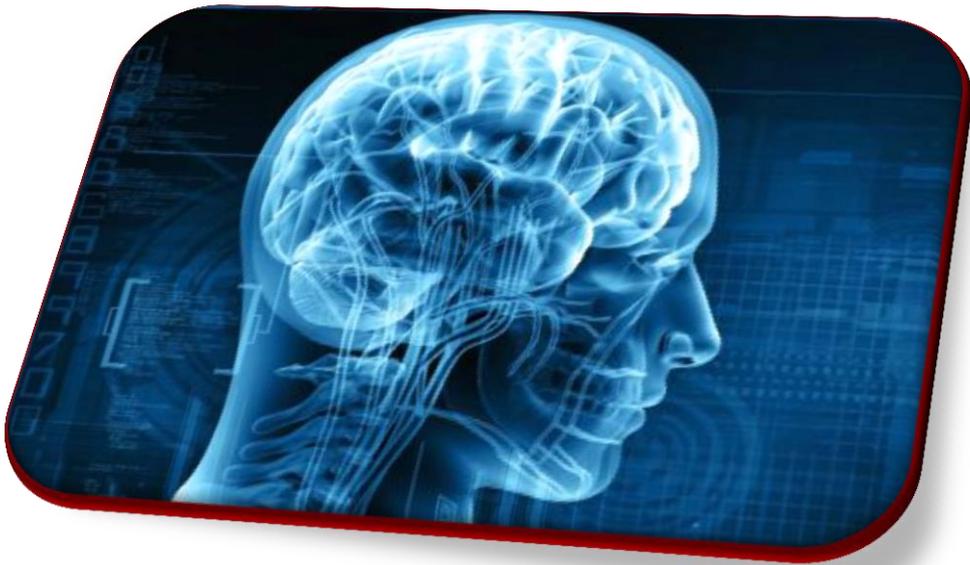


LA MALADIE DE PARKINSON



ALICE DUCHENNE
PROJET BBL 63

La maladie de Parkinson.....	1
Historique :	3
Définition :	5
Au coeur de la maladie : un déséquilibre de dopamine.....	5
Les causes de la maladie :	6
Symptômes :	7
Diagnostic :	8
Diagnostic de la maladie de Parkinson	8
Maladie confirmée.....	9
L'akinésie.....	9
Le visage.....	9
La voix.....	9
La rigidité.....	10
Le tremblement.....	10
Les troubles végétatifs	10
Les troubles cognitifs et psychologiques	10
Des troubles mentaux peuvent aussi résulter du traitement médicamenteux.	11
Fréquence.....	11
Traitement de la maladie de Parkinson :	12
Le traitement comporte :	12
La neurostimulation face à la maladie de Parkinson	12
La neurostimulation : une belle histoire made in France	12
Principe de la stimulation cérébrale.....	13
La neurostimulation : Pour qui ? A quelle condition ?.....	13
La pompe à apomorphine	14
Dopamine et Apomorphine.....	14
Cinétique des fluctuations motrice.....	14
Pompe.....	15
Pompe en bandoulière	15
Recherches récentes sur la maladie de Parkinson :	17
Vecteur viral composé de 3 gènes pourrait permettre au cerveau de fabriquer de la dopamine.....	17
Traitement chélateur en plus des anti-parkinsoniens	17
6 nouveaux facteurs génétiques identifiés	17
24 variants dont 6 nouveaux	18
Adresse utiles :	19

HISTORIQUE :



La maladie de Parkinson doit son nom au médecin londonien, James PARKINSON, qui le premier l'a décrite en 1817, dans un court mémoire intitulé « An Essay on the Shaking Palsy ». Dans cet ouvrage, il décrit minutieusement les symptômes qu'il avait observés tant chez ses propres malades que chez de simples gens rencontrés dans la rue. Il soupçonnait qu'à l'origine des différents symptômes de la maladie, il n'y avait qu'une seule et unique cause, siégeant dans le système nerveux. Il fut hélas incapable de proposer un traitement susceptible d'aider un tant soit peu les malades.

On ne sait si la maladie existait dans des temps plus reculés, par exemple, la haute antiquité. Des gravures et des dessins donnent à penser que oui. Pourtant, aucune description de tous les symptômes caractéristiques de la maladie n'a jamais été retrouvée avant l'époque de J. PARKINSON.

Les premières tentatives de traitement médicamenteux de la maladie datent de la fin du XIX^{ème} siècle. CHARCOT, neurologue français bien connu, préconisait l'emploi d'atropine. Jusqu'à la seconde guerre mondiale, celle-ci constituait pratiquement la seule médication disponible. Dans certains pays comme l'Allemagne, on utilisait aussi des extraits de racine de belladone.

Ce n'est qu'après la seconde guerre mondiale qu'ont été synthétisés des produits dont les effets étaient semblables à ceux de l'atropine, à savoir les anticholinergiques. D'autres découvertes thérapeutiques ont suivi au cours des années, dont la plus spectaculaire fut certainement la L-dopa, puis les agonistes dopaminergiques, c'est-à-dire de la dopamine.

