

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2004/2005



THESE N° 314
11

Maladie de parkinson,
traitement
et rôle du pharmacien.

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le lundi 13 juin 2005

PAR

Renaud BARRIAC

Né le 20/12/1979 à Villefranche de Rouergue

EXAMINATEURS DE LA THESE

- M. le Professeur Jacques BUXERAUD..... - Président
- M. Phillipe VIGNOLES, Maître de Conférences..... - Juge
- M. Ansoumane CONDET, Médecin - Juge
- Me Isabelle NOUGIER, Pharmacien..... - Juge

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
EA KIM Leng	PHARMACODYNAMIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALENIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

Remerciements

Je remercie le **Professeur BUXERAUD** de présider ce Jury et d'avoir suivi l'élaboration de cette thèse. Veuillez accepter tous mes remerciements et ma reconnaissance.

Je remercie **Monsieur VIGNOLES** pour sa gentillesse et son aide tout au long de l'élaboration de cette thèse, et suis très honoré de sa participation à ce Jury.

Monsieur CONDET, je vous remercie pour toute l'aide que vous m'avez apporté pour l'élaboration de cette thèse, sans vous elle n'aurait pu se faire. Je suis très honoré de votre participation à ce Jury.

Madame NOUGIER, je vous remercie de votre aide et de votre compréhension dans l'élaboration de cette thèse, je suis honoré de votre participation à ce Jury.

Je dédie cette thèse à **mes parents** qui m'ont donné l'opportunité de m'épanouir dans mes études de pharmacie, ainsi qu'à **ma compagne Muriel** qui a su être là dans les moments difficiles.

PLAN :

Première Partie : MALADIE DE PARKINSON

I. Anatomie des neurones dopaminergiques

A. Neurones mésencephaliques à axones longs

B. Noyau caudé et putamen

1. Noyau accumbens
2. Septum
3. Tubercule olfactif
4. Amygdale
5. Cortex
6. Autres sites

C. Neurones diencéphaliques à axones moyens ou courts

D. Neurones dopaminergiques à axones ultracourts

II. Métabolisme, stockage et libération

A. Biosynthèse

1. Capture et hydroxylation de la tyrosine
2. Formation de la dopamine
3. Régulation

B. Stockage et libération de la dopamine.

C. La recapture

III. Les récepteurs

A. D1 et D5

B. D2, D3 et D4

C. Propriétés pharmacologiques

D. Localisation

IV. Rôle fonctionnel des systèmes dopaminergiques

A. Systèmes dopaminergiques extérieurs à la barrière hémato-encéphalique.

1. Area postrema.
2. Système veineux porte-hypophysaire
3. Système nerveux périphérique

B. Cellules sans axones

C. Récepteurs dopaminergiques périphériques

D. Au niveau central

V. Signe Cliniques

A. Signes neurologiques Cardinaux

1. Tremblements
2. Rigidité
3. Akinésie
4. Instabilité posturale
5. Autres manifestations motrices
6. Amimie
7. Postures axiales anormales
8. Troubles de la marche
9. Perte des mouvements associés
10. Difficulté à se retourner dans le lit
11. Troubles de l'écriture

12. **Dysarthrie**
13. **Dystonie focalisée**

B. *Etat mental*

1. **Troubles psychiques et dépression**
2. **Troubles intellectuels et démence**

C. *Troubles du système autonome*

D. *Anomalies cardio-vasculaires*

E. *Troubles gastro-intestinaux*

1. **Troubles de l'appétit**
2. **Salivation**
3. **Troubles de la déglutition**
4. **Vidange gastrique**
5. **Motilité intestinale**

F. *Troubles vésicaux*

G. *Anomalies de la thermorégulation*

H. *Symptômes sensitifs primaires*

I. *Symptômes sensitifs secondaires*

J. *Troubles neuro-ophtalmologiques*

K. *Troubles oculaires*

L. *Troubles palpébraux*

M. *Anomalies pupillaires*

N. *Troubles généraux et troubles du sommeil*

Deuxième partie : TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON

I. Classification et effets secondaires des antiparkinsoniens

A. Drogues agissant sur le système dopaminergique

1. Action sur la synthèse de la dopamine

- a) Lévodopa+ bensérazide
- b) Levodopa + carbidopa

2. Action sur la recapture de la dopamine

3. Action sur la dégradation de la dopamine

- a) Entacapone
- b) Sélégiline

4. Agonistes dopaminergiques

- a) Apomorphines
- b) Lisuride
- c) Piribédil
- d) Ropinirole

5. Associations

B. Anticholinergiques

1. Molécules et actions

- a) Les éthers du benzhydrol
- b) Alcools tertiaires proches du benzydrol

2. Effets secondaires généraux

3. Principales contre-indications

II. Stratégie thérapeutique

A. Dopathérapie

1. Généralités
2. Effet neurotoxique de la L-Dopa
3. Implication de la L-Dopa dans la survenue des fluctuations motrices et des dyskinésies
4. Stratégies thérapeutiques proposées pour retarder les fluctuations motrices et les dyskinésies
5. Place de la L-Dopa dans la prise en charge initiale des patients parkinsoniens
6. Profil évolutif selon l'âge de début

B. Agonistes dopaminergiques

1. Agonistes de première génération :
 - a) Bromocriptine
 - b) Lisuride
 - c) Pergolide
 - d) Piribédil
2. Agonistes de deuxième génération

C. Amantadine

D. IMAO B – COMT

E. Anticholinergiques

III. Quelles sont les perspectives thérapeutiques ?

A. Améliorer le circuit dopaminergique

B. Lutter contre le déclenchement de la mort cellulaire

C. Prolonger la survie des neurones par des facteurs neurotrophiques

IV. PLACE ET INDICATIONS DE LA RÉÉDUCATION ET DE LA RÉADAPTATION DANS LA MALADIE DE PARKINSON

- A. La rééducation motrice*
- B. Les troubles de la parole*
- C. Les troubles de déglutition*
- D. Les modalités de la rééducation*

V. PLACE DES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

- A. La thalamotomie*
- B. La stimulation thalamique chronique*
- C. La pallidotomie*
- D. La stimulation pallidale ventro-latérale*
- E. La stimulation du noyau sous-thalamique*
- F. La sub-thalamotomie*
- G. L'allogreffe striatale de neurones encéphaliques embryonnaires*

Troisième partie : LE PARKINSON ET LE PHARMACIEN D'OFFICINE

I. Médicaments à proscrire ou à éviter dans le cadre de la maladie de Parkinson et de ses traitements

A. Dans le cadre de la maladie de Parkinson, du fait de la maladie elle-même

1. Les neuroleptiques

2. Des cas de syndrome parkinsonien liés aux médicaments suivants ont aussi été décrits par les services de pharmacovigilance

B. Associations interdites ou à surveiller par type de spécialités pharmaceutiques

II. Données pratiques concernant les médications de la Maladie de parkinson

A. La prise elle-même

B. Les horaires de prise médicamenteuse

C. Comment optimiser la réponse au traitement prescrit ?

D. Quelques conseils d'ordre diététique

III. Interactions entre les aliments et les médicaments

A. Régime 7 : 1

B. Problèmes nutritionnels fréquents reliés à la maladie de parkinson

1. Constipation

2. Perte de poids

IV. Maternité et maladie de Parkinson

V. Sexualité et maladie de Parkinson

VI. Exercice physique et parkinsonien

VII. Orientation vers des associations de malades et aide à la recherche d'aides

A. Les associations présente en France et francophones

B. Trouver de l'aide sociale et des solutions adéquates.

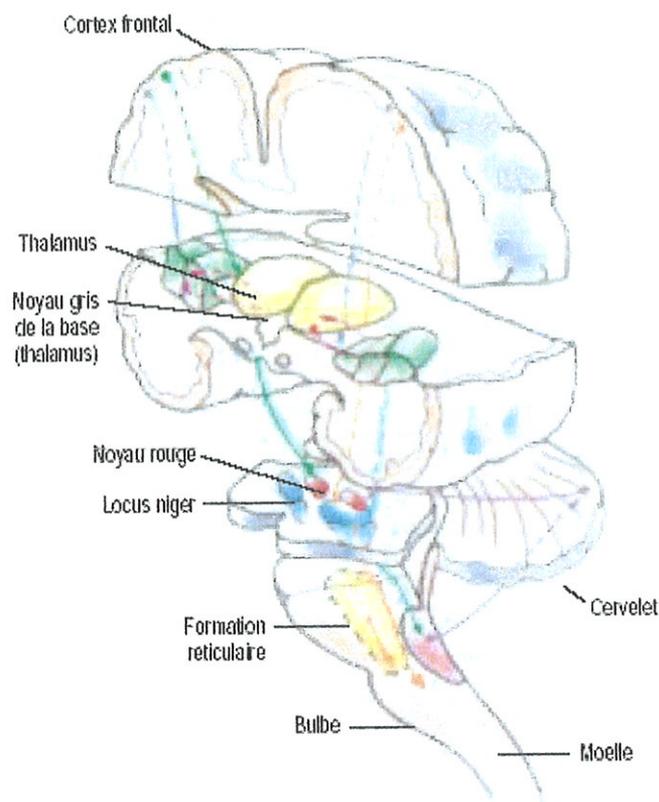
VIII. Les règles d'or du parkinsonien

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson est une maladie du cerveau décrite pour la première fois en 1817 par le médecin anglais James Parkinson. Elle consiste en une perte progressive de certains neurones, ce qui la fait qualifier de **maladie neuro-dégénérative**. Les neurones contrôlant le mouvement (motoneurones) étant peu à peu détruits, la plupart des signes sont moteurs. La maladie de Parkinson est fréquemment associée au vieillissement. Elle apparaît vers 55-60 ans et dure de nombreuses années. Le nombre de cas augmente d'ailleurs avec l'âge : de 1/1 000 en moyenne dans la population générale, de 1/100 chez les plus de 60 ans et de 2/100 chez les plus de 70 ans. Mais il est important de noter que cette maladie se manifeste dans 5 à 10 % des cas chez l'adulte jeune, parfois dès l'âge de 20 ans. Ces formes précoces représentent une sorte d'archétype de la maladie, car elles sont indépendantes des signes normaux du vieillissement. En France, la maladie de Parkinson touche 800 000 personnes, avec 8 000 nouveaux cas par an. Dans le monde, il existerait 4 millions de parkinsoniens, répartis sur tous les continents sans condition de couleur de peau ou de richesse. La maladie semble néanmoins plus fréquente dans les pays très industrialisés à haut niveau de vie, où l'espérance de vie est plus grande. Avec le vieillissement général de la population mondiale, il est probable que la maladie de Parkinson devienne un réel problème de Santé publique. Grâce aux traitements (médicaux mais aussi kinésithérapiques, orthophoniques...), il est aujourd'hui possible d'agir sur cette maladie, même si elle reste extrêmement invalidante sur un plan social. Ainsi, la maladie de Parkinson fait partie des trente affections reconnues comme donnant droit à une prise en charge à 100 % par la sécurité sociale

MALADIE DE **PARKINSON**

I. Anatomie des neurones dopaminergiques



Le locus niger et les autres centres relais des voies extrapyramidales.

A. Neurones mésencéphaliques à axones longs

On les divise en 3 groupes, A8, A9 et A10. A9 se situe en correspondance avec les neurones de la substance noire compacte (SNc), le groupe A8 est situé postérieurement et latéralement par rapport à la SNc. Le groupe A10 est localisé dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) autour du noyau interpédonculaire. Ces systèmes sont fréquemment désignés en fonction des structures télencéphaliques qu'ils innervent, et l'on distingue le système mésostriatal ou nigrostriatal (innervant le

noyau caudé-putamen et le globulus pallidus), le système mésolimbique (se projetant sur le tubercule olfactif, le septum, le noyau accumbens, l'amygdale et l'hippocampe), et le système mésocortical (dont l'intervention est localisée dans le cortex préfrontal médian, cingulaire, suprarhinal, piriforme et entorhinal).

Le système dopaminergique représente un ensemble de cellules sans séparation nette si ce n'est les différences morphologiques : cellules pyramidales partant de la partie ventrale de la SNc, cellules fusiformes dans la partie dorsale de ce la SNc. Les cellules pyramidales possèdent des dendrites avec varicosités se terminant dans la partie réticulée, alors que les cellules fusiformes possèdent des dendrites sans varicosités qui se terminent à la partie latérale de la SNc sans en sortir.

Concernant l'ATV, on a distingué 4 noyaux de cellules dopaminergiques : les noyaux paranigral, parabrachial, interfasciculaire et la partie postérieure du raphé linearis.

B. Noyau caudé et putamen

Le noyau caudé et le putamen sont très richement innervés par les fibres dopaminergiques. Ces fibres forment un réseau beaucoup moins important au niveau du globus pallidus. Les axones, d'abord sans varicosité, forment brutalement un grand nombre de latérales très fines (0.5 μm de diamètre) présentant de nombreuses varicosités. La voie nigrostriatale se développe de façon discontinu. En effet la plus part des fibres dopaminergiques de ce niveau se rassemblent formant des « îlots dopaminergiques ». Bien que l'innervation du striatum devienne quasi homogène lors du développement, ces îlots dopaminergiques gardent leur spécificité. Ces aires striatales porteuses de l'innervation dopaminergique à la naissance s'avèrent être les précurseurs de zones nommées striosomes. Ceux-ci sont caractérisés par leur faible densité en acétylcholinestérase (en opposition aux zones matricielles ou la densité est beaucoup plus élevée). Les cellules A8 et A10 semblent n'envoyer des projections que dans la zone matricielle du striatum. Il s'agit de fibres fines (0.1-0.4 μm). L'innervation dopaminergique des striosomes correspond à des fibres légèrement plus épaisses (0.2-0.6 μm de diamètre) possédant un plus grand nombre de varicosités. Elles proviennent de corps cellulaires localisés dans la substance

noire compacte et d'une région ventrale de la SN, la « denso cellular zone ». Comme son nom l'indique cette zone se caractérise par sa forte densité de cellules.

1. Noyau accumbens

Aussi riche en dopamine que le striatum, le noyau accumbens est considéré comme une structure du système mésolimbique. Il est innervé essentiellement par des projections issues de corps ciliaires situés dans la partie ventrolatérale de l'ATV. Sa partie latérale reçoit cependant quelques projections provenant de corps cellulaires situés dans la partie médiale.

Chez le fœtus humain, on note une continuité aussi bien dans l'aspect que dans la disposition, entre les fibres du striatum et celles du noyaux accubens, d'où la probabilité de leur origine commune.

2. Septum

Le septum ne reçoit de fibres dopaminergiques que dans la partie latérale. La densité d'innervation y est d'environ 20 fois plus faible que dans le noyau accubens. On distingue deux zones, la partie médiane du septum latéral possédant une innervation de morphologie identique a celle du striatum. La partie latérale du septum latérale reçoit une innervation plus éparse d'axones longs et fins, et qui peu donner lieu à des varicosités de 1 à 2 mm de diamètre. Ce type de fibres forme un réseau assez dense autour de dendrites ou de cellules non catécholaminergiques. Cette région est la seule avec le noyau basal, l'amygdale, ou de tels arrangements péricellulaires ont été observés. Toutes ces fibres ont leur origine dans la partie médiane de l'ATV.

3. Tubercule olfactif

Le tubercule olfactif est une zone richement innervée par les fibres dopaminergiques (seulement 3 fois moins que le striatum) alors que les terminaisons sont beaucoup

plus éparse dans les noyaux olfactifs antérieurs (100 fois moins que le striatum). Ces fibres proviennent de la partie dorso-latérale de l'ATV et de la partie médiane de la SNC (aire dorsale) et seulement de l'ATV pour les noyaux olfactifs antérieurs. Elles ont la morphologie des fibres striatales.

4. Amygdale

Les terminaisons dopaminergiques de l'amygdale sont surtout concentrées dans les noyaux central et basal et dans les groupes de cellules intercalées. Les fibres issues de l'ATV et de la SNC dorsale et, à l'exception du noyau basal déjà évoqué, ont une morphologie de type striatal.

5. Cortex

Deux aires du cortex possèdent une innervation dopaminergique issue du groupe A10 uniquement : le cortex préfrontal (A10-partie médiane) et le cortex suprarhinal (A10 partie dorso latérale). Les fibres dopaminergiques se projetant sur le cortex cingulaire (couche I et II) proviennent du groupe A9. Les cortex piriforme (couche I et II), entorhinal et périrhinal ont une innervation mixte A9-A10. Ces cellules dopaminergiques mésocorticales augmentent leur territoire au cours de la phylogenèse. En effet chez l'homme, ces fibres envahissent les aires motrices agranulaires, y compris l'aire motrice supplémentaire et le cortex pré-moteur.

6. Autres sites

A côté de ces systèmes classiquement décrits, il existe également des fibres dopaminergiques d'autres voies ascendantes peu denses se projetant sur l'hippocampe, l'habenula latérale (issue de A10) et sur le noyau sous-thalamique (issues de A9). De même un certain nombre de structures situées caudalement par rapport aux groupes A9 et A10 reçoivent des fibres dopaminergiques. C'est le cas du noyau dorsal du raphé et du locus coeruleus. Le cervelet pourrait également contenir des fibres éparse issues des groupes dopaminergiques mésencéphaliques.

C. Neurones diencephaliques à axones moyens ou courts

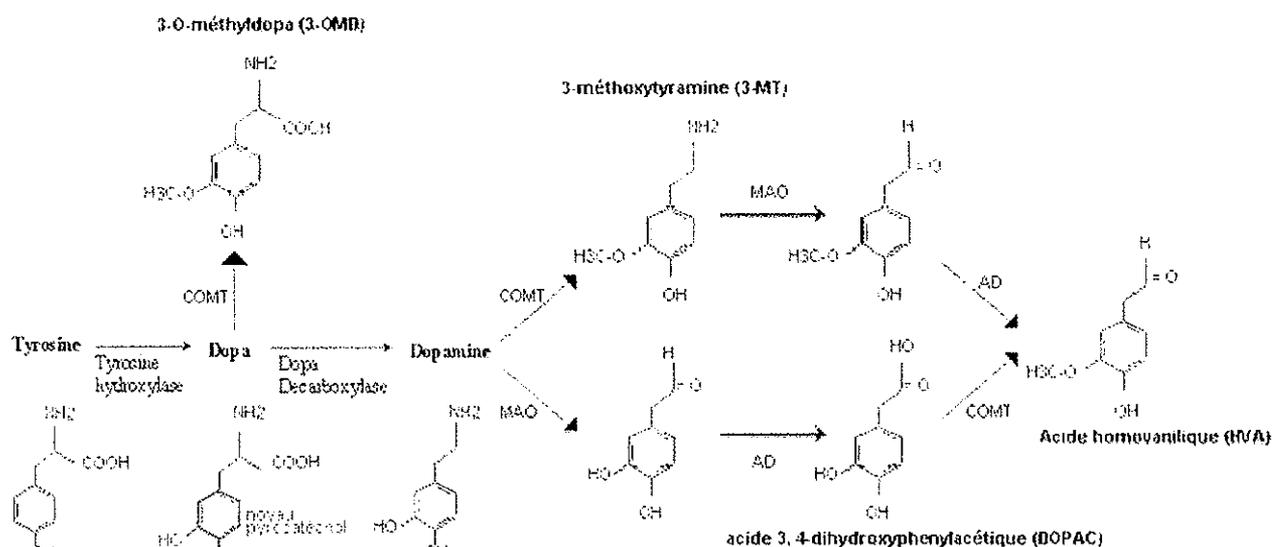
Les neurones diencephaliques à axones moyens ou courts se trouvent dans l'hypothalamus au niveau du noyau arqué et des zones hypothalamiques pré-ventriculaires (groupes A12 et A14). Les projections se situent dans l'éminence médiane, la tige hypophysaire, la posthypophyse et le lobe intermédiaire de l'hypophyse. Ce sous-ensemble constitue le système tubérohypophysaire. Dans la substance grise périaqueducale se trouve un petit nombre de cellules dopaminergiques (groupe A11) qui assurent une innervation locale et distale du thalamus médian. Egalement des cellules dopaminergiques ont été visualisées dans la zona incerta (groupe A13) et les noyaux hypothalamiques prés-optiques préventriculaires (groupe A14). Ce second sous-ensemble correspond aux systèmes préventriculaire et interhypothalamique. Les noyaux A11 assurent également des projections descendantes vers la moelle épinière.

D. Neurones dopaminergiques à axones ultra-courts

Il existe des cellules dopaminergiques à axones ultra-courts telles que les cellules périglobulaires du bulbe olfactif qui relient entre elles les dendrites des cellules mitrales, et les cellules interplexiformes de la rétine qui ont des contacts à la fois avec les cellules amacrines et les cellules horizontales.

II. Métabolisme, stockage et libération

La terminaison dopaminergique représente par elle-même une entité puisqu'elle contient des enzymes de biosynthèse de la dopamine tels que la tyrosine hydroxylase et la DOPA décarboxylase, des structures de stockage que sont les vésicules synaptiques et des enzymes de dégradation : mono amine oxydases (MAO), enzymes mitochondriales associées à une aldéhyde déshydrogénase et une aldéhyde réductase. La membrane plasmatique du neurone dopaminergique contient par ailleurs des transporteurs moléculaires, capables de reconnaître la dopamine et d'accumuler cette amine dans le neurone dopaminergique contre son propre gradient de concentration. Ce processus de capture est un transport actif, couplé à celui des ions Na⁺ qui diffusent à travers la membrane selon leur gradient électrochimique.



Biosynthèse et dégradation de la dopamine

A. Biosynthèse

1. Capture et hydroxylation de la tyrosine

Le métabolisme de la dopamine commence par la capture de la L-Tyrosine (Tyr). La tyrosine hydroxylase des neurones dopaminergiques est une protéine dimérique d'un poids moléculaire de 65 000 daltons. Le mécanisme utilise l'énergie de l'ATP. La cellule transforme ensuite la Tyr en L-Dopa grâce à une réaction d'hydroxylation. L'enzyme qui intervient est la tyrosine hydroxylase (TH) qui est contrôlée par plusieurs paramètres. Ainsi les qualités intracellulaires de la dopamine sont en permanence déterminées par le processus qui contrôle l'activité de la TH.

La vitesse de la réaction (Tyr → L-Dopa) elle-même est un facteur limitant en dehors d'autres influences régulant l'activité de la TH.

Lors de la transformation de la Tyr, la TH utilise également l'oxygène moléculaire de la tétra-hydrobioptérine comme cofacteur. La constante de dissociation de la transformation de la Tyr en 3-4-dihydroxy-L-phénylalanine (L-Dopa) est d'ordre micromolaire. Par conséquent, à l'état physiologique la TH n'est pas souvent saturée même si la cellule contient des quantités importantes de Tyr. Dans ce cas, la réaction est contrôlée par la quantité du cofacteur oxydé en dihydrobioptérine au cours de la transformation de tyrosine en dihydroxyphénylalanine (L-Dopa). Le cofacteur est constamment régénéré sous forme tétrahydro- par une enzyme, la dihydroptéridine-réductase, qui fonctionne avec le NADH₂ comme donneur d'hydrogène. Ainsi l'administration systématique de Tyr modifie peu la formation de L-Dopa, car la régulation est dépendante des quantités intracellulaires de tétrahydro-bioptérine.

Une inhibition de la TH peut se manifester en présence de catécholamines qui sont les produits finaux de la réaction. Pour la même raison, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) diminuent l'activité de la TH.

L'activation des terminaisons dopaminergiques, par exemple par addition de potassium dans le milieu, induit une stimulation de la TH. On peut observer concomitamment l'augmentation de l'activité de la TH. Cette activation est due à la phosphorylation de la TH par les protéines kinases (PK). La TH comporte deux parties qui sont les segments régulateur et effecteur ou catalytique. L'activation de la

TH s'effectue par la liaison entre les sérines sur le segment régulateur et les PK. On connaît 4 sites récepteurs distincts de sérine qui agissent avec les différentes PK. Le site sérine-8 est activé par une PK indépendante de l'AMPc et du Ca^{2+} . Les sites sérine-19 et sérine-153 ne peuvent recevoir que les PK dépendantes et Ca-calmoduline et de l'AMPc respectivement. Le site sérine-40 peut être induit par les différents types de PK.

La dopamine extracellulaire exerce aussi des influences inhibitrices sur la TH par le biais d'autorécepteurs. La stimulation de ces récepteurs *in vivo* provoque une diminution de la synthèse de la dopamine. De même, *in vitro*, l'incubation de synaptosomes ou de coupes striatales avec l'apomorphine, un antagoniste des récepteurs dopaminergiques, inhibe la synthèse de la dopamine *via* la TH.

2. Formation de la Dopamine

Le deuxième pas de la chaîne est la transformation de la L-Dopa en dopamine. Cette réaction est une décarboxylation qui a besoin d'un cofacteur, le pyridoxal phosphate (dérivé de la vitamine B6) dont l'action peut être sélectivement inhibée par une série de drogues à structure hydrazinique. En effet, tous les inhibiteurs de la dopa-décarboxylase sont des hydrazines (à l'exception de l'alpha-méthyl-dopa) : alphahydrazinométhyl-dopa, bensérazide. Certains de ces composés passent mal la barrière hémato-encéphalique. Lors de la réaction, le groupe carboxyle de la L-Dopa est enlevé par l'enzyme dopa décarboxylase. Cette enzyme présente une faible K_m et une haute V_m par rapport aux quantités intracellulaire de L-Dopa. Autrement dit, il faudrait des quantités considérables de la L-Dopa pour arriver à saturer la dopa décarboxylase.

Contrairement à la tyrosine hydroxylase, la dopa-décarboxylase est présente dans d'autres cellules que les neurones catécholaminergiques, en particulier dans les neurones sérotoninergiques et dans la paroi des capillaires sanguins. C'est grâce à cette enzyme que la L-Dopa administrée chez le parkinsonien se transforme en dopamine en quantité suffisante pour rétablir un niveau fonctionnel quasi normal des systèmes extrapyramidaux.

3. Régulation

La dopamine intracellulaire libre provient de deux sources. La première est l'excédent provenant de la synthèse, la deuxième est la dopamine recaptée du milieu extracellulaire. L'enzyme qui est responsable du catabolisme est la monoamine oxydase de type B (MAO-B). A la fin d'une succession de réactions, le métabolisme libéré est l'acide dihydroxyphénylacétique (DOPAC)

Dans le milieu extracellulaire la dopamine est métabolisée par une enzyme gliale, la catéchol-oxy-méthyl transférase (COMT). Le métabolisme obtenu est l'acide homovanillique (HVA).

Il faut noter que les deux métabolites de la dopamine peuvent être identifiés par analyse biochimique. Les quantités de la DOPAC nous informent sur l'activité intracellulaire comme les quantités des deux métabolites avant et après interventions pharmacologiques nous pouvons connaître l'efficacité d'un traitement sur les cellules dopaminergiques.

On a deux processus d'inhibition. Le premier correspondant à un processus classique d'inhibition par excès de substrat, à savoir la dopamine cytoplasmique libre. L'inhibition résulte d'une compétition au niveau de l'enzyme entre la dopamine et le cofacteur. Le second mécanisme d'inhibition est une inhibition médiée par la dopamine extra-cellulaire interagissant au niveau des récepteurs localisés sur la membrane plasmique des terminaisons dopaminergiques (autorécepteur) pouvant être couplés à l'adénylate cyclase. La stimulation de ces récepteurs provoque une inhibition de la synthèse de dopamine. Inversement, en absence de stimulation de ceux-ci, la synthèse de dopamine est activée.

La régulation peut aussi se faire en modulant l'activité de la tyrosine hydroxylase tel que nous l'avons vu précédemment.

B. Stockage et libération de la dopamine.

La dopamine est concentrée dans les vésicules qui se retrouvent en très grande quantité au niveau des terminaisons. Il existe aussi, bien qu'à faible taux, de la

dopamine cytoplasmique libre dont la quantité est régulée en permanence par la monoamine oxydase (MAO).

Malgré de multiples causes de fluctuations dans l'activité de la cellule dopaminergique, les concentrations intracellulaires du transmetteur au niveau des terminaisons restent relativement stables. Cette stabilité de taux de catécholamines intracellulaires, notamment ceux de la dopamine, malgré une libération permanente, est probablement due au fait que les quantités de ces neurotransmetteurs sont contrôlées entre les différents compartiments :

- le compartiment vésiculaire de dépôt qui contient environ 75 % de la dopamine intracellulaire ;

- le compartiment décrit comme « compartiment fonctionnel » un compartiment intracellulaire de dopamine libre.

