

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحوث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN DES ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**DETERMINATION DE L'EFFICACITE DU TRAITEMENT
ANTIPARKINSONNIEN AU SERVICE DE NEUROLOGIE MEDICALE**

CHU TLEMCEM

Présenté par :

Mlle BENHAMMOU Sarah, Mlle BENYOUCEF Dounia

Soutenu le 10.06.2014 devant le jury composé de :

Président :

Dr HENAOUI Latefa

Maitre assistante en Epidémiologie

Membres:

Dr ABOUREJAL Nesrine

Maitre assistante en Toxicologie.

Dr CHIALI Naziha

Maitre assistante en **Neurophysiologie.**

Encadreur :

Pr BARKA Zahira épouse BEDRANE

Maitre de conférence en Neurologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Dédicaces



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
L'amour, le respect, la reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que
Je dédie cette thèse*

À MES CHERS PARENTS

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.
Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

A ma chère sœur Fatima Zohra

*Sœur et amie fidèle, qui m'a assisté dans les moments difficiles et m'a pris doucement par la main pour traverser ensemble des épreuves pénibles...
Je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta compréhension, ta générosité, ton aide précieuse*

A MES CHERS FRÈRES ;Omar, Taher et l'adorable Mohamed

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A mon mari ,Fouad Mohamed

Pour son précieux soutien, pour sa patience, pour avoir cru en moi, pour son sourire réconfortant, je remercie, sans doute pas assez mon époux, j'aimerai bien que tu trouve dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères car grâce à ton aide et à ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour...

Je dédie ce travail

A mes beaux parents

A mes belles sœurs ; Hayat ;Zahira ;Soumia ;Amina et Asma

A mes beaux frères ;Taher ;Abdel-wahid et abdel-djalil

A mes grands parents ; mes tantes et mes deux famille Benhammou et Gourine

Et surtout sans oublier les chères petites ; Aroua Razane ; Nour ;Sarah ;Israa

Je dédie ce travail à mes chères amies ;Dounia ;Asma ;Imina

Sarah

Je dédie humblement ce travail à:

*A celle qui ma toujours ouvert ses bras et soutenue dans tout ce que j'ai entrepris; celle qui a su être bonne, gentille et comprehensive avec moi; celle qui s'est toujours sacrifiée pour moi,
ma très chère mère*

*A celui qui m'a toujours encouragé et soutenu, celui qui m' a aidé du mieux qu'il pouvait pour réussir, **mon cher père***

*Pour son précieux soutien, pour sa patience, pour avoir cru en moi, pour son sourire réconfortant, je remercie, sans doute pas assez,
Abd El Krim mon mari*

*A qui m'a toujours soutenue ; **ma très chère sœur Souhila,***

*A mes très chers frères ;**Tahar, Mohamed et Youcef***

*A celles qui ont su m'aimer, me supporter, mes belles sœurs ;
Asma, Aziza, Fayza.*

*A mes nièces ;**Sirine, Meriem, Arij , soujoud***

*A mon beau père qui ma toujours encouragé.
A mes beaux frères :**Mohamed et Abd el hak***

*A celles qui m'ont toujours aidée, écoutée et m'accompagnée tout au long de ce parcours périlleux ;**Asma Ben , Sarah, Amina et Bouchra***

Dounia



Remerciement



Il nous sera très difficile de remercier tout le monde car c'est grâce à l'aide de nombreuses personnes que nous avons pu mener cette thèse à son terme.

En préambule à cette thèse, nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Nous tenons à remercier sincèrement Professeur Barka Zahira ep Bedrane, qui, en tant que Directrice de mémoire, s'est toujours montré à t'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'il a bien voulu nous consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Nous aimerons adresser un remerciement particulier à Dr HNAOUI Latefa ; président de jury, pour son aide précieuse tout au long de ces derniers mois, pour sa gentillesse.

Nous tiendrons à remercier Dr ABOUREJAL NESRINE pour avoir accepté de faire partie du jury et de juger ainsi notre travail. Nous remercions également Dr CHIALI NAZIHA.

Un spécial remerciement pour Dr BENBACHIR F.Z ; elle a toujours été présente pour nous aider du mieux qu'il pouvait à avancer sur notre thèse

Nous n'oublions pas nos parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours soutenu et encouragé au cours de la réalisation de cette thèse.

Merci à tous et à toutes.

*Détermination de l'efficacité du
traitement antiparkinsonien*

Sommaire :

Liste des abréviations.....	
Liste des figures.....	
Liste des tableaux.....	

Chapitre 01 : Les données de la littérature.

I/ Introduction	01.
I-1/ Définition de la maladie de Parkinson.....	01
I-2/ Histoire.....	02
Rappel bibliographique	
II/ Epidémiologie.....	04
III/Etiologie.....	05
IV/Physiopathologie	05
V/ Clinique	07
V/.1. Sémiologie préclinique.....	07
V/.2. Sémiologie clinique.....	08
VI/ Diagnostique.....	09
VII/ Traitement.....	11
VIII-1/ Traitement dopaminergique.....	11
VIII-1-1/ L-dopa associée aux inhibiteurs de la décarboxylation.....	11
VIII-1-1-1/ Pharmacocinétique et biotransformation.....	11
VIII-1-1-2/ Pharmacologie.....	12
VIII-1-1-3/ Spécialité.....	15
VIII-1-2/ Agonistes dopaminergiques.....	19
VIII-1-2-1/ Caractéristiques communes.....	20
VIII-1-2-2/ Agonistes dopaminergiques ergotés.....	21
VIII-1-2-3/ Agonistes dopaminergiques non ergotés.....	24
VIII-1-3/ Inhibiteurs de catabolisme de la dopamine.....	30.
VIII-1-3-1/ Inhibiteurs de catabolisme de la monoamine oxydase B.....	30
VIII-1-3-2/ Inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyltransférase(ICOMT).....	32
VIII-2/ Traitement non dopaminergique.....	34
VIII-2-1/ Les anticholinergiques.....	34
VIII-2-2/ La clozapine.....	36.

VIII-3/ Traitement neurochirurgical.....	37.
VIII-3-1/ Généralité.....	37
VIII-3-2/ Intervention.....	38
<i>Chapitre 02</i> : Partie pratique.....	
I/Introduction.....	41
I-1/ Justification de l'étude.....	41
I-2/ Objectifs.....	42
I-2-1/ Objectif principal.....	
I-2-2/ Objectif secondaire.....	
II/Matériels et méthodes.....	42
II-1/ Type d'étude.....	
II-2/ Population d'étude.....	
II-2-1/ Critères d'inclusion.....	
II-2-2/ Critères de non inclusion.....	
II-3/ Critères de jugement.....	43
II-4/ Modalités de recueil des données.....	
II-5/ Ethique.....	
II-6/ Déroulement d'étude.....	45
III/ Résultats.....	46.
VI/Discussion.....	53
V/Conclusion.....	59
IV/Résumé.....	61
VIII/ Annexe.....	62
IX/Bibliographie.....	65

Liste des abréviations :

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité sanitaire des produits de Santé.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

AVC : Accident vasculaire cérébral.

BHE : Barrière hémato- encéphalique.

COMT : Cathécol-O-Méthyl transférase.

Cp : Comprimé.

DAT-scan : Scanner par marquage radioactif de la dopamine.

DA : Dopamine.

ECG : Eléctrocardiogramme.

GPe : Globulus pallidum externe.

GPi : Globulus pallidum interne.

IRM : Imagerie par résonnance magnétique.

ICOMT : Inhibiteur COMT.

IMAO : Inhibiteur de la MAO.

L-dopa : L-dihydroxyphenylalanine.

MAO : Monoamine oxydase.

MPD : Méthylphénidate.

NST : Noyau sous thalamique.

NFS : Numération formule sanguine.

SMT : Stimulation magnétique transcranienne.

SNpc : Substance noir avec pars compacta.

SNr : Substance noir avec pars réticulata.

UKPDSBB : United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank.

Vim : Noyau ventral intermédiaire du thalamus.

Liste des figures :

Figure 01 : James Parkinson

Figure 02 : Couverture de *Essay on Shaking Palsy* la première description de la Maladie de Parkinson

Figure 03 : Dépigmentation du locus niger.

Figure 04 : Corps de Lewy.

Figure 05 : Cinétique d'une prise de L-dopa.

Figure 06: Représentation schématique du devenir périphérique et central d'une dose de L-dopa.

Figure 07 : Acide D-lysergique : structure chimique de base des agonistes dopaminergiques ergotés.

Figure 08 : Instauration d'un traitement par apomorphine.

Figure 09 : Les dérivés amphotaminiques issus du métabolisme des IMAO-B.

Figure 10 : La répartition des parkinsoniens selon l'âge.

Figure 11 : Le sexe des patients interrogés.

Figure 12 : Le traitement antiparkinsonien.

Figure 13 : Le pourcentage des effets secondaires du traitement antiparkinsonien.

Figure 14 : La réponse des malades au traitement antiparkinsonien (le tremblement).

Figure 15 : La réponse des malades au traitement antiparkinsonien (la dystonie de fin de dose).

Figure 16 : La réponse des malades au traitement antiparkinsonien (la dyskinésie).

Liste des tableaux :

Tableau 01 : L-dopa et Bensérazid

Tableau 02 :L-dopa et Carbidopa

Tableau 03: Agonistes dopaminergiques.

Tableau 04 : Spécialités à base d'agoniste dopaminergiques ergotés.

Tableau 05 : instauration d'un traitement par Bromocriptine (en mg).

Tableau 06 : Instauration d'un traitement par lisuride (en comprimé).

Tableau 07 : Instauration d'un traitement par pergolide.

Tableau 08 : Spécialités à base d'agonistes dopaminergiques ergotés.

Tableau 09 : Instauration d'un traitement par ropinirole

Tableau 10 : Instauration d'un traitement par pramipexole.

Tableau 11 : Test au piribédil.

Tableau 12 : Instauration d'un traitement par piribédil.

Tableau 13 : Equivalence de dose entre L-dopa et agonistes dopaminergiques.

Tableau 14: Spécialités à base d'IMAO B.

Tableau 15 : Spécialité à base d'entacapone.

Tableau 16: Spécialité à base de Tolcapone.

Tableau 17 : Spécialité à base d'amantadine.

Tableau 18 : Anti cholinergiques antiparkinsoniens.

Tableau 19: Effets indésirables et contre-indications des anticholinergiques atropiniques.

Tableau 20 : Tableau résumant les avantages et inconvénients des traitements par neurostimulation ou par destruction.

Tableau 21 : Les symptômes de la maladie de Parkinson.

Tableau 22 : Fréquence des malades qui ont une sécheresse buccale.

Tableau 23 : Fréquence des malades qui ont une hallucination.

Tableau 24 : La réponse des malades au traitement antiparkinsonien (l'akinésie).

Tableau 25 : Tableau de croisement Age×Effet secondaire.

Tableau 26 : Tableau de croisement Sexe×Effets secondaires.

Tableau 27 : Tableau de croisement Age×Dystonie de fin de dose

Annexe (01) : Le questionnaire

Introduction

I. Introduction:

I.1/ Définition de la maladie de Parkinson :

La maladie de Parkinson est, après la maladie d'Alzheimer, l'affection neurologique la plus répandue au sein de la population après 50 ans. Elle touche près de 2 % des personnes de plus de 65 ans. Ce pourcentage augmente avec l'âge, on peut prévoir qu'avec le vieillissement de la population, le nombre de patients ne cessera d'augmenter dans les années à venir. ⁽¹⁾

la maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative , caractérisée par la perte progressive de cellules nerveuses qui produisent une substance chimique appelée dopamine ,impliquée dans le contrôle des mouvements automatiques. C'est la deuxième cause de handicap moteur chez le sujet âgé (après les AVC (accidents vasculaires cérébraux)).

La maladie de Parkinson est une maladie dégénérative de cause inconnue, touchant l'ensemble des systèmes :

*Dopaminergique (atteinte de la voie nigrostriée à l'origine des symptômes cardinaux répondant au traitement substitutif dopaminergique) ;

*et les autres systèmes : cholinergique, noradrénergique et sérotoninergique (responsables de symptômes dopa-résistants et pouvant expliquer la variabilité des symptômes d'une PcP à l'autre).

Cette dégénérescence a pour conséquence la mort neuronale par apoptose.⁽²⁾ Une dégénérescence des neurones dits dopaminergiques est à l'origine du déficit en dopamine, un neurotransmetteur indispensable au contrôle des mouvements automatique. ⁽³⁾

I.2/Histoire :

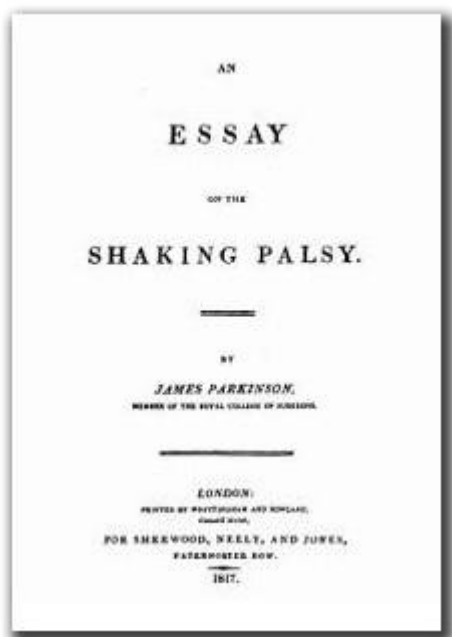
✓ Sur le plan clinique

La maladie de Parkinson et ses manifestations sont connues depuis longtemps. Elle était déjà référée au système médical indien antique de l'Ayurveda sous le nom de Kampavata. Elle était alors traitée par une plante, mucuna pruriens, aujourd'hui connue comme source de L-dopa.⁽⁴⁾



En ce qui concerne la littérature médicale occidentale, la maladie de parkinson fût pour la première fois décrite par le physicien Galen dans des écrits sur ce qu'il appela la "paralysie agitante"(shaking palsy) en l'an 175 après J-C. Ce n'est qu'en 1817 que le médecin londonien James Parkinson publia un essai médical détaillé sur la " paralysie agitante "

Figure 1 : James Parkinson



Ce n'est que soixante ans plus tard qu'un neurologue français Jean Marten Charcot, reconnut l'importance des travaux de James Parkinson et nomma ainsi cette affection: "maladie de Parkinson"⁽⁵⁾

Figure 2 : Couverture de Essay on Shaking Palsy la première description de la Maladie de Parkinson

✓ Sur le plan anatomique

En 1919, Tretiakoff montre que le processus lésionnel se situe dans la partie profonde du cerveau, au niveau du tronc cérébral, dans une région de mésencéphale appelé locus niger ou substance noire, avec perte neuronale, dépigmentation et réaction gliale.⁽⁶⁾

Macroscopiquement, cette atteinte est mise en évidence par une dépigmentation progressive principalement du locus niger, mais aussi d'autres régions (locus ceruleus, noyau dorsal du vague). En effet, les neurones producteurs de dopamine dans ces régions contiennent un pigment, la neuromélanine, qui confère à celles-ci leur coloration sombre.

