

Parkinson : une maladie aux multiples visages

La notion de syndrome parkinsonien est un terme générique désignant différentes maladies caractérisées par les symptômes cardinaux suivants : raideur, tremblements, bradykinésie et instabilité posturale. La forme la plus répandue est le « syndrome parkinsonien idiopathique » (maladie de Parkinson). Cependant, il existe aussi le « syndrome parkinsonien symptomatique » (dont les causes sont connues) et les tableaux cliniques neurodégénératifs avec un autre profil d'atteintes, qui sont qualifiés de « syndromes parkinsoniens atypiques ». Aperçu.

Près de deux cent ans se sont écoulés depuis la première description de la maladie de Parkinson par le médecin anglais James Parkinson, en 1817, dans son *Essay on the Shaking Palsy*. Depuis, la médecine a fait de nombreux progrès. Il est apparu dans ce contexte qu'il n'existe pas qu'un seul Parkinson, mais plusieurs syndromes parkinsoniens (tableaux cliniques) très différents qui présentent des symptômes cardinaux similaires, mais ont des causes distinctes et doivent être traités de manière spécifique.

Définitions

Le « syndrome parkinsonien idiopathique » (SPI, maladie de Parkinson ou syndrome parkinsonien primaire) est de loin le plus fréquent. Le terme « idiopathique » signifie « dont la cause n'a pas été attribuée ». Il indique donc que l'origine de la maladie est inconnue.

Parallèlement au SPI, d'autres syndromes parkinsoniens développent des symptômes sous l'action de facteurs déclenchants clairement identifiés comme les poisons, les médicaments, les lésions cérébrales ou les troubles vasculaires. Ces maladies sont qualifiées de syndromes parkinsoniens « symptomatiques » ou « secondaires ».

Le troisième groupe est celui des « syndromes parkinsoniens atypiques » (ou Parkinson plus). Ces pathologies touchent plusieurs systèmes du cerveau (maladies multisystémiques), ce qui entraîne des troubles très divers et des évolutions plus complexes. Bien sûr, au vu des nouvelles découvertes, le SPI fait également partie des maladies multisystémiques. Cependant, en cas de SPI, la mort des neurones dopaminergiques dans la substance noire domine pendant de nombreuses années le tableau clinique,

tandis que les troubles d'autres systèmes sont manifestes précocement dans le cadre des syndromes parkinsoniens atypiques.