James PARKINSON avait l'intuition que la maladie était causée par un dérèglement dans le cerveau et cette hypothèse a reçu sa première confirmation au début du XX^{ème} siècle, grâce à l'examen minutieux de cerveaux de parkinsoniens décédés. On a découvert qu'un minuscule noyau de cellules nerveuses, situé au centre du cerveau et appelé « substance noire », en raison de sa pigmentation particulière, était curieusement décoloré chez les parkinsoniens. On sait aujourd'hui que cette minuscule région du cerveau est progressivement détruite au cours de la maladie de Parkinson.

La maladie de Parkinson n'a été connue du public qu'entre 1917 et 1927 lorsqu'une épidémie de grippe appelée « grippe espagnole », ce qui indique son pays d'origine, eût ravagé la terre entière. L'infection était due à un virus qui s'attaquait au système nerveux central, entraînant une encéphalite c'est-à-dire une inflammation du cerveau. L'infection virale a laissé pour séquelle, chez un très grand pourcentage de patients touchés, des troubles graves, ressemblant beaucoup à ceux de la maladie de Parkinson (parkinsonisme post-encéphalique).

La maladie a frappé des millions de personnes à travers le monde, la plupart d'entre elles ont été soignées dans les hospices de l'époque.

Les médecins étaient dans l'incapacité d'aider ces patients. Ils ne pouvaient qu'atténuer leurs souffrances avec de la morphine.

A la veille de la seconde guerre mondiale, la moitié environ des parkinsoniens étaient en fait des victimes de l'épidémie de grippe. De nos jours, les cas de parkinsonisme survenant suite à une infection virale du cerveau sont pratiquement inconnus.

Depuis l'épidémie de grippe espagnole, il n'est plus apparu de virus s'attaquant de façon aussi redoutable au cerveau. Aujourd'hui, la plupart des parkinsoniens souffrent d'une affection dégénérative primaire ou « idiopathique ». En d'autres termes, les cellules nerveuses de la « substance noire » dont nous avons parlé plus haut, ne sont pas détruites par un virus mais par un processus de dégénérescence, dont l'origine paraît bien être en partie environnementale (neurotoxique) et en partie génétique.

Le nombre de centres se consacrant au traitement de la maladie de Parkinson a particulièrement augmenté ces dernières années. Des associations de patients parkinsoniens se sont également créées. Celles-ci ont largement contribué à développer, dans le grand public, une meilleure connaissance de la maladie de Parkinson et des problèmes auxquels sont confrontés les malades.

DÉFINITION :

La maladie de Parkinson est une maladie dégénérative qui résulte de la mort lente et progressive de neurones du cerveau. Comme la zone du cerveau atteinte par la maladie joue un rôle important dans le contrôle de nos mouvements, les personnes atteintes font peu à peu des gestes rigides, saccadés et incontrôlables. Par exemple, porter une tasse à ses lèvres avec précision et souplesse devient difficile. De nos jours, les traitements disponibles permettent de diminuer les symptômes et de ralentir la progression de la maladie assez efficacement. On peut vivre avec le Parkinson pendant plusieurs années.

Les troubles liés au Parkinson apparaissent le plus souvent vers 50 ans à 70 ans. L'âge moyen d'apparition de la maladie au Canada et en France est de 57 ans. Au début, les symptômes peuvent être confondus avec le vieillissement normal de la personne mais au fur et à mesure qu'ils s'aggravent, le diagnostic devient plus évident. Au moment où les premiers symptômes se manifestent, on croit que de 60 % à 80 % des cellules nerveuses de la substance noire (voir encadré) seraient déjà détruites. Ainsi, lorsque les symptômes apparaissent, la maladie a déjà en moyenne 5 à 10 ans d'évolution à bas bruit³⁵.

À l'échelle mondiale, la maladie est diagnostiquée chez plus de 300 000 personnes chaque année

AU COEUR DE LA MALADIE : UN DÉSÉQUILIBRE DE DOPAMINE

Les cellules nerveuses atteintes par la maladie de Parkinson se situent dans une zone appelée « substance noire », au centre du cerveau. Les cellules de cette zone produisent de la dopamine, un messenger chimique qui permet le contrôle du mouvement mais qui agit aussi dans la sensation de plaisir et de désir. La mort des cellules de la substance noire crée un manque de dopamine. Normalement, le contrôle du mouvement résulte d'un équilibre délicat entre les quantités de dopamine et d'acétylcholine (un autre messenger chimique). Si l'équilibre est rompu, des tremblements, de la rigidité et une perte de coordination s'ensuivent. À l'inverse, un excès de dopamine pourrait être à l'origine de symptômes associés à la schizophrénie.

LES CAUSES DE LA MALADIE :

Si le mécanisme est connu, les causes de la maladie de Parkinson sont toujours inconnues. Cette situation est éprouvante pour les malades et leur entourage : la recherche d'une cause est une étape importante dans l'acceptation d'un événement.

Malades et entourage voient parfois dans le stress, un choc psychologique ou un traumatisme physique l'origine de la maladie. Mais ces hypothèses ne peuvent pas être retenues : tout au plus ces événements favorisent-ils l'apparition des premiers symptômes (rappelons que lorsqu'ils apparaissent, la maladie a déjà en moyenne de 5 à 10 ans d'évolution à bas bruit).