Dans le cerveau, la dopamine peut être également trouvée sous forme sulfatée qui est estimée à 10 à 30 % de la dopamine extracellulaire selon la structure cérébrale étudiée. Cette forme de dopamine, étant résistante aux dégradations par les enzymes catabolisant, peut être diffusée à longue distance.

Quelle que soit l'origine intracellulaire, la dépolarisation membranaire et la présence des ions Ca^{2+} sont indispensables à la libération. Cette libération dépend directement du niveau de dépolarisation membranaire et la stimulation électrique des neurones dopaminergiques l'induit d'une façon dépendante de la fréquence de stimulation. La majorité de la libération physiologique se réalise en fonction de l'activité des cellules dopaminergiques.

Néanmoins, il existe vraisemblablement sous forme de « fuite », une libération non vésiculaire. Ce type de libération est dû à la pompe de recapture qui peut, dans certain cas, (selon le gradient de dopamine) fonctionner dans le sens inverse.

Lors de la libération, les cellules dopaminergiques libèrent préférentiellement la dopamine du compartiment fonctionnel. C'est la dopamine qui vient d'être synthétisée. En effet, l'introduction de tyrosine tritiée dans le milieu est suivie immédiatement par une détection de dopamine marquée, donc fraîchement synthétisée. La demi-vie de ce compartiment est de l'ordre de 10 minutes.

Le compartiment de « réserve » contiendrait la dopamine formée d'avance ou par des excédents de synthèse. Ce compartiment a une demi-vie de l'ordre de 120 minutes.

On a mis en évidence également au niveau des dendrites une libération (Ca^{2+} dépendante) qui pourrait avoir un rôle physiologique important. En effet, au niveau de la substance noire réticulée, elle paraît influencer les structures gabaergiques qui inhibent le thalamus. La raison physiologique de cette libération peut être trouvée dans le besoin de rendre l'information gabaergique montant vers le thalamus plus contrastée. Ainsi, en laissant certaines cellules actives et en inhibant sélectivement les autres, le système dopaminergique peut moduler en quantité et en qualité les messages nigrothalamiques. L'autocontrôle de la libération se fait par les autorécepteurs situés sur les neurones dopaminergiques.

C. La recapture

La recapture porte sur environ 80 % de la dopamine libérée. Le transporteur responsable de la recapture de la dopamine est une protéine de 619 acides aminés qui peut être présentée sous la forme de 12 hélices transmembranaires. Ces hélices, disposées en barillet sur la membrane, forment un canal qui permet à la dopamine d'être reconcentrée dans la terminaison présynaptique. Ce transporteur présente une forte affinité pour la dopamine en présence d'une forte concentration de Na^+ (conditions extracellulaires) et une faible affinité pour la dopamine en présence d'une forte concentration de K^+ (condition intracellulaire). L'activité de cette enzyme est fortement inhibée par la cocaïne.

Les molécules de dopamine, qui semblent traverser la membrane associée à des ions Cl^- , sont ensuite, soit reconcentrées dans les vésicules synaptiques, soit dégradés en DOPAC par la MAO mitochondriale. Ce DOPAC peut alors ressortir par diffusion dans l'espace synaptique où il sera transformé en acide homovanillique par la COMT. La faible activité de la COMT entraîne des accumulations de DOPAC relativement importantes dans la fente synaptique, ce qui a permis d'utiliser le DOPAC comme index de l'activité des neurones dopaminergiques au niveau de leur terminaison.

La dopamine libérée qui n'a pas été recapturée peut être dégradée directement par la COMT et produire de la méthoxy-tyramine. L'action de la MAO sur ce substrat

conduit lui aussi à la formation d'acide homovanillique, un métabolite que l'on retrouve dans le liquide céphalo-rachidien et qui a pu aussi être utilisé comme index de l'activité des neurones dopaminergiques.

III. Les récepteurs

D'une façon générale on peut classer les récepteurs dopaminergiques en deux groupes selon qu'ils sont couplés positivement (D1 et D5) à l'adénylate-cyclase par l'intermédiaire d'une protéine Gs, ou qu'ils inhibent ou ne modifient pas l'activité de l'adénylate-cyclase (D2, D3 et D4).

Ils appartiennent à la superfamille des récepteurs à hélices transmembranaires, couplés à une protéine G. Cette protéine G sert d'intermédiaire entre le récepteur et l'adénylate-cyclase ou le canal potassique dont l'activité ou la conformation vont être modifiées par l'interaction entre la dopamine et le récepteur. Les hélices transmembranaires sont constituées d'une vingtaine d'acides aminés hydrophobes.

A. D1 et D5

Ce sont les récepteurs dopaminergiques qui activent l'adénylate-cyclase. Ils sont dépourvus d'introns et présentent une troisième boucle cytoplasmique courte ainsi qu'une extrémité C terminale longue. L'interaction entre la protéine Gs et la troisième boucle cytoplasmique entraîne, lors de l'occupation du récepteur, la dissociation de la protéine Gs et la libération d'une sous-unité $C\alpha$ qui, en se liant avec le GTP, active l'adénylate-cyclase. On a mis en évidence une protéine DRAPP32, qui est spécifiquement phosphorylée lors de la synthèse D'AMPc par la dopamine. Elle se trouve effectivement dans les cellules dopaminoceptives et tout particulièrement

dans les cellules de la voie striatonigrale qui portent les récepteurs D1. Lorsqu'elle est phosphorylée, cette enzyme inhibe spécifiquement une phosphatase et augmente le temps pendant lequel d'autres protéines restent phosphorylées.

B. D2, D3 et D4

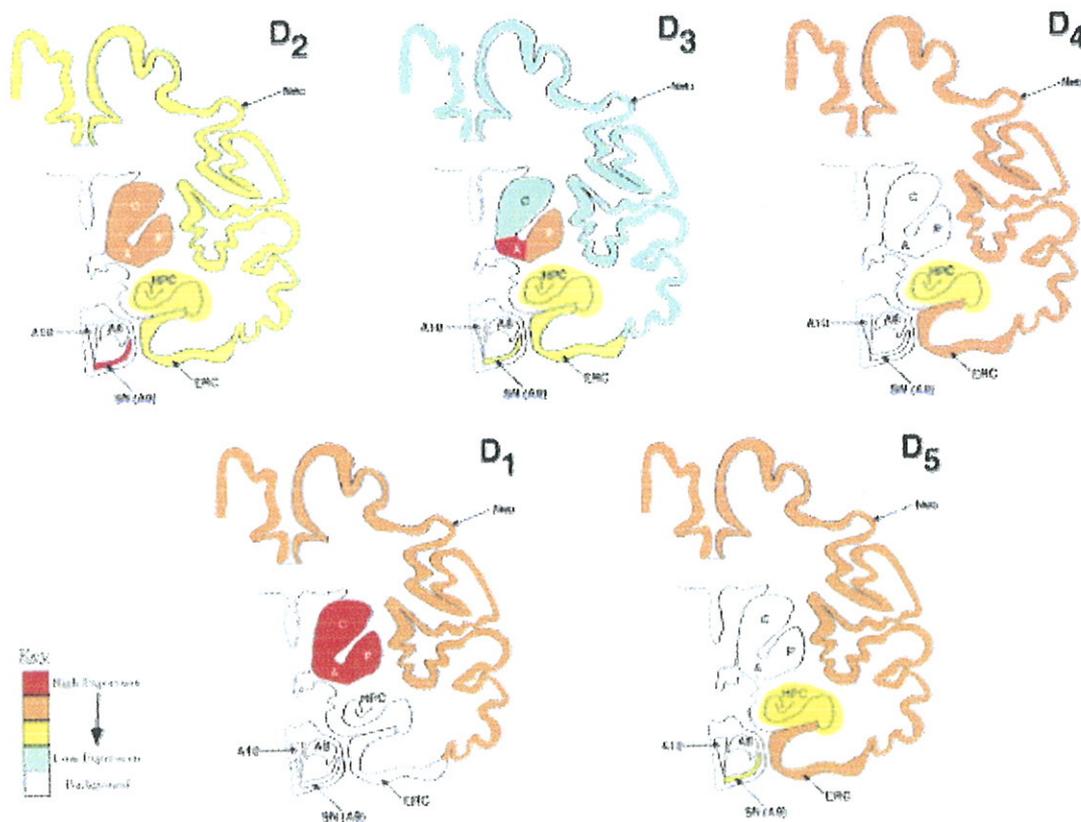
Les trois autres récepteurs dopaminergiques présentent une troisième boucle cytoplasmique longue et une extrémité C terminale courte. Ils sont couplés à d'autres protéines G, Gi et Go. Les gènes de ces récepteurs sont interrompus par plusieurs introns. C'est la raison pour laquelle il peut exister des épissages alternatifs qui donnent lieu à des isoformes. Le récepteur D2 s'exprime sous formes de deux isoformes qui diffèrent par la présence de 29 acides aminés dans la troisième boucle cytoplasmique (D2A ou D2L (L pour Long) qui possède 444 acides aminés et D2B ou D2S pour « short »). Ces deux isoformes ont des propriétés pharmacologiques identiques mais sont exprimés avec des intensités différentes selon les zones cérébrales, la forme D2L étant généralement majoritaire. Les conséquences de la stimulation par la dopamine de ces récepteurs sont aussi identiques, ils inhibent l'activité adénylate-cyclase, ouvrent des canaux potassiques ou, éventuellement, libèrent l'acide arachidonique à la suite de l'activation de la phospholipase A2.

Les isoformes des récepteurs D3 et D4 sont moins bien caractérisés. Dans le cas des D3, les délétions modifient le cadre de lecture et donneraient naissance à des protéines très courtes. Pour les récepteurs D4, on pense qu'il peut exister un polymorphisme intéressant une partie pouvant être répétée jusqu'à huit fois. Il a été suggéré que ces variations pourraient modifier légèrement les propriétés pharmacologiques du récepteur, et rendre certains individus plus ou moins sensibles aux maladies psychiatriques et aux traitements par les neuroleptiques.

C. Propriétés pharmacologiques

Les récepteurs D1 et D5 se différencient des D2, D3 et D4 par un antagoniste, le SCH 23390, le récepteur D5 ayant par ailleurs une affinité pour la dopamine 8 fois plus forte que celle du récepteur D1, les récepteurs D1 et D5 ont comme agoniste propres les SK&F 82526 ou 3893. Les récepteurs D2, D3 et D4 ont comme antagoniste spécifique le (-) sumpiridine, la clozapine ayant une affinité de 10 à 50 fois meilleure pour le récepteur D4. Enfin, le récepteur D3 ayant comme agoniste caractéristique le 7-OH-DPAT, est le récepteur qui possède la meilleure affinité pour la dopamine.

D. Localisation



Localisation des récepteurs

La localisation des récepteur D1 et D2 correspond aux zones qui reçoivent la plus grande innervation dopaminergique telles que le striatum, le noyau accumben et le tubercule olfactif. Les récepteurs D1 sont localisés sur la membrane post-synaptique des neurones dopaminergiques alors que les récepteurs D2, existent au niveau de la membrane présynaptique en tant qu'autorécepteur.

L'adénophyse semble ne posséder que des récepteurs D2 et D4. La densité en récepteur D1 est beaucoup plus forte que celle des D2 dans le cortex préfrontal, les récepteurs D3 ne sont localisés que dans le noyau accumbens et les îlots de Calleja, et les récepteur D4 sont particulièrement concentrés dans le cortex préfrontal.

A l'exception de certains sites dopaminergiques extérieurs à la barrière hémato-encéphalique (adénohypophyse, area postrema) dont les récepteurs sont essentiellement de type D2, il semble bien qu'un grand nombre des effets comportementaux des substances dopaminergiques soit le résultat d'une interaction complexe entre les récepteurs D1 et D2.

IV. Rôle fonctionnel des systèmes dopaminergiques

Nous allons voir maintenant quelles sont les conséquences de l'interaction entre la dopamine et ses différents récepteurs

A. Systèmes dopaminergiques extérieurs à la barrière hémato-encéphalique.

1. Area postrema

Elle est sans doute un des sites extérieurs à la barrière hémato-encéphalique qui est le plus sensible à la dopamine. Les effets émétisant de l'apomorphine sont dus à la

stimulation des récepteurs D2 de cette région, voisine du « centre du vomissement ». L'utilisation de neuroleptiques qui ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique permet d'éviter les effets secondaires émétisants des traitements aux agonistes dopaminergiques sans bloquer les récepteurs centraux.

2. Système veineux porte-hypophysaire

Libérée dans le système porte hypophysaire, la dopamine bloque la libération de la prolactine des cellules hypophysaires. Cet effet est dû à la stimulation des récepteurs de type D2 qui créent une hyperpolarisation résultant de l'ouverture des canaux potassiques.

3. Système nerveux périphérique

B. Cellules sans axones

Il existe dans le système périphérique des cellules sans axones qui synthétisent de la dopamine et contiennent de grandes vésicules (100 µm de diamètre) dans leur cytoplasme. Ces cellules « small intensively fluorescent » (SIF) se trouvent dans les ganglions sympathiques, comme le ganglion cervical supérieur, ou entourent les vaisseaux sanguins. Les premières sont des interneurons qui reçoivent leur innervation d'axones sympathiques préganglionnaires ayant un contact présynaptique avec les cellules synaptiques ganglionnaires. La dopamine libérée agirait par dépolarisation ou hyperpolarisation pour diminuer ou augmenter la sensibilité des neurones avoisinants aux nouveaux stimuli, l'AMPc agissant ici comme second messager. Les autres cellules, qui entourent les vaisseaux sanguins, auraient plutôt un rôle endocrinien.

Ces « SIF cells », auxquelles peuvent se rattacher les cellules du glomus carotidien, reçoivent essentiellement des axones provenant de cellules sensorielles avec lesquelles elles ont des connections réciproques.

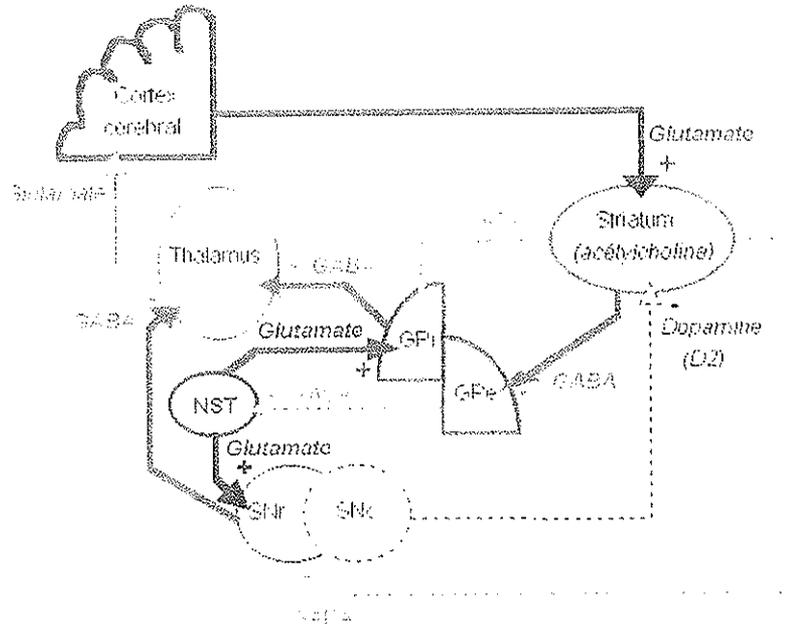
C. Récepteurs dopaminergiques périphériques

Ils sont localisés sur les lits des artères coeliaque, rénale et mésentérique. Leur stimulation entraîne une vasodilatation qui est sans doute la cause de l'hypotension observée après une injection de dopamine ou d'agonistes dopaminergiques. Il existe aussi des récepteurs de type D2 sur les terminaisons sympathiques qui régulent le tonus des fibres musculaires lisses de la media vasculaire. Leur stimulation, qui réduit la libération de noradrénaline, diminue le tonus sympathique vasoconstricteur et exerce ainsi un effet vasodilatateur utilisé dans le traitement de l'artérite des membres inférieurs. Enfin, des récepteurs de type D2 pourraient intervenir en inhibant l'activité des fibres musculaires lisses du tractus intestinal.

D. Au niveau central

Les effets des médiateurs dont ceux de la dopamine sur le système nerveux central, sont complexes et il n'est pas possible d'en donner une description précise. Toutefois, un certain nombre de données anatomiques, biologiques et physiopathologiques sont utiles à la compréhension générale du mode d'action des médicaments interagissant avec le système dopaminergique.

De façon très grossière, on peut considérer que l'activité motrice est régulée physiologiquement au sein d'un ensemble complexe de boucles intra-cérébrales incluant la substance noire, le striatum et le thalamus. Le thalamus sélectionnerait les programmes moteurs, et serait freiné dans cette tâche par le striatum. Au cours de la maladie de Parkinson, c'est l'inhibition dopaminergique provenant des neurones de la *pars compacta* du locus niger qui apparaît déficitaire. Certains interneurons striataux deviennent en conséquence hyperactifs, libérant le tonus glutamatergique sous-cortical [3]. Le résultat final de ces modifications est un freinage accru du thalamus moteur



Activité des neurotransmetteurs au niveau central

V. Signes cliniques

A. Signes neurologiques cardinaux

1. Tremblements

Ils surviennent quand l'activité musculaire volontaire est absente : ce tremblement de repos s'observe chez un patient dont le segment des membres, le plus souvent l'avant-bras, est placé en appui, au repos. Il peut n'apparaître qu'après un temps de latence, subir des fluctuations. Il se majore volontiers dans des situations de stress ou de fatigue, ou si on demande au patient de faire un effort de calcul mental. Le fait d'écrire favorise souvent le tremblement de la main controlatérale. À l'inverse, l'amplitude du tremblement se réduit lors de la détente musculaire, de la relaxation. Le tremblement disparaît pendant le sommeil. Ce tremblement de repos disparaît

lors du mouvement volontaire permettant la réalisation d'activités fines, sa disparition est possible (ou du moins se réduit).

Le tremblement disparaît aussi lors du maintien d'une attitude, lors de la mobilisation passive. Il est de fréquence très régulière, entre 4 et 6 coups/secondes (c/s) de type alternant, mettant en jeu des muscles à fonctions opposées (alternance réciproque dans le muscle antagoniste). Il prédomine aux extrémités des membres, commence par les doigts et le pouce, unilatéralement, reste souvent asymétrique dans son expression. Il s'agit de mouvements d'adduction-abduction du pouce, de pronation, supination du poignet plus que de flexion-extension des doigts. On le compare aux mouvements d'émiettement, de décompte de la monnaie. Il touche plus rarement la partie distale des membres inférieurs, mouvement de flexion-extension du pied. Il n'affecte généralement pas la tête mais un tremblement du menton (mâchoire inférieure), des lèvres, parfois de la langue peut s'observer. Il n'y a pas de tremblement de la voix. Le patient peut, surtout en début d'évolution, contrôler partiellement et temporairement ce tremblement, parfois en changeant la position du membre. Chez certains patients, le tremblement apparaît facilement lorsque les mains sont tombantes, lors de la marche, ou en station debout. La progression du tremblement se fait habituellement du membre supérieur au membre inférieur homolatéral, mais il y a des exceptions et le tremblement peut aussi se bilatéraliser aux mains sans concerner les membres inférieurs, prédominer nettement d'un côté, mais toucher les lèvres. La coexistence d'un tremblement d'attitude qui peut être préalable au tremblement parkinsonien s'observe dans 5 à 10 % des cas. On peut distinguer deux types de tremblement postural, soit que ce tremblement postural ait la même fréquence que le tremblement de repos, entre 5 et 7 c/s, soit que le tremblement de repos soit plus lent, 4 à 6 c/s et le tremblement postural plus rapide à 6 à 10 c/s. Enfin, chez certains patients, au tremblement de repos s'ajoute un léger tremblement postural rapide, qui n'est en fait qu'une exagération du tremblement physiologique.

2. Rigidité

La rigidité parkinsonienne est une forme particulière d'hypertonie musculaire, se traduisant par une résistance aux mouvements passifs. Elle est généralisée,

touchant les muscles axiaux, proximaux et distaux, mais on la mettra bien en évidence dans les mouvements de flexion-extension du poignet ou de pronation-supination. Le phénomène de la roue dentée traduit la variation d'intensité de cette résistance, qui cède par à-coups avec une régularité d'environ 4-5 c/s.

La rigidité parkinsonienne s'accompagne d'une augmentation des réflexes de posture, ou contraction réflexe d'un muscle après son raccourcissement. On peut les rechercher au niveau du biceps brachial ou du jambier antérieur : un mouvement rapide de l'articulation en distal (coude, cou-de-pied), raccourcissant le muscle, entraîne le durcissement de celui-ci ou de son tendon.

La rigidité et la roue dentée des parkinsoniens apparaissent plus nettement dès que la statique, de passive qu'elle était, redevient active.

3. Akinésie

L'akinésie parkinsonienne est un phénomène complexe, ayant plusieurs composantes : l'akinésie «vraie» et la bradykinésie. L'akinésie «vraie» traduit la difficulté (et parfois l'impossibilité) d'initiation d'un acte volontaire, en l'absence de toute paralysie ainsi que l'arrêt en cours d'exécution. Cette akinésie s'observe plus encore pour les mouvements automatiques, obligeant le parkinsonien « à penser tous ses gestes ». Cette akinésie peut s'analyser par l'étude du temps de réaction. La bradykinésie explique la lenteur des gestes : cette lenteur d'exécution peut se comparer à la vitesse normale d'un geste par la mesure de «temps d'exécution» ou temps de mouvement.

Enfin, le geste atteint difficilement son but d'emblée, cette hypokinésie oblige le patient à effectuer ce geste en plusieurs fois car son mouvement tombe trop court.

L'hypertonie contribue aussi à freiner le geste du parkinsonien mais l'akinésie est un phénomène bien distal.

Le parkinsonien est donc lent dans toute sa gestualité :

ses mouvements automatiques disparaissent ou doivent être voulus : il en est ainsi de la mimique faciale, du clignement palpébral, du balancement automatique des bras lors de la marche. Même la rareté des mouvements de déglutition ou la

diminution de la mélodie du langage, avec hypophonie, peut s'expliquer de cette façon;

ses mouvements volontaires se font avec retard, s'effectuent lentement et incomplètement en raison de l'akinésie, de la bradykinésie et de l'hypokinésie.

Dans l'examen du patient, de nombreuses manoeuvres étudient cette akinésie, le parkinsonien a de la difficulté à effectuer simultanément deux mouvements volontaires ou à réaliser une séquence de mouvements. Les mouvements alternatifs sont difficiles et même en tenant compte de la rigidité, la prosupination est ralentie. Les mouvements d'opposition puis d'écartement du pouce et de l'index, de fermeture et d'ouverture de la main, de tapotement du pied sont ralentis, irréguliers. L'akinésie intervient dans la micrographie, l'écriture devenant de plus en plus petite au fur et à mesure de la prolongation du texte écrit. Cette akinésie est généralisée touchant la face, les muscles axiaux, les muscles des membres.

4. Instabilité posturale

Ne faisant pas partie de la triade classique de la maladie de Parkinson, ce symptôme est pourtant d'une importance essentielle dans le handicap qu'il va entraîner au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson. Sans doute est-il absent en début d'évolution, mais des tests paracliniques de sensibilisation telle que l'utilisation du statokinésimètre peut le mettre en évidence à un stade préclinique. L'instabilité posturale est constatée par le patient qui se sent moins assuré en certaines circonstances, dans un passage étroit, s'il doit monter sur un escabeau ou sur une échelle, lorsqu'il doit faire un demi-tour rapide. Certains parkinsoniens poursuivant en début de maladie certaines activités physiques ou la pratique d'un sport peuvent occasionnellement s'en rendre compte.

L'épreuve de la poussée va la mettre en évidence à un stade plus tardif : en se plaçant derrière l'observateur, on fait un mouvement de poussée de l'avant vers l'arrière, qui entraîne des oscillations excessives ou une tendance à la chute.

Le malade déséquilibré vers l'avant semble « courir vers son centre de gravité » et parfois peut tomber en avant. Plus souvent, la tendance à la rétroimpulsion prédomine

et la chute, par exemple lors d'un changement de position, peut s'effectuer en arrière. En effet, cette instabilité posturale favorise les chutes : leur survenue ne s'observe pas, sauf accident, avant la phase d'état de la maladie.

Initialement, elles paraissent presque accidentelles, le patient a effectivement buté sur une souche ou une bordure de trottoir, il a réellement été bousculé dans une foule. Il a manqué une marche dans un lieu mal éclairé. Puis, ces explications deviennent insuffisantes et ces chutes s'observent lors de changement de position trop rapide, de demi-tour. Le fait de porter des objets sensibilise la tendance aux chutes, nombre d'entre elles auraient pu être évitées si le patient avait eu les mains libres. Beaucoup plus que dans un handicap de la marche d'une autre origine, le patient est pénalisé lors des tâches simultanées. C'est l'arrivée d'une personne dans la pièce où il se trouve alors qu'il est en train de se déplacer, c'est le coup de téléphone ou de sonnette qui sont à l'origine d'une chute. À juste titre, on différencie les chutes non liées au piétinement, d'abord rares, mais qui peuvent devenir pluriquotidiennes, de celles qui sont la conséquence de la tendance au piétinement « freezing »), un patient pouvant ne présenter que le premier type de chute en particulier lorsque la maladie a commencé tôt, tandis que la chute après blocage et piétinement est plus l'apanage de sujets âgés. Les deux types peuvent d'ailleurs s'associer ou se combiner.

Certains malades ont des chutes très fréquentes sans conséquence grave, soit qu'ils aient « appris » à tomber (spontanément ou à l'aide du kinésithérapeute), soit que leur position fléchie les ait rapproché du sol (par exemple en rangeant des objets, en faisant du jardinage).

5. Autres manifestations motrices

La combinaison et l'intrication des signes cardinaux de la maladie de Parkinson expliquent nombre de troubles affectant la motilité volontaire. Même s'il n'y a pas de « paralysie » vraie chez le parkinsonien, une impotence motrice est présente.

L'activité motrice intentionnelle est perturbée, ainsi que nous l'avons vu par la bradykinésie, ou lenteur du mouvement en cours et par l'akinésie ou non survenue du mouvement volontaire. Deux raisons peuvent expliquer cette akinésie, un

mouvement si lent ou si faible qu'il ne peut être vu, un mouvement dont l'initiation ne se fait qu'après un temps assez long .

La latence entre l'intention de mouvement (spontané ou sur ordre) et sa réalisation est souvent considérable, « l'initiation du geste » est lente, difficile, parfois impossible, le malade restant bloqué, véritablement figé sur place. Quand le geste est commencé, il est lent, pénible, peut s'interrompre avant de repartir, donnant un aspect d'irrégularité. On peut aussi rapprocher l'état de quasi-retour à la normale que certains patients expérimentent brièvement au réveil, après une séance de sismothérapie ou au cours de somnambulisme.

Ce trouble du mouvement qui correspond au symptôme le plus important de la maladie de Parkinson peut s'analyser au cours de diverses autres manifestations motrices, soit seul, soit associé à la rigidité ou à l'instabilité posturale.

6. Amimie

La perte de l'expression faciale est un des symptômes qui frappe le plus l'entourage : tous les degrés peuvent s'observer entre l'hypomimie légère, qui peut apparaître normale si l'on ne connaît pas le patient et le faciès figé inexpressif avec masque impassible. Certains patients ont un front lisse, sans ride, chez d'autres il y a une accentuation permanente de rides horizontales. L'amimie peut prédominer d'un côté et donner un aspect d'asymétrie faciale, y compris au niveau des rides du front. Le patient qui peut avoir une rétraction de la paupière supérieure et une rareté du clignement ainsi qu'une certaine fixité du regard a un aspect sévère. Selon le degré de cette amimie, la bouche peut être fermée, entrouverte ou ouverte en permanence.

7. Postures axiales anormales

La prédominance de la rigidité sur les muscles axiaux fléchisseurs favorise l'attitude penchée en avant du parkinsonien. La tête et le tronc seront fléchis selon un degré variable, les épaules en antéposition, les coudes légèrement écartés du corps, les avant-bras semi-fléchis, les jambes légèrement fléchies.

Chez certains patients, cette attitude penchée en avant est importante et s'accompagne d'une inflexion latérale du côté où prédominent les troubles. Des aspects cyphotiques ou scoliotiques développés ou très accentués au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson s'observent chez certains patients.

8. Troubles de la marche

En fonction du stade évolutif, les troubles sont divers : *marche à pas traînants*, que le patient peut corriger temporairement, avec une éventuelle asymétrie donnant l'impression d'une sorte de claudication.

