne franchissant pas la BHE et systématiquement associés à la L-Dopa, permet d'améliorer la biodisponibilité de la L-Dopa (réduction de plus de quatre fois des doses thérapeutiques de L-Dopa) et de diminuer les effets indésirables dus à l'activité périphérique de la dopamine (nausées, vomissements essentiellement).

On peut aussi associer à la L-Dopa un inhibiteur de la COMT, autre enzyme responsable de la dégradation périphérique de la L-Dopa.

La L-Dopa n'a pas d'activité propre et agit par l'intermédiaire de son métabolite, la dopamine.

La L-Dopa est transformée en dopamine au niveau cérébral mais aussi à la périphérie. Des effets centraux et périphériques de la dopamine sont donc observés.

Au niveau du système nerveux central, la dopamine améliore les symptômes de la triade, du fait d'une augmentation du tonus dopaminergique striatal. Mais le tremblement est moins bien corrigé que la rigidité et l'akinésie.

La dopamine a également une action sur le système mésocortico-limbique. La stimulation de ce système est responsable de troubles psychiques (anxiété, délire, confusion mentale, hallucinations, épisodes psychotiques), de troubles du sommeil (insomnies, somnolences, cauchemars), d'une augmentation de la libido, et de comportements de jeux pathologiques.

Elle active également les récepteurs hypothalamiques et provoque une inhibition de la sécrétion de prolactine. Elle agit aussi sur les mécanismes de la thermorégulation et colore en brun-rouge les urines, la salive et la sueur.

Au niveau périphérique, il existe deux effets majeurs.

On observe ainsi, des effets cardio-vasculaires, qui varient selon la dose : à faible dose, la dopamine est responsable d'une hypotension orthostatique (stimulation des récepteurs dopaminergiques artériels) ; alors qu'à forte dose, la dopamine est à l'origine d'une hypertension artérielle (stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques) et de troubles du rythme (stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques).

La dopamine est également responsable d'un effet émétisant. En effet, elle stimule des récepteurs dopaminergiques de la paroi du tube digestif et du centre bulbaire du vomissement (ou *area postrema*). Ces derniers sont situés en deçà de la barrière hémato-encéphalique (BHE), ce qui les rend accessibles aux substances ne pouvant traverser cette dernière.

La dompéridone, antagoniste dopaminergique D2 ne traversant pas la BHE, est souvent associée et diminue significativement les troubles digestifs.

En pratique, les seules contre-indications à respecter sont : les affections cardiovasculaires sévères (infarctus du myocarde à la phase aiguë, troubles du rythme sévères), les états psychotiques graves ou autres détériorations mentales importantes (confusion mentale, démence) et l'allaitement.

La L-Dopa présente de nombreuses interactions médicamenteuses. Ce sont les suivantes :

- les neuroleptiques antipsychotiques antagonisent l'action de la L-Dopa. Il faut également éviter les neuroleptiques cachés ;
- les IMAO non sélectifs peuvent provoquer une hypertension paroxystique grave ;
- les antihypertenseurs majorent l'effet hypotenseur de la L-Dopa ;
- les psychotropes et les anxiolytiques (benzodiazépines) favorisent les syndromes confusionnels ;
- la reserpine (Tensionorme®) inhibe la L-Dopa, en se fixant sur les vésicules de stockage de la dopamine ;
- les macrolides modifient la cinétique et la biodisponibilité de la L-Dopa ;
- les sels de fer diminuent l'absorption digestive de la L-Dopa. Ils doivent être pris à distance de la L-Dopa (plus de 2 heures si possible).

La L-Dopa existent sous trois formes différentes : la forme standard, la forme à libération prolongée (LP) et la forme dispersible.

→ **La forme standard** (Modopar®, Sinemet®)

➤ *Généralités*

La lévodopa pure sans inhibiteur de dopa décarboxylase (Larodopa®) n'est plus commercialisée depuis 1995.

Un inhibiteur de la dopa-décarboxylase est systématiquement associé la L-Dopa. Il permet d'améliorer la biodisponibilité de celle-ci et de réduire de plus de quatre fois sa dose thérapeutique.

Les deux spécialités actuellement commercialisées (Modopar®, Sinemet®) diffèrent selon l'inhibiteur de décarboxylase associé.

Pour le Modopar®, l'inhibiteur est le bensérazide. Le médicament se présente sous forme de gélules contenant des doses fixes de L-Dopa et de bensérazide, dans trois dosages différents :

- Modopar® 62,5 = 50 mg de L-Dopa + 12,5 mg de bensérazide ;
- Modopar® 125 = 100 mg de L-Dopa + 25 mg de bensérazide ;
- Modopar® 250 = 200 mg de L-Dopa + 50 mg de bensérazide ;

Pour le Sinemet®, l'inhibiteur est la carbidopa. Le médicament se présente sous forme de comprimés sécables contenant des doses fixes de L-Dopa et de carbidopa, dans deux dosages différents :

- Sinemet® 100 mg/10 mg = 100 mg de L-Dopa + 10 mg de carbidopa ;
- Sinemet® 250 mg/25 mg = 250 mg de L-Dopa + 25 mg de carbidopa.

La L-Dopa est rapidement absorbée au niveau intestinal. Son délai d'action est en moyenne de trois quart d'heure et la durée de la réponse clinique de une à quelques heures. Pour obtenir une efficacité clinique, il faut qu'un seuil, propre à chaque patient soit atteint (Figure 13).

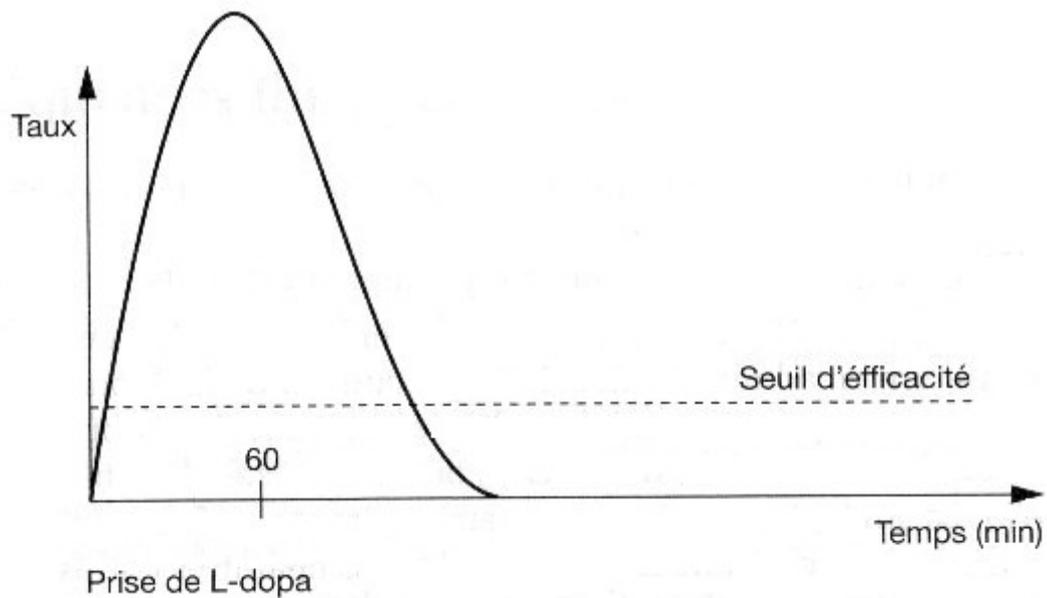


Figure 13 : Cinétique d'une prise de L-Dopa [21]

➤ *Les complications liées à la dopathérapie*

Avec le temps, le déficit dopaminergique s'aggrave, du fait de la progression des lésions, et le maintien d'une efficacité satisfaisante nécessite une augmentation des doses de L-Dopa, à l'origine de complications. Ces complications sont de deux ordres : les fluctuations motrices et non motrices, et les dyskinésies ou mouvements involontaires.

◆ Les fluctuations motrices

Les fluctuations d'activité motrice se caractérisent par une résurgence des signes parkinsoniens. Elles s'expliquent par le fait que la L-Dopa a une demi-vie plasmatique brève et que, avec l'évolution, le cerveau perd progressivement ses capacités de stockage de la dopamine. Les variations plasmatiques de L-Dopa ne sont donc plus compensées et la délivrance de la dopamine devient pulsatile. Le traitement dopaminergique n'agit donc plus que par intermittence (figure 14).

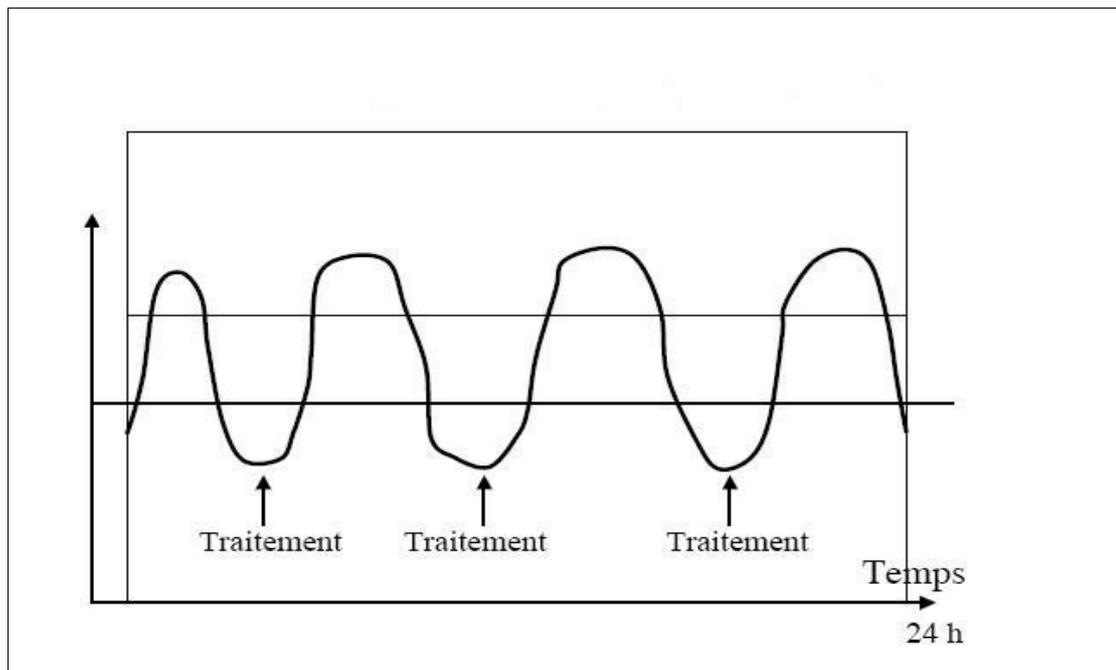


Figure 14 : Cinétique de prise de la L-Dopa sur une journée. Modifié d'après Borg M [82].

Les fluctuations motrices sont de deux sortes :

- ➔ Elles peuvent être prévisibles et modérées, rythmées par les prises médicamenteuses. Il peut alors s'agir :
 - d'une akinésie de fin de dose avec une réapparition précoce des symptômes après la prise de L-Dopa et avant l'action de la prise suivante. Cette akinésie est due au raccourcissement de la durée d'efficacité d'une dose de L-Dopa (de 4 heures à moins d'1 heure).
 - d'une akinésie matinale avec tremblement et/ou rigidité. Elle traduit l'incapacité du système dopaminergique d'amortir le sevrage nocturne. Il s'agit souvent du premier type de fluctuations à apparaître.
 - d'une akinésie nocturne (se traduisant par des difficultés à se retourner dans le lit).

➔ Elles peuvent être imprévisibles et sévères : c'est l'effet « On/Off ».

Il s'agit du passage imprévisible en quelques minutes d'un état moteur « On », où la mobilité est normale, à un état « Off » où le syndrome parkinsonien est majeur ; le patient se trouvant statufié et parfois agité d'un tremblement intérieur mal toléré. Cet effet « On/Off » est difficile à relier aux heures de prise de L-Dopa, mais survient préférentiellement dans l'après-midi ; il pourrait être lié à un effet de digestion, ce qui implique de reporter l'apport protidique au soir.

Il existe une période, dite intermédiaire, située entre ces deux états « On » et « Off ».

On peut également citer l'akinésie nyctémérale (survenant à horaire régulier, souvent en début d'après-midi), l'akinésie paradoxale (survenant immédiatement après une prise de L-Dopa) et l'akinésie résistante ou insensible aux aménagements thérapeutiques. Mais ces fluctuations sont moins fréquentes.

- ◆ Les dyskinésies

Il s'agit là d'une néo-symptomatologie induite par le traitement dopaminergique, après quelques années d'évolution. Les dyskinésies sont des mouvements anormaux, involontaires du visage, du tronc ou des membres. Elles peuvent être contemporaines des fluctuations motrices ou apparaître quelques mois plus tard. Trois formes ont été décrites : les dyskinésies de milieu de dose, les dyskinésies de début et de fin de doses et les dystonies de phase « Off ».

- Les dyskinésies de milieu de dose

Elles sont de type choréique et touchent la face (dyskinésies bucco-linguo-faciale), les membres, le cou ou le tronc. Elles sont contemporaines de taux élevés de dopamine et surviennent à une période de « déblocage » optimal du patient. Minimales à modérées, elles sont le plus souvent bien tolérées par le patient qui ne s'en rend même pas compte. C'est le médecin ou l'entourage qui les décèlent. Initialement, leur préjudice est souvent surtout social et esthétique et n'entraîne pas de perte d'autonomie, mais leur aggravation au cours des années peut devenir invalidante (figure 15).

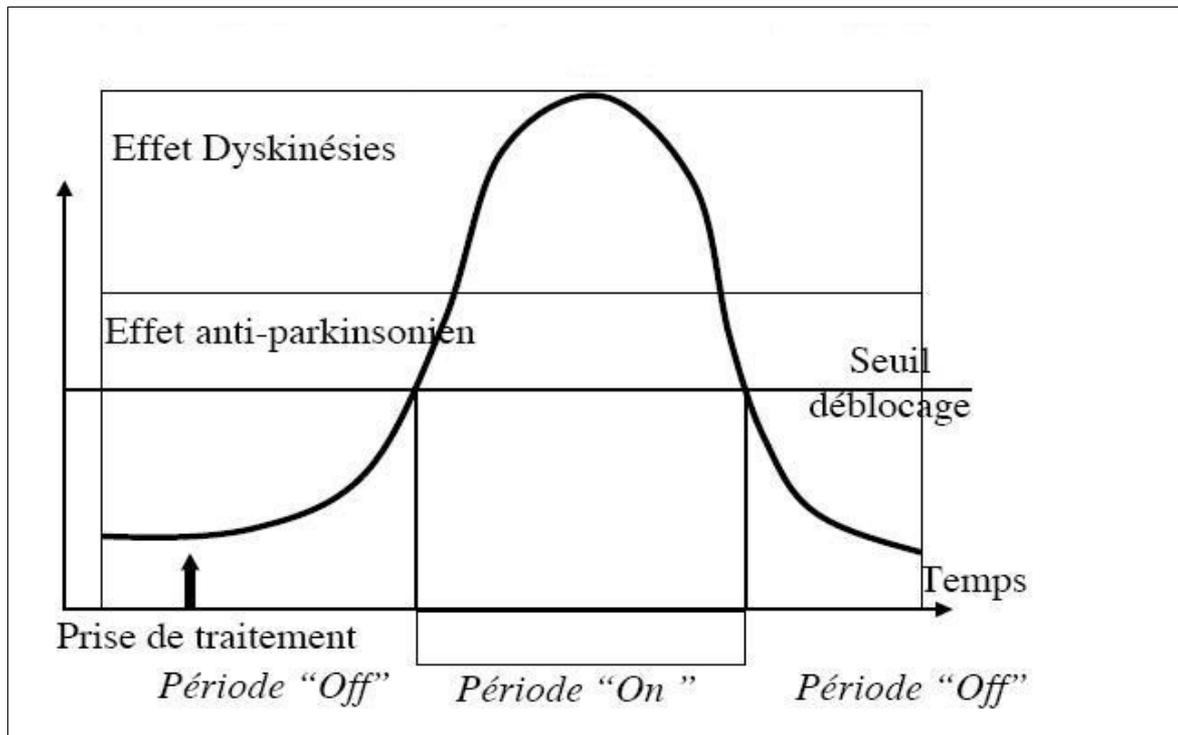


Figure 15 : cinétique et effet d'une prise de L-Dopa. Modifié d'après Borg M [82].

- Les dyskinésies de début et de fin de doses (ou dyskinésies biphasiques)

En début de doses, elles sont brèves et annoncent l'efficacité thérapeutique. Elles sont caractérisées par des mouvements balliques ou des mouvements alternatifs répétitifs des membres inférieurs.

En fin de doses, elles sont plus prolongées et annoncent le retour à l'état parkinsonien. Il s'agit alors de postures dystoniques des membres inférieurs, douloureuses et handicapantes.

- Les dystonies de phase « Off »

La forme la plus classique est la dystonie du petit matin. Elle est caractérisée selon les cas dès le réveil ou dès le lever par une posture dystonique du pied en varus équin et par une extension spontanée du gros orteil. Cette dystonie est très douloureuse et disparaît soit spontanément, soit après la première prise de L-Dopa (car elle est liée à un sous dosage en L-Dopa).

- ◆ Les fluctuations non motrices

Parallèlement à ces fluctuations motrices, il existe des fluctuations non motrices. Leur prise en compte est plus récente et leur importance est parfois sous estimée. Celles-ci apparaissent en général en même temps que les fluctuations motrices et peuvent être classées en trois catégories (première classification déterminée par les Dr Riley et Lang en 1993 [35]) : les fluctuations dysautonomiques, les fluctuations cognitivo-psychiques et les fluctuations sensitivo-douloureuses.

- ➔ Les fluctuations dysautonomiques se manifestent par des palpitations, une pâleur, des sueurs, des variations de la tension, un inconfort abdominal, des flatulences, des troubles urinaires, des difficultés respiratoires, une oppression thoracique.
- ➔ Les fluctuations cognitivo-psychiques s'expriment par de la fatigue, de la tristesse, de l'anxiété, de l'irritabilité, du repli sur soi, des attaques de panique, de l'hyperactivité, de l'euphorie. Mais également, par un ralentissement des idées, des troubles de la mémoire, des difficultés à organiser sa pensée, des hallucinations.
- ➔ Les fluctuations sensitivo-douloureuses se traduisent par des impatiences dans les jambes, des douleurs diffuses ou en éclair, un engourdissement des extrémités.

➔ **La forme à libération prolongée** (Modopar® LP, Sinemet® LP)

Il existe trois spécialités de L-Dopa LP : Modopar® 125 LP, Sinemet® LP 25/100, Sinemet® LP 50/200.

La durée de la réponse clinique est allongée par rapport aux formes standards, mais le délai d'action est retardé (environ 2h00). Leur absorption est plus lente et leur biodisponibilité réduite, par rapport aux formes standards.

Le passage de la forme standard à la forme LP permet donc de diminuer le nombre de prises, mais la posologie doit être augmentée du fait d'une biodisponibilité réduite.

Ces formes maintiennent des concentrations de dopamine plus durables et plus régulières en réduisant les pics sériques. Leur intérêt théorique est de prolonger la durée d'action de chaque prise, afin de limiter la durée et la sévérité des fluctuations motrices (figure 16).

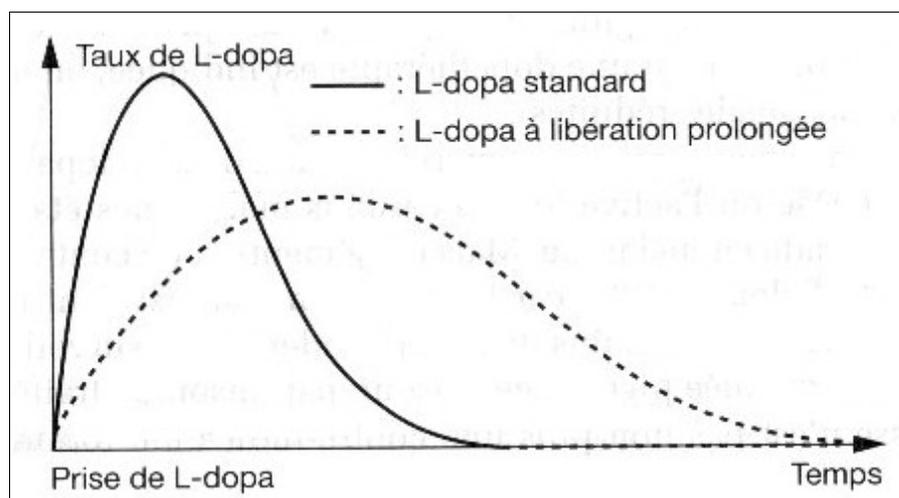


Figure 16 : Cinétique de la L-Dopa standard et de la L-Dopa à libération prolongée [21].

→ **La forme dispersible (Modopar®)**

Il existe une seule spécialité de L-Dopa dispersible : Modopar® 125 dispersible : le comprimé sécable, se dissout dans un peu d'eau. Cela est très utile chez les patients ayant des troubles de la déglutition. De plus son délai d'action plus rapide que la forme standard (10 à 15 min) est un avantage en cas de blocage, mais sa durée d'action est réduite.

I.1.2.2.2 La L-Dopa duodénale (Duodopa®)

Duodopa® est disponible en France depuis mai 2005 dans les pharmacies hospitalières [83].

La L-Dopa duodénale est une forme soluble et stable de L-Dopa sous la forme d'un gel, dont la mise au point a été réalisée en Suède. Duodopa® est un gel composé de lévodopa et de carbidopa, avec un rapport levodopa/carbidopa de 4/1.

Le système Duodopa® est composé de gel Duodopa®, conditionné en sachet de 100ml (soit 2 g de L-Dopa), contenu dans des cassettes reliées à une pompe, pour être délivré via une sonde gastro-duodénale mise en place par une gastrostomie (figures 17 et 18). Les cassettes sont à usage unique et ne doivent pas être utilisées plus d'une journée (16 heures au maximum).



Figure 17 : Système de perfusion pour Duodopa® [84].

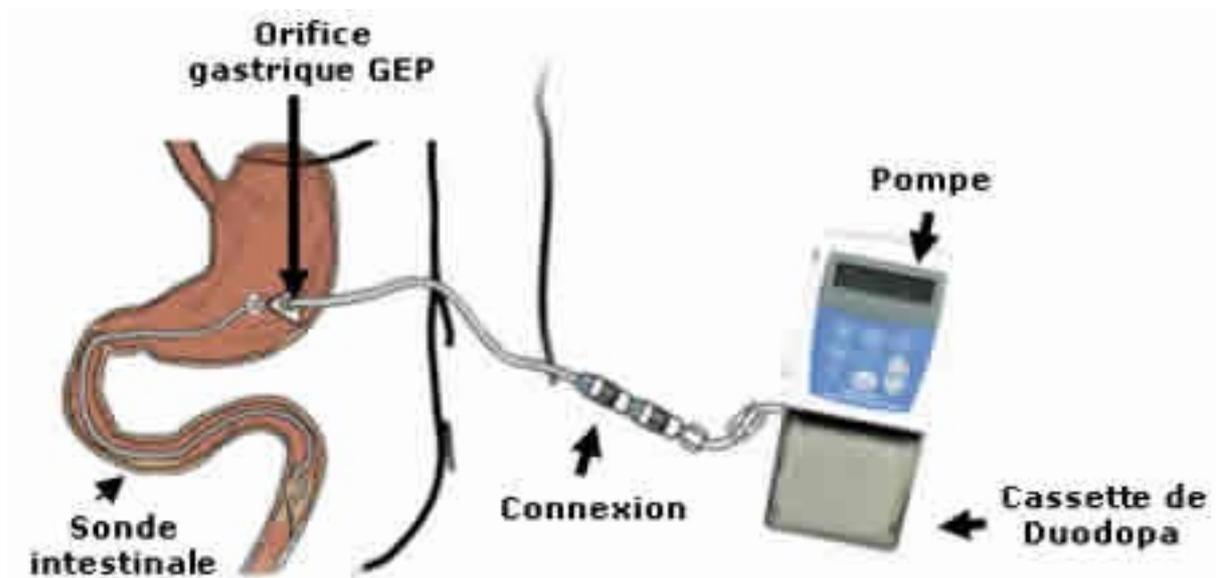


Figure 18 : Mise en place du système de perfusion pour Duodopa® [85].

Duodopa® est indiqué dans le traitement de la Maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyper-dyskinésies sévères et répondant à la lévodopa, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

On peut également envisager ce mode d'administration pour des patients très évolués présentant des troubles de la déglutition sévères et pour lesquels une sonde de gastrostomie à visée nutritionnelle est envisagée [21].

La mise en place du système Duodopa® est nécessairement hospitalière.

La L-Dopa est administrée directement au niveau de son site d'absorption, le duodénum, de façon continue, régulière et contrôlable au moyen de la pompe. Le système Duodopa® permet ainsi d'obtenir une stimulation cérébrale dopaminergique continue ce qui offre une mobilité plus stable dans le temps.

Grâce à la pompe, la posologie peut-être ajustée individuellement et des doses supplémentaires peuvent être administrées occasionnellement pour un effet rapide. Le traitement par Duodopa® est débuté le matin et arrêté le soir. Un traitement nocturne est possible si le tableau clinique le justifie. La plage d'utilisation est définie par le neurologue et le patient.

Avant la mise en place d'une sonde permanente, une sonde naso-duodénale temporaire doit être utilisée pour déterminer si le patient répond favorablement à cette méthode de traitement et pour ajuster la posologie (figure 19).

La posologie est adaptée individuellement afin d'obtenir une réponse clinique optimale minimisant le nombre et la durée des périodes « Off » de bradykinésie et des périodes « On » avec dyskinésie invalidante.

Duodopa® est administré initialement en monothérapie. L'association avec un autre antiparkinsonien est possible par la suite, si cela est nécessaire.

Si ce traitement ne convient plus, il peut être arrêté à tout moment en retirant simplement la sonde à demeure. Le patient reprendra alors une dopathérapie par voie orale.

La dose totale quotidienne de Duodopa® se compose de trois doses ajustées individuellement : la dose matinale en bolus, la dose d'entretien continue et les doses supplémentaires en bolus.

La dose matinale en bolus est destinée à « mettre en route le patient » en permettant un déblocage rapide. Elle est administrée de manière à atteindre rapidement (dans un délai de 10 à 30 minutes) le niveau de dose thérapeutique.

La dose d'entretien en continue est destinée à maintenir le patient à ce niveau de dose thérapeutique.

La dose matinale et la dose d'entretien sont calculées sur la base des doses antérieures de L-Dopa prises par le patient. Les doses supplémentaires sont administrées en bolus selon les besoins, si le patient devient hypokinétique au cours de la journée.

Le suivi du patient sera très régulier, surtout dans les premières semaines de traitement. Le neurologue s'assurera de la tolérance et de l'efficacité du traitement et ajustera les doses en fonction.

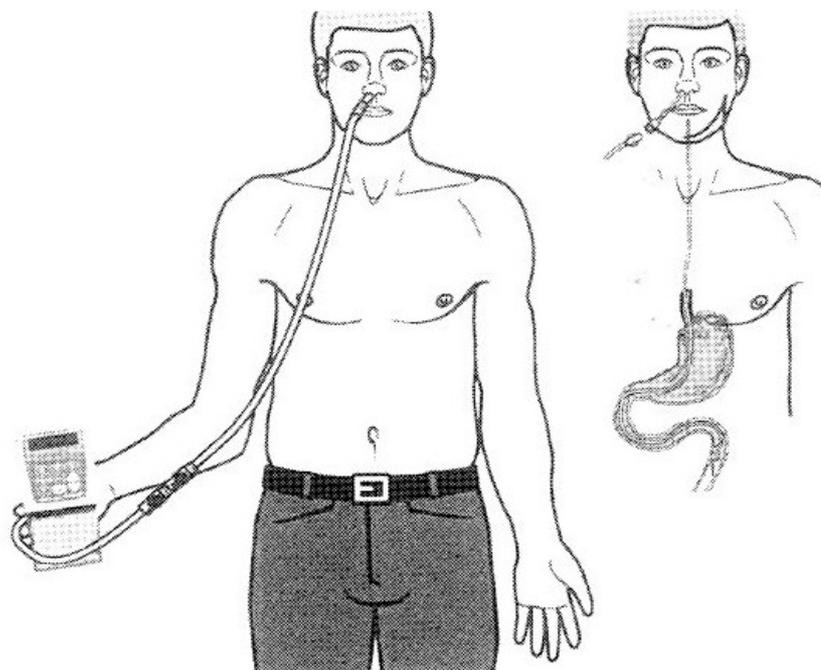


Figure 19 : Schéma d'un patient avec une sonde nasoduodénale temporaire [31].

Au niveau des contre-indications, outre celles communes à la L-Dopa orale, Duodopa® ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des antécédents de problèmes gastriques, intestinaux (comme un gonflement ou une obstruction) ou pancréatiques. En effet, ceux-ci empêcheraient la mise en place d'une sonde par gastrostomie endoscopique percutanée (GEP).

Parmi les effets indésirables, outre ceux communs à la dopathérapie, les complications liées au dispositif sont très fréquentes : déplacement, coudure ou occlusion de la sonde (qui conduit à une irrégularité de la réponse au traitement), infection au niveau de l'orifice de stomie, douleurs gastriques, ce qui limite l'intérêt de cette technique.

Les interactions médicamenteuses sont les mêmes que celles de la L-Dopa orale.

