

# Maladie de Parkinson idiopathique : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques

F. Viallet, D. Gayraud, B. Bonnefoi, L. Renie, R. Aurenty

*La maladie de Parkinson idiopathique reste considérée comme une entité autonome en raison de ses aspects cliniques et thérapeutiques propres, qui ne la distinguent toutefois que partiellement des autres syndromes parkinsoniens. Elle se caractérise aussi et surtout par son scénario étiologique et pathogénique présumé, qui est suffisamment spécifique pour lui conférer une histoire naturelle particulière et délimiter son contour nosographique. Au cours de la dernière décennie, la progression des connaissances, notamment dans le domaine de la biologie moléculaire, a permis l'identification de nombreuses formes génétiques, tandis que l'émergence d'hypothèses physiopathologiques fécondes favorisait le développement, spectaculaire dans ses résultats thérapeutiques, de la neurostimulation du noyau sous-thalamique, parallèlement à l'introduction du concept pharmacologique de stimulation dopaminergique continue. Depuis la conférence de consensus sur la maladie de Parkinson, organisée en 2000 par la Fédération française de neurologie, l'intérêt que portent les neurologues d'exercice et les neurologues en formation à la prise en charge des malades parkinsoniens ne s'est pas démenti : en effet, la démarche clinique d'observation et d'évaluation y reste encore le déterminant majeur de la qualité des résultats thérapeutiques et le socle indispensable à toute recherche épidémiologique et physiopathologique.*

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Maladie de Parkinson idiopathique ; Antiparkinsoniens ; Tremblements ; Akinésie ; Rigidité ; L-dopa

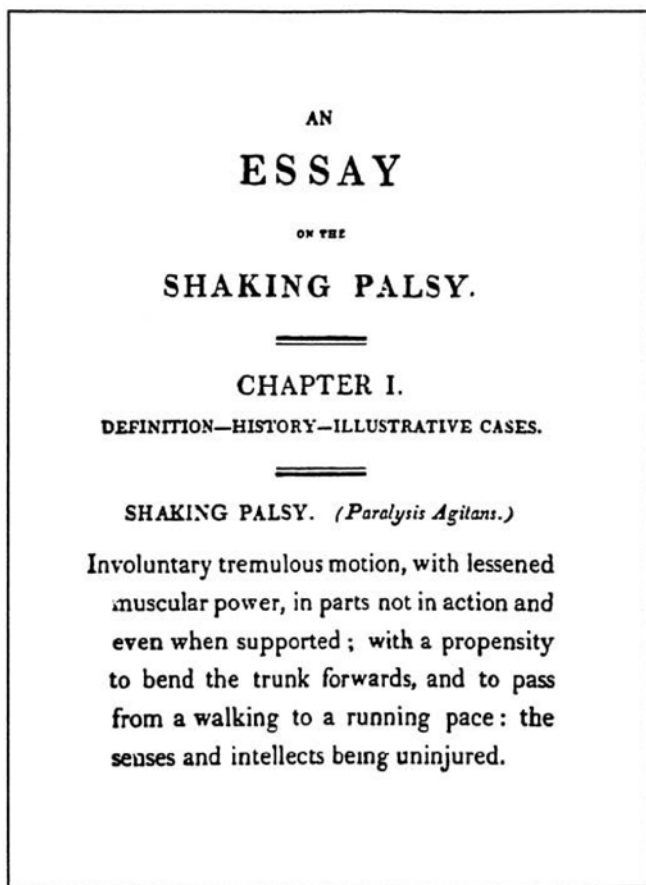
## Plan

■ Historique de la maladie de Parkinson des origines à nos jours	1
« An essay on the Shaking Palsy » (1817)	1
Évolution des idées après 1817	2
Maladie de Parkinson au XXI <sup>e</sup> siècle	6
■ Aspects étiologiques et pathogéniques : hypothèses actuelles	6
Caractéristiques épidémiologiques	6
Hypothèses étiologiques	7
Mécanismes de la mort des neurones dopaminergiques	10
Conceptions physiopathologiques	10
■ Aspects cliniques et diagnostiques de la maladie de Parkinson idiopathique	12
Symptômes de la maladie au début	13
Symptômes de la maladie installée	14
Symptômes de la maladie avancée	16
Critères de diagnostic clinique	17
Place des examens complémentaires	18
Diagnostic différentiel de la maladie de Parkinson	21
■ Aspects thérapeutiques : prise en charge des malades parkinsoniens	21
Médicaments antiparkinsoniens	22
Rééducation fonctionnelle	22
Traitements chirurgicaux	22
Échelles d'évaluation utiles	24
Indications thérapeutiques	24

## ■ Historique de la maladie de Parkinson des origines à nos jours <sup>[1]</sup>

### « An essay on the Shaking Palsy » (1817)

Par définition, la première référence explicite à la maladie de Parkinson est constituée par la monographie de 1817 intitulée *An essay on the Shaking Palsy* <sup>[2]</sup>. La description princeps placée en tête de l'ouvrage caractérise la maladie par la conjonction apparente de deux symptômes précis, le tremblement de repos et la démarche festinante, survenant dans le contexte d'une réduction de la force musculaire et en l'absence de déficit intellectuel (Fig. 1). Les données antérieures concernant éventuellement cette maladie sont rapportées presque exclusivement par Parkinson lui-même dans son développement consacré d'une part au tremblement de repos (tremor coactus) et d'autre part à la démarche festinante (scelotyrbie festinans). En fait, les allusions les plus anciennes au tremblement de repos ont été retrouvées dans l'ancien système médical hindou (dit *Ayurveda* qui signifie « science de vie » en sanscrit) datant de l'an 1000 avant J.-C., sous le nom de *Kampavata* <sup>[3]</sup>, bien avant celles des écrits de Galien (129-199). Selon Parkinson, l'individualisation du tremblement de repos doit être attribuée à De le Boë (1680), la description de la démarche festinante revenant à Gaubius (1758) et sa confirmation explicite à Boissier de Sauvages (1768). La contribution capitale de Parkinson reste donc d'avoir affirmé que la coïncidence de ces deux symptômes avec un déficit musculaire pouvait correspondre à une entité nosologique qu'il a nommée, en un raccourci saisissant, la « paralysie agitante ». Son argumentation se base sur la description clinique de six cas dont un seul fut suivi sur une longue



**Figure 1.** Définition de la paralysie agitante [2].

période, les cinq autres (dont deux rencontrés dans la rue et un observé à distance) ne donnant lieu qu'à de brèves présentations. Malgré ces constatations presque anecdotiques, l'histoire naturelle de la paralysie agitante est magistralement décrite en quelques pages dont ces extraits significatifs illustrent les étapes évolutives :

- « le début insidieux d'une sensation de gêne avec tremblement, le plus souvent localisé à un membre supérieur et diffusant en quelques mois à d'autres parties du corps ;
- la difficulté à maintenir une posture redressée, surtout à la marche, associée à une grande difficulté à faire des mouvements précis (écriture) ;
- la survenue de chutes par déséquilibre à la marche et festination incontrôlable conduisant à l'état grabataire avec hypersalivation, troubles de la déglutition et incontinence sphinctérienne. »

Évoquant les aspects thérapeutiques de cette nouvelle maladie, Parkinson formule un constat quelque peu décourageant : « la maladie est généralement considérée comme l'expression d'une diminution irrémédiable de l'influx nerveux résultant du vieillissement ».

Cependant, il tempère ce pessimisme en soumettant au lecteur le cas d'un patient souffrant de symptômes rappelant la paralysie agitante, et qui fut soulagé par l'application de vésicatoires et l'administration de sels de mercure à visée purgative, ce résultat suggérant la prise en considération « d'une influence mystérieuse du système sympathique ».

## Évolution des idées après 1817

L'évolution des idées s'est construite par grandes vagues successives dont on peut considérer que le but commun fut de concourir à l'identification la plus précise possible du processus pathologique et donc de la cause de la maladie, de manière à pouvoir en définir le traitement. Historiquement, en effet, le développement des disciplines neuroscientifiques s'est effectué

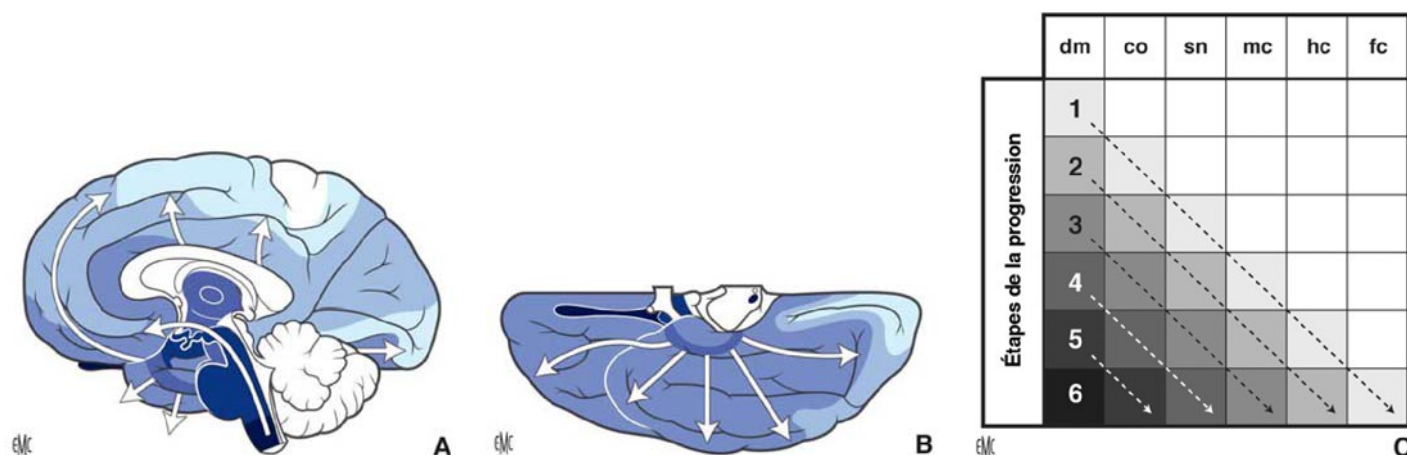
selon une chronologie discontinue qui a particulièrement marqué l'évolution des concepts concernant la maladie de Parkinson. On peut ainsi grossièrement distinguer plusieurs périodes qui se sont recouvertes et complétées successivement, et qui ont correspondu au développement respectif des disciplines clinique et anatomopathologique dans un premier temps, suivi de l'apparition plus récente des approches biochimique et pharmacologique.

### Approche clinique [1, 4, 5]

Après Parkinson, la paralysie agitante fut reconnue et citée dans de nombreux traités médicaux, sans contribution innovante jusqu'à Trousseau et Charcot. Dans sa quinzième leçon de clinique médicale (1868), Trousseau présenta une analyse clinique enrichie : on lui doit en particulier une description explicite de la rigidité, une explication de la démarche festinante (« comme son centre de gravité est déplacé en avant, le malade doit courir après lui-même ») et la constatation d'un ralentissement progressif dans l'épreuve d'ouverture-fermeture répétée de la main. La contribution de Charcot est encore mieux connue dans ses écrits communs avec Vulpian et sa cinquième leçon sur les maladies du système nerveux (1872) : on lui attribue habituellement l'identification de la rigidité musculaire et la dénomination de « maladie de Parkinson » ; l'œuvre de Charcot a été enrichie des nombreuses illustrations de Richer mettant en évidence les troubles posturaux. Par la suite, d'autres études cliniques exhaustives furent publiées, précisant l'histoire naturelle de la maladie (modes de début, variabilité évolutive et cause du décès). L'épidémie d'encéphalite léthargique eut en Europe un impact considérable à partir des années 1920 puisqu'un grand nombre des survivants développa un parkinsonisme séquentaire, renforçant l'intérêt pour les travaux cliniques avec la description de la perte des mouvements associés (par Foerster), du ralentissement du mouvement (par Cruchet) et des kinésies paradoxales (par Babinski). Dans cette évocation chronologique, l'importante contribution de Wilson (1925) doit être soulignée en raison de sa description explicite de l'akinésie, reconnue depuis comme le symptôme le plus spécifique de la maladie de Parkinson : observée dans l'écriture et les mouvements répétitifs, l'akinésie comportait également la difficulté à commencer le mouvement, mise en évidence par un allongement des temps de réaction chez les malades parkinsoniens, dont Wilson évoquait la réduction du besoin ou de l'impulsion à faire des mouvements : « ainsi, leur motivation à agir est altérée ». Plus récemment, la définition clinique de Purdon Martin (1967) s'est imposée avec deux symptômes positifs ; le tremblement et la rigidité, et deux symptômes négatifs ; l'akinésie et la perte des réflexes posturaux. Les revues cliniques actuelles reprennent en général cette conception des symptômes moteurs en y adjoignant les autres symptômes non moteurs plus récemment documentés (dysautonomie, troubles sensitifs et désordres psychiques).

### Approche anatomopathologique [1, 4-7]

Comme le pressentait Parkinson, l'anatomie pathologique a largement contribué à préciser le processus lésionnel responsable de la maladie qu'il avait décrite. Historiquement, il semble que le locus niger de Soemmering, ou substance noire, fut la première structure suspectée par Brissaud en 1895 à propos d'une observation rapportée par Blocq et Marinesco en 1893, concernant un patient porteur d'un tuberculome situé dans la substance noire et affecté d'un tremblement parkinsonien de l'hémicorps controlatéral ; ces auteurs avaient eu le soin de noter que le faisceau pyramidal et le bras conjonctif de part et d'autre de la lésion nigrique ne contenaient aucune fibre en dégénérescence [4]. En fait, c'est Tretiakoff (1919) qui, dans sa thèse, démontra le rôle déterminant des lésions nigriques en se fondant sur l'examen anatomique du cerveau de neuf cas de maladie de Parkinson et d'un cas d'hémiparkinsonisme : dans ce dernier cas, il mit en évidence le processus lésionnel (dépigmentation, perte neuronale et gliose) dans la substance noire controlatérale au côté cliniquement atteint, ce qui le conduisit à incriminer cette structure dans le contrôle du tonus muscu-



**Figure 2.** Représentation de la progression des lésions (synucléinopathie avec corps et neurites de Lewy) des régions bulbaire et olfactive jusqu'au néocortex [11]. Les flèches figurent la progression des lésions ; les niveaux de gris figurent la sévérité croissante des lésions, du clair au foncé.

**A.** Vue sagittale de l'encéphale.

**B.** Vue inférieure d'un hémisphère cérébral.

**C.** Diagramme de la progression et de la sévérité des lésions au cours des étapes de 1 à 6. dm : noyau dorsal du vague ; co : locus coeruleus ; sn : substance noire ; mc : mésocortex temporal ; hc : néocortex associatif temporal ; fc : néocortex primaire et secondaire frontal.

laire [5]. Cependant, d'autres auteurs, se fondant sur l'examen de cerveaux de malades porteurs de lésions vasculaires diffuses du striatum et du pallidum (« états criblés ») qui avaient présenté des symptômes de type parkinsonien, proposaient à l'époque un point de vue différent, situant l'essentiel des lésions dans les noyaux gris centraux et plus particulièrement dans le globe pâle : la controversa culmina, avec le rapport de Souques en 1921, consacré aux syndromes parkinsoniens dans la *Revue neurologique*. L'étude détaillée de Foix et Nicolesco (1925) remit définitivement en valeur le rôle prédominant des lésions du locus niger, qui fut ensuite confirmé par les travaux ultérieurs décrivant en outre des lésions dans les autres formations pigmentées du tronc cérébral (locus coeruleus, noyau dorsal du vague). En fait, le problème de l'unicité du mécanisme lésionnel dans le cadre du parkinsonisme s'est trouvé très vite soulevé par les neuropathologistes : après le syndrome parkinsonien post-encéphalitique, d'autres entités ont été peu à peu séparées de la maladie de Parkinson, telles que le parkinsonisme athéroscléreuse avec ses lésions diffuses des noyaux gris, les parkinsonismes toxiques dans lesquels les lésions prédominent dans le pallidum, et les autres syndromes parkinsoniens dégénératifs. Ces descriptions successives ont abouti à un démembrement partiel de la « paralysie agitante », dans le cadre duquel la maladie de Parkinson idiopathique (MPi), ou primitive, est séparée des syndromes parkinsoniens secondaires (infectieux, toxiques, traumatiques, vasculaires, tumoraux) et des syndromes parkinsoniens dégénératifs (atrophies plurisystématisées, paralysie supranucléaire progressive, syndromes Parkinson-démence), ainsi qu'en témoignent des revues neuropathologiques [6] ; Jellinger (1987), se fondant sur 520 cas autopsiés, retrouvait les proportions suivantes : maladie de Parkinson idiopathique (74 %), syndromes parkinsoniens secondaires (16,5 %), syndromes parkinsoniens dégénératifs (7,5 %), non classés (2 %) [7].

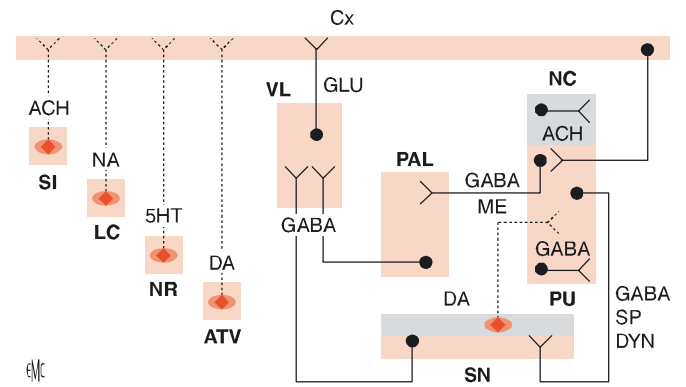
Les progrès de l'histologie ont conduit, au-delà de la répartition topographique des lésions, à mettre en évidence des aspects morphologiques évocateurs, voire spécifiques, d'une maladie donnée. Ainsi, dans la maladie de Parkinson, cette démarche a été inaugurée par la description dès 1912 des corps de Lewy, inclusions éosinophiles intraneuronales arrondies avec une zone centrale dense acidophile, entourée d'un halo périphérique, dans le noyau basal de Meynert. Ces inclusions furent ensuite retrouvées dans la substance noire et considérées d'emblée comme un marqueur anatomique évocateur de la maladie de Parkinson. Décrits ultérieurement dans les formations pigmentées du tronc cérébral, mais aussi dans des structures non

pigmentées, les corps de Lewy apparaissent, du point de vue ultrastructural, composés de filaments de 8 à 10 nm de diamètre, disposés de façon compacte au centre de l'inclusion et de façon plus lâche à sa périphérie. Après avoir été considérée comme le marqueur spécifique de la MPi [6, 7], le corps de Lewy a vu remettre en question son caractère pathognomonique en raison de la description de plus en plus fréquente d'observations anatomo-cliniques de démence progressive avec parkinsonisme dans lesquelles des corps de Lewy étaient retrouvés avec une répartition diffuse, non seulement dans les structures sous-corticales, mais aussi dans le cortex [8] ; cependant, l'aspect morphologique des corps de Lewy corticaux y est plus homogène, dépourvu de centre dense [7]. L'apport des techniques immunocytochimiques, par l'utilisation d'anticorps marquant spécifiquement certaines des protéines présentes au sein des corps de Lewy (ubiquitine, puis alphasynucléine), a largement fait évoluer les conceptions neuropathologiques [9] en créant, parmi l'ensemble des syndromes parkinsoniens dégénératifs, une nouvelle ligne de partage séparant le groupe des « synucléinopathies » (MPi, maladie à corps de Lewy diffus, atrophie plurisystématisée) des autres entités (paralysie supranucléaire progressive, dégénérescence corticobasale) qui rejoignent la constellation des « taupathies » [10].

Une contribution largement reconnue [11] s'est fondée sur l'analyse neuropathologique de l'évolution encéphalique du processus « synucléinopathique » (inclusions intraneuronales et intra-axonales alphasynucléine-positives, respectivement corps et neurites de Lewy). Selon cette étude portant sur l'analyse de 168 cerveaux (41 cas de MPi avec manifestations cliniques, 69 cas « incidents » sans manifestations cliniques, 58 cas contrôles), le processus pathologique se développerait progressivement en six étapes selon une succession « obligatoire » (Fig. 2), dont l'ordre chronologique nécessairement caudo-rostral a été très récemment l'objet d'une évaluation critique argumentée [12]. Dans les étapes 1 et 2 considérées comme présymptomatiques, la pathologie « Lewy » débiterait en restant confinée à la région bulbo-pontine (noyau dorsal du vague, locus coeruleus) et aux bulbes olfactifs. Dans les étapes 3 et 4, l'atteinte de la substance noire et des régions amygdalolimbiques serait contemporaine de l'émergence et du développement des symptômes cliniques. Dans les étapes 5 et 6, la pathologie « Lewy » diffuserait ensuite à l'ensemble du néocortex, s'accompagnant du développement complet des troubles moteurs et non moteurs, notamment cognitivocomportementaux [13, 14].

