



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2009

FACULTE DE PHARMACIE

**LES THERAPIES CELLULAIRES
DANS LE CADRE DE
LA MALADIE DE PARKINSON :
VERS UNE NOUVELLE ÈRE
THERAPEUTIQUE ?**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 juin 2009 à 17 h 00

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par **Dimitri GATEFF**

Né le 15 décembre 1983

à Laval (Province du Québec – Canada).

Membres du Jury

Président : M. Dominique NOTTER, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy.

Juges : Pr. Gérard BARROCHE, Faculté de Médecine de Nancy– CHU de Nancy.
Mme Sophie BIDEAUX, Docteur en Pharmacie, Vandœuvre-lès-Nancy.

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN

Chantal FINANCE

Vice-Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales

Janine SCHWARTZBROD

Responsable de la Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la Commission Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH :

(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Jean-Michel SIMON

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire

Marie-Catherine BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU	Biochimie clinique
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR.....	Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie et physiopathologie humaine
Jean-Louis MERLIN.....	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS.....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD	Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON.....	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON	Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT.....	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et Santé
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX.....	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX.....	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA	Physiologie
Gérald CATAU	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB	Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique

Béatrice FAIVRE.....	Hématologie
Adel FAIZ	Biophysique-accoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN.....	Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT	Chimie organique
Frédéric JORAND	Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER.....	Biochimie
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN.....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU	Pharmacognosie
Maxime MOURER	Pharmacochimie supramoléculaire
Dominique NOTTER.....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS	Informatique
Christine PERDICAKIS.....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....	Pharmacologie
Virginie PICHON	Biophysique
Anne SAPIN	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY	Santé publique
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie
Noëlle VAULTIER.....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER.....	Sémiologie
-------------------------	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD.....	Anglais
-------------------------	---------

ASSISTANT

Annie PAVIS	Bactériologie
-------------------	---------------

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET.....	Directeur
Jeannine GOLEC.....	Responsable de la section Pharmacie- Odontologie

SERMENT DES APOTHICAIRES



J e jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Remerciements

A mon Président de Jury et Directeur de Thèse,

Monsieur Dominique NOTTER

Maître de conférences en Biologie Cellulaire. Faculté de Pharmacie de Nancy,

Vous avez marqué mes débuts étudiants, et sept années plus tard vous marquez la fin de ce cycle universitaire. Je tiens à vous remercier pour avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse en laissant toujours une place pour l'échange et le dialogue. Au delà de ce travail de thèse, j'aimerais souligner la pédagogie dont vous avez toujours fait preuve dans vos cours dès la première année. Je l'ai d'autant plus appréciée que cette valeur n'est pas toujours aussi justement honorée lors des enseignements universitaires. Enfin, j'ai su apprécier vos qualités humaines. Pour tout cela, recevez mes remerciements et l'expression de ma reconnaissance

A mes Juges,

Monsieur le Professeur Gérard BARROCHE,

Faculté de Médecine de Nancy, CHU de Nancy – Service de Neurologie.

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et pour l'entrain et la disponibilité que vous avez manifestés lors de notre entretien, recevez mes remerciements. Je

Madame Sophie BIDEAUX,

Docteur en Pharmacie. Officinale.

Je vous remercie de l'attention bienveillante que vous avez pu marquer à mon rencontre, que ce soit hier lors de mes stages officinaux de 1^{ère} et 3^{ème} année, ou aujourd'hui encore. Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Je tiens à souligner le dynamisme avec lequel vous avez pu me soutenir lors de mes années d'études et vous en remercie.

J'adresse mes remerciements aussi :

A mon comité de relecture bienveillant,

- Jeremy pour sa relecture orthographique, grammaticale, syntaxique, lexicale, métaphorique typographique et euphorique de cette thèse.
- Etienne Charbonneau pour son œil d'expert. 寄らば大樹の蔭
- Laure pour avoir ré-exploré vaillamment les rouages de la maladie de Parkinson
- Laurence pour sa bonne volonté.
- Françoise pour sa bonne volonté oubliée par ma faute.
- Ma mère, pour son initiation à la biologie cellulaire et aux sphères de la cognition ou du psychisme chez les parkinsoniens.

Par ces mots j'adresse aussi tous mes remerciements :

A ma mère,

Il y a eu ces 7 années d'études, mais il y a eu toutes celles qui ont précédé et toutes celles qui suivront. Je reconnais tout le soutien et le courage dont tu as pu faire preuve, ainsi que la présence que tu m'as apportée. Reçois ici une marque de reconnaissance envers cette mère pleine de talent que tu peux être.

A mes deux familles, Simonin et Gateff,

A ma grand-mère pour son soutien et sa présence durant toutes ces années. Un grand MERCI.
A ma sœur pour tout ce que l'on se dit, et pour cette étrange présence téléphonique hebdomadaire.
A mon frère pour tout ce que l'on se dit (ou pas).
A Gabriel et Léna, qui pourront lire un jour ce travail.
A Pascale, une marraine fée comme on en retrouve que dans les contes pour enfants.
A Elyane pour nos longues conversations de la petite maison de bois. Nous étions un peu comme Zénon le pèlerin.
A Aline pour cette étrange présence. A la mémoire de Claude Gateff.
A mes cousins cousines préférés, A mes oncles et tantes. A ma famille.

A la mémoire d'André Martin. En souvenir et par reconnaissance pour l'aide qu'il nous a offerte en ces temps où, sans réellement l'être, il était notre grand-père. Ce travail m'a fait entrevoir, trop tard, une certaine réalité. A « Tante » Marie-Paule, la grand-mère qui a complété le brelan de grand-mères de mon enfance.

A Marie-Gab,

Amie, en écrivant ici ton nom, je ne fais que commémorer nos longues discussions passées ou à venir. Inutile d'en dire plus dans ces lignes, nous connaissons la valeur de nos mots et de nos regards 言わぬが花. Merci pour tout, et je me souviens de ce mot que tu m'avais offert au recto d'une carte de téléphone... il sera toujours valable.

A Elie qui ne pourra lire ces lignes que dans quelques années
En souvenir de ta mère.

A Jérémy,

明日の百より今日の五十. Ça nous réussit pas mal non ?

A Stéphane Coco 2,

Je t'avais déjà écrit quelques vers sur l'amitié, jadis chantés par une yéyé, avant que nous partions, construire des châteaux en Espagne ou chanter le Bel Canto le temps d'un long week-end italien. Ils sont toujours valables et le seront quoi qu'il arrive. 旅は道連れ

Merci à Simone, de te canaliser ;) et pour son implication dans la coco-connection.

Merci à Rafi Gros-Loup pour le taxi, les couscous et la reconnaissance de mon rôle dans la scolarité de Stéphane.

Merci à l'Edith pour nos petites conversations ou ses repas.

A Sandy,

Infatigable voyageuse des chemins (secrets) du monde. Malgré le temps ou l'espace, je sais que nous marchons côte à côte.

Agli amici di Roma-Barcelona-Spagna,

Alla squadra di Roma, o sarebbe più giusto di dire adesso : alla mia famiglia romana, fratelli et sorrelle.

- **Lucia**, ma petite sœur de toujours et ma merveilleuse confidente romaine. De la via Cagliari à la via Aurelia, j'ai peut être regretté de t'avoir entraînée dans l'enfer de la Casa Marini, mais c'est grâce à toi que j'y ai survécu. Casa mia sarà sempre casa tua.
- **Dani**, mi ricordo ancora il nostro appuntamento della piazza Barberini, lo mio stress e la tua sympathia di questo giorno, che sta il quello dove abiammo veramente fatto conicienza. Santa Maria della Vittoria, Santa Susanna e tutti gli angeli di tutte le chiese di Roma possono parlare di questo.
- **Gemma**, potrai dire tante cose e ti voglio tanto bene... pero sono meglio di te al'Uno e tu lo sai ;)
- **Maria**, Per Pladja d'Aro ed il Trastevere !
- **Nenna, Paula, Gema e tutti gli altri !**

A Marie Chabrol et toute la Famille Chabrol,

Tant d'après midi à la résidence Olry entre «fille à la vanille et garçon au citron ».

Bien que je ne sois qu'un petit meuble qui est devenu plus discret avec le temps, je garde dans mes tiroirs les bons souvenirs bien vivants.

A Madame Martine Warsmann,

Femme Azure les années passent comme le vent, pourtant, dans les vapeurs de mon thé,

Je n'ai qu'à fermer les yeux, et libérer mon âme, pour qu'en l'espace d'un instant, me retrouver à vos cotés. Je vous berce dans mon cœur.

A la Professoressa Christine Peltre,

Il y aurait tant de chose à dire... alors pour ne pas en prononcer trop, ou trop peu, je laisse entre ces lignes une fleur de silence. Je sais que tu auras assez de subtilité pour en cueillir la valeur. Encore merci, pour l'influence stimulante que tu as pour moi, sans peut-être même le savoir.

A (pèle-mèle) :

Julie et Paulo, Tom et Seb (pour son petit coup de fouet pour boucler l'impression à temps), Lo, Xavier mon kiné préféré, Paulette et Ginette, Héloïse avec un H, cette g**** de Batsch (痘痕も靨), Clémence Louis, Rania, Alice... et tous les autres ! Aux grandes et aux petites dames de la chanson...

Au Dr Lasalmonie,

Ou serais-je sans notre rencontre ? 一期一会

« C'est vous qui savez ce que vous ne savez pas, l'intellectualisation ou la rationalisation sont des résistances ». Merci.

Au Pr Sommelet,

Pour ce que vous avez fait, pour ce que vous faites.

Wendy Woo Howell, Lady of Weston,

My Lady, by theses words I would like to thank you again (and again!) for all you give me when I was in Bath. Not only a roof for my nights, but your friendship for my soul.

Pour que le regard que je porte sur ces années d'études soit le plus exhaustif possible, je ne remercierai pas tous les foutriquets qui ont pu me gâcher l'existence entre ces murs. « Allez donc vous faire lanlaire » chantait Barbara.

Et hors de ces remerciements je me rappellerai qu'un jour une personne m'apprit à lire. Qu'est-elle devenue ? Les chemins se sont séparés, la route continue.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

SOMMAIRE

Abréviations	5
INTRODUCTION	8
PARTIE 1 : LA MALADIE DE PARKINSON	13
I) Physiologie de la dopamine	14
1) La dopamine	14
2) Synthèse des catécholamines.....	14
3) Catabolisme des catécholamines.	18
4) Stockage, libération et recapture de la dopamine.	21
5) La localisation de la dopamine dans l'organisme : dopamine périphérique versus dopamine centrale.....	22
6) Les récepteurs à la dopamine.....	25
a) Rappels de pharmacologie.....	25
b) Les différents types de récepteurs dopaminergiques.....	29
II) Les ganglions de la base ,	32
1) Définition.....	32
2) Rôles des ganglions de la base.	37
3) Organisation structurelle des ganglions de la base.....	39
a) Aspects macroscopiques.....	39
b) Populations neuronales.....	41
4) Connexions.....	42
a) Organisation des connexions.....	42
b) Dimensions spatiales.	45
c) Dimension temporelle.....	46
d) Dimension spatiotemporelle des connexions.	48
e) En conclusion.	48
5) Organisation fonctionnelle des ganglions de la base.....	49
a) Le modèle « classique ».....	49
b) Rôle de l'innervation dopaminergique.	52
c) De l'intention à l'action.....	53
III) Physiopathologie de la maladie de Parkinson	57
1) Circuits neuronaux touchés : aux sources de la symptomatologie.	57
2) Physiopathologie tissulaire : les systèmes neuronaux touchés.....	61
a) Lésions dopaminergiques.	62
b) Lésions non dopaminergiques.	63
c) Lésions corticales.	64
d) Dépigmentation du locus niger et accumulation de corps de Lewy.....	64
3) Physiopathologie moléculaire : stress oxydant et dépôts amyloïdes.....	67
a) Stress oxydant.....	67
b) Dépôts amyloïdes.	67
c) Comment meurent les neurones dopaminergiques ?	72

4)	Etiologie – Génétique – Facteurs de risque.	75
a)	Facteurs environnementaux.	75
b)	Tabac.	78
c)	Génétique.....	79
d)	Syndromes parkinsoniens secondaires.	79
IV)	Manifestations cliniques	82
1)	Les signes inauguraux de la Maladie de Parkinson.....	82
a)	Les tremblements aux repos.	83
b)	Syndrome akinéto-hypertonique.....	86
c)	Les troubles rares.....	87
d)	Les formes trompeuses.	88
e)	Les symptômes initiaux de découverte plus récente.	88
2)	Evolution des formes cliniques.....	89
a)	Unicité du patient parkinsonien.....	89
b)	Evolution naturelle de la maladie de Parkinson.	90
3)	Les complications motrices de la dopathérapie : fluctuations et dyskinésies.....	93
a)	Les fluctuations motrices.....	93
b)	Les fluctuations non motrices.....	95
c)	Les dyskinésies induites par L-dopa.....	96
4)	Les symptômes tardifs de la Maladie de Parkinson.	100
a)	Troubles de la marche et freezing.....	100
b)	Trouble de la posture et instabilité posturale.....	101
c)	Chutes.	103
d)	Troubles de la parole et de la déglutition.	104
5)	La phase finale de la maladie.	105
V)	Signes associés à la Maladie de Parkinson	107
1)	Signes somatiques de dysautonomie.	107
a)	Hypersialorrhée.	107
b)	Troubles gastro-intestinaux ”	108
c)	Hypotension artérielle orthostatique,.....	110
d)	Les troubles vésico-sphinctériens,.....	112
e)	Les troubles sexuels,.....	114
f)	Troubles respiratoires.	115
g)	Autres troubles neurovégétatifs.	116
2)	Troubles sensitifs et douleur.....	117
a)	Les symptômes sensitifs primaires.	118
b)	Les symptômes sensitifs secondaires.	118
c)	Les douleurs liées aux déformations articulaires.....	119
3)	Troubles du sommeil et de la vigilance – Fatigue.	120
a)	L ’insomnie.....	122
b)	Le syndrome des jambes sans repos.	122
c)	Somnolence diurne excessive, attaque de sommeil et fatigue chronique.....	123
4)	Le cas particulier de la femme parkinsonienne enceinte	124
5)	La diététique : quand la vie quotidienne s’adapte au patient.....	126

VI) Troubles cognitifs et troubles psychiques.....	130
1) Les troubles cognitifs.....	130
a) Nature des troubles.	130
b) Quelle pathologie pour quels troubles ?	137
c) Physiopathologie et rôle de la dopamine.	139
d) La démence dans la maladie de Parkinson.	140
e) Traitements des troubles cognitifs.	142
2) Troubles psychiques.	142
a) La personnalité parkinsonienne : « l'homme derrière le masque ».	142
b) Dépression et apathie.	143
c) Anxiété.....	145
d) Hallucinations, confusions, états psychotiques et autres troubles du comportement.	146
e) Secondaire à une SCP.....	149
VII) Epidémiologie	150
1) Prévalence.....	150
2) Incidence.....	151
3) Age de début – survie – aspects sociaux économiques ‘	152

**PARTIE 2 : LES THERAPIES DE LA MALADIE DE PARKINSON :
THERAPEUTIQUES USUELLES ET PERSPECTIVES OFFERTES PAR LA
THERAPIE CELLULAIRE..... 154**

I) Les traitements médicamenteux ‘	157
1) Médicaments dopaminergiques.	159
a) L-dopa associée aux inhibiteurs de la décarboxylation.	159
b) Agonistes dopaminergiques.....	166
c) Inhibiteurs du catabolisme de la dopamine.	179
d) L'amantadine.	184
2) Médicaments non dopaminergiques	185
a) Les anticholinergiques.....	185
b) La clozapine (Léponex®).....	187
3) Stratégies thérapeutiques.	188
a) La phase initiale de la maladie.	188
b) La phase évoluée de la maladie.	191
II) La chirurgie « classique » : lésions et stimulation ‘	192
1) Patients cibles.	192
2) Rappels anatomo-fonctionnels.	195
3) Mécanismes d'actions.....	196
4) Aspects techniques.	197
a) Repérage anatomique et électrophysiologique de la cible.....	197
b) L'opération.	198
c) Les techniques lésionnelles.	198
d) La SCP.....	199

5)	Effets de la SCP sur les différentes cibles.	202
a)	Thalamus.	203
b)	Pallidum.....	203
c)	NST.....	204
6)	Complication et effets indésirables de la chirurgie.	205
a)	Liés à la procédure chirurgicale ou au matériel.....	205
b)	Complications en chirurgie lésionnelle.	206
c)	Complications en SCP dues aux paramètres de stimulation ou aux modifications thérapeutiques.....	206
d)	Effets secondaires psychiatriques et cognitifs.	207
7)	Prise en charge du patient traité par SCP.	208
III)	Thérapie cellulaire et maladie de Parkinson : vers des traitements d'avenir.....	210
1)	Définition de la thérapie cellulaire.	210
2)	Les approches neuroprotectrices/neurorégénératrices versus l'approche symptomatique.....	212
3)	Quelles cellules utiliser dans le cadre de la maladie de Parkinson ?	213
4)	Evaluation des essais thérapeutiques : score moteur et PET-scan.....	215
5)	Greffe autologue.	215
a)	Tissu adrénergique de la médullosurrénale (AM).	216
b)	Neurones des ganglions sympathiques.	217
c)	Glomus carotidien (Carotid body).	218
6)	Greffe allogénique.	219
a)	Epithélium pigmenté de la rétine (Retinal pigment epithelium RPE).	219
b)	Cellules du mésencéphale ventral fœtal (FVM).	221
7)	Greffes xénogéniques : cellules porcines de mésencéphale ventral.	227
8)	Greffes de cellules souches.....	228
a)	Définition et rôle : qu'est-ce qu'une cellule souche ?	228
b)	Cellules souches cérébrales : le dogme du neurone... et ses limites.....	232
c)	Les essais de thérapie cellulaire menés avec des cellules souches.....	243
d)	Bioéthique des cellules souches.	251
	CONCLUSION.	253
	BIBLIOGRAPHIE.	256

Abréviations

6-OHDA	6- hydroxydopamine (neurotoxine)
ADL	<i>Activity of Daily Living</i>
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNc	Acide désoxyribonucléique complémentaire
AM	Tissu adrénergique de la médullosurrénale
AMPc	Adénosine mono phosphate cyclique
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ARR	Aire retrorubrale
ATV	Aire tegmentale ventrale
AVC	Accident vasculaire cérébral
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
BHE	Barrière hémato-encéphalique.
CFU	Colonie formant unité
CM	Complexe central du thalamus incluant centre médian
CPN	Cellules précurseurs neurales
CSE	Cellules souches embryonnaires
CSL	Cellules souches lymphoïdes
CSM	Cellules souches myéloïdes
CSMs	Cellules souches mésenchymateuses
COMT	Catéchol-O-Méthyl transférase
cp	Comprimé
Da	Dalton
DARPP-32	Dopamin and cyclic AMP regulated phosphoprotein 32 kDA
DAT	<i>Dopamin transporter</i>
DOPAC	Acide dihydroxyphényl acétique
EGF	Epithelial growth factor
EPL	<i>External plexiform layer</i>
ESB	Encéphalopathie spongiforme bovine
EST	Encéphalopathies spongiformes transmissibles
FACS	<i>Fluorescence-activated cell sorting</i>
F-dopa	Fluorodopa.
FGF	Fibroblast growth factor
FPC	Fœtal-derived neural precursor cells
FVM	<i>Fetal ventral mesencephalic</i>
GABA	Acide γ amino butyrique
GCL	<i>Granule cell layer</i>

GDNF	<i>Glial cell line-derived neurotrophic factor</i>
GDP	Guanosine di phosphate
GID	<i>Graft induced dyskinésias</i> = Dyskinésies induites par le greffon.
GPe	Globulus pallidus externe
GPi	Globulus pallidus interne
GTP	Guanosine tri phosphate
HVA	Acide homovanillique
Hz	Herz
ICOMT	Inhibiteur de la COMT
IDC	Inhibiteur de la décarboxylase.
IL	Interleukine
IMAO	Inhibiteur de la monoamine oxydase
IRS	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine
IRSN	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
IV	Intraveineuse
LCR	Liquide céphalo-rachidien.
L-dopa	L-dihydroxyphénylalanine
LIF	<i>leukemia inhibitory factor</i>
MACS	<i>Magnetic-activated cell sorting</i>
MAO	Monoamine oxydase
MLCP	Phosphatase des chaînes légères de la myosine
MOPEG	3-méthoxy-4-hydroxy-phényléthylène glycol
MP	Maladie de Parkinson
MPTP	Méthyl-4-phényl-1',2',3',6'-tétrahydro-pyridine.
NGF	<i>Nerve Growth Factor</i>
NIH	<i>National institute for Health</i>
NPP	Noyau pédonculo-pontin
NST	Noyau sous thalamique
PET	Imagerie par tomographie d'émission de positons
Pf	Noyau parafasciculaire
PKA	Protéine kinase A
PNMT	Phényléthanolamine-N-méthyl-transférase
PrP	Protéine du prion
PVl	Pallidus ventral avec segment latéral
PVm	Pallidus ventral avec segment médian
PVM	Cellules porcines de mésencéphale ventral
RPE	<i>Retinal pigment epithelium</i> = Epithélium pigmenté de la rétine.
SCP	Stimulation cérébrale profonde
SNC	Système nerveux central.
SNC	Substance noire avec pars compacta

SNr	Substance noire avec pars reticulata
TH	Tyrosine-hydroxylase
TH+	Tyrosine-hydroxylase positive
TIQs	Tétrahydroisoquinoléine
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VIM	Noyau ventral intermédiaire du thalamus
VMA	L'acide vanillymandélique
VMAT	<i>Vesicular monoamine transporter</i>
ZSV	Zone sous ventriculaire.

INTRODUCTION

L'homme dépeint le monde par des symboles ; tout étant bon à être chargé de sens, de secret, ou d'une vision qui lui est propre. Le mot symbole dérive du grec *sumballein* « mettre ensemble »^a. Le symbole relie l'homme à une partie de lui-même en reliant pareillement, par analogie ou convention, un élément (le symbole) à une sens (le symbolisé) dont il est la représentation.

Le corps n'échappe pas au phénomène de symbolisation. Le cœur est signe, entre autre, de l'amour, du courage, de la vie. La main symbole de pouvoir. Le sexe masculin est suivant les cas une promesse de virilité, de fertilité ou de luxure. Le sexe féminin quant à lui, porte les espoirs de la maternité et de la naissance. Qu'en est-il de la tête ? La tête garde une idée d'importance : le mot capitale dérive du latin *caput* (-itis. n) qui signifie la tête. De fait, la tête garde une certaine importance : n'est-elle pas le temple de l'intelligence, du raisonnement, de la raison ou de la mémoire ?

A priori, la santé de la tête devient donc bien importante pour tout un chacun, puisqu'elle garantit la sauvegarde de toutes ces facultés capitales. A fortiori, souffrir de la tête est une idée pénible puisqu'elle renvoie directement à la folie, à la démence, à la perte de ses capacités ou de sa personnalité. On arrive ainsi à une confrontation de deux symboliques entourant la tête en fonction de son état de santé, l'une dénote la stabilité et le pouvoir, l'autre au contraire condense des peurs autour de ce qui reste d'immenses fragilités (Tableau I).

Tableau I : Deux symboliques de la tête et les idées y étant rattachées.

« Tête saine »	« Tête malade »
- Raison - Intelligence, raisonnement - Force, pouvoir - Capacités - Personnalité - Perception	- Folie, démence - Incapacité intellectuelle - Fragilité, vulnérabilité - Perte de capacité, d'autonomie - Perte de la personnalité - Perte de la perception
« Je suis » → notion de vie.	« Je ne suis pas/plus » → notion de mort.

^a « Primitivement un objet coupé en deux, dont deux hôtes conservaient chacun une moitié qu'ils transmettaient à leurs enfants ; ces deux parties rapprochées (de *sumballein* mettre ensemble) servaient à faire reconnaître les porteurs et à prouver les relations d'hospitalités contractées antérieurement » A. Bailly

Ces notions sous-jacentes liées au symbolisme de la tête sont importantes, puisqu'elles conditionnent directement la représentation que l'on peut avoir d'une pathologie touchant la tête. Expliquons-nous : une maladie ne laisse pas indifférent en raison de l'atteinte qu'elle provoque chez la personne qui en est frappée. De plus, elle est potentiellement un danger pour celui qui n'en est pas atteint en raison du risque de contagion, qu'il soit réel ou fantasmé. Chaque maladie se révèle être porteuse de représentations propres à elle-même en fonction de sa nature et des éléments qu'elle cristallise autour d'elle. Dans le champ social, la représentation de la maladie a ceci d'intrigant qu'elle influe sur la vision même de la pathologie ou de la personne qui en est frappée : pourquoi ainsi un séropositif n'est-t-il pas considéré par tout un chacun (soignant, voisin, famille, entourage professionnel, inconnu croisé dans la rue, patient lui-même) de la même façon qu'un diabétique ou que d'une personne ayant attrapé un rhume ? Ainsi les différentes maladies n'apparaissent pas comme étant équivalentes ; les réactions qu'elles provoquent chez les patients, les soignants ou la société en sont la preuve.

Dans la sphère des pathologies de « la tête », que ce soit une tête anatomique ou symbolique (la tête se réfère souvent au système nerveux central (le SNC)), le rapport « tête-raison » versus « tête défaillante-invalidité/folie », permet d'approcher une réalité humaine et médicale particulière, et nous pousse à nous poser une question fondamentale : quelle place pour les maladies du SNC ? Cette question est large puisqu'elle englobe aussi bien des domaines variés comme la neurologie, la psychiatrie, la psychologie, ou la gériatrie (les personnes âgées, c'est bien connu de ceux se voulant épargnés, ont tendance avec le temps à « perdre la tête »).

Le SNC touché, la vie apparaît comme plus perturbée que si un autre organe avait été touché. Cela tient souvent à l'idée communément partagée de ce quasi dogme médical, que le cerveau ne peut pas se régénérer ou se réparer comme le peuvent dans une certaine mesure d'autres organes. Une plaie se referme, une fracture se répare, mais un dommage au cerveau ne peut pas, à première vue, s'améliorer par une « simple » cicatrisation. Cela reste certes vrai dans l'immense majorité des cas, malgré l'amélioration des connaissances en neurobiologie. Au final, dans l'esprit de beaucoup, une fois la tête touchée, plus grand chose ne peut être fait. Des images angoissantes relatives au déclin (quelles que soient ses formes ou sa finalité) viennent occulter la démarche médicale côté patient qui a du mal à garder la « tête froide » dirons-nous. Pourtant deux idées devraient être présentes :

- Une pathologie du SNC n'est pas synonyme d'un arrêt de la vie, malgré les difficultés qu'elle engendre ;

- Connaître sa pathologie pour pouvoir gérer les adaptations nécessaires de la vie (afin de réduire le handicap, le repli sur soi, les difficultés courantes...), permet justement de garder une certaine prise sur sa vie et dans une certaine mesure d'en améliorer le confort.

Pour aider à cela, l'équipe médicale et paramédicale, les thérapeutes de la psyché et les associations de patients sont une aide précieuse et nécessaire à fournir au patient. La recherche et l'innovation médicale doivent aussi être un élément à prendre en compte avec un certain discernement toutefois pour ne pas risquer la déception : les travaux d'aujourd'hui ne fournissant que les améliorations de demain.

La maladie de Parkinson offre à cet égard un cadre intéressant : maladie du SNC connue depuis près de deux siècles, elle a, depuis sa description, connu une amélioration constante des moyens thérapeutiques offerts aux patients. Aujourd'hui, les parkinsoniens peuvent bénéficier d'une prise en charge médicale toujours soucieuse d'être plus adaptée et performante ainsi que de pistes thérapeutiques pour l'avenir plus que réalistes.

L'histoire de la maladie de Parkinson commence par celle de l'homme qui fut le premier à en décrire les symptômes, sans même savoir qu'elle porterait un jour son nom. James Parkinson (11 avril 1755 – 21 décembre 1824) est un médecin, mais aussi un géologue, un paléontologue éminent et un activiste politique anglais de la fin XVIIIème – début XIXème siècles (Figure 1). Bien qu'il ait commencé sa carrière comme médecin, la médecine n'occupera avec le temps qu'une part restreinte de son activité et rien ne prédestinait ce fils de pharmacien-apothicaire-chirurgien à laisser sa marque dans l'histoire de la neurologie.



Figure 1 : James Parkinson

C'est par un court écrit de 1817 (Figure 2), qu'il grave son nom dans l'histoire de la médecine. Intitulé « *An Essay on the Shaking Palsy* » (Essai sur la paralysie tremblante ou « *paralysis agitans* »), Parkinson y fait une description détaillée de six patients présentant les symptômes d'une maladie qui prendra 40 ans plus tard son nom sur la proposition de Jean-Martin Charcot à Paris. Fait inhabituel pour une telle description, il n'a pas examiné lui-même ces malades mais les a observés pendant leur promenade quotidienne. Il montre dans son écrit que les symptômes de cette maladie constituent une entité clinique propre. Seule la rigidité sera ajoutée à son excellente description par Charcot et viendra compléter ainsi la liste des symptômes de la pathologie.

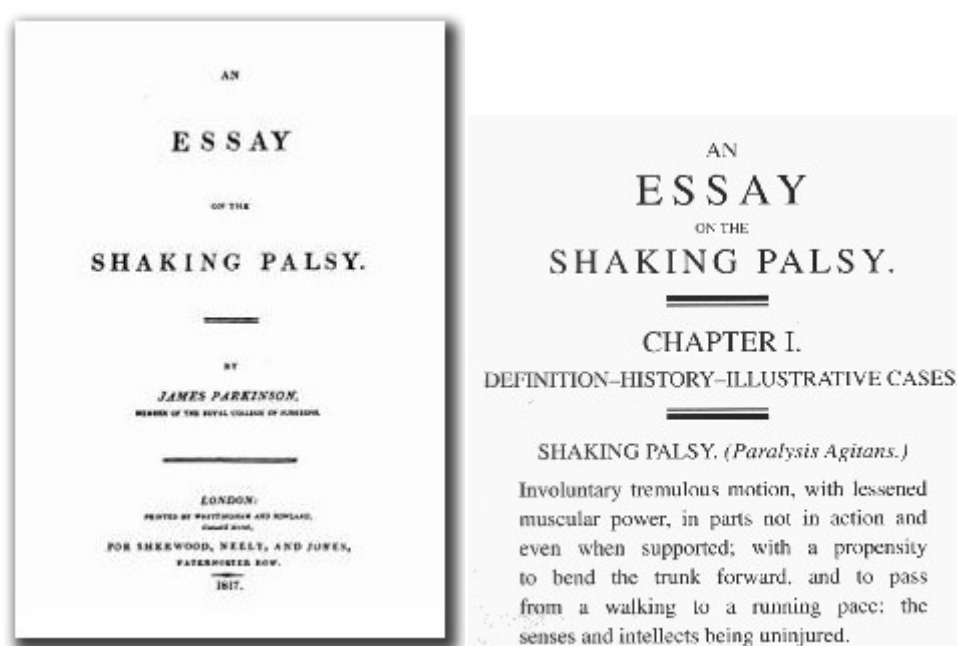


Figure 2 : Couverture de *Essay on Shaking Palsy* la première description de la Maladie de Parkinson¹

La prise en charge de la maladie de Parkinson a constamment évolué au fil du temps. L'avènement des thérapies dopaminergiques a marqué le tournant majeur de la thérapeutique antiparkinsonienne depuis près de 50 ans. D'autres méthodes, telle la chirurgie, se sont aussi développées et améliorées. L'importance la qualité de vie et du traitement des affections associées à la maladie de Parkinson, fait aussi maintenant partie des aspects primordiaux de la prise en charge de la maladie de Parkinson.

La maladie de Parkinson bénéficie, de plus, d'un effort de recherche des plus dynamiques autant dans les sphères de la compréhension de la maladie que dans le développement de thérapeutiques innovantes (comme les thérapies géniques – non abordées

dans ce travail – et les thérapies cellulaires) qui amèneront l’offre de soin au delà des limites actuelles. Sources de nombreux espoirs, elles restent toutefois sujet d’interrogation pour le public comme pour les professionnels. Ou en est la recherche ? Que permettra-elle ? A qui s’adressera-elle ? Quand ? Peut-on espérer concrètement un résultat par cette technique ? Telles sont quelques unes des questions qui hantent les esprits.

Pour savoir où nous en sommes avec la maladie de Parkinson, ce travail s’attarde sur la description de cette pathologie dans ses nombreuses dimensions (un parkinsonien n’étant pas, contrairement à l’idée reçue, une personne souffrant simplement de tremblements), et à une approche des avancées des différentes thérapies dans ce domaine. Une attention particulière est portée aux thérapies cellulaires pour savoir si elles ouvriront sur une nouvelle ère thérapeutique pour le parkinsonien.

PARTIE 1

LA MALADIE DE PARKINSON

I) Physiologie de la dopamine ².

1) La dopamine

La dopamine (Figure 3) est une petite molécule synthétisée pour la première fois en 1910, appartenant à la famille des catécholamines (amines biogènes) au même titre que la noradrénaline ou l'adrénaline. Au sein de l'organisme, elle assure la transmission dite dopaminergique. Elle peut être libérée au niveau central par plusieurs systèmes de neurones dopaminergiques et au niveau périphérique par diverses populations cellulaires appartenant à différents tissus. De par la nature de ses récepteurs, la dopamine est un neuromédiateur d'action lente. La réponse électrophysiologique est obtenue en quelques secondes au lieu de quelques millisecondes pour les médiateurs se liant aux canaux ioniques³.

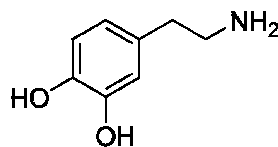


Figure 3 : Molécule de dopamine

2) Synthèse des catécholamines.

La biosynthèse des catécholamines (dopamine, noradrénaline et adrénaline) est assurée par une voie métabolique commune (Figure 4). Le précurseur de cette voie est un acide aminé, la L-tyrosine, fourni à l'organisme :

- Soit par hydroxylation de la L-phénylalanine par la phénylalanine hydroxylase chez les sujets non déficients pour l'activité phénylalanine hydroxylase. Cette voie est limitée voir absente chez les personnes phénylcétonuriques présentant un déficit pour l'activité phénylalanine hydroxylase ;
- Soit par l'alimentation. Dans ce cas, la tyrosine est transportée des milieux extracellulaires vers le cytoplasme des cellules par un transporteur membranaire dépendant des ions Na^+ .

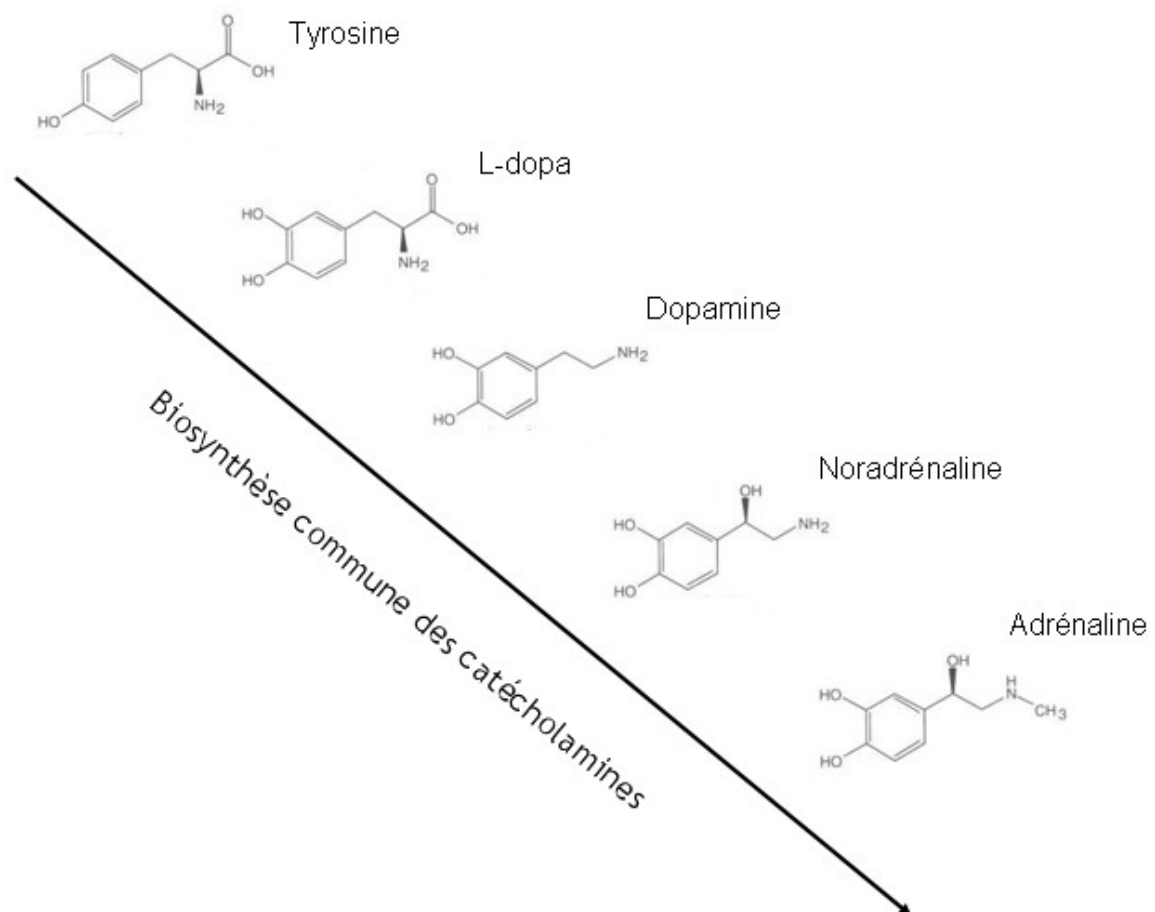


Figure 4 : Biosynthèse des catécholamines

La première étape (Figure 5) de la synthèse est l'hydroxylation de la L-tyrosine en L-dihydroxyphénylalanine (ou L-dopa) par la tyrosine-hydroxylase. Comme cette enzyme ne se trouve qu'au niveau du cytoplasme des neurones catécholaminergiques et des cellules chromaffines des glandes surrénales, l'identification et la visualisation des structures catécholaminergiques ont pu aisément être réalisées via des marquages immunohistochimiques. La tyrosine-hydroxylase est l'étape limitante de la biosynthèse des catécholamines en raison de sa rapide saturation. Son activité est modulée de façon physiologique de plusieurs manières. A court terme, elle est phosphorylée par des kinases en réponse à différents facteurs : le Nerve Growth Factor (NGF), les neuropeptides VIP, ou la substance P). A long terme, la transcription du gène de la tyrosine-hydroxylase diminue en réponse à la disponibilité de l'adrénaline ou de la noradrénaline.

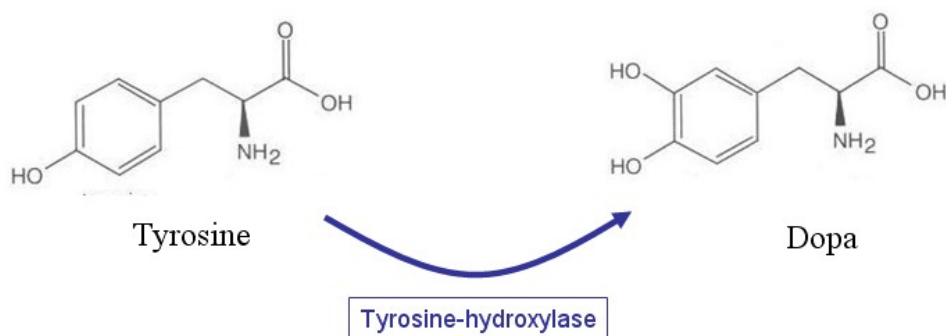


Figure 5 : 1ère étape de la synthèse des catécholamines.

La deuxième étape (Figure 6), elle aussi cytoplasmique, correspond à la décarboxylation de la L-dopa en dopamine par la dopa-décarboxylase. A l'inverse de la tyrosine-hydroxylase, la dopa-décarboxylase n'a pas de spécificité de substrat et catalyse la décarboxylation d'autres acides aminés aromatiques d'où son appellation de décarboxylase des acides aminés aromatiques (AAAD). Non spécifique des neurones dopaminergiques, elle se retrouve dans les neurones sérotoninergiques, les cellules hépatiques ou rénales et est impliquée dans la barrière hémato-encéphalique. L'étape de synthèse de la dopamine constitue une cible pharmacologique d'inhibiteurs périphériques comme le bensérazide (en association dans Modopar[®]) et la carbidopa (en association dans Sinemet[®]) utilisés dans le cadre des traitements par L-dopa de la Maladie de Parkinson. Ceux-ci empêchent une décarboxylation trop importante de la L-dopa en périphérie de l'organisme et permet le passage de taux plus importants de L-dopa au niveau cérébral. La dopa-décarboxylase est aussi impliquée dans l'effet de l'alpha-méthyl-dopa utilisée pour ses propriétés anti-hypertensives.

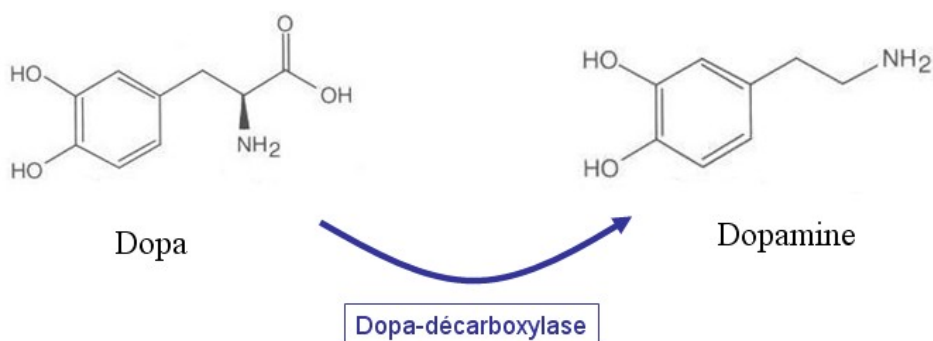


Figure 6 : Deuxième étape de la synthèse des catécholamines.

Après la synthèse de la dopamine, la voie de biosynthèse des catécholamines continue par une troisième puis une quatrième étape qui aboutiront respectivement à la production de noradrénaline et d'adrénaline qui ne sont que des métabolites issus de la dopamine.

La troisième étape de la synthèse des catécholamines (Figure 7) consiste en une β -hydroxylation de la dopamine en noradrénaline par la dopamine β -hydroxylase. Cette réaction se produit à l'intérieur des vésicules de sécrétion présentes dans la cellule. L'enzyme se trouve en partie sous forme libre et en partie sous forme liée à la membrane interne des vésicules. Lors de la sécrétion du neuromédiateur, la forme libre de l'enzyme est elle aussi rejetée simultanément à l'extérieur.

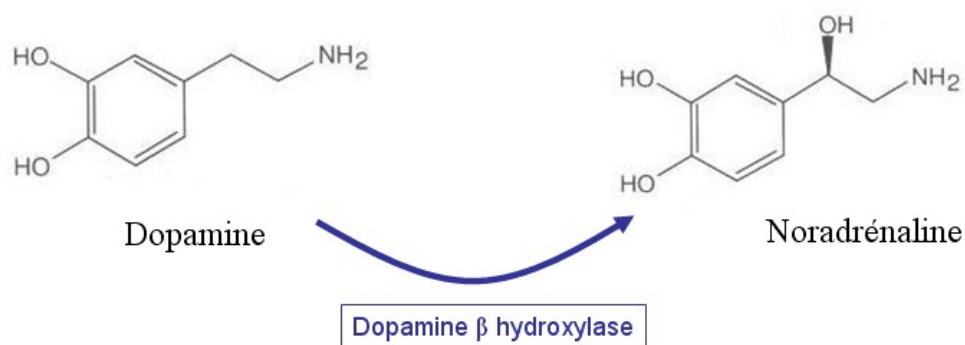


Figure 7 : 3ème étape de la biosynthèse des catécholamines

La quatrième et dernière étape (Figure 8) consiste en une N-méthylation de la noradrénaline en adrénaline par la phényléthanolamine-N-méthyl-transférase (PNMT) qui catalyse le transfert d'un radical méthyl de la S-adénosyl-méthionine sur la fonction amine primaire de la noradrénaline. Cette réaction n'a uniquement lieu que dans les neurones adrénergiques du système nerveux central et les cellules chromaffines de la médullosurrénale. La PNMT est une enzyme cytoplasmique. Il faut donc que la noradrénaline préformée quitte les granules dans lesquelles elle est stockée afin de rejoindre le cytoplasme pour être méthylée. Cela se fait par diffusion selon le gradient de concentration. Dans un dernier temps, l'adrénaline cytosolique est enfin concentrée à l'intérieur de vésicules de stockage par l'action des transporteurs VMAT.

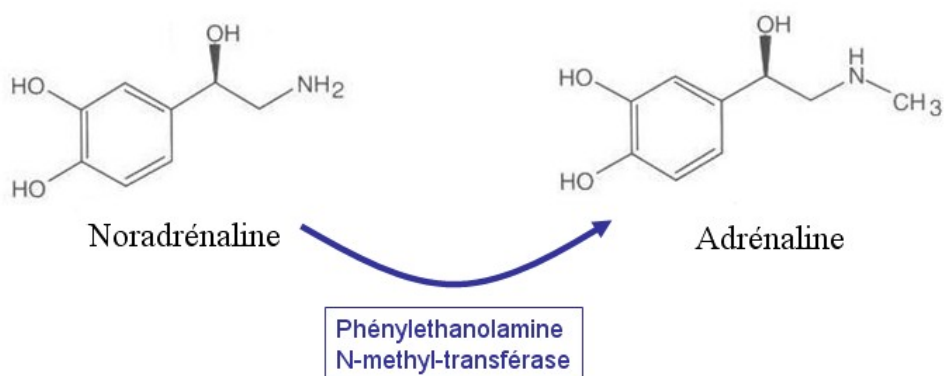


Figure 8 : Dernière étape de la synthèse des catécholamines.

3) Catabolisme des catécholamines.

Les catécholamines, dopamine, noradrénaline et adrénaline, sont toutes dégradées sous l'action successive de 2 enzymes : une monoamine oxydase (MAO) et une catéchol-O-méthyl transférase (COMT).

Les MAO agissent sur les molécules à cataboliser en les oxydant par substitution de la fonction amine primaire par une fonction acide carboxylique. On recense 2 types de MAO : la MAO-A et la MAO-B.

La MAO-A est impliquée dans la dégradation de la noradrénaline et de l'adrénaline, alors que la MAO-B est impliquée dans la dégradation de la dopamine. Cette distinction d'activité entre MAO A et B a une importance toute particulière dans le domaine de la pharmacologie avec le développement des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). On retrouve ainsi des IMAO non sélectifs tel l'iproniazide⁴ (Marsilid[®]) un antidépresseur peu utilisé en raison de son maniement thérapeutique délicat. Il est soumis à de nombreuses interactions médicamenteuses et des intervalles de temps précis doivent être respectés lors d'un changement de traitement au profit ou au détriment d'un tel médicament. Les IMAO sélectifs du type A, comme le moclobémide⁵ (Moclamine[®]) sont aussi des antidépresseurs. Les IMAO sélectifs du type B sont utilisés comme antiparkinsoniens. Il s'agit de la sélégiline⁶ (Déprényl[®], Sélégiline[®], Otrasele[®]) ou de la rasagiline (Azilect[®]).

La COMT catalyse la méthylation de la fonction hydroxyle située sur le cycle benzénique en méta de la chaîne carbonée. Ici aussi des inhibiteurs pharmacologiques ont été développés avec pour cible cette enzyme, tel l'entacapone (Comtan[®]) utilisé comme antiparkinsonien.

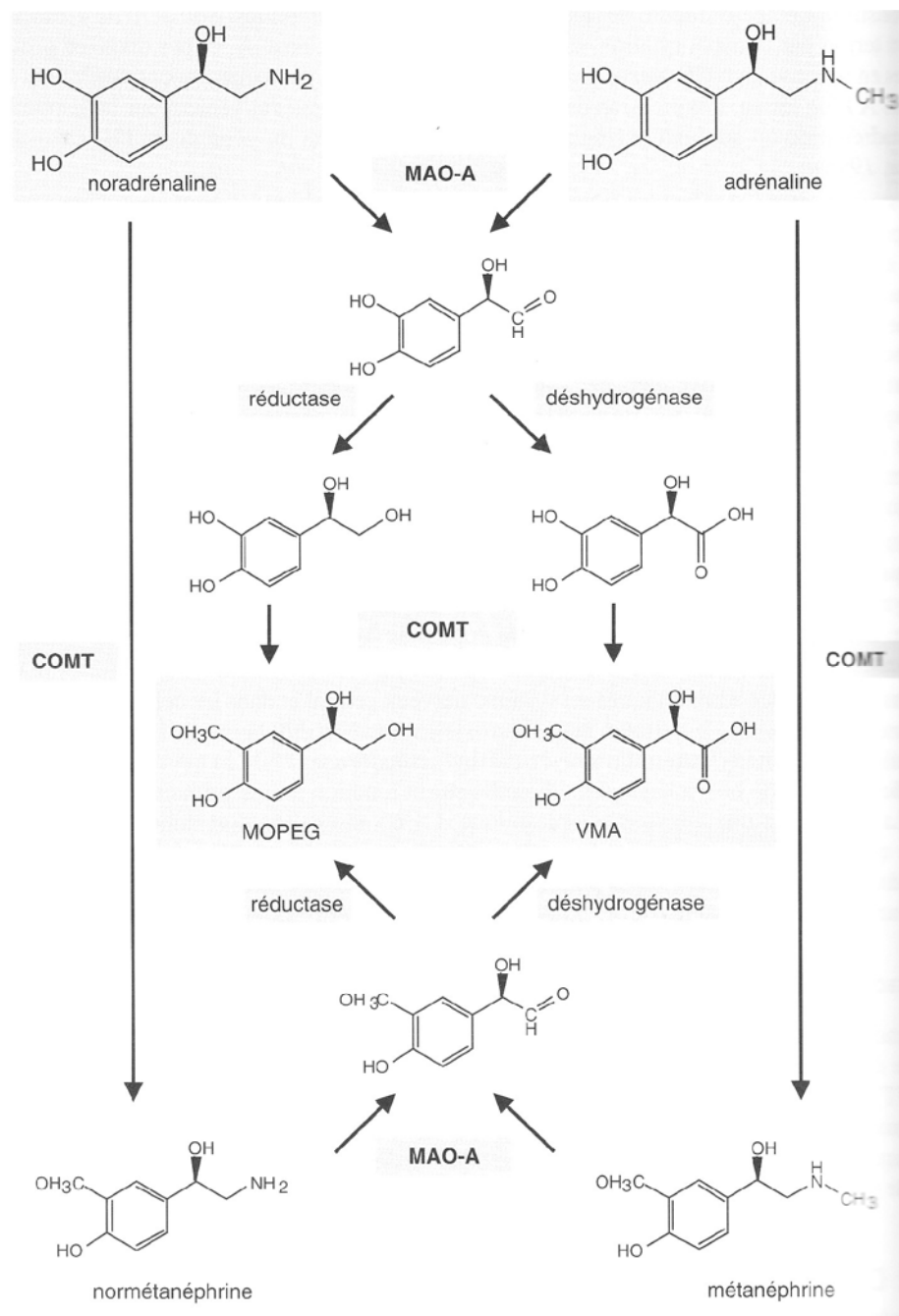


Figure 9 : Catabolisme de la noradrénaline et de l'adrénaline⁷.

L'adrénaline et la noradrénaline ont une voie de dégradation similaire (Figure 9). La MAO-A et la COMT agissent tour à tour sur les substrats engagés dans la réaction sans ordre préférentiel. La MAO-A aboutit, qu'elle agisse avant ou après la COMT, à la formation de dérivés aldéhydes qui sont dégradés par des réductases et des déshydrogénases cytosoliques. On obtient deux composés de dégradations principaux : le 3-méthoxy-4-hydroxyphényléthylène glycol (MOPEG) et l'acide vanillymandélique (VMA) qui sont excrétés vers le foie et éliminés dans les urines.

La dopamine, elle, est catabolisée (Figure 10) de façon similaire à l'adrénaline et la noradrénaline. La MAO-B surtout mitochondriale conduit à la formation d'un dérivé aldéhyde rapidement métabolisé par une aldéhyde-déshydrogénase en acide dihydroxyphényl acétique (DOPAC). Celui-ci est dégradé par action de la COMT à localisation essentiellement synaptique en acide homovanillique (HVA). Tout comme le cas de l'adrénaline ou de la noradrénaline, la COMT peut agir avant la MAO-B sur la dopamine. Dans cette alternative, le produit formé par la COMT est la 3-O-méthyldopamine qui est secondairement dégradée par la MAO-B puis l'aldéhyde-déshydrogénase en DOPAC. L'HVA et le DOPAC sont tous deux considérés comme des marqueurs de l'activité des neurones dopaminergiques.

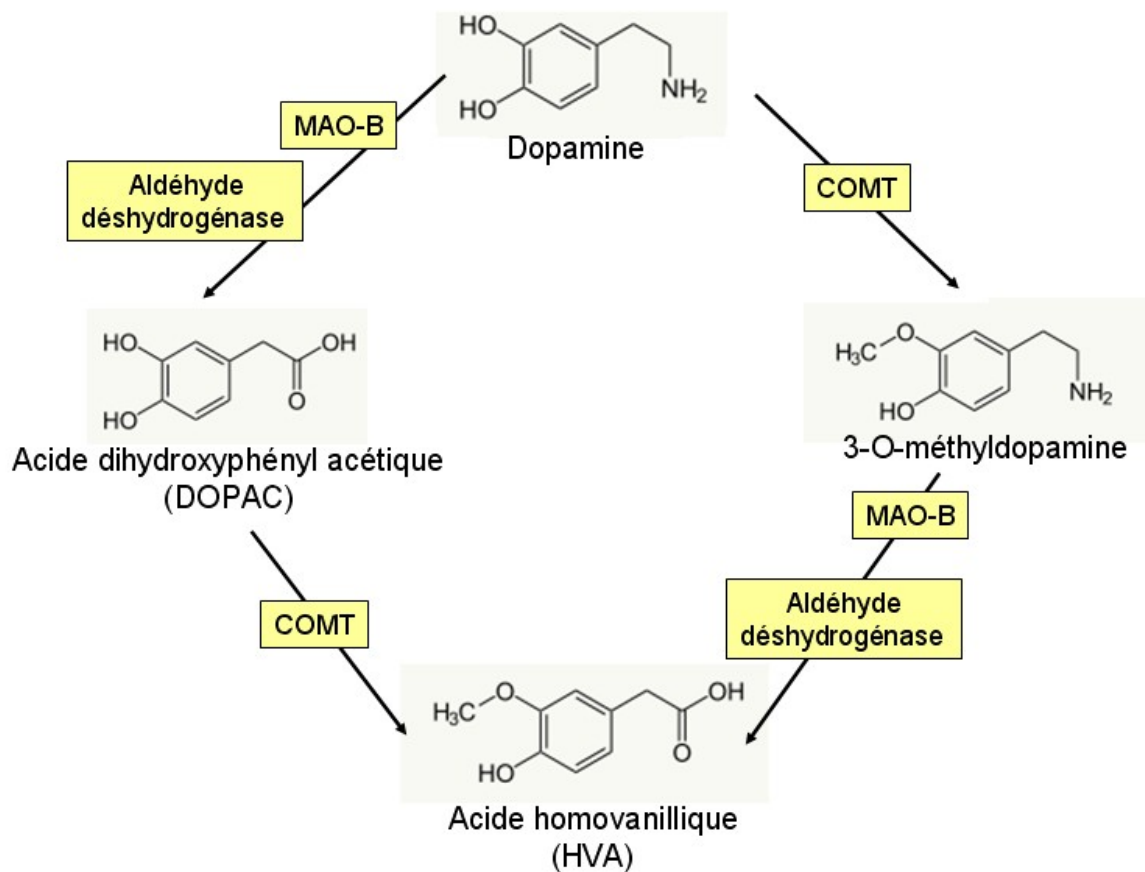


Figure 10 : Catabolisme de la dopamine

4) Stockage, libération et recapture de la dopamine.

La dopamine cytosolique, après biosynthèse est concentrée dans des granules de stockage par l'intermédiaire des *vesicular monoamine transporters*, des transporteurs vésiculaires communs à toutes les monoamines : les VAMT-1 et VAMT-2 qui concentrent la dopamine dans de petites vésicules synaptiques.

La libération de la dopamine dans la fente synaptique se fait par exocytose calcium dépendante. Elle est fonction des caractéristiques de décharge des neurones et de l'influence des auto- et hétéro-récepteurs présynaptiques présents sur la terminaison dopaminergique.

Une fois libérée, la dopamine n'est pas automatiquement catabolisée. Par mesure d'économie pour la cellule, elle est recapturée par un transporteur sélectif (*dopamine transporter* ou DAT) appartenant à la famille des récepteurs membranaires à 12 hélices (Figure 11). De cette façon une forte proportion de la dopamine (80 %) peut être inactivée.

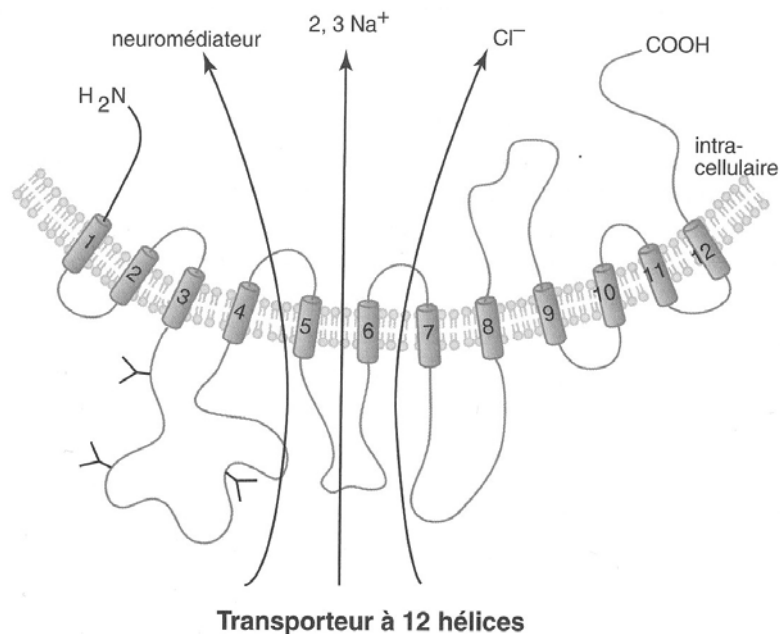


Figure 11 : Structure des récepteurs DAT⁸.

Toutes ces étapes ainsi que la synthèse et le catabolisme de la dopamine sont rappelées ci dessous (Figure 12).

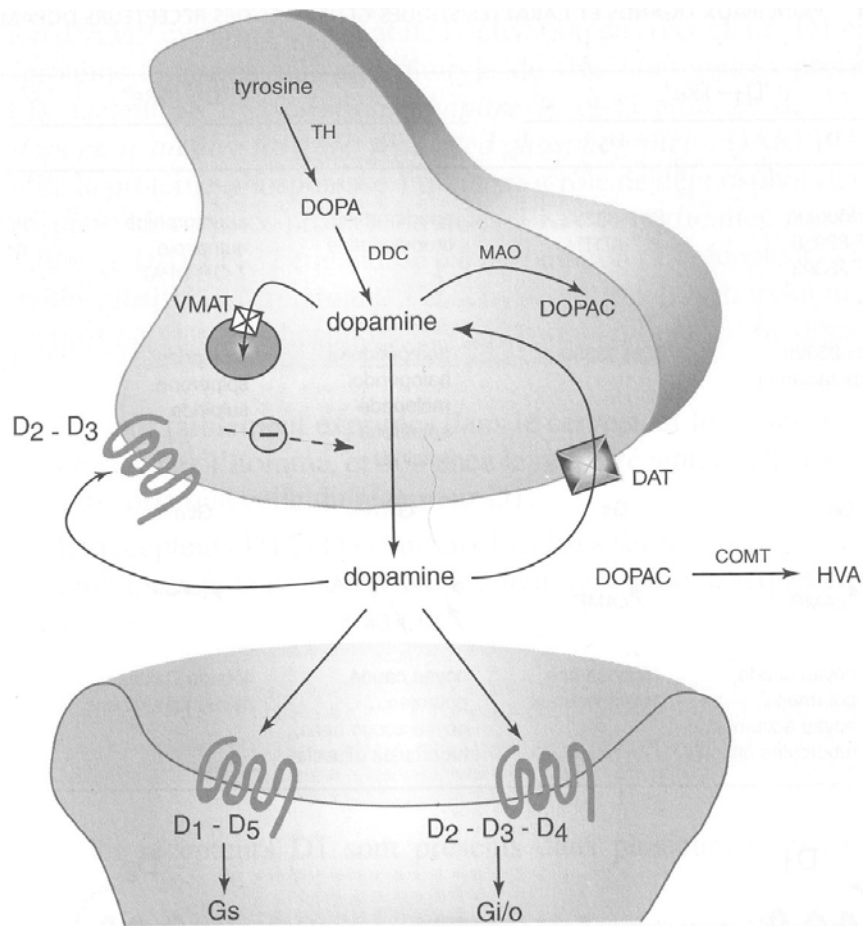


Figure 12 : Représentation schématique d'une synapse dopaminergique⁹.

5) La localisation de la dopamine dans l'organisme : dopamine périphérique versus dopamine centrale.

La dopamine n'a pas exactement la même fonction suivant sa localisation dans l'organisme. Au niveau central, elle joue le rôle de neurotransmetteur alors qu'en périphérie elle joue plutôt un rôle paracrine. Dans les deux cas, elle reste un précurseur de la noradrénaline et de l'adrénaline dans les neurones post-ganglionnaires du système sympathique ou des cellules chromaffines de la médullosurrénale entre autres.

Au niveau périphérique de l'organisme, la dopamine peut être retrouvée dans des cellules n'exprimant pas le gène de la tyrosine hydroxylase mais capable de procéder à la décarboxylation de son précurseur la L-dopa d'origine digestive. Ainsi la dopamine arrive à jouer un rôle physiologique spécifique indépendant de son rôle de précurseur de la noradrénaline et de l'adrénaline. Cela est confirmé par des concentrations plasmatiques significatives de dopamine ainsi que par la présence de récepteurs dopaminergiques dans de nombreux tissus périphériques. Suivant sa concentration, elle peut être à l'origine de la stimulation des récepteurs D1, $\alpha 1$, $\beta 1$ ou $\beta 2$ et avoir une action indirecte en augmentant la libération de noradrénaline par les terminaisons synaptiques. Ses effets sont principalement d'ordre cardio-vasculaire dose-dépendants.

Au niveau du système nerveux central, trois principaux groupes de neurones dopaminergiques synthétisent, stockent et libèrent de la dopamine (Figure 13) :

- **La voie nigrostriée** (ou nigrostriatale) représente 80 % des neurones dopaminergiques centraux et contrôle la motricité automatique. Les corps cellulaires (groupe A9) se situent au niveau du locus niger appellation de la pars compacta de la substantia nigra dont la couleur résulte de l'accumulation de neuromélanine. Ces neurones se projettent depuis le mésencéphale jusqu'au striatum (ensemble noyau caudé et putamen) pour constituer la voie nigrostriée.
- **La voie mésocortico limbique.** Les corps cellulaires (groupe A10) se situent dans l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale à proximité du groupe A9 et se projettent vers différentes structures limbiques comme le noyau accumbens, le septum, les tubercules olfactifs, l'amygdale, l'hippocampe et différentes régions corticales. Cette voie joue sur les réactions comportementales, l'émotivité, l'anxiété et diverses fonctions cognitives. Un dysfonctionnement de cette voie serait à l'origine des psychoses.
- **La voie tubéro-infundibulaire** dont les projections vers l'éminence médiane proviennent de l'hypothalamus voisin (groupe A12). Via la voie sanguine, cette voie dopaminergique régule (par inhibition) la libération de prolactine par les cellules lactotropes de l'hypophyse antérieure, et empêche la lactation.

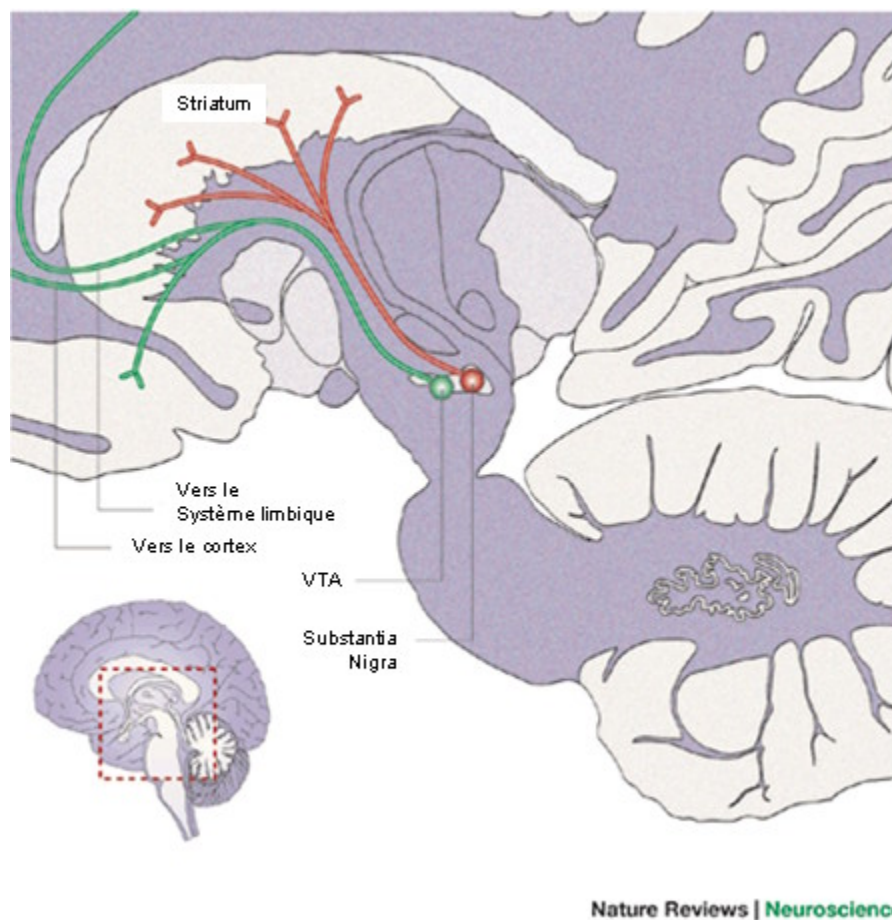
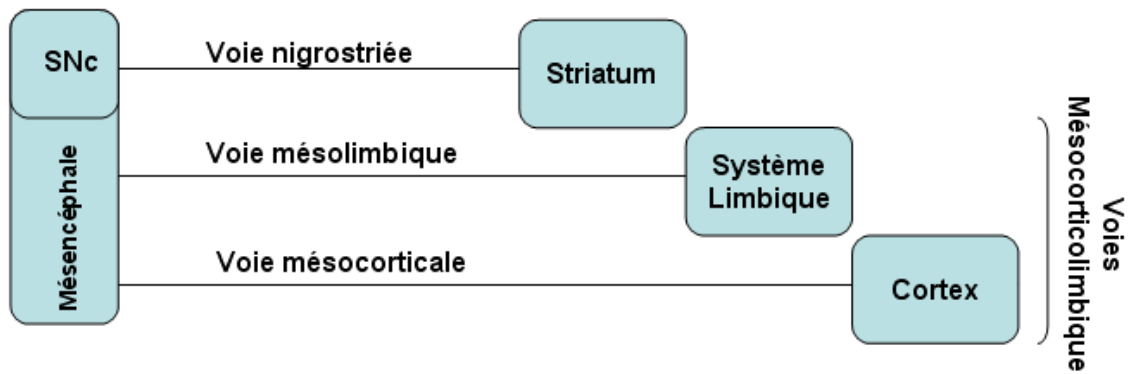


Figure 13 : Les voies dopaminergiques¹⁰.

Haut : SNc : Substantia nigra pars compacta.

Bas : Diagramme montrant les corps cellulaires des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (VTA) en vert et de la substantia nigra en rouge. Les cellules de l'aire tegmentale ventrale projettent vers le système limbique (projection mésolimbique) et le cortex (projection mésocorticale). Les cellules de la substantia nigra projettent vers le striatum.

6) Les récepteurs à la dopamine.

La dopamine est agoniste de 5 sous-types de récepteurs périphériques ou centraux, tous de structure heptahélicoïdale, couplés à des protéines G trimériques. Ils sont codés par 5 gènes distincts tous clonés entre 1988 et 1991.

a) Rappels de pharmacologie.

Les récepteurs à la dopamine sont des récepteurs heptahélicoïdaux de nature protéique et formés d'une seule longue chaîne d'acides aminés. L'extrémité NH_2 -terminale est extracellulaire alors que l'extrémité COOH -terminale est intra cellulaire. Entre les deux, on trouve 7 domaines transmembranaires de nature hélicoïdale reliés entre eux par des domaines intra ou extra cellulaires (Figure 14).

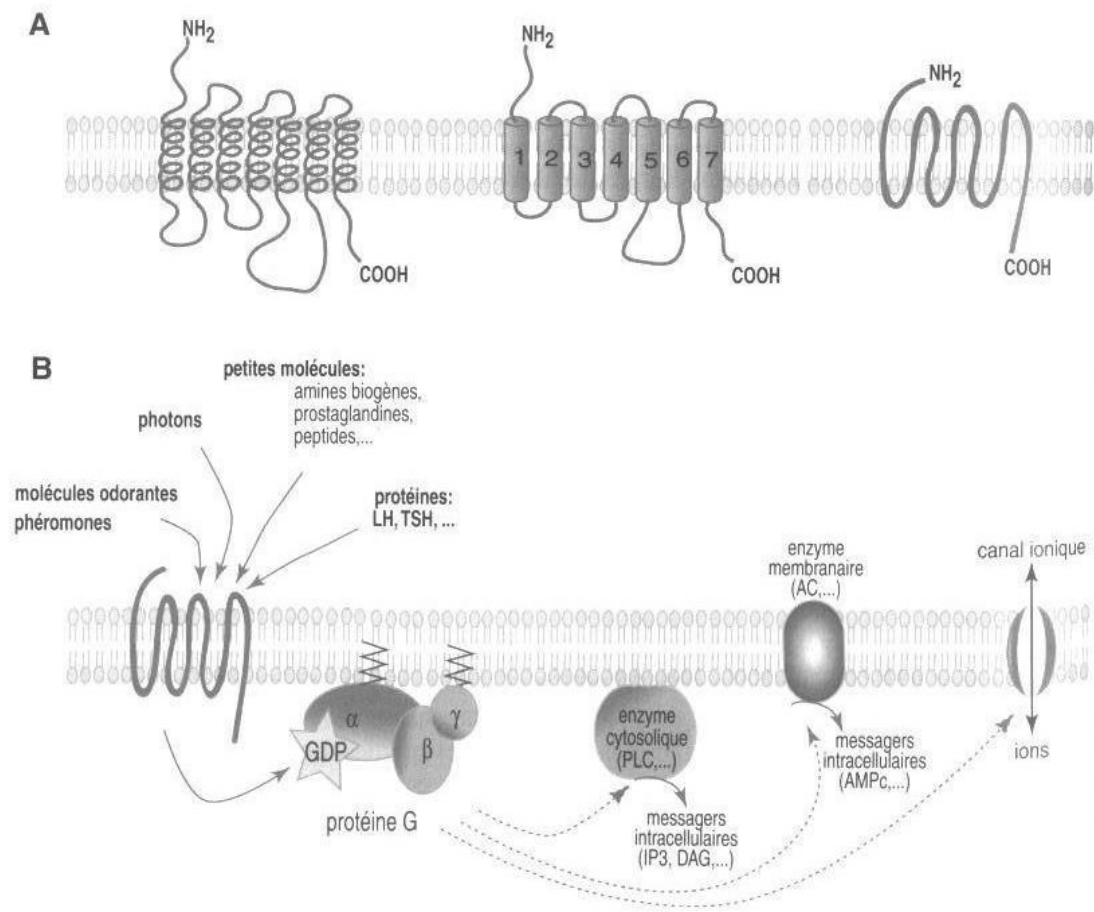


Figure 14 : Récepteurs heptahélicoïdaux¹¹.

A : Représentation schématique.

B : Couplage avec les protéines G trimériques.

Les récepteurs hélicoïdaux sont regroupés en famille selon leur analogie de structure primaire et les sites d'interactions avec les ligands agonistes¹². Les récepteurs à la dopamine appartiennent au groupe A de la famille 1 (Figure 15). Les boucles extracellulaires y sont de taille modeste. La 1ère et la 2ème boucle extra cellulaire sont reliées par un pont disulfure. Le site d'interaction avec l'agoniste se situe au niveau des hélices au sein de la membrane. La disposition des hélices transmembranaires, l'une par rapport à l'autre est légèrement modifiée par la liaison de l'agoniste au récepteur. C'est ce changement de conformation discret qui permet l'interaction du récepteur avec les protéines G trimériques et l'activation des voies de transduction.

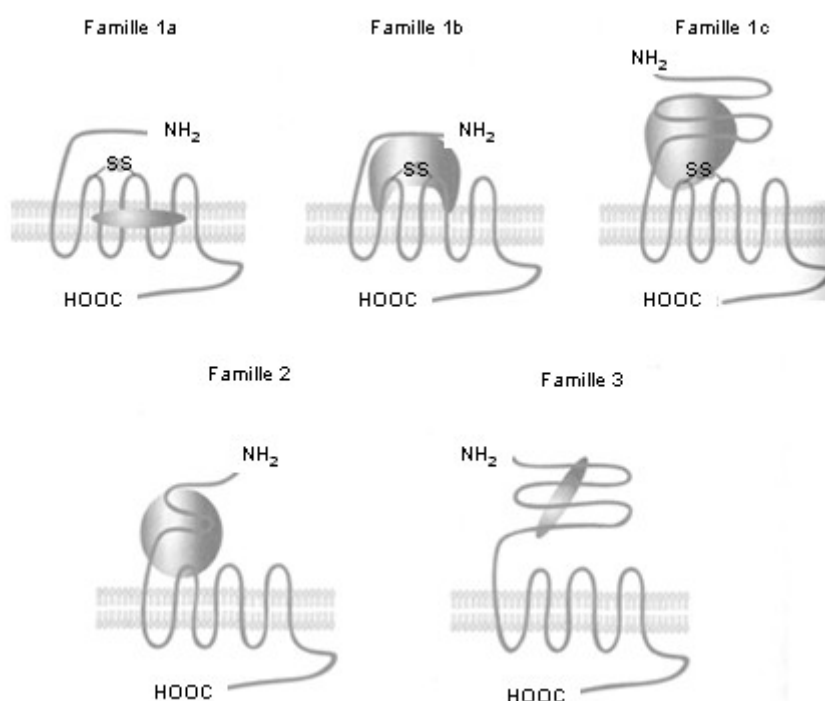


Figure 15 : Les différentes familles de récepteurs heptahélicoïdaux¹³.

En gris : le site d'interaction avec le ligand.

Le système de transduction intracellulaire, couplé à ces récepteurs, utilise un système à protéine G trimériques qui permet l'activation de voies métaboliques intracellulaires après à une stimulation par un agoniste. Les protéines G fonctionnent suivant un cycle d'activation permettant une interaction avec des effecteurs cellulaires après la stimulation du récepteur, puis le recyclage des protéines G après une désactivation de celles-ci (Figure 16).

