

La maladie de Parkinson est classée parmi les maladies neurodégénératives. Il s'agit d'une affection chronique dont les symptômes moteurs sont la lenteur du mouvement appelée bradykinésie, la raideur appelée rigidité et le tremblement. L'association de ces différents symptômes constitue le syndrome extrapyramidal ou syndrome parkinsonien.

Mais quelle est l'origine de ce syndrome ? Imaginez une belle berline allemande sur laquelle vous avez bricolé l'arrivée d'essence en réduisant le calibre. Votre voiture va alors «brouter» (c'est le tremblement), «capoter» (c'est la rigidité), et avancer lentement (c'est la bradykinésie). Votre berline est devenue une respectable 2CV. Dans le cerveau, cette essence, c'est la dopamine, produite par un petit noyau appelé *locus niger* ou substance noire (faisant référence à sa couleur très foncée car riche en mélanine). En neuro-anatomie, la substance noire appartient aux ganglions de la base avec le striatum, le pallidum et le noyau subthalamique. Lorsque la dopamine commence à manquer émerge un syndrome parkinsonien.

Au cours de la maladie de Parkinson, les neurones producteurs de dopamine de la substance noire, appelés neurones dopaminergiques, vont progressivement mourir. À partir d'un certain seuil de mort neuronale (environ 75 % de mort des neurones de la substance noire) vont apparaître les différents symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.

Au-delà de ces symptômes moteurs bien connus, la maladie de Parkinson présente tout un cortège d'autres manifestations. Il s'agit d'une maladie complexe dont les progrès dans sa compréhension permettent d'enrichir nos connaissances sur le fonctionnement de ce mystérieux organe qu'est le cerveau.

L'histoire commence en 1817. James Parkinson, citoyen britannique, publie cette année-là *An Essay on the Shaking Palsy (Un essai sur la paralysie agitante)*. Il y décrit soigneusement la triade du syndrome parkinsonien et l'évolution de cette maladie à partir de six patients suivis dans le temps. Ce n'est que durant la seconde moitié du XIX^e siècle que la paralysie agitante est renommée maladie de Parkinson, sous l'impulsion de Jean-Martin Charcot, neurologue français.

En 1912, Friedrich Lewy, neuroanatomiste allemand, décrit, à partir de 25 cerveaux de patients décédés et atteints de maladie de Parkinson, des anomalies cellulaires appelées corps de Lewy. Ces derniers sont retrouvés dans diverses maladies neurodégénératives dont la maladie de Parkinson. Ces corps de Lewy sont essentiellement constitués d'une protéine appelée alphasynucléine. La maladie de Parkinson est ainsi classée parmi les synucléinopathies.

Sur le plan thérapeutique, la révolution débute suite à la découverte de la L-DOPA au début des années 1960. Il s'agit de l'une des grandes découvertes de la neurologie moderne, permettant d'améliorer de façon spectaculaire l'état moteur des patients. Mais malheureusement avec des bénéfices qui s'amenuisent dans le temps.

L'autre révolution thérapeutique est la découverte de la stimulation cérébrale profonde à la fin des années 1980. La neurologie française a largement participé à cette innovation, particulièrement l'équipe du centre hospitalo-universitaire de Grenoble, sous l'impulsion des professeurs Alim-Louis Benabid, neurochirurgien, et Pierre Pollack, neurologue.

Aujourd'hui, la maladie de Parkinson est l'objet d'une recherche dynamique. Son histoire continue à s'écrire avec des perspectives thérapeutiques séduisantes. Mais les applications au plus grand nombre de malades restent pour l'heure de l'ordre de la spéculation que le futur précisera.

3

Quelle est la physiopathologie de la maladie de Parkinson ?

Le substrat pathologique, à l'échelle histologique, de la maladie de Parkinson, est le corps de Lewy. Ce dernier est décrit comme sphérique, éosinophile en hématoxyline-éosine et entouré d'un halo plus clair. En immuno-histochimie, il est marqué par des anticorps anti-alphasynucléine.

Cela signifie que le corps de Lewy est une inclusion intracellulaire (intranéuronale dans la maladie de Parkinson), synonyme d'agrégats anormaux d'une protéine appelée alphasynucléine.