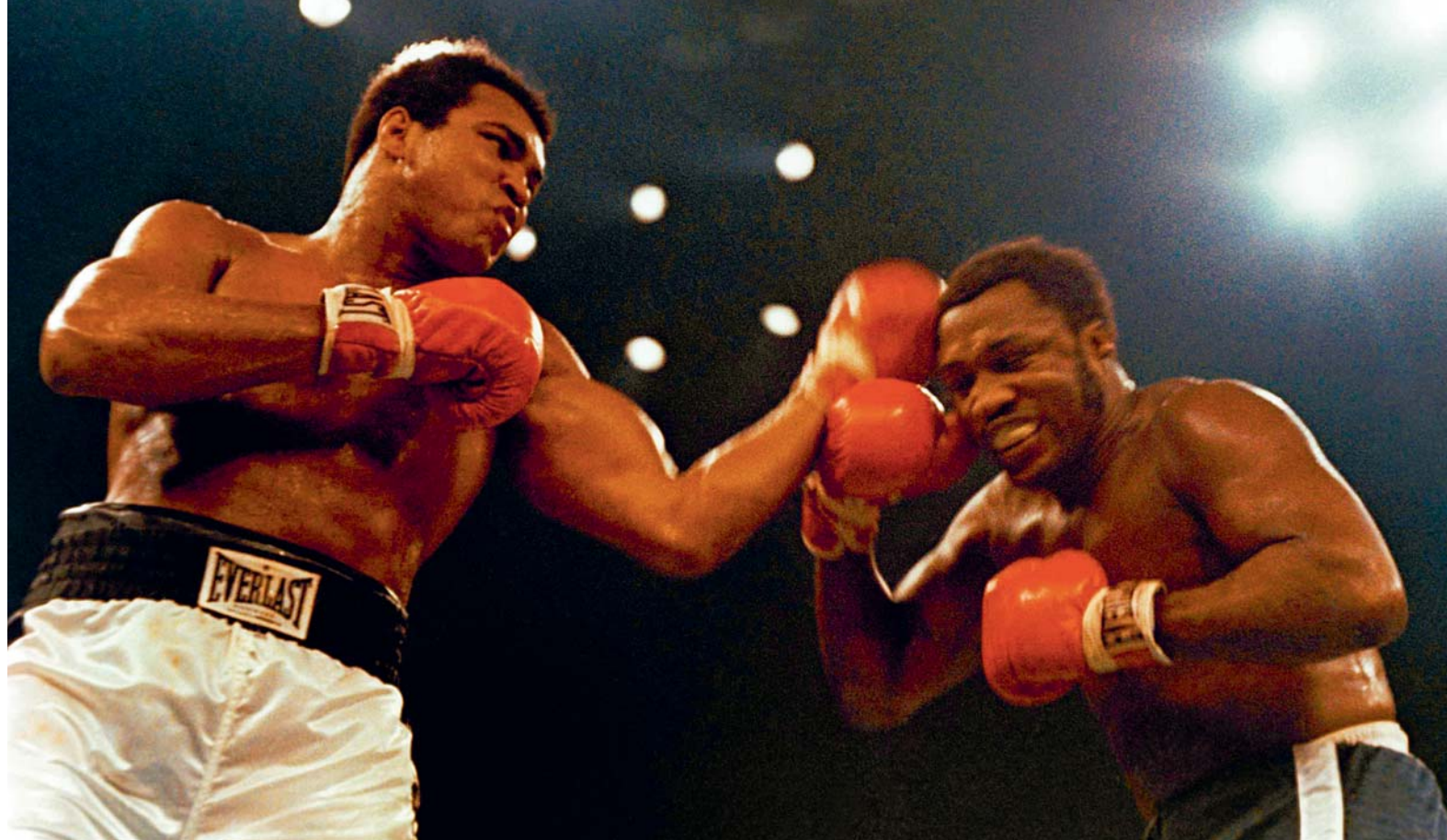
Parkinson « idiopathique »

Le syndrome parkinsonien idiopathique (SPI) est la forme la plus répandue. Elle représente 75 à 80% des cas. Le SPI est caractérisé par les symptômes cardinaux suivants : tremblements (au repos), bradykinésie (ralentissement), raideur (raidissement) et instabilité posturale. Parallèlement à ces symptômes moteurs, qui sont généralement d'abord unilatéraux, des troubles non moteurs font leur apparition – plus ou moins selon les patients. Il peut s'agir par exemple de symptômes sensoriels (douleurs), de symptômes végétatifs (régulation de la tension artérielle et de la chaleur, fonction vésicale et sexuelle), de dépression, d'hyposmie (altération de la fonction olfactive), de bradyphrénie (ralentissement des processus de pensée) ou de démence.

L'origine de la maladie est inconnue. L'on sait cependant que le trouble déterminant est la mort des neurones dopaminergiques dans la substance noire et qu'elle provoque la formation de dépôts protéiques (corpuscules de Lewy) dans les neurones touchés. Les symptômes du SPI peuvent donc être correctement traités pendant de nombreuses années par les médicaments dopaminergiques, qui remplacent la dopamine manquante dans le cerveau (L-dopa) ou imitent son action (agonistes dopaminergiques).