De nombreuses hypothèses existent, certaines ont déjà été écartées (origine infectieuse, origine auto-immune), mais deux d'entre elles retiennent l'attention des chercheurs, l'hérédité et l'environnement. Des formes rares et héréditaires de la maladie ont en effet été isolées, mais elles ne concernent que quelques familles. Par ailleurs l'injection de certaines substances a pu provoquer des parkinsonismes irréversibles, mais aucune substance présente dans l'environnement ne peut être considérée comme à l'origine de cette maladie. L'hypothèse la plus plausible aujourd'hui est donc une combinaison de facteurs environnementaux et génétiques prédisposant.

SYMPTÔMES :

Quand on sait qu'aux premiers stades de la maladie, la dégradation progressive des cellules nerveuses passe inaperçue, pendant de nombreuses années, on comprend facilement que les premiers symptômes se développent eux aussi très lentement. Comme ils n'ont rien de caractéristique, le diagnostic précoce est malaisé.

Il n'existe pas d'examens spécifiques, comme des tests de laboratoire, permettant de confirmer l'existence de la maladie. Le diagnostic reste donc clinique, ce qui signifie qu'il ne dépend que de l'examen physique réalisé par le médecin.

Il est plus facile d'évoquer une maladie de Parkinson lorsque celle-ci se présente avec un début tremblant. Il faut cependant savoir qu'environ 10 à 30 % des patients ne développent jamais de tremblement.

Par ailleurs, un diagnostic de maladie de Parkinson est trop souvent posé à tort, chez des personnes âgées qui sont simplement atteintes d'un tremblement essentiel, beaucoup plus répandu que la maladie de Parkinson.

Les premiers symptômes peuvent être des douleurs dans la nuque, le bas du dos ou généralement, tout le dos.

Parfois l'écriture devient nettement plus petite et l'élocution plus lente. Le patient remarque que la marche lui est pénible et qu'il est plus vite fatigué. Le balancement d'un bras lors de la marche peut aussi être réduit.

Le premier signe de la maladie peut également être l'apparition d'un état dépressif, lequel précède parfois de plusieurs mois ou même années la survenue des troubles physiques.

Tant que les symptômes restent vagues et non caractéristiques, une maladie de Parkinson à son début ne constitue qu'un diagnostic parmi plusieurs autres possibles.

Le diagnostic ne peut être posé qu'en présence d'au moins deux ou trois symptômes fondamentaux que voici :

- * diminution des mouvements surtout automatiques (hypokinésie),
- * accroissement de la tension musculaire, contracture (rigidité),
- * tremblement (de repos surtout).

Divers troubles végétatifs et psychologiques peuvent aussi être présents

DIAGNOSTIC :

Au début de la maladie, le diagnostic de la maladie de Parkinson est difficile, car les symptômes peuvent passer inaperçus. Néanmoins plusieurs critères permettent aujourd'hui de porter un diagnostic fiable... à défaut d'être précoce.

Les symptômes de la maladie de Parkinson sont progressifs et peu spécifiques : fatigue, douleurs, rhumatismes, déprime... C'est pourquoi l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (prédécesseur de la Haute Autorité de Santé) a listé précisément en 2000 les critères selon lesquels le diagnostic parkinsonien pouvait et devait être établi.

Les critères cliniques de la maladie de Parkinson

Diagnostic maladie de Parkinson Le diagnostic de la maladie de Parkinson repose sur l'examen et l'interrogatoire du patient, à la recherche de symptômes précédemment observés.

Les trois signes cardinaux de la maladie de Parkinson le plus souvent retenus sont :

- Le tremblement de repos : Il est lent et répétitif mais disparaît lors de mouvements volontaires ou pendant le sommeil. C'est en général ce symptôme qui pousse le patient à consulter. Mais certains malades parkinsoniens ne tremblent pas et ne trembleront jamais ;
- La bradykinésie : Il s'agit d'une difficulté à initier les mouvements, qui seront alors lents et difficiles ;
- La rigidité musculaire : Elle est due à une hypertension de l'ensemble des muscles qui peut donner l'impression d'un corps figé.

D'autres signes cliniques peuvent être observés et faciliter le diagnostic de la maladie de Parkinson :

- L'asymétrie des symptômes : un côté du corps est davantage touché que l'autre ;
- Une réponse marquée à la L-dopa.

Le tremblement de repos, la bradykinésie et l'asymétrie des symptômes possèdent les meilleures valeurs prédictives positives (VPP). Une VPP est la probabilité que le symptôme soit observé lorsque la maladie est diagnostiquée. En d'autres termes, plus la VPP est élevée, plus la maladie est probable si le symptôme est présent.

DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE PARKINSON

La combinaison des trois signes cardinaux associée à l'asymétrie donnent une VPP de 90 % pour le diagnostic de la maladie de Parkinson. Mais les critères retenus précisent que le diagnostic doit être remis en cause à tout moment et doit s'adapter aux caractéristiques évolutives de la pathologie :

- Au début des symptômes : les critères cliniques ayant une forte VPP doivent être privilégiés. Tout autre symptôme atypique doit être étudié afin d'exclure le diagnostic d'une autre maladie. A cette étape, la réponse au L-dopa n'est pas significative dans l'élaboration du diagnostic ;
- Après un délai de 3 à 5 ans, la réponse pharmacologique est un critère utilisable si on observe une amélioration de 50 % des symptômes, en réponse à un traitement dopaminergique, d'après l'échelle UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) ;

• Après une dizaine d'années : la réponse pharmacologique est confirmée et s'accompagne fréquemment de mouvements incontrôlés et involontaires (dyskinésies).