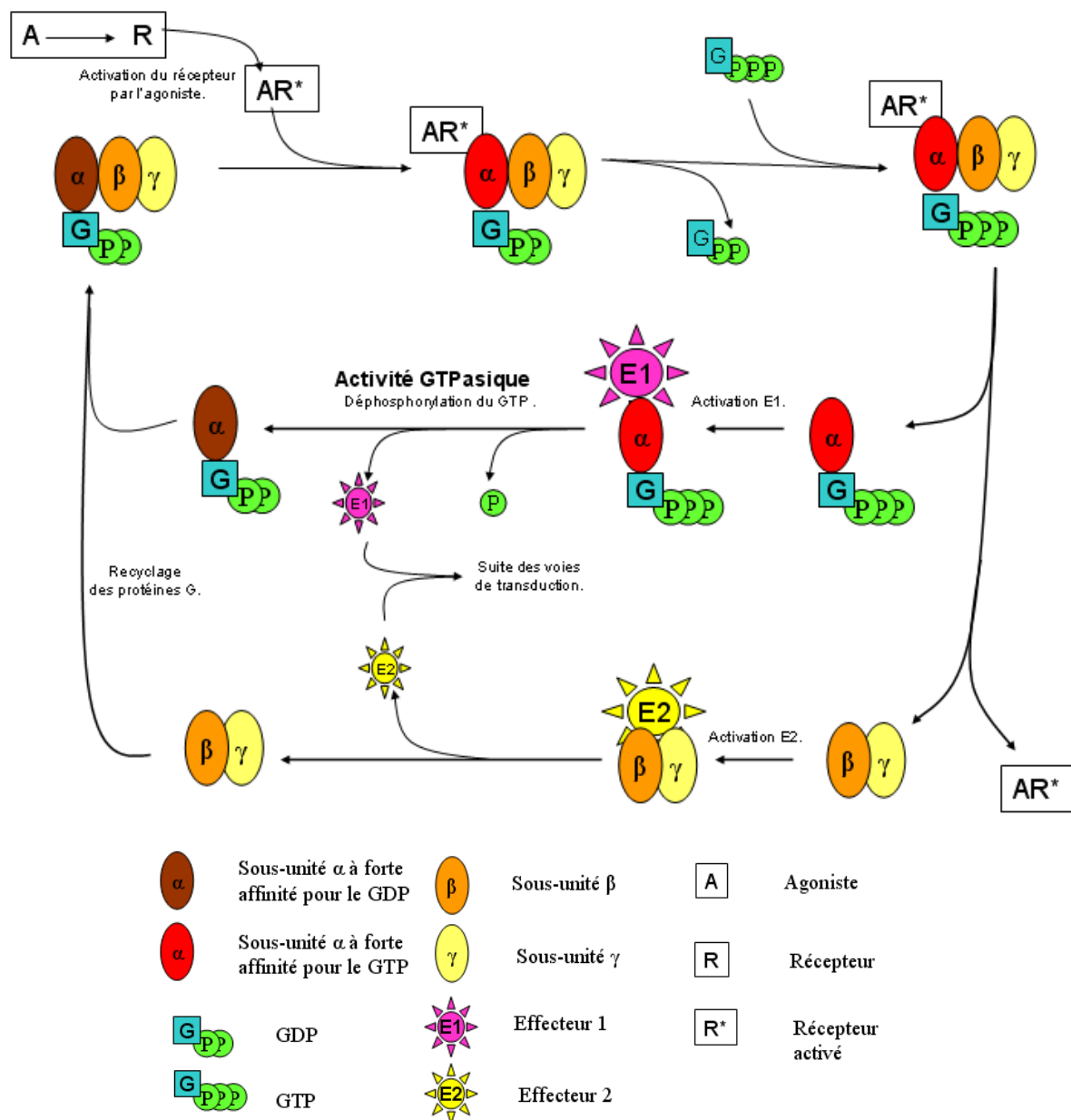


Figure 16 : Cycle d'activation des protéines G trimériques¹⁴.

Les protéines G sont constituées de trois sous unités : la sous-unité α et l'ensemble formé par les sous-unités β et γ . Il existe de nombreux sous-types pour chaque sous-unité avec un grand potentiel de combinaisons $\alpha\beta\gamma$ différentes. La classification des protéines G dépend du sous-type de sous-unité α présent au sein du trio $\alpha\beta\gamma$. Ceci permet la distinction de différentes familles de protéines G ayant chacune des propriétés propres. Après la stimulation du récepteur, les protéines G de la famille G_s provoquent une activation de la machinerie intracellulaire (des effecteurs moléculaires intracellulaires) alors que celles de la famille G_i/o

l'inhibent (Figure 17). Sous unité α et sous unités $\beta\gamma$ ne possèdent pas les mêmes effecteurs (Tableau II).

Tableau II : Exemples d'effecteurs des sous-unités des protéines G et effets de l'activation des récepteurs y étant couplés.

DAG : Diacylglycérol

PIP3 : Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate

IP3 : Inositol trisphosphate or inositol 1,4,5-trisphosphate

Effecteurs des sous unités α		
Gs (α_s)	Activation des adénylcyclases	↗ AMPc
Gi (α_i)	Inhibition de certaines adénylcyclases	↘ AMPc
Gq (α_q)	Activation des phospholipases C β	↗ IP3 (↗ Ca ²⁺) ↗ DAG (activation des PKC)
Effecteurs des sous unités $\beta\gamma$		
G $\beta\gamma$ ($\beta\gamma$)	Activation des phospholipases C β	↗ IP3 (↗ Ca ²⁺) ↗ DAG (activation des PKC)
G $\beta\gamma$ ($\beta\gamma$)	Activation des IP3kinases	↗ PIP3 puis activation des phosphokinases B, des MAPkinases, de la phospholipase A2
G $\beta\gamma$ ($\beta\gamma$)	Activation ou inhibition d'adénylcyclases et de canaux ioniques	

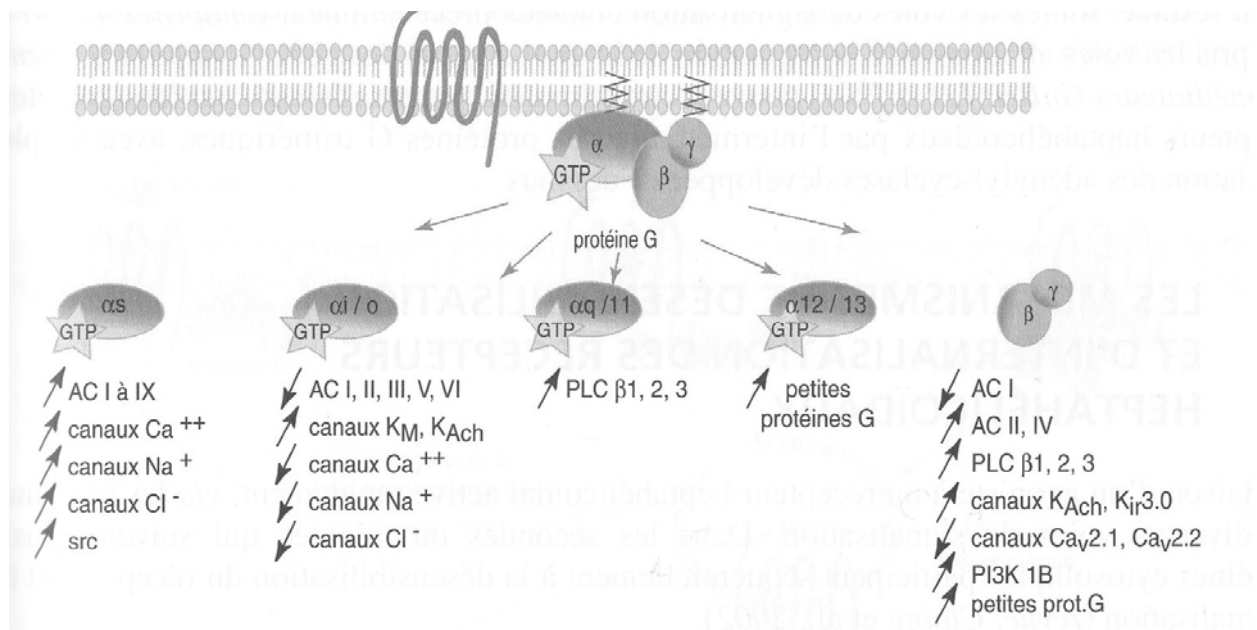


Figure 17 : Protéines G trimériques et effets signaux associés¹⁵.

AC : Adénylcyclase.

src : Tyrosines kinases solubles de la famille src.

PLC : Phospholipase C.

PI3K : IP3 kinase

b) Les différents types de récepteurs dopaminergiques.

Parmi les cinq sous-types de récepteurs à la dopamine, notés D1 à D5, on distingue deux familles en fonction du rôle stimulant ou inhibiteur qu'elles peuvent avoir. Cette différence d'action est justement due à la protéine G couplée au récepteur. Leurs caractéristiques sont rappelées dans le Tableau III et illustrées dans la Figure 18.

Tableau III : Caractéristiques des récepteurs dopaminergiques¹⁶.

	Famille D1 like		Famille D2 like.		
	D1	D5	D2	D3	D4
Action	Activation du neurone qui les porte.		Inhibition du neurone qui les porte.		
Localisation cellulaire	Post synaptique		Pré et post synaptiques		
Localisation centrale	Noyau caudé Putamen Noyau accumbens Tubercules olfactifs Périphérie	Hippocampe Hypothalamus	Noyau caudé Putamen Noyau accumbens Tubercules olfactifs	Ilôts de Calleja Noyau accumbens	Amygdale Cortex frontal Hippocampe Cœur
Protéine G	Gs		Gi/o		
Messenger intra Cellulaire	↗ AMPc		↘ AMPc ↗ AA ↗ K ⁺ ↘ Ca ²⁺	↘ AMPc	↘ AMPc
Agoniste	Fénoldopam SKF 82958 SKF 38393	SFK 38393 6,7-ADTN	Apomorphine Bromocriptine	Apomorphine Quinpirole 7-OH-DPAT	Apomorphine Quinpirole
Antagoniste	SCH 23390 Butaclamol	SCH 23390	Dompéridone Halopéridol Raclopride Spipérone Sulpirine	Raclopride Spipérone Sulpiride	Clozapine Spipérone

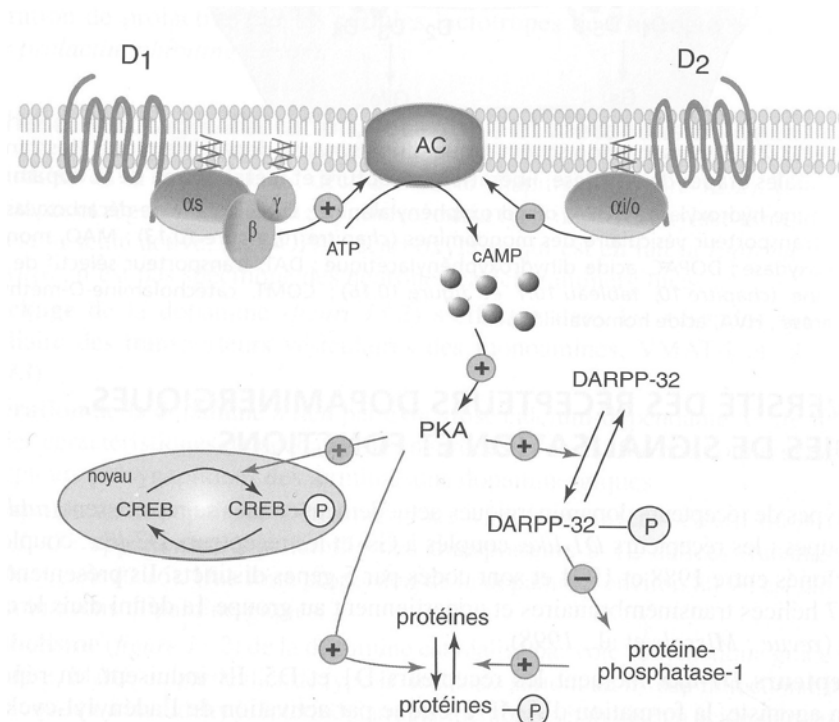


Figure 18 : Voies de signalisation mises en jeu par la stimulation des récepteurs dopaminergiques¹⁷.

AC : Adénylcyclase. cAMP : AMP cyclique. PKA : Phosphokinase A. CREB : facteur de transcription.

DARPP-32 : Dopamin and cyclic AMP regulated phosphoprotein of 32 kDa

L'activation des récepteurs D1 provoque la phosphorylation (activation) de nombreuses protéines intra cytoplasmiques et limite leur désactivation par déphosphorylation en exerçant un rétro contrôle négatif sur la protéine phosphatase-1

Globalement le fonctionnement des voies de signalisation peut être schématisé ainsi :

i. Récepteurs D1 like (activateur) :

D1/D5 → Gs → Adénylcyclase activée → Augmentation des concentrations en AMPc → Activation de la phosphokinase A → Diminution de la conductance potassique → Dépolarisation de la cellule → Augmentation du potentiel d'action de la cellule (activation).

En périphérie, les récepteurs D1 après stimulation provoquent :

- Une vasodilatation artérielle après activation de la phosphatase des chaines légères de la myoglobine par la phosphokinase A ;
- La stimulation de la sécrétion d'adrénaline par les cellules chromaphines de la médullosurrénale ;
- L'augmentation de la filtration glomérulaire et l'inhibition de la réabsorption tubulaire rénale du sodium ;
- La stimulation de la sécrétion de rénine par les cellules juxtaglomérulaire.

ii. Récepteurs D2 like (inhibiteur).

Leurs voies de signalisation sont plus diversifiées que celles des récepteurs D1-Like. Les récepteurs post synaptiques sont portés par des neurones GABAergiques de la voie striato-pallidale-indirecte. Leur stimulation diminue la libération de neuromédiateurs par les neurones les portant.

D2 post-synaptiques → Gi → Adénylcyclase inhibée → Diminution des concentrations en AMPc → Phosphokinase A inactivée → Augmentation de la conductance potassique → Hyperpolarisation de la cellule → Baisse du potentiel d'action de la cellule (inactivation).

Précisons le rôle particulier que jouent les récepteurs D2 postsynaptiques. Dans l'antéhypophyse, ils sont responsables de l'action inhibitrice de la dopamine sur la sécrétion de prolactine par les cellules lactotropes. Cela explique certains effets secondaires de type galactorrhée rencontrés avec les neuroleptiques (antagonistes D2) qui bloquent ces récepteurs.

Les récepteurs pré-synaptiques, lorsqu'ils sont portés par des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striatale, jouent un rôle d'autorécepteurs exerçant un rétrocontrôle négatif sur la libération de dopamine.

D2 pré-synaptiques → Gi (α) Adénylcyclase inhibée → Diminution des concentrations en AMPc → Phosphokinase A inactivée → canaux calciques peu phosphorylés → Diminution de l'influx en Ca^{2+} → Diminution de l'exocytose.

D2 pré-synaptiques → Gi ($\beta\gamma$) → $\beta\gamma$ -canaux calciques Ca^{2+} voltage dépendant → Diminution de l'influx de Ca^{2+} → Diminution de l'exocytose.

Des récepteurs D2 sont aussi présents dans une aire cérébrale de la partie caudale du quatrième ventricule dépourvue de barrière hémato encéphalique : l'area postrema. C'est la stimulation de ces récepteurs qui est responsable de phénomènes de nausée ou de vomissement fréquemment rencontrés avec les thérapeutiques agonistes dopaminergiques. Ces vomissements peuvent être bloqués par la dompéridone (Motilium®), un antagoniste dopaminergique de type neuroleptique ne passant pas la barrière hémato encéphalique. Cette propriété lui permet d'être administré chez le parkinsonien, sans risquer un effet antagoniste dopaminergique sur les structures des ganglions de la base qui se situent au delà de la barrière.

II) Les ganglions de la base^{18 19}.

« Lorsque j'ai observé cliniquement mes deux premières douzaines de Parkinsoniens, j'étais convaincu que je savais où se situait la cause du tremblement et de la rigidité. Quand j'ai examiné ma septième douzaines de cerveaux de malades, j'en étais beaucoup moins sûr car je me sentais alors aussi capable de prouver une théorie que son contraire »

Lewy en 1940.

1) Définition.

Les ganglions de la base sont en neuro-anatomie, un ensemble de structures (noyaux) de substance grise sous-corticales situées approximativement au milieu du cerveau humain. Ils étaient appelés autrefois « *noyaux gris centraux* » ou « *noyaux basaux* », mais ces termes incluait aux ganglions de la base d'autres structures grises sous-corticales disparates que l'anatomie mettra longtemps à distinguer. L'adjectif « *central* » ne correspondant pas à une définition anatomique précise a été abandonné. Et bien que le terme « *ganglion* » ne soit pas non plus adéquat comme terme descriptif d'un élément du système nerveux central, les anciennes dénominations ont tout de même été remplacées par l'appellation « *système des ganglions de la base* », actuellement utilisée internationalement. Il est cependant intéressant de voir que les termes de « *noyaux gris centraux* » ou son équivalent « *central grey nuclei* » ont marqué la systématique anatomique des pays francophones et restent par habitude occasionnellement usités dans les publications scientifiques contemporaines bien qu'ils ne soient pas un strict équivalent anatomique du système des ganglions de la base.

Les ganglions de la base sont structurellement des masses nucléaires sous-corticales dérivées du télencéphale appartenant au système extrapyramidal. Ils sont un élément clef de la motricité et permettent de moduler le mouvement, en particulier les mouvements appris et exécutés de façon automatique.

Anatomiquement, les ganglions de la base se composent d'un ensemble de structures sous-corticales. Ils regroupent schématiquement le corps strié (Noyau caudé, putamen, pallidum) et le complexe amygdalien (Figure 19 ; Figure 20 ; Figure 21).

On distingue ainsi :

- Le noyau caudé ;
- Le noyau lenticulaire de forme pyramidale séparé en deux parties :
 - Le putamen sur la face externe, étroitement lié au noyau caudé par de nombreux ponts ;
 - Le pallidum sur la face interne, lui-même divisé en divers sous-noyaux : les globulus pallidus interne et externe et le pallidus ventral avec son segment latéral (PVL) et son segment médian (PVM).
- Le noyau sous thalamique (ou corps de Luys) ;
- Le locus niger, une masse volumineuse de neurones située au milieu de chacun des deux pédoncules cérébraux constitués de deux régions :
 - La pars compacta du locus niger, dorsale et riche en neurones dopaminergiques. La pigmentation noire est due à la présence de mélanine, produit de la dégradation de la dopamine. Elle projette ses neurones dopaminergiques vers le striatum et forme la voie nigrostriée. Elle contient environ 450 000 neurones, chacun d'entre eux possédant plusieurs milliers de terminaisons. Dans la maladie de Parkinson, c'est une perte neuronale massive affectant cette population de cellules qui entraîne les signes majeurs de la pathologie. Malgré la perte neuronale, les patients ne consultent que tardivement, tant les systèmes de compensation dont bénéficie le cerveau sont énormes (la destruction des neurones peut débuter des décennies, 20 voire 30 ans, avant l'apparition des premiers symptômes, qui se manifestent généralement quand plus de 80 % de cette population cellulaire est détruite (Figure 45)). Avant l'apparition des signes de la maladie, le cerveau compense par lui-même la perte neuronale et préserve le patient de la symptomatologie. Ceci traduit les extraordinaires ressources de cet organe. L'étape comprise entre le début de la perte neuronale et l'apparition des symptômes correspond à la phase préclinique de la maladie ;
 - La pars reticulata, ventrale et riche en neurones GABAergiques. Elle est liée fonctionnellement et cytologiquement au pallidum interne avec qui elle peut être quasiment considérée comme une même structure que la capsule interne couperait en deux.

- Le noyau rouge qui joue un rôle dans la synergie des mouvements du corps, l'attitude, la posture et les réflexes labyrinthiques ;
- Aire tegmentale ventrale (ATV) ;
- Aire rétrobulbaire (ARR) ;
- Noyau pédonculo-pontin (NPP) avec pars dissipata et compacta ;
- Le thalamus situé de part et d'autre du troisième ventricule est, selon certains auteurs, exclu des ganglions de la base à l'inverse du noyau sous thalamique. Chaque thalamus de forme ovoïde est divisé par de minces cloisons en trois masses : les noyaux antérieurs, postérieurs et latéraux. C'est le noyau ventro-latéral qui entre dans l'organisation motrice en activant le programme moteur. On distingue aussi le complexe central du thalamus incluant le centre médian (CM) et le noyau parafasciculaire (Pf).

A côté de cette organisation anatomique se juxtapose une organisation fonctionnelle. Le striatum tient son nom de l'apparence striée qu'il présente en microscopie optique en raison des nombreuses fibres qui le composent. Il contient des neurones GABAergiques et 5 à 10 % de neurones cholinergiques. Il se subdivise en deux parties :

- Le striatum dorsal, composé du noyau caudé et du putamen ;
- Le striatum ventral, formé du noyau accumbens.

L'organisation structurelle et fonctionnelle des ganglions de la base est d'une complexité extrême. Celle-ci fut pressentie de longue date comme en témoigne Wilson qui les qualifiait au début du XXème siècle de « fondations obscures du cerveau ».

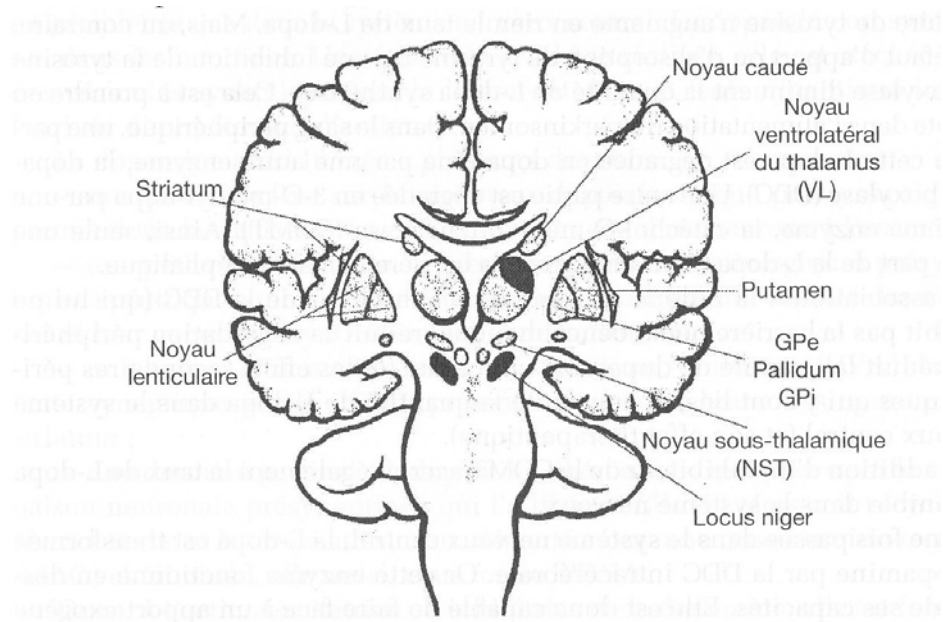


Figure 19 : Anatomie des ganglions de la base²⁰.

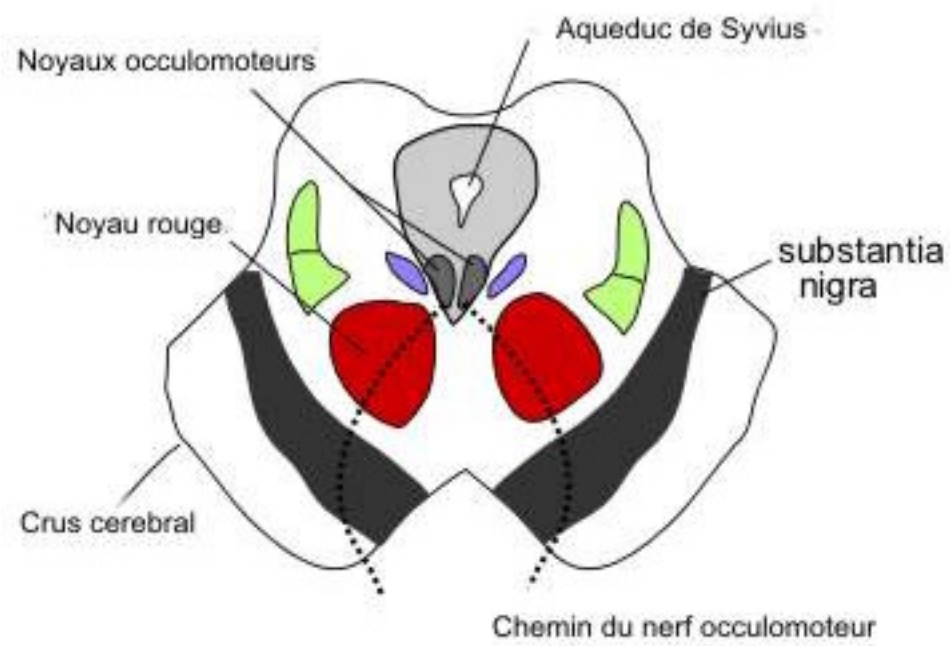


Figure 20 : Section transversale du mésencéphale au niveau du colliculus supérieur.

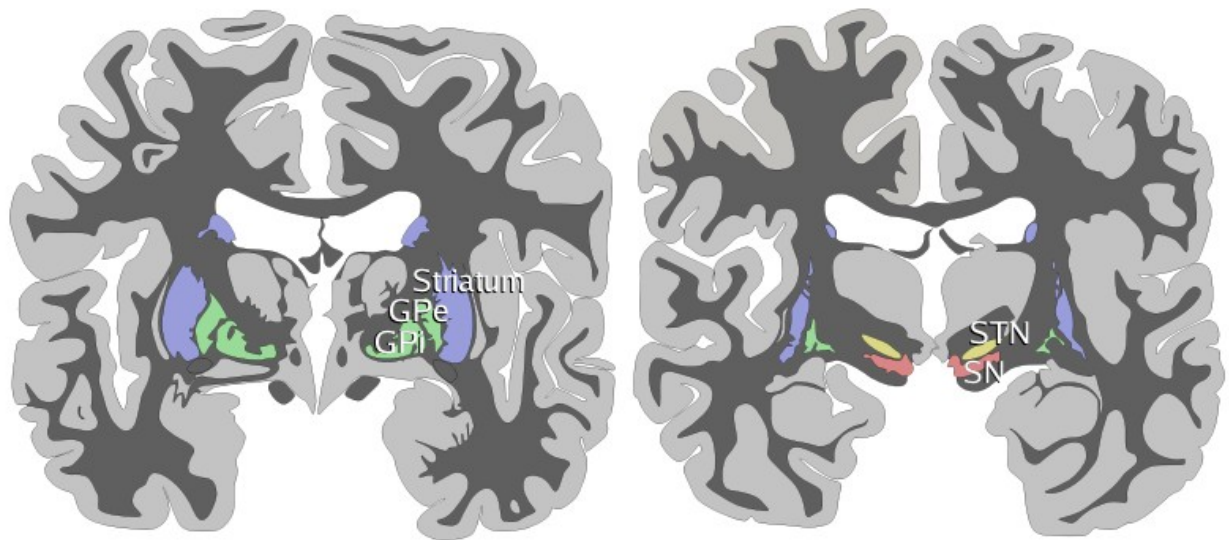


Figure 21 : Coupes coronales de cerveau humain et position de certains éléments des ganglions de la base.

En bleu, le striatum,

En vert le globus pallidus (interne GPi et externe GPe).

En jaune le noyau sous-thalamique.

En rouge la substance noire (pars reticulata and pars compacta).

2) Rôles des ganglions de la base.

Les ganglions de la base forment avec le cortex cérébral et le thalamus un circuit striato-thalamo-cortical qui joue un rôle fondamental dans la motricité volontaire mais aussi dans de nombreuses autres fonctions : cognitives (comme l'apprentissage, la mémoire), affectivo-émotionnelle, motivationnelle ou l'adaptation à l'environnement.

L'importance des ganglions de la base est toute particulière dans le cas de l'exécution de mouvements volontaires automatisés. Lorsque l'on décide d'effectuer un acte moteur, la décision de réaliser cet acte est transmise à un centre cortical chargé de la préparation d'un programme moteur adéquat. Il initie l'exécution de ce programme moteur par l'activation des structures exécutives du cortex moteur. Dans le cadre d'un acte moteur appris de longue date et automatisé (comme la marche par exemple), la pensée peut se détacher de la réalisation de ce programme moteur (préparation et exécution de l'action) et se consacrer à d'autres tâches (parler, penser) en même temps. Malgré cela, le programme moteur n'est pas suffisamment automatisé pour pouvoir s'adapter en permanence aux modifications de la posture ou de l'environnement qui surviennent, comme par exemple un dénivelé, un obstacle, le seuil d'une porte, un escalier ou la modification des contrastes lumineux et visuels. Une adaptation permanente est donc nécessaire. Elle est rendue possible grâce à un relais modulateur placé en parallèle et qui influe sur l'exécution du programme moteur en permanence en fonction des informations sensorielles, proprioceptives, mnésiques ou émotionnelles reçues. Le programme moteur le plus adapté est initié avec adaptation du pas, du balancement des bras pour rétablir un équilibre, ou une adaptation de la posture dans l'exemple de la marche. La modulation d'exécution du programme moteur est rendue possible par un système composé de plusieurs bornes interconnectées entre elles et pouvant s'activer ou s'inhiber. C'est justement cette balance activation-inhibition qui permet la régulation fine du système moteur. Dans ce système on compte donc (Figure 22) :

- Le cortex promoteur qui joue le rôle de centre préparateur du programme ;
- Le cortex moteur primaire et l'aire motrice supplémentaire qui constituent la structure exécutive ;
- Le système extrapyramidal qui forme le système de relais ;
- Les différents ganglions de la base qui en constituent les bornes.

La diversité des fonctions assurées par les ganglions de la base, est due à leur position de boucle fonctionnelle entre le cortex associatif (lieu de conception des idées motrices ou mentales) et le cortex frontal moteur qui en assure l'exécution.

Au sein de cette organisation, la dopamine joue un rôle clef dans la modulation du système. Une carence en dopamine du locus niger explique donc un dysfonctionnement du système relais.

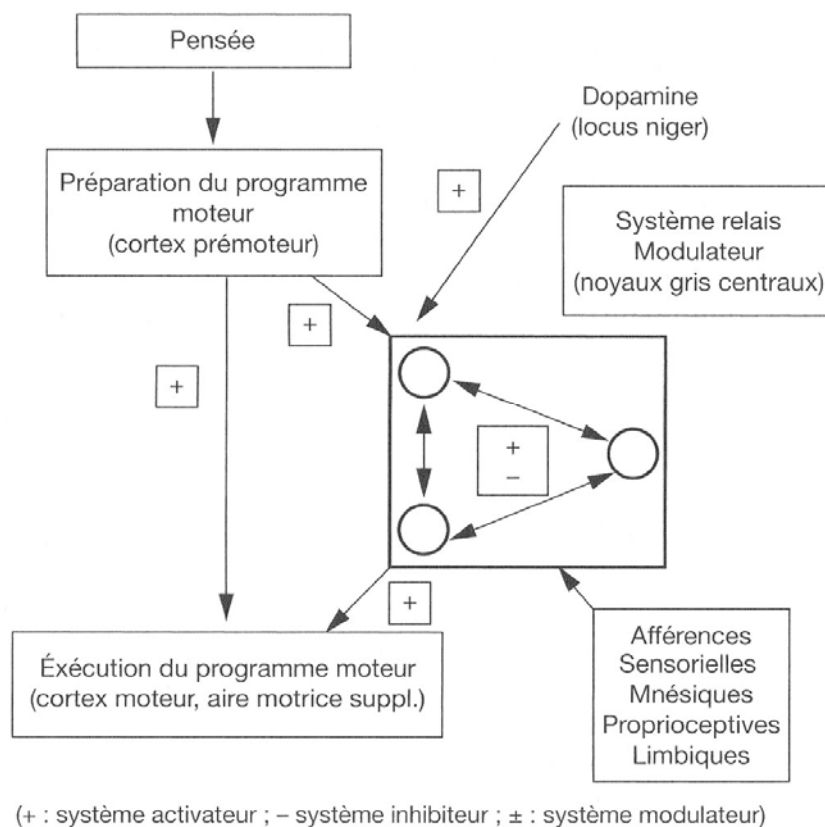


Figure 22 : Rôle des ganglions de la base dans la motricité²¹.

3) Organisation structurelle des ganglions de la base.

a) Aspects macroscopiques.

Le système des ganglions de la base a une apparence macroscopique suggérant la forme d'un entonnoir. L'organisation semble être faite pour une convergence de l'information du pôle d'entrée corticostriatal vers le pôle de sortie pallidonigral. L'anatomie fine et l'électrophysiologie ont pu démontrer une organisation modulaire de cette convergence avec la préservation au sein du système d'une ségrégation fonctionnelle précise et adaptative.

L'entrée du système est composée du striatum dorsal d'origine télencéphalique qui comprend le noyau caudé et le putamen auxquels on adjoint le striatum ventral (ou noyau accumbens) organisé lui même en deux région : le « core » et le « shell ». Le putamen reste localisé à la jonction télencéphale-diencephale et constitue, avec les deux segments concentriques du pallidus (externe GPe et interne GPi), le noyau lenticulaire. Celui-ci apparaît en forme de triangle sur les coupes frontales et en virgules sur les coupes horizontales²². La cartographie tridimensionnelle assistée par ordinateur montre que le volume du striatum est 12 fois plus grand que celui du GPe, 20 fois plus grand que celui du GPi et de la substance noire pars reticulata et 60 fois plus grand que celui du noyau sous-thalamique (Figure 23). On peut déjà à cette étape remarquer que ce sont les dommages subis par de très petites structures (à l'échelle du corps humain) qui seront responsables des troubles présents lors de la maladie de Parkinson.

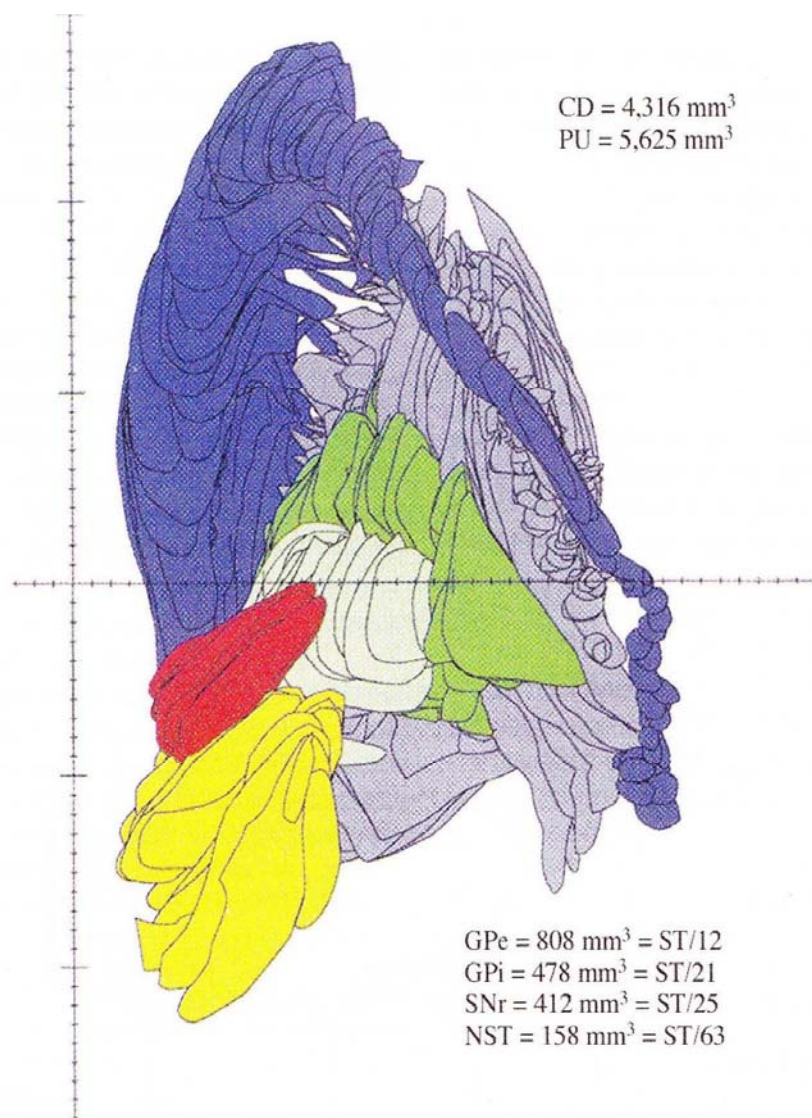


Figure 23 : Aspect macroscopique des ganglions de la base chez l'Homme, vue postérieure²³.

Les axes horizontal et vertical sont gradués en millimètre et orientés selon une ligne CA-CP.

CD : Noyau caudé en bleu foncé.

PU : Putament en bleu clair.

GPe : Pallidus externe en vert foncé.

GPi : Pallidus interne en vert clair.

NST : Noyau sous thalamique en rouge.

SNr : Substance noire pars reticulata en jaune.

ST = volume du striatum (CD + PU)

b) Populations neuronales.

De nombreuses populations neuronales sont mises en jeu au sein des ganglions de la base. Leur nature varie en fonction des structures considérées :

Les neurones du striatum. :

La population neuronale majoritaire, à plus de 90 %, est constituée de neurones épineux de moyenne taille (*medium spiny*) dont les dendrites, en arborisation sphérique de 200 à 300 μm , sont couvertes d'épines et dont l'axone qui se projette vers le GPe, le GPi et la SNr comporte une arborisation collatérale très dense qui entre en contact avec d'autres neurones épineux voisins. Ces neurones sont GABAergiques et contiennent aussi des peptides colocalisés (Substance P et dynorphine d'une part, enképhaline d'autre part). Cela participe à leur différenciation en deux sous-populations de neurones de projection. Les afférences corticales glutaminergiques, faisant synapse sur la tête des épines dendritiques, sont elles-mêmes contrôlées par d'autres afférences faisant synapse en aval sur le pédicule des épines ou sur le tronc dendritique : dopaminergiques de la SNc, glutaminergiques du complexe CM/Pf du thalamus, ainsi que d'autres neurones striataux.

Les autres neurones striataux comprennent de petits interneurons GABAergiques ayant un rôle inhibiteur local, de gros neurones cholinergiques avec une activité tonique ayant un rôle essentiel dans l'apprentissage (TAN ou Tonically Active Neurons). On retrouve aussi d'autres neurones leptodendritiques au rôle mal connu.

Les neurones pallidaux GPe et GPi et nigraux (SNr) :

Ces neurones GABAergiques sont inhibiteurs sur leur cible de projection (Thalamus et NPP). Ils ont des dendrites très longues, lisses et peu ramifiées. Les neurones pallidaux ont une arborisation en forme de disque aplati alors que celle des neurones nigraux prend la forme d'un cône ramassé orienté perpendiculairement à la projection striatale. Les boutons synaptiques dendritiques reçoivent à 90 % des afférences striatales inhibitrices. Le reste provient du NST et du NPP avec un contrôle dopaminergique.

Les neurones du NST :

Ces neurones sont homogènes avec une arborisation dendritique comportant de rares épines. Ils sont de dimensions intermédiaires. Ils reçoivent des afférences corticales d'une part, mais aussi en provenance du GPe, du complexe CM/Pf du thalamus et du NPP avec également un contrôle dopaminergique. Ces neurones sont glutaminergiques et excitateurs sur leurs cibles de projection à savoir le GPe, le GPi et la SNr.

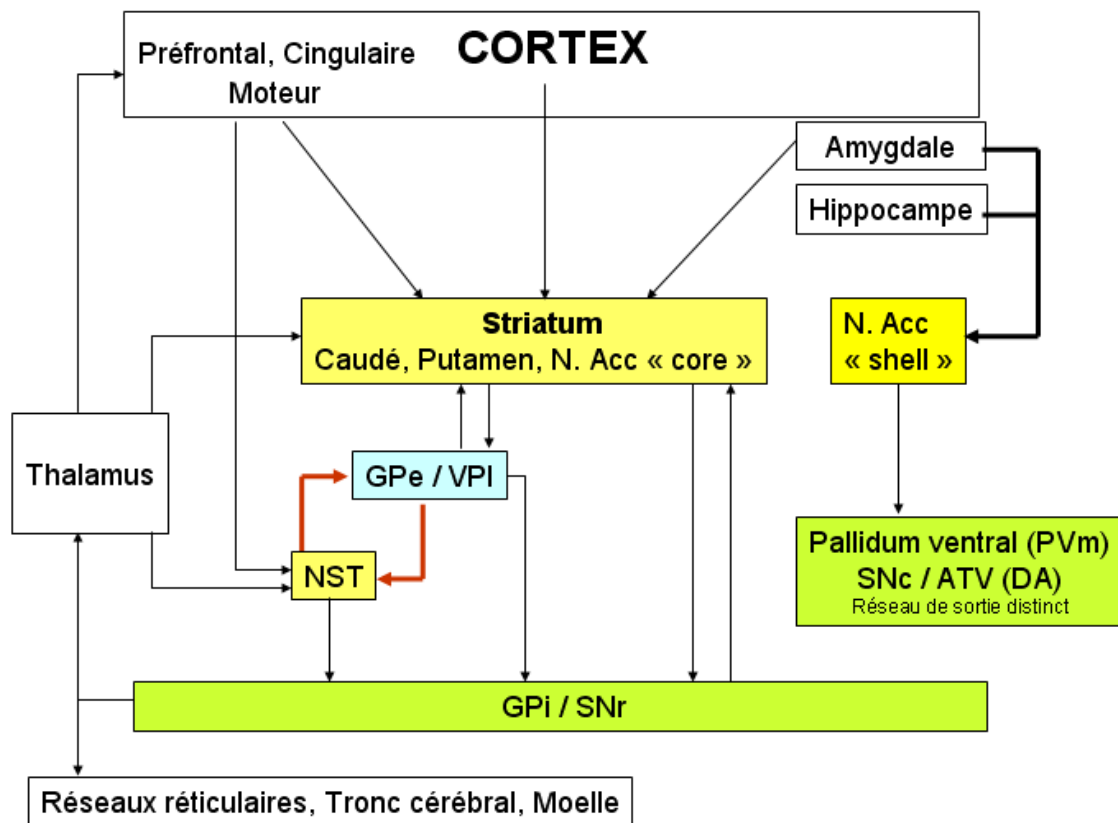
4) Connexions.

a) Organisation des connections.

Une polarité fonctionnelle est fortement suggérée par le caractère globalement unidirectionnel des connexions du système des ganglions de la base avec les autres structures cérébrales. L'organisation se divise en pôles d'entrée, de sortie et des niveaux intermédiaires (relais de transmission ou circuit de régulation interne) (Figure 24).

Le pôle d'entrée est constitué du striatum et du NST. Le striatum (Noyau caudé, putamen et noyau accumbens) reçoit une innervation massive du cortex cérébral, du thalamus intralaminaire, de l'hippocampe et de l'amygdale²⁴. Le NST reçoit des informations du cortex frontal, du noyau Pf du thalamus et du NPP. Les afférences corticales et thalamiques du striatum et du NST sont glutaminergiques de nature excitatrice, ainsi que celles provenant du NPP.

Le pôle de sortie est constitué du GPi, de la SNr et du PVm. La SNr et le GPi reçoivent des projections de l'ensemble du striatum (à l'exception du shell du noyau accumbens), du NST, du GPe et du PVL. Ces deux structures de sortie projettent vers les cortex sensoriomoteur préfrontal et cingulaire via les relais thalamiques et vers le tronc cérébral (tegmenum mésencéphalique, colliculli et NPP). Le PVm assure la transmission des informations venant du shell du noyau accumbens vers le thalamus dorso-médian, le système dopaminergique mésencéphalique et l'hypothalamus.



Ganglions de la base

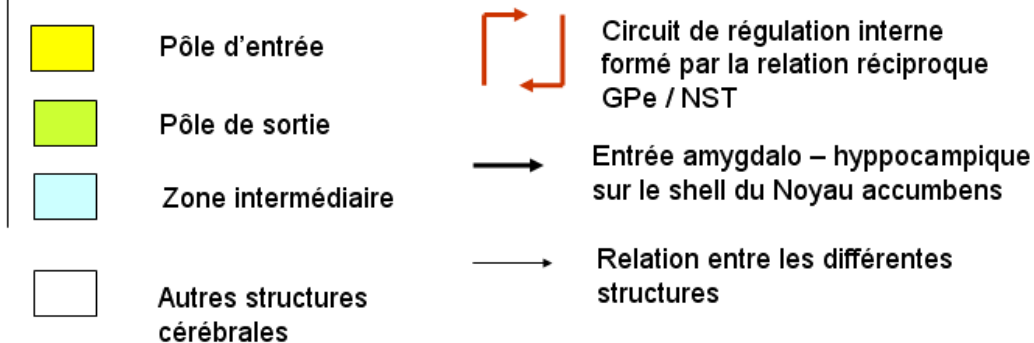


Figure 24 : Plan d'organisation général des ganglions de la base^{25, 26}

Relation entrée sortie et polarité du réseau

ATV : aire tegmentaire ventrale

DA : dopamine

GPe : globulus pallidus externe.

GPI : globulus pallidus interne

N. Acc : Noyau accumbens

NST : Noyau sous thalamique

SNc : Substance noire compacta

SNr : Substance noire reticulata

VPI : segment latéral du pallidus ventral

VPm : segment médian du pallidus ventral

Les niveaux intermédiaires. Ils participent au traitement dynamique des informations entre les pôles d'entrée et de sortie en tenant un rôle propre de relais de transmission et/ou de régulateur interne. Les réponses électrophysiologiques obtenues après stimulation corticale chez les rongeurs et les primates au niveau des neurones du GPi et de la SNr, montrent trois principaux circuits de traitement de l'information entre les niveaux d'entrée et de sortie (Figure 25) :

- un circuit trans-striatal direct (voie directe) ;
- un circuit trans-sous-thalamique direct (voie hyper directe) ;
- un circuit trans-sous-thalamique indirect (voie indirecte trans-striatopallido-sous-thalamique).

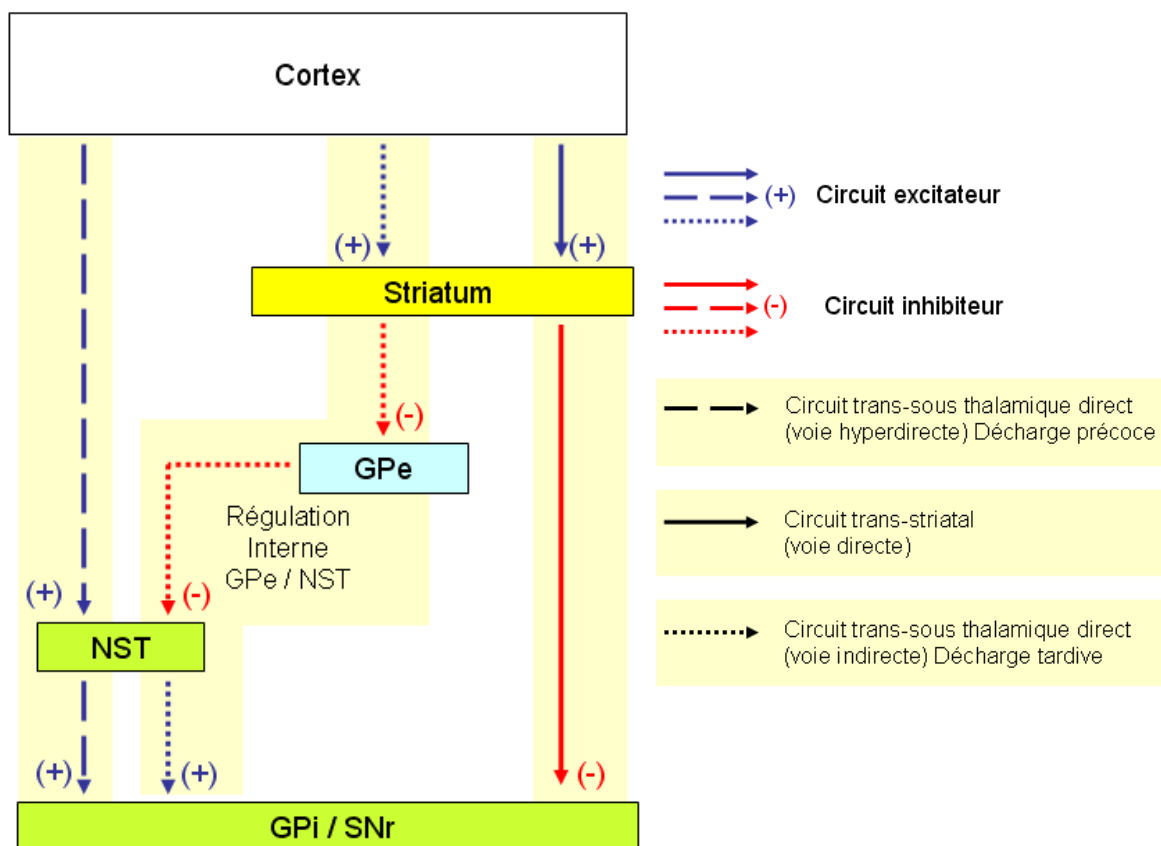


Figure 25 : Voies impliquées dans la réponse triphasique des ganglions de la base

b) Dimensions spatiales.

Le circuit trans-striatal direct peut être considéré comme le cœur du système des ganglions de la base. Il a un rôle de désinhibition des structures cibles par son influence inhibitrice sur les neurones GABAergiques de la SNr et du GPi eux-mêmes inhibiteurs²⁷.

Il existe une véritable somatotopie^b fonctionnelle tout le long de l'axe constitué par le striatum, le pallidum interne et le thalamus, avec constitution de colonnes neuronales impliquées dans l'exécution de programmes moteurs donnés. L'organisation de ce circuit préserve l'architecture modulaire de la projection corticostriatale sous la forme d'une mosaïque fonctionnelle striatale, laquelle se prolonge au niveau de la SNr connectant chaque secteur de la mosaïque striatale à une population distincte de neurones de sortie. Le but de cette organisation est de réaliser une inhibition latérale permettant le renforcement du rapport signal / bruit et donc une meilleure transmission du signal sélectionné (Figure 26). Cette ségrégation fonctionnelle au sein du système constitue une extension du concept de somatotopie et doit coexister avec l'autre notion de convergence intégrant ainsi des informations provenant d'un grand nombre de neurones striataux (Figure 27).

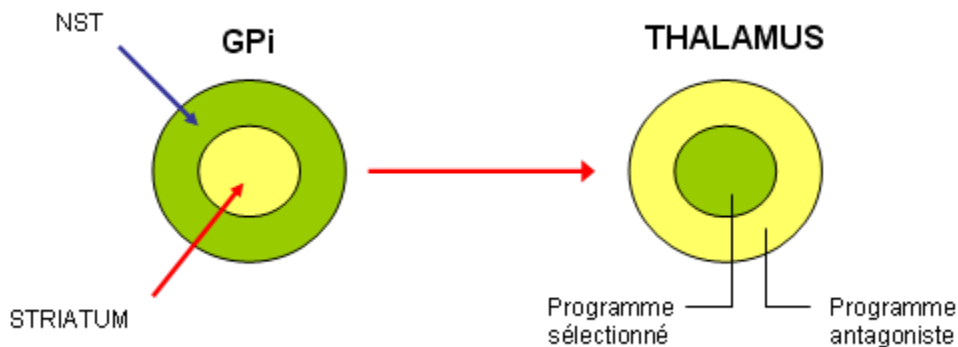


Figure 26 : Phénomène d'inhibition latérale et renforcement signal / bruit²⁸.

Flèches rouges : inhibition. Flèche bleue : activation.

^b Ce terme fut introduit durant les années 1940-1950 par le Dr Wilder Penfield, neurochirurgien à Montréal, pour décrire les localisations motrices et sensibles au niveau de cortex cérébral. Il désigne la représentation du corps, point par point, par des éléments nerveux discrets au sein d'une structure nerveuse, qui permettent au système nerveux la discrimination spatiale lorsqu'il reçoit des messages sensitifs et la commande précise de différents segments corporels quand il élabore une réponse. La somatotopie sensitive quant à elle, est la représentation de la surface cutanée sur la surface du cortex mais l'importance de cette représentation n'est pas proportionnelle à l'étendue de la surface innervée mais en rapport avec la densité des récepteurs (Homunculus sensitif).

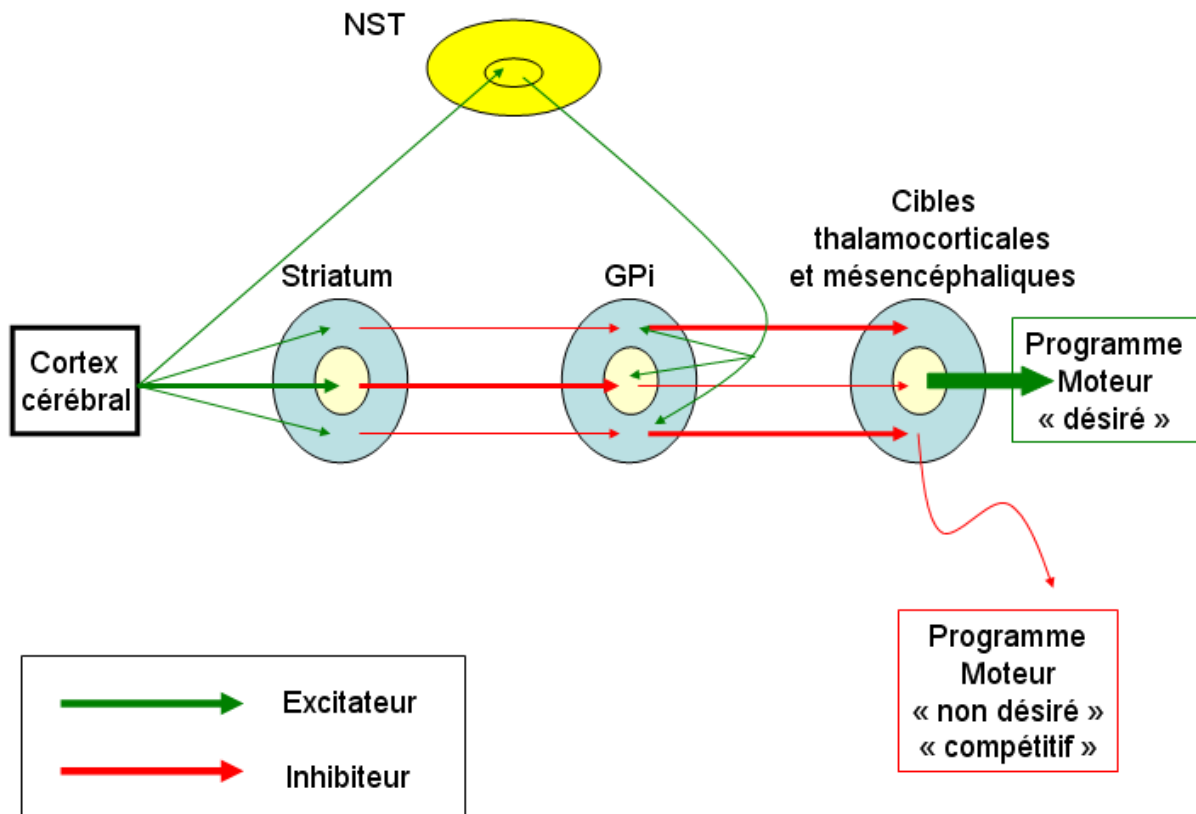


Figure 27 : Illustration de la focalisation spatiale de l'information au sein du système des ganglions de la base^{29, 30}.

c) Dimension temporelle.

Lorsque l'on procède à des enregistrements de l'activation du GPI à la suite d'une activation neuronale secondaire à une stimulation corticale, on observe une série d'événements ordonnés. Dans un premier temps on voit une brève excitation donnée par la voie hyperdirecte (cortex-NST-GPi/SNpr). A celle-ci succède une inhibition provoquée par l'activation de la voie directe (cortex-striatum-GPi/SNpr), puis survient enfin une excitation tardive véhiculée par la voie indirecte (cortex-striatum-GPe-GPi/SNpr et désinhibition du NST). Cette séquence temporelle contrôle ainsi la durée et l'amplitude du mouvement ou d'autres programmes comportementaux comme la mémoire, le travail, l'attention...

(Figure 25 et Figure 28).

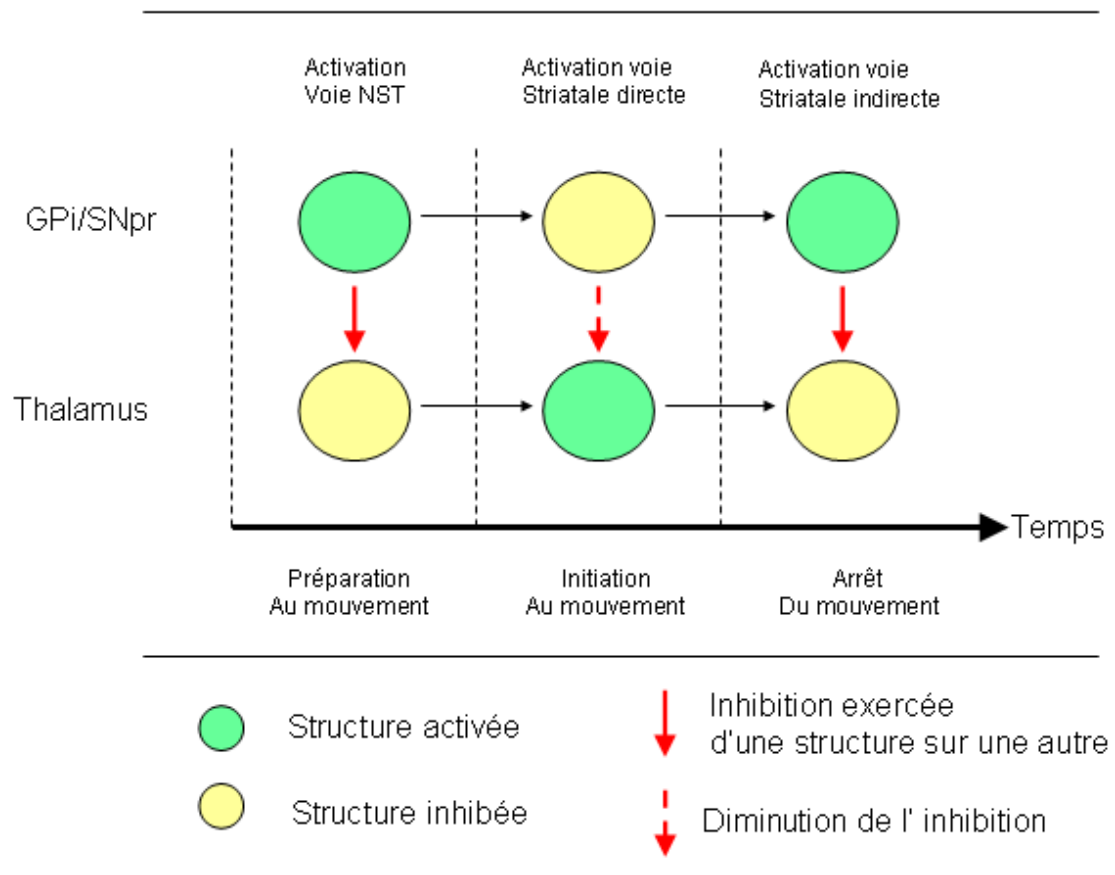


Figure 28 : Dimension temporelle des connexions³¹.

Au niveau de la structure cible, les phénomènes enregistrés sont les suivants :

- L'activation de la voie hyperdirecte par le NST permet une inhibition diffuse des neurones impliqués dans le comportement à venir (phase de préparation au mouvement correspondant à une mise à zéro des neurones) ;
- L'activation de la voie striatale directe permet l'activation phasique de la structure cible et donc l'initiation du mouvement ou du comportement moteur ;
- L'activation de la voie striatale indirecte provoque enfin l'inhibition de la structure cible et donc l'arrêt de l'exécution du programme moteur (Figure 27).

d) Dimension spatiotemporelle des connexions.

La conciliation des aspects spatiaux et temporels des connexions vise uniquement la bonne réalisation du programme choisi par une préparation des structures, une réalisation du programme et un arrêt précis de celui-ci. Chaque circuit intègre les données spatiales et temporelles à cet effet :

- L'activation de la voie hyperdirecte par le NST inhibe les neurones de la structure cible du programme choisi (remise à zéro) ;
- L'activation de la voie striatale directe initie le programme choisi ;
- L'inhibition latérale réalisée par la voie indirecte facilite le mouvement alors même que la voie directe a cessé d'être activée ;
- L'ultime activation de la voie directe portant sur la colonne neuronale impliquée dans le programme moteur, entraîne son arrêt ;
- En ultime lieu, une activation diffuse du GPe en périphérie et au centre des colonnes concernées entraînent une activation corticale diffuse visant à retrouver l'état basal.

e) En conclusion.

La régulation interne du système des ganglions de la base est assurée par la boucle du GPe et du NST d'une part³² ainsi que le complexe thalamique CM / Pf d'autre part^{33,34}. Quatre circuits régulateurs ont pu être ainsi décrits :

- Le circuit NST – GPe – NST (boucle d'autostabilisation)³⁵ ;
- Le circuit GPe – NST – GPi de renforcement (inhibiteur et excitateur)³⁶ ;
- Le circuit CM / Pf – striatum – GPi – CM/Pf comme boucle de rétrocontrôle positif^{37, 38} ;
- Le circuit CM / Pf – NST – GPi – CM / Pf comme boucle de rétrocontrôle négatif^{39,40}.

La maladie de Parkinson n'est donc pas uniquement due à un déséquilibre d'activité entre le NST et le striatum ou à une hyper activité des structures de sortie, mais aussi à un changement de la structure temporelle des décharges du NST et à une perte du rapport spatial signal /bruit de fond.

L'akinésie peut ainsi apparaître comme étant la résultante de l'inhibition du programme moteur choisi (par exemple flexion des doigts) et le défaut d'inactivation des programmes antagonistes (extension des doigts) et à la désynchronisation des séquences motrices.

5) Organisation fonctionnelle des ganglions de la base.

a) Le modèle « classique ».

L'organisation fonctionnelle des ganglions de la base a été explorée à partir de l'électrophysiologie et des données morphologiques.

Selon le modèle dit « classique », la voie directe trans-striatale focalise, par le biais d'une désinhibition, la commande sélectionnée au niveau de l'entrée cortico-striatale (Figure 29 ; Figure 30). Le phénomène de focalisation spatio-temporelle au niveau des cibles effectrices thalamocorticales et mésencéphaliques⁴¹ est renforcé par les voies trans-sous-thalamiques hyperdirectes et indirectes par l'atténuation des signaux adjacents compétitifs et non désirés par un mécanisme d'inhibition latérale (Figure 27).

Ce modèle est fondé sur la stricte différenciation de l'afférence dopaminergique nigrostriée, qui réalise deux types d'actions :

- Une action excitatrice médiée par des récepteurs dopaminergiques de type D1 sur les neurones de la voie directe sous-striatale ;
- Une action inhibitrice transmise via des récepteurs dopaminergiques de type D2 sur les neurones de la voie indirecte striatopallido-sous-thalamique.

Cette approche doit toutefois être complétée par d'autres éléments de savoir venus s'ajouter à la connaissance des systèmes dopaminergiques :

- Il a été démontré que les récepteurs D1 et D2 pouvaient être colocalisés sur les mêmes neurones striataux dans une proportion importante^{42,43} ;
- L'innervation dopaminergique ne se limite pas à la projection nigrostratale et comporte aussi des projections extra-striatales vers le GPe, le GPi, le NST et la SNr par libération dendritique⁴⁴ ;
- Il existe des neurones dopaminergiques striataux intrinsèques dont la densité augmente en cas de dénervation dopaminergique⁴⁵.

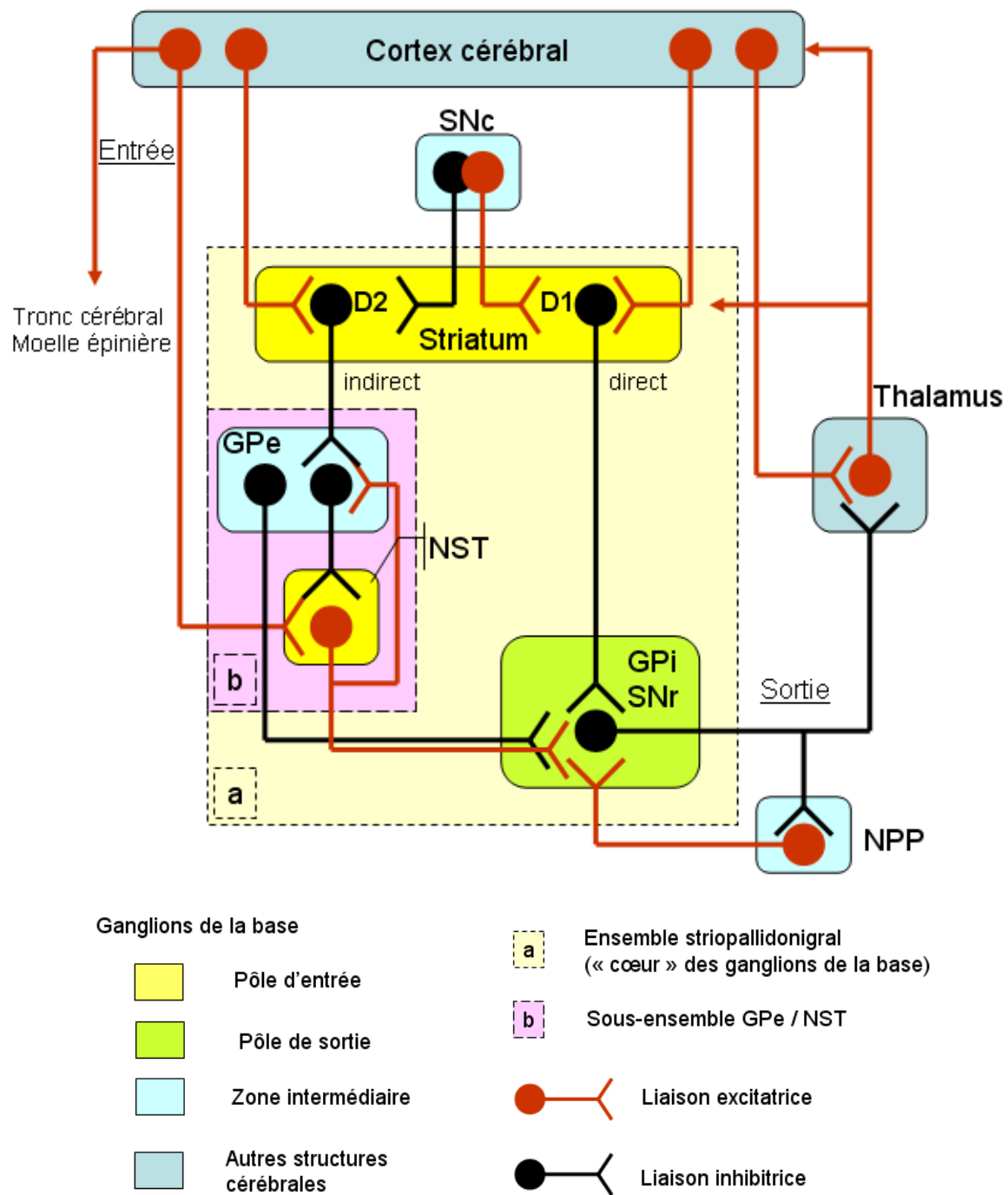


Figure 29 : Diagramme schématisé de la circuiterie fonctionnelle du système des ganglions de la base^{46, 47}.

GPe : Globulus Pallidus externe
 GPi : Globulus Pallidus interne
 NPP : Noyau pédonculo-pontin

NST : Noyau sous thalamique
 SNc : Substance Noire compacta
 SNr : Substance Noire reticulata

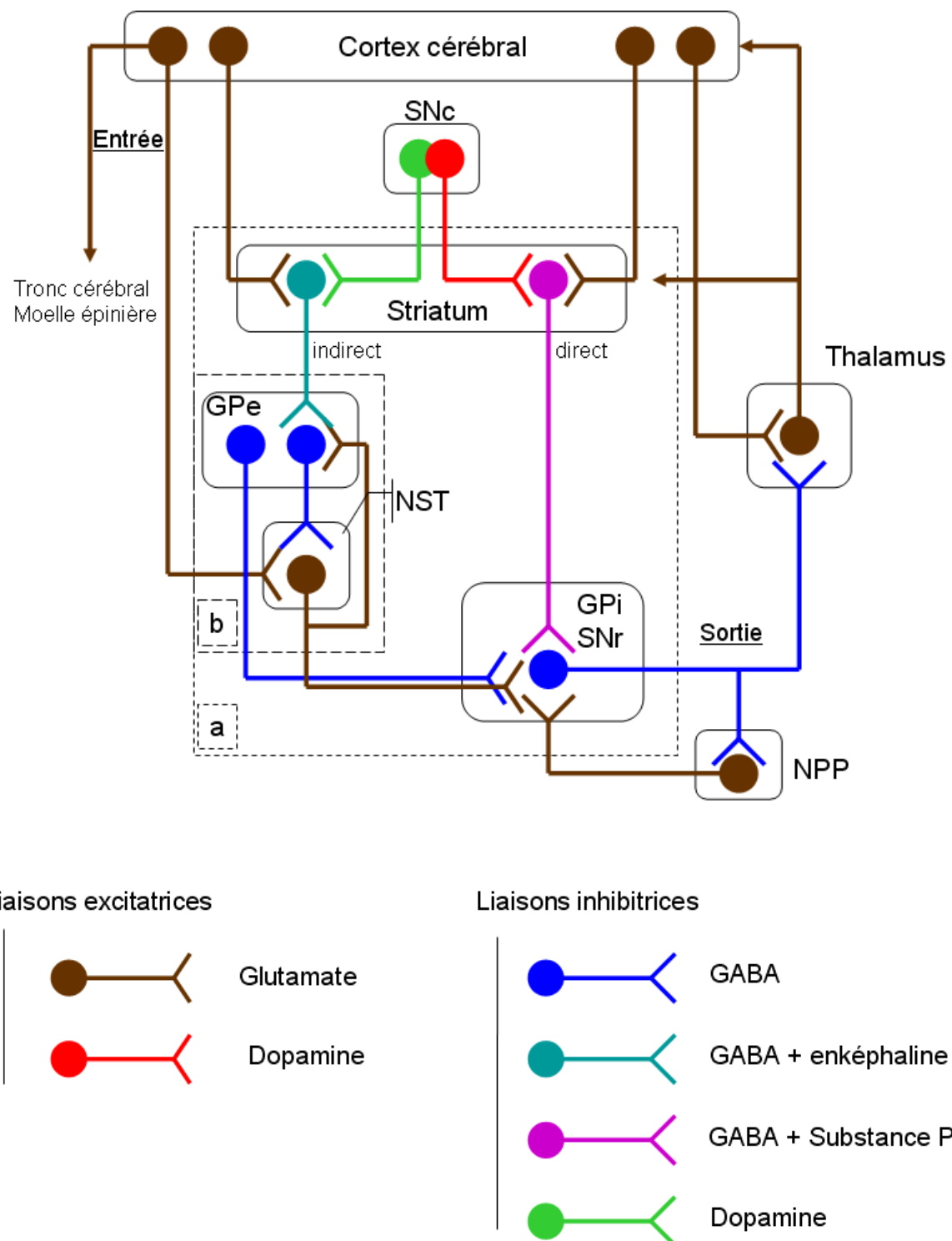


Figure 30 : Diagramme schématique de la circuiterie fonctionnelle du systèmes des ganglions de la base, neuromédiateurs mis en jeu^{48,49}.

D'autre part, et ce en dépit des prévisions du modèle classique en cas de dénervation dopaminergique, des études métaboliques portant sur l'activité de la sous-unité 1 de la cytochrome oxydase (ayant une bonne corrélation avec le niveau d'activité neuronale) mettent en évidence l'absence de réduction de cette activité au niveau du GPe après lésion dopaminergique. Ce résultat est attribué à une augmentation de l'influence excitatrice du NST consécutive, indépendamment d'une réduction d'inhibition du GPe (elle même remise en question)⁵⁰. Bien que ces résultats mettent en avant certaines insuffisances du modèle « classique », les difficultés à surmonter, pour pouvoir avoir une approche de la réalité physiopathologique, sont l'appréhension de la dynamique spatio-temporelle du traitement de l'information au sein du système des ganglions de la base. Celle-ci doit pouvoir intégrer les changements d'états du système en fonction du contexte général et d'événements plus spécifiques. Ces éléments poussent donc de façon implicite à considérer avec plus de précision deux points :

- Le rôle clef de l'innervation dopaminergique dans la régulation « en ligne » du système et dans son adaptation par la motivation et l'apprentissage⁵¹ ;
- La nature de l'information véhiculée sous forme des rythmes de décharge des neurones et des ensembles neuronaux. Ceci peut être fait à l'aide d'enregistrements multisites simultanés avec une analyse de l'évolution de leurs relations de cohérence⁵².

Le rôle de cette démarche vise à passer d'un modèle figé « boîtes et flèches » à des modèles animés plus représentatifs permettant une modélisation dynamique et non plus linéaire.

b) Rôle de l'innervation dopaminergique.

Les neurones dopaminergiques assurent un rôle clef dans le fonctionnement dynamique du système des ganglions de la base, puisqu'ils assurent la détection de la différence entre un événement prévu et la réalité⁵³. En effet, la détection d'une « nouveauté » ou d'un événement signifiant (c'est à dire considéré comme motivant), entraîne une libération phasique de dopamine. Celle-ci intervient comme un agent d'apprentissage. Son objectif est de renforcer et de stabiliser la transmission d'une information adaptée, et au contexte, et aux événements signifiants, selon le modèle dit de l'opérateur arbitre^{54,55}. Ceci peut se faire par une efficacité synaptique accrue (potentialisation à long terme) ou réduite (dépression à long

terme) selon les règles de Hebb³. L'hypothèse d'un modèle dynamique non linéaire vient compléter l'approche de ce modèle d'apprentissage. Il permet d'associer le rôle du renforcement adapté de la réduction dimensionnelle de l'information au travers du système des ganglions de la base (dévolue de façon spécifique à l'influence tonique et continue des neurones dopaminergiques⁵⁶), à l'action stabilisante des circuits de régulation interne (impliquant le NST et le CM / Pf). Le but étant de maintenir l'ensemble du système en état de disponibilité pour l'action⁵⁷.

Au cours de la maladie de Parkinson, la dénervation dopaminergique est responsable de plusieurs troubles :

- L'altération des processus d'apprentissage par insuffisance de la libération phasique en dopamine ;
- Des perturbations de l'état de disponibilité du système de contrôle « en ligne » du mouvement par dégradation de l'influence tonique des neurones dopaminergiques.

Dans ce dernier cas, l'exploration des perturbations par l'électrophysiologie est plus facile du fait de leur caractère « continu ». Ceci pourrait correspondre à une augmentation de fréquence de l'activité neuronale et d'une organisation en saccades, décrites par Wichmann et DeLong en 1996, plus ou moins rythmiques au niveau des structures de sortie des ganglions de la base (GPi et SNr).

c) De l'intention à l'action.

Le système des ganglions de la base se voit attribuer un rôle de planification et de programmation notamment par sa situation privilégiée entre les structures du cortex associatif (lieu où se conçoit une action motrice ou mentale) et le cortex frontal moteur qui en assure la réalisation. Ce rôle doit absolument être lié à la notion de « mémoire procédurale ». Celle-ci est l'aptitude à acquérir par apprentissage des éléments de « savoir-faire » en vue de constituer des répertoires d'action. Une telle notion n'a pu émerger qu'avec la prise en compte des dimensions motivationnelles et cognitives de toutes actions. Le processus d'apprentissage est dynamique durant toutes les expériences sensorimotrices de la vie quotidienne.

³ La règle de Hebb établie par Donald Hebb est une règle d'apprentissage des réseaux de neurones artificiels dans le contexte de l'étude d'assemblées de neurones. Cette règle suggère que lorsque deux neurones sont excités conjointement, cela renforce le lien qui les unit.

Le schéma des séquences propres à la réalisation de toutes actions se diviserait en trois modules (Figure 31). Une planification de l'action est initiée par une idée interne ou un contexte externe (stimulus externe) se confrontant avec l'ensemble du contexte sensoriomoteur et cognitivo-émotionnel et les perceptions adéquates du but de l'action. Un plan d'action correspond à la modélisation globale de l'action prévue. Celle-ci est alors obtenue par l'assemblage, avec organisation séquentielle précise, des programmes élémentaires la constituant. Ils sont par la suite exécutés selon cette même organisation séquentielle pour produire l'action réalisée (Figure 32)⁵⁸.

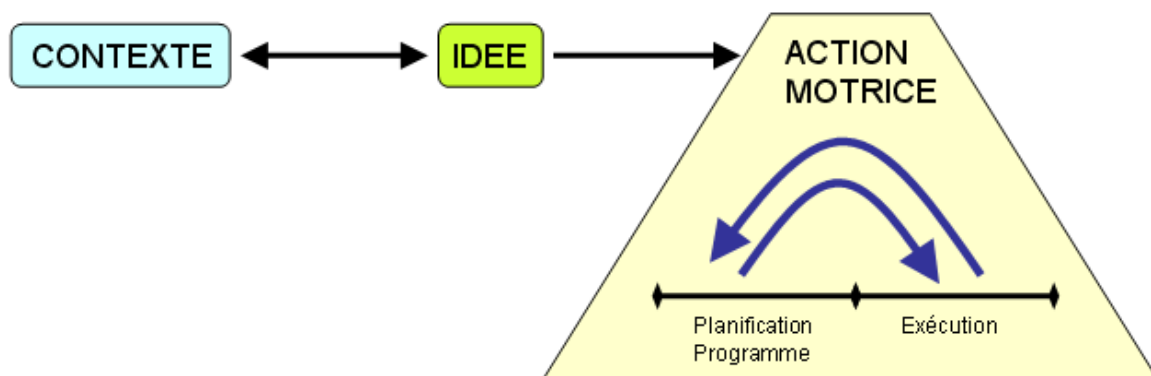


Figure 31 : Initiation d'une action par une idée (interne) ou un stimulus (externe).

