

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
T DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE
BAMAKO (USTTB)

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE

ANNEE ACADEMIQUE 2012 - 2013

THESE N°.....

**SYNDROMES PARKINSONIENS DANS LE SERVICE DE
NEUROLOGIE DU CHU GABRIEL TOURE DE BAMAKO:
INTERET DU TEST A LA L- DOPA DANS LE DIAGNOSTIC
DE LA MALADIE DE PARKINSON**

Présentée et soutenue publiquement le/...../ 2013

Devant la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Par :

Mr MAHAMADOU SISSOKO

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

(DIPLÔME D'ETAT)

JURY

Président : Pr. Moussa Y MAIGA

Membre : Dr. Drissa KANIKOMO

Co-directeur de thèse : Dr. Youssoufa MAIGA

Directeur de thèse : Pr. Hamar A. TRAORE

DEDICACES

A mon père et à ma mère

Ce jour est sans doute celui que vous attendiez avec beaucoup d'impatience. Louange à ALLAH qui vous a montré ce jour.

Ce travail est un modeste témoignage de tous les sacrifices que vous avez toujours consentis.

Recevez par ce présent toute ma reconnaissance car je demeure convaincu que jamais je ne pourrais vous rendre l'effort que vous avez consacré à mon épanouissement.

Puisse ALLAH vous garder très longtemps à mes côtés pour que je continue à bénéficier de votre amour, de vos conseils et bénédictions.

A mon oncle : Simbo DOUMBIA

Quelle chance d'être ton neveu! Tu m'as toujours servi de repère pour poser les jalons de ma vie. C'est l'occasion de te dire à quel point tu comptes pour moi. Formidable, tu as toujours montré une grande tolérance à l'égard de mes caprices de neveu.

Merci de m'avoir toujours chéri, sans ton aide il serait difficile que je sois là aujourd'hui.

Puisse Dieu faire que je continue de bénéficier de ton soutien et de tes conseils.

A mes frères et sœurs

Votre profonde affection ne m'a jamais fait défaut, je vous adore tous.

A mes oncles et tantes

Vos soutiens et encouragements ont été déterminants.

Vos conseils m'ont permis de faire face à la vie. Ce travail, je vous le dois.

REMERCIEMENTS

A ALLAH Le Tout Miséricordieux

Louange à ALLAH : Le Digne de louange, Mon Créateur, Le Créateur des cieux et de la terre et de ceux qui s'y trouvent.

Au nom d'ALLAH, Le Tout Miséricordieux, Le Très Miséricordieux.

<<ALLAH ! Point de divinité à part Lui, Le Vivant, Celui qui subsiste par Lui-même. Ni somnolence, ni sommeil ne Le saisissent. A Lui appartient tout ce qui est dans les cieux et sur la terre. Qui peut intercéder auprès de Lui sans sa permission? Il connaît leur passé et leur futur. Et de Sa Science, Il n'embrasse que ce qu'Il veut. Son Trône déborde les cieux et la terre, dont la garde ne Lui coute aucune peine. Et Il est très haut, Le Très Grand. >>

ALLAH, Le Tout Miséricordieux qui m'a donné la santé, le temps et les moyens pour mener se travail.

A mes Collègues de service : Bakary KAMATE, Salimata Z DIARRA, Dr. Awa COULIBALY, Aubry PANGO, Dr DIAKITE Saran, Dr Mohamed Albakaye, Dr Seydou TRAORE, aux Internes Zakaria, Hassan, Rita, Rahmatou KEITA, Ibrahim et la Major Doussou DIARRA et à tous les Externes vous m'avez appris ce qu'est l'amitié, la sincérité, la solidarité, l'amour et le respect du prochain.

Merci d'être restés sans conditions et tout le temps avec moi.

Qu'ALLAH raffermisse et pérennise nos liens.

A mes camarades et amis de la FMPOS

En souvenir des moments passés ensemble à la faculté. De tout cœur, qu'ALLAH vous aide à aller jusqu'au bout de vos ambitions professionnelles.

A tout le personnel du Service de Neurologie du CHU Gabriel TOURE

Au personnel de la bibliothèque de la FMPOS

A tous ceux qui, de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce document.

A notre maître et membre de jury, Dr Drissa Kanikomo

- Maître assistant à la FMOS
- Chef de Service de Neurochirurgie du CHU GT
- Certificat de Neuro-anatomie
- Certificat de Neurophysiologie
- Maîtrise en physiologie générale
- Médecin légiste expert près les cours et tribunaux

Cher maître,

Nous sommes honorés de vous compter dans ce jury et de pouvoir bénéficier de votre apport pour l'amélioration de la qualité de ce travail.

Votre disponibilité, votre rigueur scientifique ont forcé notre admiration.

Trouvez ici cher maître, le témoignage de notre gratitude et de notre plus grand respect.

Recevez, à travers cette thèse, l'expression de notre gratitude.

A notre maitre et co-directeur de thèse, Dr Youssoufa Maiga

- Chef de Service de Neurologie au CHU GT
- Maitre assistant à la FMOS
- Formateur de l'académie Européenne de l'Epilepsie (EUREPA)
- Membre de la Société Africaine de Neurosciences (PAANS)
- Secrétaire général de la Ligue Malienne Contre l'Epilepsie (LMCE)
- Membre de l'académie des 1000 de la Ligue Internationale de lutte contre l'épilepsie
- Membre de la société Française de neurologie

Cher maitre, votre rigueur scientifique, vos qualités humaines et votre gout pour le travail bien fait font de vous un espoir certain de la Neurologie au Mali.

Vous nous fait un grand honneur en acceptant de codiriger ce travail.

Acceptez cher maitre nos sincères remerciements.

A notre maitre et directeur de thèse, Pr Hamar A. Traoré

- Praticien hospitalier-universitaire
- Responsable des cours de sémiologie médicale à la FMOS
- Chef de service de médecine interne au CHU du Point G
- Coordinateur du DES de médecine interne
- Président de la commission scientifique de lutte contre le VIH/SIDA
- Président de la commission médicale de l'établissement du CHU du Point G

Cher maitre, nous avons été très honorés que vous ayez accepté de diriger cette thèse. Votre savoir, votre rigueur scientifique et votre disponibilité imposent respect et admiration.

A notre maitre et Président du jury : Pr. Moussa Y. Maiga

- Professeur d'université
- Chef du département de médecine au CHU Gabriel Touré
- Responsable des cours d'hépatogastroentérologie à la FMOS
- Président de la société malienne des maladies de l'appareil digestif (SOMAD)

Cher maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Votre simplicité et vos qualités pédagogiques font de vous un maître incontestable, admirable et un exemple à suivre.

Recevez ici cher maître l'expression de notre profonde gratitude.

SOMMAIRE

I-	INTRODUCTION.....	1
II.	OBJECTIFS.....	3
III.	GENERALITES.....	4
IV.	PATIENTS ET METHODE.....	63
V.	RESULTATS.....	65
VI.	COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	75
VII.	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	78
VIII.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	79
	ANNEXES	

I- INTRODUCTION

Décrite par James Parkinson en 1817, la MP est une maladie neurodégénérative d'évolution progressive qui se caractérise sur le plan anatomique par une perte des neurones dopaminergiques de la pars compacta de la SubstantiaNigra (SNPC), associée à une dégénérescence des neurones serotoninergiques (Noyau du Raphé), des neurones noradrénergiques du Locus coeruleus et des neurones cholinergiques du noyau basal de Meynert [1].

Cliniquement, elle se manifeste par des symptômes moteurs (tremblement, bradykinésie, rigidité et une instabilité posturale) et des symptômes non moteurs (dépression, apathie, douleurs articulaires, troubles digestifs, hypotension orthostatique, troubles du sommeil et une détérioration cognitive).

Il s'agit d'une pathologie fréquente largement répandue à travers le monde. Elle touche toutes les communautés et toutes les races. Sa prévalence est cependant variable. En Europe, elle est de 7 à 450 cas pour 100000 habitants [2] avec des extrêmes pouvant aller de 65,6 à 1200 cas pour 100000 habitants [3].

Epidémiologiquement la maladie semble plus fréquente dans les pays développés. Sa prévalence est estimée aux Pays Bas à 2.2%, en Chine à 1.7%, et aux Etats Unis à 2.1% [4].

En Afrique très peu de données existent dans la littérature, il semblerait cependant que la prévalence de la MP soit faible dans cette région [5].

La transition démographique actuelle en Afrique, qui se caractérise par le vieillissement de la population et l'incidence de plus en plus croissante des maladies métaboliques, le changement environnemental laissent supposer une augmentation de l'incidence des maladies neurodégénératives en général et celle de la MP en particulier [6].

Cette pathologie dont l'étiologie semble multifactorielle : environnementale, génétique, toxique est un modèle de maladie neurodégénérative à étudier dans le contexte Africain. Le diagnostic de la MP

reste clinique et basé sur un faisceau d'arguments cliniques appuyés par des arguments radiologiques et pharmacologiques [7].

En Afrique en général et au Mali en particulier le diagnostic de la MP n'est pas aisé. Cette situation pourrait expliquer le manque de données et le déficit d'informations dans cette région. Dans cette étude nous avons voulu évaluer les outils diagnostiques par l'intermédiaire d'un test pharmacologique (Test à la L-dopa) et étudier les aspects cliniques et épidémiologiques.

II.OBJECTIFS

Nos objectifs étaient :

1. Objectif général

Etudier les aspects épidémiologiques, cliniques et diagnostiques de la MP dans le service de neurologie du CHU Gabriel TOURE de Bamako (Mali).

2. Objectifs spécifiques

- Déterminer les aspects épidémiologiques dans le service de neurologie du CHU Gabriel Touré.
- Evaluer l'intérêt du test à la L-dopa (test pharmacologique) dans le diagnostic de la MP dans notre contexte de travail.
- Décrire les aspects cliniques de la MP dans le service de neurologie du CHU Gabriel Touré.
- Evaluer la qualité de vie des patients Parkinsoniens au Mali.

III- GENERALITES : RAPPELS SUR LES SYNDROMES PARKINSONIENS

1-Historique : [8]

L'histoire de la maladie de Parkinson commence par celle de l'homme qui fut le premier à en décrire les symptômes, sans même savoir qu'elle porterait un jour son nom.

James Parkinson (11 avril 1755 - 21 décembre 1824) est un médecin, mais aussi un géologue, un paléontologue éminent et un activiste politique anglais de la fin XVIIIème début XIXème siècles (Figure 1). Bien qu'il ait commencé sa carrière comme médecin, la médecine n'occupera avec le temps qu'une part restreinte de son activité et rien ne prédestinait ce fils de pharmacien-apothicaire-chirurgien à laisser sa marque dans l'histoire de la neurologie.



Figure 1 : James Parkinson

C'est par un court écrit de 1817 (Figure 2), qu'il grave son nom dans l'histoire de la médecine. Intitulé « *An Essay on the Shaking Palsy* » (Essai sur la paralysie tremblante ou « *paralysis agitans* »), Parkinson y fait une description détaillée de

six patients présentant les symptômes d'une maladie qui prendra 40 ans plus tard son nom sur la proposition de Jean-Martin Charcot à Paris. Fait inhabituel pour une telle description, il n'a pas examiné lui-même ces malades mais les a observés pendant leur promenade quotidienne. Il montre dans son écrit que les symptômes de cette maladie constituent une entité clinique propre. Seule la rigidité sera ajoutée à son excellente description par Charcot et viendra compléter ainsi la liste des symptômes de la pathologie.

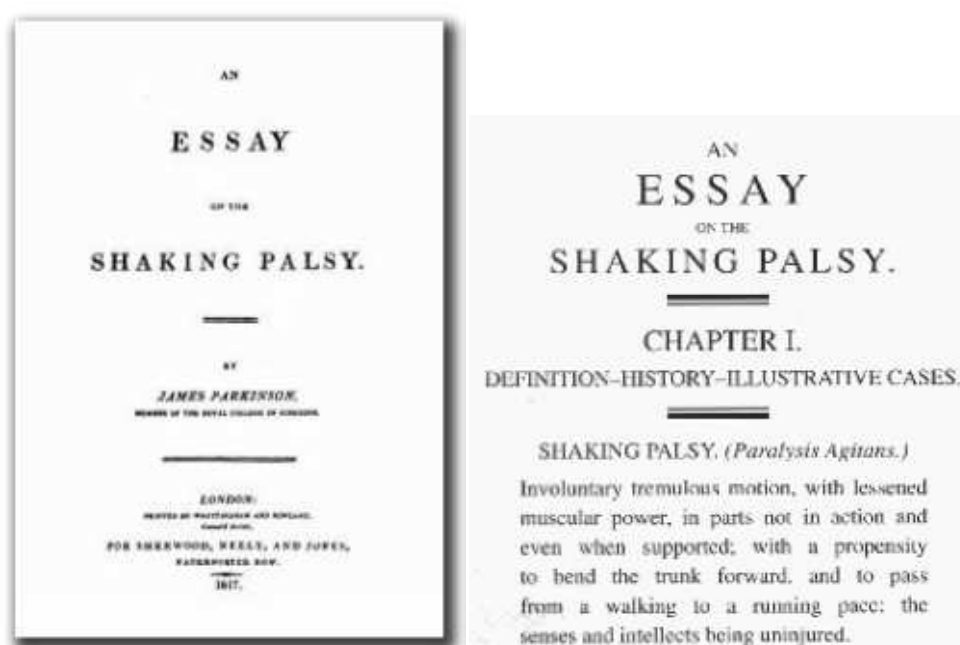


Figure 2 : Couverture de *Essay on ShakingPalsy* la première description de la Maladie de Parkinson

La prise en charge de la maladie de Parkinson a constamment évolué au fil du temps.

L'avènement des thérapies dopaminergiques a marqué le tournant majeur de la thérapeutique antiparkinsonienne depuis près de 50 ans. D'autres méthodes, telle la chirurgie, se sont aussi développées et améliorées. L'importance de la qualité de vie et du traitement des affections associées à la maladie de Parkinson, fait aussi maintenant partie des aspects primordiaux de la prise en charge de la maladie de Parkinson.

2-Définition

Décrite par James Parkinson en 1817, la maladie de parkinson ou paralysie agitante est une des maladies neurologiques les plus fréquentes puisse qu'elle touche environ 1% de la population de plus de 50ans.

James Parkinson dans sa remarquable et complète observation a donné la définition suivante : » mouvement trémulant involontaire, sans déficits de la force musculaire, ne survenant pas dans l'action et même dans l'attitude ; avec une tendance à fléchir le tronc en avant et de passer de la marche à la course les appareils sensoriels et l'intelligence restant épargnés » [9].

De nos jours, la paralysie agitante reconnaît d'autres définitions dont la suivante :

« Affection due à des lésions dégénératives touchant le système extra-pyramidal et caractérisée par un tremblement de repos ; une hypertonie musculaire plastique, un faciès figé et une démarche à petits pas lent » [10].

La MP comporte un ensemble de signes groupés dénommé syndrome Parkinsonien typique qui atteint le sujet adulte ou le vieillard, d'évolution lente et progressive. Il est à distinguer d'autres pathologies neurodégénératives comportant un syndrome parkinsonien ou engendrant secondairement un syndrome parkinsonien dont : les syndromes parkinsoniens d'origine exogène, vasculaire ou tumoral [11].

3-Epidémiologie :

La MP est la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer [12].

La prévalence de la MP dans les pays occidentaux est estimée entre 100 et 200 cas pour 100.000 habitants. Elle augmente progressivement avec l'âge, passant de 0.6 - 0.8% entre 65 et 69 ans à 2.6-3.5% entre 85 et 89 % [13].

L'âge moyen d'apparition de la maladie est d'environ 60 ans, même si 5 à 10% des cas, classés comme précoces, commencent entre 20 et 50 ans [14].

Avant 20 ans la maladie est exceptionnelle et doit faire rechercher des causes héréditaires : la mutation de la parkine, maladie de Wilson [15].

La MP pourrait être moins fréquente chez les personnes d'ascendance africaine et asiatique, ce qui reste contesté [12]. Les hommes seraient plus souvent atteints que les femmes mais les études ne sont pas unanimes sur ce point [16].

La cause de la maladie de parkinson demeure inconnue mais quelques pistes intéressantes sont évoquées : toxique ; génétique ; en fait une origine multifactorielle.

C'est ainsi que devant l'insuffisance des études effectuées jusqu'aujourd'hui pour identifier une cause à la fois nécessaire et suffisante ; qu'il est plausible d'évoquer dans l'optique de cette origine multifactorielle probable le rôle des facteurs environnementaux dans la genèse de la MP.

Dans la revue (Épidémiologie et Santé publique Paris) dans son chapitre titré «Maladie de parkinson et facteurs environnementaux » (Parkinson's disease and environments factors) [17]. Il est dit ceci :

« L'intoxication humaine aigüe par le MPTP (dérivé synthétique impure de l'héroïne), décrit chez certains toxicomanes a suscité un grand intérêt dans la communauté scientifique en raison de véritable modèle expérimental de MP qu'il réalise. La MP est deux à cinq fois plus fréquente dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement. Des enquêtes cas témoins ont conclus de manière répétée à une association positive entre l'habitat milieu rural et la MP. Cette association pourrait découler de l'utilisation professionnelle d'herbicides et de pesticides ou de la consommation d'eau tirée de puits » [17].

4- Rappel anatomique : le système striato-nigrique

4-1 Les corps striés

Ils constituent les centres sous-corticaux les plus perfectionnés du système extrapyramidal. Du point de vue fonctionnel ils comprennent :

1. La partie interne du noyau lenticulaire, ou pallidum qui constitue la formation striée la plus ancienne : *le paléo-striatum*.
2. L'ensemble du noyau caudé et la partie externe du noyau lenticulaire ou putamen, qui constituent des formations plus récentes : *le striatum*.

- **le paléo-striatum :**

Il reçoit ses afférences du thalamus et du néo-striatum, ses afférences forment deux faisceaux : l'anse lenticulaire et le faisceau lenticulaire, qui atteignent d'une part l'hypothalamus, et d'autre part différents noyaux du système extrapyramidal siégeant à la partie haute du tronc cérébral et dont nous n'avons cité que les principaux (noyau rouge et locus niger).