Le diagnostic ne repose que sur l'identification et sur l'association des signes cliniques. Il sera confirmé par l'efficacité du traitement dopaminergique.

L'importance du diagnostic précoce de la maladie de Parkinson

D'autres examens, d'ordre neurologiques ou d'imagerie, ne sont pas indispensables pour diagnostiquer la maladie de Parkinson, mais ils peuvent intervenir lorsqu'un doute subsiste.

En général, chez le patient de moins de 40 ans, une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), des tests neuropsychologiques et/ou électrophysiologiques, des explorations urodynamiques et certains examens biologiques peuvent être effectués. Un dosage du cuivre peut être demandé afin d'exclure la maladie de Wilson, qui atteint elle-aussi le système nerveux.

Le diagnostic précoce de la maladie de Parkinson repose sur l'observation des symptômes cliniques (ou à défaut sur leur description) et permet une prise en charge plus rapide avec une amélioration non négligeable de la qualité de vie des patients.

MALADIE CONFIRMÉE

L'AKINÉSIE

Le ralentissement général des mouvements est particulièrement évident au cours de la marche. Le malade avance à petits pas et ? parfois, traîne les pieds. Il balance aussi moins vigoureusement ou ne balance plus les bras qu'il tient légèrement écartés du corps. Des difficultés à la mise en route ou la poursuite d'un mouvement peuvent aussi apparaître au cours de la maladie. Les pieds semblent collés au sol et le patient a du mal à faire le premier pas. Une fois le premier pas effectué, il peut aussi avoir du mal à s'arrêter. Il est incapable de s'arrêter brusquement et a tendance à tomber en avant. Dans des passages étroits, comme par exemple devant l'embrasure d'une porte, il peut se mettre à chanceler, puis soudain se figer et tomber en avant. Ces difficultés peuvent parfois aussi gêner le demi-tour qui est décomposé en une série de manoeuvres hésitantes. Les patients marchent le tronc légèrement penché en avant, genoux et coudes fléchis, avec une allure pressée caractéristique.

LE VISAGE

La mimique est généralement appauvrie et le visage semble porter un masque. Cette impression est d'autant plus forte que le clignement des paupières est rare. Un excès de salive peut aussi apparaître par insuffisance de la déglutition automatique.

LA VOIX

L'élocution est souvent lente et peut aussi être assourdie ou même, incompréhensible. La voix perd ses intonations et le rythme de la phrase devient monotone.

LA RIGIDITÉ

Le tonus musculaire est augmenté dans la maladie de Parkinson, ce qui entraîne, lors des mouvements passifs, une résistance qui a été comparée à celle observée quand on essaye de plier un tuyau de plomb. Lorsqu'on examine le patient, on peut aussi avoir l'impression que cette résistance cède par à-coups, évoquant le mouvement saccadé d'une roue dentée. Le signe de la roue dentée et la résistance aux mouvements passifs peuvent tous deux être observés au niveau du poignet, à un stade relativement précoce de la maladie.

LE TREMBLEMENT

Le tremblement parkinsonien est un tremblement de repos dont la fréquence se situe entre 4 et 7 Hz. Il apparaît généralement à une main ou à un pied. La tête reste indemne de tremblement. Il se manifeste quand le patient est au repos et disparaît lorsqu'il effectue un mouvement. Bien que ce tremblement n'empêche pas l'accomplissement des gestes quotidiens, il est pénible pour le patient parce que les autres le remarquent très facilement. Cependant, chez beaucoup de parkinsoniens, le tremblement de repos est associé à un tremblement d'attitude et / ou d'action, qui perturbe l'exécution des tâches quotidiennes.

Bien que le tremblement soit souvent le premier signe évident de la maladie, son importance diminue au fil du temps tandis que s'accroissent le ralentissement des mouvements et la rigidité. Comme nous l'avons déjà dit, 10 à 30 % des patients ne présentent jamais de tremblement. Pour d'autres patients, par contre, celui-ci constitue le symptôme majeur. Dans ces cas, le pronostic général est souvent meilleur.

Avec l'évolution, le tremblement devient généralement bilatéral mais toujours avec prédominance du côté inaugural.

LES TROUBLES VÉGÉTATIFS

Un certain nombre de troubles végétatifs affectent le patient avec une intensité variable. Une sudation excessive est très fréquente, parfois sous la forme d'accès soudains, en particulier la nuit, ce qui oblige le patient à changer de pyjama. Un autre problème courant est la constipation qui dégénère parfois en obstruction intestinale complète. Le fonctionnement normal des muscles intestinaux est entravé par la maladie sous-jacente, ce qui aggrave la tendance à la constipation déjà souvent présente chez les personnes âgées. Des troubles urinaires et des troubles sexuels peuvent survenir. Moins fréquemment, on rencontre de la séborrhée qui rend la peau grasse et entraîne une desquamation.