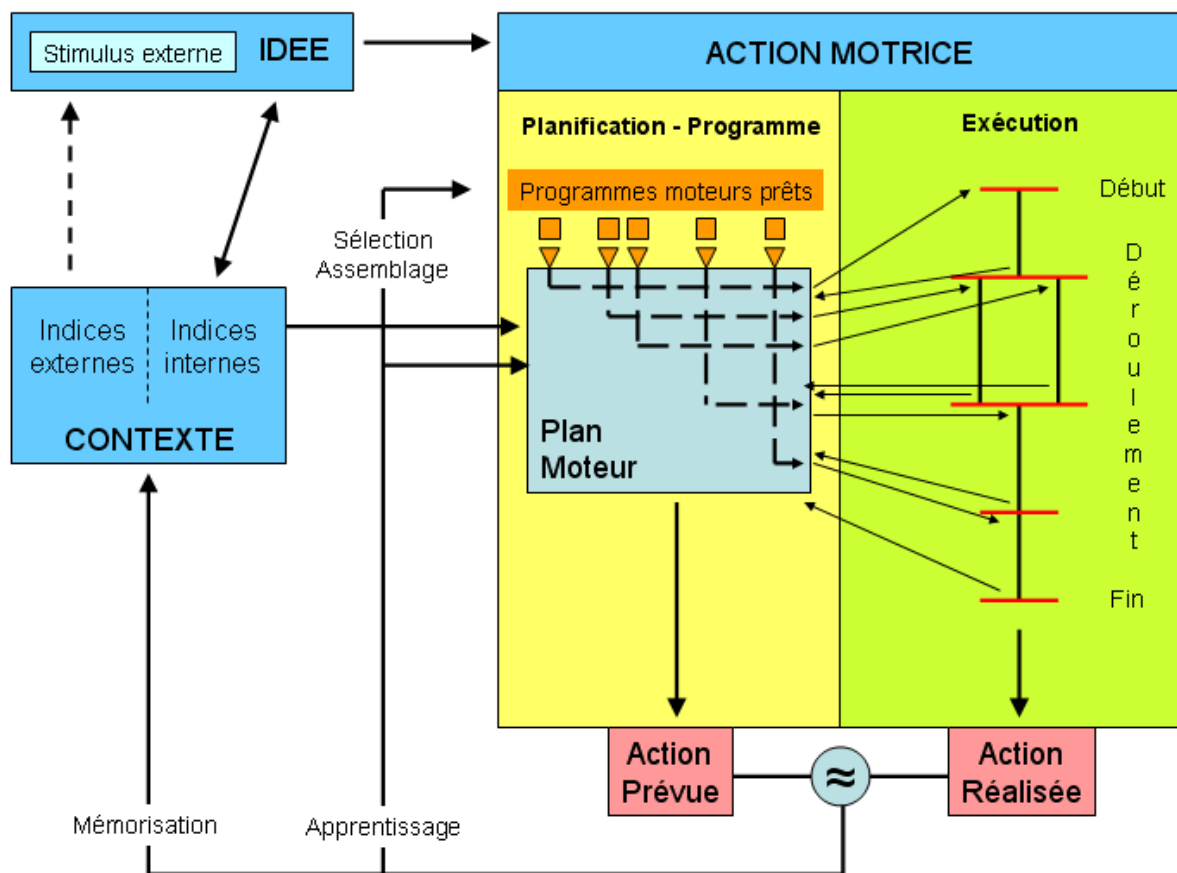


Figure 32 : Organisation d'un plan d'action.

Le plan est distinct des programmes le constituant et les ganglions de la base se voient chargés de « l'exécution automatique des plans moteurs appris »⁵⁹ ; le tout étant placé sous contrôle de la dopamine et des circuits de régulation internes de régulation qu'elle module. Y sont favorisés les phénomènes de focalisation temporelle et spatiale dans un mode de fonctionnement en ligne et dans une dynamique d'apprentissage. Le but étant d'optimiser les plans d'actions. L'ensemble des aspects de l'action (motivation, contrôle attentionnel et intentionnalité) sont placés sous contrôle dopaminergique. Ceci place les ganglions de la base de façon privilégiée dans le contrôle des rythmes corticaux en direction des effecteurs périphériques (Figure 33).

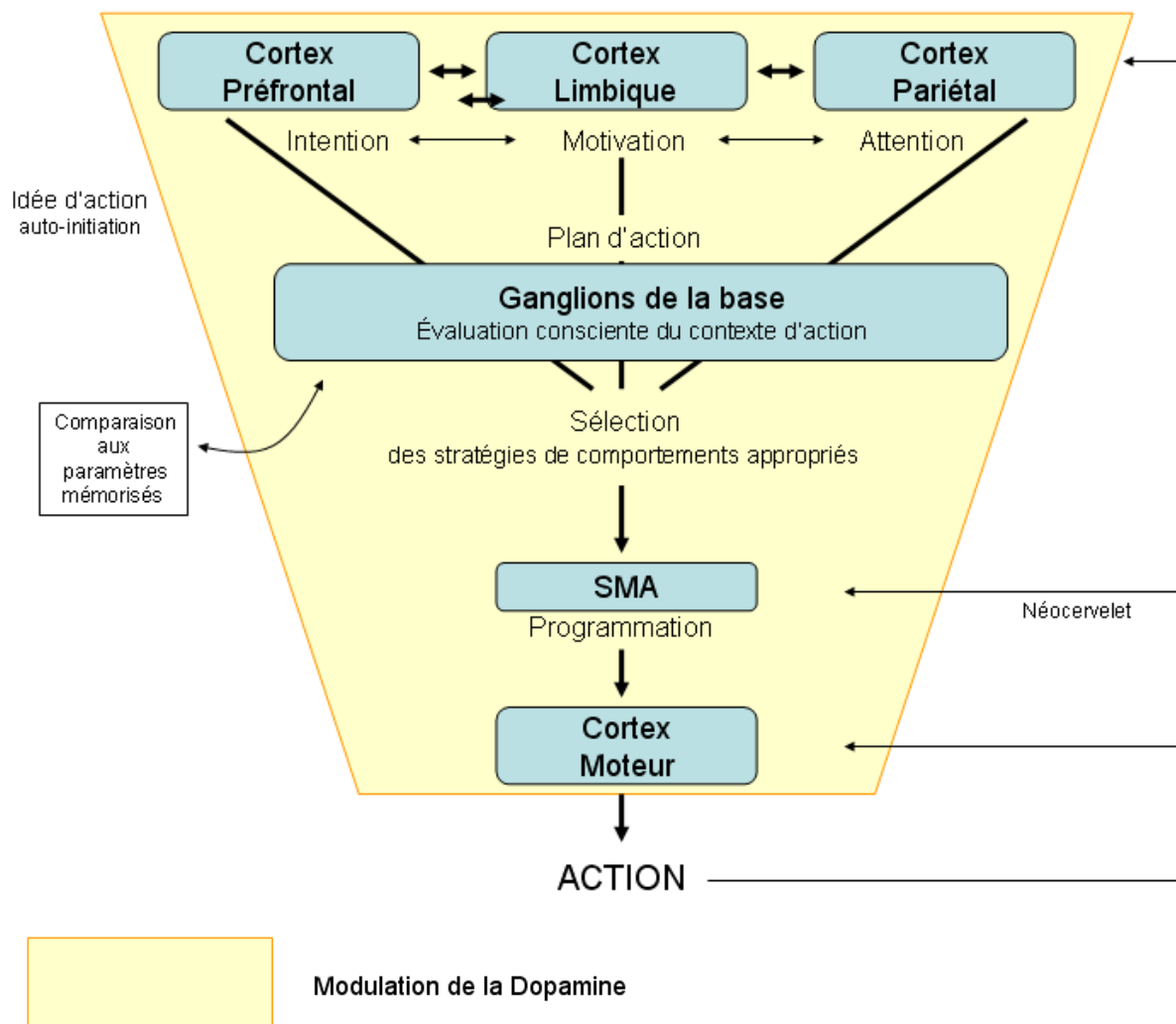


Figure 33 : De l'intention à l'action : modulation dopaminergique de la gestion de l'information corticale (motrice, cognitive et limbique) par le système des ganglions de la base⁶⁰.

Le rôle particulier de la modulation dopaminergique durant les processus d'apprentissage, permet une réorganisation progressive des activités neuronales dans le but de la construction d'une représentation de l'action favorable à son exécution automatique. Le système des ganglions de la base devient l'élément essentiel à la sélection d'une stratégie comportementale où la dopamine exerce une action permissive favorable à la sélection de la stratégie la plus appropriée⁶¹. La Maladie de Parkinson, avec sa dénervation dopaminergique, apparaît comme étant un exemple parmi de nombreux autres de dysfonctionnement du système de régulation des ganglions de la base.

III) Physiopathologie de la maladie de Parkinson ⁶².

La maladie de Parkinson est la conséquence clinique d'une destruction, relativement sélective, du système dopaminergique nigrostriatal avec l'atteinte d'autres systèmes neuronaux non dopaminergiques dans une moindre mesure. Ceci permet d'expliquer les résistances rencontrées durant le traitement dopaminergique et vient à pousser les efforts de recherche vers le développement de traitements neuroprotecteurs capables de ralentir les processus neurodégénératifs. Néanmoins la connaissance encore trop limitée des mécanismes moléculaires de la pathologie reste encore le principal frein à l'innovation thérapeutique.

1) Circuits neuronaux touchés : aux sources de la symptomatologie.

Les symptômes de la maladie de Parkinson sont principalement le résultat de la dépigmentation de la pars compacta de la substance noire des ganglions de la base. Ces neurones se projettent vers le striatum et leur dégénérescence vient perturber l'activité neuronale des ganglions de la base qui régulent, entre autres, les mouvements. La dégénération dans les faits provoque une inhibition des voies directes et une excitation des voies indirectes, alors que ces deux voies sont régulées de façon opposée chez le sujet sain (Figure 34).

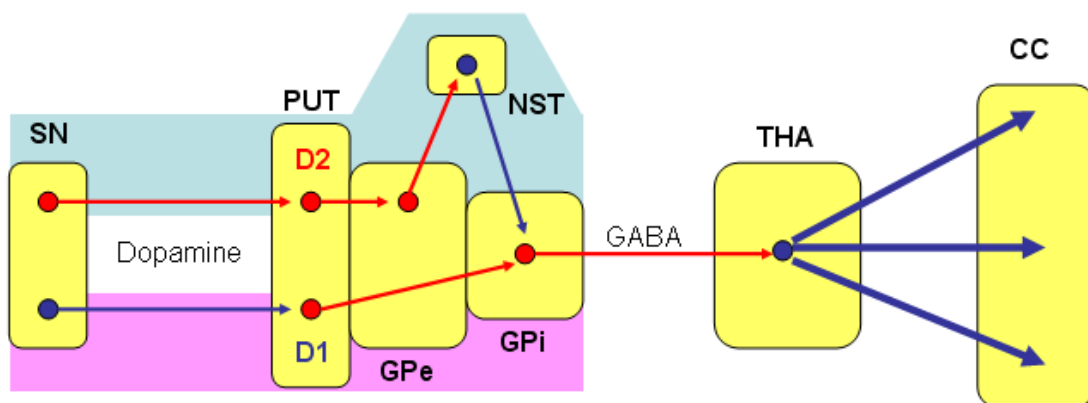


Figure 34 : Physiologie des circuits neuronaux touchés durant la MP.

Situation normale.

En rose : la voie directe

En rose : la voie directe
En bleu : la voie indirecte

Flèches bleus : stimulation du neurone cible.

Flèches rouges : inhibition du neurone cible.

SN : Substantia nigra pars compacta ; PUT : Putamen ; NST : Noyau sous thalamique

GPi/e : Globulus pallidus interne/externe ; THA : Thalamus ; CC : cortex.

La voie directe du mouvement est un circuit cérébral qui permet aux mouvements volontaires d'être initiés. Quand le système moteur est au repos, le segment interne du globulus pallidus envoie des flux inhibiteurs sur le thalamus. Quand le cortex décide qu'un mouvement doit être initié, des signaux sont envoyés du cortex au noyau caudé et au putamen. Ce dernier, via ses récepteurs D1 dopaminergiques, envoie un signal inhibiteur au globulus pallidus par une stimulation de la substance noire. Le globulus pallidus interne se voit inhibé et lève sa propre inhibition sur le thalamus qui envoie à son tour un signal stimulateur au cortex frontal qui initie le mouvement⁶³ (Figure 34).

La voie indirecte du mouvement est un circuit cérébral inhibant les mouvements par un circuit indirect. En situation normale, des neurones inhibiteurs dopaminergiques projettent de la substantia nigra vers des récepteurs dopaminergiques D2 situés sur d'autres neurones inhibiteurs du putamen. Le rôle de ces premiers est de limiter l'action inhibitrice des seconds. En effet les neurones du putamen ont une action inhibitrice sur des neurones GABAergiques inhibiteurs du globulus pallidus externe qui agissent sur les neurones du noyau sous thalamique pour en réguler l'activité excitatrice qu'ils ont sur le globulus pallidus interne. A ce niveau les deux voies se rejoignent pour limiter l'inhibition du GPi sur le thalamus, lui-même activateur des centres moteurs du cortex. Le regroupement des deux voies permet une modulation fine des informations délivrées par le thalamus vers le cortex (Figure 34).

Dans le cadre de la maladie de Parkinson, les troubles moteurs proviennent du déficit dopaminergique de la substantia nigra sur les récepteurs du putamen (Figure 35). L'absence de dopamine provoque une inhibition renforcée du thalamus sur le cortex frontal (responsable de la réalisation du mouvement), résultant d'une hausse du tonus inhibiteur du GPi, elle-même résultat conjoint de la sur-stimulation du NST (voie indirecte) et une absence d'inhibition du GPe (voie directe). En remontant les circuits neuronaux, on voit comment le déficit en dopamine et les différents récepteurs dopaminergiques (D1 pour la voie directe et D2 pour la voie indirecte) sont responsables de la symptomatologie. Les dommages de la voie indirecte sont responsables de l'incapacité d'adapter les programmes moteurs pour celui qui est désiré à un instant donné : c'est-à-dire à un effet hypo-kinétique inhibant le mouvement (opposé aux effets hyper-kinétiques observés dans la chorée de Huntington⁶⁴ voir Figure 36). Les perturbations de la voie directe, elles, facilitent le mouvement.

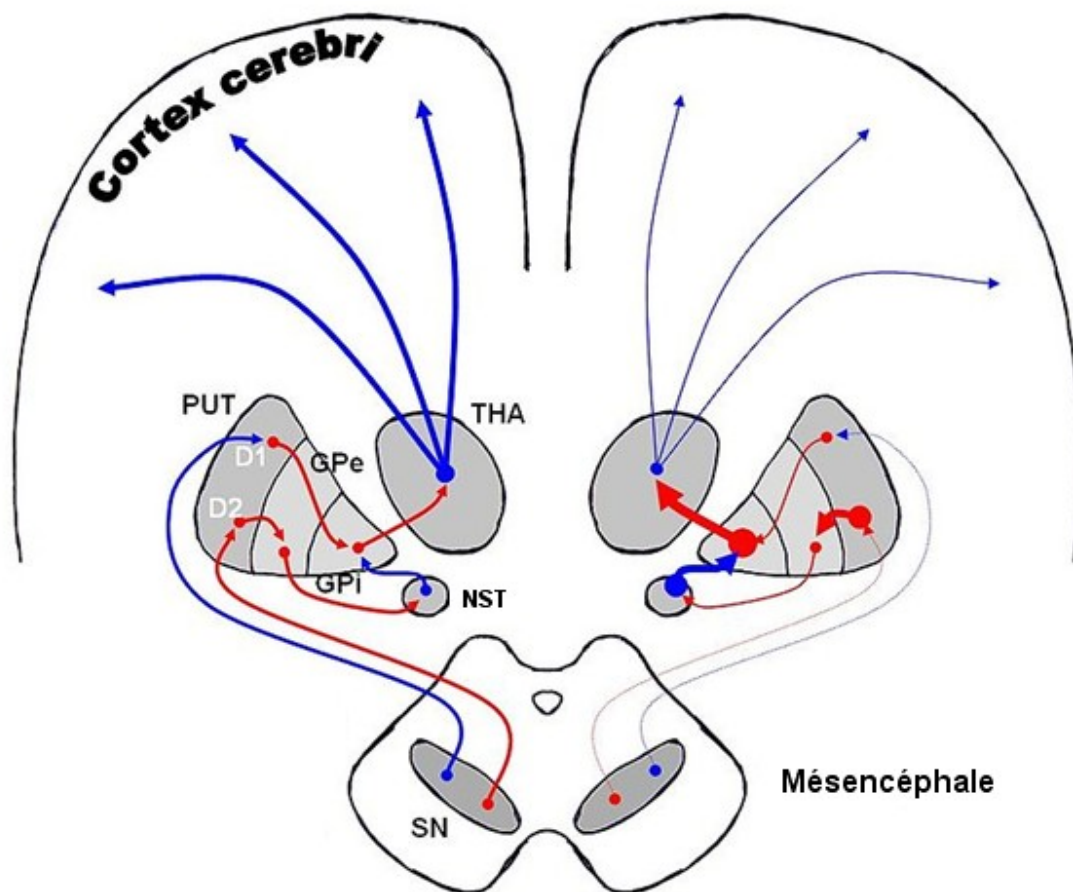
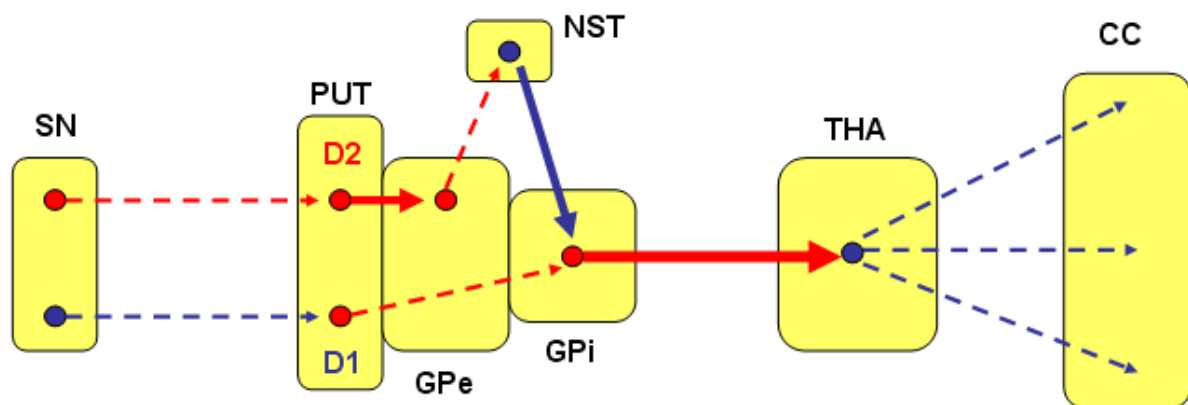


Figure 35 : Désordres neuronaux de la maladie de Parkinson.

Haut : maladie de Parkinson (En rose : la voie directe En bleu : la voie indirecte).

Bas : Condition normale à gauche et Maladie de Parkinson à droite.

SN : Substantia nigra pars compacta ; PUT : Putamen ; NST : Noyau sous thalamique
GPe : Globulus pallidus interne/externe ; THA : Thalamus ; CC : cortex.

Flèches bleus : stimulation.
Flèches rouges : inhibition.

Pointillés : Diminution du signal.
Traits épais : Augmentation du signal.

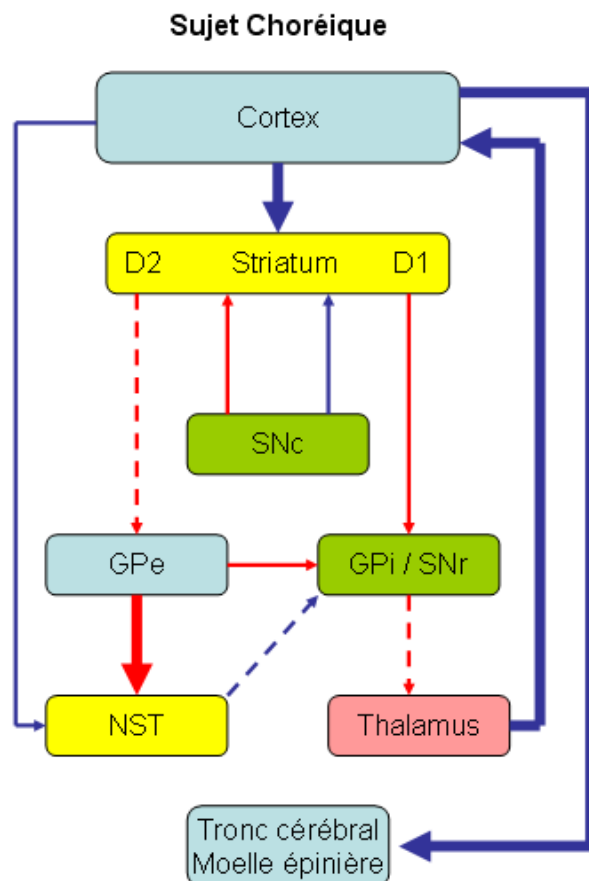
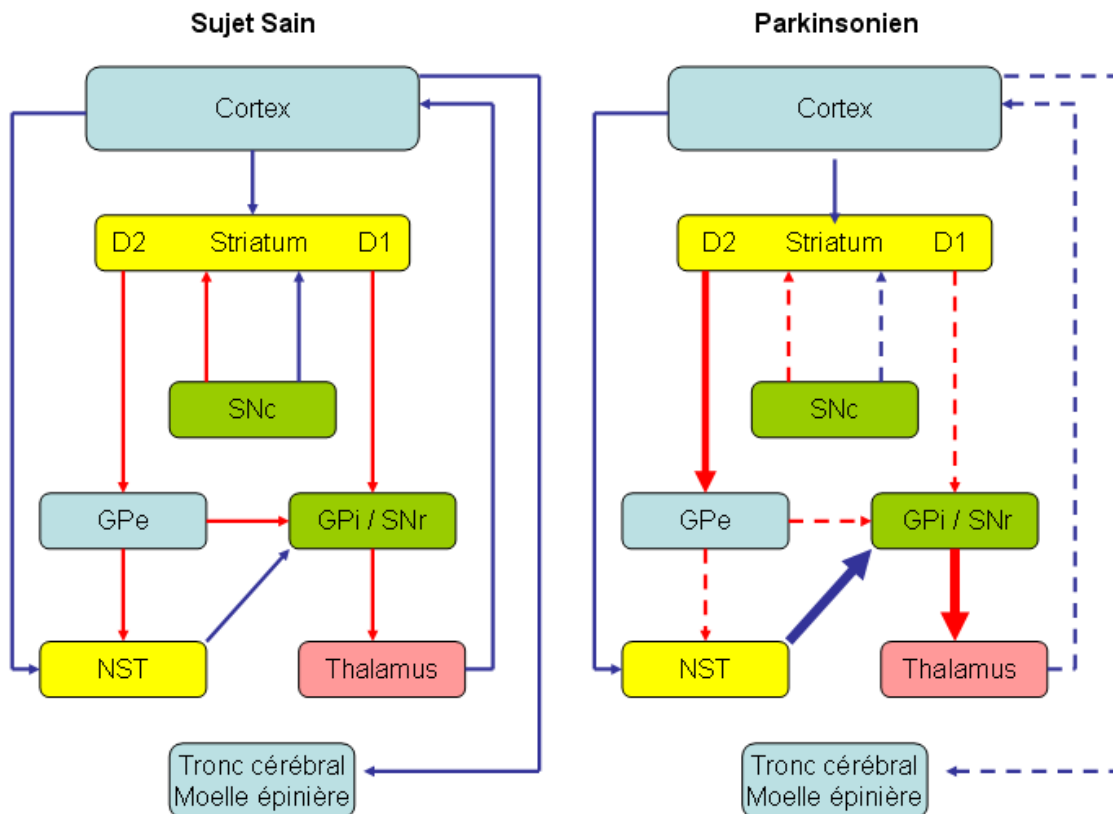


Figure 36 : Comparaison entre la maladie de Parkinson et la Chorée de Huntington.

Flèche bleue : activation
Flèche rouge : inhibition.

Flèche pointillée : désactivation.
Flèche plus grosse : hyperactivation

SNc : Substance noire pars compacta.
SNr : Substance noire pars reticulata.
Gpi : Globus pallidus interne.
Gpe : Globus pallidus externe.
NST : Noyau sous thalamique

2) Physiopathologie tissulaire : les systèmes neuronaux touchés.

Bien que le cœur des lésions trouvées durant la maladie de Parkinson soit l'atteinte du système dopaminergique nigrostriatal, cette pathologie ne se résume pas à la simple destruction de ce système dopaminergique. Il apparaît ainsi que d'autres systèmes dopaminergiques peuvent être touchés avec une sévérité généralement moindre, ainsi que d'autres systèmes non dopaminergiques tels des systèmes noradrénergiques, des systèmes cholinergiques et des systèmes sérotoninergiques (Figure 37).

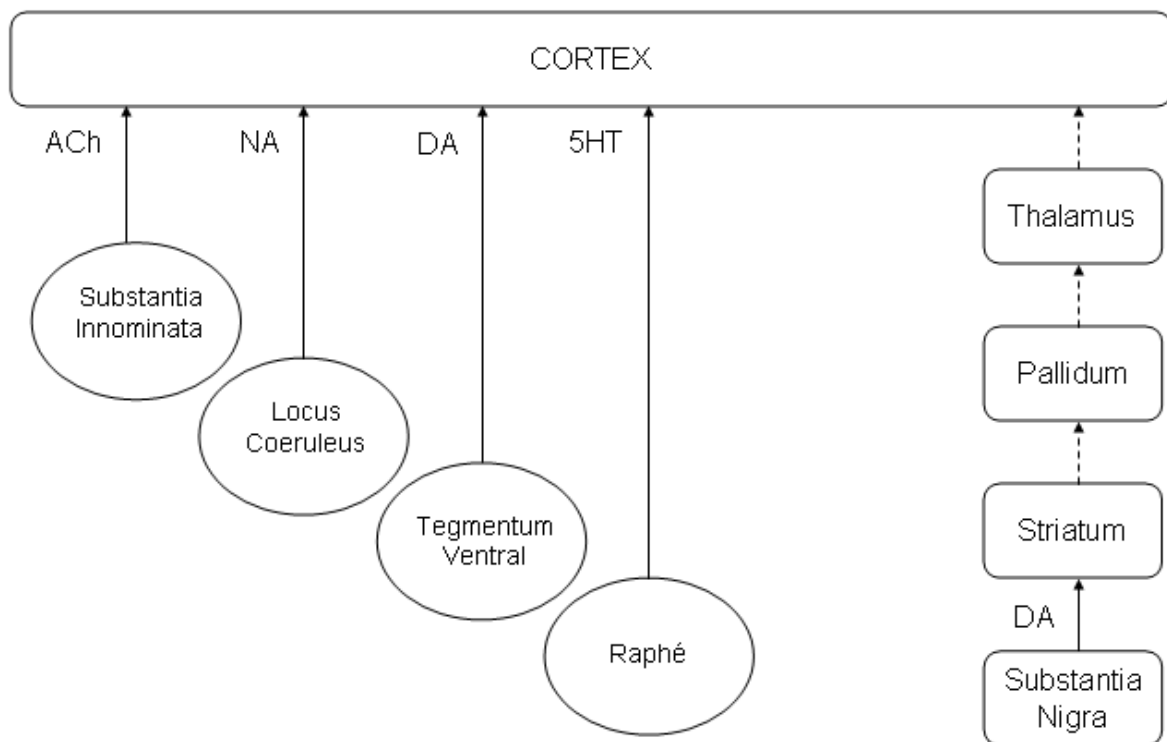


Figure 37 : Système ascendant de neurotransmission touchés lors de la maladie de Parkinson.

ACh : Acétylcholine.

DA : Dopamine

NA : Noradrénaline.

5HT : Sérotonine.

a) Lésions dopaminergiques.

Dès 1919 Tretiakoff découvre que la dépigmentation de la substance noire est à l'origine du tableau clinique connu alors sous le nom de « paralysie tremblante » (*shaking palsy*) décrit un siècle plus tôt par James Parkinson. Il faut pourtant une quarantaine d'années pour qu'Hornykiewicz montre qu'à ces lésions correspond un déficit en dopamine dans le striatum, lui-même responsable des symptômes observés⁶⁵. Des études postérieures permirent de montrer que la plupart des systèmes dopaminergiques cérébraux ou extra-cérébraux sont touchés, avec un degré de sévérité variable, en fonction des populations de neurones considérées.

Au sein du système nerveux central (SNC) les neurones dopaminergiques se retrouvent majoritairement au niveau du mésencéphale. Là, cinq groupes de neurones dopaminergiques sont classiquement retrouvés chez l'être humain :

- La substantia nigra pars compacta dans la partie ventrale du mésencéphale juste en arrière du pédoncule cérébral. C'est ce groupe de neurone qui est majoritairement responsable de l'innervation dopaminergique du striatum ;
- La région médiane et médio-ventrale dont les efférentes se dirigent préférentiellement vers le cortex frontal et le système limbique. C'est l'équivalent de l'aire tegmento-ventrale chez le rat.
- Le groupe dopaminergique A8, la partie latérale de la substance noire et la région périaqueducule, toutes trois aux afférences inconnues chez les primates.

Durant les processus neurodégénératifs, la perte neuronale s'avère être hétérogène au sein du mésencéphale. Les lésions sont massives au niveau de la pars compacta de la substantia nigra (plus de 75 % de perte neuronale) mais absente au niveau de la région périaqueducule. La situation s'avère être variable dans les trois autres zones⁶⁶. Même au sein de la pars compacta de la substantia nigra la perte est hétérogène. Elle est nettement plus forte dans les cinq nigrosomes (zones dépourvues de fibre lors d'un marquage immunohistochimique à la calbindine) que dans la matrice nigrale (zones pourvues de fibres lors d'un marquage immunohistochimique à la calbindine). Les conséquences directes de cette destruction mésencéphalique sont une dénervation dopaminergique striatale massive et une symptomatologie clinique. L'hétérogénéité des premiers symptômes de la maladie restant

souvent le reflet d'une sévérité variable des lésions en fonction des zones cérébrales considérées dans les premières phases de la maladie.

D'autres neurones dopaminergiques existent hors du mésencéphale. Dans l'hypothalamus et la moelle, ils ne semblent pas être touchés par les phénomènes dégénératifs. A l'inverse, les neurones dopaminergiques de la région fovéale de la rétine ou ceux de la paroi intestinale sont détruits durant la maladie de Parkinson. Les premiers jouent un rôle dans la vision des contrastes, et leur destruction explique les troubles de la vision dont souffrent les parkinsoniens. Les seconds pourraient être impliqués dans les désordres digestifs fréquents durant la maladie.

b) Lésions non dopaminergiques.

La maladie de Parkinson engendre des lésions variables au niveau du locus coeruleus, principale structure noradrénergique cérébrale située dans la partie dorsale du pont. La déplétion noradrénergique est variable, elle pourrait être impliquée dans l'expression de certains troubles cognitifs, thymiques ou de l'équilibre.

Les troubles cholinergiques apparaissent après diverses lésions et sont impliqués dans différents signes de la maladie et favoriseraient les troubles mnésiques :

- Les lésions survenant au niveau du nucléus basalis de Meynert, sont impliquées dans la genèse de certains troubles cognitifs ;
- Les lésions des neurones cholinergiques du noyau pédonculo-pontin, participent aux troubles de l'équilibre ;
- Les lésions des neurones cholinergiques du noyau subcoeruleus seraient impliquées dans les troubles du sommeil (perte de l'inhibition motrice du sommeil paradoxal), et dans certaines hallucinations.

Les liens entre systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques sont plutôt étroits, ce qui rend difficile une évaluation du rôle joué par les systèmes sérotoninergiques durant la maladie de Parkinson. Toutefois des observations suggèrent que les lésions sérotoninergiques du raphé participeraient à la détérioration de l'état thymique du patient.

c) Lésions corticales.

Le cortex ne reste pas indemne de lésions durant la maladie de Parkinson, bien qu'il n'existe pas de preuves claires de pertes neuronales à ce niveau. On observe la présence de corps de Lewy et de dégénérescences neurofibrillaires impliquées vraisemblablement dans la détérioration cognitive.

d) Dépigmentation du locus niger et accumulation de corps de Lewy.

En plus de la dénervation dopaminergique, d'autres anomalies sont observables. Avec la dépigmentation du locus niger (Figure 40), on retrouve des inclusions dans les neurones : les corps de Lewy. Ce sont des inclusions éosinophiles en forme de cible mesurant 5 à 25µm de diamètre (Figure 38 et Figure 39). On les retrouve dans le cytoplasme des neurones que ce soit au niveau du corps cellulaire ou des prolongements dendritiques dans de nombreuses zones du cerveau. Ainsi chez le parkinsonien, leur présence dans des zones autres que la pars compacta de la substantia nigra signerait d'autres atteintes cérébrales responsables des signes non moteurs de la maladie (cognitifs, affectifs...). Généralement on en compte un par neurone. Ils sont constitués de protéines (synucléine ++ et tyrosine hydroxylase) mais aussi de soufre et de phosphate. La microscopie électronique montre qu'ils sont constitués de neurofilaments, de matériel granulaire et de vésicules. Leur formation résulte de la non dégradation des protéines par le protéasome et l'agrégation de celles-ci au niveau du centrosome. On les considère comme signe d'un dysfonctionnement du complexe ubiquitine-protéasome. Ils ne sont pas pathognomoniques de la maladie de Parkinson puisqu'ils sont retrouvés dans diverses pathologies neurologiques présentant, elles aussi, un syndrome parkinsonien (démence à corps de Lewy, paralysie supra-nucléaire progressive) et qu'ils sont même trouvés en faible quantité chez des personnes âgées non malades mais peut être en phase préclinique.

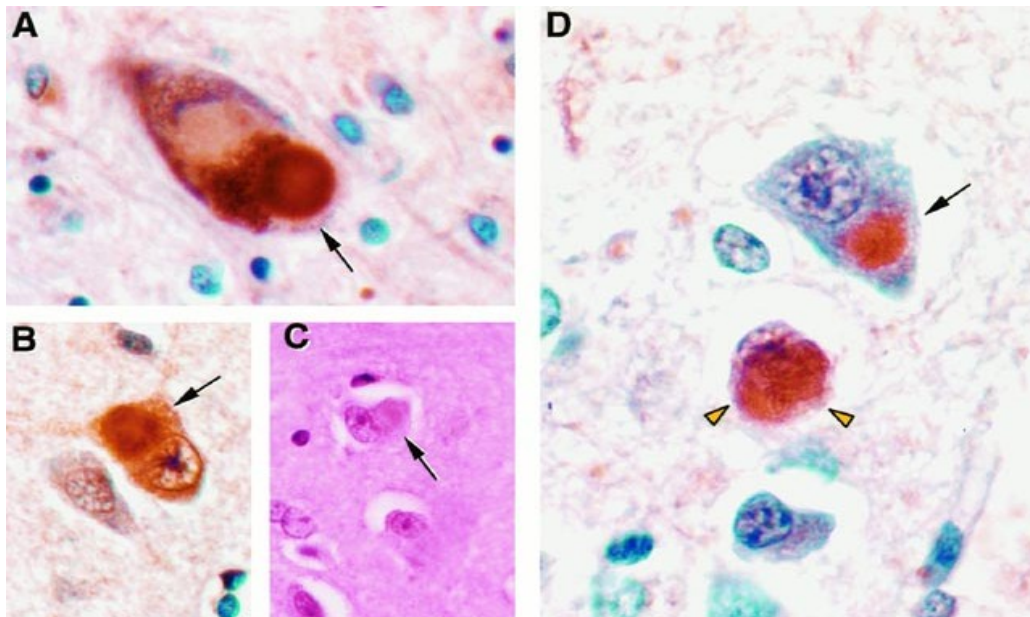


Figure 38 : Corps de Lewy⁶⁷.

A) Corps de Lewy typique (flèche) dans un neurone pigmenté de la substantia nigra.

B) Corps de Lewy typique (flèche) indistinct d'un neurone cortical mais facilement identifiable par un immunomarquage de l'ubiquitine.

C) Corps de Lewy teinté à l'Hematoxyline et éosine.

D) Distinction entre les « globose tangles » (tête de flèche), une accumulation fibrillaire cytoplasmique et des corps de Lewy (fleche) qui forment une inclusion intracytoplasmique ronde et homogène.

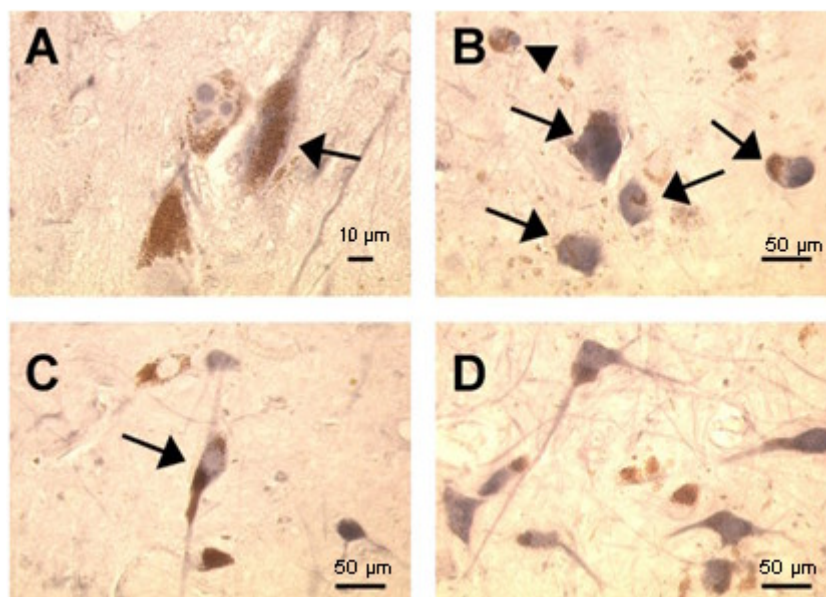


Figure 39 : Coupe de substantia nigra (neurones riche en mélanine)⁶⁸.

A): Corps de Lewy multiple dans un neurone adjacent (fleche) dont l'axone est aussi C9 réactif, chez un parkinsonien.

B) Immunoréactivité pour le C9 dans un corps de Lewy (tête de fleche) et dans des neurones ayant une dépigmentation de mélanine (flèche) chez un parkinsonien.

C) Neurone avec corps de Lewy chez un patient souffrant de Démence à corps de Lewy.

D) Nombreux neurones immunoréactifs chez un patient sein âgé.



Cerveau sain

Cerveau parkinsonien

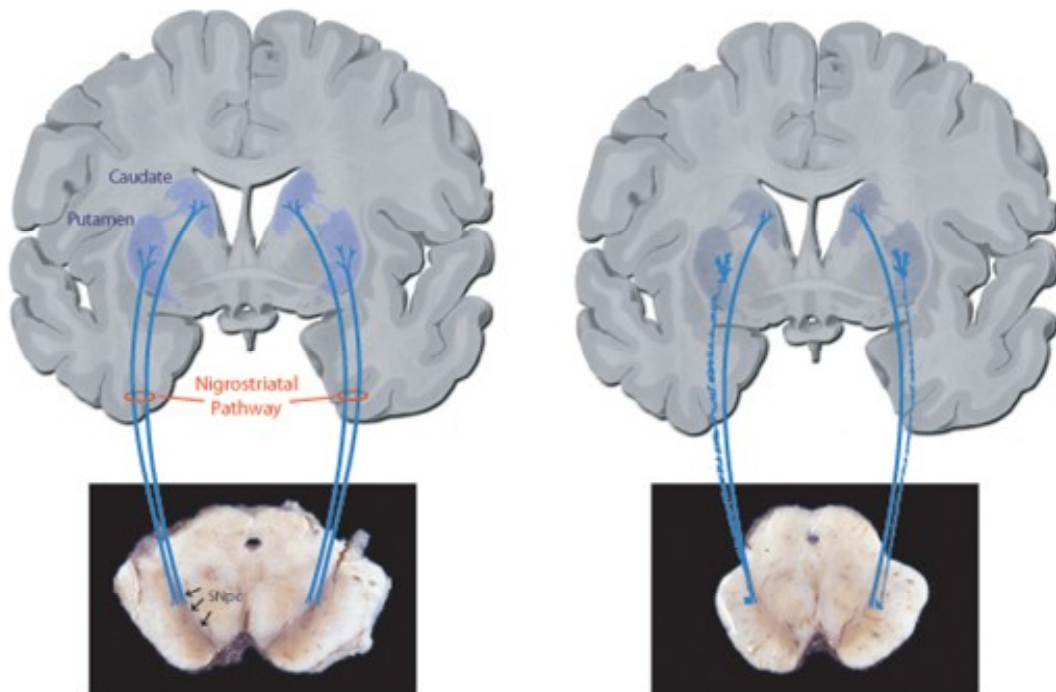


Figure 40 : Dépigmentation du locus niger⁶⁹.

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

3) Physiopathologie moléculaire : stress oxydant et dépôts amyloïdes.

La compréhension des mécanismes moléculaires de la maladie de Parkinson sont sources d'un effort intense de recherche et de compréhension, puisqu'ils sont la clef de l'élaboration d'une hypothétique thérapeutique neuroprotectrice.

a) Stress oxydant.

De nombreuses études suggèrent très fortement qu'un dysfonctionnement du complexe I de la chaîne respiratoire des mitochondries a un rôle important dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson.

Ce sont les observations faites suites aux intoxications par la 1-méthyl-4-phényl-1,2,4,6-tétrahydropyridine (MPTM), qui offrirent les premières pistes de recherche sur les mécanismes moléculaires des syndromes parkinsoniens. Ce toxique agit justement en inhibant le complexe I de la chaîne respiratoire. Cela abouti à la formation massive de radicaux oxygénés qui attaquent acides nucléiques, protéines et lipides. Il a été démontré dans des études post mortem que ce sont ces radicaux oxygénés qui étaient impliqués dans la physiopathologie parkinsonienne en présence d'une activité diminuée du complexe I de la chaîne respiratoire. Le MPTP n'est pas l'unique toxique incriminé. D'autres toxiques environnementaux, dont des herbicides proches structurellement des dérivés actifs du MPTP (paraquat, roténone ...) inhibent eux aussi le complexe I de la chaîne respiratoire. Des études toxicologiques ont montré que l'administration chez les rats de certains de ces toxiques était apte à provoquer des syndromes parkinsoniens voire des dégénérations spécifiques de la voie nigrostriatale.

Une autre piste suggère une perturbation locale du métabolisme de certains ions métalliques (Fe^{2+}).

b) Dépôts amyloïdes.

Les dépôts amyloïdes sont définis généralement par une accumulation anormale d'une protéine fibrillaire qui vient à s'accumuler dans les tissus. La protéine qui les constitue, tout comme les atteintes qu'ils provoquent, varie en fonction de la pathologie considérée. Dans le champ de maladies neurodégénératives, de nombreux phénomènes d'agrégaions sont

observables (Tableau IV). Ces similarités poussent à la recherche de la compréhension des mécanismes moléculaires physiologiques et pathologiques sous-jacents. Les clefs des maladies dégénératives y sont peut être cachées. Notons aussi que α -synucléinopathie et taupathie partagent de plus des voies pathogéniques communes, ceci semble orienter l'effort de recherche vers le développement d'un traitement neuroprotecteur commun.

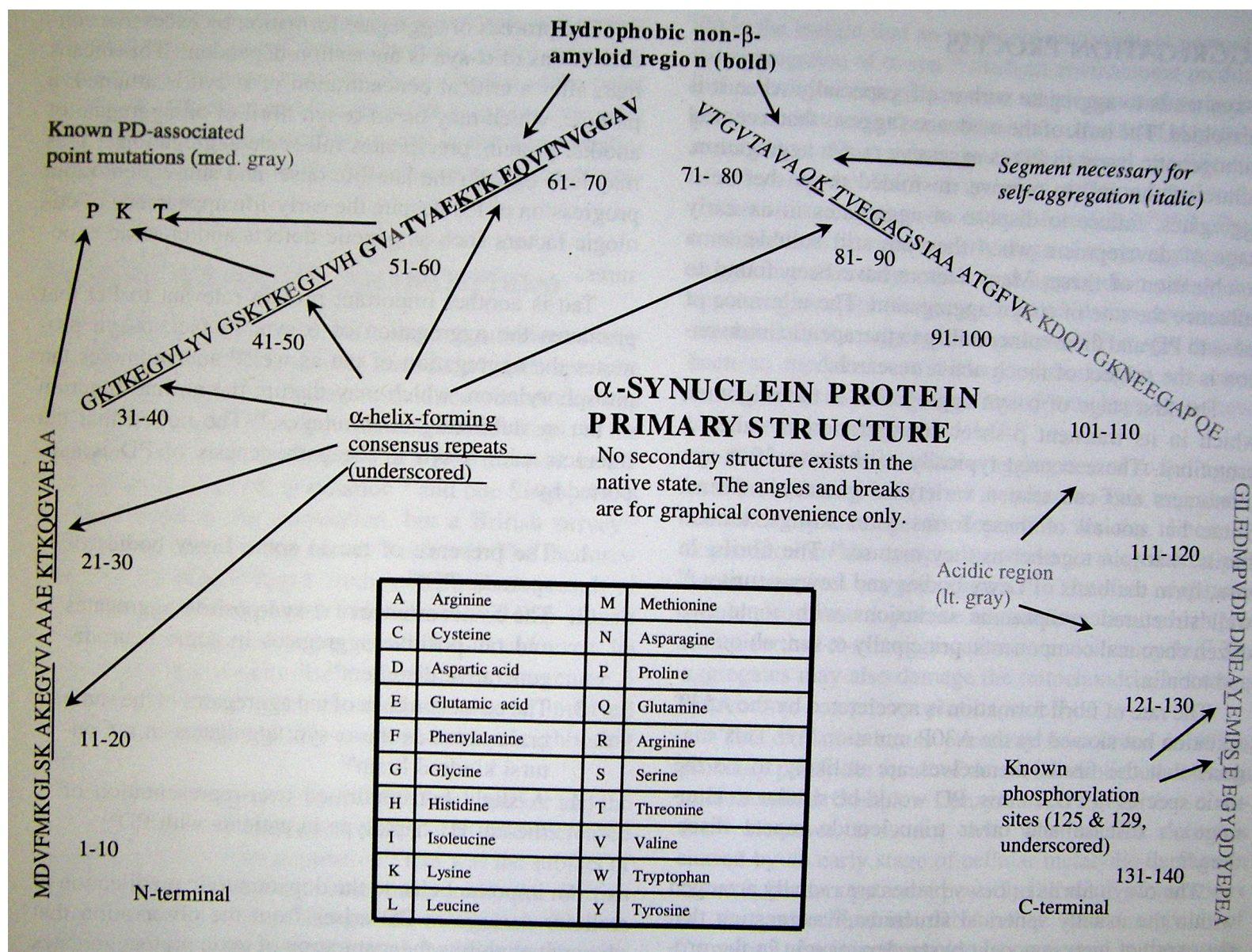
Tableau IV : Maladie neurodégénératives et protéines amyloïdes

Maladie	Protéines agrégée.
Maladie de Parkinson	A-synucléine
Maladie d'Alzheimer	Peptide β
Encéphalopathie spongiforme.	PrP ^{Sc} (Forme anormale du prion)

i. α -synucléine.

L' α -synucléine a été découverte en 1989 dans les neurones cholinergiques de synapses de l'organe électrique du poisson *Torpedo californica*⁷⁰. C'est une protéine de 140 acides aminés (Figure 41) exprimée essentiellement dans les neurones au niveau des synapses et des vésicules synaptiques. Elle est extrêmement bien conservée dans le règne animal. Chez l'être humain son locus chromosomique a été découvert en 1995 en 4q21⁷¹. On la retrouve dans les neurones dopaminergiques, les neurones corticaux noradrénergiques, les cellules endothéliales et les plaquettes. Bien que sa fonction précise ne soit pas exactement connue, des travaux ont démontré qu'elle était impliquée dans divers processus cellulaires comme la modulation de la transmission synaptique, celle de la synthèse de la dopamine, celle des voies de signalisation intracellulaire indispensables à la trophicité et à la survie neuronale, ainsi qu'à la régulation du transporteur à la dopamine. Des études ont aussi montré que l' α -synucléine augmente le ratio de la forme moins active (phosphorylée) de la TH par rapport à la forme plus active (déphosphorylée)⁷². Dans la pathologie, c'est le principal constituant des Corps de Lewy, des inclusions cellulaires retrouvées au niveau des neurones lors de la maladie de Parkinson et d'autres affections neurologiques. Des incertitudes persistent encore dans la façon dont doivent être considérés les corps de Lewy, à savoir s'ils sont une cause ou une conséquence des désordres qui frappent les neurones (Figure 42).

Figure 41 : Structure primaire de l'alpha-synucléine⁷³.



Le gène de l' α -synucléine a été le premier à être mis en évidence dans une forme familiale de maladie de Parkinson à transmission autosomique dominante. Trois mutations ont déjà été identifiées : A30P, E46K et A53T avec une modification des propriétés physico-chimiques de la protéine. L'hypothèse majoritairement retenue est celle d'un gain de fonction toxique par l' α -synucléine mutée du fait que la protéine mutée provoque chez l'Homme la maladie de parkinson, alors que les souris dont le gène a été désactivé (knock-out), n'en sont pas affectées⁷⁴. L'explication de la toxicité moléculaire de la synucléine mutée (sous forme isolée ou agrégée ou *misfolded* c'est à dire mal reployée) est encore inconnue dans le détail. Les hypothèses penchent pour une implication plurifactorielle de la synucléine dans la physiopathologie :

- implication dans le stress oxydatif ;
- surexpression du gène due à des mutations du promoteur ;
- perturbation de la physiologie des ions métallique dans le neurone (fragilité des neurones dopaminergiques expliquée par le lien neuromélanine-fer ?) ;
- etc.

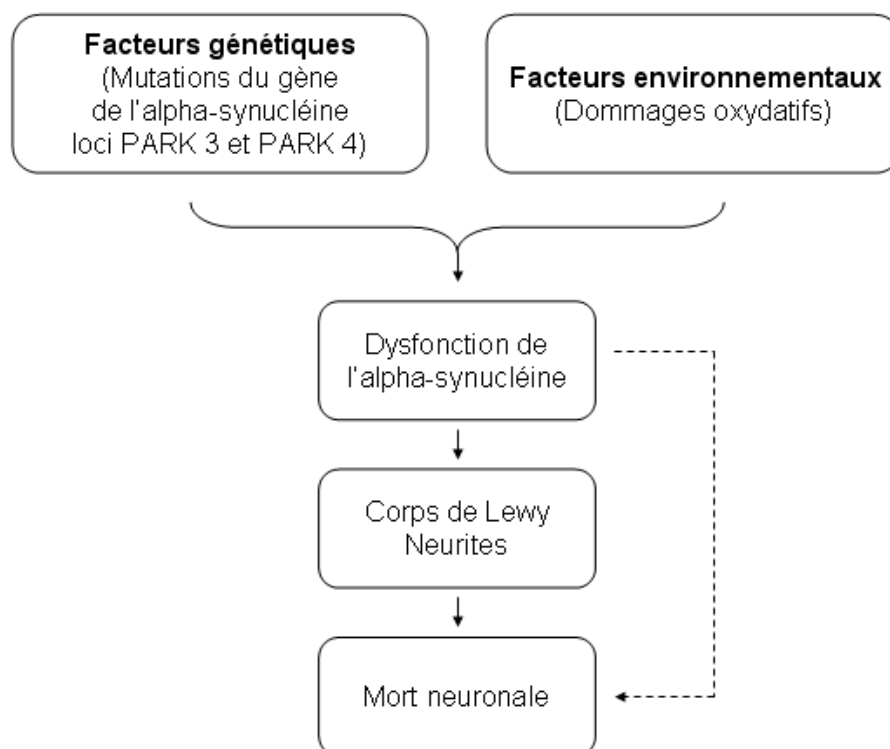


Figure 42 : Dysfonction de la synucléine et facteurs génétiques ou environnementaux⁷⁵.

ii. Système ubiquitine protéasome.

Les protéines bénéficient naturellement d'un renouvellement physiologique et continu appelé *turn over*, qui correspond à une destruction compensée par la synthèse équilibrée de nouvelles protéines « neuves ». Ce mécanisme permet ainsi l'élimination des protéines défectueuses, mal repliées, obsolètes ou vieilles et le maintien des fonctions exercées par ces protéines grâce au renouvellement. Afin d'être reconnue comme devant être dégradée, chaque protéine concernée est marquée par la fixation de plusieurs ubiquitines, elles-mêmes de nature protéique. C'est ce système d'étiquetage par ubiquitinylation qui permet la reconnaissance des protéines devant être dégradées par le protéasome, une structure enzymatique multiprotéique en charge de cette dégradation. D'autres protéines interagissent aussi dans ce mécanisme biologique. Le gène UCH-L1 code pour une ubiquitine hydrolase nécessaire au recyclage des ubiquitines. La parkine, quant à elle, agit comme une E3 ubiquitine ligase capable de fixer les ubiquitines sur les protéines devant être dégradées.

Plusieurs sources de données tendent à montrer une implication du système ubiquitine protéasome dans la physiologie de la maladie de Parkinson (Figure 43) :

- des mutations identifiées sur les deux gènes de la parkine et de l'ubiquitine hydroxylase UCH-L1 sont retrouvées chez de nombreux parkinsoniens « familiaux » ;
- chez des parkinsoniens « sporadiques », on a remarqué que l'activité des protéasomes est diminuée dans la substantia nigra ;
- l'injection d'inhibiteur du protéasome chez des rats provoque des syndromes parkinsoniens et la formation d'inclusions proches des Corps de Lewy ;
- il a aussi été montré qu'une altération de la parkine provoque des dommages mitochondriaux chez les modèles animaux ;
- une diminution de l'activité du protéasome va dans le sens d'une accumulation de la synucléine.

Ceci permet, à défaut d'expliquer totalement, d'apporter des éléments de compréhension de la physiopathologie moléculaire de la maladie de Parkinson.

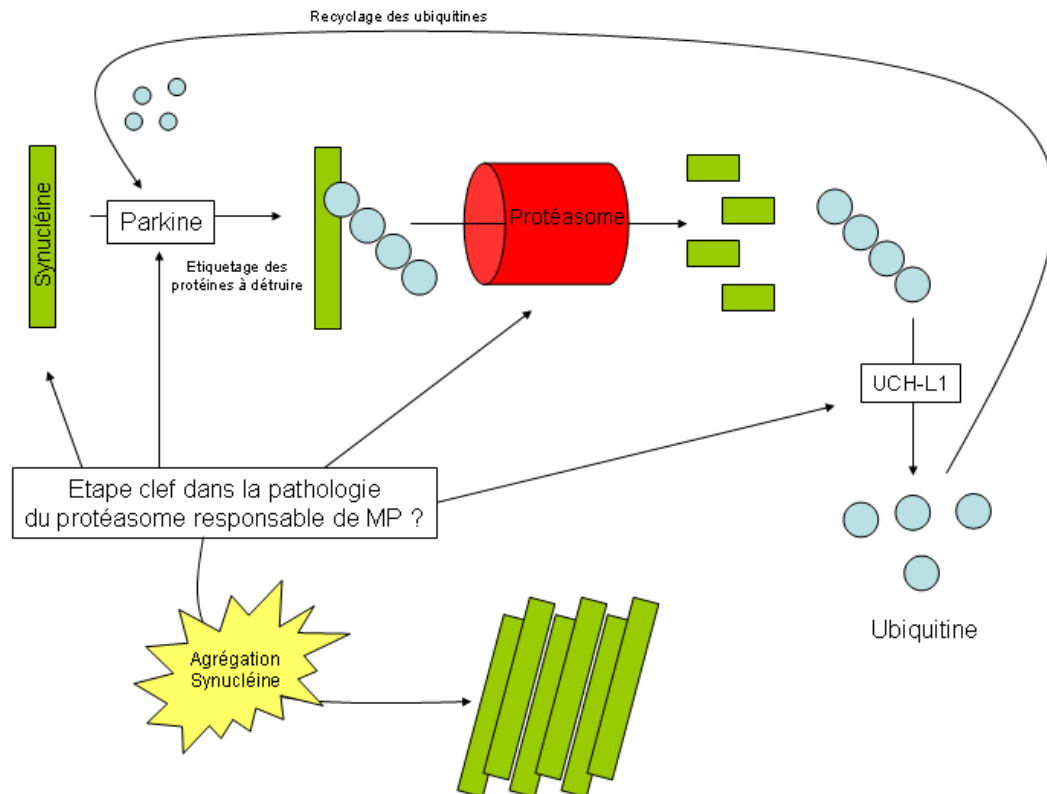


Figure 43 : Maladie de Parkinson et hypothèses d'un dysfonctionnement du protéasome.

c) Comment meurent les neurones dopaminergiques ?

La mort des neurones dopaminergiques lésés se fait par apoptose comme le montrent les analyses immunohistochimiques faites sur la substance noire des patients parkinsoniens. L'apoptose serait déclenchée par une conjugaison de facteurs néfastes comme l'action d'un toxique sur un terrain fragilisé génétiquement par exemple (Figure 44). Cette mort neuronale provoque la diminution drastique du pool de neurones. Lorsque la population de cellules dopaminergiques a diminué de plus de 80 %, les premiers symptômes apparaissent (Figure 45). La mort neuronale ne peut être imputée à une seule cause unique ni même à un seul mécanisme unique, bien au contraire les mécanismes intracellulaires de la pathogénie parkinsonienne se révèlent être d'une profonde complexité comme il est possible de le voir sur la Figure 46. Ceci illustre aussi le fait qu'il n'existe pas une seule maladie de Parkinson mais des maladies de Parkinson.

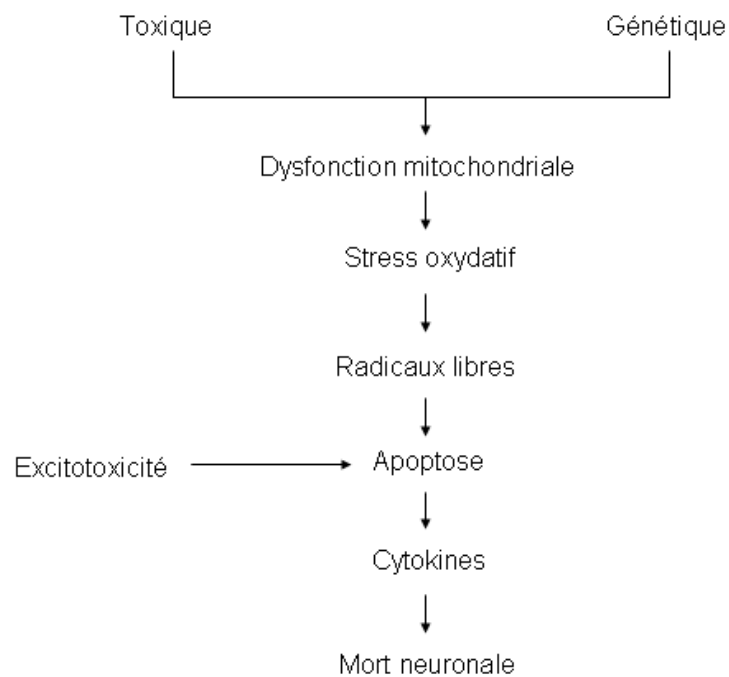


Figure 44 : Etiopathologie de la mort neuronale⁷⁶.

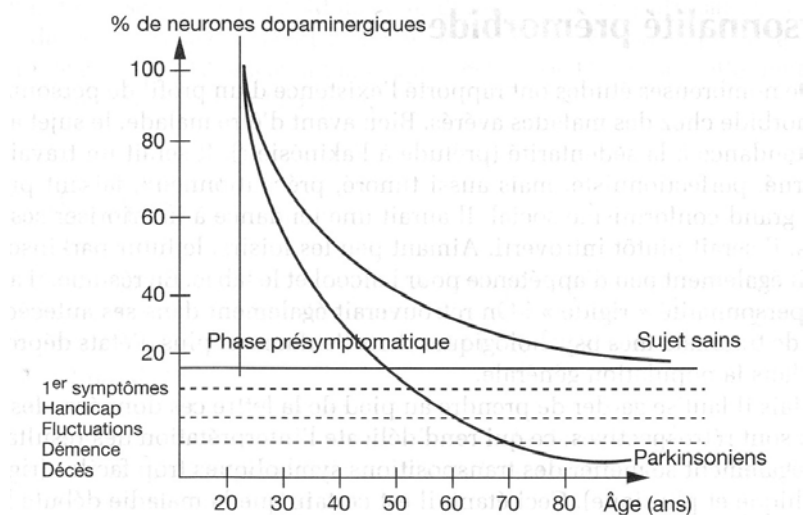


Figure 45 : Involution des neurones dopaminergiques⁷⁷.

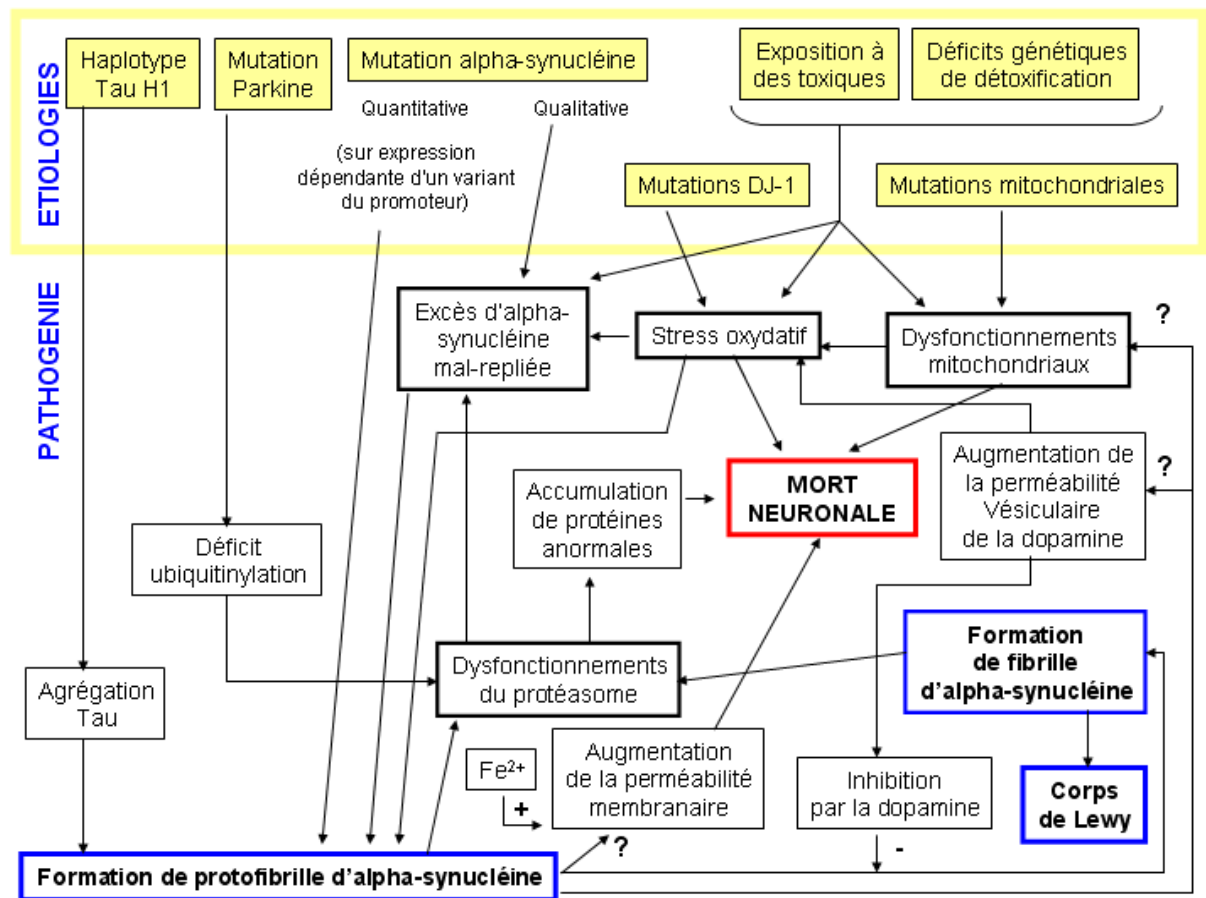


Figure 46 : Relations hypothétiques entre des facteurs étiologiques connus et des mécanismes pathogéniques connus de la maladie de Parkinson.

Mise en évidence de cercles vicieux et de la complexité des mécanismes impliqués.

L'hypothèse de l'apoptose neuronale, étayée par de nombreuses publications, permet d'entrouvrir de nouvelles possibilités thérapeutiques s'offrant à la maladie de Parkinson :

- lutte contre les radicaux libres dans les neurones ;
- contrôle de la production de cytokine ;
- blocage sélectif de l'apoptose ;
- diminution de l'activité glutaminergique excitatrice-toxique par inhibition du NST ;
- blocage des récepteurs NMDA.

4) Etiologie – Génétique – Facteurs de risque.

L'étiologie exacte de la maladie reste encore inconnue. Diverses hypothèses se dégagent en dehors des aspects génétiques de la transmission.

a) Facteurs environnementaux.⁷⁸

Divers toxiques sont suspectés d'intervenir dans la genèse de la Maladie de Parkinson. Ceci a été plus largement étudié depuis la description de syndromes parkinsoniens chez des sujets toxicomanes après injection accidentelle d'un dérivé toxique de l'héroïne la 1-méthyl-4-phényl-1,2,4,6-tétrahydropyridine ou MPTP⁷⁹ (Figure 47). Le MPTP n'est pas directement l'agent responsable des dégâts neuronaux. C'est son métabolite, l'ion 1-méthyl-4-phénylpyrimidium (MPP^+), issu de la biotoxification du MPTP par la MAO B, qui est responsable d'un blocage du complexe I de la chaîne respiratoire des mitochondries (Figure 48). A la suite à ces observations, ont suivi des publications faisant état de syndromes parkinsoniens après expositions plus ou moins prolongées à des dérivés du MPTP comme le diquat⁸⁰ ou le paraquat⁸¹ ou d'insecticides organophosphorés⁸². Le risque relatif associé à une telle exposition varie entre 3,7 et 12,0 suivant les études⁸³. Il est illusoire, en l'absence d'études toxicologiques poussées, de mettre en cause une ou plusieurs molécules par le biais de ces études, les produits utilisés étant multiples, leurs compositions exactes très variables et souvent mal ou pas connues des utilisateurs.

La relation existant entre les pesticides et la Maladie de Parkinson peut être expliquée par plusieurs mécanismes d'action neurotoxique directe :

- Perturbation du transport de la dopamine par certains organophosphorés ;
- Inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale (dithiocarbamate inhibant le complexe III mitochondrial, roténone inhibant le complexe I) ;
- Stress oxydant entraînant des perturbations enzymatiques plus diffuses (paraquat) ;
- Une susceptibilité individuelle aux substances neurotoxiques environnementales, expliquée par un polymorphisme particulier de certaines isoenzymes des cytochromes P450 (CYP2D6) impliquées dans la détoxification des xénobiotiques environnementaux.

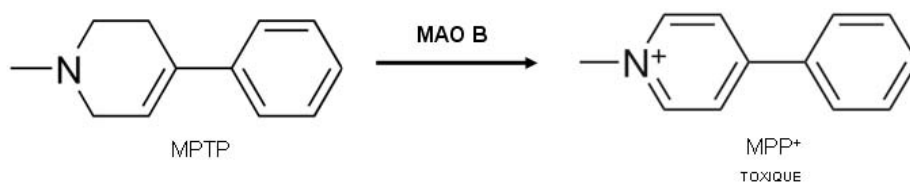


Figure 47 : MPTP et MPP⁺

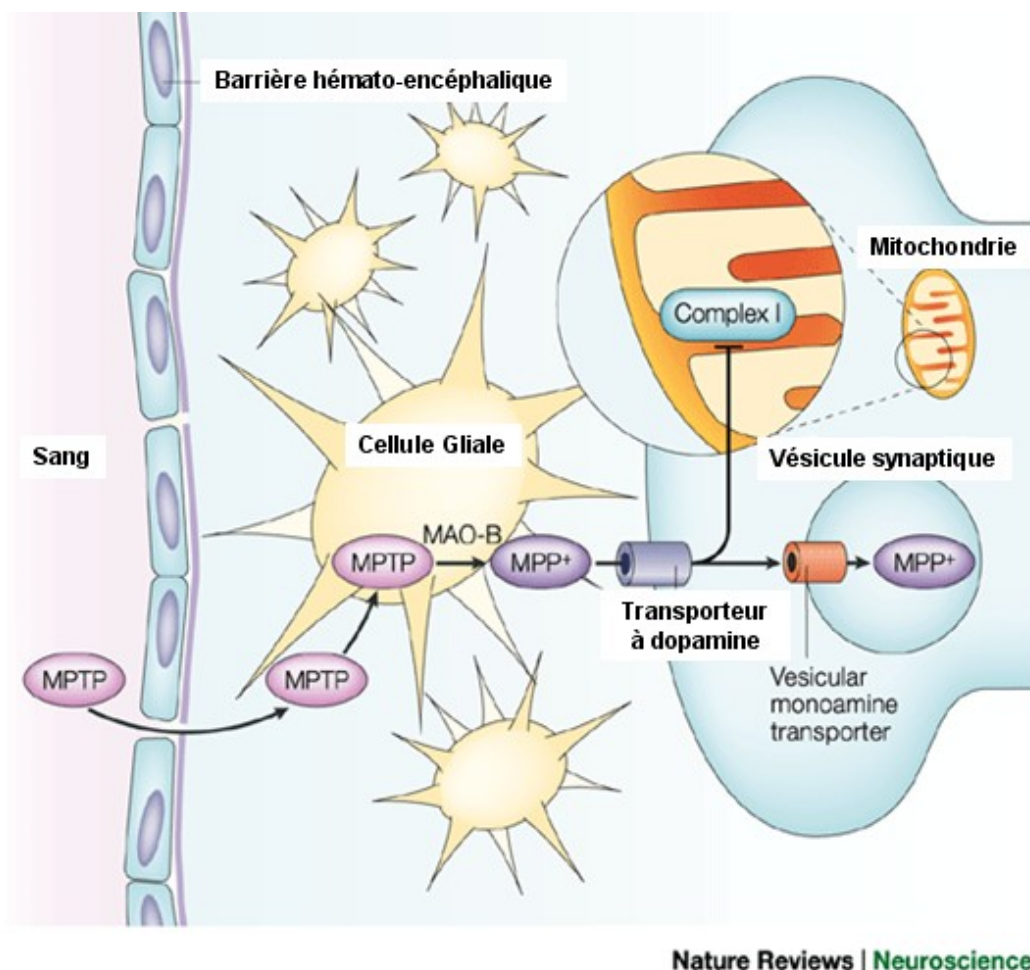


Figure 48 : Devenir du MPTP dans la cellule⁸⁴.

D'autres toxiques sont aussi suspectés de jouer un rôle dans la genèse de la maladie de Parkinson, comme les isoquinoléines et leurs dérivés. C'est un groupe de neurotoxines homologues de la MPTP qui sont elles aussi substrats de la MAO. La famille comporte de nombreux dérivés, mais les tétrahydroisoquinoléines (TIQs) et dihydroisoquinoléines inhibent plus le complexe I de la chaîne respiratoire que le MPP⁺ (Figure 49).

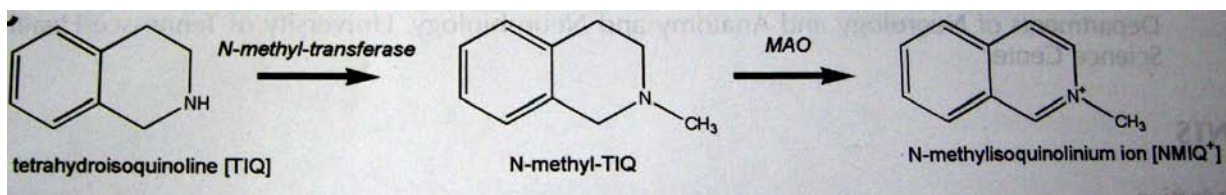


Figure 49 : Toxication des tétrahydroisoquinolines.

Les TIQs ont une origine exogène et endogène. Les TIQs exogènes sont apportées par l'alimentation (lait, fromage, vin, banane, cacao...), et passent la BHE grâce aux transporteurs des monoamines. Les TIQs endogènes sont formées après condensation de catécholamines avec des aldéhydes ou des α -céto-acides. Ainsi, des neurotransmetteurs peuvent être convertis en dérivés toxiques par inadvertance (Figure 50). Les TIQs endogènes sont ainsi retrouvées dans le système nerveux central et le liquide céphalo-rachidien.

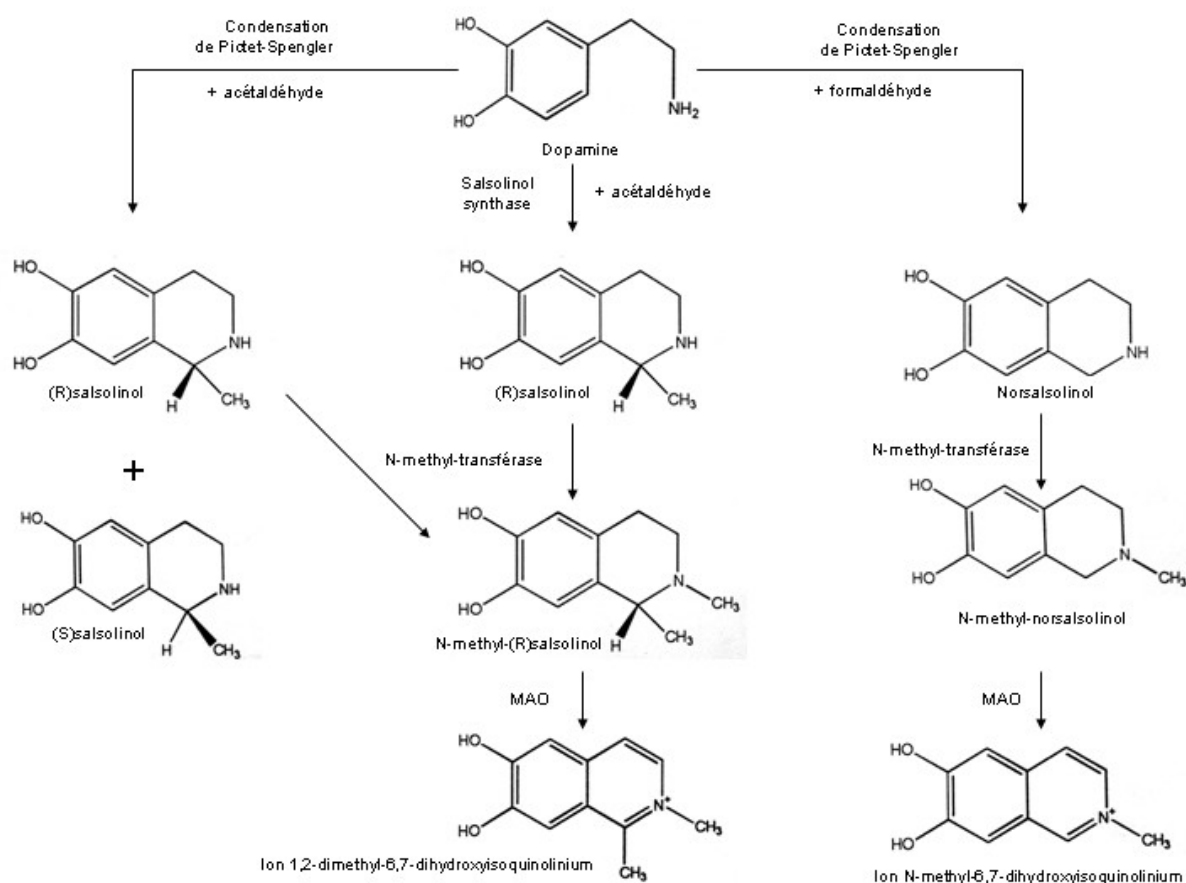


Figure 50 : Formation endogène de TIQs.

Les TIQs sont des neurotoxiques faibles qui auraient peut être une importance dans la pathogenèse des maladies de parkinson idiopathiques ou chez les sujets ayant une fragilité génétique. Deux études montrent le rôle probable des isoquinolines dans les formes touchant les plus de 50 ans, avec l'implication d'une toxicité dose/effet dépendant ou de l'interaction

de facteurs génétiques⁸⁵. Les dosages de TIQs montrent qu'ils sont largement présents dans le SNC.

b) Tabac.

Les études épidémiologiques montrent que les parkinsoniens seraient plutôt retrouvés parmi la population non fumeuse. Afin d'expliquer ce fait, plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer le rôle « protecteur » que pouvait avoir le tabac vis-à-vis de la maladie de Parkinson.

Les arguments biologiques portent sur :

- L'augmentation de la synthèse de dopamine par la nicotine ;
- La diminution de production de radicaux libres par la nicotine ;
- Une action IMAO B like de la nicotine ;
- L'action antioxydante du monoxyde de carbone dans le système nerveux.

L'argument épidémiologique porte sur le fait que les parkinsoniens fumeurs décèderaient plus précocement que les parkinsoniens non fumeurs, ce qui abaisserait la prévalence de la maladie dans leur population.

L'argument neuropsychiatrique porte sur le fait que dans la personnalité prémorbide attachée à la maladie, la caractéristique est plutôt d'être non fumeur.

Des études plus larges et plus fines, comme l'étude européenne Euro-Parkinson réalisée de 1993 à 1995, montrent qu'en fonction de la strate d'âge considérée, le risque n'est pas le même. Avant 75 ans, le tabac apparaît comme plutôt protecteur, après 75 ans comme un facteur de risque par le biais des lésions vasculaires qu'il entraîne.

c) Génétique.

Quelle est la part de la génétique dans l'origine de la maladie de Parkinson ? Bien que dans la plus part des cas la maladie de Parkinson soit sporadique, Growers en 1900 montrait déjà que 15 % de ses patients avait une histoire familiale de la maladie. Toutefois, on s'accorde aujourd'hui à dire que la maladie de Parkinson idiopathique est le fait d'une interaction entre facteurs génétiques et environnementaux, chacun responsable d'un effet mineur.

Les études de jumeaux montrent une concordance clinique plus élevée chez les monozygotes que chez les dizygotes. Les pourcentages varient en fonction des formes de maladie retenues ou des méthodes diagnostiques (un PET Scan à la fluoro-dopa permettant la détection de jumeaux cliniquement indemnes mais avec des lésions précliniques).