Ainsi le pallidum est un noyau moteur extrapyramidal qui peut fonctionner indépendamment du cortex recevant ses afférences par l'intermédiaire du thalamus. Ces circuits thalamo-striés commandent en particulier le tonus musculaire et les mouvements automatiques élémentaires. Leur lésion entraîne une hypotonie et un défaut de coordination des mouvements.

- **Le néo-striatum**

Il reçoit ses afférences du cortex extrapyramidal. Toutes ses afférences aboutissent au pallidum qu'il contrôle, exerçant sur lui un effet inhibiteur. Du pallidum, les voies efférentes sont les mêmes que précédemment. Une lésion de ces circuits néo-striés aboutit à la libération du paléo-striatum, avec apparition de mouvements incoordonnés (chorée-athétose).

4-2- les voies dopaminergiques : le système extrapyramidal et ses connexions

On désigne habituellement par ce terme un certain nombre de centres moteurs reliés entre eux par de multiples connexions souvent à double sens (circuits, boucles) et n'appartenant ni au système pyramidal ni au système cérébelleux [18].

Les principaux éléments de ces centres sont : le noyau caudé et le putamen (qui constituent le striatum), le pallidum (globe pâle) et divers noyaux de la région sous thalamique (Zona incerta, corps de Luys, locus Niger). Les principales connexions les réunissant les uns aux autres sont les fibres strio-pallidales, la boucle strio-nigro-striée et la boucle pallido-luysopallidale. Les médiateurs chimiques libérés aux terminaisons présynaptiques des fibres impliquées dans ces circuits ont été étudiés ces dernières années. Le plus important est la Dopamine en pratique, libérée aux synapses nigro-striatales, et dont le manque est responsable d'une grande partie de la symptomatologie parkinsonienne. Mais il serait tout à fait artificiel de limiter à ces centres la définition du système extrapyramidal, car ils sont reliés par des multiples connexions :

- Au Thalamus : noyau intralaminaire (boucle pallido-inta-lamino-striée) et noyau ventro-latéral principalement ;
- Au Cortex cérébral, aires corticales « extra-pyramidales » circuit thalamo-cortico-thalamique ; au noyau rouge et au cervelet ; à la substance réticulée du tronc cérébral.

Par ces multiples connexions, le système extra-pyramidal agit en définitive sur les motoneurones α et γ . Son action est synergique de celle des autres systèmes de commande et de régulation de la motricité et du tonus (système pyramidal et cérébelleux

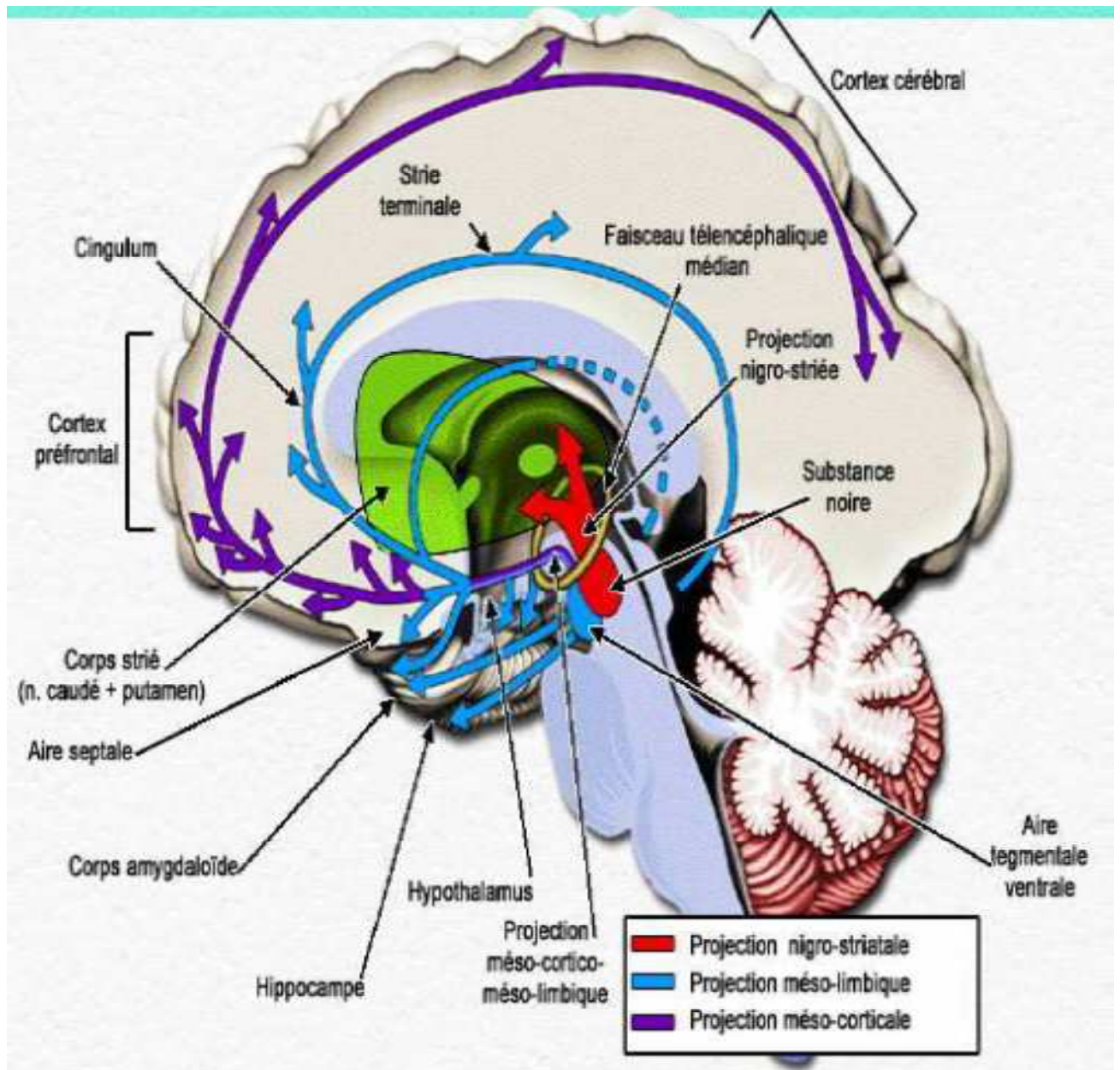


Figure 3 : [19] Schéma des 3 principales voies dopaminergiques.

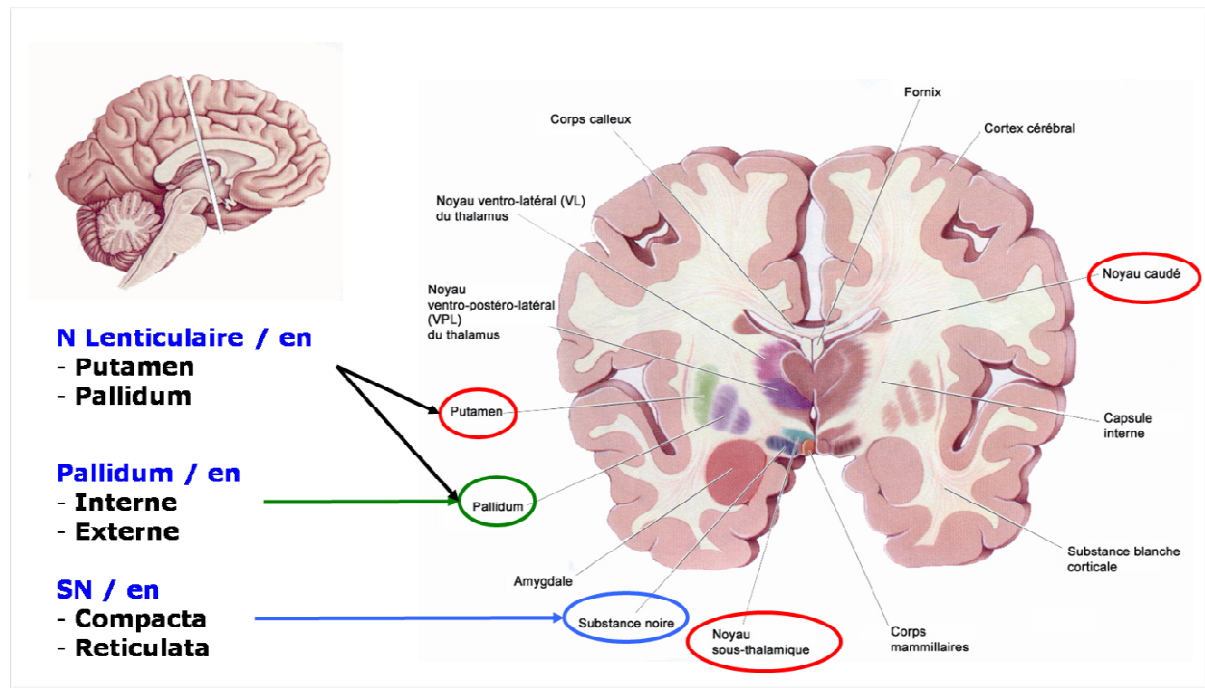


Figure 4[19]: Schéma des noyaux gris centraux.

5-PYSIOPATHOLOGIE :

La définition de la MP est à la fois clinique et histologique car la maladie est tout à fait caractéristique sur ces deux plans.

Sur le plan clinique, la MP comporte une triade typique formée d'un tremblement de repos, d'une akinésie, d'une hypertonie dont les effets cumulés sont à l'origine du handicap moteur. Les études anatomopathologiques puis histochimiques ont permis d'établir une relation chronologique directe entre l'apparition des symptômes et le déficit neurobiochimique en Dopamine liés à la dégénérescence des voies nigrostriées. Ces voies s'unissent entre eux le locus NIGER et le striatum, néocélulaire intracérébraux impliqués dans l'initiation et le contrôle du mouvement : la maladie se manifeste cliniquement lorsque la concentration de Dopamine striatale chute de plus de 70 à 80%. L'amélioration spectaculaire des patients obtenue par la Dopathérapie depuis une vingtaine d'années a confirmé à postériori l'importance de cette déficience sélective malgré la modification d'autres neurotransmetteurs au cours de la MP.

Il existe une perte neuronale en fonction de l'âge qui est progressive et linéaire.

Cette perte neuronale est hétérogène et prédomine dans les nigrosomes [20]. La sensibilité des neurones nigro-striés Dopaminergiques au vieillissement semble supérieure à celle de la plupart des autres cellules intracérébrales. Cette perte est néanmoins considérée comme insuffisante pour atteindre le seuil critique de déclenchement de la MP.

La MP semble donc nécessiter, pour s'exprimer sur le plan clinique, l'intervention d'un ou plusieurs facteurs spécifiques inconnus dont l'effet s'ajouterait à celui du vieillissement cérébral physiologique pour accélérer le processus de dégénérescence nigrostriatale. De manière théorique, on peut imaginer l'intervention de tels facteurs selon diverses modalités : baisse rapide du nombre de cellules nigro-striées, en temps limité, accélération de la pente de dégénérescence cellulaire ou combinaison de ces deux mécanismes.

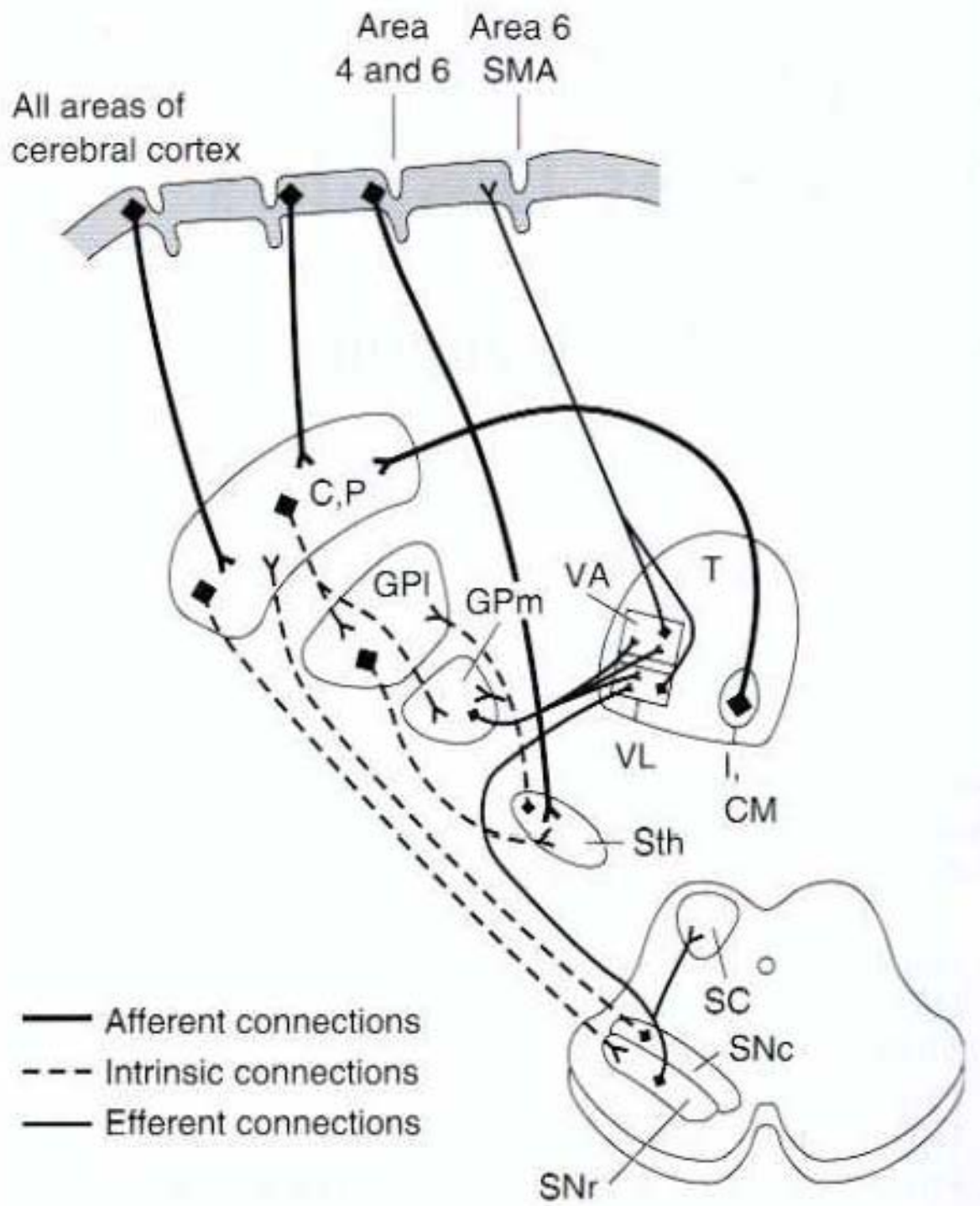


Figure5 : [21] Physiopathologie de la maladie de parkinson.

6-Physiologie de la Dopamine [8]

La dopamine est une petite molécule synthétisée pour la première fois en 1910, appartenant à la famille des catécholamines (amines biogènes) au même titre que la noradrénaline ou l'adrénaline. Au sein de l'organisme, elle assure la transmission dite dopaminergique. Elle peut être libérée au niveau central par plusieurs systèmes de neurones dopaminergiques et au niveau périphérique par diverses populations cellulaires appartenant à différents tissus. De par la nature de ses récepteurs, la dopamine est un neuromédiateur d'action lente. La réponse électro physiologique est obtenue en quelques secondes au lieu de quelques millisecondes pour les médiateurs se liant aux canaux ioniques.

○ Synthèse des catécholamines.

La biosynthèse des catécholamines (dopamine, noradrénaline et adrénaline) est assurée par une voie métabolique commune. Le précurseur de cette voie est un acide aminé, la L-tyrosine, fourni à l'organisme :

- Soit par hydroxylation de la L-phénylalanine par la phénylalanine hydroxylase chez les sujets non déficients pour l'activité phénylalanine hydroxylase. Cette voie est limitée voir absente chez les personnes phénylcétonuriques présentant un déficit pour l'activité phénylalanine hydroxylase ;
- Soit par l'alimentation. Dans ce cas, la tyrosine est transportée des milieux extracellulaires vers le cytoplasme des cellules par un transporteur membranaire dépendant des ions Na⁺.

La première étape de la synthèse est l'hydroxylation de la L-tyrosine en L-dihydroxyphénylalanine(ou L-dopa) par la tyrosine-hydroxylase. Comme cette enzyme ne se trouve qu'au niveau du cytoplasme des neurones catécholaminergiques et des cellules chromaffines des glandes surrénales, l'identification et la visualisation des structures catécholaminergiques ont pu aisément être réalisées via des marquages immunohistochimiques. La tyrosine-hydroxylase est l'étape limitante de la biosynthèse des catécholamines en raison

de sa rapide saturation. Son activité est modulée de façon physiologique de plusieurs manières. A court terme, elle est phosphorylée par des kinases en réponse à différents facteurs : le Nerve Growth Factor (NGF), les neuropeptides VIP, ou la substance P). A long terme, la transcription du gène de la tyrosine-hydroxylase diminue en réponse à la disponibilité de l'adrénaline ou de la noradrénaline.

La deuxième étape, elle aussi cytoplasmique, correspond à la décarboxylation de la L-dopa en dopamine par la dopa-décarboxylase.

A l'inverse de la tyrosine-hydroxylase, la dopa-décarboxylase n'a pas de spécificité de substrat et catalyse la décarboxylation d'autres acides aminés aromatiques d'où son appellation de décarboxylase des acides aminés aromatiques (AAAD). Non spécifique des neurones dopaminergiques, elle se retrouve dans les neurones sérotoninergiques, les cellules hépatiques ou rénales et est impliquée dans la barrière hémato-encéphalique. L'étape de synthèse de la dopamine constitue une cible pharmacologique d'inhibiteurs périphériques comme le benserazide (en association dans Modopar®) et la carbidopa (en association dans Sinemet®) utilisés dans le cadre des traitements par L-dopa de la Maladie de Parkinson. Ceux-ci empêchent une décarboxylation trop importante de la L-dopa en périphérie de l'organisme et permet le passage de taux plus importants de L-dopa au niveau cérébral. La dopa-décarboxylase est aussi impliquée dans l'effet de l'alpha-méthyl-dopa utilisée pour ses propriétés anti hypertensives.

Après la synthèse de la dopamine, la voie de biosynthèse des catécholamines continue par une troisième puis une quatrième étape qui aboutiront respectivement à la production de noradrénaline et d'adrénaline qui ne sont que des métabolites issus de la dopamine.