Parkinson « symptomatique »

Contrairement au SPI, les syndromes parkinsoniens symptomatiques (Parkinson secondaire) ont des



causes connues. Selon leur origine, on distingue les syndromes parkinsoniens suivants :

- Parkinson vasculaire, déclenché par des troubles vasculaires dans le cerveau ;
- Parkinson tumoral, déclenché par une tumeur au cerveau ;
- Parkinson post-traumatique, déclenché par des lésions cérébrales à répétition ;
- Parkinson toxique, déclenché par une intoxication chronique, p. ex. au monoxyde de carbone, au manganèse, au plomb, aux produits phytopharmaceutiques ;
- Parkinson inflammatoire, déclenché par des inflammations du cerveau (encéphalites) ;
- Hydrocéphalie à pression normale, déclenchée par un trouble de l'évacuation du liquide céphalorachidien ;
- Parkinson psychogène, déclenché par des troubles mentaux, sans lésion structurale pathologique dans le cerveau ;
- Parkinson iatrogène, déclenché par certaines substances actives chimiques.

Parkinson iatrogène

Toutes les substances actives chimiques qui peuvent (mais ce n'est pas obligatoire !) se fixer aux mêmes récepteurs que la dopamine dans le cerveau sont susceptibles de déclencher des symptômes parkinsoniens. En effet, la dopamine est alors présente en quantités suffisantes, mais elle ne peut plus se fixer sur les récepteurs, la stimulation dopaminergique diminue et des symptômes de type Parkinson apparaissent. Ils sont généralement bilatéraux, alors que la plupart du temps, les symptômes du SPI sont asymétriques. Les médicaments susceptibles de provoquer ces symptômes sont surtout des antipsychotiques (neuroleptiques) et des antagonistes cal-

ciques. Les notices d'emballage évoquent la possibilité d'effets secondaires avec des termes tels que symptômes « extra-pyramidaux (moteurs) ».

Si un Parkinson iatrogène se déclenche, en règle générale les symptômes disparaissent complètement après l'interruption du médicament responsable – ce qui peut durer jusqu'à six mois dans certains cas (rares). Toutefois, si une personne souffrant de Parkinson iatrogène est déjà atteinte d'un SPI qui se trouve encore à un stade auquel les symptômes moteurs ne peuvent pas être observés, ce dernier peut se déclarer de manière précoce (on parle de « démasquage »). La maladie est ensuite visible sur le plan clinique et se développe comme un SPI normal. De telles évolutions ont par exemple été observées chez des patients après des opérations (anesthésie accompagnée de neuroleptiques).

Parkinson « atypique »

Contrairement au SPI, qui ne touche « que » le système dopaminergique, dans le cadre des syndromes parkinsoniens atypiques, plusieurs systèmes sont perturbés dans le cerveau très tôt (maladies multisystémiques). Ces maladies sont les suivantes :

- Atrophie multisystématisée (AMS)
- Paralyse supranucléaire progressive (PSP)
- Démence à corps de Lewy
- Dégénérescence cortico-basale (DCB)

Atrophie multisystématisée (AMS)

L'AMS est une maladie neurodégénérative de l'âge adulte, provoquée par la mort de cellules dans plusieurs régions cérébrales. Comme pour le SPI, la formation d'agrégats insolubles d'alpha-synucléine dans les neurones est typique. La maladie fait donc partie des synucléinopathies (comme le SPI et →

Parfois, le facteur déclenchant du Parkinson est évident !

Parallèlement au syndrome parkinsonien idiopathique (dont l'origine est claire), il existe des formes secondaires de la maladie imputables à des causes connues telles que p. ex. les troubles vasculaires dans le cerveau, les intoxications ou les traumatismes crâniens à répétition – dont a souffert par exemple le boxeur Mohamed Ali (sur la photo, pendant un combat avec Joe Frazer en 1975).



Si les chutes, les symptômes végétatifs et/ou démentiels font leur apparition tôt dans l'évolution de la maladie, le diagnostic de syndrome parkinsonien idiopathique doit être remis en question et un syndrome parkinsonien atypique être envisagé.

la démence à corps de Lewy). Sur le plan clinique, l'AMS est caractérisée par une combinaison variable des symptômes d'un syndrome parkinsonien (contrairement au SPI, souvent symétrique !), d'une pathologie du cervelet, d'un trouble du système nerveux autonome et/ou du faisceau pyramidal (principale voie nerveuse motrice qui va du cortex cérébral à la moelle épinière).