Les modes de transmission varient en fonction des gènes impliqués. La transmission est généralement autosomique dominante ou récessive avec une pénétrance variable. Les données on pu être établies après l'étude de famille souffrant de formes familiales de maladie de Parkinson. Une dizaine de loci liés à des formes monogéniques de la maladie ont été mis au jour. Les arguments sont clairs en faveur de l'implication de cinq gènes (α -synucléine, dardarine, parkine, PINK1 et DJ-1), ils le sont moins pour deux autres gènes, ceux de l'ubiquitine carboxyterminal hydrolase-L1 (UCH-L1) et Nurr-1. Les loci les plus étudiés sont notés Park 1 à Park 11, chacun étant responsable de syndromes parkinsoniens avec des caractéristiques propres.

d) Syndromes parkinsoniens secondaires.

Syndrome parkinsonien n'est pas synonyme de maladie de Parkinson. L'enquête clinique doit permettre de savoir si les troubles dont souffre le patient ne sont pas secondaires à des problèmes autres qu'une maladie de Parkinson. Différents signes sont, en effets, évocateurs d'un syndrome parkinsonien secondaire (**Tableau V**).

Tableau V : Éléments évocateurs d'un syndrome parkinsonien secondaire et étiologies possibles ⁸⁶.

Début jeune.	Syndrome parkinsonien médicamenteux toxique.
Absence de tremblement.	« Parkinson vasculaire ».
Signes pyramidaux.	« Parkinson vasculaire ».
Début symétriques.	Toxique.
Confusion précoce et hallucinations.	Médicaments dopaminergiques, toxiques.
Début brutal.	Syndrome parkinsonien vasculaire, toxique, psychogène.
Troubles psychiatriques, signes frontaux.	Syndrome parkinsonien iatrogène, vasculaire, tumoral.
Troubles sphinctériens	Syndrome parkinsonien vasculaire, Hydrocéphalie à pression normale.
Détérioration des symptômes par à-coup	« Parkinson vasculaire ».

Parmi les étiologies des syndromes parkinsoniens secondaires citons :

- Ceux d'origine iatrogène. Ils représentent 5 à 10 % des syndromes parkinsoniens secondaires. Dans la plupart des cas, un neuroleptique ou apparenté est incriminé (Tableau VI et Tableau VII) ;
- Ceux d'origine traumatique. La démence pugilistique observée de nombreuses années après avoir cessé de pratiquer les sports de combats (Exemple : Mohamed Ali) ;
- Ceux d'origine toxique. Rares, ils se produisent au détour d'une intoxication au CO, au disulfure de carbone, au KCN, au méthanol, au manganèse (folie manganique ++), corossol (fruit exotique), noix de cycade (fruit de l'île de Guam), au MPTP... ;
- Ceux d'origine tumorale. Ex : tumeurs frontales avec souffrances des aires motrices ;
- Ceux d'origine infectieuse, comme l'encéphalite léthargique de Von Economo (histoire de la médecine), et d'autres encéphalites virales (rougeole, oreillons, coxsackie virus), bactériennes (syphilis, maladie de Lyme, listériose), parasitaires (cysticercose, toxoplasmose), ou mycosique (cryptococose). Des cas sont aussi décrits au détour d'abcès du striatum chez des séropositifs ;
- Les syndromes parkinsoniens vasculaires au détour des accidents vasculaires cérébraux (3 à 5 % des syndromes parkinsoniens secondaires) ;
- L'hydrocéphalie à pression normale.

Tableau VI : Médicaments pouvant engendrer un syndrome extrapyramidal⁸⁷.

Neuroleptiques	Non neuroleptiques ou neuroleptiques « cachés »
Butyrophénones +++ Halopéridol (Haldol®) Pipampérone (Dipipéron®) Dropéridol (Droleptan®)	Troubles digestifs Halopéridol + buzépide (Vésadol®) Métoclopramide (Pimpéran®) Métopimazine (Vogalène®) Cisapride (Prepulsid®) (rare)
Benzamides ++ Amisulpiride (Solian®) Sulpiride (Dogmatil®, Aiglonyl®, Synédil®) Sultopride (Barnetyl®), Sultopiride Panpharma® Tiapride (Tiapridal®, Equilibrium®, Tiapride Panpharma®)	Céphalées, vertiges Flunarizine (Sibélium®) Indoramine (Vidora®) Cinnarizine (Sureptil®)
Thioxanthènes ++ Zuclopenthixol (Clopixol®) Flupentixol (Fluanxol®)	Insomnie Clorazépate + acéprométazine (Noctran®) Méprobamate + acéprométazine (Mépronizine®)
Diazépines et oxazépines Loxapine (Loxapac®) + Olanzapine (Zyprexa®) –	Dépression Flunéphazine + nortriptyline (Motival®) Fluoxétine (Prozac®) (rare) Citalopram (Seropram®) (rare) Paroxétine (Deroxat®) (rare) Fluvoxamine (Floxyfral®) (rare) Sertraline (Zoloft®) (rare)
Divers Pimozide (Orap®) ++ Risperdone (Risperdal®) +/-	Cardiologie (rare) Diltiazem (Tildiem®) Vérapamil (Isoptine®) Amlodipine (Amlor®) Nifédipine (Adalate®) Biprédil (Cordium®) Alphaméthylidopa (Aldomet®) Amiodarone (Cordarone®)
Phénothiazines Chlorpromazine (Largactil®) Lévomépromazine (Nozinan®) Thioridazine (Melleril®) Thiopropérazine (Majeptil®) Fluphénazine (Moditen®) Propériciazine (Neuleptil®) Pipotiazine (Piportil®) Cyamémazine (Tercian®) Trifluopérazine (Terfluzine®)	Gynécologie Véralipride (Agréal®)

Tableau VII : Médicaments pouvant engendrer des tremblements⁸⁸.

Neuroleptiques	Flunarizine (Sibélium®)
Valproate (Dépakine®)	Cinnarizine (Sureptil®)
Carbamazépine (Tégréto®)	Bêta-adrénergiques (Ventoline®, salbutamol)
Hydantoïnes (Dihydant®)	Amiodarone (Cordarone®)
Phénobarbital (Gardénal®)	Isoprénaline (Isuprel®)
Antidépresseurs tricycliques	Cimétidine (Tagamet®)
Fluoxétine (Prozac®)	Ciclosporine
Fluvoxamine (Floxyfral®)	Indométacine (Indocid®)
Caféine	Antihistaminiques
Lithium	

IV) Manifestations cliniques⁸⁹.

La Maladie de Parkinson ne se manifeste pas, durant l'histoire naturelle de la maladie, d'une manière figée. L'apparition des symptômes et des signes cliniques de la pathologie est insidieuse, et le patient parkinsonien voit son affection évoluer durant des années. Classiquement, la maladie débute par une première série de signes inauguraux qui évoluent avec le temps sous forme de complications, alors que les signes tardifs ne se manifestent qu'après des années d'évolution. Les étapes du diagnostic sont généralement : (1) l'affirmation de l'existence d'un syndrome extrapyramidal sur des critères cliniques, (2) l'élimination des autres causes de syndromes parkinsoniens à l'aide d'examens cliniques et d'examens complémentaires, (3) l'évaluation de la réponse au traitement (critère pharmacologique). Les signes cliniques les plus pertinents restant : le tremblement de repos, la bradykinésie, la rigidité, l'instabilité posturale et l'asymétrie des symptômes. A l'annonce du diagnostic les objectifs majeurs restent les suivants :

- Procéder à un accompagnement pas à pas et personnalisé ;
- Annoncer la maladie aux proches ;
- Instaurer une relation médecin-patient-proches où le patient est placé au centre ;
- Insister sur les moyens et les objectifs thérapeutiques ;
- Informer sur les recherches en cours ;
- Déculpabiliser le malade et les proches ;
- Apporter un soutien continu.

1) Les signes inauguraux de la Maladie de Parkinson.

Les cliniciens s'accordent pour reconnaître que le début de la Maladie de Parkinson se fait plutôt de façon insidieuse. Ainsi, au commencement de la phase clinique de la pathologie, les symptômes observables sont légers et intermittents, ceci rendant le diagnostic précoce et la datation de l'apparition des troubles difficiles.

Les signes initiaux les plus fréquents sont constitués de la classique triade parkinsonienne :

- Tremblements au repos ;
- Akinésie ;
- Rigidité musculaire.

Néanmoins, dans de nombreux cas, les symptômes inauguraux revêtent d'autres formes plus rares ou trompeuses. Certains signes, méconnus auparavant, sont aussi effectivement associés à une maladie de Parkinson à un stade précoce (Tableau VIII).

Tableau VIII : Principaux signes inauguraux de la maladie de Parkinson.⁹⁰

Signes classiques	Tremblement au repos, plus rarement postural
	Syndrome akinéto-rigide
	Micrographie
	Dystonie (particulièrement chez le sujet jeune).
Signes plus rares	Troubles de la marche
	Dysarthrie
	Pseudo-hémiplégie
Formes trompeuses	Syndrome dépressif
	Syndrome algique
	Amaigrissement et asthénie
Formes méconnues	Troubles de l'odorat
	Troubles nocturnes du comportement
	Tremblement orthostatique

a) Les tremblements aux repos.

Ils sont décrits dans 60 à 70 % des cas. Initialement, ils sont ressentis comme une vibration interne qui devient visible et manifeste par la suite. Suivant les cas, ils peuvent apparaître ou être majorés en cas de stress, de fatigue, ou d'une concentration mentale forte (calcul mental). Les tremblements sont au départ unilatéraux, ou très asymétriques s'ils sont bilatéraux. Ils apparaissent volontiers au niveau de la main, du pied ou de la tête (lèvres, mâchoire, langue). A la main, le patient semble répéter mécaniquement des petits gestes tels « émietter du pain » ou « rouler une cigarette ».

Les tremblements disparaissent lors de l'exécution de mouvements volontaires pour réapparaître quelques secondes après la fin de ceux-ci. Ils sont présents au repos lorsque le segment de membre se retrouve en position de relâchement musculaire complet. Les formes prises sont des oscillations rythmiques régulières de faible amplitude ayant un rythme lent (4 à 6 cycles par seconde).

Dans certains cas, un tremblement postural est aussi présent. A la différence des premiers, celui-ci apparaît au maintien d'attitude avec la même fréquence que les tremblements aux repos.

Il est bien sûr important de différencier les tremblements parkinsoniens des tremblements essentiels qui sont dix fois plus répandus que ces premiers. Les deux symptomatologies sont point par point différentes (Tableau IX). D'autres types de tremblements sont aussi différenciables des tremblements parkinsoniens : tremblement de repos, tremblement postural, tremblement d'action d'intention⁹¹. Les tremblements métaboliques (alcool, hyperthyroïdie), iatrogènes (Tableau X) et ceux liés à l'anxiété ne sont qu'une exagération du tremblement physiologique et surviennent au maintien d'une attitude et sont bilatéraux et symétriques.

Tableau IX : Tremblements parkinsoniens et essentiels⁹².

Tremblement Parkinsonien	Tremblement essentiel
- Repos - Distal - Abduction / Adduction. - 4-7 Herz. - Asymétrique. - Ne touche ni la tête, ni la voix. - Syndrome extrapyramidal. - Pas d'antécédents familiaux. - Majoré par la marche. - Sensible à l'activité mentale. - Epreuve de la spirale et du verre négative. - Contraction alternée des muscles agonistes / antagonistes.	- Attitude - Flexion / Extension. - 8-20 Herz. - Symétrique. - Touche la tête et la voix. - Pas de syndrome extrapyramidal. - Antécédents familiaux. - Atténué par la marche. - Insensible à l'activité mentale. - Epreuve de la spirale et du verre positive. - Contraction simultanée des muscles agonistes / antagonistes.

Tableau X : Origine des tremblements iatrogènes⁹³.

Médicaments induisant des tremblements.	
- Neuroleptiques. - Valproate (Dépakine[®]). - Carbamazépine (Tégréto[®]) - Hydantoïne (Dihydan[®]) - Phénobarbital (Gardénal[®]) - Antidépresseurs tricycliques - Fluoxétine (Prozac[®]) - Fluvoxamine (Floxyfral[®]) - Caféine - Lithium	- Flunarizine (Sibélium[®]) - Cinnarizine (Sureptil[®]) - Béta-adrénergiques (salbutamol) - Amiodarone (Cordarone[®]) - Isoprénaline (Isuprel[®]) - Cimétidine (Tagamet[®]) - Ciclosporine - Indométacine (Indométacine[®]) - Antihistaminiques

Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie il est important de suivre l'évolution des tremblements afin d'évaluer l'efficacité des traitements ou l'avancée de l'atteinte par des échelles de références (Tableau XI).

Tableau XI : Exemple d'échelle de tremblement⁹⁴.

UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Echelle de tremblement de l'UPDRS		Echelle de Webster du tremblement	
0	- Absent	0	- Absent
1	- Leger ou inconstant	1	- < 3 cm d'amplitude (repos ; posture ; doigt-nez)
2	- Modéré		
3	- Sévère, gênant de nombreuses activités.	2	- < 10 cm
		3	- > 10 cm
4	- Très sévère, gênant toutes les activités		

b) Syndrome akinéto-hypertonique.

i. Akinésie

L'akinésie est la lenteur et la réduction de la mobilité automatique et volontaire⁹⁵. Elle est volontiers associée à la rigidité de façon isolée dès les premiers stades de la maladie dans 20 à 30 % des cas. L'apparition de ce trouble est encore plus insidieuse et provoque des retards de diagnostic importants. La perturbation des mouvements volontaires débute par une gêne fonctionnelle lors de la réalisation d'actes moteurs par les membres supérieurs. Elle affecte particulièrement les gestes répétitifs de la vie courante comme battre des œufs ou se raser. Au niveau des membres inférieurs, on observe une fatigabilité, une raideur à la marche, l'impression d'avoir le pied qui traîne ou encore une difficulté à battre la mesure. L'évaluation de l'akinésie peut se faire par toute une série de petits tests cliniques faciles de réalisation.

- « Tapping test » : Ouvrir et fermer la pince pouce index ;
- Fermer et ouvrir le point ;
- Faire des marionnettes ;
- Pianotage sur une table ;
- Micrographie ;
- Réflexe de clignement ;
- Battre la mesure ;
- Frapper le sol avec son talon en levant le pied de 7,5 cm.

La micrographie est un trouble de l'écriture inconstamment retrouvé au début de la maladie, son apparition pouvant même être tardive. Elle apparaît de façon progressive et quelque fois des années avant l'apparition des autres signes moteurs de la maladie. L'écriture est irrégulière, lente, avec une diminution de la taille des caractères et un rapprochement des lettres entre elles et des lignes entre elles à mesure que la main progresse vers la fin d'une ligne et d'une ligne à l'autre. Les lignes peuvent être inclinées. Progressivement l'écriture est moins lisible surtout en cas de troubles associés. La micrographie peut donc affecter la vie sociale et professionnelle lorsqu'elle nuit à la communication écrite notamment quand l'écriture est perturbée au point que la phrase complète est illisible (Figure 51).

Figure 51 : Exemple de micrographie.

A l'akinésie peut s'ajouter l'hypo et/ou la bradykinésie, unilatérale au départ (ou bilatérale asymétrique), évoluant avec le temps pour toucher les aires épargnées.

D'autres signes résultent de l'akinésie et de la rigidité. Ce peut être la perturbation des mouvements automatiques, plus furtifs mais moins gênants : perte progressive du balancement d'un bras à la marche, perte des mimiques gestuelles ou des expressions du visage (amimie), voix monotone. Ces pertes poussent le parkinsonien à, petit à petit, penser chacun de ses gestes. Au final, la réalisation simultanée de deux actions différentes (comme bouger en portant un objet ou s'habillant en parlant) devient difficile.

ii. Hypertonie.

La rigidité (hypertonie), s'illustre par un aspect contracté des muscles à la palpation lors des examens cliniques. L'hypertonie parkinsonienne se caractérise par une prédominance aux muscles fléchisseurs (comme le biceps). Ceci a tendance à donner au patient une attitude fléchie et penchée en avant. L'hypertonie est de type plastique (maintien de la position dans laquelle le membre est placé après manipulation par l'examineur). Elle doit être différenciée de l'hypertonie élastique rencontrée dans le syndrome pyramidal qui s'accroît au fur et à mesure de l'étirement du muscle (élastique). Asymétrique au début, elle est continue, homogène, et égale quels que soient le degré et la vitesse d'étirement exercée (rigidité en tuyau de plomb). Ici encore, elle s'oppose à la contracture pyramidale. De façon générale la rigidité va céder par à-coup à la mobilisation du membre. Cela réalise ce que l'on appelle le phénomène de la roue dentée.

c) Les troubles rares.

Il s'agit de pseudo hémiplégie et de troubles de la marche.

Les troubles de la marche s'illustrent par une amplitude du pas réduite, une démarche hésitante, ou un demi-tour décomposé de façon discrète⁹⁶. Ces troubles sont plus fréquents et plus précoces chez les sujets ayant eu un début tardif (après 70 ans) de la maladie, dont

l'évaluation est d'ailleurs plus sévère et sont accompagnés de signes axiaux (dysarthrie, instabilité posturale⁹⁷). Par rapport aux formes à début précoce, les formes à début tardif souffrent d'une plus grande fréquence de tremblements⁹⁸. L'apparition de tels troubles de façon isolée n'est pas pathognomonique, mais doit inciter le clinicien à rechercher une autre étiologie cérébrale.

d) Les formes trompeuses.

Elles sont variables et souvent associées à un symptôme akinéto-rigide. Ainsi la maladie de Parkinson peut s'exprimer sous la forme :

- D'un syndrome dépressif d'intensité variable et évoluant en l'absence d'antécédents personnels ou familiaux du syndrome dépressif ;
- D'un syndrome algique souvent sous estimé (douleur d'épaule pseudo-rhumatismale, du rachis lombaire et cervical, douleurs variables) ;
- D'un amaigrissement.

Ces formes trompeuses sont source d'un retard de diagnostic et de prise en charge du fait de la méconnaissance de ces formes par les médecins généralistes.

e) Les symptômes initiaux de découverte plus récente.

Ces symptômes apparaissent à côté des signes moteurs classiques, mais peuvent aussi évoluer sur des années bien avant l'apparition des troubles moteurs. Il s'agit de :

- troubles de l'odorat : atteintes du noyau du nerf olfactif par prolifération des neurones dopaminergiques (la dopamine ayant un effet inhibiteur de la transmission olfactive)⁹⁹ ;
- troubles nocturnes du comportement : parasomnie du sommeil paradoxal (rêve éveillé avec agitation verbale et/ou motrice) ;
- tremblement orthostatique : impression d'instabilité quand le patient est debout avec une crainte importante de chuter, malgré le fait que les patients ne tombent jamais (peut orienter de façon trompeuse vers une névrose ou de l'agoraphobie). La marche est normale et fait disparaître le symptôme. C'est l'exploration électromyographique des membres inférieurs qui établit le diagnostic avec certitude en montrant un tremblement de fréquence élevée (14 à 18 Hz) pathognomonique¹⁰⁰.

Des pistes de recherche envisagent le développement de méthodes de dépistage cherchant ces signes d'appels qui peuvent apparaître de façon plus ou moins isolée avant les signes moteurs de la maladie et ceci même des années auparavant¹⁰¹. Ces diagnostics se révéleront d'autant plus utiles lorsque des thérapeutiques neuroprotectrices efficaces seront disponibles.

2) Evolution des formes cliniques.

a) Unicité du patient parkinsonien.

Il n'existe ni une symptomatologie, ni une évolution parkinsonienne type : chaque patient est un cas propre pour le spécialiste.

L'âge de début, ainsi, peut être variable. On distingue classiquement les formes à début précoce qui apparaissent avant 40 ans (10 % des cas), des formes à début tardif qui apparaissent après 70 ans. On parle de maladie de Parkinson juvénile dans les cas exceptionnels où les signes apparaissent avant 20 ans (Tableau XII).

Tableau XII : Caractéristiques de la maladie de Parkinson en fonction de l'âge d'apparition des symptômes¹⁰².

	Juvenile	Précoce	Tardif
Âge	< 20	20 < âge < 40	> 40
Incidence/100 000	0,01	0,15 (35-39 ans)	1,5 (60-64 ans)
Dystonie précoce	+++	++	+
Hypertonie	+++	++	+
Troubles de la marche	+	+	++
Tremblement	++	++	+++
Périodes OFF précoces	++	++	-
Progression	lente	lente	moyenne à rapide
Dyskinésies (à 3 ans)	++	+++	++
Fluctuations motrices	+++	+++	++
Troubles cognitifs	-	+	++
Génétique	50 %	+ ou -	rare

D'après Golbe Li (Neurology 1991 ; 41 : 168-73) et Gibb Wr et Ress Aj (Neurology 1988 ; 38 : 1402-6).

Les formes à début précoce se caractérisent par peu de formes tremblantes pures, l'apparition précoce des mouvements involontaires, de la fluctuation des symptômes sous dopathérapie et l'apparition tardive des troubles posturaux et cognitifs. Elles débutent souvent par une dystonie focalisée de type crampe de l'écrivain sans micrographie associée et/ou une dystonie de la main ou du pied.

Les formes à début tardif, elles, ont une évolution d'emblée plus sévère avec une sensibilité de la L-dopa moins importante (l'évolution vers le déclin d'efficacité étant plus rapide). Ici, instabilité posturale et signes moteurs axiaux, détérioration intellectuelle et épisode de confusion mentale apparaissent plus précocement. La fluctuation des symptômes des mouvements involontaires est plus rare sous L-dopa.

La vitesse d'évolution, elle aussi, est variable d'une personne à l'autre. Elle peut être lente : le patient ressent peu de gêne durant des années et maintient sa vie sociale et professionnelle sans grande difficulté en suivant un traitement anti parkinsonien ; les complications motrices n'apparaissent que très tardivement. Au contraire, certaines formes ont une progression rapide : l'apparition précoce de la symptomatologie (celle-ci pouvant apparaître même au bout de deux ans) et majoration rapide du handicap moteur.

Les symptômes eux-mêmes sont différents d'une personne à l'autre comme nous avons pu le détailler dans la phase initiale.

b) Evolution naturelle de la maladie de Parkinson.

Après le diagnostic et l'instauration du traitement anti-parkinsonien, on distingue classiquement deux phases : la phase de la « lune de miel » et celle des « complications motrices liées au traitement dopaminergique ».

i. La lune de miel.

Elle intervient après la mise en place chez le patient parkinsonien d'un traitement dopaminergique qui permet un contrôle satisfaisant de la symptomatologie sur une durée variable, celle-ci pouvant aller jusqu'à 10 ans. Durant cette période le patient n'est que très peu affecté par les symptômes de la maladie et peut donc mener une vie quasi normale (Stade

1 et 2 de l'échelle de Hoehn et Yahr Tableau XIII). Malgré cette amélioration, l'évolution de la pathologie n'est pas figée et la maladie peut s'aggraver au détour de divers événements, tels une infection notamment.

Tableau XIII : Echelle de Hoehn et Yahr¹⁰³.

Stade 0	Pas de signes parkinsoniens.
Stade 1	Signes unilatéraux n'entraînant pas de handicap dans la vie quotidienne.
Stade 1,5	Maladie unilatérale avec atteinte axiale.
Stade 2	Signes à prédominance unilatérale entraînant un certain handicap mais sans troubles de l'équilibre.
Stade 2,5	Maladie bilatérale légère avec rétablissement lors du test de poussée.
Stade 3	Atteinte bilatérale avec une certaine instabilité posturale, malade autonome.
Stade 4	Handicap sévère mais possibilité de marche, perte partielle de l'autonomie.
Stade 5	Malade en chaise roulante ou alité, perte complète d'autonomie.

ii. Etape des complications motrices liées au traitement.

Elle est caractérisée par le développement :

- des fluctuations de symptômes moteurs ;
- des mouvements involontaires ;
- des fluctuations non motrices.

On observe alors, au cours d'une journée, une variation des réponses thérapeutiques avec l'alternance des périodes « On » caractérisée par la bonne mobilité du patient, et des périodes « Off » où le patient souffre de mobilité réduite. A ce stade, le handicap varie d'un patient à l'autre avec un retentissement variable sur la vie sociale, professionnelle et familiale du patient. Pour exemple, certains patients doivent arrêter toute conduite automobile ou se voient dans la nécessité de recevoir une aide partielle. Ils voient leur état varier brutalement et peuvent au cours d'une même journée, passer d'un stade 2 ou 3 de la classification de Hoehn et Yahr, à un stade 4 ou 5.

Durant cette phase de complications motrices liées au traitement, les signes de la triade parkinsonienne s'aggravent :

- le tremblement devient plus sévère. Le maintien d'attitude ou les mouvements volontaires ne le suppriment pas en totalité.
- La rigidité et l'akinésie rendent compte des déformations posturales et des douleurs qui participent à la perturbation des mouvements. Elles favorisent l'instabilité posturale.

On voit ainsi que le patient est touché par une perte des automatismes - conséquence d'une détérioration des programmes moteurs rendus difficilement opérationnels – avec une perturbation de l'initiation et du déroulement du geste.

L'émergence de signes axiaux, telle l'akinésie axiale, est également retrouvée. Dans ce cas, le patient éprouve des difficultés à réaliser un certain type de gestes tels se lever d'une chaise, sortir d'une voiture, se retourner dans son lit, s'essuyer les pieds sur le paillason. D'autre part, la détérioration de l'écriture progresse pour devenir petit à petit illisible. Notons également que, suite à certains chocs émotionnels, par exemple, le patient peut connaître des kinésies paradoxales de type levée d'akinésie, lui permettant durant une courte période de retrouver ses fonctions motrices.

Les signes tardifs arrivent par la suite : troubles de la déglutition ou troubles intellectuels psychiques majorés. Au dernier stade de la maladie (stade 5 de la classification de Hoehn et Yahr), la marche est impossible et toute autonomie est perdue. La communication également devient difficile du fait de la dysarthrie, les déformations et les douleurs articulaires majorent le handicap. Les fluctuations ainsi que les mouvements anormaux sont moins prononcés et d'autres pathologies viennent se greffer telles des affections rhumatologiques, cardiaques, pulmonaires ou digestives – et rendent l'adaptation thérapeutique plus difficile.

3) Les complications motrices de la dopathérapie : fluctuations et dyskinésies.

On différencie les fluctuations et les dyskinésies induites par L-dopa. Les deux s'associent précocement et sont presque constantes dans l'évolution de la maladie de Parkinson. L'efficacité du traitement devient fluctuante et est présente chez 50 % des patients après 5 ans de dopathérapie¹⁰⁴. Les fluctuations se subdivisent elles mêmes en fluctuations motrices (ou résurgences de signes parkinsoniens), et en fluctuations non motrices (Tableau XIV).

Tableau XIV : Les fluctuations motrices et non motrices¹⁰⁵.

Fluctuations motrices	Fluctuations non motrices
Fluctuations prévisibles et imprévisibles	Dysautonomiques
Akinésie de fin de dose	Sensitives douloureuses
Akinésie matinale - Akinésie nocturne	Fluctuations de la vigilance
Akinésie nycthémérale	Psychiques
Akinésie paradoxale	Cognitives
Effets « On / Off »	

a) Les fluctuations motrices.

Elles peuvent être soit prévisibles, soit imprévisibles. Les fluctuations motrices prévisibles sont rythmées par des prises médicamenteuses fixes ou des horaires invariables. L'exemple le plus classique de ces fluctuations motrices est l'akinésie de fin de dose nommée « wearing off » ou « end of dose » dans la terminologie anglo-saxonne. Celle-ci correspond à la réapparition d'un syndrome extrapyramidal^d avant la prise suivante de médicament. Au début de la maladie, le syndrome extrapyramidal est contrôlé par la prise régulière de 3 ou 4 doses quotidiennes de L-dopa régulièrement espacées durant la journée. Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, on note une disparition de la réponse à long terme (qui dépend du cumul des prises successives) et la diminution progressive de la réponse à court terme liée à

^d Le système extrapyramidal, qu'il est préférable d'appeler système sous cortical, correspond à l'ensemble des noyaux gris centraux. Les symptômes du syndrome extrapyramidal sont (liste non exhaustive) : lenteur, akinésie, hypertonie, tremblement au repos des membres, paralysie plus ou moins totale d'abord flasque (molle) puis avec contractures prédominant sur les muscles des mouvements volontaires, difficultés dans l'exécution des mouvements alternatifs rapides, ton monocrorde...

chaque prise de L-dopa. Ces deux effets expliquent le besoin en L-dopa qu'a le patient à distance de ces prises et la réapparition progressive du syndrome extrapyramidal avant la prise suivante. Avec le temps, cette akinésie de fin de dose devient plus brutale, apparaît soudainement, et est en relation directe avec l'état du patient puisqu'elle est majorée par le stress ou l'effort physique, alors qu'elle est atténuée par le repos. Notons que le terme d'akinésie de fin de dose englobe aussi tous les autres signes associés à une majoration de la symptomatologie parkinsonienne de type extrapyramidale¹⁰⁶.

Cette symptomatologie est directement liée à des anomalies cellulaires au niveau des neurones dopaminergiques¹⁰⁷. Il s'agit d'une modification de la cinétique de la dopamine par anomalie de stockage de la dopamine formée à partir de L-dopa exogène (médicamenteuse). Les taux de dopamine cérébrale ayant tendance alors à se rapprocher des taux plasmatiques eux-mêmes fluctuant largement au cours de la journée suivant les prises de L-dopa. Il en résulte une stimulation des récepteurs dopaminergiques de type pulsatile et intermittente qui entraîne elle-même des modifications post-synaptiques.

A côté de l'akinésie de fin de dose, d'autres fluctuations motrices prévisibles sont retrouvées telles l'akinésie matinale (au réveil) ou l'akinésie nocturne.

Les fluctuations motrices imprévisibles sont plus tardives dans l'évolution de la maladie et sont, quant à elles, sans rapport avec la prise de médicament. Citons ainsi : l'akinésie nycthémérale, l'akinésie paradoxale, des akinésies résistantes. Elles ne sont pas rencontrées systématiquement dans la maladie de Parkinson. Dans certains cas, des akinésies peuvent se révéler résistantes ou insensibles aux aménagements thérapeutiques.

Les effets « On » ou « Off » sont aussi imprévisibles et le passage de l'un à l'autre peut se faire en quelques minutes, voire quelques secondes. L'état « On » correspondant à un état moteur normal peut-être entaché ou non de mouvements involontaires. De plus, le passage d'un état à l'autre ne peut concerner qu'une seule fonction comme par exemple la marche. L'explication des effets « On / Off » serait une sensibilité accrue et exacerbée des récepteurs dopaminergiques aux variations de concentration en dopamine.

b) Les fluctuations non motrices.

Ce sont les différents symptômes pour lesquels il est difficile d'établir un lien avec les variations de concentration en dopamine et qui peuvent se révéler prépondérantes sur les manifestations motrices. Il s'agit d'un ensemble de plaintes formulées par le patient (Tableau XV), de diverses expressions : dysautonomique, neurovégétative, sensitive, psychique ou cognitive observées plus souvent au cours de périodes Off que On. Ces fluctuations non motrices sont corrélées au handicap moteur, à la durée de la maladie et à l'importance de la dopathérapie (dose et durée). Un quart des patients estiment que les fluctuations non motrices se révèlent plus gênantes que les fluctuations motrices.

Tableau XV : Principales manifestations des fluctuations non motrices¹⁰⁸.

Dysautonomie et troubles neurovégétatifs	- Nausées - Douleurs ou ballonnement abdominaux - Dysphagie - Pâleur de la face - Flush au visage - Accès de transpiration - Troubles vasomoteurs : hyper ou hypotension artérielle - Sensation de faim - Stridor	- Eructations - Hypersialorrhée - Sécheresse buccale - Troubles sphinctériens (Pollakiurie– Mictions impérieuses - Dysurie) - Troubles visuels - Bouffée de chaleur - Dyspnée - Constipation - Accès de toux - Œdèmes
Expression sensitive	- Palpitation - Paresthésie - Pyrosis	- Brûlures - Algies - Précordialgie
Manifestations psychiques	- Dépression - Idée de mort imminente - Désinhibition	- Euphorie - Etat hypomaniaque - Hallucinations
Fluctuations cognitives	- Modification de la vigilance	

Bien que ces manifestations pour le moins polymorphes puissent être contemporaines des manifestations motrices, on ne peut les considérer comme étant leur conséquence. Seules les hallucinations en période Off (par différence de stimulation des récepteurs dopaminergiques cérébraux¹⁰⁹) et la dépression en période Off (par défaut d'activation des voies méso-limbiques et / ou méso-corticale¹¹⁰) peuvent être corrélées à une perturbation des transmissions dopaminergiques. Malgré cela, un aménagement de la dopathérapie peut aider à l'amélioration des fluctuations non motrices.

c) Les dyskinésies induites par L-dopa.

Présentes chez un tiers des patients après 4 à 6 ans de traitement¹¹¹, elles sont souvent contemporaines des fluctuations ou apparaissent en quelques mois et commencent souvent par une dystonie initiale du pied (gros orteil) du côté où prédomine la symptomatologie parkinsonienne. Par la suite, d'autres formes de mouvements involontaires sont observées (Tableau XVI).

Tableau XVI : Les dyskinésies induites par la L-dopa¹¹².

Dystonie des périodes Off	Dystonie matinale : extension du gros orteil, pied en varus equin, flexion des orteils. Dystonies parfois plus sévères : hémicorps, tronc, cou, membres supérieurs
Dyskinésie de début et de fin de dose	Mouvements balliques de début de dose Mouvements dystoniques de fin de dose
Dyskinésie de milieu de dose	Mouvements choréiques / choréo-athétosiques : membres, tronc, cou Mouvements dystoniques de l'extrémité céphalique : visage, blépharospasme, torticollis
Dyskinésie plus rare	Myoclonie, dyskinésie diaphragmatiques, akathisie.

La classification des dyskinésies est établie suivant l'administration d'une prise unique de L-dopa sous forme de test (200 mg ou parfois plus sous forme dispersible chez un patient à jeun de traitement depuis 12 h). Il est possible d'évaluer le délai, la durée et l'importance de l'amélioration des signes parkinsoniens ainsi que l'évolution concomitante des mouvements involontaires et leurs caractères séméiologiques (Figure 52 et Figure 53). L'analyse chronologique des symptômes présents durant le test montre que :

- La dystonie de période Off disparaît ;
- Les dyskinésies de début de dose à caractère dystonique ou répétitif y succèdent ;
- Les dyskinésies de milieu de dose de type choréique arrivent par la suite ;
- Les dyskinésies de fin de dose apparaissent enfin quand le syndrome parkinsonien se majore à nouveau.

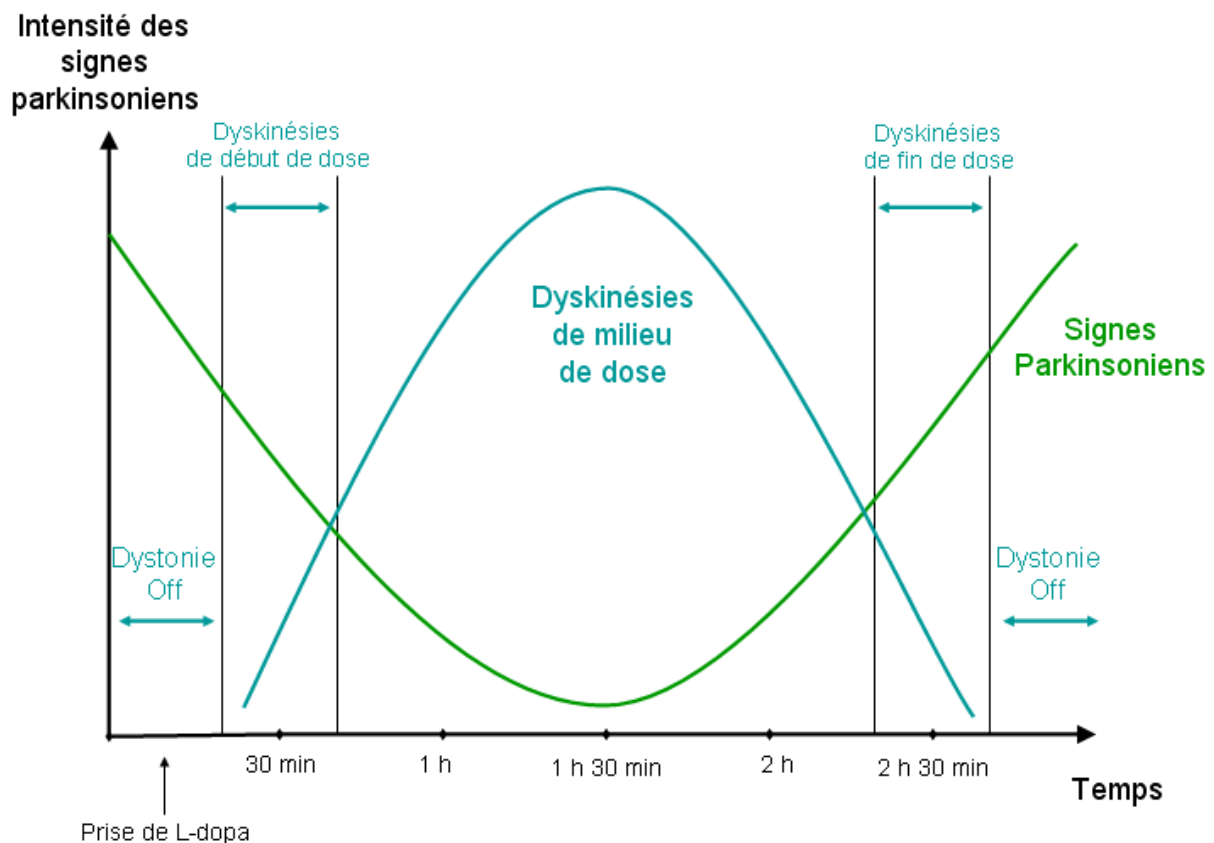


Figure 52 : Classification des dyskinésies établies par rapport à l'administration d'une prise unique de L-dopa¹¹³.

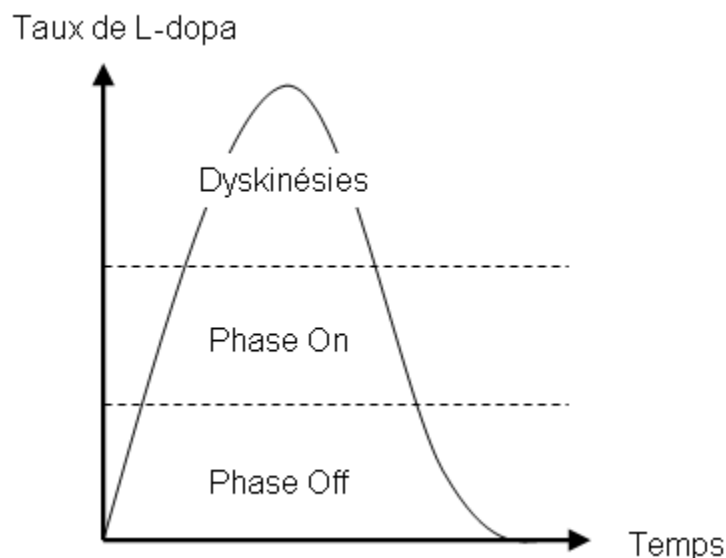


Figure 53 : Influence des concentrations en L-dopa sur les fluctuations motrices induites par les traitements

Les mouvements involontaires de début de dose ou de fin de dose annoncent, pour les premiers, l'efficacité du traitement et pour les seconds le retour à l'état parkinsonien quand les taux plasmatiques – et donc les taux intra cérébraux – de dopamine atteignent un seuil voisin de 30 % ¹¹⁴ (Figure 54). Comme beaucoup d'autres signes présents dans la maladie de Parkinson, ils sont majorés par l'émotion, le stress ou la concentration intellectuelle.

Les mouvements involontaires, ou dyskinésie, de milieu de dose se retrouvent en période d'amélioration maximale des symptômes parkinsoniens et sont contemporains des taux plasmatiques élevés en L-dopa (Figure 54). Ils peuvent apparaître précocement mais sont initialement d'intensité modérée survenant en fonction des circonstances émotionnelles, intellectuelles, ou lors de la réalisation de gestes particulièrement fins. Avec le temps, une aggravation de ces signes vient compléter le handicap du patient avec l'apparition de douleurs associées.

Certains patients peuvent aussi souffrir de formes de dyskinésie plus rare telles les myoclonies nocturnes, les dyskinésies diaphragmatiques ou l'akathisie^e.

^e L'akathisie est l'incapacité pour certains malades de rester assis ou de garder la même position. Pour certains neuropsychiatres ce terme désigne également l'impossibilité pour un patient de rester immobile quelques instants sans ressentir la nécessité de marcher, bouger etc. Ce besoin permanent de bouger s'observe dans le syndrome des jambes sans repos, dans la maladie de Parkinson (piétinements incessants), lors d'effets secondaires (phénothiazines).

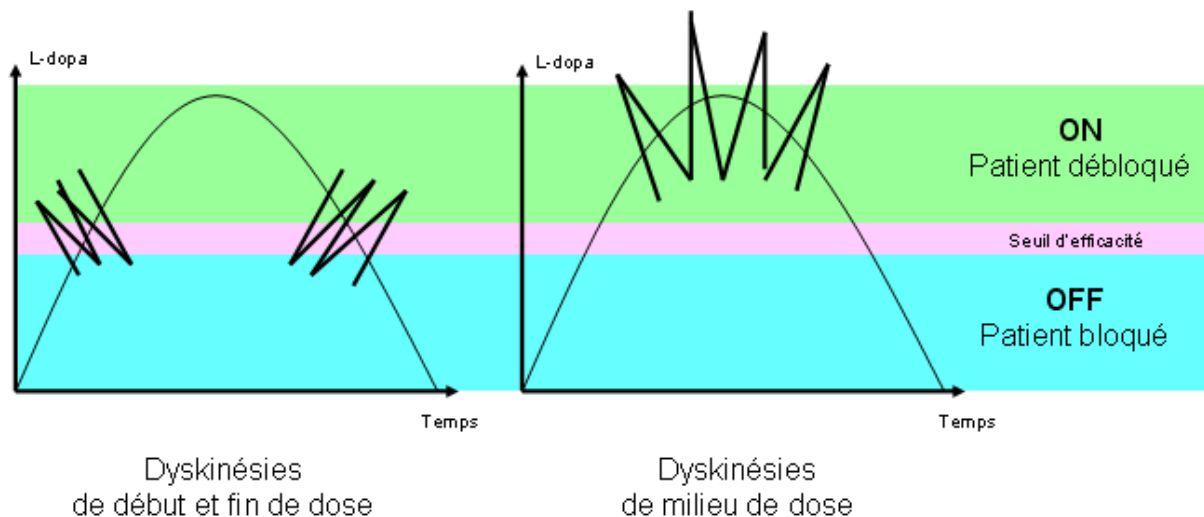


Figure 54 : Distinction entre dyskinésie de début et de fin de dose et dyskinésie de milieu de doses.

Les principaux facteurs de risque des dyskinésies sont :

- Les formes à début précoce ;
- La dénervation dopaminergique, particulièrement quand les lésions dopaminergiques sont pures avec une préservation des voies de sortie du striatum ;
- L'intensité de la dénervation dopaminergique, les dyskinésies prédominantes du côté où les symptômes sont plus sévères ;
- Le traitement par L-dopa.

La physiopathologie est liée aux phénomènes de plasticité synaptique et de mémoire cellulaire au niveau des neurones du striatum. Les phénomènes présynaptiques sont principalement impliqués dans la genèse des fluctuations par diminution des capacités de stockage de la dopamine. Au contraire les phénomènes post-synaptiques induisant des modifications biochimiques durables des neurones striataux (surtout les *medium spiny neuron*) expliquent les dyskinésies, la dénervation et la stimulation pulsatile des récepteurs dopaminergiques. La surexpression des récepteurs D3 dans les régions motrices du striatum constitue un facteur déterminant de l'induction des mouvements involontaires.

Aux modifications cellulaires s'ajoutent des modifications d'ordre biochimique. Ainsi en fonction des agents dopaminergiques utilisés diverses modifications sont observées :

- La modification des peptides striataux ;
- L'augmentation des sites de liaisons GABA_A dans le pallidum interne ;
- La diminution des sites de liaisons GABA_A dans le pallidum externe ;
- L'hypersensibilité de ces mêmes récepteurs GABA_A dans la voie directe ;

- L'augmentation de l'expression de la protéine fosB dans le striatum lésé en réponse à des stimuli extracellulaires. Chez des modèles animaux, l'expression en est augmentée après administration d'agonistes D1 de demi-vie courte entraînant en parallèle des dyskinésies ; l'administration d'agoniste D2 de demi-vie longue, n'induit pas d'expression de cette protéine et n'entraîne pas de dyskinésie.

Les récepteurs de type AMPA et NMDA au glutamate, principal neuromédiateur excitateur cérébral, des épines dendritiques des *medium spiny neurons* semblent aussi être impliqués dans la physiopathologie des dyskinésies, avec des modifications de type phosphorylation de la sous unité NR2B en cas de lésion toxique à la 6-hydroxydopamine ou dans le cadre d'un traitement chronique de L-dopa. L'effet anti-dyskinétique des antagonistes NMDA, telle l'amantadine, est donc expliqué par de telles données.

4) Les symptômes tardifs de la Maladie de Parkinson.

Ils apparaissent après des années d'évolution de la maladie et sont peu dopasensibles. Il s'agit d'une difficulté croissante à marcher avec la survenue de chutes, des troubles de la posture, de la déglutition, et de la parole. Très handicapants, ils sont pour le patient une source importante d'invalidité.

a) Troubles de la marche et freezing.

Dans les stades tardifs de la maladie, la marche devient lente, les pas sont de petite amplitude et entachés d'un retard d'initiation causé par des phénomènes de festination et de freezing.

La festination correspond à une recherche par le patient de son propre centre de gravité. Pour cela il accélère sa marche, « court après lui même » et finit par tomber. La festination est une cause importante de chutes.

Le freezing est un phénomène totalement différent. Il correspond à une dyskinésie paroxystique spécialisée de fonction, touchant principalement, mais non exclusivement, la marche. Il se produit à diverses occasions et de différentes manières. Ce peut être un enrayage cinétique caractérisé par le fait que les pieds sont collés au sol lors de cet événement (pieds de plomb). Ce peut être l'interruption brutale de la marche, particulièrement lors du franchissement d'obstacle, même virtuel comme l'encadrement d'une porte ou la bordure

d'un tapis. Ce peut être aussi la réalisation d'un demi-tour ou à l'approche du but. L'intensité du freezing est variable mais peut rendre la marche impossible. Malgré cela, il faut garder à l'esprit l'influence bénéfique des facteurs sensoriels sur les blocages moteurs. En effet, il n'est pas rare qu'un patient puisse par exemple retrouver un rythme d'ascension régulier lors de la montée d'escaliers, alors que sa marche sur terrain plat est chaotique : la stimulation visuelle provoquée par la succession des marches et l'attention demandée par un tel exercice autorisent une démarche plus fluide. Les difficultés rencontrées par le patient pour enchaîner les programmes moteurs automatiques seraient alors surmontées transitoirement par le fait qu'une montée d'escalier est moins automatique qu'une marche sur terrain plat. Notons toutefois que le freezing n'est pas spécifique de la maladie de Parkinson et qu'il peut se retrouver dans d'autres pathologies cérébrales comme la paralysie supra nucléaire progressive, l'atrophie multisystématisée, l'hydrocéphalie à pression normale et les lésions vasculaires disséminées des noyaux gris centraux. La fréquence de ce symptôme est constante lorsque les troubles de la marche inaugurent la maladie et diminue quand elle a commencé par un tremblement. La physiopathologie de ce trouble découle d'une impossibilité d'exécuter automatiquement un plan moteur séquentiel préalablement appris. La dépendance du patient aux informations sensorielles extérieures s'expliquerait par une déconnexion entre le système des ganglions de la base et l'aire motrice. Toutefois, l'influence d'un trouble de la perception visuelle et en particulier concernant les contrastes ne doit pas être négligée ainsi que l'influence de l'attention. En effet, il arrive que durant un test, le patient ne souffre momentanément plus de freezing, comme si l'attention arrivait à lever une certaine inhibition. L'attention jouerait un rôle en rendant le patient capable de moduler ou corriger ses paramètres de marche et en libérant un programme moteur encore fonctionnel qui, lors de l'état basal, ne génère pas un patron locomoteur correct.

b) Trouble de la posture et instabilité posturale.

Au fur et à mesure de l'avancée de la maladie, le patient parkinsonien voit sa posture se modifier. Son dos se courbe, la tête penchée en avant, les hanches et les genoux légèrement fléchis en avant, les épaules en antéposition, les avant bras en légère pronation et les coudes semi fléchis avec les bras collés au corps (Figure 55). Chez certains patients, une inclination latérale du tronc se retrouve à la suite de l'asymétrie des symptômes. L'explication à cette modification de la posture est la modification du tonus de divers groupes musculaires : une réduction du tonus postural antigravitaire des muscles extenseurs au profit des muscles

fléchisseurs liée à l'altération de l'information proprioceptive fournie par les récepteurs tendineux de Golgi des muscles extenseurs anti gravitaires¹¹⁵. La dénervation dopaminergique accentuerait aussi la prédominance de la rigidité musculaire sur les muscles fléchisseurs. Les déformations du rachis accentuent également l'altération du contrôle postural avec l'installation possible d'une camptocormie^f qui disparaît totalement en décubitus dorsal ou lorsque le patient prend appui sur un support. Rappelons que la camptocormie n'est pas spécifique de la maladie de Parkinson et se retrouve également dans l'atrophie multisystématisée et la sclérose latérale amyotrophique. Des cyphoscolioses et des douleurs du rachis viennent majorer le tableau.



Figure 55 : Posture du patient parkinsonien.

Illustration de la Maladie de Parkinson par Sir William Richard Gowers tirée de "A Manual of Diseases of the Nervous System" datant de 1886.

^f Déformation consistant en une flexion statique du tronc en avant, associée à une flexion plus ou moins accusée des hanches et d'une limitation des mouvements quand le sujet est en position debout. Cette pathologie résulte toujours d'un déficit des muscles extenseurs du rachis (extenseurs spinaux) essentiellement les muscles du rachis lombaire. Ces muscles extenseurs ont le rôle de redresser le rachis. Quand il existe un déficit des muscles extenseurs à ce niveau le rachis a tendance à s'arrondir c'est-à-dire à se fléchir en avant.

L'instabilité posturale est un signe tardif de la maladie de Parkinson et est prépondérante aux stades IV et V de Hoehn et Yahr. Elle traduit la détérioration des réactions correctrices de la posture et la perte de la coordination qui existent entre posture et mouvement. C'est l'un des facteurs majeurs de chute chez le parkinsonien. L'instabilité posturale peut être spontanée ou favorisée par un passage étroit ou un obstacle imprévu. Elle est peu sensible, voire franchement résistante aux traitements dopaminergiques quand elle n'est plus modérée. Ceci suggérerait l'implication d'autres systèmes cérébraux comme les systèmes cholinergiques ou noradrénergiques.

c) Chutes.

Elles sont fréquentes et résultent la plupart du temps de l'instabilité posturale et sont de ce fait peu sensibles à la dopathérapie. Si elles résultent de bradykinésie, elles seront au contraire dopasensibles pour le bénéfice du patient. L'autre facteur majeur de chute est la rigidité qui dépasse les phénomènes compensateurs. La largeur du pas joue aussi un rôle. Une augmentation de celle-ci n'a pas de retentissement clinique, alors que sa diminution, se manifestant quand l'atteinte fonctionnelle est plus importante, est associée à une augmentation du risque de chute. Il existe un lien entre rigidité, posture et largeur de pas : la flexion augmente la largeur du pas alors que la rigidité la diminue. Ainsi, en début de maladie, la chute dépend de la posture compensée par la largeur du pas. Plus tard, c'est la diminution de la largeur du pas qui est déterminante dans la chute. Sources importantes de traumatismes, les chutes majorent le handicap du patient et sont source d'angoisse pour lui ainsi que pour ses proches.

L'évaluation du risque de chute peut se faire facilement. Le patient se lève d'une chaise, marche 3 mètres devant lui, fait demi-tour et se rassoit. Si l'épreuve est réalisée en moins de 20 secondes, le patient est considéré comme autonome. Si elle est réalisée en plus de 30 secondes, le risque de chute est très important et le patient nécessite d'un accompagnant lors de ses déplacements. Une autre façon d'évaluer le risque de chute est l'appui unipodal yeux ouverts (le patient se tient en équilibre sur un pied). S'il tient moins de 5 secondes, le risque de chute et de chute grave est très important.

On distingue les chutes sans malaise des chutes avec malaise. Les premières sont dues au freezing, à la festination, aux états Off, aux troubles des reflexes de posture, aux pathologies orthopédiques, aux troubles de la sensibilité profonde, aux troubles visuels et aux

médicaments. Les chutes avec malaise sont dues aux hypotensions orthostatiques et à diverses causes.

d) Troubles de la parole et de la déglutition.

Les troubles de la parole sont un reflet de l'ensemble des troubles qui affectent le parkinsonien au niveau moteur notamment. Hautement invalidants, ils limitent la communication avec l'entourage et les soignants, et ce d'autant plus que l'écriture à ce stade est quasi impossible. Il s'agit d'une dysphonie^g associée à une dysarthrie^h avec de nombreux enrayages par perturbations des différents effecteurs de la parole : respiration, phonation, résonance (nasalisation), articulation labio-linguo-vélo-pharyngée et prosodieⁱ, chaque système étant affecté à des degrés divers (Tableau XVII). Les spécialistes parlent plus volontiers, de façon plus globale pour le cadre de la maladie de Parkinson, de dysarthrie hypokinétique du fait de la diminution des mouvements. Le retentissement clinique est une diminution de la modulation de la fréquence fondamentale, une intensité de voix décroissante rendant le discours plus faible en fin de phrase, tournant au chuchotement inaudible à un stage avancé. Le timbre de la voix est sourd, voilé, nasal et chevrotant en cas de tremblement des cordes vocales. La parole est lente (bradylalie), hésitante, dysprosodique. Des phénomènes de répétition de syllabes ou de mots ainsi que de la tachylalie par festination de la parole viennent entacher le débit par moment, rendant le discours incompréhensible et s'amplifiant avec la fatigue et l'émotion. Enfin au stade ultime, la parole devient rare en s'associant à une restriction articuloire du fait de l'ouverture insuffisante des lèvres et de la mandibule.

Tableau XVII : Eléments de la triade parkinsonienne et organes de la parole affectés dans les troubles tardifs.

Akinésie	Langue. Larynx. Masséters.
Hypertonie	Voile du palais. Larynx.
Tremblements	Lèvres. Cavité buccale. Langue. Pharynx. Larynx.

^g Altération de la qualité acoustique de la voix.

^h Altération et trouble de l'articulation de la parole.

ⁱ Mélodie, intensité, durée et débit de la parole.

L'évolution de ces troubles peut aussi être variable durant la journée et être différemment sensible à la dopathérapie, certains symptômes surgissant plus volontiers en période On d'autres en période Off.

Les troubles de la déglutition sont souvent concomitants de ceux de la parole et marquent un tournant dans l'évolution de la pathologie vers le déclin par l'augmentation du risque de pneumopathies obstructives, de déshydratation, de dénutrition qu'ils engendrent. Ceci est très angoissant pour le parkinsonien.

5) La phase finale de la maladie.

L'évolution de la maladie, liée à la destruction croissante du système dopaminergique, mais aussi de l'atteinte des autres systèmes non dopaminergiques, amène inéluctablement le patient vers un déclin caractérisé par un état de santé grandement dégradé, une fragilité croissante, une autonomie réduite et à un épuisement des moyens thérapeutiques.

Le patient peut souffrir de troubles axiaux non dopa sensibles, de troubles de la posture, de dysarthrie, de troubles croissants de la déglutition, d'une détérioration cognitive, de périodes On de plus en plus rares et d'une baisse de réponse à la L-dopa.

A ce stade la prise en charge thérapeutique se complique et devient très délicate pour faire appel à toutes les ressources disponibles :

- Une multiplication des prises de médicament ;
- Une association de plusieurs médicaments entre eux ;
- L'association de diverses formes galéniques ;
- L'usage de médicaments adjuvants.

La fragilité du patient complique aussi la prise en charge thérapeutique avec la survenue croissante d'infections intercurrentes, d'un amaigrissement (secondaire aux troubles de la déglutition) et d'un isolement croissant du patient (difficultés de communication).

Les mesures sociales deviennent une étape obligatoires avec intervention d'une aide à domicile (toilette, repas, ménage, téléalarme...) ou d'un placement en structure de soin (hospitalisation institutionnalisation) en cas notamment :

- De fractures (à la suite d'une chute) entraînant une grabatisation et des complications de décubitus ;
- De la dégradation de l'état de santé du conjoint.

A la fin, face à la lourdeur de la maladie, le conjoint doit aussi pouvoir prendre un peu de temps pour « souffler » psychologiquement. Le médecin, les professionnels de santé et les associations sont aussi des relais pour aider l'entourage à déculpabiliser ou à prendre des décisions d'autant plus qu'il se retrouve facilement dépassé par les événements dus à la pathologie.

V) Signes associés à la Maladie de Parkinson ¹¹⁶.

Bien que la maladie de Parkinson soit caractérisée par des signes principaux et une évolution de ceux-ci en fonction du stade de la maladie, tout un ensemble de signes secondaires viennent frapper le patient à des degrés variables en association avec les signes cardinaux. La conséquence directe pour le patient est une majoration du handicap fonctionnel¹¹⁷ et de l'inconfort vécu durant la maladie.

1) Signes somatiques de dysautonomie.

La symptomatologie somatique annexe de la maladie de Parkinson, est provoqué par des troubles du système nerveux autonome. Ceux-ci résultent de l'extension des lésions anatomopathologiques de différentes structures cérébrales (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Structures nerveuses atteintes lors de la maladie de Parkinson et responsable de troubles du système nerveux autonome.

Noyaux latéraux de l'hypothalamus	Noyau dorsal du vague
Locus coeruleus	Noyau d'Edinger-Westphal
Colonnes intermediolaterales de la moelle	Ganglions sympathiques périphériques

Les signes neurodégénératifs sont constants dans l'évolution de la maladie notamment au stade des complications motrices, et restent variables d'un patient à l'autre tant en termes d'atteintes que d'intensité. Les fonctions les plus touchées sont les fonctions cardiovasculaires, digestives, respiratoires et vésico-sphinctériennes avec pour conséquence des handicaps et une altération de la qualité de vie des patients et de leur entourage. Il est à noter que les traitements antiparkinsoniens sont plutôt de nature à révéler ou à majorer les signes végétatifs et non à les contrôler^{118, 119, 120}.

a) Hypersialorrhée.

C'est une affection fréquente lors de la Maladie de Parkinson puisque 80 % des parkinsoniens en sont atteints. Elle est très gênante et entraîne un inconfort personnel et une gêne sociale très mal acceptée par l'entourage. Initialement nocturne, elle peut devenir

permanente. La sécrétion de salive n'est pas modifiée, mais c'est une diminution des mouvements automatiques de déglutition, une incontinence labiale, et une cyphose cervicale plaçant le cou en antécolis qui majorent le phénomène.

Les réponses thérapeutiques apportées à l'hypersialorrhée sont le plus souvent l'administration d'anticholinergiques, l'instillation buccale d'un collyre atropinique ou l'application d'un patch de scopolamine. Le but est de diminuer la production de salive, mais de tels produits ne sont pas dénués d'effets secondaires aussi bien à un niveau local (mycoses, bouche sèche) que systémique. Une autre option possible, consiste en l'injection de toxine botulique dans les glandes salivaires parodontes. Les petits moyens visant à activer la déglutition comme mâcher un chewing-gum ou sucer un noyau de fruit, sont d'efficacité médiocre.

b) Troubles gastro-intestinaux ^{121,122.}

Ils sont fréquents et sont surtout représentés par des gastroparésies^j (50 % des cas), des constipations (50 à 70 % des cas) et des troubles de la déglutition (80 % des cas).

La gastroparésie, illustrée par la diminution de la motricité gastrique ou œsophagienne, entraîne une gêne épigastrique post prandiale, des sensations de réplétion gastrique, des nausées et des vomissements. La prise de L-dopa accentue les symptômes en retardant la vidange gastrique et en relâchant le cardia (sphincter inférieur de l'œsophage) avec comme conséquence l'apparition d'un reflux gastro-œsophagien. Le retard de vidange ralentit de plus l'absorption de la L-dopa et donc nuit à son efficacité. Afin de remédier à ces désagréments, la dompéridone (Motilium[®]) est souvent associée au traitement. Ce principe actif, inhibiteur de la dopacarboxylase périphérique, est un puissant antiémétique de la famille des butyrophénones (antagoniste de la dopamine) ayant l'avantage de passer très faiblement la barrière hémato-encéphalique. Il a un effet anti reflux dénué de propriétés anticholinergiques par une action prokinétique par stimulation de la motilité œso-gastro-duodénale. Il augmente la vidange gastrique et le transit intestinal tout en augmentant la pression du cardia. Il contrôle aussi les nausées induites par iatrogénie¹²³. Selon les cas, le traitement anti-reflux peut être adapté.

^j Paralysies légères avec diminution de la force musculaire de la sphère gastrique.

La constipation est multifactorielle et corrélée à la durée et à la sévérité de la maladie. Elle est principalement due :

- à la réduction des activités physiques ;
- à la réduction des apports alimentaires ou hydriques ;
- au ralentissement de la motilité intestinale (pouvant être aggravé par la prise d'un traitement anti-cholinergique) ;
- une déficience de la sangle abdominale par activation paradoxale des muscles pubo-rectaux (traité par injection de toxine botulinique dans ces muscles sous contrôle électromyographique) ;
- un dysfonctionnement de l'exonération rectale ;
- une réduction des neurones dopaminergiques des plexus mésentériques et de la muqueuse chez certains patients.

Les troubles du transit modifient la biodisponibilité de la lévodopa, qui peut elle-même être cause occasionnellement de diarrhées. La prolifération bactérienne intestinale est, elle aussi, source de désagréments dans le cadre d'une lévothérapie par transformation de la L-dopa en dopamine au niveau intestinal. Cette dernière par effet dopaminergique direct, stimule les récepteurs dopaminergiques du tube digestif entraînant des effets secondaires de type nausée et vomissement. La correction des troubles du transit chez le parkinsonien est la même que celle utilisée dans la population générale. Elle repose dans un premier temps sur des mesures hygiéno-diététiques, avec un apport alimentaire de fibres et de boissons associées à une activité physique visant à réduire la sédentarité. Des laxatifs non irritants de type mucilages, pectines, laxatifs osmotiques ou micro lavements et lubrifiants, sont à préférer aux laxatifs stimulants de type anthracéniques irritants pour la muqueuse intestinale sur le long terme. Le cisapride (Prepulsid[®]), un prokinétique accélérant la motricité œso-gastro-duodénale par stimulation de libération d'acétylcholine à partir des terminaisons nerveuses au niveau des plexus mésentériques, peut être proposé. Il n'a aucun effet stimulant au niveau des récepteurs muscariniques ou nicotiniques (pas d'augmentation de la sécrétion gastrique basale ou stimulé par la pentagastrine) ni d'effet antagoniste de la dopamine aux doses thérapeutiques. Ce médicament est à prescription initiale hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie, pédiatrie, endocrinologie et médecine interne. Il doit, de plus, être utilisé avec précaution car il provoque un allongement de l'espace QT et peut entraîner des torsades de pointe mortelles¹²⁴. L'évacuation manuelle d'un fécalome peut aussi être nécessaire.

Les troubles de la déglutition sont fréquents aux stades avancés de la maladie et sont une cause classique de décès. Ils sont responsables de fausses routes pouvant être graves avec des blocages des voies aériennes supérieures et des pneumopathies de déglutition. Leur apparition doit pousser le clinicien à rechercher des signes de gravité comme une déshydratation ou une perte de poids récente ou évolutive. Les principales causes de ce type de troubles sont le plus souvent des lésions du noyau du X responsable d'une akinésie bucco-linguale. La présence de corps de Lewy au niveau des plexus mésentériques œsophagiens réduit le péristaltisme de cet organe et augmente le temps de passage des aliments en transit vers l'estomac, avec un risque de blocage du bol alimentaire et une sensation d'étouffement ou d'étranglement rapporté par l'entourage. Des injections sous-cutanées d'apomorphine juste avant le repas, ou certaines formes dispersibles de L-dopa peuvent être utiles. Le régime alimentaire sera adapté avec la prise d'aliments hachés finement et d'eau gazeuse bue au verre à bec verseur ou à la paille, ou d'eau gélifiée encore. Les affections dentaires, l'hypersialorrhée, et les reflux gastro-œsophagiens doivent dans tous les cas être traités. Les mesures orthophoniques de rééducation constituent une étape indispensable de la prise en charge des troubles de la déglutition chez le parkinsonien avec un travail axé sur la position de la tête au moment de la déglutition et la rééducation de la motricité oro-bucco-linguale. D'autres approches peuvent aussi être discutées au cas par cas en fonction de la sévérité des symptômes comme l'injection ciblée de toxine botulinique, ou la gastrostomie.

c) Hypotension artérielle orthostatique^{125, 126}.

Elle est définie comme la chute d'au moins 20 mmHg de la tension artérielle systolique lors d'un changement de position trop rapide et du passage à la position orthostatique. Elle peut être éventuellement associée et / ou engendrer d'autres symptômes (Tableau XIX) et est améliorée par le passage au clinostaltisme. Sur le plan physiologique, elle est due à des anomalies sur les fibres sympathiques post-ganglionnaires ou de l'atteinte de structures centrales du système sympathique.

Tableau XIX : Symptômes associés à l'hypotension orthostatique.

Asymptomatique	Accélération du rythme cardiaque
Phénomènes lipothymiques ^k	Troubles visuels transitoires
Sensation d'asthénie ou vertigineuse	Instabilité posturale
Chutes sans perte de connaissance	Synopes (rares)

Sa prévalence serait de 60 % dans la Maladie de Parkinson, corrélée quand elle est symptomatique avec la durée d'évolution, la sévérité de la maladie, et des doses élevées de L-dopa ou de bromocriptine. Elle se manifeste volontiers en période post prandiale sous forme de somnolence. La prévalence augmente en cas d'hypertension artérielle systolique préexistante. Elle peut être aggravée par les traitements antiparkinsoniens du fait de leurs effets vasodilatateurs sympatholytiques nécessitant, dans ce cas, une adaptation posologique.

Des conseils hygiéno-diététiques peuvent être apportés afin d'améliorer les conditions de vie des patients, de façon indépendante ou non à un traitement médicamenteux de l'hypertension orthostatique. On peut conseiller :

- la suppression des médicaments induisant ou aggravant le phénomène ;
- le port de bas de contention pour réduire la séquestration veineuse, croiser les jambes avant de se lever ;
- la surélévation de la tête du lit (stimulation nocturne du système rénine angiotensine mais défavorable à une insuffisance veineuse qui elle demanderait plutôt une élévation des pieds du lit) ;
- éviter les stations debout immobiles prolongées, les levés brusques, les bains trop chauds favorisant la vasodilatation périphérique, la consommation d'alcool, la prise trop importante de sucres rapides ;
- favoriser des apports sodés raisonnables afin d'encourager l'augmentation du volume vasculaire, la prise d'un café à la fin du repas pour limiter les vasodilatations post prandiales ;
- fractionner les repas.

^k Etat de malaise avec transpiration abondante, nausées, respiration superficielle, faiblesse musculaire et troubles visuels n'entraînant généralement pas de perte de connaissance

L'exploration et l'évaluation de l'hypotension orthostatique est réalisable grâce à un enregistrement Holter tensionnel de 24 h. Cet examen s'avère très utile pour évaluer la gravité des symptômes, l'influence des repas (hypotension post prandiale) et l'absence d'hypertension nocturne.

Le traitement à apporter à cette hypotension orthostatique est à évaluer au cas par cas, en fonction des manifestations et du patient. La midodrine (Gutron[®]), disponible en pharmacie hospitalière, peut être prescrite. Il s'agit d'un α_1 sympathomimétique direct agissant sélectivement sur les récepteurs adrénergiques périphériques en entraînant une vasoconstriction au niveau veineux puis artériel, sans effet β adrénergique ni effet sur le système nerveux central. Ceci entraîne une diminution du pool veineux et une élévation de la pression artérielle. La posologie varie de 10 à 40 mg par jour en 3 à 4 prises (soit 1 à 4 comprimés par prise) avec une posologie d'instauration progressive. Le médicament est à prendre 30 à 45 min avant le lever et les repas. La dernière prise doit être proposée avant 16 heures du fait d'un risque d'hypertension artérielle nocturne. La midodrine entraîne un certain nombre d'effets indésirables parmi lesquels des flushs, des fourmillements, une sensation de froid, des frissons, et des horripilations. De plus elle est contre indiquée en association avec les digitaliques, la guanéthidine et apparentées, les IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase) non sélectifs et d'autres α bloquants. Son association est déconseillée entre autre avec la bromocriptine (Parlodel[®])¹²⁷.

Les analeptiques cardio-vasculaires correcteurs d'hypotension type Heptaminol (Hepta-myl[®]) et cafédrine associée à la théoadrénaline (Praxinor[®]) sont d'un intérêt plus limité avec un effet tachycardisant. Ils ne disposent pas à l'heure actuelle d'une évaluation satisfaisante dans le cadre d'une hypotension orthostatique chez le parkinsonien.

d) Les troubles vésico-sphinctériens^{128, 129}.

Constituant une gêne indéniable, parfois mal ressentie par le patient, ils marquent généralement une évolution dans la sévérité de la maladie. Ils sont provoqués par des perturbations des mécanismes reflexes de la miction contrôlés par de nombreuses structures nerveuses :

- au niveau spinal : le système sympathique thoracique et le système parasympathique sacré ;
- au niveau supra spinal : le cortex frontal, l'hypothalamus, les ganglions de la base.

Les troubles peuvent se manifester de plusieurs façons. Le plus souvent il s'agit d'impériosités mictionnelles occasionnées par la perte des contrôles inhibiteurs autorisant les contractions désinhibées du détrusor. Elles surviennent généralement durant des périodes de blocage ou la nuit, et peuvent aussi s'associer à une incontinence urinaire occasionnelle en cas de relâchement concomitant des sphincters. Les dysuries avec faiblesse de jet sont une autre manifestation plus rare des troubles vésico-sphinctériens chez le Parkinsonien. Chez ces patients elles s'expriment par la nécessité d'exercer une poussée abdominale pour vider la vessie, et des mictions incomplètes avec rétention chronique d'urine. Ces dysuries demandent un examen clinique complet afin de pouvoir éliminer toutes autres causes à cette symptomatologie (adénome prostatique, tumeur, prolapsus vésical chez la femme).

La réalisation d'un bilan uro-dynamique est fortement recommandée avant toute prescription à visée vésico-sphinctérienne, afin d'éviter par exemple une thérapeutique anticholinergique sur un terrain d'hypoactivité vésicale se traduisant cliniquement par une pollakiurie trompeuse. L'étude électromyographique du sphincter anal et urétral est normale dans la Maladie de Parkinson avant 5 ans d'évolution et est utile en cas de suspicion d'atrophie multisystématisée où les troubles sphinctériens sont les plus précoces et les plus sévères. Dans ce cas, l'étude électromyographique met en évidence, et ce d'une manière quasi constante, des signes de dénervations caractérisés par des activités spontanées anormales liées à une dégénérescence des neurones du noyau sacré d'Onuf (segment S2 à S4 de la corne antérieure de la moelle), et des signes de réinnervation¹³⁰, tandis que le bilan uro-dynamique peut objectiver une hypoactivité du détrusor¹³¹.

Des petites mesures simples peuvent aider l'amélioration du confort des patients. Il s'agit notamment de la limitation d'apport hydrique après le repas du soir en cas de manifestations nocturnes. Le port d'un étui pénien ou de protections adaptées peuvent aussi s'avérer utile. Il ne faut pas hésiter à mettre à l'aise le patient.

La réponse thérapeutique apportée pour lutter contre l'hyper activité du détrusor peut être faite par la prescription de parasympaticolytique tel l'oxybutirine (Ditropan®) ou le chlorure de trospium (Ceris®). Ce sont toutes deux des spécialités comportant un antispasmodique anticholinergique diminuant la contractibilité du détrusor et l'amplitude, la fréquence des contractions vésicales et la pression intra-vésicale. L'instauration de traitement doit se faire à posologie progressive et la survenue d'effets indésirables doit être surveillée,

ceux-ci pouvant aboutir à l'arrêt du traitement dans 3 à 27 % des cas¹³². Les effets secondaires enregistrés sont de nature atropinique (bouche sèche (78 %), mydriase, trouble de l'accommodation, élévation de la pression intraoculaire, constipation, dysurie par rétention urinaire, hallucination ou confusion, risque de glaucome aigu en cas de glaucome à angle fermé). En cas de dysurie, il faudra limiter les anticholinergiques afin d'améliorer la contractilité vésicale. Le risque d'aggravation d'un spasme du sphincter strié éventuel peut pousser à l'utilisation d' α 1-bloquant tel l'alfuzosine (Xatral[®], Urion[®]) ou la tamsulosine (Josir[®]) réduisant l'hypertonie du sphincter lisse du col vésical. Ceux ci pouvant induire une hypotension orthostatique, ils seront prescrits dans un premier temps avec une posologie graduelle. Les myorelaxants tels les benzodiazépines de type tétrazépam (Panos[®], Myolastan[®]), ou le dantrolène (Dantrium[®]), ou le baclofène (Lioréal[®]) peuvent aussi lever une hypertonie du sphincter strié. Suivant les cas, d'autres traitements peuvent être proposés. Dans le cas d'une rétention ou d'une dysurie des infiltrations locales de xylocaïne ou de toxine botulique, des autosondages, ou une sphinctérotomie pourront être envisagés (avec un risque d'incontinence urinaire toutefois dans le cas de la sphinctérotomie). Une incontinence urinaire par hyperactivité vésicale peut quant à elle justifier une entérocystoplastie d'agrandissement ou des interventions neurochirurgicales. Enfin une implantation de sphincter artificiel peut être envisagée en cas de fuite par insuffisance sphinctérienne.

e) Les troubles sexuels^{133, 134}.

Bien que peu mentionnés durant les consultations et de fait sous estimés, les troubles sexuels représentent une perte de qualité de vie associée à la Maladie de Parkinson. La satisfaction du partenaire non malade se voit aussi touchée de façon directement liée au handicap moteur du patient atteint. Ainsi, au-delà du patient, c'est le couple qui est touché par les répercussions de cette pathologie. On voit que 2/3 des couples sont insatisfaits de leur vie sexuelle d'autant plus quand l'épouse est atteinte.

La sexualité du Parkinsonien se voit entravée par les syndromes extrapyramidaux (tremblement, akynésie, hypertonie, mouvements involontaires) et une série de troubles annexes dans plus de 50 % des cas sans qu'il y ait une relation directe avec la sévérité de la maladie. La libido est elle aussi diminuée dans près de la moitié des cas. Chez l'homme cela prend la forme d'une dysfonction érectile (60 % des cas) pouvant s'aggraver vers une impuissance, d'un trouble de l'éjaculation (prématurée, retardée, absente) ou d'une diminution des sensations orgasmiques. Chez la femme, les patientes ont tendance à souffrir

de vaginisme favorisé par une perte de lubrification, de dyspareunie et d'anorgasmie avec une conduite d'évitement^{135, 136}. L'origine des troubles n'est pas uniquement organique, on peut trouver aussi dans leur genèse une part psychogène comme de l'anxiété, de la dépression ou une tension existant entre les deux partenaires. Néanmoins, l'aspect somatique de la manifestation doit aussi permettre un bilan étiologique à l'origine d'une cause physiologique associée, comme un diabète ou un désordre endocrinien. La iatrogénie doit aussi être retenue comme cause perturbatrice de la fonction sexuelle et notamment l'usage de psychotropes, d'antihypertenseurs, ou de β -bloquants). Aucune corrélation n'a par contre été démontrée entre les troubles sexuels et la posologie ou la durée d'un traitement par L-dopa.

Chez l'homme des traitements des troubles de la fonction érectile peuvent être proposés. L'utilisation d'apomorphine sublinguale (Ixense[®], Uprima[®]) devra se faire avec précaution du fait de l'activité agoniste dopaminergique de cette molécule. L'utilisation d'inhibiteur de la phosphodiesterase E5 tel le sildenafil (Viagra[®]) peut se faire, mais avec un risque pour ces derniers d'une majoration ou d'une révélation des risques d'hypotension orthostatique. Chez la femme, les traitements hormonaux locaux ou généraux ne sont pas contre-indiqués par la Maladie de Parkinson. Rappelons qu'une approche de couple par la communication peut aussi être une bonne aide sous forme de thérapie de couple.

Il est intéressant de noter que des conduites d'hypersexualité peuvent parfois être observées à l'intérieur ou non du couple. La libido est augmentée, et l'érection peut être facilitée au point de déboucher sur un priapisme. Il peut s'agir d'un effet iatrogène, notamment suite à l'usage d'agoniste dopaminergique et plus particulièrement de l'apomorphine. D'autres patients peuvent aussi développer des paraphilies à cette occasion. Il faut noter que ces troubles peuvent aussi s'inscrire dans le cadre plus large de psychose dopaminergique avec hallucination et troubles du comportement sans qu'il y ait automatiquement des antécédents de troubles psychiatriques similaires chez ces patients.

f) Troubles respiratoires.