LES TROUBLES COGNITIFS ET PSYCHOLOGIQUES

Comme nous l'avons vu, la dépression peut être le symptôme initial de la maladie et précéder de plusieurs mois ou années l'apparition des symptômes physiques. On attribue cette dépression au déséquilibre entre les substances transmettrices dans le cerveau mais elle peut aussi être réactionnelle, traduisant alors que la maladie est psychologiquement mal vécue par le patient. La dépression s'atténue souvent chez les patients qui répondent bien aux médicaments anti-parkinsoniens. Si nécessaire, un traitement anti-dépresseur peut être ajouté au traitement.

Les troubles de la pensée surviennent souvent lorsque la maladie de Parkinson est présente depuis plusieurs années. La pensée peut être laborieuse, ralentie. Les personnes atteintes de la maladie de Parkinson peuvent avoir du mal à s'adapter à de nouvelles situations et de ce fait, éviter l'inconnu. Les médicaments dopaminergiques peuvent également être utiles pour cet aspect.

DES TROUBLES MENTAUX PEUVENT AUSSI RÉSULTER DU TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX.

Les médicaments dopaminergiques induisent souvent des troubles mentaux chez des patients âgés avec une maladie de Parkinson évoluant depuis plusieurs années. Ils se présentent sous forme d'épisodes confusionnels et d'hallucinations. L'apparition d'un changement de qualité des rêves qui deviennent plus animés et plus colorés est souvent le signe annonciateur de ces hallucinations. Le patient a un sommeil agité et il lui arrive de parler au cours de son sommeil. De tels symptômes doivent être communiqués au médecin puisqu'ils indiquent que le traitement est mal supporté. Les hallucinations visuelles ont rarement une tonalité menaçante. Elles sont habituellement décrites comme la sensation de « présences » humaines ou animale. Les hallucinations auditives sont beaucoup plus exceptionnelles. La confusion débute généralement par de la désorientation dans le temps, suivie ultérieurement de désorientation dans l'espace. Si de tels symptômes sont déjà présents avant que ne débute le traitement, celui-ci ne sera pas sans risques puisque les médicaments antiparkinsoniens auront tendance à accentuer les symptômes. Dans ces cas, tout changement de cadre, entre autres une hospitalisation, devra aussi être envisagée avec prudence, l'état mental déjà perturbé du patient pouvant se détériorer davantage s'il se trouve confronté à un environnement inhabituel. L'expérience a montré qu'un traitement à domicile est alors préférable. Quand l'hospitalisation ne peut être évitée, il est utile que le patient emporte avec lui le plus possible d'objets familiers : photos de famille, objets de toilette, vêtements de nuit habituels, etc...

FRÉQUENCE

On ne dispose pas de chiffres très précis sur la fréquence de la maladie de Parkinson. D'après diverses études, son incidence annuelle (c'est-à-dire l'apparition de nouveaux cas chaque année dans la population générale) est estimée à une moyenne de 16 pour 100.000 personnes. La maladie semble en général plus fréquente au fur et à mesure qu'on s'éloigne de l'équateur, du moins dans les régions industrielles. La race noire paraît moins touchée. La maladie atteint autant les hommes que les femmes.

Les premiers symptômes se manifestent habituellement entre 50 et 60 ans. Mais la maladie peut débiter bien plus tôt ou bien plus tard. Quand elle se déclare avant l'âge de 20 ans, on parle de parkinsonisme juvénile et entre 20 et 40 ans, de début précoce, ce qui représente près de 5 % des cas de maladie de Parkinson.

TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON :

Le traitement de la maladie de Parkinson a connu des progrès considérables au cours des 30 dernières années et obtenu des résultats qu'il était impossible de concevoir jadis. Une meilleure compréhension des processus pathologiques sous-jacents a permis une approche hautement sélective de la maladie. Pourtant, la recherche est loin d'être terminée. A côté de la mise au point de nouvelles substances, on tente toujours d'améliorer des produits connus de longue date.

Le traitement ne permet pas la guérison de la maladie, mais permet le plus souvent une nette amélioration des troubles. Les médicaments ayant des effets indésirables, on décide parfois de ne pas donner de traitement en début de maladie, lorsque la gêne engendrée est jugée très minime par le patient. De plus, le fait de retarder le début du traitement (dans des limites raisonnables toutefois) permet d'augmenter le temps pendant lequel les médicaments seront efficaces sur la maladie (retarde la survenue du stade des complications motrices).

LE TRAITEMENT COMPORTE :

• **Les moyens médicamenteux** : médicaments anti-parkinsoniens (la L-Dopa, les agonistes dopaminergiques, les autres médicaments anti-parkinsoniens) et médicaments des troubles associés à la maladie de Parkinson.

• **Les moyens non médicamenteux** : hygiène de vie, rééducation fonctionnelle, chirurgie fonctionnelle, psychothérapie.

LA NEUROSTIMULATION FACE À LA MALADIE DE PARKINSON

Depuis une quinzaine d'années, il est possible d'améliorer les symptômes de la maladie de Parkinson grâce à une intervention chirurgicale. **Attention, cette technique révolutionnaire est réservée à certains patients et comporte des risques.**

Cette méthode est désormais pratiquée dans une vingtaine de centres en France et concernerait chaque année 300 nouveaux patients.