Selon les symptômes, deux formes sont distinguées : si les symptômes parkinsoniens (raideur, bradykinésie, instabilité posturale, mais la plupart du temps pas de tremblements) dominent le tableau clinique, on parle d'« AMS-P » (AMS parkinsonienne). Si les symptômes cérébelleux (troubles de l'équilibre, incertitude de la marche, troubles de la coordination et de l'élocution) sont prépondérants, on parle d'« AMS-C » (AMS cérébelleuse).

Fréquence et évolution de la maladie

En Europe, l'AMS-P est nettement plus fréquente (environ 80 %) que l'AMS-C, qui se manifeste principalement au Japon. Toutefois, avec une prévalence d'environ 4,4 cas sur 100 000 habitants, l'AMS est beaucoup plus rare que le SPI, qui représente près de 200 cas sur 100 000 habitants. De plus, l'AMS se manifeste principalement entre la 45^e et la 59^e année de la vie. Seuls 4 % des patients la contractent avant 40 ans ou après 70 ans. La progression de la maladie est fulgurante. Tandis que grâce aux médicaments dopaminergiques, l'espérance de vie des patients atteints de SPI est quasiment la même que celle des personnes en bonne santé, l'AMS entraîne la mort en huit à dix ans.

Origine et symptômes

L'origine de l'AMS est encore inconnue. Il n'existe pas de signes de causes héréditaires ou infectieuses, ni de facteurs de risque manifestes. L'on sait seulement que différents troubles moteurs et non moteurs se produisent en raison d'une dégénérescence de la substance noire, comme pour le SPI. Simultanément, le fonctionnement du cervelet est perturbé, ce qui provoque une ataxie cérébelleuse (incoordination, tremblements pendant les mouvements ciblés des membres, incertitude de la marche, inintelligibilité). En outre, la mort des neurones sympathiques présynaptiques dans la moelle osseuse entraîne des troubles autonomes et la recherche a également relevé des indices de pathologie à corps de Lewy postsynaptique concomitante.

Au début de la maladie, les troubles cérébelleux ne sont présents que chez 5 % à 10 % des patients. Pour la majorité, des symptômes parkinsoniens et/ou des troubles autonomes (notamment de la fonction vésicale et sexuelle, de la régulation de la tension artérielle, instabilité posturale) dominent le tableau clinique – lesquels peuvent apparaître plusieurs années avant les troubles moteurs. Contrairement au SPI, les troubles de la marche et de l'équilibre avec tendance aux chutes surviennent précocement. Un

trouble marqué de l'élocution est typique. Par ailleurs, un antécolis (torticolis en flexion) et des tremblements irréguliers atypiques peuvent se manifester.

Si les symptômes neurologiques de l'AMS sont présents, elle progresse rapidement et les patients développent un tableau mixte composé de troubles autonomes, de symptômes parkinsoniens, d'ataxie cérébelleuse et de signes d'atteinte de la voie pyramidale dans une combinaison et une intensité très individuelles. Aux stades avancés, les troubles autonomes sont présents chez la quasi-totalité des patients et la majorité d'entre eux présente des signes évidents de syndrome parkinsonien avec bradykinésie, raideur, troubles de l'élocution et de la déglutition. Ces derniers sont souvent marqués et malheureusement, ils ne peuvent pas être traités par voie médicamenteuse. Toutefois, les atteintes cognitives sont rares. Les bronchopneumonies (inflammations des poumons) consécutives à des troubles de la déglutition et à une immobilisation généralisée sont la principale cause de mortalité.