I.1.2.3 Les agonistes dopaminergiques

I.1.2.3.1 Caractéristiques communes

Les agonistes dopaminergiques sont des analogues structuraux de la dopamine, qui se fixent directement sur les sites récepteurs dopaminergiques pré ou post-synaptiques. Contrairement à la L-Dopa, ils n'ont pas à subir de transformation préalable pour agir.

Ils ont tous une forte affinité pour les récepteurs D2.

Leur activité pharmacologique est indépendante des capacités de stockage en dopamine et du nombre de neurones dopaminergiques, car ils agissent essentiellement et directement au niveau des récepteurs post-synaptiques, qui sont relativement préservés lors de l'évolution de la maladie [36]. On observe toutefois une perte de leur efficacité à long terme, en raison de l'évolution de la maladie, qui entraîne une dégénérescence des neurones du *striatum*.

Leur action sur les récepteurs pré-synaptique module la libération de dopamine dans la fente synaptique [21].

Ces composés, généralement liposolubles, ont une demi-vie plasmatique et striatale plus importante que celle de la L-Dopa. Leur durée d'action est donc plus longue ; ce qui permet d'obtenir une stimulation dopaminergique plus régulière, proche de la situation physiologique et de limiter les risques de fluctuations et de dyskinésies à long terme [31]. Cependant, leur effet moteur est moindre que celui de la L-Dopa.

Ils partagent les mêmes effets indésirables que ceux de la L-Dopa, mais avec une plus grande sévérité, probablement du fait de la stimulation directe des récepteurs dopaminergiques et de leur demi-vie plus longue [31].

Les effets indésirables rencontrés proviennent de la stimulation des récepteurs dopaminergiques périphériques et centraux : nausées, vomissements, hypotension orthostatique, étourdissements, hallucinations, confusions, dyskinésies et somnolence.

Les effets indésirables psychiatriques seraient également liés à une stimulation des récepteurs cortico-limbiques D3 et D4, mais peut-être aussi sérotoninergiques, si l'on en croit la plus forte incidence de ces manifestations rencontrées avec des molécules possédant une activité agoniste sérotoninergique (bromocriptine, lisuride).

Compte tenu des effets indésirables communs à tous les agonistes dopaminergiques, les mêmes règles de mise en route doivent être respectées quelque soit l'agoniste choisi :

- Leur prescription sera évitée chez le sujet âgé et contre indiquée chez les patients présentant des troubles cognitifs et/ou manifestations psychiatriques sévères.
- Le traitement sera débuté à faible dose et l'augmentation posologique se fera très progressivement en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient.
- Le sevrage sera très progressif pour éviter la survenue d'un état hypertonique équivalent d'un syndrome malin des neuroleptiques.
- Hormis le cas particulier de l'apomorphine, deux agonistes dopaminergiques ne seront pas associés entre eux, du fait du risque de potentialisation des effets indésirables, en particulier psychiques (confusions, hallucinations).
- En cas de survenue d'une psychose dopaminergique, la L-Dopa sera privilégiée, la posologie de l'agoniste dopaminergique sera réduite et un arrêt de celui-ci sera envisagé.
- Pour limiter la survenue des effets indésirables digestifs, les agonistes dopaminergiques seront systématiquement pris au milieu du repas, et de la dompéridone sera co-prescrite. Contrairement à la lévodopa, la prise alimentaire n'a pas d'influence sur l'absorption intestinale de ceux-ci et ne modifie pas leur passage au travers de la barrière hémato-encéphalique.

Les différents agonistes dopaminergiques se distinguent par leur structure chimique, leur affinité respective pour des sous-types de récepteurs dopaminergiques (en particulier D1, D2, D3) et leur innocuité [31].

Il existe également une grande variabilité intra-individuelle entre eux. Ainsi, un patient qui ne tolère ou ne répond plus à un agoniste peut retrouver une efficacité satisfaisante avec un autre agoniste dopaminergique [37]. Le passage d'un agoniste à un autre s'effectue aisément d'un jour à l'autre grâce aux équivalences de doses.

I.1.2.3.2 Equivalences de doses

Du point de vue de l'efficacité motrice, il est communément admis l'équation suivante :

100 mg de L-Dopa = 10 mg de bromocriptine = 1 mg de pergolide = 1 mg de lisuride = 6 mg de ropinirole = 0,7 mg de pramipexole (base) = 50 mg de piriédil = 10 mg d'apomorphine [38].

I.1.2.3.3 Les différentes molécules

Les agonistes dopaminergiques sont divisés en deux classes : les dérivés ergotés (dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle) et les dérivés non ergotés (produits de synthèse). Actuellement, sept molécules sont commercialisées en France. Trois molécules ergotées : la bromocriptine (Parlodel®, Bromokin®), le lisuride (Dopergine®) et le pergolide (Célance®) ; et quatre molécules non ergotées : le piribédil (Trivastal®), le ropinirole (Requip®), le pramipexol (Sifrol®) et l'apomorphine (Apokinon®). La rotigotine (Neupro®) a obtenu une AMM, mais cette molécule n'est pas encore commercialisée en France.

➤ *Les dérivés ergotés*

Ce sont des molécules dérivées des alcaloïdes de l'ergot de seigle.

Comme les autres dérivés de l'ergot de seigle, ils exposent à des réactions de fibrose pleuro-pulmonaire, rétropéritonéale et/ou péricardique (effet de classe) et à des valvulopathies cardiaques.

Ils possèdent, outre des propriétés agonistes dopaminergiques, des propriétés alpha - adrénergiques ou sérotoninergiques, responsables d'effets indésirables (vasospasme, œdème des membres inférieurs, fibrose pulmonaire ou rétropéritonéale).

➔ **la bromocriptine** (Parlodel®, Bromo-Kin® Ge)

Le mésilate de bromocriptine est une molécule ancienne. Sa première commercialisation date de 1978 pour la spécialité Parlodel® comprimé 2,5 mg . Aujourd'hui, Parlodel® se présente sous trois spécialités différentes et deux formes différentes : Parlodel® comprimé 2,5 mg et Parlodel® gélules 5 mg et 10 mg.

Depuis 1994, un médicament générique du Parlodel® est commercialisé : Bromo-Kin® Ge.

L'indication initiale de la bromocriptine, avec le dosage 2,5 mg, est l'hyperprolactinémie chez la femme ou chez l'homme, l'inhibition de la montée de lait et l'arrêt de la lactation chez la femme.

Par la suite, la bromocriptine a été utilisée dans la Maladie de Parkinson. Elle est indiquée en première intention en monothérapie (pour différer la mise sous dopathérapie) ou en association à la lévodopa (afin de diminuer la dose de chacun des produits actifs et de retarder l'apparition des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux).

Mais elle peut aussi être introduite après plusieurs années de traitement par lévodopa, en cas de diminution ou de fluctuation des effets de la lévodopa, et d'apparition d'autres phénomènes comme les dyskinésies ou les dystonies douloureuses.

En monothérapie, la bromocriptine permet une amélioration clinique chez 30 à 60 % des patients. Et en association avec la lévodopa, elle permet une réduction de 20 à 60 % des doses quotidiennes de lévodopa ainsi qu'une amélioration des fonctions motrices [37, 39].

La bromocriptine agit surtout sur l'akinésie et l'hypertonie, mais l'efficacité et la régularité d'action sont inférieures à celles de la lévodopa. Il est possible que cette activité antiparkinsonienne plus faible soit liée au fait que l'on se limite à des posologies modérées en raison de la survenue d'effets indésirables aux doses efficaces les plus élevées [40, 41, 42].

Les effets indésirables décrits sont assez nombreux.

Des troubles digestifs (nausées et vomissements) et une hypotension orthostatique peuvent survenir en début de traitement, mais ils régressent en général spontanément.

Des troubles psychiques (confusion, hallucinations, délires, excitation) peuvent être observés, plus particulièrement aux fortes posologies et essentiellement chez le sujet âgé ou ayant des signes de détérioration mentale.

Des somnolences et des accès soudains de sommeil diurne ont aussi été décrits ainsi qu'une hypersexualité et des comportements de jeu pathologiques.

Des cas d'épanchement pleuraux et de rares cas de fibroses péritonéales ont été rapportés chez des malades traités à long terme et à fortes doses (supérieures à 30 mg voire 90 mg par jour) [39].

Enfin, des céphalées, des dyskinésies, une baisse de la vigilance, une sécheresse de la bouche, une constipation, un oedème des membres inférieurs et un syndrome de Raynaud ont également été signalés.

En raison de ces multiples effets secondaires, une surveillance tensionnelle et psychique est nécessaire chez les patients après 65 ans.

Quelques interactions médicamenteuses sont également à prendre en compte.

Les neuroleptiques antiémétiques (alizapride, métoclopramide et métopimazine) sont contre-indiqués en raison d'un antagonisme réciproque. De même, les neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) sont déconseillés.

Les macrolides (sauf la spiramycine) potentialisent les effets de la bromocriptine.

Enfin, les vasoconstricteurs dérivés de l'ergot de seigle et les sympathomimétiques indirects peuvent provoquer une vasoconstriction et/ou des poussées hypertensives.

→ Le lisuride (Dopergine®)

Le maléate acide de lisuride est commercialisé en France depuis 1991 sous le nom de Dopergine®, dans deux dosages : 0,2 mg et 0,5 mg, indiqués dans la Maladie de Parkinson.

Il existe une autre spécialité, contenant du maléate acide de lisuride : Arolac® 0,2 mg ; mais celle-ci est indiquée dans l'hyperprolactinémie, l'inhibition de la montée laiteuse et l'arrêt de la lactation.

Dans la Maladie de Parkinson, le lisuride n'est pas indiqué en monothérapie. Il est toujours associé à la dopathérapie. Il est soit prescrit en association précoce à la lévodopa, dans le but de diminuer la dose de chacun des produits actifs et de retarder l'apparition des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux ; soit en association plus tardive, lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant et qu'apparaissent des fluctuations de l'effet thérapeutique [39].

Le lisuride est une molécule pharmacologiquement très proche de la bromocriptine et son efficacité clinique est semblable à cette dernière, à doses équivalentes [43]. Mais sa demi-vie est plus courte.

Le lisuride étant une molécule hydrosoluble, il pourrait être proposé en solution injectable et être utilisé comme l'apomorphine.

Les effets indésirables, les précautions d'emploi et les contre-indications du lisuride sont pratiquement identiques à ceux de la bromocriptine. Cependant, des différences existent.

Le lisuride occasionne des réactions psychotiques plus sévères (confusions mentales, délires, hallucinations) [43] qui sont les causes d'arrêt les plus fréquentes de ce médicament. Il allonge le temps de coagulation, entraînant un faible risque hémorragique, qui nécessite tout de même un arrêt 3 à 4 semaines avant une stimulation cérébrale profonde. Enfin, il est contre-indiqué

chez les patients présentant une insuffisance coronarienne et des troubles circulatoires artériels sévères.

→ **Le pergolide (Célanche®)**

Le mésilate de pergolide est commercialisé en France depuis 2000 avec la spécialité Célanche® comprimé sécable dosé à 0,05 mg, 0,25 mg et 1 mg. Sa prescription initiale est réservée aux neurologues et cette spécialité nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

En France, suite à une enquête de pharmacovigilance menée en 2004 - qui fait état d'une augmentation du taux de notifications des cas de valvulopathies cardiaques chez des patients traités par pergolide [86] - et une réévaluation du bénéfice/risque du pergolide, l'Afssaps a pris des mesures pour limiter et encadrer sa prescription, et recommande un suivi des patients sous pergolide afin d'éviter tout risque d'atteinte valvulaire cardiaque. L'analyse des données menée en 2007 montre qu' aucun nouveau cas d'atteinte valvulaire cardiaque n'a été rapporté en France chez les patients ayant débuté un traitement par pergolide après les mesures prises.

Par contre, aux Etats-Unis, les conditions de prescription ne sont pas aussi restreintes. A la suite de récentes publications, confirmant le risque d'atteinte des valvules cardiaques, les autorités de santé américaine ont annoncé fin mars 2007, le retrait du marché des spécialités contenant du pergolide [87].

En France, depuis 2005, le pergolide est indiqué en monothérapie ou en association à la lévodopa, uniquement en cas d'échec des autres traitements agonistes dopaminergiques.

Le traitement doit être instauré par un médecin spécialiste (neurologue), et le bénéfice de la poursuite du traitement devra être régulièrement réévalué, compte tenu du risque de réactions fibreuses et de valvulopathies [87].

Le pergolide est ainsi contre-indiqué en cas d'antécédents de fibroses et/ou en cas de valvulopathie cardiaque anatomiquement confirmée. D'ailleurs, un bilan cardiovasculaire incluant une échographie cardiaque doit être réalisé avant toute initiation de traitement. Un suivi clinique régulier devra ensuite être mis en place, avec une échocardiographie dans les 3 à 6 mois suivant l'initiation du traitement, puis tous les 6 à 12 mois. L'apparition d'oedèmes des membres inférieurs, d'une dyspnée inexplicée, de douleurs lombaires ou d'une altération de la

fonction rénale doit faire suspecter une fibrose ou une valvulopathie et conduire à des examens complémentaires. Dans ce cas, il faut envisager l'arrêt du traitement par pergolide.

Outre, l'apparition de fibroses et de valvulopathies cardiaques lors de l'utilisation prolongée de pergolide, les effets secondaires du pergolide sont identiques à ceux des autres agonistes dopaminergiques : troubles digestifs, somnolence et accès de sommeil d'apparition soudaine, hypotension orthostatique, syndrome confusionnel et hallucinations.

De même, les interactions médicamenteuses du pergolide sont identiques à celles de la bromocriptine.

→ La cabergoline

Dans certains pays européens, la cabergoline est utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson[42, 44]. Mais en France, la cabergoline n'a pas encore reçue d'AMM dans cette indication [21].

En France, elle est uniquement indiquée dans les hyperprolactinémies idiopathiques ou liées à la présence d'un adénome hypophysaire et leurs conséquences cliniques, avec la spécialité Dostinex® 0,5 mg, commercialisée depuis 1998.

L'avantage principale de la cabergoline est sa longue demi-vie d'élimination de 65 heures qui permet une seule administration par jour, une meilleure observance et en théorie, une stimulation plus continue des récepteurs dopaminergiques [43, 44].

Ses effets secondaires sont communs à tous les agonistes dopaminergiques.

➤ *Les dérivés non ergotés*

Ces dérivés récents sont des composés synthétiques. Comparés aux dérivés ergotés, ils présentent une plus grande sélectivité d'action : ils sont plus spécifiques des récepteurs D2, et ont l'avantage de ne pas induire de fibroses [36]. Par contre, des somnolences et des accès soudains de sommeil diurne ont été décrits récemment avec ces dérivés, ainsi que des comportements de jeux pathologiques.

En outre, le ropinirole et le pramipexole possèdent l'avantage d'une fixation faible aux protéines plasmatiques, ce qui réduit la probabilité d'interactions médicamenteuses.

→ **Le Piribédil** (Trivastal®)

Le piribédil base se présente sous deux formes orales et une forme injectable. Le piribédil a obtenu sa première AMM en octobre 1990 pour la spécialité Trivastal® 50 mg L.P., puis deux AMM en 1991 pour les spécialités Trivastal® 20mg et Trivastal® 3 mg / 1 ml solution injectable.

Seules les formes orales sont indiquées dans la Maladie de Parkinson idiopathique, et en particulier dans les formes tremblantes. Le piribédil est alors prescrit soit en monothérapie ; soit en association avec la dopathérapie d'emblée ou secondairement.

La forme injectable peut néanmoins être utilisée pour effectuer un test thérapeutique (test au piribédil), en particulier devant un tremblement.

Le piribédil (en raison d'un effet vasodilatateur) est aussi utilisé dans le traitement du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'alzheimer et des autres démences), dans le traitement des artériopathies des membres inférieurs et dans les manifestations ischémiques en ophtalmologie.

C'est un agoniste dopaminergique à action centrale et périphérique qui est réputé agir surtout sur le tremblement parkinsonien. Mais d'après une étude récente, il serait aussi efficace sur l'akinésie et l'hypertonie [20, 40, 45].

Le piribédil est contre-indiqué dans la phase aiguë de l'infarctus du myocarde et dans le collapsus cardiovasculaire [46].

Des troubles digestifs mineurs (nausées, vomissements, flatulences, qui peuvent disparaître en ajustant la posologie individuelle) et des troubles de la vigilance (sommolence diurne et accès de sommeil d'apparition soudaine) ont été décrits. Plus rarement, des troubles psychiques (confusion ou agitation, hallucinations) ont été observés, et exceptionnellement, une hypotension orthostatique. Enfin il existe des risques de réactions allergiques avec la forme à libération prolongée, en raison de la présence de rouge cochenille dans sa composition.

L'association avec des neuroleptiques antipsychotiques est déconseillée avec le piribédil en raison d'un antagonisme réciproque entre les deux molécules.

→ **le Ropinirole (Requip®)**

La spécialité Requip®, préparée à base de chlorhydrate de ropinirole, se présente sous la forme de comprimés pelliculés et dans cinq dosages, correspondant à : 0,25 mg, 0,50 mg, 1 mg, 2 mg et 5 mg de ropinirole base. Requip® est commercialisé en France depuis mai 1997. La forme LP vient d'être mise sur le marché (janvier 2008) dans trois dosages, correspondant à 2 mg, 4 mg et 8 mg de ropinirole base.

L'intérêt de la forme à libération prolongée est de réduire le nombre de prise quotidienne. En effet le Requip® LP se prend en une prise par jour et chaque jour à la même heure.

Le ropinirole est indiqué dans la Maladie de Parkinson, soit en traitement de première intention en monothérapie, pour différer la mise à la dopathérapie ; soit en association à la lévodopa en cours d'évolution de la maladie lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant et qu'apparaissent des fluctuations de l'effet thérapeutique (fluctuations de type « fin de dose » ou effets « On-Off »).

Le ropinirole a une efficacité comparable à celle de la lévodopa. Son utilisation permet donc de retarder la mise en place de la dopathérapie.

En outre, c'est le seul agoniste dopaminergique pour lequel ait été formellement démontrée une réduction du risque de dyskinésies à long terme lors de son utilisation chez des patients présentant une Maladie de Parkinson débutante [47].

Le ropinirole est contre-indiqué (contre-indication absolue) en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min) et en cas d'insuffisance hépatique, en l'absence d'études spécifiques.

Les effets indésirables très fréquemment rapportés (>10 %) sont : des nausées, des somnolences, des accès de sommeil d'apparition soudaine sans prodromes, des vertiges, des syncopes et des dyskinésies.

Les effets indésirables fréquemment rapportés (>1 % et <10%) sont : des douleurs abdominales, des vomissements, des pyrosis, des hallucinations, des confusions et des oedèmes des membres inférieurs.

Enfin, ont été rapportés peu fréquemment : des hypotensions orthostatiques, des troubles de la libido (augmentation), des épisodes de jeu pathologiques et des réactions psychotiques (autres qu' hallucinations) incluant délires, illusions, paranoïa. [83].

L'association du ropinirole avec les neuroleptiques et produits apparentés, alcool et médicaments sédatifs est déconseillée.

En cas d'association avec des médicaments inhibiteurs de l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome P450, tels que la ciprofloxacine (Ciflox®), l'enoxacine (Enoxor®) ou la fluvoxamine (Floxyfral®), il est recommandé d'ajuster la posologie du ropinirole, en raison d'une augmentation de sa concentration plasmatique, par diminution de son métabolisme.

Chez les patientes traitées par de fortes doses d'oestrogènes, il a été observé une augmentation des concentrations plasmatiques du ropinirole. Chez les patientes recevant déjà une hormonothérapie substitutive, le traitement par ropinirole peut être commencé de façon habituelle. Toutefois, il pourra être nécessaire d'ajuster les posologies du ropinirole, au regard de la clinique, en cas de début ou d'arrêt de l'hormonothérapie substitutive.

La théophylline augmente également sa demi-vie (substrat de l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450).

→ le pramipexole (Sifrol®)

Le pramipexole est commercialisé en France depuis septembre 2005, sous le nom de Sifrol® ; alors que cette molécule est connue et utilisée depuis plusieurs années dans la plupart des pays du monde.

Le pramipexole est le 5ème agoniste dopaminergique commercialisé en France.

La spécialité Sifrol® se présente sous la forme de comprimés sécables et dans deux dosages : 0,18 mg et 0,7 mg de pramipexole base. Ce dosage est exprimé en pramipexole base, mais la molécule est préparée sous forme de sel (dichlorhydrate monohydraté de pramipexole) : 0,18 mg de base correspondant à 0,25 mg de sel et 0,7 mg de base correspondant à 1 mg de sel.

Dans l'AMM et dans la littérature, les posologies sont exprimées en pramipexole sel, mais dans la pratique courante, les posologies sont exprimées en pramipexole base.

Le pramipexole est utilisé en monothérapie (sans lévodopa) ou en association avec la lévodopa, quand lorsqu'au cours de l'évolution de la maladie, à un stade avancé, l'effet de la lévodopa s'épuise ou devient inconstant et que les fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effets « On-Off »), [83].

Il atténue les déficits moteurs parkinsoniens en stimulant les récepteurs dopaminergiques du *striatum*.

Depuis le 6 avril 2006, Sifrol® a une nouvelle indication (extension d'AMM) : le traitement symptomatique du syndrome idiopathique des jambes sans repos modéré à sévère à des doses allant jusqu'à 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel), [87].

Le profil d'effets indésirables est voisin de celui des autres agonistes dopaminergiques non ergotés.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : des troubles généraux (étourdissements, asthénie, céphalées, hypotension orthostatique, oedèmes périphériques), des troubles gastro-intestinaux (nausées, constipation), des troubles mentaux et du comportement (confusions, hallucinations visuelles, insomnies, somnolence, accès brutaux de sommeil diurne, comportements de jeux pathologiques, désordres de la libido) et des troubles du système nerveux (dyskinésies).

Au niveau des interactions médicamenteuses, plusieurs associations doivent attirer l'attention.

En cas d'association avec d'autres médicaments sédatifs ou l'alcool, il est recommandé d'utiliser le pramipexole avec précaution, en raison de possibles effets additifs.

En cas d'association avec la cimétidine il est recommandé de diminuer les doses de pramipexole en raison du risque d'accumulation du pramipexole. En effet la cimétidine est un inhibiteur de la fonction rénale et va donc entraîner une diminution de la clairance rénale du pramipexole.

Enfin, en cas d'association avec l'amantadine, il est également recommandé de diminuer les doses de pramipexole, en raison du risque d'accumulation de l'amantadine. En effet l'élimination de l'amantadine se fait essentiellement par voie rénale.

→ L'apomorphine (Apokinin®)

➤ Généralités

L'apomorphine est un agoniste très ancien, qui occupe une place particulière en raison de son mode d'utilisation par voie sous cutanée [1].

L'apomorphine se présente sous forme injectable en deux présentations : une ampoule contenue dans un stylo prérempli à 30 mg/3 ml (Apokinin 1 % solution injectable stylo 3 ml) et une ampoule à 50 mg/5 ml (Apokinin 1 % solution injectable ampoules 5 ml) destinée à être utilisée à l'aide d'une pompe portable.

L'apomorphine est indiquée dans le traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la dopathérapie au cours de la Maladie de Parkinson (phénomène « On/Off »).

Cependant, son adjonction au traitement ne peut se concevoir que chez les malades qui continuent de répondre à la L-Dopa (phase « On » de bonne qualité), car l'apomorphine améliore la rapidité du déblocage et non sa qualité.

L'apomorphine est un dérivé semi-synthétique de la morphine de conformation moléculaire très différente au point qu'elle perd toute affinité pour les récepteurs opiacés. Par contre, sa structure la rapproche de la dopamine (figure 20).

Il s'agit d'un puissant agoniste non sélectif des récepteurs dopaminergiques, d'efficacité comparable à celle de la L-Dopa [48]. Elle exerce aussi un puissant effet émétique, par stimulation des récepteurs de l'*area postrema* [39].

Inactive par voie orale, étant dégradée lors du premier passage hépatique, elle est utilisée par voie sous cutanée.

L'absorption sous cutanée est rapide, l'efficacité motrice apparaissant en moyenne dans les dix minutes (2 à 10 minutes). La résorption est meilleure en cas d'injection dans la paroi abdominale qu'en cas d'injection au niveau de la cuisse. La durée d'action est courte : 45 à 90 minutes selon les sujets, ce qui offre une grande maniabilité thérapeutique.

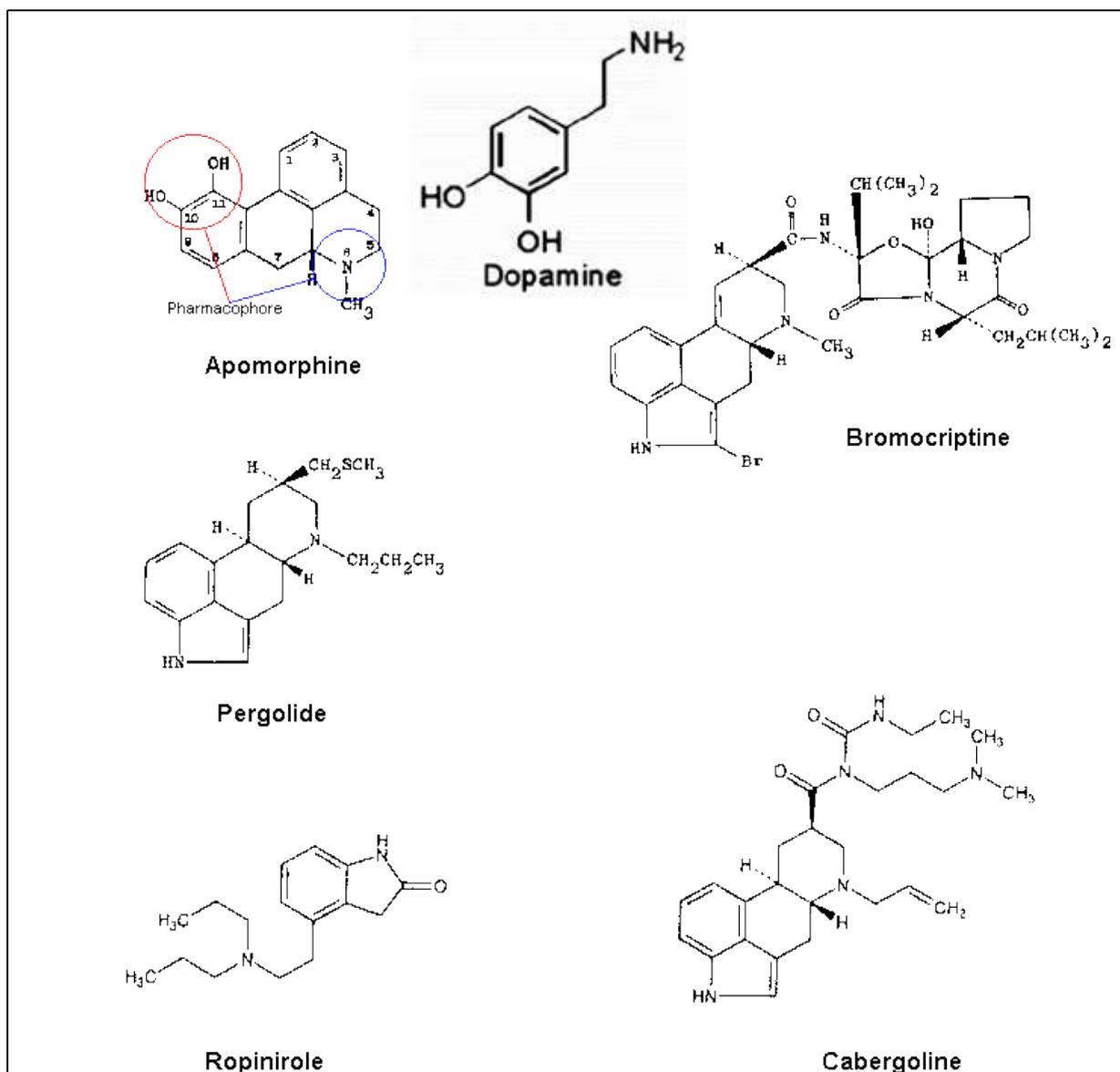


Figure 20 : Structures moléculaires. Modifié d'après Le Carvorzin P, [88]

➤ Le stylo à apomorphine

Ce produit est disponible dans les officines.

L'injection doit se faire dès les prémices de la phase « Off ». Le médecin doit donc apprendre à son patient et à son entourage à reconnaître les phases « On » et « Off » et à tenir un journal de

bord des fluctuations motrices. On débute par une injection sous cutanée de 1mg (ou 20 µg/kg) ; puis on augmente progressivement les doses par paliers de 1 mg en cas d'inefficacité, jusqu'à obtention d'un effet de déblocage. La posologie est variable d'un patient à l'autre. La dose moyenne obtenue est comprise entre 2 et 5 mg. Une dose maximale de 7 mg, voire 9 mg, est parfois nécessaire. Mais pour un même patient, la posologie efficace reste en générale identique d'une injection à l'autre. Le nombre d'injections quotidiennes varie de 2 à 18 avec une moyenne de 5 injections par jour. Compte tenu du mode d'administration, la présence d'un tiers est souvent requise pour effectuer l'injection sous cutanée lors de la phase « off ».

En cas d'akinésie matinale, l'apomorphine permet au patient de se lever, d'aller aux toilettes, en attendant que le traitement par voie orale fasse de l'effet.