Ils sont multiples, variables et le plus souvent méconnus et pourtant responsables d'une grande part des décès chez le parkinsonien^{137, 138} et peuvent faire craindre des pathologies pulmonaires ou cardiaques de type évolutif. Les troubles rencontrés sont une altération des muscles respiratoires, une difficulté respiratoire à l'effort, une oppression thoracique, un blocage respiratoire, une dyspnée, et l'augmentation de la prévalence des

infections respiratoires par augmentation de la stase bronchique. Les troubles peuvent être corrélés avec la durée et la sévérité de la maladie et s'expriment plus volontairement lors des périodes off de façon concomitante à la majoration du syndrome parkinsonien. Dans ce cas, ils sont liés à une hypertonie ou à une dystonie des muscles pharyngo-laryngés. Occasionnellement toutefois on peut observer des troubles respiratoires en période On. Il s'agit alors de dyskinésies respiratoires liées à une mauvaise coordination entre les muscles de la cage thoracique ou des voies aériennes supérieures. Les fausses routes salivaires, le reflux gastro-œsophagien ou le syndrome d'apnée du sommeil, peuvent être cause de difficultés respiratoires nocturnes. Un syndrome restrictif (baisse de la force effectrice des muscles respiratoires) et un syndrome obstructif (obstruction des voies aériennes supérieures) peuvent être mis en évidence par des épreuves fonctionnelles respiratoires¹³⁹, même si toutes ces manifestations peuvent rester infra cliniques. La dyspnée peut être perçue de manière subjective. Dans ce cas la perception est diminuée au repos et majorée à l'effort avec une réduction de la force de travail des muscles respiratoires avec une diminution des pressions inspiratoires et expiratoires maximales par mesure buccale¹⁴⁰. Dans ce cas, la L-dopa à un effet positif sur le ressenti du patient, alors que l'augmentation des pressions inspiratoires et expiratoires maximums restent minimales.

L'iatrogénie des médicaments anti parkinsoniens est aussi cause de troubles respiratoires comme une polypnée contemporaine des dyskinésies de milieu de dose sous L-dopa. Plus rarement il peut y avoir une fibrose pulmonaire ou une valvulopathie induite par les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle.

Pour traiter ces troubles, la réponse au traitement anti parkinsonien est variable. La kinésithérapie respiratoire est d'une grande utilité.

g) Autres troubles neurovégétatifs.

Toute une série d'autres troubles d'origine neurovégétative affecte encore la vie du parkinsonien.

L'hyperséborrhée est fréquente au niveau du cuir chevelu, du cou et de la face. Ceci nécessite une hygiène particulière de ces zones, avec l'utilisation de produits dermocosmétiques peu agressifs associée quelquefois même à un traitement local.

Les yeux ne sont pas épargnés avec la présence de blépharospasme pouvant entraîner conjonctivites et kératinites. Cela est traité par larmes artificielles et traitement locaux

symptomatiques. Des troubles pupillaires de type mydriase à l'illumination avec un flou visuel peuvent être aggravés par la prise d'anticholinergiques.

Des troubles vasomoteurs s'exprimant sous forme de froideur des extrémités, ou d'œdèmes des membres inférieurs par exemple, peuvent être augmentés par des traitements comme l'amantadine et les agonistes dopaminergiques.

L'atteinte des systèmes dopaminergiques responsable d'anomalie de la thermorégulation¹⁴¹ se manifestant par des sensations de chaud ou de froid, d'hyper ou d'hyposudation¹⁴² pouvant disparaître sous dopathérapie. De plus des épisodes hyperthermiques avec confusion rappelant le syndrome malin des neuroleptiques sont également rapportés après un sevrage brutal en L-dopa chez le parkinsonien évolué. Ceci constitue une urgence médicale nécessitant une reprise de la dopathérapie, des mesures de réanimation, une administration de dantrolène (Dantrium®). Des cas d'hypothermie sévère ont aussi été décrits.

L'amaigrissement est un signe non spécifique. Il résulte d'une anorexie (trouble primaire lié à une atteinte hypothalamique) et la difficulté à s'alimenter due aux troubles moteurs, à la gêne à la déglutition, d'un syndrome dépressif et de la polythérapie. Le suivi du poids lors de la surveillance clinique est indispensable. L'amaigrissement peut régresser sous antiparkinsoniens, mais une augmentation de celui-ci peut se produire lors d'une aggravation de la symptomatologie extra-pyramidale ou de la majoration d'un syndrome dépressif.

2) Troubles sensitifs et douleur.

Les troubles sensitifs sont fréquents et touchent la moitié des patients parkinsoniens à tout stade de la maladie. Ils apparaissent plus volontiers tardivement dans l'évolution de la maladie en se manifestant au moment des complications motrices. La fréquence de tels troubles se voit augmentée chez le sujet jeune, dans les formes akineto-rigides et en cas de troubles du sommeil ou d'un syndrome dépressif¹⁴³. Trois types d'affections sont rencontrés :

- les symptômes sensitifs primaires ;
- les symptômes sensitifs secondaires ;
- les douleurs liées aux déformations articulaires.

a) Les symptômes sensitifs primaires.

Les symptômes primaires correspondent aux troubles n'étant pas la conséquence d'autres désordres.

La clinique des douleurs peut être déconcertante pour le praticien. Les symptômes sont très variables d'un sujet à l'autre. Ce peut être des crampes, des contractures musculaires (souvent nocturnes), des engourdissements, des picotements, des sensations d'étai, de chaleur ou de froid au niveau des extrémités¹⁴⁴. La survenue de tels signes peut faire craindre une pathologie viscérale associée à des douleurs digestives, thoraciques, orales ou génitales en l'absence de pathologies régionales pré-existantes¹⁴⁵. A l'examen clinique la sensation douloureuse, souvent considérée par le patient comme normale, peut en fait correspondre à une sensibilité accrue aux stimuli douloureux avec un abaissement du seuil de perception de la douleur ou de la chaleur¹⁴⁶. Il arrive aussi que les symptômes douloureux précèdent l'apparition de troubles moteurs. Les antidépresseurs tricycliques peuvent s'avérer efficace dans le traitement de tel problème alors que les traitements menés avec des agonistes dopaminergiques donnent une réponse inconstante. On remarque que dans 35 % des cas les personnes atteintes par la maladie de Parkinson présentent des céphalées siégeant plus particulièrement au niveau occipito-nuqual avec pesanteur au niveau des épaules sous forme d'une impression de chape de plomb. Présentes le matin au réveil, elles sont habituellement dopasensibles. Les céphalées peuvent aussi être d'origine iatrogène, induites par les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle.

On retrouve aussi au sein des symptômes sensitifs primaires des akathisies : un ensemble de symptômes rappelant le syndrome des jambes sans repos. Les patients souffrent alors de sensations désagréables les obligeant à bouger et à changer de position sans cesse, ou sont incités à frictionner et à étirer leurs membres.

b) Les symptômes sensitifs secondaires.

Ils sont secondaires à une affection qui les provoque et résultent de celle-ci.

Il y a différents types de troubles sensitifs secondaires. Certains sont directement liés aux symptômes moteurs de la maladie, d'autres, d'origine le plus souvent rhumatismale sont influencés par l'absence de mobilité. Les premiers sont volontiers concomitants des manifestations dystoniques de début et de fin de dose, des périodes Off, le matin au réveil et durant la nuit. Ce sont des torsions douloureuses des orteils ou du pied et parfois de la main,

plus rarement des régions cervicales ou du tronc. On contrôle ces douleurs par l'adaptation des traitements antiparkinsoniens, les antalgiques n'ayant aucun effet sur ces signes dans la plupart des cas. En cas de dystonies particulièrement douloureuses, des injections de toxine botulinique dans les muscles incriminés (extenseur du gros orteil par exemple) peuvent être envisagées.

Les douleurs influencées par l'absence de mobilité des articulations s'expriment quant à elles, souvent sous la forme d'une arthrose. Elles touchent les épaules, les zones cervicales et lombaires de la colonne vertébrale, les genoux. Elles demandent un traitement symptomatique à base d'antalgique et/ou d'anti-inflammatoire et une kinésithérapie. Une pathologie associée (hernie discale, canal lombaire étroit) doit être recherchée en cas de douleurs radiculaires (névralgie cervico-brachiale, sciatalgie) ou tronculaires (exacerbation de paresthésies d'une compression du nerf médian lors de phases de tremblement important). Ceci est plutôt décrit durant les périodes On avec dyskinésie importantes.

D'autres douleurs, moins spécifiques, peuvent être consécutives à des troubles d'origine circulatoire, iatrogène ou dépressive.

c) Les douleurs liées aux déformations articulaires.

Elles sont plus particulièrement présentes chez la femme que chez l'homme, dans les formes akinéto-hypertoniques la plupart du temps. Il n'y a généralement pas d'anomalie radiologique, et elles ne sont pas associées à une mobilité pathologique des articulations. Les problèmes les plus typiques touchent la main ou le pied avec une association possible des troubles vasomoteurs. Au stade évolué, 30 à 60 % des cas sont touchés par une atteinte du rachis, avec des scolioses dorsales ou dorso-lombaires dues à l'asymétrie du syndrome parkinsonien entraînant un déséquilibre postural. La cyphose dorsale peut aussi être rencontrée.

3) Troubles du sommeil et de la vigilance – Fatigue.

Le parkinsonien voit la qualité de son sommeil grandement perturbée du fait de sa maladie (Tableau XX). Cela s'exprime dans la majeure partie des cas sous la forme d'une insomnie¹⁴⁷. La fréquence de ces troubles augmente avec le degré du handicap moteur du patient. Au niveau cérébral, ce sont des lésions des centres régulateurs du sommeil (locus coeruleus, noyaux raphés médians du pont et noyau pédonculopontin) qui sont à l'origine de la désorganisation des troubles circadiens. Les troubles du sommeil peuvent être secondaires à divers facteurs comme :

- les troubles sphinctériens nocturnes (pollakiurie, mictions impérieuses, incontinence liée aux troubles sphinctériens ou à la difficulté de se lever) ;
- les problèmes moteurs (akinésie, rigidité, période Off empêchant le patient de se retourner dans son lit) ;
- les mouvements anormaux (tremblements, dystonie nocturne ou matinale, myoclonie),
- les douleurs (crampes localisées ou diffuses, myalgies, lombalgies) ;
- un syndrome dépressif, un état démentiel, des apnées du sommeil.

Tableau XX : Troubles du sommeil.

Symptômes	Etiologie	Traitement
Insomnie		
1 ^{ère} partie de nuit.	Anxiété	Hypnotiques
	Sélégiline, Amantadine Ropinirole, L-dopa	Prescription matin et midi Réduction du traitement vespérale
2 ^{ème} partie de nuit	Avance de phase	Hygiène de vie
	Alcool	Sevrage
	Dépression	Amitriptyline, Miansérine
Fragmentation du sommeil	Pollakiurie	Prostate, anticholinergiques, tricycliques.
	Douleurs	Augmenter le traitement dopaminergique (forme LP, ICOMT, agoniste dopaminergique).
	Syndrome des jambes sans repos	Augmenter la L-dopa Clonazepam
	Réveils spontanés	Avancer la dernière prise du traitement, hypnotiques, benzodiazépines, antihistaminiques
Parasomnies		
Cauchemars	Détérioration cognitive	Réduire le traitement
Crampes, mouvements périodiques	Troubles métaboliques, sujet jeune	Augmenter la dopathérapie, Baclofène
Somnolence diurne		
N'importe quand	Insomnie nocturne	Traiter l'insomnie (cf : supra)
30 à 60 min après le traitement Accès brusques de sommeil.	Post L-dopa Post agonistes	Sélégiline, amantadine. Précaution pour conduite de véhicule

a) L'insomnie

L'insomnie peut toucher l'endormissement ou la deuxième partie de la nuit. Dans le premier cas, l'anxiété iatrogène induite par certains traitements comme la L-dopa en début de traitement, la sélégiline, ou l'amantadine peut être responsable des troubles. Dans le cadre d'un réveil nocturne en seconde partie de nuit, un coucher précoce ou un syndrome dépressif (réveil matinal vers 4 heures du matin) peuvent être impliqués. La fragmentation du sommeil devient gênante dans le fait qu'elle entrave alors le déroulement de la journée suivante avec apparition d'une somnolence diurne. Le parkinsonien voit son sommeil affecté par une diminution de sa durée effective de sommeil, l'allongement de sa durée d'endormissement et de nombreux réveils en stade 1 et 2 du sommeil lent. De plus les syndromes extra-pyramidaux peuvent réapparaître la nuit durant les périodes d'éveil, surtout au stade des complications motrices. De telles manifestations justifient alors des prises nocturnes de L-dopa. La pratique montre que la prise sous forme dispersible plusieurs fois dans la nuit présente une efficacité meilleure qu'une prise unique de L-dopa sous forme retard au coucher. Diverses mesures hygiéniques sont proposées dans le but de maintenir l'intégrité des rythmes circadiens, certaines d'une manière systématique, d'autres de façon plus personnelle suivant le cas. Il s'agit d'une adaptation du traitement pour permettre un contrôle des troubles moteurs (akinésie et dystonie), le traitement des troubles vésico-sphinctériens, le traitement des douleurs et celui de la dépression. Les tricycliques sédatifs seront privilégiés dans le cadre du traitement de la dépression malgré les effets secondaires de ces substances. On évite si possible l'administration d'hypnotique, ou si leur usage s'avère nécessaire, on les utilisera sur une courte période en favorisant les principes actifs de demi-vie courte comme par exemple le zolpidem (Stilnox[®]). Les traitements dopaminergiques entraînent une amélioration des troubles aux stades évolués de la maladie, alors que généralement ils s'avèrent néfastes sur ces signes en début de maladie en entraînant des interruptions dans le sommeil des patients.

b) Le syndrome des jambes sans repos.

Il s'exprime par des douleurs, des brûlures, des paresthésies, ou des crampes au niveau des mollets et des cuisses avec une envie impérieuse de bouger les membres inférieurs. Le patient n'arrive à se calmer alors qu'en marchant. Cette affection touche 20 % des patients et plus particulièrement en début lorsque le patient cherche à s'endormir en stoppant tous

mouvements. Ils peuvent de plus être associés à des mouvements périodiques du sommeil uni ou bilatéraux qui, eux, entraîne une fragmentation du sommeil. Il faut noter que ce syndrome ne touche pas uniquement les membres inférieurs puisque qu'il peut aussi être présent au niveau des membres supérieurs. Dans ce cas il semble moins gêner le patient et est plutôt remarqué par le conjoint. Tous ces mouvements peuvent aisément être mis en évidence à l'aide d'enregistrements électromyographiques couplés durant la polysomnographie. La polysomnographie (ou *polygraphie du sommeil*) est un examen médical consistant à enregistrer, au cours du sommeil du patient, plusieurs variables physiologiques tel le rythme respiratoire, le rythme cardiaque, l'électroencéphalogramme, l'électromyogramme des muscles des bras, des jambes ou des paupières afin de déterminer certains troubles liés au sommeil. En ce qui concerne les mouvements périodiques, les critères retenus à leur définition sont 4 mouvements successifs espacés de 4 à 90 secondes. L'index des mouvements périodiques est pathologique s'il est supérieur à 5 par heure de sommeil.

Tous ces mouvements doivent absolument être distingués des myoclonies physiologiques d'endormissement et des myoclonies nocturnes, qui sont plus brèves et qui siègent au niveau des extrémités. Celles-ci sont fréquentes chez le parkinsonien et sont favorisées par un traitement par la L-dopa.

Les réponses thérapeutiques au syndrome des jambes sans repos chez le parkinsonien sont l'augmentation des doses de L-dopa ou d'agonistes dopaminergique le soir au coucher. D'autres médicaments comme le clonazépam (Rivotril®) une benzodiazépine anti-convulsivante ou la gabapentine (Neurontin®) un antiépileptique, ou l'apomorphine en sous cutanée mais de façon plus rare peuvent aussi être proposés. Par contre, les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine peuvent aggraver ces symptômes. Un bilan martial sera systématiquement proposé.

c) Somnolence diurne excessive, attaque de sommeil et fatigue chronique.

La somnolence diurne a diverses étiologies. Elle peut être induite par les traitements médicamenteux comprenant plus particulièrement des agonistes dopaminergiques ou des antidépresseurs. Elle peut aussi résulter de la détérioration de la qualité du sommeil nocturne. Le patient s'en plaint dans 30 à 50 % des cas. Elle est plus décrite chez les patients souffrant de formes évoluées, de troubles cognitifs, de dépression, d'hallucinations, et traités de longue date avec de la L-dopa.

Certains patients présentent de façon plus spécifique des apnées obstructives du sommeil liées à des anomalies de tonus musculaire et de coordination motrice.

La fatigue¹⁴⁸ constitue pour de nombreux patients parkinsoniens le symptôme le plus invalidant de la maladie. Deux tiers des patients estiment que la fatigue ressentie est différente de celle qu'ils pouvaient ressentir avant le début de la maladie. Son intensité n'est pas corrélée avec celle des symptômes moteurs. Chez le parkinsonien, la fatigue physique s'avère être différente de la fatigue morale, les deux n'étant pas corrélées dans leur intensité et sont de fait des symptômes totalement indépendants.

La fatigue physique est traitée par L-dopa alors que la fatigue morale nécessite le contrôle de la dépression et des troubles du sommeil, ces derniers étant souvent associés à cette forme de fatigue. Une échelle d'évaluation de la fatigue chez le parkinsonien est disponible¹⁴⁹.

Au stade des fluctuations motrices, la fatigue, considérée comme une fluctuation non motrice, est observée dans 56 % des cas le plus souvent en période Off quand le syndrome parkinsonien se majore.

Ajoutons que la fatigue n'est pas plus présente quand la maladie de Parkinson s'accompagne de dépression ou de troubles du sommeil.

4) Le cas particulier de la femme parkinsonienne enceinte¹⁵⁰.

D'après la prévalence de la maladie, le nombre de patientes parkinsoniennes en âge de procréer en France est évalué à environ 1200 femmes. La situation est cependant relativement rare en pratique et l'absence de données épidémiologiques demande d'agir au cas par cas.

La maladie de Parkinson ne constitue pas une contre-indication à la grossesse. Toutefois il faut garder en mémoire les risques encourus par la patiente et son enfant. Les risques pour la femme sont une aggravation de la pathologie en raison de la fatigue engendrée ou des traitements interrompus. Une surveillance est à mettre en place pour suivre la détérioration neurologique de la patiente. Cette aggravation peut être transitoire ou se maintenir après l'accouchement. Dans ce dernier cas, le traitement doit automatiquement être réévalué.

Pour l'enfant les risques proviennent essentiellement des médicaments utilisés par la mère, certains s'étant révélés tératogènes chez l'animal (Tableau XXI). Néanmoins, dans une revue de 35 grossesses chez 26 femmes, seule l'amantadine a été responsable de

complications fœtales¹⁵¹. La posologie des agonistes dopaminergiques est fixée à la dose minimale efficace et est couplée à une surveillance échographique régulière. Les recommandations sont les mêmes pour la L-dopa du fait du risque tératogène retrouvé chez l'animal (malformation osseuse et viscérale à forte dose) mais n'ayant encore donné aucune malformation décrite à ce jour chez des enfants de patientes parkinsoniennes. Globalement, on préférera utiliser la bromocriptine, le pergolide, le piribédil aux posologies les plus faibles possibles. On évitera d'utiliser (contre indiqués ou déconseillés) la L-dopa, le ropinirole, l'amantadine, la sélégiline, le lisuride ou l'entocaptone. Les anticholinergiques pourront être utilisés avec précaution et en surveillant les fonctions cardiaques et digestives du nouveau né.

Tableau XXI : Effet tératogène chez les antiparkinsoniens.

	Molécule	Spécialité
Effet tératogène démontré chez l'animal	- Ropinirole - Amantadine - L-dopa	- Requip - Mantadix
Effet tératogène non démontré chez l'animal	- Sélégiline - Bromocriptine - Pergolide - Lisuride - Piribédil	- Déprenyl - Parlodel - Célanche - DoperGINE - Trivastal

L'accouchement peut être fait par voie basse ou par césarienne, l'allaitement est contre indiqué en raison de l'inhibition des agonistes dopaminergiques sur la lactation ou de l'effet atropinique des anticholinergiques (tarissement de la sécrétion lactée).

Il faut savoir que l'enfant qui va naître à toutes les chances de ne pas développer de maladie de Parkinson à l'avenir, bien que cette question doive être évoquée avec les parents. Ainsi, il n'y a pas de contre indication pour une patiente parkinsonienne à envisager une maternité pour des raisons génétiques. Un arbre génétique familial peut permettre de déterminer la présence d'éventuels cas familiaux à transmission autosomique dominante ; si un tel cas se présente, une enquête génétique sera alors menée systématiquement pour rechercher d'une mutation même si bon nombre d'explorations restent négatives.

5) La diététique : quand la vie quotidienne s'adapte au patient.

Les adaptations du régime alimentaire chez le parkinsonien reposent sur deux points d'ordre pharmacocinétique :

- Les protéines empêchent l'absorption de la L-dopa ;
- Il existe un phénomène de compétition entre la L-dopa et les acides aminés neutres pour le passage de la BHE.

Les règles de base sont donc un apport protéique minimum le matin et à midi mais maximum le soir. On entend par protéine : le lait, les fromages, la viande, le poisson, les œufs, les coquillages ... L'apport en pain et féculents doit lui aussi être limité le matin et à midi sans toutefois limiter la ration glucidique et lipidique de la journée. La ration calorique doit être suffisante pour éviter les déperditions caloriques (souvent présentes chez les personnes âgées en général) et un amaigrissement. Pour stimuler l'appétit les menus doivent être variés. Il ne faut pas hésiter à faire preuve d'originalité et ne pas craindre l'usage d'épices, de fines herbes ou de tout autre condiment en prenant garde des apports « cachés » en graisse ou en sucre que sont la mayonnaise ou le ketchup. L'usage de desserts enrichis peut aussi s'avérer envisageable. Si la dentition est trop détériorée, les plats doivent être hachés ou sous forme de purée ou de soupe pour être facilement avalés (d'autant plus que la déglutition se détériore dans les stades avancés de la maladie). Les apports hydriques doivent aussi être suffisants et réguliers.

Les mesures diététiques se révèlent de fait plutôt contraignantes bien qu'elles ne soient pas dénuées d'intérêt et apparaissent souvent comme transitoires. Quand elles sont trop compliquées, le patient finit par prendre sa L-dopa à jeun avec ou sans dompéridone.

Rappelons qu'il ne faut pas hésiter à orienter le patient ou ses proches vers des services sociaux d'aide à domicile ou de portage à domicile des repas quand la situation le demande. L'aspect financier ne doit pas freiner à première vue ce type de mesure, les départements ou les communes offrant bien souvent des aides, il reste nécessaire de se renseigner sur les possibilités applicables à chaque cas.

Les annexes 1, 2 et 3 offrent quelques conseils pratiques (in Zagnoli et Rouhart¹⁵²).

Le principe du régime repose sur la suppression au petit-déjeuner et au déjeuner de toutes les protéines animales : lait ordinaire, produits laitiers, fromage, viande, poisson, œuf. Il faut contrôler l'apport protidique végétal de ces deux repas : pain, céréales, légumes secs et apporter la majeure partie des protéines à partir du dîner.

Conseils généraux

- Manger dans le calme en mastiquant correctement chaque bouchée.
- Prendre au moins trois repas par jour à heures régulières, si possible y associer une ou plusieurs collations (matinée, après-midi, soirée).
- Préparer les aliments de façon agréable et très variée.
- Boire au moins 1,5 litre d'eau par jour et commencer la journée avec un grand verre d'eau à jeun.
- Se peser régulièrement dans les mêmes conditions (même heure, même tenue).

Choix des aliments matin et midi

Aliments interdits

- Lait et produits laitiers : lait ordinaire, yaourts, petits-suisseurs, fromage blanc, demi-sel, tous les fromages, desserts lactés du commerce, flans, entremets, glaces.
- Viandes : viandes, abats, charcuteries, plats cuisinés du commerce.
- Poissons : poissons, coquillages et crustacés.
- Œufs : œufs de poule, de caille et préparations à base d'œuf (pâtisseries, entremets...).
- Légumes secs : lentilles, haricots blancs...
- Fruits oléagineux : amandes, noisettes.

Aliments à limiter

- Pains et céréales, semoule, riz, pâtes, biscottes, gâteaux secs...
- Pommes de terre.

Annexe 1 : Conseils diététiques à l'usage du parkinsonien.

Aliments permis

- Matières grasses : beurre, huile, margarine, crème fraîche...
- Produits sucrés : sucre, confiture, gelée, miel, bonbons, sorbets de fruits...
- Légumes : légumes frais...
- Fruits : fruits frais et fruits secs (pruneaux, dattes...).
- Lait : lait hypoprotidique Dalia (Laboratoire Taranis) en pharmacie, à utiliser pur, mélangé avec du thé ou du café ou en préparation (béchamel, flan...).

Choix des aliments pour dîner

Tous les aliments sont permis. Manger surtout les aliments protéiques qui étaient interdits avant le dîner : viande, poisson, œufs, laitages...

Répartition des aliments dans la journée

Petit-déjeuner

- Café ou thé sucré
- 50 g de pain ou équivalent
- Beurre
- Confiture ou miel
- Lait Dalia (éventuellement)

Collation matinée

- Un fruit frais ou en jus ou en compote

Déjeuner

- 100 g de crudités assaisonnées ou un potage
- 150 g de légumes verts
- 150 g de pommes de terre, pâtes, riz, semoule ou légumes secs ou 50 g de pain
- 150 g de fruits ou compote

Collation après-midi

- Un fruit frais en jus ou en compote

Dîner

- Entrée (potage, crudités, charcuterie)
- 150 g de viande, poisson, œufs
- 150 à 200 g de légumes en accompagnement
- 50 g de fromage
- Un yaourt, petit-suisse ou fromage blanc ou dessert lacté
- 50 g de pain

Collation soirée

- Un grand verre de lait normal ou un fromage frais + biscuits ou fromage et pain

Équivalences :

100 g de viande = 100 g de poisson = 2 œufs

50 g de pain = 4 biscottes = 150 g de riz, pâtes, pommes de terre, semoule, légume sec

10 g de beurre = 10 g de margarine = 2 cuillères à café d'huile

= 1 cuillère à soupe de crème fraîche

Annexe 2 : Conseils diététiques à l'usage du parkinsonien (suite).

Quelques idées de menus

Déjeuner	Dîner	Collation
Carottes râpées vinaigrette	Pâté de campagne	Fromage blanc
Haricots verts persillés	Poisson au four	Madeleines
Pommes rissolées	Ratatouille	
Compote de poires	Comté	
	Crème renversée	
Salade composée	Potage de cresson	Verre de lait au miel
	Purée panachée	Timbale milanaise
	Camembert	
	Yaourt aux fruits	
Radis beurre	Salade verte	Pain et edam
Petits pois et carottes	Tranche de gigot d'agneau	
Crème pâtissière	Flageolets	
hypoprotidique	Clafoutis aux cerises	
Salade de riz et tomates	Melon	Petits-suisse
Courgettes à la béchamel	Omelette au jambon	Galettes bretonnes
hypoprotidique	Tomme de Savoie	
Ananas frais	Gâteau de semoule	
Potage paysan	Salade de mâche	Yaourt aromatisé
Bettes à la tomate	Steak haché à la Savoyarde	Sablé
Tarte aux abricots	Polenta	
	Chèvre	
	Entremets praliné	
Potage poireaux pommes de terre	Saucisson sec	Petits-suisse aux fruits
Choux-fleurs à la béchamel	Poulet au citron	
Riz au lait Dalia	Pommes à l'anglaise	
	Morbier	
	Flan exotique	
Concombres aux fines herbes	Crème d'asperges	Fromage blanc
Pâtes au beurre	Quiche lorraine	aux fruits rouges
Compote de pommes à la cannelle	Salade verte	
	Brie	
	Mousse au chocolat	

Annexe 3 : Conseils diététiques à l'usage du parkinsonien (fin).

VI) Troubles cognitifs et troubles psychiques.

Les atteintes dues à la maladie de Parkinson ne sont pas uniquement d'ordre somatique. Les troubles cognitifs et / ou psychiques font aussi partie intégrante du tableau clinique de la pathologie. Ils peuvent être la résultante des lésions nerveuses, du traitement dopaminergique ou du regard que le patient porte sur lui-même pour certaines formes de dépressions. Le traitement dopaminergique peut être un facteur d'aggravation ou de révélation de ce type de complication.

1) Les troubles cognitifs.

La cognition est une fonction complexe et multiple qui inclue l'ensemble des connaissances (langage, mathématiques, musique...) et les processus qui en permettent l'apprentissage et la manipulation (association, rétroaction, traitement de l'information...) ¹⁵³. On peut aussi distinguer les fonctions cognitives exécutives qui sont les capacités de planification, d'anticipation et de surveillance qu'à une personne.

Durant la maladie de Parkinson, la plainte cognitive est rarement un motif de consultation. Pourtant le handicap que provoque l'atteinte des sphères cognitives participe pleinement à la modification de vie que connaît le parkinsonien du fait de sa maladie. Les troubles cognitifs sont présents de façon subtile dès le début de la maladie et comme les signes somatiques, ils évoluent au fil des années pour devenir plus prononcés. Toutefois, il est rare que la cognition soit touchée dans sa globalité, on observera plutôt des atteintes sur certains champs et les patients conservent longtemps une bonne intégration sociale ou familiale. 90 % des patients sont touchés par de tels symptômes.

Deux cas doivent être différenciés : celui de la maladie de Parkinson s'accompagnant de démence et celui plus fréquent de la maladie en étant exempte, que nous allons plus développer.

a) Nature des troubles.

On observe volontiers un syndrome sous corticofrontal se traduisant par une réduction des capacités de supervision de l'action. L'orientation spatio-temporelle, l'efficacité intellectuelle, et les fonctions instrumentales restent intactes. Mais on observe une perte de

rendement intellectuel ainsi qu'un déclin mnésique. Le patient se sent ralenti, a besoin d'effectuer les tâches suivant un effort volontaire et a besoin de plus de temps pour réfléchir. Les tests neurocognitifs mettent d'ailleurs bien en évidence l'atteinte de la vitesse du traitement de l'information et des informations visuospatiales, l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives. Le patient croit être victime de son âge : quelle personne d'un âge similaire ne s'est jamais plainte de petits oublis sans grande répercussion sur la vie de tous les jours ?

Le retentissement des troubles cognitifs sur la vie du patient dépend de la vie qu'il peut mener : peu gênants chez un retraité, ils peuvent être très invalidants pour un actif soumis à des exigences professionnelles fortes. Leur évaluation est importante car elle permet d'évaluer le handicap en résultant et son impact sur la vie quotidienne, mais aussi de sensibiliser le patient et son entourage à des troubles peu visibles pour le néophyte. Pourtant ils peuvent provoquer chez le patient un sentiment de dévaluation ou un ralentissement psychomoteur qui peuvent secondairement déboucher sur des épisodes dysthymiques ou apathiques préjudiciables.

Parmi les symptômes cognitifs de la maladie de Parkinson on compte ceux affectant le contrôle cognitif : un ralentissement cognitif, des troubles du traitement de l'information visuospatiale, un déclin des capacités de l'attention, un déclin mnésique ou un syndrome dysexécutif.

i. Ralentissement cognitif.

Le patient souffre de bradyphrénie : il réagit ou réfléchit lentement. Son temps de réaction augmente que ce soit face à une situation demandant une réaction simple ou complexe. Le temps de réaction est d'autant plus long que le choix est complexe (prise de décision dépendante de divers paramètres). Cela suggère que la maladie de Parkinson affecterait les processus permettant l'identification des caractéristiques du stimulus et de prise de décision. L'origine physiopathologique de ce trouble reste inconnue, bien que la non amélioration de l'état du patient par des traitements ayant un effet sur les symptômes moteurs tend à montrer une origine autre que dopaminergique. Ce trouble est à peu près toujours retrouvé chez les parkinsonien, et est léger en début de maladie pour se confirmer avec l'évolution de la maladie.

ii. Trouble du traitement des informations visuospatiales.

Cela concerne l'exploration visuelle et l'organisation de l'espace et est sujet à controverse : certains considérant la maladie de Parkinson comme affectant les capacités d'exploration visuelle et d'organisation spatiale, d'autres que la pathologie ne provoquerait ces troubles que dans les formes de démences de la maladie qui doivent être considérés à part. Globalement ces troubles affectent les capacités d'exploration des stimuli du patient, sa flexibilité cognitive, l'inhibition d'une réponse non appropriée. Cela est exploré à travers divers tests comme la discrimination d'orientation de lignes, l'appariement d'angles, la reproduction de dessins en trois dimensions, la discrimination de figures imbriquées, ou la reproduction de la figure complexe de Rey. Notons toutefois que le déclin dopaminergique agit directement sur la fonction visuelle (acuité, contraste) et a de fait une répercussion sur le traitement de l'information.

iii. Déclin des capacités de l'attention.

L'attention est l'effort mental produit par un individu pour sélectionner dans les milieux internes ou externes des informations pertinentes pour l'action en cours de réalisation. En d'autres termes, c'est l'adaptation qu'effectue l'individu face aux possibilités limitées que lui offrent ses systèmes de traitement. Ceux-ci n'autorisant l'accès à un niveau conscient et élaboré de traitement qu'aux informations les plus pertinentes. L'attention peut être caractérisée par différents types utilisés suivant la situation :

- Une attention soutenue (durable, adéquate, stable) dans le cadre d'une surveillance par exemple ;
- Une attention sélective (stimuli multiples ou multidimensionnels demandant une réponse adéquate à un seul d'entre eux en ignorant les autres) dépendant de l'orientation ou de la proximité perceptive, spatiale ou conceptuelle des informations ;
- Une attention partagée où la personne doit simultanément répondre de manière appropriée et différente à plusieurs sources de stimulation ;

Durant la maladie de Parkinson, les systèmes de vigilance et d'alerte ainsi que dans la plupart des cas la capacité d'attention soutenue est préservée. Par contre, les capacités d'attention focalisée connaissent un déclin dès les stades précoces de la maladie : le patient éprouve une

difficulté à ne pas être distrait et à focaliser son attention sur l'information pertinente. Cela se traduit par un allongement du temps de réponse d'un parkinsonien par rapport à un sujet sain dans les tests, d'autant plus à mesure qu'une information cible se complexifie. Des études¹⁵⁴ soulignent aussi la difficulté pour le parkinsonien à partager ses ressources attentionnelles : alors qu'un sujet sain peut traiter simultanément deux informations, le parkinsonien les traitera successivement.

iv. Déclin mnésique.

La maladie de Parkinson ne touche que certaines composantes de la mémoire comme la mémoire de travail et la mémoire épisodique.

La mémoire de travail demande l'élaboration d'un plan d'action et le recours à l'utilisation implicite de stratégies d'organisation. C'est un système à capacité limitée qui assure de façon simultanée le maintien temporaire et la manipulation des représentations temporaires cognitives nécessaires à la réalisation des tâches complexes. Ce système est régi par un « administrateur central » très consommateur en ressources attentionnelles. Chez le parkinsonien, cet administrateur central semble souffrir d'un déclin de ses capacités d'action. Il en résulte pour le patient un allongement du temps de réalisation des tâches non routinières qui nécessite justement l'élaboration d'un plan d'action. Par contre, si des éléments de solution utiles à la planification et à l'organisation de l'action sont fournis au parkinsonien (ce qui réduit la charge de mémoire de travail), celui-ci a les mêmes performances qu'un sujet sain¹⁵⁵. Comme toujours, plus la tâche est complexe et abstraite, plus elle est susceptible de rencontrer des difficultés chez le patient en début de pathologie, alors que toute tâche devient affectée aux stades évolués.

La mémoire épisodique ou *mémoire des événements* est consacrée dans l'acquisition et la rétention à long terme des informations rattachées à un contexte temporel et spatial précis (les souvenirs). Ils sont évalués par des épreuves d'apprentissage et de rappel d'une liste de mots comme les tests de Gröber et Buschke ou de Californie qui permettent de distinguer les processus d'acquisition, de consolidation et de récupération du contenu de la mémoire. Chez le parkinsonien on constate un contraste entre déficit aux épreuves de rappel libre (évoquant d'un souvenir sans aide) et intégrité des épreuves de rappel indicé (apport d'un indice en lien avec l'information recherchée) et de reconnaissance. Par exemple, le parkinsonien ne peut se souvenir d'une liste de 4 ou 6 objets présenté, mais si on lui demande « Quel était le fruit

présenté ? » il s'en souvient aisément à la différence d'une personne frappée par la maladie d'Alzheimer. Le parkinsonien est toujours apte à encoder, stocker et consolider des souvenirs. Ce sont les opérations de récupération du contenu de la mémoire qui sont en déclin. Il n'y a donc aucune amnésie chez les parkinsoniens comme on peut en observer lors d'un dysfonctionnement des aires hippocampiques et parahippocampiques. Par contre ils souffrent de difficultés pour utiliser fonctionnellement le contenu de leur mémoire, c'est-à-dire d'un trouble de la fonction exécutive pour rechercher les informations contenues dans leur mémoire. La maladie de Parkinson affecte donc essentiellement les processus relatifs à la stratégie d'organisation des informations à mémoriser qui est lié au fonctionnement du cortex préfrontal.

v. Syndrome dysexécutif.

Les fonctions exécutives sont l'ensemble des processus impliqués dans le contrôle cognitif de l'action et la réalisation des comportements dirigés vers un but. Elles sont mises en œuvre dès que l'individu doit effectuer une conduite non routinière en d'autres termes à la nouveauté. Elles permettent à la personne une planification de l'action pour atteindre un but ainsi qu'une anticipation du résultat attendu. Dans le cas où le résultat serait différent de celui qui est attendu, les fonctions exécutrices permettent une flexibilité cognitive permettant une adaptation du sujet. De plus, elles permettent une résistance aux interférences en rejetant les informations non pertinentes pour atteindre le but fixé. Elles interviennent aussi dans la gestion du déroulement de l'action. Elles préservent une cohérence cognitive requise pour la réalisation d'actions complexes et entrent aussi dans l'adaptation de l'individu aussi bien dans des sphères sociales qu'affectives (où une certaine plasticité s'avère requise). Ainsi le patient parkinsonien a des difficultés à s'engager dans des programmes d'action nouveaux là où les patients touchés par des lésions frontales auront du mal à se désengager d'anciens programmes. La nuance marque la différence entre les zones cérébrales affectées. Le syndrome dysexécutif est présent dès les premiers stades de la maladie et s'aggrave inexorablement avec l'évolution de la maladie. Il est à l'origine de la plupart des perturbations cognitives chez le parkinsonien. La fonction exécutive du parkinsonien peut être explorée par différents tests adaptés comme le test de Stroop (contrôle d'interférence) ou le *trail making test* (Figure 56). Le MMP (Mini Mental Parkinson) s'avère être un outil encore plus adapté car il permet l'exploration des éléments cognitifs sous-corticaux frontaux (fluence croisée, shifting) en plus des données mnésiques, du calcul et de la pensée abstraite (Tableau XXII).

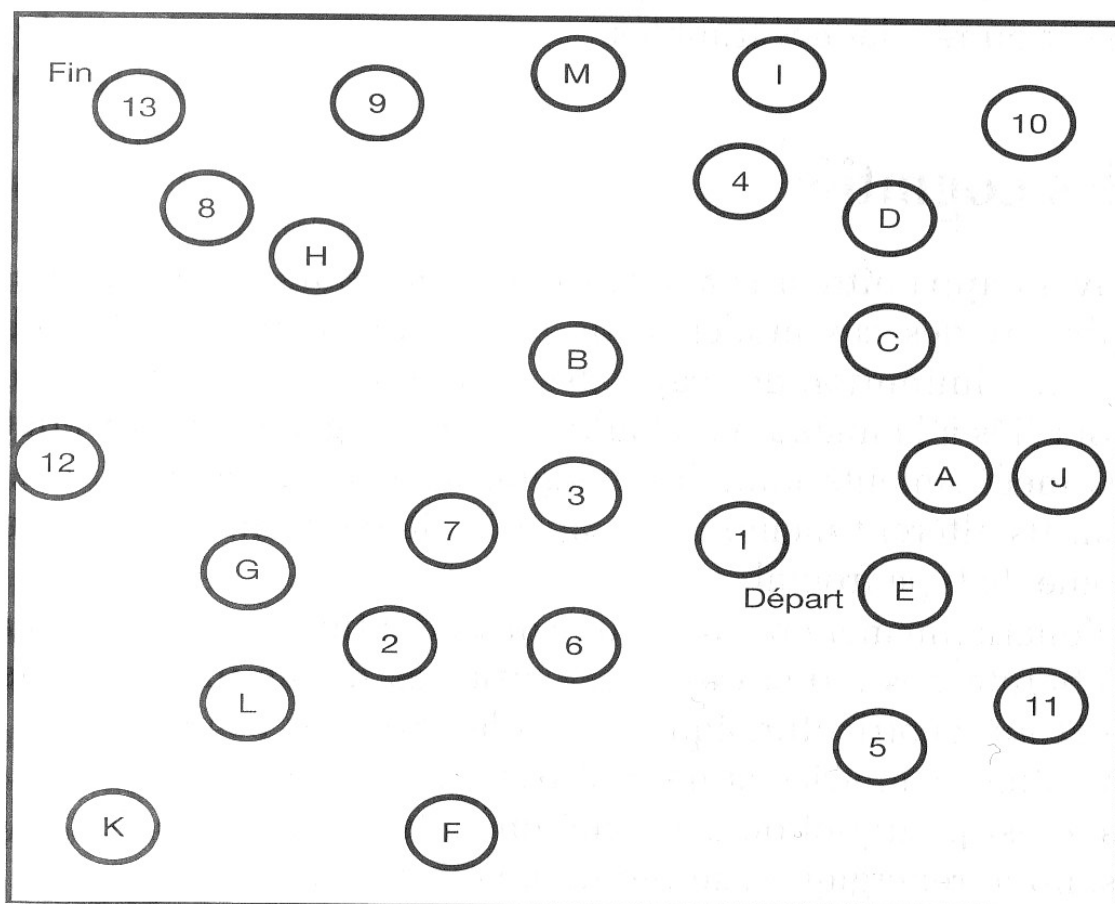


Figure 56 : Trail Making Test B.

Il faut relier le plus rapidement possible et alternativement un chiffre à une lettre puis à un chiffre, etc... dans l'ordre croissant pour les chiffres et alphabétique pour les lettres.

Tableau XXII : Le MMP (Mini Mental Parkinson) de G. Fénélon.

1) Orientation temporelle / 5
- Jour de la semaine, jour du mois, mois, année, heure.
2) Orientation spatiale / 5
- Nom de l'hôpital (de la rue), étage, ville, département, région.
3) Enregistrement visuel / 3
Présentation de 3 cartes avec 2 images sur chaque carte, suivi d'un rappel. Si les 6 images sont restituées : 3 points. Sinon effectuer un 2 ^{ème} essai et si les 6 images sont restituées : 2 points. Sinon effectuer un 3 ^{ème} essai et si les 6 images sont restituées : 1 point. Si échec : 0 point
4) Attention, calcul / 5
Faire compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois.
5) Fluence croisée / 3
Demander de citer 3 nom d'animaux dont le nom commence par L (délai maximum 20 secondes)
6) Rappel visuel / 4
Monter 3 cartes sur lesquels ne figurent qu'une seule image des paires précédentes : - Le patient doit retrouver l'image manquante (3 points). - Demander dans quel ordre les images avaient été présentées (1 point).
7) Shifting / 4
Présentation de 4 dessins géométriques et demander s'il y en a un qui ne va pas avec les 3 autres. Demander pourquoi. Puis demander s'il y en a un autre qui ne va pas avec les 3 autres jusqu'à identification des 4 critères (forme, taille, orientation, couleur).
8) Concept / 3
Montrer 3 cartes avec 3 mots écrits sur chaque carte et demander quels sont les 2 mots parmi les 3 qui vont le mieux ensemble.
Résultat
MMP > 29 : pas de troubles cognitifs. 29 > MMP > 23 : Troubles cognitifs légers à modérés. MMP < 23 : Troubles cognitifs sévères.

b) Quelle pathologie pour quels troubles ?

Les troubles cognitifs présents dès le début de la maladie s'aggravent avec le temps. La sévérité est d'autant plus importante que le patient est âgé ou que sa maladie a commencé tardivement. Cela peut d'ailleurs faire craindre à l'installation d'une démence chez ce type de patients. Bien que les troubles cognitifs touchent les patients souffrant de pathologie neurodégénératives, le profil cognitif des patients n'est pas le même et est le reflet des structures cérébrales touchées (Tableau XXIII et Tableau XXIV).

Tableau XXIII : Troubles cognitifs associés à différentes pathologies neurologiques¹⁵⁶.

	MP sans démence	Démence associée à MP	Démence à corps de Lewy	Maladie d'Alzheimer
Efficiences globale	+	-	-	-
Attention				
Vitesse de traitement	- (1)	--	--	--
Maintien attentionnel durable	+	-	-	+/-
Focalisation sélective	+/-	-	-	-
Partage attentionnel	-	-	-	-
Mémoire				
Immédiate	+	+/- (2)	+/- (2)	+/-
De travail	- (1)	--	--	--
Episodique :				
Encodage	+	+/- (2)	+/- (2)	-
Stockage	+	+/- (2)	+/- (2)	-
Consolidation.	+	+/- (2)	+/- (2)	-
Récupération	-	- (2)	- (2)	-
Sémantique	+	+	+/-	-
Fonctions exécutives				
	- (1)	-	-	-
Perception visuospatiale				
	+	-	-	+/-
Fonctions instrumentales				
Langage	+	+	+/-	-
Gestualité	+	+	+	-
Identification des objets et des personnes	+	+/-	+/-	-

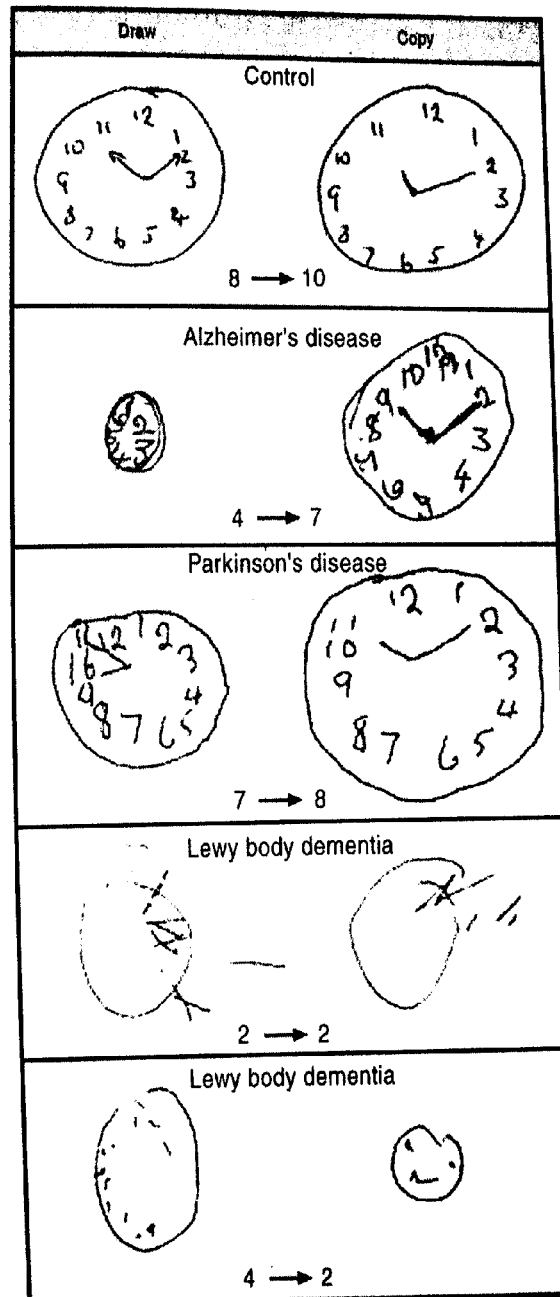
+ : Préservation ; +/- : Dégradation modérée ; - : dégradation ; -- : Dégradation importante.

(1) : Signes présents précocement ; (2) : Troubles plus marqués pour un matériel visuospatial que verbal.

MP : maladie de Parkinson.

Tableau XXIV : Test du dessin de l'horloge

Dessins obtenus chez des patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer, d'une maladie de Parkinson, ou d'une démence à corps de Lewy. A gauche dessin sur ordre et à droite la copie d'un modèle.



c) Physiopathologie et rôle de la dopamine.

Ils peuvent être liés à la maladie de Parkinson ou être secondaires aux traitements (anticholinergiques, benzodiazépines...).

Les dysfonctionnements observés sont causés par une désactivation du cortex frontal secondaire à l'atteinte des structures dopaminergiques sous-corticales (système nigrostrié et mesocorticolimbique). En effet, les régions antérieures du cortex frontal connectées aux structures striatales (et plus particulièrement au noyau caudé), jouent un rôle prépondérant dans le contrôle cognitif affecté durant la maladie de Parkinson¹⁵⁷. La perte neuronale au sein de la substance noire compacte entraîne un dysfonctionnement de la voie associative nigro-striato-thalamo-corticale qui relie le striatum aux régions associatives du cortex préfrontal, essentiellement en sa partie latérale (Figure 57). La déplétion nigrostriatale en dopamine est considérée comme étant à l'origine des troubles cognitifs rencontrés dans la maladie de Parkinson¹⁵⁸ car elle touche entre autre largement le noyau caudé dans son territoire rostro-dorsal très interconnecté au cortex préfrontal dorso-latéral (sa partie ventrale étant plus épargnée). Les travaux effectués sur les particularités toxicologiques du MPTP qui attaque de façon spécifiques les neurones dopaminergiques nigrostriataux, apportent une bonne preuve à cette hypothèse. Les troubles cognitifs étant peu corrélés aux troubles moteurs. Ainsi, les études portant sur l'effet des traitements dopaminergiques sur les troubles cognitifs sont partagées sur les effets thérapeutiques de tels traitements sur ces symptômes, ce qui a amené à évoquer une atteinte associée des voies cholinergiques, noradrénergiques ou sérotoninergiques.

L'atteinte sous corticofrontale se manifeste aussi par un comportement de préhension et d'imitation pathologique. Par exemple, si l'examineur pose ses mains dans les paumes ouvertes posées sur les genoux d'un patient assis, puis les retire doucement, le patient referme ses mains sur celles de l'examineur. Si on lui demande pourquoi, il répond qu'il croyait en avoir reçu l'ordre. De même, si l'examineur effectue des gestes inappropriés (frapper dans ses mains, se gratter bizarrement) le patient l'imité en croyant en avoir reçu l'ordre, là où un sujet sain regarderait le médecin l'air dubitatif et intrigué.

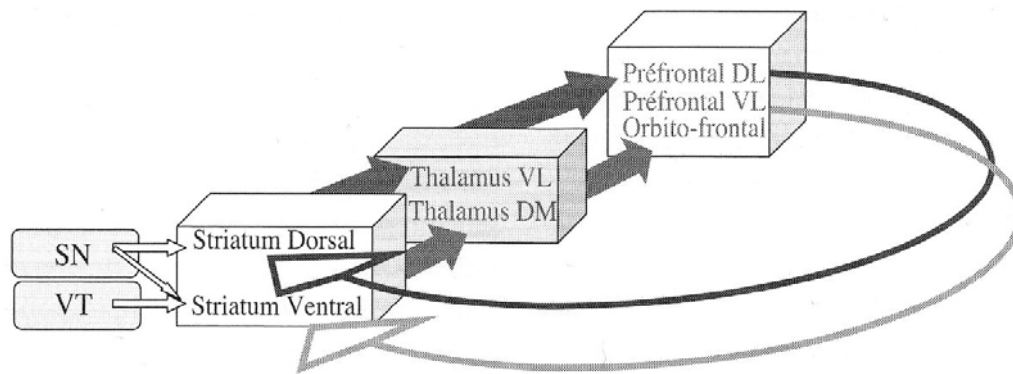


Figure 57 : Circuits fronto-striataux dorsaux et ventraux¹⁵⁹.

En gris : circuit fronto-striataux ventral ; En noir circuit fronto-striataux dorsal.

La substance noire compacte (SN) a des projections dopaminergiques principalement dirigées vers le striatum dorsal. Le striatum ventral reçoit majoritairement des afférences dopaminergiques du tegmentum ventral (VT) ainsi que quelques afférences provenant de la SN.

Dans le cadre de la maladie de Parkinson ce sont les projections nigrales vers le striatum dorsal qui sont les plus vulnérables. En conséquence, les projections provenant du striatum dorsal vers le cortex pré-frontal dorso-latéral (DL) via le thalamus ventrolatéral (VL) sont plus affectées que celles provenant du striatum ventral se projetant vers le cortex préfrontal ventrolatéral (VL) et le cortex orbito-frontal via le thalamus dorso-médian (DM).

d) La démence dans la maladie de Parkinson.

La démence parkinsonnienne se caractérise par une aggravation prononcée du syndrome dysexécutif majoritairement et de l'ensemble des autres troubles cognitifs présents chez le parkinsonien non dément. Elle survient chez environ 20 à 40 % des patients dont l'efficacité cognitive globale se dégrade après des années d'évolution¹⁶⁰. Elle s'apparente à une démence sous-corticale (Tableau XXV). On observe une majoration du ralentissement cognitif et une aggravation notable des troubles attentionnels et mnésiques. L'orientation spatio-temporelle et les fonctions instrumentales restent plutôt préservées. L'état du cognitif du patient est fluctuant rendant l'adaptation à la vie quotidienne difficile. On observe le développement de troubles du comportement avec hallucinations, idées délirantes, troubles du sommeil, apathie.

Il faut aussi garder à l'esprit que le patient parkinsonien peut être touché par d'autres affections cérébrales : ainsi il n'est pas exclu qu'une maladie d'Alzheimer vienne se greffer sur une maladie de Parkinson, mais cela reste plutôt rare (Tableau XXV). On a alors une transformation des troubles mnésiques en plus du déclin cognitif ou des troubles comportementaux. On observe des difficultés à acquérir des informations, à former et consolider de nouveaux souvenirs, une désorientation rapide spatio-temporelle, des troubles

des fonctions instrumentales (aphasie)^l, des troubles visuoconstructifs, des difficultés d'habillage, et des troubles de l'identification des objets ou des personnes (rarement présents dans la démence parkinsonienne). De plus, une anosognosie^m s'installe rapidement.

Dans d'autres cas, suivant la symptomatologie, on affinera le diagnostic. Ainsi, si la dégradation cognitive précède ou apparaît moins d'un an après l'apparition du syndrome parkinsonien et qu'il existe d'importantes hallucinations visuelles, on évoque le diagnostic de démence à corps de Lewy confirmé par des critères issus de conférences de consensus¹⁶¹.

Tableau XXV : Syndromes démentiels.

Démence sous-corticale
- Survenue tardive. - Syndrome frontal. - Troubles de la mémoire aidés par l'indication. - Syndrome dysexécutif.
Alzheimer
- Survenue précoce. - Troubles du comportement. - Troubles de la mémoire non aidés par l'indication. - Aphasie, apraxie.
Démence avec corps de Lewy
- Survenue précoce. - Fluctuations. - Troubles de la mémoire. - Hallucinations. - Chutes.

^l Manques du mot, paraphasies, anomies.

^m Trouble neuropsychologique désignant la méconnaissance par l'individu :

- de sa maladie ou de son état même grave.
- de la perte d'une capacité fonctionnelle dont il est atteint, dans le cas d'affections comme la cécité, l'hémiplégie, ou le syndrome du membre fantôme par exemple.

Le terme d'anognosie est issu du grec nosos signifiant maladie et gnosis qui porte la signification de connaissance. Le préfixe a- privatif donne à l'ensemble la signification d'absence de conscience de la maladie.

e) Traitements des troubles cognitifs.

Ils sont limités chez le parkinsonien et n'ont souvent été que source de peu d'attention chez le patient non dément. Pourtant un protocole de stimulation cognitive permet un renforcement des capacités cognitives du patient en début d'évolution¹⁶². En cas de démence un traitement par inhibiteur de l'acétylcholinestérase peut être proposé de type rivastigmine (Exelon[®]) pour améliorer l'efficacité cognitive et les troubles du comportement. Un antiémétique peut être prescrit de façon conjointe pour limiter l'apparition d'effets secondaires.

2) Troubles psychiques.

Bien que la question des troubles psychiatriques dans la maladie de Parkinson fût soulevée de longue date, ce n'est qu'au détour des années 1970 qu'elle a pu se développer sous l'essor de divers facteurs :

- L'augmentation de la fréquence de certains troubles psychiques résultant de la dopathérapie ou des anticholinergiques (confusions, hallucinations) ;
- L'amélioration de l'expression et de la prise en compte des troubles psychiques du fait de l'amélioration motrice même présente sous L-dopa ;
- L'allongement de la durée de vie ;
- Le développement de la neuropsychologie cognitive et des méthodes d'évaluation standardisées.

a) La personnalité parkinsonienne : « l'homme derrière le masque ».

Bien que les théories psychogénétiques, pour lesquelles des facteurs émotionnels étaient à l'origine de la maladie de Parkinson, aient été rapidement abandonnées, de nombreuses observations faites depuis le début du XX^{ème} siècle ont conduit à admettre que les patients parkinsoniens partageaient des traits de personnalité communs. Cela a poussé à esquisser la notion de « personnalité parkinsonienne ». Toutefois, une difficulté d'évaluation de cette notion persiste du fait de la non-comparabilité entre elles des études menées, ou les biais méthodologiques inhérents puisque les traits de personnalité pré morbides sont uniquement abordables par des études rétrospectives.

Le parkinsonien type se caractérise par : un syndrome anxieux et dépressif, une altération de la communication verbale (dysarthrie) et gestuelle (hypomimie), la diminution du champ d'activité (secondaire aux troubles moteurs, cognitifs ou psychiques). Mais au delà de cela, le parkinsonien est décrit, durant sa maladie voire un peu avant, comme étant une personne calme, introvertie, aimant peu les loisirs, sédentaire, rigide, prudente, perfectionniste, timorée, précautionneuse, conformiste, peu attirée par la nouveauté, très conformiste socialement... Une personnalité somme toute « rigide » dans son ensemble. ! Mais gardons nous bien d'effectuer trop rapidement un transfert symbolique entre la rigidité somatique et psychologique. Ces traits ne sont pas spécifiques à la maladie de Parkinson puisque certains d'entre eux sont retrouvés durant d'autres affections neurologiques chroniques.

L'origine de la personnalité parkinsonienne pourrait trouver son origine dans les modifications neurochimiques touchant le parkinsonien durant la phase préclinique de la maladie comme les atteintes du système dopaminergique mésocorticolimbique ou la carence globale en dopamine, mais les preuves pour appuyer cette hypothèse sont encore insuffisantes.

b) Dépression et apathie.

Les symptômes dépressifs seraient présents chez 40 % des parkinsoniens adressés à des consultations spécialisées. Les données peuvent varier significativement d'une étude à l'autre du fait de l'hétérogénéité des critères retenus pour qualifier un symptôme dépressif, ou le degré de dépression retenu (dépressif majeur ou modéré). Globalement, ces symptômes sont fréquents durant la maladie de Parkinson, bien que les syndromes caractérisés (majeurs pour la classification DSM-IV) soient relativement rares (3 à 8 % des parkinsoniens) tout en étant plus fréquents que dans la population générale. Son origine est endogène ou secondaire au handicap.

La dépression peut apparaître avant, au début ou plus tard dans l'évolution de la maladie de Parkinson, mais statistiquement les parkinsoniens ont plus souvent des antécédents de dépression que les sujets témoins¹⁶³. Réciproquement un antécédent de dépression expose à un risque plus élevé de développer ultérieurement une maladie de Parkinson qu'en l'absence d'un tel antécédent¹⁶⁴.

La dépression se traduit chez le parkinsonien par une tristesse et un pessimisme associés à de l'angoisse. La culpabilité est rare. Le suicide n'est pas plus fréquent que dans la

population générale. Le syndrome dépressif détériore grandement la qualité de vie et altère le fonctionnement cognitif. Ses manifestations peuvent être fluctuantes et les facteurs de risques peuvent être communs avec les dépressifs non parkinsoniens (Tableau XXVI) et ils sont aussi bien d'ordre organique que d'ordre réactionnel. Une dépression précoce augmente le risque de démence alors que la présence de troubles cognitifs augmente un risque de dépression. Le risque de dépression est augmenté à l'annonce du diagnostic en cas de majoration du handicap moteur, en cas d'aggravation de la gêne fonctionnelle au stade tardif de la maladie. L'humeur peut fluctuer allant d'accès d'euphorie en phase On, à des accès mélancoliques en phase Off.

Tableau XXVI : Facteurs de risque de la dépression chez le parkinsonien.

Facteurs généraux	Facteurs discutés	Facteurs spécifiques
Antécédents personnels. Antécédents familiaux. Stress	Age avancé. Sexe féminin	Age de début précoce de MP Forme Akinéto-rigide. Prédominance droite des signes. Présence de troubles cognitifs Usage précoce de L-dopa

Une dépression inaugurale rend le diagnostic de maladie de Parkinson plus dur en l'absence de tremblement : la lenteur due à la maladie se confondant avec celle de la dépression. Au contraire une apparition tardive de la dépression rend son propre diagnostic plus difficile par une diminution de la communication (dysarthrie, apathie, habitude que le conjoint s'exprime à sa place) et des signes communs avec la maladie de Parkinson.

L'origine de la dépression chez le parkinsonien peut être due à un dysfonctionnement des ganglions de la base. Cela est prouvé par les syndromes dépressifs brutaux immédiats et réversibles immédiatement à l'arrêt de la stimulation chez les patients bénéficiant d'une stimulation cérébrale profonde (SCP) de la substance noire¹⁶⁵.

Le traitement de la dépression dans la maladie de Parkinson n'a pas fait l'objet d'étude, mais plus d'habitude. On évite le traitement par tricyclique mal supporté par cette population (hypotension orthostatique due à l'effet alpha bloquant et troubles psychiques dus à la composante anticholinergique). On préfère utiliser un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) bien que l'effet des IRS n'ait pas été prouvé avec un IRS chez le parkinsonien¹⁶⁶. On

restera vigilant avec un patient sous fluoxétine (Prozac[®]) ou un autre IRS, cette molécule pouvant augmenter le syndrome extrapyramidal. L'emploi de la sélégiline (un IMAO B) doit être fait sans usage d'un tricyclique, d'un IRS ou d'un IMAO A. Le parkinsonien doit aussi être orienté vers un psychiatre ou un psychologue clinicien qui peut trouver une personne à qui il peut exprimer sa souffrance morale et auprès de qui trouver une écoute différente de celle fournie par le neurologue ou le généraliste plus occupés par des considérations d'ordre somatique.

L'apathie, ou trouble de la motivation, se retrouve aussi bien dans les sphères comportementales, cognitives ou affectives et s'explore au travers d'échelles adaptées. Il s'agit :

- D'une baisse des comportements dirigés traduite par un défaut d'effort et un comportement de dépendance ;
- D'un déficit cognitif avec perte d'intérêt, indifférence, défaut de mise en place du processus de programmation ;
- D'une perte des variations émotionnelles.

Les conséquences pour le sujet sont un manque d'initiative, l'atténuation des capacités de réponses affectives. On les retrouve chez près de la moitié des parkinsoniens sans être corrélées avec le degré de dépression ou l'anxiété mais avec les domaines exécutifs de la cognition. Ainsi l'apathique n'éprouve pas les sentiments négatifs qu'a le déprimé. L'apathie est secondaire probablement à une altération des circuits sous cortico-frontaux et plus particulièrement des boucles cortico-limbiques (circuit cingulaire antérieur) surtout les projections dopaminergiques entre le tegmentum ventral et le noyau accubens (le noyau de la motivation). Les antidépresseurs sont peu efficaces dans cette indication.

c) Anxiété.

40 % plus fréquente chez les parkinsoniens que dans la population générale, elle se manifeste via un trouble anxieux généralisé et/ou des attaques de paniques paroxystiques ou des attaques de phobie¹⁶⁷. Endogène ou secondaire à la maladie, elle provoque des insomnies et est fréquemment associée à la dépression. Tout comme pour la dépression, des études ont montré qu'une personne anxieuse avait un risque plus important de développer une maladie de Parkinson. Cela pourrait être expliqué par des facteurs biologiques communs. On remarque

aussi qu'une anxiété peut précéder l'aggravation de l'état moteur de quelques minutes. Cela peut être un signe d'appel pour le patient et le pousser à prendre une prise anticipée de L-dopa. Si l'anxiété est trop bien corrélée aux fluctuations motrices, il faut déjà traiter ces fluctuations.

Le traitement de l'anxiété peut être, si elle est associée à la dépression, un IRS telle la paroxétine (Deroxat[®]) ou un IRSN tel la venlafaxine (Effexor[®]). On peut utiliser des anxiolytiques à petites doses en évitant les benzodiazépines à longue durée d'action chez les sujets âgés au profit des molécules à demi-vie moyenne et peu sédatives (alprazolam Xanas[®], lorazepam Temesta[®], oxazepam Seresta[®]) ou le méprobamate (Equanil[®]). Il faut aussi proposer des traitements non pharmacologiques comme la relaxation, le yoga ou pourquoi pas une psychothérapie.

d) Hallucinations, confusions, états psychotiques et autres troubles du comportement.

Le parkinsonien peut être frappé par toute une horde de troubles psychiatriques sous des formes aiguës ou mineures.

Les hallucinations peuvent être visuelles ou plus rarement auditives (10 %). Elles touchent pour les formes mineures 40 % des patients non déments et 70 % des patients déments. On entend par phénomènes hallucinatoires mineurs les hallucinations de présences (sensations ressenties mais non vues), les hallucinations de passages (sensation de passage visuel d'un animal ou d'une personne en périphérie du champ de vision), les hallucinations de transformation (une branche vue comme un animal...). Les hallucinations plus complexes correspondent à des mises en scène de personnes, d'animaux ou d'objet. Elles sont statiques ou mobiles, colorées ou non. Les hallucinations auditives sont plus une pollution sonore rarement verbale ou isolée comme on les retrouve dans les psychoses chroniques, et correspondent généralement à la bande son d'une hallucination visuelle (bruit de pas, de personnages immatériels). Les hallucinations tactiles sont rares (passage sur la peau) et les hallucinations olfactives sont exceptionnelles. Dans tous les cas l'hallucination est plutôt vespérale ou nocturne. La durée des hallucinations est brève mais elles ont tendance à se répéter à horaires réguliers. Le patient n'est pas forcément conscient de la nature hallucinatoire de ce phénomène et peut même y adhérer. Les hallucinations apparaissent au détour de deux situations : un épisode psychotique médicamenteux réversible ou une

hallucination plus chronique à caractère durable. Si les hallucinations apparaissent dans les mois suivant l'instauration d'une dopathérapie, le diagnostic doit être révisé en faveur d'une démence à corps de Lewy ou l'association à une psychose. Il faut aussi prendre en compte les facteurs associés qu'ils soient pharmacologiques (L-dopa, agonistes dopaminergiques sans relation dose/manifestations), ou qu'ils soient liés à la maladie (troubles cognitifs, troubles du sommeil, troubles visuels). Aucun traitement n'est envisagé si le trouble est intermittent et bien supporté, une explication du phénomène permet une dédramatisation de la situation. Le patient doit tout de même être informé pour pouvoir comprendre sa maladie et être rassuré. La prise en charge est mise en place quand le trouble est angoissant ou dangereux. On supprime déjà toute thérapeutique non indispensable et aggravante (anticholinergique, psychotropes, antalgiques opiacés) et à réduire dans la mesure du possible le traitement antiparkinsonien. En cas d'insuffisance de ces mesures, deux cas sont envisageables. En cas de troubles cognitifs associés on peut administrer un inhibiteur de l'acétylcholinestérase comme la rivastigmine (Exelon®). En cas d'absence de troubles cognitif, on procède à la mise en place d'un traitement anti hallucinatoire à base de clozapine Leponex® (les autres neuroleptiques classiques ou atypiques étant contre-indiqués) avec respect des modalités de traitement de cette molécule particulièrement toxique.

On peut aussi observer des confusions c'est-à-dire un trouble de la conscience d'installation rapide avec troubles de l'attention, troubles cognitifs ou perceptifs non expliqués par une démence déjà présente. Néanmoins cette notion souffre de critères descriptifs peu précis et est peu étudiée chez le parkinsonien. Présente entre 16 et 60 % des cas, on la retrouve plus facilement chez le sujet âgé ou atteint d'une détérioration intellectuelle. On surveillera l'effet de médicaments anticholinergiques chez les sujets à risque ou dans le cadre de sevrages brutaux en agents dopaminergiques ou en amantadine. Si le facteur déclenchant est corrigé, la durée des épisodes reste de courte durée. Les manifestations chroniques sont plus souvent dues à des anticholinergiques et risquent de conduire le praticien vers un diagnostic erroné. Le traitement est basé sur la correction du traitement ou d'un éventuel facteur médicamenteux ou pathologique (déshydratation, infection). La conduite à tenir est indiquée ci-dessous (Figure 58).

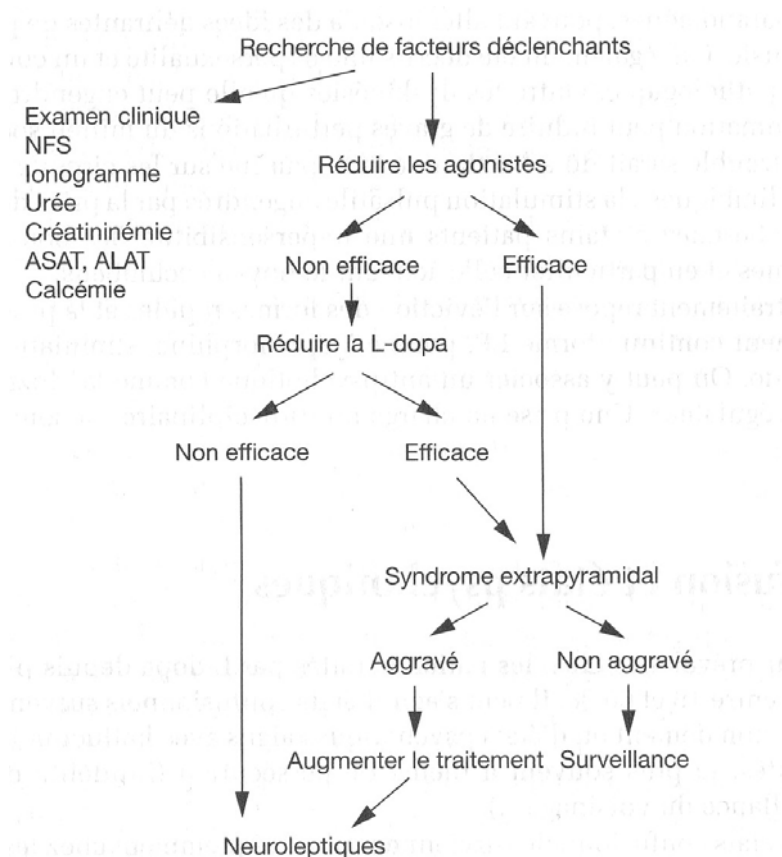


Figure 58 : Conduite à tenir face à des troubles psychiques chez le parkinsonien¹⁶⁸.

Les états psychotiques aigus sont aussi observés en dehors de toutes affections psychiatriques connues. Il peut s'agir d'hallucinations, d'idées délirantes, la paranoïa avec persécution, la jalousie et plus rarement des états maniaques ou hypomaniaques. Les antécédents cyclothymiques peuvent être un facteur favorisant. Le rôle du traitement dopaminergique ou la sélégiline doivent aussi être évalués.

Parmi les autres troubles invalidants du comportement touchant le parkinsonien plus rarement citons : la compulsion, l'obsession, l'hyper sexualité, le harcèlement, le jeu pathologique, la manipulation d'objets stéréotypée sans finalité et obsessive (le « punding » des anglo-saxons décrit initialement durant des intoxications par les amphétamines ou la cocaïne)¹⁶⁹.

L'addiction médicamenteuse chez le parkinsonien est nommée syndrome de dérégulation dopaminergique et consiste en une conduite additive aux agonistes dopaminergiques. Elle touche préférentiellement les hommes jeunes qui consomment des

comprimés de L-dopa d'action rapide en quantité excessive. Cela entraîne des troubles comportementaux de type hypomaniaque avec agitation, irritabilité, intolérance à la frustration, impulsivité, agressivité, hypersexualité ou idées paranoïaques, délires de préjudices ou jalousie. Les concentrations pulsatiles de dopamine hyper sensibilisant les boucles cortico-limbiques dopaminergique activant le noyau accubens. Le traitement repose sur l'éviction des formes à libération immédiate au profit des formes à libération prolongée associées ou non à la clozapine ou à un thymorégulateur.

e) Secondaire à une SCP.

Les troubles psychiatriques secondaires à une SCP chez le parkinsonien sont traités dans le chapitre dédié au traitement chirurgical de la maladie de Parkinson.

VII) Epidémiologie¹⁷⁰.

Bien qu'elle ait fait l'objet de nombreuses études, l'épidémiologie de la Maladie de Parkinson reste encore insuffisamment connue. Les données de l'épidémiologie descriptive sont nombreuses et bien qu'étant de qualité méthodologique variable, elles permettent toutefois une approche satisfaisante de la prévalence et de l'incidence de cette pathologie. Les difficultés rencontrées sont le risque de biais de sélection dans les études issues de centres experts, la nécessité d'étudier un échantillon suffisamment large dans le cadre des études de population, et la difficulté posée par le diagnostic (formes débutantes, diagnostics différentiels notamment). L'existence de critères de risques consensuels, permet une minimisation des problèmes liés au diagnostic, ainsi que la comparabilité des études¹⁷¹. Les divergences apparentes rencontrées lors des études peuvent de fait s'expliquer par des particularités méthodologiques.

1) Prévalence.

La prévalence représente la fréquence d'une maladie au sein d'une population, sans distinction entre nouveaux cas et cas anciens. La prévalence s'exprime pour une période de temps ou peut être donnée pour un instant donné¹⁷². C'est l'un des paramètres statistiques permettant l'évaluation de la morbidité (évaluation du nombre de malades dans une population).

La Maladie de Parkinson se retrouve de façon variable dans toutes les ethnies de tous les pays. En effet, même après standardisation des résultats, sa prévalence varie entre 18 et 234 cas pour 100 000 habitants en population générale^{173, 174}. Ces variations peuvent en partie être expliquées par une variabilité dans la méthodologie des études. Schématiquement les plus basses prévalences sont observées dans les pays orientaux et africains alors que les plus hautes concernent les pays occidentaux et les sujets caucasiens. Des exceptions existent, elles concernent le Danemark et la Suède, qui bénéficient de faibles prévalences, et la population afro-américaine des Etats-Unis qui souffre quand à elle d'une prévalence voisine de celle observée pour les sujets caucasiens. On retiendra que la Maladie de Parkinson est 2 à 5 fois plus fréquente dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement. Au niveau européen, selon la méta-analyse europarkinson¹⁷⁵, cette pathologie atteindrait 1.7 % de la population après 65 ans, allant de 0.6 % entre 65 et 69 ans à 2.6 % entre 85 et 89 ans. En

France, les résultats de l'étude Paquid¹⁷⁶ ont permis d'approcher la prévalence de la Maladie de Parkinson en fonction de l'âge et du lieu de vie des personnes (Figure 59) avec une prévalence moyenne de 1.9 % chez les personnes de plus de 65 ans.

Suivant les études on note soit une prévalence similaire de la maladie chez les deux sexes, soit une légère prédominance masculine^{177,178}.

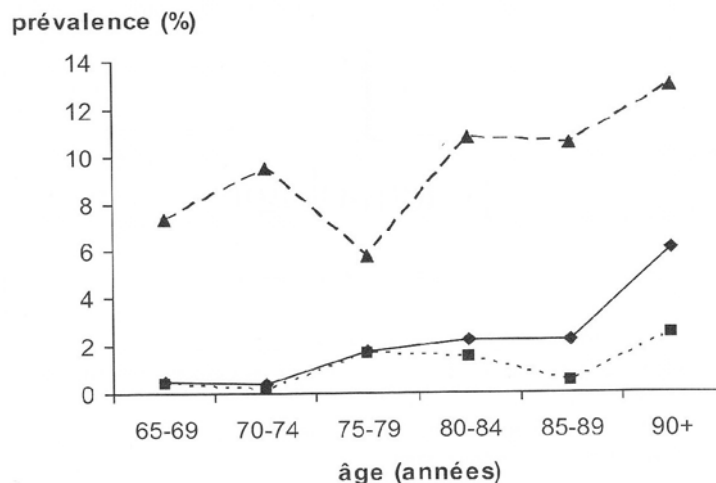


Figure 59 : Prévalence de la Maladie de Parkinson en fonction de l'âge et du lieu de vie¹⁷⁹.

Cohorte Paquid¹⁸⁰. Trait plein : prévalence estimée dans la population générale. Pointillé court : prévalence estimée en population vivant à domicile. Pointillé long : prévalence estimée en population institutionnalisée.

2) Incidence.

L'incidence représente le nombre de nouveaux cas d'une maladie apparus dans une population donnée, pour une période de temps donnée¹⁸¹.