## Approche biochimique [1, 4, 15, 16]

Le chaînon manquant dans la relation de cause à effet entre les lésions neuropathologiques et les symptômes cliniques de la maladie de Parkinson résidait dans la notion de médiation chimique qui émergea avec les travaux de Barger, Ewens et Dale en 1910 sur les amines sympathicomimétiques, puis de Loewi en 1921, permettant l'identification de l'acétylcholine et de son rôle dans la transmission neuromusculaire. Selon Hornykiewicz [17], la D L 3-4 dihydroxyphénylalanine (D-L-dopa) fut obtenue par synthèse chimique par Funk en 1911 et le nom de dopamine fut suggéré par Dale en 1952. Selon Fahn [16], la découverte de la dopa décarboxylase permit ensuite à Holtz et à Blaschko en 1939 de situer la dopa et la dopamine comme métabolites intermédiaires sur la voie de biosynthèse des catécholamines (noradrénaline et adrénaline), la tyrosine hydroxylase (qui convertit la tyrosine en dopa) n'ayant été identifiée qu'en 1964 par Nagatsu. Cependant, la présence de messagers chimiques dans le système nerveux central demeurait encore hypothétique. Initialement, c'est von Euler en 1946 qui démontra la présence dans le tissu cérébral d'une substance qu'il appela « sympathine », dont les propriétés étaient proches de la noradrénaline. Dans la même période, Raab et Gigg en 1951 décrivent sous le nom d'« encéphaline », une amine sympathicomimétique considérée comme différente de la sympathine et retrouvée à des concentrations élevées dans les ganglions de la base de cerveaux humains [4, 16] : en fait, selon Fahn [16], Raab et Gigg auraient été les premiers à démontrer la présence de la dopamine dans le cerveau, dans la mesure où ils mirent en évidence que, parmi plusieurs substances testées, seule la L 3-4-dihydroxyphénylalanine (L-dopa), isolée à partir d'extraits de fève par Guggenheim en 1913, pouvait augmenter la concentration cérébrale de l'« encéphaline ». Cependant, la littérature classique attribue généralement la découverte de la 3-hydroxytyramine, ou dopamine, dans le cerveau humain, à Carlsson en 1958. Des travaux ultérieurs montrèrent que la dopamine se trouvait concentrée à 80 % dans le striatum et, grâce à la mise au point des techniques d'immunofluorescence, identifièrent la voie nigrostriée. La découverte chez des malades parkinsoniens d'une réduction considérable du contenu en dopamine du striatum et de la substance noire à l'examen du cerveau post-mortem d'une part, et d'une diminution de l'excrétion urinaire de dopamine d'autre part, confirma l'idée émergente d'un rôle majeur de la dopamine dans la pathogénie de la maladie de Parkinson. À partir de ces données de base, les 20 dernières années ont vu un développement très fécond de la pathologie biochimique, notamment celle consacrée à la maladie de Parkinson [15]. Les résultats ont été obtenus par différentes techniques reflétant l'activité de systèmes biochimiques : taux endogène du neurotransmetteur lui-même, activité d'enzymes de synthèse ou de dégradation, taux de produits du métabolisme du neurotransmetteur, capacité de liaison (densité) des récepteurs avec des ligands spécifiques. Ainsi, les systèmes dopaminergiques se sont révélés très sélectivement atteints dans la maladie de Parkinson avec un déficit en dopamine prédominant au sein de la voie nigrostriatale, où il est supérieur à 80 %, par rapport aux systèmes mésocorticolimbique et hypothalamique, qui sont affectés dans des proportions moindres, de l'ordre de 50 % à 60 %. Les autres systèmes biochimiques sont également atteints dans la maladie de Parkinson, mais de façon moins constante et moins marquée : il en est ainsi des voies noradrénergiques (projetant du locus coeruleus vers le néocortex et le cortex limbique), des voies sérotoninergiques (projections du tronc cérébral vers le cortex d'une part et la moelle épinière d'autre part), des voies cholinergiques sous-corticales (projection septohippocampique et système ascendant du noyau basal de Meynert et du noyau pédonculopontin (PPN) vers le cortex frontal et limbique), et aussi de systèmes GABAergiques glutamatergiques et peptidergiques dont les dysfonctionnements éventuels se sont révélés beaucoup plus complexes à définir. La confrontation de cette biochimie cérébrale post mortem avec les données cliniques a suggéré l'idée que la maladie de Parkinson se caractérisait par un déficit dopaminergique pur, progressivement complété au cours de son évolution



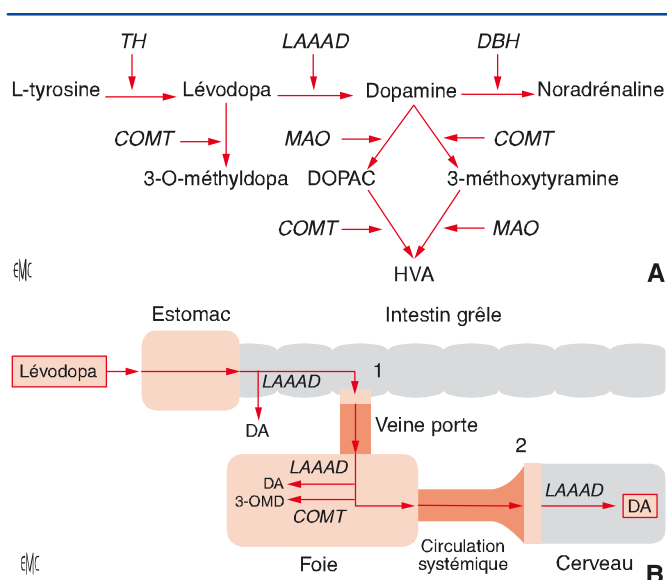
**Figure 3.** État des systèmes de transmission biochimique dans la maladie de Parkinson (modifié d'après Agid et al. [15]). Les systèmes altérés sont représentés par un trait discontinu. ACH : acétylcholine ; NC : noyau caudé ; Cx : cortex ; DA : dopamine ; DYN : dynorphine ; GABA : acide gamma-aminobutyrique ; GLU : glutamine ; 5HT : sérotonine ; LC : locus coeruleus ; ME : méthionine-enképhaline ; NA : noradrénaline ; PAL : pallidum ; PU : putamen ; NR : noyaux du raphé ; SI : substance innominée ; SN : substance noire ; SP : substance P ; VL : noyau ventrolatéral du thalamus ; ATV : aire tegmentale ventrale.

par l'apparition d'atteintes, en parallèle ou en série, d'autres systèmes de neurotransmission (Fig. 3) [15]. Le développement récent de l'imagerie cérébrale, réalisant une approche biochimique in vivo (tomographies par émission de positons et par émission monophotonique) a permis de commencer à vérifier cette hypothèse en suivant notamment l'évolution du déficit dopaminergique au cours de la maladie de Parkinson et en évaluant son taux moyen de progression [18]. À côté de l'étude des neurotransmetteurs, l'approche biochimique s'est récemment consacrée à élucider les mécanismes de la disparition des neurones dopaminergiques : ainsi, la notion d'une augmentation du contenu total en fer de la substance noire a été confirmée in vitro sur du matériel autopsique et in vivo en imagerie par résonance magnétique (IRM) et en échographie ; d'autres anomalies du métabolisme oxydatif y ont aussi été inventoriées, telles que l'augmentation de la peroxydation des lipides et le déficit de l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale.

## Approche pharmacologique [1, 4]

Il a fallu attendre un demi-siècle après Parkinson pour qu'émergent de l'empirisme les premières thérapeutiques préconisant l'usage des alcaloïdes naturels de la belladone (scopolamine, hyoscyamine ou chanvre indien) sur la base de leur activité sympathocolytique et ceci jusqu'aux années 1940. L'identification de l'acétylcholine comme neuromédiateur dans le système nerveux central conduisit ensuite rapidement au développement de substances anticholinergiques de synthèse, dès 1949 avec le trihexyphénidyle suivi de beaucoup d'autres, leur mécanisme d'action reposant sur leur capacité à se fixer sur les récepteurs cholinergiques de type muscarinique qui prédominent dans le système nerveux central. Dans la même période, après des tentatives de section du système corticospinal visant à interrompre le tremblement mais au prix d'une hémiparésie, la neurochirurgie se dirigea vers les ganglions de la base pour y détruire le pallidum interne (GPi) et la région de l'anse lenticulaire : utilisant ensuite la méthode stéréotaxique qui permettait de réduire le traumatisme chirurgical et d'améliorer la précision du repérage de la cible, la recherche de l'efficacité thérapeutique sur le tremblement fit évoluer progressivement la cible vers le noyau ventral intermédiaire (VIM) du thalamus.

L'apparition de la dopathérapie au début des années 1960 a fondamentalement et durablement modifié la thérapeutique de la maladie de Parkinson malgré des étapes préliminaires difficiles, l'évolution des idées dans ce domaine se confondant avec l'histoire de la L-dopa. La lévodopa est un acide aminé aromatique neutre qui constitue un intermédiaire naturel dans la voie



**Figure 4.** Pharmacologie de la lévodopa. A. Voies métaboliques (biosynthèse et dégradation). B. Transport intestinal et sanguin jusqu'au cerveau. COMT : catéchol-O-méthyltransférase ; DA : dopamine ; DBH : dopamine bêtahydroxylase ; DOPAC : dihydroxyphénylacétate ; LAAAD : décarboxylase des acides aminés aromatiques lévogyres ; HVA : acide homovanillique ; MAO : monoamine-oxydase ; 3-OMD : 3-O-méthyl-dopa ; TH : tyrosine hydroxylase ; 1. barrière intestinale ; 2. barrière hématoencéphalique.

de synthèse des catécholamines à partir de la L-tyrosine d'origine alimentaire (Fig. 4). Normalement produite dans les neurones dopaminergiques grâce à l'action de la tyrosine-hydroxylase, la lévodopa est transformée en dopamine sous l'action de la dopa décarboxylase. La dopamine est ensuite métabolisée sous les actions conjuguées de la monoamine-oxydase (MAO) et de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). Ainsi, les premiers résultats de l'administration de D-L-dopa (mélange racémique) dans la maladie de Parkinson se révélèrent encourageants dans la mesure où un bénéfice clinique fut observé à petites doses (de 150 mg à 200 mg) par voie veineuse. Cependant, des études ultérieures ne purent confirmer ces impressions initiales, introduisant le doute sur leur caractère occasionnel et transitoire ; dans ce contexte très critique, l'intérêt fut relancé par la publication de nouveaux résultats positifs obtenus par l'administration orale de D-L-dopa à fortes doses (12 g/j et plus), ces posologies étant atteintes progressivement pour faciliter la tolérance digestive. Dès lors, l'évidence des bénéfices thérapeutiques apportés par la L-dopa (la forme lévogyre s'étant révélée plus efficace que le mélange racémique) fut démontrée [19]. Une étape importante fut ensuite franchie grâce à l'administration simultanée avec la L-dopa d'inhibiteurs périphériques de la dopa décarboxylase (benzérazide, carbidopa) qui, ne franchissant pas eux-mêmes la barrière hématoencéphalique, permirent d'augmenter considérablement la biodisponibilité de la L-dopa, et donc d'en diminuer la dose utile de 80 %, réduisant ainsi les effets indésirables gastro-intestinaux et cardiovasculaires en même proportion. Un autre aspect important de la pharmacologie de la L-dopa apparut au cours de l'administration chronique : il s'agissait de l'influence du franchissement de la paroi intestinale d'une part, et de la barrière hématoencéphalique d'autre part, sur la biodisponibilité de la L-dopa (Fig. 4). En effet, ces franchissements se sont avérés dépendre de systèmes de transport actifs saturables, hautement spécifiques pour les acides aminés aromatiques neutres : il en résultait que la biodisponibilité de la L-dopa pouvait être réduite par un mécanisme de compétition, soit par un apport massif de protéines d'origine alimentaire, soit par l'accumulation de 3-O-méthyl-dopa (3-OMD), produite sous l'action de la COMT hépatique et érythrocytaire. Les stratégies proposées pour faire face à ces difficultés ont connu des fortunes diverses : en effet,

les régimes appauvris en protéines se sont révélés difficilement applicables et d'efficacité pharmacologique modeste ; à l'inverse, l'introduction récente d'inhibiteurs de la COMT (entacapone, tolcapone) a montré une efficacité indiscutable sur la biodisponibilité de la L-dopa. Une fois délivrée dans le striatum, la L-dopa est transformée en dopamine et peut exercer son action biologique en se fixant sur les récepteurs dopaminergiques. Une question importante concernait la localisation de l'activité dopa décarboxylase, et parallèlement le stockage de la L-dopa au niveau du striatum. En effet, si cette activité dopa décarboxylase était retrouvée à 90 % dans les terminaisons nigrostriatales dopaminergiques, d'autres terminaisons monoaminergiques, ainsi que des neurones striataux intrinsèques, et même des cellules de soutien, pouvaient participer à la décarboxylation de la L-dopa exogène. Une autre question avait trait à la nature des récepteurs dopaminergiques dans le striatum ; sur la base de critères biochimiques et pharmacologiques, deux familles de récepteurs de la dopamine ont été décrits [20, 21] : il s'agit de récepteurs couplés à une protéine G. Le type D1, de localisation postsynaptique, est lié positivement à l'adénylate-cyclase (second messenger), tandis que le type D2, de localisation pré- et postsynaptique, y est lié négativement. L'expression complète de l'activité biologique de la dopamine nécessite l'activation simultanée et synergique de ces deux types de récepteurs striataux [22], d'ailleurs localisés sur des sous-groupes différents de neurones striataux [23].

Ainsi, la L-dopa, transformée en dopamine, s'est avérée très efficace sur l'akinésie et la rigidité dans la maladie de Parkinson : chez la majorité des patients, après une période plus ou moins longue d'efficacité remarquable correspondant à la période dite de « lune de miel », une détérioration de la réponse thérapeutique conduisant progressivement à la période dite de « déclin moteur » a été observée. Les mécanismes de cette détérioration ont été et restent controversés : perte continue des terminaisons dopaminergiques striatales réduisant la capacité à décarboxyler et/ou à stocker la L-dopa exogène, réduction (ou mise en état de basse affinité par désensibilisation) des récepteurs dopaminergiques, principalement de type D2. Cette émergence progressive des problèmes liés à l'utilisation de la L-dopa au long cours, s'agissant notamment des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux involontaires attribués plus particulièrement à la demi-vie courte de la L-dopa responsable d'une stimulation trop « pulsatile » des récepteurs striataux, a amené à remettre en cause les principes de son administration, malgré l'importante avancée pharmacologique qu'elle a représenté. Pour maintenir et prolonger l'efficacité thérapeutique de la stimulation dopaminergique, différentes solutions alternatives ont été et font encore l'objet d'études actuellement, alimentées par le concept de « stimulation dopaminergique continue » : l'introduction de formes galéniques à libération prolongée de la L-dopa sous une forme soluble (par voie intraveineuse ou duodénale) et surtout le développement des substances agonistes de la dopamine qui a constitué une autre étape majeure dans l'approche pharmacologique de la maladie de Parkinson. Les agonistes mixtes des récepteurs D1 et D2 tels que l'amantadine et l'apomorphine furent les premiers utilisés, puis tombèrent dans l'oubli pendant quelques années avant de connaître à nouveau un regain d'intérêt pour des raisons différentes. L'amantadine s'est vu reconnaître une action antagoniste glutamatergique qui lui confère une efficacité significative sur les mouvements anormaux dopa-induits [24] ; l'apomorphine a bénéficié de l'utilisation simultanée de la dompéridone (qui annule ses effets indésirables digestifs), ce qui permet son administration par voie sous-cutanée, soit de façon intermittente (par stylo injecteur), soit de façon continue (par minipompe programmable). Les autres agonistes de la dopamine qui ont été successivement développés ont en commun la propriété de se lier plus sélectivement aux récepteurs D2 : il s'agit de la bromocriptine, du lisuride et du pergolide d'une part, et d'autre part du piribédil, du ropinirole et du pramipexole, ces derniers n'étant pas dérivés de l'ergot de seigle. Leur demi-vie biologique, plus longue que celle de la L-dopa, a conduit à proposer leur utilisation soit en association à la L-dopa (permettant de réduire les doses efficaces de cette

dernière), soit en substitution à la L-dopa (mais souvent au prix de l'efficacité thérapeutique, notamment pour les agonistes les plus sélectifs des récepteurs D2).

## Maladie de Parkinson au XXI<sup>e</sup> siècle

Le constat actuel d'une évolution très rapide des connaissances concernant la maladie de Parkinson, avec un impact considérable sur le comportement des patients et de leurs familles à propos des modalités de leur prise en charge clinique et thérapeutique, a favorisé la prise de conscience de la nécessité d'une réflexion professionnelle approfondie à ce sujet. L'initiative de la Fédération française de neurologie pour la tenue d'une conférence de consensus en 2000 a rencontré une large audience et a abouti à la publication de l'ensemble des textes étudiés (revues bibliographiques commentées, prises de position argumentées par des experts) et des recommandations formulées par le jury (texte court et texte long) dans la *Revue neurologique* [25]. Le XXI<sup>e</sup> siècle débutant voit un développement spectaculaire des marqueurs biologiques, s'agissant notamment de la génétique des formes familiales, avec près d'une dizaine de gènes identifiés [26], et de l'imagerie de la dénervation dopaminergique striatale en tomographie monophotonique [27] : ces données alimentent des projets d'études longitudinales de cohortes de cas présymptomatiques, sélectionnés sur la base de marqueurs précoces cliniques (troubles de l'olfaction, troubles du comportement moteur du sommeil paradoxal) et génétiques dans les familles avec cas index, puis confirmés par l'imagerie de la dénervation dopaminergique, dans l'attente de mesures thérapeutiques ciblées de prévention (ou de neuroprotection) à venir.

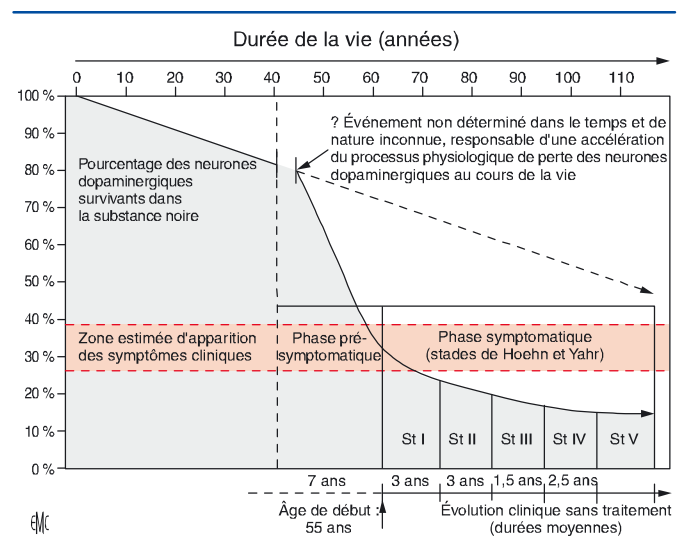
## ■ Aspects étiologiques et pathogéniques : hypothèses actuelles

En l'état actuel des connaissances sur la maladie de Parkinson, il semble nécessaire que toute hypothèse étiologique qui se voudrait globale soit compatible avec les prérequis suivants : atteinte sélective de certains individus au sein d'une population, âge de début assez tardif, et évolution clinique progressive venant après une période préclinique prolongée et correspondant à un processus de mort cellulaire touchant de façon très préférentielle les neurones dopaminergiques dans les formations pigmentées du mésencéphale. Ces prérequis font référence aux caractéristiques épidémiologiques de la maladie de Parkinson (prévalence, histoire naturelle du processus lésionnel et de son expression clinique).

## Caractéristiques épidémiologiques

### Prévalence

Dans une revue récente [28], les estimations de prévalence de la maladie de Parkinson se sont avérées très variables d'une étude à l'autre (entre 0,1 ‰ et 4 ‰). Les facteurs qui peuvent influencer les résultats sont notamment la stratégie de recherche des cas (enquêtes porte à porte, tri initial par téléphone, études en milieu institutionnel), les critères de diagnostic utilisés (dont la spécificité peut varier au prix inverse de leur sensibilité) et finalement l'exhaustivité de l'enquête par rapport à la population cible. Le chiffre global, et considéré jusqu'à preuve du contraire comme une référence moyenne fiable, est de 1 ‰ avec un sex-ratio de 1. L'étude collaborative Europarkinson s'est efforcée de maîtriser au mieux les facteurs de variation et de différencier les cas de maladie de Parkinson des autres parkinsonismes [29] : les résultats confirment que la prévalence de la maladie de Parkinson augmente avec l'âge après 50 ans [29], représentant globalement 1,5 ‰ de la population de plus de 60 ans. L'analyse par décennies d'âge suggère une augmentation d'allure exponentielle passant de 1,5 ‰ (entre 50 et 59 ans) à 6 ‰ (entre 60 et 69 ans), puis à 1,5 ‰ (entre 70 et 79 ans), à 3 ‰ (entre 80 et 89 ans), avec estimation à 6 ‰ après 90 ans [30].



**Figure 5.** Histoire naturelle de la maladie de Parkinson idiopathique (d'après Langston et Koller [31], Poewe et Wenning [32], Viallet in [25]).

**Tableau 1.**

Stades évolutifs de la phase symptomatique de la maladie de Parkinson : description et durée moyenne.

Stade	Description du handicap	Durée moyenne (années)	
		A	B
I	Atteinte unilatérale avec gêne fonctionnelle minime ou nulle	3	2,9
II	Atteinte bilatérale ou axiale, sans altération de l'équilibre	3	2,6
III	Apparition d'une altération de l'équilibre aux changements de direction ou à l'épreuve de la poussée (pieds joints, yeux fermés) : il existe une gêne fonctionnelle certaine mais la poursuite du travail reste possible selon le type d'emploi ; l'autonomie reste préservée	1	2
IV	Développement complet de la maladie avec incapacité sévère : la station debout et la marche sans aide sont encore possibles, mais avec de grandes difficultés	2	2,2
V	Sans assistance, le patient reste confiné au fauteuil roulant ou au lit	-	-

A : d'après Hoehn et Yahr [33] ; B : d'après Martilla et Rinne, in [32].

## Histoire naturelle

### Déroulement du processus pathologique et de son expression clinique (Fig. 5) [25, 31, 32]

La phase symptomatique correspond à l'évolution progressive du handicap moteur décrite en cinq stades d'invalidité croissante par Hoehn et Yahr en 1967 [33]. Ce travail pionnier sur l'histoire naturelle clinique de la maladie de Parkinson (Tableau 1) [32, 33] garde tout son intérêt actuellement dans la mesure où il a été effectué sur une population de 672 patients atteints de la maladie de Parkinson et suivis de 1949 à 1964 avant l'utilisation de la L-dopa. L'âge moyen de début de cette phase symptomatique a été estimé à 55 ans, la durée moyenne des stades évolutifs étant évaluée à 3 ans pour les stades I et II, 1 an pour le stade III et 2 ans pour le stade IV, soit 9 ans pour arriver au stade V. Ces résultats ont été comparés dans une revue [32] à ceux obtenus par Martilla et Rinne en 1977 dans une étude finlandaise (Tableau 1).

La phase présymptomatique [31] est une notion qui a émergé récemment, compte tenu des progrès des connaissances sur le

**Tableau 2.**

Durée estimée de la phase présymptomatique (d'après Gonera et al [47], Fearnley et Lees [34], Morrish et al [46]).

Méthode d'estimation	Durée
Enquêtes cliniques rétrospectives	4 à 6 ans
Extrapolation neuropathologique	4,7 ans
Extrapolation sur imagerie TEP	7 ans

TEP : tomographie par émission de positons.

processus de dénervation dopaminergique et son déroulement [25, 34-38]. Son début est mal défini dans le temps et correspond au moment où survient une accélération du processus physiologique de perte des neurones dopaminergiques. Sa fin (qui correspond au début de la phase symptomatique) est tout aussi mal définie dans le temps, le début de l'expression clinique dépendant de la perception subjective d'une gêne fonctionnelle par le patient. L'existence de symptômes discrets (troubles de l'olfaction, constipation, modifications de l'humeur, troubles du comportement moteur du sommeil paradoxal) comme marqueurs précoces de la maladie de Parkinson a été suggérée [39-44], mais leur spécificité reste insuffisante. La confirmation de l'existence de cette phase présymptomatique a été apportée par l'imagerie en tomographie par émission de positons (TEP), qui retrouve chez des sujets encore asymptomatiques (dont l'évolution ultérieure montrera qu'ils développent les signes de la maladie) un déficit significatif de la captation striatale de fluorodopa [45] : par extrapolation à partir d'évaluations longitudinales, la TEP a permis d'estimer la durée moyenne de la phase présymptomatique à environ 7 ans [46], ce qui laisse cependant suspecter une grande variabilité interindividuelle. D'autres estimations de la durée de la phase présymptomatique ont été effectuées sur la base de la recherche de symptômes non spécifiques (anxiété, surmenage) motivant une consommation médicale [47] ou par extrapolation à partir des lésions neuropathologiques [34] (Tableau 2) [34, 46, 47]. Les données plus récentes concernant les marqueurs cliniques de cette période présymptomatique, tels que l'hyposmie, la constipation, la dépression et les troubles du comportement moteur du sommeil paradoxal, en considérant notamment les hypothèses pathogéniques sur la progression ascendante des lésions dans le tronc cérébral [25] et sur l'atteinte précoce du système olfactif [48], voire de l'innervation du tube digestif [39, 49], devraient apporter un éclairage nouveau sur cette étape essentielle de l'histoire naturelle de la maladie de Parkinson.

### Spécificité du processus lésionnel

Le début de la dégénérescence des neurones dopaminergiques chez les patients ne peut pas être daté avec précision, mais le processus s'étend sur plusieurs décades. Les neurones meurent de manière asynchrone mais pas aléatoire : en effet, le processus est hétérogène, avec une perte neuronale massive (de 70 % à 80 %) dans la substance noire compacte (SNpc ou A9), intermédiaire (de 40 % à 50 %) dans les régions de l'aire tegmentoventrante (A10) et de l'aire rétro- et périorbitaire (A8), et quasi nulle dans la substance grise périaqueducule. La distribution dans le temps montre que le processus débute dans la partie caudale et ventrolatérale de la SNpc et s'étend ensuite progressivement vers les régions rostrale, médiale et dorsale du mésencéphale [35], dans des zones faiblement marquées par la calbindine appelées nigrosomes [50]. La mortalité différentielle des neurones dopaminergiques semble être corrélée à leur contenu en mélanine (facteur d'aggravation), mais inversement corrélée à la présence d'un environnement astrocytaire dense (facteur de protection).

## Hypothèses étiologiques

### Rôle du vieillissement du système dopaminergique

Ce vieillissement est une réalité confirmée par la mise en évidence d'une réduction de la dopamine striatale en fonction

de l'âge [37] et estimée à 5 % de perte neuronale par décennie [51]. Son rôle dans la maladie de Parkinson ne peut cependant être considéré que comme marginal, ainsi que le suggèrent des études anatomiques [34] montrant une topographie des lésions dopaminergiques (prédominance dans la partie dorsale de la substance noire) très différente de celle observée dans la maladie de Parkinson. Par ailleurs, une étude anatomique suggère que la perte neuronale peut rester très discrète, y compris chez des sujets normaux très âgés [52].

### Rôle des facteurs environnementaux

Parmi ces facteurs, seuls les agents toxiques constituent une piste largement étudiée sur la base d'arguments épidémiologiques confirmés et d'hypothèses biochimiques cohérentes avec les données de modèles expérimentaux. L'hypothèse virale et/ou immunitaire ne repose actuellement sur aucun argument tangible et le rôle des traumatismes crâniens au sens large reste controversé [51].

