

Maladie de Parkinson

Une entité en pleine discussion

La maladie de Parkinson « sporadique » est une entité dont le champ se rétrécit au gré des estocades de la génétique et de l'épigénétique. Sa prévalence de 1/800 dans la population générale, est de 17.4 /100.000 de 50 à 59 ans, puis augmente à 93.1/100.000 de 70 à 79 ans ; 10% des patients ont moins de 45 ans, ce qui correspond au pourcentage de cas familiaux, mais deux tiers des Parkinsoniens ont plus de 70 ans, ce qui fait que 60% des nouvelles prescriptions de traitement sont faites par des gériatres, diminuant après 90 ans. Le risque de développer la maladie durant sa vie est de 1.5%. Un généraliste traite en moyenne 3 à 4 patients parkinsoniens, ce qui rend ses capacités de se faire une idée objective des nouveaux traitements assez difficile. Avec une durée moyenne de maladie de 15 ans, en revanche, il aura le temps de voir évoluer la maladie dans ses différents stades et complications.

Si la cause de la plupart des cas de Parkinson avec perte de neurones de la substance noire restent inconnue, un faible pourcentage (10% pour des mutations, multiplications, prématurations de gènes spécifiques sous forme majoritairement récessive et rarement dominante d'une vingtaine de gènes identifiés actuellement, Parkin, PINK1, DJ-1, ATP13A2, SNCA, LRKK2, GBA..., sans compter des gènes généralement associés à d'autres phénotypes comme des ataxies ou des dystonies, des chorées, ou de rares maladies métaboliques de l'adulte) ont un gène causal, mais une majorité pourraient avoir des gènes de susceptibilité (PARK16 1q13, BST1 4p15, SNCA 4q22m, LRKK2 12q12, MAPT, GAK, HLA-DRB5, ACMSD, STK39, MCCC1-LAMP3, SYT11, CCDC62-HIP1R...) dont l'interaction avec l'environnement reste encore obscure. Certaines toxines environnementales comme les pesticides des solvants ou des métaux lourds ont été incriminées, mais il existe aussi des causes infectieuses, métaboliques, traumatiques, postanoxiques, tumorales, et, à ne jamais oublier, iatrogènes. Ceux qui n'ont jamais fumé ou ne boivent jamais ou très peu de café ont deux fois plus de chance de développer la maladie.

Ainsi la définition clinique modifiée de la Queen Square Brain Bank criteria incluant la triade bradycinésie-rigidité et tremor de repos, une bonne réponse à la L-dopa et l'absence de critères d'exclusion ne permet plus de distinguer un Parkinson sporadique d'un Parkinson familial ou d'un Parkinsonisme (anciennement Parkinson « plus » ou atypique), traduisant l'hétérogénéité étiologique de ce syndrome clinique classique et par là-même sa réalité comme une maladie. De plus la confirmation histopathologique qui reste toujours le gold standard ne comporte aucun critère pathologique universellement accepté, pas même les corps de Lewy.

Un dépistage précoce est en train de se mettre en place, pour ce qui est défini comme l'étape prémotrice de la maladie, avec une période de latence allant de 6 à 40 ans, incluant des troubles