La marche à *pas plus courts* peut se combiner avec la précédente : le patient dont on a noté l'aspect soudé et fléchi de l'ensemble du corps a des enjambées plus petites. La tendance à hâter le pas (*démarche festinante*) est classique : le patient qui semble de plus en plus penché en avant a l'air de courir après son centre de gravité et doit trouver un point d'appui pour se retenir. Plus particulier au parkinsonien plus âgé ou évoluant depuis longtemps est le « freezing ». Cette terminologie anglo-saxonne est plus évocatrice que l'expression classique d'« *enrayage cinétique* » ou « d'astésie abasie trépidante ». Il s'agit d'une difficulté à l'initiation de la marche, d'une hésitation au départ : le démarrage est lent, après un temps de latence à très petits pas, souvent sur place, parfois le patient semble cloué au sol.

Devant une porte grande ouverte, une cage d'ascenseur, le bord d'un tapis, le parkinsonien se bloque ; le déblocage peut être facilité par une flexion ample de la cuisse sur le bassin, comme si le patient voulait enjamber un obstacle imaginaire. Certains utilisent une canne munie près du sol d'une petite barre horizontale que le patient doit franchir. Ces procédés ne sont une aide que si un accompagnateur rappelle continuellement cette technique de facilitation. En revanche, à la montée des escaliers, le parkinsonien retrouve spontanément le rythme de l'ascension et cette montée aisée contraste avec la gêne habituelle à la marche.

Les difficultés de la marche sont plus nettes dans un espace limité, dans l'appartement ou la maison. Elles sont atténuées ou même disparaissent lorsque le patient fait une promenade dans un endroit découvert, dans une allée, dans un parc ou à la campagne.

9. Perte des mouvements associés

C'est un signe précoce. Dès le début de la maladie, du côté où se sont manifestés les premiers symptômes, il y a une réduction du ballant du membre supérieur. Lorsque la maladie s'aggrave, ce ballant peut disparaître et le membre supérieur est immobile tandis qu'il commence à être moins ample du côté opposé. Le patient peut avoir une tendance à fléchir ce bras immobile, il peut masquer cette attitude anormale en mettant la main dans la poche.

Un parkinsonien à un stade évolué, qu'il soit non traité ou dans une période de blocage, aura les deux membres supérieurs immobiles, semi-fléchis, ce qui contribue avec son amimie, son attitude penchée en avant, sa marche à petits pas, aux genoux semi- infléchis, à l'aspect classique, plus rarement observé actuellement, du parkinsonien typique (attitude « simiesque» des auteurs anciens).

10. Difficulté à se retourner dans le lit

Rarement décrit spontanément par le patient. En revanche, même chez un patient parfaitement autonome, il est habituel qu'une gêne soit présente. Il peut s'agir d'une simple maladresse lors du coucher pour trouver la bonne position ou ramener drap et couverture. Puis, c'est le fait même de se retourner dans le lit qui devient lent et difficile. Enfin, nombre de malades sont incapables de changer de position sans aide et se réveillent dans l'attitude où ils se sont endormis.

11. Troubles de l'écriture

Certaines formes akinétiques de la maladie ont pour symptôme initial la micrographie. Celle-ci est caractéristique car spontanément et même avec un modèle, le malade écrit plus petit et surtout son écriture s'amenuise sur la même ligne. Cette écriture micrographique n'est pas forcément lente, mais peut devenir illisible. Chez d'autres patients, l'écriture est parasitée par le tremblement s'il y a une composante de tremblement d'attitude. Chez d'autres malades enfin, elle reste longtemps normale. Pour beaucoup de malades, la lenteur de l'écriture est le

symptôme le plus net et la mesure du temps mis pour écrire une phrase type ou une adresse est un bon test de surveillance de l'évolution spontanée ou d'un traitement.

12. Dysarthrie

La parole du parkinsonien peut rester longtemps normale ou sa modification être tellement progressive que l'entourage n'en a pas pris conscience. Pourtant une légère perte de l'expression ou de diction et surtout une diminution du volume vocal, peuvent être relativement précoces. La capacité à parler fort, crier, interpeller quelqu'un ou chanter se détériore. Le téléphone ou la surdité du conjoint peut servir de révélateur de difficultés de la parole encore modérées. Ce n'est que dans un deuxième temps qu'apparaît le ton monotone, le débit plus rapide, le bredouillement léger d'ailleurs fluctuant selon les circonstances, en particulier émotionnelles. L'entourage doit alors souvent demander de répéter les phrases.

Un pseudo bégaiement, une palilalie, des interruptions de quelques secondes, des accélérations et un débit précipité seront des signes plus tardifs. La classique « tachyphémie paroxystique » est exceptionnelle.

Des malades ayant peu de signes « axiaux » peuvent n'avoir au bout de nombreuses années de maladie que très peu de perturbations de la parole, tout au moins pendant leurs périodes favorables en cas de fluctuation.

En revanche, la dysarthrie associée à une instabilité posturale marquée, à une tendance au piétinement s'observe plus chez certains malades, soit plus âgés, soit évoluant depuis longtemps. Une aide orthophonique (plus qu'une véritable rééducation) peut faciliter pour certains patients une meilleure compréhension par autrui.

13. Dystonie focalisée

La dystonie apparaissant lors de l'écriture, peut être un mode de révélation de maladie de Parkinson débutante. Cette éventualité est rare. La dystonie du pied, pied en varus équin avec aspect en griffe des orteils et parfois extension du gros orteil, peut s'observer dès le début de la maladie en particulier chez des malades jeunes (avant 40 ans). Une dystonie matinale précoce « <early morning dystonia> » est un

phénomène soit spontané, soit plus souvent apparaissant sous dopathérapie. L'extension du gros orteil, spontanée ou provoquée par la recherche du réflexe cutané plantaire est aussi à assimiler à un phénomène dystonique (rappelons que le signe de Babinski fait partie des critères d'exclusion de la maladie de Parkinson). La dystonie de la main ou main striée avec flexion des articulations métacarpophalangiennes, extension des interphalangiennes proximales et flexion des interphalangiennes distales est plus rare. Dans la main pseudorhumatismale, il y a aussi flexion de la première phalange mais les doigts en hyperextension sont déviés latéralement du côté cubital

B. Etat mental

1. Troubles psychiques et dépression

a) Troubles anxieux

L'anxiété et la labilité émotionnelle sont fréquentes chez les parkinsoniens. Ceux-ci remarquent qu'ils sont devenus progressivement plus sensibles aux émotions, que des réactions anxieuses sont plus fréquentes qu'antérieurement et surtout que cette sensibilité et ces réactions interfèrent sur leur état physique et jouent un rôle dans leur attitude vis-à-vis de l'entourage. Ils contribuent à entraîner chez nombre d'entre eux une limitation des rapports sociaux, une tendance à l'isolement. Cette anxiété survenant souvent sur un fond dépressif est parfois peu apparente en raison de l'aspect extérieur ralenti et amimique du patient. Mais elle peut se traduire par le caractère inquiet, irritable du patient, par ses exigences vis-à-vis du conjoint et de l'entourage, par un besoin de réassurance. Toutefois, un tel comportement s'observe dans d'autres affections neurologiques chroniques et sa spécificité est discutable. Il en est de même de véritables névroses d'angoisse qui sont fréquentes dans la population en général et peuvent préexister à la maladie. Des troubles phobiques se traduiront chez certains parkinsoniens par des craintes irrationnelles et certaines phobies sociales vont accroître encore leur isolement. De tels états, ne préexistant pas à la maladie, peuvent s'observer en dehors de toute dépression.

b) Dépression

L'humeur dépressive ou tout au moins triste de nombreux parkinsoniens ne peut s'expliquer par le seul fait d'une maladie chronique devenant progressivement invalidante. Diverses études l'ont prouvé au point qu'on peut considérer ce symptôme comme un signe important de maladie de Parkinson.

Le diagnostic de cette dépression n'est pas toujours aisé car certains symptômes tels que sensation de fatigue, troubles du sommeil, diminution de l'appétit, manque d'intérêt, difficultés de concentration intellectuelle, peuvent s'observer en-dehors de tout état dépressif chez le parkinsonien. Mais la tristesse de l'humeur, le sentiment de culpabilité, la perte de l'estime de soi, le pessimisme, les pleurs, l'incapacité à se réjouir ou à éprouver du plaisir, des idées suicidaires sont autant de symptômes plus évocateurs. Le suicide est rare dans cette maladie.

Outre la survenue d'une dépression inaugurale déjà signalée, on peut observer fréquemment cette tendance dépressive se traduisant par quelques journées plus difficiles dans la semaine ou le mois, parfois réactionnelle mais pour un motif mineur, parfois sans explication. Quant aux dépressions plus durables, elles prennent l'allure de dépression réactionnelle. Ces épisodes survenant au cours de la maladie, après un événement professionnel ou familial, donnent la fausse impression d'une « poussée évolutive » de la maladie mais ne semblent pas non plus liés au sentiment de dévalorisation qu'entraîne la maladie neurologique.

Une dépression majeure est rare ; un état maniaque ou des troubles bipolaires n'ont été qu'exceptionnellement rapportés, pouvant préexister à la maladie et n'étant considérés que comme une coïncidence.

c) Troubles psychotiques

Hallucinations, idées délirantes sont surtout le fait d'intolérance médicamenteuse dans la maladie de Parkinson *et/ou* sont facilitées par l'existence d'un état démentiel. Cependant, quelques malades ont à la fois une maladie de Parkinson idiopathique et un délire chronique interprétatif ou hallucinatoire.

d) Personnalité morbide

Dans le chapitre sur l'épidémiologie, nous avons signé certains traits de personnalité, tels que l'introversion, le manque d'assurance, la passivité, une certaine psychorigidité.

Le caractère rétrospectif de la plupart des études sur la personnalité pré-morbide oblige à une grande prudence. De plus, cette façon d'être est-elle en relation avec un facteur étiologique inconnu ou bien est-elle une manifestation prodromique de la maladie ?

2. Troubles intellectuels et démence

La prévalence des troubles intellectuels est difficile à évaluer car les auteurs ont choisi des critères très variables :

- tenir compte dans l'évaluation psychométrique des parkinsoniens des seuls troubles qui ne soient pas retrouvés dans une population témoin de même âge et de même niveau culturel ;
- rechercher la présence d'autres facteurs susceptibles de favoriser des troubles cognitifs, en particulier un contexte vasculaire avec hypertension artérielle ; la présence de signes scanographiques (élargissement ventriculaire, atrophie cérébrale, leucoaraïose) est appréciée en fonction de l'âge ;
- envisager la coexistence possible d'une maladie d'Alzheimer, la prévalence élevée de cette affection rendant cette circonstance non exceptionnelle ; cela signifie qu'avec une méthodologie plus stricte, choix d'une population contrôle, exclusion des syndromes parkinsoniens d'autres origines, de patients artérioscléreux, de parkinsoniens authentiques mais déprimés ou confus, cette prévalence de la démence est plus faible.

Bradyphrénie

Ce terme se définit comme un ralentissement des processus cognitifs associé à un trouble de la concentration et de l'attention, mais sans difficulté mnésique, sans trouble du raisonnement ou du jugement. Ces troubles cognitifs sont légers et leurs répercussions dans la vie quotidienne sont modestes car « compensées » par le patient et son entourage. Ils se traduisent par des conduites d'évitement de certaines tâches. C'est la comparaison du niveau des activités par rapport à l'état antérieur qui permet de les évoquer : modifications du type de lecture ou d'activités de loisir, désintérêt pour la gestion financière ou pour les démarches administratives.

Lorsqu'on essaie d'analyser les particularités de cette bradyphrénie qui se différencie nettement d'un état démentiel dont elle n'est pas forcément un stade initial, on peut l'assimiler à un allongement du processus de traitement de l'information, avec un allongement du temps de réaction pour un choix.

Autres troubles cognitifs

En dehors de la bradyphrénie et chez des malades non déments, d'autres manifestations neuropsychologiques peuvent être observées. Elles ne sont pas univoques, on a essayé de les rassembler sous l'appellation « troubles de la fonction exécutive », mais leur hétérogénéité nécessite une description analytique même si un patient peut présenter plusieurs de ces perturbations.

Les troubles mnésiques

Ce sont essentiellement les fonctions de rappel qui sont perturbées, les épreuves de reconnaissance étant mieux réalisées. La mémoire à court terme et le rappel immédiat sont plus affectés que le passé éloigné.

Plus que le contenu des souvenirs, c'est leur agencement, leur organisation chronologique qui peuvent être déficients.

Les troubles du langage

Aux tests de dénomination, les scores des parkinsoniens peuvent être inférieurs à ceux des témoins : une diminution du contenu informatif du langage spontané, quelques difficultés dans la construction des phrases, avec toutefois une compréhension normale (sauf en cas de phrases complexes).

e) Les troubles visuo-spatiaux

Une atteinte visuo-spatiale va se manifester par un défaut d'appréciation des profondeurs, des tailles, des relations spatiales entre divers objets. Cette difficulté de discrimination spatiale va aussi se manifester lors de tâches de dessin, de construction, de lecture d'un plan ou d'une carte. Des troubles de l'orientation spatiale, de la représentation en trois dimensions, parfois même des troubles du schéma corporel ont été rapportés. Il ne semble pas exister de perturbation de la latéralisation droite gauche. Ces troubles visuo-spatiaux peuvent contribuer, sur le plan clinique, à entraîner des erreurs d'évaluation dans divers mouvements, dans la

conduite automobile, lors de la marche en cas d'obstacle, lors des demi-tours. De tels troubles peuvent être précoces.

f) Le syndrome « frontal »

Dans les premières années d'évolution de la maladie, la quasi-totalité des parkinsoniens n'a aucune difficulté de compréhension, de jugement, de raisonnement.

Progressivement, de petites transformations peuvent être perceptibles : discrète diminution de la spontanéité, de l'imagination, difficultés de répartie. Puis, qu'il y ait ou non de perturbations de l'humeur, une baisse des initiatives, une plus grande passivité sont notées. L'exécution de tâches simultanées devient laborieuse, de même que la manipulation de plusieurs concepts. Une diminution des capacités à planifier, à manier les connaissances acquises fait évoquer un syndrome frontal, de même que la présence de troubles mnésiques, du langage et visuo-spatiaux décrits ci-dessus. Un tel dysfonctionnement du lobe préfrontal se caractérisera aussi par les perturbations de l'attention expliquant la sensibilité aux interférences, la difficulté des apprentissages. L'altération des fonctions exécutives (initiation, planification, régulation, vérification) sera un des éléments dominants de la démence du parkinsonien.

g) La démence parkinsonienne

Le pourcentage de parkinsoniens évoluant au cours de leur maladie vers un état démentiel est, selon les études, très variable. Nous avons vu que 20 à 30 % représentent une évaluation assez proche de la réalité. La survenue dès les premières années de troubles cognitifs sévères, puis d'un état de démence n'est pas liée à la maladie de Parkinson : il peut s'agir soit d'une association de pathologies, surtout avec la maladie d'Alzheimer dont la prévalence chez les sujets âgés est élevée, soit d'emblée d'une autre maladie associant des symptômes parkinsoniens, forme clinique de la maladie d'Alzheimer ou maladie de corps de Lewy diffus.

Néanmoins une véritable démence parkinsonienne est une réalité, à la fois clinique et anatomopathologique. Sur le plan clinique, les symptômes décrits ci-dessus se majorent, le ralentissement psychique, les troubles de la mémoire de rappel, les troubles visuo-spatiaux, le dysfonctionnement frontal, les hallucinations vespérales

ou nocturnes, les idées délirantes apparaissent même en-dehors de tout facteur iatrogène.

À ce stade la plupart des thérapeutiques antiparkinsoniennes deviennent contre-indiquées, à l'exception de doses modérées de lévodopa dont le bénéfice «résiduel» sur la motricité est supérieur aux effets indésirables car favorisant un minimum d'autonomie. Le concept de «démence sous-corticale» s'applique, malgré les réserves qui ont pu être faites, à la démence parkinsonienne. Ces malades gardent, malgré l'importance de leurs troubles, un bon contact avec leur entourage qui ne les considère pas comme des déments

Sur le plan neuropathologique, la présence de dégénérescences neurofibrillaires et de plaques séniles est à interpréter en fonction de l'âge, de leur densité et de leur localisation. Chez les parkinsoniens déments les lésions corticales prédominent dans les régions.

C. Troubles du système autonome

Moins fréquents et moins importants que dans les syndromes parkinsoniens dégénératifs, les atrophies multisystématisées, les troubles du système autonome sont souvent négligés par les neurologues, alors qu'ils sont à l'origine de divers problèmes dans la vie quotidienne des parkinsoniens. Des lésions spécifiques les expliquent avec présence de corps de Lewy dans l'hypothalamus, les noyaux pupillaires, le noyau dorsal du vague, le tractus intermediolateralis.

Les thérapeutiques antiparkinsoniennes interfèrent avec cette symptomatologie végétative, la révélant, la majorant ; ces troubles du système autonome peuvent modifier l'absorption des antiparkinsoniens.

D. Anomalies cardio-vasculaires

L'hypotension orthostatique n'est pas rare dans la maladie de Parkinson mais n'a une traduction clinique que chez une minorité de patients. Les parkinsoniens ont souvent une relative hypotension artérielle de repos. Cette hypotension orthostatique a initialement été considérée comme un effet secondaire important de la dopathérapie. En fait, il s'agissait d'un phénomène transitoire, souvent asymptomatique. Il n'oblige une diminution de la L-dopa que chez peu de patients. L'association à des inhibiteurs de la décarboxylation périphérique en a réduit l'incidence et la possibilité d'utiliser le dompéridone en a atténué les conséquences. Les troubles du rythme peuvent être liés aux structures sympathiques centrales, dont l'hypothalamus. On ne constate pas habituellement d'autres anomalies du rythme. Mais sous l'influence des thérapeutiques, certaines arythmies ont été décrites en particulier lors de l'introduction de la L-dopa sans inhibiteur de la décarboxylation périphérique. Les contre-indications cardiovasculaires excessives des premières années de la dopathérapie ont privé nombre de parkinsoniens des effets bénéfiques du traitement.

E. Troubles gastro-intestinaux

1. Les troubles de l'appétit

Les troubles de l'appétit du parkinsonien peuvent s'expliquer par diverses causes, difficultés de l'alimentation, anorexie liée à la thérapeutique, contexte dépressif, mais un trouble primaire de l'appétit lié à une atteinte hypothalamique latérale a été envisagée en relation avec un trouble des systèmes dopaminergiques. Cela expliquerait qu'à côté de l'habituel manque d'appétit, on ait pu décrire des cas de boulimie. L'amaigrissement qui peut être un symptôme inaugural de la maladie

2. Salivation

L'hypersialorrhée est considérée comme fréquente dans la maladie de Parkinson mais cette apparente salivation excessive s'explique surtout par l'incapacité du patient à retenir sa salive et est liée à une tendance spontanée à moins déglutir avec akinésie oropharyngée. L'hypersalivation peut donc traduire un sous-dosage thérapeutique mais elle persiste parfois malgré un traitement bien adapté : l'écoulement salivaire est mal accepté par les patients et surtout par leur entourage à cause de son retentissement social. Les anticholinergiques ne diminuent qu'inconstamment la production salivaire sauf si leur action anticholinergique périphérique est nette. L'instillation buccale d'un collyre à l'atropine est parfois efficace ; plutôt que le mouchoir appliqué fréquemment sur la bouche, un tampon absorbant entre gencive et joue rend plus discrètement service.

3. Troubles de la déglutition

Il existe des anomalies de tous les stades de la déglutition chez le parkinsonien mais le ralentissement des mouvements de la langue pour faire avancer le bol alimentaire est le premier en date, une véritable dysphagie ne se voit que dans les maladies de Parkinson graves dans leur atteinte motrice majeure : la durée des repas est allongée et les patients évitent les aliments solides au profit des aliments semi-liquides. Des pneumopathies de déglutition peuvent compliquer les formes évoluées de la maladie et le décès brutal par troubles de la déglutition est une des causes de décès liées à la maladie de Parkinson. Si la dopathérapie améliore souvent ces troubles, les anticholinergiques peuvent les accentuer.

4. Vidange gastrique

L'atteinte de l'innervation vagale perturbe la fonction «réservoir» de l'estomac, tandis que l'infusion de L-dopa retarde encore la vidange gastrique. De nombreux

parkinsoniens se plaignent de sensations de gêne épigastrique post-prandiale, de sentiments précoces de satiété. Ces symptômes sont accentués par la L-dopa, qui relâche le sphincter du bas de l'oesophage. De plus, la L-dopa étant essentiellement absorbée au niveau du duodénum, le ralentissement de la vidange gastrique modifie son transfert plasmatique ce qui la rend moins efficace. Le dompéridone, par une augmentation de la pression du sphincter du bas de l'oesophage, augmente le péristaltisme central, la vidange gastrique et le transit intestinal.

5. Motilité intestinale

La constipation est un signe habituel chez nombre de parkinsoniens. Elle est multifactorielle, chez des patients moins actifs, s'alimentant et buvant insuffisamment, dont la sangle abdominale est médiocre. De plus la motilité colique est ralentie et les thérapeutiques anticholinergiques et dopaminergiques accentuent ce phénomène. Certains souffrent de mégacôlon avec distension abdominale progressive par pseudo-obstruction, mais on a rapporté des cas d'obstruction mécanique avec volvulus du côlon sigmoïde. Le traitement de cette constipation est difficile : des boissons suffisamment abondantes, des légumes et fruits frais, du pain complet, des exercices quotidiens, sans oublier les thérapeutiques médicamenteuses.

F. Troubles vésicaux

Noyaux gris et hypothalamus interviennent dans les mécanismes centraux du contrôle du muscle detrusor. L'hyperactivité du detrusor est habituelle, l'hypoactivité possible mais rare, de même que les anomalies sphinctériennes. Les troubles vésicaux s'observent dans les deux sexes, ne sont pas corrélés à l'un des symptômes parkinsoniens et peuvent être présents dès le début de la maladie. Plusieurs mictions nocturnes, puis des mictions impérieuses le jour sont les symptômes habituels, de même qu'une faiblesse du jet, des mictions incomplètes.

Dans des formes sévères, des pertes d'urine nocturnes (pseudo-incontinence) favorisées par la difficulté de mobilisation au lit, peuvent s'observer.

G. Anomalies de la thermorégulation

Les systèmes dopaminergiques centraux sont impliqués dans la thermorégulation, mais cette action est connue de façon plus récente que pour les systèmes noradrénergiques, cholinergiques et sérotoninergiques. Les anomalies de la thermorégulation des parkinsoniens n'ont pas pour autant d'explication précise. Les parkinsoniens non traités se plaignent volontiers de sensations de chaud et froid, ou de troubles de la sudation. Soumis à une thérapeutique excessive, ils ont une sudation en particulier de la tête, du cou, des mains, plus importante que des témoins alors que la sudation devient comparable au témoin après dopathérapie. Les parkinsoniens sont décrits comme tolérant mal le froid et des accidents d'hypothermie ont été observés après exposition au froid.

Des crises sudorales, soudaines, intenses, surviennent chez certains parkinsoniens dont la maladie évolue depuis longtemps, souvent avec fluctuations motrices, sous dopathérapie, durant la phase de blocage. L'importance est telle qu'elles obligent le patient à changer de vêtements. Les anticholinergiques aggravent ces phénomènes, les agonistes dopaminergiques peuvent les atténuer.

Des épisodes hyperthermiques avec tachycardie, tachypnée, sueurs profuses, confusion, élévation des CPK ont été rapportés après sevrage brutal en L-dopa. Ces tableaux proches du syndrome malin des neuroleptiques peuvent se voir en d'autres circonstances

De tels « syndromes malins » peuvent être mortels et la reprise rapide de la dopathérapie s'impose si le sevrage en L-dopa en est le facteur déclenchant, associé au dantrolène.

H. Symptômes sensitifs primaires

Près de 40 % des parkinsoniens s'en plaignent. Leur description est imprécise et varie beaucoup d'un patient à l'autre : douleurs névralgiques, à type de brûlures, paresthésies et dysesthésies, sensations désagréables de froid ou de chaud.

La *douleur* dont souffrent près de 10 % des malades est intermittente, de localisation difficile, souvent à type de crampes. Elle prédomine aux membres du côté préférentiellement atteint, surtout à la cheville ou au poignet. Chez les patients traités par L-dopa, elle diminue ou disparaît, mais a tendance à réapparaître avec les fluctuations motrices, en particulier aux périodes de blocage. Certains malades se plaignent de douleurs qui apparaissent comme de véritables «équivalents» des mouvements anormaux involontaires. Il est difficile d'apprécier la signification d'une discrète diminution des sensibilités superficielles tactiles ou douloureuses des membres du côté le plus atteint, d'ailleurs variable d'un examen à l'autre, notée par certains auteurs. Habituellement, il n'y a pas de trouble sensitif objectif.

Le traitement de ces douleurs est difficile : parfois il est possible de mieux équilibrer la dopathérapie, les agonistes dopaminergiques, chez d'autres des anti-dépresseurs tricycliques, des anticholinergiques peuvent être opérants (dans la mesure où ils ne sont pas contre-indiqués par l'état mental). Les analgésiques et anti-inflammatoires, sont rarement efficaces, de même que les procédés physiothérapeutiques.

Les *paresthésies* quoique, moins invalidantes, sont une gêne pour nombre de parkinsoniens ainsi que fourmillements, picotements, engourdissements, souvent à la partie distale des membres, parfois sensation d'étau, de crampe, de brûlure. Un ajustement du traitement antiparkinsonien peut les atténuer. Parfois, la prescription de petites doses de clonazépam est bénéfique, surtout si les paresthésies sont associées à des phénomènes d'impatience des membres. Les paresthésies peuvent être aussi liées au métabolisme de la L-dopa, aux interférences de l'alimentation.

I. Symptômes sensitifs secondaires

Également fréquentes, ces douleurs sont liées aux causes les plus diverses chez les patients que leur maladie de Parkinson rend moins mobiles, avec des déformations posturales. Les causes rhumatismales viennent au premier plan, arthrose vertébrale, coxarthrose, douleurs scapulaires aux mécanismes variés. Les douleurs les plus volontiers rencontrées sont en effet des douleurs lombaires de la nuque et des épaules. Elles sont souvent alléguées comme un obstacle à une kinésithérapie que l'état parkinsonien rendrait souhaitable. Une kinésithérapie adaptée peut pourtant les prévenir ou empêcher leur réapparition après traitement de la période douloureuse. Les anti-inflammatoires sont actifs dans la mesure où la cause en est bien rhumatismale, l'intrication avec des douleurs spécifiquement parkinsoniennes étant fréquente.

Les douleurs dont se plaignent certains parkinsoniens, en particulier des douleurs viscérales, des précordialgies peuvent être favorisées par l'état dépressif des patients. Enfin, certaines douleurs sont indirectement liées aux conséquences de la maladie de Parkinson ou des thérapeutiques anti-parkinsoniennes, douleurs accompagnant les oedèmes malléolaires, ou des troubles circulatoires périphériques, douleurs digestives, gastralgies, coliques ou douleurs vésicales en lien avec les troubles du système autonome.

J. Troubles neuro-ophtalmologiques

Des troubles oculaires, des troubles palpébraux, des anomalies pupillaires peuvent s'observer et correspondre à des modalités physiopathologiques bien différentes et souvent mal connues.

K. Troubles oculaires

Ils doivent être recherchés, donnant rarement une symptomatologie fonctionnelle.

En voici les particularités :

- les mouvements saccadiques deviennent hypométriques avec diminution de la latence, de la vitesse et de l'amplitude ;
- les mouvements de poursuite s'effectuent par à-coups mais il y a une amélioration de la vitesse de poursuite sous L-dopa ;
- le regard vers le haut peut être limité, de même que la convergence les anomalies de la fixation sont relativement rares, en revanche, ces anomalies sont fréquentes dans les atrophies multi-systématisées et quasi-constantes dans la maladie de Steele-Richardson-Olzewski.

L. Troubles palpébraux

Ils sont plus évidents : le parkinsonien très akinétique a une rareté du clignement qui accentue encore son amimie. Pourtant la réponse du réflexe nasopalpébral est vive. Lorsqu'on percute répétitivement la racine du nez, le clignement réflexe obtenu disparaît normalement par habitude après 4 à 5 réponses : chez le parkinsonien, il y a une augmentation du nombre de clignements réflexes sans phénomène d'habitude (signe de Guillain). La recherche du réflexe naso-palpébral peut déclencher une tendance au blépharospasme, mais le blépharospasme est rare dans la maladie de Parkinson alors qu'il est fréquent dans d'autres syndromes parkinsoniens (dégénératifs, post-encéphaliques).