La troisième étape de la synthèse des catécholamines consiste en une hydroxylation de la dopamine en noradrénaline par la dopamine-hydroxylase. Cette réaction se produit à l'intérieur des vésicules de sécrétion présentes dans la

cellule. L'enzyme se trouve en partie sous forme libre et en partie sous forme liée à la membrane interne des vésicules. Lors de la sécrétion du neuromédiateur, la forme libre de l'enzyme est elle aussi rejetée simultanément à l'extérieur.

La quatrième et dernière étape consiste en une N-méthylation de la noradrénaline en adrénaline par la phényléthanolamine-N-méthyl-transférase (PNMT) qui catalyse le transfert d'un radical méthyl de la S-adénosyl-méthionine sur la fonction amine primaire de la noradrénaline. Cette réaction n'a uniquement lieu que dans les neurones adrénérgiques du système nerveux central et les cellules chromaffines de la médullosurrénale.

La PNMT est une enzyme cytoplasmique. Il faut donc que la noradrénaline préformée quitte les granules dans lesquelles elle est stockée afin de rejoindre le cytoplasme pour être méthyliée. Cela se fait par diffusion selon le gradient de concentration. Dans un dernier temps, l'adrénaline cytosolique est enfin concentrée à l'intérieur de vésicules de stockage par l'action des transporteurs VMAT.

○ **Catabolisme des catécholamines.**

Les catécholamines, dopamine, noradrénaline et adrénaline, sont toutes dégradées sous l'action successive de 2 enzymes : une monoamine oxydase (MAO) et une catéchol-O-méthyltransférase (COMT).

Les MAO agissent sur les molécules à cataboliser en les oxydant par substitution de la fonction amine primaire par une fonction acide carboxylique. On recense 2 types de MAO : la MAO-A et la MAO-B.

LA MAO-A est impliquée dans la dégradation de la noradrénaline et de l'adrénaline, alors que la MAO-B est impliquée dans la dégradation de la dopamine. Cette distinction d'activité entre MAO A et B a une importance toute particulière dans le domaine de la pharmacologie avec le développement des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). On retrouve ainsi des IMAO non sélectifs tel l'iproniazide (Marsilid®) un antidépresseur peu utilisé en raison de

son maniement thérapeutique délicat. Il est soumis à de nombreuses interactions médicamenteuses et des intervalles de temps précis doivent être respectés lors d'un changement de traitement au profit ou au détriment d'un tel médicament. Les IMAO sélectifs du type A, comme le moclobémide (Moclamine®) sont aussi des antidépresseurs.

Les IMAO sélectifs du type B sont utilisés comme antiparkinsoniens. Il s'agit de la sélégiline (Déprényl®, Sélégiline®, Otrassel®) ou de la rasagiline (Azilect®). La COMT catalyse la méthylation de la fonction hydroxyle située sur le cycle benzénique en méta de la chaîne carbonée. Ici aussi des inhibiteurs pharmacologiques ont été développés avec pour cible cette enzyme, tel l'entacapone (Comtan®) utilisé comme antiparkinsonien.

La dopamine, elle est catabolisée de façon similaire à l'adrénaline et la noradrénaline. La MAO-B surtout mitochondriale conduit à la formation d'un dérivé aldéhyde rapidement métabolisé par une aldéhyde-déshydrogénase en acide dihydroxyphényl acétique (DOPAC). Celui-ci est dégradé par action de la COMT à localisation essentiellement synaptique en acide homovanillique (HVA). Tout comme le cas de l'adrénaline ou de la noradrénaline, la COMT peut agir avant la MAO-B sur la dopamine. Dans cette alternative, le produit formé par la COMT est la 3-O-méthyl dopamine qui est secondairement dégradée par la MAO-B puis l'aldéhyde-déshydrogénase en DOPAC. L' HVA et le DOPAC sont tous deux considérés comme des marqueurs de l'activité des neurones dopaminergiques.

- **Stockage, libération et recapture de la dopamine.**

La dopamine cytosolique, après biosynthèse est concentrée dans des granules de stockages par l'intermédiaire des *vesicular monoamine transporters*, des transporteurs vésiculaires communs à toutes les monoamines : les VAMT-1 et VAMT-2 qui concentrent la dopamine dans de petites vésicules synaptiques.

La libération de la dopamine dans la fente synaptique se fait par exocytose calcium dépendante. Elle est fonction des caractéristiques de décharge des

neurones et de l'influence des auto- et hétéro-récepteurs pré synaptiques présents sur la terminaison dopaminergique.

Une fois libérée, la dopamine n'est pas automatiquement catabolisée. Par mesure d'économie pour la cellule, elle est recapturée par un transporteur sélectif (*dopamin transporter* ou DAT) appartenant à la famille des récepteurs membranaires à 12 hélices. De cette façon une forte proportion de la dopamine (80 %) peut être inactivée.

- **La localisation de la dopamine dans l'organisme : dopamine périphérique versus dopamine centrale.**

La dopamine n'a pas exactement la même fonction suivant sa localisation dans l'organisme. Au niveau central, elle joue le rôle de neurotransmetteur alors qu'en périphérie elle joue plutôt un rôle paracrine. Dans les deux cas, elle reste un précurseur de la noradrénaline et de l'adrénaline dans les neurones post-ganglionnaires du système sympathique ou des cellules chromaffines de la médullosurrénale entre autres.

Au niveau périphérique de l'organisme, la dopamine peut être retrouvée dans des cellules n'exprimant pas le gène de la tyrosine hydroxylase mais capable de procéder à la décarboxylation de son précurseur la L-dopa d'origine digestive. Ainsi la dopamine arrive à jouer un rôle physiologique spécifique indépendant de son rôle de précurseur de la noradrénaline et de l'adrénaline. Cela est confirmé par des concentrations plasmatiques significatives de dopamine ainsi que par la présence de récepteurs dopaminergiques dans de nombreux tissus périphériques. Suivant sa concentration, elle peut être à l'origine de la stimulation des récepteurs D1, 1, 1 ou 2 et avoir une action indirecte en augmentant la libération de noradrénaline par les terminaisons synaptiques. Ses effets sont principalement d'ordre cardio-vasculaire dose-dépendants.

Au niveau du système nerveux central, trois principaux groupes de neurones Dopaminergiques synthétisent, stockent et libèrent de la dopamine.

- **La voie nigrostriée** (ou nigrostriatale) représente 80 % des neurones dopaminergiques centraux et contrôle la motricité automatique. Les corps cellulaires (groupe A9) se situent au niveau du locus niger appellation de la pars compacta de la substantia nigra dont la couleur résulte de l'accumulation de neuromélanine. Ces neurones se projettent depuis le mésencéphale jusqu'au striatum (ensemble noyau caudé et putamen) pour constituer la voie nigrostriée.
- **La voie mésocortico limbique.** Les corps cellulaires (groupe A10) se situent dans l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale à proximité du groupe A9 et se projettent vers différentes structures limbiques comme le noyau accumbens, le septum, les tubercules olfactifs, l'amygdale, l'hippocampe et différentes régions corticales. Cette voie joue sur les réactions comportementales, l'émotivité, l'anxiété et diverses fonctions cognitives. Un dysfonctionnement de cette voie serait à l'origine des psychoses.
- **La voie tubéro-infundibulaire** dont les projections vers l'éminence médiane proviennent de l'hypothalamus voisin (groupe A12). Via la voie sanguine, cette voie dopaminergique régule (par inhibition) la libération de prolactine par les cellules lactotropes de l'hypophyse antérieure, et empêche la lactation.

7- Clinique

Le début est généralement insidieux. Des douleurs mal systématisées, une fatigabilité, une réduction de l'activité peuvent orienter à tort vers une affection rhumatismale ou un état dépressif.

Néanmoins dans 80% des cas le tremblement a retenu l'attention du malade ou de son entourage et il conduit à la recherche des autres signes. Signalons que l'unilatéralité ou la prédominance unilatérale de la sémiologie est habituelle à ce stade [22].

Le tableau clinique de la maladie de parkinson est dominé par les symptômes moteurs :

-Le tremblement : c'est le signe le plus classique du syndrome parkinsonien (70% des cas) [23]. Typiquement, il se manifeste au repos, oscillant de façon fine et régulière à un rythme lent de 4 à 6 cycles par seconde. Débutant classiquement au membre supérieur (le pouce, l'index et la main), il respecte toujours l'extrémité céphalique.

-L'hypertonie extrapyramidale, classiquement décrite en « tuyau de plomb » (le membre gardant à la fin d'un mouvement l'attitude exercée), « en roue dentée ». Cette hypertonie plastique cède par à-coup.

-L'akinésie, est une réduction de la motricité automatique et volontaire en absence de toute paralysie. Elle correspond à un défaut d'initiation du mouvement et est à distinguer d'un ralentissement (bradykinésie) et d'une réduction d'amplitude (hypo kinésie), qui peuvent également être présents.

7-1. Les Symptômes non moteurs [24]

D'autres symptômes apparaissant à des degrés variables au cours de l'évolution entraînant une majoration du handicap fonctionnel.

Dans certains cas il semblerait que ces symptômes puissent survenir très précocement et précéder l'apparition des signes moteurs de quelques années [25, 26].

➤ Les signes neurovégétatifs.

Les troubles digestifs sont très fréquents (constipation, gastro parésie). L'hypotension artérielle orthostatique et les troubles vésicosphinctériens sont souvent tardifs. L'amaigrissement reste spécifique (le poids reste un bon indice de surveillance clinique).

➤ Les troubles sensitifs.

Leur description et leur localisation sont très variables : crampes, engourdissement, sensations de chaleur ou de froid, localisés du côté où la

symptomatologie extrapyramidale prédomine. Un tableau d'impairité des membres inférieurs est souvent rapporté.

➤ **Les troubles du sommeil et de la vigilance.**

Le sommeil peut être perturbé par les troubles sphinctériens et par des difficultés motrices nocturnes (akinésie, dystonie). L'insomnie est initiale ou en deuxième partie de nuit. Les cauchemars sont fréquents, ils correspondent à des troubles du comportement en sommeil paradoxal. La somnolence diurne est parfois favorisée par les traitements (agonistes dopaminergiques).

➤ **Les signes axiaux.**

Ils sont tardifs mais peuvent passer progressivement au premier plan : akinésie axiale, troubles de la marche (enrayages cinétiques, festination), instabilité posturale en rétropulsion avec risque de chute, dysarthrie, troubles de la déglutition.

➤ **Les troubles cognitifs et les troubles psychiques.**

Les déficits cognitifs concernent principalement le traitement des informations visuospatiales, la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives. Une démence survient dans plus de 40 % des cas. La dépression et l'anxiété sont fréquentes. Le traitement dopaminergique peut provoquer des hallucinations mais aussi de véritables délires. La survenue de ces complications peut traduire l'évolution de la maladie vers une démence.

Critères diagnostiques cliniques de la maladie de Parkinson(UKPDBB) [27].

- Vérification des critères diagnostiques du syndrome Parkinsonien
- _ Bradykinésie
- _ Au moins un signe parmi les suivants :
- _ Rigidité musculaire
- _ Tremblements de repos
- _ Instabilité posturale non expliquée par une atteinte primitive visuelle, vestibulaire, cérébelleuse ou proprioceptive

- Critères évolutifs positifs en faveur du diagnostic de la maladie de Parkinson
 - _ Début unilatéral
 - _ Présence d'un tremblement de repos
 - _ Evolution progressive
 - _ Amélioration significative (>70%) par la L-Dopa du côté initialement atteint
 - _ Mouvements choréiques intenses induits par la L-Dopa
 - _ Sensibilité à la L-Dopa pendant 4 ans au moins
 - _ Durée d'évolution supérieure à 9 ans
 - Vérification de l'absence de critères d'exclusion de la maladie de Parkinson
 - _ Antécédents d'AVC répétés et progression par à-coups
 - _ Antécédents de traumatismes crâniens répétés
 - _ Antécédent documenté d'encéphalite
 - _ Crises oculogyres
 - _ Traitement neuroleptique durant les premiers symptômes
 - _ Antécédents familiaux de plusieurs cas de syndromes Parkinsoniens (critère relatif)
 - _ Rémission prolongée
 - _ Signes strictement unilatéraux après 3 ans d'évolution
 - _ Paralyse supra nucléaire du regard
 - _ Syndrome cérébelleux
 - _ Dysautonomie sévère et précoce
 - _ Démence sévère et précoce avec troubles de la mémoire, du langage et des praxies
 - _ Signes de Babinski
 - _ Tumeur cérébrale ou hydrocéphalie communicante sur le scanner
 - _ Absence d'amélioration sous fortes doses de L-Dopa (en l'absence de malabsorption)

_ Exposition au MPTP (1-méthyl-4-phényl-1, 2, 4,6-tétrahydropyridine)

7-2. FORMES CLINIQUES[24]

▪ Selon l'âge de début :

Les formes à début précoce, avant 40 ans, se caractérisent par la rareté des formes tremblantes pures, la précocité d'apparition des complications motrices sous dopa thérapie, et le caractère tardif des troubles posturaux et cognitifs. Les formes à début tardif après 70 ans ont une évolution plus sévère, la sensibilité à la L-dopa est moins prononcée, l'évolution vers le déclin est plus rapide (signes axiaux, troubles cognitifs et psychiques).

▪ Selon l'évolution :

La vitesse de progression de la symptomatologie reste très variable d'un patient à l'autre : lente avec une gêne limitée pendant de longues années, rapide où les complications motrices sont précoces. L'évolution se fait classiquement en cinq phases :

- Pré symptomatique ;
- 1. Diagnostique ;
- 2. « lune de miel » (symptômes contrôlés par les traitements) ;
- 3. Complications motrices (fluctuations et dyskinésies) ;
- 4. Déclin (prédominance des signes axiaux et cognitifs)

7-3. Différents sous types cliniques

La maladie de parkinson est hétérogène. En fonction de la prépondérance d'un ou de plusieurs troubles moteurs trois sous types cliniques de la maladie de parkinson ont été décrits :

 **Forme tremblante**

 **Forme Akinéto-rigide**

 **Forme mixte.**

Le diagnostic de certitude d'une MP repose sur l'examen anatomopathologique. Du vivant du patient le diagnostic est clinique. Un scanner ou une IRM ne sont demandés que si un autre syndrome parkinsonien dégénératif est suspecté ou chez un sujet de moins de 40 ans (recherche d'une maladie de Wilson).

8-LES CAUSES GENERALEMENT RETROUVEES DANS LES AFFECTIONS ENGENDRANT SECONDAIREMENT UN SYNDROME PARKINSONIEN

1. Les causes toxiques :

Les neuroleptiques et plus généralement, les bloqueurs des récepteurs Dopaminergiques (anti vomitif) peuvent mimer certains signes de la MP, essentiellement par l'akinésie, rigidité. Les intoxications graves au monoxyde de carbone induisent chez les patients qui en réchappent des syndromes parkinsoniens souvent importants.

A ceci il faut citer l'intoxication au N. Méthyl 4-Phenyl – 1,2,3,6-Tetrahydro – Pyridine ou MPTP dont au cours des années 1980 un nombre croissant d'études s'est intéressé aux facteurs environnementaux dans la MP en relation avec la découverte de plusieurs molécules neurotoxiques susceptibles d'induire une symptomatologie extrapyramidale proche de la maladie de parkinson. La plus importante molécule était le MPTP [17].

2. Les causes vasculaires :

Un syndrome multi lacunaire d'origine vasculaire peut ressembler à la maladie de Parkinson (MP), mais les signes sont souvent limités aux membres inférieurs.

3. Les causes traumatiques et tumorales :

Les traumatismes crâniens répétés chez les boxeurs par exemple, les calcifications des noyaux gris (la maladie de Fahr) ou tumeurs de la base sont parfois incriminés.

4. Les causes infectieuses :

L'encéphalite épidémique de Von ECONOMO survenue au monde dans les années qui ont suivi la Première Guerre Mondiale, était suivie d'un syndrome difficile à différencier de la paralysie agitante. Il est habituel dans ce cas de parler Parkinson-encéphalitique.

5. Il existe d'autres maladies neurodégénératives qui comportent un syndrome parkinsonien découlant soit :

De l'atrophie pallido-luysienne décrite par Von BOGAERT, se manifeste par l'association chez un même patient de contractures, dystonies de torsion, mouvements choréo-athétosiques aux tremblements ;

- De la dégénérescence striato-nigrique s'exprimant par un syndrome parkinsonien parfois associé à un syndrome pyramidal ;
- La paralysie supra-nucléaire (PSP) progressive ou maladie de STILL-RICHARDSON-OLSEWSKI associant au syndrome parkinsonien une paralysie de la verticalité du regard, une rigidité axiale prédominante, avec parfois un syndrome cérébelleux, pyramidal ou une dysarthrie ;
- Le syndrome de SHY-DRAGER est caractérisé par une grande dysautonomie (hypotension orthostatique, qui est sévère, troubles vésico-sphinctériens) associés à une atteinte extrapyramidale et parfois des signes cérébelleux, une amyotrophie, une paralysie oculomotrice ;

- L'association sclérose latérale amyotrophique et syndrome parkinsonien, observée dans l'Ile de Guam, pose la question d'une origine commune possible de la neurodégénérescence de ces deux affections.

Les mêmes études montrent également que plus généralement la dégénérescence des noyaux gris centraux est souvent accompagnée par l'atteinte d'autres structures neuronales, affections regroupées alors sous le nom de « Multiple System Atrophy ».

Différentes manifestations cliniques coexistent alors : syndrome extrapyramidal, cérébelleux, dysautonomie, paralysie oculomotrice principalement.

La description de cette nuance entre maladie de parkinson et autres syndromes parkinsoniens permet de spécifier la MP dans des syndromes parkinsoniens ci-dessus cités.

9. Données de la génétique [28]

La maladie de parkinson est caractérisée par la mort progressive des neurones dopaminergiques de la Substantia nigra et la présence d'inclusions protéiques ubiquitinyliées, les corps de lewy. Quatre gènes impliqués dans de rares formes familiales de maladie de parkinson ont été identifiés : des mutations des gènes de l'alpha synucléine et de l'ubiquitine hydrolase UCH-L1 sont associées à des formes autosomiques dominantes, tandis que des mutations des gènes de la parkine sont responsables des formes autosomiques récessives. Un gain de fonction toxique, associé à l'assemblage de l'alpha synucléine en fibrilles insolubles de type amyloïde, pourrait rendre compte de la mort neuronale dans les syndromes parkinsoniens dus à des mutations du gène de l'alpha synucléine. En revanche, une perte de fonction serait à l'origine de la maladie de parkinson provoquée par des mutations des gènes de la parkine et d'UCH-L1, deux enzymes clés de la voie protéolytique Ubiquitine-protéasome.