Microscopiquement, la quantité de neurone dopaminergique est fortement diminuée, et de petits dépôts extracellulaires de neuromélanine sont relâchés par les neurones apoptotiques. Les neurones restants sont atrophiques et contiennent des inclusions cytoplasmiques circulaires appelées corp de Lewy. Un certain degré de gliose peut également être observé.

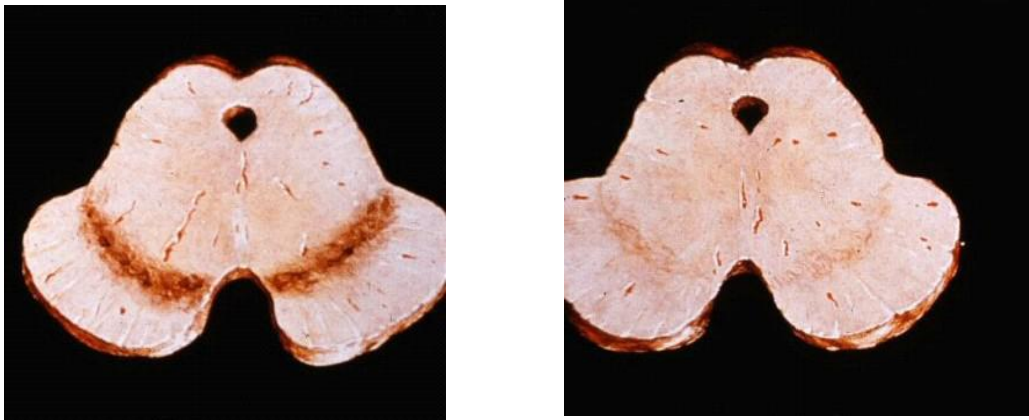


Figure 03 : Dépigmentation du locus niger.⁽⁷⁾

Coupe axiale passant par le mésencéphale : à gauche : sujet sain ; à droite sujet parkinsonien.

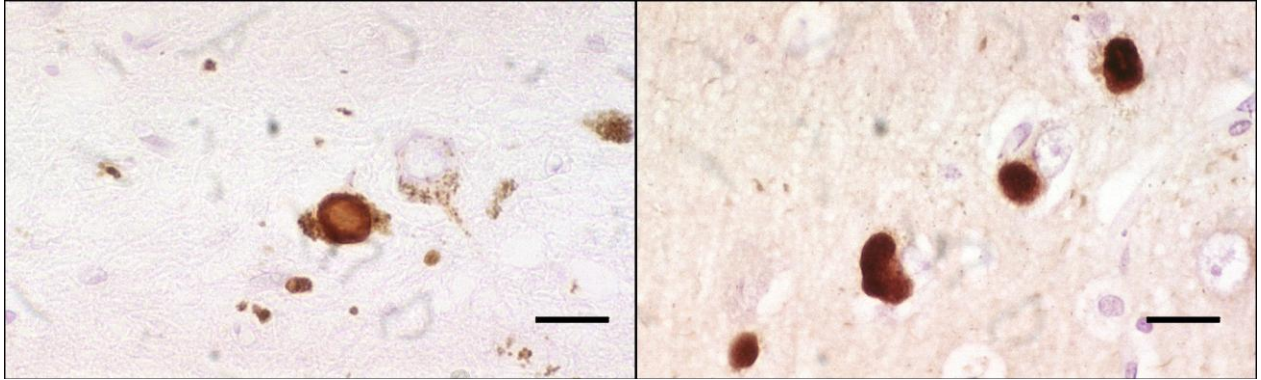


Figure 04 : Corps de Lewy.⁽⁸⁾

II. Épidémiologie :

Dans le monde, la prévalence de cette maladie s'échelonne entre 0.1% et 0.2% environ de la population générale, avec une tendance à l'augmentation avec l'âge. À 60 ans, la prévalence est d'environ 1%, mais s'élève à plus de 4% à 80 ans.

L'incidence de la maladie s'élève à un million de nouveaux cas par année dans le monde. (source : OMS).

L'âge de début moyen de la maladie est de 55 ans .deux tiers des patients présentent leur maladie entre 50 et 69ans. Dans 10% des cas, il existe des formes précoces ou la maladie débute avant 40 ans.

Le sexe ratio avoisine 1, mais il existe une légère prédominance masculine :12-15 H / 10F.⁽⁹⁾

La maladie de Parkinson touche 6,3 millions dans le monde .Sa répartition est variable selon les pays :

- Prés de 50000 patients en Algérie en 2010 ⁽¹⁰⁾
- 1,2 millions de personnes en Europe sont atteintes de la maladie de Parkinson dont 150.000 patients en France en 2013 avec 14.000 nouveaux cas par ans.

⁽¹¹⁾

III. Etiologie

En l'état actuel de la recherche, les causes précises ne sont pas connues, néanmoins, il est certain qu'elle n'est pas une maladie contagieuse. Elle semble n'être héréditaire que dans peu de cas, mais elle pourrait être une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux.

- Causes environnementaux (toxiques):

Certains produits de l'environnement favoriseraient l'apparition de la maladie de Parkinson (ex. métaux lourds, pesticides ou herbicides)

- Causes génétiques:

Découverte de gènes impliqués dans la maladie de Parkinson dans de très rares cas familiaux⁽⁴⁾

IV. Physiopathologie :

De nombreuses structures cérébrales jouent un rôle primordial dans l'élaboration des mouvements. Les noyaux gris centraux (ganglion de la base) y ont un rôle de contrôle central. Ils comprennent, de chaque côté : le striatum (noyau codé et putamen), le pallidum (globus pallidus interne et externe), le noyau sous-thalamique et locus niger (substance noire pars compacta et pars reticulata).

La maladie de Parkinson est parfaitement définie sur le plan anatomique, se traduisant par une dépopulation des neurones pigmentés de la substantia nigra pars compacta (SNpc). Cette dépopulation va entraîner une diminution de la dopamine au niveau du striatum, avec 2 conséquences :

1) Sur la voie directe : une diminution de l'inhibition du striatum sur le pallidum interne (GPi) et sur la substantia nigra pars reticulata (SNr), ce qui augmente l'inhibition de ces derniers sur le thalamus. Au lieu d'avoir des mouvements facilités par la voie directe, dans la maladie de Parkinson celle-ci va les inhiber.

2) Sur la voie indirecte : la diminution du nombre de neurones dopaminergiques de la SNpc va augmenter l'inhibition du striatum sur le pallidum externe (GPe), lui-même inhibant le noyau sous-thalamique (NST), activateur du GPi et de la SNr. On obtient donc une activation plus importante des GPi et SNr, qui vont d'autant plus inhiber le thalamus. Le résultat est une inhibition de la motricité.⁽¹²⁾

Les processus biologiques entraînant la perte en neurones dopaminergiques striés sont variés :

- ✓ Le stress oxydant.
- ✓ Altération mitochondriale.
- ✓ Apoptose.
- ✓ Accumulation protéique.

V. clinique :

Sémiologie préclinique :

- Trouble de sommeil paradoxal (13 à 20 ans avant une maladie de Parkinson).
- Instabilité de la tension artérielle par trouble innervation sympathique cardiaque.
- Constipation : atteinte dysautonomique de la vessie et du colon (jusqu'à 15 ans avant les signes moteurs ⁽¹³⁾).
- De nombreux travaux ^(14,15) ont démontré que dans les stades les plus précoces de la maladie, on assiste à une baisse de l'olfaction (hyposmie) chez les patients. Ce signe est un indicateur assez sensible de la survenue d'une maladie de Parkinson, et des tests d'olfactométrie sont couramment utilisés lors de suspicion d'apparition de celle-ci.

Sémiologie clinique :

La triade symptomatologique :

- Le tremblement de repos, souvent discret, intermittent, lors de postures de relâchement musculaire, et il disparaît lors du mouvement. Souvent distal et unilatéral au début. Il n'est pas systématique : absent chez 30 % des patients au début de la maladie.
- L'akinésie (difficulté d'initiation du mouvement), bradykinésie (lenteur du mouvement) et hypokinésie (pauvreté du mouvement) s'évaluent en observant les mouvements spontanés et automatiques du patient :

- La marche est ralentie, elle s'effectue à petits pas, les bras ne se balancent plus naturellement ; la personne éprouve des difficultés à se lever d'une chaise ; les mouvements semi-automatiques (gestes acquis, réalisés sans réfléchir) sont laborieux.
- Micrographie, la dysarthrie monotone, paucimimie, voix monocorde et affaiblie.⁽¹⁶⁾
 - L'hypertonie, rigidité plastique en « tuyau de plomb », souvent discrète au début, asymétrique, prédomine aux extrémités et sensibilisée par la manœuvre de Froment (roue dentée).

Ces trois symptômes moteurs ne sont pas forcément tous présents en même temps. Chacun peut être d'intensité variable, l'un ou l'autre pouvant prédominer.

En dehors de ces trois principaux signes moteurs, il faut rechercher des signes non moteurs⁽¹⁷⁾

- baisse des capacités de mémoire, ralentissement de la pensée,
- Apathie, syndrome dépressif,
- Douleurs pseudo-rhumatismales (épaules, rachis), radiculalgies, paresthésies
- Troubles digestifs⁽¹⁸⁾

Les instabilités posturales ainsi que les déformations structurales font partie des signes de la maladie mais ne surviennent que plus tard dans l'évolution de la maladie et restent peu spécifiques, rendant ces signes peu utiles dans le diagnostic précoce de la maladie de Parkinson⁽¹⁹⁾

VI. *diagnostic :*

Le diagnostic de la maladie de Parkinson se fonde sur les critères de l'United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB). Ces critères reposent sur trois étapes à visée diagnostique :

- diagnostic du syndrome Parkinsonien ;
- absence de critères d'exclusion de la maladie de Parkinson ;
- critères évolutifs positifs en faveur du diagnostic de la maladie de Parkinson.

Le clinicien aborde le diagnostic de cette maladie, du moins de prime abord, dans un même état d'esprit. En effet, le diagnostic de la maladie de Parkinson est avant tout clinique ; il repose sur une anamnèse et un examen clinique ciblés sur les troubles moteurs que présentent ces patients. Le clinicien examine tout d'abord la présence de symptômes de la maladie : le tremblement de repos, la rigidité, la bradykinésie, ainsi que l'instabilité posturale. Par la suite, le clinicien recherche d'autres signes, parfois absents, mais qui, s'ils sont présents, peuvent orienter ce dernier dans son diagnostic. Parmi ces signes, mentionnons la baisse des expressions faciales et du clignement des yeux, l'aspect figé du visage, la micrographie, la difficulté à articuler (dysarthrie) avec souvent une voix assourdie, des blocages interrompant la fluidité du discours, etc...

Le clinicien se doit également de penser à certains signes apparaissant très précocement dans le cours de la maladie, particulièrement la diminution de l'odorat.

En effet, il est maintenant démontré statistiquement qu'une grande proportion de patients parkinsoniens présentent, dans les stades initiaux de la maladie, une légère baisse de l'olfaction. Cette découverte a fait de l'olfactométrie, un test aujourd'hui couramment utilisé dans le diagnostic de la maladie de Parkinson.

À l'examen clinique, le tremblement est caractérisé par une faible amplitude, une faible fréquence, et une disparition lors de l'exécution de mouvements volontaires. Il touche le plus souvent les extrémités distales des membres supérieurs, plus rarement les pieds, mais jamais la tête, à la différence du tremblement essentiel qui fait par ailleurs souvent partie du diagnostic différentiel. Le tremblement est dans la plupart des cas unilatéral, et débute de manière asymétrique chez près de 75% des patients.

Une fois cette première étape franchie, le clinicien doit alors conforter son diagnostic par certains examens complémentaires :

- Une olfactométrie est effectuée afin de déceler une éventuelle baisse de l'olfaction.
- Les parkinsonismes médicamenteux doivent être suggérés par le clinicien.
- Une imagerie par résonance magnétique (IRM) est effectuée.
- Un Scanner avec marquage radioactif de la dopamine (DAT-Scan) est effectué

afin d'offrir un aperçu de la quantité de dopamine présente dans le locus niger et le striatum. Cet examen coûteux mais très performant permet de déceler un déficit en dopamine dans ces régions, caractéristique de la maladie de Parkinson, et ainsi d'apporter une quasi-certitude dans l'établissement du diagnostic.

La maladie de Parkinson est d'origine inconnue, idiopathique, et se distingue donc des Syndromes Parkinsoniens, d'étiologies autres et diverses :

- Iatrogène : consécutive à la prise de neuroleptiques (ou substances avec effets neuroleptic-like) ;
- Affection neurodégénérative : paralysie supranucléaire progressive, démence cortico-basale, démence à corps de Lewy ou atrophie multisystématisée ;
- Secondaire : vasculaire, maladie de Wilson, intoxication à l'oxyde de carbone.⁽¹²⁾

Le diagnostic de maladie de Parkinson est clinique et ne justifie aucun examen complémentaire en cas de présentation typique. La réalisation d'examens complémentaires (IRM cérébrale) n'est indiquée qu'en cas d'atypie clinique («drapeaux rouges») et la survenue de troubles cognitifs faisant douter du diagnostic de maladie de Parkinson.⁽²⁰⁾

24% des diagnostics de la maladie de Parkinson sont incorrects même si réalisés par des experts⁽²¹⁾

VII. Traitement :

VII.1. Médicaments dopaminergiques.

VII.1.1. L-dopa associée aux inhibiteurs de la décarboxylation.

VII.1.1.1. Pharmacocinétique et biotransformation.

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

La L-dopa est absorbée majoritairement au niveau du duodénum en compétition avec d'autres acides aminés neutres telle l'alanine. La teneur en protéine du bol alimentaire réduit l'absorption de la L-dopa, tout comme le ralentissement de la vidange gastrique fréquent chez le parkinsonien. De nombreux effets secondaires résultent d'une production périphérique de dopamine par décarboxylation de la L-dopa sous l'effet de dopacarboxylases périphériques. Afin de limiter les effets secondaires périphériques et de L-dopa administrées, des inhibiteurs de la dopacarboxylase (ou IDC tels la cardidopa et le bensérazide) sont employés en association avec la L-dopa. Ceux-ci ne traversent pas la BHE et n'agissent que sur les dopacarboxylases périphériques et non sur les dopacarboxylases cérébrales.