Dans le cadre de la Maladie de Parkinson, l'incidence suit les mêmes variations que la prévalence, allant suivant les études de 1.5 à 26 cas pour 100 000 habitants par an¹⁸². Les valeurs les plus basses sont retrouvées en Asie, alors que les taux les plus hauts sont observés dans les pays occidentaux. Ici encore, la variabilité des résultats peut être en partie imputée aux biais méthodologiques, néanmoins la répartition des populations par tranche d'âge et la durée des périodes d'observation comptent également. Il semble judicieux de souligner par ailleurs que les résultats varient grandement selon le fait que les patients ont été examinés par un médecin généraliste, ou par un spécialiste des mouvements anormaux (meilleure détection des formes débutantes dans ce second cas, avec augmentation de la prévalence)¹⁸³.

Suivant la méta-analyse menée en 2003¹⁸⁴, l'incidence approximative de la maladie serait de 17 cas pour 100 000 habitants par an avec une augmentation selon l'âge avec un pic

entre 70 et 79 ans. La baisse de l'incidence après 80 ans étant expliquée par le diagnostic particulièrement difficile des formes à début tardif.

3) Age de début – survie – aspects sociaux économiques¹⁸⁵.

Avant 20 ans (Parkinson juvénile), la maladie est exceptionnelle. Elle doit faire rechercher dans ce cas des causes héréditaires avec mutation de la parkine ou une maladie de Wilson. Avant 40 ans (Parkinson à début précoce), la maladie est rare, mais représente tout de même 10 % des cas. 80 % des cas débutent entre 40 et 75 ans avec un âge moyen de début entre 58 et 62 ans. La maladie débute plus rarement après 80 ans.

La mortalité chez les parkinsoniens reste plus élevée que dans la population générale, avec un risque relatif compris entre 1.5 et 3 en fonction des études^{186, 187} avec une surmortalité chez les hommes. Ceci a pu être mis en évidence par Berger et coll¹⁸⁸ après la collecte de données de 5 études européennes. D'après cette étude le risque relatif de décès lié à la Maladie de Parkinson était de :

- 2.3 (IC₉₅ % = 1.8-3.0) pour l'ensemble de la population ;
- 3.1 (IC₉₅ % = 2.1-4.4) pour les hommes ;
- 1.8 (IC₉₅ % = 1.2-5.1) pour les femmes.

La médiane de survie, c'est-à-dire le délai au delà duquel la probabilité de survie devient inférieure à 50 % avoisinerait chez le Parkinsonien 10.3 ans, contre 13.4 chez les témoins sains. Peu d'informations concernant les causes de décès chez le Parkinsonien sont retrouvées dans les études de survie. Néanmoins, lorsqu'elles sont spécifiées, seuls les troubles respiratoires et en particulier les infections pulmonaires semblent plus fréquentes chez ces patients que chez les cas témoins^{189, 190}.

La Maladie de Parkinson constitue un facteur de risque important de dépendance et d'institutionnalisation^{191, 192}. En effet, le taux d'institutionnalisation bien qu'étant variable suivant les études, augmente toujours avec l'âge et est systématiquement plus élevé pour les sujets parkinsoniens que pour les témoins. Il est de plus, plus élevé pour les femmes que pour les hommes. Le taux de dépendance, évalué par les ADL (*Activity of Daily Living*) pour les activités basiques et les IADL (*Instrumental Activity of Daily Living*) pour les activités plus élaborées, est généralement quatre fois plus élevé chez le sujet parkinsonien que chez le sujet témoin.

L'évolution de la maladie entraîne aussi une nette perte de productivité allant de 25 % environ après 5 ans d'évolution jusqu'à 80 % environ après 9ans d'évolution¹⁹³.

Le coût de prise en charge de la Maladie de Parkinson en fait l'une des pathologies neurodégénératives les plus coûteuses. Tous stades confondus, un parkinsonien à besoin en 1 an de : 11 consultations, 5 jours d'hospitalisation, 55 séances de kinésithérapie, 28 journées de soin à domicile. Une étude¹⁹⁴ de 1999, menée en France sur 6 mois sur 294 sujets parkinsoniens indique une variation du coût global en fonction de la prise en charge (médecin généraliste ou neurologue) ou de la sévérité de la maladie (fluctuations motrices ou non) :

- 1375 € par semestre (médecin généraliste) versus 2580€ par semestre (neurologue).
- 1496 € par semestre (absence de fluctuations motrices) versus 3046 € (présence de fluctuations motrices).

A ces coûts médicaux doivent être ajoutés les coûts non médicaux comme une assistance ou des aménagements à domicile.

On s'accorde à dire¹⁹⁵ schématiquement que :

- Un coût moyen de 400 € par patient et par an, mais variable suivant la gravité clinique :
 - o Au stade I de Hoehn et Yahr le patient coûte environ 2600€ / an ;
 - o Au stade 3 il coûte 6400 € / an ;
 - o Aux stades 4 et 5, il coûte 10 500 € / an.
- Les fluctuations motrices doublent le coût de la maladie ;
- Une réduction de 10 % de ces fluctuations permet une économie de 5 % du coût annuel de la maladie ;
- Les dépenses concernent pour 40 % l'hôpital, pour 30 % les soins à domicile et pour 22 % le traitement médicamenteux (tous stades confondus) ;
- Parmi les soins à domicile, la kinésithérapie représente 60 % de la dépense, les soins infirmiers 30 % et le transport 5 % ;
- Les répercussions sur la productivité sont plutôt modérées du fait de l'apparition des troubles vers l'âge de la retraite, mais elles peuvent être importantes chez un actif ;
- Les coûts indirects sont souvent pris en charge par la famille : 90 % des parkinsoniens vivent à domicile, 50 % de ceux-ci ont besoin d'aide et 90 % de cette aide est fournie par la famille.

PARTIE 2

LES THERAPIES DE LA MALADIE DE PARKINSON :
THERAPEUTIQUES USUELLES ET PERSPECTIVES
OFFERTES PAR LA THERAPIE CELLULAIRE.

Les différentes options thérapeutiques s'offrant au patient parkinsonien, en pratique courante, s'axent sur un traitement symptomatologique des déficits cérébraux. Le traitement proposé est médicamenteux et dans certains cas une chirurgie peut être effectuée, dans le cadre d'une stimulation cérébrale profonde. La thérapeutique, quelle soit médicamenteuse ou chirurgicale, cherche à contenir la symptomatologie motrice pour permettre au parkinsonien de mener une vie moins handicapante, à défaut de maîtriser totalement les signes cliniques dont il est frappé. Ces deux approches sont totalement inefficaces sur l'évolution de la maladie et ne permettent pas une guérison de la maladie de Parkinson. Ce point doit absolument être expliqué au patient lors du diagnostic de la maladie, tout comme doit l'être l'importance accordée aux traitements. Celui-ci doit être adapté à chaque patient et doit être scrupuleusement suivi aussi bien en termes d'adhésion au traitement (« j'accepte mon traitement ») que d'observance (« je suis les posologies et les heures de prise de mon traitement »). Un traitement mal suivi ou non suivi peut entraîner une dégradation précoce ou plus rapide de l'état de santé ou le développement d'iatrogénie.

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

Parmi les approches en cours de développement deux voies suscitent tous les espoirs : les thérapies géniques et les thérapies cellulaires. Les premières visent soit la production de facteurs trophiques aptes à ralentir/stopper les processus dégénératifs, soit à la sauvegarde ou au rétablissement de la production de dopamine. Les thérapies cellulaires ont des objectifs similaires avec la régénération de populations cellulaires déficientes, ou la mise en place de cellules stimulant la croissance de cellules déficitaires. Ces voies sont encore au stade expérimental ou de développement, les difficultés à surmonter lors de leur mise au point étant à la hauteur des bénéfices attendus.

Les cibles des traitements en cours d'utilisation ou en développement ne sont pas les mêmes (Figure 60). Chaque traitement agissant sur une cible particulière dans le but de restaurer une activité cérébrale la plus normale possible.

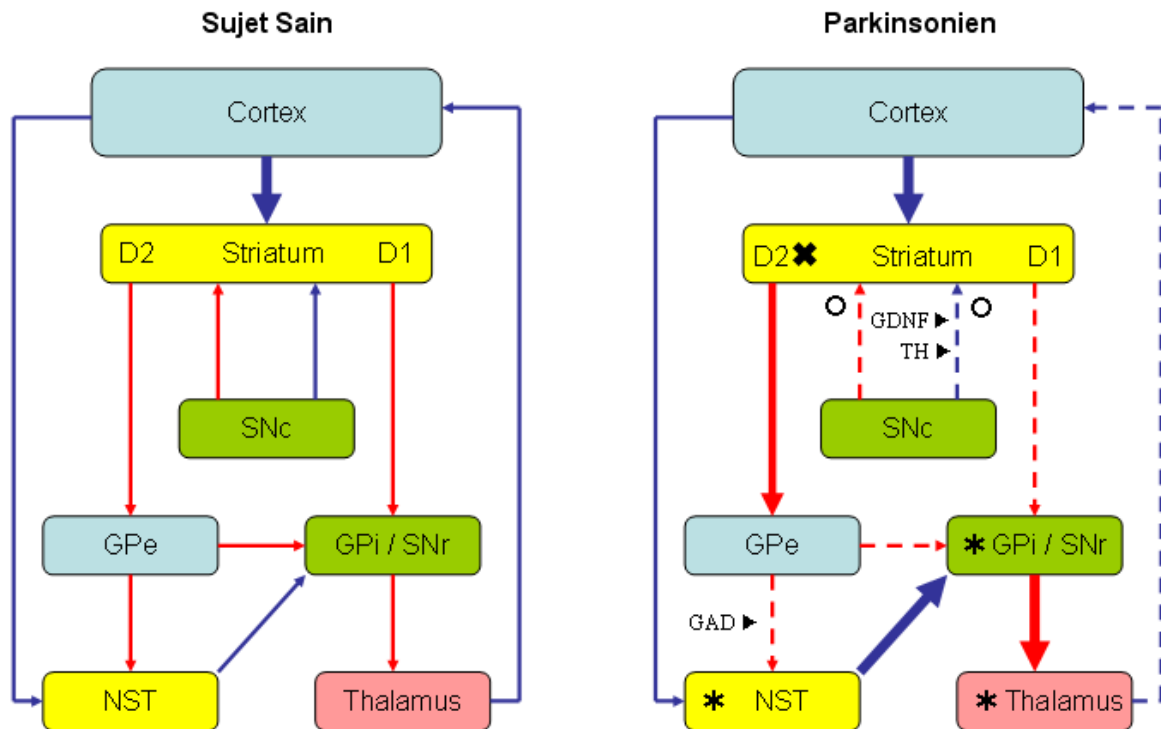


Figure 60 : Organisation anatomo-fonctionnelle des ganglions de la base chez le sujet sain et le parkinsonien et cibles des différents traitements¹⁹⁶.

Flèche bleue : activation

Flèche rouge inhibition.

Fleche pointillée : désactivation.

Flèche plus grosse : hyperactivation

✕ : Cible des greffes neuronales

* : Cibles de la chirurgie lésionnelle ou de la SCP

► : Cibles des thérapies géniques.

SNc : Substance noire pars compacta.

SNr : Substance noire pars reticulata.

GPi : Globus pallidus interne.

Gpe : Globus pallidus externe.

NST : Noyau sous thalamique

TH : Thyrosine hydroxylase

GDNF : Glial cell-derived Neurotrophic factor

GAD : Glutamic Acid Decarboxylase

I) Les traitements médicamenteux^{197,198}

Une compréhension de la physiopathologie de la maladie de Parkinson a permis le développement d'une stratégie médicamenteuse ciblée se limitant à l'approche symptomatologique et ne s'adresse essentiellement qu'aux symptômes dopa sensibles. Même si les troubles de la maladie ne peuvent être résumés par l'unique dégénérescence de la voie dopaminergique nigrostriée, le traitement médicamenteux vise à compenser le déficit dopaminergique. A ce jour, aucune thérapeutique axée sur la prévention de la maladie ou le ralentissement de son évolution par neuroprotection n'a pu être développée avec succès. Cela est dû à la méconnaissance des causes moléculaires de la neurodégénérescence présente dans cette maladie.

Au cours de la maladie de Parkinson, l'origine de la symptomatologie, et plus particulièrement de l'akinésie, est une inhibition de la voie thalamocorticale par les projections GABAergiques inhibitrices du pallidum interne vers le thalamus moteur. Celles-ci sont suractivées par la conjugaison des effets du déficit dopaminergique au niveau du pallidum interne à savoir (Figure 61):

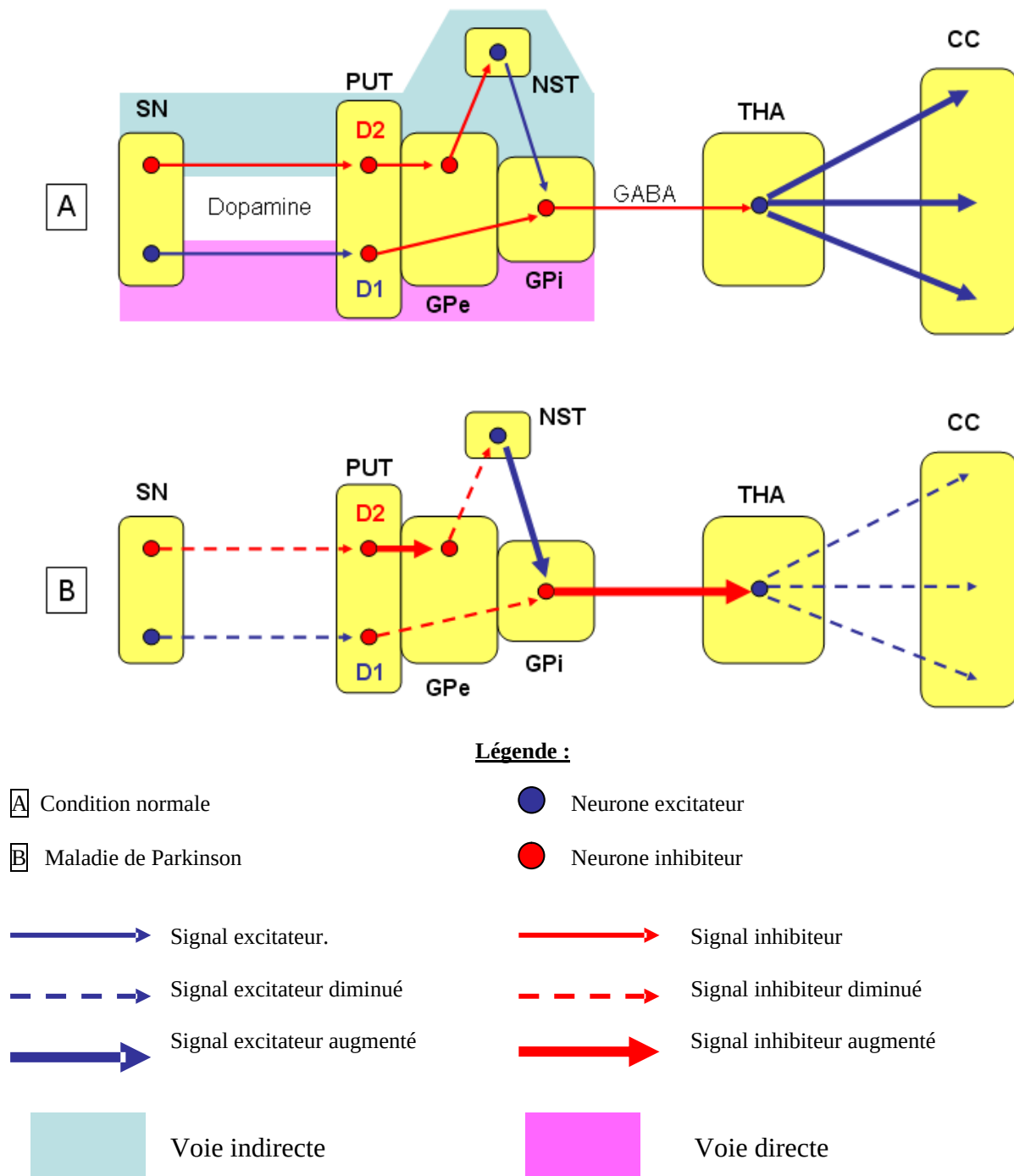
- Une réduction de la voie inhibitrice du putamen par diminution du tonus dopaminergique D1 de la voie directe ;
- Une augmentation de la voie activatrice du noyau subthalamique par diminution du contrôle du pallidum externe sur celui-ci, secondaire à une suractivité inhibitrice du putamen engendré par une réduction du tonus dopaminergique D2 de la voie indirecte.

Afin de compenser le déficit en dopamine différentes options, associables entre elles si nécessaire, s'offrent au thérapeute :

- Apport de L-dopa exogène pour favoriser la production de dopamine ;
- Stimulation des récepteurs dopaminergiques par des agonistes dopaminergiques ;
- Réduction du catabolisme de la dopamine par des inhibiteurs enzymatiques.

L'inhibition des interneurones cholinergiques striataux, désinhibés par la baisse du tonus dopaminergique fut une option longtemps privilégiée avant l'avènement de la dopathérapie.

Actuellement, la pharmacopée anti parkinsonienne comporte deux grands types de molécules : celles qui agissent sur le système dopaminergique et celles qui agissent sur le système cholinergique.



SN : Substantia Nigra
 PUT : Putamen
 NST : Noyau sous thalamique
 GPe : Globulus pallidus externe
 GPi : Globulus pallidus interne
 THA : Thalamus
 CC : Cortex cortical

Figure 61 : Circuits neuronaux des voies dopaminergiques dans un cerveau humain.

1) Médicaments dopaminergiques.

a) L-dopa associée aux inhibiteurs de la décarboxylation.

i. Pharmacocinétique et biotransformations.

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

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

Le pic plasmatique est atteint entre 30 et 120 minutes du fait de variations interindividuelles (Figure 62). La demi-vie plasmatique de la L-dopa est de l'ordre de 90 minutes, expliquant la nécessité de multiplier les prises durant la journée. Sa métabolisation est complexe et l'élimination des métabolites se fait par la voie urinaire à 80 % sous forme de mélanine notamment. Le seuil thérapeutique est propre à chaque patient.

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

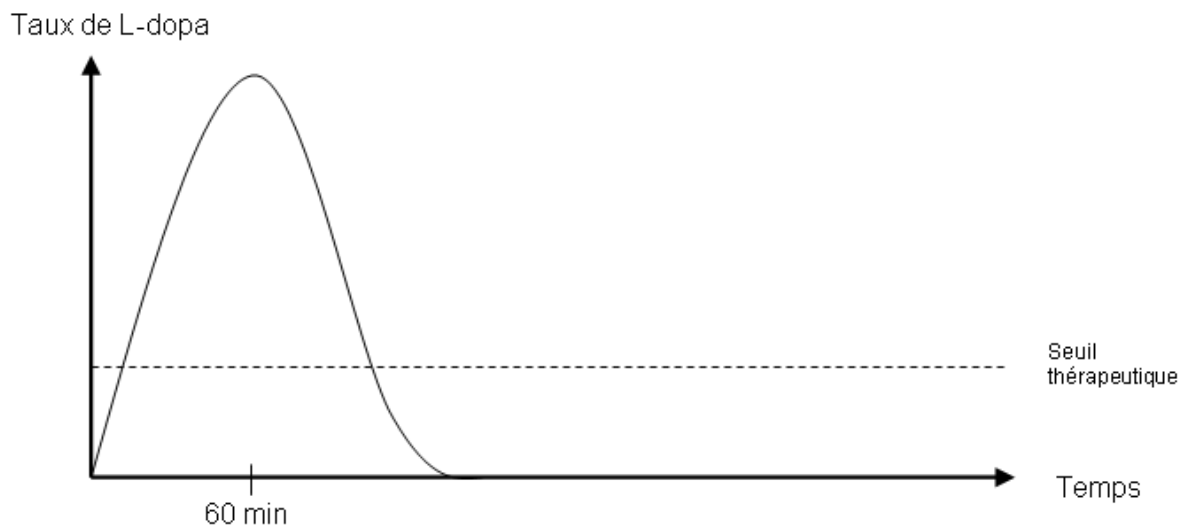


Figure 62 : Cinétique d'une prise de L-dopa.

ii. Pharmacologie.

Action centrale :

La L-dopa administrée augmente le tonus dopaminergique striatal avec en conséquence une amélioration des symptômes de la triade parkinsonienne (akinésie et rigidité majoritairement, tremblement de façon plus tardive). Toutefois le système mésocorticolimbique est aussi stimulé ce qui expliquerait certains effets adverses sur la sphère comportementale. La L-dopa inhibe la production de prolactine (effet inhibiteur de la dopamine sur l'axe hypothalamo-hypophysaire). Un sevrage brutal expose à un tableau clinique grave proche du syndrome malin des neuroleptiques.

Action périphérique :

La dopamine issue de la décarboxylation de la L-dopa en périphérie stimule les récepteurs dopaminergiques artériels et peut être la cause d'une hypotension orthostatique. A forte dose elle peut être responsable par stimulation des récepteurs adrénergiques cardiovasculaires de troubles du rythme cardiaque et d'hypertension.

La stimulation des récepteurs de l'area postrema située en deçà de la BHE au niveau bulbaire est responsable de nausées et de vomissements contrôlables par la prise de dompéridone (Motylium®), un neuroleptique ne passant pas la BHE aux doses thérapeutiques (inférieures à 60 mg/j).

Indication :

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

Posologie :

Elle est variable allant de 150 mg à plusieurs grammes suivant la durée d'évolution de la maladie et des facteurs cinétiques individuels. Une posologie aux alentours de 500 mg/j est considérée comme moyenne, alors qu'elle sera forte pour 1000 mg /j.

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

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

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

Effet indésirables :

Périphériques :

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

Centraux :

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

A long terme :

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

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

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

Contres-indications :

Infarctus du myocarde récent, affection cardiovasculaire décompensée.

Psychose grave, démence, confusion mentale.

Ulcère gastroduodénal en poussée évolutive.

Mélanome malin.

Grossesse au premier trimestre (par prudence).

Interactions médicamenteuses :

Associations contre indiquées :

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

Associations déconseillées :

- Anesthésiques généraux (halothane ++)
- Papavérine ;
- Antiémétisant de type neuroleptique (métoclopramide, métopimazine, alizapride, thiéthylpérazine) ;

Associations à utiliser avec précaution :

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

iii. Spécialités

Les spécialités disponibles sur le marché associent toutes la L-dopa à un inhibiteur périphérique de la dopacarboxylase permettant une biodisponibilité cérébrale plus importante de la L-dopa (Figure 64). Ainsi les doses administrées peuvent être réduites afin de limiter les effets indésirables de L-dopa.

L'utilisation de forme à libération prolongée (LP) peut aussi se révéler intéressante d'un point de vue cinétique (Figure 63).

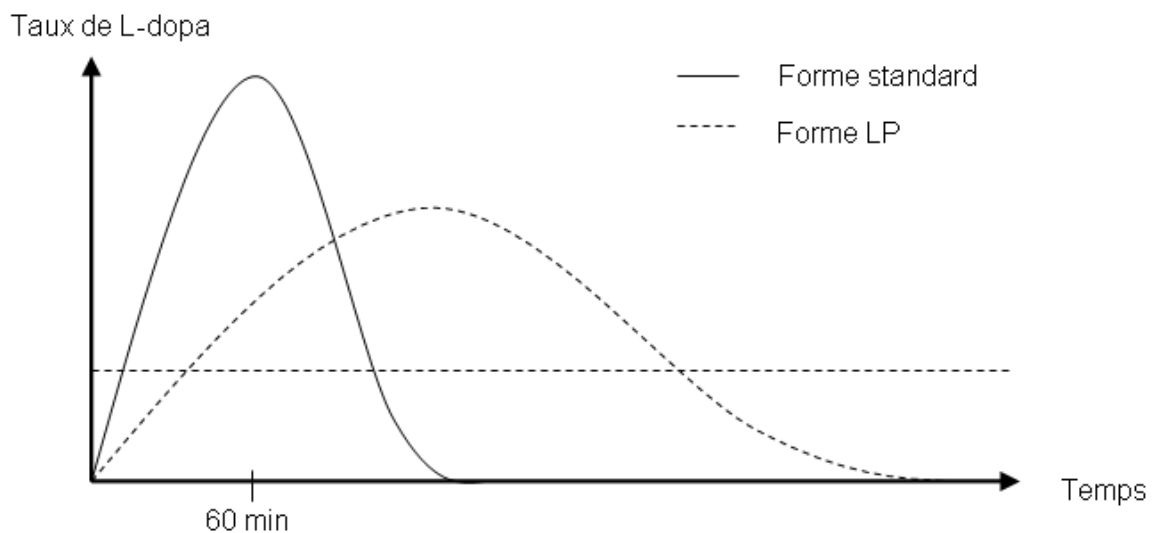


Figure 63 : Cinétique de la L-dopa standard et LP.

Actuellement trois associations sont disponibles :

L-dopa et Bensérazide (

- **Tableau XXVII) ;**
- L-dopa et Carbidopa (Tableau XXVIII) ;
- L-dopa + Carbidopa + Entacapone (Tableau XXIX).

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

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

Tableau XXVII : Spécialités disponibles associant L-dopa et Bensérazide.

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

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

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

Tableau XXVIII : Spécialités associant L-dopa et Carbidopa

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

*** Doses très progressives. Prises fractionnées Commencer par ½ comprimé de Sinemet 250 x1 ou 2 par jour. Augmenter par palier de ½ comprimé tous les jours ou tous les 2 jours, jusqu'à posologie optimale (environ 3 à 6 Sinemet 250 par jour en 3 à 4 prises ou plus, sans dépasser 8 Sinemet 250 par jour).

**** Formes destinées aux patients avec fluctuations d'activité Cette forme les améliore dans plus de 50 % des cas. Le passage du Sinemet au Sinemet LP s'effectue d'un jour à l'autre en respectant la même posologie mais en augmentant l'intervalle de prises de 30 à 50 % . La posologie est ensuite ajustée de façon progressive (respecter un palier de 2 à 3 jours. Une posologie apportant jusqu'à 30 % de L-dopa en plus peut être nécessaire.

Tableau XXIX : Spécialités associant L-dopa, Carbidopa et entacapone

Spécialité	Dosage par cp L-dopa / Carbidopa	Dosage Entacapone	Note
Stavelo 50	50 mg / 12.5 mg	200 mg / cp	Destinée au traitement des fluctuations de fin de dose non stabilisée par l'association L-dopa / Carbidopa.
Stavelo 100	100 mg / 25 mg		
Stavelo 150	150 mg / 37,5 mg		

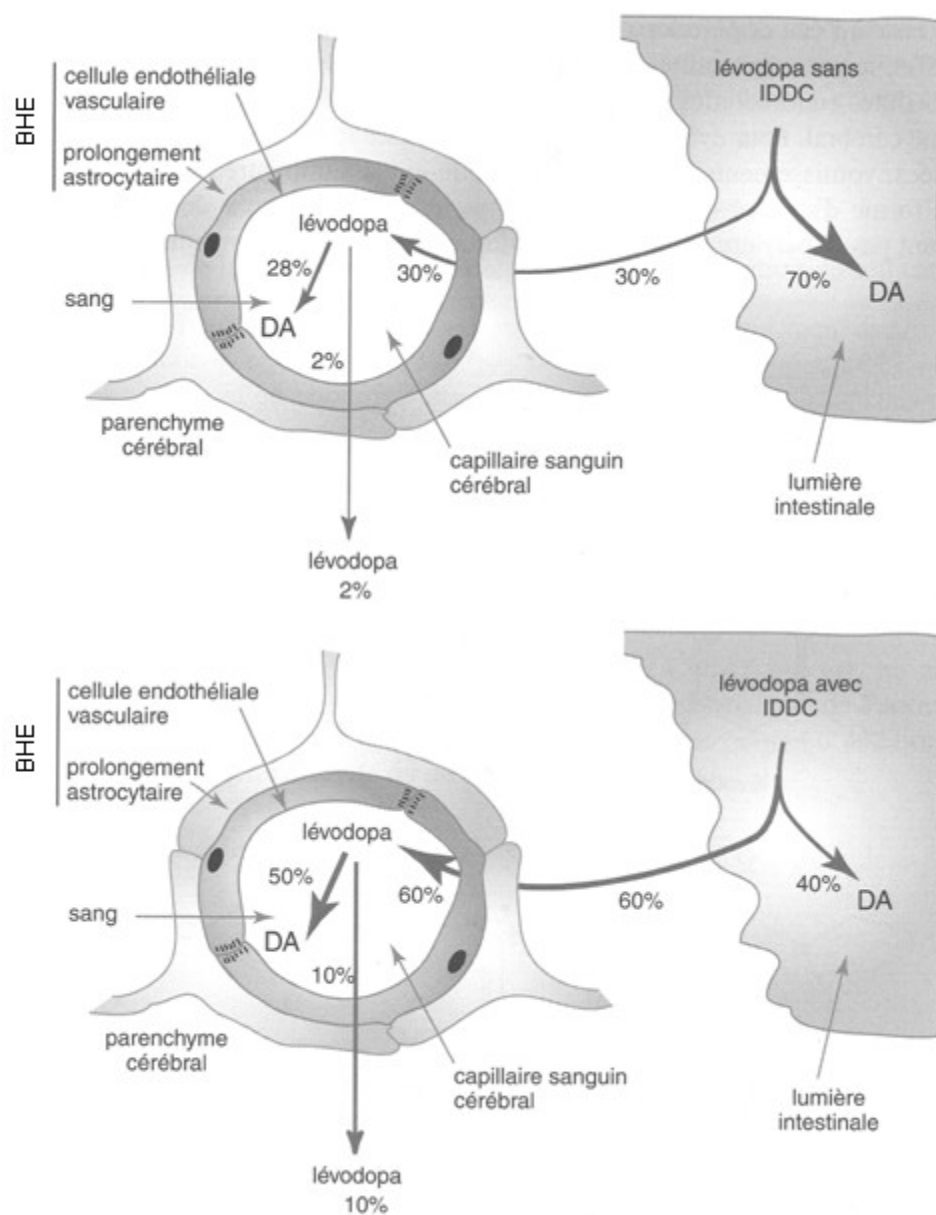


Figure 64 : Représentation schématique du devenir périphérique et central d'une dose de L-dopa¹⁹⁹.
Prise orale sans (A) ou avec (B) inhibiteur périphérique de la dopa-décarboxylase (IDDDC).
BHE = Barrière hémato-encéphalique.

b) Agonistes dopaminergiques

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

Tableau XXX : Agonistes dopaminergiques.

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

i. Caractéristiques communes.

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

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

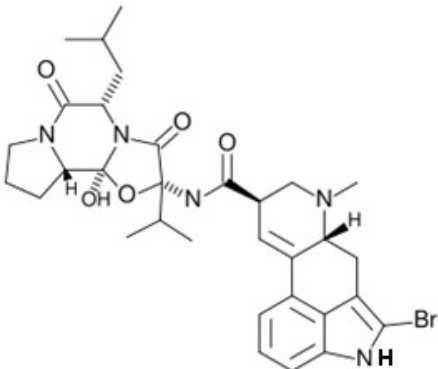
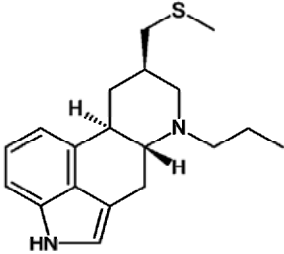
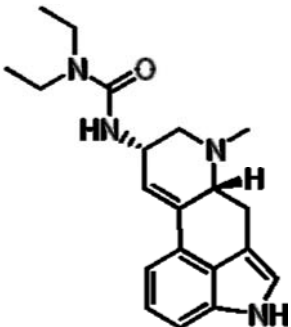
Les règles de mise en route sont quelle que soit l'agoniste dopaminergique choisi :

- Ne pas prescrire chez le sujet âgé ou avec des troubles cognitifs ;
- Posologie d'instauration très progressive ;
- Associer de façon systématique de la dompéridone à 60 mg/j lors de la mise en place du traitement afin d'éviter les effets secondaires initiaux de type hypertension orthostatique ou nausées-vomissements. La posologie en pratique est de ½ à 2 comprimés à prendre avant le repas ;
- Ne pas associer d'agonistes dopaminergiques entre eux (exception faite de l'apomorphine) du fait du risque de potentialisation des effets secondaires, en particulier des confusions hallucinatoires ;
- Augmenter la posologie de l'agoniste choisi jusqu'à la dose maximale tolérée, ou requise en fonction de l'état moteur, avant d'envisager une substitution.

ii. Les agonistes dopaminergiques ergotés.

Leurs structures chimiques dérivent toutes de l'acide lysergique (ou acide D-lysergique) retrouvé dans les alcaloïdes de l'ergot de seigle *Claviceps purpurea* (Figure 65).

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

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

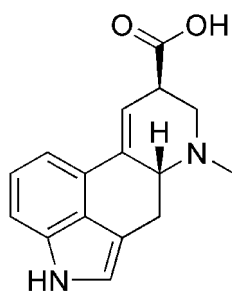


Figure 65 : Acide D-lysergique : structure chimique de base des agonistes dopaminergiques ergotés

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

- **La Bromocriptine.**

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

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

Le traitement doit être instauré progressivement comme pour tout agoniste dopaminergique (Tableau XXXII).

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

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

- **Le Lisuride.**

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

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

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

Semaine	1	2	3	4	5	6	7	8
Matin	-	½	½	½	½	1	1	1
Midi	-	-	½	½	½	½	1	1
A-midi	-	-	-	½	½	½	½	1
Soir	½	½	½	½	1	1	1	1

- **Le Pergolide.**

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

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

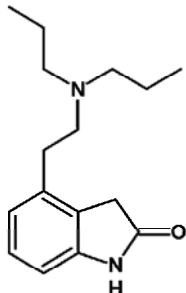
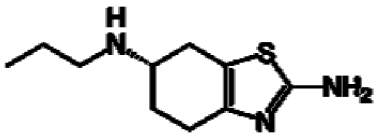
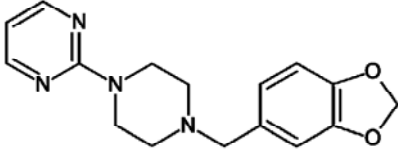
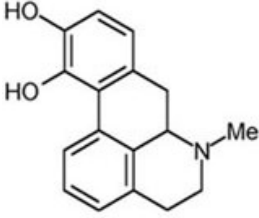
Tableau XXXIV : Instauration d'un traitement par pergolide.

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

iii. Les agonistes dopaminergiques non ergotés.

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

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

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

- **Le Ropinirole**

Il diminue de moitié le risque de survenue de dyskinésie à 5 ans quand celui-ci est utilisé seul ou en association avec la L-dopa en début d'évolution²⁰⁰. Ses indications sont :

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

L'instauration est progressive (Tableau XXXVI).

Tableau XXXVI : Instauration d'un traitement par ropinirole²⁰¹.

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

- **Le Parmipexole.**

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

Tableau XXXVII : Instauration d'un traitement par pramipexole²⁰³.

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

- **Le Piribédil.**

Il existe sous forme standard ou LP bénéficiant d'une durée d'action plus longue. Il existe une forme injectable non utilisée en pratique courante mais plutôt pour la réalisation de tests thérapeutiques face à un tremblement (Tableau XXXVIII). Il stimule les récepteurs D2 et D3. Son effet alpha-2-adrénergique serait responsable d'un gain attentionnel. En monothérapie on l'utilise dans le traitement des formes tremblantes mais est aussi efficace sur l'akinésie et l'hypertonie. Ici aussi les modalités d'instauration du traitement doivent être douces (Tableau XXXIX).

Tableau XXXVIII : Test au piribédil²⁰⁴.

- Prémédication par la dompéridone 3 jours avant. - Dilution d'une ampoule de 3 mL dans du sérum physiologique. - Perfusion de 30 à 60 min. - Evaluation du tremblement (clinique +/- EMG) une heure après. - Surveillance de la TA et du pouls ; si chute de TA ou bradycardie : arrêt.
--

Tableau XXXIX : Instauration d'un traitement par piribédil²⁰⁵.

Semaine	Posologie
Semaine1	1 cp à 50 mg le soir
Semaine2	1cp matin et soir
Semaine 3 et 4	1 cp matin midi et soir
A partir de la semaine 5	1 cp matin midi 16 h et soir (jusqu'à 5 cp)

- **L'apomorphine.**

Elle s'administre par la voie sous cutanée soit à l'aide d'un stylo injecteur (30 mg / 3 mL), soit à l'aide d'une pompe portable (50 mg / 5 mL). C'est un médicament historique de la maladie de Parkinson, puisqu'elle a été découverte en 1869 par acidification de la morphine (mais dépourvue d'effet morphinique) et proposée dès 1884 comme traitement anti parkinsonien. Le traitement per os a été rapidement abandonné en raison des effets secondaires importants qu'il provoque. L'apomorphine n'engendre que peu de troubles psychiques, elle a un effet émétisant très important associé à un effet hypotenseur non négligeable. Ses propriétés émétisantes en ont d'ailleurs fait un émétisant de référence jusqu'en 1967, date à laquelle son effet agoniste dopaminergique a été démontré. Elle est depuis par voie injectable le traitement de choix des fluctuations motrices des phases Off brutales et invalidantes (ce qui demande souvent la présence d'un tiers). On l'administre systématiquement en association avec la dompéridone afin de prévenir nausées et vomissements. Le traitement par dompéridone (30 à 60 mg /jr) doit être commencé 3 à 4 jours avant la première prise d'apomorphine et être poursuivi durant minimum 3 semaines. Il pourra par la suite être progressivement arrêté du fait d'une diminution de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques périphériques. L'apomorphine provoque un prurit au point d'injection et à faible dose stimule la libido.

Comme tous les agonistes dopaminergiques, l'instauration d'un traitement par apomorphine doit être faite suivant certaines règles (Figure 66).

Dernière prise de L-dopa > 4 h + dompéridone 30 min avant le dernier repas

En période Off injecter 1 mg par voie SC abdominale

Déblocage
< 20 min

Pas de déblocage

Injecter 2 mg à la 30^{ème} min

Déblocage
< 20 min

Pas de déblocage

S'assurer que cette dose
permet le déblocage
à chaque période off

Attendre le lendemain

Poursuivre le traitement
antiparkinsonien habituel

Recommencer le protocole
en débutant à 4 mg

Figure 66 : Instauration d'un traitement par apomorphine²⁰⁶.

Avant toute utilisation d'apomorphine il faut apprendre au patient et à son entourage comment distinguer une phase On d'une phase Off et à tenir un journal de bord des fluctuations motrices où sont répertoriées les heures d'apparitions des symptômes et les manifestations cliniques des deux phases. L'utilisation de fiches d'évaluation se révèle pratique (elles sont aussi utilisables pour les autres médicaments voir Figure 67). L'injection devant se faire lors de l'apparition des prémices de la phase off (Akinésie, crampes, dystonies, dysarthries, sensation de semelle de plombs, de chape sur les épaules...).

Figure 67 : Exemple de carnet de suivi des fluctuations motrices.
D'autres formes de présentation sont aussi disponibles.

1^{er} jour : ... / ... / ...

Veuillez cocher toutes les 30 minutes

7h-19h

Heure	Endormi(e) 	Débloqué(e) 	Bloqué(e) ou tremblant(e) 	Débloqué(e) mais avec mouvements incontrôlés invalidants 	Traitements antiparkinsoniens pris (Nombre de comprimés + Lettre du médicament, par exemple : 2A, 2B...)
7h					
7h30					
8h					
8h30					
9h					
9h30					
10h					
10h30					
11h					
11h30					
12h					
12h30					
13h					
13h30					
14h					
14h30					
15h					
15h30					
16h					
16h30					
17h					
17h30					
18h					
18h30					

PARTIE À REMPLIR PAR LE MEDECIN

Codes lettres	Traitements antiparkinsoniens prescrits
A	
B	
C	
D	
E	
F	

Une lettre correspond à un traitement avec son dosage. Les lettres seront rapportées par le patient dans le tableau en fonction du nombre de prises au cours de la journée.

la colonne qui correspond le mieux à votre état

19h-7h

Heure	Endormi(e) 	Débloqué(e) 	Bloqué(e) ou tremblant(e) 	Débloqué(e) mais avec mouvements incontrôlés invalidants 	Traitements antiparkinsoniens pris (Nombre de comprimés + Lettre du médicament, par exemple : 2A, 2B...)
19h					
19h30					
20h					
20h30					
21h					
21h30					
22h					
22h30					
23h					
23h30					
24h					
0h30					
1h					
1h30					
2h					
2h30					
3h					
3h30					
4h					
4h30					
5h					
5h30					
6h					
6h30					

Avez-vous pris aujourd'hui votre traitement comme prescrit ?

Si non, veuillez indiquer ce qui était différent : ☐ oui ☐ non

.....

S'est-il produit un événement susceptible d'avoir influencé vos fluctuations ? ☐ oui ☐ non

Si oui, veuillez spécifier :

5

6

Les stylos à apomorphine ou *Apomorphin Pen* en anglais (Figure 68), sont des dispositifs, d'administration en sous cutanée de l'apomorphine, faciles à utiliser. Ils sont commercialisés en France par le laboratoire Aguettant, sous le nom de spécialité Apokinon[®] disponibles en boîte de 1 ou 5 stylos (modèle hospitalier boîte de 10). Une ampoule d'apomorphine est intégrée au dispositif injecteur qui peut être utilisé tant que l'ampoule contient assez de médicament pour une dose. Le réglage de la dose se fait à l'aide d'un bouton doseur et l'injection se fait par le patient ou une autre personne après avoir armé le ressort, piqué la peau au niveau de l'abdomen plutôt qu'à la cuisse, et appuyé sur le bouton doseur. Ce n'est qu'à ce moment que la dose est injectée. L'aiguille doit être changée après chaque injection. Quand la cartouche est vide, le stylo est changé. Le coût moyen d'un stylo s'élève à environ 30 € pour le conditionnement à l'unité. L'usage du stylo est très pratique notamment pour traiter les blocages matinaux qui empêchent le patient de se lever tant que les médicaments per os n'ont pas fait effet.



Figure 68 : Stylo à apomorphine

Les pompes à apomorphine (Figure 69), contiennent quant à elles, une seringue de 20 mL actionnable par un mini piston programmable le tout ayant la taille d'une main environ. Le produit actif (disponible en ampoule Apokinon[®] solution injectable en sous cutanée, ampoules de 5 mL à 10 mg / mL) peut être dilué à 50 % dans du sérum physiologique pour améliorer la tolérance locale. L'injection se fait via une tubulure souple et fine en sous cutané sur le tronc ou les membres. Il est nécessaire de changer de point d'injection tous les jours ou tous les deux jours suivant le débit de l'injection. L'injection se fait le jour mais peut aussi être faite la nuit en cas de blocage nocturne. La posologie est progressive et le débit

généralement compris entre 3 et 6 mg / h. Le débit peut être modifié à volonté par le patient ou son entourage pour adapter l'administration du médicament. Une option d'administration de bolus est aussi possible. L'appareil est discret et s'adapte bien à une vie sociale ou familiale. La dompéridone doit être impérativement associée pour prévenir nausées et vomissement et ce tout au long du traitement.

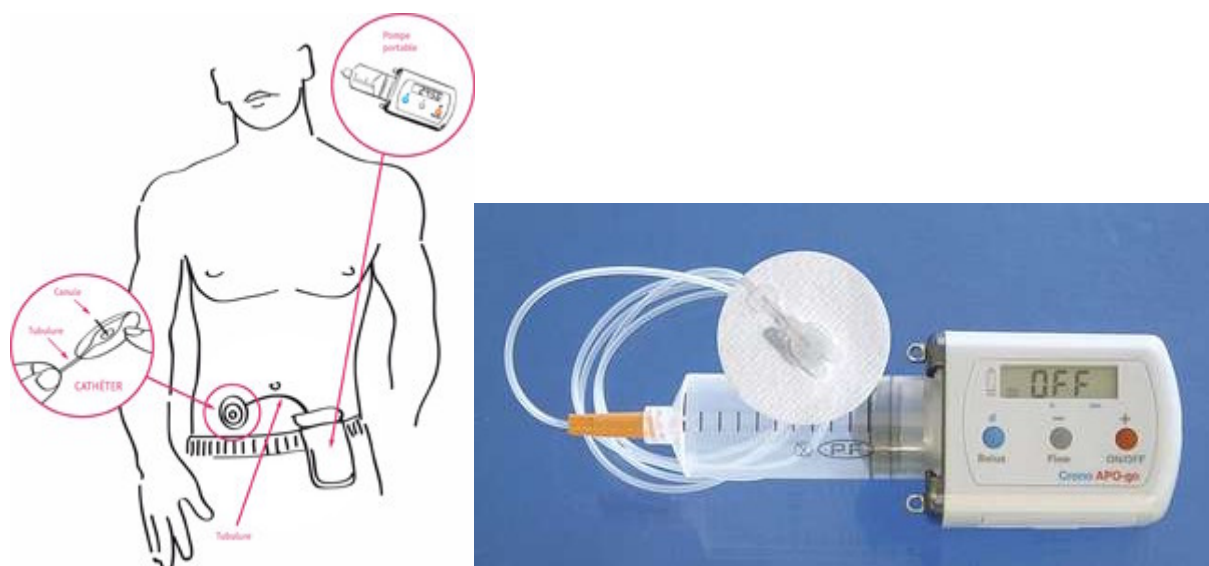


Figure 69 : Pompe à apomorphine.

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

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

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

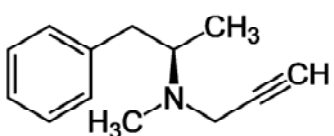
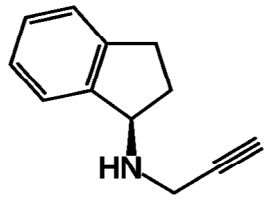
Tableau XL : Equivalence de dose entre L-dopa et agonistes dopaminergiques.

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

c) Inhibiteurs du catabolisme de la dopamine.

i. Inhibiteur de la monoamine oxydase de type B (IMAO B).

Tableau XLI : Spécialités à base d'IMAO B

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

Ce sont des inhibiteurs sélectifs de la MAO B centrale. Ils passent la BHE et diminuent le catabolisme de la dopamine par cette enzyme et augmentent par conséquence le

tonus dopaminergique striatal en début d'évolution de la maladie, l'effet étant lié à la production endogène de dopamine²⁰⁷. Ajoutés à la L-dopa, ils augmentent de 10 %²⁰⁸ son efficacité. Le blocage de l'enzyme étant irréversible, le traitement est efficace jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement.

Ces IMAO B sont métabolisés en métabolites de structures amphétaminiques (Figure 70) : la L-méthamphétamine et la L-amphétamine présentant 25 % de l'activité de la D-méthamphétamine et de la D-amphétamine. Cela explique une partie des effets indésirables de ces médicaments. Les IMAO B sont rapidement absorbés, se lient de façon importante aux protéines plasmatiques (95 %) et subissent un effet de premier passage hépatique important. La forme lyoc présente l'avantage de shunter ce premier passage hépatique hautement métabolisant et permet de diminuer de 90 % le passage en dérivés amphétaminiques par rapport aux comprimés standards. Il en résulte une baisse appréciable des effets indésirables induits par ces médicaments.

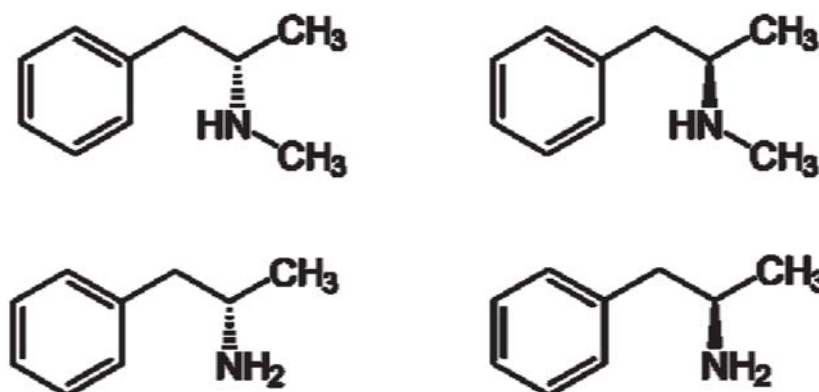


Figure 70 : Les dérivés amphétaminiques issus du métabolisme des IMAO-B

En haut à gauche : D- méthamphétamine

En haut à droite : L-méthamphétamine

En bas à gauche : D-amphétamine.

En bas à droite : L-amphétamine

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

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

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

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

Les IMAO B sont indiqués :

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

ⁿ Complication potentielle mortelle définie par la triade 1. troubles mentaux (délire), 2. hyperactivité autonome (hyperthermie, diarrhée), 3. troubles neuromusculaires (rigidité) dans le contexte de la prise d'un agent sérotoninergique au cours des cinq dernières semaines. Le tableau clinique comporte : tachycardie, tachypnée, tremblements, sudations, mydriase, hyperthermie (peut être > 40°C), hypertension artérielle, hyperréflexie, hyperpéristaltisme, diarrhée, sudations, sialorrhée, clonus (induit, inductible, myoclonus, spontané), hypertonie musculaire, acathisie, agitation, hypervigilance, délire, choc, acidose métabolique, rhabdomyolyse, confusion, insuffisance rénale.

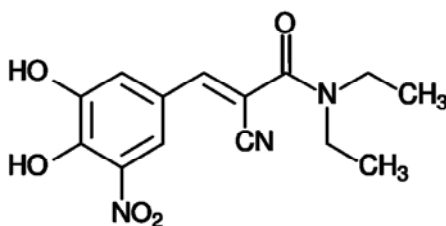
^o Antidépresseurs : Fluoxétine = Prozac[®], Fluvoxamine = Floxyfral[®], Paroxétine = Deroxat[®] et Divarius[®], Sertaline = Zoloft[®], Citalopram = Seropram[®], Escitalopram = Seroplex[®].

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

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

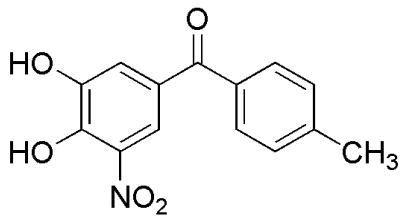
L'entacapone (Tableau XLII), ne passe pas la BHE. De ce fait elle augmente uniquement la biodisponibilité de la L-dopa avec laquelle elle est administrée. Son action étant réversible, son administration est conjointe à celle de la L-dopa dont elle augmente de 10 à 60 % l'efficacité motrice chez le patient²⁰⁹. Elle n'engendre pas d'interaction médicamenteuse mais est contre-indiquée en cas de grossesse (embryotoxicité), d'allaitement, de phéochromocytome, d'antécédent de syndrome malin des neuroleptiques ou de rhabdomyolyse. Les effets secondaires sont d'ordre digestif, et on observe une coloration jaune orangée constante des urines, de la salive et des larmes.

Tableau XLII : Spécialité à base d'entacapone.

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

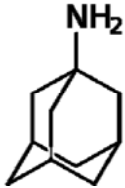
La tolcapone (Tableau XLIII) est un ICOMT à action périphérique et centrale se prenant le matin, le midi et le soir indépendamment des prises de L-dopa, du fait de sa demi-vie longue. Elle augmente de 30 % la biodisponibilité de la L-dopa²¹⁰. Les contre-indications sont les mêmes que pour l'entacapone, une attention toute particulière sera faite au niveau du suivi hépatique. Ici aussi les métabolites ont une couleur jaune. La tolcapone ne doit pas être administrée en première intention.

Tableau XLIII: Spécialité à base de Tolcapone.

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

d) L'amantadine.

Tableau XLIV : Spécialité à base d'amantadine.

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

Initialement utilisée comme un antiviral dans la prophylaxie de la grippe à virus A, son action antiparkinsonienne a été découverte par hasard²¹¹. Son efficacité antiparkinsonienne est plus faible que celle de la L-dopa, mais elle présente d'intéressants effets antidyskinétiques^{212 213}. Le délai d'action est de deux semaines mais les effets thérapeutiques s'épuisent de façon rebelle aux augmentations de dose en quelques mois.

Ses indications sont la maladie de Parkinson débutante, akineto-hypertonique ne justifiant pas l'emploi de la L-dopa, ou en association avec celle-ci ; ou les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques. Sa contre-indication principale reste la grossesse du fait de ses effets tératogènes. On évitera de l'employer en cas d'antécédents psychiatriques ainsi qu'après 17h (risque d'insomnies) du fait de ses effets amphétaminiques. Les effets secondaires observés sont de nature atropinique.

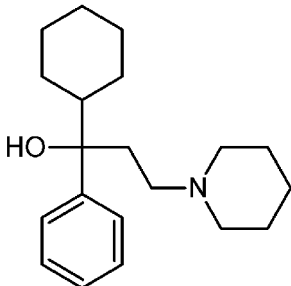
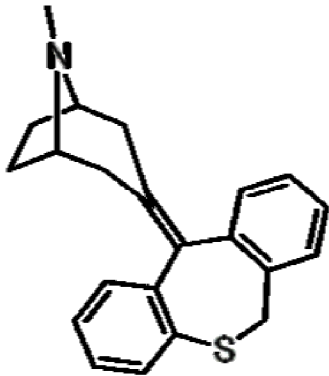
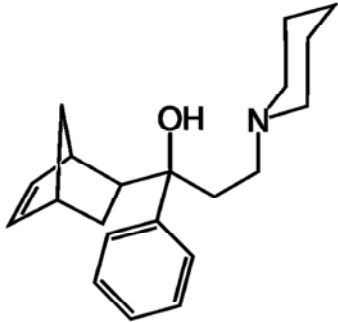
L'amantadine bénéficie de propriétés pharmacologiques diverses parmi celles-ci citons :

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

2) Médicaments non dopaminergiques

a) Les anticholinergiques.

Tableau XLV : Anticholinergiques antiparkinsoniens.

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

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

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

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

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

Effets indésirables Des anticholinergiques atropiniques	Contre-indications des anticholinergiques atropiniques
- Bouche sèche. - Constipation. - Mydriase, troubles de l'accommodation. - élévation de la pression intra-oculaire. - Diminution de la sécrétion lacrymale. - Glaucome aigue en cas de glaucome à angle fermé. - Tachycardie, palpitation. - Risque de rétention urinaire en cas d'obstacle uréthro-prostatique.	- Risque de glaucome par fermeture de l'angle. - Risque de rétention urinaire par obstacle uréthro-prostatique. - Cardiopathies décompensées. Et dans le cadre des antiparkinsoniens : - Détérioration intellectuelle. - Sujet de plus de 70ans

b) La clozapine (Léponex[®])

La clozapine est un neuroleptique atypique de la classe des dibenzodiazépines (Figure 71). Elle entraîne très peu d'effets moteurs du fait qu'elle bloque les neurones méso-limbiques sans affecter les neurones nigro-striés. Sa prescription initiale est hospitalière annuelle et faite uniquement par un neurologue, un gériatre ou un psychiatre sous couvert d'une surveillance codifiée de la numérotation formule sanguine (NFS) en raison du risque d'agranulocytose (NFS hebdomadaire durant 18 semaines puis mensuelle durant toute la durée du traitement, contrôle deux fois par semaine en cas de fièvre, de signes d'infection, de leucopénie $< 3,5$ G/L et/ou de neutropénie < 2 G/L ; interruption immédiate du traitement en cas de leucopénie < 3 G/L et/ou de neutropénie $< 1,5$ G/L). La normalisation de la NFS doit être mentionnée sur l'ordonnance. Un électrocardiogramme (ECG) est conseillé en début de traitement. En cas d'antécédents de cardiopathie sévère, on déconseille le traitement par clozapine. En cas de syncope, de palpitations, de dyspnées ou de douleurs thoraciques, le patient doit arrêter le traitement et d'aller consulter rapidement. L'entourage doit aussi être informé de ces précautions d'emploi.

Elle est utilisée chez le parkinsonien dans le cadre des traitements des psychoses dopa-induites (seule molécule ayant une autorisation de mise sur le marché AMM pour cette indication), ainsi que pour son effet anti dykinésique (indication hors AMM)²¹⁴.

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

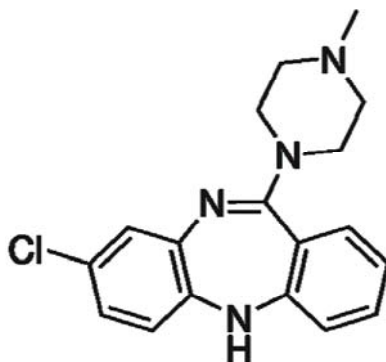


Figure 71 : Structure de la clozapine.

3) Stratégies thérapeutiques.

La mise en place de consensus de stratégies thérapeutiques à appliquer dans le cadre de la maladie de Parkinson, n'a pu se faire qu'après l'étude des résultats donnés par des études randomisées portant sur le stade initial de la maladie²¹⁵. Régulièrement de nouvelles études à la méthodologie sérieuse permettent d'affiner les connaissances cliniques des réponses thérapeutiques et de mettre au point de nouveaux schémas thérapeutiques. Au niveau français, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) organise des conférences de consensus afin d'établir des textes de recommandations²¹⁶.

Autant la démarche thérapeutique est bien établie pour les formes initiales de la maladie, autant les phases avancées ne bénéficient pas de protocoles standardisés du fait des diverses évolutions possibles et de la multitude des cliniques possibles et du manque de recul ou d'études sur les avancées récentes en matière de thérapeutiques. Nous ne développerons ici que les protocoles de la phase initiale de la maladie.

a) La phase initiale de la maladie.

Le traitement n'est envisagé au début de la maladie qu'en fonction de deux paramètres propres au patient :

- Sa gêne fonctionnelle ;
- Son âge.

D'office, les symptômes sans retentissement sur les activités de la vie quotidienne ne sont pas traités.

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

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

d'un résultat thérapeutique optimal. Ainsi, le praticien doit expliquer au patient et ce de façon systématique :

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

Afin d'éviter les déconvenues liées aux difficultés de diagnostic initial, le praticien doit rester mesuré quant à l'amélioration à attendre du traitement :

- Soit parce que l'absence d'effet du traitement peut être due à un autre syndrome neurodégénératif ;
- Soit parce qu'après une bonne réponse thérapeutique de quelques mois ou années, l'effet du traitement disparaît.

Le choix de l'instauration du traitement en début de maladie dépend de la gêne fonctionnelle qui affecte le patient. Trois cas sont ainsi distingués :

- Aucune gêne fonctionnelle ;
- Gêne fonctionnelle minime ;
- Gêne fonctionnelle certaine.

- i. Si le patient n'a aucune gêne fonctionnelle.

Dans ce cas aucun traitement n'est donné au patient. L'objectif est de retarder au maximum le recours à des traitements lourds et non exempts de conséquences (apparition de dyskinésies ...).

- ii. Si le patient a une gêne fonctionnelle minime.

On apportera un traitement d'appoint par sélégiline, amantadine ou anticholinergiques en fonction de l'âge et des signes du patient.

Par exemple : des anticholinergiques seront donnés chez un « jeune » patient n'ayant aucun trouble cognitif mais des tremblements prédominants.

- iii. Si le patient a une gêne fonctionnelle certaine.

Dans ce cas, tout dépend de l'âge du patient :

❖ Avant 70 ans.

On utilise systématiquement des agonistes dopaminergiques afin de diminuer le risque d'akinésie dopa-induites. Aucune étude ne conclut à la supériorité de l'une ou l'autre molécule. Le choix de celle-ci dépend de la tolérance du patient (avec la possibilité d'effectuer des changements au besoin) et des habitudes de prescriptions du médecin. Il n'y a aucun intérêt à associer deux molécules de cette classe sauf dans le cas d'une substitution d'une molécule à la faveur d'une autre, suivant les équivalences de dose (Tableau XL).

Le traitement est toujours instauré progressivement avec l'administration concomitante de dompéridone dès 72 h avant la mise en route du traitement. Durant l'évolution de la maladie, les posologies sont augmentées jusqu'au maximum de tolérance du patient ou des recommandations concernant le produit. Plus tard lors de l'évolution de la maladie, les agonistes dopaminergiques sont associés avec la L-dopa (environ 3 ans après le début du traitement). L'objectif est toujours de minimiser la posologie de la L-dopa. L'ajout d'un ICOMT d'emblée est intéressant.

❖ Après 70 ans.

Ici le dogme « agoniste tôt ; L-dopa tard » ne tient pas. Le patient commence d'emblée par une dopathérapie isolée malgré les risques de dysautonomie encourus, les agonistes dopaminergiques entraînant trop d'effets indésirables chez cette catégorie de patient. Ici aussi, la dompéridone est associée afin de limiter les nausées et les vomissements induits. En ce qui concerne le choix d'une forme LP ou standard, aucune différence d'efficacité n'a été mise en avant.

Dans tous les cas, on évitera un sevrage brutal sous peine d'induire un syndrome malin des neuroleptiques par déficit en dopamine.

b) La phase évoluée de la maladie.

Ici aucune mesure consensuelle n'est retenue. La stratégie à mettre en œuvre dépend de l'état du patient. La détermination précise des troubles l'affectant est d'une importance primordiale. Le médecin et le patient doivent en conséquent être d'accord sur la signification des termes employés par les deux parties (dyskinésies, fluctuations...) afin de cerner le plus précisément possible la situation. Les traitements enclenchés seront ainsi les plus adaptés à la situation. Les affections parallèles peuvent rendre plus difficile le déroulement du traitement et le choix des alternatives thérapeutiques.

II) La chirurgie « classique » : lésions et stimulation^{217,218}.

L'idée de traiter la maladie de Parkinson est vieille de plus d'un siècle. Ainsi, dès le début du XX^{ème} siècle, on réalisait des lésions chirurgicales du faisceau cortico-spinal pour supprimer les tremblements au repos, au prix d'une parésie^p secondaire. Au fil des décennies, les approches lésionnelles continuèrent à être utilisées. Mais avec l'avènement de la dopathérapie associée à une variabilité des techniques ou des résultats obtenus, l'approche chirurgicale connut le déclin entre les années 1970-1980 hormis pour les thalatomies focalisées au noyau ventral intermédiaire du thalamus des formes tremblantes sévères de la maladie réfractaires aux traitements médicamenteux. C'est depuis la fin des années 1980 – début des années 1990 – que le traitement par neurochirurgie de la maladie de Parkinson connaît un nouvel essor avec pour principe général le blocage de l'une des structures du circuit nigro-strio-pallido-thalamique dont l'hyperactivité se trouve être responsable de la symptomatologie. Les avancées scientifiques et techniques ont permis des avancées notamment dans deux directions :

- La réalisation de lésions plus ciblées par thermocoagulation ;
- La stimulation à hautes fréquences (stimulation cérébrale profonde SCP) de diverses structures.

Ce sont généralement les symptômes qui orientent le choix de la structure cérébrale ciblée. Sont généralement ciblés : le pallidum interne, le noyau ventral intermédiaire du thalamus (VIM) et le noyau sous thalamique (NST) qui reste la principale cible thérapeutique des traitements par SCP. Parallèlement, les premières greffes de neurones dopaminergiques fœtaux furent aussi pratiquées dans l'idée de compenser un déficit dopaminergique au sein du putamen.

1) Patients cibles.

L'inclusion à un protocole répond à des critères de sélection définis (programme d'évaluation Capsit²¹⁹ adapté à tous les types de traitement chirurgicaux), le choix de la technique devant toujours concilier une efficacité attendue optimale pour une prise de risque minimale²²⁰. En 2000 s'est tenue une conférence de consensus au niveau français en fonction de ces recommandations et de l'expérience acquise par les différents centres français

^p Paralysie légère avec diminution de la force musculaire.

impliqués dans la chirurgie de la maladie de Parkinson. La neurochirurgie reste un domaine difficile et nécessite une prise en charge lourde et au long cours par une équipe multidisciplinaire rigoureuse impliquant des neurochirurgiens stéréotacticiens, des neurologues, des neuropsychologues, des neurophysiologistes, des neuroradiologues, des kinésithérapeutes, des soignants, mais est le gage de bons résultats à long terme. Malgré le fait que de nombreux centres existent en France, des listes d'attente de patients se constituent tout de même.

Gardons à l'esprit que le traitement chirurgical ne concerne qu'un nombre restreint de patients (5 à 10 %) au sein de la population parkinsonienne, principalement ceux conservant une maladie de Parkinson invalidante malgré un traitement médicamenteux optimisé et une bonne dopa-sensibilité (amélioration de 50 % à l'UPDRS lors du test à la L-dopa). Tous les patients atteints de maladie de Parkinson ne peuvent être inclus à un protocole chirurgical même si leur traitement médical a échoué, les deux alternatives thérapeutiques étant totalement considérées de façon séparée. Les aspects sociaux, psychologiques, affectifs, ou personnels du patient sont aussi pris en compte lors de l'inclusion du patient dans un protocole chirurgical, la neurochirurgie étant toujours une technique lourde sur un plan psychoaffectif. Un patient ne relevant pas de ces indications est ainsi plus aisément pris en charge par un traitement médicamenteux qui se révèle être plus adapté à son cas.

Le patient est évalué par une équipe médicochirurgicale avec confirmation du diagnostic de maladie de Parkinson, évaluation de la sévérité des symptômes et de la résistance aux traitements. Toutes les possibilités médicamenteuses doivent avoir été essayées. La chirurgie s'intéresse aux patients avec une maladie invalidante (score de Hoen et Yahr ≥ 3 et échelle de Swab et England ≤ 60 % en phase Off) malgré une observance optimum. Durant les dernières années, d'autres indications sont peu à peu apparues pour inclure des sujets jeunes en activité avec un handicap moteur moindre afin de limiter le risque de retentissement socioprofessionnel péjoratif lorsque la maladie évolue. Cette alternative, outre le bénéfice que retire le patient sur un plan clinique, a été évaluée en termes de bénéfices médico-économiques. Le coût de la maladie de Parkinson chez ce type de patient est d'autant plus élevé que la maladie est invalidante. Le coût d'une procédure chirurgicale est un investissement important qui comprend : le coût de la confirmation de l'indication, le coût de l'intervention et de l'hospitalisation, et le coût des visites de suivi. Néanmoins, cet investissement se révèle amortissable à moyen terme grâce à l'amélioration de l'état moteur

du patient observée après l'implantation d'électrodes sous thalamiques. Les économies réalisées concernent les dépenses liées aux traitements par médicaments antiparkinsoniens, les hospitalisations pour ajustements thérapeutiques, la prise en charge de tous les troubles secondaires à la détérioration de l'état de santé du patient²²¹. Ainsi en 2005, le coût de la procédure chirurgicale était estimé à 40 000 € avec une réduction du coût de la maladie par 6 celui-ci passant de 20 000 € par an avant intervention à 3 500 € par an après intervention : une stimulation cérébrale est « amortissable » en un peu plus de 2 ans.

Il faut informer précisément le patient des bénéfices attendus de l'opération et obtenir son consentement éclairé. Parmi les éléments qu'il doit assimiler on compte :

- Il doit savoir que la chirurgie cherche à maîtriser un ou plusieurs symptômes mais en aucun cas à tous les enrayer ;
- La chirurgie n'arrête pas l'évolution de la maladie ;
- Le traitement médical doit être maintenu ;
- Avec le temps des symptômes peuvent réapparaître ou faire place à d'autres manifestations cliniques ;
- La chirurgie n'a aucun effet sur les symptômes non dopaminergiques comme les troubles posturaux ou cognitifs et sur la détérioration de l'état de santé du malade en fin d'évolution ;
- Le bénéfice social n'est pas aussi clair que le bénéfice moteur : 30 % des patients voient leur adaptation sociale s'améliorer pour 30 % chez qui elle s'aggrave et 40 % n'y ayant aucun bénéfice.

L'état cognitif du patient est aussi un critère majeur d'opérabilité. Cet aspect du patient est évalué via un avis psychiatrique et un ensemble de tests (MATTIS, Evaluation cognitive globale supérieure à 130/134, échelle de Grober et Buschke (mémoire) supérieure à 40/48, BEC, MADRS (évaluation de la dépression)...). L'aspect dépressif ou le refus de la maladie par le patient est aussi à prendre en compte. En effet un tel type de patient peut avoir eu une mal-observance du traitement médicamenteux qui aurait fait échouer ce traitement. Il se peut aussi que ce type de patient ait une représentation de la chirurgie tenant du magique ou de la thaumaturgie : l'opération serait un acte capable de le « délivrer » de sa maladie. Or la chirurgie ne guérit pas la maladie de Parkinson. Dans un tel cas, le patient voit son état dépressif renforcé au sortir d'un acte chirurgical qui ne l'a pas « sauvé ». Enfin l'amélioration

brutale que peut entraîner une opération peut aussi être source de difficultés d'adaptation de la part du patient, qu'il faut prendre en compte.

Si l'âge n'est pas un critère, les pathologies associées (neurologiques ou non) peuvent en être un. Celles-ci peuvent en effet fragiliser le patient, rendre la prise en charge ou le risque opératoire plus lourd, limiter les effets bénéfiques attendus (qualité, durée) et ce, même si une amélioration du syndrome de dysrégulation dopaminergique (addiction à la dopamine, aux jeux, psychoses maniaques, hypersexualité, modification brutale de l'humeur) a pu être observée.

Dans tous les cas, des critères de sélections orientent le choix d'une technique au profit d'une autre. Néanmoins, la SCP a supplanté les techniques lésionnelles par thermocoagulation en raison de son avantage d'être une technique conservatrice et potentiellement réversible.

2) Rappels anatomo-fonctionnels.

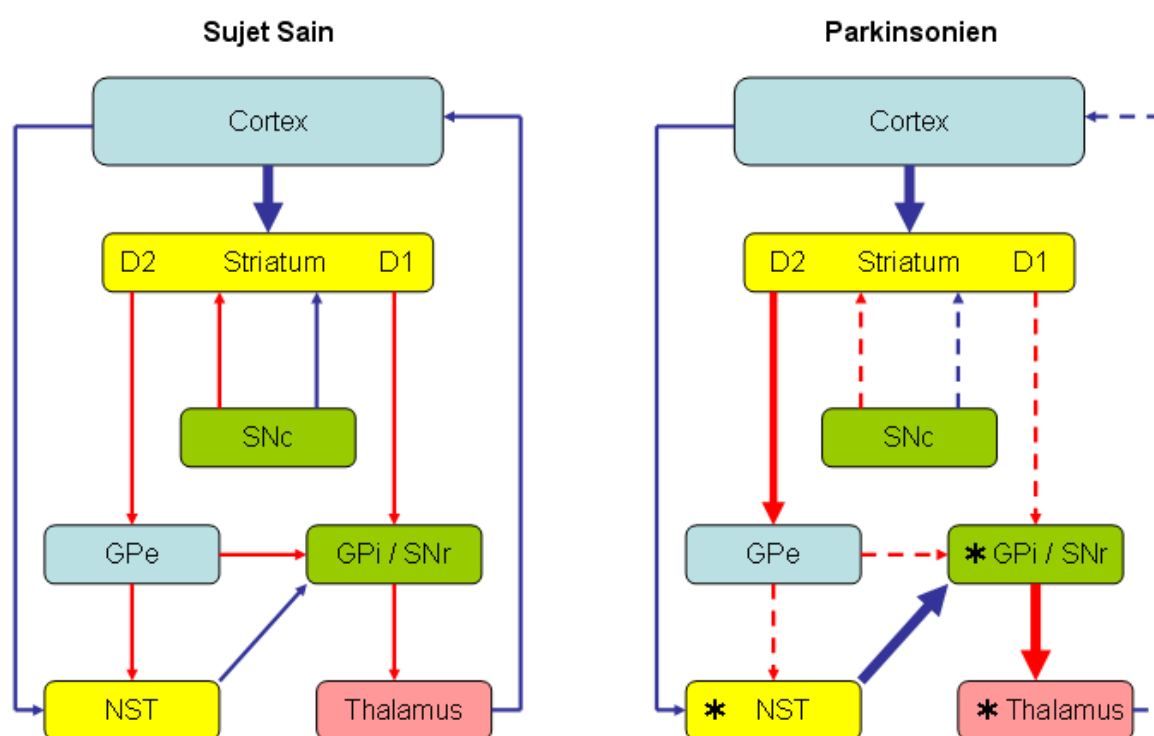


Figure 72 : Organisation anatomo-fonctionnelle des ganglions de la base chez le sujet sain et le parkinsonien et les cibles des traitements chirurgicaux²²².

Flèche bleue : activation

Flèche rouge inhibition.

Flèche pointillée : désactivation.

Flèche plus grosse : hyperactivation

* : Cibles de la chirurgie lésionnelle ou de la SCP

SNc : Substance noire pars compacta.

SNr : Substance noire pars reticulata.

GPi : Globus pallidus interne.

Gpe : Globus pallidus externe.

NST : Noyau sous thalamique

Dans le cadre du traitement chirurgical de la maladie de Parkinson, c'est l'hyperactivité inhibitrice de l'ensemble Globus Pallidus interne / Pars reticulata de la substance noire, due à une hyperactivité excitatrice des voies glutaminergiques du noyau sous thalamique et une déficience dopaminergique striatale, provoquant l'inactivation de la voie thalamo-corticale qui est ciblée (Figure 72). L'idée est de restaurer un niveau physiologique d'activité au sein des voies thalamo-corticales. L'étude de modèles animaux de la maladie de Parkinson (singe MPTP, rat traité au 6-OHDA) a en effet permis de montrer qu'une lésion d'une de ces structures permettait l'amélioration de la symptomatologie motrice de la maladie. Le NST joue un rôle particulièrement important en temps que porte d'entrée des ganglions de la base et régulateur de ses sorties. De plus la boucle motrice passe par la partie postérolatérale du NST. Une stimulation ultra focale de cette structure va donc avoir une action motrice des plus spectaculaires

3) Mécanismes d'actions.

Les premières lésions réalisées dans le cadre de la maladie de Parkinson étaient le fruit de données empiriques et de constatations anatomiques faites après des lésions vasculaires de ces structures.

Le mécanisme précis de la SCP reste inconnu mais on remarque qu'elle mime l'effet que pourrait avoir une lésion. Contrairement à ce que pourrait faire penser son nom (stimulation cérébrale profonde), la SCP a donc bien un effet inhibiteur sur les neurones cibles pour une fréquence de stimulation supérieure ou égale à 50 Hz, généralement 130 Hz. L'explication de ce phénomène se trouverait peut-être dans la libération de neurotransmetteurs, du blocage de la dépolarisation cellulaire ou des canaux ioniques, au brouillage du pattern d'activité pathologiques des populations cellulaires cibles ou encore le blocage d'activité oscillatoire anormale. L'hypothèse actuelle concernant le mécanisme de la SCP porte sur une suppression des messages aberrants émis par la structure neuronale pour imposer un message régulier mais dépourvu de signification, un signal neutre.

Au niveau des cibles, la SCP a un effet variable en fonction des zones neuronales choisies. Dans le NST, la SCP provoque une suppression de l'activité spontanée des neurones, l'apparition d'une activité régulière imposée aux alentours de 80 Hz. La stimulation du GPi devrait avoir les mêmes effets que celle du NST, or elle provoque une réduction des dyskinésies, un effet partiel sur la motricité et une augmentation de l'akinésie. La stimulation du Gpe quant à elle, devrait avoir un effet opposé à celle du NST, or elle a un effet quasi

identique à celle-ci. Sur le pallidum (interne ou externe) la SCP a un effet excitateur et non inhibiteur.

4) Aspects techniques.

Bien que les procédures chirurgicales varient d'un centre à l'autre, elles reposent quelle que soit la cible sur les mêmes principes.

a) Repérage anatomique et électrophysiologique de la cible.

La cible que l'on souhaite stimuler doit être localisée avec une extrême précision sur le plan anatomique. On utilise dans un premier temps l'imagerie à résonance magnétique (IRM) cérébrale en condition stéréotaxique¹⁷ ou la ventriculographie rapportée aux données des atlas anatomiques. Ces deux techniques sont utilisées individuellement ou de façon couplée pour une précision encore plus poussée. Durant l'intervention, le repérage anatomique est complété par un repérage électrophysiologique par enregistrement de l'activité spécifique des neurones du noyau sous thalamique. La progression jusqu'à la cible des électrodes à implanter est suivie par téléradiographie ou radioscopie et par l'étude électrophysiologique des structures anatomiques traversées. Au mieux, les enregistrements électrophysiologiques sont réalisés à l'aide de microélectrodes permettant l'étude de trajectoires multiples parallèles. Cela augmente toutefois le risque hémorragique qui est plus limité en l'absence d'études électrophysiologiques.

¹⁷ La chirurgie stéréotaxique permet de cibler avec une très haute précision des cibles, ou régions à l'intérieur du cerveau. Cette technique utilise un équipement de repérage appelé " cadre stéréotaxique " fixé à la tête du patient. La stéréotaxie traite le cerveau par analogie comme une carte géographique en étant basée sur des coordonnées permettant la localisation en 3D. La première étape d'une chirurgie stéréotaxique consiste à fixer le cadre stéréotaxique, après quoi une technique d'imagerie de contrôle (scanner ou IRM) permet d'acquérir un volume tridimensionnel ou un point précis défini par la localisation exacte et parfaite grâce à des coordonnées dans les trois plans de l'espace. La deuxième étape consiste à l'aide d'équipements, d'atteindre cette cible avec un risque d'erreur de moins de 1 mm. Une fois la cible repérée et les coordonnées établies à partir de l'imagerie, divers outils (sonde pour biopsie de lésion cérébrale profonde, cathéter, électrodes de stimulation ou de coagulation, particules de radiation...) peuvent y être avancés par une petite trépanation. Communément, la stéréotaxie est utilisée pour effectuer des prélèvements de lésions localisées en profondeur du cerveau (habituellement de tumeurs). D'autres applications sont possibles pour la maladie de Parkinson ou pour explorer le cerveau de certains patients épileptiques pour préciser la localisation exacte du foyer, qui pourra ensuite être traité. Il est aussi possible de diriger des faisceaux de radiation (radiothérapie) par la technique stéréotaxique, ce qui permet de traiter certains types de tumeurs ou malformations vasculaires cérébrales, sans ouverture du crâne.

b) L'opération.