La présence d'alpha synucléine, de parkine et d'UCH-L1 dans les corps de lewy suggère qu'un dysfonctionnement des voies de repliement et de dégradations des protéines pourrait jouer un rôle non seulement dans les formes familiales de maladie de parkinson, mais également dans la forme sporadique.

10. Données de l'imagerie cérébrale

- Le scanner cérébral permet d'éliminer les lésions focales (tumeurs, localisations infectieuses) ou des lésions plus diffuses (traumatiques, vasculaires, hydrocéphalie).

Le développement éventuellement progressif de ces affections peut prendre une allure pseudo parkinsonienne avec même, dans certains cas, une réponse à la L-dopa suffisamment nette pour être trompeuse.

Toutefois, les situations bien documentées de ce type restent plutôt rares.

- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) encéphalique :

Elle apporte une contribution de plus en plus reconnue au diagnostic des syndromes parkinsoniens « plus ». Des aspects évocateurs ont été, en effet décrits récemment pour les atrophies multi systématisées de forme cérébelleuse (atrophie du pont et du cervelet avec signal hyper intense linéaire bordant le putamen sur un fond hypo-intense du putamen postéro latéral en séquence T2) ; en ce qui concerne la paralysie supranucléaire progressive (atrophie à prédominance mésencéphalique de la région tectale périaqueducale avec signal hyper intense en T2) et pour la dégénérescence corticobasale (atrophie corticale fronto pariétale asymétrique aux dépens du côté controlatéral à celui de l'atteinte clinique).

11. Les Biomarqueurs

Malgré l'apport des techniques d'imagerie fonctionnelle, il existe un besoin de biomarqueurs à visée diagnostique précoce. En effet, on considère que le diagnostic de la MP avec les moyens actuels est trop tardif puisque les signes

moteurs n'apparaissent que lorsque déjà 70% des neurones ont dégénéré. De nombreux travaux ont porté sur ce sujet au cours de la dernière décennie et ont notamment insisté sur l'identification des signes pré moteurs.

D'après les résultats d'une étude quatre gènes se sont avérés associés à une augmentation du risque d'apparition de MP : proteasome (prosome, macropain) sous unités de type alpa 2 (PSMA2), laminin, beta-2 (laminin S) (LAMB2), aldehydedehydrogenase1(ALDH1A1), et histone cluster-1H3e(HIST1H3E)[29].

La combinaison de ces quatre biomarqueurs a confirmé le diagnostic avec une sensibilité et une spécificité de 80%.

Il est apparu également que les individus avec des taux sériques élevés d'acide urique avaient un risque moindre de développer une MP, ainsi une uricémie faible suggère un risque accru de survenue d'une MP cliniquement symptomatique quelques années après. Après que les symptômes sont apparus, le taux d'uricémie pourrait être un biomarqueur pronostique d'évolution de la maladie, une uricémie plus faible laissant présager une progression plus rapide du handicap. Néanmoins, l'uricémie à elle seule est insuffisante pour prédire un risque de MP et doit être associée à d'autres biomarqueurs comme des tests olfactifs, pour établir un score composite pour le diagnostic précoce de MP [30].

12. EVOLUTION ET PRONOSTIC :

Les troubles liés à l'évolution propre de la maladie et les complications dues au traitement se confondent progressivement et s'accompagnent d'un handicap accru, caractérisé par la perte d'autonomie (stades IV et V de Hoehn et Yahr). En effet, les actions combinées de l'âge et de l'évolution de la maladie, ainsi que l'altération progressive du rapport efficacité/tolérance des médicaments antiparkinsoniens qui en résulte, concourent à l'accentuation des signes « axiaux » et de leur « dopa résistance » : ce processus conduit concrètement à la

réduction de la durée des périodes *on*, mais aussi à la détérioration du score de réponse à la L-dopa (obtenu par la différence entre les scores moteurs en période *off* et en période *on*, dont les niveaux de handicap correspondant s'aggravent). Le déclin concerne à la fois les activités motrices et cognitives et les fonctions neurovégétatives dont les désordres cumulés sont responsables de complications diverses (chutes avec traumatismes, fausses routes avec pneumopathies, accès confusionnels aigus), elles-mêmes facteurs de décompensation par épisodes pouvant mettre en jeu le pronostic vital, d'autant que le patient, devenu plus âgé, se trouve dans un état général plus précaire.

13. TRAITEMENTS [23]

Les traitements actuels de la maladie de parkinson sont uniquement symptomatiques. On distingue les traitements médicamenteux et les traitements dits neurochirurgicaux.

I) Les traitements médicamenteux [8] :

Une compréhension de la physiopathologie de la maladie de Parkinson a permis le développement d'une stratégie médicamenteuse ciblée se limitant à l'approche symptomatologique et ne s'adresse essentiellement qu'aux symptômes dopa sensibles. Même si les troubles de la maladie ne peuvent être résumés par l'unique dégénérescence de la voie dopaminergique nigrostriée, le traitement médicamenteux vise à compenser le déficit dopaminergique.

A ce jour, aucune thérapeutique axée sur la prévention de la maladie ou le ralentissement de son évolution par neuroprotection n'a pu être développée avec succès. Cela est dû à la méconnaissance des causes moléculaires de la neurodégénérescence présente dans cette maladie.

Au cours de la maladie de Parkinson, l'origine de la symptomatologie, et plus particulièrement de l'akinésie, est une inhibition de la voie thalamocorticale par les projections GABAergiques inhibitrices du pallidum interne vers le thalamus

moteur. Celles-ci sont suractivées par la conjugaison des effets du déficit dopaminergique au niveau du pallidum interne à savoir :

- Une réduction de la voie inhibitrice du putamen par diminution du tonus dopaminergique D1 de la voie directe ;
- Une augmentation de la voie activatrice du noyau subthalamique par diminution du contrôle du pallidum externe sur celui-ci, secondaire à une suractivité inhibitrice du putamen engendré par une réduction du tonus dopaminergique D2 de la voie indirecte.

Afin de compenser le déficit en dopamine différentes options, associables entre elles si nécessaire, s'offrent au thérapeute :

- Apport de L-dopa exogène pour favoriser la production de dopamine ;
- Stimulation des récepteurs dopaminergiques par des agonistes dopaminergiques ;
- Réduction du catabolisme de la dopamine par des inhibiteurs enzymatiques.

L'inhibition des interneurons cholinergiques striataux, désinhibés par la baisse du tonus dopaminergique fut une option longtemps privilégiée avant l'avènement de la dopathérapie.

Actuellement, la pharmacopée anti parkinsonienne comporte deux grands types de molécules : celles qui agissent sur le système dopaminergique et celles qui agissent sur le système cholinergique.

1) Médicaments dopaminergiques :

-) L-dopa associée aux inhibiteurs de la décarboxylation.
- Pharmacocinétique et biotransformations.

La dopamine ne pouvant pas directement être utilisée en thérapeutique, du fait de son incapacité à passer la barrière hémato-encéphalique (BHE), c'est la L-dopa, son précurseur, qui est utilisée. Celle-ci est absorbable par le tube digestif et passe la BHE par un mécanisme de transport compétitif avec les acides aminés neutres.

La L-dopa est absorbée majoritairement au niveau du duodénum en compétition avec d'autres acides aminés neutres telle l'alanine. La teneur en protéine du bol alimentaire réduit l'absorption de la L-dopa, tout comme le ralentissement de la vidange gastrique fréquent chez le parkinsonien. De nombreux effets secondaires résultent d'une production périphérique de dopamine par décarboxylation de la L-dopa sous l'effet de dopacarboxylases périphériques.

Afin de limiter les effets secondaires périphériques et de diminuer par quatre les doses de L-dopa administrées, des inhibiteurs de la dopacarboxylase (ou IDC tels la cardidopa et le bensérazide) sont employés en association avec la L-dopa. Ceux-ci ne passent pas la BHE et n'agissent que sur les dopacarboxylases périphériques et non sur les dopacarboxylases cérébrales.

Le pic plasmatique est atteint entre 30 et 120 minutes du fait de variations interindividuelles. La demi-vie plasmatique de la L-dopa est de l'ordre de 90 minutes, expliquant la nécessité de multiplier les prises durant la journée. Sa métabolisation est complexe et l'élimination des métabolites se fait par la voie urinaire à 80 % sous forme de mélanine notamment. Le seuil thérapeutique est propre à chaque patient.

Une fois présente au niveau cérébral, la L-dopa est captée à l'extrémité des neurones dopaminergiques nigrostriataux où elle est transformée en dopamine par décarboxylation. A ce stade, elle est intégrée à des vésicules synaptiques pour y être stockée avant d'être libérée dans la fente synaptique pour stimulation des récepteurs dopaminergiques. Au stade avancé de la maladie de Parkinson, quand les terminaisons dopaminergiques sont rares, la décarboxylation de la L-dopa s'effectue au niveau de la glie et des terminaisons sérotoninergiques et peptidiques riches en décarboxylase.

- Pharmacologie.

Action centrale :

La L-dopa administrée augmente le tonus dopaminergique striatal avec en conséquence une amélioration des symptômes de la triade parkinsonienne

(akinésie et rigidité majoritairement, tremblement de façon plus tardive). Toutefois le système méso cortico limbique est aussi stimulé ce qui expliquerait certains effets adverses sur la sphère comportementale. La L-dopa inhibe la production de prolactine (effet inhibiteur de la dopamine sur l'axe hypothalamo-hypophysaire).

Un sevrage brutal expose à un tableau clinique grave proche du syndrome malin des neuroleptiques.

Action périphérique :

La dopamine issue de la décarboxylation de la L-dopa en périphérie stimule les récepteurs dopaminergiques artériels et peut être la cause d'une hypotension orthostatique. A forte dose elle peut être responsable par stimulation des récepteurs adrénergiques cardiovasculaires de troubles du rythme cardiaque et d'hypertension.

La stimulation des récepteurs de l'area postrema située en deçà de la BHE au niveau bulbaire est responsable de nausées et de vomissements contrôlables par la prise de dompéridone (Motylium®), un neuroleptique ne passant pas la BHE aux doses thérapeutiques (inférieures à 60 mg/j).

Indication :

Maladie de Parkinson notamment dans les formes akinéto-hypertoniques et chez les sujets âgés dont l'activité nécessite une correction maximale de leurs troubles.

Posologie :

Elle est variable allant de 150 mg à plusieurs grammes suivant la durée d'évolution de la maladie et des facteurs cinétiques individuels. Une posologie aux alentours de 500 mg/j est considérée comme moyenne, alors qu'elle sera forte pour 1000 mg /j.

Dans tous les cas, l'instauration et l'augmentation doivent être très progressives, faites par paliers jusqu'à la dose minimale efficace. Les prises doivent être fractionnées et prises en dehors des repas sauf en cas d'intolérance digestive.

La L-dopa doit être utilisée avec précaution en cas d'insuffisance coronarienne, de troubles du rythme, de variations tensionnelles, d'antécédents psychotiques ou de mauvais état général.

En cas d'anesthésie générale, il faut arrêter la L-dopa 6 à 12 h avant l'intervention et reprendre 24 h après celle-ci.

Effet indésirables :

Périphériques :

- Troubles digestifs : nausées, vomissements, anorexie ;
- Troubles cardiovasculaires : hypotension, troubles du rythme (extrasystoles ventriculaires, fibrillation auriculaire, tachycardie paroxystique).

Centraux :

- Episode psychotique, idéation paranoïde, agitation, irritabilité ;
- Troubles du sommeil, somnolence, cauchemars ;
- Mouvements anormaux.

A long terme :

- Fluctuations d'activité et réduction de l'activité du traitement. (80 % des patients à 10 ans. Fractionner les doses en augmentant le nombre de prises, utiliser une forme à libération prolongée. Adjoindre de la sélegiline ou un agoniste dopaminergique) ;
- Mouvements anormaux, involontaires (50 % des cas après 5 ans, nécessitent une réduction de posologie) ;
- Dystonies de fin de dose (Crampes douloureuses) ;
- Dyskinésies de milieu de dose (Mouvements choréiques des extrémités ou cervico-faciaux). En cas de surdosage (disparition des signes une semaine à l'arrêt) :
- Disparitions de tous signes extrapyramidaux ;
- Hypotension avec tachycardie sinusale ;
- Insomnie, anorexie, confusion mentale.

Contre-indications :

Infarctus du myocarde récent, affection cardiovasculaire décompensée.

Psychose grave, démence, confusion mentale.

Ulcère gastroduodéal en poussée évolutive.

Mélanome malin.

Grossesse au premier trimestre (par prudence).

Interactions médicamenteuses :

Associations contre indiquées :

- IMAO non sélectifs (avec L-dopa sans IDC car risque de poussée hypertensive) ;
- Neuroleptiques (sauf clozapine) par antagonisme sur l'effet de la L-dopa ;
- Réserpiniques (antagonisme) ;
- Vitamine B6 (avec L-dopa sans IDC car inhibition de l'effet de celle-ci).

Associations déconseillées :

- Anesthésiques généraux (halothane ++)
- Papavérine ;
- Antiémétisant de type neuroleptique (métoclopramide, métopimazine, alizapride, thiéthylpérazine) ;

Associations à utiliser avec précaution :

- Baclofène (troubles psychiques) ;
- Methyldopa (potentialisation réciproque) ;
- IMAO non sélectifs avec la L-dopa associée à un IDC ;
- Les macrolides modifient la cinétique de la L-dopa.

- **Spécialités**

Les spécialités disponibles sur le marché associent toutes la L-dopa à un inhibiteur périphérique de la dopacarboxylase permettant une biodisponibilité cérébrale plus importante de la L-dopa. Ainsi les doses administrées peuvent être réduites afin de limiter les effets indésirables de L-dopa.

L'utilisation de forme à libération prolongée (LP) peut aussi se révéler intéressante d'un point de vue cinétique (Figure 5).

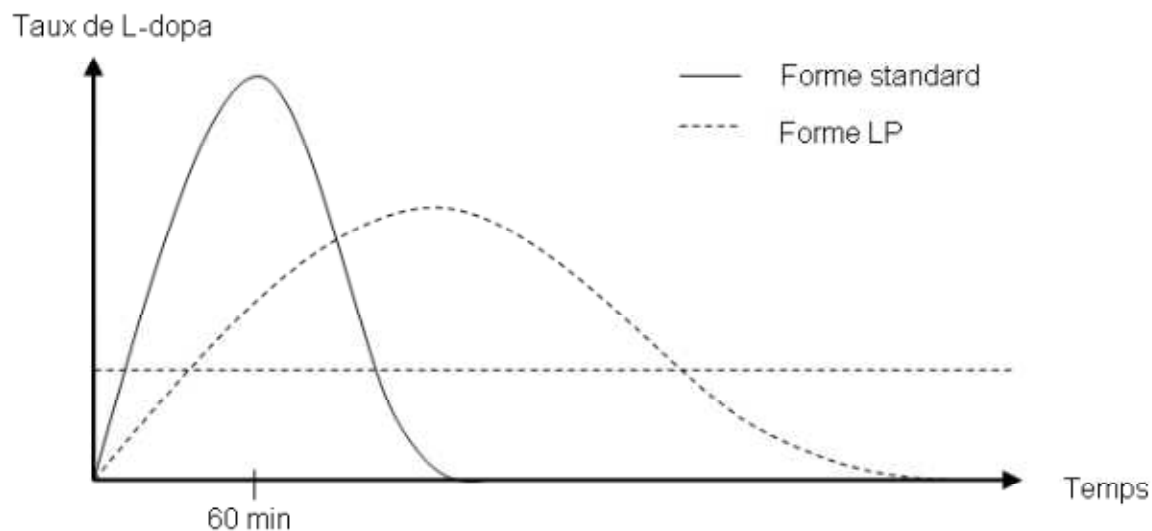


Figure 5 : Cinétique de la L-dopa standard et LP.

Actuellement trois associations sont disponibles :

- L-dopa et Bensérazide (Tableau 1) ;
- L-dopa et Carbidopa (Tableau 2) ;
- L-dopa + Carbidopa + Entacapone (Tableau 3).

Notons dès à présent que les gros dosages sont assez mal tolérés. Leur avantage réside dans le fait qu'ils peuvent permettre chez certains patients une prise unique ce qui représente un confort à l'instauration d'un traitement pouvant être vécu comme un traumatisme.

Néanmoins, au fil du temps il s'avère bien souvent nécessaire de fractionner les prises par la suite.

Tableau1: Spécialités disponibles associant L-dopa et Bensérazide.

Spécialité	Dosage L-dopa / Bensérazide	Galénique
Modopar 250 ®	200 mg / 50 mg	Gélules standards (*)
Modopar 125 ®	100 mg / 25 mg	
Modopar 62.5 ®	50 mg / 12,5 mg	
Modopar 125 ® Dispersible	100 mg / 25 mg	Comprimés (cp) sécables dispersibles
Modopar LP 125 ®	100 mg / 25 mg	Gélules à libération prolongée (**)

* Commencer par 1 Modopar 125 ® matin et soir la semaine 1, puis augmenter par palier de 1 Modopar 125® chaque semaine jusqu'à la posologie optimale soit environ 6 Modopar 125® ou 3Modopar 250 ® administrés en 3 à 4 prises ou plus par jour).

** Formes destinées aux patients avec fluctuations d'activité, elle les améliore dans plus de 50 % des cas. Le passage du Modopar au Modopar LP se fait d'un jour à l'autre en respectant la même posologie et la même fréquence d'administration. La posologie est ensuite ajustée de façon progressive (respecter des paliers de 2 à 3 jours). Une posologie apportant jusqu'à 50 % de L-dopa en plus peut être nécessaire.