M. Anomalies pupillaires

Elles font partie des troubles du système autonome : la diminution du diamètre pupillaire à la lumière est moindre que chez des sujets témoins et une atteinte pupillaire ipsilatérale peut s'observer dans un hémiparkinson. Ceci semble correspondre à une atteinte parasympathique centrale au niveau du noyau d'Edinger-Westphal. L'effet de la dopathérapie sur la fonction pupillaire est mal connu, avec parfois tendance au myosis, parfois à la mydriase. Les anticholinergiques en revanche favorisent un trouble parasympathique avec mydriase insensible à la lumière, trouble de la convergence et de l'accommodation. Il peut en résulter une photophobie, une vision trouble qui est une autre limite à leur utilisation.

N. Troubles généraux et troubles du sommeil

Le symptôme *amaigrissement* a été décrit avec des troubles du système autonome : la perte de poids peut s'observer au stade inaugural de la maladie ou lors d'une phase d'aggravation de celle-ci.

Un signe dont se plaignent nombre de parkinsoniens est la *fatigue*. Il s'agit plus d'une fatigabilité rapide. De nombreux patients poursuivent néanmoins durant des années des activités soit professionnelles, soit surtout domestiques, activités de cuisine, de ménage, d'entretien de la maison, activités de bricolage, de jardinage. Les marches régulières, la conduite automobile restent des occupations habituelles tant que les fluctuations trop importantes ou les phénomènes de « freezing » ou d'instabilité posturale ne compromettent leur poursuite. Des parkinsoniens signalent le contrecoup d'une activité un peu plus importante sur leur état moteur le lendemain et finissent par connaître le degré d'activité qu'ils peuvent entreprendre sans trop de conséquences sur leur état. La sensation de fatigue est toutefois volontiers plurifactorielle, pouvant s'intégrer dans un contexte dépressif. Elle peut aussi être liée à une somnolence diurne excessive.

Les *troubles du sommeil* sont d'analyse difficile, car leur rattachement à la maladie de Parkinson peut être discutable compte-tenu de la fréquence des troubles dans une population vieillissante dite saine et de leur nature psychogénique possible. Mais les lésions de la maladie de Parkinson intéressant le locus coeruleus d'une part, les troubles de la neurotransmission impliquant aussi le système sérotoninergique d'autre part, les traitements antiparkinsoniens pouvant interférer, on comprend que des troubles du sommeil puissent être rattachés à la maladie de Parkinson.

L'*insomnie* est néanmoins fréquente : si le parkinsonien se plaint peu d'endormissement, un éveil matinal précoce est plus fréquent, mais peut être lié au contexte dépressif et atténué par l'amélioration (spontanée ou sous thérapeutique) de celui-ci. Un coucher précoce (dès 20 heures par exemple) peut aussi être la raison «naturelle» de cet éveil à 3 ou 4 heures du matin ! En fait la plainte la plus fréquente du parkinsonien concerne la fragmentation de son sommeil. Il est possible que la prise de L-dopa au coucher favorise cette tendance à la fragmentation du sommeil: cela justifie l'habitude de nombre de prescripteurs de donner la dernière prise de L-dopa vers 19 h . A noter que les apnées du sommeil ne semblent pas plus fréquentes que dans la population générale.

La *somnolence diurne excessive* liée à la maladie de Parkinson va entraîner des siestes éventuellement répétées tandis que le patient «endormi» mais n'ayant pas de phase de sommeil diurne présente vraisemblablement une cause physique à cet état de somnolence (cause métabolique, endocrinienne, hématologique...) ou une cause psychique(dépression).

Les agonistes dopaminergiques peuvent accentuer cette somnolence qui est favorisée par la présence de troubles cognitifs (avec signes de ralentissement du tracé de base à l'EEG).

Les *parasomnies* s'observent surtout en relation avec la mauvaise tolérance de thérapeutiques antiparkinsoniennes. Il est connu que les *rêves animés* peuvent être le prélude à des hallucinations vespérales. Il peut en être de même pour le somnambulisme, les cauchemars avec vocalisation nocturne, les terreurs nocturnes. Les *myoclonies du sommeil* sont relativement fréquentes dans la maladie de Parkinson. Bien différentes des myoclonies physiologiques d'endormissement, elles ne doivent pas être confondues avec elles.

TRAITEMENT DE

LA MALADIE DE

PARKINSON

I. Classification, action et effets secondaires des anti-parkinsoniens

A. Drogues agissant sur le système dopaminergique

1. Action sur la synthèse de la dopamine

a) Lévodopa+ bensérazide

Spécialité : MODOPAR*

Mécanisme d'action :

Le déficit en dopamine dans les noyaux gris centraux est la principale anomalie biochimique de la maladie de parkinson. La lévodopa apportée par voie digestive, puis sanguine, passe dans le tissu cérébral et par sa transformation en dopamine vient pallier ce déficit. Le traitement à visée substitutive est efficace sur l'akinésie ainsi que sur la rigidité. Le tremblement est moins favorablement influencé et d'une façon plus tardive.

Le bensérazide, inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique, empêche la lévodopa périphérique d'être métabolisée en dopamine et permet une réduction de la quantité de lévodopa ingérée pour un effet thérapeutique équivalent ou supérieur. La quantité de dopamine plasmatique étant fortement diminuée, cette efficacité s'accompagne d'une réduction des effets secondaires périphériques (nausées, hypotension artérielle).

Posologie :

Dose usuelle par voie orale chez l'adulte :

- Dose initiale :

250 à 350 mg par jour en fonction de l'amélioration clinique, qui devient perceptible au bout de 7 jours, puis augmentation tous les 2 jours de 125 à 250 mg.

La dose quotidienne doit être répartie de préférence sur cinq prises.

- Dose moyenne efficace : de 3 à 4 g par jour.

Posologie toujours très progressive.

La prise sera faite de préférence au moment des repas, il convient d'éviter une alimentation riche en protides.

La surveillance clinique doit être rigoureuse sur les plans psychiques et cardiovasculaires.

La posologie doit être adaptée à la symptomatologie extrapyramidale et à la survenue éventuelle d'effets secondaires.

Ne pas associer à la vitamine B6.

L'association aux inhibiteurs de la dopadécarboxylase permet de réduire considérablement la posologie quotidienne (réduction de 75 % de la dose avec la carbidopa).

En cas d'akinésie de fin de dose, augmenter la fréquence des prises.

En cas d'akinésie paradoxale, diminuer la posologie de chaque prise.

Pas d'utilisation chez l'enfant.

Effets secondaires :

- Nausées
- Anorexie
- Hypersudation
- Anxiété
- Tachycardie
- Etc

Contre-indications :

- Cardiopathie sévère
- Mélanome malin
- Hypersensibilité
- Artériosclérose
- Grossesse
- Glaucome à angle fermé
- Ulcère gastroduodéal évolutif

b) Levodopa + carbidopa

Spécialité : **SINEMET***

Mécanisme d'action :

Le déficit en dopamine dans les noyaux gris centraux est la principale anomalie biochimique de la maladie de Parkinson. La lévodopa apportée par voie digestive, puis sanguine, passe dans le tissu cérébral et par sa transformation en dopamine vient pallier ce déficit. Le traitement à visée substitutive est efficace sur l'akinésie ainsi que sur la rigidité. Le tremblement est moins favorablement influencé et d'une façon plus tardive.

La carbidopa, inhibiteur de la décarboxylase périphérique, permet une réduction de la quantité de lévodopa ingérée pour un effet thérapeutique équivalent ou supérieur. La décarboxylation périphérique étant inhibée, cette efficacité est obtenue de façon plus rapide et s'accompagne d'une diminution des effets secondaires périphériques (nausées, hypotension orthostatique).

Posologie :

Dose usuelle par voie orale chez l'adulte :

- Dose initiale:

250 à 365 mg par jour en fonction de l'amélioration clinique, qui devient perceptible au bout de 7 jours, puis augmentation tous les 2 jours de cent vingt cinq à deux cent cinquante milligrammes.

La dose quotidienne doit être répartie de préférence sur cinq prises.

- Dose moyenne efficace : de 3 à 4 g par jour.

Posologie toujours très progressive.

La prise sera faite de préférence au moment des repas, éviter une alimentation riche en protides.

La surveillance clinique doit être rigoureuse sur les plans psychiques et cardiovasculaires.

La posologie doit être adaptée à la symptomatologie extrapyramidale et à la survenue éventuelle d'effets secondaires.

Ne pas associer à la vitamine B6.

L'association aux inhibiteurs de la dopadécarboxylase permet de réduire considérablement la posologie quotidienne (réduction de 75 % de la dose avec la carbidopa.

En cas d'akinésie de fin de dose, augmenter la fréquence des prises.

En cas d'akinésie paradoxale, diminuer la posologie de chaque prise.

Pas d'utilisation chez l'enfant.

Effets secondaires : identiques au MODOPAR*

Contre-indications : identiques au MODOPAR*

2. Action sur la recapture de la dopamine

Amantadine

Spécialité : **MANTADIX***

Mécanisme d'action :

Stimulant dopaminergique indirect ; stimulerait directement les récepteurs dopaminergiques et inhiberait le recaptage de la dopamine.

L'activité antiparkinsonienne pourrait être la conséquence du blocage des récepteurs au N-méthyl-D-aspartate.

Le blocage des récepteurs glutamatergiques de type NMDA présents sur les interneurons cholinergiques striataux (en bloquant la libération d'acétylcholine) pourrait contribuer à l'activité antiparkinsonienne

Posologie :

200 à 300 mg par jour en plusieurs prises, éviter les prises après 17 heures en raison du risque d'insomnie.

Dose maximale : 450 mg par jour en plusieurs prises.

Surveillance de l'effet thérapeutique et de la tolérance : pression artérielle, éventuels troubles psychiques.

L'association aux autres antiparkinsoniens (DOPA, anticholinergiques), est possible, mais peut augmenter les effets secondaires centraux.

Effets secondaires :

- Asthénie
- Hypotension
- Rétention urinaire
- Constipation
- Nausées
- Vomissements
- Etc

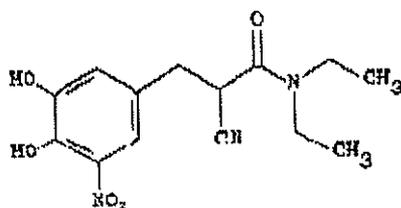
Contre indications :

- Hypersensibilité
- Grossesse, allaitement

3. Action sur la dégradation de la dopamine

Au niveau synaptique la dopamine va être dégradée par deux enzymes : la MAO (monoamine oxydase) et la COMT (catéchol-O-méthyltransférase).

a) Entacapone



Entacapone

Spécialité : **COMTAN***

Mécanisme d'action :

L'entacapone appartient à une nouvelle classe thérapeutique, la classe des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). C'est un inhibiteur spécifique

et réversible de la COMT qui agit principalement au niveau périphérique, et qui est destiné à être administré en association avec des médicaments contenant de la lévodopa. L'entacapone diminue la biotransformation de la lévodopa en 3-O-méthylidopa (3-OMD) par inhibition de l'enzyme COMT. Cela conduit à une augmentation de l'aire sous la courbe de la lévodopa. La quantité de lévodopa disponible au niveau du cerveau est augmentée. L'entacapone prolonge donc la réponse clinique à la lévodopa.

L'entacapone inhibe l'enzyme COMT principalement dans les tissus périphériques. L'inhibition de la COMT dans les hématies est proportionnelle à la concentration plasmatique de l'entacapone indiquant clairement que l'inhibition de la COMT est réversible.

Posologie :

200 mg avec chaque prise de lévodopa.

Ne pas dépasser 2 g par jour.

Nécessité de réduire de 10 à 30 % la posologie journalière de lévodopa.

Effets secondaires :

- Nausées
- Hypercinésie
- Coloration de l'urine
- Diarrhées
- Etc

Contre-indications :

- Grossesse, Allaitement
- Phéochromocytome
- Syndrome malin des neuroleptiques
- Rhabdomyolyse

b) Sélégiline

Spécialité : **DEPRENYL***

Mécanisme d'action :

La sélégiline est un inhibiteur spécifique de la mono-amine-oxydase de type B. Elle agit également en inhibant le recaptage des catécholamines. Son intérêt dans la maladie de Parkinson réside dans la possibilité de renforcer l'action de la lévodopa en augmentant et surtout en prolongeant les taux plasmatiques utiles de dopamine.

Posologie :

5 à 10 mg par jour en une à deux prises.

A fortes doses (supérieures à 40 mg par jour) la sélégiline perd sa spécificité IMAO B et agit alors sur de nombreux neurotransmetteurs.

Effets secondaires :

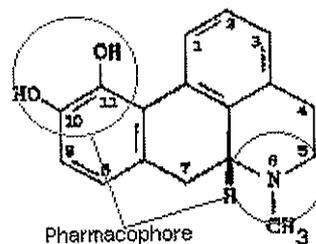
- Hypertension artérielle
- Hypotension orthostatique

Contre-indications :

- Grossesse, Allaitement
- Hypersensibilité

4. Agoniste dopaminergiques

a) Apomorphine :



Apomorphine

Spécialité : **APOKINON***

Mécanisme d'action :

Agoniste dopaminergique stimulant les récepteurs D1 et D2.

Au niveau nigrostrié, en stimulant les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques, l'apomorphine exerce une action antiparkinsonienne.

En stimulant les récepteurs dopaminergiques de l'arée postrema, elle exerce un puissant effet émétique.

Posologie :

Afin d'éviter nausées, vomissements et hypotension orthostatique, il est nécessaire de traiter le patient quatre jours au moins avant la première administration d'apomorphine avec de la dompéridone par voie orale à raison de 20 mg, trois fois par jour. Ensuite, la dompéridone pourra être arrêtée progressivement à partir de la troisième semaine, à raison d'une réduction de 10 mg tous les trois jours, sauf en cas d'apparition d'effets indésirables.

Utilisation de l'apomorphine : adulte, voie sous cutanée :

- injection en cas de blocage en période off dose minimale efficace 1 mg ou 20 µg par kg de poids corporel ; en cas d'inefficacité, augmenter par palier de un milligramme jusqu'à obtention d'un effet de déblocage.
- perfusion sous-cutanée continue : débit initial de 1 mg par heure, adaptable en fonction des résultats cliniques ; la voie orale ne représente pas une rapidité d'action suffisante dans cette indication.

Effets secondaires :

- Asthénie musculaire
- Troubles respiratoires
- Tachycardie
- Hypotension artérielle
- Vertiges, malaises
- Dépression respiratoire
- Accès maniaques

Contre-indication :

- Coma
- Insuffisances respiratoire, rénale aigue, hépatique
- Altérations intellectuelles
- Confusion mentale
- Allaitement

b) Lisuride

Spécialité : **DOPERGINE***, **AROLAC***

Mécanisme d'action :

Agoniste direct présentant une affinité préférentielle pour les récepteurs D2. Agit au niveau post-synaptique et au niveau d'autorécepteurs présynaptiques. L'activation des récepteurs D2 présynaptiques, en inhibant la libération de la dopamine, permettrait de réduire les phénomènes de fluctuation. Possède également une composante antagoniste D2 (agoniste-antagoniste mixte), ainsi qu'une affinité pour les récepteurs 5HT2 et alpha 2.

Posologie :

Dose usuelle par voie orale chez l'adulte :

débuter par 200 µg soir, puis augmenter progressivement les doses par paliers de 100 µg par semaine, à répartir en 1 à 4 prises par jour au milieu des repas.

Les posologies moyennes efficaces sont généralement voisines de 1 mg par jour, en cas d'association précoce avec la Levodopa.

Lors d'une association tardive chez les parkinsoniens avec fluctuation, les posologies moyennes sont voisines de 2 mg (entre 1 et 5 mg par jour).

Effets secondaires :

- Nausées
- Vomissements
- Céphalées
- Vertiges

- Confusion mentale
- Hallucinations
- Délire
- Somnolence
- Narcolepsie

Contre-indication :

Juste quelques précautions d'emploi à noter : insuffisance coronaire et rénale etc.

c) Piribédil

Spécialité : TRIVASTAL*

Mécanisme d'action :

Agoniste dopaminergique (stimule les récepteurs de la dopamine et les voies dopaminergiques cérébrales).

Chez l'homme, le mécanisme d'action est mis en évidence par les études de pharmacologie clinique :

- stimulation de l'électrogenèse corticale de type "dopaminergique" aussi bien à l'état de veille que pendant le sommeil,
- activité clinique sur les différentes fonctions contrôlées par la dopamine, cette activité étant mise en évidence grâce à l'utilisation d'échelles comportementales ou psychométriques.

Par ailleurs, le piribédil entraîne une augmentation du débit fémoral (l'existence de récepteurs dopaminergiques dans le lit vasculaire fémoral permet d'expliquer l'action du piribédil sur la circulation périphérique).

Posologie :

Forme à libération prolongée :

50 mg par jour en une seule prise, à la fin du repas principal. Cette posologie peut, dans les cas sévères, être portée à 100 mg par jour en deux prises et jusqu'à 200 mg par jour dans le traitement du tremblement extrapyramidal. Dans ce cas, l'augmentation de la posologie sera progressive.

Forme simple :

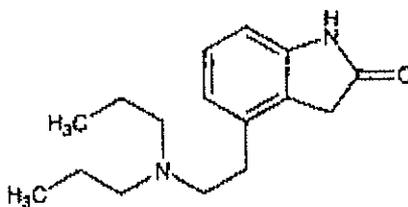
de 20 à 80 mg par jour. Le médicament doit être absorbé en fin de repas. Dans tous

les cas, la dose définitive sera atteinte par paliers progressifs de trois jours avec une augmentation de 20 mg à chaque fois.

Effets secondaires :

- Bouffées vasomotrices
- Hypersudation
- Hypotension artérielle
- Anorexie
- Nausées
- Douleurs épigastriques
- Vomissements
- Diarrhées
- Vertiges
- Céphalées
- Somnolence
- Narcolepsie

d) Ropinirole



Ropinirole

Spécialité : **REQUIP***

Mécanisme d'action :

Le ropinirole est un agoniste puissant de la dopamine de type "non ergoline".

Le ropinirole pallie la déplétion en dopamine qui caractérise la maladie de Parkinson par stimulation des récepteurs striataux dopaminergiques.

Le ropinirole inhibe la sécrétion de prolactine par action au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse.

Posologie :

Adulte : 3 à 9 mg par jour. Ces doses sont atteintes progressivement en débutant par 0,25 mg 3 fois par jour. Au bout d'une semaine la dose quotidienne est augmentée de 0,75 mg (soit 0,25 mg par prise) puis ainsi de suite chaque semaine pendant les 4 premières semaines.

Après les 4 premières semaines, l'adaptation posologique se fera par augmentation de 0,5 à 1 mg par prise selon la tolérance des patients, sans dépasser la dose maximale de 24 mg/j.

Effets secondaires :

- Nausées
- Douleurs abdominales
- Somnolence
- Narcolepsie
- Vomissements
- Syncope
- Dyskinésie
- Confusion mentale

Contre-indication :

- Insuffisance rénale sévère
- Grossesse allaitement
- Hypersensibilité

5. Association

- a) lévodopa + carbidopa + entacapone

Spécialité : **STALEVO***

Mécanisme d'action :

Selon les connaissances actuelles, les symptômes de la maladie de Parkinson sont liés à une déplétion en dopamine dans le corps strié. La dopamine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. La lévodopa, précurseur de la dopamine, traverse cette barrière et atténue les symptômes de la maladie. En raison de l'important métabolisme périphérique de la lévodopa, seule une fraction peu importante d'une dose donnée atteint le système nerveux central quand on administre de la lévodopa sans inhibiteurs des enzymes métaboliques.

La carbidopa et le benserazide sont des inhibiteurs de la DDC périphérique qui diminuent la transformation périphérique de la lévodopa en dopamine, ce qui fait qu'une quantité plus importante de lévodopa est disponible pour le cerveau. Quand la décarboxylation de la lévodopa est diminuée grâce à la co-administration d'un inhibiteur de la DDC, il est possible d'utiliser une dose moindre de lévodopa, ce qui réduit la fréquence des effets indésirables telles que les nausées.

Avec l'inhibition de la décarboxylase par un inhibiteur de la DDC, la COMT devient la principale voie métabolique périphérique catalysant la conversion de la lévodopa en 3-O-méthylidopa (3-OMD), un métabolite potentiellement nocif de la lévodopa. L'entacapone est un inhibiteur réversible de la COMT réversible, spécifique et qui agit essentiellement en périphérie, conçu pour être associé à la lévodopa. L'entacapone ralentit la clairance sanguine de la lévodopa, ce qui entraîne une augmentation de l'aire sous la courbe (AUC) du profil pharmacocinétique de la lévodopa. La réponse clinique à chaque dose de lévodopa est donc renforcée et prolongée.

La preuve des effets thérapeutiques de STALEVO* repose sur deux études de phase III, réalisées en double aveugle, au cours desquelles 376 patients atteints de la maladie de Parkinson présentant des fluctuations motrices de fin de dose ont reçu de l'entacapone ou un placebo avec chaque dose de lévodopa/inhibiteur de la DDC. La durée quotidienne des périodes ON avec et sans entacapone a été enregistrée dans des carnets journaliers tenus à domicile par les patients. Dans la première étude, l'entacapone a augmenté la durée ON quotidienne moyenne de 1 h 20 min par rapport à la valeur initiale, ce qui correspond à une augmentation de 8,3 % de la proportion de périodes ON quotidiennes. La diminution des périodes OFF

quotidiennes a donc été de 24 % dans le groupe entacapone et de 0 % dans le groupe placebo. Dans la seconde étude, le pourcentage moyen de périodes ON quotidiennes a augmenté de 4,5 % par rapport à la valeur initiale, ce qui s'est traduit par une augmentation moyenne de 35 min des périodes ON quotidiennes. En conséquence, les périodes OFF quotidiennes ont diminué de 18 % sous entacapone et de 5 % sous placebo. Comme les effets de STALEVO comprimés sont équivalents à ceux de l'entacapone comprimés à 200 mg administrée en même temps que les formulations commercialisées de carbidopa/lévodopa à libération immédiate, à doses équivalentes, ces résultats peuvent également être utilisés pour décrire les effets de STALEVO*

Posologie :

La dose quotidienne optimale doit être déterminée par ajustement prudent de la lévodopa chez chaque patient. La dose quotidienne doit être optimisée en utilisant de préférence l'un des trois dosages actuels des comprimés (50/12,5/200 mg, 100/25/200 mg et 150/37,5/200 mg de lévodopa/carbidopa/entacapone).

Les patients doivent avoir pour consigne de ne prendre qu'un seul comprimé de STALEVO* par prise. Les patients recevant moins de 70-100 mg de carbidopa par jour sont plus susceptibles de présenter des nausées et des vomissements. Bien qu'on ait peu d'expérience avec des doses quotidiennes totales supérieures à 200 mg de carbidopa, la dose quotidienne maximale recommandée d'entacapone est de 2000 mg et, par conséquent, la dose maximale de STALEVO est de 10 comprimés par jour.

Effets secondaires :

- Nausées
- Anorexie
- Hypersudation
- Anxiété
- Tachycardie
- Etc

Contre indications :

- Grossesse, Allaitement
- Phéochromocytome
- Syndrome malin des neuroleptiques
- Rhabdomyolyse
- Cardiopathie sévère
- Mélanome malin
- Hypersensibilité
- Artériosclérose
- Grossesse
- Glaucome à angle fermé
- Ulcère gastroduodéal évolutif

B. Anticholinergiques

1. Molécules et action

a) Les éthers du Benzhydrol

- Etybenztrapine

PONALIDE* retiré du marché

- Orphénadrine

DISIPAL* spécialité disponible uniquement dans les pays étrangers.

b) Alcools tertiaires proches du benzydrol

- Chlorhydrate de trihexyphénide

Spécialités : **ARTANE***, **PARKINANE LP***, **TRIHXY***

Mécanisme d'action :

Action anticholinergique centrale (inhibition des centres moteurs) ; agit surtout sur la rigidité musculaire, l'activité motrice, le tremblement.

Action parasympholytique : antispasmodique sur la musculature lisse, diminue la salivation, engendre une tachycardie et une dilatation de la pupille.

A petites doses, déprime le système nerveux central.

A doses élevées, produit une excitation cérébrale.

Posologie :

Doses usuelles par voie orale :

- Adulte :

Maladie de Parkinson : 4 à 10 mg par jour.

Syndromes extrapyramidaux induits par les neuroleptiques : 4 à 15 mg par jour sans dépasser 10 mg par jour chez le sujet âgé.

Traitement de la sialorrhée : 1.5 à 3 mg par jour en trois prises.

- Enfant de deux à trois ans : 1 mg par jour.

- Enfant de trois à dix ans : 1 à 6 mg par jour en trois prises selon la tolérance.

Dose usuelle par voie intramusculaire : 5 à 30 mg par jour.

- Bipéridène

Spécialité : **AKINETON***

Mécanisme d'action :

Action anticholinergique centrale ; agit surtout sur la rigidité musculaire et les crises oculogyres.

Peu d'effet sur les tremblements.

Action parasympholytique : antispasmodique sur la musculature lisse; légère action sédatrice sur le système nerveux central.

Posologie :

Dose usuelle par voie orale chez l'adulte :

Commencer par 1 mg 2 fois par jour, puis augmenter progressivement jusqu'à 2 mg 3 fois par jour.

Dose maximum: 20 mg par jour répartis en 5 prises.

La posologie doit être très progressive.

- Tropatépine

Spécialité : **LEPTICUR***

Mécanisme d'action :

Présenterait une activité anticholinergique centrale à des doses inférieures à celles provoquant une action anticholinergique périphérique.

Posologie :

Doses usuelles chez l'adulte :

- voie orale : 10 à 20 mg par jour en une ou deux prises.
- voie intramusculaire ou intraveineuse lente : 10 à 20 mg par jour.

Ne pas dépasser 30 mg par jour.

2. Effets secondaires généraux

- Sécheresse buccale
- Troubles de l'accommodation
- Vertiges
- Somnolence
- Troubles de la miction
- Rétention urinaire
- Nausées
- Constipation
- Excitation psychomotrice
- Mydriase
- Céphalées
- Tachycardie
- Glaucome aigu

3. Principales contre-indications

- Adénome Prostatique
- Glaucome à angle fermé

II. Stratégie Thérapeutique

A. Dopathérapie

1. Généralités

Au cours des années 60, les études neurochimiques sur cerveaux post-mortem de patients décédés de maladie de Parkinson ont mis en évidence un taux effondré de dopamine au niveau de la voie dopaminergique nigrostriée, aussi bien dans le locus niger (ou substance noire). Cette découverte a conduit à proposer un traitement substitutif, la dopathérapie. Celui-ci consiste à administrer la L-Dopa, précurseur immédiat de la dopamine, qui contrairement à la dopamine traverse la barrière hémato-encéphalique. La L-Dopa est captée au niveau des terminaisons dopaminergiques du striatum où elle est transformée en dopamine. L'amélioration par la L-Dopa de la gêne fonctionnelle des patients parkinsoniens s'est trouvée très rapidement démontrée. La dopathérapie a représenté de ce fait une véritable révolution thérapeutique au début des années 70, et elle constitue encore trente ans plus tard la pierre angulaire du traitement de la maladie de Parkinson. Le traitement au long cours par la L-Dopa n'empêche pas cependant l'évolution de la maladie et se complique d'effets secondaires, en particulier les fluctuations motrices et les dyskinésies. De plus, des recherches expérimentales ont soulevé l'hypothèse d'un rôle toxique possible de la L-Dopa. Ces complications du traitement dopaminergique constituent un défi thérapeutique et rendent compte des difficultés du choix du traitement d'une maladie de Parkinson débutante : à court terme améliorer la gêne fonctionnelle motrice, et à long terme limiter ou retarder les complications sous traitement.

La L-Dopa est administrée par voie orale en association avec un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique, soit le bensérazide, soit la carbidopa. La mise en route d'un traitement par la L-Dopa est progressive de façon à limiter les effets secondaires de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, ou hypotension orthostatique. De ce fait, il est recommandé de prendre le médicament à la fin ou au milieu des repas, et en cas d'effets secondaires de prescrire durant les premières

semaines de traitement de la dompéridone, antagoniste dopaminergique d'action périphérique, à la posologie de 10 mg voire 20 mg 15 minutes avant chacun des trois repas. La dose quotidienne de L-Dopa au bout de quelques semaines ou de quelques mois est généralement de 3 prises par jour de 50 mg de L-Dopa associée à un inhibiteur de dopadécarboxylase. L'amélioration des signes moteurs n'est obtenue chez certains patients qu'avec une dose supérieure, par exemple 3 prises par jour de 100 voire de 200 mg de L-Dopa associée à un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique.