On hospitalise le patient 24 à 48 h avant l'opération. Le traitement antiparkinsonien doit être interrompu la veille de l'opération. Ce sevrage permet l'évaluation des effets cliniques bénéfiques et des effets secondaires de la stimulation haute fréquence des électrodes. Ceci permet la détermination idéale de la position d'implantation définitive de l'électrode chronique de stimulation ou le site définitif de la lésion à pratiquer. On choisit finalement la cible thérapeutique définitive suivant la qualité des enregistrements électrophysiologiques et de la fenêtre thérapeutique observée lors de l'évaluation clinique per opératoire.

L'opération se déroule préférentiellement sous anesthésie locale, la coopération du patient étant requise pour permettre de juger de l'efficacité clinique de la stimulation et de l'absence d'effets secondaires. Une anesthésie générale peut être pratiquée dans le cas où la suppression du traitement entraînerait un blocage douloureux et sévère ou des dystonies importantes. Dans ce dernier cas le repérage se fait uniquement sous électrophysiologie.

L'opération proprement dite s'effectue après rasage et badigeon antiseptique de la zone, trépanation¹⁸, installation du système de guidage stéréotaxique et descente progressive jusqu'à la cible anatomique d'une micro électrode d'enregistrement. Le repérage de la cible fonctionnelle au sein de la structure anatomique se fait par l'enregistrement des activités électriques spontanées ou provoquées par un mouvement actif et/ou une stimulation électrique. Une fois la cible repérée, une brève stimulation à haute fréquence (entre 130 et 185 Hz) inhibe son fonctionnement et l'effet symptomatique est vérifié immédiatement. Si celui-ci est jugé satisfaisant, on peut passer à la phase thérapeutique de l'opération.

c) Les techniques lésionnelles.

Les lésions sont pratiquées par une thermocoagulation de 60 à 90 secondes par radio fréquence ou, plus rarement, par radiochirurgie avec une irradiation de l'ordre de 140 à 160 Gy. Elle est faite sous contrôle clinique via la manœuvre de Barré ou le contrôle du langage. Les nécroses thermiques engendrées autour de l'extrémité active de l'électrode sont définitives, non modulables et impossible à bilatéraliser (sauf pour le NST) sous peine de créer de graves troubles cognitifs ou du langage.

¹⁸ Opération qui consiste à pratiquer une ouverture dans un os, notamment un os du crane. Cette opération est effectuée à l'aide d'un trépan : instrument chirurgical en forme de vilebrequin.

La thalamothomie, pratiquée dès 1955, n'est faite aujourd'hui que sur le complexe Vim-Vop du thalamus moteur avec une efficacité réelle uniquement sur les tremblements. Elle doit être uniquement unilatérale en raison des risques encourus en cas de lésions bilatérales. Elle n'est actuellement plus vraiment utilisée, ses objectifs se révélant trop limités au vu du risque de développement ultérieur d'un syndrome akinétohypertonique majeur.

La pallidotomie. C'est la seule technique lésionnelle couramment pratiquée, surtout aux Etats-Unis. Elle fut proposée dès 1956 par Leskell et permet une amélioration significative en phase Off des scores moteurs. Réalisable uni ou bilatéralement, elle est efficace sur les dyskinésies dopa-induites. Elle ne modifie pas la posologie de la L-dopa. Elle comporte un risque d'effets secondaires durables présents dans 3 à 15 % des cas.

La subthalamotomie. Elle est restée à un stade préliminaire depuis 1997 en raison de son risque propre de syndrome choréo-athétosique¹⁹.

Actuellement, en France, la tendance est à la neurostimulation plutôt qu'aux techniques lésionnelles.

d) La SCP.

Ici, l'opérateur procède en remplaçant la microélectrode de la trajectoire choisie par une électrode de stimulation chronique quadripolaire (dont l'extrémité est constituée de quatre contacts de 1,5 mm séparés par 0,5 à 1,5 mm de distance suivant les modèles choisis). Après fixation de l'électrode au crâne, on la relie à un neurostimulateur mono ou bi canal implanté généralement dans la région sous claviculaire ou plus rarement dans la paroi abdominale au cours d'un autre temps opératoire par un câble de connexion sous cutané (Figure 73). Le stimulateur se présente sous la forme d'un boîtier électronique de type pace maker. Il est implanté sous anesthésie générale 48 à 72 h après la pose des électrodes. Un stimulateur bi canal permet de n'utiliser qu'un seul boîtier pour 2 électrodes en cas de stimulation bilatérale.

¹⁹ L'athétose se caractérise par des mouvements involontaires, lents, irréguliers, de petites amplitudes, ininterrompus, affectant tout particulièrement la tête, les membres et le cou. L'hémiathétose correspond à une athétose ne portant que sur un côté du corps.

Les chorées se présentent sous forme de gestes rapides et saccadés incontrôlés. Ces mouvements involontaires, pouvant affecter toutes les parties du corps, agitent constamment le patient, sauf pendant le sommeil. Le malade tire langue, la parole apparaît comme hésitante puis explosive. Ces mouvements sont irréguliers, variables, et permanents. Les mouvements peuvent être simples ou complexes, rappelant parfois la complexité de certains mouvements volontaires. Cela n'empêche pas le malade d'avoir des mouvements volontaires normaux, car ce trouble ne s'accompagne pas de paralysie. Néanmoins, les tentatives sont parfois trop rapides, interrompues et déformées par les mouvements choréiques.

La mise en route de la stimulation se fait 48 h après la pose du stimulateur. La stimulation est dans un premier temps faible (0,5 V, 60 ms, 130 Hz) et est progressivement augmentée tous les 2-3 jours jusqu'à 1,5 à 2 V. La mise en marche de la stimulation à haute fréquence se fait à l'aide d'une console de programmation, qui permet de choisir :

- Le type de stimulation qui sera appliqué (mono ou bi polaire) ;
- Le ou les contacts ayant la plus grande fenêtre thérapeutique qui seront stimulés de façon chronique ;
- L'intensité de la stimulation (entre 0 et 10,5 V) ;
- La largeur de l'impulsion électrique (60 à 450µs) ;
- La fréquence de stimulation (de 2 ou 3 Hz jusqu'à 185 ou 250 Hz suivant le modèle).

Cela peut être fait à l'aide d'une télécommande et est réalisé par le neurologue responsable du suivi et spécialement formé à cette technique.

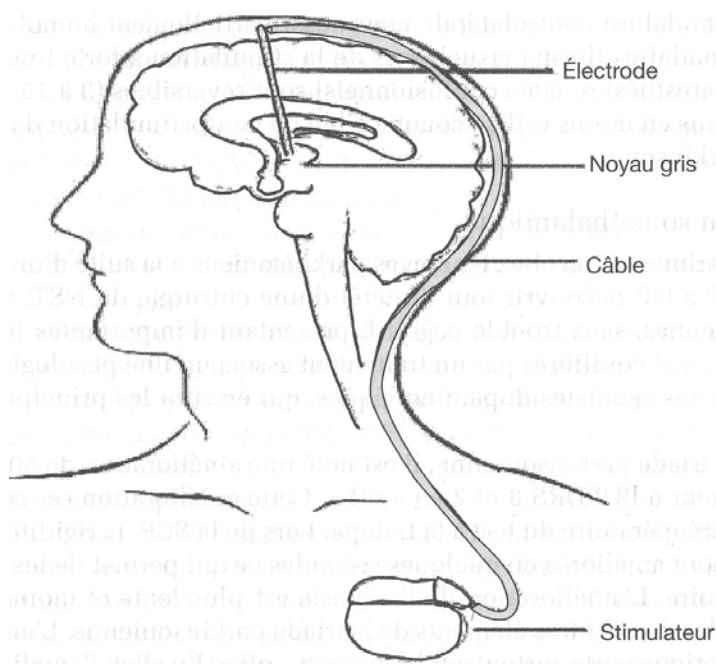


Figure 73 : Implantation d'une stimulation cérébrale²²³.
Cadre stéréotaxique à droite.

Chacun des plots stimulateurs de l'électrode est stimulé successivement avec des paramètres différents jusqu'à déterminer un réglage optimum. Le choix des plots est empirique et repose sur sa localisation, sur l'efficacité clinique per opératoire ou l'électrophysiologie en cas d'anesthésie générale. Le traitement chirurgical est généralement

bilatéral. La seconde électrode peut être mise en place durant la même opération ou quelques jours plus tard. Une opération de cette nature dure généralement entre 4 et 6 h.

Il est nécessaire d'effectuer des ajustements répétés des paramètres de stimulation et une adaptation parallèle du traitement médicamenteux particulièrement au cours de la première année suivant l'opération dans le but d'obtenir un état moteur stable²²⁴. La plus grande partie de l'optimisation se fait entre le premier et le troisième mois après l'opération pour effacer l'effet lésion lié à l'implantation de l'électrode. Les seuils d'efficacités et d'apparition des effets secondaires sont évalués plot par plot. On aboutit alors dans la plupart des cas à une augmentation progressive des paramètres d'activation concomitante à une diminution du traitement médical. En général, on utilise des paramètres électriques chroniques compris :

- Entre 2,5 et 3,5 V pour la tension ;
- Entre 60 et 90 μ s pour la largeur d'impulsion ;
- Entre 130 et 185 Hz pour la fréquence de stimulation.

Il ne faut pas arrêter la L-dopa brutalement sous peine d'apparition d'apathies sévères. Par contre, les agonistes dopaminergiques, les ICOMT, et les IMAO peuvent être franchement diminués ou même arrêtés. En post opératoire, la posologie de la L-dopa est réduite très progressivement jusqu'à 50 voire 80 % de la posologie présente en pré opératoire.

La durée de vie moyenne d'un neurostimulateur est évaluée dans le cadre d'une stimulation bilatérale du NST à 5 ans.

5) Effets de la SCP sur les différentes cibles.

Aucune étude randomisée multicentrique ne compare les cibles. Les données existantes résultent toutes de petites études comparatives non randomisées.

Comme nous l'avons vu, le choix de la cible en SCP est dicté par la symptomatologie du patient (Tableau XLVII).

Tableau XLVII : Effets et indication du choix des cibles chirurgicales en fonction de la symptomatologie²²⁵.

	NST	GPi	Thalamus (VIM)
Tremblement			
- Court terme.	++	++	+++
- Long terme	+++	++	+++
Akinésie	+++	++	0/-
Marche	+++	++/-	0/-
Rigidité	+++	++	+
Dystonies de période Off	+++	++	0/-
Dyskinésies liées à la L-dopa			
- Court terme	++	+++	+ /+++
- Long terme	+++	+++	+ /+++
Difficultés de la prise en charge post opératoire	Grande	Moyenne	Moyenne
Consommation énergie neurostimulateur	Faible	Grande	Moyenne
Réduction post opératoire des traitements médicamenteux	+++	+ /0	+ /0

+++ : Efficacité importante, indication préférentielle.

++ : Efficacité moyenne, indication possible.

+ : Efficacité faible, indication discutable.

0 : pas d'effet, pas d'indication.

- : aggravation possible, pas d'indication.

a) Thalamus.

Les enregistrements électro-physiologiques d'Albe-Fessard de 1967 par microélectrodes ont mis en évidence la présence de cellules ayant une activité synchrone du tremblement de repos du parkinsonien au sein du thalamus moteur, plus précisément au niveau du noyau ventral intermédiaire (VIM) du thalamus qui reçoit des afférences cérébelleuses et du noyau ventro-oral postérieur. La SCP du VIM supprime les tremblements de façon spectaculaire (entre 80 et 90 % des cas) et permet une diminution du traitement médicamenteux de 30 %. Néanmoins, on observe au long cours un échappement fréquent du tremblement aux membres inférieurs principalement. L'effet sur la rigidité est inconstant et partiel. Il n'y a aucun effet sur l'akinésie et la marche. De rares effets secondaires peuvent apparaître tels des dystonies, mais ils sont réversibles à l'arrêt du traitement ou au réglage des paramètres de stimulation ce qui en fait une technique préférée à la thalatomie²²⁶. L'apparition d'un syndrome cérébelleux est aussi possible. Toutefois, les effets secondaires persistants sont plutôt rares (0 à 3 %).

Lorsque l'électrode est placée plus profondément, de façon postérieure et médiane à la cible théorique au niveau du centre médian, on note une amélioration des dyskinésies liées à la L-dopa.

Notons que les formes purement tremblantes de la maladie de Parkinson sont rares et que leur évolution est souvent marquée par le passage à une forme mixte tremblante et akinéto-rigide avec des complications motrices de lévodopa.

Globalement la stimulation du noyau VIM ne permet pas au long cours un contrôle satisfaisant des symptômes moteurs invalidants.

b) Pallidum

Apparu en 1994, ce site est de moins en moins utilisé comme cible de la neurostimulation dans le cadre de la maladie de Parkinson. Une stimulation chronique du GPI est, tout comme la pallidotomie, très efficace sur les effets de types « On - Off » et les dyskinésies iatrogènes. D'autant plus lorsqu'elles surviennent pour de faibles posologies de L-dopa. L'effet sur la rigidité est immédiat et très important, le tremblement est généralement amélioré dans 80 % des cas, l'akinésie n'est que très peu modifiée ou même accentuée dans les territoires touchés par des dyskinésies. L'amélioration du syndrome parkinsonien est

controlatérale mais aussi partiellement homolatérale. Elle est affectée d'une morbidité importante suivant les résultats publiés sur des séries très courtes de patients. Les effets secondaires sont de types flashes visuels lors des stimulations à forte intensité ou plus rarement amputation du champ visuel, des dystonies, des paresthésies, des états confusionnels. Ils sont réversibles dans 3 à 15 % des cas.

c) NST

Pratiquée la première fois chez l'être humain en 1993 par Al Benabid, l'intérêt de la chirurgie du NST (Figure 74) a pu être découvert à la suite à des expérimentations sur des singes devenus parkinsoniens soumis à un traitement par le MPTP. Les principaux bénéficiaires de cette cible sont les patients jeunes, sans troubles cognitifs, avec d'importantes fluctuations « On – Off », mal équilibrés par le traitement médicamenteux associant une posologie élevée de L-dopa et des agonistes dopaminergiques. L'existence de troubles de la posture, de la marche, de la parole ne sont pas de bonnes indications à ce traitement, la SCP ayant moins d'effet qu'une dose de la L-dopa sur les troubles axiaux.

Les effets de la SCP au niveau du NST sont très nets sur les symptômes constituant la triade parkinsonienne. Une amélioration du score moteur à l'UPDRS 3 et 2 de 50 à 60 % est observée en phase « Off ». Cette amélioration est corrélée à la réponse préopératoire du test à la L-dopa. L'évolution des symptômes n'est cependant pas la même. Rigidité et tremblements sont améliorés en quelques secondes, ce qui autorise une évaluation per opératoire. En ce qui concerne l'akinésie, l'amélioration est plus lente et moins complète. Dans tous les cas, l'amélioration des symptômes de la triade parkinsonienne est plus marquée pour la phase « Off » alors qu'elle reste limitée pour la phase « On ».

La SCP du NST est aussi marquée par une amélioration rapide et franche des dystonies de phase « Off » avec diminution du phénomène douloureux qui l'accompagne. L'effet sur les dyskinésies est probablement plus dû à la réduction de posologie de la L-dopa, qui plus marquée pour la SCP du NST, qu'à l'effet de la SCP elle-même.

On a remarqué aussi que la SCP du NST a de nombreux effets bénéfiques dans différentes manifestations secondaires de la maladie de Parkinson (sommeil, douleur, troubles obsessionnels compulsifs, rapidité psychomotrice, bien être, anxiété et humeur...). Une étude récente a évalué à 28 % l'amélioration de la qualité de vie, malgré une morbidité associée de 8 %.

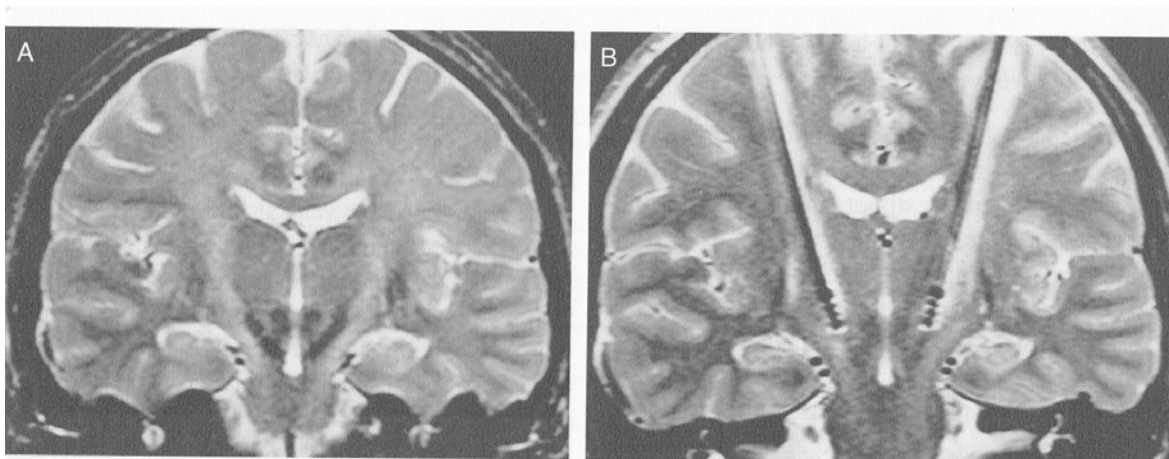


Figure 74 : Stimulation bilatérale des NST²²⁷.

IRM encéphalique, séquence pondérée T2, coupes coronales.

A : Visualisation des NST avant implantation visible sous la forme d'un hyposignal.

B : Visualisation des électrodes (électrodes DBS 3389, Medtronic Inc.) implantées dans les NST.

6) Complication et effets indésirables de la chirurgie.

Ils peuvent être dus à la procédure chirurgicale, au matériel ou aux paramètres de stimulation dans le cadre de la SCP.

a) Liés à la procédure chirurgicale ou au matériel.

La neurochirurgie est une discipline fine aux risques limités, du fait des procédures et des protocoles opératoires, mais non inexistantes. Ainsi on observe des effets rares mais potentiellement dangereux :

- Des hémorragies cérébrales dans 1 à 2 % des cas (risque majoré si l'implantation d'électrodes a nécessité plusieurs tentatives, ou que le patient était traité au lisuride) ;
- Confusion transitoire dans 10 % des cas, particulièrement chez les sujets âgés ou avec une détérioration cognitive débutante ;
- Infections dans 1 % des cas. Elles nécessitent une antibiothérapie voire une ablation du matériel.

Les complications liées à la procédure et ayant un retentissement sur la vie quotidienne des patients concerne 2 à 4 % des patients opérés mais varient d'une équipe à l'autre.

La nature du matériel posé demande quelques précautions au porteur de celui-ci. Des chocs peuvent provoquer le déplacement ou l'endommagement des câbles ou des boîtiers de stimulation. Le port de matériel de neurostimulation contre-indique aussi certains actes

médicaux tel l'IRM ou la diathermie²⁰. Celle-ci est strictement contre indiquée au niveau de la tête, du cou ou du thorax en raison du risque de survenue de lésions cérébrales irréversibles et/ou fatales. De plus, tout comme les porteurs de pace maker cardiaques, les patients bénéficiaires d'une neurostimulation ne doivent pas passer dans les portiques de sécurité (de type douane des aéroports).

b) Complications en chirurgie lésionnelle.

Près de 18 % des patients subissant une chirurgie lésionnelle unilatérale sont soumis à des effets secondaires transitoires en période post opératoire, immédiatement après la réalisation des lésions.

Au long cours, une incidence élevée des complications est enregistrée chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie lésionnelle bilatérale. La nature de ces complications diffère suivant les cibles anatomiques opérées. La thalatomie bilatérale est fréquemment associée à une dysarthrie, une dysphagie, ou des troubles cognitifs. Une pallidotomie bilatérale peut provoquer des amputations persistantes du champ visuel, des déficits moteurs, des troubles de la stabilité posturale ou des troubles cognitifs.

c) Complications en SCP dues aux paramètres de stimulation ou aux modifications thérapeutiques.

Tout effet secondaire provoqué par la stimulation est réversible à l'arrêt de celle-ci. Les manifestations varient en fonction de la cible et du positionnement des électrodes. Elles peuvent être limitées par l'utilisation d'un potentiel électrique inférieur au seuil de survenue de l'effet secondaire. Dans certains cas, l'amélioration clinique ne peut se faire sous ce seuil et le clinicien doit faire le choix d'un compromis entre bénéfice thérapeutique et qualité de vie du patient.

L'adaptation des traitements dopaminergiques peut elle aussi provoquer des désagréments en période d'ajustements thérapeutiques.

²⁰ Méthode d'échauffement local des tissus par passage à travers ceux-ci d'un courant alternatif de haute fréquence, utilisée par certains kinésithérapeutes.

d) Effets secondaires psychiatriques et cognitifs.

Ils ont une origine multifactorielle et se retrouvent plus aisément après une chirurgie lésionnelle qu'une SCP. Leur estimation reste délicate en raison de la petite taille des études, mais on les observe surtout dans le cadre de la stimulation du NST avec des manifestations de type confusion, accès maniaques ou hallucinations modérées et transitoires per ou post opératoires. Différents facteurs peuvent jouer sur le risque :

- Un traitement pré opératoire par des agonistes dopaminergiques avec des molécules à longue demi-vie administrés avant l'opération ;
- Un traitement pré opératoire par agoniste dopaminergique insuffisamment réduit avant l'opération ;
- Des antécédents dépressifs ou anxieux ;
- Un âge avancé ;
- Les modifications post opératoires du protocole médicamenteux ;
- Le stress opératoire lui-même ;
- La modification de l'état moteur et ses répercussions sur la vie du patient.

Des dépressions sont aussi possibles, mais elles sont encore plus rares et régressent avec la modification des paramètres de stimulation ou un ajustement du traitement médicamenteux. Pourtant, en cas d'antécédents d'états anxieux marqués ou de dépression sévère, on peut observer une réactivation ou une décompensation des troubles de l'humeur étant allés dans certains cas rares jusqu'à la tentative d'autolyse. Cela illustre bien quelle place le NST occupe dans les boucles limbiques qui régulent l'humeur et que la sphère psychique/psychiatrique du patient doit faire l'objet de toutes les attentions lors des évaluations préopératoires lors de la sélection rigoureuse des candidats à l'opération.

7) Prise en charge du patient traité par SCP.

Le patient doit être pris en charge de manière immédiate et spécialisée dès l'issue de son opération et ce à vie. La prise en charge consiste en :

- Un ajustement des traitements médicamenteux et des paramètres de stimulation ;
- La vérification du bon fonctionnement du neurostimulateur à l'aide d'un poste radio ou du programmeur patient ;
- Un apport de conseils pratiques et individualisés ;
- La détection de troubles moteurs ou comportementaux ;
- Une information quant au risque électromagnétique (IRM, diathermie, portique des aéroports ...).

L'état clinique du patient informe aussi sur la marche à tenir durant toute la prise en charge (Figure 75). Toute réapparition brutale de la symptomatologie parkinsonienne doit orienter vers un problème au niveau du neurostimulateur. L'utilisation de neurostimulateur bi canaux permet à l'aide d'une programmation spécifique de limiter le risque d'arrêts inopinés. Une réapparition progressive de la symptomatologie quant à elle oriente plus vers la nécessité d'augmenter les paramètres de stimulation si elle est latérale ou une réadaptation du traitement médicamenteux si elle est bilatérale.

La présence persistante de mouvements anormaux involontaires après le premier mois de stimulation demande une réduction des paramètres de stimulation en cas de dyskinésies latérales ou une réduction du traitement médicamenteux en cas de dyskinésies bilatérales. Les dystonies de phase Off disparaissent avec l'augmentation des paramètres de stimulation.

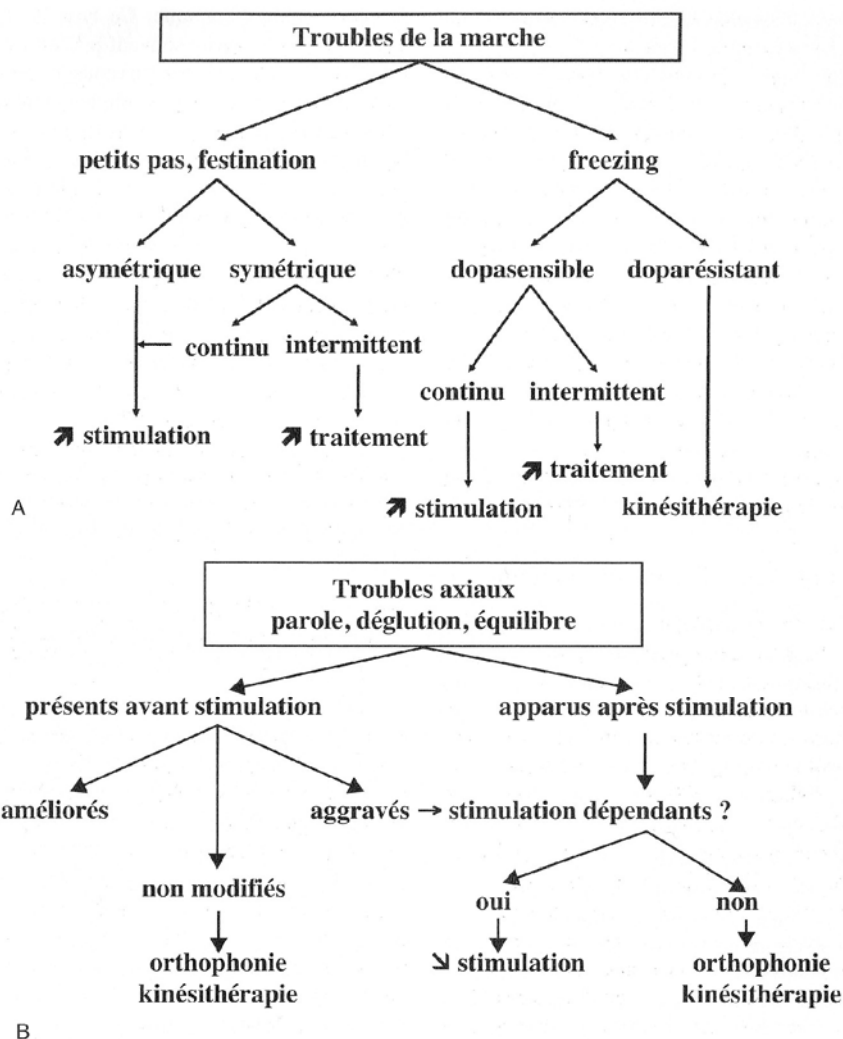


Figure 75 : Modalités de prise en charge des troubles moteurs après stimulation sous thalamique bilatérale²²⁸.

A : En cas de troubles de la marche.

B : En cas de troubles axiaux.

Les troubles axiaux rencontrés touchent la parole, la marche, la déglutition et l'équilibre. Ils nécessitent une analyse précise du phénomène, de son rapport avec la SCP et de leur sensibilité au traitement dopaminergique pour offrir au patient une prise en charge optimale.

Des troubles dépressifs demandent une poursuite du traitement par antidépresseur s'il était préexistant avant l'opération et un suivi psychothérapeutique. S'ils apparaissent à la suite de l'opération une telle prise en charge se révélera généralement sans grande efficacité. La reprise du traitement dopaminergique se révèle avoir plus d'effets. Des perturbations de type hypomanie, manie ou psychose peuvent demander une réduction des paramètres de stimulation ou du traitement dopaminergique voire l'instauration d'un traitement symptomatique de type clozapine.

III) Thérapie cellulaire et maladie de Parkinson : vers des traitements d'avenir ? ²²⁹

Face aux approches chirurgicales ou médicamenteuses « classiques », un nouveau concept thérapeutique tend à se développer dans le cadre du traitement de la maladie de Parkinson : la thérapie cellulaire. Encore au stade du développement, cette technique pourrait bien être la nouvelle étape thérapeutique qu'attendent les parkinsoniens et leurs proches. Alors que les approches thérapeutiques actuelles se focalisent sur la régulation de la symptomatologie invalidante de la maladie de Parkinson, les voies ouvertes par la thérapie cellulaire s'axent sur une thérapie restauratrice par la régénération des circuits nigro-striataux dopaminergiques lésés. Les difficultés rencontrées concernent majoritairement le choix des cellules à greffer et les modalités de transplantation et de survie du greffon. Malgré cela différentes possibilités ont déjà été testées, certaines rencontrant un certain succès comme la transplantation de cellules du mésencéphale ventral fœtal FVM (*foetal ventral mesencephalion*). Toutefois de nombreuses voies restent à explorer afin de pallier les problèmes pratiques ou éthiques posés par le maniement des cellules utilisées, l'efficacité ou la sécurité.

1) Définition de la thérapie cellulaire.

La thérapie cellulaire peut être définie comme l'ensemble des techniques visant à restaurer les fonctions d'un organe défaillant par le biais de la greffe et de l'usage de cellules modifiées ou non. Contrairement aux greffes classiques, où des organes entiers ou des tissus sont transplantés, la thérapie cellulaire ne s'intéresse qu'à la transplantation d'un ou de deux types cellulaires bien définis en fonction de la pathologie cible. Les cellules peuvent être utilisées de trois manières légèrement différentes :

- Soit dans un but de remplacement : les cellules greffées doivent remplacer une structure lésée ou non fonctionnelle après une intégration dans les structures physiologiques cibles. Cela demande une certaine plasticité cellulaire ;
- Soit dans un but de régénération : les cellules greffées remplacent une structure défaillante et se développent pour former une néo structure fonctionnelle. C'est dans ce cas que sont utilisées les cellules souches ;
- Soit dans un but de stimulation trophique des populations cellulaires voisines, qui seront à la base des gains thérapeutiques.

Bien que les thématiques soient en partie similaires entre une greffe d'organe et une thérapie cellulaire, certaines différences peuvent être aussi notées.

Les points de correspondance concernent essentiellement la sécurité entourant le matériel greffé et la sécurité chirurgicale en ce qui concerne les risques de contamination. Le matériel greffé doit être sûr : aucune contamination du greffon primaire (prélèvement d'un greffon sur un individu malade) ou secondaire à une contamination ultérieure lors de la greffe ou des différentes opérations d'isolement cellulaire. De même, les règles d'hygiène et d'asepsie doivent être scrupuleusement respectées lors de l'intervention chirurgicale, avec l'usage de matériel stérile, d'antibiothérapies prophylactiques ou toutes autres mesures classiques lors de chirurgie.

Les points de différence concernent essentiellement le recours ou non à une immunosuppression et la préparation du matériel transplanté. Pour l'immunosuppression, tout dépend de la nature immunologique du matériel implanté. Toutes cellules ou tous tissus hétérologues (provenant d'un autre individu de la même espèce) ou xénologues (des cellules provenant d'une autre espèce dans le cadre de certains essais cliniques en thérapie cellulaire) nécessitent le recours à une immunosuppression sous peine de voir la destruction par réaction immunologique du greffon. Divers protocoles d'immunosuppression existent et font le plus souvent appel à des corticoïdes, à la cyclosporine ou au tacrolimus. Les greffes autologues (faisant appel à des cellules ou tissus du même individu) ne nécessitent aucune immunosuppression et présentent sur ce point un avantage certain. En ce qui concerne la préparation du matériel à transplanter, une greffe classique se révèle généralement moins complexe qu'une thérapie cellulaire. La greffe d'organe ou de tissu ne nécessite pas de préparation particulière, seul le prélèvement doit être rigoureux, ainsi que la sélection des donneurs au regard de l'éthique (consentement de la personne ou de ses proches suivant les cas) et de la sécurité sanitaire (risque de transmission de maladies infectieuses). Dans le cadre d'une thérapie cellulaire, il faut assurer une sécurité optimale (qualité des sources de cellules, prévention des transmissions d'agents infectieux), isoler précisément le ou les types cellulaires cibles par diverses techniques, assurer la viabilité de ces cellules, assurer des conditions d'hygiène rigoureuses de la première à la dernière étape du processus (greffe incluse), ne pas déroger aux règles de l'éthique.

Les problèmes éthiques varient essentiellement en fonction du type de cellule utilisé.

Bien entendu, la maladie de Parkinson ne constitue pas l'unique application médicale de la thérapie cellulaire. De nombreux essais sont menés, avec succès parfois, dans de nombreux domaines médicaux : AVC, lésions de la moelle épinière, sclérose en plaque, autisme, maladie d'Alzheimer, chorée d'Huntington, maladie de Crohn, diabète, hématologie, cardiologie...

2) Les approches neuroprotectrices/neurorégénératrices versus l'approche symptomatique.

Bien que la thérapeutique antiparkinsonienne ait beaucoup progressé durant ces 40 dernières années, à l'heure actuelle, elle ne s'axe que sur une approche symptomatique. L'arsenal médicamenteux permet une bonne prise en charge des stades initiaux de la maladie et d'en contrôler les signes durant quelques années. Malheureusement, le développement de résistances au traitement est inéluctable ainsi que la dégradation de l'état du patient à la suite de l'avancé du processus dégénératif au niveau de la sphère cérébrale. Des solutions, comme la stimulation profonde cérébrale ou des systèmes de pompes à apomorphine, peuvent encore être apportées à des stades très avancés, mais là aussi, l'approche est symptomatique sans pouvoir tenter une quelconque réparation des systèmes neuronaux touchés par la maladie.

Face à cet état de fait, de nouvelles pistes sont envisagées pour établir un traitement capable, à défaut de réparer, de protéger les neurones cibles des attaques de la maladie (Figure 76). Ceci représente une nouvelle façon d'envisager la prise en charge médicale de la maladie de Parkinson et le problème est abordé par différentes approches en cours de développement : une protection pharmacologique, une protection par stimulation directe des neurones par des injections de facteurs neurotrophiques tel le GDNF, la thérapie génique et la thérapie cellulaire.

L'approche pharmacologique s'intéresse à des molécules pouvant avoir un rôle neuroprotecteur capable de ralentir, à défaut de l'arrêter, le processus pathologique. Les molécules testées à cet effet ont été des agonistes dopaminergiques tels le ropinirol (étude REAL-PET), le pramipexole (étude CALM-PD) ou la resagiline (étude TEMPO).

La thérapie génique peut être appliquée à des champs plus vastes. En effet les cibles peuvent aussi bien être des enzymes ou des protéines déficitaires chez le patient et responsables d'un trouble dans les neurones dopaminergiques, que des facteurs trophiques visant à promouvoir la croissance ou la survie des neurones.

La thérapie cellulaire s'intéresse, au choix, soit au remplacement des cellules lésées, soit à l'apport de cellules modifiées pour sécréter des facteurs trophiques comme le GDNF (*Glial cell line-derived neurotrophic factor*) pour aider la survie des neurones dopaminergiques du patient. Cette deuxième alternative se base sur le même principe que les injections de GDNF directement dans les structures lésées.

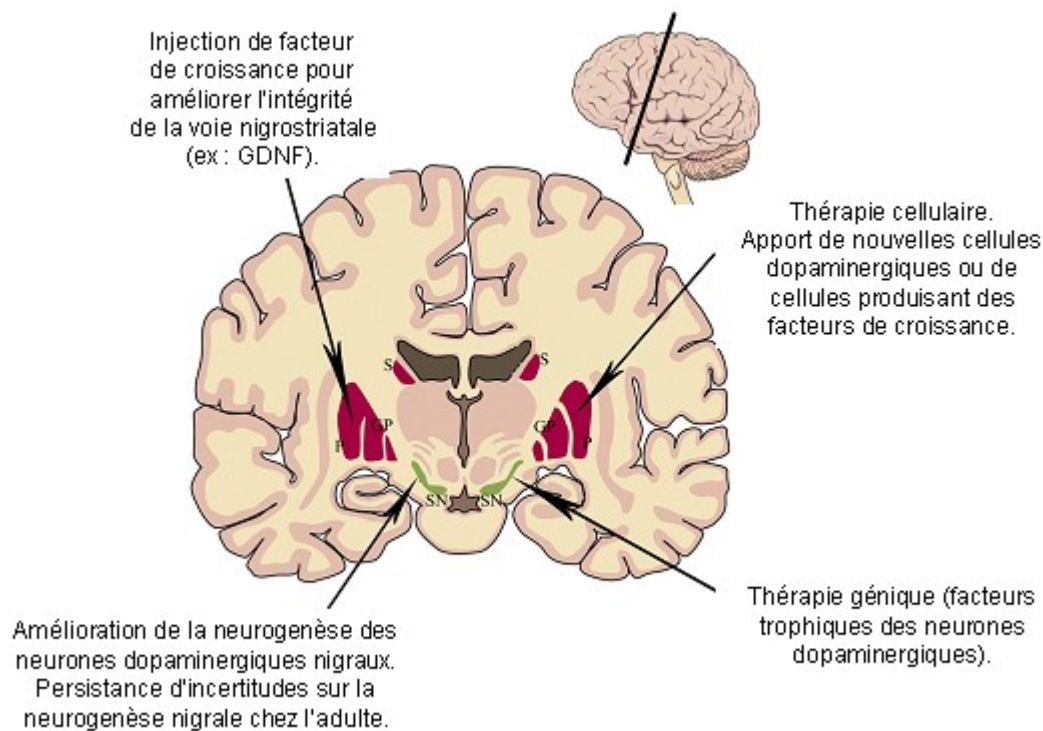


Figure 76 : Potentielles voies thérapeutiques neuroprotectrices/neurorégénératrices applicables à la maladie de Parkinson²³⁰.

SN : substantia nigra ; S : striatum ; P : putamen ; GP : globulus pallidus.

3) Quelles cellules utiliser dans le cadre de la maladie de Parkinson ?

Dans le cadre de la thérapie cellulaire, de nombreuses cellules « dopaminergic-like » ont été étudiées dans un but de greffe. Assez diverses, elles diffèrent entre-elles par leurs origines (cellules autologues, allogéniques, xénogéniques, voir Figure 77), ou leurs stades de développement (cellules adultes ou embryonnaires/fœtales). De même, les cellules peuvent être utilisées soit telles quelles, soit après une sélection poussée, soit après une série de modifications génétiques ou épigénétiques (Figure 78).



Figure 77 : Les différents types de greffes.

Les personnes figurants sur ce schéma ne sont pas parkinsonniennes. Leur image n'est utilisée que dans le but d'expliquer les différents types de greffes.

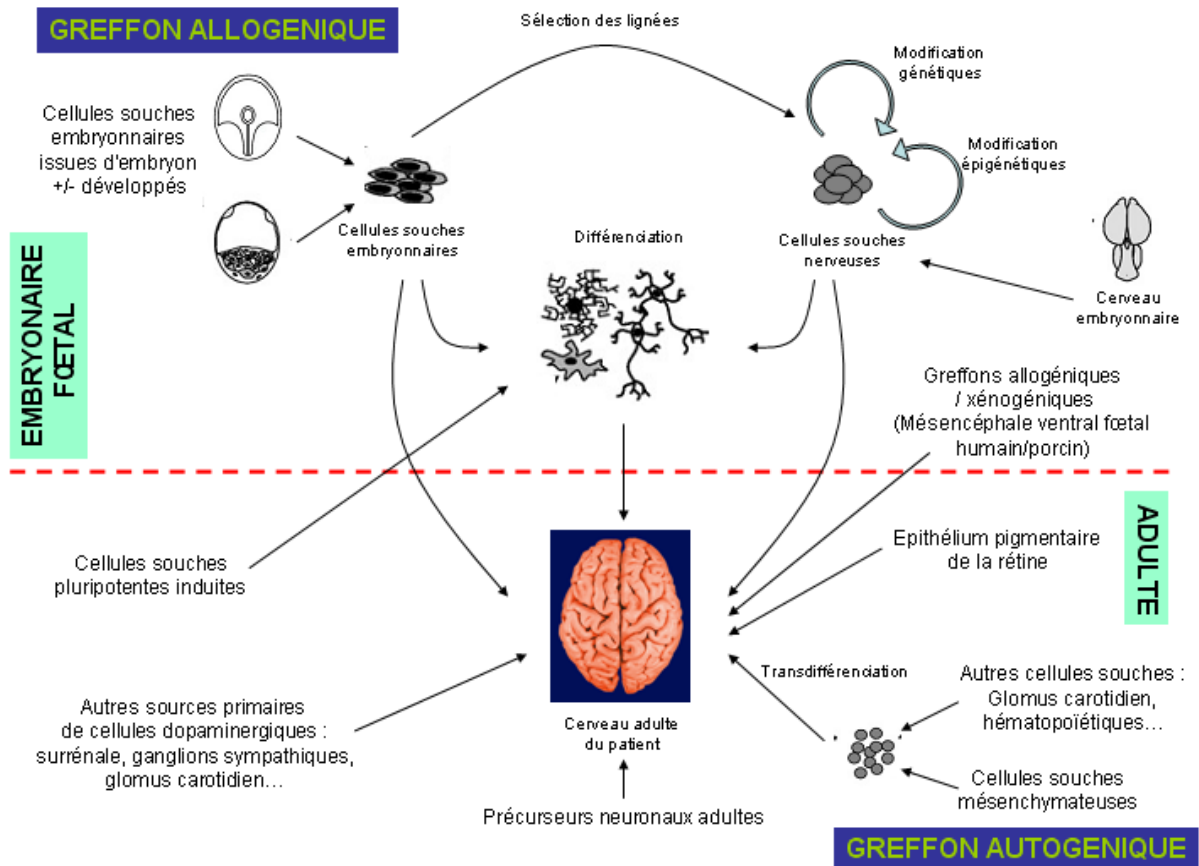


Figure 78 : Sources envisageables d'approvisionnement en cellules dopaminergiques dans le cadre d'une thérapie cellulaire de la maladie de Parkinson²³¹.

4) Evaluation des essais thérapeutiques : score moteur et PET-scan.

Comment connaître la réussite ou non d'un essai de thérapie cellulaire chez le parkinsonien ? Les études déjà menées s'intéressent à différents points.

Les résultats moteurs sont attentivement suivis, avant et après les interventions chirurgicales ainsi que sur la durée. L'utilisation d'échelles standardisées telle l'UPDRS permet une comparabilité des essais.

Le taux de survie des cellules greffées est aussi un paramètre intéressant à connaître. Il peut renseigner sur la réussite de la transplantation et de l'intégration des cellules mais aussi en partie expliquer un effet neurotrophique que pourrait avoir une transplantation par une amélioration des résultats moteurs à long terme malgré une disparition des cellules greffées.

L'activité dopaminergique est suivie par une technique d'imagerie fonctionnelle : la tomographie par émission de positons (PET-scan). Cette technique requiert l'utilisation de traceurs spécifiques radio-marqués et permet l'obtention d'images anatomiques et fonctionnelles. Dans le cadre de la maladie de Parkinson les deux principaux ligands utilisés sont la fluorodopa (F-dopa) et le raclopride radio marqué. La dopamine marquée (formée via la fluorodopa) va se fixer sur les neurones dopaminergiques actifs. Une réduction de l'activité se traduit par une réduction de fixation du traceur au niveau des structures cérébrales concernées. Cette technique permet aussi bien d'évaluer les zones touchées par la maladie, que les résultats des greffes neuronales ou l'efficacité des molécules neuroprotectrices testées. Le raclopride permet une discrimination des différents types de syndromes parkinsoniens dégénératifs par l'étude de la fixation du ligand aux récepteurs D2 postsynaptiques.

5) Greffe autologue.

Une greffe autologue est une greffe où le greffon provient de la personne bénéficiaire de la greffe. En d'autres termes : le donneur est le receveur. Ce type de greffe présente deux grands avantages : il évite d'une part tous les problèmes liés à l'histocompatibilité du greffon et évite ainsi la mise en place d'une immunosuppression, et d'autre part il ne pose aucun problème sur le plan éthique.

a) Tissu adrénérrique de la médullosurrénale (AM).

La glande surrénale comporte parmi les tissus qui la composent, des cellules capables de sécréter des catécholamines dont la dopamine (Figure 79). Malgré le manque de bénéfices cliniques et des incertitudes quant au mode d'action des greffons lors des expériences préliminaires menées sur des animaux²³², c'est dès le début des années 1980 qu'ont été menés les premiers essais cliniques concernant les greffes de tissu surrénalien. Le principal problème méthodologique de ces essais fut l'absence de groupe témoin, rendant impossible toute comparaison et les résultats ont été mis en doute²³³.

Des essais plus récents (début 1990), à la méthodologie validée, montrèrent un accroissement de 47,6 à 75 % de temps passé en phase « On » dans le cadre d'un traitement par L-dopa, mais uniquement pour un temps limité (environ 18 mois²³⁴) avec des études post mortem montrant une faible survie des tissus greffés²³⁵. Il restait peu de cellules chromogranine-A positives et aucune cellule Tyrosine Hydroxylase (TH) positive sur le site de la greffe (la TH est l'enzyme clef du métabolisme de la dopamine).

Dans l'optique de promouvoir la survie des cellules greffées, d'autres cellules comme des cellules sécrétant du *Nerve Growth Factor* (NGF) ont par la suite été cogreffées avec les cellules AM²³⁶. Les greffes associant chez l'animal les cellules AM et des cellules de nerf périphériques (sources de NGF) ont montré une amélioration de la survie du greffon et de la fonctionnalité de celui-ci. Le passage à l'Homme s'est révélé décevant avec une très faible amélioration de l'UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale : échelle internationale d'évaluation de la maladie de Parkinson). Des essais avec uniquement des injections directes de NGF avec la greffe de cellules AM ont aussi été menés²³⁷.

Les autres difficultés associées à cette greffe de cellules AM sont la haute mortalité et morbidité associées à cette technique lors de l'obtention et à la transplantation de tissu AM. Ce rapport bénéfice/risque désavantageux ne permet pas la justification de la poursuite de greffe de tissu AM.

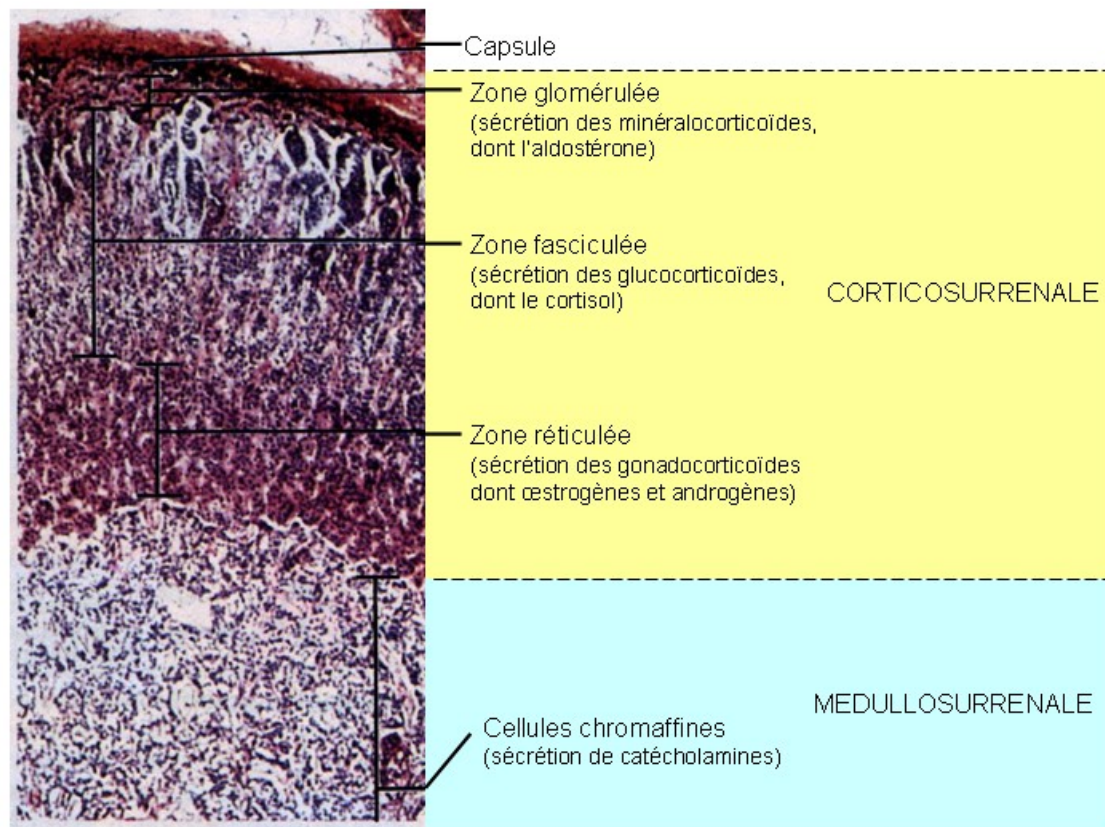


Figure 79 : Coupe de glande surrénale : subdivision histologique de la glande.
(Grossie 45 fois)

b) Neurones des ganglions sympathiques.

Les neurones des ganglions sympathiques ont aussi été considérés comme une source potentielle de cellules candidates dans les protocoles de greffes cellulaires chez le parkinsonien. En effet en culture ces cellules expriment des protéines impliquées dans la production et le transport de dopamine comme AADC et VMAT-2 (*vesicular monoamine transporter 2*) avec la possibilité de récupérer de la dopamine extra cellulaire pour la stocker²³⁸. Dans les essais menés chez l'homme, les cellules provenaient de ganglions sympathiques de la région cervicale ou thoracique et furent transplantées dans le striatum de patients parkinsoniens. Les résultats furent décevants avec une seule moitié de patients répondant cliniquement (réduction des phases Off et allongement des phases On) et aucun changement significatif des scores de l'UPDRS²³⁹. Cette technique apparaît donc limitée en raison : de l'avantage réduit à attendre après cette opération au vu de la morbidité associée importante et de l'usage de techniques invasives agressives tant pour l'obtention du greffon que pour le greffer.

c) Glomus carotidien (Carotid body).

Le glomus carotidien est un ganglion nerveux gris rougeâtre de petite taille situé dans la bifurcation carotidienne (Figure 80) et contenant des chémorécepteurs sensibles à l'hypoxie, sécrétant de la dopamine et se divisant en cas d'hypoxie²⁴⁰. Ces propriétés ont justement poussé à l'inclure parmi les cellules potentiellement aptes à remplacer les structures lésées du parkinsonien. Des premiers essais faits sur l'animal ont montré un recouvrement partiel des fonctions après une transplantation intra-striatale de cellules agrégées du glomus carotidien. Ce premier résultat ouvrit la voie à un essai sur l'Homme chez 13 patients d'âge compris entre 43 et 61 ans avec une maladie de Parkinson avancée pour une transplantation striatale bilatérale de cellules du glomus carotidien. Le premier résultat fut une amélioration du score moteur UPDRS à un an avec une réduction des scores « off » comprise entre 13 et 52 %²⁴¹. Des 6 patients évalués 3 ans après la transplantation, l'amélioration n'était maintenue que chez 3 de ceux-ci et cela apparut comme étant corrélé avec la légèreté de la sévérité de la maladie et l'absence d'une atrophie fibrotique du glomus carotidien²⁴².

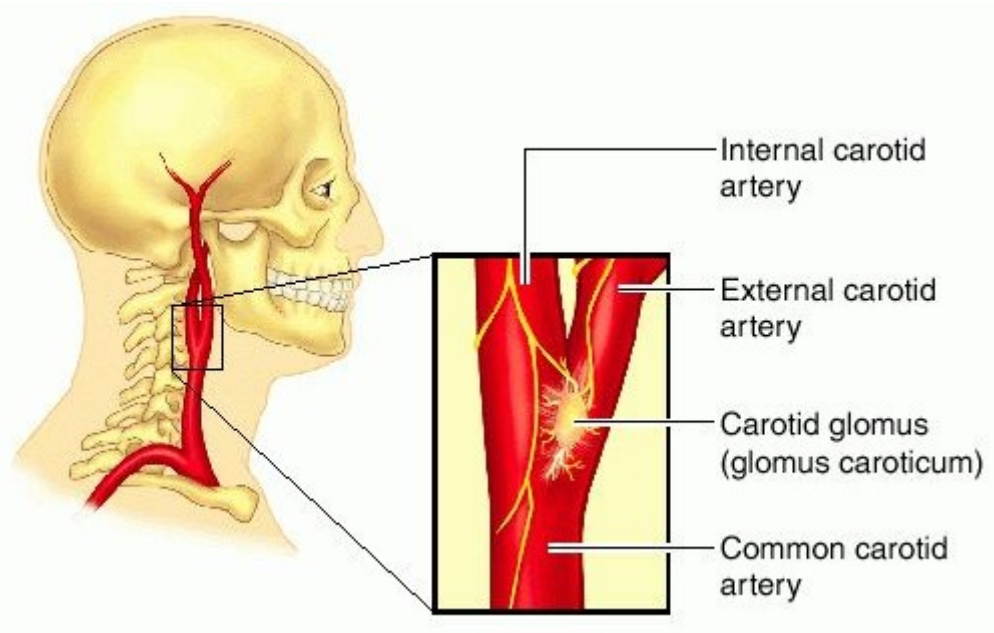


Figure 80 : Localisation du glomus carotidien.

Malgré ces résultats, l'explication de l'amélioration des symptômes reste incertaine du fait d'une absence de l'élévation de recapture de la fluorodopa (F-dopa) dans les striatums transplantés par l'imagerie par tomographie d'émission de positrons (PET), qui mesure l'activité métabolique des terminaisons dopaminergiques présynaptiques des neurones

dopaminergiques. Le nombre de neurones survivants transplantés était seulement d'environ 10% des chiffres observés chez les bénéficiaires de transplantation de greffons allogéniques de tissu mésencéphalique ventral fœtal. De fait, les auteurs ont suggéré que les bénéfices observés lors d'une transplantation de cellules de glomus carotidien pouvaient être liés plus à la libération de facteurs trophiques qu'à celle de dopamine. Mais face à cette hypothèse, les résultats de PET montrent qu'en cas d'injection de facteurs trophiques tels le GDNF chez le parkinsonien, la recapture de la F-dopa est augmentée²⁴³ contrairement à ce qui a pu être observé.

6) Greffe allogénique.

Les greffes allogéniques sont définies comme les greffes d'organes, de tissus ou de cellules où le receveur n'est pas le donneur mais appartient à la même espèce. Malgré cette parenté d'espèce, une immunosuppression devra être effectuée afin de pallier le problème de rejet du greffon reconnu comme appartenant au non-soi par le système immunitaire du receveur.

a) Epithélium pigmenté de la rétine (Retinal pigment epithelium RPE).

Les cellules du RPE jouent un rôle de support dans l'architecture rétinienne (Figure 81) et sont capables de produire de la L-dopa dans le cadre de la biosynthèse de mélanines (Figure 82). Cette caractéristique métabolique ajoutée aux effets neurotrophiques qu'elles ont sur des cellules striatales et mésencéphalique de Rat *in vitro*²⁴⁴, en a rapidement fait une population cellulaire dopaminergique candidate pour une thérapie cellulaire dans le cadre de la maladie de Parkinson.



Figure 81 : Histologie de la rétine²⁴⁵.

Flèche noire : épithélium pigmentaire
 Flèche violette : couche des photorécepteurs
 Flèches jaunes : noyaux de cellules ganglionnaires
 Astérisque rouge : le corps vitré

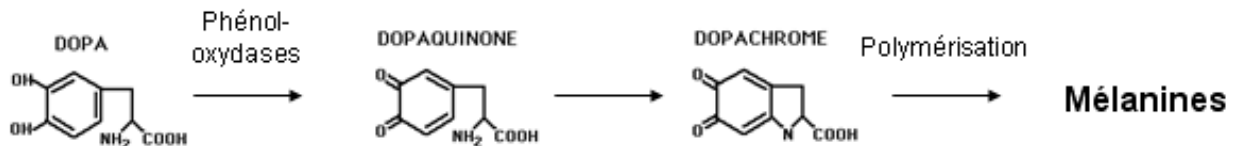
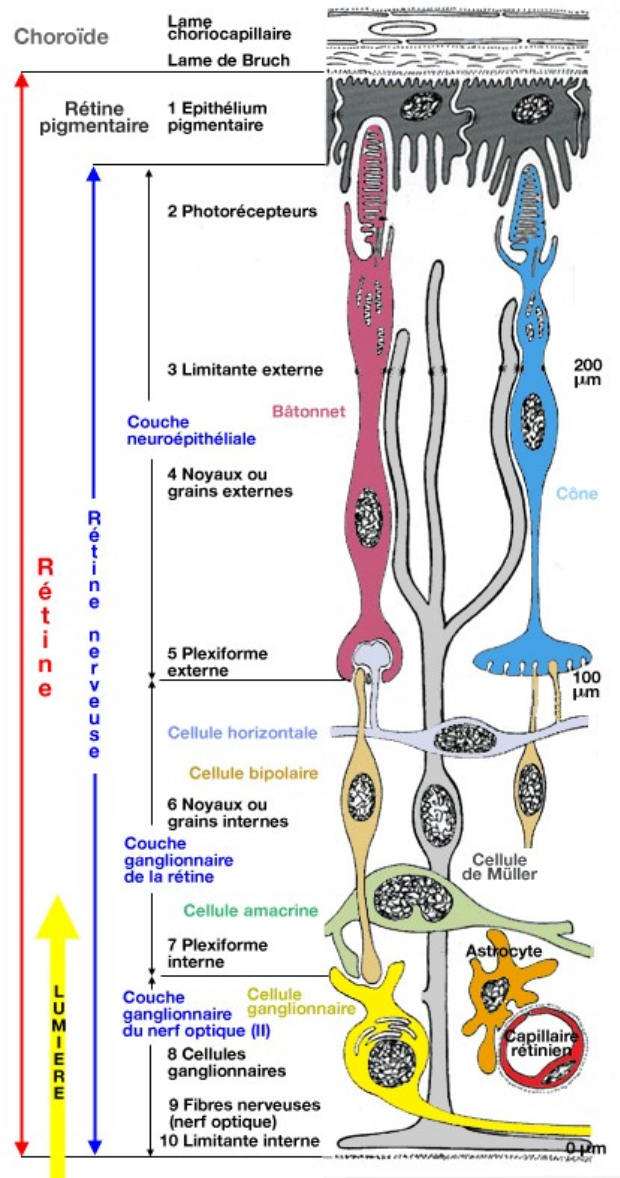


Figure 82 : Biosynthèse (simplifiée) des mélanines

L'hydroxylation de la tyrosine par la tyrosine hydroxylase (TH), fournit la L-dopa, qui n'est qu'un intermédiaire de la voie métabolique des mélanines.

Les premiers essais se sont déroulés en attachant les cellules RPE à des micromatrices composées d'un dérivé de la gélatine. L'usage de la matrice cherche à permettre une augmentation du taux de survie des greffons. Les premiers résultats ont montré chez le Rat une amélioration des symptômes moteurs.²⁴⁶ Ces résultats ont permis l'élaboration d'un essai clinique chez l''être humain où des cellules RPE liées à une micromatrice de SpheramineTM ont été transplantées unilatéralement dans les putamen de 6 patients souffrant de formes avancées de la maladie de Parkinson. A un an l'amélioration du score Off des scores moteurs de l'UPDRS était d'environ 48 %. Ces premiers résultats ont été suivis d'un essai clinique en double aveugle utilisant la SpheramineTM. Les premiers résultats de ce second essai n'ont cependant pas montré de différences flagrantes entre les patients traités avec le SpheramineTM et ceux traités par la chirurgie placebo 12 mois après l'intervention. Au vu de ces derniers résultats, l'utilisation de cellules RPE dans le cadre de la maladie de Parkinson reste incertaine²⁴⁷.

b) Cellules du mésencéphale ventral fœtal (FVM).

i. Etudes sur l'animal.

C'est dès 1979 que les premiers résultats positifs sur des expérimentations de cellules dopaminergiques fœtales ont été rapportés. Ces expériences portaient sur une transplantation de cellules du mésencéphale ventral fœtal (FVM pour foetal ventral mesencephalion) chez des rats 6-OHDA^u. Suivant les équipes, les greffons ont été placés au niveau du ventricule latéral ou la cavité corticale dorsale^{248,249}. Chaque étude a montré un recouvrement fonctionnel sur les tâches motrices simples et les études suivantes ont confirmé ces résultats, et ont montré après analyse histologique par marquage immunologique de la TH, une survie des greffons ainsi qu'une formation de synapses et la croissance de fibres dopaminergiques. A la différence des expérimentations menées sur le striatum, celles faites sur la substantia nigra, le site de la dégénération des corps cellulaires dopaminergiques, ont montré une survie du greffon mais vraisemblablement aucune connexion azonale vers le striatum et donc aucun gain fonctionnel. Cela a poussé à considérer la localisation de l'implantation du greffon comme étant un facteur crucial de réussite fonctionnelle. Ainsi, le striatum est devenu la

^u Modèle animal classique de la maladie de Parkinson obtenu après injection de 6-hydroxydopamine au niveau du bulbe médium du cerveau antérieur (*medial forebrain bundle*). On obtient un animal présentant les caractéristiques de la MP : dommages et stress oxydatif, accumulation de fer, inflammation...

structure cérébrale cible dans les greffes de cellules FVM avec même une spécificité topographique au sein de l'organe : les greffons placés en position plus ventrale ont les plus grands effets sur les tâches non motrices complexes. A côté de ces considérations implantatoires, l'âge de l'embryon donneur s'est aussi révélé un facteur crucial. Les études sur les rongeurs ont été étendues aux primates et ont montré les mêmes résultats.

A ces études initiales ont succédé des études portant sur des cellules FVM humaines transplantées chez le Rat. Les greffons de FVM humains survivent chez le rat 6-OHDA quand ils sont placés au niveau du striatum de l'animal, avec une intégration cellulaire des greffons et une amélioration fonctionnelle. Les meilleurs résultats ont été atteints chez les rats subissant une immunosuppression et recevant des greffons issus de fœtus d'âge compris entre 6 et 8 semaines. Grâce à ces études sur l'animal, la voie de la thérapie par transplantation chez le parkinsonien était alors ouverte, même si à ce niveau il était clair que les transplantations de cellules FVM n'étaient pas efficaces sur tous les déficits enregistrés. Néanmoins cela a permis la prise de conscience du fait que dans un premier temps, les expérimentations menées chez l'Homme ne devaient pas laisser espérer une réversion total des signes parkinsoniens.

ii. Essais cliniques.

❖ Les essais cliniques de type « Open-label trials ».

Ici l'essai est mené de façon totalement connue : on sait quel patient reçoit quel traitement. Il ne permet donc pas d'apporter une preuve d'efficacité (aucune comparaison) puisqu'il est biaisé par le patient comme par le médecin, chacun adaptant son comportement face à l'événement qu'il vit.

Les premiers essais remontent aux années 1980 en Suède²⁵⁰ et au Mexique²⁵¹ sur des groupes de deux patients dans chaque essai. Les études portaient sur des cellules FVM provenant de fœtus âgés de 12 à 14 semaines et 8 à 10 semaines respectivement transplantées dans le striatum. Les résultats furent plutôt favorables avec une amélioration de plusieurs paramètres comme les scores UPDRS, l'échelle ADL (Activities of Daily Living), la qualité de vie et les besoins en lévodopa, l'augmentation des taux de F-dopa recapturée au PET scan ou l'activation des domaines moteurs cérébraux. Les études post mortem ont montré qu'au bout de 18 mois le patient bénéficiait d'un bon taux de survie du greffon dopaminergique (cellules TH+) avec une réinnervation du striatum médiée par le greffon. Bien que ces

premiers essais aient montré que les greffons allogéniques de VMF pouvaient survivre chez le parkinsonien, être fonctionnels, s'intégrer aux réseaux neuronaux et produire des bénéfices cliniques, les résultats étaient très variables. De plus la méthodologie des essais demandait aussi à être modifiée pour des essais en double aveugle.

❖ Les essais cliniques en double aveugle.

Les essais cliniques en double aveugle répondent au besoin de fonder les avancées médicales sur des faits prouvant leur efficacité. Le double aveugle correspond au fait que ni le patient (premier aveugle) ni le médecin (second aveugle) ne savent quel est le traitement reçu par le patient dans l'essai. Le patient ne change pas ainsi la perception de son traitement ou de sa maladie, et le médecin n'est pas tenté de modifier sa pratique médicale. Afin d'apporter une preuve d'efficacité, on compare deux groupes : un groupe « témoin » et un groupe « test », le but étant de montrer que le traitement apporté au groupe test est statistiquement plus efficace que celui apporté au groupe témoin. Le groupe témoin bénéficie suivant les cas soit d'un traitement placebo (dont les modalités miment celles du traitement du groupe test), soit d'un traitement de référence s'il en existe un, le patient ne devant pas souffrir d'une perte de chance dans le traitement de sa maladie. Dans ce second cas, les modalités des deux traitements sont croisées avec l'usage de placebo complémentaire dans les deux groupes afin de rendre indiscernable aux acteurs de l'essai (patient et médecin) qui reçoit quoi. Les modalités d'inclusion à une étude sont strictes (comparabilité des cas) et les inclusions à chaque groupe sont aléatoires (essai randomisé).

Dans le cas des essais de cellules FVM, les premiers essais menés à vue ont encouragé la mise en place d'essais en double aveugle. Ainsi deux essais cliniques en double aveugle de transplantation de cellules FVM furent montés dans les années 1990 par le NIH (*National Institutes of Health* américain). Les résultats du premier essai ont été publiés en 2001²⁵². Il incluait 40 patients parkinsoniens d'âge compris entre 37 et 75 ans avec une durée moyenne de maladie de 14 ans. Les patients ont été répartis en deux groupes : ceux recevant un greffon FVM et ceux ne bénéficiant que d'une chirurgie placebo (faux greffon). Les cellules FVM étaient issues d'embryons avortés d'âge compris entre 7 et 8 semaines, cultivées dans du milieu F12 avec 5 % de sérum placentaire humain durant 4 semaines avant l'opération. La transplantation s'est faite sous anesthésie locale avec un patient éveillé et avec des techniques de chirurgie stéréotaxique. Les tissus fœtaux ont été transplantés dans chaque putamen

(opération bilatérale), sans usage d'une immunosuppression à ce moment. Le groupe témoin a reçu une chirurgie placebo impliquant un trou fait à la fraise mais ne dépassant pas la dure-mère.

Les premiers résultats un an après l'opération ne montrèrent pas d'amélioration entre le groupe transplanté et le groupe témoin. Cependant, une amélioration était observable sur les scores UPDRS totaux et moteur des phases Off sous médication chez les patients âgés de moins de 60 ans. Les analyses complémentaires mirent en évidence une corrélation avec les réponses à la L-dopa en préopératoire plus qu'avec l'âge du patient, puisque les patients âgés ayant une bonne réponse à la L-dopa en préopératoire avaient, eux aussi, une certaine amélioration²⁵³. D'autres signes furent aussi mis ultérieurement en évidence : l'amélioration de l'akinésie et de la rigidité chez les patients jeunes (les tremblements ne répondirent pas à la transplantation). Malgré ces résultats modestes et variables, les imageries au PET scan montrèrent un accroissement significatif de la fixation de la F-dopa dans les putamen du groupe des transplantés par rapport à celui placebo. Les études post mortem ont aussi mis en évidence une survie du greffon et un développement de fibres dopaminergiques, malgré un nombre de cellules survivantes plus faible que dans d'autres essais. Enfin cet essai a aussi été le premier où des dyskinésies induites par le greffon (*Graft induced dyskinésias* GID) ont été décrites chez 15 % des patients transplantés plus d'un an après l'opération. Les GID sont des dyskinésies apparaissant en l'absence de traitement médicamenteux et en présence d'un greffon. Plusieurs de ces patients nécessitèrent des interventions chirurgicales ultérieures pour les soulager de ces GID²⁵⁴. La raison exacte de la survenue de GID reste encore incertaine, bien que différentes hypothèses aient été émises à ce sujet : taille des greffons, trajectoire chirurgicale utilisée, développement de « points chauds » (*hot spot*) dopaminergiques chez les patients transplantés, absence d'immunosuppression adéquate...

Le second essai clinique soutenu par le NIH incluait 34 patients d'âge compris entre 30 et 75 ans, présentant une maladie de parkinson avancée²⁵⁵. Deux groupes furent constitués par randomisation. Le groupe des transplantés a reçu une transplantation bilatérale dans le putamen avec pour chacun un ou quatre donneurs par côté. Le groupe placebo bénéficia d'une pseudo intervention chirurgicale. Ici les cellules FVM provenaient de fœtus d'âge compris entre 6 et 9 semaines et furent conservées 2 jours avant implantation dans un milieu de culture adéquate. A la différence du premier essai, les patients bénéficièrent d'une anesthésie générale à deux reprises à une semaine d'intervalle. Tous les patients eurent une immunosuppression à base de cyclosporine qui débuta 2 semaines avant l'opération et se

poursuivit jusqu'à 6 mois voire plus en post-opératoire. Les pseudo-interventions chirurgicales du groupe placebo consistèrent en la réalisation d'un trou dans la boîte crânienne à l'aide d'une fraise (un trépan) sans dépasser la dure-mère. Les résultats de cet essai furent mitigés. Soit aucune amélioration n'était notable, soit les améliorations n'étaient observables statistiquement qu'après stratification des patients en fonction de la sévérité de leur maladie, ceux ayant une maladie moins sévère au départ par exemple. Mais les améliorations furent de courte durée puisqu'elles faisaient place à une détérioration rapide 6 à 9 mois après, à la suite vraisemblablement de l'arrêt de l'immunosuppression. Ces résultats montrèrent tout de même que les bénéfices enregistrés étaient de même nature que ceux enregistrés lors des études à vue. Les études au PET scan ont montré une bonne augmentation de l'intégration de la F-dopa dans les deux groupes de transplantés (mais encore supérieure pour ceux ayant bénéficié de 4 donneurs) par rapport aux sujets témoins. Les études post-mortem montrèrent une bonne survie des greffons avec une réinnervation du striatum relativement continue (*seamless*). Là encore, le groupe réunissant les patients ayant bénéficié de 4 donneurs a les meilleurs résultats. Le principal problème fut l'importance des GID qui frappèrent 56,5 % des patients greffés 6 à 12 mois après la transplantation avec nécessité de réopérer certains patients.

Les résultats de ces deux essais permirent d'éliminer les principaux doutes qui entouraient l'utilité ou la sécurité des transplantations de cellules FVM. Malheureusement, ils ne permirent pas de résoudre les problèmes liés à la preuve d'efficacité de la technique au vu de la modeste amélioration non statistique qu'elle pouvait apporter et à la survenue de GID. De plus, ils ne permirent pas d'expliquer la cause de ces GID. Était-ce un problème lié à la sélection des patients, à celle des greffons, à l'immunosuppression ? Voyons un peu plus en détail en quoi chacun de ces points peut influencer sur le résultat d'une transplantation :

- La sélection des patients : cela a été pointé du doigt du fait que les résultats n'étaient pas les mêmes suivant le type de patients : ceux ayant une maladie moins sévère, ou une meilleure réponse à la L-dopa en préopératoire ayant de meilleurs résultats que les sujets âgés ;
- La préparation des greffons et la greffe elle-même : beaucoup de facteurs entrent en jeu : l'âge ou le nombre des embryons, les méthodes employées dans le prélèvement, le stockage plus ou moins long des greffons, la préparation des cellules ou la greffe. Ici chaque étape peut avoir sa propre influence sur la viabilité ou les capacités d'intégration des cellules et peut avoir compromis les capacités de réussite de la greffe ;

- L'immunosuppression: le cerveau est un organe pouvant avoir une réponse immunitaire forte. Le greffon peut réagir avec le système immunitaire de l'hôte particulièrement en cas de discordance des antigènes HLA. La réponse immune peut être enclenchée à la suite du drainage des antigènes du greffon hors du SNC par la lymphe, la présence de lymphocytes T activés patrouillant dans le cerveau ou une brèche dans la BHE suite à la procédure de greffe²⁵⁶. Dans le second essai, on ne peut s'empêcher de constater que la dégradation a eu lieu une fois la période d'immunosuppression par la cyclosporine de 6 mois passée. Les études post mortem ont montré une activation de la microglie et une réaction immunitaire (CD45) autour du greffon ;
- Les dyskinésies induites par le greffon (GID) : les raisons et les mécanismes entourant les GID ne sont pas totalement éclaircis. Elles ne s'expriment pas de la même manière que les dyskinésies induites par les traitements antiparkinsoniens (L-dopa). Différents facteurs ont été envisagés pour expliquer leur mécanisme : une réinnervation dopaminergique peu homogène du putamen de l'hôte par le greffon ; un effet causé par d'autres cellules que les précurseurs dopaminergiques dans le greffon comme les neurones sérotoninergiques qu'il pourrait contenir ; la taille du fragment greffé ou son positionnement par rapport au striatum. Aucun consensus n'a pour l'heure été adopté à ce propos avec pour conséquence une réévaluation des procédures de greffes dans la maladie de Parkinson. Cette réévaluation a d'ailleurs été mise à l'ordre du jour après la parution d'études post-mortem effectuées chez des patients greffés ayant reçu des cellules FVM de longue date (entre 4 et 14 ans après l'opération), chez lesquels une α -synucleinopathie a été découverte au sein du greffon^{257,258,259}. C'est assez surprenant car les greffons sont constitués de cellules « jeunes » en comparaison avec celles du SNC du receveur. De plus les α -synucléinopathies apparaissent généralement tardivement, si même elles apparaissent, puisqu'elles sont absentes chez certaines personnes bien que centenaires. Ces résultats indiqueraient donc une propagation de la maladie de l'hôte au greffon, bien que ces cellules dopaminergiques soient jeunes. D'autres études ont montré que l'avancée de la synucléinopathie évoluait aussi avec le temps²⁶⁰. Ces données ont aussi leur importance dans l'évaluation des greffes de cellules chez le parkinsonien.

7) Greffes xénogéniques : cellules porcines de mésencéphale ventral.

Les cellules embryonnaires du tissu neural de porc (cellules porcines de mésencéphale ventral ou PVM) ont depuis longtemps été considérées comme une source adaptée de cellules transplantables au cerveau humain. Elles peuvent en effet être modifiées génétiquement, elles proviennent d'organes ayant relativement la même taille qu'un cerveau humain et elles sont faciles à produire. Les premiers travaux montrèrent que ces cellules avaient un axone et une arborescence dendritique supérieure aux cellules humaines ainsi qu'un plus grand potentiel migratoire que les cellules allogéniques. Cela suggéra que les cellules xénogéniques avaient quelques avantages primaires supplémentaires par rapport aux cellules allogéniques dans leur capacité à viser les zones lésées et à recréer un circuit neuronal. Malgré tout, leur période de gestation ainsi que la taille de leur axone peut aussi demander un plus gros cerveau.

La capacité des PVM xénogreffées à survivre et à apporter quelques bénéfices fonctionnels aux animaux modèles a ouvert la voie à quelques essais cliniques à petite échelle. Dans une première étude²⁶¹, 12 patients parkinsoniens ont reçu une transplantation unilatérale dans le striatum d'une suspension de cellules porcines. Bien qu'une diminution de 19 % du score UPDRS ait été rapportée, il n'y eut aucune augmentation de la recapture de la F-dopa sur les sites de la greffe. Les études post-mortem ont montré qu'il n'y avait seulement 638 cellules TH+ sur les 12 millions de cellules survivantes dérivant du greffon porcin avec en plus une infiltration lymphocytaire malgré l'immunosuppression à la cyclosporine²⁶².

Une autre étude montra chez 18 patients parkinsoniens répartis entre un groupe greffé et un groupe témoin (chirurgie placebo), une amélioration modeste (20 à 25 % sur UPDRS) dans les deux groupes²⁶³.

Ces deux études ont limité, par leurs résultats décevants, l'usage possible des cellules PVM dans un cadre clinique, du fait qu'une greffe xénogénique devra toujours surmonter des problèmes supplémentaires par rapport à une greffe allogénique (rejet, infection par des virus porcins potentiels encore non connus). L'usage de cellules PVM ne pourra être fait qu'en présence de nouveaux éléments de connaissance allant dans ce sens.

8) Greffes de cellules souches.

Face aux échecs et aux demi-succès obtenus avec des greffons « classiques » (qu'ils soient autogéniques, allogéniques ou xénogéniques), la recherche d'une autre source de cellules est rapidement apparue comme une nécessité. Face à ce besoin, les cellules souches sont apparues comme un matériel idéal en théorie pour permettre la réalisation de thérapies régénératives cellulaires. Dans les faits, elles ne peuvent pas être utilisées telles quelles et nécessitent des manipulations pour les rendre exploitables. Le défi à relever pour utiliser des cellules souches dans le cadre du traitement de la maladie de Parkinson est l'obtention de cellules dopaminergiques et le maintien du phénotype dopaminergique.

a) Définition et rôle : qu'est-ce qu'une cellule souche ?

Les cellules souches représentent la possibilité pour le monde du vivant de passer d'organismes unicellulaires (où toutes les fonctions vitales nécessaires à la survie de la cellule sont assurées par la cellule grâce à ses organites et ses voies métaboliques), à des organismes pluricellulaires où des cellules distinctes restent associées entre elles pour ne former qu'un individu. Ce passage à la pluricellularité n'est rendu possible que grâce à une complexification de la structure de l'organisme, et à la différenciation des cellules qui le composent en plusieurs types cellulaires.