Les études ont montré que Apokinon® entraîne une diminution de 70 % de la durée quotidienne des blocages. Mais avec le temps, le bénéfice s'amointrit en raison de l'évolution naturelle de la maladie, mais sans doute aussi d'une tolérance [49].

➤ *La pompe à apomorphine*

La pompe à apomorphine est plus spécifiquement indiquée chez les patients qui présentent des fluctuations importantes avec des phases « Off » prolongées et des effets « On-Off » très fréquents (nécessitant par exemple plus de cinq injections d'apomorphine par jour), ainsi que des phases de dyskinésies prolongées. Elle est également utilisée chez les patients en attente de chirurgie ou chez qui la chirurgie est contre indiquée, ainsi que chez ceux qui vont subir une intervention chirurgicale. Enfin, elle peut être proposée chez les malades qui ont des troubles majeurs de la déglutition.

En dehors d'une détérioration cognitive sévère et de symptômes psychotiques, il n'y a pas de réelles contre-indications à l'utilisation de la pompe à apomorphine. En particulier, l'âge n'est pas une limitation, ce qui fait de cette technique une alternative de choix en cas de contre-indication à la stimulation cérébrale profonde.

La pompe à apomorphine délivre en permanence en sous cutané un débit de base auquel peut s'ajouter, en appuyant sur une touche prévue à cet effet, une quantité supplémentaire d'apomorphine (bolus) en cas de blocage. Habituellement, la pompe est branchée le matin au lever et retirée le soir au coucher. Toutefois, chez certains patients qui présentent des blocages

nocturnes, l'injection peut être poursuivie 24 heures sur 24. Il est alors nécessaire de réduire le débit pendant la nuit.

Les sites d'injection, par perfusion sous cutanée, sont les bras, les cuisses, l'abdomen et le haut du dos. Il est conseillé de changer régulièrement de site d'injection (tous les jours ou tous les deux jours selon le débit) afin d'éviter la formation de nodules sous cutanés et de favoriser la résorption sous cutanée. Les sites d'injection sont massés avec une pommade anti-inflammatoire à chaque retrait de la pompe. Pour les mêmes raisons, l'apomorphine est diluée à 50 % dans du sérum physiologique.

Le bénéfice thérapeutique est remarquable : l'impression clinique globale d'amélioration se situant entre 50 et 70 %, tant d'après le patient que d'après son entourage [50]. Les périodes de blocages sont nettement améliorées, tant en durée (réduction de 60 % de la durée des phases « Off » [49]) qu'en sévérité, et les dyskinésies diminuent progressivement au fil des mois, traduisant probablement une désensibilisation progressive des récepteurs striataux grâce à la stimulation dopaminergique continue. La mise en oeuvre de ce traitement permet également une réduction jusqu'à 50 % des autres traitements, qu'il s'agissent de la L-Dopa ou des autres dopaminergiques, ayant pour conséquence la disparition de certains effets secondaires liés à ces traitements.

L'appareillage, discret, est compatible avec une vie sociale et familiale.

Apokinin® est contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique et en cas de détérioration cognitive sévère (déficience intellectuelle, confusion mentale, troubles psychotiques).

Les effets indésirables rencontrés sont des nausées, des vomissements, une somnolence, des bâillements, des dyskinésies, des troubles psychiques, une hypotension orthostatique et des réactions au point d'injection. Les sulfites de l'excipient peuvent également entraîner ou aggraver des réactions de type anaphylactique.

Les troubles digestifs et l'hypotension seront prévenus par l'administration de dompéridone par voie orale. Le traitement par dompéridone sera débuté 4 jours avant le début de traitement par apomorphine, à la dose de 20 mg trois fois par jour. La dompéridone sera ensuite arrêtée progressivement à partir de la troisième semaine, car les récepteurs dopaminergiques périphériques deviennent moins sensibles, sauf en cas d'apparition d'effets indésirables.

Les réactions au point d'injection (nodules sous cutanés, réactions prurigineuses) seront prévenues en variant les lieux d'injection.

L'association avec les neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) et les neuroleptiques antiémétique (métoclopramide) est contre-indiquée en raison d'un antagonisme réciproque entre les deux molécules. L'association avec les sétrons est déconseillée en raison d'un risque d'hypotension sévère.

→ **La rotigotine** (Neupro patch®)

La rotigotine est un nouvel agoniste dopaminergique central sélectif. Il vient d'obtenir une AMM européenne le 15 février 2006 pour la spécialité Neupro® ; mais il n'est pas encore commercialisé en France.

Son originalité réside dans sa présentation sous forme de dispositifs transdermiques. Chaque dispositif transdermique libère sur 24 heures 2, 4, 6 ou 8 mg de principe actif.

Cette nouvelle forme permet de réduire le nombre de médicaments à prendre par voie orale. L'autre avantage est de pouvoir l'utiliser chez les patients qui ont des troubles de la déglutition.

Neupro® est indiqué pour le traitement des signes et symptômes du stade précoce de la Maladie de Parkinson idiopathique, en monothérapie ou en association avec la lévodopa. C'est à dire au cours de la maladie, jusqu'aux stades avancés où les effets de la lévodopa s'atténuent ou deviennent irréguliers et où des fluctuations de l'effet thérapeutique se manifestent (fluctuations motrices de fin de dose ou effet « On-Off ») [83].

Neupro® est appliqué une fois par jour, à la même heure environ chaque jour. On applique le dispositif sur une zone de peau propre, sèche et saine au niveau de l'abdomen, de la cuisse, de la hanche, du flanc, de l'épaule ou de la partie supérieure du bras. Le dispositif transdermique est laissé en place 24 heures et est ensuite remplacé par un nouveau dispositif transdermique que l'on appliquera sur une zone différente du corps. Il est impératif de ne pas coller un autre patch de Neupro® sur la même zone de peau à moins de deux semaines d'intervalle.

Les effets indésirables les plus fréquents sont représentés par des nausées, des vomissements, de la somnolence, des vertiges, et des réactions cutanées au point d'application (irritations et

inflammations de la peau). Les autres effets indésirables sont comparables à ceux observés avec les autres agonistes dopaminergiques de la même classe.

La couche de support de Neupro® contient de l'aluminium. Par conséquent, afin d'éviter toute brûlure de la peau, Neupro® doit être retiré lors d'une éventuelle IRM ou une cardioversion.

L'administration concomitante de neuroleptiques ou de métoclopramide avec la rotigotine doit être évitée, en raison d'une baisse de l'efficacité de la rotigotine. De même l'association avec des médicaments sédatifs et des médicaments déprimeurs du système nerveux central doit être évitée, en raison d'effets additifs potentiels.

I.1.2.3.4 Conclusion

La preuve d'une efficacité antiparkinsonienne en monothérapie a été scientifiquement apportée pour les agonistes dopaminergiques les plus récents. Pour les plus anciens, elle repose davantage sur l'expérience. Elle est cependant habituellement considérée comme moins constante, moins intense, moins durable que celle de la L-Dopa. Qui plus est, elle est moins rapidement obtenue en raison de la progression posologique plus lente adoptée pour éviter les effets indésirables digestifs ou cardiovasculaires. Chez le sujet âgé et/ou ayant des troubles cognitifs, ils exposent davantage aux complications neuropsychiques : hallucinations, psychoses dopaminergiques. S'ils peuvent entraîner des complications motrices, elles sont plus tardives, sinon plus rares et moins sévères [34].

I.1.2.4 Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase B ou IMAO-B

La monoamine-oxydase B (MAO-B) est une enzyme impliquée dans le catabolisme central de la dopamine.

→ **La sélégiline** (Deprényl®, Otrassel®)

La sélégiline, isomère lévogyre, est un médicament ancien (1961) d'origine hongroise, qui a été initialement développé comme antidépresseur, mais sans grand résultat clinique.

Dans les années 80, la sélégiline est suspectée d'avoir un effet neuro-protecteur, car elle prévient la toxicité du MPTP chez le singe. Ces résultats expérimentaux ont conduit à la mise en place d'une grande étude clinique multicentrique : DATATOP (Deprenyl and Tocopherol Antioxydant Therapy of Parkinsonism), dans le but de rechercher une activité préventive de la sélégiline par rapport à l'évolution de la maladie [76]. Cette étude, américaine, a été réalisée auprès de 800 parkinsoniens jamais traités par L-Dopa. Ces patients qui ont reçu, soit de la sélégiline, soit de la vitamine E, soit une association sélégiline + vitamine E, soit un placebo ont été suivi pendant 3 ans, jusqu'à ce qu'un traitement par L-Dopa devienne nécessaire. Les résultats ont montré que la sélégiline (par rapport au placebo) retarde de 9 mois la mise sous L-Dopa et améliore les scores de l'échelle UPDRS (grade A) [1, 51]. L'échelle UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) quantifie la progression de la Maladie de Parkinson et l'efficacité du traitement.

Cependant ces résultats intéressants ne permettent pas de conclure à un effet neuroprotecteur de la sélégiline, en raison de son action symptomatique (de par son effet d'épargne sur la dopamine).

A la fin des années 90, l'utilisation de la sélégiline a été limitée et le rapport bénéfice/risque de l'association de la sélégiline à la L-Dopa réévalué, en raison de publications dans le British Medical Journal of Medicine [52], faisant état d'une mortalité accrue en cas d'association de la sélégiline à la dopathérapie. Ces résultats ont étonnés, car ils étaient en contradiction avec d'autres études, qui faisaient état d'un allongement de l'espérance de vie. Cependant leur méthodologie était critiquable et ils n'ont pas été confirmés ultérieurement par les autres analyses [53].

La sélégiline est actuellement la seule molécule de la classe des IMAO-B présente sur le marché.

Elle se présente sous forme de comprimés dosés à 5 mg, dans la spécialité Déprenyl® (depuis 1990) et dans deux médicaments génériques : Sélégiline Merck® (1999) et Sélégiline Biogaran®(2000) ; et depuis 2002, sous forme de lyophilisats oraux dosés à 1,25 mg dans la spécialité Otrassel®.

Trois modes d'utilisation peuvent être décrits :

- la prescription en monothérapie au début de la maladie pour permettre de soulager les symptômes de la maladie et/ou de différer le recours à la dopathérapie.
- L'association d'emblée à la dopathérapie qui permet dès le départ d'épargner la dopamine et d'améliorer le rendement de ce traitement en recourant à des doses faibles de L-Dopa.
- L'association plus tardive au traitement initial lors de l'apparition des premières fluctuations d'efficacité pour prolonger l'effet de la dopamine.

La sélégiline est un inhibiteur sélectif et irréversible de la MAO-B au niveau central. C'est une molécule originale, qui renforce l'action de la L-Dopa en augmentant et surtout en prolongeant les taux utiles de dopamine dans le système nerveux central. Elle possède un effet symptomatique en début d'évolution de la maladie, lié à la production endogène de dopamine. Ajoutée à la L-Dopa, elle en renforce l'efficacité de l'ordre de 10 % [54, 55].

La sélégiline permet aussi de réduire significativement, à 5 ans, les doses nécessaires de L-Dopa et retarde légèrement la survenue des dyskinésies [1].

Le blocage de la MAO-B étant irréversible, l'efficacité de la sélégiline se maintient plus de deux semaines après l'arrêt de son administration.

Elle agit également en inhibant le recaptage des cathécholamines.

En comprimé oral, l'absorption de la sélégiline est rapide au niveau gastro-intestinal. Mais sa biodisponibilité est faible et sa demi-vie courte (0,5 heures) en raison d'un important effet de premier passage hépatique, avec formation de métabolites, notamment des dérivés amphétaminiques, responsables d'effets secondaires.

En administration sublinguale, l'effet du premier passage hépatique est schunté. La sélégiline est donc moins métabolisée et comme elle passe la barrière hémato-encéphalique, elle se retrouve directement au niveau cérébral. Sa biodisponibilité est donc augmentée ; ce qui améliore son efficacité. Sa tolérance est également améliorée, car la production de dérivés

amphétaminiques est réduite d'environ 90 %, ce qui entraîne une diminution de leurs effets secondaires.

Les effets indésirables rapportés sont ceux liés à l'action dopaminergique (nausées, vomissements, hypotension orthostatique, confusion, hallucinations, dyskinésies), et ceux liés à la molécule (sécheresse de la bouche, troubles du rythme, étourdissements, augmentation des transaminases).

Par son action « amphétamine-like », la sélégiline est également responsable d'insomnies, de confusions et d'hallucinations. Il faut donc éviter sa prescription le soir ainsi qu'aux patients fragilisés : patients âgés et/ou avec troubles cognitifs.

La sélégiline est contre-indiquée avec la pethidine et le tramadol (en raison d'un risque d'excitation centrale évoquant un syndrome sérotoninergique), les triptans (en raison d'un risque d'hypertension artérielle et de vasoconstriction artérielle coronaire), le bupropion et les IMAO-A (en raison d'un risque de crise hypertensive) et enfin avec les antidépresseurs sérotoninergiques purs (fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, citalopram, en raison du risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique).

→ **La rasagiline** (Azilect®)

La rasagiline est un nouvel inhibiteur irréversible de la MAO-B, qui a reçu une AMM européenne en mars 2005, mais qui n'est pas encore commercialisé en France.

L'intérêt de la rasagiline est qu'elle s'administre en une seule prise quotidienne et à une seule posologie : 1 mg par jour.

Dans les essais cliniques, la rasagiline a démontré son efficacité en monothérapie dans la Maladie de Parkinson débutante et en association à la L-Dopa dans les formes fluctuantes. Elle a également montré une amélioration des fonctions motrices et de la qualité de vie des patients [21, 56].

En ce qui concerne un éventuel effet « neuroprotecteur » de la rasagiline, des essais sont en cours dans ce sens, car actuellement aucune conclusion n'est possible [57].

La rasagiline est fortement métabolisée par le foie. Mais, comparée à la sélégiline, elle a l'avantage de ne pas former de dérivés amphétaminiques (plus d'effets « amphétamine-like »). Le 1-amino-indane, principal métabolite, actif, n'a pas d'action sur la MAO-B [89].

La rasagiline est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Les principaux effets indésirables relevés, liés à la molécule, sont : des céphalées, des syndromes grippaux, des malaises, des douleurs de la nuque, des dyspepsies, des arthralgies, des dépressions, des conjonctivites.

Mais dans l'ensemble, la rasagiline est bien tolérée, notamment chez le sujet âgé [58].

Lors du développement clinique, la survenue de cas de mélanome a conduit à la recherche d'une éventuelle relation avec la rasagiline. Les données recueillies suggèrent que la Maladie de Parkinson est associée à un risque plus élevé de cancer de la peau, mais sans relation avec un médicament en particulier.

La rasagiline possède les mêmes interactions médicamenteuses que la sélégiline. Mais d'autres cas ont été notifiés lors de l'association de la rasagiline avec le dextrometorphan ou avec des sympathomimétiques tels que l'éphédrine ou la pseudoéphédrine [89].

Les inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450 (cimétidine, enoxacine, ciprofloxacine, fluvoxamine) doivent être utilisés avec précaution, en association avec la rasagiline, en raison du risque d'augmentation des concentrations de cette dernière. En effet la rasagiline est métabolisée par l'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450.

I.1.2.5 Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase ou COMT

I.1.2.5.1 Généralités

La catéchol-O-méthyl-transférase ou COMT est une enzyme qui participe au catabolisme des catécholamines en général (dont la dopamine), mais également de la L-Dopa. La COMT méthyle la lévodopa en 3-O-méthyl-Dopa (3-OMD), un métabolite inactif, compétiteur de la L-Dopa pour le passage de la barrière hématoencéphalique et qui ne pourra plus être converti en dopamine au niveau cérébral.

Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase ou ICOMT, permettent une diminution de la biotransformation périphérique de la L-Dopa et une augmentation de son passage au niveau cérébral [59]. De par leurs propriétés pharmacologiques, les ICOMT ne sont jamais utilisés seuls et sont toujours indiqués en association avec la L-Dopa.

Associés à la dopathérapie, les ICOMT prolongent la réponse clinique à la lévodopa en augmentant sa demi-vie et sa biodisponibilité. La durée et l'intensité de l'effet de chaque prise de L-Dopa est augmentée, ce qui permet d'en diminuer les doses.

Ils stabilisent également les taux sériques de la L-Dopa permettant une diminution des fluctuations motrices. On observe ainsi une augmentation des périodes « On » et une diminution des périodes « Off » [21, 29].

Actuellement deux molécules sont commercialisées : l'entacapone (présente dans Comtan® et Stalevo®) et le tolcapone (Tasmar®).

Une troisième molécule : le nitecapone fait l'objet de recherches [60].

I.1.2.5.2 Les différentes molécules

→ L'entacapone (Comtan®, Stalevo®)

L'entacapone est un inhibiteur périphérique, spécifique et réversible de la COMT. Contrairement au tolcapone, l'entacapone ne passe pas la barrière hématoencéphalique [29] et agit uniquement au niveau du catabolisme périphérique de la L-Dopa.

L'entacapone est utilisé uniquement en association avec la dopathérapie et son indication se limite aux fluctuations motrices de fin de doses qui ne peuvent être stabilisées avec l'association L-Dopa/inhibiteur de la dopadécarboxylase.

En France, l'entacapone est présent dans deux spécialités : Comtan® et Stalevo®, à la dose de 200 mg.

La spécialité Comtan®, commercialisée depuis mai 1999, ne contient que de l'entacapone.

La prise de Comtan® se fera donc en même temps que la prise de L-Dopa, à la posologie de un comprimé par prise, sans dépasser 10 comprimés par jour (soit 2g d'entacapone par jour).

Stalevo® , commercialisé depuis 2004, est une association fixe de lévodopa, de carbidopa et d'entacapone, et existe sous trois dosages différents. La dose d'entacapone est fixée à 200 mg et c'est les doses de lévodopa + carbidopa qui varient, avec un rapport de doses lévodopa/carbidopa de 4/1. Un seul comprimé de Stalevo® est administré par prise sans dépasser 10 comprimés par jour.

Il est possible de l'associer à d'autres formes de L-Dopa.

La spécialité Stalevo® peut être utilisée en remplacement de l'association libre, chez les patients déjà traités par entacapone (Comtan®) et ayant une dose de L-Dopa identique ou proche de celle contenue dans Stalevo® , afin de réduire le nombre de comprimés par prise. Elle peut également être proposée en substitution chez les patients ayant des fluctuations de fin de dose non stabilisées par la dopathérapie seule (sans entacapone), pour lesquelles la dose de L-Dopa est inférieure à 800 mg par jour et ne présentant pas de dyskinésies.

Cette association fixe permet de simplifier le schéma de traitement en réduisant le nombre de comprimés par prise, ce qui constitue un avantage, notamment chez les patients ayant un trouble de la déglutition.

Cependant, plusieurs inconvénients sont à noter : cette association apporte des doses plus élevées de carbidopa, par rapport au Sinemet® à libération immédiate ce qui provoque d'avantage de dyskinésies et de nausées. De plus, l'ajustement des posologies de lévodopa en fonction de la réponse clinique est, dans cette association, limitée.

Les effets indésirables observés résultent essentiellement de son association à la L-Dopa et sont liés à l'augmentation de l'activité dopaminergique (tableau 2)..

Un ajustement des doses de L-Dopa est souvent nécessaire en début de traitement pour diminuer les effets secondaires, notamment les dyskinésies.

Tableau 2 : Les effets indésirables liés à la dopathérapie et à l'entacapone

Effets indésirables	
Liés à la dopathérapie	Liés à l'entacapone
Nausées, vomissements constipation ou diarrhées douleurs abdominales Dyskinésies	Somnolence céphalées hallucinations Coloration orangée des urines Augmentation des sécrétions : sueurs, salivation

Au niveau des contre-indications, l'entacapone est contre indiquée avec les IMAO.

L'association avec la sélégiline (IMAO B sélectif) est possible, mais la dose quotidienne de sélégiline ne doit pas dépasser 10 mg/J.

L'association avec les antidépresseurs tricycliques (imipraminiques) et les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (comme l'Effexor®) est déconseillée car il existe un risque d'hypomanie et d'hallucination [21]. L'association avec la paroxétine est également déconseillée, car celle-ci est métabolisée par la COMT (risque de surdosage).

Enfin, l'association avec des préparations contenant du fer sera utilisée avec précaution, car l'entacapone forme des chélates avec le fer. Un délai d'au moins 2-3 heures entre les prises devra donc être respecté.

→ Le tolcapone (Tasmar®)

Le tolcapone a été le premier ICOMT commercialisé. Mais en 1998, deux mois après sa première commercialisation en France, il a été retiré du marché européen en raison notamment de sa toxicité hépatique.

La suspension de l'AMM de Tasmar® a été levée en avril 2004 par l'agence européenne du médicament (EMA) qui s'est basée sur une étude clinique et sur des données de pharmacovigilance, issues des pays où l'AMM n'a pas été retirée (notamment Etats-Unis et Suisse) [87].

Le tolcapone a été récemment remis sur le marché français, en octobre 2005, avec la spécialité Tasmar® 100 mg comprimés.

Son retour est cependant assorti d'importantes modifications du résumé des caractéristiques du produit et de la notice patient, et les mesures de surveillance sont renforcées afin de mieux maîtriser le risque de certains effets indésirables, comme le risque d'atteintes hépatiques aiguës.

La prescription de Tasmar® est désormais réservée aux neurologues, après une information complète du patient sur les risques encourus. Celui-ci expliquera au patient les signes évocateurs d'une atteinte hépatique et d'un syndrome malin des neuroleptiques et insistera sur le fait d'appeler immédiatement un médecin en cas d'apparition d'un de ces signes.

Tasmar® est indiqué en association à la lévodopa dans le traitement de la Maladie de Parkinson avec des fluctuations motrices répondant à la lévodopa, et qui n'ont pas répondu ou ont été intolérants à d'autres inhibiteurs de la COMT. Ce n'est en aucun cas un traitement de première intention.

Au niveau de la pharmacologie, le tolcapone a une double action, périphérique et centrale, du fait de sa capacité à franchir la barrière hématoencéphalique. De ce fait, le tolcapone est pharmacologiquement l'inhibiteur de la COMT le plus puissant, actuellement commercialisé [61].

La prise de Tasmar® se fera en même temps que la prise de L-Dopa. La posologie usuelle est de un comprimé trois fois par jour, sans dépasser six comprimés par jour (soit 600 mg de tolcapone).

L'instauration de ce traitement nécessite une surveillance stricte des enzymes hépatiques. Ainsi, si le taux d'ALAT et/ou d'ASAT dépasse la limite supérieure de la normale, et s'il apparaît des signes cliniques d'atteinte hépatique (tableau 3) ou des symptômes évoquant un syndrome malin des neuroleptiques (tableau 4), le traitement devra être interrompu immédiatement.

De même en l'absence d'une amélioration clinique nette dans les trois semaines suivant le début du traitement, Tasmar® devra être arrêté.

Tasmar® est contre indiqué chez les patients présentant des signes d'atteinte hépatique ou une élévation des enzymes hépatiques, des dyskinésies sévères, des antécédents de symptômes de

syndrome malin des neuroleptiques et/ou de rhabdomyolyse non traumatique ou d'hyperthermie, et de phéochromocytome.

Tableau 3 : Signes évocateurs d'une atteinte hépatique [86]

Signes d'une atteinte hépatique
<ul style="list-style-type: none"> - nausées persistantes - fatigue - léthargie - anorexie - ictère - urines foncées - prurit - sensibilité de l'hypochondre droit

Tableau 4 : Signes d'un syndrome malin des neuroleptiques [86]

Signes d'un syndrome malin des neuroleptiques	
<ul style="list-style-type: none"> - hyperthermie - élévation du taux sérique des CPK - rhabdomyolyse 	Troubles moteurs <ul style="list-style-type: none"> - rigidité - myoclonies* - tremblement
Troubles dusystème nerveux autonome <ul style="list-style-type: none"> - labilité tensionnelle - tachycardie - sueurs abondantes - incontinence 	Troubles de la conscience <ul style="list-style-type: none"> - agitation - confusion - hallucinations - mutisme ou stupeur - coma

Les effets indésirables observés chez les patients sous tolcapone sont propres à cette molécule (tableau 5) mais résultent aussi de son association à la dopathérapie et de l'augmentation de la biodisponibilité de la lévodopa. Des effets indésirables dopaminergiques pourront donc être observés : nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation, augmentation des dyskinésies, hypotension orthostatique, syncopes, confusions, hallucinations, insomnie, somnolence.

Le tolcapone est responsable d'une augmentation des ALAT, d'une coloration brun-oranger des urines et d'une diarrhée, entraînant fréquemment un arrêt de ce traitement. De rares cas de syndromes malin des neuroleptiques ont également été observés [86].

Tableau 5 : Résumé des effets indésirables potentiellement liés à Tasmar® avec leurs incidences dans les essais de phase III contrôlés par placebo (d'après le RCP du Tasmar®)

Effets indésirables	Placebo N=298 (%)	100 mg 3 fois/jour Tolcapone N=296 (%)	200 mg 3-fois/jour Tolcapone N=298 (%)
Dyskinésie	19,8	41,9	51,3
Nausées	17,8	30,4	34,9
Troubles du sommeil	18,1	23,6	24,8
Dystonie	17,1	18,6	22,1
Majoration de l'activité onirique	17,1	21,3	16,4
Anorexie	12,8	18,9	22,8
Symptômes orthostatiques	13,8	16,6	16,8
Somnolence	13,4	17,9	14,4
Diarrhée	7,7	15,5	18,1
Etourdissements	9,7	13,2	6,4
Confusion	8,7	10,5	10,4
Céphalées	7,4	9,8	11,4
Hallucinations	5,4	8,4	10,4
Vomissements	3,7	8,4	9,7
Constipation	5,0	6,4	8,4
Infections des voies respiratoires supérieures	3,4	4,7	7,4
Hypersudation	2,3	4,4	7,4
Sécheresse de la bouche	2,3	4,7	6,4
Douleurs abdominales	2,7	4,7	5,7
Syncope	2,7	4,1	5,0
Coloration de l'urine	0,7	2,4	7,4
Dyspepsie	1,7	4,1	3,0
Syndrome grippal	1,7	3,0	4,0
Douleurs thoraciques	1,3	3,4	1,0
Hypokinésie	0,7	0,7	2,7

I.1.2.6 Autre médicament symptomatique : l'amantadine (Mantadix®)

Le chlorhydrate d'amantadine est commercialisé depuis une vingtaine d'année sous le nom de Mantadix® (capsules dosées à 100 mg).

Initialement utilisé comme antiviral (efficacité sur les myxovirus influenzae de type A), son activité antiparkinsonienne a été découverte par hasard en 1969 [62], lors du traitement d'une épidémie de grippe. Sa prescription chez des parkinsoniens a permis une amélioration de leurs symptômes moteurs.

L'amantadine peut-être utilisée en monothérapie, dans les formes débutantes akinetohypertoniques ne justifiant pas encore la lévodopa, ou en association avec celle-ci, pour réduire les dyskinésies dans les formes évoluées.

L'amantadine est également indiquée dans les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques, en traitement prophylactique de la grippe (à virus A) chez le sujet non vacciné et en traitement curatif chez le sujet à haut risque.

L'amantadine fait partie de la famille des adamantanes. Son mode d'action est complexe et encore mal connu. Plusieurs mécanismes ont été avancés : faible activité d'agoniste dopaminergique, faible action anticholinergique, libération de catécholamines par un effet amphétamine-like, antagoniste des récepteurs NMDA glutamatergique [31].

L'amantadine améliore à la fois l'akinésie, l'hypertonie et le tremblement. Elle est également efficace dans le traitement des dyskinésies. Mais son efficacité antiparkinsonienne, plus faible que la L-Dopa, s'avère le plus souvent modérée et s'épuise en quelques mois de traitement. [21].

L'amantadine est contre indiquée chez la femme enceinte (risque tératogène).

Elle sera utilisée avec prudence chez le sujet âgé, chez l'insuffisant rénal et en cas d'antécédents psychiatriques ou de détérioration cognitive, en raison d'une augmentation des effets secondaires, notamment psychiatriques.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : des vertiges, une nervosité, des insomnies, un oedème des membres inférieurs avec *livedo réticularis* (état marbré de la peau, cédant au repos ou à l'arrêt du traitement).

Plus rarement, une hypotension orthostatique, des nausées, une dépression, une anxiété, une confusion, des hallucinations, et des effets anticholinergiques (sécheresse buccale, rétention urinaire, troubles de la vision) ont été décrits.

Des précautions sont à prendre en cas d'association de l'amantadine avec des anticholinergiques en raison d'une addition des effets secondaires avec risque de survenue ou d'accentuation de troubles psychiques.

Il en est de même avec les neuroleptiques à cause d'un antagonisme réciproque entre les deux molécules avec risque d'aggravation des troubles psychiques.

I.1.2.7 Molécules à l'étude

De nombreuses molécules sont actuellement à l'étude :

- les antiglutamates : le riluzole (déjà prescrit dans la sclérose latérale amyotrophique) et le safinamide (à la fois antiglutamatergique et IMAO-B sélectif),
- les antagonistes alpha 2 adrénergiques : idazoxane,
- les antioxydants : vitamines C et E.
- Autres molécules : modafinil, minocycline, thé vert, papaye ...

I.1.3 Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique de la Maladie de Parkinson s'est clarifiée ces dernières années, en particulier grâce aux résultats d'études randomisées réalisées au stade initial de la maladie avec suivi à long terme (5 ans) [63]. Les données récentes ont fait ainsi l'objet d'une conférence de consensus, donnant lieu à des recommandations officielles [1].