La L-dopa est à l'heure actuelle le médicament antiparkinsonien le plus efficace et le plus fiable notamment vis à vis de l'akinésie. Le traitement d'emblée par la L-Dopa seule est proposé dès que la gêne fonctionnelle est importante. La plupart des patients parkinsoniens présentent une amélioration initiale considérable parfois même qualifiée de miraculeuse, de sorte que même des patients sévèrement handicapés peuvent espérer retrouver au moins temporairement une indépendance perdue depuis longtemps). L'effet antiparkinsonien de la L-Dopa est particulièrement net sur l'akinésie et la rigidité, et même sur le tremblement de repos, sauf dans les formes à prédominance tremblante qui répondent souvent moins bien à la L-Dopa seule. L'amélioration des signes moteurs tend à se maintenir après des années de traitement, l'alourdissement du handicap moteur venant pour une bonne part de l'apparition ou de l'aggravation des troubles de marche et de posture et de la dysarthrie.

La proposition d'une introduction différée du traitement par la L-Dopa vient du rôle délétère suspecté de la dopathérapie au long cours, précisément l'effet neurotoxique et le risque de complications du traitement, fluctuations motrices et dyskinésies.

2. Effet neurotoxique de la L-Dopa

La théorie neurotoxique de la L-Dopa a été soulevée à la suite de travaux portant sur le rôle du stress oxydatif dans la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire. L'oxydation de la dopamine conduit à la formation de produits toxiques, quinones, semiquinones, et peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , et d'autres radicaux libres, dont l'interaction avec les lipides poly-insaturés entraînerait une peroxydation lipidique excessive fragilisant les membranes et contribuant ainsi à la

mort des neurones dopaminergiques de la substance noire. La L-Dopa peut induire un stress oxydatif par auto-oxydation ou par le biais de sa décarboxylation en dopamine.

3. Implication de la L-Dopa dans la survenue des fluctuations motrices et des dyskinésies

Les complications motrices sous dopathérapie au long cours sont représentées par les fluctuations motrices et les dyskinésies. Ces effets indésirables ont été rapportés dès le début de l'ère de la L-Dopa. Ils sont de plus en plus fréquents avec le nombre d'années, pouvant intéresser environ 75 % des patients parkinsoniens après 5 ans de traitement et constituer une source de gêne fonctionnelle pouvant être considérable. Ils sont particulièrement précoces et sévères chez les patients ayant débuté la maladie de façon précoce par comparaison avec ceux étant affectés à un âge tardif après 70 ans. Les fluctuations motrices sont actuellement bien connues et clairement liées aux heures de prise de L-Dopa. On distingue essentiellement l'akinésie matinale du réveil et l'akinésie de fin de dose, la réponse différée, les périodes d'akinésie réfractaires, en général post-prandiales, et les oscillations aléatoires ou phénomène « on-off ». Les principales dyskinésies induites par le traitement sont les dystonies matinales au réveil et les dystonies de fin de dose, les dyskinésies de milieu de dose et les dyskinésies bi-phasiques. La physiopathologie des complications motrices de la dopathérapie est complexe. Les facteurs influençant la réponse motrice sont d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique. La pharmacocinétique de la L-Dopa peut être modifiée lors du passage de la barrière digestive (influence des repas riches en acides aminés), du compartiment plasmatique (rôle de la dopadécarboxylase périphérique), et de la barrière hémato-encéphalique (compétition avec les acides aminés). La pharmacodynamie de la L-Dopa fait intervenir pour l'essentiel le niveau de dégénérescence de la voie dopaminergique nigrostriée et de réduction des taux de dopadécarboxylase striatale. Les fluctuations motrices apparaissent lorsque le niveau de dégénérescence de la voie nigrostriée est devenu sévère, de sorte que les capacités de capture de la L-Dopa et de sa transformation en dopamine ainsi que les possibilités de stockage de la dopamine striatale ne permettent plus de compenser

les variations des taux plasmatiques de L-Dopa. La durée d'effet de chaque prise de L-Dopa se réduit au point de rejoindre la demi-vie plasmatique de la L-Dopa qui est de 1 à 2 heures. Ceci conduit à multiplier le nombre de prises quotidiennes de L-Dopa. Si la pharmacocinétique périphérique de la L-Dopa ne change pas durant le traitement au long cours, les variations de la réponse motrice à chaque nouvelle dose deviennent en revanche de plus en plus tributaires des facteurs influençant l'absorption digestive, le transport plasmatique et le passage cérébral de la L-Dopa. Certains auteurs ont évoqué également une influence néfaste possible de la 3-O-méthyl-Dopa, principal métabolite de la L-Dopa. Sur le plan pharmacodynamique, la physiopathologie des fluctuations motrices et des dyskinésies ne se limite pas aux facteurs pré-synaptiques. Le rôle des facteurs post-synaptiques est hautement probable. Les mécanismes conduisant à l'apparition des dyskinésies sont encore mal connus. Les dyskinésies de milieu de dose surviennent lors des pics plasmatiques de L-Dopa, et les dyskinésies biphasiques sont contemporaines de la montée ou de la descente rapide des taux plasmatiques de L-Dopa. La précocité d'apparition et la sévérité des dyskinésies semble corrélée au degré de dénervation dopaminergique du striatum. Les fluctuations des taux plasmatiques de L-Dopa retentissent directement sur le striatum et exposent les récepteurs dopaminergiques à des oscillations des concentrations en dopamine. La relation de cause à effet entre une stimulation intermittente et répétée des récepteurs dopaminergiques et la survenue de dyskinésies est fortement suspectée. Dans les conditions physiologiques, les récepteurs dopaminergiques sont stimulés de façon tonique ou continue. La stimulation pulsatile de ces récepteurs pourrait induire des modifications post-synaptiques. Des arguments cliniques sont en faveur de ce mécanisme. Ainsi, les dyskinésies peuvent être atténuées chez les patients parkinsoniens très fluctuants par une modification du traitement visant à rétablir une stimulation continue des récepteurs dopaminergiques en réalisant une perfusion sous-cutanée continue d'apomorphine. Les modifications neurochimiques conduisant à la survenue des dyskinésies sont pour l'essentiel inconnues. Les études cliniques par tomographie par émission de positons ne mettent pas en évidence de modification du taux de liaison des ligands sur les récepteurs dopaminergiques D1 ou D2 du striatum aussi bien chez les patients parkinsoniens fluctuants avec dyskinésies comparés à des sujets sains, que lorsque sont étudiés deux groupes de patients parkinsoniens différant par la présence ou l'absence de dyskinésies. Des données expérimentales

indiquent que la stimulation pulsatile des récepteurs dopaminergiques par administration intermittente de L-Dopa entraîne des dyskinésies par l'intermédiaire de modifications plus ou moins réversibles de régulations de gènes, comme la surexpression de la préproenképhaline dans les neurones du striatum portant des récepteurs dopaminergiques D2. Si le traitement au long cours par la L-Dopa favorise la survenue précoce des fluctuations motrices et des dyskinésies, faut-il dans ce cas prescrire la L-Dopa de façon différée et en limitant la dose ? Il apparaît que c'est surtout la sévérité des signes moteurs à l'instauration de la dopathérapie et l'évolutivité de la maladie qui constituent le facteur déterminant dans la précocité d'apparition des fluctuations motrices et des dyskinésies et non pas la date d'introduction de la L-Dopa. Pour autant, ce facteur n'est pas le seul en cause, le rôle de la stimulation pulsatile des récepteurs dopaminergiques pouvant être tout aussi important.

4. Stratégies thérapeutiques proposées pour retarder les fluctuations motrices et les dyskinésies

Les données expérimentales et de pharmacologie clinique que nous venons d'exposer apportent des arguments en faveur du choix d'une stimulation modérée et plus régulière des récepteurs dopaminergiques. Pour cela, deux options peuvent être envisagées, celle des agonistes dopaminergiques en première intention, et celle d'un mode d'administration permettant de limiter les variations des concentrations plasmatiques de L-Dopa.

La proposition d'utiliser les agonistes dopaminergiques en monothérapie aussi longtemps que possible avant l'introduction de la L-Dopa vient du fait qu'un traitement de première intention par la bromocriptine, agoniste dopaminergique D2, entraîne beaucoup moins de fluctuations motrices et de dyskinésies en monothérapie au long cours, par comparaison avec la L-Dopa seule. Des observations similaires ont été également constatées chez le singe rendu parkinsonien par le MPTP, substance neurotoxique sélective des neurones dopaminergiques, selon que celui-ci est traité par LDopa ou par bromocriptine. Comme nous l'avons vu, les limites de cette option thérapeutique tiennent dans une

moins bonne efficacité et tolérance des agonistes par rapport à la L-Dopa. Cependant, deux éléments pourraient influencer dans les années à venir le choix du traitement initial en faveur des agonistes plutôt que la L-Dopa. Le premier serait la démonstration d'une supériorité des nouveaux agonistes en termes de tolérance et d'efficacité sur les signes moteurs par rapport aux agonistes de première génération. Le second viendrait de la confirmation d'une donnée expérimentale récente, la mise en évidence du phénomène dit de «priming», c'est-à-dire l'effet de première exposition à la L-Dopa sur la survenue ultérieure de dyskinésies. Cet effet a été décrit chez le singe marmoset, rendu parkinsonien après exposition au MPTP. L'exposition préalable à la L-Dopa peut modifier la susceptibilité à développer ultérieurement des dyskinésies avec des agents pharmacologiques qui n'en auraient pas provoqué spontanément. Le mécanisme d'action passerait par l'activation pulsatile des récepteurs dopaminergiques D2 qui serait ainsi le principal facteur de déclenchement de dyskinésie.

Que suggérer cependant dans le cas assez fréquent où l'importance de la gêne motrice ne permet pas de retarder l'introduction de la L-Dopa? Plusieurs stratégies ont été proposées dans le dessein de limiter l'importance des fluctuations motrices et des dyskinésies au long cours : soit diminuer les doses de L-Dopa à chaque prise, soit associer précocement la L-Dopa et les agonistes dopaminergiques, soit utiliser des formes de L-Dopa à libération prolongée.

Les premiers essais thérapeutiques de la fin des années 60 avaient comporté des fortes doses de L-Dopa.

Après 10 ans d'utilisation, plusieurs études ont recommandé des doses quotidiennes plus faibles de L-Dopa afin de réduire la fréquence des fluctuations motrices et l'intensité des dyskinésies de milieu de dose, attitude confortée par des travaux plus récents aussi bien rétrospectifs que prospectifs. Une solution alternative pourrait consister à proposer l'association L-Dopa plus agonistes d'emblée, ou bien l'adjonction secondaire de L-Dopa après un traitement en monothérapie par agoniste dopaminergique. L'objectif dans ce cas consiste à combiner les deux médicaments tout en diminuant les posologies de chacun d'eux de façon à diminuer les effets secondaires. De fait, une telle stratégie semble entraîner moins de fluctuations motrices et de dyskinésies après cinq ans de traitement. Cependant, ces résultats ne sont pas retrouvés par toutes les équipes, de sorte qu'il n'est pas actuellement

démontré de façon définitive qu'une telle association puisse réduire suffisamment le risque de survenue secondaire de dyskinésies.

Une autre option consiste à envisager dès l'initiation du traitement une administration de L-Dopa avec la forme à libération prolongée (forme LP) plutôt qu'une administration pulsée avec la forme standard. Cependant, les quelques études cliniques réalisées à l'heure actuelle comparant en traitement de première intention et sur une période de plusieurs années la L-Dopa standard à la forme LP de L-dopa n'apportent pas de réponse très claire à cette question. Il ne semble pas exister en particulier de différence concernant la fréquence de survenue des dyskinésies. Néanmoins, il peut être très justement fait l'observation que la forme LP de L-Dopa a été prescrite dans ces études avec des prises de L-Dopa trop espacées et ne permettant pas réellement de ce fait de se placer dans une situation de stimulation continue des récepteurs dopaminergiques. Si tel était le cas, la vérification de l'hypothèse de départ nécessiterait d'autres études dans le futur. Ce pourrait être par exemple l'évaluation de l'association de formes à libération prolongée de L-Dopa prises de façon rapprochée, combinée à l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) au niveau périphérique, la tolcapone ou l'entacapone

5. Place de la L-Dopa dans la prise en charge initiale des patients parkinsoniens

En l'état actuel de nos connaissances, le choix de la date d'introduction et de la conduite du traitement par la L-Dopa doit certes tenir compte des données cliniques et expérimentales que nous venons d'exposer, mais aussi de deux autres facteurs, l'importance de la gêne fonctionnelle et l'âge de début.

La gêne fonctionnelle, l'effet neuroprotecteur des médicaments antiparkinsoniens n'étant pas pour l'instant démontré, la pratique clinique habituelle consiste à ne débiter un traitement dopaminergique que dans le cas où les signes moteurs ont un retentissement significatif. Il convient dans ce cas de définir les critères de gêne fonctionnelle.

Dans l'étude DATATOP, la mise en route d'un traitement par la L-Dopa était indiquée lorsqu'il existait une gêne fonctionnelle dans l'exécution des tâches quotidiennes (faire sa toilette, s'habiller, se déplacer seul à l'extérieur, conduire sa voiture, écrire...), un risque de licenciement au travail ou des troubles de la marche entraînant des chutes. La définition de la gêne fonctionnelle doit aussi tenir compte des données individuelles car l'évolution de la maladie varie d'un patient à l'autre et de discrètes variations des signes cliniques peuvent se traduire par une gêne fonctionnelle très différente entre deux patients parkinsoniens. Citons parmi les facteurs permettant d'évaluer la gêne fonctionnelle :

- la présence de symptômes au niveau de la main dominante plutôt que de la main non dominante;
- l'aptitude à poursuivre l'activité professionnelle ou au contraire la nécessité d'une réduction du temps de travail voire d'un arrêt lié à la maladie ;
- la prédominance d'un type de symptôme, l'akinésie étant plus handicapante que le tremblement ;
- l'appréciation subjective du handicap par le patient (par exemple, un tremblement de repos modéré peut poser problème au travail dans certaines professions où le sujet est exposé au public) ;
- l'appréciation de la gêne fonctionnelle par le médecin, ce qui nécessite idéalement le choix consensuel d'un score de gravité ou de handicap extrait par exemple de l'échelle internationale UPDRS.

6. Profil évolutif selon l'âge de début

S'il n'y a toujours pas d'idée directrice univoque comme nous venons de le voir, la décision du choix thérapeutique devant une maladie de Parkinson débutante est grandement aidée lorsque l'on considère les principaux facteurs de pronostic à long terme que sont l'âge, la gêne motrice initiale, et l'état cognitif du patient. L'aide à la décision peut être facilitée en opposant deux groupes de patients selon que l'âge de début est précoce, avant 50 ans, ou tardif, après 70 ans. Le problème essentiel est représenté par la précocité et la sévérité, pour les premiers des complications motrices, pour les seconds des troubles de marche et d'équilibre et des troubles

cognitifs, de la mauvaise tolérance aux anticholinergiques et aux associations médicamenteuses. De ces constatations découle le choix thérapeutique proposé ci-dessous, qui sera nuancé pour les patients au profil évolutif intermédiaire lorsque l'âge de début se situe entre 50 et 70 ans. Date d'introduction de la L-Dopa en cas de maladie de Parkinson débutant avant 50 ans. Le choix thérapeutique est dicté par l'importance de la gêne fonctionnelle :

- S'il n'y a pas retentissement moteur significatif : le traitement médicamenteux n'est pas indispensable; l'action se limite à donner des informations sur la maladie, à conseiller des exercices physiques (marche, piscine, gymnastique) et une bonne alimentation ;
- Si la gêne motrice est faible, la kinésithérapie peut être utile. Les antidépresseurs tricycliques ou à visée sérotoninergique sont utiles en cas de douleur ou d'élément dépressif associé ;
- Si le retentissement fonctionnel est important : débiter par les agonistes dopaminergiques, et tenter de les maintenir aussi longtemps que possible en monothérapie ;
- La Dopa-thérapie n'est indiquée qu'en cas d'intolérance marquée des agonistes ou d'une amélioration insuffisante risquant de compromettre le maintien de l'activité professionnelle.

Les formes LP de L-Dopa seront préférées aux formes standard. La dose quotidienne choisie sera celle donnant un résultat net sur les signes moteurs. Elle devra rester la plus faible possible, au besoin en associant la L-Dopa à un agoniste dopaminergique.

Les choix thérapeutiques sont plus simples, la Dopa-thérapie devant être débutée dès l'instant où il existe un retentissement fonctionnel significatif. En cas de détérioration intellectuelle débutante, n'utiliser que la L-Dopa, et à une dose minimale en dessous de laquelle la gêne motrice deviendrait handicapante.

B. LES AGONISTES DOPAMINERGIQUES

L'usage des agonistes dopaminergiques dans la prise en charge des malades parkinsoniens traités par la L-dopa et souffrant de fluctuations motrices est en général unanimement admis. En revanche la place des agonistes à la phase initiale du traitement de la maladie de Parkinson demeure l'objet de vives controverses, depuis maintenant plus de 20 ans.

1. Agoniste dit de première génération

a) Bromocriptine

En terme d'efficacité, la bromocriptine utilisée seule en monothérapie, améliore les symptômes parkinsoniens pendant les premiers mois de la maladie. Lorsqu'on la compare à la L-dopa, on constate qu'en quelques mois (ou en quelques années selon certains auteurs) cette efficacité s'avère inférieure à celle de la L-dopa: au bout d'un an environ, la moitié des patients n'est déjà plus suffisamment améliorée par bromocriptine seule. Ce chiffre passe à 70 p. 100 en moyenne après 3 ans et à 80-90 p. 100 après 5 ans. L'association de faibles doses de L-dopa, que celle-ci soit précoce, dès les premiers mois de traitement, ou plus tardive après quelques années de traitement, permet de compenser cette perte d'efficacité de l'agoniste seul et apporte un contrôle des symptômes parkinsoniens équivalent à celui que l'on peut obtenir avec la L-dopa utilisée seule d'emblée à plus forte dose.

En terme d'effets indésirables, tant qu'un malade parkinsonien reste traité par la bromocriptine seule, sans avoir été exposé à la L-dopa, le risque de survenue de fluctuations et de dyskinésies s'avère infime. En cas d'association (précoce ou plus tardive) de la L-dopa à un traitement initié par la L-dopa utilisée seule d'emblée en monothérapie. Ce résultat est obtenu au prix d'effets indésirables dopaminergiques classiques (troubles digestifs, hypotension orthostatique, complications confuso-hallucinatoires). Certaines études estiment ces troubles plus fréquents ou plus

sévères qu'avec la L-dopa. Les doses de bromocriptine utilisées pour obtenir ces résultats varient selon les études, de moins de 20 mg par jour à plus de 70 mg par jour. Les faibles doses semblent procurer moins d'effets indésirables, mais paraissent moins efficaces à corriger les symptômes parkinsoniens que les plus fortes doses. Très peu d'études ont évalué l'effet de l'usage précoce de la bromocriptine sur la mortalité des malades. On dispose de deux études dont les conclusions divergent : dans la première, l'association précoce de bromocriptine à la L-dopa réduirait la mortalité des patients, alors que dans la seconde, les auteurs concluent qu'il n'existe pas d'effet significatif.

b) Lisuride

Les conclusions des études sont assez comparables à celles rapportées avec la bromocriptine.

À court terme, le lisuride s'est avéré supérieur au placebo lorsqu'on l'associe précocement (avant un an) à la L-dopa. Par contre, en monothérapie initiale, moins de 20 % des patients ont été suffisamment améliorés après 4 ans de suivi pour recevoir encore le lisuride seul. Chez les autres, l'association plus ou moins précoce de L-dopa s'est avérée nécessaire. Dans ce cas, la combinaison précoce du lisuride et de faibles doses de L-dopa exerce alors un effet antiparkinsonien comparable à celui de plus fortes doses de L-dopa utilisée en monothérapie depuis le début de la maladie. En revanche, on observe dans le groupe des malades traités précocement par l'association lisuride- L-dopa moins d'effets indésirables moteurs à long terme (fluctuations motrices et dyskinésies), que dans le groupe contrôle traité par la L-dopa seule. Ce résultat est obtenu au prix des effets indésirables digestifs, cardiovasculaires et psychiatriques retrouvés de façon classique avec les médicaments dopaminergiques.

c) Pergolide

Une étude montre, chez une centaine de malades suivis pendant 3 mois, que le pergolide est statistiquement supérieur au placebo en terme d'efficacité anti-

parkinsonienne. Les effets indésirables observés s'avèrent du même type que ceux retrouvés avec les autres agonistes D2 dérivés de l'ergot. L'absence de données comparatives à long terme versus L-dopa ne permet pas de conclure quant à l'intérêt de l'usage précoce du pergolide sur le risque des complications motrices liées à la dopathérapie.

d) Piribédil

Les effets sont similaires à ceux vu précédemment, c'est-à-dire une amélioration à court terme (monothérapie initiale), qui s'estompe et nécessite une association avec la L- Dopa.

2. Agoniste dit de deuxième génération

Ropinirole, gabergoline, pramipexole.

L'intérêt principal de cette nouvelle génération d'agonistes dopaminergiques tient avant tout au fait que, grâce à des essais cliniques récents répondant à des critères de qualité méthodologique modernes, ils confirment de façon objective les résultats initialement suggérés par les travaux antérieurs menés avec les agonistes de « première génération ». On dispose donc à présent de plusieurs résultats concordants et reproductibles démontrant que l'usage d'un agoniste au début du traitement de la maladie de Parkinson, secondairement associé à la L-dopa si besoin est, permet de contrôler aussi bien les symptômes de la maladie que la L-dopa utilisée d'emblée seule à plus forte dose, tout en réduisant le risque de voir survenir des complications motrices en particulier dyskinétiques après 5 ans de suivi.

C. Amantadine

Les propriétés pharmacologiques précises de l'amantadine restent matière à débat. En particulier, ce médicament pourrait agir par des propriétés d'antagoniste glutamatergique. La dénervation dopaminergique est responsable de dysfonctionnements multiples au niveau des noyaux gris centraux avec, en particulier, une augmentation de l'activité de certaines voies glutamatergiques, comme celles issues du noyau subthalamique et celles des afférences striatales d'origine corticale. Ces dysfonctionnements semblent être étroitement impliqués dans la genèse des signes parkinsoniens. Par son action antiglutamanergique que, l'amantadine pourrait ainsi avoir un effet symptomatique bénéfique.

L'amantadine peut être utilisée en monothérapie chez le patient. Il n'a cependant pas été démontré d'efficacité symptomatique supérieure à la L-dopa et aux agonistes

D. IMAO B – COMT

L'objectif de ces traitements est d'améliorer le profil pharmacocinétique de la L-dopa administrée conjointement, et la prolongation de la présence striatale de la dopamine endogène ou néoformée (à partir de la L-dopa exogène). Ainsi, ils pourraient permettre un rétablissement plus «physiologique» de la transmission dopaminergique et prévenir certaines complications provoquées par le traitement dopaminergique classique (L-dopa, agonistes dopaminergiques).

L'action principale des IMAO B et des ICOMT est de réduire la dégradation périphérique de la L-dopa plasmatique. Ces deux médicaments permettent ainsi de prolonger la durée d'action de la L-dopa et réduire ses fluctuations plasmatiques. Il en résulterait une action moins pulsatile de la L-dopa sur la striation susceptible de réduire le risque de survenue à terme de complications motrices. La sélégiline, IMAO-B, possède aussi une action inhibitrice sur la monoamine oxydase B cérébrale qui permet de corriger une partie de la déficience dopaminergique par l'augmentation

des taux de dopamine striatale. Cette propriété explique son effet antiparkinsonien même en l'absence d'administration de L-dopa. Une telle propriété ne semble pas être le fait des deux ICOMT disponibles, la to1capone et l'entacapone (en tout cas à un niveau significatif sur le plan clinique). Enfin, plus que ses propriétés d'adjuvants dopaminergiques, ce sont en fait surtout les propriétés neuroprotectrices potentielles de la sélégiline qui ont retenu l'attention du monde neurologique.

La diminution du catabolisme de la dopamine par la sélégiline induirait un effet neuroprotecteur en diminuant la formation des radicaux libres. Enfin, certains effets antiapoptotiques de la sélégiline observés *in vitro* sont indépendants de l'inhibition de MAO.

La sélégiline peut être utilisée en monothérapie à la phase initiale de la maladie. Aucune étude ne démontre cependant que son effet symptomatique puisse avoir un avantage significatif sur le profil évolutif de la maladie.

E. LES ANTICHOLINERGIQUES

La dénervation dopaminergique entraîne une hyperactivité des neurones cholinergiques striataux, que l'utilisation d'un anticholinergique permettrait de corriger.

La principale difficulté d'utilisation des anticholinergiques tient aux effets indésirables de ce médicament, en particulier au niveau cognitif.

Les anticholinergiques peuvent être utilisés en monothérapie chez le patient *de novo*. Il n'a cependant pas été démontré d'efficacité symptomatique supérieure à la L-dopa et aux agonistes, ni d'intérêt sur le profil évolutif. En outre, le risque d'effets indésirables en limite l'utilisation.

D'autres traitements symptomatiques que la L-dopa ou les agonistes dopaminergiques ont une efficacité en phase initiale de maladie. Aucune étude n'a démontré leur supériorité tant sur le plan symptomatique que sur le plan évolutif. Une action précoce sur les dysfonctionnements non dopaminergiques provoqués par la dénervation dopaminergique pourrait théoriquement être cependant d'un grand intérêt. Les études cliniques restent à faire pour le démontrer.

III. Quelles sont les perspectives thérapeutiques?

A. Améliorer le circuit dopaminergique

Les récepteurs dopaminergiques du striatum fonctionnent avec d'autres récepteurs, comme ceux de l'adénosine. En trouvant des médicaments pour bloquer ces récepteurs, on peut espérer activer un peu plus les récepteurs dopaminergiques et donc augmenter la production de dopamine par les neurones du locus niger. Après avoir activé le récepteur dopaminergique, la dopamine est recaptée *via* un « transporteur » par le neurone qui l'a émise. En trouvant des substances capables de bloquer ce transporteur (des substances dérivées de la cocaïne sont efficaces), on permet une augmentation de la concentration de la dopamine. De nouveaux traitements pourraient ainsi être mis au point à partir de découvertes récentes :

> L'amantadine développée précédemment, n'a pas encore démontrée tout son intérêt thérapeutique :

> L'ecstasy et plus précisément son agent psychotrope, le MDMA*, augmenterait la production de sérotonine, un autre neurotransmetteur. C'est tout dernièrement (novembre 2002) que cette découverte a été faite, là encore fortuitement, après avoir établi la responsabilité de cette drogue dans les syndromes parkinsoniens survenus chez de jeunes gens. Une expérience menée sur des singes

parkinsoniens a montré qu'administré à doses très contrôlées le MDMA aurait un effet positif sur le tremblement.

B. Lutter contre le déclenchement de la mort cellulaire

La mort cellulaire prématurée des neurones est associée à de nombreuses anomalies biochimiques. Ces anomalies sont autant de pistes différentes dans la recherche de stratégies thérapeutiques capables de prévenir l'apparition de la maladie. Le stress oxydatif, lié au seul fait pour les cellules de « vivre » et donc de consommer de l'oxygène, conduit à l'accumulation de radicaux libres, toxiques pour les cellules. Ce stress pourrait être empêché par des substances « balayeuses » de radicaux libres, qu'il reste à mettre au point.

L'augmentation de la production de glutamate dans le cerveau est également toxique pour les neurones. Si la cause de cette suractivité reste incertaine, on peut penser que la mise au point de substances capables d'inhiber cette suractivité en éviterait les effets délétères.

Enfin, la transformation d'une protéine habituellement soluble, la synucléine alpha, en une protéine insoluble entraîne son accumulation sous forme d'inclusions caractéristiques de la maladie (corps de Lewy). La recherche vise bien sûr à comprendre comment s'opère cette transformation pour trouver les moyens de la contrer.