Le pic plasmatique est atteint entre 30 et 120 minutes du fait de variations interindividuelles (Figure 05). La demi-vie plasmatique de la L-dopa est de l'ordre de 90 minutes, expliquant la nécessité de multiplier les prises durant la journée. Son métabolisme est complexe et l'élimination des métabolites se fait par la voie urinaire à 80 % sous forme de mélanine notamment. Le seuil thérapeutique est propre à chaque patient.

Une fois présente au niveau cérébral, la L-dopa est captée à l'extrémité des neurones dopaminergiques nigrostriataux où elle est transformée en dopamine par décarboxylation.

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

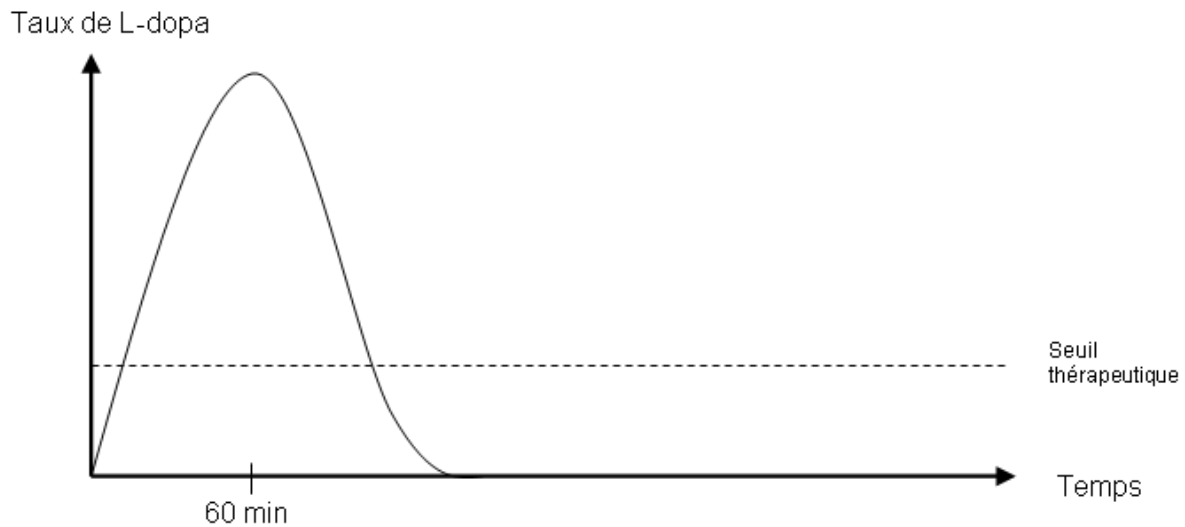


Figure 05 : Cinétique d'une prise de L-dopa.

VII.1.1.2. Pharmacologie.

➤ Action centrale :

La L-dopa administrée augmente le tonus dopaminergique striatal avec en conséquence une amélioration des symptômes de la triade parkinsonienne (akinésie et rigidité majoritairement, tremblement de façon plus tardive). Toutefois le système mésocorticolimbique est aussi stimulé ce qui expliquerait certains effets adverses sur la sphère comportementale. La L-dopa inhibe la production de prolactine (effet inhibiteur de la dopamine sur l'axe hypothalamohypophysaire).

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

➤ Action périphérique :

La dopamine issue de la décarboxylation de la L-dopa en périphérie stimule les récepteurs dopaminergiques artériels et peut être la cause d'une hypotension orthostatique.

A forte dose elle peut être responsable par stimulation des récepteurs adrénergiques cardiovasculaires de troubles du rythme cardiaque et d'hypertension artérielle.

La stimulation des récepteurs de l'area postrema située en deçà de la BHE au niveau bulbaire est responsable de nausées et de vomissements contrôlables par la prise d'anti-émétiques.

➤ **Indications :**

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

➤ **Posologie :**

Elle est variable allant de 150 mg à 500 mg suivant la durée d'évolution de la maladie et des facteurs cinétiques individuels. Elle peut atteindre 1000 mg /j.

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

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

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

➤ **Effet indésirables :**

Périphériques :

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

Centraux :

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

A long terme :

- Fluctuations d'activité et réduction de l'activité du traitement. (80 % des patients à 10 ans. Fractionner les doses en augmentant le nombre de prises, utiliser une forme à libération prolongée. Adjoindre de la Sélégiline ou un agoniste dopaminergique).
- Mouvements anormaux, involontaires (50 % des cas après 5 ans, nécessitent une réduction de posologie) ;
- Dystonies de fin de dose (Crampes douloureuses) ;

- Dyskinésies de milieu de dose (Mouvements choréiques des extrémités ou cervico-faciaux)

En cas de surdosage (disparition des signes une semaine à l'arrêt) :

- Disparition de tous les signes extrapyramidaux ;
- Hypotension avec tachycardie sinusale ;
- Insomnie, anorexie, confusion mentale.

➤ **Contre-indications :**

- Infarctus du myocarde récent, affection cardiovasculaire décompensée.
- Psychose grave, démence, confusion mentale.
- Ulcère gastroduodéal en poussée évolutive.
- Mélanome malin.
- Grossesse au premier trimestre (par prudence).

➤ **Interactions médicamenteuses :**

Associations contre indiquées :

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

Associations déconseillées :

- Anesthésiques généraux (halothane ++)
- Papavérine ;
- Antiémétisant de type neuroleptique (Métoclopramide, Métopimazine, Alizapride, Thiéthylpérazine) ;

Associations à utiliser avec précaution :

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

VII.1.1.3. Spécialités :

Les spécialités disponibles sur le marché associent toutes la L-dopa à un inhibiteur périphérique de la dopacarboxylase permettant une biodisponibilité cérébrale plus importante de la L-dopa (Figure 06). Ainsi les doses administrées peuvent être réduites afin de limiter les effets indésirables de L-dopa.

L'utilisation de forme à libération prolongée (LP) peut aussi se révéler intéressante d'un point de vue cinétique (Figure 06).

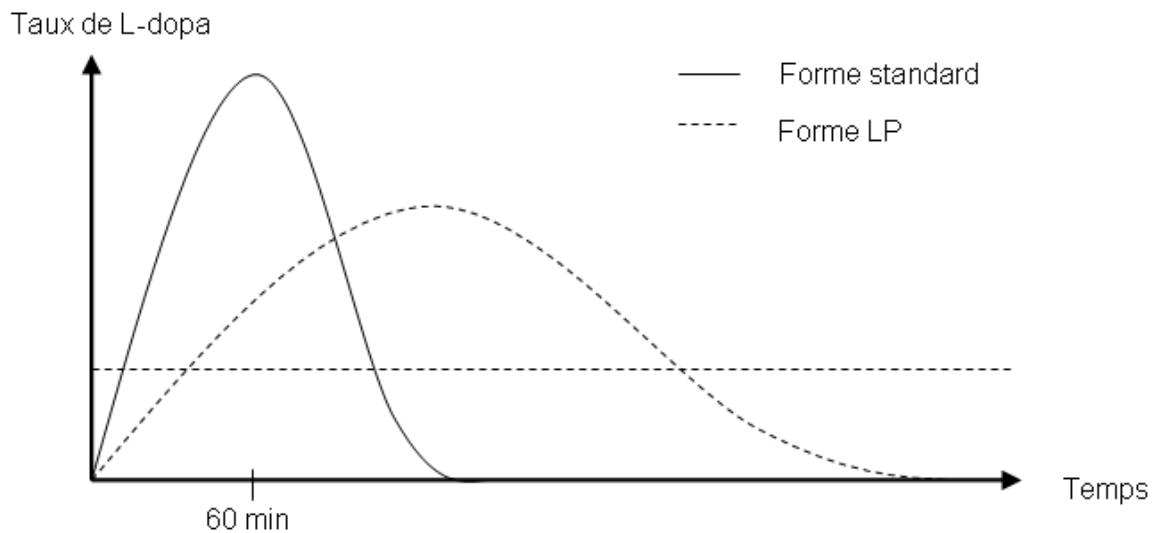


Figure 06 : Cinétique de la L-dopa standard et LP.

Actuellement trois associations sont disponibles :

❖ L-dopa et Bensérazide (Tableau 01) :

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

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

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

❖ L-dopa et Carbidopa (Tableau02) :

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

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

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

**** Formes destinées aux patients avec fluctuations d'activité Cette forme les améliore dans plus de 50 % des cas. Le passage du Sinemet au Sinemet LP s'effectue d'un jour à l'autre en respectant la même posologie mais en augmentant l'intervalle de prises de 30 à 50 % . La posologie est ensuite ajustée de façon progressive.

(respecter un palier de 2 à 3 jours. Une posologie apportant jusqu'à 30 % de L-dopa en plus peut être nécessaire.)

❖ L-dopa + Carbidopa + Entacapone :

Destinée au traitement des fluctuations de fin de dose non stabilisée par l'association L-dopa / Carbidopa.

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

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

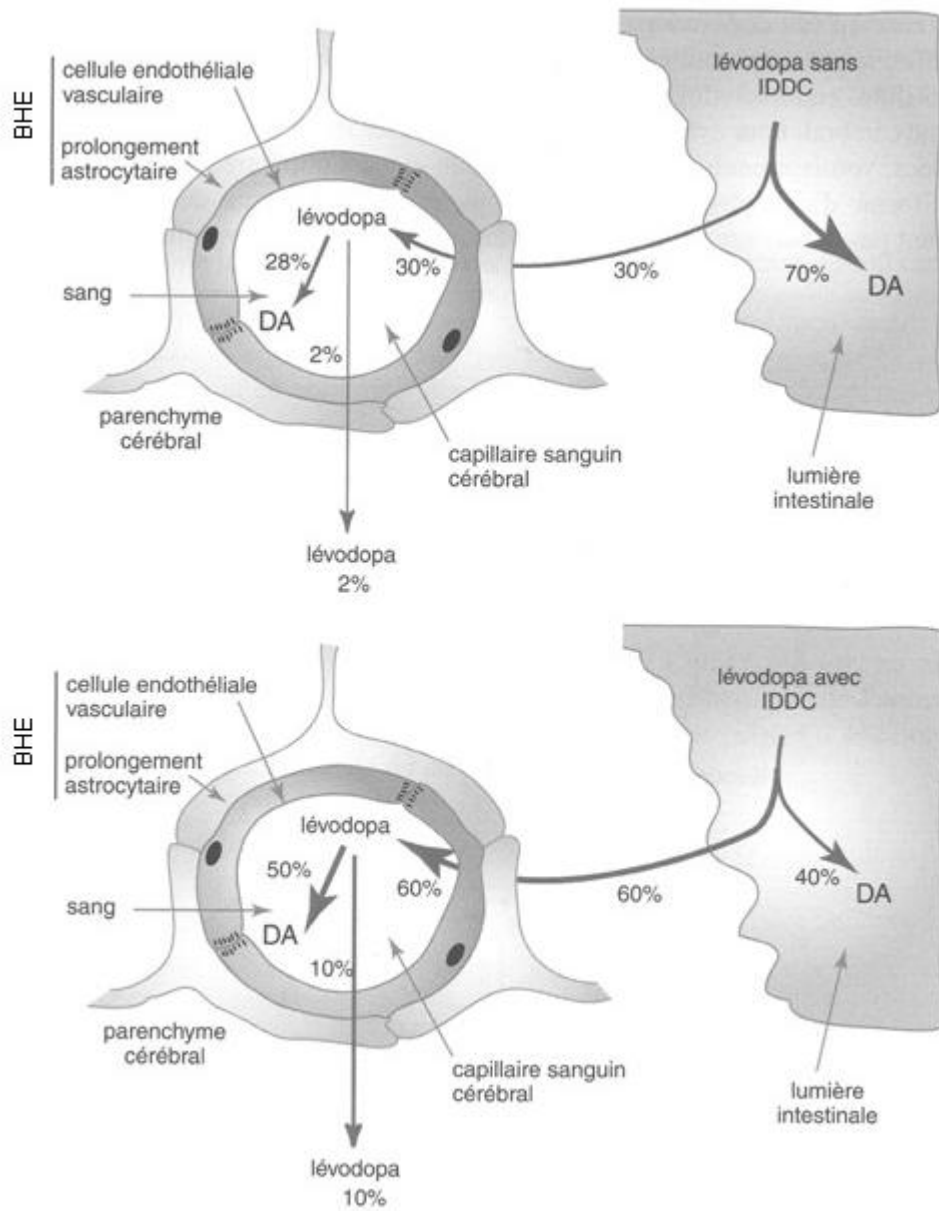


Figure 07: Représentation schématique du devenir périphérique et central d'une dose de L-dopa⁽²²⁾.

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

BHE = Barrière hémato-encéphalique.

VII.1.2. Agonistes dopaminergiques

Ils se subdivisent en deux groupes : les agonistes dopaminergiques ergotés, dont la structure chimique dérive du noyau lysergique des alcaloïdes de l'ergot de seigle *Claviceps purpurea* et les agonistes dopaminergiques non ergotés ne dérivant pas de cette structure. Aux différences de structures s'ajoutent des différences pharmacologiques (Tableau 03).

Tableau 03: **Agonistes dopaminergiques.**

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

VII.1.2.1. Caractéristiques communes.

Ce sont tous des analogues structuraux de la dopamine. Ils agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques centraux ou périphériques et ont à ce titre les mêmes effets cliniques que la L-dopa sans partager les mêmes caractéristiques. Leurs demi-vies sont plus longues (durées d'action plus longues avantageuses), ils stimulent différemment les divers types de récepteurs dopaminergiques, et provoquent moins de dyskinésies à long terme chez les patients. Ils sont utilisés surtout pour retarder le traitement par L-dopa ou pour traiter les complications motrices du traitement par L-dopa.