Tableau2 : Spécialités associant L-dopa et Carbidopa

Spécialité	Dosage L-dopa / Cardidopa	Galénique
Sinemet 250 ®	250 mg / 25 mg	Comprimés sécables (***)
Sinemet 100 ®	100 mg / 10 mg	
Sinemet LP 200 ®	200 mg / 50 mg	Comprimés à libération prolongée (****)
Sinemet LP 100 ®	100 mg / 25 mg	

*** Doses très progressives. Prises fractionnées Commencer par ½ comprimé de Sinemet 250 x1 ou 2 par jour.

Augmenter par palier de ½ comprimé tous les jours ou tous les 2 jours, jusqu'à posologie optimale (environ 3 à 6 Sinemet 250 par jour en 3 à 4 prises ou plus, sans dépasser 8 Sinemet 250 par jour).

**** Formes destinées aux patients avec fluctuations d'activité ; cette forme les améliore dans plus de 50 % des cas. Le passage du Sinemet au Sinemet LP s'effectue d'un jour à l'autre en respectant la même posologie mais en augmentant l'intervalle de prises de 30 à 50 %. La posologie est ensuite ajustée de façon progressive (respecter un pallier de 2 à 3 jours. Une posologie apportant jusqu'à 30 % de L-dopa en plus peut être nécessaire.

Tableau3 : Spécialités associant L-dopa, Carbidopa et entecapone

Spécialité	Dosage par cp L-dopa / Carbidopa	Dosage Entecapone	Note
Stavelo 50	50 mg / 12.5 mg	200 mg / cp	Destinée au traitement des fluctuations de fin de dose non stabilisée par l'association L-dopa /
Stavelo 100	100 mg / 25 mg		
Stavelo 150	150 mg / 37,5 mg		

			Carbidopa.
--	--	--	------------

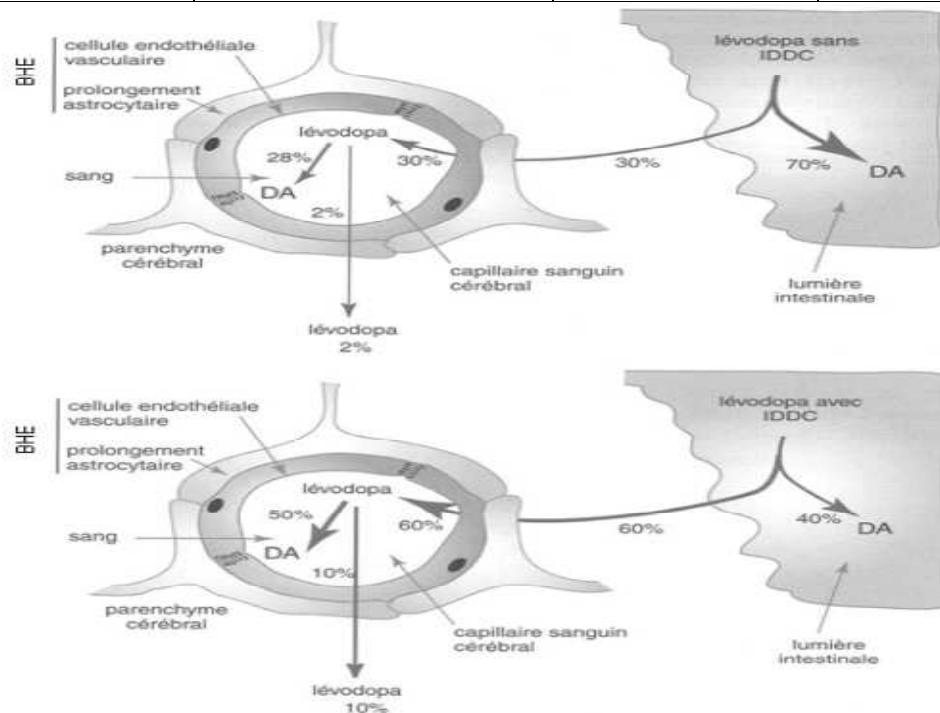


Figure 6 : Représentation schématique du devenir périphérique et central d'une dose de L-dopa.

Prise orale sans ou avec inhibiteur périphérique de la dopa-décarboxylase (IDDDC).

BHE = Barrière hémato-encéphalique.

- **Agonistes dopaminergiques**

Ils se subdivisent en deux groupes : les agonistes dopaminergiques ergotés, dont la structure chimique dérive du noyau lysergique des alcaloïdes de l'ergot de seigle *Claviceps purpurea* et les agonistes dopaminergiques non ergotés ne dérivant pas de cette structure. Aux différences de structures s'ajoutent des différences pharmacologiques (Tableau 4).

Tableau 4 : Agonistes dopaminergiques.

Molécule	Ergoté	D1 / D2	Pic plasmatique et demi vie	Posologie moyenne (mg/j)
Bromocriptine	oui	D1 antagoniste D2 Agoniste	90 min Entre 6 et 50 h	7,5 à 30
Lisuride	oui	D1 antagoniste D2 Agoniste	90 min Entre 2 et 3 h	0,8 à 2
Pergolide	oui	D1 Agoniste D2 Agoniste	- Entre 7 et 16 h	2 à 3
Amantadine	non	D1 = 0 D2 Agoniste	- Entre 10 et 28 h	200
Apomorphine	non	D1 Agoniste D2 Agoniste	8 min 35 min	2-5
Piribédil	non	D1 Agoniste D2 Agoniste	60 min 1,7 à 7 h	150-250
Pramipexole	non	D1 = 0 D2 Agoniste	- 8 et 12 h	3
Ropinirole	non	D1 = 0 D2 Agoniste	- 6 h	3 à 9

- Caractéristiques communes.

Ce sont tous des analogues structuraux de la dopamine. Ils agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques centraux ou périphériques et ont à ce titre les mêmes effets cliniques que la L-dopa sans partager les mêmes caractéristiques.

Leurs demi-vies sont plus longues (durées d'action plus longues avantageuses), ils stimulent différemment les divers types de récepteurs dopaminergiques, et provoquent moins de dyskinésies à long terme chez les patients. Ils sont utilisés surtout pour retarder le traitement par L-dopa ou pour traiter les complications motrices du traitement par L-dopa.

Néanmoins, l'effet moteur des agonistes dopaminergiques apparaît comme étant moindre dans toutes les études comparatives par rapport à celui de la L-dopa. De plus ils provoquent les mêmes effets secondaires que la L-dopa, avec une plus grande fréquence et une plus grande intensité, du fait de la stimulation directe des récepteurs dopaminergiques et de leurs demi-vies plus longues. Leur effet thérapeutique s'épuise avec le temps.

Les règles de mise en route sont quelle que soit l'agoniste dopaminergique choisi :

- Ne pas prescrire chez le sujet âgé ou avec des troubles cognitifs ;
- Posologie d'instauration très progressive ;
- Associer de façon systématique de la dompéridone à 60 mg/j lors de la mise en place du traitement afin d'éviter les effets secondaires initiaux de type hypertension orthostatique ou nausées-vomissements. La posologie en pratique est de ½ à 2 comprimés à prendre avant le repas ;
- Ne pas associer d'agonistes dopaminergiques entre eux (exception faite de l'apomorphine) du fait du risque de potentialisation des effets secondaires, en particulier des confusions hallucinatoires ;
- Augmenter la posologie de l'agoniste choisi jusqu'à la dose maximale tolérée, ou requise en fonction de l'état moteur, avant d'envisager une substitution.

- Les agonistes dopaminergiques ergotés.

Leurs structures chimiques dérivent toutes de l'acide lysergique (ou acide Dlysergique) retrouvé dans les alcaloïdes de l'ergot de seigle *Claviceps purpurea*.

Tableau 5 : Spécialités à base d'agoniste dopaminergiques ergotés.

Molécule (Spécialités)	Dosage et galénique	Posologie (MP) Nombre de prises	Récepteurs Stimulés
Bromocriptine (Parlodel ®) Bromo-kin ®)	2,5 mg (cp) 5 mg (gél) 10mg (gél)	7,5 à 30 mg/j 3 prises / j.	D1 D2
Pergolide (Celance ®)	0,05 mg (cp) 0,25 mg (cp) 1 mg (cp)	0,75 à 5 mg/j 3 prises/j	D1 D2
Lisuride (Dopergine ®, Arolac ®)	Dopergine 0,2 mg (cp) 0,5mg (cp) Arolac 0,2 mg (cp)	0,8 à 5 mg/j 3 à 4 prises/j	D2

Ils partagent tous des propriétés agonistes dopaminergiques, adrénergiques bloquantes et agonistes sérotoninergiques. Leurs effets adverses propres sont des oedèmes des membres inférieurs, un risque d'induction de fibroses pulmonaires ou rétro-péritonéales, une hypotension et une vasodilatation. L'association avec les macrolides est formellement contre indiquée à l'exception de la spiramycine (Rovamycine®).

La Bromocriptine.

C'est la molécule de référence dans le domaine des agonistes dopaminergiques, ergotés ou non. Ses indications sont :

- Traitement de première intention en monothérapie ;

- Traitement de première intention associé à la L-dopa (dans le but de diminuer la dose des deux molécules et de retarder l'apparition de fluctuations d'activité ou de mouvements anormaux) ;
- Association en cours d'évolution de la maladie en cas de baisse de l'effet de la L-dopa ou de fluctuation de l'effet thérapeutique de la dopathérapie et des autres phénomènes apparaissant au bout de plusieurs années d'utilisation de la L-dopa (dyskinésies, dystonies douloureuses).

Le traitement doit être instauré progressivement comme pour tout agoniste dopaminergique (Tableau 6).

Tableau 6 : instauration d'un traitement par Bromocriptine (en mg).

J1	J2	J3	J4 à 7	J8 à 10	J11 à 26
0 + 0 + 2.5	2.5 + 0 + 2.5	2.5 + 0 + 2.5	2.5 + 2. + 2.5 5	5 + 5 + 5	10 + 5 + 5

Le Lisuride.

Il entraîne un risque d'hallucination plus important. Ici aussi une instauration très douce est de mise (Tableau 7). Ses indications sont :

- Association précoce à la dopathérapie pour diminuer la dose des deux molécules et de retarder l'apparition de fluctuations d'activité ou de mouvements anormaux ;
- Association au cours de l'évolution de la maladie, quand l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant et qu'apparaissent des fluctuations d'effets thérapeutiques (fin de dose On / Off).

Tableau7: Instauration d'un traitement par lisuride (en comprimé).

Semaine	1	2	3	4	5	6	7	8
Matin	-	½	½	½	½	1	1	1
Midi	-	-	½	½	½	½	1	1
A-midi	-	-	-	½	½	½	½	1
Soir	½	½	½	½	1	1	1	1

Le Pergolide.

Il est plus puissant que la Bromocriptine (la molécule de référence) et a aussi des particularités d'instauration propres (Tableau 8). Des études ont montré qu'il peut entraîner le développement de valvulopathies cardiaques. Cela a entraîné une réévaluation du rapport Bénéfice / Risque par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) qui en a modifié les **indications** :

- A utiliser qu'en cas d'échec des autres traitements par agonistes dopaminergiques ;
- Le traitement doit obligatoirement être instauré par un neurologue ;
- Un bilan cardiovasculaire doit être effectué avant l'instauration du traitement.
- Contre-indiqué en cas de valvulopathies ou des antécédents de fibrose ;
- Un suivi par échographie doit être mené dans un premier temps tous les 6 mois puis selon le cas peut être espacé à un an.

Tableau 8 : Instauration d'un traitement par pergolide.

J1 à 2	J3 à 5	J6 à 8	J9 à 11	J12 à 14	J15 à 17	J18 à...
0,05 mg	0,05 mg	0,05 mg	0,05 mg	0,05 mg	2,5 mg	2,5 mg
0 + 0 + 1	1 + 1 + 1	2 + 2 + 2	3 + 3 + 3	4 + 4 + 4	1 + 1 + 1	1 + 1 + 2

- Les agonistes dopaminergiques non ergotés.

Il s'agit d'une famille chimiquement hétérogène (Tableau 9) n'induisant pas de fibrose et nécessitant aussi une instauration très progressive du traitement.

Tableau 9 : Spécialités à base d'agonistes dopaminergiques ergotés.

Molécule et Spécialités	Dosage et galénique	Posologie (MP)	Récepteurs Stimulés
Ropinirole (Requip®)	cp à 0,25 mg cp à 0,5 mg cp à 1 mg cp à 2 mg cp à 5 mg	6 à 24 mg / j 3 à 4 prises / j	D2 D3
Pramipexole (Sifrol ®)	cp à 0,18 mg cp à 0,70 mg	0,54 à 3,3 mg / j 3 prises / j	D2 D3
Piribédil (Trivastal ®)	cp à 20 mg cp LP à 50 mg	60 à 300 mg / j 3 prises / j	D2 D3
Apomorphine (Apokinon ®)	Stylo injectable. Préremplimultidose 30 mg / 3 mL Ampoule injectable 50 mg / 5 ml	Jusqu'à 100 mg /j	D1 D2

Le Ropinirole

Il diminue de moitié le risque de survenue de dyskinésie à 5 ans quand celui-ci est utilisé seul ou en association avec la L-dopa en début d'évolution. Ses indications sont :

- Traitement de première intention en monothérapie pour différer le recours à la dopathérapie ;
- En association avec la L-dopa durant l'évolution de la maladie quand l'effet de la dopathérapie s'épuise, devient inconstant, ou qu'apparaissent des fluctuations d'activité de type fin de dose ou On / Off.

L'instauration est progressive (Tableau 10).

Tableau 10 : Instauration d'un traitement par ropinirole.

Semaine	Posologie
Semaine 1	0,25 mg 3x / jr
Semaine 2	0,50 mg 3x / jr
Semaine 3	0,25 mg + 0,50 mg 3x / jr
Semaine 4	1 mg 3x / jr
Au-delà	Adaptation posologique progressive

Le Parmipexole.

Il diminue lui aussi le risque de survenue de complications motrices à 4 ans de l'ordre de 45 % en monothérapie ou en association avec la L-dopa. Ses indications sont la monothérapie ou l'association avec la L-dopa quand l'effet de cette dernière s'épuise, devient inconstant ou qu'apparaissent les fluctuations de fin de dose ou les effets On / Off. Il a une action D2 et D3 agoniste. Une surveillance ophtalmologique est recommandée et les doses doivent être diminuées en cas d'insuffisance rénale. L'instauration est progressive (Tableau11).

Tableau 11: Instauration d'un traitement par pramipexole.

Semaine	Posologie
Semaine 1	0,09 mg 3x / jr
Semaine 2	0,18 mg 3x / jr
Semaine 3	0,35 mg 3x / jr
Au-delà	Adaptation posologique progressive

Le Piribédil.

Il existe sous forme standard ou LP bénéficiant d'une durée d'action plus longue. Il existe une forme injectable non utilisée en pratique courante mais plutôt pour la réalisation de tests thérapeutiques face à un tremblement (Tableau12). Il stimule les récepteurs D2 et D3. Son effet alpha-2-adrénergique

serait responsable d'un gain attentionnel. En monothérapie on l'utilise dans le traitement des formes tremblantes mais est aussi efficace sur l'akinésie et l'hypertonie. Ici aussi les modalités d'instauration du traitement doivent être douces (Tableau 13).

Tableau 12 : Test au piribédil.

- Prémédication par la dompéridone 3 jours avant.
- Dilution d'une ampoule de 3mL dans du sérum physiologique.
- Perfusion de 30 à 60 min.
- Evaluation du tremblement (clinique +/- EMG) une heure après.
- Surveillance de la TA et du pouls ; si chute de TA ou bradycardie : arrêt.

Tableau 13: Instauration d'un traitement par piribédil.

Semaine	Posologie
Semaine1	1cp à 50 mg le soir
Semaine2	1cp matin et soir
Semaine 3 et 4	1cp matin midi et soir
A partir de la semaine 5	1cp matin midi 16 h et soir (jusqu'à 5cp)

L'apomorphine.

Elle s'administre par la voie sous cutanée soit à l'aide d'un stylo injecteur (30 mg / 3mL), soit à l'aide d'une pompe portable (50 mg / 5mL). C'est un médicament historique de la maladie de Parkinson, puisqu'elle a été découverte en 1869 par acidification de la morphine (mais dépourvue d'effet morphinique) et proposée dès 1884 comme traitement anti parkinsonien. Le traitement per os a été rapidement abandonné en raison des effets secondaires importants qu'il provoque. L'apomorphine n'engendre que peu de troubles psychiques, elle a un effet émétisant très important associé à un effet hypotenseur non négligeable. Ses propriétés émétisantes en ont d'ailleurs fait un émétisant de référence jusqu'en 1967, date à laquelle son effet agoniste dopaminergique a été

démonstré. Elle est depuis par voie injectable le traitement de choix des fluctuations motrices des phases Off brutales et invalidantes (ce qui demande souvent la présence d'un tiers). On l'administre systématiquement en association avec la dompéridone afin de prévenir nausées et vomissements. Le traitement par dompéridone (30 à 60 mg /jr) doit être commencé 3 à 4 jours avant la première prise d'apomorphine et être poursuivi durant minimum 3 semaines. Il pourra par la suite être progressivement arrêté du fait d'une diminution de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques périphériques. L'apomorphine provoque un prurit au point d'injection et à faible dose stimule la libido.

Comme tous les agonistes dopaminergiques, l'instauration d'un traitement par Apomorphine doit être faite suivant certaines règles.

Avant toute utilisation d'apomorphine il faut apprendre au patient et à son entourage comment distinguer une phase On d'une phase Off et à tenir un journal de bord des fluctuations motrices où sont répertoriées les heures d'apparitions des symptômes et les manifestations cliniques des deux phases. L'utilisation de fiches d'évaluation se révèle pratique (elles sont aussi utilisables pour les autres médicaments). L'injection devant se faire lors de l'apparition des prémices de la phase off (Akinésie, crampes, dystonies, dysarthries, sensation de semelle de plombs, de chape sur les épaules).

D'autres formes de présentation sont aussi disponibles.

Les stylos à apomorphine ou *Apomorphin Pen* en anglais, sont des dispositifs, d'administration en sous cutanée de l'apomorphine, faciles à utiliser. Ils sont commercialisés en France par le laboratoire Aguetant, sous le nom de spécialité Apokinon® disponibles en boîte de 1 ou 5 stylos (modèle hospitalier boîte de 10). Une ampoule d'apomorphine est intégrée au dispositif injecteur qui peut être utilisé tant que l'ampoule contient assez de médicament pour une dose. Le réglage de la dose se fait à l'aide d'un bouton doseur et l'injection se fait par le patient ou une autre personne après avoir armé le ressort, piqué la peau au niveau de l'abdomen plutôt qu'à la cuisse, et appuyé sur le bouton doseur. Ce

n'est qu'à ce moment que la dose est injectée. L'aiguille doit être changée après chaque injection. Quand la cartouche est vide, le stylo est changé. Le coût moyen d'un stylo s'élève à environ 30 pour le conditionnement à l'unité. L'usage du stylo est très pratique notamment pour traiter les blocages matinaux qui empêchent le patient de se lever tant que les médicaments per os n'ont pas fait effet.