C. Prolonger la survie des neurones par des facteurs neurotrophiques

On sait depuis une dizaine d'années que des facteurs neurotrophiques comme le GDNF (*Glial cell derived neurotrophic factor*) peuvent stimuler la repousse des neurones dopaminergiques. Mais comment les emmener jusqu'au cœur du cerveau ? La recherche a imaginé deux voies pour ce faire :

> Une thérapie génique, qui consiste à insérer les gènes qui produisent ces facteurs dans des virus qui, tels des chevaux de Troie vont aller jusqu'aux neurones dopaminergiques de la substance noire, a été mise au point par Jacques Mallet du laboratoire CNRS Rhône Poulenc Rorer . Elle a été testée avec succès chez le rat. Mais son application à l'homme se heurte à des problèmes de toxicité et d'expression : les facteurs de croissance en s'exprimant de façon incontrôlée pourraient aussi faire « pousser » les vaisseaux sanguins, ce qui aurait des conséquences désastreuses dans le cerveau. D'autres approches visant à transférer directement des gènes dans le cerveau ou bien à rendre des cellules en culture - celles de la peau par exemple - capables de sécréter la dopamine ou des facteurs de croissance après transplantation ont été envisagées. Mais nombre de risques et de questionnements entourent aujourd'hui la thérapie génique.

> Un transfert direct de micro-capsules biodégradables contenant ces facteurs dans les régions qui en ont précisément besoin est envisagé par l'équipe du Pr Philippe Meneil, neurochirurgien au CHU d'Angers. Le repérage se faisant au moyen d'un cadre de stéréotaxie afin de cibler très précisément la zone à infiltrer. Des essais chez la souris et le rat parkinsoniens semblent très prometteurs. Un essai chez l'homme pourrait être entrepris assez vite, la technique ne présentant pas les risques biologiques de la thérapie génique.

IV. PLACE ET INDICATIONS DE LA RÉÉDUCATION ET DE LA RÉADAPTATION DANS LA MALADIE DE PARKINSON

La rééducation occupe une place majeure dans la vie du parkinsonien. Cependant, les acteurs de ce type de traitement disposent à ce jour d'assez peu de travaux et d'essais de validation de leurs pratiques.

A. La rééducation motrice

Au premier stade de la maladie, le maintien des activités et/ou l'incitation aux exercices physiques réguliers permettent de développer des capacités respiratoires, de mobilité, d'équilibre et de posture. À un stade plus avancé, le kinésithérapeute doit pallier l'atteinte de la motricité automatique et solliciter la motricité volontaire : préparation mentale, concentration sur la tâche, décomposition des gestes complexes en séquences.

À l'arrivée des fluctuations, le travail s'adapte à l'état moteur du patient :

- en phase ON, les techniques restent proches de celles de la phase débutante mais s'attachent aussi aux nouvelles difficultés apparues dans la vie courante ;
- en phase OFF, alors que toute mobilité nécessite un effort de volonté considérable pour le patient, l'accent est mis sur la gestion des inconforts et des insécurités rencontrés au quotidien.

Au stade très évolué de la perte d'autonomie, l'indication comporte des manoeuvres de nursing et de prévention des complications de décubitus, manoeuvres pratiquées en collaboration avec le personnel infirmiers et coordonnées par le médecin traitant.

B. Les troubles de la parole

Les principes de la prise en charge reposent sur la mise en jeu du contrôle volontaire pour pallier la défaillance du contrôle automatique du langage. Différentes techniques de rééducation ont été proposées, à la fois respiratoires et laryngées notamment dans la méthode Lee-Silverman utilisée aux Etats-Unis. Aucune d'entre elles n'a été, à ce jour, validée. Seules des études contrôlées permettront la diffusion des techniques à un plus grand nombre de patients, avec comme objectif une amélioration des fonctions de communication, selon la vie sociale, familiale et professionnelle du sujet.

C. Les troubles de déglutition

Il n'existe pas de prise en charge spécifique et les mesures palliatives ont un rôle primordial dans le maintien de l'alimentation.

D. Les modalités de la rééducation

La prise en charge individuelle est de règle et commence par un bilan nécessaire à l'élaboration du projet thérapeutique. Elles doivent s'adapter même à court terme, aux aléas et aux fluctuations de la maladie. Dans tous les cas, les conseils, les recommandations au patient et à l'entourage constituent une occasion de motivation et de sollicitations indispensables.

V. PLACE DES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

Le traitement stéréotaxique de la MPI doit concilier une efficacité véritablement significative avec une prise de risque minimale. La neuro-stimulation à haute fréquence est la technique qui répond le mieux à cet impératif, d'autant que ses effets sont réversibles. Toutes les interventions même unilatérales, visant à produire une lésion, se révèlent plus dangereuses en raison de la difficulté à doser le geste, trop ou trop peu. Le noyau sous-thalamique apparaît comme la meilleure cible, sous couvert d'une grande rigueur de repérage guidé par l'imagerie (IRM et ventriculographie) et des enregistrements électrophysiologiques par microélectrodes. Les interventions se font généralement sous anesthésie locale. Elles sont fort longues et le patient doit en être prévenu, tout comme il doit être informé des

bénéfices attendus, des inconvénients possibles et des contraintes du suivi. L'intervention est précédée par la mise en place d'une procédure d'évaluation utilisant des échelles désormais classiques (protocoles CAPIT et CAPSIT). Dans ces conditions il n'est pas souhaitable que les patients pour lesquels l'indication chirurgicale est justifiée et acceptée par eux, restent trop longtemps sur une liste d'attente, avec un délai entre la décision d'opérer et la réalisation de l'intervention qui leur devient préjudiciable et constitue une perte de chances difficile à admettre. Les greffes de neurones dopaminergiques embryonnaires se heurtent à des problèmes de bioéthique et sont encore du domaine de la recherche.

A. La thalamotomie

Utilisée depuis 1955, elle intéresse aujourd'hui le complexe Vim-Vop du thalamus moteur. Elle n'est réellement efficace que sur le tremblement. Elle doit être limitée à un seul côté en raison de l'augmentation des risques (3 à 15 %) que fait courir la thalamotomie bilatérale (syndromes pseudo-bulbaires, troubles cognitifs, hémiparésies). Son efficacité dans les tremblements non contrôlés par les médicaments antiparkinsoniennes apparaît maintenant comme un objectif trop limité en raison de l'incertitude où l'on est de l'éventuel développement ultérieur d'un syndrome akinéto-hypertonique majeur.

B. La stimulation thalamique chronique

Elle (depuis 1987) a moins d'inconvénients (0 à 3 % d'effets indésirables persistants) que la thalamotomie mais encourt la même réserve qu'elle, concernant le syndrome akinéto-hypertonique ultérieur. Elle comporte moins de risques de récurrence et peut être efficace sur les dyskinésies dopa-induites. Elle peut être faite de façon bilatérale. Son efficacité sur l'hypertonie et l'akinésie est réduite ; elle ne permet pas de diminuer la posologie de la dopathérapie.

C. La pallidotomie

Proposée par Leksell en 1956 est aujourd'hui très en faveur aux USA. Il s'en suit généralement une amélioration significative en phase OFF des scores moteurs (UPDRS et scores de Schwab et England). Elle entraîne peu de modifications de la posologie de la L-Dopa. Elle est efficace sur les dyskinésies dopa-induites. Elle est réalisée de façon uni ou bilatérale. Elle comporte un risque d'effets secondaires durables (3 à 15 %) : troubles posturaux, dysarthrie, troubles mnésiques, syndromes dépressifs, troubles du champ visuel, réduction de la fluence verbale. Les pallidotomies réalisées par radio-chirurgie sans contrôle électro-physiologique sont exposées elles aussi à ce risque.

D. La stimulation pallidale ventro-latérale

Uni ou bilatérale apparue en 1994 est efficace sur le tremblement, la rigidité, les dyskinésies et à un degré moindre sur l'akinésie. Elle est grevée d'une morbidité importante d'après les séries (très courtes) de la littérature.

E. La stimulation du noyau sous-thalamique

A été pratiquée pour la première fois chez l'homme par A.L. Benabid en 1993. Elle est efficace sur l'ensemble de la triade parkinsonienne classique allant même jusqu'à créer une situation de surdosage en L-Dopa se traduisant par une accentuation des dyskinésies ; elle permet une forte réduction de la dopathérapie. L'efficacité sur le tremblement est équivalente à celle obtenue par la stimulation thalamique. C'est cette technique qui permet la meilleure amélioration de l'akinésie, avec une morbidité de 8 %.

F. La sub-thalamotomie

Comporte un risque propre de syndrome choréo-athétosique. Elle est restée à un stade préliminaire depuis 1997.

G.L'allogreffe striatale de neurones encéphaliques embryonnaires

Reste aujourd'hui encore du domaine de la recherche. Le greffon peut survivre et être fonctionnel. Les facteurs limitants de cette technique tiennent au caractère inconstant des résultats obtenus et aux problèmes que posent des prélèvements effectués à partir d'interruptions volontaires de grossesses. Ceci a conduit à des recherches encore expérimentales non applicables à l'homme dans la direction des xénogreffes, des greffes de cellules immortalisées et autres implantations comme celle de facteurs de croissance.

LE PARKINSON ET

LE PHARMACIEN

D'OFFICINE

Le pharmacien a un rôle important dans le suivi du traitement de la maladie de parkinson, tant au niveau des conseils possibles sur la prise du traitement antiparkinsonien, que sur les conseils pouvant améliorer la vie quotidienne du malade tant sur les plans physique que psychologique.

I. Médicament à proscrire ou éviter dans le cadre de la maladie de Parkinson et de ses traitements

Certains médicaments ne font pas bon ménage avec la maladie de parkinson

Soit du fait de la maladie elle-même, de ses causes et conséquences, parce que ses symptômes peuvent en être inutilement aggravés ou, tout simplement, parce que cette association est dangereuse pour la santé de la personne concernée

Soit du fait des anti-parkinsoniens absorbés, chacun ayant ses propres contre-indications ou précautions d'emploi.

Bien sûr, le médecin prescripteur reste seul juge et responsable de ce qu'il prescrit : en son âme et conscience et en sa connaissance de l'état de la personne qu'il prend en charge, il estimera si l'indication de tel ou tel médicament en dépasse la contre indication.

A. Dans le cadre de la maladie de Parkinson, du fait de la maladie elle-même

1. Les neuroleptiques :

(1) Les neuroleptiques anti-psychotiques

Jusqu'au début 2001 toute association de neuroleptique (sauf Clozapine LEPONEX®) aux antiparkinsoniens dopaminergiques était formellement contre indiquée.

A cette date, l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) a formulé de nouvelles recommandations :

- l'association de Levodopa aux neuroleptiques antipsychotiques (sauf Clozapine= LEPONEX ®) est déconseillée ;
- l'association de neuroleptiques antipsychotiques aux agonistes dopaminergiques est contre-indiquée sauf chez le patient parkinsonien ;
- l'association des neuroleptiques antiémétiques aux agonistes dopaminergiques ou à la Levodopa demeure une contre -ndication.

CLASSIFICATION ET ACTIONS CLINIQUES DES NEUROLEPTIQUES ANTIPSYCHOTIQUES	
	Actions cliniques prévalentes
ANTIPSYCHOTIQUES SEDATIFS	
NOZINAN® LARGACTIL® TERCIAN® MELLERIL® BARNETIL®	Sédation de l'anxiété et de l'excitation au cours des schizophrénies et des états maniaques
ANTIPSYCHOTIQUES ANTIPRODUCTIFS	
HALDOL® MODITEN®	Action «antiproductive» sur le délire et les hallucinations des schizophrénies paranoïdes

LEPONEX® RISPERDAL® ZYPREXA®	
ANTIPSYCHOTIQUES ANTIDÉFICITAIRES	
ORAP-OPIRAN® DOGMATIL® à faibles doses SOLIAN® à faibles doses PIPORTIL® à faibles doses	Action antidéficitaire élective sur l'autisme, le déficit intellectuel, l'apragmatisme dans certaines formes de schizophrénies (hébéphrénies)
ANTIPSYCHOTIQUES dits ATYPIQUES	
LEPONEX® RISPERDAL® ZYPREXA®	Action sur les symptômes positifs, négatifs voire affectifs de la schizophrénie

Les nouvelles mentions octroient plus de souplesse au traitement des patients parkinsoniens présentant des troubles psychiatriques.

La mise à disposition dans les officines de ville du Leponex®, fin juin 2001 avec prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en psychiatrie, neurologie et gériatrie, et renouvellement par les mêmes spécialistes libéraux devrait aussi faciliter une meilleure prise en charge de ces patients.

(2) Les neuroleptiques « cachés »

- Antalgique

Le tiapride commercialisé sous le nom de Tiapridal® : puissant antalgique

- Anti-nauséeux

- Le métoclopramide trouvé dans le Primperan®, Anausin®, Cephalgan®,
- Chlorhydrate de métoclopramide® Renaudin (sol inj), métoclopramide Merck®, Migpriv®, Prokinyl® LP
- La métopimazine/ Vogalène®

- Anti-vertigineux

- L' Acétylleucine : Tanganil® SANS ORDONNANCE

- Somnifères

- L'acépromazine+acéprometazine :Noctran®
- L'acépromazine : Mépronizine®

- Traitement non hormonal des bouffées de chaleur

- le véralipride : Agréal®

- Problèmes neuropsychiatriques

- le sulpiride : Dogmatil®
- La Cinnarizine Sureptil®, déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé

- Accessoirement
- Le lithium : Théralithe®, pour ses effets secondaires
- La buspirone, Buspar®, anxiolytique non benzodiazépinique (déconseillé avec les IMAO)

2. Des cas de syndrome parkinsonien liés aux médicaments suivants ont aussi été décrits par les services de pharmacovigilance :

- Anticonvulsivant
 - La phénytoïne : Dilantin®, utilisé dans le traitement des crises épileptiques (grand mal et autres formes d'épilepsie).
 - L'acide valproïque : Depakine®, Depakote®, Micropakine®, Valproate de Sodium® (anti-épileptique)

- Anti-hypertenseurs
 - Le captopril : Captea®, Captolane®, Captopril®, Ecazide®, Lopril® (association inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et diurétique thiazidique)
 - La réserpine : Réserpine®, Tensionorme® (diurétique + réserpine)

- Antihypertenseur d'action centrale
 - L'Alpha-methyldopa : Aldomet®

- Anti-inflammatoire non stéroïdien
 - Le flurbiprofene : Antadys®, Cebutid®, utilisé pour traiter l'inflammation et la douleur.

- Anti-néoplasique
 - L'altretamine : Hexastat®
 - La sertraline : Zoloft®, antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, Le citalopram : Citalopram®, Seropram®, antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.

- Désintoxication alcoolique : le disulfirame : Esperal®
- Immunosuppresseur : La ciclosporine : Sandimmun®, Neoral®
- Inhibiteurs calciques
 - La flunarizine : Sibélium®, antivertigineux antimigraineux
 - Le diltiazem : Tildiem®, antihypertenseur
 - Le vérapamil : Verapamil®, Isoptine®, Tarka®, Ocadrik®, traitement de l'angor (angine de poitrine), certains troubles du rythme cardiaque et de l'hypertension artérielle pour certaines formes.
- Vaccin anti-tétanique : L'anatoxine antitétanique : Tétavax®, Vaccin tétanique Pasteur®

B. ASSOCIATIONS INTERDITES ou A SURVEILLER +++ par TYPE de SPECIALITE PHARMACEUTIQUE :

Tableau d'associations médicamenteuses à proscrire, à surveiller selon chaque anti parkinsonien :

CLASSE MEDICAMENTS	NOM MOLECULE ACTIVE	NOM DE SPECIALITE	A PROSCRIRE	A EVITER OU A SURVEILLER+++
PRECURSEUR DOPAMINE	L-DOPA	MODOPAR® SINEMET®	<ul style="list-style-type: none"> • IMAO • Réserpine • Neuroleptiques 	<ul style="list-style-type: none"> • antidépresseurs imipraminiques, • antihypertenseurs

			<ul style="list-style-type: none"> • Papavérine • Phénytoïne • lévodopa. 	
AGONISTES des RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES				
	ERGOPEPTINES (dérivés ergot de seigle)			
	BROMOCRIPTINE	PARLODEL® BROMOKIN®	neuroleptiques	<ul style="list-style-type: none"> • macrolides (antibiotiques p.ex : érythromycine), • vasoconstricteurs dérivés de l'ergot de seigle.
	LISURIDE	DOPERGINE®	neuroleptiques	<ul style="list-style-type: none"> • apomorphine, • macrolides (antibiotiques p.ex : érythromycine) • alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle • certains décongestionnants
	PERGOLIDE	CELANCE®	neuroleptiques	<ul style="list-style-type: none"> • traitement hormonal substitutif de la ménopause • macrolides (antibiotiques p.ex : érythromycine) • alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle • certains décongestionnants

	NON- ERGOPEPTINES			
	ROPIRINOLE	REQUIP®	neuroleptiques	autres médicaments antiparkinsoniens pouvant potentialiser l'effet du REQUIP*
	APO MORPHINE	APOKINON®		neuroleptiques qui s'opposent à l'action de APOKINON*.
	PIRIBEDIL	TRIVASTAL®		neuroleptiques
ANTIPARKINSONIEN ANTICHOLINERGIQUE				
	BIPERIDENE	AKINETON®	<ul style="list-style-type: none"> • lisuride • atropiniques 	L'association à d'autres atropiniques doit être prudente.
	TRIHÉXYPHENIDYL	ARTANE® PARKINANE®	<ul style="list-style-type: none"> • lisuride • atropiniques 	L'association à d'autres atropiniques doit être prudente
	TROPATEPINE	LEPTICUR®	<ul style="list-style-type: none"> • lisuride • atropiniques 	L'association à d'autres atropiniques doit être prudente
Inhibiteurs enzymatiques				
	Inhibiteur COMT	COMTAN®		<ul style="list-style-type: none"> • IMAO • antidépresseurs imipraminiques

	SELEGILINE (=IMAO de type B)	DEPRENYL® OTRASEL®	<u>DOLOSAL®</u> (péthidine) <u>DANGER+++</u> PROZAC® (fluoxétine) TRAMADOL (Contramal®, Prédalgic®, Topalgic® Zamudol®, Zumalgic® Biodalgic®, Ixprim®, Monokrixo®, Takadol®, Zaldiar®)	<ul style="list-style-type: none"> • anti-dépresseurs sérotoninergiques • sumatriptan (L'association à la lévodopa potentialise le risque d'effets indésirables)
Autres médicaments symptomatiques				
	AMANTADINE	MANTADIX®		anticholinergiques
	BACLOFENE (myorelaxant)	LIORESAL®		Peut interagir avec les antihypertenseurs, les antidépresseurs imipraminiques et tous les médicaments dépresseurs du système nerveux central.
	CISAPRIDE (augmente l'activité motrice de l'œsophage, de l'estomac et de l'intestin)	PREPULSID®	<ul style="list-style-type: none"> • antifongiques azolés : kétokonazole itraconazole miconazole, fluconazole • macrolides (sauf la spiramycine) • antiprotéases (antirétroviraux) • diphémanil. 	anticoagulants oraux diazépam

Liste des classes médicamenteuses suivantes citées dans le tableau des associations à proscrire ou à éviter :

- Les IMAO

DEPRENYL® (antiparkinsonien IMAO sélectif B)

HUMORYL® (antidépresseur IMAO sélectif A)

MARSILID® (antidépresseur IMAO non sélectif)

MOCLAMINE® (antidépresseur IMAO sélectif A)

SELEGILINE® (antiparkinsonien IMAO sélectif B)

- Réserpine : TENSIONORME®

- Neuroleptiques : voir tableau en I A

- Papavérine : PAPAVERINE®

- Phénytoïne : DIHYDAN®, DILANTIN®

- Lévodopa

- Antidépresseurs imipraminiques

- Imipramine : TOFRANIL®

- Clomipramine : ANAFRANIL®

- Amitriptyline : LAROXYL®, ELAVIL®

- Maprotiline : LUDIOMIL®

- Amoxapine : DEFANYL®

- Antihypertenseurs

- Macrolides : famille d'antibiotiques

- Vasoconstricteurs dérivés de l'ergot de seigle
- Anti-dépresseurs sérotoninergiques :

IRS (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine)

- fluoxétine : PROZAC®
- sertraline : ZOLOFT®
- paroxétine : DEROXAT®
- fluvoxamine : FLOXYFRAL®
- citalopram : SEROPRAM®

Et IRSN (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la Noradrénaline)

- minalcipran : IXEL®
- venlafaxine : EFFEXOR®
- Sumatriptan : IMIGRANE®, IMIJECT®

II. Données pratiques concernant les médications de la M.P

De très nombreuses questions sont sans cesse posées à propos du traitement et nous ne prétendons pas répondre ici à toutes.

Cependant, il est possible de regrouper ces questions selon plusieurs thèmes : la prise médicamenteuse, ses horaires, son optimisation.

A. La prise elle-même

- **Quand le parkinsonien doit-il commencer à prendre des médicaments?**

Le parkinsonien doit débuter son traitement quand les symptômes de la maladie l'empêche de faire certains actes , sinon, prendre ses médicaments uniquement en cas de besoin de soulager des symptômes comme des douleurs par exemple.

- **A quel moment faut-il prendre le traitement par rapport aux horaires de repas ?**

On conseille souvent aux personnes commençant un traitement par L-Dopa de la prendre une demie heure avant les repas ou 1 à 2 heures après.

Certains ont besoin d'absorber un fruit ou un gâteau sec pour éviter les nausées mais la majorité des personnes atteintes tolèrent très bien l'absorption estomac vide ce qui favorise l'absorption maximum du traitement.

En cas de fortes dyskinésies dopa-induites, le fait de prendre la L-Dopa en cours de repas ralentit son absorption et diminue les dyskinésies.

- **Peut-on prendre tous les médicaments en même temps ou faut-il les espacer, en particulier le Modopar* pris avec le Sinemet* ?**

Il n'y a aucun problème lié à la prise concomitante des médicaments prescrits à la même heure.

Si le médecin sépare les prises de Modopar* et de Sinemet*, c'est uniquement pour mieux répartir les doses sur la journée et non pas parce que la prise concomitante comporte un danger.

- **Faut-il boire un peu ou beaucoup lors de la prise de médicament ?**

Un verre d'eau plein aide l'absorption et diminue le risque de nausées.

Par ailleurs, boire beaucoup d'eau dans la journée permet de lutter contre la constipation

- **Faut-il adopter un régime hypoprotéiné?**

- Non, si le malade est traité depuis peu et s'il présente peu ou pas de fluctuations motrices, c'est-à-dire de grandes variations de la réponse motrice aux médicaments en fonction des prises.
- Oui, si le malade prend au moins 5 à 600 mg de L-Dopa par jour (Dopa pure, soit 100 mg dans un Modopar* 125 ou un Sinemet* 125, 50 mg dans un 62.5, 200 mg dans un 250) et des fluctuations motrices on/off notables et qu'elles vous paraissent dépendre de la ration protéique des repas.
- Si les fluctuations sont modérées, un régime qui étale la prise de protéines nécessaires sur toute la journée évite les taux élevés d'acides aminés et améliore grandement les temps "on"
- Si les fluctuations sont importantes, un régime qui restreint l'apport protéique au seul repas du soir permettra une meilleure journée aux dépens d'une moins bonne soirée. (Voir conseils diététiques plus loin)

- **Le sucre a-t-il un effet ?**

Les hydrates de carbone augmentent l'absorption de la L-dopa. Ils sont donc bénéfiques aux personnes atteintes de la maladie de Parkinson.

- **Peut-on remplacer le sucre par l'aspartam ?**

Non, l'aspartam est même déconseillé fortement aux personnes atteintes de M.P.

- **Peut-on boire du lait ?**

Oui, mais le lait est riche en protéines et il faut, pour cette boisson et tous les produits qui en dérivent adopter, si nécessaire, les règles du régime hypoprotéiné.

- **Peut-on boire du jus d'orange ?**

Oui ; certaines personnes l'évitent en même temps qu'une prise mais en boire est tout à fait possible, même avec les médicaments si aucun effet particulier n'est noté sur la réponse motrice à la L-Dopa.

- **Peut-on boire des boissons alcoolisées ?**

Sauf médication particulière associée au traitement anti-parkinsonien, l'absorption d'alcool modérée n'est pas déconseillée.

Les médicaments ne doivent cependant pas être pris en même temps que l'alcool et il faut éviter l'ingestion de ces boissons en phase d'équilibration d'un nouveau traitement.

- **Peut-on prendre d'autres médicaments avec les antiparkinsoniens ?**

La majorité des médicaments peuvent être pris sans danger avec des antiparkinsoniens.

Le médecin prescripteur et le pharmacien sont là pour éviter des associations inutiles ou franchement gênantes.

Il faut toujours impérativement signaler à tout prescripteur le nom de tous les médicaments pris.

B. Les horaires de prise médicamenteuse

Ils sont donnés par la prescription médicale et il est très important de les respecter pour éviter les fluctuations de traitement et leurs conséquences sur l'état moteur.

Il vaut donc mieux déplacer l'heure d'un repas que celui d'une prise.

Cependant, chacun réagit différemment et vous noterez vous-même que vous devez parfois faire varier les horaires en fonction de vos occupations ou de votre état neurologique.

En cas d'oubli, plusieurs possibilités sont offertes mais la plus logique est de prendre la prise oubliée et de se recalibrer progressivement pour les suivantes en procédant par avance de $\frac{1}{4}$ d'heure si vous êtes très sensible aux fluctuations ou de demi-heure sinon :

Exemple : vos prises sont espacées de trois heures (disons 7h, 10h, 13h, 16h, 19h et 22 h) et vous avez oublié celle de 10h ; il est onze heures.

Avance par quart d'heure :

Prenez à 11 h la prise oubliée à 10h ; prenez à 13h 45 celle de 13h, à 16h30 celle de 16h, à 19h15 celle de 19h, et à 22h celle prévue.

Avance par demi-heure :

Prenez la prise de 11 h celle de 10h ; prenez à 13h 30 celle de 13h, à 16h celle prévue.

C. Comment optimiser la réponse au traitement prescrit

Plusieurs méthodes écrites ou informatiques apportent une telle aide.

Leurs principes de base sont les suivants :

Les variations du taux de dopamine absorbée dans le sang puis passée dans le cerveau sont responsables des fluctuations motrices.

Pour éviter ces variations de taux, il faut tenir compte de la durée d'action de chaque médicament et en reprendre lorsque cet effet arrive à sa fin.

Ainsi, il vaut mieux parfois prendre deux comprimés de 62.5 mg à intervalle de deux heures qu'un de 125 mg toutes les quatre heures (idem pour deux 125 mg au lieu d'un de 250 mg).

Ces méthodes qui ne modifient pas la posologie de la prescription initiale mais « jouent » sur les horaires des prises ont l'énorme avantage de pouvoir personnaliser chaque traitement, d'en optimiser les résultats et d'éviter souvent, pour contrecarrer des fluctuations, d'augmenter sans cesse les doses de L-Dopa et/ou d'agonistes.

Même si le nombre de prises est parfois augmenté par ces méthodes ou si les horaires ne sont plus ceux des repas, les avantages en dépassent largement ces inconvénients, faibles en regard du gain de bien-être.

Utilisées par les patients eux-mêmes pour améliorer leur réponse motrice, elles ne sont malheureusement pas encore largement diffusées, probablement à cause de la méfiance et du manque d'intérêt apparent de la part du corps médical en France à leur égard.

D. Quelques conseils d'ordre diététique

Seul un petit nombre de patients atteints de parkinson ont besoin d'adopter des mesures visant à éviter l'ingestion importante et/ou concomitante de protéines alimentaires avec la L-Dopa, cette ingestion pouvant, chez eux, diminuer la quantité de L-Dopa absorbée par l'intestin.

Il ne faut pas tomber dans des excès de régime qui finissent par priver l'organisme de ses ressources nécessaires et vitales s'associant à un amaigrissement par fonte musculaire tout à fait dangereux.

Si l'alimentation est variée et équilibrée : voir un(e) diététicien(ne) si nécessaire, il n'y a pas lieu, a priori, d'ajouter systématiquement de complément alimentaire (sels minéraux, vitamines, etc).

Le besoin quotidien en protéines est généralement admis à 0,80 g par kg de poids, soit 48 g de protéines par jour pour une personne pesant 60 kg.

Pour obtenir le meilleur résultat justifiant cette discipline, il faut éviter de prendre plus de 10 g de protéines dans la journée, 15 g au plus à condition d'éloigner les prises de médicaments de la prise des protéines. Sous peine de risque de carence, le reste doit être absorbé le soir impérativement.