### Intoxication par le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP)

Synthétisé dès 1947 et même utilisé dans des essais chez l'animal comme agent antiparkinsonien au cours des années 1950, le MPTP avait montré des effets particulièrement désastreux qui avaient fait abandonner l'idée que ce produit puisse être un agent thérapeutique. Cependant, peu de temps plus tard, une molécule très voisine, la ménépidine (MPPP), commença à être synthétisée clandestinement dans un but d'usage illicite, ce produit ayant des propriétés narcotiques et étant relativement facile à fabriquer. Le premier cas de parkinsonisme induit fut observé chez un jeune étudiant de 23 ans qui avait consommé du MPPP par voie intraveineuse comme substitut de l'héroïne durant 6 mois en 1976 ; à la suite d'une accélération accidentelle de la procédure de synthèse, la drogue se trouva contaminée par du MPTP, ce qui détermina l'apparition rapide chez ce sujet jeune d'un syndrome parkinsonien sévère, le décès survenant 2 ans plus tard et l'autopsie montrant une perte neuronale limitée à la substance noire. Un autre cas de sujet jeune et toxicomane, ayant synthétisé du MPPP contaminé par le MPTP et l'ayant consommé par voie nasale, fut observé en 1980 à Vancouver : ce sujet devint également parkinsonien et décéda 2 ans plus tard. Dans ces deux observations initiales, le mécanisme de l'intoxication n'avait pas été clairement prouvé, ce qui explique que, dans le courant de l'été 1982, la fabrication et la vente illicite du MPPP comme substitut synthétique de l'héroïne se développèrent à grande échelle dans le Nord de la Californie, multipliant le risque de doses contaminées par le MPTP. De fait, au cours des mois suivants, plusieurs jeunes toxicomanes furent hospitalisés dans cette région pour syndrome parkinsonien sévère dans la genèse duquel le MPTP fut rapidement incriminé. À la suite de cette dernière publication qui regroupait sept observations, la révélation du cas d'un chimiste travaillant dans l'industrie pharmaceutique sur le MPTP utilisé comme intermédiaire chimique dans la synthèse de produits analgésiques et qui avait développé une maladie de Parkinson à l'âge de 38 ans suggéra l'hypothèse du rôle du MPTP comme facteur environnemental de la maladie de Parkinson [53]. Le suivi ultérieur d'un groupe de 40 personnes remplissant les critères d'une exposition certaine au produit (utilisation du produit suspect en Californie du Nord entre janvier et août 1982, sensation de brûlure au point d'injection et présence de symptômes de la série parkinsonienne de façon transitoire au cours des jours suivant l'injection) a permis de confirmer de nombreuses similitudes cliniques et pharmacologiques avec la maladie de Parkinson, la moitié du groupe ayant commencé à présenter des symptômes progressifs évocateurs après 2 ans de période asymptomatique ; chez trois d'entre eux, décédés après avoir développé un parkinsonisme sévère, l'examen neuropathologique a retrouvé des lésions très proches de celles de la maladie de Parkinson [54], avec toutefois les particularités suivantes : absence de corps de Lewy, atteinte sélective de la substance noire épargnant le locus coeruleus et importante prolifération microgliale avec accumulation extracellulaire de

neuromélanine. Durant les années suivantes, des étapes importantes ont été franchies dans la connaissance du mécanisme d'action du MPTP grâce à l'utilisation de modèles animaux (rongeurs, primates). Ainsi, il a été démontré qu'après administration systémique le MPTP doit franchir la barrière hématoencéphalique pour être transformé sous l'action de la MAOB intracérébrale en MPP+, qui représente la véritable neurotoxine. Le MPP+ est ensuite introduit dans les neurones dopaminergiques grâce au système de recapture sélective de la dopamine et se lie avec la neuromélanine qui le libère ensuite progressivement : capté par les mitochondries, le MPP+ va exercer son action toxique en bloquant le complexe I de la chaîne respiratoire et en provoquant la production de radicaux libres (notion de « stress oxydatif »). Un autre modèle animal, utilisant un insecticide inhibiteur du complexe I, la roténone, administré de façon systémique et dont le processus de recapture n'est pas spécifique du transporteur de dopamine, a été développé chez le rongeur et le primate [55].

### Pesticides

À l'exemple de ce qu'a montré le MPTP, la recherche d'une toxine environnementale responsable de la maladie de Parkinson a privilégié soit l'analogie structurale avec le MPP+ (paraquat), soit plus récemment l'analogie fonctionnelle avec l'action du MPP+ sur le complexe I mitochondrial (roténone), cette dernière étant confirmée sur modèles expérimentaux [55]. Des enquêtes épidémiologiques se sont multipliées [51], donnant parfois des résultats contradictoires mais retrouvant de façon répétée une prévalence augmentée de la maladie de Parkinson dans des régions hautement industrialisées (industries chimiques) ou d'agriculture intensive (pesticides, herbicides) : la consommation d'eau de puits, supposée concentrer les toxiques contenus dans les eaux de ruissellement, a été retrouvée corrélée à une prévalence plus élevée de maladie de Parkinson sans que les analyses de l'eau ne permettent d'identifier un toxique suspect.

### Génétique et maladie de Parkinson

L'occurrence familiale dans la maladie de Parkinson est généralement estimée à 10 %. L'approche génétique s'est fondée sur trois catégories d'études : des études épidémiologiques pour les petits agrégats familiaux, des études du taux de concordance pour les jumeaux monozygotes et dizygotes, et enfin des études de liaison génétique par coségrégation entre marqueurs chromosomiques et phénotypes parkinsoniens dans les grandes familles multigénérationnelles à mode de transmission dominant et dans des familles plus limitées à mode de transmission récessif d'une maladie de Parkinson à début précoce.

#### Épidémiologie des agrégats familiaux

À la suite du travail pionnier de Mjones en 1949, de nombreuses critiques avaient été soulevées concernant l'imprécision des données cliniques, en raison des frontières mal définies de la maladie de Parkinson proprement dite avec les tremblements isolés d'une part et avec les cas présentant des troubles mentaux d'autre part : d'autres critiques avaient été formulées à propos de biais de sélection des cas-index et de l'incertitude du diagnostic des cas secondaires rarement examinés. Des études épidémiologiques contrôlées plus récentes ont cependant plutôt confirmé que les phénotypes cliniques observés dans les agrégats familiaux de maladie de Parkinson n'étaient pas significativement différents du phénotype clinique moyen de la maladie de Parkinson sporadique. De plus, l'exploration en TEP a retrouvé une réduction de la fixation striatale de 18-fluorodopa chez des sujets asymptomatiques ou présentant un tremblement postural isolé apparentés à des malades parkinsoniens. Enfin, le risque de développer une maladie de Parkinson a été retrouvé plus élevé chez les sujets apparentés à un patient parkinsonien, avec une prédominance de transmission verticale unilatérale. Ces données ont permis de conclure que le phénotype parkinsonien pourrait se transmettre par ségrégation de gènes dominants avec une pénétrance incomplète.

### Études de jumeaux

Une première étude sur 65 paires de jumeaux et une fratrie de quadruplés (19 monozygotes, 48 dizygotes), mettant en évidence des taux de concordance très faibles identiques chez les monozygotes et les dizygotes, avait contribué à écarter l'hypothèse génétique dans la maladie de Parkinson ; cependant, la possibilité de détecter des formes précliniques de la dénervation dopaminergique striatale par les études en TEP et la précision accrue des données cliniques concernant les cas-index ont permis de retrouver ultérieurement des taux de concordance plus élevés chez ces paires de jumeaux, mais sans augmentation significative chez les monozygotes. Les résultats de ces études sont en définitive réputés compatibles avec une contribution génétique dans l'étiologie de la maladie de Parkinson, mais ils confirment l'importance de facteurs non génétiques. Ce constat a été encore renforcé par une nouvelle étude de 161 paires de jumeaux (71 monozygotes, 90 dizygotes), dont le taux de concordance est plus élevé chez les monozygotes en considérant uniquement les cas ayant débuté avant 50 ans [56] : ainsi, l'importance des facteurs génétiques semble prévaloir d'autant plus que la maladie de Parkinson a un début plus précoce.

### Études de liaison génétique (Tableau 3) [26]

**Transmission autosomique dominante.** Les grandes familles multigénérationnelles sont exceptionnelles et leurs similitudes phénotypiques, relativement au phénotype moyen de la maladie de Parkinson sporadique ou à celui des agrégats familiaux de maladie de Parkinson, restent controversées. Elles ont cependant apporté la possibilité d'études de liaison génétique avec des marqueurs chromosomiques de dimensions de plus en plus réduites, bénéficiant des progrès dans la connaissance du génome humain. La grande famille italoaméricaine, originaire de la ville de Contursi dans la province de Salerne en Italie du Sud [57], comporte 592 membres identifiés dont 60 présentent un phénotype de type parkinsonien avec toutefois la particularité d'un âge moyen de début inférieur et une durée d'évolution réduite en comparaison avec ce qui est observé dans la maladie de Parkinson sporadique ; sur le plan clinique, la triade classique (tremblement, akinésie, rigidité) et la sensibilité à la L-dopa sont associées fréquemment à des troubles mentaux sévères ; enfin, les données neuropathologiques retrouvant une dégénérescence des neurones de la substance noire avec corps de Léwy ne sont disponibles que chez deux sujets. Une autre famille grécoaméricaine a été également décrite dans l'état de Nebraska avec des données cliniques et neuropathologiques assez comparables à celles de la maladie de Parkinson sporadique. La mise en évidence dans la famille de Contursi d'une liaison génétique avec un marqueur chromosomique situé sur le chromosome 4 dans la région 4 q21-q23 a représenté une avancée importante dans le contexte de l'hypothèse génétique, suivie de l'identification d'une mutation ponctuelle (Ala53Thr) sur le gène de l'alphasynucléine [58] : cette même mutation a été retrouvée chez six autres familles d'origine grecque, une autre mutation (Ala30Pro) du même gène étant décrite dans une famille allemande. Plus récemment, une troisième mutation ponctuelle (E46K) a été rapportée dans une famille espagnole [59] avec un phénotype clinique de démence à corps de Lewy. Ces mutations sur le gène de l'alphasynucléine sont regroupées sous le label de Park1 (Tableau 3), ainsi que d'autres anomalies affectant ce gène, telles que des duplications [60] ou des triplications hétérozygotes, ces dernières correspondant à des cas rapportés précédemment sous le label Park4 [61], avec une sévérité de la synucléinopathie paraissant proportionnelle au nombre de copies du gène. Une autre mutation (Ile93Met) affectant le métabolisme de l'ubiquitine [62] sur le gène de l'hydrolase de la partie C terminale de l'ubiquitine (UCH-L1) a été également rapportée sous le label de Park5 ; il reste encore un autre locus, dont le gène n'est toujours pas identifié, situé en 2p13 et labellisé Park3 [63]. Cependant, ces résultats ne concernent qu'un nombre réduit de maladies de Parkinson familiales, ces différentes mutations n'ayant pas été retrouvées dans les maladies de Parkinson sporadiques ni dans les petits agrégats familiaux.



**Tableau 3.**

Gènes impliqués dans les formes familiales de la maladie de Parkinson : « état des lieux » en 2008 (d'après Klein et Schlossmacher [26]).

Noms	Région chromosomique	Gène/protéine	Mutations (M)	Nombre de familles	Mode de transmission	Âge de début (ans)	Corps de Lewy
Park1/4	4q21-q23	SNCA/ alphasynucléine	3 M ponctuelles (A53T, A30P, E46K) Duplication, triplication	< 10	AD	45	+
Park2	6q25.2-q27	Parkine	> 100 M ponctuelles Délétion/multiplication d'exons	10 % à 20 % des MP juvéniles	AR	< 30	±
Park3	2 p13	?	?	?	AD	60	+
Park5	4 p14	UCH-L1	Ile 93 Met	1	AD	50	+
Park6	1 p35 – p36	PINK 1	40 M ponctuelles Délétions d'exons	1 % à 8 % des MP juvéniles	AR	40	?
Park7	1 p36	DJ1	10 M ponctuelles Délétions d'exons	1 % à 2 % des MP juvéniles	AR	33	?
Park8	12 q12	LRRK2/ dardarine	> 16 M ponctuelles (la plus connue G2019S)	1,5 % des MP juvéniles ou non (40 % Maghreb)	AD	51	+
Park9	1 p36	ATP13A2/ ATPase lysosomiale	3 M	2 familles MP juvéniles (syndrome de Kufor-Rakeb)	AR	?	?
Park10	1p	ELAV L4 RNF-11	Gènes de susceptibilité	?	?	?	?
Park11	2q36-37	GIGYF2 ?	10 M ponctuelles	> 10	AD	?	?
Park13	2p12	Omi/Htr A2	2 M ponctuelles	?	AD	57	?
Park ?	2q 22-q23	NR4A2/Nurr1	3 M	?	AD	54	?

MP : maladie de Parkinson ; AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif.

Un autre label a émergé au cours des 5 dernières années [64, 65] et paraît avoir une importance quantitative beaucoup plus grande, non seulement dans les formes familiales de la maladie de Parkinson, mais aussi dans les formes sporadiques avec un phénotype très superposable à celui de la maladie de Parkinson idiopathique : il s'agit de Park8 qui concerne le gène de la *leucin-rich-repeat kinase* de type 2 (LRRK2), lequel comporte 51 exons avec de nombreuses mutations ponctuelles dont la plus fréquente en Europe et dans le Maghreb (jusqu'à 40 % de prévalence dans les formes familiales) est G2019S [66]. Cette mutation a été retrouvée chez 1,5 % de cas-index avec maladie de Parkinson de début tardif, l'expression de la synucléinopathie pouvant varier dans une même famille [26].

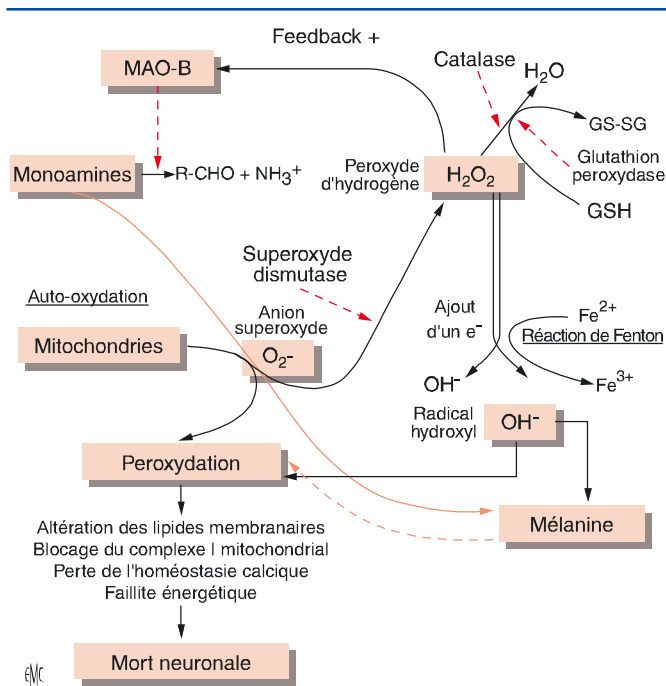
Enfin, d'autres labels (Park10, Park11, Park13) et les mutations du gène NR4A2 (Nurr1) restent de statut mal déterminés, avec une transmission présumée autosomique dominante [26].

**Transmission autosomique récessive.** D'autres anomalies génétiques concernant la région chromosomique 6q25.2-q27 ont été retrouvées de façon nettement plus fréquente dans de plus petites familles dans lesquelles la maladie de Parkinson, transmise sur un mode récessif, comporte un âge de début très précoce avec peut-être une évolution plus lente. Ces anomalies sont des mutations ponctuelles ou des délétions situées sur différents exons du gène de la parkine et correspondent au label Park2. Elles ont été observées dans des familles japonaises [67], mais aussi dans des familles européennes et nord-africaines [68], avec une fréquence de 50 % des formes récessives juvéniles et de 15 % des cas isolés avec un début avant l'âge de 45 ans ; des délétions sur les exons du gène de la parkine ont été observées dans des familles européennes présentant un phénotype de dystonie dopasensible, reposant ainsi le problème déjà connu des limites entre maladie de Parkinson juvénile et dystonie dopasensible.

Les labels Park6 [69] et Park7 [70] sont associés respectivement à des mutations ponctuelles sur les gènes *PTEN-Induced kinase 1* (PINK1) et DJ-1, et correspondent aussi à des formes récessives de maladie de Parkinson de début juvénile avec des fréquences respectives de 1 % à 8 % et de 1 % à 2 % [26]. Le label Park9 correspond à des mutations du gène de l'ATP13A2 qui code une ATPase lysosomiale : il a été décrit dans deux familles présentant des parkinsonismes atypiques de début précoce avec signes pyramidaux et démence de progression rapide correspondant au syndrome de Kufor-Rakeb [71].

## Interaction génétique-environnement

À l'instar de beaucoup de maladies chroniques dont la prévalence augmente avec l'âge, la maladie de Parkinson a une étiologie multifactorielle, dans laquelle les facteurs génétiques et environnementaux contribuent dans des proportions variables selon les individus. Lorsque l'âge de début est précoce, les facteurs génétiques sont considérés comme prévalents, ce qui a été confirmé par l'élévation significative du taux de concordance chez les monozygotes par rapport aux dizygotes observée dans une étude de jumeaux pour les cas ayant un âge de début inférieur à 50 ans [56] ; la mise en évidence d'anomalies Park2 dans des cas sporadiques de maladie de Parkinson illustre ce point de façon encore plus nette dans la mesure où des mutations ont été retrouvées chez 77 % des cas débutant avant 20 ans et 26 % des cas avant 30 ans, mais chez seulement 3 % des cas ayant débuté entre 31 et 45 ans [68] ; il en est de même pour les anomalies Park8 retrouvées de façon non exceptionnelle dans des cas sporadiques de maladie de Parkinson [66]. Cependant, dans l'immense majorité des cas, l'âge de début de la maladie de Parkinson est plutôt tardif (après 60 ans) ; de plus, la plupart des études cas-témoins concernant l'exposition à des toxiques environnementaux ou la possible intervention de facteurs endogènes ou exogènes suggèrent fortement une interaction génétique-environnement. L'hypothèse de base d'une telle interaction repose sur la notion de polymorphisme des gènes de certaines enzymes intervenant dans le métabolisme de substances environnementales potentiellement toxiques : les allèles associés à un phénotype d'activité métabolique détoxifiante lente ou incomplète exposeraient à un risque accru de maladie de Parkinson. Les premiers travaux dans ce domaine ont porté sur l'hydroxylation de la débrisoquine par le cytochrome P450 [72] : les résultats des nombreuses études concernant notamment le polymorphisme du CYP2D6 sont variables [73], les méta-analyses ne permettant pas de conclure à une association formelle entre la fréquence de l'allèle B et un risque accru de maladie de Parkinson sporadique ou familiale ; à ce jour, l'étude de différents gènes candidats à ces rôles de facteur de susceptibilité ou de protection (gènes 2D6 et 1A1 du cytochrome P450, gènes de la N-acétyltransférase 2, du site transporteur de la dopamine et de la glutathion-S-transférase M1) reste négative [74]. Enfin, d'autres études cas-témoins ont suggéré une corrélation inverse entre la consommation de



**Figure 6.** Modélisation du « stress oxydatif » dans la maladie de Parkinson (d'après Viallet [1]). GSH : glutathion réduit ; MAO : monoamine oxydase.

tabac [75], et plus récemment de café [76], et le risque de maladie de Parkinson : en l'absence d'explication métabolique, ce résultat a pu être rapproché globalement de la personnalité prémorbide des futurs parkinsoniens auxquels le déficit asymptomatique en dopamine pourrait conférer une moindre susceptibilité à des comportements de type addictif, sans toutefois ignorer l'importante variabilité interindividuelle dans ce domaine.

## Mécanismes de la mort des neurones dopaminergiques [51, 77]

### Rôle du stress oxydatif (Fig. 6) [1]

Le métabolisme oxydatif de la dopamine (action de la MAO, auto-oxydation) et le fonctionnement énergétique de la chaîne respiratoire mitochondriale sont susceptibles de produire des « radicaux libres », agents potentiellement cytotoxiques en raison de leur instabilité électrochimique (peroxydation des lipides membranaires, fragmentation de l'acide désoxyribonucléique).

### Radicaux libres cytotoxiques

Il s'agit de l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ), du peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et du radical hydroxyl ( $OH^\bullet$ ), ce dernier particulièrement toxique étant produit à partir du peroxyde d'hydrogène en présence d'ion ferreux ( $Fe^{2+}$ ) par la réaction de Fenton.

### Systèmes enzymatiques de protection

Il s'agit de la superoxyde dismutase (SOD) qui transforme  $O_2^-$  en  $H_2O_2$  et dont l'action doit être coordonnée avec les deux autres enzymes détoxifiantes (qui neutralisent le  $H_2O_2$  en eau), d'une part la catalase qui se révèle peu efficace dans le cerveau et d'autre part la glutathion peroxydase dont l'action est primordiale et qui se trouve strictement localisée dans la glie astrocytaire.

### Neurones dopaminergiques et stress oxydatif

Les neurones dopaminergiques de la substance noire sont d'autant plus susceptibles au stress oxydatif qu'ils sont riches en mitochondries (risque accru de production d' $O_2^-$ ) et qu'ils contiennent de la neuromélanine (témoin de l'auto-oxydation

de la dopamine), des concentrations élevées de SOD (témoin de la présence importante de radicaux libres) et une grande quantité de fer ; de plus, ces neurones sont d'autant moins résistants au stress oxydatif que leur environnement astroglial (contenant la glutathion peroxydase) est plus réduit.

### Maladie de Parkinson et stress oxydatif

Des indices de stress oxydatif ont été observés dans la substance noire des malades parkinsoniens : augmentation de la peroxydation des lipides et du taux de fer, diminution du glutathion réduit et déficit spécifique de l'activité du complexe I mitochondrial (dont on sait, par ailleurs, qu'il peut être inhibé par des toxiques comme le MPP+ ou la roténone).

Les lésions des neurones dopaminergiques prédominent dans les régions nigrales les plus pauvres en environnement astroglial, mais aussi les plus riches en neuromélanine et en mitochondries [78].

### Place du processus apoptotique [77]

Des modifications caractéristiques de mort par apoptose ont été observées dans la substance noire de patients atteints de maladie de Parkinson. Le processus apoptotique serait initié par l'activation, par l'intermédiaire de cytokines telles que le *tumor necrosis factor alpha*, d'une voie de signalisation intracellulaire qui clive la sphingomyéline membranaire en céramide. L'activation de cette voie conduit à la translocation du facteur nucléaire Kappa B (NFkB) dans le noyau où il stimule l'expression de gènes conduisant à terme à la « mort cellulaire programmée » [77]. Les cytokines, initiatrices présumées du processus, seraient produites à partir de la prolifération microgliale dont la présence a été démontrée au sein des régions nigrales en dégénérescence [78] : cependant, la signification pathogénique de l'apoptose dans la maladie de Parkinson reste encore controversée.

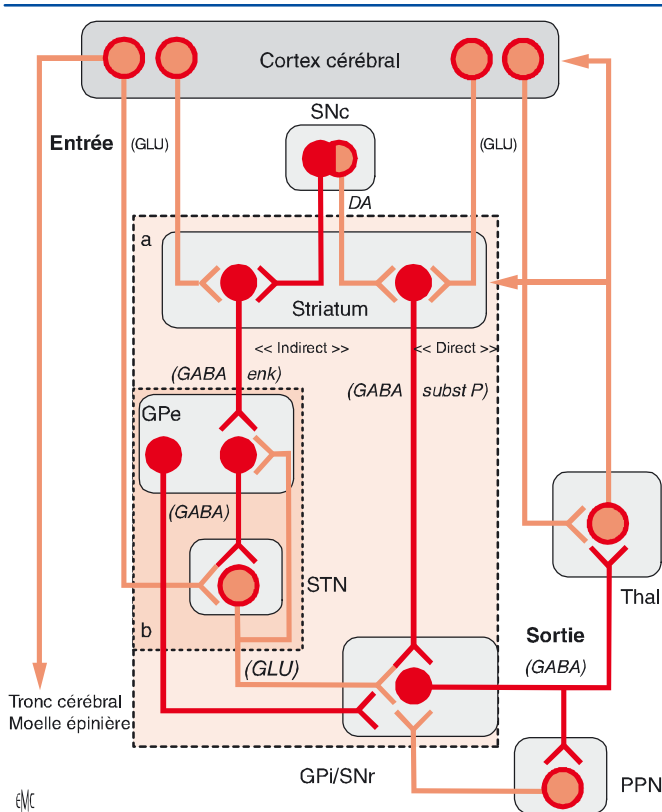
## Conceptions physiopathologiques

D'une manière très simplifiée, la physiopathologie de la maladie de Parkinson peut être résumée par le constat du lien de causalité entre, d'une part, la déplétion en dopamine du striatum (putamen surtout et noyau caudé à un moindre degré) résultant du processus de mort progressive des neurones dopaminergiques et, d'autre part, l'apparition de manifestations cliniques (en deçà d'un niveau de neurones restants d'environ 30 %), dont la triade classique (tremblement, rigidité, akinésie) donne une description privilégiant des aspects exclusivement moteurs.