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

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

- Posologie d'instauration très progressive ;
- Associer de façon systématique de la dompéridone à 60 mg/j lors de la mise en place du traitement afin d'éviter les effets secondaires initiaux de type hypotension orthostatique ou nausées-vomissements. La posologie en pratique est de ½ à 2 comprimés à prendre avant le repas ;

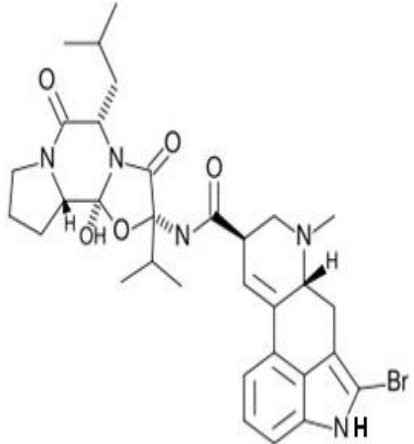
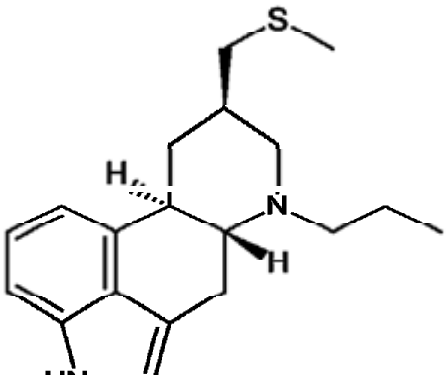
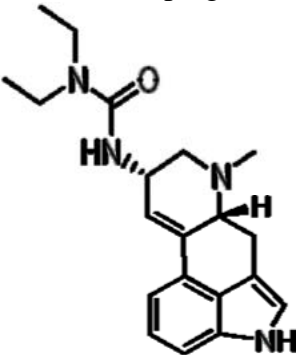
- Ne pas associer d'agonistes dopaminergiques entre eux (exception faite de l'apomorphine) du fait du risque de potentialisation des effets secondaires, en particulier des confusions hallucinatoires ;

Augmenter la posologie de l'agoniste choisi jusqu'à la dose maximale tolérée, ou requise en fonction de l'état moteur, avant d'envisager une substitution.

VII.1.2.2. Les agonistes dopaminergiques ergotés.

Leurs structures chimiques dérivent toutes de l'acide lysergique (ou acide Dlysergique) retrouvé dans les alcaloïdes de l'ergot de seigle *Claviceps purpurea* (Figure 07).

Tableau 04 : Spécialités à base d'agoniste dopaminergiques ergotés.

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

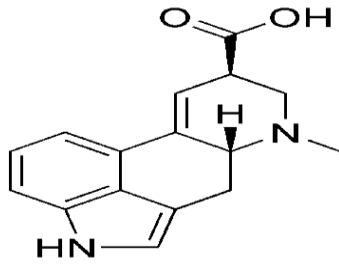


Figure 07 : Acide D-lysergique : structure chimique de base des agonistes dopaminergiques ergotés

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

❖ **La Bromocriptine.**

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

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

Le traitement doit être instauré progressivement comme pour tout agoniste dopaminergique

Tableau 05 : instauration d'un traitement par Bromocriptine (en mg).

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

❖ Le Lisuride.

Il entraîne un risque d'hallucination très important. Ici aussi une instauration très douce est de mise (Tableau 06). Ses indications sont :

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

Tableau 06 : Instauration d'un traitement par lisuride (en comprimé).

semaine	1	2	3	4	5	6	7	8
Matin	-	1/2	1/2	1/2	1/2	1	1	1
Midi	-	-	1/2	1/2	1/2	1/2	1	1
A-midi	-	-	-	1/2	1/2	1/2	1/2	1
Soir	1/2	1/2	1/2	1/2	1	1	1	1

❖ Le Pergolide.

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

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

Tableau 07 : **Instauration d'un traitement par pergolide.**

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

VII.1.2.3. Les agonistes dopaminergiques non ergotés.

Il s'agit d'une famille chimiquement hétérogène (Tableau 08) n'induisant pas de fibrose et nécessitant aussi une instauration très progressive du traitement.

Tableau 08 : **Spécialités à base d'agonistes dopaminergiques ergotés.**

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

❖ Le Ropinirole

Il diminue de moitié le risque de survenue de dyskinésie à 5 ans quand celui-ci est utilisé seul ou en association avec la L-dopa en début d'évolution⁽²³⁾. Ses indications sont :

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

L'instauration est progressive (Tableau 09).

Tableau 09 : **Instauration d'un traitement par ropinirole.**⁽²⁴⁾

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

❖ Le Pramipexole.

Il diminue lui aussi le risque de survenue de complications motrices à 4 ans de l'ordre de 45 % en monothérapie ou en association avec la L-dopa²⁰². Ses indications sont la monothérapie ou l'association avec la L-dopa quand l'effet de cette dernière s'épuise, devient inconstant ou qu'apparaissent les fluctuations de fin de dose ou les effets On / Off. Il a une action D2 et D3 agoniste. Une surveillance ophtalmologique est recommandée et les doses doivent être diminuées en cas d'insuffisance rénale. L'instauration est progressive (Tableau 10).⁽²³⁾

Tableau 10 : **Instauration d'un traitement par pramipexole**⁽²⁴⁾.

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

❖ Le Piribédil.

Il existe sous forme standard ou LP bénéficiant d'une durée d'action plus longue. Il existe une forme injectable non utilisée en pratique courante mais plutôt pour la réalisation de tests thérapeutiques face à un tremblement (Tableau 11). Il stimule les récepteurs D2 et D3. Son effet alpha-2-adrénergique serait responsable d'un gain attentionnel.

En monothérapie on l'utilise dans le traitement des formes tremblantes mais est aussi efficace sur l'akinésie et l'hypertonie. Ici aussi les modalités d'instauration du traitement doivent être douces (Tableau 11).

Tableau 11 : **Test au piribédil**⁽²⁵⁾.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Prémédication par la dompéridone 3 jours avant.- Dilution d'une ampoule de 3 mL dans du sérum physiologique.- Perfusion de 30 à 60 min.- Evaluation du tremblement (clinique +/- EMG) une heure après.- Surveillance de la TA et du pouls ; si chute de TA ou bradycardie : arrêt |
|---|

Tableau 12 : **Instauration d'un traitement par piribédil**⁽²⁶⁾

Semaine	Posologie
Semaine 1	1 cp à 50 mg le soir
Semaine 2	1 cp matin et soir
Semaine 3 et 4	1 cp matin midi et soir
A partir de la semaine 5	1 cp matin midi 16 h et soir (jusqu'à 5 cp)

❖ L'apomorphine.

Elle s'administre par la voie sous cutanée soit à l'aide d'un stylo injecteur (30 mg / 3mL), soit à l'aide d'une pompe portable (50 mg / 5 mL). C'est un médicament historique de la maladie de Parkinson, puisqu'elle a été découverte en 1869 par acidification de la morphine (mais dépourvue d'effet morphinique) et proposée dès 1884 comme traitement Anti parkinsonien. Le traitement per os a été rapidement abandonné en raison des effets secondaires importants qu'il provoque.

L'apomorphine n'engendre que peu de troubles psychiques, elle a un effet émétisant très important associé à un effet hypotenseur non négligeable. Ses propriétés émétisantes en ont d'ailleurs fait un émétisant de référence jusqu'en 1967, date à laquelle son effet agoniste dopaminergique a été démontré.

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

L'apomorphine provoque un prurit au point d'injection et à faible dose stimule la libido.

Comme tous les agonistes dopaminergiques, l'instauration d'un traitement par apomorphine doit être faite suivant certaines règles (Figure 08).

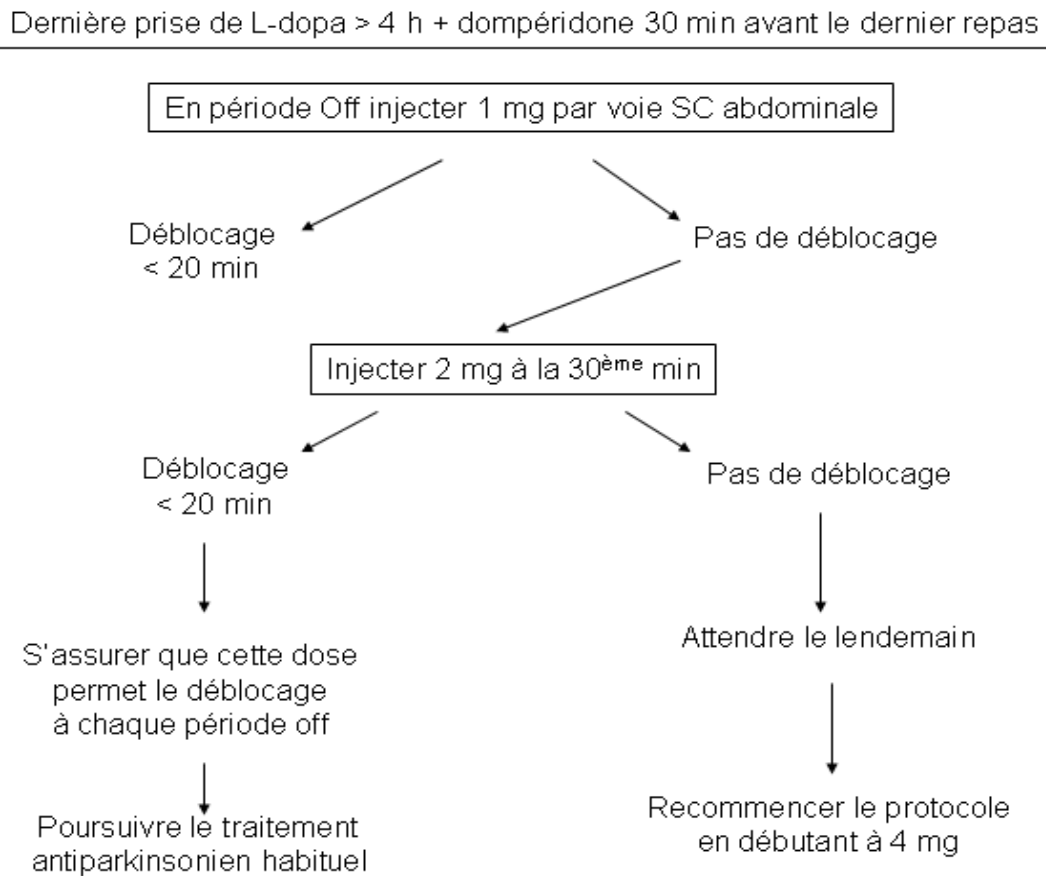


Figure 08 : Instauration d'un traitement par apomorphine⁽²⁵⁾

Avant toute utilisation d'apomorphine il faut apprendre au patient et à son entourage comment distinguer une phase On d'une phase Off et à tenir un journal de bord des fluctuations motrices où sont répertoriées les heures d'apparitions des symptômes et les manifestations cliniques des deux phases. L'utilisation de fiches d'évaluation se révèle pratique (elles sont aussi utilisables pour les autres médicaments (voir Figure 08). L'injection devant se faire lors de l'apparition des prémices de la phase off (Akinésie, crampes, dystonies, dysarthries, sensation de semelle de plombs, de chape sur les épaules).

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

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

Tous les agonistes dopaminergiques n'ont pas la même activité. Il existe une équivalence de dose entre eux et la L-dopa (Tableau 13). Cela permet des adaptations ou des changements de traitement en quelques jours dans le cas d'une intolérance à une molécule, les agonistes dopaminergiques ne devant pas être arrêtés brutalement, sous peine d'induire un syndrome malin des neuroleptiques par carence en dopamine.

Tableau 13 : Equivalence de dose entre L-dopa et agonistes dopaminergiques.

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

VII.1.3. Inhibiteurs du catabolisme de la dopamine.

VII.1.3.1. Inhibiteur de la monoamine oxydase de type B (IMAO B).

Tableau 14: Spécialités à base d' IMAO B

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

Ce sont des inhibiteurs sélectifs de la MAO B centrale. Ils passent la BHE et diminuent le catabolisme de la dopamine par cette enzyme et augmentent par conséquent le tonus dopaminergique striatal en début d'évolution de la maladie, l'effet étant lié à la production endogène de dopamine⁽²⁸⁾. Ajoutés à la L-dopa, ils augmentent de 10 %⁽²⁹⁾ son efficacité. Le blocage de l'enzyme étant irréversible, le traitement est efficace jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement.

Ces IMAO B sont métabolisés en métabolites de structures amphétaminiques (Figure09) : la L-méthamphétamine et la L-amphétamine présentant 25 % de l'activité de la D-méthamphétamine et de la D-amphétamine. Cela explique une partie des effets indésirables de ces médicaments. Les IMAO B sont rapidement absorbés, se lient de façon importante aux protéines plasmatiques (95 %) et subissent un effet de premier passage hépatique important. La forme lyoc présente l'avantage de shunter ce premier passage hépatique hautement métabolisant et permet de diminuer de 90 % le passage en dérivés amphétaminiques par rapport aux comprimés standards. Il en résulte une baisse appréciable des effets indésirables induits par ces médicaments.

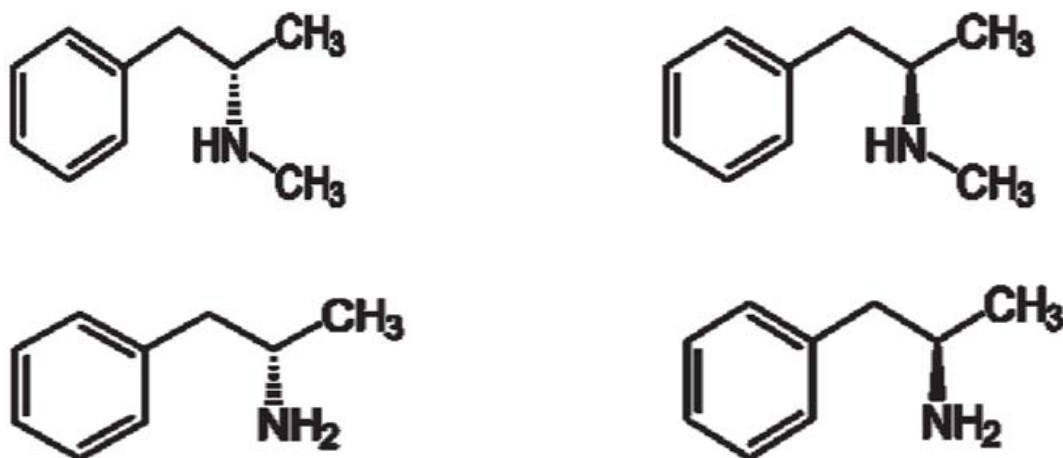


Figure 09 : Les dérivés amphotaminiques issus du métabolisme des IMAO-B

En haut à gauche : D- méthamphétamine

En haut à droite : L-méthamphétamine

En bas à gauche : D-amphétamine. En bas à droite : L-amphétamine

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

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

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

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

Les IMAO B sont indiqués :

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

VII.1.3.2. Les inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyl transférase (ICOMT).