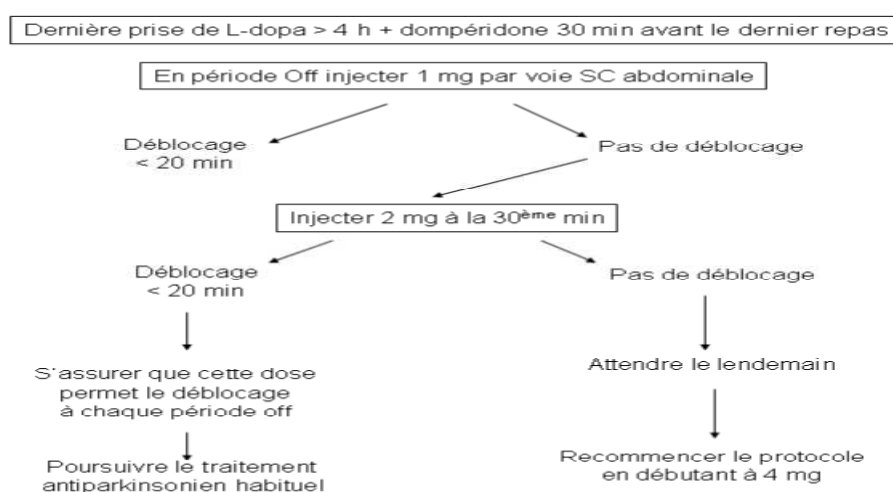


Figure 7: Stylo à apomorphine

Les pompes à apomorphine, contiennent quant à elles, une seringue de 20mL actionnable par un mini piston programmable le tout ayant la taille d'une main environ.

Le produit actif (disponible en ampoule Apokinon® solution injectable en sous cutanée, ampoules de 5mL à 10 mg /mL) peut être dilué à 50 % dans du sérum physiologique pour améliorer la tolérance locale. L'injection se fait via une tubulure souple et fine en sous cutané sur le tronc ou les membres. Il est nécessaire de changer de point d'injection tous les jours ou tous les deux jours suivant le débit de l'injection. L'injection se fait le jour mais peut aussi être faite la nuit en cas de blocage nocturne. La posologie est progressive et le débit généralement compris entre 3 et 6 mg / h. Le débit peut être modifié à volonté par le patient ou son entourage pour adapter l'administration du médicament.

Une option d'administration de bolus est aussi possible. L'appareil est discret et s'adapte bien à une vie sociale ou familiale. La dompéridone doit être impérativement associée pour prévenir nausées et vomissements et cela tout au long du traitement.

Le traitement par apomorphine est d'une efficacité remarquable et permet des réductions de plus de 50 % des autres traitements (L-dopa ou autres agonistes dopaminergiques).

- Equivalence de dose entre la L-dopa et les agonistes dopaminergiques.

Tous les agonistes dopaminergiques n'ont pas la même activité. Il existe une équivalence de dose entre eux et la L-dopa (Tableau 14). Cela permet des adaptations ou des changements de traitement en quelques jours dans le cas d'une intolérance à une molécule, les agonistes dopaminergiques ne devant pas être arrêtés brutalement, sous peine d'induire un syndrome malin des neuroleptiques par carence en dopamine.

Tableau 14 : Equivalence de dose entre L-dopa et agonistes dopaminergiques.

Agoniste dopaminergique	Dose de l'agoniste	Dose en L-dopa équivalente
Piribédil	50 mg	100 mg
Pergolide	1 mg	
Lisuride	1 mg	
Bromocriptine	10 mg	
Apomorphine	10 mg	
Ropinirole	6 mg	
Pramipexol	0,7 mg (base)	

❖ Inhibiteurs du catabolisme de la dopamine.

- Inhibiteur de la monoamine oxydase de type B (IMAO B).

Tableau 15: Spécialités à base d'IMAO B

Molécule	Spécialités	Dosage et galénique	Posologie (Parkinson)	Nombre de prises (par j.)
Sélégiline	Déprényl ®	5 mg (cp)	2,5 à 10 mg / j	1 à 2 (matin midi)
	Otrasel ®	1,25 mg (lyoc)	1,25 g / j	1 le matin
Rasagiline	Azilect ®	1 mg (cp)	1 mg / j	1 le matin

Ce sont des inhibiteurs sélectifs de la MAO B centrale. Ils passent la BHE et diminuent le catabolisme de la dopamine par cette enzyme et augmentent par conséquence le tonus dopaminergique striatal en début d'évolution de la maladie, l'effet étant lié à la production endogène de dopamine. Ajoutés à la L-dopa, ils augmentent de 10 % son efficacité. Le blocage de l'enzyme étant irréversible, le traitement est efficace jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement.

Ces IMAO B sont métabolisés en métabolites de structures amphétaminiques : la L-méthamphétamine et la L-amphétamine présentant 25 % de l'activité de la D-méthamphétamine et de la D-amphétamine. Cela explique une partie des effets indésirables de ces médicaments. Les IMAO B sont rapidement absorbés, se lient de façon importante aux protéines plasmatiques (95 %) et subissent un effet de premier passage hépatique important.

La forme lyoc présente l'avantage de shunter ce premier passage hépatique hautement métabolisant et permet de diminuer de 90 % le passage en dérivés amphétaminiques par rapport aux comprimés standards. Il en résulte une baisse appréciable des effets indésirables induits par ces médicaments.

Les effets secondaires observés sous IMAO B sont les mêmes que ceux provoqués par la L-dopa au niveau central. Ils sont associés à un risque augmenté d'hallucination chez les sujets fragilisés en raison de la présence de métabolites amphétaminiques. Pour cette même raison, il est également

déconseillé de prendre un IMAO B en prises vespérales (risques d'insomnies associés).

Les interactions médicamenteuses relativement nombreuses de ces médicaments sont dues au risque de syndrome sérotoninergique qu'ils entraînent lorsqu'ils sont associés à :

- des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou d'autres antidépresseurs (Venlafaxine = Effexor®) avec respects de délai entre les prises des différents produits ;
- aux agonistes sérotoninergiques (triptans).

L'association avec les IMAO A est déconseillée du fait du risque d'hypertension artérielle encouru. L'usage concomitant du tramadol est aussi contre-indiqué.

Les IMAO B sont indiqués :

- Dans les traitements d'appoint en association avec la L-dopa surtout en cas de fluctuations de fin de dose, de dyskinésies ou d'effets On / Off ;
- En monothérapie uniquement lorsque la maladie n'est que peu évoluée afin de retarder le recours à la L-dopa.

La complication potentielle mortelle définie par la triade :

1. troubles mentaux (délire),
2. hyperactivité autonome (hyperthermie, diarrhée),
3. troubles neuromusculaires (rigidité) dans le contexte de la prise d'un agent sérotoninergique au cours des cinq dernières semaines.

Le tableau clinique comporte : tachycardie, tachypnée, tremblements, sudations, mydriase, hyperthermie (peut être $>40^{\circ}\text{C}$), hypertension artérielle, hyperréflexie, hyperpéristaltisme, diarrhée, sudations, sialorrhée, clonus (induit, inductible, myoclonus, spontané), hypertonie musculaire, acathisie, agitation, hypervigilance, délire, choc, acidose métabolique, rhabdomyolyse, confusion, insuffisance rénale.

Antidépresseurs : Fluoxétine = Prozac®, Fluvoxamine = Floxyfral®,

Paroxétine = Deroxat® et Divarius® , Sertaline = Zoloft®, Citalopram = Seropram®, Escitalopram = Seroplex®.

- Les inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyl transférase (ICOMT).

La Catéchol-O-Méthyl transférase (COMT) du fait de son action diminue la biodisponibilité de la L-dopa. L'usage d'un ICOMT augmente quant à lui la biodisponibilité, mais aussi la demi-vie de la L-dopa. Actuellement deux molécules sont disponibles sur le marché : l'entacapone (seule ou en association) et la tolcapone.

L'entacapone (Tableau 16), ne passe pas la BHE. De ce fait elle augmente uniquement la biodisponibilité de la L-dopa avec laquelle elle est administrée. Son action étant réversible, son administration est conjointe à celle de la L-dopa dont elle augmente de 10 à 60 % l'efficacité motrice chez le patient. Elle n'engendre pas d'interaction médicamenteuse mais est contre-indiquée en cas de grossesse (embryotoxicité), d'allaitement, de phéochromocytome, d'antécédent de syndrome malin des neuroleptiques ou de rhabdomyolyse. Les effets secondaires sont d'ordre digestif, et on observe une coloration jaune orangée constante des urines, de la salive et des larmes.

Tableau 16 : Spécialité à base d'entacapone.

Molécule (Spécialité)	Dosage et galénique	Posologie
Entacapone (Contan ®)	200 mg (c)	1cp avec chaque dose de L-dopa Sans dépasser 2000 mg /j

La tolcapone (Tableau 17) est un ICOMT à action périphérique et centrale se prenant le matin, le midi et le soir indépendamment des prises de L-dopa, du fait de sa demi-vie longue. Elle augmente de 30 % la biodisponibilité de la L-dopa. Les contre-indications sont les mêmes que pour l'entacapone, une attention toute particulière sera fait au niveau du suivi hépatique. Ici aussi les métabolites ont une couleur jaune. La tolcapone ne doit pas être administrée en première intention.

Tableau 17: Spécialité à base de Tolcapone.

Molécule (Spécialité)	Dosage et galénique	Posologie
Tolcapone (Tasmar®)	Cp à 100 mg	3x par j En association avec L-dopa + Benserazide Ou L-dopa + Carbidopa

❖ L amantadine.

Tableau 18: Spécialité à base d'amantadine.

Molécule	Spécialités	Dosage et galénique	Posologie (Parkinson)	Nombre de prises (par j.)
Amantadine	Mantadix®	Capsule de 100 mg	2x 100 mg/j	2 prises

Initialement utilisée comme un antiviral dans la prophylaxie de la grippe à virus A, son action antiparkinsonienne a été découverte par hasard. Son efficacité antiparkinsonienne est plus faible que celle de la L-dopa, mais elle présente d'intéressants effets antidyskinétiques. Le délai d'action est de deux semaines mais les effets thérapeutiques s'épuisent de façon rebelle aux augmentations de dose en quelques mois. Ses indications sont la maladie de Parkinson débutante, akineto-hypertonique ne justifiant pas l'emploi de la L-dopa, ou en association avec celle-ci ; ou les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.

Sa contre-indication principale reste la grossesse du fait de ses effets tératogènes. On évitera de l'employer en cas d'antécédents psychiatriques ainsi qu'après 17h (risque d'insomnies) du fait de ses effets amphétaminiques. Les effets secondaires observés sont de nature atropinique. L'amantadine bénéficie de propriétés pharmacologiques diverses parmi celles-ci citons :

- Agoniste dopaminergique ;

- Effet amphétamine like (libération de catécholamines) ;
- Faible action anticholinergique ;
- Antagoniste des récepteurs NMDA glutaminergiques.

2) Médicaments non dopaminergiques

- ❖ Les anticholinergiques.

Tableau 19 : Anticholinergiques antiparkinsoniens.

Molécule (Spécialité)	Forme et dosage	Posologie
Trihexyphenidyl (Artane®, Parkinane LP®)	Artane® Ampoule injectable 5 ml = 10 mg	IM 5 à 30 mg/j
	Artane® cp 2 ou 5 mg gouttes 0,1mg/goutte	4 à 15 mg/j En 2 à 3 prises
	Parkinane LP® Gélules à 2 ou 5 mg	2 à 10 mg/j En une prise
Tropatépine (Lepticur®, Lepticur Park®)	Lepticur®, Ampoule injectable 2 ml = 10 mg	IM 5 à 30 mg/j
	Lepticur®, cp 10 mg Lepticur Park®, cp 5 mg	5 à 30 mg /j En 2 à 3 prises
Bipéridène (Akinéton LP®)	cp LP à 4 mg	4 à 8 mg/j En une prise le matin

Ces médicaments n'ont qu'un usage restreint en raison des nombreux effets secondaires atropiniques dose-dépendant ainsi que les troubles de la mémoire

(Oubli à mesure et délire avec confusion chez les sujets âgés) qu'ils engendrent (Tableau 20).

Ils agissent par blocage des récepteurs muscariniques périphériques et centraux. Ils s'opposent au niveau striatal à l'hyperactivité des interneurons cholinergiques induite par la baisse du tonus inhibiteur dopaminergique. Ils ont une action importante sur le tremblement extrapyramidal, moindre sur l'hypertonie, et quasi nulle sur l'akinésie extrapyramidale. En association avec les psychotropes on remarque l'apparition de phénomènes confusionnels.

Ils ont comme contre-indication, celles communes à tous les atropiniques et sont contre-indiqués chez les patients de plus de 70 ans. De fait, on les réserve aux patients jeunes présentant d'importantes formes avec tremblement ou dans le cas d'un syndrome parkinsonien sous neuroleptique.

Tableau 20: Effets indésirables et contre-indications des anticholinergiques atropiniques.

Effets indésirables Des anticholinergiques atropiniques	Contre-indications des anticholinergiques atropiniques
<ul style="list-style-type: none"> - Bouche sèche. - Constipation. - Mydriase, troubles de l'accommodation. - Elévation de la pression intra-oculaire. - Diminution de la sécrétion lacrymale. - Glaucome aiguë en cas de glaucome à angle fermé. - Tachycardie, palpitation. - Risque de rétention urinaire en cas d'obstacle uréthro-prostatique. 	<ul style="list-style-type: none"> - Risque de glaucome par fermeture de l'angle. - Risque de rétention urinaire par obstacle uréthro-prostatique. - Cardiopathies décompensées. <p>Et dans le cadre des antiparkinsoniens :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Détérioration intellectuelle. - Sujet de plus de 70ans

❖ La clozapine (Léponex®)

La clozapine est un neuroleptique atypique de la classe des dibenzodiazépines. Elle entraîne très peu d'effets moteurs du fait qu'elle bloque les neurones méso-limbiques sans affecter les neurones nigro-striés. Sa prescription initiale est hospitalière annuelle et faite uniquement par un neurologue, un gériatre ou un psychiatre sous couvert d'une surveillance codifiée de la numérotation formule sanguine (NFS) en raison du risque d'agranulocytoses

(NFS hebdomadaire durant 18 semaines puis mensuelle durant toute la durée du traitement, contrôle deux fois par semaine en cas de fièvre, de signes d'infection, de leucopénie < 3,5 G/L et/ou de neutropénie < 2 G/L ; interruption immédiate du traitement en cas de leucopénie < 3 G/L et/ou de neutropénie < 1,5 G/L). La normalisation de la NFS doit être mentionnée sur l'ordonnance.

Un électrocardiogramme (ECG) est conseillé en début de traitement. En cas d'antécédents de cardiopathie sévère, on déconseille le traitement par clozapine. En cas de syncope, de palpitations, de dyspnées ou de douleurs thoraciques, le patient doit arrêter le traitement et d'aller consulter rapidement. L'entourage doit aussi être informé de ces précautions d'emploi.

Elle est utilisée chez le parkinsonien dans le cadre des traitements des psychoses dopa induites (seule molécule ayant une autorisation de mise sur le marché AMM pour cette indication), ainsi que pour son effet anti dykinésique (indication hors AMM). L'effet secondaire majeur est une sédation excessive. Le traitement doit être commencé à très faible dose (6,25 ou 12,5 mg en une prise au coucher) avec une instauration des paliers lente. Dans le cadre de troubles psychotiques aigus la dose ne devra pas excéder 12,5 mg par semaine. Autrement, la dose moyenne nécessaire est de 25 mg par jour et ne dépasse que rarement 75 mg par jour. L'arrêt du traitement est souvent suivi de la réapparition des hallucinations.

3) Stratégies thérapeutiques.

La mise en place de consensus de stratégies thérapeutiques à appliquer dans le cadre de la maladie de Parkinson, n'a pu se faire qu'après l'étude des résultats donnés par des études randomisées portant sur le stade initial de la maladie. Régulièrement de nouvelles études à la méthodologie sérieuse permettent d'affiner les connaissances cliniques des réponses thérapeutiques et de mettre au point de nouveaux schémas thérapeutiques. Au niveau français, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) organise des conférences de consensus afin d'établir des textes de recommandations.

Autant la démarche thérapeutique est bien établie pour les formes initiales de la maladie, autant les phases avancées ne bénéficient pas de protocoles standardisés du fait des diverses évolutions possibles et de la multitude des cliniques possibles et du manque de recul ou d'études sur les avancées récentes en matière de thérapeutiques.

❖ La phase initiale de la maladie.

Le traitement n'est envisagé au début de la maladie qu'en fonction de deux paramètres propres au patient :

- Sa gêne fonctionnelle ;
- Son âge.

D'office, les symptômes sans retentissement sur les activités de la vie quotidienne ne sont pas traités.

La stratégie globale est une monothérapie par agoniste dopaminergique en phase initiale, car elle réduit le risque d'apparition de dyskinésie après plusieurs années de traitement. Provoquant de nombreux effets indésirables chez le sujet âgé, on préfère dans ce cas utiliser une dopathérapie isolée.

Avant toute décision de mise en route d'un traitement, il est impératif d'apporter une information claire et exhaustive au patient. La bonne adhésion au traitement

étant garante d'un résultat thérapeutique optimal. Ainsi, le praticien doit expliquer au patient et cela de façon systématique :

- Qu'à l'heure actuelle il n'existe pas de traitement stoppant l'évolution de la maladie ;
- Qu'il s'agit d'un traitement à long terme, à vie ;
- Que la mise en route du traitement sera très progressive afin d'améliorer la tolérance clinique. Cela revêt une importance toute particulière à un niveau psychologique après le choc ressenti à l'annonce du diagnostic. Le premier contact avec un traitement poursuivi à vie devant être le meilleur ;
- Que les objectifs ne sont ni la guérison ni la disparition de tous les symptômes (qui est ainsi dire impossible), mais plutôt de rendre compatible les symptômes avec la vie quotidienne du patient ;
- Que les posologies élevées provoquent de nombreux effets indésirables, c'est pourquoi on travaille aux plus faibles posologies possibles, quitte à ne pas supprimer tous les symptômes ;
- Que la mise en route du traitement doit être suivie d'une évaluation de l'efficacité objectivée par l'utilisation d'une échelle ou à défaut par l'impression clinique globale d'amélioration en pourcentage.