Diagnostic et options thérapeutiques

Compte tenu de la multiplicité des tableaux cliniques sous lesquels se présente l'AMS, il est difficile de la distinguer d'autres syndromes parkinsoniens tels que le SPI, la PSP ou la DCB. Le diagnostic repose sur une anamnèse approfondie, un examen physique, des procédés d'imagerie médicale (TRM) et des tests de la fonction autonome.

Comme pour le SPI, aucune guérison n'est possible, seuls les symptômes peuvent faire l'objet d'un traitement. Compte tenu du fait que plusieurs systèmes sont perturbés dans le cerveau, la thérapie doit être multisystémique. Les symptômes parkinsoniens sont traités par L-dopa. Cependant, contrairement au SPI, elle n'est efficace que dans 30 % des cas environ. En effet, dans le cadre de l'AMS, les neurones dopaminergiques ne meurent pas seulement dans la substance noire. Une dégénérescence du striatum et une disparition des récepteurs dopaminergiques se produisent également – et la médication dopaminergique ne peut plus agir.

L'ataxie cérébelleuse est difficilement contrôlable par voie médicamenteuse. En revanche, l'hypotonie orthostatique peut souvent être soulagée grâce à des mesures physiques et médicamenteuses (p. ex. régime riche en sel, surélévation du buste pendant la nuit, port de bas de contention, administration de cortisone à faible dose et de midodrine). Les symptômes uro-génitaux peuvent aussi être traités efficacement par des uro-neurologues expérimentés.

Paralysie supranucléaire progressive

La PSP est une maladie neurodégénérative progressive non héréditaire caractérisée, elle aussi, par la mort des neurones dopaminergiques dans la substance noire. Toutefois, d'autres régions du cerveau et d'autres neurotransmetteurs sont également concernés. Un dépôt de protéine tau dans les neu-



Toutes les démences ne sont pas de type Alzheimer ! Si d'importantes fluctuations de la veille et de l'attention pendant la journée ainsi que des illusions d'optique se manifestent parallèlement aux symptômes démentiels, il convient de penser à une démence à corps de Lewy.

rones est typique. Contrairement au SPI et à l'AMS, la PSP n'est donc pas une synucléinopathie mais une tauopathie (comme la maladie d'Alzheimer). Le principal symptôme et le plus évident – parallèlement à des chutes très précoces (instabilité posturale) – est la limitation progressive des mouvements volontaires (supranucléaires) des yeux, notamment en direction verticale (vers le haut). Cette dernière est le symptôme nécessaire pour établir avec certitude un diagnostic – même si souvent, elle n'apparaît que très tard dans l'évolution de la maladie.

Fréquence et évolution de la maladie

Avec une prévalence de 5 à 6 cas pour 100 000 habitants, la PSP est certes plus fréquente que l'AMS, mais beaucoup plus rare que le SPI. L'âge moyen d'apparition de la maladie est de 63 ans. La survie est de cinq à six ans.

Origine et symptômes

On sait que les minuscules attaques cérébrales à répétition (syndrome par infarctus multiples) peuvent ressembler au tableau clinique d'une PSP (PSP vasculaire). En revanche, on ignore pourquoi les neurones meurent dans le cadre de la PSP sporadique. Au début, la PSP ressemble beaucoup au SPI et la plupart du temps, les symptômes répondent bien aux médicaments dopaminergiques. Cependant, leur efficacité diminue souvent au bout d'un an déjà. Contrairement au SPI, les symptômes sont souvent symétriques et les personnes concernées ont très tôt tendance aux chutes, souvent vers l'arrière.

Diagnostic et options thérapeutiques

La PSP est toujours un diagnostic clinique. Il est souvent difficile, car au début, les symptômes sont diffus et vont des vertiges permanents à l'irritabilité et à l'agressivité, à l'apathie, au ralentissement et aux troubles de l'orientation en passant par l'incertitude de la marche, les chutes, les difficultés à lire, à monter des marches d'escalier et à conduire. La PSP est

incurable. Seuls ses symptômes peuvent faire l'objet d'un traitement. Les médicaments utilisés sont les mêmes que pour le SPI, bien que leur efficacité soit souvent insatisfaisante et disparaisse largement au bout de quelques années. S'y ajoutent la physiothérapie, les mesures de protection contre les chutes et la logopédie (contre les troubles de la déglutition).