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

❖ L'entacapone (Tableau 15),

Ne traverse pas la BHE. De ce fait elle augmente uniquement la biodisponibilité de la L-dopa avec laquelle elle est administrée. Son action étant réversible, son administration est conjointe à celle de la L-dopa dont elle augmente de 10 à 60 % l'efficacité motrice chez le patient⁽³⁰⁾. Elle n'engendre pas d'interaction médicamenteuse mais est contre-indiquée en cas de grossesse (embryotoxicité), d'allaitement, de phéochromocytome, d'antécédent de syndrome malin des neuroleptiques ou de rhabdomyolyse. Les effets secondaires sont d'ordre digestif, et on observe une coloration jaune orangée constante des urines, de la salive et des larmes.

Tableau 15 : Spécialité à base d'entacapone.

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

❖ La tolcapone (Tableau 16)

Est un ICOMT à action périphérique et centrale se prenant le matin, le midi et le soir indépendamment des prises de L-dopa, du fait de sa demi-vie longue. Elle augmente de 30 % la biodisponibilité de la L-dopa⁽³¹⁾. Les contre-indications sont les mêmes que pour l'entacapone, une attention toute particulière sera fait au niveau du suivi hépatique. Ici aussi les métabolites ont une couleur jaune. La tolcapone ne doit pas être administrée en première intention.

Tableau 16: Spécialité à base de Tolcapone.

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

d) L'amantadine.

Tableau 17 : Spécialité à base d'amantadine.

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

Initialement utilisée comme un antiviral dans la prophylaxie de la grippe à virus A, son action antiparkinsonienne a été découverte par hasard⁽³²⁾. Son efficacité antiparkinsonienne est plus faible que celle de la L-dopa, mais elle présente d'intéressants effets antidyskinétiques^{(33),(34)}. Le délai d'action est de deux semaines mais les effets thérapeutiques s'épuisent de façon rebelle aux augmentations de dose en quelques mois.

Ses indications sont la maladie de Parkinson débutante, akineto-hypertonique ne justifiant pas l'emploi de la L-dopa, ou en association avec celle-ci ; ou les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.

Sa contre-indication principale reste la grossesse du fait de ses effets tératogènes. Les effets secondaires observés sont de nature atropinique.

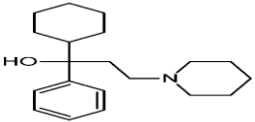
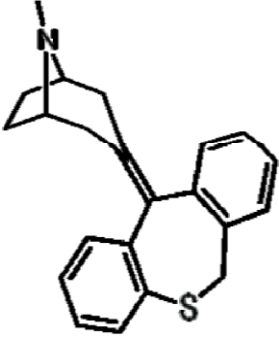
L'amantadine bénéficie de propriétés pharmacologiques diverses parmi celles-ci citons :

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

VII.2. Médicaments non dopaminergiques :

VII.2.1. Les anti cholinergiques.

Tableau 18 : Anti cholinergiques antiparkinsoniens.

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

Ces médicaments n'ont qu'un usage restreint en raison des nombreux effets secondaires atropiniques dose-dépendant ainsi que les troubles de la mémoire (oubli à mesure et délire avec confusion chez les sujets âgés) qu'ils engendrent (Tableau 19).

Ils agissent par blocage des récepteurs muscariniques périphériques et centraux.

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

Ils ont comme contre-indication, celles communes à tous les atropiniques et sont contre-indiqués chez les patients de plus de 70 ans (Tableau 19). De ce fait, on les réserve aux patients jeunes présentant d'importantes formes avec tremblements ou dans le cas d'un syndrome parkinsonien sous neuroleptiques.

Tableau 19: Effets indésirables et contre-indications des anticholinergiques atropiniques.

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

VII.2.2. La clozapine (Léponex®)

La clozapine est un neuroleptique atypique de la classe des dibenzodiazépines. Elle entraîne très peu d'effets moteurs du fait qu'elle bloque les neurones méso-limbiques sans affecter les neurones nigro-striés.

Sa prescription initiale est hospitalière annuelle et faite uniquement par un neurologue, un gériatre ou un psychiatre sous couvert d'une surveillance codifiée de la numérotation formule sanguine (NFS) en raison du risque d'agranulocytose (NFS hebdomadaire durant 18 semaines puis mensuelle durant toute la durée du traitement, contrôle deux fois par semaine en cas de fièvre, de signes d'infection, de leucopénie < 3,5 G/L et/ou de neutropénie < 2 G/L ; interruption immédiate du traitement en cas de leucopénie < 3 G/L et/ou de neutropénie < 1,5 G/L). La normalisation de la NFS doit être mentionnée sur l'ordonnance. Un électrocardiogramme (ECG) est conseillé en début de traitement. En cas d'antécédents de cardiopathie sévère, on déconseille le traitement par clozapine. En cas de syncope, de palpitations, de dyspnées ou de douleurs thoraciques, le patient doit arrêter le traitement et d'aller consulter rapidement. L'entourage doit aussi être informé de ces précautions d'emploi.

Elle est utilisée chez le parkinsonien dans le cadre des traitements des psychoses dopa-induites (seule molécule ayant une autorisation de mise sur le marché AMM pour cette indication), ainsi que pour son effet anti dyskinésique (indication hors AMM)⁽³⁵⁾.

L'effet secondaire majeur est une sédation excessive. Le traitement doit être commencé à très faible dose (6,25 ou 12,5 mg en une prise au coucher) avec une instauration des paliers lente. Dans le cadre de troubles psychotiques aigus la dose ne devra pas excéder 12,5 mg par semaine. Autrement, la dose moyenne nécessaire est de 25 mg par jour et ne dépasse que rarement 75 mg par jour. L'arrêt du traitement est souvent suivi de la réapparition des hallucinations.

VII.3. Traitements neurochirurgicaux : stimulation cérébrale profonde

VII.3.1. Généralités :

Mise au point par Alim-Louis Benabid – médecin et chercheur français - en 1985, la stimulation thalamique et sous-thalamique est une technique dès lors très largement utilisée pour le traitement des formes avancées de la maladie de Parkinson.

Il existe trois cibles des traitements neurostimulateurs : le noyau ventral intermédiaire (Vim) du thalamus, le globus pallidus interne (GPi) et le noyau sous-thalamique (NST). Deux possibilités s’offrent au patient : soit la destruction de la structure en question (thalamotomie, pallidotomie), soit l’implantation d’une électrode de stimulation. L’implantation d’électrode (stimulation cérébrale profonde) est généralement préférée, car réversible, modulable et moins sujette aux effets secondaires (voir tableau ci-après).

Tableau 5.1 : Stimulation ou destruction ?

Stimulation (Deep Brain Stimulation)	Destruction
Réversible	Définitive
Modulable : augmente l'efficacité diminue les effets secondaires	Tout ou rien Taille fixe de la lésion
Bilatéralité possible	Effets secondaires augmentent si lésions bilatérales
Suivi + contraignant : Réglages Batteries	Pas de suivi
Coût	
Matériel étranger	

Tableau 5.2 : Combinaison des deux approches

	Vim	GPi	STN
Destruction	(thalamotomie)	Pallidotomie (USA)	
Stimulation	DBS-Vim	DBS-GPi	DBS-STN

DBS : Deep Brain Stimulation = neurostimulation cérébrale profonde.

Tableau 20 : tableau résumant les avantages et inconvénients des traitements par neurostimulation ou par destruction.⁽³⁶⁾

VII.3.2. Intervention :

Ce type de traitement nécessite une intervention neurochirurgicale, dont le but est d'implanter dans le cerveau une sonde munie de micro-électrodes, reliées par une extension sous-cutanée à un neurostimulateur implanté sous la clavicule (voir radiographie page précédente).

Durant la première partie de l'intervention – l'implantation des électrodes de stimulation dans le cerveau – le patient reste éveillé, ce qui permet au neurochirurgien et aux neurologues de tester les effets de la stimulation et d'effectuer un premier réglage du neurostimulateur. Le patient n'est donc pas sous anesthésie générale durant cette période ; une anesthésie locale est administrée au niveau du cuir chevelu, afin de pouvoir pratiquer le trou de trépan dans le crâne.

Dans un deuxième temps, une fois la sonde de stimulation chronique en place, le patient est mis sous anesthésie générale, et l'extension de la sonde est alors installée sous la peau, ainsi que le neurostimulateur. L'extension passe sous le cuir chevelu, la peau du cou et de l'épaule, et est enfin reliée au neurostimulateur installé en sous-cutané dans la région sous-cavulaire.

La plupart des patients peuvent quitter l'hôpital le jour suivant l'intervention, ou quelques jours plus tard. À la sortie, il est recommandé aux patients d'éviter pendant plusieurs semaines toute activité physique.

Quelques semaines après l'intervention, le patient consulte le neurologue afin d'ajuster les paramètres du neurostimulateur de manière optimale ; des rendez-vous de suivi sont alors programmés afin que le traitement soit continuellement reprogrammé et réadapté aux besoins du patient, pour un résultat optimal et pour réduire le plus possible les effets secondaires éventuels.

Cette programmation du neurostimulateur se fait grâce à un boîtier qui communique par radio-fréquence avec le dispositif installé sous la peau. Ce réglage est donc non-invasif et indolore pour le patient.

Lorsque la batterie du neurostimulateur est vide, une intervention chirurgicale simple permet de remplacer ce dernier ; les sondes et l'extension, elles, ne sont pas remplacées. Malgré sa relative simplicité, ce geste représente tout de même un nouvel acte invasif pour le patient, une nouvelle anesthésie, ainsi que des coûts supplémentaires. Notons par ailleurs que les batteries vides de l'ancien neurostimulateur ne peuvent être rechargées ou remplacées, et un neurostimulateur neuf doit être ré-implanté⁽³⁷⁾

Partie pratique

I. Introduction :

La maladie de parkinson se caractérise comme étant une maladie neurologique atteignant le système nerveux central par une dégénérescence des cellules nerveuses d'un noyau gris central : le locus niger. Cela provoque une insuffisance dans la sécrétion de dopamine. Elle se manifeste par un tremblement de repos, des troubles de tonus et une akinésie, diversement associés. La maladie de parkinson n'est pas une maladie contagieuse mais chronique, évolutive et pour le moment incurable. Elle est d'étiologie inconnue. ^{(38),(39)}

En générale il s'agit de personnes de plus de 50 ans qui sont atteintes de maladie de parkinson ⁽³⁹⁾ avec légère prédominance masculine : 12-15 H / 10F ⁽⁴⁰⁾

Sa prévalence est de 2 pour 1 000 dans la population générale, s'élevant à 2 % au-delà de 65 ans. C'est une pathologie gênante avec ses séquelles physiques et psychiques. C'est la deuxième cause de handicap moteur chez le sujet âgé (après les accidents vasculaires cérébraux). ⁽⁴¹⁾

I.1/Justification de l'étude :

Avec le vieillissement de la population mondiale, l'impact de la maladie de parkinson se fera sentir tant dans les pays développés que dans les pays en développement.

On estime à 4 millions le nombre de personnes affectées par cette maladie dans le monde, et près de 50000 en Algérie.

Les connaissances actuelles sur la maladie de parkinson sont encore loin d'être complètes, pour cela on a fait des recherches à fin de décrire la maladie et obtenir plus d'informations concernant le traitement et ses effets secondaires.

On a donc effectué une enquête auprès des parkinsoniens consultant au service de la Neurologie médicale de CHU Tlemcen durant la période d'Octobre 2013- Avril 2014, après avoir élaborer un questionnaire pour exploiter les résultats.

I.2 /Les Objectifs :

I.2.1/ -Objectif principal : Description de l'efficacité des traitements antiparkinsoniens sur l'évolution clinique de la maladie.-

I.2.2/ - Objectif secondaire : Définition des effets secondaires des antiparkinsoniens.

II. Matériels et méthodes :

II.1/ Type d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive transversale du 01 Octobre 2013 au 31 Avril 2014 sur des parkinsoniens consultant au service de Neurologie médicale de CHU Tlemcen.

II.2 /Population étudiée :

II.2.1/ Critères d'inclusion: des sujets âgés plus de 50 ans présentant une triade symptomatique (akinésie ; tremblement de repos ; hypertonie) traités par MODOPAR 250mg, PARKINANE 2-5 mg ou COMTAN 200 mg.

II.2.2/ Critères d'exclusion : Des patients ont un syndrome parkinsonien.

A) Syndromes parkinsoniens provoqués par les neuroleptiques

Comme certains antis nauséux (Primpéran®), sédatifs (Théralène®), l'Agréal® (proposé dans le traitement de la ménopause), certains inhibiteurs calciques et des antidépresseurs sérotoninergiques ont été impliqués dans la genèse d'un syndrome parkinsonien. Cliniquement, tous les signes rencontrés dans la maladie de Parkinson peuvent se voir. Typiquement, c'est un syndrome parkinsonien qui ne répond pas au traitement dopaminergique. Son traitement repose sur l'arrêt du neuroleptique s'il est envisageable, voire parfois sur la substitution au neuroleptique moins pourvoyeur d'effets indésirables moteurs.

B) Autres syndromes parkinsoniens dégénératifs

Ils se différencient de la maladie de Parkinson par la faible réactivité ou l'absence de réactivité au traitement dopaminergique comme :

➤ *la Paralyse supranucléaire progressive(ou maladie de Steele-Richardson-Oslewski)*

Elle débute obligatoirement après l'âge de 40 ans et est à l'origine de 10 à 15 % des syndromes parkinsoniens. Il s'agit d'un syndrome parkinsonien relativement symétrique prédominant sur la musculature axiale. Le traitement par la Dopa est peu efficace et dans tous les cas l'effet bénéfique est transitoire. Il s'y associe des troubles de l'équilibre postural (avec des chutes dès la première année d'évolution) et une paralysie supranucléaire de l'oculomotricité verticale.

➤ *Dégénérescence cortico-basale*

C'est une cause beaucoup plus rare qui associe un syndrome parkinsonien pyramidal et dystonique très asymétrique, des éléments apraxiques et un syndrome frontal.

II.3 / Critère de jugement :

Apprécier la réponse au traitement anti parkinsonien par une amélioration des symptômes caractéristiques de la maladie de parkinson à savoir le tremblement de repos, l'akinésie et la rigidité.

II.4 / Exploitation des données :

La gestion des données est totalement informatisée.

Le questionnaire a été réalisé grâce au logiciel Microsoft Word 2010. Les réponses aux questionnaires ont été reportées dans un tableau au fur et à mesure à l'aide du logiciel Microsoft Excel. Le logiciel SPSS a été utilisé pour l'analyse des données et la réalisation des tests statistiques.

II.5 / Modalité de recueil des données : variables étudiés (Voir annexe 01)

Les malades consultant au service de Neurologie médicale pour la maladie de parkinson (anciens et nouveaux cas) subissent un interrogatoire direct pour les variables suivants :

- L'âge ;
- Le sexe ;
- Le traitement ;
- Les effets secondaires ;
- Réponse au traitement.