La réalité est en fait beaucoup plus complexe, et les conceptions physiopathologiques actuelles sur la maladie de Parkinson doivent prendre en compte non seulement l'évolution récente des connaissances sur l'organisation fonctionnelle du système des ganglions de la base (trop longtemps considéré comme les « fondations obscures » du cerveau), mais aussi la multidimensionalité des comportements (y compris dans le champ restreint des activités motrices) dont l'analyse phénoménologique ne peut être isolée du contexte de leur réalisation.

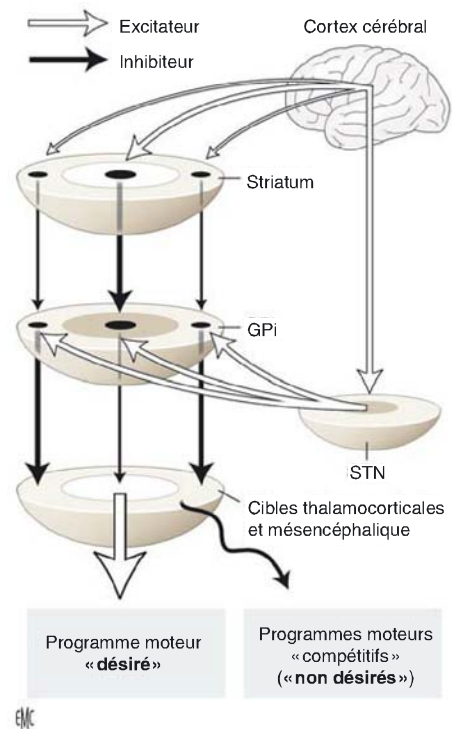
### Organisation fonctionnelle des ganglions de la base

La circuiterie du système des ganglions de la base a été décrite à partir des données morphologiques, l'électrophysiologie confirmant ensuite la réalité des voies anatomiques en précisant le rôle fonctionnel. Ainsi, le système comporte une entrée principale représentée par la projection corticostriatale glutamatergique excitatrice (Fig. 7) [79]. Cette entrée corticostriatale est modulée par une influence complexe liée à la dualité fonctionnelle de l'afférence dopaminergique nigrostriée, à laquelle répond une dualité de la population des neurones épineux de taille moyenne qui constituent l'efférence striatale GABAergique inhibitrice. Un premier contingent de ces neurones striataux éfférents, contenant aussi de la substance P et recevant une influence dopaminergique excitatrice médiée par des récepteurs de type D1, inhibe directement les structures de sortie du système que sont le GPi et la substance noire réticulaire (SNr), tandis qu'un deuxième contingent, contenant de



**Figure 7.** Diagramme schématique de la circuiterie fonctionnelle du système des ganglions de la base (modifié d'après Alexander et Crutcher [79]). DA : dopamine ; Enk : enképhaline ; GABA : acide gamma-aminobutyrique ; GLU : glutamate ; GPe : globus pallidus externe ; GPI : globus pallidus interne ; PPN : noyau pédonculo-pontin ; SNc : substance noire compacta ; SNr : substance noire réticulée ; STN : noyau subthalamique ; Subst P : substance P ; Thal : thalamus ; en noir : liaison inhibitrice ; en gris : liaison excitatrice ; a : ensemble strio-pallido-nigral (« cœur » des ganglions de la base) ; b : sous-ensemble GPe-STN.

l'enképhaline et recevant une influence dopaminergique inhibitrice médiée par des récepteurs de type D2, exerce une action indirecte sur ces mêmes structures de sortie (GPI, SNr) passant par l'inhibition des neurones GABAergiques du pallidum externe (GPe) qui inhibent eux-mêmes le noyau subthalamique (NST), lequel exerce une influence finale excitatrice par sa projection glutamatergique sur l'ensemble GPI-SNr. Il faut en outre considérer la projection excitatrice glutamatergique « hyperdirecte » du cortex sur le NST dont la signification fonctionnelle a été soulignée récemment [80]. La sortie principale du système correspond aux neurones GABAergiques inhibiteurs pallidothalamiques et nigrothalamiques. Ainsi, le modèle « classique » et global de projection cortico-striato-pallidonigro-thalamo-corticale [79] se caractérise à son étage striatopallidonigral par le fonctionnement en parallèle de deux types de voies (Fig. 7) : une voie directe (trans-striatale) qui focalise, par le mécanisme d'une désinhibition sélective, la commande sélectionnée (« désirée ») à l'entrée corticostriatale et des voies indirecte et hyperdirecte (trans-sous-thalamiques) qui contribuent à renforcer le phénomène de focalisation spatiotemporelle en atténuant les signaux adjacents (« compétitifs ») et donc « non désirés » au niveau des cibles effectrices thalamocorticales et du mésencéphale [81] ; cet ensemble permettrait de focaliser les informations émises à partir de l'entrée corticostriatale à la manière de l'« inhibition latérale » décrite pour les systèmes sensoriels et, sur un tel système, la dopamine renforcerait cette focalisation de l'information (Fig. 8) [81, 82]. Au cours des dernières années, ce modèle « classique » a été critiqué [82], à la suite notamment de la mise en évidence d'une colocalisation possible de récepteurs dopaminergiques D1 et D2 sur les mêmes neurones striataux d'une part et d'autre part de projections dopaminergiques extrastriatales (vers le GPe, le GPI et le

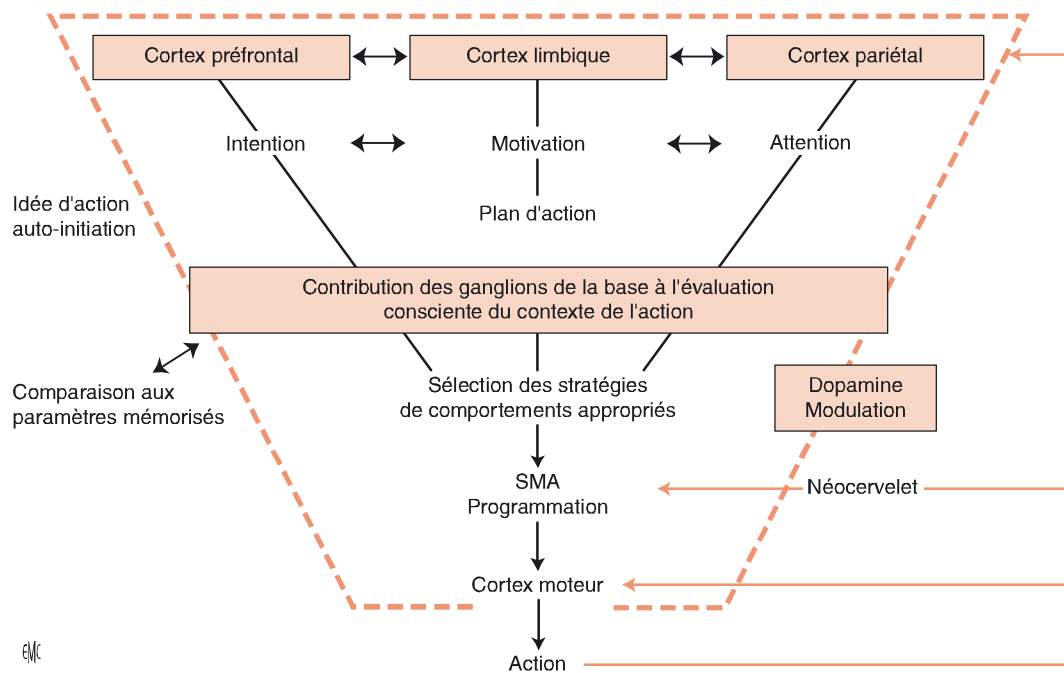


**Figure 8.** Illustration de la focalisation spatiale de l'information au sein des ganglions de la base (d'après Mink [81] et Viallet [82]). GPI : globus pallidus interne ; STN : noyau subthalamique.

NST, ainsi que sur la SNr par libération dendritique). Par ailleurs, des études métaboliques (activité de la sous-unité 1 de la cytochrome oxydase, bien corrélée avec le niveau d'activité neuronale) ont mis en évidence l'absence de réduction de cette activité dans le GPe après lésion dopaminergique (en contradiction avec les prévisions du modèle classique) : ce résultat a été attribué à une augmentation de l'influence excitatrice du NST (sur le GPe), elle-même consécutive à des entrées excitatrices accrues en provenance du PPN et du complexe centre médiano-noyau parafasciculaire (Cm-Pf) du thalamus [83]. Finalement, au-delà de ces observations mettant en lumière certaines insuffisances du modèle classique, la difficulté la plus importante à surmonter pour s'approcher de la réalité physiopathologique réside dans l'appréhension de la dynamique spatiotemporelle du traitement de l'information au sein du système des ganglions de la base. Cette appréhension de la dynamique devrait pouvoir intégrer les changements d'états du système en fonction du contexte général et d'événements significatifs, ce qui appelle à considérer plus précisément d'une part le rôle clé de l'innervation dopaminergique dans la régulation « en ligne » du système (Fig. 9) [82, 84] et dans son adaptation par la motivation et l'apprentissage [84], et d'autre part la nature de l'information véhiculée sous la forme des rythmes de décharge des neurones et des ensembles neuronaux à l'aide d'enregistrements multisites simultanés en analysant l'évolution de leurs relations de cohérence [85]. Une telle démarche vise à promouvoir la substitution des modèles figés du type « boîtes et flèches » au profit de représentations « animées » plus aptes à une modélisation à la fois dynamique et non linéaire [86].

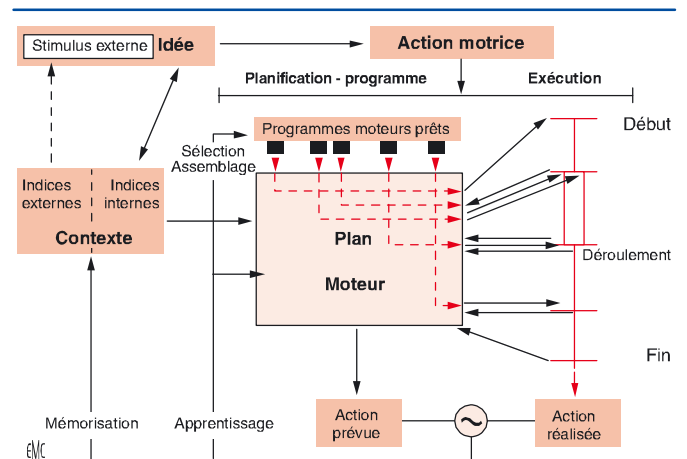
### Ganglions de la base et contrôle moteur

Situé dans une position de boucle fonctionnelle entre le cortex associatif (où serait conçue l'idée d'une action, motrice ou mentale) et le cortex frontal moteur (qui en assure l'exécution), le système des ganglions de la base se voit logiquement attribuer un rôle de planification et de programmation. La prise en compte des dimensions motivationnelle et cognitive de toute action, avec la fonction des structures limbiques dont l'interface avec les ganglions de la base correspond au striatum ventral



**Figure 9.** De l'intention à l'action : modulation dopaminergique de la gestion de l'information corticale (motrice, cognitive et motivationnelle) par les ganglions de la base (d'après Nieoullon [84] et Viallet [82]). SMA : aire motrice supplémentaire.

(noyau accumbens) et la position privilégiée de l'aire motrice supplémentaire qui représente la cible corticale principale de ces mêmes ganglions de la base, a précisé le contenu de ce rôle, notamment par la mise en exergue d'une forme de mémoire dite procédurale (ou sensorimotrice dans un sens plus restrictif), entendue comme l'aptitude à acquérir par apprentissage des éléments de « savoir-faire » (voire des automatismes) en vue de constituer des répertoires d'action [87] : au-delà d'une vision figée de la notion de programme moteur, un tel processus d'apprentissage, dont on peut considérer qu'il se manifeste de façon continue à des degrés divers au cours des expériences sensorimotrices de la vie quotidienne, introduit une dimension plus dynamique avec le concept de planification motrice [88]. Ainsi, la planification motrice serait initiée par une idée interne ou par un stimulus déclencheur externe, après confrontation avec l'ensemble du contexte sensorimoteur et perception adéquate des buts de l'action. Le plan moteur proprement dit correspondrait alors à une modélisation globale de l'action motrice obtenue après apprentissage, par l'assemblage selon une organisation chronologique précise d'un certain nombre de programmes moteurs élémentaires qui sont ensuite exécutés de manière simultanée ou séquentielle en vue d'accomplir précisément cette action motrice (Fig. 10) [1, 88] : le plan moteur est donc distinct des programmes moteurs qui le constituent et, selon Marsden, les ganglions de la base sont chargés de l'« exécution automatique des plans moteurs appris » [88]. Une telle fonction a été considérée comme atteinte de façon précoce et spécifique dans la maladie de Parkinson, la désorganisation progressive de la structure des plans moteurs appris s'appliquant particulièrement bien à un symptôme comme l'akinésie ; en effet, l'akinésie, maître-symptôme de la maladie de Parkinson et de plus très bien corrélé avec le déficit en dopamine striatale, peut se présenter sous différents aspects phénoménologiques pouvant s'associer : aspects psychomoteurs, aspects moteurs. Les différentes modalités d'expression de l'akinésie parkinsonienne pourraient représenter la traduction comportementale de déficits affectant les différentes étapes de l'activité motrice (Fig. 11) [89]. Schématiquement, l'akinésie psychique refléterait le déficit motivationnel pouvant comporter lui-même un trouble de l'attention sélective à des stimuli externes ou internes et/ou une perte d'intérêt pour la réalisation de certains mouvements, tandis que l'akinésie motrice résulterait d'un déficit de réglage instantané de la force musculaire avec dégradation de

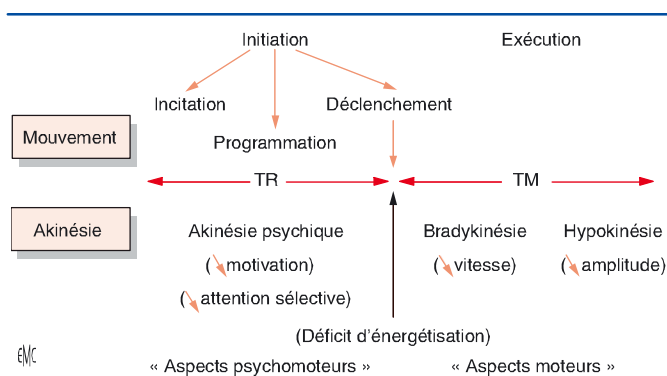


**Figure 10.** Organisation des plans moteurs (d'après Marsden [88] et Viallet [1]).

l'organisation des plans moteurs conduisant progressivement à un ralentissement du mouvement (bradykinésie) et/ou à une réduction d'amplitude du mouvement (hypokinésie).

## ■ Aspects cliniques et diagnostiques de la maladie de Parkinson idiopathique

L'histoire naturelle de la phase symptomatique de la maladie de Parkinson, déclinée initialement au travers des cinq stades évolutifs de Hoehn et Yahr décrits avant la L-dopa, ne peut maintenant se concevoir sans tenir compte de l'influence considérable des traitements dopaminergiques : ainsi, la pratique neurologique actuelle conduit à distinguer trois étapes évolutives principales au cours desquelles les manifestations cliniques, la démarche diagnostique et le contexte de prise en charge sont différents [25]. Ces étapes d'une évolution qui reste progressive et dont les frontières gardent une définition nécessairement floue, correspondent d'abord à la période de



**Figure 11.** Différentes modalités de l'akinésie parkinsonienne en fonction des étapes du mouvement (d'après Viallet et Trouche [89]). TR : temps de réaction ; TM : temps de mouvement.

début, dite « de novo » (qui va se prolonger insensiblement en période dite « de lune de miel »), puis à la période de maladie installée (qui va se caractériser par le développement progressif de signes axiaux d'une part et de symptômes liés au traitement d'autre part), et enfin à la période de maladie avancée, dite de « déclin » (qui correspond à une perte d'autonomie et à l'émergence de complications invalidantes).

## Symptômes de la maladie au début

Les premiers signes apparaissent souvent de façon insidieuse, se manifestant de façon intermittente, ce qui rend difficile la datation précise du début réel de la phase symptomatique : le tremblement reste le motif de consultation initiale le plus fréquent, les manifestations douloureuses (crampes musculaires, dystonies) ou anxiodépressives n'étant pas exceptionnelles. L'objectif de l'examen neurologique, au cours de cette étape, va être de faire un inventaire précis des signes moteurs et non moteurs observables au début de la maladie de Parkinson. Au cours de cette période, qui recouvre approximativement les stades I et II de Hoehn et Yahr, le diagnostic initialement évoqué se trouve progressivement confirmé dès lors que la bonne qualité de la réponse des symptômes au traitement médical laisse se profiler une évolution relativement maîtrisée, correspondant à la « lune de miel » thérapeutique.

## Signes moteurs

### Tremblement

Il s'agit d'un tremblement de « demi-repos », n'apparaissant, lorsqu'il est discret et intermittent, que dans certaines postures de relâchement musculaire partiel (main posée sur la cuisse, doigts en légère flexion), voire après sensibilisation (calcul mental) ou encore pendant la marche. La contraction musculaire volontaire le fait en général disparaître, même si dans certains cas il peut exister une composante « posturale » associée à la composante de « demi-repos » : de même, le tremblement disparaît dans le relâchement musculaire complet (signe dit « du fauteuil colonial ») et dans le sommeil. À l'inverse, le tremblement est aggravé par le stress. Sa répartition topographique initiale la plus typique est unilatérale (ou du moins asymétrique avec nette prédominance d'un côté), siégeant aux extrémités (main le plus souvent, mais aussi pied et région péribuccale : lèvres, menton, langue) ; lorsque le tremblement est plus proximal, il revêt souvent un caractère plus ample et invalidant, conservant fréquemment une composante « posturale ».

L'analyse électrophysiologique confirme la fréquence « lente », entre quatre et six cycles par seconde, du phénomène oscillatoire (par enregistrement accélérométrique du déplacement du segment atteint) et de la contraction alternée des muscles agoniste et antagoniste (dont le signal électromyographique comporte la succession rythmique de bouffées d'activités groupées alternant avec des phases de silence électrique).

## Rigidité

Également asymétrique au début, elle prédomine à l'extrémité où siège le tremblement. Rarement isolée, elle prédomine sur les groupes musculaires fléchisseurs, donnant des postures parfois dystoniques, notamment au pied. Elle correspond à une augmentation du tonus musculaire et se traduit par une résistance accrue ressentie par l'examineur effectuant la mobilisation du segment atteint : cette résistance est en règle homogène et continue, évoquant celle d'un tuyau de plomb, sauf si la coexistence d'un tremblement de repos la fait céder par à-coups, réalisant un phénomène de « roue dentée ». Lorsque la rigidité est discrète, la manœuvre de sensibilisation classique consiste à demander au patient, pendant la mobilisation de son poignet, de se pencher en avant pour prendre un objet avec son autre main ou bien d'effectuer des mouvements amples de l'épaule opposée : l'augmentation de la résistance à la mobilisation du poignet au cours du mouvement volontaire effectué par le patient correspond au signe de Froment, encore appelé signe du « poignet figé » ou « signe du comptoir ». Tout comme le tremblement, la rigidité est accrue par le stress et peut disparaître pendant le sommeil : au cours d'un examen prolongé, elle peut varier légèrement en fonction de l'état de relaxation générale du patient.

## Akinésie

Elle s'évalue en observant tous les mouvements du patient, notamment des extrémités (mouvements de pronosupination alternée des mains, taper rythmique du talon au sol) en recherchant les difficultés à initier le mouvement (akinésie proprement dite), le ralentissement et la réduction d'amplitude des gestes (bradykinésie, hypokinésie), ainsi que la réduction des mouvements associés et automatiques (mimique faciale, ballant du bras à la marche). Cette akinésie contraste avec la vivacité des réflexes ostéotendineux et la constance d'un réflexe nasopalébral inépuisable.

## Troubles de la posture et de la coordination posture-mouvement

**Modifications posturales.** Elles résultent pour l'essentiel de l'hypertonie qui prédomine sur les groupes musculaires fléchisseurs. Ainsi, lors de la station debout, la tête et le tronc sont inclinés en avant, les épaules en antéposition, les avant-bras en demi-flexion et pronation, les coudes légèrement écartés, les hanches et les genoux légèrement fléchis. Les réactions posturales correctrices après perturbation peuvent être réduites ou retardées.

**Troubles de la coordination posture-mouvement.** Ils sont en général peu marqués à la période de début, à l'exception de l'écriture, surtout si le côté atteint correspond à la main « dominante ». L'écriture est alors typiquement micrographique, la micrographie s'accroissant au fur et à mesure du tracé, mais elle reste souvent lisible malgré son rétrécissement ; la maladie est parfois révélée par une contracture douloureuse des muscles de l'avant-bras au cours de l'écriture, similaire à une dystonie de fonction. La parole peut être monotone avec une intensité plus faible et un débit irrégulier, mais elle reste en général audible ; cependant, la gestuelle du visage et des membres supérieurs associée à la communication se révèle souvent précocement réduite. La marche peut être marquée par quelques perturbations : hésitations au démarrage et au demi-tour, réduction modérée de l'amplitude du pas.

## Signes non moteurs

### Phénomènes sensitifs et douloureux

Souvent liés à l'hypertonie musculaire localisée, les phénomènes sensitifs s'expriment sous la forme de paresthésies, de sensations de serrement ou de « tremblement intérieur », voire de douleurs musculaires revêtant soit un mode paroxystique assez localisé à type de crampes, soit un mode plus diffus et continu. Intéressant plus souvent le membre inférieur que le membre supérieur, ces phénomènes douloureux sont responsables d'une présentation « pseudo-rhumatologique » de la maladie au début, rendant son diagnostic d'autant plus difficile

à évoquer que le tremblement peut être absent. Un phénomène du type du syndrome des « jambes sans repos » est parfois inaugural, caractérisé par sa survenue nocturne. Un déficit de la perception olfactive a été retrouvé très fréquent au début de la maladie [90], mais il constitue encore rarement un signal d'appel.

### Troubles psychiques

Les troubles psychiques observés au début de la maladie se limitent essentiellement à l'anxiété et à la dépression. Peu spécifique, l'anxiété se manifeste par épisodes, avec attaques de panique, mais aussi d'une façon plus permanente associée souvent à la dépression. La fréquence moyenne de la dépression a été estimée à 50 % dans une méta-analyse [91] : une revue systématique récente des études de prévalence rapporte une fréquence moyenne de 17 % de troubles dépressifs majeurs, de 13 % de dysthymie et de 22 % de dépression mineure [92]. Dans le contexte des signes moteurs initiaux de la maladie (notamment de l'akinésie), la dépression, associant humeur triste, perturbations de l'appétit et du sommeil, tension nerveuse et perte de motivation, s'avère difficile à séparer de la bradyphrénie, qui correspond à l'expression de troubles cognitifs mineurs (ralentissement de la pensée, diminution de l'attention). Considérée, au moins en partie, comme réactionnelle au handicap lié à la maladie de Parkinson [91], la survenue de la dépression plusieurs années avant les signes moteurs a été récemment démontrée dans des études cas-témoins rétrospectives [43, 47], mais également dans une étude prospective utilisant l'échelle de dépression de Beck [90], ce qui lui confère aussi le statut de symptôme précoce et indépendant de l'état moteur.