Démence à corps de Lewy

La démence à corps de Lewy est une démence neurodégénérative semblable à la maladie d'Alzheimer, dont elle partage les symptômes. Dans les deux maladies, des agrégats de protéines s'accumulent dans le cerveau. Toutefois, ces plaques sont plus rares dans le cadre de la maladie à corps de Lewy qu'en cas d'Alzheimer. De plus, elles sont composées d'agrégats d'alpha-synucléine et non de protéine tau.

Fréquence et évolution de la maladie

Les chiffres exacts sur la prévalence de la démence à corps de Lewy ne sont pas disponibles. Toutefois, des études neuropathologiques révèlent que jusqu'à 15% des personnes atteintes de démence en souffrent, les hommes étant plus touchés que les femmes. La plupart du temps, la maladie se manifeste pendant la septième décennie de la vie. La durée moyenne de la maladie est comprise entre cinq et huit ans.

Origine et symptômes

Les causes de la démence à corps de Lewy restent inexpliquées. Des examens neuropathologiques montrent toutefois que des corpuscules de Lewy s'accumulent dans les neurones du cortex cérébelleux et du cortex – et non majoritairement dans la substance noire comme pour le SPI. Compte tenu de la dégénérescence des neurones, les troubles mnésiques vont grandissant. Cependant, la perte de la mémoire est moins rapide qu'en cas d'Alzheimer. Par ailleurs, des fluctuations importantes de la veille (vigilance) et de l'attention pendant la journée, ainsi que des illusions animées récurrentes apparaissent. ➔

Nature et classement des différents syndromes parkinsoniens

NATURE	SP IDIOPATHIQUE	SP SYMPTOMATIQUE	SP ATYPIQUE
SYNONYMES	Maladie de Parkinson ; syndrome parkinsonien primaire	Syndrome parkinsonien secondaire	Syndrome Parkinson plus ; maladies multisystémiques
ORIGINE ET TABLEAUX CLINIQUES	Inconnue. La maladie est (tout au moins les premières années) notamment caractérisée par la mort des neurones dopaminergiques dans la substance noire. Selon l'expression des quatre symptômes cardinaux (raideur, akinésie, tremblements et instabilité posturale), les types suivants sont distingués : • Type akinétique-rigide • Type avec prédominance de tremblements • Type mixte	Une cause bien définie déclenche des symptômes de type parkinsoniens. Les causes connues sont : • Troubles vasculaires dans le cerveau • Tumeur au cerveau • Lésions cérébrales (traumatismes crâniens) • Intoxications • Maladies inflammatoires du cerveau (encéphalites) • Hydrocéphalie à pression normale • Médicaments • Troubles psychogènes	Il s'agit de maladies multisystémiques du cerveau. Les maladies suivantes sont connues : • Atrophie multisystématisée (AMS, appartient aux alpha-synucléinopathies) • Paralyse supranucléaire progressive (PSP, appartient aux tauopathies) • Démence à corps de Lewy (appartient aux alpha-synucléinopathies) • Dégénérescence cortico-basale (DCB, appartient aux tauopathies)



Malheureusement, les options thérapeutiques médicamenteuses pour lutter contre les syndromes parkinsoniens atypiques sont très limitées.

Les symptômes parkinsoniens accompagnés de troubles de la marche et de chutes sont également typiques. Une inclinaison latérale en position debout et pendant la marche (syndrome de la tour de Pise) peut se manifester. La parole est atteinte très tardivement. Compte tenu de la tendance aux chutes, les patients deviennent immobiles, puis grabataires. Au stade final, les troubles de la déglutition s'ajoutent au tableau clinique et les patients meurent la plupart du temps d'une pneumonie.