II.6 / Ethique :

On a demandé l'accord verbal de participation de chaque sujet inclus dans l'étude pour répondre au questionnaire.

II.7 / Déroulement d'étude :

Les consultations se déroulent au service de Neurologie du CHU Tlemcen.

La première consultation pour diagnostiquer le patient a fin de s'assurer que c'est une maladie de Parkinson. Le diagnostic positif est posé par la présence de deux (2) symptômes de la triade caractéristique de la maladie à savoir :

- ✓ Le tremblement de repos : qui siège au niveau des membres inférieurs et/ou supérieurs. Selon la forme clinique de la maladie, le tremblement peut être absent.
- ✓ Dans un deuxième temps, on cherche une rigidité ou hypertonie plastique qui se définit par une augmentation du tonus musculaire surtout les articulations majeures telle le poignet. On demande au malade de lever lentement le bras aussi haut que possible, on peut sentir une augmentation immédiate du tonus lorsque le test est positif, phénomène de la roue dentée.
- ✓ En fin, on peut observer une akinésie. C'est un défaut de démarrage moteur, en remarquant une difficulté à initier les mouvements ainsi une fatigabilité rapide lors des tâches répétées.

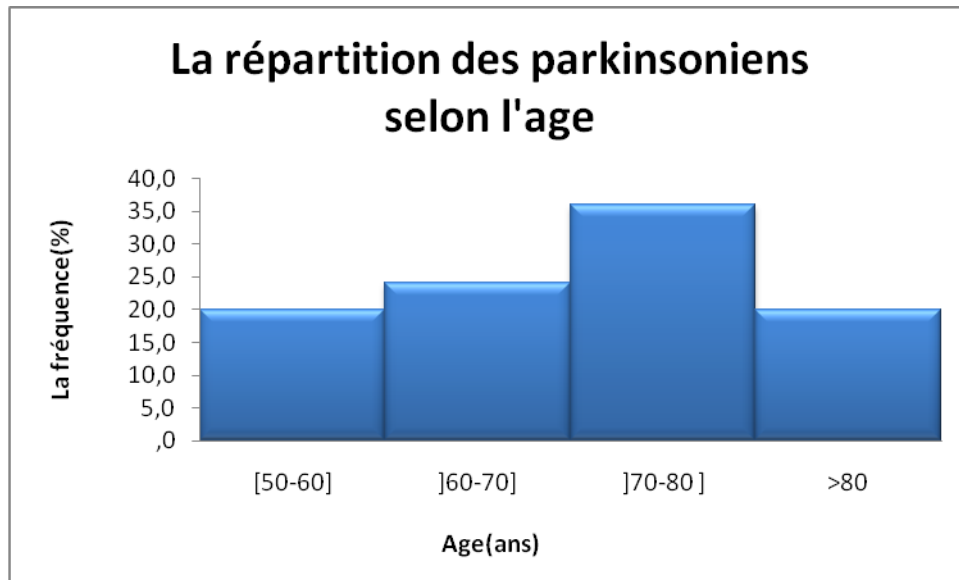
Après avoir posé le diagnostic de la maladie de Parkinson, on prescrit un traitement adéquat selon la symptomatologie.

Le parkinsonien sera revu dans trois mois dans une deuxième consultation au cours de laquelle on fait une enquête auprès des malades en répondant au questionnaire pour décrire les effets secondaires du traitement et apprécier par l'examen neurologique une amélioration des symptômes (c'est-à-dire une diminution des tremblements, de l'akinésie ou de la rigidité) pour qu'on puisse juger de l'efficacité du traitement, si non il est modifié en augmentant ou diminuant la dose ou en associant un autre médicament antiparkinsonien.

III. Résultats :

1/L'âge :

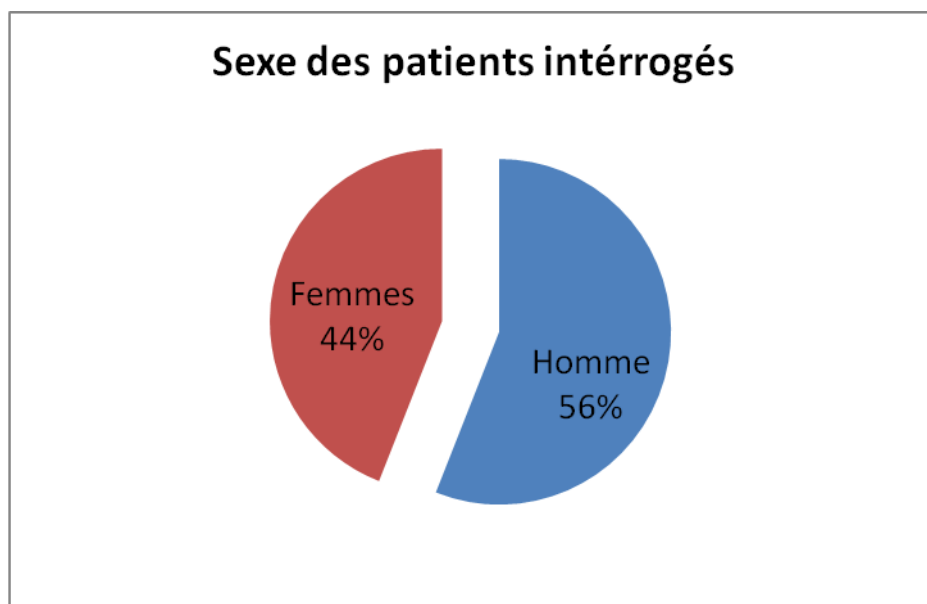
Figure 10 : La répartition des parkinsoniens selon l'âge.



-La maladie de Parkinson touche majoritairement, dans notre population d'étude, les gents ayant un âge compris dans l'intervalle :]70-80] ans.

2/le sexe :

Figure 11 : Le sexe des patients interrogés.



-Le sexe masculin est légèrement prédominant avec un pourcentage de 56% .

3/ Les symptômes de la maladie de Parkinson : (Akinésie)

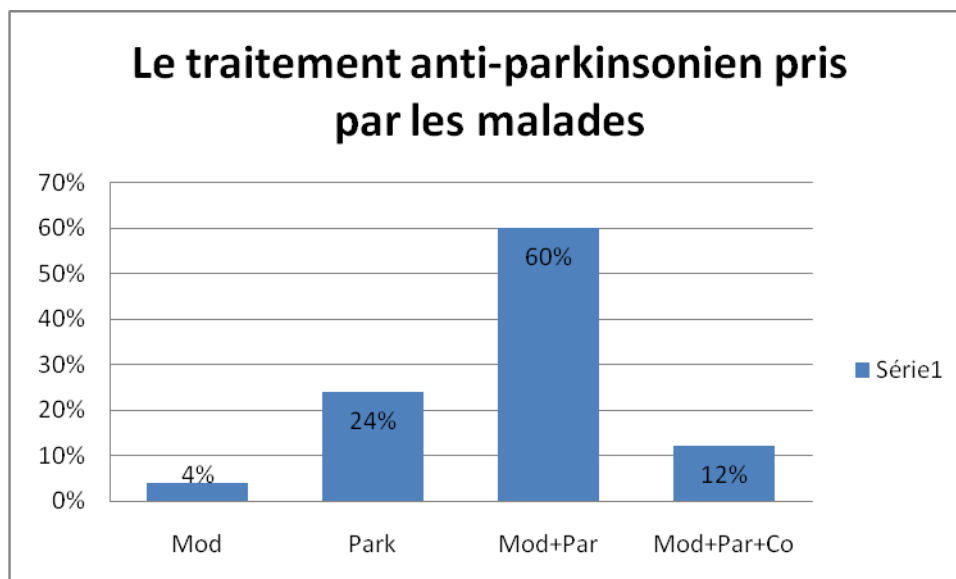
Tableau 21 : Symptôme de la maladie de parkinson (Akinésie)

Présence d'akinésie	Absence d'akinésie
15 (79%)	4 (21%)

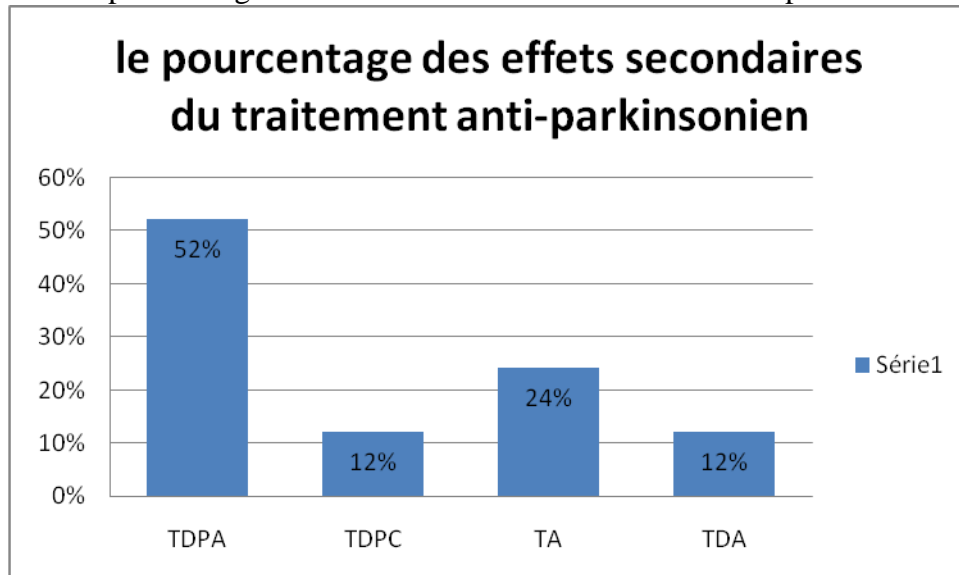
-15 malades (soit un pourcentage de 79%) présentent une akinésie comme symptôme de la maladie de Parkinson.

4/Traitement :

Figure 12 : le traitement antiparkinsonien.



-60% des malades ont pris la bithérapie le MODOPAR 250 mg et PARKINANE 2 ou5 mg.

5/ Effets 2nd :**Figure 13** : Le pourcentage des effets secondaires du traitement antiparkinsonien.

-La moitié des parkinsoniens souffre des troubles digestifs associés aux troubles psychiques et autres atropiniques.

TDPC :troubles digestifs, psychique et cardiaque/ TA :troubles atropiniques.

-Exemple des troubles digestifs : la secheresse buccale**Tableau 22** : Fréquence des parkinsoniens qui ont une secheresse buccale.

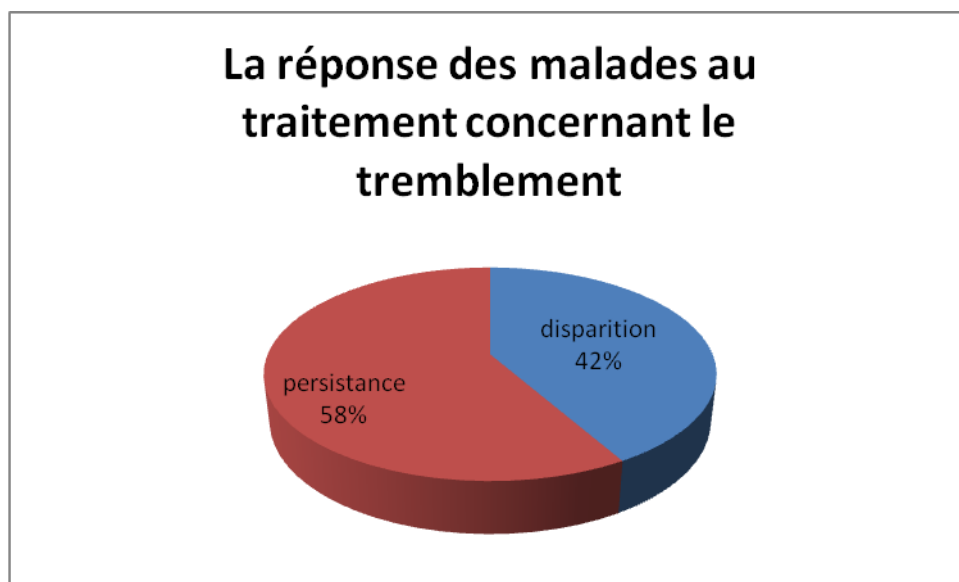
Sécheresse de la bouche	Oui	non
Nombre des malades	19	6
Fréquence des malades	76%	24%

76% (soit un effectif de 19 malades) souffrent d'une sécheresse de la bouche comme un effet secondaire du traitement antiparkinsonien.

-Exemple des troubles comportementaux : l'hallucination**Tableau 23** : Fréquence des parkinsoniens qui ont une hallucination.

Hallucination	Oui	Non
Nombre des malades	6	19
Fréquence des malades	24%	76%

24% des parkinsoniens développent, suite à la prise des médicaments antiparkinsoniens une hallucination.

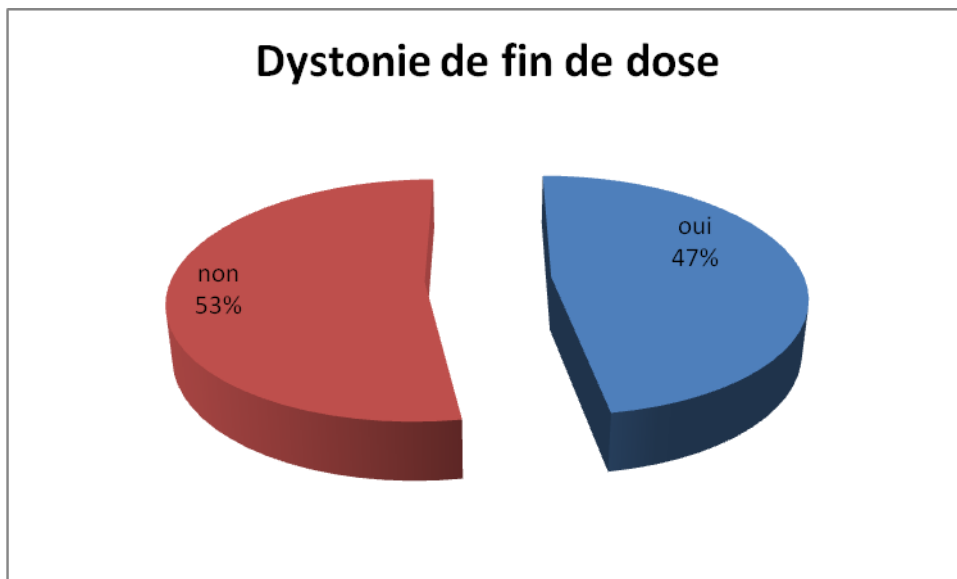
6/La réponse au traitement antiparkinsonien :***Le tremblement de repos :****Figure 14** : La réponse des malades au traitement antiparkinsonien (tremblement de repos).