### Symptômes de la maladie installée

Cette étape évolutive se caractérise par l'émergence progressive de signes dits « axiaux » (instabilité posturale, troubles plus complexes de la marche et de la voix), ainsi que de manifestations dysautonomiques et de troubles des fonctions exécutives, l'ensemble étant moins bien corrigé par le traitement médical ; en outre, cette période voit se développer des symptômes nouveaux liés au traitement lui-même, qui peuvent être qualifiés d'effets secondaires indésirables en raison de leur place de plus en plus envahissante, non seulement dans le domaine moteur (fluctuations d'efficacité, mouvements anormaux involontaires), mais aussi dans les domaines neurovégétatifs et psychiques. Au cours de cette période, la gêne fonctionnelle s'accroît plus nettement, affectant à des degrés variables selon les patients la vie socioprofessionnelle et familiale, ce qui recouvre approximativement les stades III et IV de Hoehn et Yahr : en fait, le niveau de handicap devient très variable en raison de l'instabilité de la réponse thérapeutique au cours de la journée, qui va faire alterner des intervalles de bonne mobilité (périodes *on*) avec d'autres intervalles de mobilité réduite (périodes *off*) ou d'état moteur intermédiaire (périodes *in-between*).

### Symptômes propres à la maladie

#### Signes moteurs

Les troubles posturaux tendent à se développer, exagérant l'attitude générale en semi-flexion à la station debout et favorisant l'émergence de déformations articulaires pseudo-rhumatismales à la main (« main d'écrivain », « main de fakir ») ou au pied (pied varus équin, orteils en « griffe », extension tonique du gros orteil) ; des atteintes rachidiennes sont possibles avec cyphoses ou inflexions latérales en position debout ou assise.

Les troubles de la marche et de la parole deviennent plus complexes, notamment avec l'apparition du phénomène de *freezing*, encore appelé « enrayage cinétique » (peut-être en référence au phénomène de *slipping-clutch* décrit en 1956 par Denny-Brown) ou « blocage moteur ». Initialement décrit au cours de l'initiation de la marche, le *freezing* correspond à l'absence du déclenchement du premier pas (pieds collés au sol) ou à l'ébauche de ce déclenchement interrompu par une sorte de piétinement (abasia trépidante) : le *freezing* peut survenir

aussi pendant la marche (franchissement d'une porte, changement de direction ou demi-tour). La marche elle-même se caractérise, après un démarrage lent, par une réduction nette de la longueur du pas ou de l'enjambée : l'attitude générale du patient, le corps penché en déséquilibre axial vers l'avant pour accélérer son centre de gravité et provoquer un pas destiné à rattraper son équilibre, réalise l'aspect typique de la démarche festinante où le patient donne l'image de « courir après son centre de gravité ». À l'instar de ce qui est observé pour la marche, la production vocale, tout comme l'écriture, peuvent être perturbées par le phénomène de *freezing* et par la réduction d'amplitude de l'activité motrice produite (baisse du volume vocal, micrographie), avec en outre pour la parole des altérations de la prosodie (réduction de l'étendue de la gamme tonale aux dépens de la gamme haute et accélérations du débit, correspondant respectivement aux aspects de parole monotone et de tachyphémie paroxystique [93, 94].

#### Signes non moteurs

La dysautonomie reste en règle très discrète au cours de la maladie de Parkinson, ce qui permet de la différencier de l'atrophie plurisystématisée. Cependant, des désordres spécifiques du système nerveux autonome peuvent s'observer dans d'authentiques maladies de Parkinson, touchant notamment aux fonctions digestive et cardiovasculaire : ainsi, les troubles digestifs les plus fréquents sont la sialorrhée, qui serait plutôt le signal précoce d'une difficulté de déglutition infraclinique que le résultat d'une production excessive de salive, et la constipation, qui résulterait à la fois d'un ralentissement du péristaltisme colique et d'un dysfonctionnement de l'exonération rectale ; les troubles cardiovasculaires sont dominés par l'hypotension orthostatique et postprandiale qui s'avère rarement invalidante, sauf si elle est aggravée par les traitements dopaminergiques. D'autres manifestations dysautonomiques (troubles vésicosphinctériens à type d'urgences mictionnelles, hypersudation brutale) peuvent se révéler et devenir invalidantes notamment au cours des périodes *off*, le dysfonctionnement pharmacologique éventuellement sous-jacent restant encore mal élucidé : ce type de symptôme est souvent responsable d'une altération de la qualité du sommeil nocturne.

Les troubles psychiques propres à la maladie de Parkinson en dehors de l'anxiété et de la dépression (qui apparaissent dès le début de la maladie) et de la démence (qui reste de survenue tardive, sauf à faire évoquer le diagnostic de maladie à corps de Lewy) se résument à la notion de troubles cognitifs mineurs, dominés par deux rubriques : les troubles du rappel mnésique et les troubles des fonctions exécutives [95-97]. Ces troubles n'affectent pas de façon significative le comportement du patient et peuvent être mis en évidence à l'aide de tests neuropsychologiques : ainsi, le test de Grober et Buschke montre une normalisation par le rappel indicé du déficit d'évocation mnésique en rappel libre [96] ; de nombreux autres tests centrés sur l'évaluation des fonctions exécutives (génération de concepts, changement ou maintien d'attitudes mentales, résolution de problèmes), contribuent à mettre en évidence le syndrome dysexécutif sous-cortico-frontal [96]. Décrite initialement par Marin en 1991, l'apathie constitue un syndrome comportemental qui doit être isolé des manifestations cliniques de la dépression [98], et sa fréquence a été estimée entre 20 % et 70 % au cours de la maladie de Parkinson, avec des critères d'identification et d'évaluation variables [99, 100] qui restent encore discutés [101].

### Symptômes liés au traitement [51, 102]

#### Signes moteurs

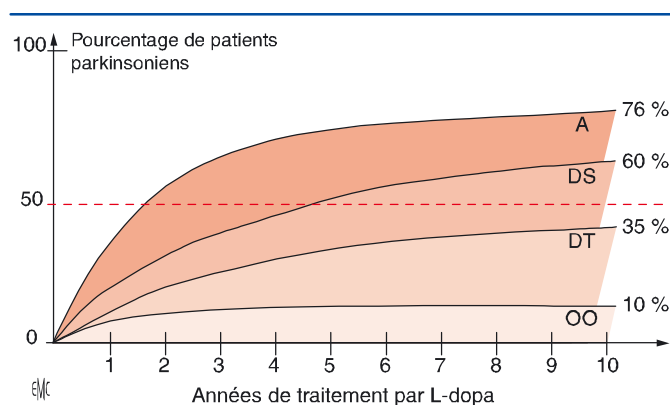
**Fluctuations d'efficacité.** Définies comme la réapparition intermittente des symptômes de la maladie de Parkinson, elles se répartissent en fluctuations prévisibles et imprévisibles selon qu'elles apparaissent ou non liées aux prises médicamenteuses. Par convention, l'akinésie restant considérée comme le symptôme le plus typiquement dopa-sensible, les vocables « fluctuation » et « akinésie » sont fréquemment assimilés.

Les fluctuations prévisibles sont les premières à apparaître et peuvent rester longtemps isolées : elles sont caractérisées par une liaison chronologique régulière avec les prises médicamenteuses. Il est classique de distinguer l'akinésie de fin de dose (*wearing-off*), qui réapparaît avant la prise suivante, et l'akinésie nocturne, avec l'akinésie du réveil ou du petit matin, qui résulte de l'absence de prise depuis la veille au soir. Ces fluctuations prévisibles seraient globalement la conséquence de la perte progressive de la capacité de stockage de la L-dopa exogène par les terminaisons dopaminergiques striatales en raison de la progression de la dénervation dopaminergique, ou alternativement le résultat de la progression du déficit dopaminergique qui rendrait plus élevé le seuil d'efficacité clinique de la L-dopa. Cette perte d'effet « tampon » (ou cette élévation de seuil) entraîne une disparition de la réponse pharmacologique « à long terme » (dépendant du cumul des prises successives) et une réduction de durée de la réponse « à court terme » (strictement liée à chaque prise).

Les fluctuations imprévisibles apparaissent plus tardivement et s'opposent aux précédentes par leur absence de relation avec les prises médicamenteuses. Souvent situées en début d'après-midi (akinésie postprandiale) ou en fin d'après-midi, elles tendent à adopter un horaire fixe dans la journée malgré les adaptations des prises médicamenteuses (akinésie circadienne ou nyctémérale, akinésie résistante). L'akinésie paradoxale, survenant après une prise, a été considérée comme une variante retardée de l'akinésie de fin de dose, mais elle semble avoir une existence réelle assimilable en partie à un retard d'efficacité (*delay-on*). Enfin, des fluctuations soudaines (effet *on-off*), d'observation plus rare et d'apparition plus tardive, correspondent à des changements brutaux de l'état moteur en quelques minutes, voire en quelques secondes. Ces fluctuations imprévisibles sont encore mal expliquées : les hypothèses en cours font intervenir soit une altération de la vidange gastrique, soit une compétition pharmacodynamique avec les acides aminés alimentaires, soit encore des variations des niveaux d'affinité des récepteurs dopaminergiques.

**Mouvements anormaux involontaires.** Encore appelés dyskinésies, ils peuvent revêtir tous les aspects cliniques, allant de postures dystoniques soutenues jusqu'à des mouvements violents pseudo-balliques, en passant par toute une gamme de mouvements choréiformes plus ou moins répétitifs, touchant toutes les parties du corps, mais prédominant plutôt dans le territoire où la maladie de Parkinson a débuté. Selon le niveau de la stimulation dopaminergique, on distingue les dyskinésies de milieu de dose (qui correspondent à un niveau supraliminaire), et les dyskinésies de début et de fin de dose (qui coïncident avec un niveau plutôt infraliminaire) : les dystonies de période *off* s'observent lorsque l'activité dopaminergique est au plus bas.

Les dyskinésies de milieu de dose (ou de « pic de dose ») peuvent apparaître précocement : elles sont souvent discrètes et bien tolérées selon un modèle relativement stable chez un même patient. À l'inverse, les dyskinésies de début et de fin de dose (ou « biphasiques »), qui sont de survenue plus tardive, sont beaucoup plus violentes et mal tolérées, revêtant soit l'aspect de mouvements alternatifs répétitifs, soit l'aspect de postures dystoniques douloureuses. L'analyse chronologique des dyskinésies sur document vidéo, après administration en test aigu de L-dopa, a permis de décrire, chez certains patients, la succession de dyskinésies de début de dose à caractère soit dystonique, soit répétitif, puis de dyskinésies de milieu de dose choréiformes. La pathogénie des dyskinésies a été récemment éclairée par la mise en évidence du phénomène de *priming* [103], qui peut être assimilé à une sensibilisation pharmacologique durable (ou tolérance inverse) s'exprimant par une susceptibilité accrue à développer des dyskinésies dopa-induites et semblant provoqué après seulement quelques jours de traitement par L-dopa sur un modèle animal de dénervation dopaminergique [104] : le caractère « pulsatile » de la stimulation dopaminergique initiale sur un striatum préalablement dénervé est présumé entraîner des modifications durables, soit de l'équilibre fonctionnel entre les sous-populations de neurones striataux effecteurs influencés par la dopamine via les récepteurs D1 et



**Figure 12.** Histoire naturelle des fluctuations et dyskinésies : modèle chronologique probabiliste au cours de la maladie de Parkinson traitée par L-dopa (d'après Viallet [102]). A : akinésie de fin de dose ; DS : dyskinésies ; DT : dystonie off ; OO : on-off.

D2, soit de l'état de phosphorylation des récepteurs glutamatergiques assurant la transmission corticostriatale sous le contrôle de la dopamine [105].

Les dystonies de période *off* sont parfois précoces (surtout dans les formes juvéniles de la maladie) et s'expriment surtout le matin, prédominant au membre inférieur avec contracture du mollet et pied en varus équin du côté initialement atteint.

Les myoclonies surviennent aux membres inférieurs, dans le décubitus et le plus souvent la nuit. Elles peuvent être observées en l'absence de traitement dopaminergique et leur pathogénie reste inconnue.

**Histoire naturelle des fluctuations et dyskinésies.** Les fluctuations prévisibles sont les plus précoces (akinésie du petit matin ou de fin de dose), suivies par les dyskinésies de milieu de dose, les fluctuations imprévisibles et les dyskinésies biphasiques étant les plus tardives. Leur apparition est influencée par l'âge de début de la maladie de Parkinson, les formes juvéniles (début avant 40 ans) montrant le plus souvent des dystonies de périodes *off* très précoces et ensuite des dyskinésies biphasiques. À l'inverse, lorsque l'âge de début est plus élevé, et surtout lorsque le tremblement reste le symptôme dominant, les fluctuations et dyskinésies apparaissent plus tardivement. Un modèle chronologique probabiliste de cette histoire naturelle peut être extrapolé à partir de données épidémiologiques diverses de la littérature (Fig. 12) [102] : une corrélation a été retrouvée entre l'apparition plus précoce des fluctuations et dyskinésies et la posologie plus élevée de L-dopa, mais, dans la mesure où les doses les plus élevées de L-dopa correspondent aux maladies de Parkinson les plus évolutives, il est encore difficile de conclure sur l'influence des stratégies thérapeutiques initiales.

**Signes non moteurs** [25]. Les phénomènes non moteurs peuvent se manifester spécifiquement au cours des périodes *off*, réalisant de véritables « fluctuations non motrices » [51, 106], qui peuvent comporter des douleurs abdominales, des mictions impérieuses, voire des bouffées vasomotrices avec élévation de la pression artérielle ou encore des modifications nettes de l'humeur. Cependant, le traitement antiparkinsonien semble bien souvent jouer un rôle direct dans l'apparition des manifestations non motrices avec une relation effet-dose bien visible (mécanisme dopaminergique présumé), même s'il peut ne s'agir que de la révélation d'un état pathologique sous-jacent (lésions non dopaminergiques possibles ou pathologies associées) ou de la personnalité pré-morbide s'agissant des comportements addictifs et du syndrome de dysrégulation dopaminergique [107].

**Troubles neurovégétatifs.** Les manifestations cardiovasculaires sont dominées par l'hypotension orthostatique. Définie comme l'existence, au décours immédiat d'une mise en orthostatisme, d'une réduction d'au moins 20 mmHg de la pression artérielle systolique, éventuellement associée à des symptômes et corrigée par le retour en clinostatisme, l'hypotension orthostatique a une prévalence supérieure à 50 % dans la maladie de Parkinson [108] : le plus souvent liée au traitement dopami-

nergique par un mécanisme pharmacologique de type central encore mal élucidé, l'hypotension orthostatique voit sa prévalence augmenter avec l'âge et avec la préexistence d'une hypertension artérielle systolique ; elle est fréquemment accentuée dans la période postprandiale.

Les nausées sont plus fréquentes au début du traitement dopaminergique et ont en général tendance à disparaître avec le développement plus ou moins rapide d'une tolérance pharmacologique. Elles peuvent rarement persister de façon épisodique et s'associer à des troubles du transit intestinal (constipation habituellement, mais parfois épisodes diarrhéiques).

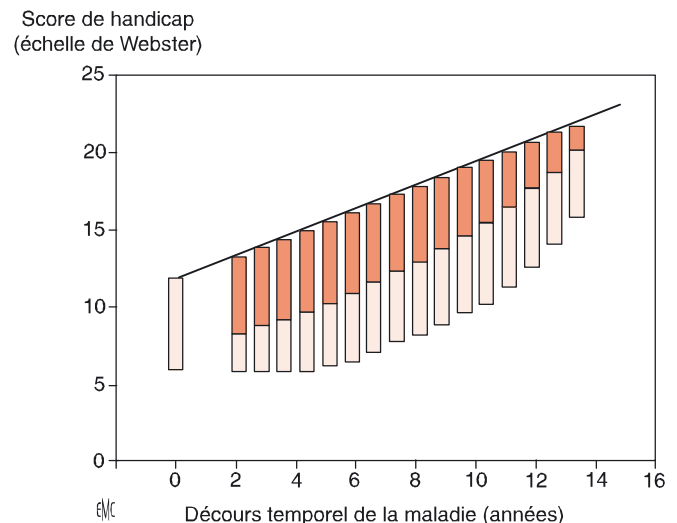
Les troubles urinaires sont très souvent présents, s'agissant essentiellement d'urgences mictionnelles d'autant plus invalidantes que le patient a du mal à se déplacer : la cystomanométrie met en évidence une hyperactivité du détrusor à l'origine de la pollakiurie ; l'intrication fréquente de ces troubles avec une pathologie urologique sous-jacente (adénome prostatique chez l'homme, prolapsus vésical chez la femme) doit être soulignée.

Les anomalies du comportement sexuel ne doivent pas être sous-estimées puisque la prévalence de l'insatisfaction sexuelle a été retrouvée supérieure à 50 % des couples dont un conjoint est parkinsonien : celle-ci a été attribuée plutôt au contexte général de la maladie, notamment si l'origine est d'ordre psychologique. Dans les cas où une origine organique est suspectée, il est judicieux de rechercher un mécanisme iatrogène ou une pathologie associée sous-jacente [51]. Le traitement dopaminergique a été plus spécifiquement mis en cause dans des manifestations (et comportements) d'hypersexualité qui restent cependant assez rares.

Les troubles du sommeil peuvent revêtir des présentations multiples [109]. La plus fréquente est l'altération de la qualité du sommeil nocturne ressentie comme une insomnie chez 75 % des patients concernés, celle-ci pouvant résulter de réveils itératifs en raison d'une pollakiurie nocturne, de périodes *off* douloureuses, d'apnées du sommeil ou encore d'un état anxio-dépressif : une somnolence diurne excessive, souvent attribuée (peut-être à tort) au traitement dopaminergique, pourrait en être la simple conséquence. Cependant, des études récentes ont analysé de façon plus précise certains troubles du sommeil en relation plus spécifique avec la dénervation dopaminergique ou avec le traitement : il s'agit d'une part des troubles du comportement avec vécu onirique (voire hallucinatoire) liés au sommeil paradoxal, qui peuvent constituer un marqueur clinique précoce [41, 42, 44], et d'autre part des « attaques de sommeil », ce phénomène étant attribué potentiellement à l'ensemble des médicaments à action dopaminergique [110].

**Troubles psychiques.** Les hallucinations sont retrouvées avec une prévalence entre 25 % et 40 % [111], selon la prise en compte des manifestations mineures, comme les « sentiments ou illusions de présence », qui sont rarement rapportées spontanément. Dans leur modalité plus élaborée ou plus complexe, les hallucinations sont surtout visuelles (personnages, animaux) et plus rarement auditives : d'horaire plutôt vespéral ou nocturne (et favorisées par l'atténuation des contrastes), ces hallucinations restent critiquées le plus souvent par le patient. À côté d'une hyperactivité dopaminergique argumentée par le rôle révélateur fréquent des traitements dopaminergiques, notamment des agonistes de la dopamine, et consacrée par le concept de « psychose dopaminergique », la possibilité d'une hyperactivité sérotoninergique a été envisagée : cependant, le rôle d'une hypoactivité cholinergique ne peut être ignoré en raison du rôle favorisant des médicaments anticholinergiques et surtout de l'existence d'un déficit cholinergique sous-cortico-frontal dans la démence à corps de Lewy, affection caractérisée par la précocité des hallucinations.

Des épisodes confusionnels, se manifestant de façon plus brutale, sont parfois associés à des phénomènes hallucinatoires complexes, non critiqués, et entraînent des troubles sévères du comportement [51] : souvent déclenchés par un événement intercurrent (traumatisme, infection, intervention chirurgicale), ils évoluent en règle de façon régressive mais restent révélateurs d'un processus de détérioration cognitive sous-jacent. L'âge est un facteur prédisposant, ainsi que les médicaments anticholinergiques et agonistes dopaminergiques.



**Figure 13.** Représentation théorique de l'évolution, au cours de la maladie de Parkinson, de l'amplitude de la réponse motrice de « courte durée » (en clair) et de longue durée (en foncé) à la L-dopa, mesurée sur le score à l'échelle de Webster. La ligne oblique ascendante illustre la progression du score sans traitement et le rectangle clair à gauche donne la réponse motrice (différence entre le score non traité et celui traité au traitement initial) (d'après Clissold et al. [116]).

Des troubles cognitifs ont été attribués notamment à l'effet délétère des anticholinergiques sur les capacités attentionnelles et mnésiques : la notion de l'émergence progressive, au cours de la maladie de Parkinson, de lésions non dopaminergiques, et la mise en évidence du rôle prédictif, dans l'apparition d'un processus de détérioration des performances mentales, d'un âge de début plus élevé et d'une réduction des performances à certains tests, tels que fluence verbale et Stroop [112], suggèrent la notion d'un continuum [113] entre les troubles cognitifs sous-cortico-frontaux caractérisés par un déficit croissant des fonctions exécutives [96] et ce qu'il est convenu d'appeler la « démence parkinsonienne », qui doit être différenciée de la démence à corps de Lewy et de la maladie d'Alzheimer.

## Symptômes de la maladie avancée

Au cours de cette période dite « du déclin », les troubles liés à l'évolution propre de la maladie et les complications dues au traitement se confondent progressivement et s'accompagnent d'un handicap accru, caractérisé par la perte d'autonomie (stades IV et V de Hoehn et Yahr). En effet, les actions combinées de l'âge et de l'évolution de la maladie, ainsi que l'altération progressive du rapport efficacité/tolérance des médicaments antiparkinsoniens qui en résulte, concourent à l'accentuation des signes « axiaux » et de leur « doparésistance » [114, 115] : ce processus conduit concrètement à la réduction de la durée des périodes *on*, mais aussi à la détérioration du score de réponse à la L-dopa [116] obtenu par la différence entre les scores moteurs en période *off* et en période *on*, dont les niveaux de handicap correspondants s'aggravent (Fig. 13) [116]. Le déclin concerne à la fois les activités motrices et cognitives, et les fonctions neurovégétatives dont les désordres cumulés sont responsables de complications diverses (chutes avec traumatismes, fausses routes avec pneumopathies, accès confusionnels aigus), elles-mêmes facteurs de décompensation par épisodes pouvant mettre en jeu le pronostic vital, d'autant que le patient, devenu plus âgé, se trouve dans un état général plus précaire.

## Déclin moteur

### Troubles de l'équilibre et de la posture

Ils deviennent prévalents : l'instabilité à la station debout nécessite un soutien plus fréquent, tandis que le lever d'une chaise ou d'un fauteuil doit être assisté. Ces difficultés traduisent la détérioration des réactions posturales correctrices qui



sont indispensables au maintien de la posture debout stabilisée, ainsi que la perte des coordinations entre posture et mouvement. L'aggravation des déformations articulaires des extrémités (mains et pieds) et surtout de l'axe rachidien, qui peut présenter des angulations déformantes majeures du type de la camptocormie [117], accentue encore les difficultés du contrôle postural.

### Troubles de la marche

Ils sont particulièrement invalidants, combinant les phénomènes de *freezing* et de festination avec propulsions et rétropulsions qui témoignent de la perturbation des coordinations posturocinétiques : lorsque la marche reste possible sans soutien, le risque de chute devient majeur en raison de l'insuffisance des réactions de rattrapage.

### Troubles de la parole

Ils rendent la voix à peine audible en raison de l'hypophonie, des troubles articulatoires avec accélération du débit et réduction de la gamme tonale [93, 94] : la communication avec les proches et les soignants se réduit considérablement, d'autant que l'écriture est devenue depuis longtemps impraticable.

### Troubles de la déglutition

Ils complètent ces difficultés [25], avec une altération des temps buccal (défaut de continence labiale et de formation du bolus) et surtout pharyngé (retard au déclenchement et insuffisance du processus de propulsion, déficit de protection des voies aériennes avec risque de fausse route immédiate ou primaire, stase pharyngée dans les vallécules et sinus piriformes avec risque de fausse route différée ou secondaire).

### Déclin cognitif

Parallèlement aux troubles moteurs tardifs, le déclin cognitif affecte de plus en plus la vie de relation du malade parkinsonien en réduisant les interactions avec les proches et les soignants. La « démence » parkinsonienne devient moins spécifique et plus difficile à catégoriser, représentant un facteur limitant considérablement l'efficacité de la prise en charge thérapeutique.

### Déclin neurovégétatif

S'ajoutant aux perturbations liées au déclin moteur et cognitif, il se manifeste sous les aspects suivants : troubles de la régulation tensionnelle responsables de manifestations syncopales, troubles du contrôle sphinctérien urinaire émaillés d'épisodes infectieux, troubles de l'évacuation intestinale avec risques d'épisodes subocclusifs, amaigrissement parfois sévère résultant de troubles de la déglutition mais aussi d'un déséquilibre nutritionnel.

### Complications

Les chutes sont particulièrement fréquentes aux stades avancés de la maladie et influencent gravement le pronostic en raison de leurs conséquences traumatiques (fractures avec hospitalisation et alitement) et psychologiques (attitude phobique de la part du patient, mais aussi de son entourage, aggravant encore les difficultés posturocinétiques). Leur mécanisme est polymorphe, soit accidentel et favorisé par l'instabilité posturale, soit déclenché par une hypotension orthostatique ou par les phénomènes de *freezing* et de festination à la marche.

Les complications viscérales, à type de bronchopneumopathies secondaires à des fausses routes alimentaires avec surinfection, d'épisodes subocclusifs et d'infections urinaires liées à l'alitement, représentent potentiellement la menace la plus directe pour le pronostic vital.

### Critères de diagnostic clinique [25]

Les manifestations cliniques, nécessairement présentes dès le début de la phase dite symptomatique de la maladie de Parkinson, représentent une information aisément disponible, dont l'imprécision inhérente à la subjectivité du clinicien peut être atténuée grâce à l'utilisation de procédures standardisées et

exhaustives dont la mise en œuvre doit rester la plus simple possible : ces procédures peuvent éventuellement être complétées par des enregistrements vidéos permettant de recueillir l'avis d'autres observateurs. Selon une proposition [95], la conduite pratique de l'examen neurologique d'un patient parkinsonien pourrait être décomposée en quatre temps et 20 items. Le premier temps concerne les données de l'interrogatoire (quatre items) : âge ; date de début de la maladie ; nature et localisation du symptôme initial ; antécédents familiaux éventuels de maladie de Parkinson. Le second temps (trois items) est consacré à la mise en évidence de la triade caractéristique (tremblement, rigidité, akinésie) en observant notamment la marche et l'écriture. Le troisième temps (quatre items) évalue la réponse au traitement dopaminergique (dont l'efficacité est exprimée par le taux d'amélioration ressentie) et recense les effets indésirables éventuels (dyskinésies, fluctuations d'efficacité, troubles psychiques). Le quatrième et dernier temps (neuf items) consiste en un inventaire systématique des signes « axiaux » éventuellement présents : anomalies de la posture, instabilité posturale, troubles de la marche, dysarthrie, dysphagie, rigidité nucale, anomalies oculomotrices, troubles cognitifs et troubles sphinctériens.

Dans le contexte habituel de l'examen d'un patient parkinsonien (sur la base des seuls symptômes cliniques), l'exigence de spécificité dans le diagnostic de la MPi va imposer, dans une démarche de diagnostic différentiel, d'écarter les autres syndromes parkinsoniens dits secondaires et atypiques, dont les particularités cliniques, notamment à la phase initiale de la maladie, peuvent être difficiles à discerner. Dans des séries autopsiques [118, 119], le taux de confirmation anatomopathologique du diagnostic clinique de MPi n'a été retrouvé qu'à 76 %, ce qui correspond à 24 % d'erreurs par excès (faux positifs), pour l'essentiel aux dépens de syndromes parkinsoniens atypiques. Ainsi, sur la base méthodologique de la confrontation anatomo-clinique, les critères cliniques de MPi ont dû être systématiquement analysés en vue d'établir leurs valeurs prédictives positives (VPP) respectives [120]. Un processus de hiérarchisation de ces critères en fonction des étapes évolutives de la MPi a pu conduire ensuite à une approche opérationnelle de type probabiliste du diagnostic de MPi [25, 121].

### Analyse des critères cliniques

Considérant le taux d'erreur par excès d'environ 25 % pour le diagnostic de MPi, une telle étude clinicopathologique a été conduite sur 100 cas consécutifs de MPi diagnostiqués cliniquement et n'a obtenu de confirmation neuropathologique du diagnostic de MPi que dans 76 de ces cas [118]. Conformément à une démarche classique en matière de raisonnement médical, la procédure utilisée par la banque de cerveaux de la Société britannique de la maladie de Parkinson (UKPDSBB) pour établir le diagnostic clinique de MPi (Tableau 4) [120] comportait trois étapes : la première étape formulait le diagnostic positif initial de syndrome parkinsonien, la deuxième étape effectuait le diagnostic différentiel en écartant les syndromes parkinsoniens autres que la MPi et la troisième étape confirmait le diagnostic positif de MPi. Parmi les critères cliniques ainsi énumérés, la comparaison entre les 76 cas de MPi confirmée et les 24 cas de diagnostic autres que la MPi a permis de retrouver les VPP les plus élevées pour le tremblement, l'asymétrie des symptômes, la réponse nette au traitement par L-dopa (amélioration clinique supérieure à 50 %, et présence de fluctuations et dyskinésies), et surtout pour la combinaison des trois signes cardinaux (tremblement, rigidité, akinésie) avec un début asymétrique en l'absence de symptômes atypiques ou d'étiologie en faveur d'un autre diagnostic (Tableau 5) [118]. D'autres études clinicopathologiques ont confirmé les VPP particulièrement élevées du tremblement de repos, de l'asymétrie des symptômes au début et de la réponse marquée à la L-dopa [25] ; une durée d'évolution supérieure à 5 ans a été en outre considérée comme un critère supplémentaire en faveur du diagnostic de MPi [119].

### Approche opérationnelle du diagnostic

Dans une première approche globale, il est possible de considérer comme critères cliniques nécessaires au diagnostic de

**Tableau 4.**

Critères diagnostiques cliniques de la maladie de Parkinson idiopathique (MPi) selon la Société britannique de la maladie de Parkinson (UKPDSBB) (d'après Hughes et al. [120]).

<b>Première étape : diagnostic d'un syndrome parkinsonien</b>	Bradykinésie + au moins l'un des trois symptômes suivants : - rigidité - tremblement de repos (4 à 6 Hz) - instabilité posturale non ataxique
<b>Deuxième étape : exclusion des diagnostics autres que la MPi</b>	<i>Absence de symptômes atypiques</i> - crises oculogyres - rémission prolongée - signes strictement unilatéraux après 3 ans d'évolution - paralysie supranucléaire du regard - signes cérébelleux - dysautonomie sévère précoce - démence sévère précoce avec troubles du langage, de la mémoire et apraxie - signe de Babinski - réponse négative à une posologie suffisante de L-dopa <i>Absence d'étiologie en faveur d'un diagnostic autre que celui de MPi</i> - antécédents d'accidents vasculaires cérébraux avec progression en « marche d'escalier » du syndrome parkinsonien, de traumatismes crâniens répétés, d'encéphalite certaine - traitement par neuroleptiques au moment du début des symptômes - existence de plus d'un autre cas dans la famille proche - existence d'une tumeur cérébrale ou d'hydrocéphalie communicante sur la scanographie cérébrale - exposition au MPTP
<b>Troisième étape : critères de diagnostic positif de la MPi (trois ou plus sont nécessaires)</b>	- début unilatéral - présence d'un tremblement de repos - aggravation progressive - asymétrie persistante avec symptôme du côté atteint au début montrant une plus grande sensibilité à la dopathérapie (amélioration de 70 % à 100 %) - mouvements anormaux involontaires sous dopathérapie d'intensité sévère - réponse positive à la dopathérapie durant 5 ans ou plus - évolution clinique sur 10 ans ou plus

MPTP : méthylphényl-tétrahydropyridine.

**Tableau 5.**

Valeurs prédictives positives (VPP) des principaux critères cliniques de la maladie de Parkinson idiopathique (d'après Hughes et al. [118]).

Critères cliniques	VPP (%)
Tremblement présent associé	82
Tremblement dominant	91
Asymétrie des symptômes	85
Syndrome akinétorigide dominant	57
Syndrome akinétorigide associé	82
Deux sur trois (tremblement, rigidité, bradykinésie)	77
Trois sur trois (tremblement, rigidité, bradykinésie)	88
Début asymétrique, absence de symptômes atypiques	90
Début asymétrique, absence de symptômes atypiques et absence d'autre étiologie	93

MPi les trois signes cardinaux (tremblement de repos, bradykinésie, rigidité) auxquels s'ajoutent l'asymétrie, l'absence de

signes atypiques, l'absence d'autres étiologies et une réponse marquée à la L-dopa [25]. Toutefois, la mise en œuvre pratique de critères diagnostiques se doit d'être adaptée aux étapes successives de l'évolution de la maladie qui placent le neurologue dans des situations différentes.

Ainsi, au début de la phase symptomatique (situation dite « de novo »), le critère de la réponse à la L-dopa n'est pas disponible. Se fondant sur les critères de VPP élevée (tremblement de repos distal, début asymétrique), la démarche diagnostique s'attache à écarter les autres syndromes parkinsoniens par un examen neurologique précis (vérifiant l'absence de signes atypiques) et par un interrogatoire exhaustif concernant l'anamnèse (contrôlant l'absence d'étiologie en faveur d'un syndrome parkinsonien secondaire) ; ce n'est qu'en cas de doute diagnostique que des examens complémentaires sont nécessaires.

Lorsque la maladie est installée, après un délai de quelques années au cours duquel le traitement dopaminergique a été mis en place et stabilisé, la réponse pharmacologique devient un critère utilisable et pertinent dont la VPP pour le diagnostic de MPi est élevée si l'amélioration clinique est supérieure à 50 %. L'objectif reste centré sur l'évaluation de la réponse à la L-dopa et la recherche de signes atypiques pour écarter les autres syndromes parkinsoniens dégénératifs, tout en utilisant le recul évolutif pour éliminer les syndromes parkinsoniens secondaires.

Enfin, aux stades plus avancés de l'évolution, la réponse pharmacologique s'est confirmée avec l'apparition fréquente des dyskinésies et des fluctuations d'efficacité : cependant, le développement progressif des signes « axiaux » vient à nouveau poser des difficultés diagnostiques, justifiant une évaluation clinique et neuropsychologique soigneuse, destinée à écarter certaines formes prolongées de syndromes parkinsoniens atypiques (notamment la démence à corps de Lewy diffus).

Dans tous les cas, au terme de l'évolution clinique de la MPi, l'examen neuropathologique de l'encéphale, éclairé par la confrontation avec une observation neurologique soigneusement documentée, apporte le critère diagnostique de certitude par la mise en évidence de corps de Lewy très prédominants dans les formations pigmentées du tronc cérébral et par la prévalence de la dénervation dopaminergique de la substance noire avec réaction microgliale en l'absence d'autres anomalies systématisées spécifiques d'une entité pathologique reconnue autre que la MPi. Les différentes propositions de critères diagnostiques de la MPi publiées dans la littérature, dont un exemple est illustré par le [Tableau 6](#) [121], s'inspirent de cette démarche pragmatique prenant en compte d'une part la relative variabilité du phénotype clinique de la MPi qui conduit à privilégier les critères dont la VPP est la plus élevée, et d'autre part l'évolution du niveau de probabilité diagnostique au cours du déroulement de l'histoire naturelle de la MPi [25, 121].

## Place des examens complémentaires [25]

Dans la mesure où le diagnostic de la maladie de Parkinson repose essentiellement sur des critères cliniques, les examens complémentaires voient leur place limitée aux situations de doute diagnostique, soit au début de la maladie (devant des signes atypiques), soit au cours de son évolution (devant une aggravation rapide ou une dégradation de la réponse à la L-dopa faisant suspecter un diagnostic autre que la MPi). Cependant, à côté de leur contribution essentielle au diagnostic différentiel de la MPi, principalement avec les autres syndromes parkinsoniens dégénératifs (Parkinson « plus ») mais aussi avec les syndromes parkinsoniens secondaires, les examens complémentaires peuvent être utiles à une meilleure évaluation ou à une description plus précise des symptômes cliniques et de leurs conséquences, contribuant de plus à la compréhension de leurs mécanismes physiopathologiques dans un objectif de « recherche ». Enfin, certains examens complémentaires de mise en place très récente et d'usage encore confidentiel, soit pour des raisons de coût excessif ou d'accessibilité insuffisante, soit parce que leur impact réel dans la prise en charge de la MPi reste

**Tableau 6.**

Critères de diagnostic de la maladie de Parkinson idiopathique (MPi) (d'après Gelb et al. [121]).

<b>Critères A</b>	Tremblement de repos Rigidité Bradykinésie Début asymétrique
<b>Critères B (en faveur d'un diagnostic autre que la MPi)</b>	Symptômes atypiques au début de la MPi (3 premières années) : instabilité posturale nette, phénomène de <i>freezing</i> , hallucinations non liées aux médicaments, démence Paralysie supranucléaire du regard ou ralentissement des saccades verticales Dysautonomie sévère non liée aux médicaments Mise en évidence d'une étiologie : lésions cérébrales focales susceptibles de produire une dysfonction dopaminergique ou usage de neuroleptiques dans les 6 derniers mois
<b>Critère C</b>	Réponse pharmacologique marquée et durable
<b>MPi possible</b>	Présence d'au moins deux des quatre critères A (dont l'un au moins est le tremblement ou la bradykinésie) Absence des critères B Présence du critère C <sup>a</sup>
<b>MPi probable</b>	Présence d'au moins trois des quatre critères A Absence des critères B Présence du critère C <sup>a</sup>
<b>MPi certaine</b>	Toute MPi possible ou probable cliniquement avec confirmation histopathologique du diagnostic

<sup>a</sup> Dans le cas où la durée d'évolution clinique de la MPi est inférieure à 3 ans, la présence du critère C n'est pas requise si la réponse au traitement par la L-dopa ou par agoniste dopaminergique n'a pas encore été documentée.

encore mal défini, peuvent être considérés comme des outils potentiels dont les limites du champ d'application doivent être précisées.

## Examens utiles au diagnostic différentiel

### Biologie

Il reste traditionnel et consensuel d'éliminer, chez les patients débutant un syndrome parkinsonien avant 45 ans, une maladie de Wilson par le bilan cuprique (plasmatique et urinaire) et le dosage de la céruléoplasmine plasmatique : plus anecdotiquement, il peut être justifié, toujours chez des sujets jeunes, d'écarter les hypothèses d'une neuroanthocytose de présentation atypique par la recherche d'hématies déformées au test de Ham-Dacie ou d'un syndrome de Fahr par la recherche d'une hypoparathyroïdie. Le champ d'application de la génétique au diagnostic différentiel, mais aussi au diagnostic des formes familiales encore non différenciées de la MPi, est actuellement en plein développement en raison de la mise en évidence de nombreux nouveaux génotypes [26] : toute hypothèse diagnostique, notamment pour les formes de début précoce mais pas exclusivement, doit s'appuyer sur une enquête familiale exhaustive, après information du patient et avec son consentement, avec pour objectif de préciser le mode de transmission et sur une description la plus précise possible du phénotype clinique, de façon à orienter la recherche des mutations fréquentes dont le diagnostic moléculaire est accessible.

### Imagerie morphologique

L'utilisation de la scanographie cérébrale (scanner X) sert à éliminer des lésions focales (tumeurs, localisations infectieuses) ou des lésions plus diffuses (traumatiques, vasculaires, hydrocéphalie) dont le développement éventuellement progressif peut prendre une allure pseudo-parkinsonienne avec même, dans

certain cas, une réponse à la L-dopa suffisamment nette pour être trompeuse ; toutefois, les situations bien documentées de ce type restent plutôt rares [25].

L'IRM encéphalique apporte une contribution de plus en plus reconnue au diagnostic des Parkinson « plus » [122] : des aspects évocateurs ont été, en effet, décrits pour les atrophies multisystématisées de forme cérébelleuse (atrophie du pont et du cervelet avec signal hyperintense linéaire bordant le putamen sur un fond hypo-intense du putamen postérolatéral en séquence T2), pour la paralysie supranucléaire progressive (atrophie à prédominance mésencéphalique de la région tectale périacqueducule avec signal hyperintense en T2) et pour la dégénérescence corticobasale (atrophie corticale frontopariétale asymétrique aux dépens du côté controlatéral à celui de l'atteinte clinique initiale).

### Imagerie fonctionnelle

Le développement récent de la tomoscintigraphie monophotonique (TEMP) au <sup>123</sup>I-Ioflupane (DaTSCAN<sup>®</sup>, ligand spécifique des sites présynaptiques transporteurs de dopamine dans le striatum), depuis l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 2004 dans l'indication du diagnostic différentiel entre tremblement parkinsonien et tremblement essentiel [123], justifie de préciser la place de cette imagerie fonctionnelle de l'innervation dopaminergique striatale. Malgré son coût encore élevé, l'accessibilité de cette imagerie s'est trouvée considérablement améliorée, ce qui conduit à une réflexion sur son bon usage. Deux études [124, 125] ont évalué la contribution de cet examen au diagnostic différentiel du tremblement et confirment l'apport diagnostique de l'imagerie de la dénervation dopaminergique dans les cas où les critères diagnostiques cliniques sont incomplets ou douteux (tremblement isolé, absence de progression, réponse douteuse au traitement antiparkinsonien, tremblement mixte de repos et de posture), de telles situations n'étant pas exceptionnelles, notamment au début de la MPi. Il faut également préciser que, si la sensibilité et la spécificité de l'analyse visuelle pour la détection de la dénervation dopaminergique striatale caractéristique de la MPi (réduction du signal à prédominance putaminale dorsolatérale et plus marquée du côté controlatéral à celui où existent, ou prédominent, les symptômes cliniques) sont très élevées, elles ne sont pas de 100 % [126] : il convient d'exiger une technique rigoureuse et parfois de recourir à une quantification, ce qui n'est pas à la portée de tous les centres. Nonobstant le coût élevé des ligands, certaines applications sont utiles au diagnostic différentiel entre MPi et atrophie plurisystématisée (forme putaminale notamment) : il s'agit de la scintigraphie cérébrale au <sup>123</sup>I-iodobenzamide (IBZM, ligand des récepteurs dopaminergiques D2 dans le striatum) [127] et de la scintigraphie myocardique à la <sup>123</sup>I-méta-iodobenzylguanidine (MIBG, ligand des récepteurs catécholaminergiques cardiaques) [128].

### Électrophysiologie

L'électroencéphalogramme (EEG) peut contribuer au diagnostic différentiel avec une démence à corps de Lewy diffus dans laquelle est souvent observé un ralentissement diffus de l'activité de fond avec ondes lentes frontotemporales. La polysomnographie peut contribuer à caractériser les troubles du sommeil, notamment ceux associés au sommeil paradoxal, avec la mise en évidence d'une perte d'atonie.

L'électromyographie (notamment périnéale), couplée à l'urodynamique, garde une utilité confirmée pour le diagnostic différentiel avec les atrophies multisystématisées, caractérisées par une hypoactivité du détrusor et une dénervation marquée des sphincters urétral et anal.

La caractérisation de la dysautonomie par la mesure de variabilité de l'intervalle R-R sur l'électrocardiogramme au cours de la manœuvre de Valsalva et l'évaluation précise de l'hypotension induite par le passage en orthostatisme (soit actif, soit inclinaison passive sur table basculante) peuvent aider à différencier les atrophies multisystématisées et d'authentiques MPi avec dysautonomie marquée [51].

L'électro-oculographie permet, de façon non invasive, de mettre en évidence des anomalies de réalisation des saccades,

**Tableau 7.**

Différents profils neuropsychologiques : maladie de Parkinson idiopathique et syndromes apparentés (d'après Pillon et al. [97] et Agid [95]).

		MP	AMS	DCB	PSP	MPD
Démence	Détérioration globale	-	-	-	+	+
	Fluctuations	-	-	-	-	-
Troubles de mémoire	Consolidation	-	-	-	-	-
	Rappel	+	+	+	++	++
Troubles instrumentaux	Langage	-	-	+	±	±
	Praxie	-	-	++	±	±
Troubles des fonctions exécutives	Planification	+	+	+	++	++
	Comportements	±	±	+	++	+
Hallucinations		-	-	-	-	±

AMS : atrophie multisystématisée ; DCB : dégénérescence corticobasale ; PSP : paralysie supranucléaire progressive ; MP : maladie de Parkinson ; MPD : maladie de Parkinson avec démence ; MH : maladie de Huntington ; MCL : maladie des corps de Lewy ; - : absent ; ± : discret ; + : modéré ou présent dans la majorité des cas ; ++ : sévère et présent dans la majorité des cas.

notamment verticales, ainsi que des erreurs persévératives dans le test des antisaccades qui caractérisent la paralysie supranucléaire progressive.

### Tests neuropsychologiques

L'évaluation et la caractérisation des troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens s'appuient sur des batteries de tests dont le but est de faire un inventaire des capacités mnésiques et attentionnelles, de l'atteinte éventuelle des fonctions instrumentales (praxie, voire langage) et surtout des troubles des fonctions exécutives. Une batterie associant les tests suivants : échelle de Mattis pour évaluation globale de la « démence », test de Grober et Buschke pour mémoire immédiate et rappel, tests de Wisconsin, de Stroop, de fluence verbale et de *trail making* pour les fonctions exécutives, recherche des comportements de préhension, d'utilisation et d'imitation, a été proposée dans une démarche de diagnostic différentiel [97], illustrée dans le Tableau 7 [95, 97].

### Examens de « recherche »

#### Biologie

Il s'agit pour l'essentiel des dosages de L-dopa plasmatique (par méthode de chromatographie liquide à haute performance) : ces dosages ne se conçoivent que de façon répétée à intervalles précis suivant la prise d'une dose de L-dopa pour en « dessiner » la cinétique plasmatique représentative du processus d'absorption digestive, puis de son élimination progressive du milieu sanguin [129]. La concentration maximale (Cmax) est très variable d'un patient à l'autre (taux plasmatiques « efficaces » en moyenne entre 1 000 et 3 000 ng/ml) : la cinétique d'absorption (temps de montée jusqu'au pic, Tmax) est également très variable (en moyenne entre 60 et 90 minutes), ces données concernant une forme galénique standard de lévodopa, avec une demi-vie plasmatique très courte (en moyenne 120 minutes).

#### Imagerie fonctionnelle

La TEP reste potentiellement un outil majeur de diagnostic par le marquage in vivo, à l'aide de L-dopa marquée au 18-fluor, du fonctionnement du système dopaminergique nigrostriatal : cette application, qui est utile non seulement au début de la phase symptomatique mais aussi au cours de la progression de la maladie, reste peu accessible et d'un coût prohibitif avec la TEP, limitant son utilisation à des objectifs de recherche. L'imagerie fonctionnelle cérébrale peut aussi être utilisée en dehors de préoccupations diagnostiques, pour identifier des anomalies d'activation métabolique des zones cérébrales, notamment au cours de tâches motrices dans la maladie de Parkinson, qu'il s'agisse d'applications en TEP ou en IRM fonctionnelle.

#### Imagerie morphologique

Il s'agit ici d'applications de la résonance magnétique orientées sur l'identification du contenu moléculaire dans les régions cérébrales : ainsi, l'IRM a pu contribuer à préciser la

redistribution du fer entre striatum et substance noire dans la MPi [130] et, à l'aide de techniques évoluées (T2 rho, 3 teslas, R2\*, *spin-lattice distribution imaging*), permet de révéler l'accumulation intranigrale de fer [131, 132] et des modifications précoces du contenu intracellulaire.

L'échographie de la substance noire, à l'aide de sondes transcâniennes, représente une approche prometteuse et beaucoup plus accessible de l'accumulation intranigrale de fer au cours de la maladie de Parkinson dès les stades précoces [133].

### Électrophysiologie

**Enregistrements du tremblement (accélérométrie avec analyse du spectre de fréquence, couplée éventuellement à l'électromyographie [EMG] de surface).** Ils peuvent contribuer à en objectiver les caractéristiques cliniques et, en fonction des variantes techniques utilisées, apporter une forme d'évaluation quantitative : de plus, ce type d'analyse peut aider à reconnaître le tremblement « myoclonique » de l'atrophie multisystématisée.

**Études de l'excitabilité des régions corticales motrices (par stimulation magnétique transcânienne) et des voies réflexes du tronc cérébral.** Elles participent à une meilleure compréhension des phénomènes d'inhibition latérale et de « focalisation » des messages afférents corticaux, tandis que l'analyse des réflexes du tronc cérébral (réflexe de clignement, réactions de sursaut au bruit) permet de retrouver une altération des réponses dans la paralysie supranucléaire progressive, alors que celles-ci sont relativement préservées dans la MPi.

**Études de la préparation et de l'exécution du mouvement.** Cette approche neurophysiologique de l'akinésie utilise des procédures diverses : temps de réaction, corrélats électrophysiologiques de la préparation motrice, mesures de la vitesse et de la précision des mouvements. Les activités motrices les plus complexes (marche, production vocale) nécessitent des analyses multiparamétriques.

Les mesures du temps de réaction (TR) montrent qu'il est en règle allongé dans la MPi et les syndromes parkinsoniens ; cependant, le délai central (différence de durée entre TR de choix et TR simple, correspondant au temps supplémentaire nécessaire à la sélection d'une réponse) n'est pas allongé dans la MPi par rapport à la normale [89]. De plus, la facilitation de la préparation motrice par des informations préalables sur la réponse attendue reste plus ou moins préservée dans la MPi selon que ces informations sont fournies d'une manière explicite ou implicite.

Les corrélats électrophysiologiques de la préparation motrice (indices attentionnels spécifiques comme l'onde P300 après stimulus sonore, potentiels lents et modifications de l'activité EEG dans le vertex précédant le déclenchement du mouvement comme la variation contingente négative, le *bereitschaftspotential*, la désynchronisation EEG liée à l'événement) se révèlent anormaux au cours de la maladie de Parkinson.

La mesure de la vitesse d'exécution du mouvement confirme le ralentissement de celui-ci : les enregistrements EMG montrent l'amplitude insuffisante de la bouffée initiale du muscle agoniste avec déficit du réglage de la force musculaire et perte des ajustements posturaux anticipés. La précision du mouvement

est préservée grâce à l'utilisation accrue des réafférences visuelles, la suppression de la vision du mouvement révélant une réduction d'amplitude de celui-ci.

L'analyse multiparamétrique de la posture et de la marche révèle que, malgré les changements visibles de la posture debout stabilisée dans la maladie de Parkinson, la position de la projection verticale du centre de gravité reste peu modifiée par rapport aux sujets normaux : au cours de l'initiation de la marche, il existe une nette réduction des forces propulsives permettant d'accélérer le centre de gravité vers l'avant dans la maladie de Parkinson, ce qui va entraîner une diminution marquée de la longueur du pas ; au cours de la locomotion, la réduction de la longueur de l'enjambée et de la vitesse de progression est confirmée avec l'amélioration de ces paramètres par l'utilisation accrue des réafférences visuelles grâce à des lignes horizontales placées sur le sol. La rotation axiale est également très perturbée, ce qui pénalise les changements de direction [134].

## Diagnostic différentiel de la maladie de Parkinson

Dans le cadre de la prise en charge clinique de la maladie de Parkinson, la démarche diagnostique reste sous-tendue par la problématique de son diagnostic différentiel [51], tout au long de son évolution clinique, en raison de l'impact sur la prise en charge thérapeutique.

Le Tableau 8 [135] présente une liste non exhaustive de l'ensemble des parkinsonismes répertoriés [51, 135] qui peuvent être classés, en dehors de la MPi, en deux grandes catégories : parkinsonismes secondaires dont on peut déterminer le mécanisme étiologique, et parkinsonismes « plus » qui se caractérisent plutôt par des symptômes atypiques par rapport au tableau clinique de la MPi et dont l'étiologie reste en partie indéterminée.

### “ Points essentiels

#### Signes d'alerte devant évoquer un parkinsonisme « plus » (d'après Tison, in [31]).

- Instabilité posturale et chutes précoces
- Dysphagie, dysarthrie précoce, syndrome pseudo-bulbaire
- Dysautonomie précoce
- Démence initiale ou précoce
- Signes pyramidaux
- Signes cérébelleux
- Signes de corne antérieure
- Signes corticaux pariétaux asymétriques : apraxie
- Troubles de l'oculomotricité verticale
- Tremblement « myoclonique »
- Progression rapide
- Absence de réponse prolongée à la L-dopa
- Dyskinésies dopa-induites absentes ou atypiques
- Perte rapide de la marche et de la station debout
- Antécolis exagéré et contractures dystoniques fixées

Parmi les parkinsonismes secondaires, l'étiologie la plus fréquente reste celle des médicaments pouvant être impliqués dans la survenue d'un syndrome parkinsonien dont la liste est présentée dans le Tableau 9.

## ■ Aspects thérapeutiques : prise en charge des malades parkinsoniens

La prise en charge thérapeutique dans la maladie de Parkinson, qui reste encore très largement dominée par les traitements

**Tableau 8.** Classification des parkinsonismes (modifiée d'après Jankovic [135]).

<b>I - Idiopathique ou primitif : maladie de Parkinson</b>	
<b>II - Symptomatique ou secondaire (étiologie déterminée)</b>	<p><i>A - Infections virales ou apparentées</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- encéphalite léthargique (postencéphalitique)</li> <li>- encéphalites virales, VIH inclus</li> <li>- infections bactériennes, fongiques, parasitaires du SNC</li> <li>- autres : prions, panencéphalite sclérosante subaiguë, maladie de Whipple</li> </ul> <p><i>B - Intoxications</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- manganisme chronique</li> <li>- monoxyde et sulfure de carbone, cyanure, méthanol, hydrocarbures, n-hexane, solvants, disulfirame</li> <li>- MPTP, BMAA (complexe SLA-démence-Parkinson de Guam)</li> <li>- anoxie/hypoxie, encéphalopathie après piqure de guêpe</li> </ul> <p><i>C - Médicaments</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- neuroleptiques et apparentés</li> <li>- réserpiniques</li> <li>- autres (alphaméthyl-dopa, lithium)</li> <li>- inhibiteurs calciques</li> </ul> <p><i>D - Autres</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tumeurs cérébrales</li> <li>- traumatismes (encéphalopathie pugilistique)</li> <li>- vasculopathie (athérosclérose, angiopathie amyloïde, maladie de Binswanger)</li> <li>- troubles métaboliques (dégénérescence hépatocérébrale acquise, myélinolyse centropontine)</li> <li>- hydrocéphalie à pression normale</li> <li>- calcification des noyaux gris (syndrome de Fahr)</li> </ul>
<b>III - Parkinsonisme plus (étiologie non ou mal déterminée)</b>	<p><i>A - Affections sporadiques</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- paralysie supranucléaire progressive</li> <li>- atrophie multisystématisée (forme putaminale, forme cérébelleuse)</li> <li>- dégénérescence corticobasale</li> <li>- démence à corps de Lewy diffus</li> <li>- maladie de Pick</li> <li>- maladie d'Alzheimer</li> <li>- sclérose latérale amyotrophique</li> <li>- gliose sous-corticale progressive</li> <li>- hémiparkinson/hémiatrophie</li> <li>- syndrome de Rett</li> </ul> <p><i>B - Affections héréditaires</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maladie de Wilson</li> <li>- maladie de Huntington</li> <li>- maladie de Hallervorden-Spatz</li> <li>- ataxies spinocérébelleuses autosomales dominantes (SCA3)</li> <li>- neuroanthocytose</li> <li>- atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne</li> <li>- syndrome dépression hypoventilation alvéolaire</li> <li>- dystonie dopasensible</li> <li>- syndromes parkinsoniens familiaux divers</li> <li>- syndrome Parkinson-dystonie lié à l'X (Lubag)</li> <li>- hémochromatose héréditaire</li> <li>- encéphalomyopathies mitochondriales</li> <li>- maladies lysosomiales</li> </ul>

VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; SNC : système nerveux central ; MPTP : méthylphényl-tétrahydropyridine ; BMAA : bêta-N-méthylamino-L-alanine ; SLA : sclérose latérale amyotrophique ; SCA3 : *spinocerebellar ataxia 3*.

**Tableau 9.**

Principaux médicaments impliqués dans les syndromes parkinsoniens iatrogènes (d'après Montastruc et al. *Fund Clin Pharmacol* 1994;**8**:293-306.).

Antiadrénergiques	Réserpine, tétrabénazine
Neuroleptiques	Phénothiazines, butyrophénones, thioxanthènes, dibutylpyridines, benzamides, loxapine, rispéridone, olanzapine, clozapine ?
Antihypertenseurs	Méthyl dopa
Inhibiteurs calciques	Flunarizine, cinarizine, diltiazem, vérapamil
Antiarythmiques	Amiodarone
Antidépresseurs et thymorégulateurs	Fluoxétine ?, fluvoxamine, amoxapine, lithium
Anticomitiaux	Valproate, phénytoïne
Cholinergiques	Bétanéchol, pyridostigmine, tacrine
Anti-infectieux	Céphalosporines, amphotéricine B, triméthoprime-sulfaméthoxazole
Cytostatiques	Vincristine + adriamycine, cytosine-arabinosine
Autres	Sulindac, trazodone, phénelzine, mépéridine, diéthylpropion, chlorphéniramine, xylométazoline, codéine, diphénydramine, procaine, ciclosporine

dopaminergiques dont les effets symptomatiques restaient inégaux depuis leur introduction il y a 30 ans, a cependant constamment évolué, non seulement dans la stratégie de leur mise en place initiale au début de la maladie, mais aussi dans la gestion des complications apparaissant à la phase évoluée : la prise en compte progressive de l'utilité des échelles d'évaluation clinique et des apports de la rééducation fonctionnelle, et surtout la mise au point de nouvelles procédures chirurgicales, notamment la stimulation du NST dont les effets symptomatiques spectaculaires ont été confirmés [136], influencent de plus en plus la pratique neurologique actuelle. La conférence de consensus sur la maladie de Parkinson [25] a permis d'élaborer des recommandations, qui ont été largement diffusées et dont le contenu influence nécessairement le texte de cet article. Ces recommandations ont été depuis confirmées avec les critères de la « médecine basée sur des preuves » [137].

## Médicaments antiparkinsoniens [25, 51, 137]

Ces médicaments n'ont, ou ne se voient reconnaître à l'heure actuelle, qu'un effet symptomatique. L'émergence du concept de « neuroprotection » a fait entrevoir la possibilité de ralentir la progression de la maladie, ce qui a été infirmé par les résultats négatifs initiaux [138] et différés [139] de l'étude DATA-TOP, recherchant des effets neuroprotecteurs éventuels pour la sélégiline et le tocophérol : d'autres études sur ce point sont en cours avec des médicaments de la classe des agonistes dopaminergiques et des inhibiteurs de la MAO-B.

Le **Tableau 10** présente la liste des médicaments antiparkinsoniens actuellement disponibles en France, avec leurs formes galéniques et leur mode d'action pharmacologique présumé : à ce jour, la L-dopa reste considérée comme le traitement de référence de la maladie de Parkinson, même si les agonistes dopaminergiques jouent un rôle thérapeutique progressivement croissant [25]. D'autres médicaments ont un effet symptomatique qui passe soit par le ralentissement de la métabolisation de la dopamine (sélégiline), soit par leur action antagoniste muscarinique (anticholinergiques) ou glutamatergique (amantadine), tandis que les inhibiteurs de la COMT (entacapone, tolcapone) agissent par l'intermédiaire de la L-dopa administrée simultanément en prolongeant sa durée d'action, rendant ainsi la stimulation dopaminergique plus continue.

Bien que la L-dopa reste considérée comme « la pierre angulaire de la prise en charge des patients et le plus efficace des antiparkinsoniens » [25], l'apparition des complications

motrices (fluctuations et dyskinésies) au cours de la dopathérapie a conduit à remettre en question sa position dominante au profit des agonistes dopaminergiques (notamment au début de la maladie lorsque la gêne fonctionnelle ne nécessite pas forcément un effet symptomatique puissant) et même à envisager sa toxicité sur les neurones dopaminergiques (en raison de son métabolisme oxydatif par la MAO). Toutefois, la responsabilité de la L-dopa dans l'apparition de ces complications motrices reste une question encore non résolue, dans la mesure où l'hypothèse de son rôle toxique « in vivo » a été écartée sur la base de nombreux arguments [25, 140, 141] ; parallèlement, la physiopathologie de ces complications a été revisitée [104], avec l'émergence de l'hypothèse postsynaptique d'une sensibilisation (ou *priming*) dans les récepteurs striataux, plus adaptée à l'explication des dyskinésies, et complétant le rôle déjà reconnu de la perte de terminaisons dopaminergiques nigrostriées dans le mécanisme des fluctuations, le caractère « pulsatile » de la dopathérapie devenant un facteur essentiel de cette sensibilisation [142]. Au plan pratique, on peut aussi s'interroger sur le fait de savoir si ces complications motrices sont liées directement à la date d'introduction de la L-dopa et à sa posologie ou d'abord à la sévérité initiale de la dénervation dopaminergique et à son évolutivité qui détermineraient elles-mêmes une introduction précoce et une posologie élevée de la L-dopa.

## Rééducation fonctionnelle [25]

Elle comporte différentes modalités selon qu'elle concerne l'activité physique globale (motricité des membres, posture, équilibre et marche) qui fait intervenir le kinésithérapeute, ou l'activité de la sphère oro-pharyngo-laryngée (parole, déglutition) plus spécifiquement prise en charge par l'orthophoniste.

### Rééducation motrice [143, 144]

Les techniques sont empiriques et comportent des programmes d'exercices adaptés au symptôme moteur prédominant et au stade de la maladie, éventuellement complétés par la balnéothérapie et l'ergothérapie :

- exercices visant à accroître la coordination, la précision et la vitesse du mouvement ;
- mouvements destinés à préserver le contrôle postural et les rotations axiales ;
- travail de la marche en utilisant des indices visuels ou sonores.

### Rééducation orthophonique [145]

La méthode *Lee Silverman voice therapy* (LSVT) est fondée sur une rééducation de la prosodie (travail laryngé avec maintien de voyelle tenue et travail sur l'étendue de la gamme tonale) complétée par une rééducation respiratoire (travail sur la prise de souffle et la coordination pneumophonique).

### Rééducation de la déglutition [25]

Fondée sur une analyse des troubles de la déglutition précisant le mécanisme des fausses routes, elle comporte un temps de conseil alimentaire (fractionnement du repas, saveurs prononcées, textures semi-solides) et elle vise à l'apprentissage de postures de « protection » (position assise et tête en antéflexion au moment de la déglutition).

## Traitements chirurgicaux [25, 146]

Seule l'approche stéréotaxique permet de concilier une efficacité significative avec une prise de risque minimale : elle se résume aux applications de neurochirurgie fonctionnelle (lésion, stimulation) sur différentes cibles (VIM, GPi, NST), les transplantations de cellules embryonnaires restant au stade expérimental.

## Techniques de la neurochirurgie fonctionnelle

La technique lésionnelle classique par électrocoagulation comporte l'avantage d'un geste opératoire unique sans implantation de matériel, ce qui réduit le coût immédiat de l'interven-

**Tableau 10.**

Médicaments antiparkinsoniens disponibles en France.

Classe	DCI (nom commercial)	Formes galéniques (unité = mg)	Action pharmacologique
L-dopa associée à un inhibiteur de la décarboxylase périphérique	L-dopa + bensérazide (Modopar <sup>®</sup> )	Standard : gélules 62,5, 125 et 250 (respectivement : 50, 100 et 200 mg de L-dopa) LP : gélule 125 (100 mg L-dopa, 25 mg bensérazide) Dispersible : comprimé sécable 125 (100 mg L-dopa)	Restaure le déficit en dopamine : captée par les terminaisons dopaminergiques nigrostriées restantes (et par la glie ?), puis décarboxylée en dopamine qui agit ensuite sur les récepteurs (action D1 dominante)
	L-dopa + carbidopa (Sinemet <sup>®</sup> )	Standard : comprimés sécables 100 et 250 (respectivement: 100, 250 mg L-dopa et 10, 25 mg carbidopa) et LP : comprimés sécables 100 et 200 (respectivement: 100, 200 mg L-dopa et 25, 50 mg carbidopa)	
L-dopa/carbidopa associée à un inhibiteur de la COMT	L-dopa + carbidopa + entacapone (Stalevo <sup>®</sup> )	Comprimés à 50, 100, 150, 200 (respectivement 50, 100, 150, 200 mg L-dopa, 12,5, 25, 37,5, 50 mg carbidopa et 200 mg entacapone)	
Agonistes dopaminergiques	Bromocriptine (Parlodel <sup>®</sup> ) (Bromokin <sup>®</sup> )	Comprimé à 2,5 mg, gélules à 5 et 10 mg (médicament générique : même galénique)	Agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques Action D2 dominante, mais aussi D1 pour le pergolide et surtout pour l'apomorphine (profil proche de la L-dopa)
	Lisuride (Dopergine <sup>®</sup> )	Comprimés sécables à 0,2 et 0,5 mg (soluble, voie sous-cutanée)	
	Pergolide (Celance <sup>®</sup> )	Comprimés sécables à 0,05, 0,25 et 1 mg	
	Piribedil (Trivastal <sup>®</sup> )	Standard (comprimé à 20 mg), LP (comprimé à 50 mg)	
	Ropinirole (Requip <sup>®</sup> )	Standard : comprimés à 0,25, 0,5, 1, 2, 5 mg ; LP 2, 4, 8 mg	
	Pramipexole (Sifrol <sup>®</sup> ) Apomorphine (Apokinson <sup>®</sup> )	Comprimés à 0,18 et 0,7 mg Ampoules à 50 et 100 mg, stylo injecteur à 30 mg (voie sous-cutanée)	
Anticholinergiques	Trihexyphénidyle (Artane <sup>®</sup> ) (Parkinane <sup>®</sup> )	Comprimés à 2 et 5 mg, comprimé sécable LP à 15 mg Gélules LP à 2 et 5 mg	Antagonisme muscarinique au niveau central et action parasympatholytique au niveau périphérique
	Autres (Akineton <sup>®</sup> ; Disipal <sup>®</sup> ) (Kemadrine <sup>®</sup> , Lepticur <sup>®</sup> )		
Inhibiteurs de la MAO-B	Sélégiline (Deprenyl <sup>®</sup> ) (Otrasel <sup>®</sup> )	Comprimé sécable à 5 mg Comprimé à 1,25 mg (voie sublinguale)	Blocage sélectif irréversible MAO-B (retarde la métabolisation de la dopamine)
Inhibiteurs de la COMT	Entacapone (Comtan <sup>®</sup> )	Comprimé à 200 mg	Blocage COMT périphérique (prolonge la demi-vie plasmatique de la L-dopa), et centrale pour la tolcapone
	Tolcapone (Tasmar <sup>®</sup> )	Comprimé à 100 mg	
Antiglutamatergiques	Amantadine (Mantadix <sup>®</sup> )	Gélule à 100 mg	Antagonisme glutamatergique (Rc NMDA)

DCI : dénomination commune internationale ; COMT : catéchol-O-méthyltransférase ; MAO : monoamine-oxydase ; LP : libération prolongée ; NMDA : N-méthyl-D-aspartate.

tion ; les inconvénients résident dans son caractère irréversible et nécessairement unilatéral, avec la difficulté de définir l'étendue de la lésion utile.

La technique de neurostimulation à haute fréquence [147], malgré le coût immédiat du matériel implantable, a les avantages de la réversibilité, de l'adaptabilité par le réglage des paramètres de stimulation et de la bonne tolérance d'une action bilatérale.

### Cibles de la neurochirurgie fonctionnelle

Le VIM du thalamus reste la cible de choix pour un tremblement isolé et non contrôlé par les médicaments. Cette cible s'est aussi révélée efficace pour réduire les dyskinésies dopa-induites. Une étude récente, comparant les effets de la lésion avec ceux de la stimulation, a retrouvé une supériorité en faveur de la stimulation en raison d'une efficacité meilleure et d'effets indésirables moindres [148].

Le GPI, dans sa partie ventro-postéro-latérale décrite initialement par Leksell et Svnilson, a été réactualisé récemment et reste encore très utilisé en raison d'effets symptomatiques antiakinétiques modérés, mais surtout d'une réduction très forte des dyskinésies dopa-induites [25]. La stimulation apporte clairement l'avantage d'une bilatéralisation possible [149], la pallidotomie (lésionnelle) devant rester strictement unilatérale.

Le NST a été abordé plus récemment [150] et est rapidement devenu la cible de choix pour une stimulation bilatérale, avec des effets spectaculaires sur l'ensemble des symptômes (tremblement, rigidité, akinésie) permettant de réduire les médicaments antiparkinsoniens et d'obtenir de ce fait une quasi-disparition des fluctuations et des dyskinésies [136] avec confirmation du maintien de ces résultats thérapeutiques à 5 ans [151].

Le PPN a été ciblé très récemment pour traiter plus particulièrement les signes axiaux (notamment le *freezing* de la marche), mais les résultats restent encore l'objet de controverses.

## Autres techniques

Seule l'allogreffe striatale des neurones dopaminergiques embryonnaires reste pratiquée dans un cadre expérimental, avec des résultats symptomatiques encore très inférieurs à ceux de la stimulation du NST, même si la viabilité et l'efficacité dopaminergique des cellules greffées ont été démontrées.

## Échelles d'évaluation utiles

Elles sont nécessaires pour le suivi clinique objectif d'une maladie chronique et évolutive comme la maladie de Parkinson [25].

### Échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson (Unified Parkinson's Disease Rating Scale [UPDRS])

Cette échelle composite représente actuellement le standard international d'évaluation clinique pour l'ensemble des symptômes de la maladie de Parkinson et des problèmes liés à son traitement [152].

Elle comporte six parties :

- la partie I évalue les troubles mentaux à l'aide de quatre items ;
- la partie II représente le handicap dans l'activité quotidienne selon 13 items ;
- la partie III décrit les symptômes moteurs au moment de l'examen sur la base de 27 items ;
- la partie IV établit les complications liées au traitement ;
- les parties V et VI correspondent à l'incorporation du stade évolutif selon Hoehn et Yahr et du score global d'autonomie dans la vie quotidienne de Schwab et England.

Sa fiabilité globale a été confirmée [25], mais les parties I, II et IV restent l'objet de critiques, avec une version révisée en cours d'élaboration prévoyant notamment un développement des parties I et II pour intégrer plus largement les signes non moteurs, ce qui justifie, en attendant, l'utilisation d'échelles complémentaires.

## Autres échelles

Pour les troubles cognitifs, l'échelle de Mattis et la batterie rapide d'efficacité frontale (BREF) semblent préférables au *mini mental state* (MMS) de Folstein, alors que pour les troubles thymiques l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS) paraît la mieux adaptée. Pour compléter la partie II de l'UPDRS, la qualité de vie peut être mieux appréhendée par la PDQ-8 (version abrégée de la PDQ-39) dont la fiabilité a été validée. La partie III de l'UPDRS reste la plus appréciée et peut éventuellement être objectivée par un enregistrement vidéo. Cette partie III se prête particulièrement bien à la pratique de tests pharmacologiques (à la L-dopa ou à l'apomorphine) permettant de quantifier la réponse au traitement par la différence entre les scores obtenus en période *off* et en période *on*. Enfin, la partie IV peut être complétée par une autoévaluation à intervalle horaire des périodes *on* et *off* pour les fluctuations d'efficacité, et par la version CAPSIT [153] pour les dyskinésies (distribution, intensité, typologie).

## Indications thérapeutiques

### Prise en charge au début de la maladie [25, 51, 137]

#### Annonce du diagnostic

Elle est une étape capitale au plan psychologique, la maladie de Parkinson gardant l'image d'une condition invalidante associée au vieillissement. Il est donc souhaitable, au cours des consultations initiales, de mettre en valeur les perspectives positives que représentent l'efficacité symptomatique attendue du traitement dopaminergique, l'existence de formes à évolution lente et l'épargne relative des fonctions mentales, ces aspects laissant espérer, au moins pendant les premières années dites de « lune de miel », la préservation de la qualité de vie socioprofessionnelle et familiale. Il faut ensuite informer le patient et son entourage sur les différents choix thérapeutiques possibles.

## Principes de base pour le choix du traitement

En l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de médicament disponible en France que l'on puisse qualifier de « neuro-protecteur », c'est-à-dire susceptible de ralentir ou de stopper l'évolution progressive de la dénervation dopaminergique [25].

S'agissant du traitement dopaminergique proprement dit, il convient de rappeler le caractère purement symptomatique de son action. Ce traitement n'est donc débuté que lorsque la gêne fonctionnelle le justifie, et sa posologie est adaptée progressivement en tenant compte de la tolérance, notamment aux effets indésirables digestifs et tensionnels, l'objectif étant d'obtenir la meilleure efficacité possible sur les symptômes moteurs avec une posologie minimale ajustée aux besoins. En effet, ce traitement sera de longue durée, d'autant que l'âge du patient est plus jeune, ce qui implique la prise en compte d'une forme de compromis stratégique entre le bénéfice symptomatique à court terme, justifié par la nécessité objective de préserver la qualité de vie professionnelle et familiale, et les complications potentielles du traitement à moyen et long termes plus ou moins prévisibles, ce risque étant lié à l'évolutivité de la dénervation dopaminergique qui reste, à l'échelon individuel, une inconnue au début de la phase symptomatique de la maladie de Parkinson.

### Stratégies thérapeutiques possibles

La L-dopa en monothérapie (L-dopa associée à un inhibiteur de la décarboxylase) peut être argumentée sur la base de son rapport efficacité/tolérance qui reste actuellement le plus élevé, notamment à la période de début. Cependant, sa demi-vie biologique brève lui confère le qualificatif de traitement « pulsatile », avec un risque plus élevé, et de survenue plus précoce, de fluctuations d'efficacité et de dyskinésies, comparativement aux autres traitements dopaminergiques [154]. L'hypothèse de son effet neurotoxique, évoqué à partir d'études *in vitro*, semble écartée *in vivo* sur la base de nombreux arguments indirects [25, 140] et sur les résultats de l'étude prospective ELLDOPA [141]. L'intérêt de stratégies annexes (L-dopa à libération prolongée, associations avec un inhibiteur de la MAO-B et/ou de la COMT), destinées à rendre la dopathérapie moins « pulsatile », reste encore à démontrer [25].

Les agonistes dopaminergiques en monothérapie se sont vu reconnaître récemment un rapport efficacité/tolérance initial, sinon analogue à celui de la L-dopa, tout au moins d'un niveau très proche avec un risque potentiel à moyen et long termes de complications motrices nettement réduit [154]. Cependant, la mise en route du traitement doit rester très progressive, ce qui implique une information du patient solide et soutenue en vue de préserver son adhésion aux objectifs du traitement. De plus, ce rapport efficacité/tolérance favorable semble ne pas se maintenir au-delà de quelques années, ce qui nécessite d'associer la L-dopa en traitement de recours pour maintenir l'effet symptomatique : en effet, l'augmentation de la posologie des agonistes dopaminergiques, qui serait nécessaire pour rester en monothérapie, se révèle fréquemment mal tolérée, notamment au plan psychique et chez les sujets âgés.

La combinaison précoce de L-dopa et d'agonistes dopaminergiques, chaque médicament étant prescrit à posologie minimale, se fonde sur le postulat d'une action pharmacologique synergique : les rares études consacrées à l'évaluation de cette stratégie de compromis pragmatique ne permettent pas de conclure définitivement sur ses avantages éventuels [25].

### Recommandations pour le traitement initial

Dans le contexte actuel où l'évolution de la relation médecin-patient conduit à prendre en compte de façon plus formelle les notions de risque thérapeutique et de principe de précaution, la publication récente des recommandations établies par les instances professionnelles peut constituer un repère utile [25] : « L'âge de début et l'importance de la gêne fonctionnelle sont les deux facteurs qui guident les choix thérapeutiques :

- en l'absence de ralentissement moteur (ou d'inconfort lié au tremblement ou à l'hypertonie), les traitements médicamenteux ne sont pas indispensables ; les raisons de l'abstention thérapeutique doivent être données au malade ;



**Tableau 11.**

Synopsis des complications motrices liées au traitement antiparkinsonien et de leur prise en charge médicale (d'après Viallet [102]).

Type	Caractéristiques cliniques	Physiopathologie	Prise en charge médicamenteuse
F prévisibles A fin de dose A du petit matin A nocturne F non motrices	Liaison aux prises de médicaments	Perte de l'effet tampon des terminaisons DA striatales Élévation du seuil minimal d'efficacité de L-dopa	Traitement moins « pulsatile » - fractionnement des prises de L-dopa - formes galéniques : LP, dispersibles - agonistes dopaminergiques - ICOMT
F imprévisibles A nyctémérale A paradoxale A résistante F soudaines F non motrices	Pas de liaison aux prises de médicaments	Retard de la vidange gastrique Compétition avec les protéines du repas Diminution du seuil d'affinité des récepteurs DA	« Court-circuiter » la barrière intestinale Réduire les protéines du repas Stimuler plus fortement les récepteurs DA - apomorphine (stylo, pompe) - diététique : modification de la répartition des protéines - augmentation de la posologie de L-dopa - agonistes dopaminergiques - horaire des prises par rapport aux repas
D milieu de dose	Choréiformes, stables, bien tolérées	Stimulation DA supraliminaire (activation préférentielle D1 ?) Sensibilisation ( <i>priming</i> ) des récepteurs (DA, glutamate)	Diminution de la posologie de L-dopa ou fractionnement simple des prises Agonistes dopaminergiques Amantadine
D début et fin de dose	Violentes ou dystoniques, douloureuses	Stimulation DA infraliminaire (activation préférentielle D2 ?)	Augmentation de la posologie de la L-dopa avec fractionnement des prises Apomorphine (stylo, pompe) Amantadine
Dystonie période <i>off</i>	Petit matin, membre inférieur, douloureuses	Niveau DA trop bas	Si localisée, stable : toxine botulique Autres cas : L-dopa LP, apomorphine
Myoclonies	Décubitus, membres inférieurs, nocturnes	Non connue	Méthylsergide, amitriptyline, divers

F : fluctuations ; A : akinésie ; D : dyskinésies ; ICOMT : inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase ; LP : libération prolongée ; DA : dopaminergique ; D1, D2 : récepteurs dopaminergiques.

- lorsque la gêne est minime, agonistes dopaminergiques, sélégiline, anticholinergiques, peuvent être utilisés en fonction du symptôme prédominant et de l'âge ;
- lorsqu'il existe un retentissement fonctionnel, l'âge du patient conditionne le traitement :
  - chez le sujet jeune, il convient de privilégier les agonistes dopaminergiques le plus longtemps possible ; le recours à la dopathérapie se justifie en cas d'intolérance ou de réponse thérapeutique insuffisante ; la dose de L-dopa doit rester la plus faible possible ;
  - chez le sujet âgé, la L-dopa peut être utilisée en première intention ; l'apparition d'un déclin cognitif doit conduire à utiliser les doses minimales efficaces. »

#### Place de la rééducation fonctionnelle [25]

Au début de la maladie, la gêne fonctionnelle reste faible et répond le plus souvent de façon nette au traitement médicamenteux. Une prise en charge rééducative, essentiellement motrice, peut cependant être proposée au patient de façon pragmatique : elle se situe dans une action de prévention visant à préserver les capacités physiques générales du patient et à atténuer d'éventuels symptômes douloureux.

#### Prise en charge dans la phase évoluée

##### Traitement médicamenteux des complications motrices [25, 51, 102]

La prise en charge médicamenteuse des fluctuations et des dyskinésies induites par le traitement antiparkinsonien est illustrée de façon synoptique dans le [Tableau 11](#) [102].

**Fluctuations prévisibles.** Le principe de base est de rendre le traitement antiparkinsonien moins « pulsatile ». L'attitude la plus simple consiste à augmenter le nombre de prises de L-dopa, si possible en réduisant la quantité à chaque prise pour ne pas augmenter la posologie totale quotidienne, ce qui correspond à un « fractionnement » des prises. Il peut aussi s'avérer utile d'introduire la L-dopa à libération prolongée (LP) moyennant, compte tenu de sa biodisponibilité inférieure, une augmentation

de posologie quotidienne de l'ordre de 30 % : cependant, le maintien d'une prise de L-dopa standard, voire l'introduction de la forme dispersible de L-dopa, peuvent être nécessaires comme « dose-starter » en cas d'akinésie du petit matin persistante. L'ajout d'agonistes dopaminergiques, ou l'augmentation de leur posologie s'ils étaient déjà prescrits, peut constituer une alternative ; de la même manière, les inhibiteurs de la COMT peuvent représenter le traitement de choix pour l'akinésie de fin de dose en raison de l'amélioration qu'ils apportent sur la biodisponibilité de la L-dopa.

**Fluctuations imprévisibles.** Les différentes approches possibles visent toutes à améliorer la biodisponibilité du traitement antiparkinsonien : optimiser la cinétique d'absorption intestinale de la L-dopa (médicaments prokinétiques accélérant la vidange gastrique, prises de L-dopa avant le repas), réduire la quantité des acides aminés alimentaires (transfert des protéines du repas de midi vers celui du soir), « court-circuiter » la barrière intestinale (par l'utilisation de l'apomorphine sous-cutanée), stimuler plus fortement les récepteurs dopaminergiques (augmentation de la posologie de L-dopa, agonistes dopaminergiques). En pratique, les mesures portant sur l'horaire des prises par rapport aux repas, sur la vidange gastrique et sur la diète protéinique, sont les premières à être mises en œuvre ; lorsque les fluctuations persistent, il est justifié d'introduire l'apomorphine en injections sous-cutanées unitaires (posologie entre 3 et 8 mg, établie après test pharmacologique évaluant le rapport efficacité/tolérance) sous couverture initiale de dompéridone à 60 mg/j. Dans les cas les plus difficiles, il peut s'avérer nécessaire de remplacer tout ou partie de la L-dopa par l'apomorphine en administration continue sous-cutanée à l'aide d'une pompe portable.

**Dyskinésies de milieu de dose.** Lorsqu'elles deviennent gênantes, en raison de leur intensité ou d'une composante douloureuse, la première mesure thérapeutique est le « fractionnement » des prises, éventuellement associé à une réduction de la posologie quotidienne de L-dopa, ce qui peut être facilité, en cas de besoin, par l'ajout mesuré d'agonistes dopaminergiques.

L'amantadine, avec la mise en évidence de son rôle antagoniste glutamatergique, s'est révélée souvent efficace pour atténuer les dyskinésies.

**Dyskinésies de début et de fin de dose.** Leur prise en charge reste souvent difficile et décevante. Une première mesure logique consiste à augmenter la posologie quotidienne de L-dopa tout en augmentant le nombre de prises. L'apomorphine et l'amantadine méritent d'être également utilisées dans cette indication.

**Dystonies de période off.** La toxine botulique est indiquée dans les formes localisées stables. Dans les autres cas, il est justifié d'augmenter la posologie de L-dopa, d'essayer l'ajout d'une forme LP ou encore d'utiliser l'apomorphine.

**Myoclonies.** Elles nécessitent rarement une prise en charge thérapeutique. L'utilisation, en pratique, d'amitryptiline à doses modérées (25 mg) ou de clonazépam le soir est une mesure habituelle.

#### Traitement médicamenteux des troubles non moteurs <sup>[25]</sup>

L'hypotension orthostatique, souvent iatrogène dans la maladie de Parkinson, nécessite lorsqu'elle est mal tolérée l'ajout de fludrocortisone, de sympathicomimétiques et notamment de midodrine. Les mesures complémentaires (bas de contention, contrôle des apports sodés) sont souvent utiles.

Les troubles urinaires, à type d'urgences mictionnelles et de pollakiurie nocturne, sont souvent atténués par la simple prise en charge des périodes off ou répondent à une pathologie associée. Dans certains cas, l'utilisation prudente de l'oxybutyline et de l'amitryptiline permet d'atténuer l'hyperactivité du détroisor.

Les troubles sexuels, à type d'impuissance chez l'homme, peuvent justifier la prescription de sildénafil, après contrôle de la fonction cardiaque et vérification de l'absence d'autre étiologie (iatrogénicité, état dépressif, pathologie endocrinienne). En cas d'hypersexualité gênante, il peut s'avérer nécessaire de réduire le traitement dopaminergique.

Les troubles digestifs, notamment la constipation, justifient toujours des mesures hygiéno-diététiques (apport de fibres, boissons suffisantes et activité physique) éventuellement complétées par des laxatifs doux et, le cas échéant, par l'arrêt de médicaments anticholinergiques. La sialorrhée gênante par insuffisance de déglutition spontanée peut bénéficier du traitement par injection de toxine botulique dans les glandes parotides et sous-maxillaires sous contrôle échographique.

Les troubles anxiodépressifs, lorsqu'ils ne sont pas améliorés par le traitement dopaminergique, peuvent être traités symptomatiquement par antidépresseurs (tricycliques ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) et prise en charge psychothérapeutique.

Les troubles cognitifs justifient d'éviter les anticholinergiques. Lorsque ces troubles évoluent vers une démence, il peut être légitime d'évaluer prudemment l'effet d'un anticholinestérasique à action centrale : dans cette indication, la rivastigmine dispose d'une AMM <sup>[155]</sup>.

La « psychose » dopaminergique, dont la sémiologie peut comporter un continuum entre des hallucinations mineures bien contrôlées et des accès confusodélirants aigus avec troubles sévères du comportement, nécessite toujours un bilan médical complet (à la recherche d'une pathologie associée sous-jacente), une réduction des traitements antiparkinsoniens en commençant par les anticholinergiques, la sélégiline, l'amantadine et les agonistes dopaminergiques avant de réduire si nécessaire la L-dopa elle-même. Bien souvent, l'aggravation motrice nécessite de reprendre la dopathérapie à un niveau suffisant, dont la tolérance est rendue possible grâce à la prescription associée de clozapine à la dose minimale efficace et sous surveillance hématologique <sup>[156]</sup>.

Les troubles du sommeil répondent à des mécanismes multiples, dont chacun peut justifier une prise en charge spécifique <sup>[25, 109]</sup>, ce qui est illustré dans le **Tableau 12** <sup>[25, 109]</sup>.

Les douleurs, en dehors des dystonies douloureuses des périodes off, justifient souvent une évaluation précise à la

**Tableau 12.**

Typologie et prise en charge spécifique des troubles du sommeil au cours de la maladie de Parkinson (d'après Pal et al. <sup>[109]</sup>, Pollak et Tranchant in <sup>[25]</sup>).

Type de troubles du sommeil	Prise en charge
Fragmentation du sommeil	Ajout L-dopa LP ou ICOMT le soir
Insomnie d'endormissement	Éviter sélégiline le soir
- Anxiété - dépression	- Tricycliques le soir
- Syndrome des jambes sans repos	- Agonistes DA faibles doses le soir
- Insomnie vraie	- Essai imidazopyridines
Hallucinations nocturnes	Réduire les antiparkinsoniens au besoin, ajout clozapine (12,5 à 50 mg le soir)
Troubles du comportement du sommeil paradoxal	Objectiver par polysomnographie et ajout clonazépam à faibles doses le soir
Somnolence diurne	Éliminer les troubles du sommeil nocturne
« Attaques » de sommeil	Réduire la dose d'agoniste DA ou changer de molécule
Apnées du sommeil	Traitement spécialisé (ORL, CPAP) après polysomnographie

ICOMT : inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase ; DA : dopamine ; ORL : oto-rhino-laryngologique ; CPAP : *continuous positive airway pressure* ; LP : libération prolongée.

recherche d'une pathologie associée, notamment rhumatologique, pouvant bénéficier d'un traitement local anti-inflammatoire.

#### Place de la rééducation fonctionnelle <sup>[25, 51, 143, 144]</sup>

La rééducation motrice doit s'adapter à l'état moteur du patient avec un travail actif nécessairement limité aux périodes on, les périodes off permettant d'aborder les aides aux transferts, les manœuvres de retournement au lit, le contrôle des chutes et la prévention des déformations articulaires avec la prise en charge des douleurs musculaires. En pratique, après un temps de mise en condition physique générale, la séance de rééducation active travaille la motricité des membres puis le contrôle de l'équilibre et de la marche, en insistant spécifiquement sur les rotations axiales dont il faut maintenir les amplitudes.

La rééducation de la parole et de la déglutition doit également s'adapter à ces contraintes, mais reste encore très largement sous-utilisée si l'on considère les besoins des patients.

D'une manière générale, la rééducation fonctionnelle représente dans la maladie de Parkinson un élément important de la prise en charge dont le coût économique se révèle presque équivalent à celui des médicaments <sup>[25]</sup>. En raison de l'approche pragmatique qui a prévalu dans la mise en place de ces techniques, les pratiques de rééducation restent imparfaitement évaluées dans leur efficacité : toutefois, des mises au point récentes avec méta-analyses d'études antérieures permettent de confirmer une efficacité sur la fonction physique et la qualité de vie, mais le niveau de preuve reste insuffisant pour l'efficacité sur la prévention des chutes <sup>[143, 144]</sup>. Prenant en compte cette situation de fait, il apparaît souhaitable de prévoir pour l'avenir une méthodologie d'évaluation de chaque domaine spécifique de la motricité (marche, voix, déglutition), avec des objectifs précis et quantifiables dans un cadre multidisciplinaire <sup>[25]</sup>.

#### Place des traitements chirurgicaux <sup>[25]</sup>

La neurostimulation à haute fréquence du NST, en l'état actuel des connaissances, apparaît comme la technique présentant le rapport bénéfices/risques le plus favorable. Sous réserve d'une grande rigueur dans son repérage guidé par l'imagerie et les enregistrements électrophysiologiques, le NST semble bien être la cible qui donne les meilleurs résultats avec une implantation bilatérale d'emblée. La technique qui a été mise au point par Benabid en 1993, et dont l'efficacité symptomatique remarquable a été confirmée <sup>[136, 151]</sup>, s'est répandue progressivement en France et en Europe, bien avant d'atteindre les États-Unis où la pratique se développe largement depuis le début des

années 2000. Le principal facteur limitant de son utilisation reste le coût élevé du matériel implantable de stimulation et de la prise en charge hospitalière au cours de la période périopératoire [25] : mais, au-delà des coûts économiques directs, il faut souligner aussi l'importance des moyens médicaux humains dans la prise en charge et le suivi, nécessairement pluridisciplinaire, des nombreux patients parkinsoniens candidats à ce traitement.

La prise en compte de l'ensemble de ces facteurs a justifié la mise en place d'un certain nombre de recommandations concernant l'indication d'un tel traitement neurochirurgical [25] : « Il doit s'agir d'une MPi évoluant depuis plus de 5 ans, avec absence de déficit cognitif et/ou de troubles psychiatriques. La persistance d'une bonne sensibilité à la L-dopa est un critère essentiel dans la sélection, tremblement excepté. L'âge en soi n'est pas un critère discriminant, contrairement à l'existence de pathologies associées dont la fréquence et le retentissement augmentent avec l'âge : référence est ainsi faite à tout état pathologique contre-indiquant un acte chirurgical à visée fonctionnelle. La qualité du contexte sociofamilial est un facteur de réussite car la prise en charge du patient, quel que soit le bénéfice de l'opération, restera lourde. Enfin, la décision de proposer l'opération au patient appartient à l'équipe médico-chirurgicale spécialisée qu'il a choisie, laquelle lui doit une information complète. »

Les autres techniques chirurgicales, qui restent actuellement utilisées, sont essentiellement la stimulation thalamique au niveau du VIM et la stimulation du GPi, la pallidotomie voyant ses indications régresser en raison de son irréversibilité.

La stimulation du VIM peut être unilatérale ou bilatérale (selon l'expression du tremblement) : elle garde des indications dans les tremblements atypiques et prévalents de la MPi lorsque ceux-ci sont résistants au traitement médical et invalidants, le plus souvent en raison de leur intensité, avec une composante de repos associée à des composantes posturale et d'action.

La stimulation du GPi peut être aussi unilatérale ou bilatérale, et retrouve un certain intérêt en Europe et aux États-Unis.



## Références

- [1] Viallet F. *Akinésie et parkinsonisme [mémoire HDR Neurosciences]*. Université Aix-Marseille II; 1993 (218p).
- [2] Parkinson J. *An essay on the shaking palsy*. London: Whittingham and Rowland; 1817.
- [3] Manyam BV. Paralysis agitans and LevoDOPA in "Ayurveda": ancient Indian medical treatise. *Mov Disord* 1990;**5**:47-8.
- [4] Fahn S. The history of parkinsonism. *Mov Disord* 1989;**4**(suppl1): S2-S10.
- [5] Pearce JMS. Aspects of the history of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989(suppl special):6-10.
- [6] Gray F. Neuropathologie des syndromes parkinsoniens. *Rev Neurol* 1988;**144**:229-48.
- [7] Jellinger K. The pathology of Parkinsonism. In: Marsden CD, Fahn S, editors. *Movement disorders 2*. London: Butterworth; 1987. p. 124-65.
- [8] Dickson DW, Davies P, Mayeux R. Lewy body disease: neuropathological and biochemical studies of six patients. *Acta Neuropathol (Berl)* 1987;**75**:8-15.
- [9] Schults CW. Lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;**103**:1661-8.
- [10] Dickson DW. *Neurodegeneration: The molecular pathology of dementia and movement disorders*. Basel: ISN Neuropath Press; 2003 (414p).
- [11] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;**24**:197-211.
- [12] Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JP. A critical evolution of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;**64**:485-91.
- [13] Braak H, Bohl JR, Müller CM, Rüb U, De Vos RA, Del Tredici K. Stanley Fahn Lecture: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 2006;**21**:2042-51.
- [14] Braak H, Del Tredici K. Invited article: nervous system pathology in sporadic Parkinson's disease. *Neurology* 2008;**70**:1916-25.
- [15] Agid Y, Cervera P, Hirsch E, Javoy-Agid F, Lehter S, Raisman R, et al. Biochemistry of Parkinson's disease 28 years later: a critical review. *Mov Disord* 1989;**4**(suppl1):S126-S144.
- [16] Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;**23**(suppl3):S497-S508.
- [17] Hornykiewicz O. Dopamine miracle: from brain homogenate to dopamine replacement. *Mov Disord* 2002;**17**:501-8.
- [18] Vingerhoets FJG, Snow BJ, Lee CS, Schulzer M, Mak E, Calne DB. Longitudinal fluorodopa positron emission tomographic studies of the evolution of idiopathic parkinsonism. *Ann Neurol* 1994;**36**:759-64.
- [19] Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of parkinsonism-chronic treatment with L-DOPA. *N Engl J Med* 1969;**280**:337-45.
- [20] Keibarian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 1979;**277**:93-6.
- [21] Stoof JC, Keibarian JW. Two dopamine receptors: biochemistry, physiology, and pharmacology. *Life Sci* 1984;**35**:2281-96.
- [22] Robertson HA. Dopamine receptor interactions: some implications for the treatment of Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 1992;**15**:201-6.
- [23] Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma FJ, et al. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 1990;**250**:1429-32.
- [24] Chase TN, Oh JD, Blanchet PJ. Neostriatal mechanisms in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;**51**:S30-S35.
- [25] Conférence de consensus sur la maladie de Parkinson : textes des experts, textes du groupe bibliographique et recommandations du jury (texte court et texte long). *Rev Neurol* 2000;**156**(suppl2b):1-294.
- [26] Klein C, Schlossmacher MG. Parkinson's disease, 10 years after its genetic revolution: multiple clues to a complex disorder. *Neurology* 2007;**69**:2093-104.
- [27] Tolosa E, Borgh T, Moreno E, DaTSCAN CUPS Study Group. Accuracy of DaTSCAN (<sup>123</sup>I- Ioflupane) SPECT in diagnosis of patients with clinically uncertain parkinsonism: 2-year follow-up of an open-label study. *Mov Disord* 2007;**22**:2346-51.
- [28] Zhang ZX, Roman GC. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. *Neuroepidemiology* 1993;**12**:195-208.
- [29] De Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000;**54**(11suppl5): S21-S23.
- [30] Tison F, Dartigues JF, Dubes L, Zuber M, Alperovitch A, Henry P. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: a population study in Gironde, France. *Acta Neurol Scand* 1994;**90**:110-5.
- [31] Langston JW, Koller WC. Preclinical detection of Parkinson's disease. The next frontier: presymptomatic detection. Introduction. *Neurology* 1991;**41**(suppl2):5-7 (1991).
- [32] Poewe WH, Wenning GK. The natural history of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;**44**(3suppl1):S1-S9.
- [33] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;**17**:427-42.
- [34] Fearnley JM, Lees A. Aging and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991;**114**:2283-301.
- [35] Hirsch EC, Graybiel AM, Agid Y. Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature* 1988;**334**:345-8.
- [36] Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1988;**318**:876-80.
- [37] Scherman D, Desnos C, Darchen F, Javoy-Agid F, Agid Y. Striatal dopamine deficiency in Parkinson's disease: role of aging. *Ann Neurol* 1989;**26**:551-7.
- [38] Viallet F, Witjas T. Neuroplasticité et maladie de Parkinson. *Rev Neurol* 2002;**158**(suppl1):S42-S48.
- [39] Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001;**57**:456-62.
- [40] Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 1988;**38**:1237-44.
- [41] Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Martí MJ, Valldeoriola F, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;**5**:572-7.
- [42] Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996;**46**:388-93.