Deux stratégies thérapeutiques sont à distinguer : celle au stade initial et celle au stade évolué.

I.1.3.1 Stratégie thérapeutique au stade initial

Au stade initial de la maladie, la stratégie thérapeutique est déterminée par plusieurs éléments dont les deux principaux sont l'âge du patient et le degré de gêne fonctionnelle. Cette dernière est fonction du retentissement de la maladie sur l'activité professionnelle, sociale ou personnelle du patient et de son vécu. L'état cognitif, les pathologies éventuellement associées et le statut socioprofessionnel du sujet entrent également en compte. Les propositions thérapeutiques seront donc différentes d'un patient à l'autre, pour répondre au mieux au cas particulier de chacun (figure 21).

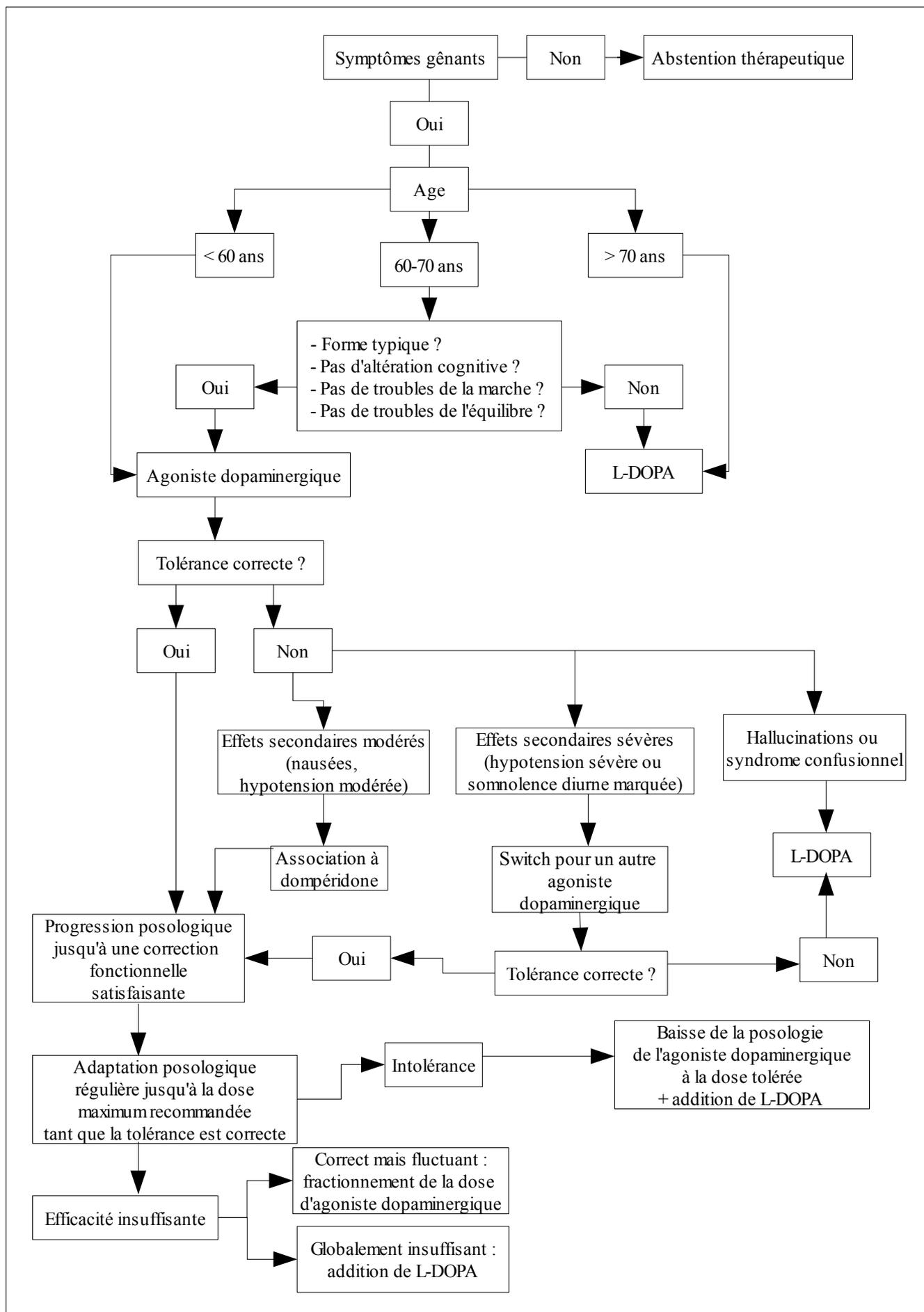


Figure 21 : Stratégies thérapeutiques à la phase initiale de la Maladie de Parkinson

I.1.3.1.1 Absence de gêne fonctionnelle

Le démarrage d'un traitement n'est pas systématique dès le diagnostic retenu.

Ainsi, en l'absence d'une gêne fonctionnelle, il n'y a pas lieu de prescrire un traitement médicamenteux. L'exercice physique régulier peut suffire. Ses bénéfices sont multiples : assouplissement musculaire, « dérouillage articulaire », entretien des réflexes de postures, revalorisation du mouvement, opposition à la passivité. A ce stade, il permet de retarder le recours à un traitement médicamenteux et de faire prendre conscience au malade l'intérêt d'avoir une activité physique régulière. Sa poursuite au long cours va contribuer à renforcer l'efficacité du traitement et à atténuer le retentissement moteur de la maladie.

I.1.3.1.2 Gêne fonctionnelle minime

En cas de gêne fonctionnelle minime, les traitements d'appoints pourront être proposés : sélégiline, amantadine ou anticholinergiques, en fonction de l'âge du patient et des symptômes dominants. L'objectif est de retarder de quelques mois, si possible, l'introduction des agonistes dopaminergiques et/ou de la L-Dopa.

I.1.3.1.3 Gêne fonctionnelle certaine

En cas de gêne fonctionnelle certaine, un traitement dopaminergique substitutif sera instauré (agoniste dopaminergique et/ou L dopa). Le choix du traitement dépendra de l'âge du patient.

- Chez le sujet âgé de moins de 60 ans, la préférence est donnée à un agoniste dopaminergique. Il peut être associé à la sélégiline qui potentialiserait son action. Concernant le bénéfice moteur et la tolérance, les études actuellement disponibles ne permettent pas de conclure à la supériorité de l'un par rapport aux autres. Néanmoins, le pergolide (Célanche®) n'est plus utilisé en première intention en raison du risque d'apparition de valvulopathies cardiaques. Chez ces patients jeunes, la L-Dopa est associée

à la dose minimale efficace, que lorsque l'agoniste dopaminergique, utilisé à la dose optimale, devient insuffisant.

Cette stratégie réduit le risque de survenue de dyskinésies à cinq ans [64].

- Chez le sujet âgé de plus de 70 ans, la dopathérapie est proposée en première intention. En effet, leur espérance de vie étant plus courte, le risque de voir apparaître des complications tardives, favorisées par une dopathérapie précoce, est plus faible. De plus, les effets indésirables et les troubles cognitifs sont plus fréquents chez le sujet âgé ; et par conséquent, la tolérance pour les agonistes dopaminergiques, responsables d'effets indésirables neuropsychiques et cardiovasculaires plus fréquent et plus sévères, est moindre.

La dose minimale efficace sera recherchée. En cas de survenue de fluctuations motrices, on associera avec prudence un agoniste dopaminergique ou éventuellement un ICOMT.

- Chez le sujet âgé entre 60 et 70 ans, cas le plus fréquent, il n'y a pas de règles établies. Le choix se fait en fonction de l'âge, de l'état cognitif, du statut socio-professionnel et des souhaits du patient. Le traitement débute soit par de la L-Dopa, soit par un agoniste en monothérapie. Le prescripteur peut également proposer une bithérapie d'emblée, associant de faibles doses de chaque afin d'en cumuler l'efficacité et d'en limiter les effets secondaires.

I.1.3.1.4 Cas particulier de la forme tremblante

Les anticholinergiques sont souvent utilisés en première intention lorsque le tremblement domine le tableau clinique. En raison de leurs nombreux effets secondaires, ils sont prescrits uniquement chez le sujet âgé de moins de 70 ans et sans altération cognitive. Mais leur efficacité clinique reste limitée et ils n'amélioreraient que 25 % des patients [21].

Dans la majorité des cas, c'est un traitement dopaminergique substitutif qui est prescrit (agonistes dopaminergiques et/ou L-Dopa), associé ou non à un bêta-bloquant (propranolol en première intention) ou à la primidone (Mysoline®, antiépileptique précurseur du phénobarbital) lorsqu'il existe une composante posturale (par exemple, dans le cas d'une Maladie de Parkinson compliquée d'un tremblement essentiel).

Cependant l'apparition d'effets indésirables aux posologies élevées limite l'ascension posologique et donc l'efficacité du traitement. Cette difficulté thérapeutique a conduit à envisager une autre voie : celle de la chirurgie fonctionnelle, en cas de tremblement résistant aux traitements pharmacologiques.

I.1.3.2 Stratégie thérapeutique au stade évolué

Ce stade correspond à l'apparition de complications, après la période de la « lune de miel », liées d'une part au traitement dopaminergique et d'autre part à l'évolution naturelle de la maladie.

I.1.3.2.1 Prise en charge des complications liées à la dopathérapie

La prise en charge des complications liées à la dopathérapie concerne les complications motrices (fluctuations motrices et dyskinésies).

Ces complications apparaissent environ cinq à dix ans après l'instauration d'un traitement par L-Dopa et près d'un patient sur deux en souffre après cinq ans d'évolution.

Leur fréquence et leur sévérité sont fonction de l'âge de début de la maladie, de son ancienneté, de la durée d'utilisation et des posologies de L-Dopa. Elles sont ainsi plus précoces et plus fréquentes chez le sujet jeune, lorsque la maladie débute tôt.

Pour une prise en charge optimale des complications motrices, il est primordial de connaître avec précision leur chronologie durant la journée ainsi que leur sévérité. Pour cela, on demande aux patients de tenir un véritable « journal de bord », sur trois jours en général. Dans un tableau, comportant des colonnes correspondant aux heures de la journée, le patient indique ses horaires de prises médicamenteuses et son état moteur (état « on », état « off », blocages, dyskinésies). Le médecin a ainsi des indications sur le délai d'action des différentes prises médicamenteuses et sur le degré d'efficacité du traitement, ce qui lui permet de l'ajuster si nécessaire.

Plusieurs stratégies sont alors possibles [65] :

- En cas de fluctuations motrices peu sévères, le médecin peut :
- ➔ Optimiser la dopathérapie :
 - en fractionnant les doses et en augmentant la fréquence des prises médicamenteuses
 - en adaptant les horaires de prise, en sachant que la L-Dopa ingérée une demi-heure avant le repas et non plus au cours du repas a une meilleure efficacité ;
 - en limitant l'apport protidique dans la journée et en le reportant préférentiellement au soir ;
 - en utilisant une galénique adaptée : forme à libération prolongée le soir pour prévenir les akinésies nocturnes et/ou l'akinésie matinale, forme dispersible le matin au réveil en cas d'akinésie matinale ;
 - en délivrant une dose de charge de L-Dopa au réveil.

La règle étant de garder la dose totale minimale efficace de L-Dopa, très fractionnée.

- ➔ Ajouter un autre antiparkinsonien
 - L'adjonction d'un agoniste dopaminergique permet de réduire la dopathérapie.
 - L'association avec un ICOMT permet de diminuer les doses de L-Dopa et d'allonger significativement la durée des phases « On ». Mais, l'ICOMT augmente la durée et la fréquence des dyskinésies.
 - L'association avec la sélégiline permet de diminuer les akinésies de fin de doses et le nombre des épisodes « On-Off » ; mais elle peut être à l'origine de dyskinésies.
 - L'utilisation d'amantadine diminue la durée et la sévérité des dyskinésies (surtout de fin de doses), tout en raccourcissant la durée des épisodes « Off ».

- En cas de fluctuations motrices sévères, lorsque le patient est totalement bloqué, on peut proposer des injections sous cutanées d'apomorphine qui débloquent le malade en quelques minutes.
- Dans les cas sévères où les complications sont résistantes au traitement optimal par voie orale, différentes solutions pourront être envisagées :
 - l'utilisation d'apomorphine, soit en stylo auto-injecteur, soit délivrée par pompe portable,
 - l'utilisation de la L-Dopa duodénale,
 - la chirurgie.

La chirurgie propose une alternative thérapeutique aux patients pour lesquels le traitement médical ne permet plus un bon contrôle des signes moteurs et de leurs fluctuations sous traitement dopaminergique.

I.1.3.2.2 Prise en charge des complications liées à l'évolution de la maladie

➤ Douleurs

La prise en charge thérapeutique des douleurs est souvent difficile et reste symptomatique, avec :

- un meilleur contrôle moteur par les dopaminergiques, même si les douleurs ne sont généralement pas dopa-dépendantes ;
- un traitement antalgique, antidépresseur (pour les douleurs primaires) ; un traitement anti-inflammatoire et infiltrations (pour les douleurs d'épaule) ;
- des séances de kinésithérapie.

Les dyskinésies douloureuses cèdent à une stimulation dopaminergique rapide (Modopar® dispersible, Apokinin®), mais nécessitent parfois l'injection locale de toxine botulique.

➤ Troubles du sommeil

Pour une prise en charge correcte et optimale des troubles du sommeil, il est important de définir avec précision, le type de troubles du sommeil dont souffre le patient et de dresser une liste des différentes causes qui peuvent entrer en jeu.

La prise en charge des troubles du sommeil combine des mesures d'hygiène et une adaptation du traitement médicamenteux.

Mesures d'hygiène à suggérer :

- exercice régulier la journée, relaxation le soir,
- éviter les boissons caféinées, les repas lourds, le tabac et l'alcool,
- limiter l'apport de liquide le soir,
- assouplir les horaires de coucher (plus tard) mais maintenir des horaires de réveil relativement fixes,
- quitter le lit en cas d'insomnie afin de réduire l'anxiété consécutive,
- éviter les siestes prolongées.

D'autres petits moyens ne sont pas non plus à négliger :

- installer une cordelette avec noeuds en bout de lit pour pouvoir se lever plus facilement,
- utiliser des draps qui glissent bien (satin) pour faciliter les retournements,
- mettre les médicaments à portée de main avec un verre à bec verseur.

Au niveau du traitement, on évitera un dosage élevé du traitement dopaminergique le soir, ainsi que l'amantadine et la sélégiline en raison de leur effet stimulant.

Des hypnotiques classiques, des antidépresseurs sédatifs (Laroxyl®, Athymil®) pourront être prescrits pour traiter les insomnies. Le clonazepam (Rivotril®) pourra être prescrit en complément dans le cas du syndrome des jambes sans repos et en cas de troubles du comportement [31, 66].

En cas de somnolence diurne excessive, le traitement des troubles du sommeil sous-jacents et/ou la modification du traitement antiparkinsonien peuvent parfois suffire. Sinon, le modafinil peut être essayé (mais les données sont encore fragmentaires et les conditions de prescription strictes).

- Troubles visuels

L'amélioration de la vision du parkinsonien a un impact positif considérable sur sa qualité de vie.

- Troubles digestifs

L'hypersalivation

La prise en charge est souvent difficile ; de petits moyens permettant d'activer la déglutition automatique sont proposés : sucer un bonbon ou un noyau de fruit, mâcher un chewing-gum, ainsi que des traitements pour tarir la sécrétion salivaire, soit locaux mais d'efficacité variable (collyres et sprays anticholinergiques) ou généraux comme les anticholinergiques (Artane®, Parkinane®) et non dénués d'effets adresses cognitifs ou psychiques. Le seul traitement ayant une efficacité prouvée est l'injection de toxine botulique dans les parotides et sous-maxillaires.

Les troubles de la déglutition

La prise en charge est multi-factorielle :

- médicamenteuse : lévodopa d'action rapide (Modopar® dispersible) ou apomorphine par voie sous cutanée (Apokinin®), dompéridone si reflux gastro-oesophagien ou nausées ;
- non médicamenteuses (qui suffit parfois) : ergonomie des couverts, confort de l'installation, fractionnement des repas, modification de texture, utilisation d'une paille ou d'un verre à bec verseur,...
- rééducation orthophonique ;
- gastrostomie dans les formes évoluées.

Tout doit être fait pour éviter la pneumopathie de déglutition, une des causes de décès les plus fréquentes de la Maladie de Parkinson avancée.

La constipation

Afin de prévenir la constipation liée à la maladie de Parkinson, les médecins recommandent de boire au moins 1 litre d'eau par jour et de consommer suffisamment de fibres alimentaires. Si ces mesures diététiques ne suffisent pas, les laxatifs et les lavements peuvent être utiles, mais leur efficacité reste limitée. Dans les cas sévères de constipation, il semble que l'injection sous-cutanée d'apomorphine ou les injections locales de toxine botulique puissent aider.

➤ Troubles vésico-sphinctériens

La prise en charge de ces troubles passe d'abord par un bilan pour vérifier l'absence d'obstacle prostatique, la stérilité des urines et l'absence de résidu urinaire. Le traitement repose sur les parasympholytiques (oxybutynine [Ditropan®], trospium [Ceris®], flavoxate [Urispas®]) à prendre le soir. Une stimulation dopaminergique plus continue la nuit contribue à diminuer la pollakiurie nocturne et améliore l'état moteur. Certains auteurs ont proposé la prescription de desmopressine (Minirin®) à prendre au coucher avec un effet positif sur la fréquence urinaire nocturne mais avec un risque d'hyponatrémie.

De petits moyens sont également non négligeables : réduire les boissons du soir, uriner avant le coucher et régulièrement la nuit,...

➤ Troubles sexuels

La prise en charge repose sur un bilan étiologique non spécifique de la maladie de Parkinson, un meilleur contrôle de l'état moteur et de l'état thymique et l'éviction de médicaments potentiellement iatrogènes lorsque cela est possible.

Tous les médicaments dopaminergiques favorisent l'éveil sexuel. Un bon équilibre thérapeutique améliore souvent la situation et l'utilisation des dopaminergiques à action rapide avant les rapports (Modopar® dispersible, Apokinin®) peut rendre service. Le Viagra® a également montré son efficacité. En revanche, les agonistes dopaminergiques sont responsables d'une hypersexualité, et dans ce cas, l'arrêt du traitement s'impose.

➤ Troubles tensionnels

La prise en charge de l'hypotension orthostatique doit faire appel à des petits moyens qui sont parfois suffisants : lever progressif, bonne hydratation, suppléments de sel, éviter l'exposition à la chaleur, repas léger pauvre en hydrate de carbone en cas d'hypotension post-prandiale, port de bas de contention, tête surélevée d'environ 30° la nuit. Il faut également diminuer ou arrêter si possible les médicaments potentiellement iatrogènes (alpha-bloquants, antihypertenseurs,...) et équilibrer la Maladie de Parkinson avec la dose minimale efficace en privilégiant la L-Dopa par rapport aux agonistes dopaminergiques ou aux IMAO-B (sélégiline). Si ces mesures s'avèrent inefficaces, deux médicaments ont fait la preuve de leur efficacité : la midodrine (Gutron®) et la fludrocortisone, parfois en association. Mais ceux-ci doivent être prescrits par un spécialiste en raison de leurs effets indésirables.

➤ Troubles psychiques et cognitifs

La dépression

Dans la MPI, le traitement de la dépression requiert une approche psychosociale et pharmacologique. Chez certains patients souffrant de dépression exogène, une prise en charge psychologique peut parfois suffire. Dans le cas contraire et chez les patients souffrant d'une dépression endogène, la mise en place d'un traitement médicamenteux est nécessaire, en plus du soutien psychologique.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) seuls ou associés à la noradrénaline représentent le traitement de première intention. En effet, ils sont bien tolérés, notamment chez les personnes âgées, et corrigent le déficit en ces neurotransmetteurs qui existe dans la MPI comme dans la dépression. Cependant, ils ne doivent pas être associés à la sélégiline, en raison du risque de syndrome sérotoninergique (tableau 6). Et une attention particulière doit leur être portée, car ils peuvent entraîner une aggravation des symptômes parkinsoniens.

Tableau 6 : Signes d'un syndrome sérotoninergique [32]

Signes d'un syndrome sérotoninergique		
<u>Troubles comportementaux</u>	<u>Troubles moteurs</u>	<u>Troubles généraux</u>
- confusion - agitation	- tremblements - myoclonies	- fièvre - sueurs - diarrhées - nausées

Les antidépresseurs tricycliques sont également efficaces et possèdent de plus un effet anticholinergique synergique des thérapeutiques antiparkinsoniennes. Leur maniement est cependant délicat en raison de la fréquence de leurs effets indésirables, chez les personnes âgées. Et ils ne doivent pas être associés à la sélégiline en raison du risque de syndrome sérotoninergique.

Dans les dépressions résistantes, la sismothérapie (ou électrochoc) peut être proposée [31].

Si l'humeur est fluctuante avec des accès euphorique en phase « On » et dépressifs en phase « Off », l'utilisation d'un traitement d'action rapide (L-Dopa dispersible, apomorphine sous cutanée) est efficace. On adaptera également le traitement antiparkinsonien, de façon à augmenter la durée des phases « On ».

L'anxiété

La prise en charge de l'anxiété peut s'avérer difficile. Lorsque les crises d'angoisses sont rythmées par les fluctuations, le traitement est d'abord celui des fluctuations. Lorsqu'il est nécessaire, le traitement pharmacologique fait appel à un anxiolytique de la famille des benzodiazépines. Si l'anxiété s'accompagne d'un état dépressif, des IRS seront proposés.

Les confusions mentales

Le traitement des confusions mentales fait appel à la correction d'un éventuel facteur favorisant (arrêt des anticholinergiques, des antidépresseurs tricycliques), au maintien d'une hydratation correcte et à la réduction du traitement antiparkinsonien [32]. La réduction du traitement se fera de manière progressive en débutant par les anticholinergiques, suivi par l'amantadine et la sélégiline, puis par les agonistes dopaminergiques et enfin par la lévodopa si cela est nécessaire [42]. Il faudra parfois compromettre la fonction motrice pour obtenir une atténuation correcte de la confusion.

Les hallucinations

La prise en charge des hallucinations doit être adaptée à leur gravité. Si le patient supporte bien ses hallucinations, aucun traitement n'est nécessaire. Mais dès lors qu'elles commencent à être envahissantes, anxiogènes ou génératrices de troubles du comportement, le premier temps est d'alléger le traitement antiparkinsonien ; en commençant par les anticholinergiques puis par les agonistes dopaminergiques. Si cette mesure ne suffit pas, un traitement antipsychotique est nécessaire.

Les neuroleptiques classiques sont contre-indiqués en raison du risque d'aggravation du syndrome parkinsonien et des troubles cognitifs. Les neuroleptiques atypiques (risperidone (Risperdal®) et l'olanzapine (Zyprexa®)) aggravent également le syndrome parkinsonien ; mais à un degré moindre que les neuroleptiques classiques. Le seul antipsychotique disponible en France et n'exposant pas à ce risque est la clozapine (Leponex®) ; c'est pourquoi elle est préférée. Mais elle est beaucoup moins maniable que les neuroleptiques atypiques. En effet elle expose à un risque important d'agranulocytose (environ 1 % des patients) et n'est pas utilisée en première intention. Elle est indiquée dans le traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle. Sa prescription est restreinte et impose une surveillance régulière, prolongée et stricte de l'hémogramme. La prescription initiale est hospitalière et réservée à des spécialistes ; son renouvellement est également réservé à des spécialistes.

L'aripiprazole (Abilify®), antipsychotique récent pourrait trouver une place dans cette indication [31, 32].

Les troubles cognitifs

La prise en charge des troubles cognitifs sévères consiste en l'élimination des facteurs iatrogéniques (notamment les anticholinergiques) et en une rééducation neuropsychologique.

La démence

La prise en charge de la démence, consiste à maintenir un traitement antiparkinsonien mais simplifié et, si possible allégé. On tend vers une monothérapie par la L-Dopa, car ce médicament a le meilleur rapport bénéfice (effet antiparkinsonien) / risque (hallucinations, confusion). On supprime tout médicament pouvant aggraver les troubles cognitifs : anticholinergiques, psychotropes ; et on peut faire appel à la rivastigmine (Exelon®).

En cas de dépression associée, un traitement par antidépresseur pourra être maintenu. Et en cas d'hallucinations gênantes, un traitement par la clozapine pourra être justifié [32].

Exelon® appartient à la classe des anticholinestérasiques. Au départ, il est prescrit pour traiter la maladie d'Alzheimer. Le 28 février 2006, Exelon® reçoit une extension d'indication dans la Maladie de Parkinson [87] : traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients avec une Maladie de Parkinson. Mais à ce jour, il est toujours non remboursé dans la démence chez le parkinsonien.. Une demande d'admission dans cette indication est en cours [39].

La prise en charge des troubles cognitifs sévères, tel la démence, requiert également des soins non médicamenteux. Ainsi le soutien actif du patient mais aussi de son entourage est essentiel.

I.2 Traitement non médicamenteux

I.2.1 Traitement chirurgical

Chez les patients souffrant d'handicaps moteurs sévères et/ou des complications associées au traitement dopaminergique et qui se trouvent dans une impasse thérapeutique, la chirurgie est une solution à envisager.

I.2.1.1 Généralités

Aujourd'hui, la stimulation cérébrale profonde est la technique chirurgicale la plus employée. Née, il y'a près d'une vingtaine d'années, elle a supplanté les techniques lésionnelles (thalamotomie et pallidotomie) , car elle a l'avantage d'être conservatrice et potentiellement réversible.

Les mécanismes d'action de la stimulation cérébrale profonde restent méconnus, mais celle-ci reproduit les effets d'une lésion pour des fréquences de stimulation supérieures à la centaine de hertz (généralement 130 Hz).

La stimulation cérébrale profonde a un effet sur la rigidité et sur le tremblement (amélioration immédiate), sur les fluctuations motrices (notamment sur l'état « On-Off ») et sur les dyskinésies. Par contre, elle est sans effets sur les symptômes non dopaminergiques (troubles posturaux et cognitifs). Elle ne permet pas non plus de s'affranchir de la dopathérapie ; elle permet seulement de réduire les doses.

Différentes cibles ont progressivement été définies en fonction des symptômes : le noyau ventral intermédiaire du thalamus, le pallidum interne et le noyau sous thalamique ; mais la cible de choix est actuellement le noyau sous thalamique.

Une autre cible est actuellement en cours d'évaluation : le cortex moteur.

I.2.1.2 Population cible

La stimulation cérébrale profonde ne s'adresse qu'à 5 % des patients. Les patients doivent en effet répondre à plusieurs critères pour être candidats à l'opération.

Dans tout les cas, il devra tout d'abord s'agir d'une Maladie de Parkinson idiopathique. Une IRM cérébrale éliminera une éventuelle lésion anatomique.

Ensuite, la maladie devra évoluer depuis au moins cinq ans, pour limiter le risque d'erreur diagnostique.

Les fluctuations devront être sévères, réfractaires à toutes modifications thérapeutiques et les dyskinésies invalidantes ; mais la réponse à la L-Dopa devra persister.

L'état cognitif du patient est un critère majeur d'opérabilité. Un bilan neuropsychologique sera donc nécessaire et permettra d'éliminer un éventuel déficit des fonctions cognitives ou un trouble de l'humeur évolutif.

Enfin, l'âge (recommandé inférieur à 70 ans) et l'état physiologique du patient seront à prendre en compte. Mais, le contexte social et personnel et surtout la motivation interviendront aussi de façon non négligeable dans la décision finale [67, 68].

I.2.1.3 Protocole opératoire

La stimulation cérébrale profonde consiste à implanter stéréotaxiquement des électrodes quadripolaires dans la structure cérébrale cible, qui sera stimulée à haute fréquence.

L'opération se passe en plusieurs étapes :

- La première étape consiste à repérer l'emplacement précis des électrodes à l'aide de l'IRM et/ou de la ventriculographie rapportée aux données des atlas anatomiques.
- La deuxième étape est consacrée à la pose des électrodes. C'est l'étape la plus longue (6 à 8 heures). Elle est réalisée sous anesthésie locale, car elle nécessite la coopération du patient pour juger de l'efficacité clinique de la stimulation et de l'absence d'effets secondaires.
- La troisième étape, réalisée 48 à 72 heures plus tard sous anesthésie générale, consiste en l'implantation d'un stimulateur relié aux électrodes, au niveau de la région sous claviculaire.

La mise en route de la stimulation est ensuite effectuée et la fréquence de stimulation progressivement augmentée. La programmation se fait à l'aide d'une console de programmation.

En parallèle, le traitement médicamenteux est diminué. Ces ajustements sont longs et la stabilisation des paramètres du traitement peut prendre jusqu'à 6 à 12 mois.

Les effets secondaires sont multiples et liés à différents paramètres : à la procédure chirurgicale, au matériel, aux paramètres de stimulation et aux modifications thérapeutiques.

Le résultat obtenu est un bénéfice moteur évident. Le bénéfice social est à nuancer, en fonction des patients.

Cette technique n'enraye hélas pas l'évolution de la maladie et le risque à long terme est de perdre progressivement le bénéfice obtenu et de voir apparaître de nouveaux symptômes.

Cette technique est très coûteuse, mais ce coût initial est compensé par les économies ultérieures réalisées par la suite (réduction du coût médicamenteux, des hospitalisations, des séances de kinésithérapie,...), [31,69].