-La majorité des parkinsoniens répond au traitement antiparkinsonien par une persistance du tremblement de repos.

L'akinésie :*Tableau 24 :** La réponse des malades au traitement antiparkinsonien (akinésie)

Akinésie	Disparition	Persistance
Nombre des malades	3	12
Fréquence des malades	20%	80%

-Parmi les 19 malades qui ont déjà dit qu'ils ont eu une akinésie, 12(soit une fréquence de 80%) ont eu une persistance de l'akinésie après la prise des médicaments antiparkinsoniens.

Dystonie de fin de dose :*Figure 15 :** La réponse au traitement antiparkinsonien (la dystonie de fin de dose).

-53% des malades n'ont pas une dystonie de fin de dose après la prise du traitement antiparkinsonien.

***Dyskinésie**

Figure 16 : la réponse au traitement antiparkinsonien (Dyskinésie)



-Après la prise des médicaments antiparkinsoniens, 84% des parkinsoniens souffrent des dyskinésies.

Tableau 25 : tableau de croisement Age×Effet secondaire.

Age	effet 2nd				Total
	TDPA	TDPC	TA	TDA	
[50-60]	3	1	0	1	5
]60-70]	3	0	3	0	6
]70-80]	4	2	3	0	9
>80	3	0	0	2	5
Total	13	3	6	3	25

Le test chi-deux donne une valeur $p=0,194$ non significative.

Tableau 26 : Tableau de croisement Sexe×Effets secondaires :

Sexe		effet 2 nd				Total
		TDPA	TDPC	TA	TDA	
sexe	Homme	7	2	5	0	14
	Femme	6	1	1	3	11
Total		13	3	6	3	25

Le test chi-deux donne une valeur $p=0,122$ non significative.

Tableau 27 : Tableau de croisement Age×Dystonie de fin de dose :

Age		DFD		Total
		oui	Non	
	[50-60]	2	3	5
]60-70]	2	1	3
]70-80]	2	4	6
	>80	3	2	5
Total		9	10	19

Le test chi-deux donne une valeur $p=0,717$ non significative.

IV. Discussion :

➤ *Limite de l'étude :*

Durant notre enquête auprès des malades consultants au service de Neurologie médicale CHU Tlemcen pour la maladie de parkinson, la majorité des patients ont répondu à nos questions sauf un qui a refusé de nous répondre.

C'est une étude de caractère hospitalier monocentrique.

Le nombre final des parkinsoniens est de 25 malades sur lesquels on a fait notre étude concernant l'efficacité du traitement antiparkinsonien donc c'est un petit échantillon.

C'est une étude descriptive avec comme principal biais, l'absence d'autres études pour faire la comparaison des résultats obtenus.

➤ *Résidence des patients :*

Les parkinsoniens consultant au service de la Neurologie médicale CHU Tlemcen dans la période d'Octobre 2013- Avril 2014 sont venus de différente wilaya de notre pays : Tlemcen, Oran, Mostaghanem, Béchar...

• *L'analyse des résultats*

• *L'âge des patients : figure (10)*

Dans notre population d'étude, on a remarqué que la maladie de Parkinson touche les personnes âgées de 50 ans et plus avec une moyenne d'âge de 70 ans plus ou moins 10.99 pour les deux sexes.

Chez nos patients la tranche d'âge la plus touchée est de [70-80] ans avec une fréquence de 36%. D'après les données de la littérature, les premiers symptômes de la maladie de parkinson se manifestent habituellement entre 50 et 60 ans. Mais la maladie peut débuter bien plus tôt ou bien plus tard (avant 20 ans, on parle de parkinsonisme juvénile et entre 20 et 40 ans, de début précoce).⁽⁴⁵⁾ L'âge moyen retrouvé est 60 ans plus ou moins 2 ans.⁽⁴⁶⁾

<i>Notre étude (échantillon de 25 malades)</i>	<i>Les données de la littérature (population mondiale)</i>
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 20% des patients dont l'âge est compris dans un intervalle de [50-60] ans. ✓ 24% des malades âgés de [60-70] ans. ✓ 20% des parkinsoniens âgés de plus de 80 ans. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 20% des patients sont âgés de moins de 60 ans. ✓ 1% des plus de 60 ans. ✓ Près de 3% des plus de 80 ans <p style="text-align: center;">(47)</p>

Tableau comparatif des résultats de la littérature avec notre étude.

- **Sexe des patients : figure (11)**

Concernant le sexe des patients inclus dans cette étude, la maladie de Parkinson touche les hommes et les femmes avec un sexe ratio : 1.27

On a trouvé une prédominance masculine avec un pourcentage de 56% ce qui est accordé avec les recherches de la littérature ⁽⁴⁸⁾

Un sexe ratio de 1.2 est marqué à Tunisie par **Prof. FRIH-AYED Mahbouba** ⁽⁴⁹⁾

- *Les symptômes de la maladie de parkinson :*

La maladie de Parkinson se manifeste par une triade symptomatique : le tremblement de repos, l'akinésie et la rigidité comme on a déjà les décrit dans la partie théorique.

- ❖ *Tremblement de repos :*

Tous les parkinsoniens inclus dans notre étude ont eu le tremblement de repos comme un symptôme de la maladie de Parkinson. Initialement, il est ressenti comme une vibration interne qui devient visible et manifeste par la suite.

60 à 70% est le pourcentage des patients qui développent un tremblement de repos. ⁽⁵⁰⁾

- ❖ *L'akinésie : tableau (21)*

On a choisit l'akinésie comme un second symptôme de la pathologie pour l'étudier.

« L'akinésie est la lenteur et la réduction de la mobilité automatique et volontaire. » ⁽⁵¹⁾

79% des patients qui ont eu une akinésie. Alors qu'elle est absente chez 21% des cas.

La littérature mentionne que l'akinésie se manifeste dès le début de la maladie dans 20 à 30% des cas.

→A travers ces témoignages, on peut dire que l'intensité du tremblement et la sensation de l'akinésie sont différent d'un patient à un autre.

- ❖ *Le traitement antiparkinsonien : figure (12)*

Concernant le traitement antiparkinsonien pris par les patients, 7 malades suivent une monothérapie dont, 1 seul (soit une probabilité de 4%) a eu le Modopar 250 mg et 6 d'entres eux (soit un pourcentage de 24%) prennent le Parkinane 2 ou 5 mg.

60% des patients ont pris une bithérapie qui associe le Modopar 250 mg et Parkinane 2 ou 5 mg. Finalement 3 malades (soit une fréquence de 12%) ont pris une association de trois médicaments antiparkinsoniens : le Modopar 250 mg, le Parkinane 2 ou 5 mg et Comtan 200 mg.

Donc la bithérapie Modopar 250 mg et Parkinane 2 ou 5 mg est fréquemment utilisée avec un pourcentage de 60%.

Une étude française de C. Moreau trouve que la Duodopa® qui est une technique d'infusion intra-duodéno-jéjunale de L-dopa qui permet une stimulation dopaminergique continue efficace, plus d'une centaine de patients en ont bénéficié en France, et près de 3000 en Europe. En France, ce traitement est indiqué chez les patients parkinsoniens évolués présentant des fluctuations motrices sévères et invalidantes, non éligibles à la stimulation cérébrale profonde ou après perte de l'efficacité de la stimulation ou en cas de contre-indication, d'intolérance, ou d'échec à l'apomorphine en perfusion sous-cutanée continue ⁽⁵²⁾

- *Les effets secondaires du traitement antiparkinsonien : figure (13)*

Comme tout médicament, le traitement antiparkinsonien a des effets secondaires.

« Un effet secondaire est une réponse indésirable à un médicament lorsqu'il est pris à des doses normales. Il peut être léger ou grave, temporaire ou permanent. » ⁽⁵³⁾

Les résultats de notre étude dit que : 52% des patients souffrent des troubles digestives, associés aux troubles psychiques et atropiniques. Parmi eux, 76% présentent une sécheresse buccale (tableau 22). Ces effets sont beaucoup plus manifestés chez les malades dans la tranche d'âge 70-80 ans (tableau 25), dont 76% présentent une sécheresse buccale. Alors que, les troubles digestifs associés aux troubles atropiniques sont absents chez le sexe masculin (tableau 26)

D'après des recherches précédentes, les troubles digestifs sont particulièrement fréquents dans la maladie de Parkinson. On estime par exemple que 2 parkinsoniens sur 3 souffrent de ces derniers. ⁽⁵⁴⁾ Ils ont trouvé une fréquence de 73% des parkinsoniens présentant une sécheresse de la bouche ^{(55).(56)}

12% de nos malades ont eu des troubles digestifs associée aux troubles psychiques et cardiaques.

La prévalence des troubles cardiaques est de 60% dans la maladie de Parkinson et comme symptôme associée, on a une accélération de rythme cardiaque. ^{(57).(58)}

Certaines recherches trouvent que l'anxiété est de 40% plus fréquente chez les parkinsoniens ⁽⁵⁹⁾, tandis que seulement 19.23% de nos malades souffrent d'une anxiété.

Pour les troubles psychiques, les hallucinations touchent 40% des parkinsoniens déments et 70% des parkinsoniens non déments⁽⁶⁰⁾. Les résultats de notre étude montrent seulement un pourcentage de 24% pour les malades présentant une hallucination (tableau 23) sans tenir compte de la démence.

→ Les effets secondaires du traitement antiparkinsonien diffèrent d'un patient à un autre.

Durant cette étude, on a trouvé que les effets secondaires sont dominés par des troubles digestifs.

- *La réponse aux traitements antiparkinsoniens :*

- ❖ *Le tremblement : figure (14)*

58% des parkinsoniens ont répondu au traitement antiparkinsonien par une persistance du tremblement de repos.

- ❖ *L'akinésie : Figure (24)*

Parmi les 19 malades qui ont présenté une akinésie, 12 d'entre eux ont eu une persistance de l'akinésie après la prise des médicaments anti parkinsoniens alors que seulement 3 malades ont répondu au traitement par une disparition de celle-ci.

La L-dopa a apporté la preuve de son efficacité sur l'akinésie au cours d'une étude en double insu et repose surtout sur l'expérience clinique faite par D. Devosa, R. Bordet et L. Defebvrea. Les agonistes dopaminergiques apparaissent moins efficaces que la L-dopa et n'ont pas fait la preuve formelle de leur efficacité. Les inhibiteurs enzymatiques ont un apport modeste qui nécessite d'être confirmé. Parmi les traitements ayant une action partiellement noradrénergique, le méthylphénidate (MPD) pourrait améliorer l'akinésie et les troubles attentionnels. La Mémantine a montré un intérêt sur les symptômes moteurs et la marche des patients parkinsoniens fluctuants⁽⁶¹⁾.

❖ *La dystonie de fin de dose : Figure(15)*

Notre étude a révélé que 53% des malades n'ont pas présenté une dystonie de fin de dose. Elle se développe identiquement chez les patients à tout âge (tableau 27)

Depuis quelques années, J.-P. Lefaucheur trouve que le traitement de la maladie de Parkinson et des dystonies a largement bénéficié des techniques de stimulation cérébrale profonde, ayant pour cibles le noyau sous-thalamique ou le pallidum.

Parmi ces techniques la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) qui a donné des résultats ouvrant la voie à des projets de prise en charge thérapeutique de la maladie de Parkinson. ⁽⁶²⁾.

❖ *La dyskinésie : figure(16)*

En ce qui concerne la dyskinésie, nos résultats présentent un pourcentage de 84% des malades qui ont développés une dyskinésie suite à une dopathérapie qui dure quelques années.

Les recherches précédentes trouvent que les dyskinésies surviennent globalement chez environ 30% des parkinsoniens après 5 ans de la dopathérapie. ⁽⁶³⁾

Selon les données récentes, l'apparition des dyskinésies est plutôt liée à l'évolution de la maladie qu'à la durée de l'exposition à la dopathérapie

Conclusion :

L'idée de traiter la maladie de Parkinson est vieille de plus d'un siècle, La différente option thérapeutique s'offrant au patient parkinsonien, en pratique courante, s'axent sur un traitement symptomatologique des déficits cérébraux. Le traitement proposé est médicamenteux. Cette thérapeutique, cherche à contenir la symptomatologie motrice pour permettre au parkinsonien de mener une vie moins handicapante.

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

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

Ainsi, le médecin doit expliquer au patient de façon systématique :

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

A côté des thérapeutiques usuelles, de nouvelles voies de recherches sont explorées. Elles peuvent être à but symptomatique, régénératif ou neuroprotecteur. A ce jour aucune thérapeutique neuroprotectrice n'a encore été mise au point en raison de la méconnaissance persistante des mécanismes physiopathologiques moléculaires de la maladie de Parkinson. Parmi les approches en cours de développement deux voies suscitent tous les espoirs :

Les thérapies géniques et les thérapies cellulaires.

Le parkinsonien peut toujours se tourner avec confiance vers la communauté médicale. Celle-ci peut lui permettre de mener une vie normale et l'aider à améliorer sa qualité de vie somatique, psychologique ou même social. L'orientation du parkinsonien et/ou de ses proches vers des associations de patients parkinsoniens, comme par exemple « France Parkinson », doit aussi être conseillée par le professionnel de santé. Là, ils peuvent trouver des informations, des conseils, une écoute et d'autres personnes confrontées au même vécu. Cette démarche positive permet à la personne parkinsonienne ou à ses proches de sortir de l'isolement et de se battre contre la maladie dans toutes ses dimensions.

La société doit aussi changer le regard qu'elle porte sur le parkinsonien ou sa maladie. Afin de combattre ces images fausses, et souvent rapportées par le patient parkinsonien ou ses proches, ainsi que pour dissiper tous malentendus rappelons que :

- La maladie de Parkinson ne se limite pas au tremblement ;
- Le tremblement est un symptôme de la maladie, le parkinsonien n'est ni un alcoolique, ni un drogué ;
- La maladie de Parkinson n'est pas qu'une « maladie de vieillard », elle peut toucher des personnes actives professionnellement ;
- La maladie de Parkinson bénéficie aujourd'hui de traitements efficaces permettant de mener une vie normale et active ;
- La maladie doit être acceptée par le patient et son entourage pour changer le regard.

Accepter la différence, permet de développer de nouvelles ressources pour s'épanouir.

Alors, pendant que les parkinsoniens attendent de pouvoir franchir le seuil d'une nouvelle ère thérapeutique, il nous reste à tous de changer le regard qui pèse sur ces personnes.