du sommeil (sommolence diurne excessive, trouble du comportement du sommeil paradoxal), une baisse de l'odorat, des troubles de discrimination de la vision colorée, une dysautonomie (constipation, sudation, séborrhée, orthostatisme...), une fatigue, des douleurs aspécifiques, un temps de réaction diminué, des troubles thymiques (anxiété, dépression, apathie, démotivation), ou de la personnalité (obsessionnelle), ainsi que cognitif (manque du mot, bradypsychisme), avec une correspondance neuropathologique transcrite dans les stades de Braak qui débutent dans le lobe olfactif, le complexe nucléaire du IX et du X, les noyaux réticulaires, les structures limbiques, les plexus myentériques gastro-intestinaux d'Auerbach et les ganglions sympathiques avant la substance noire, et une imagerie dopaminergique (PET F-dopa ou raclopride, ou scintigraphie DAT), qui permettraient de déceler les stades présymptomatiques non dopaminergiques jusqu'à deux décennies avant l'apparition des symptômes moteurs. Cette approche permettrait de distinguer des sous-groupes phénotypiques associant troubles thymiques, olfactifs ou du sommeil selon des présentations syndromiques dont la valeur prédictive ou diagnostique est en cours d'évaluation. Les présentations tardives du sujet âgé quant à elles prévalent sur les troubles cognitifs et thymiques, qui peuvent précéder les symptômes moteurs ou les suivre dans un intervalle d'une année à 8-10 ans, rendant problématique la définition de la limite entre maladie de Parkinson avec trouble cognitif (80%), avec démence (25-30%, 80% après 8 ans de maladie) et démence à corps de Lewy et même maladie d'Alzheimer avec corps de Lewy ; la notion d'un continuum entre des entités pures aux extrêmes et des formes intermédiaires est elle-même discutable puisqu'il existe des corps de Lewy corticaux chez les patients avec parkinsonisme idopathique au début de la maladie. L'ensemble troubles visuo-perceptuels, attention fluctuante et parkinsonisme ayant, dès la présence de deux items sur trois, un pouvoir prédictif de corps de Lewy corticaux dans 90% des cas, associés dans un bon pourcentage de cas à des lé-



Prof. Dr méd.
Jean-François Demonet
Lausanne



Prof. Dr méd.
Joseph A. Ghika
Sion

sions de type Alzheimer. Il reste toutefois quelques critères un peu plus solides pour faire de la maladie à corps de Lewy dif- fus une entité différente de la démence du Parkinson, essentiel- lement:

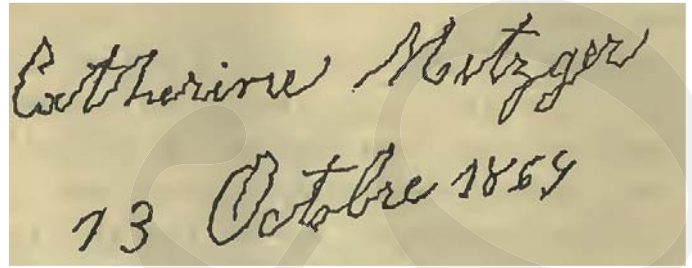
- ▶ la mauvaise réponse à la L-dopa,
- ▶ le profil cognitif,
- ▶ les troubles psychiatriques du sommeil,
- ▶ la dysautonomie,
- ▶ la bénignité sauf sur les signes axiaux du syndrome moteur parkinsonien plus symétrique,
- ▶ la nocivité particulière des neuroleptiques,
- ▶ la réponse favorable aux inhibiteurs de la cholinestérase,
- ▶ la propension aux hallucinations et états confusionnels révélés par la thérapie dopaminergique,
- ▶ la perte moins sévère de neurones dans la substance noire, en faveur du concept de démence à corps de Lewy, avec une inci- dence sur le traitement.

Alors que les troubles mnésiques, l'atrophie de l'hippocampe et l'âge avancé sont plutôt des marqueurs de pathologie de type Alzheimer.

L'évolution du déficit moteur des formes sporadiques sans cause identifiée

Si l'évolution dépend de l'étiologie, l'évolution du déficit moteur des formes sporadiques sans cause identifiée a fait l'objet d'études dont les résultats ont été contradictoires, mais des études prospecti- ves récentes démontrent une évolution plus rapide pour des signes à début tardif, surtout pour les signes axiaux (parole, déglutition, équilibre et la marche) et les troubles cognitifs, réputés non dopa- minergiques. Les formes très asymétriques sont également moins fréquentes dans des formes tardives. Il y a également plus de formes mixtes associant Alzheimer, pathologie vasculaire et Parkinson-dé- mence avec l'âge et plus d'effets iatrogènes notamment cognitivo- comportementaux avec l'âge, qui empêchent un traitement optimal du syndrome moteur.