À l'échelle cellulaire, l'alphasynucléine est une protéine aux multiples rôles indispensables au fonctionnement de la cellule. Mais, à l'initiative d'un facteur non connu à ce jour, l'alphasynucléine peut s'agréger et induire alors un déclin de fonction péjoratif pour la cellule. La formation de corps de Lewy débute. Le mécanisme d'expansion de cellules en cellules des corps de Lewy reste inexpliqué. Certains éléments suggèrent néanmoins que le mode d'expansion du processus neuropathologique suivrait le même schéma que les maladies à prion.

Dans la maladie de Parkinson, les premiers corps de Lewy apparaissent dans les corps cellulaires des neurones du noyau dorsal du nerf vague, puis dans le *locus caeruleus*¹. Puis ils sont retrouvés dans le mésencéphale, au sein d'une structure clé dans la maladie de Parkinson : la substance noire et ses neurones dopaminergiques. Après plusieurs années d'évolution, les corps de Lewy deviennent de localisations multiples, notamment au sein du cortex, expliquant pour partie le déclin cognitif des patients.

1. Certains aspects de ce point seront abordés dans les questions 24 et 25.

Quels sont le rôle et l'organisation des ganglions de la base ?

Les ganglions de la base sont aussi appelés noyaux gris centraux. Il s'agit de quatre noyaux de la base du cerveau : le striatum (noyau lenticulaire + putamen), le pallidum (subdivisé en globus pallidus interne et externe), le noyau subthalamique et la substance noire (subdivisée en compacte et réticulée).

Les ganglions de la base sont en relation avec de nombreuses régions du cortex cérébral via de multiples afférences : aires préfrontale, frontale, centrale, pariétale, hippocampique, amygdalienne. Ils reçoivent également des informations en provenance du thalamus. Ces différentes afférences regorgent d'informations motrices, sensorielles, cognitives, émotionnelles, motivationnelles. L'organisation des ganglions de la base respecte trois voies de connectivité :

- la voie directe trans-striatale,
- la voie indirecte trans-subthalamique,
- la voie hyperdirecte cortico-subthalamique.

Les différents ganglions de la base sont en étroite relation les uns avec les autres. La plupart sont inhibiteurs : substance noire compacte, striatum, globus pallidus externe, complexe globus pallidus interne/substance noire réticulée. Le seul noyau excitateur est le noyau subthalamique. La principale structure de sortie est le complexe globus pallidus interne/substance noire réticulée. Les voies de sortie, autrement appelées efférences, ont des projections multiples : thalamique, tronc cérébral, cortex.

Les ganglions de la base, notamment le striatum, agissent donc comme intégrateur et filtre les informations afférentes, utilisant les voies sus-citées en fonction de la finalité de la tâche. Une affection de ces ganglions se soldera donc par une sémiologie neurologique variée (symptômes moteurs, trouble de l'adaptation et de la stratégie du comportement, troubles cognitifs, etc.).

Le diagnostic de maladie de Parkinson est un diagnostic dit clinique : aucun examen complémentaire n'est théoriquement nécessaire pour retenir le diagnostic. Il convient donc que le clinicien effectue un examen physique soigneux, notamment pour rechercher des signes orientant vers un syndrome parkinsonien atypique.

Les derniers critères diagnostiques de la Movement Disorder Society (MDS) ont été publiés en 2015¹. Le critère essentiel au diagnostic est bien entendu la présence d'un syndrome parkinsonien défini par l'existence d'une bradykinésie associée soit à un tremblement de repos, soit à une rigidité (ou les deux). À cela s'ajoute de nombreux autres critères. Citons notamment :

- l'existence d'une amélioration significative des symptômes moteurs suite à l'introduction d'un traitement par L-DOPA à dose adaptée,
- l'absence de symptôme pouvant orienter vers un diagnostic différentiel.

Nous aborderons avec davantage de détails et de descriptions ces différents critères dans les questions à venir.

Devant un syndrome parkinsonien atypique cliniquement, certains examens complémentaires se justifient pour tenter de préciser le diagnostic.

1. Postuma RB et al, « MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease », *Mov Disord* 2015 ; 30(12) : 1591-1601.

La maladie de Parkinson est-elle une maladie curable ?