Résumé :

Introduction.- la maladie de parkinson est une maladie neurodégénérative qui affecte les gents de 50 ans et plus, elle se caractérise essentiellement par une perte neuronale dopaminergique, dans cette étude on détermine l'efficacité du traitement anti parkinsonien au service de neurologie médicale CHUT.

Méthode et patient.- Etude descriptive transversale faite sur 25 parkinsoniens.

Résultat.- la maladie de parkinson touche les gents à l'âge de 50 ans et plus, avec une légère prédominance masculine. Elle se manifeste par une triade symptomatique classique.

(Tremblement de repos, akinésie et une rigidité). Le traitement de référence est la L-dopa. Durant cette étude, on a trouvé que les parkinsoniens utilisent une bithérapie MODOPAR 250mg et PARKINANE 2 ou 5mg. Comme tout médicament, cette thérapie a des effets secondaires surtout sur les systèmes digestifs et psychiques.

Conclusion.- la maladie de Parkinson est une maladie chronique. A l'heure actuelle il n'existe pas de traitement stoppant l'évolution de cette pathologie. la mise en route du traitement sera très progressive afin d'améliorer la tolérance clinique.

Le but du traitement n'est ni la guérison ni la disparition de tous les symptômes mais plutôt d'améliorer la vie quotidienne du patient.

Mots clés.- maladie de parkinson, L-dopa, tremblement de repos, akinésie, dystonie de fin de dose.

الموضوع : تحديد فعالية العلاج المضاد لمرض باركنسون داخل مصلحة الأعصاب بالمستشفى الجامعي لمدينة تلمسان. الطريقة: دراسة وصفية مقطعية أجريت على 25 شخصا مصابا بمرض باركنسون. النتيجة: يؤثر مرض باركنسون على الأشخاص من سن 50 عاما فما فوق □ مع غلبة طفيفة للذكور. و يتجلى ذلك من خلال ثلاثة أعراض كلاسيكية (الرعاش عند الراحة □ تعذر الحركة و الصلابة). أثناء هذه الدراسة وجدنا أن أغلبية المرضى يستخدمون علاجا ثنائيا يجمع بين مودوبار 250 مغ و باركينان 2 او 5 مغ. مثل جميع الأدوية □ هذا العلاج له آثار جانبية خاصة على الجهاز الهضمي و النفسي. المناقشة: وفقا للنتائج المتحصل عليها في دراستنا لاحظنا توافقا مع البحوث الأخرى في ما يخص العمر و الجنس. حاليا أوروبا تستخدم العمليات الجراحية التي آثار جانبية اقل من الأدوية. الكلمات المفتاحية: مرض باركنسون □ الرعاش عند الراحة □ تعذر الحركة □ خلل التوثر من نهاية الجرعة

Abstract:

Introduction- Determining the effectiveness of anti parkinsonian treatment at medical neurology service CHU Tlemcen

Method -. Sectional descriptive study done on 25 patients.

Result -. Parkinson's disease affects the gents at the age of 50 years and older, with a slight male predominance. It is manifested by a classic triad of symptoms (tremor, akinesia and rigidity).

The standard treatment is L-dopa. In this study, we found that a combination therapy is using by parkinsonians; MODOPAR 250mg and PARKINANE 2 or 5mg.

Like all medicines, this therapy has side effects especially on digestive and psychological systems.

Conclusion -. According to the results found in our study, we noticed a similarity in the age and sex with other research.

Currently, most of Europe uses the surgical treatment wich has fewer side effects than medication.

Keywords -. Parkinson's disease, L-dopa, resting tremor, akinesia, dystonia end of dose.

Annexe 01 :

QUESTIONNAIRE

Nom /Prénom

Sexe

Age

Début de la maladie

Début du traitement

- Modopar 250 mg

•Troubles digestifs

Nausées

Vomissements

Diarrhées

Constipation

Dysgueusie

Anorexie

Sécheresse de la bouche

•Troubles psychiques

Délires

Agitation

anxiété,

hallucinations,

confusion mentale

épisodes psychotiques

troubles du sommeil :insomnie/somnolence

•Troubles cardiaques

Troubles du rythme cardiaque,

Hypotension artérielle orthostatique

•Troubles sexuels

Hypersexualité

Augmentation de la libido

•Troubles hématologiques

Leucopénie

Thrombocytopenie

- **Après évolution de la maladie**
 - Dystonie de fin de dose
 - Dyskinésie

- **Allergie cutanée**
 - Prurit
 - Rash
 - **Parkinane 2et 5mg**

- **Troubles atropiniques**
 - Sécheresse de la bouche,
 - Trouble de l'accommodation,
 - Hypertonie oculaire
 - Troubles mictionnels
 - Constipation.

- **Troubles du comportement**
 - Hallucinations
 - Confusion mentale
 - Agitation

- **Troubles rares**
 - Iléus paralytique
 - Parotidites suppuratives
 - **Comtan 200mg**

- **Troubles psychiatriques**
 - Insomnie
 - Hallucinations
 - Confusion

- **Troubles cardiaques**
 - Angine de poitrine
 - Infarctus du myocarde

- **Trouble digestifs**
 - Nausées
 - Diarrhées
 - Constipation
 - Sécheresse de la bouche

Réponse au traitement**-Modopar 250mg**

Akinesie : Disparition Régression Persistance

Dystonie de fin de dose **oui** **non**

Dyskinésie **oui** **oui**

-Parkinane 2 et 5mg

Disparition des tremblements **oui** **non**

-Comtan 200mg

Akinesie : Disparition Régression Persistance

Dystonie de fin de dose **oui** **non**

Dyskinésie **oui** **non**

Bibliographie:

- ¹ Luc Defebvre, Marc Verin, Masson. La maladie de Parkinson.; 2006, 220 pages
- ² guide du parcours de soins "maladie de Parkinson"; Février 2012; validé par le collège de la Haute Autorité de Santé 2012
- ³ France Parkinson; je découvre ma maladie: la maladie de Parkinson. Brochure destinée aux personnes nouvellement diagnostiquées
- ⁴ Dr Nicolas Jodoin neurologue CHUM-hôpital 26 Avril 2012 "le point sur la maladie de Parkinson" 2012 société Parkinson
- ⁵ Antoine-Flavien Eger, Christophe Gaudet, Blavigna, Athur Hamme "la maladie de Parkinson" université de Genève 26.06.2009
- ⁶ Professeur Emmanuel Broussole service neurologie, hôpital neurologique Pierre Wertheimer, université Claude Bernard Lyon, France "la maladie de Parkinson"
- ⁷ James L Caruso, Thomas J Cummings, Jhon Erven, Ubiquitin Immunochemistry as a Diagnostic Aid for Community Pathologist Evaluating Patients Who Have Dementia Charleen TChu.
- ⁸ DEFEBVRE L, VERIN M. Op. cit.
- ⁹ sfvb.org/congres/monastir/diaporama/d29.pdf, Épidémiologie de La maladie de Parkinson en Tunisie. Prof. FRIH-AYED Mahbouba. Service de Neurologie, EPS Monastir.
- ¹⁰ www.groupe-sante.net
- ¹¹ www.franceparkinson.fr
- ¹² mémoire bibliographique de Maser 1 biologie santé. Louis Boissière 25 Aout 2009
- ¹³ Dr Jaques Reis, (Neurologue coordinateur du module), université de Strasbourg
- ¹⁴ Tolosa E, Gaig C, Santamaría J, Compta Y., Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology*. 2009 Feb 17; 72(7 Suppl):S12-20. Review.
- ¹⁵ Doty RL., Olfaction in Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat Disord*. 2007; 13 Suppl 3:S225-8. Review
- "le syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson"
- ¹⁶ Alexander SOMOGLY et Frédéric BOURDAIN, neurologie carnets des ECN
- ¹⁷ Dr. J Chaouis, Dr R Guilloteau, Dr Y Lequeux, Dr P Marais, Dr M Sammour, groupe qualité pays de la Loire, dossier documentaire Mars 2013 "maladie de Parkinson, diagnostic et prise en charge par le généraliste.
- ¹⁸ DR. Jorge Rothweiler (responsable)
- ¹⁹ Nutt JG, Wooten GF, Diagnosis and Initial Management of Parkinson's Disease, *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1021-7.
- ²⁰ Groupe qualité pays de la Loire Mars 2013 document établi avec la concours méthodologique de la HAS de la production des listes de critères d'évaluation et d'amélioration des pratiques professionnelles.
- ²¹ Hughes et Al *Neurology* 1992. 24. 1142-6
communication, www.parkinson.ch.press@parkinson.ch M. Evelyne (responsable du bureau Romand) Info.romandi@parkinson.ch
"la maladie de Parkinson – l'essentiel en bref".
- ²² Gelb DJ, Oliver G, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 33-9.
- ²³ LANDRY Y, Op. cit. P359

- ²⁴RASCOL O, BROOKS DJ, KORCZYN AD et coll. A five year study of incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1484 -1491
- ²⁵ZAGNOLI F. Op. cit. P78
- ²⁶HOLLOWAY et coll. Parkinson study group. Pramipexole versus levodopa as initial treatment for Parkinson disease a 4 year randomized control trial. *Arch Neurol* 2004 ; 61 : 1044-1053
- ²⁷ZAGNOLI F. Op. cit. P78
- ²⁸Ibid.
- ²⁹Ibid.
- ³⁰Ibid. P77
- ³¹MYLLYLÄ VV, SOTANIEMI KA, VÜORINGEN JA et coll. Selegiline as initial treatment in de novo parkinsonian patients. *Neurology* 1992 ; 42 : 339-343
- ³²GOLBE LI. Long term efficacy and safety of deprenyl (selegiline) in advanced Parkinson disease. *Neurology* 1989 ; 39 : 1109-1111.
- ³³RINNE UK, LARSEN JP, SIDEN A et coll. Entacapone enhance the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuation. *Neurology* 1998 ; 51 : 1309-1314
- ³⁴KURTH MC, ADLER CH, HILAIRE MS et coll. Tolcapone improved motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuation : a multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 1997 ; 48 : 81-87
- ³⁵SCHWABS RS, ENGLAND ACJ, POSKANZER DC et coll. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *J Am Med Assoc* 1969 ; 208 : 1168-1170.
- ³⁶BLANCHET PJ, KONITSIOTIS S, CHASE TN. Amantadine reduces Levodopa-induced dyskinesias in parkinsonian monkeys. *Mov Disord* 1998 ; 13 : 798-802
- ³⁷GOETZ CG. New lessons from old drugs : amantadine and Parkinson disease. *Neurology* 1998 ; 50 : 1211-1212
- ³⁸DURIF F, DEBILLY B, GALITZKY M et coll. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson's disease : a double-blind placebo controlled study. *Neurology* 2004 ; 62 : 381-388
- ³⁹source : J.-E. Vanderheyden et D.-J. Bouilliez, *Traiter le Parkinson*, ed. DeBoeck, 2004
- ⁴⁰Source : Medtronic.
- ⁴¹<http://www.creapharma.fr/N9504/parkinson/definition-parkinson.html>
- ⁴²<http://www.caducee.net/DossierSpecialises/neurologie/parkinson.asp>
www.parkinson.ch/fr/index_fr.htm
- ⁴³sfvb.org/congres/monastir/diaporama/d29.pd , Prof. FRIH-AYED Mahbouba. Service de Neurologie , EPS Monastir
- ⁴⁴www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MID/.../item_
- ⁴⁵Dr.Gudrun ULM Clinique Paraceleus-Elene D-3500 KASSEL. Edition 2004.
Coordinateur : Dr.J-E. VADERHEYDEN 20 Juillet 2012. « Qu'est-ce que la maladie de parkinson ? Comment y faire face »
- ⁴⁶[http://www.parkinson.ch/index.php?id=29 & L=1](http://www.parkinson.ch/index.php?id=29&L=1)
- ⁴⁷<http://Parkinson.comprendre.choisir.com>
- ⁴⁸DEFFBURE L, VERIN M. Op.cit.p45.62
- ⁴⁹J.QUEVAUVILLIERS. Dictionnaire medical de poche. Paris Masson 2005.p15
-

⁵⁰<http://m.presse-dz.com/readart.php?id=11491>

⁵¹Inserm U 913 et service de neurologie CHU de Nantes « Trouble digestif et maladie de Parkinson : la recherche avancée » 11 Avril 2008 Paru dans le parkinsonien independant N=32 mars 2008 <http://gp²⁹.net/?p=223>

⁵²ARAKI I, KITAHARAM, OIAT, KUNOS. Voiding dysfunction and Parkinson's disease :urodynamic abnormalities and urinary symptoms. J Urol 2000, 164 :1640-1643

⁵³BONNET AM, PICHONJ, VIDAILHET M et coll. Urinary disturbance in striatonigral degeneration and parkinson's disease : clinical and urodynamic aspects. Mov Disord 1997, 12 :509-513

⁵⁴SENARD JM, RAIS, LAPEYER- MESTER M et coll. Prevalence of orthostatic hypotension in parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1997, 63 :584-589

⁵⁵SENARD, JM. Troubles tensionnels au cours de la maladie de Parkinson. IN RASCOL A. La maladie de Parkinson. Paris, Masson 1998 : 125-135

⁵⁶ZAGNOLIF. Op.cit. P 132

⁵⁷KUMAR N, Van Gerpen JA, Bower JH et coll. Levodopa-dyskinesia incidence by age of parkinson's disease onset. Mov Disord 2005, 20 (3) : 342-4

⁵⁸Quinn N, Critchley P, Marsden CD. Young onset parkinson's disease. Mov Disord 1987, 2 (2) 73-91

⁵⁹DERQUIN DEREN P, VIDAILHET M. Dyskinesies provoquées par la L.Dopa. Rev Neurol 2002, 158 :7S92-7S101

⁶⁰Rascal O, Brooks DJ, Korczyn AD et coll. Development of dyskinesias in a 5 years trial of ropinirol and levodopa. Mov Disord 2006, 21 (11) 1844-50

⁶¹WALSHK, BENNETT G, Parkinson's disease and anxiety. Postgrad Med J 2001, 77 :89-93

⁶²D. DEVOS, R. Bordet, L. Defebvre « hypothèse pharmacologiques et prise en charge théorique des troubles de la marche de la maladie de Parkinson » Rvu Neurologique February 2010 page 168-177

⁶³J-P Lefaucheur. Revu neurologique « Stimulation du cortex moteur. Parkinson et dystonie que nous enseigne la stimulation magnetique transcranienne ? revu de la littérature »

⁶⁴C MOREAU, A. Annic, D. Devos, L Defebvre « Comment gerer un traitement par duodopa dans la maladie de Parkinson évaluée ? »