I.2.2 Rééducation fonctionnelle et réadaptation

La rééducation fonctionnelle est un ensemble de techniques visant à évaluer et à traiter les déficiences et les incapacités par des moyens non médicamenteux. La réadaptation vise à pallier les conséquences des incapacités sur l'autonomie de vie la quotidienne et sociale du patient. Les techniques de rééducation fonctionnelle et de réadaptation regroupent la kinésithérapie, l'ergothérapie et l'orthophonie. Ces moyens thérapeutiques permettent d'optimiser les effets du traitement au début de la maladie et d'apporter plus de confort au cours de l'évolution. Ainsi les objectifs seront différents selon le stade de la maladie [28, 31].

I.2.2.1 La kinésithérapie

La rééducation par la kinésithérapie est essentielle pour les patients, car elle permet de lutter contre les symptômes de la maladie, en particulier contre les non dopa-sensibles, tels les troubles de la marche, l'instabilité posturale, les chutes ... La kinésithérapie s'adapte à chaque individu, en tenant compte de l'évolution de la maladie et des pathologies intercurrentes dont souffrent parfois les patients [70]. En stimulant la culture du mouvement, la rééducation par la kinésithérapie incite le patient à ne pas s'enfermer chez lui, à pratiquer une activité sportive, et donc à lutter contre la maladie et à mieux vivre cette pathologie.

Quelques conseils que le kinésithérapeute peut donner, pour faciliter le démarrage de la marche :

- Regarder loin devant soi, se grandir.
- Créer un obstacle à enjamber. Par exemple, le pied de l'aidant, la canne avec une languette, le stylo infrarouge, une boulette de papier, ...
- Un sol dallé ou avec lignes, facilite le démarrage.
- Compter mentalement facilite le démarrage (1, 2, 3, ...).
- Pour ne pas risquer d'être dans l'impossibilité de démarrer la marche alors que le feu passe au vert ou que l'ascenseur s'ouvre devant soi : éviter les « départs arrêtés ». Mais préparer le premier pas en se mettant en mouvement par anticipation, en passant par exemple d'un pied sur l'autre (se dandiner) et compter mentalement.
- Pour relancer le mouvement, porter son attention sur l'élévation du genou, attaquer le sol par le talon en montant le bras opposé.

I.2.2.2 L'ergothérapie

La rééducation par l'ergothérapie concerne surtout la motricité fine (dextérité manuelle,...) et la motricité globale au niveau des membres supérieurs.

La réadaptation par l'ergothérapie consiste à apprendre autrement (utilisation d'aides techniques) et à aménager ou adapter l'environnement.

➤ Aménagement du domicile

- Eliminer les obstacles (meubles, fils électriques), fixer les tapis, éclairage suffisant.
- Supprimer les seuils ou les rendre bien visibles à l'aide de bandes adhésives de couleur, par exemple, pour éviter le piétinement.
- Placer des systèmes d'appui : potence de lit, rampes, barres d'appui.
- Equiper, si nécessaire, les toilettes d'un siège réhausseur, la baignoire d'un siège de bain stable et mettre des tapis antidérapants.
- Préférer une douche à une baignoire (difficultés pour entrer et sortir de la baignoire).
- Fixer une potence à la tête du lit et une corde à noeuds au pieds du lit pour aider au redressement et au retournement.
- Mettre un matelas ferme et des draps glissants pour faciliter les mouvements.
- Surélever le lit (hauteur adaptée à la taille du patient), et les pieds arrières des sièges pour faciliter le lever.
- Préférer des sièges stables avec accoudoirs, dossier inclinable et assise dure.
- Installer une chaise percée ou poser un urinal à proximité du lit, pour éviter un trop grand déplacement la nuit.
- S'équiper d'un système de télé-alarme ou de téléphone main libre.

➤ Autonomie au quotidien

Marche et équilibre

- Préférer une canne tripode ou un déambulateur aux cannes simples

Habillement

- Préférer les fermetures éclair et les boutons pressions, les vêtements amples et élastiques et les ceintures élastiques.
- Pour la nuit, préférer les vêtements en tissus glissants (percale, soie) pour plus de mobilité.
- Privilégier les chaussures faciles à enfiler (types mocassin) ou munies de velcro.
- Utiliser des chausse-pieds ou des enfiles bas si nécessaire.

Vie pratique

- Préférer le rasoir et la brosse à dent électrique beaucoup plus maniable.
- Utiliser un set de table antidérapant pour stabiliser l'assiette
- Des couverts à gros manches,
- Une roulette coupante (« coupe pizza ») peut remplacer un couteau
- les assiettes à rebords empêchent les aliments de tomber sur la table
- Installer un téléphone à grosses touches

II Les thérapie futures et les nouvelles voies de recherches

II.1 La stimulation magnétique transcrânienne

La stimulation magnétique corticale répétitive est en cours d'évaluation, et sa place comme traitement de la Maladie de Parkinson reste à déterminer face à la stimulation cérébrale profonde.

II.2 La thérapie cellulaire

II.2.1 Les greffes de cellules humaines foetales

Les greffes de cellules humaines foetales ont ouvert la voie de ce type de thérapie dans les années 90. Elles sont actuellement abandonnées (les essais thérapeutiques sont suspendus) en raison des difficultés d'obtention et d'utilisation des cellules foetales, pour des problèmes d'éthique et de sécurité virale ; mais aussi parce que le bénéfice clinique est moins important et plus aléatoire qu'avec la stimulation cérébrale profonde.

Les cellules souches représentent l'avenir, mais le développement actuel est encore à un stade préclinique [71].

II.2.2 Les greffes de sphéramine

La greffe de sphéramine est une nouvelle thérapie cellulaire, qui a fait l'objet d'un essai clinique pilote et qui a été présenté récemment (le 28 avril 2008) au congrès annuel de L'American Association of Neurological Surgeons à Chicago [72]. Cet essai pilote a concerné 6 patients atteints d'une forme modérée à avancée de Maladie de Parkinson. Ce traitement novateur consiste en l'implantation dans le cerveau de sphéramine. La sphéramine est constituée de cellules rétiniennes épithéliales pigmentaires ou cellules RPE (prélevées sur des cadavres),

attachées à des microtransporteurs en gélatine, nécessaires à leur survie dans le cerveau. Les cellules RPE ont la propriété de synthétiser et de délivrer de la lévodopa, précurseur de la dopamine. Les constructions de sphéramine (de l'ordre de 65000 cellules par patients) ont été implantées dans le côté le plus atteint du cerveau.

Aucun immunosuppresseur n'a été administré. Sur les deux ans de suivi de l'étude pilote, aucun effet secondaire marquant n'a été enregistré ; des maux de tête après chirurgie ont représenté les effets les plus fréquents, avec une régression en une à deux semaines. On a également observé une amélioration ou une stabilisation des symptômes. Les résultats sont encourageants avec une réduction de 30 à 60 % des périodes de blocage selon les patients et une réduction du traitement dopaminergique de 0 à 5 %. Certains patients ont par ailleurs signalés une amélioration de leur qualité de vie.

A la vue de ces résultats, une étude de phase IIb, multicentrique, randomisée, en double aveugle, a été mise en place. Cette étude consiste en une implantation bilatérale de sphéramine versus une chirurgie fictive (trou de trépan sans greffe). Pour l'instant, 71 patients ont été inclus [90].

II.3 La thérapie génique

Il s'agit d'une voie de recherche encore expérimentale. Elle repose sur l'administration d'un gène codant pour des enzymes impliquées dans le métabolisme de la dopamine ou pour des facteurs de neuroprotection ou de neurotrophisme.

Un essai préliminaire de thérapie génique, réalisé chez 12 personnes souffrant d'une maladie de Parkinson évoluée, a été récemment présenté par une équipe de New York [73]. Les chercheurs obtiennent, en transfectant la région sous thalamique par un gène aidant à la synthèse du GABA, une amélioration clinique. En même temps, ils ne relèvent pas d'effets secondaires dus à la thérapie génique.

Le principe de la thérapie génique, tentée par cette équipe, consiste à délivrer au niveau du noyau sous thalamique, le gène du GAD à l'aide d'un vecteur viral de la famille des adénovirus.

Dans la Maladie de Parkinson, le noyau sous thalamique est le siège d'une activité accrue, en relation avec un déficit en GABA, principal neuromédiateur inhibiteur du cerveau. En réponse apparaît une augmentation en GAD (acide glutamique décarboxylase) qui stimule la synthèse du GABA, de manière à « calmer » l'hyperactivité du noyau sous thalamique. Le concept du travail américain repose sur une aide de ce système naturel de renforcement de la synthèse du GABA. Le but est d'obtenir du noyau sous thalamique une activité inhibitrice et non plus excitatrice, pour avoir un allègement du courant d'inhibition du système moteur et une amélioration des signes parkinsoniens.

II.4 Inhibition enzymatique : inhibition de la sirtuine 2

Dans la maladie de Parkinson, la dégénérescence neuronale est associée à la formation intraneuronale de corps de Lewy composés d'alpha-synucléine. Les symptômes et la neurodégénérescence seraient, selon certaines hypothèses, liés à un repliement anormal de l'alphasynucléine, qui s'accumule pour former les corps de Lewy.

Une étude récente [74] vient de montrer que l'inhibition d'une enzyme, la sirtuine 2, est capable de réduire la toxicité de l'alphasynucléine et de protéger les neurones dopaminergiques de la mort cellulaire, tant in vitro que chez l'animal. Plusieurs inhibiteurs de cette enzyme ont été identifiés. Les recherches vont maintenant se focaliser sur ces inhibiteurs dans l'espoir de développer de nouveaux médicaments.

PARTIE III : Interrogatoire de patients atteints de la Maladie de Parkinson en Lorraine

I Objectifs et mise en place de l'enquête

L'objectif de cette enquête était de faire un point sur le traitement actuel des parkinsoniens, et de mieux connaître leur ressenti sur leur maladie et leurs attentes, pour améliorer leur prise en charge.

L'enquête a été réalisée entre octobre 2006 et janvier 2007, auprès de personnes atteintes de la Maladie de Parkinson en Lorraine. Les questionnaires ont été transmis aux malades par l'intermédiaire de l'association France Parkinson, de médecins ou de pharmaciens.

Il n'y a pas eu d'entretiens individuels effectués.

Le questionnaire est constitué de trois parties : la première partie concerne le patient, la deuxième partie le traitement, et la troisième partie la maladie elle-même et ses conséquences.

Les questions sont essentiellement sous forme de questions fermées ou de tableaux à remplir [Annexe I].

II Résultats de l'enquête

Sur la soixantaine de questionnaires distribués, un tiers sont revenus remplis, soit 21 questionnaires [Annexe II].

II.1 La population

70 % des personnes interrogées ont rempli le questionnaire seules. Cela donne une indication sur leur degré d'autonomie, sur l'importance de leur handicap et sur leurs capacités de compréhension.

L'âge moyen de celles-ci est de 73 ans, ce qui correspond à la théorie, avec une répartition homme/femme de 4/3. Dans le cas présent, ces personnes sont originaires des Vosges (15 personnes) ou de Meurthe et Moselle (6 personnes).

Celles-ci vivent soit en couple (13 cas), soit seules (8 cas), et vivent majoritairement en maison individuelle (12 cas) ou en appartement (6 cas). Deux personnes vivent en maison de retraite et une en foyer pour personnes âgées (figure 22).

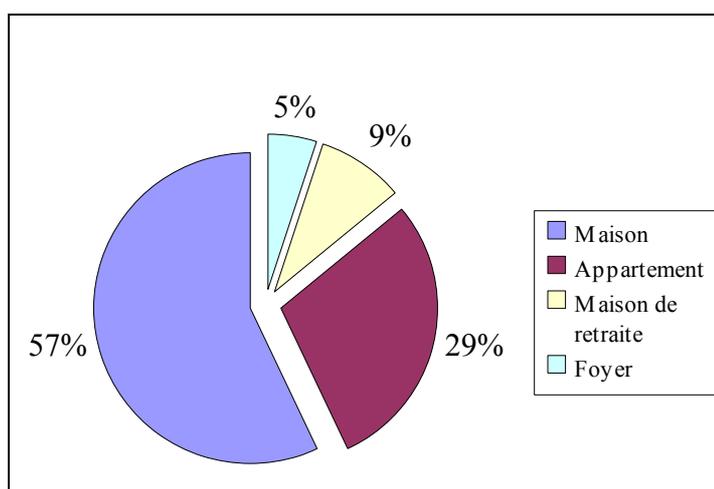


Figure 22 : Lieu d'habitation

En ce qui concerne les situations professionnelles, seulement 1 personne a une activité professionnelle. Elle a 47 ans et son premier traitement a été mis en place il y a 6 mois. Elle est sous agoniste dopaminergique.

Les personnes qui ne sont plus en activité sont majoritairement des personnes retraitées. Mais trois personnes ont cessé leur activité professionnelle en raison d'un handicap trop important ; elles ont moins de 60 ans.

Un tiers des personnes interrogées déclarent avoir une activité de loisirs. Les loisirs se répartissent surtout entre : la marche et la lecture, puis viennent l'aquagym, les mots croisés, la télévision, l'utilisation d'internet, la participation à une chorale ou au club du 3eme âge. Les activités de loisirs choisies donnent des indications sur le degré d'autonomie et d'isolement de la personne ainsi que sur le stade d'évolution de la maladie et l'importance du handicap.

En ce qui concerne les déplacements, 17 personnes ont des difficultés pour se déplacer. Parmi les personnes qui ont déclaré leur maladie, il y a 5 ans ou plus, 90% d'entre elles ont des difficultés de déplacement. Ce résultat n'est pas étonnant. C'est l'évolution de la maladie.

En ce qui concerne la conduite, 38 % des personnes interrogées (8 cas) conduisent. Ces personnes ont dans une grande majorité des cas, déclaré leur maladie, il y a moins de 5 ans. Par contre, 5 personnes conduisent encore malgré leurs difficultés à se déplacer.

Ces deux items (les difficultés de déplacement et la conduite) sont des indicateurs du stade d'évolution de la maladie, du degré d'autonomie et d'ouverture sur l'extérieur du malade.

Au niveau des aidants, dans 81 % des cas, les patients ont besoin d'une aide au quotidien. Chez les patients qui ont un traitement ancien (supérieur à 5 ans), c'est 100 % des cas.

Les personnes sans aidants (4 personnes) sont en couple et n'ont pas de difficultés pour se déplacer, sauf pour l'une d'entre elle qui est en maison de retraite.

Les personnes aidantes sont dans 14 cas les conjoints ou des personnes extérieures : auxiliaire de vie, aide ménagère ADAPAH, aide soignante, infirmière, et dans 4 cas c'est la famille ou un voisin (figure 23).

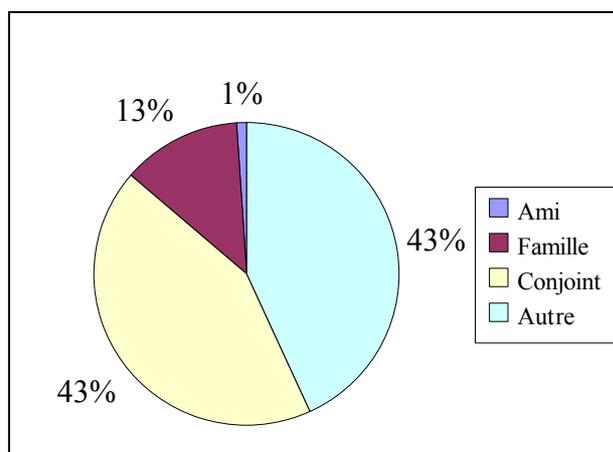


Figure 23 : situation de l'aidant

II.2 Le traitement

II.2.1 Analyse des ordonnances

Le traitement des patients est analysé dans cette partie.

Patient n°1 : 81 ans, femme

Sinemet® LP 200/50 mg : 2 comprimés à 8 h et 12 h et 1 comprimé à 18 h et 20 h 30.

Modopar® dispersible 125 mg : 1 comprimé 2 fois par jour à 6 h et 18 h 30 et 1 comprimé dans l'après-midi (vers 15 h) si blocage.

Mopral® : 1 comprimé le soir

La dose quotidienne de lévodopa varie de 1450 mg à 1575 mg.

Cette patiente est sous une double dopathérapie. La prescription d'une forme à libération prolongée permet de maintenir le taux de dopamine à un niveau correct, au dessus du seuil d'apparition des complications. Une forme dispersible lui est associée pour permettre un déblocage rapide surtout le matin et en cours de journée. Le respect des heures de prise est essentiel pour une prise en charge optimale de la maladie. Le Mopral® est prescrit soit pour traiter un reflux gastro-oesophagien, soit pour traiter un ulcère (traitement d'entretien).

Chez cette patiente, la quantité quotidienne de lévodopa est forte. Cette forte posologie est responsable de dyskinésies très importantes et invalidantes rapportées par le patient. Ces dyskinésies sont même à l'origine d'une tendinite. L'apparition de troubles psychiques seront à surveiller en raison de l'âge de la patiente et de la forte posologie de la lévodopa. Cette patiente souffre d'ailleurs d'hallucinations.

Patient n°2 : 79 ans, femme

Modopar® 125 mg : 1 gélule 3 fois par jour à 7 h, 12 h et 20 h.

Modopar®LP 125 mg : 1 gélule à 22 h

Trivastal LP 50 mg : 1 gélule à 20 h

Imovane® 3,75 mg : 1 comprimé à 20 h

Athymil® 30 mg : 1 comprimé à 22 h

La dose quotidienne de lévodopa est de 400 mg.

Cette patiente est sous dopathérapie en association avec un agoniste dopaminergique. La prescription d'une forme à libération prolongée le soir permet de couvrir la nuit. Dans la Maladie de Parkinson, il y a une composante dépressive qui peut être responsable de difficultés à s'endormir, associée à des insomnies dues au traitement antiparkinsonien ; c'est pourquoi un hypnotique (Imovane®) et un antidépresseur avec une action sédatrice (Athymil®) sont prescrits le soir. Chez cette patiente, il faudra surveiller l'apparition des effets secondaires, notamment les troubles psychiques, en raison de son âge, de son traitement antiparkinsonien et de la prescription d'un hypnotique et d'un antidépresseur. D'ailleurs, l'hypnotique est prescrit à faible dose pour limiter les troubles psychiques. L'Athymil® est, dans ce cas, prescrit pour son effet antidépresseur et non sédatif en raison de son dosage.

Patient n°3 : 81 ans, homme

Modopar® 125 mg : 1 gélule 6 fois par jour toutes les 3 heures

Modopar® LP 125 mg : 1 gélule 3 fois par jour toutes les 6 h

Requip® 1 et 2 mg : 1 comprimé 3 fois par jour à 8 h, 11h et 19 h

Comtan® 200 mg

Ramipril® 2,5 mg : 1 comprimé 1 fois par jour

Furosémide® 40 mg : 1 comprimé 1 fois par jour

Doliprane® 500 mg : 1 comprimé 1 fois par jour

Aldactone® 25 mg : 1 comprimé 1 fois par jour

La dose quotidienne de lévodopa est de 900 mg

Ce patient est sous dopathérapie en association avec un agoniste dopaminergique (Requip®) et un inhibiteur de la COMT (Comtan®). La posologie du Comtan® n'est pas précisée, mais celui-ci se prend en même temps que la lévodopa. Ce type de traitement indique que le patient est au stade des complications et qu'il présente des fluctuations (motrices et non motrices).

Ce patient semble également être traité pour une insuffisance cardiaque, en raison de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (Ramipril®), d'un diurétique de l'anse (Furosémide®) et d'un diurétique hyperkaliémiant (Aldactone®) et des différents dosages. Chez celui-ci, la surveillance régulière du taux de potassium ainsi que de la fonction rénale est nécessaire en raison de l'interaction Ramipril®/Aldactone® responsable d'une hausse du potassium. Un suivi psychologique est également souhaité en raison de l'âge du patient et des nombreux effets secondaires d'ordre psychiatrique. Enfin, une surveillance cardiaque régulière est vivement recommandée, car la lévodopa est responsable de troubles du rythme et ce patient est traité pour une insuffisance cardiaque.

Patient n°4 : 78 ans, femme

Modopar® dispersible 125 mg : 2 comprimé à 7 h

Modopar® LP 125 mg : 1 gélule à 21 h

Sifrol® 0,7 mg : 1 comprimé 3 fois par jour à 6 h 30, 12 h et 19 h

Stalevo® 100 mg: 1 comprimé 4 fois par jour à 8 h, 11 h, 15 h, 18 h

Tareg® 80 mg : 1 comprimé à 6 h

Furosémide® 20 mg : 1 comprimé à 6 h

Diffu K® : 1 gélule 2 fois par jour à 6 h 30 et 12 h

Tahor® 10 mg : 1 comprimé à 19 h

Rilménidine® 1 mg : 2 comprimés à 21 h

Athymil® 10 mg : 1 comprimé à 21 h

Alprazolam® 0,25 mg : 1 à 2 comprimés dans la nuit

La dose quotidienne de lévodopa est de 800 mg.

Cette patiente est sous dopathérapie en association avec un agoniste dopaminergique (Sifrol®) et un inhibiteur de la COMT (Stalevo®). Ce type de traitement indique que la patiente est au stade des complications et qu'elle présente des fluctuations (motrices et non motrices). Cette patiente semble également être traitée pour une hypertension artérielle et une

hypercholestérolémie. Une surveillance régulière de la tension artérielle est nécessaire en raison d'un risque accru de variation tensionnelle, ainsi que de la fonction rénale en raison de son âge. Un suivi psychologique est également souhaité en raison de l'âge de la patiente et des nombreux effets secondaires d'ordre psychiatrique. L'Athymil®, antidépresseur, est dans ce cas prescrit pour ses propriétés sédatives. Un anxiolytique (alprazolam) est prescrit la nuit, pour calmer les angoisses nocturnes et favoriser le réendormissement.

Patient n°5 : 78 ans, homme

Modopar® 125 mg : 1 gélule 6 fois par jour toutes les 2-3 heures

Modopar® : 1 comprimé à 21 h

La dose quotidienne de lévodopa est de 700 mg.

Le dosage du Modopar® pris le soir n'est pas précisé, mais il doit s'agir de la forme à libération prolongée. Cette forme permet de couvrir la nuit. Ce patient présente une gêne fonctionnelle mais n'est pas encore au stade des fluctuations d'activité de la dopathérapie. Le respect des heures de prise du Modopar® est essentielle pour une prise en charge optimale des symptômes dus à la maladie.

Patient n°6 : 75 ans, homme

Modopar® LP 125 mg : 1 gélule à 8 h et 2 gélules à 23 h

Trivastal® LP 50 mg : 1 comprimé à 8 h et 2 comprimés à 23 h

Zoxan® LP 8 mg : 1 comprimé à 23 h

Glucophage® 1000 mg : 1,5 comprimés à 8 h et 23 h

Diamicron® LM 30 mg : 2 comprimés à 8 h

Efferalgan® 1 g : 3 à 4 comprimés par jour selon les douleurs

La dose quotidienne de lévodopa est de 300 mg.

Ce patient est sous dopathérapie en association avec un agoniste dopaminergique. D'après les posologies prescrites, notamment celle du Trivastal® LP 50 mg, et les dires du patient, celui-ci est dans la phase de déclin de la Maladie de Parkinson. De plus, ce patient a indiqué qu'il

souffrait d'une gêne fonctionnelle sévère et que les symptômes de la triade (tremblements, rigidité, lenteur des mouvements) étaient présents. Ce patient se plaint également de vertiges, de maux d'estomac et de cauchemars. Les cauchemars sont un des effets secondaires de la dopathérapie. Les vertiges et les maux d'estomac, sont liés à la dopathérapie, aux agonistes dopaminergiques et aux alpha-1-bloquants (Zoxan®). On peut émettre l'hypothèse que ce patient est mal équilibré au niveau de son traitement anti-parkinsonien et qu'il existe un possible surdosage pour l'une de ces trois molécules.

Ce patient est également traité pour un adénome prostatique et un diabète. Chez ce patient, la fonction rénale devra être surveillée régulièrement en raison de son âge et de son traitement, notamment par la metformine (Glucophage®).

Patient n°7 : 74 ans, femme

Modopar® dispersible 125 mg : 1 comprimé si blocage

Modopar® 125 mg : 1 gélule 2 fois par jour à 10h30 et 18h

Sinemet® LP 50/200 : 1 comprimé à 7h , ½ comprimé à 14 et ½ comprimé à 21h

Comtan® : 1 comprimé à 4 fois par jour à 7h, 14h, 18h et 21h

Requip® 1 et 2 mg : 1 comprimé 3 fois par jour à 7h, 14h et 21h

Zolpidem® 10 mg : 1 comprimé à 22h

Ditropan® : 1 comprimé à 22h

Anxyrex® : 1 comprimé le soir

Vasten 20 mg : 1 comprimé à 21h

Propofan® : 2 comprimés trois fois par jour à 7h, 14h, et 20h

La dose quotidienne de lévodopa est de 600 +/- 100 mg.

Cette patiente est sous double dopathérapie associée à un agoniste dopaminergique (Requip®) et à un ICOMT (Comtan®). Le Comtan® se prend en même temps que la lévodopa. Ce traitement indique que cette personne est au stade des complications. Chez cette patiente, il est important de surveiller les manifestations psychiques, en raison de son âge et de son traitement. Il existe également un risque important de somnolence et de vertiges dans la journée et donc un risque non négligeable de chutes, en raison de l'addition des effets sédatifs du traitement antiparkinsonien et du traitement antalgique, qui est prescrit à forte dose.

La nuit, le risque de chute est également présent. En effet, cette patiente prend une forte dose

d'Anxyrex® (benzodiazépine à propriétés anxyolytiques) ajoutée à la prise d'un hypnotique (zolpidem®). En pratique courante, la dose quotidienne de bromazepam (Anxyrex®) est de 1 comprimé à répartir en 3 ou 4 prise.

Chez cette patiente, il est nécessaire de vérifier la tension oculaire en raison d'un risque de glaucome par fermeture de l'angle avec le Ditropan®.

Patient n°8 : 57 ans, femme

Modopar® 125 mg : 1 gélule 3 fois par jour à 8h, 12h et 19h30

Requip® 5 mg : 1 comprimé 3 fois par jour à 8h, 12h et 19h30

Propranolol® LP 160 mg : 1 gélule à 8h

La dose quotidienne de lévodopa est de 300 mg.

Cette patiente est sous dopathérapie en association avec un agoniste dopaminergique (Requip®) et un bêta-bloquant (propranolol). Dans le cas présent, le propranolol est prescrit pour lutter contre les tremblements ayant une composante posturale.

La prescription du Requip®, indique que des fluctuations d'effet de la lévodopa commencent à apparaître. Le choix du Requip® est judicieux, car c'est le seul agoniste dopaminergique pour lequel il a été démontré une réduction du risque d'apparition de dyskinésies à long terme lors de son utilisation chez des patients présentant une Maladie de Parkinson débutante. Cette patiente souffre d'une Maladie de Parkinson déjà avancée, mais vu son âge assez jeune, le choix de cet agoniste dopaminergique se justifie.

Chez cette patiente, une surveillance régulière de la tension et du pouls est recommandée en raison du risque d'hypotension et de bradycardie (dus au bêta-bloquant), qui peuvent entraîner des vertiges et des chutes.

Patient n° 9 : 80 ans, femme

Modopar® 62,5 : 1 gélule 3 fois par jour à 8h, 12h et 19h

Fludrocortisone® 50µg : 1 comprimé 2 fois par jour à 8h et 12h

Hydrocortisone® 10 mg : 2 comprimés 2 fois par jour à 8h et 12h

Kaleorid® LP 600 mg : 1 comprimé à 19h

Moclamine® 150 mg : 2 comprimés à 8h et 1 comprimé à 12h

Dépamide® 300 mg : 2 comprimés à 19h

Fosamax® 70 mg : 1 comprimé par semaine à 16h

Cacit D3® 1000 mg : 1 sachet par jour

Dextropropoxyphène/paracétamol 30/400 mg (Dialgirex®) : 3 à 4 gélules par jour selon les douleurs

La dose quotidienne de lévodopa est de 150 mg.

Cette patiente est sous dopathérapie seule. Le dosage de la lévodopa est faible et pourtant elle se plaint de cauchemars.

Cette patiente est soignée pour diverses pathologies autre que la Maladie de Parkinson.

Elle est traitée contre la maladie d' Addison avec de l'Hydrocortisone®.

La Fludrocortisone® est prescrite pour lutter contre l'hypotension orthostatique.

Le Fosamax® et le Cacit D3® sont prescrits pour lutter contre l'ostéoporose.

Le Dépamide® traite les troubles bipolaires. En général, la dose s'administre en deux prises.

Chez cette patiente, plusieurs fonctions et paramètres sont à surveiller : la fonction hépatique et les paramètres hématologiques (NFS et plaquettes) en raison de la prescription de Dépamide®, la fonction rénale et le ionogramme (notamment le potassium).

L'apparition de troubles psychiques est également à surveiller. En effet, la prescription de Dépamide® et de Dialgirex® accentue l'état confusionnel et l'effet sédatif de chaque molécule. Enfin, l'association de lévodopa et de moclobémide (Moclamine®, IMAO-A) expose à une augmentation de la fréquence des effets indésirables. Cependant, le moclobémide est mieux toléré chez le sujet âgé comparé aux imipraminiques et beaucoup plus maniable que les IMAO classiques.