Afin d'éviter les déconvenues liées aux difficultés de diagnostic initial, le praticien doit rester mesuré quant à l'amélioration à attendre du traitement :

- Soit parce que l'absence d'effet du traitement peut être due à un autre syndrome neurodégénératif ;
- Soit parce qu'après une bonne réponse thérapeutique de quelques mois ou années, l'effet du traitement disparaît.

Le choix de l'instauration du traitement en début de maladie dépend de la gêne fonctionnelle qui affecte le patient. Trois cas sont ainsi distingués :

- Aucune gêne fonctionnelle ;
- Gêne fonctionnelle minime ;
- Gêne fonctionnelle certaine.

- Si le patient n'a aucune gêne fonctionnelle.

Dans ce cas aucun traitement n'est donné au patient. L'objectif est de retarder au maximum le recours à des traitements lourds et non exempts de conséquences (apparition de dyskinésies).

- Si le patient a une gêne fonctionnelle minime.

On apportera un traitement d'appoint par sélégiline, amantadine ou anticholinergiques en fonction de l'âge et des signes du patient.

Par exemple : des anticholinergiques seront donnés chez un « jeune » patient n'ayant aucun trouble cognitif mais des tremblements prédominants.

- Si le patient a une gêne fonctionnelle certaine.

Dans ce cas, tout dépend de l'âge du patient ;

Avant 70 ans :

On utilise systématiquement des agonistes dopaminergiques afin de diminuer le risque d'akinésies dopa-induites. Aucune étude ne conclut à la supériorité de l'une ou l'autre molécule. Le choix de celle-ci dépend de la tolérance du patient (avec la possibilité d'effectuer des changements au besoin) et des habitudes de prescriptions du médecin. Il n'y a aucun intérêt à associer deux molécules de cette classe sauf dans le cas d'une substitution

D'une molécule à la faveur d'une autre, suivant les équivalences de dose.

Le traitement est toujours instauré progressivement avec l'administration concomitante de dompéridone dès 72 h avant la mise en route du traitement.

Durant l'évolution de la maladie, les posologies sont augmentées jusqu'au maximum de tolérance du patient ou des recommandations concernant le produit. Plus tard lors de l'évolution de la maladie, les agonistes dopaminergiques sont associés avec la L-dopa (environ 3 ans après le début du traitement). L'objectif est toujours de minimaliser la posologie de la L-dopa. L'ajout d'un ICOMT d'emblée est intéressant.

Après 70 ans :

Ici le dogme « agoniste tôt ; L-dopa tard » ne tient pas. Le patient commence d'emblée par une dopathérapie isolée malgré les risques de dysautonomie encourus, l'agoniste dopaminergique entraînant trop d'effets indésirables chez cette catégorie de patient. Ici aussi, la dompéridone est associée afin de limiter les nausées et les vomissements induits. En ce qui concerne le choix d'une forme LP ou standard, aucune différence d'efficacité n'a été mise en avant.

Dans tous les cas, on évitera un sevrage brutal sous peine d'induire un syndrome malin des neuroleptiques par déficit en dopamine.

❖ La phase évoluée de la maladie.

Ici aucune mesure consensuelle n'est retenue. La stratégie à mettre en œuvre dépend de l'état du patient. La détermination précise des troubles l'affectant est d'une importance primordiale. Le médecin et le patient doivent en conséquent être d'accord sur la signification des termes employés par les deux parties (dyskinésies, fluctuations) afin de cerner le plus précisément possible la situation. Les traitements enclenchés seront ainsi les plus adaptés à la situation. Les affections parallèles peuvent rendre plus difficile le déroulement du traitement et le choix des alternatives thérapeutiques.

II) Traitements neurochirurgicaux

Le traitement neurochirurgical fonctionnel de la maladie de Parkinson

Au début du vingtième siècle le traitement de la MP était neurochirurgical et consistait à réaliser des lésions du faisceau corticospinal permettant de supprimer le tremblement de repos, parallèlement à la survenue d'une parésie. Dès les années 1950, la réalisation de lésions plus ciblées dans l'anse lenticulaire et le globus pallidum (GP) a été proposée, alors que parallèlement l'effet bénéfique des lésions du noyau ventrolatéral du thalamus sur le tremblement de repos et la rigidité était démontré. Tout comme pour la psychochirurgie avec l'avènement des neuroleptiques à la fin des années 50,

l'introduction de la dopathérapie à la fin des années 60 marqua le déclin de la chirurgie lésionnelle de la MP entre les années 1970 et 1980 hormis les thalamotomies focalisées au noyau ventral intermédiaire (Vim) du thalamus, réservées aux formes tremblantes sévères de MP. Le renouveau de la chirurgie fonctionnelle des troubles du mouvement débuta dans les années 80 avec les progrès de la neuro imagerie, des techniques de chirurgie stéréotaxique, et l'amélioration des connaissances sur le fonctionnement des ganglions de la base, qui ont permis de développer la technique de stimulation cérébrale profonde de différentes structures, notamment du NST [31].

Le recours à un traitement neurochirurgical au cours de l'évolution de la MP ne concernait jusqu'à présent qu'un nombre relativement restreint de patients répondant à des critères de sélection définis. Le recul évolutif et l'expertise acquise au cours des vingt dernières années, ont permis d'étendre les indications de traitement neurochirurgical fonctionnel dans la MP.

Ces traitements ne sont proposés qu'aux patients ayant une forme évoluée de la maladie de parkinson, dans ce cas, il devient difficile d'équilibrer le traitement médical classique afin de contrôler les fluctuations motrices et les mouvements anormaux (dyskinésies), secondaires notamment aux fluctuations plasmatiques des médicaments.

D'autres conditions sont également obligatoires pour bénéficier de ces traitements : un âge inférieur à 70ans et l'absence de troubles psychiatriques ou cognitifs. Si les interventions lésionnelles (thalamotomie et pallidotomie par exemple) sont connues depuis le début du XXe siècle, les traitements neurochirurgicaux les plus utilisés actuellement sont basés sur la stimulation cérébrale profonde (SCP). L'intérêt de la SCP étant l'absence de lésions anatomiques et ses possibilités de modulations. En dehors de ces 2 types de traitements nous avons également la thérapie génique [32] :

La neuroprotection et la régénérescence des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriée sont les principaux objectifs du développement de la thérapie génique de la maladie de Parkinson et devraient impliquer ultérieurement des gènes destinés à prévenir l'apoptose et l'accumulation de radicaux libres. Les modèles actuels de thérapie génique dans la maladie de Parkinson sont fondés sur deux types de stratégies consistant soit à remplacer les enzymes de biosynthèse de la dopamine, soit à utiliser des facteurs neurotrophiques neuroprotecteurs pour les neurones dopaminergiques.

IV. PATIENTS ET METHODE

1. Type d'étude :

Il s'agissait d'une étude prospective, analytique et descriptive.

2. Cadre d'étude :

Notre étude s'est déroulée dans le service de neurologie du CHU Gabriel TOURE de Bamako (Mali).

3. Période d'étude :

Elle a duré une année, de 1^e Novembre 2010 à 31 Octobre 2011.

4. Patients :

4.1 Critères d'inclusion :

Tout patient consentant ayant présenté un syndrome parkinsonien :

- Rigidité
- Akinésie
- Tremblements

4.2 Critères de non inclusion

Ont été non inclus de l'étude les patients ayant refusé de participer à l'étude et ne présentant pas de syndromes parkinsoniens.

5. Méthodes

5.1 Examen clinique :

L'interrogatoire a recherché : les caractéristiques sociodémographiques, le mode de vie, une pathologie en cours, une chirurgie antérieure sur le cerveau, un tremblement, une prise médicamenteuse (les neuroleptiques), une exposition à des toxiques professionnels.

L'examen physique : a permis d'apprécier la qualité de vie des patients selon le score de Hoehn et Yahr (voir annexe).

5.2 Examens para cliniques :

Le scanner cérébral a été demandé chez certains de nos patients en fonction des données de l'examen neurologique pour éliminer une autre pathologie du SNC

Test à la L-dopa :

Le test comportait plusieurs étapes : un UPDRS, les sections II et III (voir annexe) étaient réalisées.

Ce test permettait d'évaluer les patients

- En période<< **OFF**>>
 - Une évaluation clinique du patient à la veille du Test.
 - Une évaluation clinique du patient en privation des médicaments antiparkinsoniens depuis environ 12 heures de temps.
- En période<< **ON**>>
 - Une évaluation clinique du patient 1 heure de temps après administration de trois comprimés de Modopar 125 mg (L- dopa + benzeraside)
 - Le test était considéré positif si une amélioration de l'UPDRS supérieur à 50% était observée par rapport à la période **OFF**.

6. Analyse statistique

Les variables qualitatives et quantitatives ont été étudiées par le logiciel SPSS version 13.0. Le test de khi 2 a été utilisé pour comparer nos résultats significatifs pour une probabilité $p < 0,05$.

V. RESULTATS

1. Fréquence de la MP :

Au CHU Gabriel Touré, sur notre fil active nous avons colligé 3342 patients vus en consultation et diagnostiqué 60 cas de syndrome parkinsonien ce qui donne une fréquence hospitalière de 1,79%.

Le test à la L-dopa nous a permis dans cette population d'identifier 37 patients dopa sensibles répondant aux critères diagnostiques de la MP.

2- Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée

2.1. Age :

Tableau I : Répartition des patients selon l'âge du début des symptômes.

Age du début des symptômes	Fréquence	Pourcentage
≤ 50ans	10	16,7
51-60ans	34	56,7
61-70ans	15	25
71 et plus	1	1,6
Total	60	100

La tranche d'âge 51-60ans était la plus représentée.

Tableau II : Répartition des patients selon l'âge du patient au moment du diagnostic.

Age du patient au moment du diagnostic	Fréquence	Pourcentage
≤ 50ans	10	16,7
51-60ans	15	25
61-70ans	34	56,7
71ans et plus	1	1,6
Total	60	100

La tranche d'âge 61-70ans était plus représentée avec 34 cas soit 56,7%.

2.2. Sexe :

Tableau III : Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Fréquence	Pourcentage
masculin	38	63,33
féminin	22	36,67
Total	60	100

La prédominance masculine était nette.

2.3. Profession :

Tableau IV : Répartition des patients selon la profession.

Profession	Fréquence	Pourcentage
Fonctionnaires	19	31,6
Paysans	15	25
Ménagères	12	20
Ouvriers d'industrie	7	11,7
Autres	7	11,7
Total	60	100

❖ Autres : Mécaniciens, Chauffeurs, Teinturières.

Les fonctionnaires étaient majoritaires avec 31,6%.

3. Données cliniques :

3.1. Symptômes non moteurs

Tableau V : Répartition des patients selon les symptômes non moteurs.

Symptômes non moteurs	Fréquence	Pourcentage
Trouble vésico-sphinctérien et digestif	27	45
Trouble du sommeil	14	23,3
Douleurs articulaires	9	15
Troubles cognitifs	4	6,7
Hypotension orthostatique	3	5
Trouble de l'humeur	3	5
Total	60	100

Les troubles vésico sphinctériens et digestifs étaient les plus fréquents.

3.2. Symptômes moteurs

Tableau VI : Répartition des patients selon les formes cliniques.

Formes cliniques	Fréquence	Pourcentage
Tremblante	33	55
Akinéto-hypertonique	14	23,3
Mixte	13	21,7
Total	60	100

Plus de la moitié de nos patients ont présenté la forme tremblante.

Tableau VII : Répartition des patients selon la latéralité des symptômes moteurs.

Caractéristiques cliniques	fréquence	pourcentage
Unilatéralité	31	51,7%
Bilatéralité	29	48,3%
Total	60	100%

Les symptômes étaient unilatéraux dans plus de la moitié des cas

3.3 .Antécédents

Tableau VIII: Répartition des patients selon les ATCD personnels

ATCD du patient	Fréquence	Pourcentage
HTA	39	65
Aucun	16	26,7
AVC	2	3,3
Diabète	2	3,3
Hydrocéphalie	1	1,7
Total	60	100

L'HTA était l'ATCD le plus fréquent avec 39 cas soit 65%.

Tableau IX : Répartition des patients selon les ATCD familiaux de maladies neurologiques.

Antécédents familiaux des Maladies neurologiques	Fréquence	Pourcentage
Absents	49	81,7
Tremblement	3	5
Epilepsie	3	5
Démence	3	5
Mouvements anormaux	2	3,3
Total	60	100

Presque la totalité de nos patients n'avaient pas d'antécédents familiaux de maladies neurologiques.

Tableau X : Répartition des patients selon la forme familiale.

Forme familiale ou non familiale	Fréquence	Pourcentage
F. non familiale	57	95
F. familiale	3	5
Total	60	100

La forme non familiale a été retrouvée dans près de 2/3 des cas.

4. Exposition à des toxiques professionnels

Tableau XI : Répartition des patients selon les facteurs d'intoxication.

Facteurs de risque	Fréquence	Pourcentage
Absents	37	61,7
Herbicides	8	13,3
Eau de puits	7	11,7
Pesticides	4	6,7
Monoxyde de carbone	2	3,3
HCL	2	3,3
Total	60	100

Plus de la moitié de nos patients n'avaient pas de facteurs d'intoxication.

5. Test à la L-dopa

Tableau XII: Répartition des patients selon la dopa sensibilité des symptômes.

Dopa sensibilité des symptômes	Fréquence	Pourcentage
Dopa sensible	37	61,7
Non Dopasensible	23	38,3
Total	60	100

Plus de la moitié de nos patients ont répondu positivement au test à la L- dopa.

Tableau XIII : Répartition des patients dopa sensibles selon les stades de **Yahr** et de **Hoehn**

Stades de Yahr et de Hoehn	Fréquence	Pourcentage
Stade 0	0	00
Stade 1	3	8,1
Stade 1,5	22	59,5
Stade 2	9	24,3
Stade 2,5	0	0
Stade 3	1	2,7
Stade 4	2	5,4
Stade 5	0	00
Total	37	100

Sur notre effectif de patients dopa sensibles (patients parkinsoniens), le Score de Yahr et de Hoehn était de 1,5 chez 22 patients.

Tableau XIV : Répartition des patients selon la latéralité des symptômes moteurs et la sensibilité au test à la L-dopa.

Latéralité des symptômes moteurs	Unilatéralité	Bilatéralité	Total
Sensibilité au test à la Levodopa			
Dopasensible	28 (75,7%)	9 (24,3%)	37 (100%)
Non dopasensible	1 (4,3%)	22 (95,7%)	23 (100%)
Total	29	31	60

Chi²= 28,89 ddl= 0,01 P= 0,000

Sur les 37 patients dopa sensibles, 28 avaient des signes moteurs unilatéraux soit 75,7% et seulement un seul patient non dopa sensibles avait des signes moteurs unilatéraux cette différence est hautement significative.

Tableau XV : Répartition des patients selon le traitement initial avant la consultation.

Traitement initial	Fréquence	Pourcentage
Levodopa	20	33,3
Aucun traitement	18	30
Piribedil	12	20
Levodopa plus Piribedil	10	16,7
Total	60	100

La majorité des patients vus dans notre service avait déjà bénéficié d'un traitement antérieur et seulement 18 patients (30%) étaient de novo.

Tableau XVI : Répartition des patients dopa sensibles selon l'évolution sous traitements.

Evolution sous traitements	Fréquence	Pourcentage
Autres complications (nausées, vomissements, hallicinations)	20	54,1
Dyskinésies	12	32,4
Fluctuations	5	13,5
Total	37	100

Plus de la moitié de nos patients ont surtout présenté au cours du traitement des effets indésirables (nausées, vomissements, hallucinations), et des dyskinésies ont été retrouvées chez 32,4% de nos patients.

6. Suivi des patients

Tableau XVII : Répartition des patients selon l'évolution des malades.

Evolution des malades	Fréquence	Pourcentage
En cours de suivi	47	78,3
Perdus de vue	9	15
Décédés	4	6,7
Total	60	100

Plus de la moitié de nos patients étaient en cours de suivi.

VI-COMMENTAIRES ET DISCUSSION

- Les limites de l'étude :

Cette étude a connu des difficultés car nous avons perdu de vu certains de nos patients et le test à la L- dopa n'a pas pu être réalisé chez certains patients suspects, faute de moyens financiers. Cette fréquence est sous-estimée compte tenu de deux services de neurologie à Bamako.

La MP est une maladie relativement bien connue dans le monde [33].

Cependant peu de données existent en Afrique [5].

Il semblerait que l'incidence de cette pathologie soit faible chez le noir Africain et l'Asiatique ; schématiquement on peut retenir que la MP est deux à cinq fois plus fréquente dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement [33, 34].

Notre étude nous a permis d'avoir des données sur l'épidémiologie de la MP en milieu hospitalier au Mali.

- Fréquence :

Au CHU Gabriel Touré, sur notre fil actif nous avons colligé 3342 patients et diagnostiqué 60 cas de syndrome parkinsonien ce qui donne une fréquence hospitalière de 1,79%.

Le test à la L-dopa nous a permis dans cette population d'identifier 37 patients dopa sensibles répondant aux critères diagnostiques de la MP [35].

En effet la prévalence de la MP dans les pays occidentaux est estimée entre 100 et 200 cas pour 100000 habitants.

- **Age :**

D'après les résultats de deux études collaboratives européennes récentes, la MP est rare avant 50 ans ; sa prévalence augmente progressivement avec l'âge passant de 0,6 -0,8% entre 65 et 69 ans à 2,6-3,5% entre 85 et 89 ans [13].

Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature occidentale. En effet une étude en Gironde sur une population de 3149 sujets âgés de 65 ans et plus a trouvé une prévalence de 1,4% [36].

Dans notre étude, la tranche d'âge 51-60 ans était la plus représentée avec 56,7%. Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature qui notent un âge moyen entre 58 et 62 ans [37].