LA NEUROSTIMULATION : UNE BELLE HISTOIRE MADE IN FRANCE

La neurostimulation est une très belle histoire scientifique, qui a commencé par des travaux expérimentaux. Les chercheurs savaient que la lésion du noyau sub-thalamique (zone particulière du cerveau) améliorait les symptômes parkinsoniens chez le singe. Mais pour passer de ce constat à la mise au point de la neurostimulation, il a fallu deux innovations, comme le rappelle le Pr. Agid de l'hôpital de la Salpêtrière (Paris), lors du 7e forum international sur la maladie de Parkinson. "Des chercheurs de Bordeaux ont montré que la

pose d'une électrode alimentée en courant électrique dans le cerveau d'un animal permettait de supprimer les symptômes parkinsoniens provoqués.

Ces résultats ont été immédiatement repris par l'équipe des Pr Benabib et Pollak à Grenoble, qui les a appliqués au cerveau du malade. La grande astuce a été d'utiliser un pacemaker pour transformer l'effet transitoire en effet permanent sur les structures cérébrales profondes".

Cette technique révolutionnaire utilisée pour la première fois en 1993 par le Pr Alim Louis Benabid (Neurochirurgien, CHU de Grenoble) a permis de soulager à ce jour 3 000 patients en France. A la suite de cette intervention la moitié des malades a considérablement allégé son traitement médicamenteux et un quart a pu s'en passer totalement.

PRINCIPE DE LA STIMULATION CÉRÉBRALE

La stimulation cérébrale profonde s'exerce par un effet "électrique" pour corriger les symptômes de la maladie de Parkinson. Elle consiste à implanter chirurgicalement deux électrodes de chaque côté de la boîte crânienne afin de stimuler les noyaux subthalamiques responsables des troubles du mouvement et de la rigidité musculaire. L'opération peut durer dix heures ou plus, le temps de placer sous la clavicule le boîtier de stimulation que le patient utilisera pour déclencher l'impulsion électrique (> 80 Hz) et faire cesser les tremblements.

Au cours de l'intervention, le chirurgien demande au patient anesthésié mais conscient d'effectuer certains gestes tels que serrer un objet ou lever les mains pour vérifier le bon déroulement de la procédure. Après une semaine d'hospitalisation pendant laquelle le patient poursuit son traitement médicamenteux, le stimulateur est activé.

Si les tremblements disparaissent immédiatement chez certains patients, il faut généralement attendre près de 3 mois pour que la conduction électrique se stabilise après quelques réglages effectués par le neurologue. De plus, cette technique a le grand avantage d'être réversible et adaptable.

LA NEUROSTIMULATION : POUR QUI ? A QUELLE CONDITION ?

Mais comme le rappelle le Pr. Agid, "ce traitement ne peut concerner que des formes dopamine dépendantes pures, sans lésions non-dopaminergiques associées. Cette exigence ne permet d'inclure que moins de 15 % des malades atteints de maladie de Parkinson. Finalement, les indications vraies ne concernent que 5 % des patients". A quels patients réserver cette technique ? "A mon sens, la meilleure indication reste les malades ayant déjà une dizaine d'année d'évolution. Plus tôt, il ne faut pas négliger les possibles erreurs de diagnostic à un stade précoce. Plus tard, il faut prendre en compte le fait que les personnes âgées sont beaucoup plus fragiles. Il s'agit d'une chirurgie fonctionnelle, qui n'est pas vitale. Dès lors, jusqu'où peut-on prendre un risque vital pour améliorer un symptôme ?" estime le Pr. Agid.

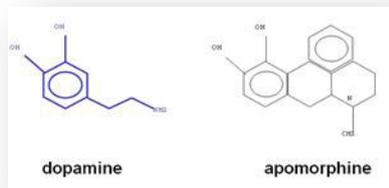
Cette technique nécessite une équipe pluridisciplinaire experte dans ce domaine. Elle permet en moyenne d'obtenir plus de 70 % d'amélioration. Quelques effets secondaires peuvent subvenir : cognitifs et psychiatriques (effets d'hyper-dopaminergie, troubles du sommeil), des complications chirurgicales (dans 1 ou 2 % des cas).

LA POMPE À APOMORPHINE

L'APOMORPHINE EST UNE MOLÉCULE DE SYNTHÈSE TRÈS PROCHE DE LA DOPAMINE.

DOPAMINE ET APOMORPHINE

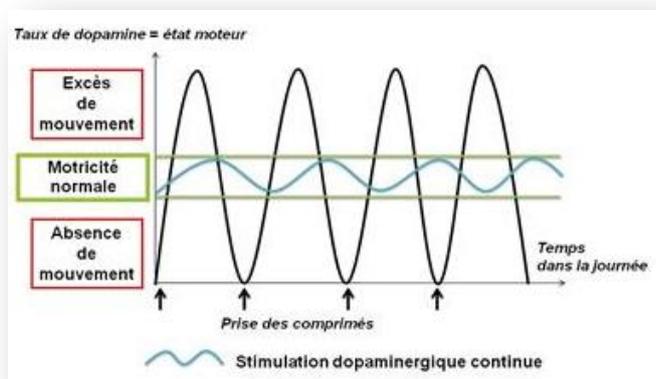
Fig.1 : Dopamine et Apomorphine



Son intérêt majeur est la possibilité de l'injecter en sous-cutané avec une résorption complète et rapide. Elle parvient ainsi au cerveau en moins de 10 minutes et contrôle en un délai très court les symptômes parkinsoniens. Dans les formes très évoluées de maladie de Parkinson, son utilisation en injection continue à l'aide d'une mini pompe, sur le même modèle que les pompes à insuline pour équilibrer parfaitement le diabète, permet de stabiliser l'état moteur. C'est le principe de la stimulation dopaminergique continue.