Patient n°10 : 85 ans, homme

Modopar® 125 mg : 1 gélule 2 fois par jour à 12h et 19h

Modopar® 250mg : 1 gélule 2 fois par jour à 7h et 18h

Requip® 1 mg : 1 comprimé 3 fois par jour à 7h, 12h et 18h

Xatral® LP 10 mg : 1 comprimé à 18h

Asasantine®LP 200 mg : 1 comprimé 2 fois par jour à 7h et 18h

Athymil® 10 mg : 1 comprimé à 22h

Dafalgan® 500 mg : 2 comprimés 3 fois par jour à 7h, 12h et 18h

Eupantol® 20 mg : 1 comprimé à 18h

Forlax® 10 g : 1 sachet à 7h si besoin

Hexaquine® : 1 comprimé 3 fois par jour à 7h, 12h et 18h

Lasilix® 20 mg : 1 comprimé à 7h

Moclamine® 150 mg : 1 comprimé à 7h

La dose quotidienne de lévodopa est de 600 mg.

Ce patient est sous dopathérapie en association avec un agoniste dopaminergique (Requip®).

Cet traitement indique que le patient est au stade des complications.

Chez ce patient, deux antidépresseurs sont prescrits : Athymil® et Moclamine®. Ce n'est pas très logique. Cependant, ces deux antidépresseurs sont prescrits à petite dose. A la dose de 10 mg, l'Athymil® a plutôt une action sédatrice, et c'est le Moclamine® qui a une action antidépressive.

Chez ce patient, la tension doit être surveillée, en raison d'un risque d'hypotension avec le Xatral®(médicament de l'adénome prostatique) et le Lasilix® (diurétique de l'anse).

L'état psychique est aussi à surveiller en raison de l'âge du patient et du traitement antiparkinsonien.

Ce patient est également traité contre la constipation (avec le Forlax®) consécutive à la maladie de Parkinson mais aussi à la prise de Moclamine®.

Patient n° 11 : 69 ans, homme

Modopar® 250 mg : 1 gélule 3 fois par jour

Cotareg® 160/25 mg : 1 comprimé le matin

Tahor® 10 mg : 1 comprimé le matin

Amlor® 10 mg : 1 gélule le matin
Gabapentine® 300 mg : 1 gélule 2 fois par jour matin et soir
Cebutid® 50 mg :
Depamide® 300 mg : 1 gélule matin et midi et 2 gélules le soir
Ixel® 50 mg : 1 gélule matin et soir
Alprazolam® 0,25 mg : 1 comprimé 3 fois par jour

La dose quotidienne de lévodopa est de 600 mg

Ce patient est sous dopathérapie seule.

Il est traité contre d'autres troubles qui peuvent être liés à la Maladie de Parkinson. La gabapentine (Neurontin®) est ainsi indiquée dans les douleurs neuropathiques.

Ce patient est aussi traité pour des pathologies autres que la Maladie de Parkinson.

Le Cebutid® est un antiinflammatoire ayant un effet antiagrégant plaquettaire.

Ce patient est aussi traité pour une hypertension artérielle (Cotareg®, Amlor®), pour une dyslipidémie (Tahor®), et pour des troubles bipolaires à composante dépressive (Dépamide®, Ixel®).

Chez ce patient, la tension doit être surveillée régulièrement en raison de son traitement antihypertenseur et de la prescription de Modopar®.

Il existe aussi un risque accru de somnolence diurne en raison de la prescription de gabapentine, de Dépamide®, d'Ixel® et d'alprazolam.

Patient n° 12 : 81 ans, femme

Modopar® dispersible 125 mg : 1 comprimé à 7h
Modopar® 125 mg : 1 gélule à 8h, 10h, 15h et 18h, et 2 gélules à 12h
Modopar® LP 125 mg : 1 gélule 3 fois par jour à 7h, 12h et 21h
Athymil® 30 mg : ½ comprimé à 22h
Lysanxia® 10 mg : 1 comprimé 2 fois par jour à 7h et 20h
Noctamide® 2 mg : 1 comprimé à 22h
Protelos® 2 g : 1 sachet à 22h

La dose quotidienne de lévodopa est de 1000 mg.

Cette patiente est sous une forte posologie de lévodopa. Une telle posologie accroît le risque d'apparition des effets indésirables ; l'apparition de troubles psychiques est donc à surveiller. Il y a d'ailleurs peut-être un surdosage en lévodopa car la patiente se plaint de cauchemars.

Chez cette patiente, il y a un risque non négligeable de chute la nuit. En effet, il y a addition des effets sédatifs de l'Athymil®, du Lysanxia® et du Noctamide®. De plus cette patiente souffre d'ostéoporose (prescription de Protelos®). Dans le cas présent, l'Athymil® est prescrit pour son action sédatrice, notamment dans l'insomnie du petit matin et non pour son effet antidépresseur.

Patient n° 13 : 47 ans, homme

Sifrol® 0,18 mg : 2 comprimé 3 fois par jour à 8h, 12h et 19h

Ce patient est sous agoniste dopaminergique seul. Il entre dans le cadre de la stratégie thérapeutique proposée à la phase initiale de la Maladie de Parkinson avec un âge inférieur à 60 ans. Le traitement est bien toléré. Néanmoins, ce patient dit connaître des accès brutaux de sommeil diurne.

Patient n° 14 : 79 ans, homme

Sinemet® 100 mg : 1 comprimé 6 fois par jour à 7h, 10h, 12h, 15h, 18h et 21h

Sinemet®LP 25/100mg : 1 comprimé 4 fois par jour à 7h, 12h, 18h et 21h

Lactulose® : 1 sachet 2 fois par jour à 9h et 21h

Cordarone® 200 : ½ comprimé à 9h

Kardegic® 75 mg : 1 sachet à 12h

Euphytose® : 2 comprimé au coucher

La dose quotidienne de lévodopa est de 1000 mg.

Ce patient est sous dopathérapie seule.

Le Lactulose® est prescrit pour lutter contre la constipation qui peut être liée à la Maladie de Parkinson en raison du fort dosage de lévodopa.

Chez ce patient, l'apparition de troubles psychiques est à surveiller en raison de l'âge et du fort

dosage de lévodopa.

Un bilan cardiaque régulier est recommandé en raison de la prescription d'un antiagrégant et d'un anti-arythmique (Cordarone®) avec de la lévodopa à forte dose.

Patient n° 15 : 75 ans, femme

Modopar® 62,5 mg : 1 gélule à 22h

Stalevo® 100 mg : 1 gélule 3 fois par jour à 7h, 12h et 17h

Levothyrox® 75 µg : ¾ de comprimé à 8h

Kaleorid® 100 mg : 1 gélule à 12h

Physiotens® 0,2 mg : 1 comprimé à 20h

Previscan® 20 mg : ½ comprimé à 20h et selon INR

Aldactone® 25 mg : 1 gélule à 8h

La dose quotidienne de lévodopa est de 350 mg.

Cette patiente est sous dopathérapie en association avec un ICOMT. La prescription de Stalevo® indique que la patiente est au stade des fluctuations motrices.

Dans cette prescription, il existe plusieurs interactions médicamenteuses.

Tout d'abord l'association d'Aldactone® avec du Kaléorid® est contre indiquée en raison d'un risque d'hyperkaliémie. En effet l'Aldactone® est un diurétique hyperkaliémant. Chez cette patiente, le taux de potassium est donc à surveiller régulièrement.

L'INR est également à surveiller de près en raison de l'augmentation du risque hémorragique. En effet l'association du lévothyrox® avec le Previscan® augmente l'effet de l'anticoagulant oral. Il en est de même avec l'entacapone (présent dans le Stalevo®).

Enfin, la tension artérielle est à surveiller régulièrement. En effet, il existe un risque d'hypotension en raison du traitement par Physiotens® (anti-hypertenseur central), Aldactone® et lévodopa.

Patient n°16 : 67 ans, homme

Sinemet® LP 25/100 mg : 1 comprimé 4 fois par jour à 4h30, 8h, 12h et 19h

Sinemet®LP 50/200 mg : 1 comprimé à 22h

Requip® 2 mg : 1 comprimé 3 fois par jour à 8h, 12h et 19h

Allopurinol® 100 mg : 1 comprimé à 8h

Fénofibrate® 200 mg : 1 gélule à 19h

Kardegic® 75 mg : 1 sachet à 12h

La dose quotidienne de lévodopa est de : 600 mg.

Ce patient est sous dopathérapie en association avec un agoniste dopaminergique (Requip®).

Ce traitement indique que le patient est au stade des complications.

Chez ce patient, il est prescrit un antiagrégant plaquettaire (Kardegic®), un fibrate (Fénofibrate®), et un antigoutteux (Allopurinol®).

Il n'y a pas d'interactions médicamenteuses significatives avec ce traitement.

Patient n°17 : 81 ans, homme

Modopar® 125 mg : 1 gélule 2 fois par jour le matin et le midi

Modopar® 62,5 mg : 1 gélule le soir

Tadenan® : 1 capsule 3 fois par jour le matin, le midi et le soir

Vastarel® 20 mg : 1 comprimé 3 fois par jour le matin, le midi et le soir

Amiodarone® : 4 comprimés par semaine

Gutron® : 1 comprimé 2 fois par jour le matin et le midi

Kardegic® 160 mg : 1 sachet à midi

Elisor® 20 mg : ½ comprimé le soir

La dose quotidienne de lévodopa est de 250 mg.

Ce patient est sous dopathérapie seule.

Ce patient souffre d'hypotension orthostatique grave en raison de la prescription de Gutron® (correcteur des hypotensions graves survenant notamment dans les maladies neurologiques dégénératives). Ce médicament ne doit pas être pris le soir.

Ce patient présente également un problème vasculaire ou a été victime d'un accident vasculaire cérébral, en raison de la prescription d'amiodarone, de Kardégic® et d'Elisor®.

L'amiodarone augmente les effets des statines et par conséquent leurs effets secondaires, notamment les rhabdomyolyses. Une surveillance clinique (symptômes musculaires) et de l'activité créatinine-kinase plasmatique est recommandée. Néanmoins, le risque est moindre avec la pravastatine (Elisor®) comparé à la simvastatine.

Chez ce patient, une surveillance régulière de sa tension artérielle et de son rythme cardiaque est aussi recommandée. Il existe également un risque non négligeable de chute en raison de son âge et de ses diverses pathologies.

Le Tadenan® est proposé dans les manifestations fonctionnelles de l'adénome prostatique. La posologie usuelle est de 1 comprimé 2 fois par jour (matin et soir) et non 3 fois par jour comme c'est le cas présent.

Le Vastarel® est proposé dans le traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine, et dans le traitement symptomatique d'appoint des vertiges et acouphènes, et des baisses d'acuité et des troubles visuels présumés d'origine vasculaire. Dans, le cas présent, on peut supposer que le Vastarel® est utilisé à visée anti-angoreuse, en raison de la prescription d'Amiodarone®, mais on ne peut pas savoir.

Une question se pose : dans le cas présent, quel est la pertinence de prescrire du Vastarel® ?

En effet, la molécule active, la trimétazidine a été impliquée dans la survenue de syndromes parkinsoniens, réversibles à son arrêt. L'absence d'efficacité spécifique démontrée de la trimétazidine ne justifie pas de courir le moindre risque de troubles parkinsoniens [77]. Il est donc conseillé d'arrêter le Vastarel® pour éviter une majoration des troubles parkinsoniens.

Patient n°18 : 55 ans, homme

Modopar®dispersible 125 mg : 1 comprimé à 6 h, ½ comprimé à 12 h et ½ comprimé à 20 h

Stalevo® : 1 comprimé 5 fois par jour à 7 h, 11 h, 15 h, 18 h et 22 h.

Sifrol® 0,7 mg : 1 comprimé 3 fois par jour à 7 h, 12 h et 18 h

Laroxyl® : 15 gouttes le soir

Ce patient est sous dopathérapie en association avec un agoniste dopaminergique (Sifrol®). Ce traitement indique que le patient est au stade des complications.

Le Laroxyl® est un antidépresseur imipraminique sédatif et anxiolytique qui peut être utilisé à visée hypnotique, antidépressive ou dans les douleurs neuropathiques de l'adulte en synergie

avec un antalgique. D'après la posologie, qui est faible, le Laroxyl® est prescrit pour son effet sédatif.

L'entacapone (dans le Stalevo®) inhibe l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450. Or l'amitriptyline (Laroxyl®) est métabolisée par cette isoenzyme. Il y a donc une majoration de l'activité du Laroxyl® avec l'entacapone. Une surveillance clinique régulière des effets secondaires du Laroxyl® est nécessaire.

Patient n° 19 : 80 ans, homme

Duodopa® : 2 doses en bolus le matin, à 7 h et 7 h 30 puis dose en continu jusque 20 h. Retrait de la pompe pour la nuit

Modopar® dispersible 125 mg : 1 comprimé 2 fois par jour à 20 h 30 et 23 h

Sinemet® LP 200 mg : 1 comprimé à 23 h

Temesta® 1 mg : 2 comprimés à 22 h

Paroxétine® 20 mg : 1 comprimé à 7 h

Diantalvic® : 1 gélule 3 fois par jour à 9 h, 12 h 30 et 20 h 30

Omix® LP 0,4 mg : 1 gélule à 20 h 30

Gaviscon® : 10 ml à 21 h

Ce patient est à un stade avancé de la Maladie de Parkinson à l'origine d'un handicap sévère, en raison de la prescription de lévodopa sous forme de gel (Duodopa®).

Chez ce patient, la tension artérielle est à surveiller, en raison de la prescription d' Omix®, qui peut être à l'origine d'hypotension orthostatique, et du dosage en lévodopa.

L'aggravation des symptômes parkinsoniens doit faire suspecter l'antidépresseur. En effet, la prise de paroxétine expose à des effets indésirables extra-pyramidaux, dont des syndromes parkinsoniens.

Un risque de chute à cause d'une baisse de la vigilance est à prendre également en compte, en raison de l'âge du patient, du dosage en lévodopa et de la prescription de Diantalvic®, de Paroxétine® et de Temesta®.

Enfin, le Gaviscon® doit être pris à distance des autres médicaments pour éviter une diminution de leur biodisponibilité.

Patient n° 20 : 58 ans, femme

Modopar® 250 mg : 1 gélule 2 fois par jour à 4 h et 11 h

Modopar® 125 mg : 1 gélule 6 fois par jour à 7 h, 9 h, 13 h, 15 h, 17 h et 19 h

Modopar® LP 125 mg : 1 gélule à 22 h

Modopar® 62,5 mg : 1 gélule à 15 h

Requip® : 6,5 mg 3 fois par jour à 9 h, 13 h et 19 h

Lopressor® 100 mg : 1 comprimé à 20 h

Xanax® : 1 comprimé à 21 h

Stilnox® : 1 comprimé à 22 h

Propofan® : 1 comprimé 4 fois par jour, selon les douleurs

Miorel® : 1 comprimé 3 fois par jour à 9 h, 13 h et 19 h

Lioresal® : 1 comprimé à 9 h, 13 h et 19 h

Esberiven® : 2 comprimés à 9 h

Motilium® : 1 comprimé avant les repas si besoin

La dose quotidienne de lévodopa est de 1150 mg.

Cette patiente est sous dopathérapie à forte dose en association avec un agoniste dopaminergique (Requip®) également prescrit à forte dose.

Ce traitement indique que cette patiente est au stade des complications.

Chez cette patiente, il existe un risque très important d'apparition d'effets secondaires, notamment psychiques, en raison de la prescription de fortes doses de lévodopa et d'agoniste dopaminergique mais aussi en raison d'interactions médicamenteuses de la lévodopa avec d'autres molécules dont le Lopressor® et le Lioresal®. Le risque de chute est également à prendre en compte.

Le Lopressor® est un bêta-bloquant qui a un effet hypotenseur. Dans le cas présent, il est sûrement prescrit pour lutter contre une hypertension artérielle. La forte posologie de la lévodopa peut être à l'origine d'une hypertension artérielle. Chez cette patiente, la tension artérielle est donc à surveiller régulièrement.

Le Lopressor® est aussi responsable de cauchemars tout comme la lévodopa.

Le Lioresal® (baclofène) est un myorelaxant à action centrale indiqué dans les contractures spastiques.

Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses avec le baclofène, qui nécessitent une

surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Ainsi, l'association avec la lévodopa est à prendre en compte, en raison d'un risque de majoration des effets indésirables de type psychique de la lévodopa (confusion mentale, agitation, hallucinations).

Il en est de même avec les dépresseurs du système nerveux central : Xanax®, Stilnox® et Propofan®, en raison d'une majoration de leur effet dépresseur du système nerveux central.

L'intérêt thérapeutique du baclofène paraît généralement modeste. Il paraît donc plus prudent de l'éviter chez les patients sous lévodopa.

L'Esberiven est un veinotonique. La posologie est de 2 comprimés par jour en deux prises et non en une prise.

Le Miorel® est un myorelaxant qui donne de la diarrhée.

Le Motilium® qui a une action anti-émétique est un neuroleptique caché. Cependant son passage à travers la barrière hémato-encéphalique est très faible. De ce fait, c'est cet anti-émétique qui sera proposé pour s'opposer aux effets indésirables digestifs de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.

Intérêt de la prescription d'Athymil® chez le parkinsonien comparé aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine tels que le Prozac® ou le Déroxat®

Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ou IRS) tels que le Prozac® (fluoxétine) ou le Déroxat® (paroxétine) constituent une alternative aux antidépresseurs tricycliques imipraminiques (Anafranil® ou Laroxyl®) du fait de leur profil d'effets indésirables différents. Cependant, ils exposent à un risque d'effets indésirables extrapyramidaux, dont des syndromes parkinsoniens.

De plus l'association d'un IRS avec la sélégiline (IMAO-B) expose à un risque de troubles cardiovasculaires et de syndromes sérotoninergiques.

L'athymil® (miansérine) est un antidépresseur apparenté aux tricycliques. Cependant, il ne présente pas la toxicité des imipraminiques : il est dépourvu d'effets anticholinergiques ou cardiaques. Comparé au Prozac®, l'Athymil® a beaucoup moins d'effets secondaires et peu d'interactions médicamenteuses. Il est donc préféré au Prozac® et aux autres IRS chez les patients parkinsoniens. De plus, son action sédatrice à faible dose permet de le prescrire aux malades qui ont des difficultés à dormir et éviter ainsi la prescription immédiate d'un hypnotique.

II.2.2 Aspect général

Toutes les personnes interrogées sont sous traitement antiparkinsonien. L'enquête montre que le premier traitement a été mis en place il y a 7 ans en moyenne. Dans 11 cas, le traitement est récent et date de moins de 5 ans avec une moyenne de 3,7 ans. Et dans 10 cas, le traitement est plus ancien et date en moyenne de 12,7 ans.

L'enquête montre également que toutes les personnes interrogées ont un traitement antiparkinsonien à base de L-Dopa, depuis 6 ans environ ; une d'entre elles est uniquement sous agoniste dopaminergique. Cette personne a moins de 50 ans, sa maladie a été diagnostiquée, il y a 6 mois et elle présente un handicap modéré à sévère. Elle suit donc tout à fait le protocole de traitement au stade initial chez le sujet âgé de moins de 60 ans, avec une gêne fonctionnelle certaine.

Enfin, 80 % des personnes interrogées ont reçu un traitement par L-Dopa dès le diagnostic de Maladie de Parkinson établi ; dans 95 % des cas, celles-ci respectent les doses prescrites et les horaires de prises.

II.2.3 Traitement médicamenteux

La majorité des personnes interrogées (8 cas) sont traitées par L-Dopa en monothérapie. Six personnes sont sous bithérapie avec l'association L-Dopa et agoniste dopaminergique, et une personne avec l'association L-Dopa et COMT. Cinq malades sont sous trithérapie L-Dopa, agoniste dopaminergique et COMT et enfin une personne est sous agoniste seul.

Certains malades peuvent également présenter d'autres pathologies et/ou avoir un traitement contre les effets secondaires de la dopathérapie.

II.2.4 Chirurgie

L'enquête rapporte que 3 personnes ont subi une chirurgie en rapport avec la Maladie de Parkinson. Dans 2 cas, il s'agit d'une stimulation cérébrale sous thalamique datant de 2001 et de 2006 et dans 1 cas d'une gastrostomie pour mise en place d'une pompe à dopamine en 2006.

II.2.5 Rééducation

L'enquête montre que 57 % des personnes interrogées (12 cas) suivent ou ont suivi des séances de kinésithérapie. Ces séances sont effectuées, soit en continu sur une période indéterminée à la fréquence d'1 à 3 séances par semaine, soit en discontinu (par exemple, 8 à 12 séances 2 fois par an).

Seulement 10% des personnes interrogées suivent des séances autres : 1 cas suit des séances d'orthophonie et l'autre, des séances de somato-psychopédagogie.

II.3 La maladie

II.3.1 Présentation de la maladie

Dans la majorité des cas, la maladie a débuté après 60 ans. Mais pour 5 cas, la maladie s'est déclarée entre 41 et 60 ans avec une moyenne d'âge d'apparition de 52 ans ; et pour 1 cas la maladie a été découverte avant 40 ans (39 ans).

Toutes les personnes interrogées présentent, à des degrés différents, une gêne fonctionnelle. Pour plus de la moitié d'entre elles, cette gêne fonctionnelle occasionne un handicap modéré. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une rigidité et d'une lenteur des mouvements, et près de la moitié présente un tremblement au repos.

Les patients signalent également d'autres manifestations gênantes, qui font partie intégrante de la Maladie de Parkinson telles que : des dyskinésies, des blocages, une akinésie, un équilibre instable, une perte d'équilibre, une faiblesse générale, une marche difficile avec un dos courbé et des pieds cloués au sol, des piétinements, des douleurs dans les pieds, les mollets et dans les jambes, une maladresse, des difficultés dans la parole, des problèmes de mémoire et des sueurs froides.

II.3.2 La Maladie de Parkinson compliquée

II.3.2.1 Les fluctuations

81 % des personnes interrogées (17 cas) présentent des fluctuations motrices. Ces dernières apparaissent en moyenne 4 ans après l'instauration d'un traitement par L-Dopa. Parmi les personnes ayant des fluctuations motrices, 53% présentent également des fluctuations non motrices. Celles-ci apparaissent en général en même temps que les fluctuations motrices, mais elles peuvent aussi survenir quelques années plus tôt.

En ce qui concerne les fluctuations d'humeur, 13 personnes en ressentent.

Si on subdivise la population en deux groupes : le groupe **R** (ou les personnes avec un traitement **R**écant datant de moins de 5 ans) ; et le groupe **A** (ou les personnes avec un traitement **A**ncien égal ou supérieur à 5 ans), on constate que toutes les personnes du groupe A ont des fluctuations motrices au cours de la journée. En revanche, on observe que 73 % (8 cas) des personnes du groupe R ont des fluctuations d'humeur, contre 50 % (5 cas) dans le groupe A.

II.3.2.2 Les complications

Cinq questions essentielles permettent de dépister l'apparition de complications chez un patient atteint de la Maladie de Parkinson :

- 1- Avez vous des blocages ?
- 2- Avez vous des mouvements anormaux ou votre entourage vous en a-t-il signalé ?
- 3- Ressentez-vous des douleurs ?
- 4- Dormez-vous bien ?
- 5- Etes-vous déprimé ?

Les réponses à ces questions orientent le diagnostic de complications liées au traitement lui-même ou à la maladie [65].

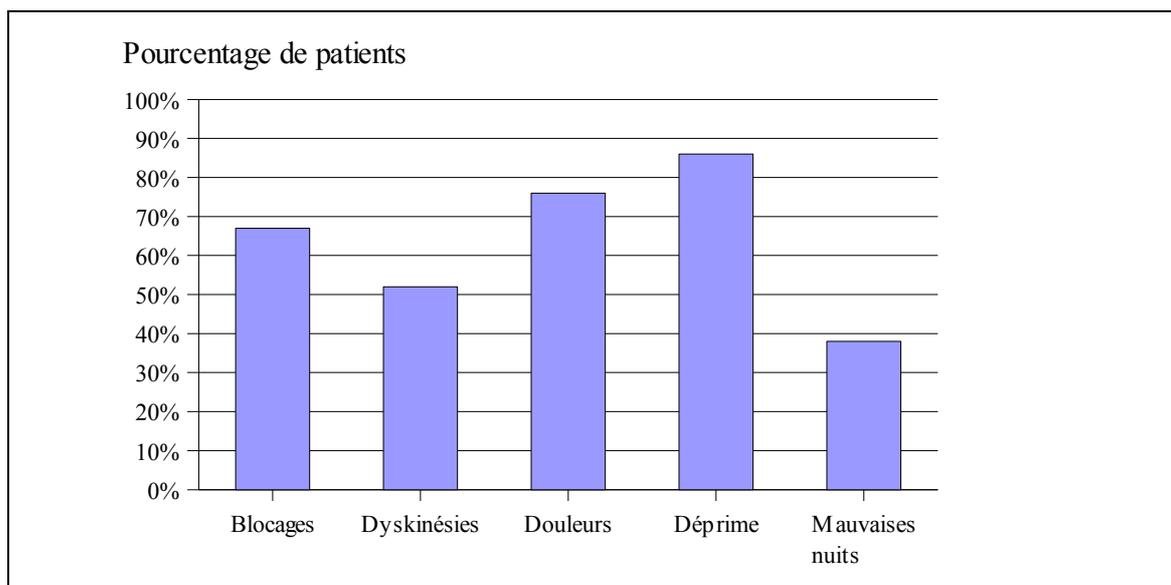


Figure 24 : Les complications de la Maladie de Parkinson

La figure 24, montre la répartition des complications dans la population générale. Les complications majeures sont la déprime et les douleurs. Viennent ensuite les blocages, puis les dyskinésies et les mauvaises nuits.

Tableau 7 : Les critères de complication dans la Maladie de Parkinson

	Nombre de critères de complications	Population générale	% de la population
Critères de complications	1	1	5 %
	2	5	24 %
	3	4	19 %
	4	5	24 %
	5	6	28%

Le tableau 7 indique le nombre de critères de complication dans la population. Les cinq critères de complication sont l'existence de blocages, de mouvements anormaux, de douleurs, de dépression et l'état des nuits.

Dans la majorité des cas, la maladie est à un stade évolué, car les malades présentent plus d'un critère de complication.

II.3.2.3 Le sommeil

A la question « dormez-vous bien ? », 9 patients ont répondu « oui », et 8 « non ». Pour 4 personnes c'est variable.

A propos de la qualité des nuits, environ un tiers des personnes interrogées disent passer des nuits calmes. Mais, pour la majorité des malades, ce n'est pas le cas. Les nuits sont agitées, douloureuses, et/ou peuplées de cauchemars. La qualité de la nuit peut également varier d'une nuit à l'autre.

En ce qui concerne les réveils nocturnes, la majorité des patients se réveillent la nuit avec une fréquence allant de 1 à 2 fois par nuit jusqu'à 3 à 5 fois, et même plus de 5 fois pour deux malades. Le réendormissement est plus ou moins facile.

A propos de la qualité du sommeil, celui-ci est réparateur pour un tiers des personnes interrogées.

En ce qui concerne le réveil, celui-ci est facile pour environ un tiers des patients. En effet, pour les autres, le réveil est plutôt difficile et lent et peut varier d'un matin à l'autre.

Pour ce qui est de la sieste, 90 % des personnes interrogées (19 cas) en font au moins une pendant la journée, la durée de la sieste variant de 15 à 30 minutes jusqu'à 1 heure-1h30.

La moitié des personnes interrogées présente une somnolence diurne.

II.3.2.4 La relation avec la maladie

A la question : « Dans cette maladie, qu'est-ce qui vous gêne le plus ? », il en ressort que se sont les difficultés de déplacement qui sont les plus gênantes. Ensuite viennent les difficultés pour écrire, puis la rigidité, les douleurs, la fatigue et enfin la baisse du moral et l'absence de motivation.

II.3.2.5 La relation aux autres

En ce qui concerne le regard des autres, 38 % (8cas) des personnes interrogées se sentent gênées par le regard d'autrui.

Pour ce qui est du soutien par autrui, 95 % (19 cas) des personnes interrogées disent être soutenues dans leur maladie. Une seule personne a indiqué qu'elle n'avait pas de soutien et une autre n'a pas répondu à la question. La figure 25 montre les catégories de personnes qui peuvent apporter un soutien.

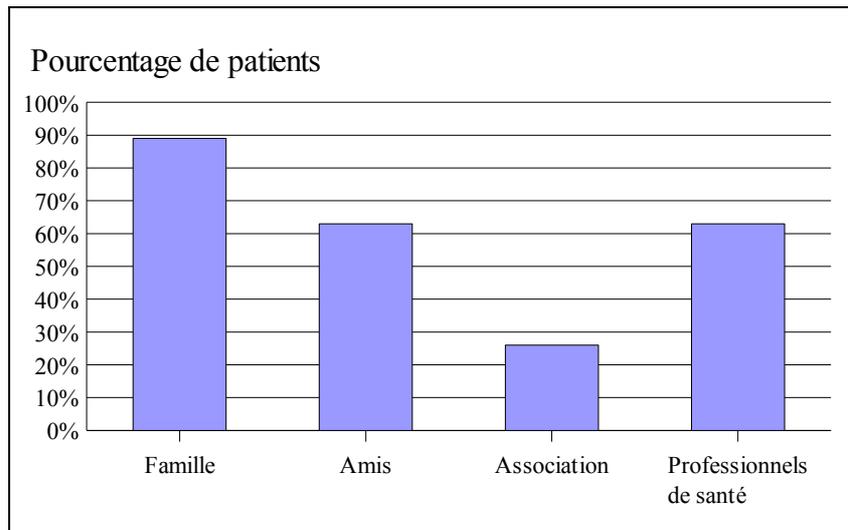


Figure 25 : Catégories de personnes pouvant apporter un soutien

La grande majorité des patients est soutenu par la famille, puis viennent les amis et les professionnels de santé. Une minorité est membre d'une association.