La tranche d'âge ≤ 50 ans était peu représentée ; en effet la MP (parkinson juvénile) semble exceptionnelle avant 20 ans et doit faire rechercher des causes héréditaires : mutation de la parkine, maladie de wilson) ; elle est rare avant 40 ans (la MP ; à début précoce) représente moins de 10% des cas ; 80% des cas débudent entre 40 et 75 ans [37].

Nous avons noté peu de cas après 70 ans, cette situation pourrait s'expliquer par des raisons démographiques l'espérance de vie est estimée au Mali à 45-49 ans (EDS- IV) ; peut-être aussi liée à des raisons épidémiologiques, la MP débute plus rarement à 80 ans [37].

- **Sexe :**

Dans notre étude nous avons trouvé une prédominance masculine avec un sexe ratio 1,7 en faveur des hommes.

En ce qui concerne cette prédominance masculine, notre travail confirme les données de la littérature.

En effet les études d'incidence récentes mettent en évidence une prédominance masculine ; par exemple : l'incidence moyenne dans le comté d'olmsted était de 13,8/ 100000 chez les hommes et de 8,8/ 100000 chez les femmes entre 1976-1990 [38].

Cette différence pourrait être liée à des facteurs de risque environnementaux plus fréquents chez les hommes ou à des facteurs hormonaux (œstrogènes neuroprotecteurs) ; le risque cumulé qu'un adulte de 40 ans à développer la MP avant son décès est de 1,7% (hommes : 2,1% ; femmes : 1,3%) [39].

-Facteurs de risque :

Nous avons noté peu de situations à risque en rapport avec la MP. Dans la littérature, parmi les hypothèses étiologiques, celles des facteurs environnementaux et notamment les facteurs neurotoxiques (herbicides, pesticides) sont généralement signalés [40].

Dans notre étude nous avons trouvés 12 patients exposés aux facteurs de risque couramment retrouvés dans la littérature.

-Diagnostic

Conformément aux critères diagnostiques de la MP, nous avons utilisé le test à la L-dopa sur la base d'une pathologie dont la sensibilité à la L-dopa est établie [32], cette technique nous a permis d'identifier la MP qui représentait plus de 50%. En effet la MP représente environ 3/4 des syndromes parkinsoniens [41].

Notre étude nous a permis de mettre en évidence l'intérêt du test à la L-dopa comme moyen diagnostique dans le contexte du travail africain où très peu d'outils diagnostiques existent. Des études longitudinales à grande échelle devront permettre de valider la sensibilité et la spécificité de cette technique chez le noir africain.

VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

A- CONCLUSION

Les syndromes parkinsoniens en général et la MP en particulier sont très peu connus en Afrique, cependant cette maladie semble relativement fréquente dans cette région et a un impact négatif sur la qualité de vie. Le test à la L-dopa qui est une technique simple, fiable, peu coûteuse pourra permettre dans notre contexte africain où les moyens diagnostiques d'imagerie sont peu accessibles, d'aider aux diagnostics de cette maladie. Une meilleure connaissance de l'épidémiologie de la MP en Afrique (facteurs de risque, environnementaux, génétique), permettront de mieux connaître cette maladie au Mali.

Le gros du travail sur cette maladie reste devant nous.

B- RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude nous recommandons

A la faculté de Médecine et d'Odonto-stomatologie (DER de Médecine).

- Augmenter le volume horaire de l'enseignement des maladies neurodégénératives en général et de la MP en particulier.

Aux praticiens hospitaliers

- Promouvoir la pratique du test à la L-dopa dans le diagnostic de la MP.
- Promouvoir une prise en charge multidisciplinaire (Neurologues, médecins généralistes, kinésithérapeutes).
- Promouvoir l'éducation thérapeutique

Aux pharmaciens hospitaliers

- Mettre à la disposition des praticiens hospitaliers des kits de diagnostic (la L-dopa) pour le diagnostic de la MP.

VIII-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1- Kone A.

Fréquence et management de la maladie de parkinson dans le service de neurologie du CHU point G. Thèse Méd. Bamako 2012 ; N° 28.

2- DotchinC, MsuyaO, Mhina JMA, MoshyaA, ArisE, Jusabani A et al.

The prevalence of Parkinson's disease in rural Tanzania. Mov Disord 2008; 23: 1572.

3-Campenhouse SV, Bornschein B, wickR, Botzel K, Sampaio C, Poewe W et al.

Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. EurNeuropsychopharmacol 2005; 15: 473-490.

4- ZhangZX, Roman GC, Hong Z , Wu CB, QuQM , Huang JB et al.

Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai. Lancet 2005; 365: 595 – 597.

5- Mshana G, Dotchin CL, Walker RW.

We call it the shaking illness': perceptions and experiences of parkinson's disease in rural northen Tanzania. BMC Public Health 2011; 11:219.

6- Connor M, Walker R, Warlow C-Burden.

Of strocke in black population in sub-saharan Africa. Lancet Neurol 2007; 6:269-278.

7- Conférence de consensus.

La maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques
3 mars 2000.

http://www.hassante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_267084 consulté le 10 juin 2012.

8-Dimitri G.

Les thérapies cellulaires dans le cadre de la maladie de parkinson : vers une nouvelle ère thérapeutique ?

www2.biusanté.parisdescartes.fr/thèse consulté le 02 septembre 2012.

9- Hamburger J, Godeau P.

Traité de médecine 1ère édition. Paris : Flammarion. 1981 ; 2873p.

10-Godeau P. Piette J. Ch. Serge H.

Traite de médecine 2ème édition. Paris : Flammarion. 1987 ; 3712p.

11-Bouvenot G. Devulder B. Guillevin L. Queneau P. Schaeffer A.

Pathologie médicale : cardiologie ; angiologie maladies neurologiques et musculaires ; psychiatrie toxicomanie 4ème édition. Paris : Masson.1995 ; 500p.

12-De Lau LM, Breteler MM.

Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol 2006; 5: 525-35.

13-De Rijk MC, Launer LJ, Berger K.

Prévalence of Parkinson's disease in europe : a collaborative study of population- based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology 2000; 54: 21- 23.

14-Samii A, Nutt JG, Ransom BR.

Parkinson' s disease. Lancet 2004; 363:1783-93.

15-Chrysostome V, Tison F.

Mise au point épidémiologie des syndromes parkinsoniens. Rev Neurol 2003; 159: 343-352.

16-Twelves D, Perkins KS, Counsell C.

Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. Mov Disord 2003; 18:19-31.

17-Zuber M. Alperovitch A.

Maladie de parkinson et facteurs environnementaux. Revue épidémiologique et sante publique 1991 ; 39 : 373- 387.

18- Gouze A.

Neuroanatomie clinique 1ère édition. Paris : Expansion Scientifique Française. 1978 ; 376p.

19-Cesaro P, Keravel Y, Ollat H, Peschanski M, Sindou M.

La membrane neuronale. Neuro anatomie fonctionnelle de la cellule aux comportements. Le neurone. Association pour la Neuropsychopharmacologie 1998 ; 1 :135-211.

20-Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM.

The substantia nigra of the human brain II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. Rev Neurol 1999; 122: 1437-48.

21-<http://www.chups.jussieu.fr/polys/neuro/diaporamas/parkinsonmvtanx/parkinsonmvtanx.pdf>

Consulté le 2 janvier 2012.

22-Cambier J, Masson M, Dehen H.

Abrégés de neurologie 3ème édition. Paris : Masson. 2000 ; 334p.

23-Boissière L.

Le syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson: quelles sont les solutions thérapeutiques? Université De Nantes-UFR Médecine, Sciences et Techniques Médicales et Service de Pharmacologie Clinique (CHU Nantes).

www.remède.org/ communauté. Consulté le 10 avril 2012.

24-Defebvre L.

La maladie de parkinson et les syndromes parkinsoniens apparentés, Médecine Nucléaire 2007 ; 31 : 304-313p.

25-Jankovic J, Tolosa E.

Parkinson's Disease and Movement Disorders. Lippincott & Williams 2007; 5: 172.

26-Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira HV.

Non motor symptoms in Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol 2006; 5 : 235-245.

27-Hugues AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ.

Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease:

A clinicopathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1992; 55:181-184.

28-Corti O, Brice A. La maladie de parkinson: que nous apprennent les gènes responsables des formes familiales ? Médecine Sciences 2003; 19:619p

29-Grunblatt E, Zehetmayer S, Jacob CP.

Pilot study: peripheral biomarkers for diagnosing sporadic Parkinson's disease. J Neural Transm 2010; 117: 138-1393.

30-Schwarzschild MA, Marek K, Eberly S.

Serum urate and probability of dopaminergic deficit in early "Parkinson's disease". Mov Disord 2011 111: 230-240

31- Benabid AL.

Deep brain stimulation for Parkinson's disease. Curr Opin Neurobiol 2003; 13: 696-706.

32-Fraix V.

Thérapie génique et maladie de parkinson. Rev Méd Inter 2004 ; 25: 524-527

33-Zhang ZX, Roman GC.

World wide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. Neuroepid1993 ; 12: 195-208.

34-Elbaz A, Damier P.

Epidémiologie de la maladie de Parkinson. La Lettre du Neurologue 2004 ; 1:13-15

35-Gibb WRG, Lees AJ.

The prevalence of Lewy body to the pathogenesis of idiopathic parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51:745-752.

36-Tison F, Dartigues JF, Dubes L.

Prévalence of parkinson's disease in the elderly : a population study in Gironde, France. Acta Neurol Scand 1994; 90: 111- 5.

37-Tanner CM.

Epidemiology of Parkinson 's disease. Neurol Clin1992; 10: 317-329.

38-Bower JH, Marganore DM, McDonnell SK, RoccaWA.

Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 1999; 5:1214-20.

39-Elbaz A, Bower JH, Marganore DM.

Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epid* 2002; 55: 25-31.

40-Betarbet R, Sherer TB, Mackenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT.

Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of parkinson's disease. *Nat Neuro Sci* 2000; 3: 1301- 1306.

41-Quinn NP.

Multiple system atrophy- the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 78-89.

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom= **SISSOKO**

Prénoms= **Mahamadou**

Titre de la thèse= Etude descriptive de la maladie de parkinson dans le service de neurologie du CHU Gabriel Touré de Bamako: Intérêt du Test à la L-dopa dans le diagnostic de la maladie.

Année universitaire= 2012-2013

Pays d'origine= Mali

Lieu de dépôt= Bibliothèque de la faculté de médecine et d'odontostomatologie (F.M.O.S.)

Secteur d'intérêt= Neurologie

RESUME

Introduction : la maladie de parkinson est une affection neurodégénérative relativement fréquente, elle se caractérise sur le plan clinique par la triade tremblement, akinésie, rigidité et la présence de corps de lewy sur le plan histopathologie. Sa sensibilité à la L-dopa constitue un élément essentiel du diagnostic. Peu de données existent sur cette pathologie en Afrique subsaharienne.L'objectif de notre étude était de déterminer les caractéristiques épidémiologiques au Mali mais aussi de déterminer l'intérêt du Test à la L-dopa dans le diagnostic de la maladie.

Patients et méthodes : Il s'agissait d'une étude prospective dans le service de neurologie du CHU Gabriel Touré sur une période allant de novembre 2010 à novembre 2011.Ont été inclus dans l'étude tout patient consentant ayant présenté un syndrome parkinsonien.L'échelle UPDRS a été utilisée pour l'examen moteur et l'évaluation de la qualité de vie a été faite selon l'échelle de Hoehn et Yahr.

Résultats :

Sur une population de 3342 patients nous avons identifié 60 cas de syndromes parkinsoniens ce qui fait une prévalence de 1,79% et dans ce groupe de syndromes parkinsoniens 37 patients avaient un Test à la L-dopa positif et répondaient donc aux critères diagnostiques de la MP.

Sur le plan clinique les formes trémulantes représentaient 55% et les formes akinéto-rigides ont été retrouvées chez 23,3% de nos malades. Dans le groupe des symptômes non moteurs, les troubles vesico-sphinctériens représentaient 45% et les troubles du sommeil ont été retrouvés chez 23,3% de nos patients et le score de Hoehn et Yahr était de 1,5 chez 59,5% de nos malades.

Conclusion : la maladie de parkinson est une affection relativement fréquente au Mali. Dans le contexte des pays en voie de développement où l'imagerie et les autres moyens de diagnostic sont peu accessibles, le test à la L-dopa constitue un excellent moyen de diagnostic. Nous préconisons la vulgarisation de ce Test dans le diagnostic de la MP en Afrique.

Mots clés : Maladie de parkinson, Test à la L-dopa, syndromes parkinsoniens, épidémiologie, Mali, Afrique.

FICHE D'ENQUETE

Fiche d'identification : n°

I CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS

Q1 Nom Prénom

Q2 Sexe :

1= Masculin 2= Féminin

Q3 Age :

1= \leq 50 2= 50-60 3= 61-70 4=71 et plus

Q4 Profession :

1= Fonctionnaire 2= Paysan 3= Menagère 4= Commerçant 5= Elève-Etudiant
6= Eléveur 7= Autres à préciser

Q5 Niveau socio-économique :

a- Residence :

1= Bamako 2= Kayes 3= Koulikoro 4= Sikasso 5= Mopti 6=
Tombouctou 7= Gao 8= Segou 9= Kidal

b- Revenu:

1= salaire mensuel supérieur au SMIG(30 000fcfa) 2= salaire mensuel
inférieur au SMIG

c- Electricité

1= oui 2=non

d- Consommation eau de robinet :

1= oui 2= non

Q6 Antécédents médico-chirurgicaux personnels :

a- Médicaux :

1= diabète 2= HTA 3= Mouvements anormaux 4= Epilepsie 5= Drépanocytose
6= Méningoencéphalite 7= Demence 8=AVC 9=Autres

b- Chirurgicaux :

1= Traumatisme crânien à répétition 2= tumeur cérébrale 3= Hydrocéphalie 4= Autres

Q7 Antécédents familiaux de maladies neurologiques

1= Mouvements anormaux 2= Démence 3= Syndromes parkinsoniens 4= Epilepsie 5 = Autres

Q8 Exposition à des toxiques professionnels :

1= Herbicides 2= Pesticides 3= Toxicomanie 4= Alcoolisme 5= Oxyde de carbone 6= Autres

II- Caractéristiques de la maladie de parkinson

Q9 Age de début des symptômes

1= 20-49 2= 50-60 3= 61-70 4=71 et plus

Q10 Age du patient au moment du diagnostic

1= 20-49 2= 50-60 3= 61-70 4=71 et plus

Q11 Forme familiale probable ou non familiale

1= familiale 2= non familiale

Q12 Mode de début :

1= Forme tremblante 2= Forme akinéto-hypertonique 3= Forme mixte

Q13 Latéralité de début :

1= Unilatérale gauche 2= Unilatérale droite 3= Bilatérale

Q14 Traitement initial et dose totale :

1= Levo-dopa 2= Piribédil 3= Apomorphine 4= Lisurite 5= Bromocriptine 6= Autres

Q15 Examens complémentaires demandés :

1:..... 2 :.....

Q16 Signes moteurs :

1= Tremblement 2= Rigidité 3= Bradykinésie

Q17 Signes non moteurs :

1= Trouble du sommeil 2= Apathie 3= Dépression 4= Anxiété 5= Troubles cognitifs 6= Hypotension orthostatique 7= Trouble de l'humeur 8= Autres

Q18 Dopasensibilité des symptômes moteurs

1= Dopasensible 2= non Dopasensible

Q19 Echelle UPDRS

I) Etat mental, comportemental, thymique

1. affaiblissement intellectuel
0 1 2 3 4 32.
2. troubles de la pensée 0 1 2 3 4 3
4. motivation-initiative 0 1 2 3 4 35

II) activités dans la vie quotidienne

5. parole 0 1 2 3 4
6. salivation 0 1 2 3 4
7. déglutition 0 1 2 3 4
8. écriture 0 1 2 3 4
9. s'alimenter 0 1 2 3 4
10. habillage 0 1 2 3 4
11. hygiène 0 1 2 3 4
12. se retourner dans le lit 0 1 2 3 4
13. chutes non liées au piétinement 0 1 2 3 4
14. piétinement 0 1 2 3 4
15. marche 0 1 2 3 4
16. tremblement 0 1 2 3 4
17. douleurs 0 1 2 3 4

III) examen moteur

18. parole 0 1 2 3 4
19. expression faciale 0 1 2 3 4
20. tremblement de repos 0 1 2 3 4
21. tremblement d'action 0 1 2 3 4
22. rigidité 0 1 2 3 4
23. tapotement des doigts 0 1 2 3 4
24. mouvements des mains 0 1 2 3 4

- 25. mouvements alternatifs 0 1 2 3 4
- 26. agilité de la jambe 0 1 2 3 4
- 27. se lever d'une chaise 0 1 2 3 4
- 28. posture 0 1 2 3 4
- 29. stabilité posturale 0 1 2 3 4
- 30. démarche 0 1 2 3 4
- 31. bradykinésie 0 1 2 3 4

IV) Complications du traitement

A - DYSKINESIES

- 32. durée 0 1 2 3 4
- 33. incapacité 0 1 2 3 4
- 34. dyskinésies douloureuses 0 1 2 3 4
- 35. dyskinésies matinale précoce
oui = 1 non = 2

B – FLUCTUATIONS CLINIQUES

- 36. périodes off prédictives oui = 1 non = 2
- 37. périodes off non prédictives
oui = 1 non = 2
- 38. périodes off brutales oui = 1 non = 2
- 39. proportion de off 0 1 2 3 4

C – AUTRES COMPLICATIONS

- 40. anorexie, nausées, vomissements
oui = 1 non = 2
- 41. insomnies, somnolence oui = 1 non = 2
- 42. hypotension orthostatique oui = 1 non = 2

Q20 Stades de Hoehn et Yahr (1967)

Stade 0 Pas de signes parkinsoniens

Stade I Signes unilatéraux n'entraînant pas de handicap dans la vie quotidienne

Stade II Signes à prédominance unilatérale entraînant un certain handicap

Stade III Atteinte bilatérale avec une certaine instabilité posturale, malade autonome

Stade IV Handicap sévère mais possibilité de marche, perte partielle de l'autonomie

Stade V Malade en chaise roulante ou alité, n'est plus autonome

Q21 Evolution de la maladie

1= En cours de suivi 2= Perdu de vue

3= Décédé

SERMENT D' HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçu de leurs pères.

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 !

Je le jure !