Aliments pauvres en protéines :

- tous les légumes frais en général (pas de fèves ou légumes secs),
- les sucres, confitures, miel, (sauf gâteaux et pâtisseries),
- les graisses végétales,
- le beurre, la crème fraîche,
- les fruits (éviter les fruits secs et s'abstenir des différentes noix de cajou, cacahuètes, amandes, pistache, etc.),
- les jus de fruits.

III. Interaction entre les aliments et les médicaments

La lévodopa est absorbée au niveau intestinal. Plus elle reste longtemps dans l'estomac, plus sa destruction est importante. Pour favoriser son absorption et ainsi maximiser son efficacité :

prendre la dose 30-60 minutes avant le repas.

Si la lévodopa ou d'autres médicaments occasionnent des nausées ou des dyskinésies lorsqu'ils sont pris sur un estomac vide, les prendre avec un aliment faible en protéines comme un craquelin, un fruit ou un jus. Éviter de les prendre avec des aliments riches en protéines tels que le lait, les viandes, le poisson ou immédiatement après un repas très gras ou riche en fibres.

Depuis 1975, plusieurs recherches ont démontré que le contenu en protéines du régime alimentaire ainsi que le moment où les aliments riches en protéines (viandes, volailles, poisson, produits laitiers, noix, graines et légumineuses) sont consommés peuvent réduire ou ralentir de façon importante l'absorption de la lévodopa, diminuant ainsi son effet thérapeutique.

Les protéines alimentaires ont un effet compétitif avec ce médicament. En d'autres mots, lorsque le sujet parkinsonien mange des aliments riches en protéines, le médicament peut être moins efficace. Pour permettre au médicament de mieux agir, particulièrement en période où l'on veut être plus actif, il est recommandé de limiter l'apport en protéines. Afin toutefois de ne pas mettre en péril l'état nutritionnel, en provoquant des carences, il faut compenser la diminution de la consommation d'aliments riches en protéines en augmentant la proportion de glucides, c'est-à-dire de sucres, dans l'alimentation. Les aliments riches en glucides favorisent la sécrétion d'insuline ; celle-ci diminue le taux de certains constituants de protéines dans le sang, réduisant ainsi la compétition entre ces derniers et la lévodopa.

Une alimentation faible en protéines et riche en glucides peut, dans certains cas, augmenter l'absorption de la lévodopa au point d'entraîner l'augmentation de ses effets secondaires. Dans ce cas, on réduira les doses du médicament. Cette diète peut aussi permettre de réduire les fluctuations motrices et d'augmenter la durée d'action de la lévodopa, ce qui allongera les périodes de mobilité adéquate.

Divers types de modifications sont possibles pour réduire l'apport en protéines. Il est toutefois préférable de s'adresser à un nutritionniste qualifié avant de s'aventurer dans la planification d'un tel régime. Ce dernier, suivi de façon inadéquate, peut être inefficace ou, pire, occasionner des carences nutritionnelles importantes : risque accru de déficience en protéines, en calcium, en vitamines D, B2 et fer.

Ce régime n'est toutefois pas recommandé dans les cas de malnutrition sévère, puisqu'il serait difficile de combler les besoins essentiels en protéines sans avoir à augmenter démesurément l'apport en calories. Il est aussi peu indiqué dans les cas de diabète, de maladies pulmonaires, d'hypertriglycémie et de surpoids important. Encore moins lorsqu'une perte de poids est souhaitée, puisqu'il est

pratiquement impossible de maintenir l'équilibre recommandé sans l'ajout d'aliments très sucrés en quantité significative.

A. Régime 7 : 1

La combinaison de glucides (sucres) et de protéines, qui semble la plus efficace chez environ les deux tiers des patients qui présentent des fluctuations associées à la prise de la lévodopa, est le régime communément appelé 7 : 1. Une fois les besoins caloriques établis, chaque repas, chaque collation est équilibrée de sorte que la quantité de glucides consommée soit proportionnellement plus élevée que les protéines, et ce, dans un ratio d'au moins 7 grammes de glucides pour 1 gramme de protéines. Cette approche peut réduire les effets secondaires indésirables du médicament. Un ratio de 6 : 1 ou même de 5 : 1 peut aussi être bénéfique pour diminuer le phénomène d'épuisement de fin de dose (voir fluctuations motrices et dyskinésies).

Le régime 7 : 1 permet le maintien d'habitudes alimentaires plus près de la normale pour la plupart des gens, car de petites portions de viande, ou l'équivalent, peuvent être consommées à chaque repas. Les repas végétariens qui ont comme source de protéines le tofu ou les légumineuses sont à privilégier, car, dans ce cas, le rapport entre les glucides et les protéines est naturellement optimal.

- **Sources importantes de glucides (sucres)**

Pains, riz, céréales, pâtes alimentaires, jus de fruits et fruits, sucre blanc, sirop, cassonade, miel et desserts sucrés tels que tartes, gâteaux, biscuits sucrés, viennoiseries, sorbets et crème glacée.

- **Sources importantes de protéines**

Viandes, volailles, poissons, oeufs, légumineuses, lait et autres produits laitiers tels que fromages et yogourts.

Le menu suivant respecte cet équilibre particulier entre protéines et glucides.

• **EXEMPLE DE MENU 7 : 1**

HRE	QUANTITÉ	ALIMENTS
8h00	1 t (250 ml) 2 c.soupe (30 ml) 1 tranche 1 t (250 ml) 1 oz (30 g) ou 1 c.soupe (15 ml)	Céréales chaudes ou froides Cassonade ou sucre ou miel Pain grillé + beurre + miel Jus de fruits Fromage Beurre d'arachide
10h30	1 t (250 ml) 1 1 c.soupe (30 ml)	Lait ou yogourt Fruit frais Miel ou sirop
13h00	1 t (250 ml) 1-2 tranches 2 oz (60 g) 1 t (250 ml) 1 t (250 ml) 3 c.soupe (45 ml) 1 portion 1 t (250 ml)	Féculent ex. p.de terre, nouilles ou riz Pain avec beurre ou margarine Viande, volaille, poisson ou 2 oeufs Légumes crus ou cuits Jus de fruits Sirop ou mélasse ou miel ou confiture Dessert sucré ex. pâtisserie, crème glacée ou Fruits en conserve ou 1 fruit frais Thé ou café avec sucre
15h30	1 t (250 ml) 1 1 c.soupe (30 ml)	Lait ou yogourt Fruit frais Miel ou sirop
18h00	Similaire au dîner	
20h30	1 t (250 ml) 1 1 c.soupe (30 ml)	Lait ou yogourt Fruit frais Miel ou sirop

Prise de suppléments de vitamines et de minéraux.

La prise de suppléments n'est pas recommandée d'emblée mais devrait plutôt tenir compte de l'ensemble de l'alimentation. Si un supplément est toutefois prescrit, voici certaines particularités dont il faut tenir compte.

- **Fer**

Le fer en supplément risque de réduire l'efficacité du Sinemet®.

Éviter de prendre un supplément de fer en même temps qu'un comprimé de Sinemet®.

Prendre le supplément de fer en soirée.

- **Calcium et vitamine D**

Le risque de chutes secondaires aux troubles d'équilibre augmente l'incidence de fracture de hanche.

Par ailleurs, la densité osseuse des personnes atteintes de Parkinson est inférieure à la normale et l'incidence d'ostéoporose, une maladie où les os sont plus fragiles, est plus élevée. Or le calcium et la vitamine D jouent un rôle important dans le maintien d'une santé osseuse optimale.

Prendre 3-4 portions de produits laitiers par jour

À défaut de produits laitiers, prendre quotidiennement en suppléments de 1 200-1 500mg de calcium et 400-800 UI de vitamine D.

- **Antioxydants**

Les vitamines C et E, le sélénium, le bêta-carotène sont connus pour être des antioxydants. Ces éléments tout comme d'autres produits au rayon des produits naturels tels que coenzyme Q10, NADH ont déjà été cités comme ayant la capacité de ralentir la progression de la maladie de Parkinson. Jusqu'à maintenant, aucune étude n'a encore démontré de façon scientifique que ces produits permettent effectivement un ralentissement de la progression de la maladie.

B. Problèmes nutritionnels fréquents reliés à la maladie de Parkinson

1. Constipation

La constipation est un effet secondaire de la maladie elle-même, mais elle peut aussi être accentuée par la prise de certains médicaments. Pour résoudre le problème il faut respecter certaines règles :

- **Consommer des aliments riches en fibres tous les jours**

Céréales de son (ex. renfermant plus de 10 g de fibres par portion).

Pains et autres produits de boulangerie à grains entiers.

Fruits frais et séchés.

Légumes crus de préférence mais aussi cuits.

Noix et graines, moulues si nécessaire (ex. beurre d'arachides, amandes, graines de tournesol).

Légumineuses (ex. soupe aux pois, fève au four, lentilles).

- **Boire beaucoup (minimum 6-8 tasses/jour)**

- Eau, jus, bouillon, tisanes, lait.

2. Perte de poids

On constate fréquemment un amaigrissement involontaire important et proportionnel à la gravité de la maladie. Cette perte de poids est reliée à la fois à une alimentation insuffisante et à une augmentation de 22-35 % de la dépense en énergie.

- **Causes possibles d'une alimentation insuffisante**

- Perte d'appétit.

- Difficultés à mastiquer et à avaler.
- Difficultés à préparer les aliments et à les porter à sa bouche.
- Perturbation du sens du goût et de l'odorat reliée à la maladie elle-même et à la prise de certains médicaments.

- **Causes possibles de l'augmentation des besoins énergétiques**

- Rigidité musculaire.
- Tremblements.
- Mouvements involontaires reliés à la prise de certains médicaments.

- **Pour stimuler l'appétit**

- Présenter les plats de façon attrayante - on mange tout d'abord avec les yeux!
- Manger en bonne compagnie.
- Bien assaisonner les mets ; herbes, épices, sauces.
- Manger plus fréquemment, prendre de petits repas et compléter avec des collations nutritives.
- Favoriser les aliments nutritifs riches en énergie en enrichissant au besoin les mets de : crème, beurre, margarine, mayonnaise, miel, mélasse, sirop.
- Si la préparation des repas pose problème, avoir recours à des plats cuisinés et autres aliments préparés.
- Prendre au besoin : des suppléments de multivitamines et minéraux et/ou un substitut de repas.
- Limiter la fatigue reliée au repas en choisissant des aliments faciles à mastiquer et demander de l'aide pour couper la viande, beurrer le pain.

IV. Maternité et maladie de Parkinson

Le choix d'avoir un enfant demeure toujours une décision importante, d'autant plus lorsque l'on est atteint d'une maladie évolutive. Dix à vingt pour cent des personnes atteintes de la maladie de Parkinson auront leurs premières manifestations avant l'âge de cinquante ans, ce qui amènera certaines femmes à réfléchir sur leur désir de maternité. Il est normal de nourrir quelques inquiétudes. Les principales craintes seront liées à l'effet des médicaments sur le fœtus, bien sûr, mais aussi à l'impact d'une grossesse sur l'évolution et le cours de la maladie.

La plupart des études animales n'ont pu démontrer avec certitude que la lévodopa a un effet négatif sur l'embryon. Lors des expériences de laboratoire, le médicament est toujours administré en association avec l'un ou l'autre des inhibiteurs de la décarboxylase (carbidopa ou le benzérazide), des agents associés à des anomalies viscérales ou squelettiques chez l'animal cobaye. Cependant, chez l'être humain, aucun de ces inhibiteurs ne semble traverser la barrière placentaire.

Par ailleurs, les agonistes dopaminergiques - bromocriptine, pergolide, lisuride - apparaissent inoffensifs pour les fœtus animaux. Deux médicaments soulèvent cependant plus d'inquiétude : l'amantadine, dont la marque déposée est Symmetrel®, et la sélégiline, connue sous le nom d'Eldepryl®. Il a été démontré que l'amantadine était tératogénique, c'est-à-dire toxique, pour le rat et l'embryon. Quant à la sélégiline, son utilisation chez le rat a provoqué des perturbations biochimiques cérébrales, des troubles de comportement et des convulsions. Enfin, aucune donnée n'existe sur l'innocuité des anticholinergiques *(Kémadrin®, Artane®).

- **Expérience clinique**

Les résultats d'expériences cliniques rapportés dans la littérature font ressortir divers points.

Le traitement avec la lévodopa n'a amené aucune complication pendant la grossesse et l'accouchement pour la mère, ni de malformations ou de problèmes de santé chez les bébés.

L'utilisation d'agonistes s'est avérée sécuritaire pour la mère, et n'a pas présenté de problèmes spécifiques pour l'enfant.

Cinq cas de malformations congénitales majeures ont été observés sur un total de 51 nouveaux-nés exposés à l'amantadine au cours du premier trimestre.

Aucune donnée précise n'est disponible concernant l'impact des agents anti-parkinsoniens sur l'allaitement. On sait par contre, que les agonistes dopaminergiques aux doses habituellement utilisées vont supprimer la lactation.

Par ailleurs, nous ne savons pas si les préparations de lévodopa ou de sélégiline sont présentes dans le lait maternel. D'autre part, l'amantadine en faible quantité se retrouve dans le lait maternel, bien qu'aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les enfants allaités.

D'autres études rapportent que certaines femmes atteintes de la maladie de Parkinson ont vu leur condition neurologique se dégrader durant ou après la grossesse. Faut-il y voir un lien direct avec la maladie ? D'autres facteurs seraient en cause selon une hypothèse formulée en ce sens. Les changements métaboliques importants associés à la grossesse et les perturbations hormonales, surtout la baisse d'estrogène en post-partum, sont des facteurs qui peuvent contribuer à modifier le tableau neurologique. Ce déséquilibre peut entraîner un ajustement à la hausse de la médication.

Ainsi donc, les femmes enceintes traitées avec de la lévodopa (Sinemet®, Modopar®) ou un agoniste dopaminergique (Requip®, Parlodel®) peuvent continuer leur traitement durant la grossesse.

L'utilisation de l'amantadine (Symmetrel*) et de la sélégiline (Eldépryl*) ne sont toutefois pas recommandées.

L'effet de l'utilisation des antiparkinsoniens sur l'allaitement étant peu documenté, il est préférable à ce stade-ci, de considérer le lait maternisé comme une alternative souhaitable à l'alimentation du bébé.

Mettre au monde un enfant représente l'une des plus belles réalisations humaines. Cependant, certaines circonstances, comme le fait d'être atteint d'une maladie dégénérative, obligent à une réflexion toute particulière. Il est normal de penser à la santé de la mère comme à celle de l'enfant à venir. Les questions et les interrogations qui persistent ou qui inquiètent au sujet d'une grossesse éventuelle sont tout à fait légitimes, et c'est en partageant avec l'équipe soignante et médicale

son projet de fonder une famille que la personne concernée pourra recevoir toutes les informations connues sur le phénomène de la grossesse et de la maladie de Parkinson.

V. Sexualité et maladie de Parkinson

Dans la vie de toute personne adulte, être en relation avec l'autre, c'est aussi jouir d'une vie sexuelle épanouie. Partager un moment d'intimité représente donc une source de plaisir privilégiée. Bien que les aspects psychologiques de la séduction demeurent encore intrigants et mystérieux, il est sûr que l'attrait et le désir passe par le regard posé sur l'autre.

Etant donné les nombreux symptômes de la maladie de Parkinson, le corps de la personne se transforme, et l'image que celle-ci a de son corps peut aussi se modifier. De ce fait, sa perception d'elle-même risque d'être profondément modifiée et elle aura tendance à se sentir moins séduisante.

L'estime de soi peut aussi être touchée, car la personne atteinte peut se sentir dévalorisée à cause, entre autre, d'une vie moins active. Certaines personnes expérimentent aussi une perte d'identité par suite de l'abandon de leur travail et de leurs activités de loisirs, car elles n'ont plus l'impression d'être un " vrai homme " ou une " vraie femme ". Tous ces changements sont donc susceptibles de perturber la vie sexuelle, puisque la perception qu'une personne a d'elle-même ou de l'autre est très importante dans le déroulement d'une activité sexuelle. Le sentiment d'être désiré et désirable est primordial, mais il peut être affecté par certains symptômes de la maladie de Parkinson comme la diminution de l'expression du visage, un changement de l'odeur corporelle ou les difficultés de déglutition.

Par ailleurs, certaines dysfonctions sexuelles peuvent survenir, comme la difficulté à obtenir ou à maintenir une érection, une faible lubrification vaginale, une hypersexualité, une difficulté à éjaculer ou à obtenir un orgasme. En outre, le stress,

la dépression, la fatigue et le manque d'énergie dont souffre souvent la personne atteinte de la maladie de parkinson affectent sans contredit l'intérêt et le désir sexuel. Qui plus est, d'autres éléments comme la prise de médicaments, le vieillissement, la ménopause, l'andropause ou des problèmes de santé concomitantes telles les maladies cardiaques, vasculaires et endocriniennes peuvent aussi modifier l'activité sexuelle.

L'hypersexualité est une dysfonction sexuelle pouvant être présente chez les personnes qui utilisent certains médicaments anti-parkinsoniens. Elle se caractérise par des comportements sexuels inhabituels et excessifs, des propos à caractères sexuels fréquents, un intérêt marqué pour l'activité sexuelle, un comportement sexuel inapproprié. Il est important de transmettre à son médecin ou à l'équipe soignante tout changement de comportement sexuel qui semble inadéquat afin de pouvoir réévaluer le traitement médicamenteux et le modifier au besoin.

Il est aussi important de comprendre que le système nerveux autonome joue un rôle primordial dans l'accomplissement de l'activité sexuelle. Dans la maladie de Parkinson, ce système responsable des mécanismes d'érection et d'éjaculation peut être atteint. La rigidité, le tremblement, la lenteur et les mouvements involontaires imposent aussi de nouvelles contraintes dans l'expression de la sexualité : certaines positions, lors de la pénétration, et certaines caresses deviennent plus difficiles à exécuter.

Tous ces changements amènent généralement des tensions au sein du couple. Beaucoup de préjugés persistent encore autour de la sexualité. Il demeure donc difficile de parler librement des inquiétudes et des problèmes rencontrés, notamment quand ceux-ci sont reliés à la maladie. Cette situation est regrettable, car la communication reste la solution à envisager pour s'adapter à cette nouvelle réalité. D'autres moyens peuvent également être envisagés, comme tenir compte de l'état de santé et de l'effet des médicaments. En effet, une personne qui se sent bien physiquement a tendance à ressentir plus de désir sexuel et c'est au moment où les médicaments sont efficaces qu'ils permettent une plus grande mobilité. Par ailleurs, l'initiative à tour de rôle, dans une relation sexuelle, permet à la personne atteinte de recevoir les caresses lorsqu'elle ne se sent pas habile de les exécuter. Il est

également important de rester positif, c'est-à-dire de se concentrer sur les gains et non sur les pertes, sinon cette situation ne fait qu'engendrer de la frustration et de la tristesse. Tout le contraire du plaisir !

En ce qui concerne aux dysfonctions sexuelles, comme une lubrification vaginale insuffisante, il est possible de corriger ce problème par une thérapie de remplacement hormonal. De même, la pharmacologie offre plusieurs solutions pour traiter les troubles érectiles. Parmi ces thérapies, il existe des médicaments qui peuvent être pris par voie orale ou péniennne. L'injection intrapénienne et l'implant d'une prothèse sont également des solutions envisageables. Le choix du traitement dépend de la difficulté identifiée, de la condition de santé générale, des préférences personnelles et de l'avis du médecin traitant ou du professionnel consulté.

Le médecin de famille, l'infirmière, le neurologue ou le pharmacien peuvent orienter les personnes qui en ont besoin vers les personnes ressources capables d'évaluer la situation et de proposer des traitements. Les urologues, les psychologues, les sexologues ou les gynécologues sont tous des spécialistes qui peuvent être consultés pour une difficulté ou une dysfonction sexuelle.

En résumé, les changements entraînés par la maladie de Parkinson exigeront éventuellement une adaptation qui risque de modifier les habitudes passées. Les préliminaires et les caresses prendront peut-être plus de place, l'intimité du soir sera vécue le matin, les draps de satin remplaceront les draps de coton, etc. Et la communication occupera une place prépondérante pour conserver un espace où respect, complicité, tendresse et amour pourront s'exprimer librement et harmonieusement.

VI. Exercice physique et parkinsonien

Parmi les exercices recommandés aux personnes atteintes de la maladie de Parkinson, on note les exercices de respiration, de gymnastique faciale, d'étirement,

de posture, d'assouplissement, de renforcement, de coordination, d'aérobic, d'équilibre, de motricité fine et de relaxation.

- **Quel est le meilleur moment pour faire les exercices ?**

Idéalement, les exercices doivent être faits lorsque la médication est la plus efficace. Le matin est souvent le moment privilégié pour un programme d'exercices complet. Cependant, la gymnastique faciale peut très bien se faire en regardant la télévision ou en attendant à un feu rouge. De petites séances d'exercices peuvent également être planifiées tout au cours de la journée afin d'éviter de longues périodes d'inactivité et de favoriser la relaxation et la détente.

- **Est-il recommandé de faire régulièrement un programme d'exercices ?**

La clé de la réussite d'un programme d'exercices réside dans sa régularité. Pouvoir intégrer une séance d'une trentaine de minutes dans sa routine quotidienne demeure la situation souhaitable. Si cette situation semble trop exigeante, s'y adonner trois fois par semaine représente un compromis acceptable. Afin de ne jamais dépasser ses limites personnelles, il importe de s'adonner à des périodes de repos durant une séance d'exercices ; ces pauses permettront d'éviter la fatigue ou la douleur.

- **Comment arriver à maintenir une routine d'exercice ?**

Pour les plus disciplinés, qui réussissent à maintenir un programme d'exercices, seuls, à domicile, il existe des cassettes vidéo s'adressant spécifiquement aux personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Elles sont disponibles par l'intermédiaire de la Société Parkinson du Québec. Un fond musical entraînant peut également rendre l'exécution des exercices plus intéressante.

Cependant, le fait de faire des exercices en groupe semble être la méthode la plus stimulante et garante de succès à long terme. Cette routine régulière, supervisée par

un professionnel, est populaire auprès de ceux et celles qui apprécient le soutien et la présence de personnes vivant des problèmes semblables aux leurs. Il est possible de participer à des activités du genre, réservées aux personnes atteintes de la maladie de Parkinson, en contactant la Société Parkinson du Québec.

- **Comment profiter au maximum de ces activités planifiées ?**

Enfiler des vêtements confortables.

Porter des chaussures fermées à talons plats, jamais de pantoufles.

Respirer profondément durant les exercices.

Cesser l'exercice si une douleur apparaît.

- **Profiter de la vie en continuant de pratiquer ses activités favorites**

Pour bien profiter de la vie, il est très important de continuer à pratiquer les activités et les sports qui procurent de la satisfaction et du plaisir. Plutôt que de se priver de ces activités, il vaut mieux songer à des adaptations possibles qui permettront d'éviter la fatigabilité et rendront leur réalisation plus sécuritaire. L'utilisation d'une voiturette de golf ou le choix de faire un parcours raccourci de neuf trous permettent de continuer à jouer sans s'épuiser. Faire des exercices d'aérobic aquatique et nager dans la partie moins profonde de la piscine sont d'autres suggestions. Avant de songer à abandonner une activité, il est préférable de regarder comment il est possible de la modifier pour conserver le plaisir de se faire plaisir.

- **Est-il recommandé de faire certains sports ?**

Du vélo d'appartement, du tapis roulant ?

Les appareils d'entraînement doivent être utilisés avec discernement et précaution. Lors de l'utilisation du vélo d'appartement ou du tapis roulant, il faut faire attention à la posture fléchie du tronc vers l'avant et favoriser un maintien droit du dos en tout temps. Afin d'éviter les chutes, l'assistance d'une autre personne peut être nécessaire.

Du Tai- Chi ?

Il est reconnu que la pratique du tai-chi est une forme d'exercices profitable pour les personnes atteintes de la maladie de Parkinson, car il favorise la concentration, la coordination et l'équilibre. Certaines personnes apprécient cette gymnastique chinoise pour la même raison qui en amène d'autres à l'abandonner, c'est-à-dire la lenteur d'exécution des gestes. C'est une activité qui se pratique également en position assise.

Du Yoga ?

Le yoga propose des routines d'exercices qui intègrent des principes de respiration à des étirements afin d'entraîner un bien-être et une détente. Les personnes atteintes de la maladie de Parkinson forment donc une clientèle susceptible de bénéficier de ce type d'exercices. Cependant, certaines positions de cette discipline traditionnelle indienne sont particulièrement exigeantes et relèvent presque de la contorsion ; à chacun de choisir ce qui peut être réalisé en toute sécurité.

- **Programme d'exercices**

Ces programmes d'exercices pouvant être utilisés par le parkinsonien pourraient très bien être photocopiés et mis à la disposition des patients dans les officines cela pouvant de plus permettre l'ouverture du dialogue entre le parkinsonien et le pharmacien, et ainsi établir un lien entre les deux et nous permettre en tant que professionnels de santé de mieux suivre les patient venant dans notre officine.

Exercices de souplesse

Pour accomplir les tâches quotidiennes, il est important d'avoir une bonne souplesse articulaire et musculaire. Au début d'une période d'activités physiques, il est préférable de commencer par des mouvements qui n'exigent pas une grande intensité de travail, mais qui permettent de lutter contre la raideur musculaire typique chez les personnes vivant avec la maladie de Parkinson. Les exercices suivants sont très recommandés.

Exercice 1

En position assise ou debout :

- faire des mouvements lents de flexion et d'extension de la tête ;
- effectuer une flexion latérale de la tête, de gauche à droite ;
- exécuter des mouvements du menton de l'avant à l'arrière ;
- terminer par une flexion et un redressement du tronc.

Répéter 10 fois chaque mouvement (augmenter ou diminuer la fréquence selon la tolérance).

Exercice 2

En position assise ou debout

- faire un mouvement d'élévation et une rotation des épaules ;
- plier et étendre les bras, à l'aide d'un bâton ;
- faire une flexion et une extension des genoux ;
- pointer et tirer les pieds ;

Répéter 10 fois chaque mouvement (augmenter ou diminuer la fréquence selon la tolérance).

Exercice d'étirement

Dans un deuxième temps d'une période d'activités physiques, il est recommandé de maintenir une position favorisant l'étirement des muscles qui seront sollicités par la suite pour un travail plus intense. Le relâchement musculaire qui se produit après l'étirement, est particulièrement bénéfique aux personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Ces exercices sont surtout recommandés pour les fléchisseurs du tronc, des bras et des jambes.

Exercice 3

En position debout :

- placer les bras le long du corps ;
- joindre les mains au niveau des pectoraux ;
- amener les bras au-dessus de la tête ;
- séparer les mains, les bras au dessus de la tête et garder cette position 10 secondes

- faire une flexion latérale du tronc en gardant la même position ;

Répéter 6-8 fois la séquence. (augmenter ou diminuer la fréquence selon la tolérance).

Exercice de Posture

La maladie de Parkinson entraîne une posture typique : le tronc est en flexion, la tête est courbée vers l'avant et les genoux sont fléchis, ce qui amène le centre de gravité de la personne vers l'avant. C'est ce centre de gravité qui permet de maintenir ou de changer de position sans risquer de tomber, et ce, au coût d'un effort minimum. Voici un exercice facile à exécuter pour contrer cette situation.

Exercice 4

En position debout

- appuyer le dos contre le mur en ramenant les omoplates vers l'arrière ;
- garder la tête bien droite et le menton rentré ;
- maintenir pendant 30 secondes cette position ;
- relâcher ;

Répéter de 6-8 fois. (augmenter ou diminuer la fréquence selon la tolérance).

Pour faciliter l'exercice, on peut placer une petite balle de mousse derrière la tête et la pousser avec la tête contre le mur pour qu'elle demeure en place.

Exercices de Coordination

Pour lutter contre la lenteur et la bradykinésie fréquentes chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson, il est indiqué de faire des exercices où sont utilisés à la fois les bras et les jambes dans une série de mouvements alternés ou opposés en augmentant progressivement la vitesse d'exécution. Ces exercices demandent beaucoup de concentration. Il est plus facile de les faire lentement et de suivre un modèle

Exercice 5

En position assise :

- lever simultanément le bras gauche de côté en levant le genou droit ;

- relâcher ;
- lever simultanément le bras droit de côté en levant le genou gauche ;
- alterner ces deux mouvements.

Répéter 10 à 12 fois (augmenter ou diminuer la fréquence selon la tolérance).