Enfin, pour ce qui est de parler de sa maladie, il y a presque autant de personnes qui ont des difficultés à parler de leur maladie que de personnes qui en parlent facilement. En effet, 12 personnes (soit 57 % de la population) en parle facilement et 9 ont plus de difficultés.

La figure 26 indique les différentes catégories de personnes auprès desquelles les patients parlent de leur maladie.

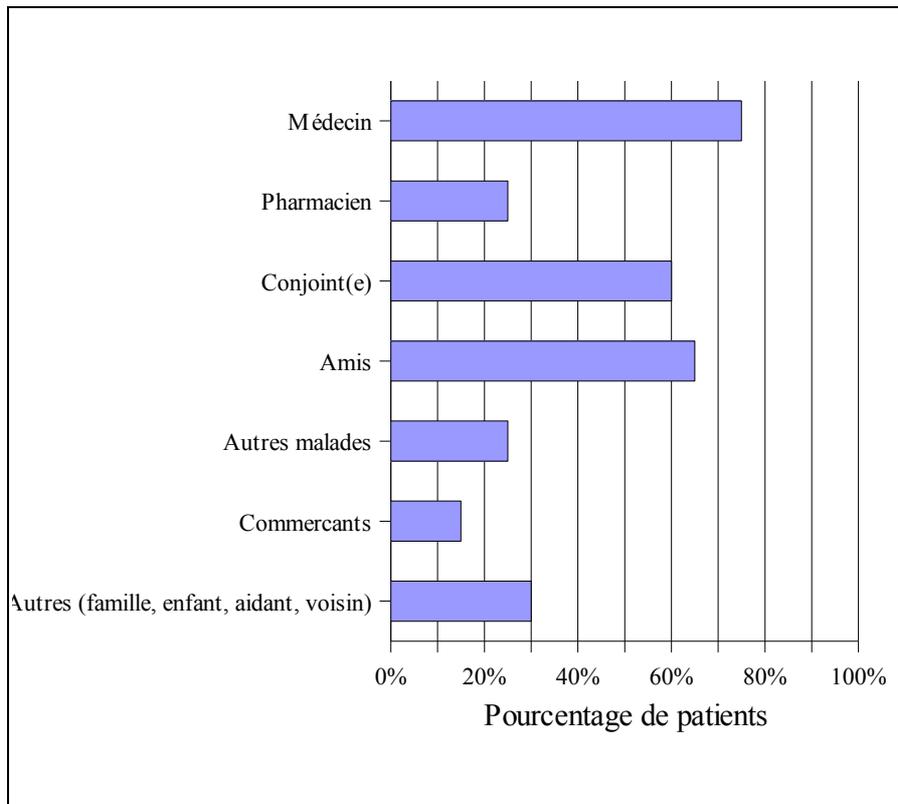


Figure 26 : Catégories de personnes auprès desquelles les patients parlent de leur maladie

La majorité des patients parle de leur maladie avec leur médecin. Ensuite viennent les amis et le(la) conjoint(e). Le pharmacien ne fait pas partie des interlocuteurs principaux, seulement le quart des patients en discute avec lui.

II.3.2.6 Les fluctuations non motrices

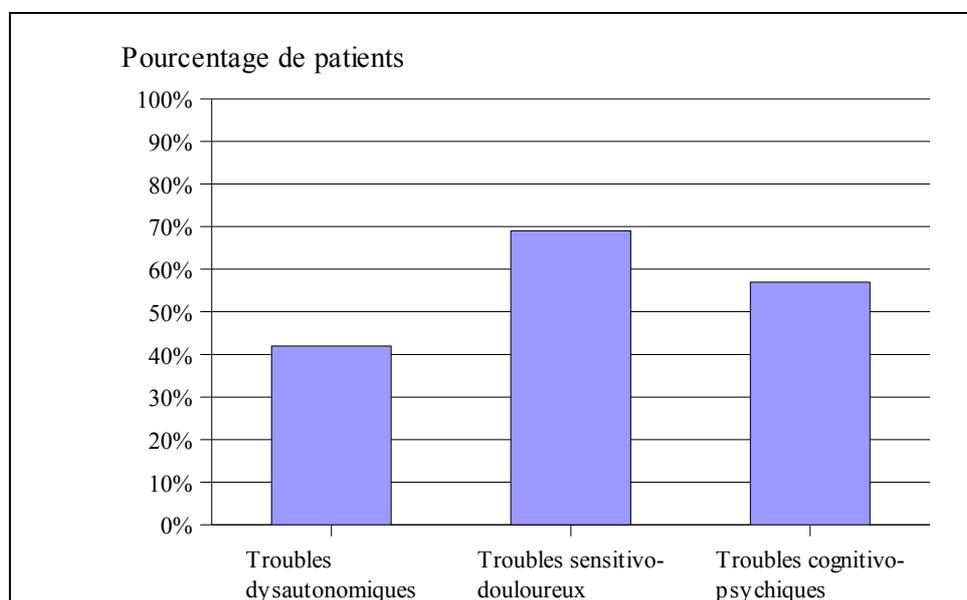


Figure 27 : Répartition des fluctuations non motrices

Cette figure montre que la majorité des personnes interrogées présentent des troubles sensitivo-dououreux, viennent ensuite les troubles cognitivo-psychiques et enfin les troubles dysautonomiques.

II.3.2.6.1 Les troubles dysautonomiques

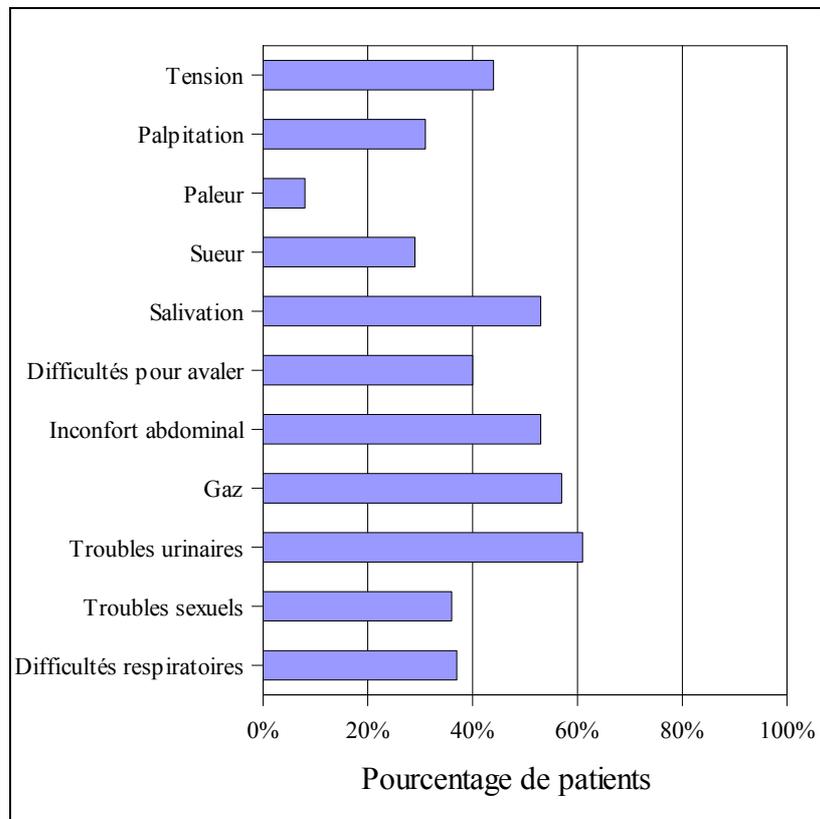


Figure 28 : Répartition des troubles dysautonomiques

42 % des personnes interrogées ont déjà ressenti l'un de ces troubles.

En analysant la figure 28 il en ressort que la majorité des patients se plaignent de troubles urinaires et digestifs. Vient ensuite, l'hypersalivation et enfin des variations de la tension pour près de la moitié d'entre eux.

II.3.2.6.2 Les troubles sensitivo-dououreux

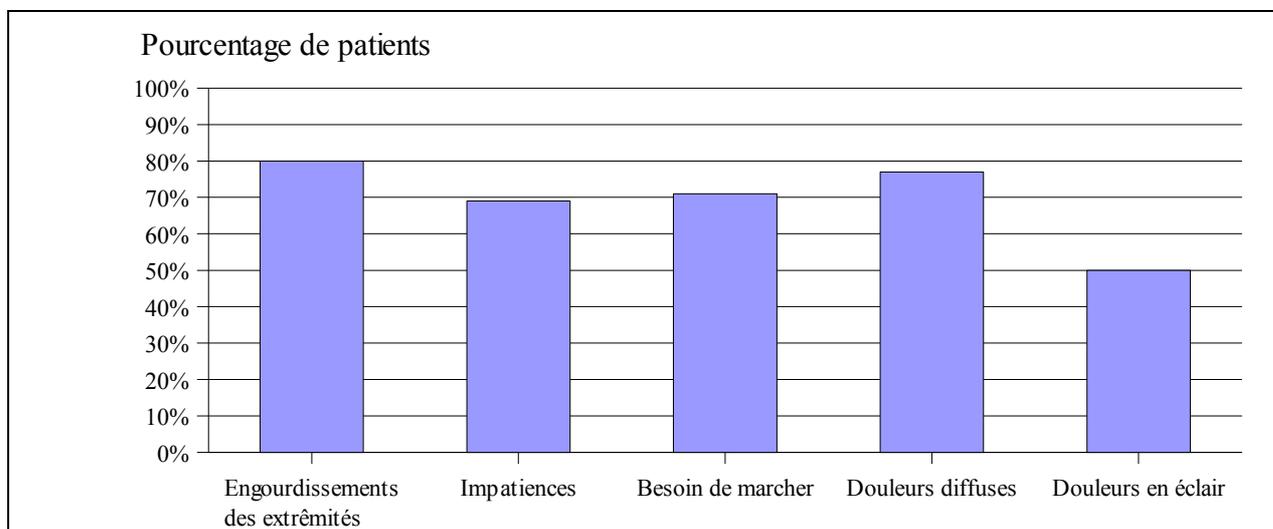


Figure 29 : Répartition des troubles sensitivo-dououreux

70 % des personnes interrogées ont déjà ressenti l'un de ces troubles.

La figure 29 montre que la majorité des patients ressent des engourdissements au niveau des extrémités, puis viennent les douleurs et enfin des impatiences au niveau des jambes et un besoin impérieux de marcher.

II.3.2.6.3 Les troubles cognitivo-psychiques

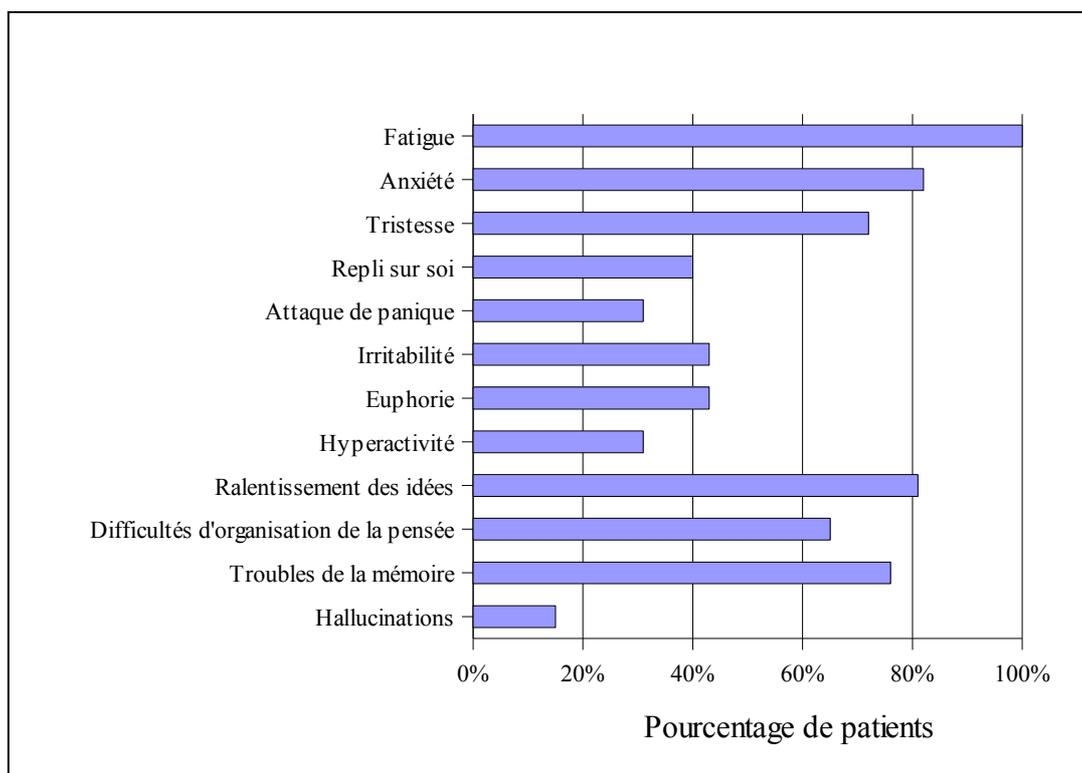


Figure 30 : Répartition des troubles cognitivo-psychiques

57 % des patients ont déjà ressenti l'un de ces troubles.

La figure 30 indique que toutes les personnes interrogées ressentent une fatigue assez importante. Ensuite viennent les troubles de la mémoire et l'anxiété. Seulement 2 personnes ont des hallucinations.

II.3.2.7 Prise en charge de la maladie

Tableau 8 : Prise en charge des parkinsoniens

	Nombre de réponses	OUI	Non	% de OUI
Prise en charge correcte	15	11	4	73 %

6 personnes n'ont pas répondu à cette question (2 de Meurthe et Moselle et 4 des Vosges).

Les 4 insatisfaits sont vosgiens.

Le tableau 8 indique que la majorité des personnes interrogées sont satisfaites de la prise en charge de leur maladie. Néanmoins, les malades sont demandeurs de plus d'informations sur la maladie et sur les traitements.

Conclusion

La physiopathologie de la Maladie de Parkinson est aujourd'hui mieux comprise, mais la maladie reste toujours incurable et le traitement est uniquement symptomatique.

La L-Dopa, associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase, demeure la molécule de référence, mais ses complications motrices après quelques années de traitement ont conduit au développement de nouvelles molécules : les agonistes dopaminergiques et les inhibiteurs du catabolisme de la dopamine (IMAO et COMT). Une nouvelle stratégie thérapeutique, bien codifiée, dépendante de l'âge du patient, de la gêne fonctionnelle occasionnée par la maladie et de l'état cognitif du malade, a alors été mise en place et la L-Dopa est désormais prescrite le plus tard possible.

Le traitement de la Maladie de Parkinson a une base médicamenteuse, mais il ne faut pas oublier les techniques de rééducation fonctionnelle et de réadaptation (kinésithérapie, orthophonie et ergothérapie), qui occupent une place fondamentale au sein de la stratégie thérapeutique. Ces moyens thérapeutiques permettent en effet d'optimiser les effets du traitement au début de la maladie et d'apporter plus de confort et une meilleure qualité de vie au cours de l'évolution.

Actuellement, de nombreux espoirs sont fondés sur la recherche du fait qu'il n'existe pas encore de traitement curatif. La recherche avance ainsi dans toutes les directions : génétique, cellules souches, chirurgie, nouvelles formes médicamenteuses et nouveaux médicaments. L'espoir des chercheurs est de pouvoir dépister la maladie plus tôt, grâce à des outils d'imagerie médicale qui permettraient de quantifier le stock de neurones dopaminergiques dans le cerveau. D'ici une dizaine d'année, un traitement neuroprotecteur pourrait alors être prescrit, dès le début de la maladie, pour protéger les neurones dopaminergiques qui dégénèrent progressivement.

Pour le moment cette pathologie évolue inexorablement vers une perte totale de l'autonomie. A ce stade, le recours à un aidant devient indispensable. La Maladie de Parkinson ne touche pas seulement un individu, mais aussi son entourage le plus proche et notamment le conjoint. En effet la Maladie de Parkinson a des répercussions sur la qualité de vie du malade, mais également sur celle du conjoint. Une étude réalisée en France en 2001 (étude COMPAS), [91] indiquait que le conjoint consacrait en moyenne 8 heures par jour au patient, limitait ses sorties

et réduisait son temps consacré aux activités sociales et de loisirs. Cette étude explique également que la maladie avait contribué à une certaine dégradation des relations au sein du couple, et qu'elle avait des conséquences sur le psychisme du conjoint. Il est donc important d'accompagner et de soutenir le conjoint ou l'aidant principal. Cet accompagnement du conjoint ou de l'aidant principal vise d'abord à fournir des informations sur les divers aspects de la maladie, en particulier, les fluctuations de l'état moteur et psychique. Il est également indispensable de les orienter parmi toutes les aides disponibles et de les déculpabiliser vis-à-vis du recours à ces aides. Enfin, il est important de repérer leur besoins psychiques. Pour ce dernier point, une échelle existe : l'échelle de Zarit ou échelle du fardeau. Cette échelle est un outil destiné à évaluer le fardeau représenté par la prise en charge familiale d'un parent invalide, c'est-à-dire la charge matérielle et affective. Elle permet de mettre en évidence le degré d'épuisement ou d'usure psychologique des aidants familiaux.

Un autre aspect de la Maladie de Parkinson ne doit pas être négligé : son coût financier.

En effet le caractère invalidant de cette affection a des conséquences sociales et économiques importantes. Il existe ainsi un coût lié à la perte d'activité, aux frais d'accompagnement, aux frais de rééducation et de réadaptation et aux frais d'hospitalisation.

La prise en charge de cette affection est complexe car elle est multi-disciplinaire. Elle fait intervenir différents professionnels de santé (neurologue, médecin généraliste, pharmacien, kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste et infirmier(ière)) ainsi que les aidants et les proches. Une coopération et une coordination entre chacun d'entre eux est donc indispensable pour une prise en charge optimale de la maladie.

Il est également indispensable d'établir un dialogue et une relation de confiance entre le patient et tous les acteurs de santé, ainsi qu'entre les proches du malade et les professionnels de santé.

Enfin, parmi tous ces acteurs de la santé, le pharmacien a également son rôle à tenir. Il connaît ses patients. Il pourra donc les rassurer, les informer et leur expliquer d'une autre manière ce qui n'a pas été compris. Il est également une sentinelle, qui pourra détecter un changement de comportement, une mauvaise observance ou l'apparition de nouvelles manifestations cliniques.

Bibliographie

- [1] Conférence de consensus. La maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques . Texte court. Rev Prat., 2000,14, 497, 832-838.
- [2] Parkinson J. An essay on the shaking palsy. Printed by Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely and Jones, 1817, 66p.
- [3] Sheehan N. La maladie de Parkinson. Certitudes et controverses pharmacothérapeutiques (deuxième partie). Pharmactuel, 2000 ,33, 3, 67-74.
- [4] Costentin J. La maladie de Parkinson et ses traitements. Impact Pharmacien, 1999, 38, 32-37.
- [5] Fénelon G. Maladie de Parkinson. Prendre en charge toutes les dimensions de la maladie. Rev Prat., 2005, 55, 7, 714-716.
- [6] La Maladie de Parkinson. Le Moniteur des pharmacies, 2005, 2577, cahier II, 1- 14.
- [7] Defebvre L. Maladie de Parkinson. Epidémiologie et symptômes inauguraux. Le Quotidien du médecin, 2006, 8025, p10.
- [8] Larousse Médical. Paris : Larousse, 2004, 1219 p, 32
- [9] Latash M. Bases neurophysiologiques du mouvement.-1e ed. Bruxelles, Paris : De Boeck Université, 2002.- 296p.- (Collection sciences et pratiques du sport).
- [10] Alexander GE, Delong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Ann. Rev. Neurosci., 1986, 9, 357-381.
- [11] Delong MR. Primate models of movements disorders of basal ganglia origin., Trends. Neurosci., 1990 ,13, 281-285.

- [12] Fitzgerald M.J.T, Follan-Curron. Neuroanatomie clinique et neurosciences connexes. Paris : Maloine, 2003, 323 p.
- [13] Richard D, Orsal D. Neurophysiologie. Motricité et grandes fonctions du système nerveux central. Tome 2. Paris : Dunod, 2000, 256 p.
- [14] Mink JW, Tach WT. Basal ganglia motor control III. Pallidal ablation : normal reaction time, muscle cocontraction, and slow movements. J Neurophysiol., 1991, 65,2, 330-351.
- [15] Graybiel AM. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. Trends. Neurosci., 1990, 13, 244-254.
- [16] Gerfen CR, McGinty JF, Young WS. Dopamine differentially regulates dynorphin, substance P, and enkephalin expression in striatal neurons: in situ hybridization histochemical analysis. J Neurosci., 1991, 11:1016-1031.
- [17] Gerfen CR. The neostriatal mosaic : multiple levels of compartmental organization. Trends. Neurosci., 1992, 15 : 133-139.
- [18] Dubret G, Cousin FR. Eléments d'anatomie et de physiologie du système nerveux central. Paris : Flammarion, Médecine-Sciences, 1985, 396 p.
- [19] Ziegler M, Bleton JP. La maladie de Parkinson et son traitement. 2^e éd. Paris : Frison-Roche, 1995, 295 p.
- [20] Kaspar F. et al. Les thérapeutiques de la maladie de Parkinson. Actualités pharmaceutiques, 1995, 327, 37-46.
- [21] Zagnoli F, Rouhart F. Maladie de Parkinson. 2^e éd. Rueil Malmaison : Doin, 2006, 209 p (Collection conduites).
- [22] Peyrin L, Dalmaz Y. La sécrétion et l'inactivation périphérique des catécholamines. J Physiol.(Paris), 1975, 70, 353-433.

- [23] Petit H., Allain H., Vermersch P. La maladie de Parkinson, clinique et thérapeutique. Paris ; Milan ; Barcelone : Masson, 1994, 154 p.
- [24] Scatton B. et al. Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. Brain Res., 1983, 275, 321-328.
- [25] Thobois S, Broussolle E. Circonstances du diagnostic dans la maladie de Parkinson. Rev Prat., 2005, 55, 7, 717-722.
- [26] Pollak P. La maladie de Parkinson au quotidien. Paris : O. Jacob, 1993. 206 p (Collection : La santé au quotidien).
- [27] Joselon Yvette. Maladie de Parkinson : état des connaissances en 1999. -122 p. Thèse de pharmacie, Université d' Angers : 1999.
- [28] CASANOVA Frederic. Maladie de Parkinson, traitements et stratégies thérapeutiques.- 85 p. Thèse de pharmacie, Université de Marseille : 2002.
- [29] La Maladie de Parkinson. Le Moniteur des pharmacies. 1999, cahier II, 2293, 1-14.
- [30] Sheehan N. La maladie de Parkinson. Certitudes et controverses pharmacothérapeutiques (première partie). Pharmactuel, 2000, 33, 2, 36-46.
- [31] Defebvre L, Verin M. La Maladie de Parkinson. Monographies de neurologie. Paris : Masson, 2006 .-220 p.
- [32] Fénelon G. Prise en charge des troubles psychiques dans la Maladie de Parkinson. Rev Prat., 2005, 55, 7, 733-739.
- [33] Hoehn, Yahr MD. Parkinsonism onset, progression and mortality. Neurology, 1967, 17, 427-442.
- [34] Destee A. Les stratégies du traitement antiparkinsonien. Rev Prat., 2005, 55, 7, 723- 731.

[35] Riley DE, Lang AE. The spectrum of levodopa-related fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*, 1993, 43, 1459-1464.

[36] Rodde D. Les antiparkinsoniens. *Le quotidien du pharmacien*, 2000, 1912, 11-16.

[37] Flaherty JF, Gidal BE. Parkinson's disease. In: Young LY, Koda-Kimble MA. *The clinical use of drugs*, 6^e ed . Vancouver : Applied Thérapeutics, Inc., 1995, 51, 1-16.

[38] Grosset K, Needleman F, Macphee G et coll. Switching from ergot to nonergot dopamine agonists in parkinson's disease : a clinical series and five drug dose conversion table. *Mov. Disord.* 2004, 19, 1370-1374.

[39] Dictionnaire Vidal 2008. Paris.

[40] Dorosz P. Antiparkinsoniens. In : *Guide pratique des médicaments*. 24^e ed. Paris : Maloine, 2004.-1876 p- ,1072-1089.

[41] Montastruc JL, Rascol O, Senard JM. Les médicaments antiparkinsoniens : bilan et nouvelles perspectives pharmacologiques. *Médecine et hygiène*, 1990, 48, 1852-1860.

[42] Olanow CW, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease : treatment guidelines. *Neurology* 1998, 50 (Suppl 3), S1-57.

[43] Lange KW. Clinical pharmacology of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Drugs Aging*, 1998, 13 (5), 381-9.

[44] Gottwald MD, Bainbridge JL, Dowling GA, et al. New pharmacotherapy for Parkinson's disease. *Ann. Pharmacother.*, 1997 ; 31 (10), 1205-17.

[45] Ziegler M, Castro-Caldas A, Del Signore S et coll. Efficacy of piribedil as early combination to levodopa in patients with stable Parkinson's disease : a 6-month, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2003, 18, 418-425.

[46] Lefort L. Les antiparkinsoniens. *Le Moniteur des pharmacies*, 1997, 2231, 39-50.

[47] Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD et coll. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000, 342, 1484-1491.

[48] Stibe CMH, Lees AJ, Kempster PA et coll. Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. *Lancet* 1988, 8582, 403-406.

[49] Destée A. Troubles moteurs tardifs. In : Rascol A (ed.), *la Maladie de Parkinson*. Paris : Acanthe Masson, 1998 : 81-106.

[50] Stefani CV, Drapier S, Peron J et coll. Continuous subcutaneous apomorphine infusion : an effective and cognitive well tolerated solution for untreatable motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Move disord* 2005, supp 10, 79.

[51] Taillard Anne-Charlotte. *La maladie de Parkinson, aspects cliniques, physiopathologiques, étiologiques et thérapeutiques.*- 63p. Thèse de pharmacie, Université d'Angers, 1994.

[52] Ben-Shlomo Y et coll. Investigation by Parkinson's Disease Research Group of United Kingdom into excess mortality seen with combined levodopa and selegiline treatment in patients with early, mild Parkinson's disease : further results of randomised trial and confidential inquiry. *BMJ*, 1998, 316, 1191-1196.

[53] Prescrire Rédaction. "Sélégiline, avec 6 ans de recul : trop de risque dans la maladie de Parkinson". *Revue Prescrire*, 2002, 22 (227), 251-254.

[54] Myllylä VV, Sotaniemi KA, Vüorinen JA et coll. Selegiline as initial treatment in de novo parkinsonian patients. *Neurology*, 1992, 42, 339-343.

[55] Golbe LI. Long-term efficacy and safety of Deprenyl (selegiline) in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1989, 39, 1109-1111.

[56] Clarke EC. Rasagiline for motor complications in Parkinson's disease. *The Lancet*, 2005, 365, 9463, 914-916.

- [57] Cesaro P. Traitement de la Maladie de Parkinson en 2006. L'écho, 2006, 88, 4-11.
- [58] Geny C. Les traitements de la maladie de Parkinson, un demi siècle de progrès. A.I.M, 2007, 126, 10-13.
- [59] Nutt JG. Catéchol-O-méthyltransferase inhibition and the treatment of Parkinson's disease. Adv pharmacol., 1998, 42, 331-4.
- [60] Singh A, Kulkarni SK. Nitecapone and Selegiline as effective adjuncts to L-Dopa in reserpine-induced catatonia in mice. Methods Find Exp Clin Pharmacol., 2002 Jan-Feb, 24 (1), 23-9.
- [61] Da Prada M., Zürcher G., Napolitano A. Tolcapone inhibits both peripheral and central catechol-O-methyl transferase (COMT). Neurology, 1995, 45 (Suppl. 4), A252-3.
- [62] Schwab RS, England ACJ, Poskanzer DC et coll. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. J Am Med Assoc, 1969, 208, 1168-1170.
- [63] Rascol O et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. N England J Med, 2000, 342 (20), 1484-91.
- [64] Rascol O, Fabre N. Stratégie médicamenteuse initiale. In : Rascol A (ed), La Maladie de Parkinson. Paris : Acanthe Masson, 1998, 63-80.
- [65] Freydt C. La Maladie de Parkinson compliquée. Le médecin généraliste, 2006, 2375 : I-V.
- [66] Tison F, Ghorayeb I. Troubles associés dans la Maladie de Parkinson. Rev prat 2005, 55, 744-746.
- [67] Durif F. Actualité commentée. Quelles sont les indications chirurgicales dans la Maladie de Parkinson ? Le concours médical, 1997, 119-38, 2875-2876.
- [68] Verin M. Les indications dans la Maladie de Parkinson. La stimulation cérébrale profonde. Le quotidien du médecin, 2005, 7865, 8.

[69] Mertens P. Le traitement chirurgical de la Maladie de Parkinson. L'écho 2004, 80-81, 8-12.

[70] Guiraudie K. L'apport de la kinésithérapie dans la prise en charge globale des patients atteints de la Maladie de Parkinson. L'écho 2006, 87, 19-21.

[71] Geny C. Les traitements de la maladie de Parkinson, un demi siècle de progrès. A.I.M. 2007, 126, 10 - 13.