CINÉTIQUE DES FLUCTUATIONS MOTRICE

Fig.2 : Cinétique des fluctuations motrice



La Bretagne est la région leader en France pour le développement de cette technique. L'équipe rennaise est un centre de formation pour les équipes neurologiques françaises qui souhaitent l'utiliser. Elle assure une aide permanente à la prescription pour ces équipes grâce à une ligne téléphonique dédiée.

L'indication peut être posée chez le patient fluctuant, lorsque les phases « off » sont prolongées, que les effets « on-off » sont très fréquents (nécessitant par exemple plus de 5 injections d'apomorphine par jour) ou que les phases de dyskinésies sont prolongées.

En dehors d'une détérioration cognitive sévère et de symptômes psychotiques, il n'y a pas de réelles contre-indications à 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, une injection d'apomorphine avec un stylo pouvant également être envisagée notamment le matin avant la mise en route de la pompe. Habituellement la pompe est branchée le matin au lever et retirée le soir au coucher. Certains patients peuvent en bénéficier sur l'ensemble du nyctémère du fait par exemple d'une akinésie nocturne sévère. Il est alors nécessaire de réduire le débit pendant la nuit.

La dimension moyenne des pompes disponibles est de 9 x 5 x 3 cm, et le poids de 115 à 180 g selon qu'elles fonctionnent avec batterie ou pile.

POMPE

Fig.3 : Pompe



En pratique, le plus souvent une infirmière ou une personne de l'entourage met en place la pompe, rarement le patient lui-même. Les techniques de pose et de retrait sont simples et rapides. En cas de difficultés, il est toujours possible de faire appel à une des sociétés de service disponibles, qui intervient à domicile 7 jours sur 7. Les sites d'injection sont les bras (partie externe), les cuisses (partie externe), l'abdomen et le haut du dos. Il est conseillé de changer régulièrement de site d'injection afin d'éviter la formation de nodules sous-cutanés et de favoriser la résorption sous-cutanée. Pour les mêmes raisons, la dilution de l'apomorphine est au 1/2 dans du sérum physiologique. La pompe est portée soit en bandoulière soit en ceinture abdominale, reliée par une fine tubulure à une aiguille sous-cutanée mise en place pour la journée

POMPE EN BANDOULIÈRE

La première mise en place de la pompe à apomorphine a toujours lieu au cours d'une hospitalisation d'environ 10 jours, délai indispensable pour adapter le débit de la pompe à l'état moteur du patient, informer le patient et son entourage sur l'apomorphine et ses effets indésirables, les éduquer activement aux manipulations de la pompe, enfin préparer le retour à domicile en collaboration avec l'infirmière la plus proche et les sociétés de service qui livrent le matériel à domicile, renforcent l'autonomie du patient et de son entourage dans la gestion de la pompe, et assurent une assistance 24 heures sur 24.

La mise en route est progressive en commençant par 1 mg par heure le premier jour. Le débit moyen est de 3 mg par heure, avec des bolus de 3 à 4 mg. Des débits plus élevés sont parfois nécessaires et seront adaptés en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nodules sous-cutanés. Ils ne sont pas douloureux, mais empêchent une bonne diffusion de l'apomorphine. Pour les éviter, il faut changer souvent de sites d'injection voire pratiquer une dilution supérieure ($\frac{1}{3}$ ou $\frac{1}{4}$). Les sites d'injection sont massés avec une pommade anti-inflammatoire à chaque retrait de la pompe. Les nausées-vomissements et l'hypotension orthostatique sont prévenus par la prise de dompéridone (Motilium®), systématique avant le début de l'apomorphine, maintenu ensuite pendant plusieurs semaines. Le risque d'émergence d'hallucinations n'est pas supérieur sous apomorphine que sous dopathérapie, contrairement à ce qui est observé avec les autres agonistes. Une hypersexualité peut être induite, en particulier sous de faibles débits. Les fonctions supérieures ne sont pas altérées par l'utilisation de la pompe.

Une fois les précautions évoquées plus haut prises, le bénéfice thérapeutique de l'utilisation de la pompe à apomorphine est très substantiel, l'impression clinique globale d'amélioration se situe entre 50 et 70 %, tant d'après le patient que d'après son entourage. Les périodes de blocage sont nettement améliorées, tant

en durée qu'en sévérité. Les dyskinésies diminuent progressivement au fil des mois, traduisant probablement une désensibilisation progressive des récepteurs striataux grâce à la stimulation dopaminergique continue.

Les traitements anti-parkinsoniens oraux sont réduits (la diminution de la dopathérapie est privilégiée afin de « lisser » l'effet thérapeutique sur la journée, et de réduire au minimum la stimulation phasique striatale), rarement suspendus.