Exercice 6

En position assise :

- placer les mains sur les cuisses, une paume vers le haut et une paume vers le bas ;
- dans un mouvement alterné, inverser la position de vos mains ;
- augmenter progressivement la cadence.

Répéter 10 à 12 fois (augmenter ou diminuer la fréquence selon la tolérance).

Exercices de dextérité Manuelle

Afin de maintenir la dextérité et la force de préhension, il est recommandé de faire des mouvements avec les poignets et les doigts.

Exercice 7

En position assise ou debout :

- pincer chacun des doigts à tour de rôle avec le pouce ;
- faire ce mouvement de façon alternée main gauche, main droite ou les deux mains à la fois.

Répéter 10 fois chacun des mouvements (augmenter ou diminuer la fréquence selon la tolérance).

Exercice 8

En position assise ou debout :

- fermer le poing serré ;
- ouvrir la main en extension complète ;
- faire ce mouvement de façon alternée main gauche, main droite ou les deux mains à la fois.

Répéter 10 fois chacun des mouvements (augmenter ou diminuer la fréquence selon la tolérance).

Exercices de gymnastique faciale et de phonation

Les personnes atteintes de la maladie de Parkinson ont besoin de faire des exercices faciaux pour améliorer l'expression au niveau du visage. Pour maintenir la capacité d'élocution, il est souhaitable de faire des exercices de phonation. Durant la journée, il est également possible de modifier les activités quotidiennes en exercices : lire à voix haute, chanter ou grimacer en voiture. Une petite brochure spécifique à ce sujet est disponible à la Société Parkinson du Québec.

Exercice 9

En position assise ou debout, avec l'aide d'un miroir :

- sourire exagérément en montrant les dents ;
- faire semblant de boire avec une paille (aspirer) ;
- gonfler les joues simultanément ou en mouvements alternés ;
- froncer les sourcils ;
- étirer la langue de haut en bas et de chaque côté.

Répéter 10 fois chacun des mouvements.

Exercice 10

En position assise ou debout :

- prononcer le son i ;
- prononcer le son ou ;
- faire cet exercice de façon alternée.

Répéter 10 fois chacun des mouvements.

Exercices de marche

La marche est un très bon exercice. Elle est encouragée en tout temps. Idéalement, 30 minutes de marche par jour sont suggérées. Mais de plus courtes périodes selon les capacités sont aussi recommandées. La régularité est préférable aux marches exténuantes occasionnelles.

Exercice 11

En position debout :

- marcher sur place en levant les genoux le plus haut possible ;
- exagérer les mouvements de balancement des bras de l'avant à l'arrière
Garder la tête droite en regardant au loin ;
- accompagner cet exercice d'indices sonores comme dans la marche militaire :
prononcer 1-2, droite-gauche pour améliorer la cadence.

Faire cet exercice de 2 à 3 minutes ou plus selon la tolérance.

Exercices d'équilibre

L'Équilibre repose sur de multiples composantes physiques (la posture, la force musculaire, la mobilité, la vision, la proprioception et le système vestibulaire). Plusieurs de ces éléments sont affectés par la maladie de Parkinson et ainsi diminuent votre capacité à récupérer un déséquilibre.

Lors des exercices d'équilibre, assurez-vous d'avoir un appui stable près de vous en tout temps avant de les pratiquer.

Exercice 12

En position debout :

- les pieds légèrement écartés ;
- balancer les hanches de chaque côté.

Répéter 15 à 20 fois (augmenter ou diminuer la fréquence selon la tolérance).

Exercice 13

En position debout et en vous appuyant sur une chaise :

- balancer une jambe de l'avant à l'arrière ;
- reprendre l'exercice avec l'autre jambe.

Répéter cet exercice 10 fois de chaque côté.

Exercices de renforcement

L'ajout de poids ou de résistance pour augmenter la force doit être faite avec précaution en se souvenant que le premier objectif est de favoriser la plus grande

amplitude et la souplesse articulaire dans la maladie de Parkinson. La répétition des exercices est favorisée pour maintenir la force. Ces exercices sont très bénéfiques pour les extenseurs des bras et des jambes.

Exercice 14

En position assise, en ajoutant aux poignets des poids de 3 à 4 kilogrammes maximum :

- étendre et plier le bras gauche ;
- refaire l'exercice avec le bras droit.

Répéter cet exercice 10 fois de chaque côté.

Exercice 15

En position assise, en ajoutant aux chevilles des poids de 3 à 4 kilogrammes maximum :

- étendre et plier la jambe gauche ;
- refaire l'exercice avec la jambe droite.

Répéter cet exercice 10 fois de chaque côté.

Exercices de respiration

Maintenir la capacité respiratoire est primordial. Apprendre à respirer, ce qui signifie inspirer et expirer profondément, est important pour une bonne oxygénation du corps et pour contrer l'augmentation de la rigidité de la cage thoracique.

En position assise ou couchée, inspirer profondément par le nez en gonflant le ventre, puis souffler à fond par la bouche en rentrant le ventre. Poser une main sur le ventre afin de contrôler le mouvement abdominal.

Répéter 10 fois.

Exercices d'aérobic

Spécialement dans les premiers stades de la maladie de Parkinson, il est bien d'inclure des activités plus exigeantes au point de vue cardio-vasculaire. Des exercices à une intensité sous-maximale (50-70 % de la fréquence cardiaque maximale) sont indiqués. Cela permet de contrer les effets du stress tout en favorisant une bonne forme physique générale.

Exemples : bicyclette stationnaire, danse, sports divers, natation (sous surveillance en cas de freezing ou en période OFF).

Exercices de relaxation

Ils permettent d'induire un relâchement de la tension musculaire secondaire à la rigidité. Plusieurs méthodes sont disponibles; il s'agit de se familiariser avec celle qui apparaît comme la plus facile et confortable. Apprendre à gérer le stress apporte un bien-être et des bénéfices durables. En position couchée ou assis confortablement, fermer les yeux et essayer d'amener une détente en écoutant une musique douce, en imaginant un endroit ou un moment agréable...

VII. Orientation vers des associations de malades et aide à la recherche d'aides :

A. Les associations présentes en France et pays francophones

Le pharmacien se doit de pouvoir orienter le patient vers les associations présentes en France. Bien structurées, elles permettent au parkinsonien de mieux comprendre sa maladie et de pouvoir échanger avec d'autres malades et ainsi de confronter leurs diverses expériences.

- ASSOCIATION FRANCE PARKINSON

Association France parkinson , 37 bis rue La Fontaine

75016 Paris

Tel : 01 45 20 22 20

Fax : 01 40 50 16 44

Mail. France.parkinson@wanadoo.fr

- Association France Parkinson - Comité local de la Somme

Soutenir moralement les malades et leurs familles - Informer sur la maladie et ses thérapies - Organiser des séjours de cure de rééducation - Faciliter la vie des malades au quotidien.

Contact : Monsieur et Madame Jean-Claude Marion

Adresse: 79bis rue Sagebien

Code postal : 80000

Ville : Amiens

Pays : France

Tél.: 03 22 89 55 87

Fax :

Email : isa.marion@caramail.com

- CECAP - Comité d'Entente et de Coordination des Parkinsoniens

Le CECAP (Comité d'Entente et de Coordination des Associations de parkinsoniens) regroupe les associations des Côtes d'Armor, Finistère, Ille et Vilaine, Morbihan, Loire-Atlantique, Charente, Hérault et région Limousin.

Contact : Colette Veguer

Adresse : La Rencontre

Code postal : 22940

Ville : Saint-Julien

Pays : France

Tél.: 0296420235

Fax :

Email : coletteveguer@aol.com

- Centre Prévention vieillissement

A travers des bilans de santé, l'objectif est de prévenir et de lutter contre la dépendance.

La création de consultations multidisciplinaires permet de mieux accompagner la personne âgée de façon globale.

Contact : Dr Monique Ferry
Adresse: 24, Rue du Jeu de Paume
Code postal : 26000
Ville : Valence
Pays : France
Tél.: 04 75 55 57 91

- France Parkinson - Comité Haute Loire

Cette association apporte une Information et une Aide psychologique auprès des malades et de leurs familles.

Contact : Mr Laurence
Adresse: Le Pradal
Code postal : 43700
Ville : Volhac
Pays : France
Tél.: 04 71 08 37 32

- Les parkinsoniens de provence

Soutien psychologique aux familles, démarches administratives.

Contact : Mr Guintrand
Adresse: 57, av des Logissons
Code postal : 13770
Ville : Venelles
Pays : France
Tél.: 04 42 54 07 68
Fax :

B. Trouver de l'aide sociale et des solutions adéquates.

Le Centre communal d'action sociale (CCAS)

Le Centre communal d'action sociale (CCAS), autrefois Bureau d'aide sociale, est un service administratif, distinct de la mairie.

Parmi ses différentes attributions, on peut noter les services d'aide aux personnes âgées ou handicapées, résidences pour personnes âgées...

Il intervient en matière d'aide sociale, entre autres pour la constitution de dossiers et la recherche éventuelle d'informations complémentaires :

- Aide sociale légale (Aide médicale, RMI, Aide aux personnes âgées...) : aide et transmission aux autorités décisionnelles compétentes tels que le Conseil général, la préfecture ou les organismes de sécurité sociale,
- Aides sociales facultatives qui constitue souvent l'essentiel de la politique sociale de la commune : secours d'urgence, prêts sans intérêt, colis alimentaires, chèques d'accompagnement personnalisé.

Il peut être délégataire de compétences sociales globales sur le territoire communal par convention avec le Conseil général.

Il peut également allouer des secours sous forme de prestations en nature ou en espèces.

EN SAVOIR PLUS : <http://vosdroits.service-public.fr/vosquestions/F1005.html>

ADRESSES : voir aussi annuaire pages blanches, pages jaunes pour l'adresse la plus proche de chez vous.

Le Centre Local d'Information et de Coordination (CLIC)

Un CLIC, Centre Local d'Information et de Coordination, est un guichet d'accueil de proximité, d'information, de conseil et d'orientation destiné aux seniors et à leur entourage.

Il répond à une triple logique :

- logique de proximité,
- logique d'accès facilité aux droits,
- logique de réseau.

Il permet ainsi aux personnes de plus de 60 ans d'accéder à l'ensemble de leurs droits et offre des réponses concrètes et de proximité adaptées à leur situation.

Il initie et développe dans le cadre de son réseau les actions de prévention du vieillissement, de soutien aux aidants naturels, de formation qui contribuent à la qualité de la vie à domicile des seniors.

Le CLIC permet et/ou offre :

- une écoute et une information,
- une orientation vers le service adéquat,
- l'élaboration avec les personnes d'un plan d'aide individualisé,
- la coordination et la mise en œuvre du plan d'aide par une mise en réseau des professionnels de santé, d'accompagnement à domicile, de l'habitat et les acteurs locaux.

QUESTIONS, DETAILS, LISTE DES CLIC :

<http://www.social.gouv.fr/htm/dossiers/clic/index.htm>

ADRESSES : voir aussi annuaire pages blanches, pages jaunes pour l'adresse la plus proche de chez vous.

SITE (départemental) POUR LA VIE AUTONOME

Dans chaque département, il s'agit d'un lieu unique de conception et de traitement des demandes des personnes handicapées, demandes faites dans le but de compenser les effets du handicap.

Sorte de « guichet unique », le site permet la réception des demandes et leur traitement par une équipe pluridisciplinaire, comprenant un médecin, un technicien du handicap et un(e) assistant(e) social(e).

Cette équipe :

- évalue la situation de la personne ;
- propose un plan d'aide individualisé comprenant des éventuelles aides techniques et des aménagements du logement ;
- assure la coordination des interventions administratives, techniques et financières des différents partenaires locaux.

La DDASS, direction départementale des affaires sanitaires et sociales est le maître d'œuvre du dispositif.

SAVOIR PLUS :

http://www.handicap.gouv.fr/dossiers/aidesvieauto/aidesvieauto_sva11.htm

ADRESSES : voir aussi annuaire pages blanches, pages jaunes pour l'adresse la plus proche du domicile du patient.

VIII. Les règles d'or du parkinsonien

- Garder le plus longtemps possible une **activité physique régulière** et agréable.
- Toujours **rester le plus calme et le plus détendu possible**.
- **Supprimer toutes les sources de stress** et d'énervernement possibles.
- **Garder tout ce qui procure du bonheur** et supprimer tout ce qui fait mal.
- **Ne pas tout mettre sur le dos de la maladie**. Faire la part des choses et **positiver**.
- **Se préparer psychologiquement à de nombreux deuils** (travail, sport, etc..) Pour cela, ne pas hésiter à **se faire aider par des professionnels**.
- **Garder le moral et motiver son entourage** sur cet objectif.
- **Parler de sa maladie** à son entourage en expliquant son rôle important dans la façon d'être.
- **Echanger avec d'autres PaP** (personnes atteintes de Parkinson) sur les problèmes communs.
- Regrouper toutes les forces possibles pour **agir ensemble contre la maladie**.

Suivre les progrès de la recherche sur la maladie afin **d'alimenter l'espoir de guérison**.

CONCLUSION

La maladie de Parkinson, maladie neuro-dégénérative, est très invalidante pour la personne atteinte, mais aussi pour son entourage (nombreuses contraintes, aides, et malaise psychologiques). Le traitement nous l'avons vu tourne principalement autour de la L-Dopa, et celui-ci peut être très fluctuant. Une réévaluation du traitement doit se faire de nombreuses fois durant l'évolution de la maladie. De plus en plus, la chirurgie et la kinésithérapie, augmentent et prennent une place importante dans la prise en charge de la maladie de parkinson.

Le pharmacien a un rôle important qui ne doit pas être négligé dans la prise en charge du malade atteint de la maladie de parkinson. En effet il doit être à l'écoute de celui-ci, doit pouvoir lui expliquer sa maladie et l'aiguiller dans la prise de son traitement, doit prévenir les interactions possibles avec les médicaments en prescription et en auto-médication. Il doit pouvoir indiquer au patient quelques conseils, tant au niveau nutritionnel, qu'au niveau de l'activité physique. Il doit aussi pouvoir l'orienter sur les différentes associations. Donc en conclusion améliorer au maximum la vie quotidienne du parkinsonien en fonction de nos possibilités.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALI CHERIF A., BONFILS P., COSTENTIN, et al., Le livre de la dopamine, Collectif scientifique Trivastal, laboratoire Servier.
2. ALLAIN H., BENTUE-FERRER D., REYMANN J-M, al. Système dopaminergique et fonctions cognitives. Neuropsychologie, 1990, volume 4, pages 17-22.
3. ALPEROVITCH A., ZUBER M., Maladie de Parkinson et facteurs environnementaux, Rev. Epidem. et Santé Publ., 1991, volume 39, p.373-387.
4. BOUILLIEZ D-J.,VADERHEYDEN J-E, Traiter le parkinson, 2004, Ed. De Boeck-Wesmael, 358 pages.
5. Congrès de Sandoz, European symposium on parkinson's disease (5-6 octobre 1990, Strasbourg), La lettre, 16 pages.
6. DAVOUS P., Quelle est la stratégie thérapeutique de la maladie de parkinson ?, Panorama du médecin, avril 1993, volume 3784, p. 27.
7. DEFEBVRE L., Lévodopa : les résultats de l'essai ELLEDOPA, Neurologie, 2003, volume 6, supplément 1, p.34.
8. DELIGNY C., PALIERNE A., RAOUL S., YOUENN L., DAMIER P., Maladie de Parkinson : stimulation subthalamique, Neurologie, 2003, volume 49, p.96-101.
9. DUBOIS B., MONSTASTRUC JL. (1996.) Association lévodopa + Sélégénine et augmentation du risque de mortalité dans le traitement de la maladie de parkinson. Rev Neurol, volume 152, p 103-105.
10. FENELON G., MABIEUX F., PETIT H., al., La maladie de parkinson, Paris, Ed. Pii 1993, 110 pages.
11. FROBERT A., Médicaments a proscrire ou a éviter dans le cadre de la maladie de parkinson et de ses traitements. Site Disponible sur : <http://www.dopaction.com/textes/medcimp.htm> (page consultée le 25/03/05).
12. GAUTHIER G., Maladie de parkinson, BALE : Produits Sandoz, Mai 1985, 120 pages.
13. GRABLI B., Troubles du sommeil et maladie de parkinson, Neurologie, 2003, volume 6, supplément 1, p.9-11.
14. GUILLARD A., FENELON G., La maladie de parkinson, Paris, Hermann 1991, 128 pages.

15. HERVE D., TASSIN J-P., Dopamine et lobe frontal. Neuro-psy, 1986, volume 7, p.9-22.
16. HIRSCH E., La maladie de parkinson, dossier disponible sur : http://www.frm.org/informez/info_ressources_dossiers_article_sommaire.php?id=203&type=10&listedossier=Tous+les+dossiers (page consultée le 20/02/2005)
17. INFOPARKINSON, La vie au quotidien pour la personne atteinte : Alimentation, Site disponible sur http://www.infoparkinson.org/Fr/Contenu/Vieau_alimen.asp (pages consultée le 26/03/05)
18. INFOPARKINSON, la sexualité et maladie de parkinson, Site disponible sur : http://www.infoparkinson.org/Fr/Contenu/Vieau_sexualite.asp (page consulté le 15/04/05)
19. La maladie de parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques. Conférence de Consensus (3 mars 2000 Paris). Revue Neurologique, tome 156. 296 p.
20. LAPLANE D., AGID Y., GUILLARD A., al., La monographie : maladie de parkinson, Rev. Prat. (Paris), 1989,39,8, p.639-679.
21. LE CAVORZIN P., pharmacologie de la maladie de parkinson, Site disponible sur : <http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/parkinson.htm> (pages consultée le 12/12/04)
22. NIEOULLON A. Dopamine et vieillissement cérébral. Neuropsychologie, 1990, volume 4, p.7-12.
23. PARKMEDIA, trouver aide sociale et solutions adéquates, Site disponible sur : http://parkemia.blogspot.com/archives/2004_11_08_parkemia_archive.html (pages consultées le 20/03/05)
24. PARKMEDIA, Régime alimentaire et parkinson, Site disponible sur : http://parkemia.blogspot.com/archives/2004_05_19_parkemia_archive.html (page consultée le 26/03/05).
25. PELISSIER J., Maladie de Parkinson et rééducation, Paris : Editions Masson (1 décembre 1997), Problèmes en médecine de rééducation ,184 pages.
26. PETIT H., La maladie de parkinson, clinique et thérapeutique, Paris : Editions Masson (1 décembre 1997), 154 pages.
27. POLLAK P., La maladie de Parkinson, 2^e édition Paris : O. Jacob (Vie pratique) 6 juin 2000, 176 pages.

28. RESEAU PARKINSON SUD OUEST, les traitements médicaux, site disponible sur http://www.reseauparkinson-sudest.org/maladie_parkinson/medicaux.htm (pages consultée le 12/01/05)
29. ZIEGLER M., BLETON J.-P., Pr. RONDOT P., Pr. DE RECONDO J., La maladie de parkinson et son traitement, 2e édition Paris : Frison-Roche (Précis pratiques de rééducation) 1995, 295 pages.

Abréviations

<u>AFSSAPS</u> :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
<u>ATV</u> :	Aire Tegmentale Ventrale
<u>CCAS</u> :	Centre Communal d'Action Sociale
<u>CLIC</u> :	Centre Local d'Information et de Coordination
<u>COMT</u> :	Catéchol-oxy-méthyltransférase
<u>DDC</u> :	Dopa décarboxylase
<u>DOPAC</u> :	Dihydroxyphénylacétique (acide)
<u>EEG</u> :	Electro encéphalogramme
<u>IMAO</u> :	Inhibiteur de la mono amine oxydase
<u>MAO</u> :	Mono-amine-oxydase
<u>MP</u> :	Maladie de Parkinson
<u>NMDA</u> :	N-méthyl-D-Aspartate
<u>PK</u> :	Protéine-kinase
<u>SIF</u> :	Small Intensively Fluorescent
<u>SN</u> :	Substance Noire
<u>SNC</u> :	Substance Noire compacte
<u>TH</u> :	Tyrosine-Hydroxylase
<u>TYR</u> :	L-Tyrosine

Table des matières :

Première Partie : MALADIE DE PARKINSON	13
I. Anatomie des neurones dopaminergique.....	14
A. Neurones mésencéphaliques a axones longs.....	14
B. Noyau caudé et putamen.....	15
1. Noyau accumbens.....	16
2. Septum.....	16
3. Tubercule olfactif.....	16
4. Amygdale.....	17
5. Cortex.....	17
6. Autres sites.....	17
C. Neurones diencephaliques à axones moyens ou courts.....	18
D. Neurones dopaminergiques a axones ultracourts.....	18
II. Métabolisme, stockage et libération.....	19
A. Biosynthèse.....	20
1. Capture et hydroxylation de la tyrosine.....	20
2. Formation de la dopamine.....	21
3. Régulation.....	22
B. Stockage et libération de la dopamine.....	22
C. La recapture.....	24
III. Les récepteurs.....	25
A. D1 et D5.....	25
B. D2, D3 et D4.....	26

C.	Propriétés pharmacologiques.....	27
D.	Localisation.....	27
IV.	Rôle fonctionnel des systèmes dopaminergiques	28
A.	Systèmes dopaminergiques extérieurs à la barrière Hémato-encéphalique.....	28
1.	Area postrema.....	28
2.	Système veineux porte-hypophysaire.....	29
3.	Système nerveux périphérique.....	29
B.	Cellules sans axones.....	29
C.	Récepteurs dopaminergiques périphériques.....	30
D.	Au niveau central.....	30
V.	Signe Cliniques.....	31
A.	Signes neurologiques Cardinaux.....	31
1.	Tremblements.....	31
2.	Rigidité.....	32
3.	Akinésie.....	33
4.	Instabilité posturale.....	34
5.	Autres manifestations motrices.....	35
6.	Amimie.....	36
7.	Postures axiales anormales.....	36
8.	Troubles de la marche.....	37
9.	Perte des mouvements associés.....	38
10.	Difficulté à se retourner dans le lit.....	38
11.	Troubles de l'écriture.....	38
12.	Dysarthrie.....	39
13.	Dystonie focalisée.....	39

B.	Etat mental.....	40
1.	Troubles psychiques et dépression.....	40
2.	Troubles intellectuels et démence.....	42
C.	Troubles du système autonome.....	45
D.	Anomalies cardio-vasculaires.....	46
E.	Troubles gastro-intestinaux.....	46
1.	Les troubles de l'appétit.....	46
2.	Salivation.....	47
3.	Troubles de la déglutition.....	47
4.	Vidange gastrique.....	47
5.	Motilité intestinale.....	48
F.	Troubles vésicaux.....	48
G.	Anomalies de la thermorégulation.....	49
H.	Symptômes sensitifs primaires.....	50
I.	Symptômes sensitifs secondaires.....	51
J.	Troublesneuro-ophtalmologiques.....	51
K.	Troubles oculaires.....	52
L.	Troubles palpébraux.....	52
M.	Anomalies pupillaires.....	53
N.	Troubles généraux et troubles du sommeil.....	53

Deuxième partie : TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON.....	55
I. Classification et effets secondaires des antiparkinsoniens.....	56
A. Drogue agissant sur le système dopaminergique.....	56
1. Action sur la synthèse de la dopamine.....	56
a) Lévodopa+ bensérazide.....	56
b) Levodopa + carbidopa.....	58
2. Action sur la recapture de la dopamine.....	59
3. Action sur la dégradation de la dopamine.....	60
a) Entacapone.....	60
b) Sélégiline.....	61
4. Agoniste dopaminergiques.....	62
a) Apomorphines.....	62
b) Lisuride.....	64
c) Piribédil.....	65
d) Ropinirole.....	66
5. Association.....	67
B. Anticholinergiques.....	70
1. Molécules et actions.....	70
a) Les éthers du benzhydrol.....	70
b) Alcools tertiaires proches du benzhydrol.....	70
2. Effets secondaires généraux.....	72
3. Principales contres-indications.....	72
II. Stratégie thérapeutique.....	73
A. Dopathérapie.....	73
1. Généralités.....	73
2. Effet neurotoxique de la L-Dopa.....	74

3.	Implication de la L-Dopa dans la survenue des fluctuations motrices et des dyskinésies.....	75
4.	Stratégies thérapeutiques proposées pour retarder les fluctuations motrices et les dyskinésies.....	77
5.	Place de la L-Dopa dans la prise en charge initiale des patients parkinsoniens.....	79
6.	Profil évolutif selon l'âge de début.....	80
B.	LES AGONISTES DOPAMINERGIQUES.....	82
1.	Agonistes de première génération.....	82
a)	Bromocriptine.....	82
b)	Lisuride.....	83
c)	Pergolide.....	84
d)	Piribédil.....	84
2.	Agonistes de deuxième génération.....	84
C.	Amantadine.....	85
D.	IMAOB – COMT.....	85
E.	LES ANTICHOLINERGIQUES.....	86
III.	Quelles sont les perspectives thérapeutiques?.....	87
A.	Améliorer le circuit dopaminergique.....	87
B.	Lutter contre le déclenchement de la mort cellulaire.....	88
C.	Prolonger la survie des neurones par des facteurs neurotrophiques.....	88
IV.	PLACE ET INDICATIONS DE LA RÉÉDUCATION ET DE LA RÉADAPTATION DANS LA MALADIE DE PARKINSON.....	89
A.	La rééducation motrice.....	90
B.	Les troubles de la parole.....	90
C.	Les troubles de déglutition.....	91
D.	Les modalités de la rééducation.....	91

V.	PLACE DES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX.....	91
A.	La thalamotomie.....	92
B.	La stimulation thalamique chronique.....	92
C.	La pallidotomie.....	93
D.	La stimulation pallidale ventro-latérale	93
E.	La stimulation du noyau sous-thalamique.....	93
F.	La sub-thalamotomie.....	94
G.	L'allogreffe striatale de neurones encéphaliques embryonnaires.....	94
 <u>Troisième partie : LE PARKINSON ET LE PHARMACIEN D'OFFICINE.....</u>		95
I.	Médicaments à proscrire ou éviter dans le cadre de la M.P et de ses traitements.....	96
A.	Dans le cadre de la maladie de parkinson, du fait de la maladie elle-même.....	96
1.	Les neuroleptiques.....	96
2.	Des cas de syndrome parkinsonien liés aux médicaments suivants ont aussi été décrits par les services de pharmacovigilance.....	100
B.	Associations interdites ou à surveiller par type de spécialités.....	101
	pharmaceutiques	
II.	Données pratiques concernant les médications de la M.P.....	106
A.	La prise elle-même.....	107
B.	Les horaires de prise médicamenteuse.....	109
C.	Comment optimiser la réponse au traitement prescrit.....	110
D.	Quelques conseils d'ordre diététique	111
III.	Interactions entre les aliments et les médicaments.....	112
A.	Régime 7 : 1.....	114

B.	Problèmes nutritionnels fréquents liés à la maladie de parkinson...	117
1.	Constipation.....	117
2.	Perte de poids.....	117
IV.	Maternité et maladie de parkinson	119
V.	Sexualité et maladie de parkinson.....	121
VI.	Exercice physique et parkinsonien.....	123
VII.	Orientation vers des associations de malades et aide à la recherche d'aides.....	133
A.	Les associations présente en France et francophones.....	133
B.	Trouver de l'aide sociale et des solutions adéquates.....	135
VIII.	Les règles d'or du parkinsonien.....	138

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

BON A IMPRIMER N° 314

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME :

La maladie de Parkinson est une maladie neuro-dégénérative apparaissant principalement chez les sujets de plus de 50 ans. Les symptômes de la maladie sont dus à une déplétion en dopamine au niveau central. La principale molécule permettant de traiter les symptômes de cette maladie reste la lévodopa (précurseur de la dopamine). Mais, outre les solutions chimiques, le traitement s'oriente de plus en plus vers la chirurgie (neuro-stimulation) et la kinésithérapie.

Le pharmacien d'officine a une place importante dans le traitement de cette maladie. Tout d'abord, en apportant ses conseils quand à la prise des divers médicaments utilisés lors de cette maladie ; en sachant prévenir les éventuelles interactions pouvant survenir au cours du traitement. Mais il a aussi un rôle important d'écoute et d'orientation du malade.

MOTS-CLES :

Parkinson, dopamine, troubles moteurs, lévodopa, anticholinergiques, pharmacien, interaction,

JURY :

M. le Professeur Jacques BUXERAUD..... - Président
M. Phillipe VIGNOLES, Maître de Conférences..... - Juge
M. Ansoumane CONDET, Médecin - Juge
Me Isabelle NOUGIER, Pharmacien..... - Juge