En préambule, il convient de définir le terme curable. Disons qu'il est possible de qualifier de curable une maladie « dont on peut guérir ». En dehors des maladies infectieuses et des cancers, la plupart des maladies ne sont pas curables : le diabète n'est pas une maladie curable, la polyarthrite rhumatoïde n'est pas une maladie curable, l'hypertension artérielle n'est pas une maladie curable. Les exemples de maladies non curables mais avec lesquelles il est possible de vivre de longues années avec une bonne qualité de vie sont très nombreux.

Comme déjà annoncé, la maladie de Parkinson est une maladie chronique, classée dans le groupe des maladies neurodégénératives. Il ne s'agit donc pas d'une maladie curable. Néanmoins, une prise en charge adaptée permet, durant les premières phases d'évolution naturelle, un contrôle satisfaisant du syndrome parkinsonien. Bien entendu, les choses se compliquent lors des phases plus tardives de la maladie, avec la nécessité d'augmenter les posologies et/ou de proposer des associations de traitements, au prix d'effets indésirables plus sévères.

Il convient davantage de qualifier la maladie de Parkinson de maladie contrôlable (jusqu'à un certain stade).

La maladie de Parkinson est-elle une maladie mortelle ?

À proprement parler, la maladie de Parkinson ne peut pas être qualifiée de maladie mortelle. Elle grève souvent l'espérance de vie des patients mais davantage du fait des complications fonctionnelles qu'elle génère que de la maladie en elle-même. Du fait des incapacités que la maladie induit, les patients se mobilisent moins et ont un temps d'alitement prolongé : ils s'exposent ainsi aux complications dites de décubitus¹. Ces principales complications sont :

- cutanées, avec la survenue d'escarres voire d'infections d'escarre en regard des points de compression des parties molles sur les reliefs osseux,
- thrombo-emboliques à type de thrombose veineuse profonde (phlébite) parfois compliquée d'embolie pulmonaire,
- infectieuses, plus particulièrement pulmonaire avec des troubles ventilatoires (potentialisé par les troubles de la déglutition observable aux stades avancés de la maladie) et urinaire (potentialisé par les troubles de la vidange vésicale observés au cours de la maladie),
- fracturaires, avec l'apparition d'une ostéoporose lorsque l'organisme est régulièrement en décharge.

Chez un patient fragile, la survenue d'une complication de décubitus peut avoir des conséquences pouvant gréver le pronostic vital.

Citons deux autres complications avec des conséquences graves chez les patients parkinsoniens :

- le risque d'infection nosocomiale chez des patients souvent institutionnalisés au stade avancé de la maladie,
- le risque de fausse-routes et de décès par inhalation.

1. La prise en charge préventive des complications de décubitus est détaillée dans la question 68.

La maladie de Parkinson est-elle une maladie génétique ?

À cette question, il convient de répondre non dans la très grande majorité des cas. Pour 90 % des patients atteints d'une maladie de Parkinson, on parle de forme idiopathique ou sporadique. Néanmoins, on ne peut méconnaître l'existence d'une susceptibilité génétique, pouvant favoriser le développement d'une maladie de Parkinson sous certains facteurs environnementaux ou comportementaux.

Dans environ 10 % des cas, la maladie de Parkinson est une authentique maladie génétique. On soupçonnera une origine génétique lorsque de nombreux cas sont présents dans une même famille, avec un âge d'apparition jeune. Après avoir établi l'arbre généalogique du patient, on pourra suspecter une transmission autosomique dominante ou récessive.

Avec le développement de la génétique, on découvre régulièrement de nouveaux gènes dans la maladie de Parkinson. Les mutations les plus classiques et les plus répandues sont :

- la mutation de l'alphasynucléine (SNCA), autosomique dominante,
- la mutation LRRK2, autosomique dominante,
- la mutation Parkin, autosomique récessive,
- la mutation PINK-1, autosomique récessive.

Il est important d'identifier les formes potentiellement génétiques pour pouvoir proposer aux patients et à leur entourage un conseil génétique. Ce dernier a pour objectif d'accompagner le patient atteint d'une maladie génétique au sens large, de proposer un dépistage chez les apparentés qui le souhaitent n'ayant pas de symptôme (les formes génétiques de maladie de Parkinson débutant à l'âge adulte), d'apporter une aide aux couples porteurs d'une mutation génétique ayant un désir d'enfant.