L'autonomie est nettement améliorée dans la vie quotidienne, le patient pouvant se déplacer et pratiquer toute activité (hormis la baignade). Les voyages, y compris à l'étranger, sont possibles lorsque l'autonomie pour la pose et le retrait est acquise. Le bénéfice se maintient par ailleurs plusieurs années. Lorsque la mise en place d'une stimulation cérébrale profonde est programmée, l'attente peut s'effectuer grâce à la pompe dans des conditions de confort bien supérieures à ce qu'apporte le traitement per os classique.

RECHERCHES RÉCENTES SUR LA MALADIE DE PARKINSON :

VECTEUR VIRAL COMPOSÉ DE 3 GÈNES POURRAIT PERMETTRE AU CERVEAU DE FABRIQUER DE LA DOPAMINE

On ne sait pas encore guérir la maladie de Parkinson, ni même pour l'essentiel freiner son évolution. Mais quelques travaux récents montrent que les lignes bougent, même s'il faut rester prudent.

Ainsi le Pr Stéphane Palfi (CHU Henri-Mondor, Créteil) a annoncé en janvier les résultats d'un essai préliminaire de thérapie génique menée chez 15 malades.

Un vecteur viral transportant 3 gènes permettant la synthèse de dopamine a été injecté dans une petite région du cerveau, le striatum. En s'insérant dans le génome de ces neurones, il leur a semble-t-il conféré la capacité de produire de la dopamine, dont la sécrétion a pu être repérée par imagerie. «Comme la quantité de dopamine sécrétée augmente avec la dose de vecteur injectée, on peut penser qu'il y a plus qu'un effet placebo», précise le neurochirurgien. «Mais on ne pourra exclure cette hypothèse que par une étude plus poussée, en double aveugle contre placebo.»

Le vecteur viral est en cours d'amélioration pour augmenter la dose du transgène. «Ensuite, un essai multicentrique sur 60 patients va débiter pour évaluer précisément l'efficacité de cette thérapie.» Avec pour objectif un passage en thérapeutique autour de 2020.

TRAITEMENT CHÉLATEUR EN PLUS DES ANTI-PARKINSONIENS

Un récent essai thérapeutique pilote mené par le Dr David Devos (CHRU Lille) suggère que, chez des patients parkinsoniens sous traitement, l'ajout d'un traitement chélateur pour diminuer un peu le taux de fer, donc le stress oxydatif cellulaire, ralentit la progression des symptômes d'autant mieux qu'il est introduit tôt. Un essai clinique multicentrique, pour lequel un financement européen a été sollicité, devra toutefois confirmer l'intérêt de cette nouvelle approche.

Par ailleurs, si on ne connaît à ce jour aucun signe prédictif de la maladie, des études convergentes conduisent à penser que l'apparition de troubles de l'odorat, ou dans le sommeil celle de rêves mimés, parfois agressifs, pourrait précéder de quelques années la survenue des premiers symptômes

6 NOUVEAUX FACTEURS GÉNÉTIQUES IDENTIFIÉS

24 au total dont 6 nouveaux facteurs de risque génétique pour la maladie de Parkinson viennent d'être identifiés par ces scientifiques des US National Institutes of Health.

Leurs travaux, publiés dans la revue Nature Genetics, qui combinent une large analyse de données et des techniques génomiques de pointe, contribuent à éclairer les fondements de la maladie de Parkinson, à comprendre les mécanismes complexes impliqués dans la maladie et ouvrent l'espoir de conduire au développement de traitements efficaces.

L'étude collaborative a été menée à partir des données de plus de 13 708 cas de la maladie de Parkinson et de 95 282 témoins, provenant d'études d'association pangénomique (GWAS); soit une méthode d'analyse des variations génétiques permettant d'identifier des différences subtiles dans les codes génétiques de grands groupes de personnes.

24 VARIANTS DONT 6 NOUVEAUX

Les scientifiques identifient 24 facteurs de risque génétiques impliqués dans la maladie de Parkinson, dont 6 nouveaux. Les résultats suggèrent que plus une personne présente ces variantes, plus le risque est élevé et cela jusqu'à 3 fois le risque en population générale.

Les chercheurs ont ensuite confirmé leurs résultats sur un nouvel échantillon de 5 353 patients atteints et 5 551 témoins. Pour cela, ils ont utilisé une puce, Neurox, qui contient les codes d'environ 24 000 variantes génétiques déjà suspectés d'être associés à un large spectre de troubles neurodégénératifs.

Certains des nouveaux facteurs de risque génétique pourraient également être impliqués dans la maladie de Gaucher, la régulation de l'inflammation et la signalisation de la dopamine et de l'alpha-synucléine, une protéine qui s'accumule dans le cerveau chez certains cas de la maladie de Parkinson.

ADRESSE UTILES :

↳ www.parkinsonasbl.be

↳ <http://pro.guidesocial.be/associations/>

↳ <http://parkinsondebelgique.skyrock.com>

↳ **Association Parkinson**

Chemin de la Foliette, 4/1

5000 Namur

☎ 081/56.88.56

↳ **Association Parkinson Antenne de Huy**

☎ 081/56.88.56

info@parkinsonasbl.be

Résidence Notre Dame

Avenue de la Croix rouge, 1

4500 Huy

Source : Wikipédia, Doctissimo, parkinson asbl