Le traitement du patient parkinsonien est essentiellement basé sur des études de niveau d'évidence 1 A sponsorisées par l'industrie pharmaceutique dont l'âge moyen des patients est de 62 ans, un âge largement en-dessous de l'âge moyen de présen- tation de la maladie, qui ne représente qu'un quart de la popula- tion parkinsonienne, rigoureusement sélectionnée pour ne pas présenter de troubles cognitifs ou de comorbidités. Les direc- tives nationales ou internationales qui en sont issues forcent le choix des agonistes de la dopamine de dernière génération en dé- but de traitement, qui, chez le patient âgé induisent des troubles psychiatriques et de la confusion. Ainsi, si les agonistes de la dopamine, l'amantadine et les IMAO B peuvent être recomman- dés chez les patients jeunes en début d'installation des symptô- mes, la levodopa reste le médicament le plus efficace, et ne doit plus être retardée car souvent nécessaire précocement en associ- ation avec les agonistes de la dopamine (dont la somnolence et les effets favorisant l'impulsivité sont souvent le facteur limitant) pour avoir un effet suffisant, et dont la combinaison retarde un peu l'arrivée des fluctuations motrices qui indiquent les stimula- tions cérébrales sous-thalamique et pallidale. Chez la personne âgée (> 75 ans) en revanche, il est préférable de débiter avec des doses prudentes de L-dopa d'emblée, en utilisant parcimonieuse- ment les agonistes de la dopamine. L'indication chirurgicale par



Écriture d'un patient affecté d'une maladie de Parkinson

la stimulation pallidale chez la personne âgée, peut-être grevée de moins d'effets cognitifs et axiaux que la stimulation sous-tha- lamique, reste à évaluer. La pompe à apomorphine ou à Dudodpa jéjunale reste très difficile de manipulation et invasive.

En conclusion la maladie de Parkinson idiopathique ne pré- sente probablement pas une entité unique mais un syndro- me hétérogène débutant 1 à 10 ans avant par des symptômes non moteurs, avec une différence patient jeune / patient âgé en termes de présentation syndromique et de réponse thérapeutique ; le syndrome parkinsonien du sujet âgé doit être considéré comme une entité d'un continuum pré-démenciel, en tenant largement compte des effets cognitivo-comportementaux qui peuvent in- terférer avec le traitement adéquat du syndrome moteur et de l'apparition plus précoce de signes axiaux non dopaminergiques.

Prof. Dr méd. Jean-François Demonet

Département des Neurosciences Cliniques,
CHUV, Lausanne
Jean-Francois.Demonet@chuv.ch

Prof. Dr méd. Joseph A. Ghika

Service de Neurologie
Hôpital du Valais, Sion
joseph-andre.ghika@hopitalvs.ch

Références :

1. Alves G et al. Progression of motor impairment in Parkinson's disease : a popula- tion-based study. *Neurology*, 2005 ; 65 : 1436-1441
2. Hawkes CH, Deeb J. Predicting Parkinson's disease : worthwhile but are we there yet? *Practical Neurology*, 2006 ; 6 : 272-277
3. McKeith I. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia : where the two worlds collide? *Pract Neurology* 2007 ; 7 : 374-382
4. Playfer JR. Therapeutic challenges in teh older PD patient. *Eur J Neurol* 2002 ; 9 : suppl 3 : 55-58

Message à retenir

- ◆ La maladie de Parkinson n'existe probablement plus, c'est une entité hétérogène
- ◆ Le syndrome parkinsonien moteur n'est qu'une phase évolutive d'une maladie qui débute par des signes non moteurs (sommeil, odorat, dysautonomie, troubles de personnalité) et se termine par des troubles cognitifs
- ◆ La Parkinson débutant chez la personne âgée présente plus de troubles cognitifs, n'a fait l'objet d'aucune étude thérapeutique de niveau 1A et représente la majorité des syndromes parkinsoniens