Diagnostic et options thérapeutiques

Les corpuscules de Lewy ne sont décelés qu'après la mort, grâce à des examens microscopiques. Le diagnostic doit donc être établi sur le plan purement clinique. Les symptômes parkinsoniens s'améliorent sous l'effet de la L-dopa, mais souvent, les patients développent des symptômes psychotiques à partir de doses très faibles (délires, hallucinations optiques). La tentative de traitement par antipsychotiques (neuroleptiques) est très mal tolérée par de nombreux patients. Surviennent alors soit un syndrome parkinsonien marqué, soit un sommeil profond diurne. Parfois, les procognitifs et les mesures non médicamenteuses permettent un certain soulagement.

Dégénérescence cortico-basale (DCB)

La dégénérescence cortico-basale est une maladie neurodégénérative sporadique et progressive très similaire au SPI. Toutefois, comme la PSP, elle fait partie des tauopathies et non des synucléinopathies.

Fréquence et évolution de la maladie

La DCB est le plus rare des syndromes parkinsoniens. Aucun examen épidémiologique valide n'existe, mais compte tenu d'études neuropathologiques, une prévalence de moins d'un cas pour 100 000 habitants est supposée. La DCB n'est pas héréditaire et les deux

sexes sont uniformément concernés. L'âge moyen d'apparition de la maladie est compris entre 60 et 65 ans. Les patients décèdent généralement jusqu'à 13 ans après la déclaration de la maladie, la plupart du temps d'une bronchopneumonie.

Origine et symptômes

Les causes de la dégénérescence neuronale en cas de DCB ne sont pas connues. L'on sait toutefois qu'elle est caractérisée par des dépôts de protéine tau (notamment dans la région du lobe frontal), qui entraînent un dysfonctionnement progressif et une atrophie des tissus cérébraux de par la mort de nombreux neurones et cellules gliales. Dans plus de 60 % des cas, le symptôme initial de la DCB est la maladresse d'une main ou d'un bras, qui peut évoluer en symptomatique dans le cadre de laquelle les personnes concernées ressentent leur propre bras comme « n'appartenant plus à leur corps » (on parle de syndrome du membre étranger). Ce trouble se manifeste isolément ou en combinaison avec une raideur, des symptômes sensoriels, une myoclonie (convulsions) ou des tremblements. Souvent, s'y ajoutent des dysfonctionnements corticaux comme l'apraxie (trouble des mouvements appris, volontaires, ciblés), des troubles de la marche et des réflexes labyrinthiques, qui ne sont pas compatibles avec un SPI. La DCB est typiquement caractérisée par des symptômes moteurs unilatéraux. Aux stades avancés, les symptômes démentiels sont également possibles.

Diagnostic et options thérapeutiques

La DCB doit être diagnostiquée sur le plan purement clinique. Souvent, cela s'avère aussi délicat que le traitement – en effet, les symptômes parkinsoniens ne répondent que dans 20 % des cas à la L-dopa, et souvent à de très fortes doses seulement. Les convulsions, les éventuels tremblements et les dystonies gênantes ne répondent pas toujours aux quelques médicaments disponibles. Restent la kinésithérapie, pour conserver la mobilité et empêcher les contractures, l'utilisation de moyens auxiliaires contre les conséquences des chutes, ainsi que l'ergothérapie et la logopédie. Au stade terminal, les thérapies palliatives apportent un soulagement.

Résumé

Parallèlement au SPI, la médecine a aujourd'hui connaissance d'autres maladies présentant les mêmes symptômes, mais dont les mécanismes sont parfois tout autres. Tandis que les syndromes parkinsoniens secondaires ont une origine déterminée et peuvent souvent être traités efficacement, les possibilités thérapeutiques contre le syndrome idiopathique et les syndromes atypiques ne remédient qu'aux symptômes. Dans le cas du SPI, cela fonctionne très bien pendant des années. En revanche, pour les syndromes parkinsoniens atypiques, les possibilités thérapeutiques actuelles sont encore très limitées. ■