[72] De V. E. Une thérapie cellulaire prometteuse dans le Parkinson. Le quotidien du médecin 2008, 8364, 6.

[73] Kaplitt MG et coll. Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease : an open label, phase I trial. Lancet, 2007, 369 (9579), 2097-105.

[74] Outeiro et coll. Sirtuin 2 inhibitors rescue alpha-synuclein-mediated toxicity in models of Parkinson's disease. Science, 2007, 317, 5837, 516-9.

[75] Pritchard TC, Alloway KD. Neurosciences médicales. Les bases neuroanatomiques et neurophysiologiques.- 1^e ed. De Boeck Université, 2002.- 526 p.- p 379-407.- (Sciences médicales, série Claude Bernard).

[76] Essai DATATOP : The parkinson study Group "effect of Deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease" N Engl J Med, 1989, 321 (20), 1364-1371.

[77] Prescrire Rédaction : Interactions médicamenteuses. Comprendre et décider. Ed 2006. Revue Prescrire, 2006, 26 (270).

Sites internet actifs en août 2008

[78] Le cerveau à tous les niveaux : <http://www.lecerveau.mcgill.ca>

[79] Modèles animaux de la Maladie de Parkinson :
http://psychologie.u-strasbg.fr/documentation/RGalani/TCC_modani_3.pdf

[80] Rapport européen public d'évaluation (EPAR). DATSCAN. Résumé de l'Epar à l'intention du public. EMEA 2007.

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Datscan/072200fr1.pdf>

[81] Collège de la Haute autorité de santé. Guide-affection de longue durée : syndromes parkinsoniens dégénératifs ou secondaires non réversibles. Avril 2007, 36 p :
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/syndromes_parkinsoniens.pdf

[82] Borg M. Maladie de Parkinson et syndromes apparentés :
<http://homepage.mac.com/danielbalas/.Public/AUTRES%20INTERVENANTS%20GERONTO/M%20BORG/ParkinBorg.pdf>

[83] Thériaque, banque de données sur le médicament :
<http://www.theriaque.org>

[84] Solvay pharmaceuticals-Parkinson treatment company :
<http://www.hospitalmanagement.net/contractors/pharmaceuticals/solvay/>

[85] Santé canada. Médicaments et produits de santé. Duodopa® :
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/duodopa_fs_fd_102539-fra.php

[86] Site de l'afssaps (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) :
<http://www.agmed.sante.gouv.fr>

[87] Site de la Haute Autorité de Santé :
<http://www.has-sante.fr>

[88] Le Carvorzin P. Pharmacologie de la Maladie de Parkinson, 1999 :
[http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/parkinson.htm#4.3%20Agonistes
%20dopaminergiques](http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/parkinson.htm#4.3%20Agonistes%20dopaminergiques)

[89] Résumé des caractéristiques du produit. Azilect® :
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Azilect/H-574-PI-fr.pdf>

[90] Américanisation de la neurostimulation. Pistes de neuroprotection et antidyskinétique... :
<http://www.neurologies.net/pathologies/contenu/Neuro52%20Parkinson.pdf>

[91] Etude COMPAS, 2001. Document diffusé par Novartis, service Santé et Proximologie.
<http://www.mediathequenovartis.fr/novartis/spip.php?article122>

Liste des annexes

<u>Annexe I</u> : Questionnaire.....	159
<u>Annexe II</u> : Résultats de l'enquête réalisée auprès de parkinsoniens de Lorraine entre octobre 2006 et janvier 2007 : tableaux récapitulatifs.....	172

Annexe I : Questionnaire

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ . NANCY 1

Faculté de pharmacie
5, rue Albert Lebrun Nancy

Vous,
Votre maladie de Parkinson,
Votre traitement

Enquête présentée par Mlle AUTISSIER Marie-Reine
dans le cadre de la préparation d'une thèse sur la maladie de Parkinson
en vue du diplôme d'état de docteur en pharmacie.

Année: 2006

QUESTIONNAIRE

(Indiquez votre réponse ou entourez la réponse correspondante)

1. Vous

- Pouvez-vous remplir seul(e) ce questionnaire ? OUI - NON
- Age : ans / Sexe: féminin - masculin
- Comment vivez-vous ? Seul(e) - en couple - chez la famille - autre (précisez)
- Où habitez-vous ? maison particulière - appartement - structure spécialisée -
 maison de retraite - foyer - autre (précisez)
- Département d'habitation :
- Etes-vous toujours en activité ? OUI - NON / retraité ? OUI - NON
- Pratiquez-vous une activité de loisir ou sportive ? OUI - NON
Si oui, la(les) quelle(s)?
- Avez-vous des difficultés pour vous déplacer ? OUI - NON
- Conduisez-vous ? OUI - NON
- Avez-vous un(une) aidant(e) ? OUI - NON
Si oui, est-ce ? le(la) conjoint(e) - un autre membre de la famille - un(e) ami(e) - un(e) voisin(e) -
 autre (précisez)

2. Votre traitement

- Avez vous un traitement antiparkinsonien ? OUI - NON
Si oui, depuis combien d'années ? ans
- Année d'instauration du premier traitement antiparkinsonien :
- Notez, dans le tableau qui suit votre traitement actuel (traitement antiparkinsonien et autre)

Médicament	Dosage	Couleur/ Forme	Heure de prise et quantité								
			heure								
			quantité								
			heure								
			quantité								
			heure								
			quantité								
			heure								
			quantité								
			heure								

Médicament	Dosage	Couleur/ Forme	Heure de prise et quantité							
			heure							
			heure							
			quantité							
			heure							
			quantité							
			heure							
			quantité							
			heure							
			quantité							
			heure							
			quantité							
			heure							
			quantité							

- Respectez-vous les horaires de prise ? OUI - NON
 Respectez-vous les doses prescrites ? OUI - NON
 Si non, pourquoi ? Et pour quel(s) médicament(s) ?

- Etes-vous traité par L-Dopa (Modopar ou Sinemet) ? OUI - NON
 Si oui, depuis combien d'années ? ans

- Avez-vous un traitement associé pour lutter contre les effets secondaires du traitement antiparkinsonien ? OUI - NON

- Avez-vous subi une intervention chirurgicale en rapport avec votre maladie ? OUI - NON
 Si oui, année de l'intervention :
 type d'intervention :
 ce qui a changé pour vous :

- Suivez-vous des séances de kinésithérapie ? OUI - NON
 Si oui, depuis combien de temps ?
 fréquences actuelles des séances ?

- Suivez-vous une ou plusieurs autres rééducations (orthophonie, ergothérapie,...) ? OUI - NON

Si oui, la(les) quelle(s) :

Depuis combien de temps ?

3. Votre maladie

- Age de début de la maladie : avant 20 ans - entre 20 et 40 ans - entre 41 et 60 ans - après 60 ans

- Présentez-vous une gêne fonctionnelle ? OUI - NON

Comment se manifeste t'elle ? tremblement de repos - rigidité - lenteur des mouvements -
autre (précisez)

Cette gêne fonctionnelle est-t-elle un handicap pour la vie de tous les jours ? NON - MODERE - SEVERE

- Présentez-vous des fluctuations motrices au cours de la journée ? OUI - NON

Si oui, - depuis combien de temps ? ans

- présentez-vous des fluctuations non motrices au cours de la journée ? OUI - NON

si oui, depuis combien de temps ? ans

- Ressentez-vous des fluctuations d'humeur au cours de la journée ? OUI - NON

- Avez-vous des blocages ? OUI - NON

Avez-vous des mouvements anormaux ou votre entourage vous en a t'il signalés ? OUI - NON

Ressentez-vous des douleurs ? OUI - NON

Vous sentez-vous déprimé(e) ? OUI - NON

Dormez-vous bien ? OUI - NON

- Heure (habituelle) du coucher :
 - Heure (habituelle) d'endormissement :
 - Heure (habituelle) du lever :
 - Vous réveillez- vous durant la nuit ? OUI - NON
Si oui, combien de fois ?
Vous rendormez-vous facilement ? OUI - NON
 - Comment sont vos nuits, en général ? calmes - agitées - douloureuses - autres (précisez)
 - Votre sommeil est-il réparateur ? OUI - NON
 - Prenez-vous un traitement pour vous aider à bien dormir ? OUI - NON
 - Faites-vous des cauchemars ? OUI - NON
Si oui, fréquence :
 - Comment est le réveil, en général ?
-
- Pendant la journée, faites vous des siestes ? OUI - NON
Si oui, fréquence et durée des siestes :
Vous arrive t'il de vous endormir d'un coup ("endormissement spontané") pendant la journée ? OUI - NON

- Dans cette maladie qu'est ce qui vous gêne le plus ?

- Est-ce-que le regard des autres vous gêne ? OUI - NON

- Vous sentez-vous soutenu(e) face à votre maladie ? OUI - NON

Si oui, est-ce ? par la famille - par les amis - par l'intermédiaire d'une association de malade -
par le(les) professionnel(s) de santé - autre (précisez)

- Parlez-vous facilement de votre maladie ? OUI - NON

Lorsque vous en ressentez le besoin, avec qui parlez-vous en ?

mon médecin - mon pharmacien - mon(ma) conjoint(e) - mes amis -
d'autres malades - des commerçants - autres (précisez)

- Dans les 2 tableaux qui suivent, relevez votre état moteur.

Soit toutes les heures, soit toutes les ½ heures, indiquez si vous êtes en période « On », période « Off » ou période intermédiaire (I) et si vous présentez des mouvements anormaux (M.A).

Faites ce relevé durant 3 jours consécutifs si possible (J1, J2, J3).

Périodes « On » : périodes au cours desquelles vous vous sentez le mieux.

Périodes « Off » : périodes au cours desquelles vous vous sentez le moins bien , que vos gestes sont plus lents, que vous avez des difficultés pour vous déplacer ou que vous présentez des blocages.

Périodes intermédiaires : périodes qui se situent entre les états « On » et « Off ».

Mouvements anormaux ou dyskinésies : si vous n'en avez pas conscience, interrogez votre entourage.

Heures		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
J1	On												
	I												
	Off												
	M.A												
J2	On												
	I												
	Off												
	M.A												
J3	On												
	I												
	Off												
	M.A												

Heures		13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
J1	On												
	I												
	Off												
	M.A												
J2	On												
	I												
	Off												
	M.A												
J3	On												
	I												
	Off												
	M.A												

- Dans le tableau qui suit, indiquez :

Dans un premier temps, si vous avez déjà ressenti ces différents troubles (cochez la case OUI ou la case NON).

Dans un second temps, sur 1 journée, essayez d'évaluer à quel moment ces troubles apparaissent (période « On », période « off » ou période intermédiaire (I)). Faites ce relevé sur 3 jours consécutifs (J1, J2, J3) si possible.

Mettez une croix dans la case correspondante.

Périodes « On » : périodes au cours desquelles vous vous sentez le mieux.

Périodes « Off » : périodes au cours desquelles vous vous sentez le moins bien , que vos gestes sont plus lents, que vous avez des difficultés pour vous déplacer ou que vous présentez des blocages.

Périodes intermédiaires : périodes qui se situe entre les états « On » et « Off ».

	Oui	Non	J1			J2			J3		
			On	Off	I	On	Off	I	On	Off	I
Variation de la tension											
Palpitations											
Pâleur											
Sueur excessive											
Salivation excessive											
Difficultés pour avaler											
Inconfort abdominal											
Flatulences (gaz)											
Troubles urinaires											
Troubles sexuels											
Difficultés respiratoires											
Engourdissement des extrémités											

	Oui	Non	J1			J2			J3		
			On	Off	I	On	Off	I	On	Off	I
Impatiences dans les jambes											
Besoin impérieux de se lever et de marcher											
Douleurs diffuses											
Douleurs en éclair											
Fatigue											
Anxiété											
Tristesse											
Repli sur soi											
Attaque de panique											
Irritabilité											
Euphorie											
Hyperactivité											
Ralentissement des idées											
Difficultés à organiser sa pensée											
Troubles de la mémoire											
Hallucinations											

- La prise en charge actuelle de votre maladie vous convient-elle ? OUI - NON
- Quelles améliorations seraient à apporter ?

- Commentaires libres

Merci à chacun d' avoir pris un peu de son temps pour répondre à cette enquête.

Marie-Reine

Annexe II : Résultats de l'enquête réalisée auprès de parkinsoniens de Lorraine entre octobre 2006 et janvier 2007 : tableaux récapitulatifs

1. La population

Tableau I : Profil de la population étudiée

Questions posées		Population générale	% de la population
Remplissage seul(e)	OUI	15	71 %
	non	6	29 %
Age moyen		73 ans	-
Sexe	masculin	12	57 %
	feminin	9	43 %
	Répartition homme/femme	4/3	-
Environnement	Seul(e)	8	38 %
	Couple	13	62 %
	Famille	0	-
	Autre	0	-
Lieu	Maison particulière	12	57 %
	Appartement	6	29 %
	Structure spécialisée	0	-
	Maison de retraite	2	9 %
	Foyer	1	5 %
	Autre	0	-
Département	Vosges	15	71 %
	Meurthe et Moselle	6	29 %
Activité professionnelle	OUI	1	5 %
	non	20	95 %
Retraité	OUI	16	76 %
	non	5	24 %
Activité de loisirs ou sportive	OUI	7	33 %
	non	14	67 %
Difficultés de déplacement	OUI	17	81 %
	non	4	19 %

Questions posées		Population générale	% de la population
Conduite	OUI	8 (dt 3 sur de courtes distances)	38 %
	non	13	62 %
Aidant(e)	OUI	17	81 %
	non	4	19 %
Qui	Conjoint(e)	7	41 %
	Famille	2	12 %
	Ami	1	6 %
	voisin	1	6 %
	autre	8	47 %

2. Le traitement

➤ *Type de traitement médicamenteux antiparkinsonien*

Tableau II : Les différents traitements médicamenteux antiparkinsoniens prescrits aux parkinsoniens interrogés

Traitement	Nombre de personnes
Agoniste seul	1
Uniquement L-Dopa	8
L-Dopa + agoniste	6
L-Dopa + ICOMT	1
L-Dopa + agoniste + ICOMT	5

➤ *Traitement*

Tableau III : Généralités sur le traitement antiparkinsonien et pourcentage de la population concernée

Questions posées		Population générale	% de la population
Traitement	OUI	21	100 %
Nombre d'années de traitement	Moyenne	7 ans	-
Respect des horaires de prise	OUI	20	95 %
	non	1	5 %
Respect des doses prescrites	OUI	20	95 %
	non	1	5 %
Traitement par L-Dopa	OUI	20	95 %
	non	1	5 %
Durée moyenne de traitement par L-Dopa		6 ans	-
Chirurgie	OUI	3	14 %
	non	18	86 %
Séances de kinésithérapie	OUI	12	57 %
	non	9	43 %
Séances de rééducation autres	OUI	2	10 %
	non	19	90 %

3. La maladie

➤ *Présentation de la maladie*

Tableau IV : Présentation de la maladie chez les parkinsoniens interrogés

Questions posées		Population générale	% de la population
Age de début de la maladie	Avant 20 ans	0	-
	Entre 20 et 40 ans	1	5 %
	Entre 41 et 60 ans	5	24 %
	Après 60 ans	15	71 %
Gêne fonctionnelle	OUI	21	100 %
Manifestations	Tremblement de repos	9	43 %
	rigidité	15	71 %
	Lenteur des mouvements	18	86 %
Handicap	Modéré	12	57 %
	Modéré à sévère	3	14 %
	Sévère	6	29 %

Au niveau des manifestations de la gêne fonctionnelle, les personnes interrogées ont également signalées d'autres manifestations :

- des dyskinésies
- des blocages et akinésie
- un équilibre instable, une perte d'équilibre
- une faiblesse générale
- une marche difficile, le dos courbé, les pieds cloués au sol, des piétinements
- des douleurs dans les pieds et mollets, des douleurs musculaires dans les jambes
- une maladresse
- des difficultés dans la parole
- des problèmes de mémoire
- des sueurs froides

➤ Les fluctuations et les complications

Tableau V : Les fluctuations et les complications de la maladie. Pourcentage de la population concernée

Questions posées		Population générale	%	Groupe R	%	Groupe A	%
Nombre de malades		21		11		10	
Fluctuations motrices	OUI	17	81 %	7	64 %	10	100 %
	NON	2		2		0	
	?	2		2		0	
Fluctuations non motrices	OUI	9	43 %	3	27 %	6	60 %
	NON	6		4		2	
	?	6		4		2	
Fluctuations d'humeur	OUI	13	62 %	8	73 %	5	50 %
	Non	7		3		4	
	?	1		0		1	
Blocages	OUI	14	67 %	6	54 %	8	80 %
	Non	7		5		2	
Mouvements anormaux	OUI	11	52 %	5	45 %	6	60 %
	Non	10		6		4	
douleurs	OUI	16	76 %	8	72 %	8	80 %
	Non	5		3		2	
Déprimé(e)	OUI	18	86 %	9 dont 3 parfois	82 %	9 dont 1 parfois	90 %
	Non	3		2		1	
Bonne nuit	OUI	9	43 %	3	27 %	6	60 %
	Non	8	38 %	6	54 %	2	20 %
	variable	4	19 %	2	18 %	2	20 %
Critères de complications	1	1	5 %	1	9 %	0	0 %
	2	5	24 %	4	36,5 %	1	10 %
	3	4	19 %	1	9 %	3	30 %
	4	5	24 %	1	9 %	4	40 %
	5	6	29 %	4	36,5 %	2	20 %

La population étudiée peut-être divisée en deux groupes :

- groupe **R** : personnes avec un traitement **R**écemment datant de moins de 5 ans.
- groupe **A** : personnes avec traitement **A**ncien égal ou supérieur à 5 ans.

? : les personnes ne savent pas ou n'ont pas répondu.

Remarque : les cinq critères de complications sont l'existence de blocages, de mouvements anormaux, de douleurs, de dépression et l'état des nuits.

➤ *Le sommeil*

Tableau VI : Sommeil et horaires

Questions posées	Population générale
Heure moyenne du coucher	21 h 30
Temps moyen pour l'endormissement	1h
Heure moyenne du lever	6 h 50

Tableau VII : Caractéristiques du sommeil chez les parkinsoniens interrogés

Questions posées		Population générale	%	Groupe R	%	Groupe A	%
Réveils	OUI	20	95 %	11	100 %	9	90 %
	Non	1		0		1	
Réendormissement facile	OUI	8	40 %	3	27 %	5	56 %
	Non	8	40 %	7	63 %	1	11 %
	variable	4	20 %	1	10 %	3	33 %
Fréquence des réveils	1 à 2 X	4	23 %	3	33 %	1	12,5 %
	2 à 3 X	4	23 %	2	23 %	2	25 %
	3 à 5 X	7	42 %	3	33 %	4	50 %
	< 5 X	2	12 %	1	11 %	1	12,5 %
Etat des nuits	calmes	7	33 %	3	27 %	4	40 %
	agitées	8	38 %	4	36 %	4	40 %
	douloureuses	3	14 %	1	9 %	2	20 %
	Autres (cauchemars, variable)	2	10 %	1	9 %	1	10 %
	?	3		3			

Questions posées		Population générale	%	Groupe R	%	Groupe A	%
Sommeil réparateur	OUI	8	38 %	3	27 %	5	50 %
	Non	8	38 %	4	36 %	4	40 %
	variable	3	14 %	2	18,5 %	1	10 %
	?	2	10 %	2	18,5 %	0	
Traitement pour dormir	OUI	12	57 %	3	27 %	9	90 %
	Non	9		8		1	
cauchemars	OUI	8	38 %	5	45 %	3	30 %
	Non	12		5		7	
Etat du réveil	Bon-facile	8	38 %	3	27 %	5	50 %
	Difficile-pénible	6	29 %	4	36 %	2	20 %
	lent	2	10 %	0		2	20 %
	variable	1	5 %	0		1	10 %
Sieste	OUI	19	90 %	11	100 %	8	80 %
	non	1		0		1	
	rarement	1		0		1	
Fréquence	1/ jour	14	70 %	8	73 %	6	67 %
	2/ jour	4	20 %	2	18 %	2	22 %
	De temps en temps	2	10 %	1	9 %	1	11 %
Durée sieste	15 à 45 min	7	39 %	4	40 %	3	38 %
	1h à 1h30	8	44 %	3	30 %	5	62 %
	Variable (10 min à 1h30)	3	17 %	3	30 %	0	
Somnolence diurne	OUI	11	52 %	8	73 %	3	30 %
	non	10		3		7	

➤ *La relation avec la maladie*

Tableau VIII : Réponses à la question : « dans la Maladie de Parkinson, qu'est-ce-qui vous gêne le plus ? »

Réponses	Nombre de personnes	%
Les difficultés pour marcher, se déplacer	9	47 %
Les difficultés pour écrire	4	21 %
Les pertes d'équilibre, les vertiges	3	16 %
La lenteur des gestes	3	16 %
Les blocages	3	16 %
La rigidité	2	10 %
Les douleurs	2	10 %
La fatigue	2	10 %
La baisse de moral, l'absence de motivation	2	10 %
Le tremblement	1	5 %
Les dyskinésies	1	5 %
La difficulté de s'appliquer à un effort suivi	1	5 %
L'hypersalivation	1	5 %
L'hypersudation	1	5 %
Les troubles de la vision	1	5 %
Les troubles de la mémoire	1	5 %
La diminution physique	1	5 %
Le regard des autres	1	5 %
La nécessité de recourir à une aide à la toilette	1	5 %
Les difficultés pour communiquer	1	5 %
Les difficultés pour la conduite automobile	1	5 %

➤ La relation aux autres

Tableau IX : La relation des personnes atteintes de la Maladie de Parkinson avec les autres.
Pourcentage de la population concernée

Questions posées		Population générale	% de la population
Regard des autres gênant	OUI	8	38 %
	Non	13	62 %
Soutien	OUI	19	95 %
	Non	1	5 %
Par qui	Famille	17	89 %
	Amis	12	63 %
	Association	5	26 %
	Professionnels de santé	12	63 %
En parler facilement	OUI	12	57 %
	non	9	43 %
Si besoin, avec qui	Médecin	15	75 %
	Pharmacien	5	25 %
	Conjoint(e)	12	60%
	Amis	13	65 %
	Autres malades	5	25 %
	Commerçants	3	15 %
	Autres (famille, enfant, aidant, voisin)	6	30 %

➤ Les fluctuations non motrices

- Répartition des troubles dysautonomiques

Tableau X : Répartition des troubles dysautonomiques chez les parkinsoniens interrogés

Questions posées	Population générale				Groupe R			Groupe A		
	Nombre de réponses	OUI	non	% de OUI	OUI	non	% de OUI	OUI	non	% de OUI
Variation de la tension	16	8	8	50 %	3	4	43 %	5	4	56 %
Palpitations	16	6	10	38 %	3	4	43 %	3	6	33 %
Pâleur	13	1	12	8 %	0	5	0 %	1	7	12 %
Sueur excessive	17	5	12	29 %	2	7	22 %	3	5	37 %
Salivation excessive	15	8	7	53 %	3	4	43 %	5	3	63 %
Difficultés pour avaler	15	6	9	40 %	4	3	57 %	2	6	25 %
Inconfort abdominal	15	8	7	53 %	4	2	67 %	4	5	44 %
Flatulences (gaz)	14	8	6	57 %	4	2	67 %	4	4	50 %
Troubles urinaires	13	8	5	61 %	3	2	60 %	5	3	63 %
Troubles sexuels	11	4	7	36 %	3	1	75 %	1	6	14 %
Difficultés respiratoires	16	6	10	37 %	2	5	29 %	4	5	44 %

La population étudiée peut-être divisée en deux groupes :

- groupe **R** : personnes avec un traitement **R**écant datant de moins de 5 ans.
- groupe **A** : personnes avec traitement **A**ncien égal ou supérieur à 5 ans.

- Répartition des troubles sensitivo-douloureux

Tableau XI : Répartition des troubles sensitivo-douloureux chez les parkinsoniens interrogés

Questions posées	Population générale				Groupe R			Groupe A		
	Nombre de réponses	OUI	non	% de OUI	OUI	non	% de OUI	OUI	non	% de OUI
Engourdissement des extrémités	15	12	3	80 %	6	0	100 %	6	3	67 %
Impatiences dans les jambes	16	11	5	69 %	4	3	57 %	7	2	78 %
Besoin impérieux de se lever et de marcher	14	10	4	71 %	6	0	100 %	4	4	50 %
Douleurs diffuses	13	10	3	77 %	4	2	67 %	6	1	86 %
Douleurs en éclair	10	5	5	50 %	2	2	50 %	3	3	50 %

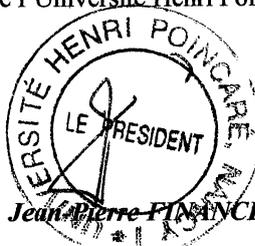
- Répartition des troubles cognitivo-psychiques

Tableau XII : Répartition des troubles cognitivo-psychiques chez les parkinsoniens interrogés

Questions posées	Population générale				Groupe R			Groupe A		
	Nombre de réponses	OUI	non	% de OUI	OUI	non	% de OUI	OUI	non	% de OUI
Fatigue	17	17	0	100 %	7	0	100 %	10	0	100 %
Anxiété	17	14	3	82 %	5	2	71 %	9	1	90 %
Tristesse	18	13	5	72 %	6	3	67 %	7	2	78 %
Repli sur soi	15	6	9	40 %	5	2	71 %	1	7	12 %
Attaque de panique	13	4	9	31 %	3	1	75 %	3	6	33 %
Irritabilité	14	6	8	43 %	3	2	60 %	3 (dt 1 variable)	6	33 %
Euphorie	14	6	8	43 %	2	3	40 %	4 (dt 1 variable)	5	44 %
Hyperactivité	13	4	9	31 %	0	4	0 %	4	5	44 %
Ralentissement des idées	16	13	3	81 %	5	2	71 %	8 (dt 1 variable)	1	89 %
Difficultés à organiser sa pensée	17	11	6	65 %	5	3	63 %	6	3	67 %
Troubles de la mémoire	17	13	4	76 %	7	1	87 %	6	3	67 %
Hallucinations	13	2	11	15 %	1	4	20 %	1	7	12 %

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : le 19 décembre 2008

<p>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par Mlle AUTISSIER Marie-Reine</p> <p><u>Sujet</u> :</p> <p>Maladie de Parkinson : traitement et conseils officinaux.</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mr GIBAUD Stéphane</p> <p>Juges : Mme MAHEUT-BOSSER Anne Mr TROCKLE Gabriel Mme VOIRIN-TIERCELIN Anne</p>	<p>Vu,</p> <p>Nancy, le 14-11-2008</p> <p>Le Président du Jury Le Directeur de Thèse</p> <p> </p> <p>Mr GIBAUD Stéphane Mr GIBAUD Stéphane</p>
<p>Vu et approuvé,</p> <p>Nancy, le 17 NOV. 2008</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,</p> <p> Chantal FINANCE</p>	<p>Vu,</p> <p>Nancy, le 28-11-2008</p> <p>Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,</p> <p> Jean-Pierre FINANCE</p> <p>N° d'enregistrement : 3174</p>

N° d'identification :

TITRE

Maladie de Parkinson : traitement et conseils officinaux

Thèse soutenue le 19 décembre 2008

Par Mlle AUTISSIER Marie-Reine

RESUME :

La Maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative d'évolution progressive et lente. Elle est caractérisée par la destruction des neurones dopaminergiques des noyaux gris centraux et par la présence de corps de Lewy au niveau des neurones dopaminergiques restants. Les symptômes de cette maladie sont multiples, avec des manifestations motrices (triade parkinsonienne : tremblement, rigidité et lenteur des mouvements) et non motrices (dont font partie les troubles psychiques).

La cause de la Maladie de Parkinson reste encore inconnue. Il existe néanmoins plusieurs hypothèses. La théorie du stress oxydatif, est à ce jour l'hypothèse la plus défendue, avec une implication environnementale et génétique.

La dopamine est au coeur du processus lésionnel de la Maladie de Parkinson. Le traitement mis en place aura pour objectif de la remplacer ou de diminuer sa dégradation. Cependant, comme la dopamine ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique, c'est son précurseur lévogyre, la lévodopa (ou L-Dopa) qui sera utilisée.

Le traitement de la Maladie de Parkinson a une base médicamenteuse, mais il ne faut pas oublier les techniques de rééducation fonctionnelle et de réadaptation (kinésithérapie, orthophonie et ergothérapie), qui occupent une place fondamentale au sein de la stratégie thérapeutique.

Actuellement, de nombreux espoirs sont fondés sur la recherche du fait qu'il n'existe pas encore de traitement curatif. La recherche avance ainsi dans toutes les directions : génétique, cellules souches, chirurgie, nouvelles formes médicamenteuses et nouveaux médicaments.

Dans une dernière partie, les résultats d'une enquête réalisée auprès de personnes atteintes de la Maladie de Parkinson en Lorraine seront analysés. L'enquête auprès des parkinsoniens s'est déroulée entre octobre 2006 et janvier 2007. L'objectif de cette enquête était de faire un point sur le traitement actuel des patients et de mieux cerner leur ressenti sur leur maladie et leurs attentes, pour améliorer leur prise en charge. Le questionnaire porte sur trois points : le profil de cette population, son traitement (basé sur l'analyse d'ordonnances) et la maladie (quelles sont les conséquences sur la vie quotidienne du malade ?).

MOTS CLES : Maladie de Parkinson – L-Dopa – Conseils officinaux

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mr GIBAUD Stéphane	Laboratoire de pharmacie clinique	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème 3 - 6

Thèmes
1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle