

# E.P.U. 95

Formation médicale continue du Val d'Oise

## ASSOCIATION D'ENSEIGNEMENT MEDICAL POST UNIVERSITAIRE DE LA REGION DE MONTMORENCY

Siège social : Centre Hospitalier de Montmorency 1, Rue Jean Moulin 95160 Montmorency  
Secrétariat : 38, Rue Henri Dunant 95580 Margency - tél. 01 34 16 49 30

### Compte-rendu pédagogique de la séance du 5 avril 2001

#### Maladie de Parkinson

Expert : Docteur Marc Ziegler, neurologue à l'hôpital Léopold Bellan

Maladie chronique qui nécessite pour un sujet donné plusieurs consultations espacées pour pouvoir avoir une vision dynamique de la maladie et « faire le tour du patient ».

#### I - Epidémiologie

On parle de 100 000 patients en France atteint de maladie de Parkinson, nombre très hypothétique car le décompte des patients prenant de la L-dopa n'est pas contrôlé par la Sécurité Sociale.

Elle commence vers 60 ans. On parle de maladie à début précoce, si elle débute avant 40 ans (15 % des cas).

Son origine est inconnue : ni toxique, ni virale, ni familiale, ... . Dans 10 % des cas, on retrouve un cas familial plus ou moins éloigné. Mais les études génétiques n'ont pas permis à ce jour de découvrir une anomalie commune. Aux USA, Duvoisin a étudié 70 paires de jumeaux dont au moins 1 de la paire est atteint de la maladie. Parmi elles, seulement 2 jumeaux sont concordants. Vu la fréquence de la maladie, cela ressort plus du hasard que d'une influence génétique.

Donc maladie d'origine inconnue, elle touche le monde entier, avec la même prévalence, quel que soit le sexe, la race ou le continent. Il n'y a pas de foyer où la maladie serait plus fréquente ou au contraire absente (comme pour la sclérose en plaque qui est absente au Japon).

La fréquence est constante. Étudiée sur un siècle à Rochester aux USA, la prévalence de la maladie n'a pas augmentée, alors qu'il s'agit d'une des villes les plus polluées des USA (usine 3M).

#### II – Neuropathologie de la Maladie de Parkinson

II.1 - *La lésion principale siège au niveau du Locus Niger*, situé à la partie haute du tronc cérébral, là où les neurones dopaminergiques dégèrent pour une raison inconnue entraînant une dépopulation neuronale progressive.

Dans les cellules neuronales dopaminergiques altérées, on retrouve *des corps de Lewy* qui sont des inclusions éosinophiles intra-cytoplasmiques. Leur présence signe la Maladie de Parkinson qui a donc une traduction anatomo-pathologique.

Ces corps de Lewy peuvent être retrouvés en d'autres endroits parce que la maladie de Parkinson n'est pas limitée à la seule atteinte du Locus Niger.

Dans les autres syndromes parkinsoniens, les corps de Lewy sont absents.

*Le traitement de cette maladie repose sur une déduction logique de ces données anatomopathologiques :*

Les cellules dopaminergiques du Locus Niger envoient des axones de ramification au niveau du Striatum, comprenant chez l'homme le Noyau Caudé et le Putamen (deux structures différentes mais de même histologie et de même origine embryologique). La dopamine est sécrétée ici au niveau de ces terminaisons. De ces deux structures partent des cellules neuronales qui rejoignent le Locus Niger formant ainsi une boucle. Le primum movens de la maladie se situe donc au niveau du Locus Niger (dépopulation neuronale), mais le désordre moteur prend sa naissance au niveau du Noyau Caudé et du Putamen quand la production de la dopamine du Striatum est diminué de 50 % coïncidant avec l'apparition des premiers signes cliniques de la maladie.

Quand les signes de la maladie apparaissent, la maladie est déjà installée depuis environ une dizaine d'années et *elle se révèle à l'occasion d'une intervention, d'un stress, d'un accident, ... ou rien*. Charcot décrit bien le rôle du stress dans son livre : une femme commence à trembler en voyant le cheval de son mari gendarme revenir seul à la maison sans son cavalier, un jour de manifestation d'ouvriers ; elle le croit blessé. Le tremblement ne l'a plus quitté.

La base du traitement est la L-dopa qui vient restaurer la dopamine des corps striés et les agonistes dopaminergiques qui viennent agir directement sur les récepteurs dopaminergiques.

A l'inverse, les neuroleptiques viennent bloquer les récepteurs dopaminergiques et provoquent de « fausses maladie de Parkinson » à s'y méprendre cliniquement.

**II.2 - Il y a d'autres lésions dans la maladie de Parkinson que celle du Locus Niger.**

- L'atteinte du locus caeruleus du tronc cérébral (neurones adrénérgiques) est responsable des troubles de la régulation de la tension artérielle.

- Celle du noyau dorsal du vague est responsable des troubles moteurs œsophagiens et de la salivation.

- Les noyaux de l'hypothalamus sont également concernés : perte de poids importante (10 kg) au début de la maladie et reprise de poids avec le traitement.

- Le noyau tegmento-pédonculo-pontin peuvent expliquer les troubles posturaux (plus tardifs).

- La voie méso-cortico-limbique qui est dopaminergique pourrait expliquer une partie des troubles cognitifs et les hallucinations visuelles.

- les ganglions sympathiques périphériques interviendraient dans l'hypotension orthostatique, la sudation, les phénomènes vaso-moteurs (mains froides, œdème de la cheville).

L'atteinte de ces structures éclaire un peu la progression de la maladie de Parkinson, variable d'un patient à l'autre. Il ne s'agit pas simplement d'une aggravation des signes de début, mais la maladie *s'enrichit de signes ou de symptômes au fur et à mesure de l'évolution* (instabilité posturale, chutes, hypotension, troubles cognitifs...) alors même que le tremblement du début a pu s'atténuer ou disparaître des années (Trivastal®). Ceci s'explique par une diffusion progressive des lésions qui s'exprimeront cliniquement au fur et à mesure de l'évolution.

Dans toutes ces structures on peut retrouver des corps de Lewy mais à un degré moindre que dans le locus niger.

### **III – LES SIGNES DE DEBUT DE LA MALADIE DE PARKINSON**

**III.1 - Les signes de début les plus fréquemment rencontrés.** Le recueil des signes de début de 104 patients (15 jours de consultations uniquement consacrées à cette maladie) a montré que le début de la maladie a débuté par :

*Un tremblement de repos* (1/3 des patients) il est régulier 3 à 6 cycle par secondes, en règle unilatéral, et au repos, à différencier du tremblement d'attitude (bras tendu) qui est rapide, fin, irrégulier ou du tremblement interne (vibrations internes) qui peut être retrouvé chez certains patients (rare).

*Une micrographie* dans 15%. La micrographie est facile à explorer en faisant écrire toujours la même phrase l'une en dessous de l'autre, 5 à 6 fois de suite, sans parler, sans s'arrêter et sans trop bien faire. L'écriture se réduit de ligne en ligne (comme une batterie qui se vide) avec diminution du jambage et de l'amplitude de la ligne. Son existence permet d'évoquer un syndrome parkinsonien. Cette micrographie progressive est à différencier du trouble de l'écriture liée à un tremblement d'attitude, et du tremblement essentiel qui rend l'écriture irrégulière mais pas plus petite.

*Une perte du ballant d'un bras*, lenteur des gestes, douleur d'un bras,

Une dépression, un trouble de la marche, une gêne ou raideur d'un bras, une maladresse ou engourdissement d'un bras peuvent également être le premier signe remarqué par le patient.

Certains signes sont plus rares et doivent alerter : les chutes, les troubles de l'équilibre, les troubles de la parole (1 %), fatigue générale.

### **III.2 – Les « drapeaux rouges » ou signes d'alerte suggérant un syndrome parkinsonien, différent de la maladie de Parkinson idiopathique (MPI)**

La mise en évidence de syndromes parkinsoniens qui sont de « fausses maladies de Parkinson » et qui *évoluent plus vite*, impose une remise en cause d'un certain nombre de diagnostics de maladie de parkinson après 2 à 3 ans de suivi (parfois plus : 10 ans), remise en cause en interne (entre médecins) mais aussi en externe, car il faut le dire au patient.

Les principaux signes d'alerte sont :

- *La réponse faible ou transitoire à la L-dopa*. Avant de l'affirmer il faut se poser les questions : la dose est-elle bonne ?, un pansement gastrique n'empêche-t-il pas à la L-dopa d'être absorbée ?. Ce n'est pas toujours simple et il faut parfois 1 an avant de pouvoir dire qu'il n'y a pas de réponse à la L-dopa ; et à chaque fois il faut faire un score UPDRS ou s'aider d'évaluation qui permettent de suivre l'évolution des signes (écriture).

- *L'instabilité ou chutes précoces*. Un patient qui commence par des chutes, cela sent « le roussi » sauf chez le patient âgé qui peut débuter un Parkinson par des chutes. Un sujet de 50, 60 ou 70 ans qui commence une affection par des chutes, ce n'est pas -a priori- une MPI.

*La progression rapide du syndrome parkinsonien*. Ce n'est pas toujours évident et là, il faut s'aider d'abaque et de l'expérience pour juger de cette progressivité.

*Les dyskinésies sous L-dopa normalement absentes ou atypiques*. Mais il y a des patients atteints de MPI qui ne présentent pas de dyskinésies.

*Le syndrome parkinsonien des membres inférieurs*. Certains patients ont un trouble de la marche et de l'équilibre, ils parlent normalement et n'ont pas d'amimie ni de micrographie (les parkinsons « du bas »). Il s'agit d'une entité particulière chez des patients akinéto-hypertoniques et chez lesquels il existe souvent un élément vasculaire dans leur histoire.

*L'existence de signes pyramidaux, ou de signes cérébelleux,*

*La démence précoce*. Un patient parkinsonien peut devenir dément après 20 ans de maladie (15 % des cas). Mais un patient qui commence des signes moteurs en même temps que les troubles cognitifs n'a pas une MPI.

*La paralysie de la verticalité du regard* évoque une paralysie supra nucléaire progressive (PSP).

*Des extrémités froides et cyanosées récentes* sont très évocatrices de Multy System Atrophy (M.S.A)

*Des contractures, torticolis* chez des patients penchés en avant dont on ne voit jamais le visage : MSA.

*Une dysphonie, dysarthrie ou dysphagie sévère*. Un patient ayant un trouble sévère de la parole au bout de 2 ans de Parkinson, ce n'est pas un Parkinson : PSP.

*Le soupir inspiratoire*. Un patient qui soupire en consultation évoque soit l'ennuie soit une M.S.A.

*Palilalie : PSP*

*Grognement : MSA*

*Stridor laryngé : MSA*

*Tremblement atypique,*

*myoclonies,*

*signe du fauteuil roulant* (patient qui arrive en fauteuil roulant parce qu'il tombe).

### **III.3 – A quoi correspondent ces syndromes parkinsoniens ?**

15 à 20 % de l'ensemble des syndromes parkinsoniens sont des fausses Maladies de Parkinson. Parmi ce faible pourcentage, on peut les classer en :

*Syndrome iatrogénique* sous neuroleptiques = sous Sibélium ® pour des vertiges, sous Théralène ® pris de longue date pour dormir au point que le patient oublie d'en parler, Noctran ®, Primpéran ®, Agréal ®, mais aussi des produits comme l'Amlor ®, Deroxat ®, Dépakine ®, ... *Il faut faire un inventaire précis des médicaments utilisés*. Si le syndrome n'évolue pas, au bout d'un à 2 ans, il s'agit d'un élément qui doit faire suspecter cette étiologie (d'autant que le patient a pu prendre pendant cette période de la L-dopa et un neuroleptique). Un moyen

de détecter l'usage de prise neuroleptique (qui bloque les récepteurs dopaminergiques des cellules à Prolactine) consiste à faire un dosage de la prolactine à jeun. Le blocage des récepteurs de la prolactine entraîne une augmentation importante de la prolactinémie.

*Paralysie supranucléaire progressive (P.S.P.) ou maladie de Steele Ridcharson.* C'est un syndrome parkinsonien akinéto-hypertonique sans tremblement avec une dysarthrie importante et une hypertonie en extension. Ces patients se tiennent en arrière et ont un regard comme « étonné ». L'évolution est sévère vers l'état grabataire en 5 à 6 ans et la L-dopa n'agit pas ou peu. Ce tableau peut survenir à partir de 50 ans et jusqu'à un âge avancé .

*La M.S.A. (Multy System Atrophy),* nom proposé par les Anglais, est un syndrome parkinsonien également sans tremblement avec une grande dysautonomie mais plutôt penché en avant avec un début vers 50 – 60 ans rarement plus tard. La M.S.A. est difficile à traiter : la mise sous L-dopa entraîne une hypotension, ... En 3 à 5 ans les patients sont dans une situation très préoccupante de perte d'autonomie. Elle regroupe trois identités :

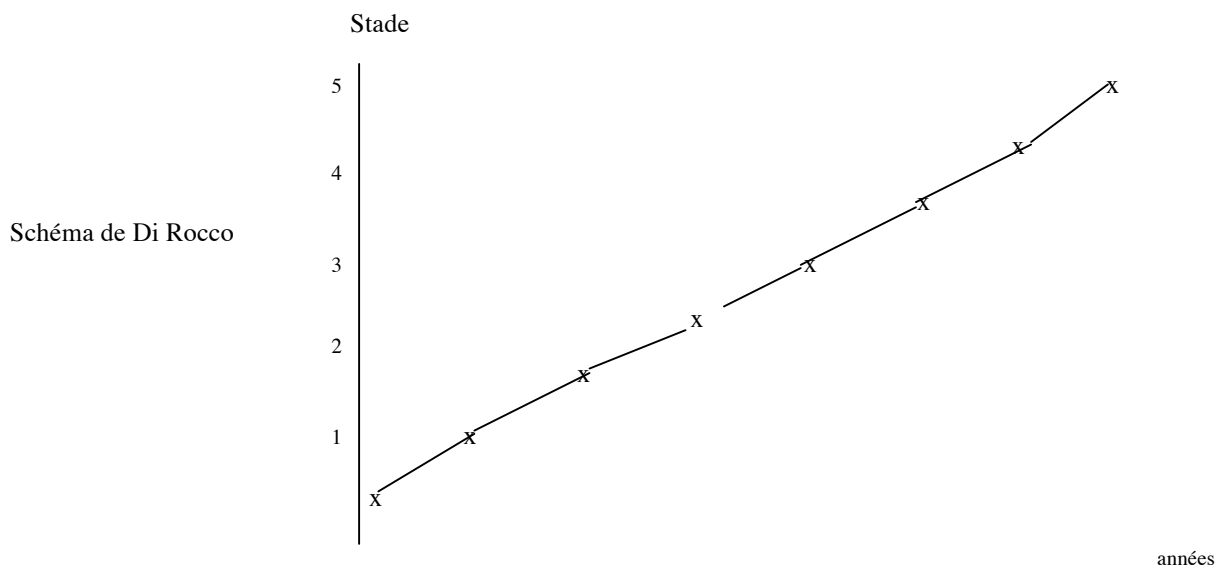
- Le syndrome de Shy Drager avec hypotension majeure, impuissance, anhydrose, tr. Sphinctériens,
- La dégénéscence striato-nigrique ou D.S.N., grand syndrome extra pyramidal akineto-hypertonique, touchant plutôt la femme et avec un antecolis (visage parallèle au sol)
- L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse associant un syndrome parkinsonien et un syndrome cérébelleux.

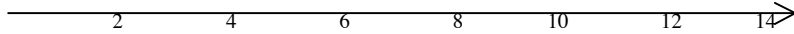
*La maladie des corps de Lewy diffus.* Il s'agit là d'un syndrome plus récemment isolé associant un syndrome parkinsonien, une confusion et des hallucinations visuelles précoces, puis une détérioration. On dit même que les maladies d'Alzheimer avec syndrome extra pyramidal sont en fait des maladies des corps de Léwy. Il y en aurait beaucoup et plus qu'on ne le pense. Ce sont ces patients parkinsoniens qui paraissent bien gentils au début et qui au bout de 2 ou 3 ans hallucinent et deviennent invivables. Ces troubles psychiques (confusion) sont *très fluctuants* dans une même journée.

Le diagnostic de ces syndromes parkinsoniens doit être fait le plus tôt possible, non pas pour proposer des traitements très différents car le traitement est à base de L.dopa à doses prudentes, mais pour modifier sa prise en charge et en avertir la famille. Le discours avec ces patients et l'approche médicale ne doivent pas être les mêmes que pour la maladie de Parkinson idiopathique car le traitement risque de moins bien marcher, et le pronostic fonctionnel est beaucoup plus sombre.

#### IV – L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE DE PARKINSON

Elle évolue de façon linéaire selon le schéma de Di Rocco qui a étudié 300 patients sur 14 ans en fonction du stade de Hoehn et Yahr et de la durée d'évolution :





Stade 1 – Atteinte unilatérale

Stade 2 – atteinte bilatérale ou axiale

Stade 3 – altération de l'équilibre au changement de direction, mais peut encore travailler

Stade 4 – Incapacité sévère : peut marcher mais avec une grande difficulté

Stade 5 – patient gabataire

L'évolution la plus habituelle est la suivante :

La lune de miel, les 6 premières années (stade 1-3), ensuite, cela s'assombrit

Et après 10 à 12 ans, la situation devient difficile. Les gros problèmes surviennent souvent après 12 ans (troubles psychiques, déformations articulaires).

La maladie *s'est enrichie au fil du temps, et cela de façon très linéaire*, ce qui permet d'avoir la pente en fonction du moment où on voit le patient pour la 1<sup>o</sup> fois et la date des premiers signes cliniques de la maladie :

- Ainsi un patient au stade 3 au bout de 6 ans se situe dans une évolution « moyenne ».
- Par contre une maladie au stade 4 au bout de 3 ans, a une évolution sévère, il peut s'agir d'un syndrome parkinsonien.
- Une maladie au stade 2 et qui évolue depuis 10 ans, c'est une maladie sage « peu évolutive », bénigne.

Que deviennent les patients les 5 premières années de traitement par la L.Dopa ?

- un tiers des patients sont mieux qu'avant le début du traitement et bénéficient encore de la lune de miel
  - un tiers sont revenus à l'état initial
  - et un tiers vont moins bien
  - et 15 % n'ont pas ou mal répondu au traitement. Cette étude date de 1980, mais elle avait déjà localisée les fausses maladies de Parkinson qui correspondent environ à ce pourcentage de 15 %.
- Une étude anglaise post mortem, faite en 1997, a montré que les neurologues se trompaient dans près d'1/4 des cas : sur 100 cerveaux de patients étiquetés Parkinson, il y avait 24 de « faux Parkinson ».

## V – LE TRAITEMENT INITIAL

Le traitement initial va dépendre de l'âge du patient

**V.1 – Chez le patient de moins de 70 ans**, il paraît raisonnable de commencer par un traitement « anti parkinsonien mineur » :

A - *Le Déprényl*® serait un neuro protecteur, il est à *essayer chez le patient jeune* et peu gêné par la maladie, ce qui permet de voir l'évolution naturelle de la maladie au début, mais aussi d'obtenir une stabilisation ou une amélioration pendant une période de quelques mois parfois de 1 an ou plus (MPI peu évolutive).

Lorsque le Déprényl est insuffisant et si la gêne est encore modérée, on peut ajouter du Mantadix

- Ce traitement ne fait rien chez un patient sur deux. Il est alors arrêté au bout d'un mois.
- Mais quand il marche, c'est parfois spectaculaire.

B - S'il n'y a pas de résultats, on doit avoir recours *aux agonistes dopaminergiques* parmi lesquels en première intention :

*Le Parlodel*®, surtout chez les patients akineto-hypertoniques

*Le Requid*® qui pose un problème de somnolence après les prises (attention chez les patients qui conduisent et sont actifs),

La DoperGINE n'a pas l'AMM en 1<sup>o</sup> intention, le *Célanse* non plus,

*Le Trivastal*®, chez les patients qui ont un tremblement ou une forme complète.

Les effets secondaires des agonistes sont similaires : nausées au début du traitement et hypotension artérielle chez certains patients. Les nausées sont bien contrôlées par le Motilium® (neuroleptique à action uniquement périphérique) qui a également une action sur l'hypo TA par son action antagoniste de l'action hypotensive dopaminergique. Si un agoniste n'est pas bien supporté, un autre peut être essayé, mais pas plus. En cas d'intolérance des agonistes, il faut passer à la L-dopa.

L'action des agonistes est moins spectaculaire qu'avec la L-dopa, ils sont moins bien tolérés au début et leur effet s'épuise plus rapidement que celui de la L-dopa. Après 2 ou 3 ans, il faut souvent adjoindre à

l'agoniste de la dopa à petites doses (Modopar ® 62,5 mg ou Sinemet ® 100 en 1/2 cp) à doses progressives (150 – 200 – 250 – 300 mg) avec des paliers de 2 mois. Le patient se retrouve en période de lune de miel avec une association précoce agoniste + L-dopa. Au cours de l'évolution, on va jouer soit sur l'agoniste soit sur la dopa pour augmenter les doses en sachant qu'il ne faut pas augmenter les doses trop fortement d'agoniste à cause des effets secondaires, la dopa ayant le meilleur index efficacité / tolérance.

### **V.2 – Chez le patient plus âgé (après 70 ans)**

Le traitement est ici plus simple, car on donne la dopa d'emblée, car les anti-parkinsoniens mineurs sont moins bien tolérés à cet âge notamment le Mantadix éliminé par voie urinaire en cas d'insuffisance rénale latente. On prive les patients jeunes de la dopa au début de la maladie pour tenter de retarder les complications évolutives. Chez le sujet âgé cette attitude a moins d'intérêt.

On utilise d'emblée de petites doses de dopa (150 – 200 – 300 mgr). Chaque patient a sa dose qui doit être trouvée par tâtonnement.

Dans tous les cas, *le but du traitement est d'apporter « le meilleur confort, le plus longtemps possible » en recherchant en permanence la dose minimale efficace. Il faut obtenir un certain confort et garder des réserves pour l'avenir.*

### **V.3 – Les fluctuations d'efficacité de la dopa**

Que va-t-il se passer après la lune de miel qui dure 5 ans ou 8 ans, (le patient pouvant être sous dopa ou dopa + agoniste) ?

#### **V.3.1 – La L.Dopa continue à bien agir mais chaque prise agit moins longtemps**

Alors que pendant la lune de miel avec 3 prises par jour le contrôle des symptômes était satisfaisant, ceux-ci réapparaissent en fin d'action de la prise : en fin de matinée, ou d'après-midi et en fin de nuit (difficulté pour se retourner ou se lever). Cette moindre efficacité dans le temps va s'installer progressivement mais parfois en quelques mois, obligeant à augmenter le nombre des prises.

Ces fluctuations se retrouvent :

Dans 12 % des cas après 3 ans de traitement

Dans 34 % des cas après 5 ans de traitement

Dans 69 % des cas après 8 ans de traitement

Dans la plupart des cas, il s'agit de fluctuations de fin de doses qui, suivant les patients, sont soit légères, soit modérées, soit sévères.

Mais dans 15 % des cas, elles évoluent vers une situation caricaturale dit effet « ON – OFF » : quand le patient est en phase ON, il va très bien ; et quand il est en phase OFF, il devient un grand malade akineto-hypertonique, avec marche impossible ainsi que toute mobilisation, il est comme « pétrifié ».

Ces fluctuations surviennent par la perte de la capacité des neurones dopaminergiques à stocker la dopamine. Dès que l'apport de dopa s'arrête (dopa plasmatique), l'akinésie réapparaît par arrêt de libération de dopamine synaptique. Ces fluctuations se voient surtout chez des sujets dont la maladie a débuté jeune avant ou vers 50 ans. Chez les sujets dont la maladie débute plus tard, l'évolution sera plutôt marquée par un déclin d'efficacité du traitement ou des troubles psychiques.

Ces fluctuations d'efficacité se quantifient sur des journaux de surveillance qu'on remet au patient où il note la période où il va bien (période ON) et la période de blocage moteur (période OFF). Les périodes OFF se situent plutôt dans l'après-midi, due à un défaut d'absorption de la prise de midi.

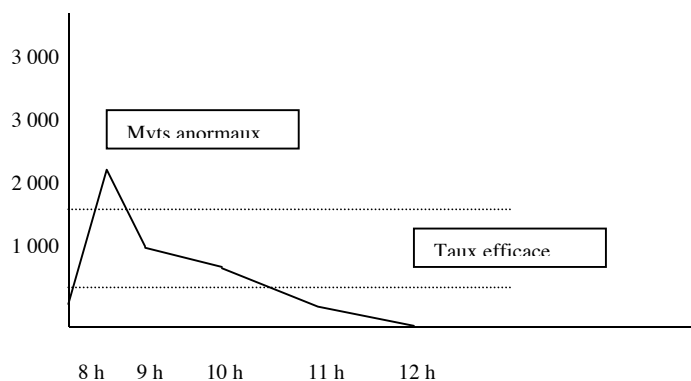
#### **V.3.2 – Le phénomène ON - OFF**

Les fluctuations de type ON – OFF sont variables d'un jour à l'autre, mais vont progresser et se compliquer pour aboutir à un schéma nyctéméral assez voisin de celui-ci :

- Au réveil le patient présente une période de blocage, il ne peut bouger, ni mettre un pied devant l'autre, ni boire, il est pétrifié avec parfois des douleurs liées aux contractures.
- Le traitement commence à agir 1/2 heure après la 1<sup>o</sup> prise de dopa pour arriver à une bonne période d'efficacité, relayé par la 2<sup>o</sup> prise avec le maintien de l'efficacité (période ON).
- Il prend la 3<sup>o</sup> prise qui n'agit pas, avec pendant cette période une hypertonie et un tremblement (période OFF). L'effet bénéfique de la 3<sup>o</sup> prise ne survient que 2 heures plus tard et agit peu.
- Il prend une autre prise au milieu de l'après-midi qui n'agit pas pendant un certain temps et puis une amélioration se dessinera dans la soirée

Ces patients sont difficiles à traiter, car manifestement les prises sont mal absorbées et n'agissent pas comme elles le devraient. L'après-midi (entre 15h et 17 h) est en général le mauvais moment de la journée, puis il va mieux le soir. Cela est du à des phénomènes de pharmacocinétique mais aussi à des phénomènes de récepteurs dopaminergiques moins sensibles dans l'après-midi que dans le reste de la journée.

Ces fluctuations d'efficacité, s'expliquent par les taux plasmatiques de L.dopa, tels qu'on les voit sur le tableau ci-dessous, après une prise de médicament : Concentration maximale 1/2 h après la prise où des dyskinésies peuvent apparaître, puis amélioration clinique (ON) et enfin akinésie de fin de dose (OFF) parce qu'il n'y a plus assez de dopa sanguine.



Si on augmente la dose de L.Dopa par prise, on augmente la pointe du triangle et l'on va renforcer les dyskinésies qui à un certain seuil deviennent intolérables pour le patient. Par ailleurs, il y a certainement un phénomène de rétrocontrôle inhibiteur, c'est-à-dire plus on augmente la dose et plus le blocage (OFF) qui suit va être fort. Il faut apporter la bonne dose au bon moment. Si les prises sont trop rapprochées, elles se gênent l'une l'autre et elles ne sont plus absorbées. Cela est complexe et l'établissement de la courbe de L.Dopa plasmatique (pratiquée à Léopold Bellan) est une aide dans la compréhension de ce qui se passe pour un patient donné :

- La 3<sup>o</sup> prise est souvent mal absorbée ; l'utilisation de Modopar dispersible buvable (forme liquide) donne parfois ici d'assez bons résultats.
- Dans d'autres cas, il faut renforcer l'agoniste.
- Ailleurs, l'instauration d'un régime pauvre en protéine au repas de midi permet une amélioration, parce que l'absorption des protéines animales se trouve en compétition avec celle de la dopa qui est aussi un acide aminé. Ainsi la réduction des protéines animales est parfois bénéfique.
- Le stress peut être un élément de défaut d'absorption.
- Chez le patient gastrectomisé, l'absorption de la dopa va être rapide et brève, car absorbée au niveau du duodénum elle n'est plus libérée progressivement par l'estomac.

Les phénomènes ON – OFF étant difficiles à gérer, ils sont du ressort du spécialiste. En cas de blocage, l'injection d'apomorphine (Apokinin<sup>®</sup> en S.C. à l'aide d'un stylo-injecteur) que le patient se fait lui-même, permet un déblocage dans les dix minutes pendant 45 minutes parfois plus.

Le Comtan<sup>®</sup> (inhibiteur de la COMT), associé à la dopa à chaque prise, augmente la demi-vie de la dopa mais son action reste cliniquement très modérée.

## VI – LES INDICATIONS CHIRURGICALES

### VI.1 - Les techniques chirurgicales

*La thalamotomie* marchait bien, mais uniquement dans les formes tremblantes unilatérales.

Le grand progrès est *la stimulation intra-cérébrale chronique* qui consiste à implanter une électrode avec 4 plots terminaux par chirurgie stéréotaxique :

- au niveau du thalamus pour améliorer un tremblement du côté opposé,
- au niveau du pallidum pour améliorer les dyskinésies créées par le traitement,
- au niveau du noyau sous thalamique pour les blocages de type ON – OFF et les dyskinésies.

Il y a donc trois cibles possibles qui donnent lieu à des discussions thérapeutiques pour savoir dans quel noyau implanter l'électrode. Pour le thalamus l'intervention est plus simple et avec moins de complication, pour le pallidum c'est un peu plus difficile, pour le noyau sous thalamique c'est nettement plus difficile car ce noyau est plus petit et plus profond et il y a des échecs. La stimulation haute fréquence de l'électrode vient « brouiller » le message nerveux ce qui donne un effet identique à celui qu'entraînerait une lésion.

Les indications à l'intervention du noyau sous thalamique concernent *essentiellement les patients jeunes* au stade « ON – OFF » et cette intervention leur change la vie. Ils reprennent du poids, de l'autonomie, ils passent de meilleures nuits, leur vie est changée. Cette intervention peut provoquer cependant quelques troubles psychologiques. Il y a 3 à 5 % de complications graves (hémorragie cérébrale, infection cérébrale, déplacement de l'électrode ...)

### VI.2 - Les Indications

Il faut qu'il s'agisse *d'une maladie de Parkinson idiopathique*. Jamais un syndrome parkinsonien.

Il faut qu'il y ait une bonne réponse à la dopa. Il faut que *le score moteur s'améliore de 50 % une heure après la prise de dopa*. L'intervention ne fera pas mieux que la dopa, donc si la dopa a perdu de son efficacité, ce n'est pas une bonne indication.

Les signes parkinsoniens peuvent être sévères. L'akinésie sévère en période OFF n'est pas un critère d'exclusion.

Il faut un échec de toutes les stratégies médicamenteuses.

Il faut une absence de démence, de dépression, d'hallucinations et de délires

Il faut un bon état général, une bonne coopération.

L'intervention a peu d'effet sur les troubles de la parole, les troubles de l'équilibre, le piétinement, les chutes, troubles qui apparaissent au cours d'une maladie évoluée. Il faut donc opérer le patient ni trop tôt ni trop tard.

Il y a une opportunité cependant, si on montre que les chutes, le piétinement et les troubles posturaux sont améliorés par la dopa ; alors le patient peut être candidat à la chirurgie.

### VI.3 – Les exclusions

L'angor instable, cancer

Un traitement anticoagulant

Une immuno-suppression

Une anomalie à l'IRM (lacunes, atrophie cérébrale...)

Un traitement à la L-dopa à dose insuffisante (inférieur à 800 mg/j)

### VI.4 – Les complications

Il y a 3 à 5 % de complications qui sont rares mais graves en particulier :

*Hémorragie intracérébrale*

*Infection*

Etat confusionnel

Augmentation de la dysarthrie



## Trouble du comportement

La limite d'âge pour ce type d'intervention est en général de 70 ans. Mais des sujets de 75 ans avec une bonne fraîcheur physique ont été opérés. Pour le thalamus et pour un grand tremblement, il n'est pas illogique d'intervenir chez un sujet plus âgé car il s'agit d'une intervention plus facile de laquelle le patient peut tirer un grand bénéfice et du confort.

*Après l'intervention, il faut régler l'électrode d'une part (neurochirurgien) et le traitement médical (neurologue) d'autre part.*