Les cellules souches prennent une importance toute particulière chez l'être pluricellulaire puisqu'elles sont le gage du développement et de la régénération de l'ensemble des cellules qui composent l'organisme. En effet, pour se reproduire, l'organisme pluricellulaire doit former par l'intermédiaire de deux cellules reproductrices vectrices de l'information génétique (les gamètes) une nouvelle cellule (l'œuf) qui n'est autre qu'un nouvel organisme. Cette cellule œuf représente la cellule souche absolue : elle porte toutes les possibilités en elle, tous les types cellulaires d'un être en sont issus. Au fil du développement embryonnaire du nouvel individu, les cellules se divisent, prolifèrent, et se différencient petit-à-petit. Plus les cellules se spécialisent, plus elles perdent le pouvoir prolifératif et la capacité de différenciation de l'œuf. L'indifférencié touche à l'immortalité, puisqu'il est source de potentialité énorme, alors que le différencié s'achemine vers une finalité qu'est la disparition et le remplacement par des éléments nouveaux. En effet, le renouvellement des structures anciennes est une réalité chez l'organisme pluricellulaire puisqu'il a une durée de vie plus

longue que celle des cellules dont il est formé. Cette fonction de renouvellement est dévolue à des cellules souches présentes au sein des organes, et qui présentent en partie les mêmes propriétés que les cellules embryonnaires responsables de la formation du corps. Ce type cellulaire, bien que présent en petit nombre, représente pour l'organisme une réserve de cellules virtuellement inépuisables. Elles sont l'une des clefs de voûte de la vie des organismes pluricellulaires. La régulation naturelle de ce pouvoir régénératif et prolifératif se fait par la mort cellulaire programmée (l'apoptose). Les deux processus étant fondamentaux à la survie de l'organisme. Goss dit d'ailleurs à cet effet « *S'il n'y avait pas de régénération, il n'y aurait pas de vie ; si tout pouvait régénérer, il n'y aurait pas de mort* »²⁶⁴. La prolifération porte les germes de la vie, l'apoptose garantit la disparition des éléments vieillis, lésés, surnuméraires ou aberrants.

Les propriétés qui caractérisent ces cellules souches si précieuses à l'organisme sont donc :

- La différenciation cellulaire permet la spécialisation, parfois progressive sur plusieurs générations, d'une cellule en un type cellulaire défini. La cellule souche n'est que très peu différenciée et ne se différencie pas elle-même, mais sa particularité est de pouvoir fournir des cellules qui peuvent se différencier en un type cellulaire défini. Cette modification cellulaire qu'est la différenciation s'explique par l'emploi différent du génome que font les différentes cellules. Toutes les cellules n'ont pas le même pouvoir de différenciation. On distingue :
 - o **La totipotence** : capacité de pouvoir régénérer tous les types cellulaires d'un organisme et potentiellement un organisme entier. Ce trait est retrouvé chez l'œuf et chez les cellules issues de celui-ci jusqu'au stade 8 cellules ;
 - o **La pluripotence** : capacité d'une cellule de pouvoir générer beaucoup de types cellulaires. Elle caractérise les stades embryonnaires peu avancés ;
 - o **La multipotence** : capacité d'un progéniteur cellulaire à se différencier en un petit nombre de phénotypes cellulaires différents ;
 - o **L'unipotence** : capacité pour une cellule de ne pouvoir engendrer qu'un seul type cellulaire.
- Un faible taux de division : à la différence de leur descendance vivant une prolifération intense, les cellules souches entrent rarement en mitose. Cela les met relativement à l'abri des agressions comme les chimiothérapies antimitotiques, les

radiations ionisantes, ou les erreurs de recopiage de l'ADN par l'ADN polymérase, et représente un gage de viabilité pour les populations cellulaires issues de la cellule souche (une mutation se produisant chez l'une d'elles se transmettant à tous ses descendants).

- La division asymétrique : qui permet l'obtention de deux pools cellulaires :
 - o Un contingent de cellules capables de proliférer et de se différencier en lignées.
La différenciation vient généralement à limiter la durée de vie des cellules engagée sur cette voie ;
 - o Un contingent de cellules indifférenciées, semblables à la cellule mère, entretenant la population de cellules souche et représentant une source de cellules neuves pour l'organisme.

La division asymétrique nécessite une régulation pour maintenir constant le pool de cellules souches en maîtrisant les divisions et la proportion de cellules entrant sur la voie de la différenciation (Figure 83).

- Une lignée immortelle : les cellules souches peuvent se diviser sur un nombre de génération infini, chaque cellule néoformée restant une cellule « jeune » riche de toutes ses caractéristiques, contrairement aux cellules entrées en différenciation.
- Différents types de cellules souches : Les cellules souches embryonnaires ne présentent pas les mêmes caractéristiques et les mêmes fonctions que les cellules souches de l'adulte. Les cellules embryonnaires jusqu'au stade 8 cellules possèdent encore toutes les possibilités de différenciation et de génération que renferme l'œuf (totipotence). Les stades suivant perdent la totipotence mais conservent un potentiel important. Les cellules souches de l'adulte ont perdu dans l'ensemble ce potentiel et ne peuvent donner naissance qu'à un nombre de types cellulaires limité. On voit ainsi que les cellules embryonnaires ont plus un rôle de génération alors que les cellules de l'adulte sont à la base du renouvellement des cellules au sein de l'organisme. Une cellule souche d'un organe fournissant des cellules rencontrées dans ce même organe. Outre les différences biologiques observées, ces deux types de cellules souches sont au centre des considérations éthiques qui accompagnent la recherche dans ce domaine de la biologie.

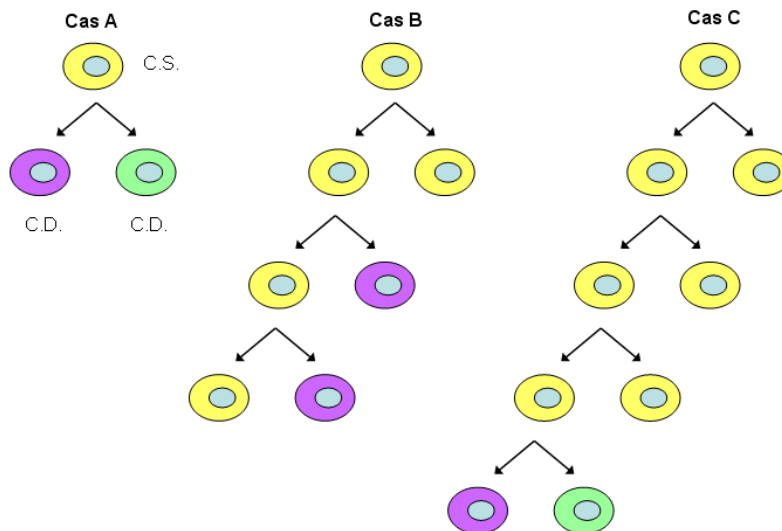


Figure 83 : Dynamique des cellules souches.

C.S : Cellule souche, C.D. : Cellule sur la voie de la différenciation.

Cas A : La capacité d'autorenouvellement n'est transmise à aucune des cellules filles, le pool des cellules souches perd définitivement un des éléments qui le compose.

Cas B : La division est asymétrique. Une cellule hérite de sa capacité d'autorenouvellement et des caractéristiques de cellule souche, l'autre s'engage sur la voie de la différenciation, voire de la prolifération. Le pool de cellules souches est conservé.

Cas C : La cellule mère se divise de manière symétrique et transmet ses propriétés à chacune des cellules filles. La division asymétrique intervient au hasard au cours de générations. On assiste à une expansion du pool de cellules souches ou à une prolifération tumorale.

Les cellules souches de part leurs propriétés apparaissent comme une population cellulaire pouvant offrir bien des possibilités dans le cadre de thérapies cellulaires. Mais quels types de cellules souches utiliser ? Quelles sont les possibilités offerte par le SNC dans le cadre de la maladie de Parkinson ?

b) Cellules souches cérébrales : le dogme du neurone... et ses limites.

i. La nature figée du neurone.

Durant la vie, les cellules se divisent et régénèrent les organes qu'elles constituent à leur rythme. Les cellules épithéliales de la muqueuse digestive se divisent plusieurs fois par jour pour entretenir cette barrière épithéliale tant sollicitée, les hépatocytes ne se divisent que deux fois par an en condition normale. Cette mécanique cellulaire suit celle du cycle cellulaire, aux phases de croissance se succèdent celles de division. Deux cas sont aussi possibles. Premièrement qu'une cellule mère déjà différenciée donne naissance à deux cellules filles semblables à la première, comme c'est le cas du foie. Deuxièmement qu'une cellule peu différenciée donne par la suite naissance à des cellules qui se sont différenciées, comme dans le cas de l'épithélium digestif ou des cellules basales peu différenciées donnent naissance à des cellules épithéliales bien différenciées ainsi qu'à d'autres cellules germinatives destinées à assurer le futur des prochaines générations cellulaires.

Dans ce schéma le cerveau avait une place à part. Il était communément admis, sous forme de dogme, que le cerveau accroissait sa population cellulaire durant les phases de croissance jusqu'à l'adolescence et qu'une fois la croissance cérébrale terminée, le contingent cellulaire du cerveau ne pouvait plus que diminuer. Pour expliquer cela, l'opinion scientifique se basait sur l'effort de différenciation qui caractérise le neurone. En effet, un neurone, pour acquérir les propriétés qui le caractérisent passe d'un stade primitif dont il est issu (le neuroblaste) à un stade hautement différencié via le passage d'un point de non retour dans son cycle cellulaire : la phase Go. A ce stade, le neurone fonctionnel est une cellule géante munie d'un prolongement, l'axone, qui peut atteindre une dimension considérable, ainsi qu'une arborisation fonctionnelle ramifiée, ou dendrites, située au pôle opposé à l'axone de la cellule. Les dendrites peuvent prendre une forme très développée et très complexifiée comme dans le cas des cellules de Purkinje du cervelet (Figure 84) ou celles de la rétine (Figure 85). Les neurones sont mis en relation entre eux via leurs axones et leurs dendrites pour former des architectures cérébrales complexes correspondant à des circuits neuronaux non moins complexes.



Figure 84 : Cellule de Purkinje de cervelet

Elément central du réseau synaptique cortical cérébelleux où se projettent des interneurons de la couche moléculaire, des cellules étoilées et en corbeille ainsi que les cellules des grains de la couche granulaire. Technique utilisée : imprégnation de Golgi

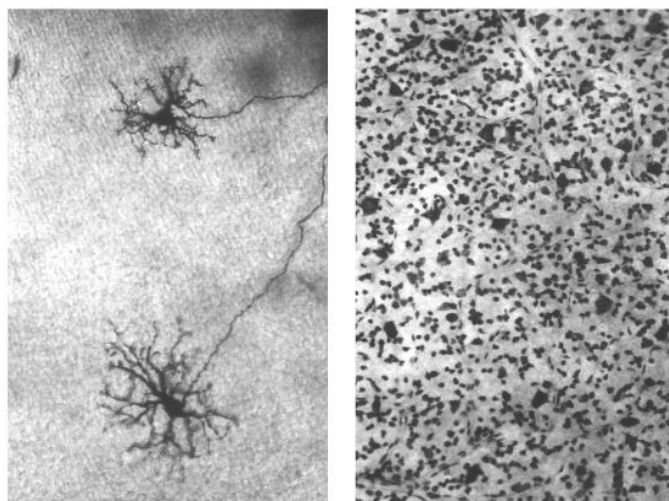


Figure 85 : Neurones de la rétine de rat.

Gauche: Deux neurones colorés par imprégnation de Golgi qui permet de visualiser le corps cellulaire et les nombreuses ramifications dendritiques assurent la connexion des cellules entre elles et l'édification d'un réseau cellulaire fonctionnel. Les axones sont les deux longues structures émanant du corps cellulaire et se prolongeant vers la droite. Les autres cellules ne sont pas colorées par cette technique et restent invisibles.

Droite: Photographie d'une région similaire de l'œil colorée par une autre méthode ne mettant en évidence que les corps cellulaires et non les dendrites ou les axones.

En raison de son implication dans l'élaboration de structures fonctionnelles complexes, le neurone ne peut subir les modifications profondes liées à la mitose et notamment la simplification de sa structure sur laquelle repose directement le fonctionnement du système nerveux. En conséquence les neurones jouissent dans leur grande majorité d'une longévité exceptionnelle et le dogme entourant la nature figée du neurone reste valide. Néanmoins, la nouvelle voie de recherche ouverte par une découverte fortuite tend à en confirmer les limites ...

ii. Où un oiseau réapprend à chanter à chaque printemps.

Tout commence avec le chant d'un oiseau et les observations d'un éthologiste américain, Fernando Nottebohm, de l'université Rockefeller à New-York dans les années 1970-1980. Petit rappel d'ornithologie :

Certains oiseaux tels les canaris vivent de façon structurée leur reproduction, celle-ci ne s'effectuant qu'après le bon déroulement d'une parade nuptiale. Ainsi, au printemps, le canari mâle émet un chant de cour pour attirer les femelles et éloigner d'éventuels rivaux. Un jeune oiseau apprend ce chant, par l'écoute et l'imitation du chant des autres oiseaux adultes de son espèce. En fait, l'oiseau 1) écoute, 2) mémorise puis 3) imite ce chant avec une grande précision au prix de remaniement des réseaux neuronaux situés dans le noyau vocal supérieur de son cerveau. L'élaboration du chant par un oiseau dépend de deux structures neuronales : une voie motrice responsable de l'exécution du chant et une voie régulatrice responsable de l'intégration des informations auditives ayant trait à la mélodie prise comme modèle. A partir de celle-ci, l'oiseau vocalise et corrige son chant jusqu'à ce qu'il soit semblable à celui qu'il a entendu.

Chez certaines espèces, et c'est le cas chez le canari, on observe que le chant de cour change tous les ans. La question qui se pose est donc de savoir si la disparition du chant de l'année précédente et le réapprentissage d'une nouvelle version s'accompagne ou non d'un remodelage de l'organisation des réseaux neuronaux du cerveau ?

En 1983, l'équipe du Docteur Nottebohm réussit à montrer que le remaniement des vocalises s'accompagne de la mort d'un certain nombre de neurones du centre vocal supérieur, à savoir les neurones Np qui contrôlent la voie motrice, alors qu'au contraire, les neurones Na appartenant à la voie régulatrice restent vivants. La mort neuronale des neurones Np s'accompagne de plus chaque année de l'apparition de nouveaux neurones²⁶⁵. Une première phase de mort neuronale survient à la fin de l'été une fois la saison des amours passée, suivie d'une seconde phase en janvier. On remarque d'ailleurs que le chant du canari perd de sa stabilité durant cette période. Ces deux phases de destruction neuronale précèdent l'incorporation maximale en octobre et en mars de nouveaux neurones Np.

Une seconde découverte est venue s'ajouter à celle de Nottebohm. Arturo Alvarez-Buylla et ses collaborateurs ont démontré que les nouveaux neurones produits ne proviennent pas du centre vocal supérieur lui-même mais qu'ils migrent à l'état de neuroblastes encore indifférenciés à partir d'une autre partie du cerveau²⁶⁶. La production du précurseur s'avère être permanente mais leur survie et leur intégration dans les réseaux neuronaux du centre

vocal supérieur dépend de façon cruciale de la production à cet endroit d'un facteur trophique le *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) dont la production est directement liée à la sécrétion de testostérone par les testicules. L'explication du caractère saisonnier du phénomène se fait à cet endroit : la sécrétion des hormones hypophysaires qui contrôlent elles-mêmes la reproduction et la sécrétion de testostérone est régulée par la durée d'éclairement quotidien²⁶⁷. Ainsi un chant de cour à but reproductif n'apparaît qu'au printemps pour disparaître à l'automne (Figure 86).

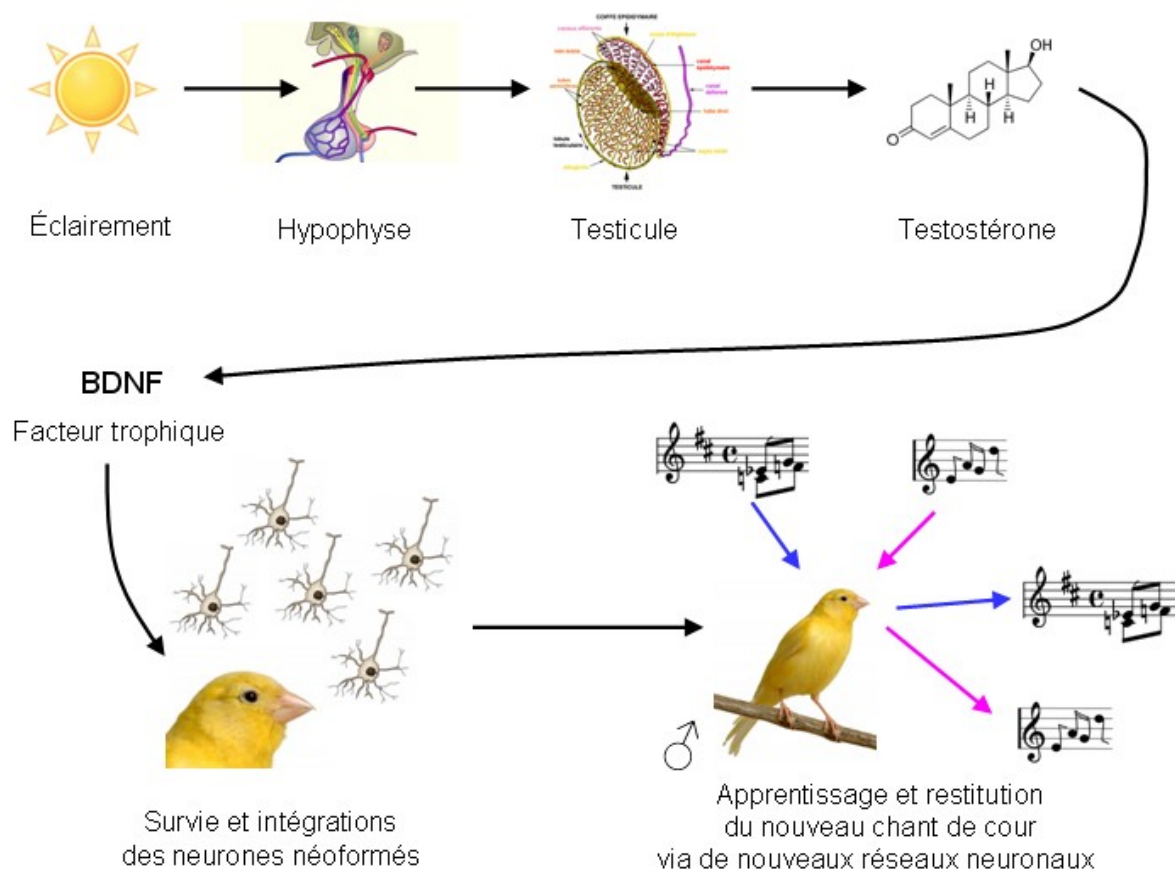


Figure 86 : Dépendance des cycles d'éclairement sur les mécanismes neurologiques de la parade nuptiale chez le canari.

La question de savoir si la destruction de neurones Np par un expérimentateur au niveau du centre vocal supérieur serait suivie du même remplacement que celui spontané des neurones Np, s'est posée. Les résultats ont montré qu'il n'en était rien. Le remplacement des neurones Np est donc un mécanisme physiologique sélectionné durant l'évolution qui ne s'applique pas à n'importe quelle population de neurones.

iii. Neurogenèse de l'adulte chez les mammifères.

Le dogme concernant l'absence de mitose chez les neurones de l'adulte étant si fort, les découvertes concernant le renouvellement neuronal chez les oiseaux a longtemps été considéré comme une simple curiosité zoologique. Bien que des preuves aient été apportées dès les années 1960 et ce jusqu'aux années 1980 par Altman²⁶⁸ et Bayer²⁶⁹, de l'existence d'une neurogenèse chez le rat adulte via des expériences portant sur l'incorporation de thymidine tritiée, il faudra attendre les avancées technologiques des années 1990 et les découvertes fondamentales de Luskin²⁷⁰ et Alvarez-Buylla²⁷¹ pour apporter la preuve convaincante de l'existence de cellules capables de produire de nouveaux neurones dans le cerveau des mammifères adultes. La production de nouveaux neurones chez l'adulte est qualifiée de neurogenèse secondaire en distinction de la neurogenèse primaire présente chez l'embryon

Deux exemples s'offrent pour illustrer cette réalité de neurogenèse secondaire. La capacité de régénération neuronale ayant été clairement démontrée dans les systèmes responsables de l'olfaction chez les rongeurs et dans le gyrus denté de l'hippocampe, structures impliquées dans la mémoire.

Dans le système de l'olfaction chez les rongeurs, plusieurs types de neurones (neurones sensoriels périphériques et neurones centraux) ont une durée de vie courte et bénéficient d'un renouvellement cellulaire constant durant la vie. Le bulbe olfactif des rongeurs est le relais entre l'épithélium sensoriel localisé dans les fosses nasales et le cortex cérébral où est conceptualisée l'odeur. On remarque que certains interneurons sont soumis à un renouvellement constant et que les neurones présents au niveau de l'épithélium sensoriel exposés au milieu extérieur sont eux aussi renouvelés en permanence grâce à des cellules souches indifférenciées localisées à la base de cet épithélium (Figure 87)^{272, 273}. Ce mécanisme n'est pas dénué d'intérêt puisqu'il participe directement à la performance olfactive des rongeurs.

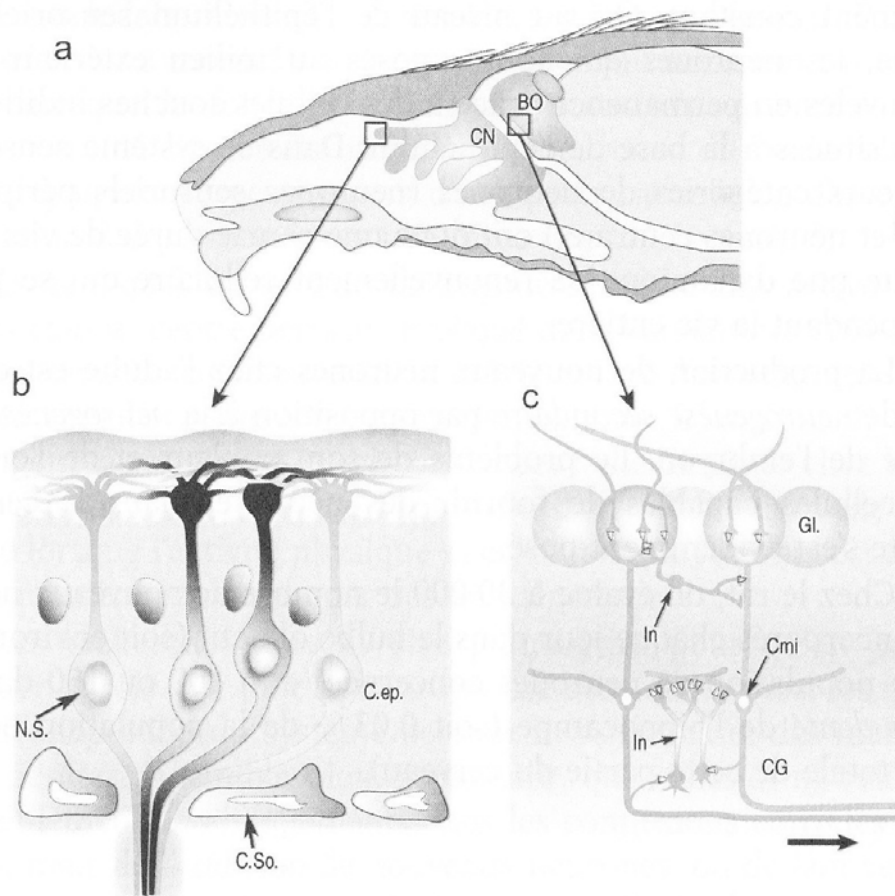


Figure 87 : Structure du système olfactif des rongeurs²⁷⁴.

- a) Coupe longitudinale d'une tête de souris. CN : cavité nasale avec épithélium olfactif. BO : Bulbe olfactif
 b) Epithélium sensoriel. C. ep : Cellules épithéliales. NS : Neurones sensoriels. C. So : Cellules souches pouvant remplacer les neurones sensoriels.
 c) Les prolongements des neurones sensoriels se dirigent vers les glomérules (Gl.) du bulbe olfactif où ils font synapse avec les terminaisons nerveuses des cellules mitrales (Cmi) interconnectées entre elles par des interneurons (In) qui constituent en profondeur la couche des grains (CG)

La neurogenèse secondaire du gyrus denté de l'hippocampe, structure impliquée dans la mémoire et la constitution de nouveaux souvenirs a été prouvée de manière indiscutable chez les primates y compris l'Homme. On a même pu démontrer que l'ampleur de cette neurogenèse varie en fonction des circonstances. Elle diminue chez le Rat subissant un stress alors qu'elle augmente lors de l'accroissement de l'activité physique de l'animal ou la prise prolongée d'antidépresseurs^{275,276}.

Ces mécanismes restent toutefois discrets : on estime que chez le Rat, 30 000 nouveaux neurones sont incorporés chaque jour dans le bulbe olfactif ce qui correspond à 1 % de la population de neurones concernés. Dans le gyrus denté de l'hippocampe, au niveau des

structures relatives à la mémoire, le nombre de neurones néoformés incorporés est de 100 à 150 soit 0,03 % de la population neuronale de cette partie du cerveau.

Malgré ces avancées, il reste à éclaircir le rôle adaptatif de la neurogenèse secondaire chez les mammifères, comme son influence à imprimer dans le système nerveux central les données acquises par l'expérience individuelle, que ce soit par la modification des connections entre les neurones, en l'addition de nouveaux neurones ou par le renouvellement par de nouveaux neurones dans certaines aires du cerveau.

iv. Origine des néo-neurones cérébraux.

La question de l'origine des cellules formées lors de la neurogenèse secondaire s'est rapidement posée en terme d'innovation médicale : trouver des progéniteurs neuronaux chez l'adulte en vue de potentiellement soigner des lésions cérébrales par thérapie cellulaire.

Il apparaît que les zones de génération sont toujours en étroit lien avec les liquides biologiques tel le sang ou le liquide céphalo-rachidien (LCR) du fait de la migration qu'effectuent les neuroblastes qui ne sont pas formés directement in situ. Les cellules souches fournissant des neurones au bulbe olfactif de la Souris se situent dans la zone sous ventriculaire (ZSV) sous le ventricule latéral du cerveau et doivent parcourir 8 mm pour rejoindre leur site définitif (Figure 88). Les cellules responsables du renouvellement de la zone granulaire du gyrus denté de l'hippocampe ne sont pas encore identifiées avec précision. Il est probable qu'elles se situent à proximité de cette zone avec peut-être une connexion vasculaire.

La ZSV est la couche germinale la plus étendue du cerveau adulte des mammifères. Elle comporte de nombreuses cellules en division à différents stades de maturation ayant chacun ses marqueurs propres, et forme une lignée aboutissant à la production des interneurones inhibiteurs GABAergiques et dopaminergiques du bulbe olfactif. Les stades observables sont :

- Des cellules souches qui se divisent peu (toutes les trois semaines) ;
- Des progéniteurs neuronaux issus des cellules souches se multipliant activement (division toutes les 17 h environs) ;

- Neuroblastes et glioblastes issus des progéniteurs. Les neuroblastes après plusieurs cycles de division deviennent post-mitotiques et irréversiblement différenciés pour devenir des neurones.

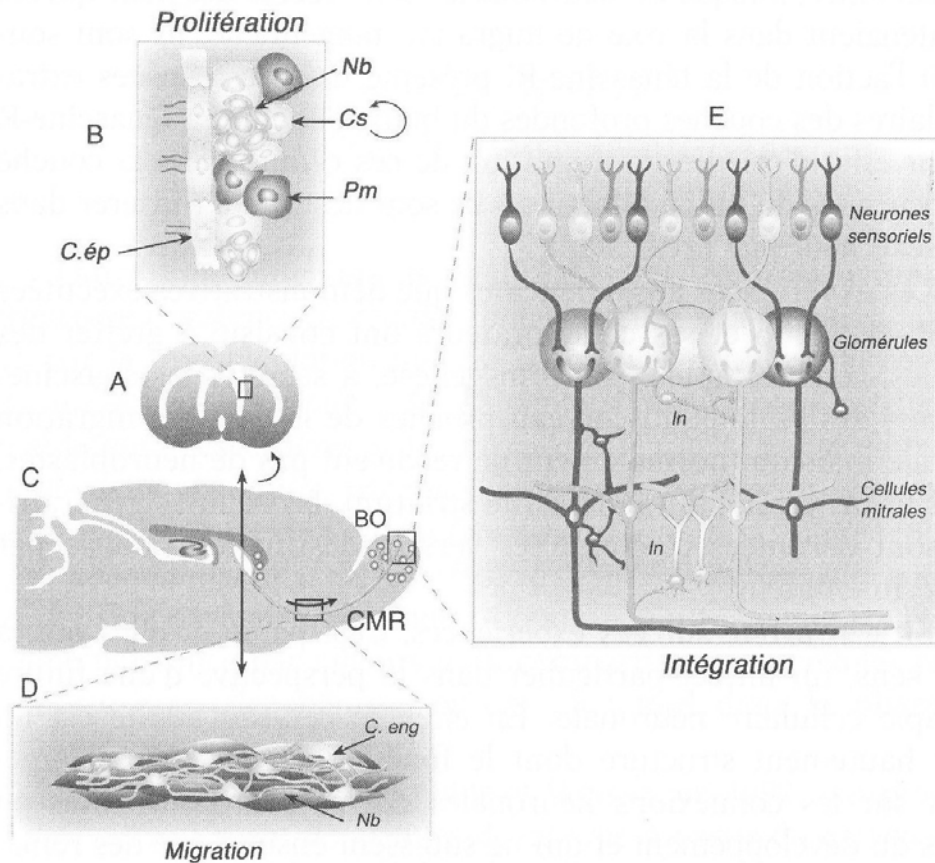


Figure 88 : Interneurones olfactifs de la Souris²⁷⁷.

(A) Les cellules souches assurant le renouvellement des cellules du bulbe olfactif se trouvent dans la paroi du ventricule cérébral.

(B) Les cellules souches (Cs) produisent des cellules prolifératives (Pm = précurseurs mitotiques) qui se différencient en neuroblastes (Nb). Ces cellules sont au contact de l'épithélium épendymaire cilié (C.ép) qui tapisse les ventricules cérébraux.

(C) Coupe longitudinale du cerveau de souris montrant la paroi du ventricule cérébral d'où se détachent les neuroblastes qui entrent dans le courant de migration rostral (CMR) en (D). Les Neuroblastes (Nb) sont entourés de cellules engainantes (C eng) qui limitent le courant migratoire.

(E) Le CMR aboutit au bulbe olfactif (BO) où les neuroblastes se substituent aux interneurones (In) soumis à la mort cellulaire par apoptose.

Les cellules migrent au sein d'un courant migratoire qui les conduit de la ZSV à leur site d'implantation. Le phénotype final n'est acquis qu'en fin de migration. Notons le rôle particulier que joue une protéine, la Tenascine-R, dans la migration et la signalisation des voies de migration des neuroblastes néoformés. La voie de migration de ces cellules olfactives est tangentielle dans un premier temps à la surface des ventricules cérébraux latéraux. Là, les cellules migrent en chaîne. Une fois le bulbe olfactif atteint, les cellules rompent cette chaîne et prennent une direction perpendiculaire à la première pour pouvoir s'insérer dans

l'architecture du bulbe olfactif. Celui-ci afin d'aider le phénomène produit une molécule, la reeline, qui intervient directement dans ce processus. Une fois les neuroblastes sortis de la voie de migration tangentielle, ils continuent à être soumis à l'action de la Tenascine-R présente dans les espaces extracellulaires des couches profondes du bulbe olfactif. Elle a pour effet d'orienter la migration des neuroblastes vers la couche de neurone du bulbe olfactif où ils doivent s'implanter dans le réseau neuronal préexistant²⁷⁸.

D'autres travaux^{279,280,281}, montrent que des cellules souches neuronales adultes endogènes, sont capables de régénérer chez des modèles expérimentaux, des neurones fonctionnels dans des zones lésées du cerveau, vers lesquels migrent des neuroblastes de la ZSV dont l'activité prolifératrice est accrue. Ici, il semble que les zones lésées puissent stimuler la croissance cellulaire et recruter les précurseurs disponibles. Dans ce cas, la ZSV fournit des neurones au bulbe olfactif mais peut aussi étendre ce phénomène à des structures voisines en cas de dommages comme des accidents vasculaires cérébraux, des traumatismes ou des séquelles d'ischémie.

v. Situation chez l'Homme.

Des études menées chez l'Homme ont tenté de montrer l'existence d'un courant migratoire de neuroblastes de la ZSV capables d'assurer le renouvellement des neurones du bulbe olfactif. Les difficultés de telles études reposent sur la qualité des échantillons (pièces opératoires et échantillons prélevés post mortem) et les différences anatomiques existant entre les modèles animaux étudiés et le cerveau humain.

Une première étude^{282,283}, confirme l'existence d'un foyer germinal dans la ZSV à partir duquel des cellules souches ont pu être isolées. Ces cellules présentent des caractères communs avec les astrocytes, un type de cellule gliale, par la présence d'une protéine fibrillaire caractéristique des astrocytes. Cependant, in vitro ces cellules sont capables de reformer des neurosphères ou amas cellulaires. Aucun courant migratoire n'a été observé dans la partie rostrale des ventricules latéraux. Cette étude tend à montrer que chez l'être humain, la ZSV est le siège d'une activité proliférative ne paraissant générer que des cellules gliales dont le devenir reste flou.

La seconde étude²⁸⁴, plus récente, montre l'existence d'un système de production de neurones olfactifs chez l'être humain comparable à celui des rongeurs, bien que plus difficile à mettre en évidence du fait des caractéristiques anatomiques de chaque espèce. Chez

l'Homme, le développement considérable du cortex a eu comme conséquence de placer une partie de la ZSV et du cortex rostral en avant du bulbe olfactif. De plus, chez l'Homme, le bulbe olfactif est proportionnellement plus petit que chez les rongeurs par rapport à la taille totale du cerveau. Il s'ensuit que le courant migratoire rostral issu de la ZSV se dirige d'abord vers l'arrière avant de rejoindre le bulbe olfactif. Ceci explique pourquoi les précédentes études n'avaient pu déterminer la migration neuronale vers le bulbe olfactif. De plus, il a été montré que les neuroblastes en migration se déplacent le long d'un canal unissant le ventricule latéral et le bulbe olfactif. Ce canal qui existe chez de nombreuses espèces était jusqu'alors inconnu chez l'être humain. La preuve que les neuroblastes qui rejoignent le bulbe olfactif chez l'adulte peuvent s'y installer et s'y différencier en neurones a aussi pu être apportée. L'impact de cette neurogenèse secondaire reste encore à découvrir.

vi. Perspectives.

A ce stade l'intérêt de ces découvertes est tel, chez les modèles animaux notamment, qu'il ouvre directement la porte à une perspective de thérapie cellulaire au niveau cérébral. En effet les expériences de greffe de cellules modifiées par transgénèse et rendues aptes à sécréter de la Tenascine-R, dans un cerveau de souris dans des zones voisines de la voie de migration rostrale, mais ne recevant normalement pas de neuroblastes néoformés, ont montré qu'il était possible d'y induire l'implantation de neuroblastes (Figure 89). Ainsi la zone d'implantation de cellules génératrices peut être modifiée par l'expérimentateur. L'idée dans le cas de la maladie de Parkinson serait de choisir comme tissu cible des neuroblastes : le striatum souffrant.

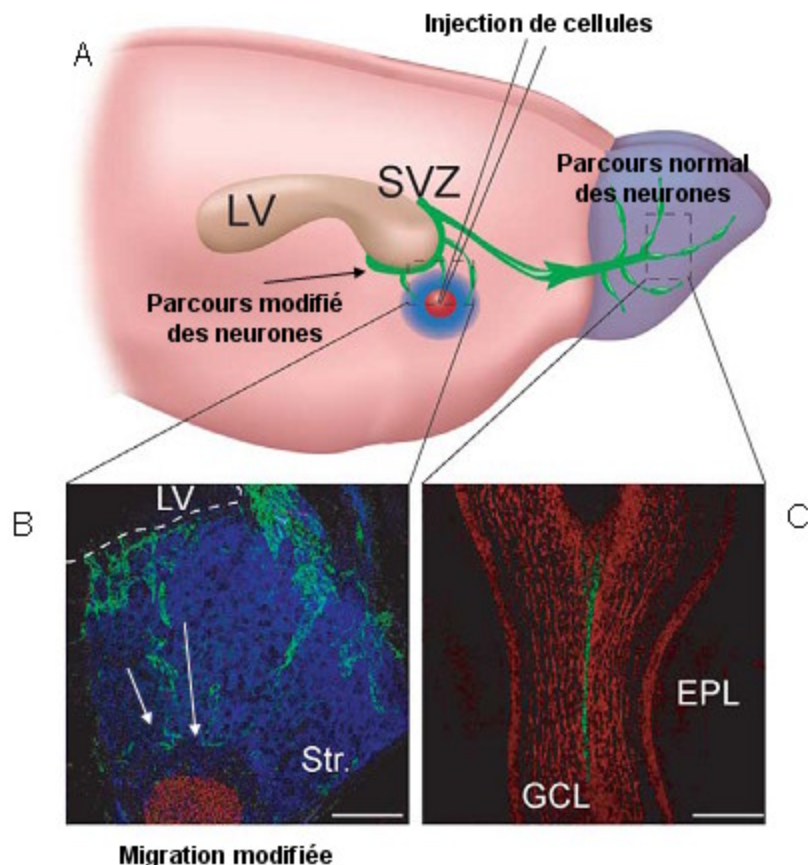


Figure 89 : La ténascine-R, une molécule des matrices extra-cellulaires, redirige la migration des neuroblastes²⁸⁵.

(A) Schéma représentant un cerveau de souris. La zone bleue représente l'aire riche en ténascine-R, les flèches vertes les courants migratoires des neuroblastes. Notez que l'expression ectopique de la ténascine-R dans le striatum réoriente les neuroblastes vers cette direction. Abréviations : LV : ventricule latéral. SVZ : zone sous ventriculaire.

(B) Les cellules greffées prémarquées par un colorant fluorescent (rouge PKH26) sécrétant de la ténascine-R furent placées dans le striatum au voisinage de la ZSV. La migration des neuroblastes vers la zone immuno-positif à la ténascine-R (bleue) est visualisée par l'usage de marquage vert de type PSA-NCAM. Abréviations : LV : ventricule latéral. Str : Striatum.

(C) Section coronale du bulbe olfactif montrant une expression de la ténascine-R en rouge. La migration des neuroblastes est visualisée par des anticorps PSA-NCAM marqués en vert. Abréviations: GCL = granule cell layer et EPL = external plexiform layer.

Le fonctionnement du cerveau repose sur une architecture cellulaire complexe et l'existence de réseaux d'information et de régulation hautement structurés reposant directement sur les connexions neuronales. Ceux-ci sont construits durant le développement et ne sont que peu modifiés par la suite. L'idée de pouvoir générer dans un cerveau adulte de nouveaux neurones endogènes et d'en contrôler l'évolution, via la connaissance des mécanismes régissant les phénomènes concernés, permettrait de définir des stratégies thérapeutiques où les neuroblastes seraient dirigés et différenciés de manière optimale.

Bien sûr le développement de telles techniques est long, d'une difficulté et d'une complexité qui échappent au néophyte, mais reste porteur de grands espoirs thérapeutiques.

Malgré tout, et Nicole Le Douarin nous le rappelle : « *L'immensité même des possibilités qu'ouvre un tel projet stimule, on le comprend, les imaginations, au point qu'il est parfois difficile de démêler le fantasme du discours rationnel dans les commentaires dont il est l'objet* »²⁸⁶.

c) Les essais de thérapie cellulaire menés avec des cellules souches.

Les cellules souches par leurs propriétés et leur facilité à être manipulées in vitro, sont considérées comme des cellules candidates de choix dans le cadre d'une thérapie cellulaire. Avec ces cellules, les objectifs sont :

- S'affranchir des greffes xénogéniques (et des risques qu'elles comportent) ;
- Générer des cellules définies à large échelle ;
- Garantir une efficacité fonctionnelle des greffons ;
- Contrôler la sécurité ;
- Limiter les effets adverses dus à l'usage de cellules souches (tumeurs et rejet immun).

Différents types de cellules souches ont été à ce jour expérimentés dans le cadre de la maladie de Parkinson :

- Cellules souches embryonnaires (CSE) ;
- Cellules précurseurs neurales (CPN) ;
- Cellules souches mésenchymateuses (CSMs).

Alors que certaines pistes déjà explorées, lors des expérimentations portant sur des greffes de matériel autologue, s'étaient montrées décevantes, les nouvelles perspectives offertes par les cellules souches permettent de nouveaux essais portant sur des cellules souches issus de ces tissus déjà expérimentés (exemple du glomus carotidien). En effet, un résultat encourageant peut être envisagé avec des cellules souches issues de tissus dopaminergiques, alors que les cellules différenciées de ces tissus n'avaient pas été performantes.

i. Cellules souches dérivant de greffons allogéniques.

Le principe d'utiliser des cellules souches dans le cadre d'une thérapie cellulaire n'est pas de les utiliser directement en tant qu'agents thérapeutiques, mais plutôt comme une source biologique de matériel greffable après un travail de culture, d'expansion et de différenciation cellulaire. Le but est d'obtenir des cellules dopaminergiques plus ou moins différenciées aptes à s'intégrer dans les structures cérébrales cibles de la greffe, capables de survivre et d'exprimer un phénotype TH+ catécholaminergique. Plusieurs types de cellules souches sont potentiellement utilisables, tous n'ayant pas les mêmes particularités biologiques ou le même stade de prédifférenciation. Ainsi, les opérations de différenciation en vue d'obtenir des candidats cellulaires à la greffe ne sont pas identiques (Figure 90).

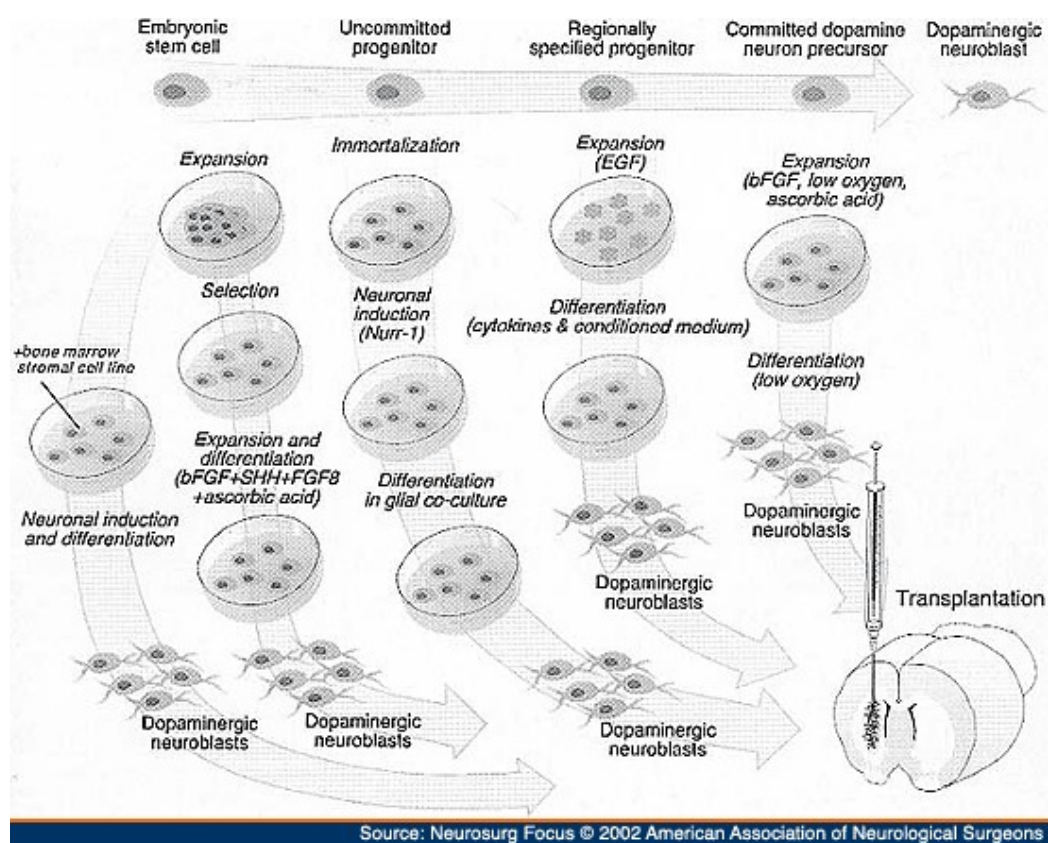


Figure 90 : Exemples de voies explorées pour la production de cellules dopaminergiques greffables dans le cadre de la MP.

❖ Cellules souches embryonnaires (CSE).

Les cellules CSE sont extraites du blastocyste et ont un potentiel d'auto-renouvellement associé à une totipotence. La première lignée de blastocystes humains établie fut le fruit de l'équipe de Thomson et collaborateurs en 1998²⁸⁷.

L'idée est d'utiliser des cellules CSE et de les pousser à adopter un phénotype de neurone dopaminergique. Pour cela, de nombreuses étapes de manipulation *in vivo* comme *in vitro* sont nécessaires à la formation de cellules souches neuronales.

Des études portant sur la souris ont permis la culture de telles cellules avec des implantations dans des striatums de souris parkinsoniennes. Les cellules ont réussi en partie à se différencier et à intégrer les structures neuronales dopaminergiques avec un certain gain fonctionnel, mais malheureusement de nombreux animaux présentèrent la formation de tératomes issus de cellules n'ayant pas réussi à se différencier²⁸⁸. D'autres efforts de recherche ont aussi porté sur la différenciation *in vitro* des cellules souches afin de pouvoir les transplanter à un stade plus différencié. Malheureusement le taux de cellules TH+ produites (qui exprime la TH ce qui traduit un phénotype catécholaminergique incluant la production de dopamine), n'était que très bas ($< 1\%$)²⁸⁹. De nombreuses équipes recherchent comment améliorer la différenciation des cellules CSE, chacune explorant des voies différentes (modification génétique, condition de culture, facteurs de croissance, systèmes de co-culture...) avec des résultats variables, mais parfois très efficaces (60 à 70 % pour les résultats les plus prometteurs chez des cellules humaines²⁹⁰). Les études portent souvent sur des cellules par la suite transplantées chez l'animal, classiquement des rats 6-OHDA ou des primates MPTP avec suivi des scores et de l'imagerie. Des expériences de transplantation de cellules humaines chez l'animal se sont révélées décevantes avec peu de recouvrement fonctionnel malgré une bonne survie des cellules TH+ au sein des greffons^{291, 292}. Différents facteurs peuvent être imputés à la réduction de la survie ou de l'efficacité des cellules dopaminergiques issues des cellules CSE humaines chez les modèles animaux, comme l'implantation de cellules ayant été conservées/cultivées trop longtemps *in vitro*, l'expression instable chez les transplants du phénotype TH+²⁹³, la formation de lésions non spécifiques imputables à une trop grande masse de cellules TH+ en prolifération²⁹⁴, ou la présence de progéniteurs continuant à se diviser au sein du greffon encore après la transplantation avec un risque d'effets adverses²⁹⁵.

À côté des problématiques relatives à la différenciation cellulaire, l'avenir des thérapies cellulaires à base de cellules CSE dépendra certainement de la capacité à éviter la

formation de tumeurs ou les rejets immunologiques. Le risque tumoral provient des formations de tératomes, tumeurs composées des 3 types cellulaires des 3 feuillets embryonnaires, chez les animaux modèles après implantation de cellules souches²⁹⁶. Une différenciation préalable des CSE in vitro réduit l'incidence de la formation de tumeurs après la greffe. A l'inverse, une différenciation trop poussée se révèle délétère dans la survie du greffon. Différentes pistes sont explorées afin de remédier à ces limites. Parmi celles-ci, la manipulation génétique pourrait être une issue à la formation de tumeurs par persistance de cellules prolifératives. Une hypothèse explorée, sans savoir si elle est réalisable, consiste au blocage de gènes contrôlant la prolifération tout en conservant les voies de survie cellulaire²⁹⁷. Une autre tentative consiste en l'insertion de gènes de suicide au sein des cellules CSE sous le contrôle d'agents thérapeutiques comme la tétracycline ou le gancyclovir²⁹⁸. D'autres pistes sont explorées comme l'utilisation d'agents pharmaceutiques ciblant la division cellulaire²⁹⁹, l'usage d'anticorps conjugué à la surface cellulaire ou de gènes particuliers permettant le tri des cellules par FACS (Fluorescent activating cell sorting)³⁰⁰ ou MACS (magnetic activated cell sorting)³⁰¹.

Malgré tout, les cellules CSE gardent un énorme potentiel comme source de cellules dopaminergiques greffables dans le cadre de la maladie de Parkinson, même si beaucoup de travail est encore nécessaire pour assurer l'efficacité et la sécurité des techniques mises en jeu permettant la production et la survie de véritables cellules nigrales.

❖ Précurseurs neuronaux d'origine fœtale.

Les précurseurs neuronaux sont des cellules souches de la lignée neuronale engagées sur la voie de la différenciation et ne pouvant généralement fournir que des neurones, des astrocytes ou des oligodendrocytes au terme de leur différenciation (Figure 91). On les trouve chez le fœtus mais aussi chez l'adulte. Ils dérivent des cellules CSE.

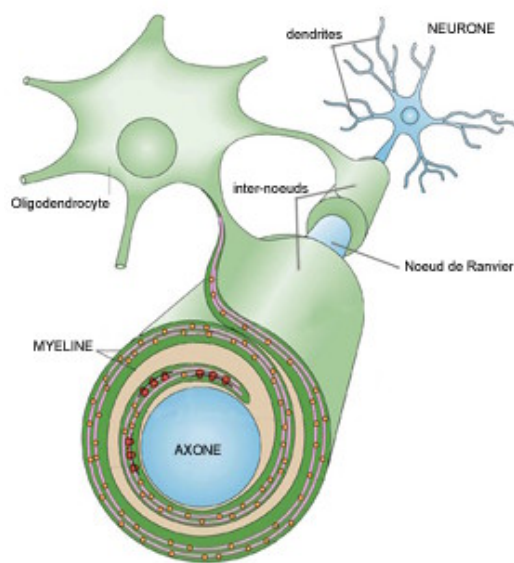
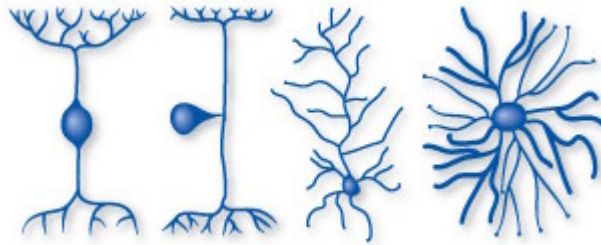
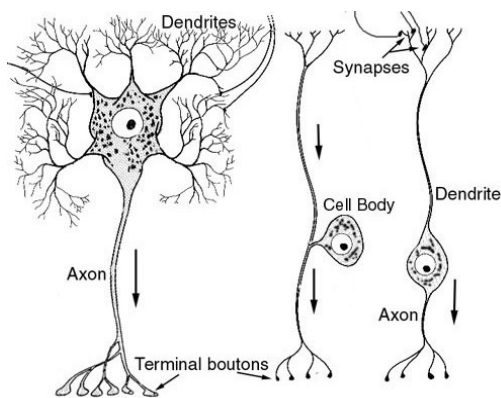
Les précurseurs neuronaux d'origine fœtale (*Fetal-derived neural precursor cells* ou FPC) sont isolables de nombreux sites chez les cerveaux fœtaux animaux ou humains, y compris le mésencéphale³⁰². Des études³⁰³, similaires à celles faites sur les cellules CSE, ont cherché à en faire une source de cellules transplantables dans le cadre de la maladie de Parkinson. Les FPC issus de toutes les zones du cerveau sont cultivables in vitro en présence de facteurs de croissance basiques tels le FGF et le EGF³⁰⁴. Même après une expansion prolongée, ils semblent garder certaines de leurs qualités originelles : ainsi la différenciation

dopaminergique semble être plus développée dans les cellules FPC issues du mésencéphale ventral que dans les FPC issues d'autres régions cérébrales³⁰⁵. Des études³⁰⁶ ont montré la possibilité de cultiver des cellules FPC issues de mésencéphale ventral murin in vitro et de produire un nombre significatif de neurones TH+ avec des bénéfices fonctionnels en cas de transplantation chez des rats modèles de la maladie de Parkinson. Les conditions de culture se sont aussi avérées avoir un impact sur le taux d'obtention de cellules TH+. Ainsi des conditions de culture avec un apport faible en O₂ favorisent l'obtention de phénotypes TH+³⁰⁷. Le choix des facteurs de croissance est, lui aussi, un facteur clef dans l'obtention ou l'amélioration de la différenciation ; d'excellents résultats (amélioration de la production de phénotype TH+ passant de 25 à 98 %) ont été obtenus par l'utilisation d'interleukine-1 (IL-1), d'IL-11, de LIF (*Leukaemia inhibitory factor*) ou de GDNF³⁰⁸. Les expériences visant à augmenter le phénotype TH+ et impliquant une modification génétique, se sont surtout intéressées aux gènes susceptibles de produire des facteurs impliqués dans la survie et la différenciation des cellules dopaminergiques. Des essais ont été ainsi menés sur les gènes : Nurr1, sonic hedgehog (SHH), Bcl-XL (protéine anti-apoptose), Mash1, Pitx3, Neurogenin2 (un facteur de transcription requis pour le développement des neurones dopaminergiques mésencéphaliques), Lmx1a, Msx1. Les résultats de la différenciation étaient variables et dans tous les cas, le taux de survie des cellules TH+ transplantées chez l'animal était plutôt faible : compris entre 0,8 et 4,3 %^{309, 310}.

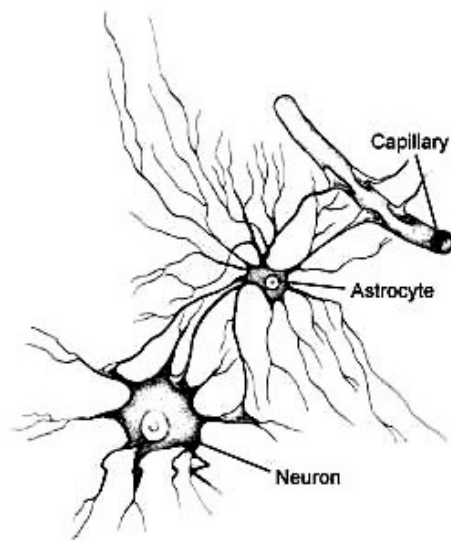
Les premières tentatives d'études impliquant des cellules issues de FPC issues de mésencéphale fœtal humain et stimulées par EGF ou FGF, n'ont permis la formation que d'un taux très bas de cellules dopaminergiques (< 0,01 %). Ces résultats décevants furent suivis par d'autres similaires lors de transplantation chez des rats parkinsoniens³¹¹. De nombreuses équipes ont, par la suite, tenté d'améliorer la technique, par modification des conditions de culture, l'usage de facteurs de croissances particuliers, ou de modifications génétiques, mais de nombreuses difficultés persistent : faible rendement de production de cellules TH+, faible survie des cellules TH+ après transplantation, perte du phénotype TH+... De plus, l'âge optimal des fœtus, fournissant les cellules FPC pour récolter celles-ci, n'est pas encore établi. Malgré toutes ces difficultés, les essais menés sur des cellules FPC eurent des résultats encourageants. En effet, même si dans les transplantations chez l'animal des divisions cellulaires continuaient à avoir lieu, aucun cas de développement de tumeurs dérivées des cellules FPC n'a été rapporté. Cette disparition du risque tumorigène fait des cellules FPC, par rapport aux cellules CSE, une source plus intéressante de précurseurs dopaminergiques malgré les premiers résultats obtenus avec cette population cellulaire. A coté des aspects

scientifiques et techniques de la différenciation, il subsiste toutefois une limite éthique à l'usage de cellules FPC du fait que ces cellules doivent être prélevées sur des fœtus avortés. Sur ce sujet aussi, des solutions sont à apporter.

On peut ainsi conclure que dans le cadre des cellules FPC, d'autres investigations doivent encore être menées afin d'établir un protocole abouti de production en quantité suffisante de neurones dopaminergiques avant essai chez l'Homme.



L'oligodendrocyte forme la myéline au niveau du système nerveux central (assurée par les cellules de Schwann au niveau du système nerveux périphérique). Dans la substance grise, ils ont une position proche des neurones, avec une relation métabolique. Dans la substance blanche, ils ont le rôle de myélinisation axonale. Ils procèdent à un enroulement progressif de leurs prolongements autour de l'axone, puis à un accolement des membranes et fusion sous forme de gaine de myéline. Un oligodendrocyte myélinise plusieurs axones sur une petite portion de leurs trajets. Il y a une proportionnalité entre le diamètre de l'axone et la longueur du segment interannulaire (entre deux nœuds de Ranvier).



Les astrocytes forment un réseau tridimensionnel dans le SNC avec un rôle de soutien et de maintien des structures. Ils participent au contact des synapses avec présence de petits prolongements courts et plats qui entourent les régions postsynaptiques des neurones et les régions latérales des fentes synaptiques avec une aide à la recapture des neuromédiateurs. Ils font le contact entre les neurones et les capillaires en recouvrant complètement la surface des capillaires. Ils jouent un rôle actif dans le métabolisme et l'alimentation en glucose des neurones. La sécrétion de glutamate par le neurone "active" l'action astrocytaire de pompage du glucose. De fait, ils participent à la barrière hémato-encéphalique et limitent les échanges entre le domaine vasculaire et le domaine glial. En cas de lésions cérébrales, ils prolifèrent dans un but de cicatrisation (gliose).

Figure 91 : Les types cellulaires issus des progéniteurs neuronaux.

Haut : Neurones et leurs différentes formes.

Milieu : Oligodendrocytes.

Bas : Astrocytes.

ii. Cellules souches issues de greffons autologues.

❖ Cellules souches du type précurseurs neuronaux adultes.

Il a fallu près de 30 ans pour que les premières découvertes³¹², suggérant l'existence de cellules souches dans le cerveau, soient confirmées par la mise en évidence de cellules de striatum de souris capables d'être isolées, de proliférer in vitro et de se différencier en astrocytes et neurones³¹³. A suivi rapidement la découverte de preuves sur la présence d'une neurogenèse chez l'adulte au sein de la ZSV³¹⁴ et de la zone subgranulaire du gyrus denté de l'hippocampe³¹⁵. D'autres investigations ont montré la présence de cellules capables de s'auto-renouveler, d'être isolées, cultivées et de se différencier in vitro dans de nombreuses régions du SNC de l'adulte : cortex cérébral³¹⁶, hypothalamus³¹⁷, septum³¹⁸, nerf optique³¹⁹, rétine³²⁰, moelle épinière³²¹. La présence de telles cellules dans la substantia nigra reste encore controversée³²².

Des liens entre maladie de Parkinson et la potentielle neurogenèse de la substantia nigra de l'adulte sont recherchés. Ainsi, celle-ci pourrait être influencée par différents facteurs comme l'abaissement des taux de facteurs de croissance au niveau local (GDNF, BDNF, Platelet derived growth factor : PDNF) dont les taux sont tous abaissés dans le cerveau médian durant la maladie de Parkinson³²³. D'autres facteurs sont aussi recherchés comme l'impact environnemental ou l'exercice physique.

De telles cellules représentent bien sûr une source potentielle de neurones dopaminergiques. Les expérimentations doivent encore progresser dans ce domaine.

❖ Cellules souches du glomus carotidien.

Des progéniteurs dérivés de la crête neurale sont présents dans le glomus carotidien chez la Souris³²⁴. L'hypoxie permet une division et une activation des progéniteurs pour donner de nouvelles cellules dopaminergiques du glomus carotidien capables de proliférer et de se différencier in vitro, ainsi que de produire du GDNF.

Suivant le principe des premiers essais menés sur des cellules autologues de glomus carotidien comme source de cellules de remplacement, l'idée d'utiliser ces cellules souches dans des protocoles similaires est prometteuse, bien qu'aucun résultat n'ait encore été déjà publié.

❖ Cellules souches mésenchymateuses.

Les cellules souches mésenchymateuses sont des cellules multipotentes non hématopoïétiques qui fournissent les structures stromales de la moelle osseuse. In vivo, elles fournissent des ostéocytes, des chondrocytes et des adipocytes, mais elles ont un potentiel de transdifférenciation pour former d'autres types non mésenchymateux de cellules comme des neurones. Des précurseurs mésenchymateux possédant un potentiel de différenciation ont, de plus, été trouvés dans le sang périphérique³²⁵. Cela en fait une source intéressante et facilement accessible de cellules souches pour des transplantations dans le cadre de maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson.

Ces cellules isolées chez le Rat et chez l'Homme en fonction de leurs marqueurs cellulaires, ont pu être différenciées en neurones dopaminergiques par des protocoles utilisant la transfection génique et des facteurs de croissances comme la forskoline, le *ciliary neurotrophic factor*, le GDNF et le bFGF. Par cette approche 41 % des 96,6 % cellules neuronales produites ont un phénotype TH+. Après transplantation chez le Rat, ces cellules ont montré une migration, une sécrétion de dopamine, et un recouvrement fonctionnel. La seule ombre vient du fait que leur potentiel de différenciation in vivo et les mécanismes de leur action au niveau cérébral restent encore méconnus. Ces points doivent être résolus avant toute tentative d'essai chez l'Homme³²⁶.

d) Bioéthique des cellules souches.

Nous ne développerons pas les problèmes éthiques soulevés par les avancées de la biologie. Mais nous appellerons à la plus grande prudence quant à l'impact que peut avoir la recherche sur l'opinion publique, un triomphalisme facile étant aussi préjudiciable qu'un refus systématique opposé par un groupe de pression. Chaque point de recherche pouvant offrir autant de bénéfices, de perspectives ou des pistes de recherche, que de contraintes, de limites, de dangers ou de détournements possibles. Soulignons aussi le rôle joué par certains médias qui attisent plus les passions qu'ils n'informent le citoyen. Enfin, rappelons qu'il est difficile d'aborder les questions de bioéthique, avec la connaissance nécessaire de la biologie qu'elles demandent, à celui qui voudrait émettre une opinion.

Les problèmes de bioéthique liés aux cellules souches portent essentiellement sur l'usage pouvant être fait des cellules souches fœtales et l'approvisionnement en ces mêmes cellules. Les dérives craintes sont essentiellement le clonage reproductif ou l'eugénisme. La question de l'approvisionnement fait davantage référence au fait que si l'on veut obtenir des cellules totipotentes ou avec une pluripotence très large, il faut sacrifier des embryons. En fonction des tissus cibles, des stades cellulaires requis ou des considérations religieuses, les expérimentations se voient ainsi facilitées ou non au regard de l'éthique. A titre d'exemple, l'embryon humain n'acquiert pas son statut d'humanité au même moment suivant les différentes traditions religieuses. Le catholicisme interdit la recherche sur les cellules embryonnaires puisqu'elle considère comme être humain à part entière une cellule œuf fécondée puisqu'elle est amenée à porter l'existence d'une personne. Au contraire, pour la tradition juive ce n'est qu'au quarantième jour de son développement que l'embryon gagne son humanité. Les recherches nécessitant des cellules embryonnaires y sont donc possibles avant le quarantième jour et impossibles après. Certaines techniques visant à produire des embryons « sans avenir » c'est-à-dire incapables de poursuivre leur développement, sont en voie de recherche. Cela permettrait par exemple d'invalidier l'argument opposé par les catholiques. Mais elles n'ont pas encore pu être applicables à l'espèce humaine (exemple : inactivation du gène *cdx2* nécessaire au développement du trophoblaste, le futur placenta³²⁷).

CONCLUSION.

Les thérapies cellulaires suscitent tous les espoirs tant cette approche de restauration des structures cellulaires et tissulaire répond à de fortes attentes et représente une avancée majeure dans le domaine de l'innovation médicale. Les premiers résultats obtenus à une échelle plus avancée que celle des essais thérapeutiques, dans le cadre du diabète par exemple, montrent à quel point la thérapie cellulaire peut être une réalité thérapeutique.

Dans le cadre de la maladie de Parkinson, bien que la recherche soit fertile et que de nombreux essais cliniques aient déjà été menés dans le domaine, trop d'obstacles empêchent encore l'usage de cette technique à grande échelle. Les difficultés à résoudre sont à la hauteur de l'extrême complexité de cette approche audacieuse et de la réalité biologique de la pathologie. Les principaux points à améliorer sont notamment :

- L'amélioration de l'état des connaissances concernant la physiopathologie moléculaire de la maladie de Parkinson ;
- L'identification de nouvelles cellules cibles et l'amélioration des manipulations cellulaires en phase pré-implantatoire ;
- La résolution des problèmes liés à l'approvisionnement en cellules cibles (sécurité, source, standardisation, éthique...) ;
- La maîtrise des processus de différenciation, de maintien des phénotypes, de survie cellulaire avant et après la greffe ;
- L'amélioration de la méthodologie des protocoles et l'amélioration des connaissances relatives aux différents facteurs entrant en jeu (nature des cellules sources, âge des cellules sources, cibles cérébrales, traitements statistiques, méthodologie des essais cliniques, comparabilité des essais entre eux) ;
- Une meilleure maîtrise des aspects immunologiques des transplantations xéno ou allogéniques ;
- Une amélioration de la sécurité (contamination, procédures opératoires, risque tumorigène) ;
- Une meilleure définition des bénéfices attendus et réalisables (aspects qualitatifs et quantitatifs) ;
- La nécessité de développer plusieurs protocoles répondant à plusieurs formes de la maladie (types cellulaires, cible anatomique). L'hétérogénéité de la maladie

- demande que chaque nouveau traitement soit efficace pour uniquement une catégorie de patients ciblés pour en améliorer l'efficacité ;
- L'élaboration de protocoles mixtes Thérapie cellulaire / Thérapie médicamenteuse ou Thérapie cellulaire / Thérapie génique / Thérapie médicamenteuse ;
 - L'élaboration de thérapies neuroprotectrices communes ou non aux différentes maladies neurodégénératives.

A première vue cette liste d'objectifs peut sembler longue et décourageante. Pourtant, le pessimisme ne doit pas être de rigueur. Comme nous l'avons vu, la recherche a été très dynamique ces dix dernières années et les progrès accomplis durant cette période sont immenses. L'avenir, même à moyen terme, peut réserver des développements applicables au delà d'une échelle purement expérimentale. L'absence temporaire de résultats nouveaux s'explique par le fait que de nombreuses études sont en cours de réalisation, la publication de nouveaux résultats peut nécessiter des délais importants en raison de l'incertitude à prévoir les avancées techniques. Enfin, rappelons que même des essais déjà réalisés peuvent encore être riches d'enseignements par le biais d'études de suivi.

A ce stade, la réponse à donner à notre question de départ peut être que les parkinsoniens ne sont pas encore entrés dans une nouvelle ère thérapeutique, bien qu'ils s'en approchent à grand pas. Les premières thérapies cellulaires permettront une restauration effective des structures lésées sans être synonyme de guérison. La guérison sera peut-être possible quand les mécanismes moléculaires de la maladie seront connus et compris précisément et que des approches neuroprotectrices efficaces auront été développées.

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

personne touchée par la maladie de Parkinson. Afin de combattre ces images fausses, et souvent rapportées par le patient parkinsonien ou ses proches, ainsi que pour dissiper tous malentendus rappelons que :

- La maladie de Parkinson ne se limite pas au tremblement ;
- Le tremblement est un symptôme de la maladie, le parkinsonien n'est ni un alcoolique, ni un drogué ;
- La maladie de Parkinson n'est pas qu'une « maladie de vieillard », elle peut toucher des personnes actives professionnellement ;
- La maladie de Parkinson n'affecte pas les facultés intellectuelles. La personne ne devient pas « un légume » ;
- La lenteur et la fatigue constituent des symptômes principaux : les personnes atteintes par la maladie de Parkinson ne sont ni des paresseux, ni des simulateurs ;
- La maladie de Parkinson bénéficie aujourd'hui de traitements efficaces permettant de mener une vie normale et active ;
- La maladie doit être acceptée par le patient et son entourage pour changer le regard. Accepter la différence, permet de développer de nouvelles ressources pour s'épanouir.

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

- ⁴³ AIZMAN O, BRIMAR H, UHLEN P et coll. Anatomical and physiological evidence for D1 and D2 dopamine receptor colonization in neostriatal neurons. *Nat Neurosci* 200 ; 3 : 226-230
- ⁴⁴ SMITH Y, KIEVAL JZ, Anatomy of the dopamine system in the basal ganglia. *TINS* 2000 ; 23 (suppl) : S28-S33
- ⁴⁵ BARTABET R, TURNER R, CHOCKAN V et coll. Dopaminergic neurons intrinsic to the primate striatum. *J Neuroscience* 1997; 17 : 6761-6768
- ⁴⁶ DEFEBVRE L. VERIN M. Op. cit
- ⁴⁷ VIALLET F, GAYRAUD D, BONNEFOI-KYRIACOU B et coll. Aspects cliniques et thérapeutiques de la maladie de Parkinson. *Encycl Med Chir Elsevier SAS Paris, Neurologie*, 17-060-A-50, 2001
- ⁴⁸ DEFEBVRE L. VERIN M. Op. cit
- ⁴⁹ VIALLET F. Op. cit.
- ⁵⁰ LEVY R, HAZRATI LN, HERRERO MT et coll. Re-evaluation of the functional anatomy of the basal ganglia in normal and Parkinson states. *Neuroscience* 1997 ; 76 : 335-343
- ⁵¹ NIEOULLON A. Dopamine and regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol* 2002 ; 67 : 53-83
- ⁵² BORAUD T, BEZARD E, BIOULAC B, GROSS CE. From single extracellular unit recording in experimental and human parkinsonism to the development of a functional concept of the role played by the basal ganglia in motor control. *Prog Neurobiol* 2002 ; 66 : 265-283
- ⁵³ SCHULTZ W. Predictive reward signal of dopamine neurons . *J Neurophysiol* 1998 ; 80 : 1-27
- ⁵⁴ BAR-GAD I, BERGMAN H. Stepping out of the box : Information processing in the neural networks of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 2001 ; 11 : 689-695
- ⁵⁵ BIOULAC B, BURBAUD P, CAZALETS JR, GROSS C. Fonctions motrices. *Encycl Med Chir Elsevier SAS Paris, Neurobiologie*, 17-02-D-10, 2004
- ⁵⁶ BERGMAN H, FEINGOLD A, NINI A et coll. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *TINS* 1998 ; 21 : 32-38
- ⁵⁷ OBESO JA. Op. cit.
- ⁵⁸ VIALLET F. Op. cit.
- ⁵⁹ MARSDEN CD. The mysterious motor function of the basal ganglia : the Robert Wartemberg lecture. *Neurology* 1982 ; 32 : 514-539
- ⁶⁰ DEFEBVRE L. VERIN M. Op. cit
- ⁶¹ NIEOULLON A. Op.cit
- ⁶² EBADI M. PFEIFFER RF. Parkinson's disease. Ed CRC Press, 2004 ISBN 0-8493-1590-5
- ⁶³ PURVES D, AUGUSTINE GJ, FITZPATRICK D, HAL WC, LAMANTINA AS, MCNAMARA JO, WHITE LE ; *Neuroscience*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc.. pp. 462-464. ISBN 0878936971. (2008)
- ⁶⁴ Ibid.
- ⁶⁵ HORNYKIEWICZ O. Biochemical aspects of Parkinson's disease. *Neurology* 1998 ; 51 : S2-S9
- ⁶⁶ HIRSCH E, GRAYBIEL AM, AGID YA, Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature* 1988 ; 334 : 345-348
- ⁶⁷ Ubiquitin Immunochemistry as a Diagnostic Aid for Community Pathologists Evaluating Patients Who Have Dementia Charleen T Chu, James L Caruso, Thomas J Cummings, John Ervin, Carlyn Rosenberg and Christine M Hulette
- ⁶⁸ Loeffler et al. *Journal of Neuroinflammation* 2006 3:29 doi:10.1186/1742-2094-3-29
- ⁶⁹ DEFEBVRE L, VERIN M. Op. cit.
- ⁷⁰ MAROTEAUX L et al. Synuclein : a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. *J Neurosci*. 1998 ; 8 : 2804.
- ⁷¹ SPILLANTINI MG et al. Assignment of human alpha-synuclein (SNCA) and beta-synuclein (SNBC) genes to chromosome 4q21 and 5q35. *Genomics*, 1995 ; 27 : 379
- ⁷² PEREZ RG et al. A role for alpha-synuclein in the regulation of dopamine biosynthesis. *J Neuroscience*. 2002 ; 22 : 3090.
- ⁷³ EBADI M. Op. cit.
- ⁷⁴ ABELIOVICH A, SCHMITZ Y, FARINAS I et coll. Mice lacking alpha-synuclein display functional deficits in the nigrostriatal dopamine system. *Neuron* 200 ; 25 : 239-252
- ⁷⁵ GOEDERT M. Op. cit.
- ⁷⁶ ZAGNOLI F. Op. cit. P14
- ⁷⁷ Ibid. P8
- ⁷⁸ DEFEBVRE L, DUJARDIN K. Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés. Paris, Monographie du neurologue Masson 2006.
- ⁷⁹ DAVIES GC, WILLIAMS AC, MARKEY SP. Chronic Parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. *Psychiatry Res* 1979 ; 1 : 249-254

- ⁸⁰ SECHI GB, AGNETTI V, PIREDDA M et coll. Acute and persistent parkinsonism after use of diquat. *Neurology* 1992 ; 42 : 261
- ⁸¹ SANCHEZ-RAMOS J, HEFTI F, WEINER W. Paraquat and Parkinson's disease. *Neurology* 1987 ; 37 : 728
- ⁸² BHATT MH, ELIAS MA, Mankodi AK. Acute and reversible parkinsonism due to organophosphate pesticide intoxication – five cases. *Neurology* 1999 ; 52 : 1467-1471
- ⁸³ LAI BCL, MARION SA, TESCHKE K et coll. Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Disord* 2002 ; 8 : 297—309.
- ⁸⁴ *Nature Reviews Neuroscience* 4; 365-375 (2003).
- ⁸⁵ TANNER CM et al. Parkinson Disease in twins : an etiology study. *JAMA*. 1999 ; 281 : 341
- ⁸⁶ ZAGNOLI F. Op. cit. P30
- ⁸⁷ Ibid. P32
- ⁸⁸ Ibid. P21
- ⁸⁹ DEFEBVRE L, VERIN M. Op. cit. p45-62
- ⁹⁰ DEFEBVRE L, VERIN M. Op. cit. p45
- ⁹¹ ZAGNOLI F Op. cit. P 20
- ⁹² Ibid. P 18
- ⁹³ Ibid. P 21
- ⁹⁴ Ibid. P 19
- ⁹⁵ J. QUEVAUVILLIERS. Dictionnaire médical de poche. Paris Masson 2005. p15
- ⁹⁶ KEMOUN G, DEFEBVRE L. Trouble de la marche dans la maladie de Parkinson. *Press Med* 2001 ; 30 : 443-468
- ⁹⁷ PETIT H, VERMERSCH P, PASQUIER F. Some clinical aspect of late onset Parkinsonism. *Clin Neurol Neurosurg* 1992 ; 94 : 5137-5151
- ⁹⁸ FRIEDMAN A. Old-onset Parkinson's disease compared with young-onset disease : clinical differences and similarities. *Acta Neurol Scand* 1994 ; 89 : 258-261
- ⁹⁹ HUISMAN E, UYLING HBM, HOOGLAND PV. A 100 % increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004 ; 19 : 687-692
- ¹⁰⁰ GERSCHLAGER W, MUNCHAU A, KATZENSCHLAGER R and coll. Natural history and syndromic association of orthostatic tremor : a review of 41 patients. *Mov Disord* 2004 ; 19 : 788-295
- ¹⁰¹ OLSON EJ, BOEVE BF, SILBER MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder : demographic, clinical and laboratory finding in 93 cases. *Brain* 2000 ; 123 : 331-339
- ¹⁰² ZAGNOLI F. Op. cit. P 43
- ¹⁰³ Ibid. P 170
- ¹⁰⁴ MARSDEN CD, PARKES J, Fluctuations of disability in Parkinson's disease : clinical aspects. In MARSDEN CD, FAHN S. *Movement Disorders, Neurology 2*. Butterworth, London, 1982 : 96-122.
- ¹⁰⁵ DEFEBVRE L, VERIN M. Op. cit. p52.
- ¹⁰⁶ QUINN NP. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1998 ; 51 (suppl 2) : S25-S29
- ¹⁰⁷ METMAN LV, KONITSIOTIS S, CHASE TN,. Pathophysiology of motor response complications in Parkinson's disease ; hypotheses on the why, where and what. *Mov Disord* 2000 ; 15 : 3-8
- ¹⁰⁸ DEFEBVRE L, VERIN M. Op. cit. p53
- ¹⁰⁹ FERNANDEZ W, STERN G. Hallucinations in Parkinsonian motor fluctuations. *Behav Neurol* 1992 ; 5 : 83-86
- ¹¹⁰ GIROTTI F, CARELLA F, GRASSI MP et coll. Motor and cognitive performance of parkinsonian patients in the on and off phases of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1986 ; 49 : 657-660
- ¹¹¹ DERKINDEREN P, VIDAILHET M. Dyskinésies provoquées par la L-dopa. *Rev Neurol* 2002 ; 158 : 7S92-7S101
- ¹¹² DEFEBVRE L, VERIN M. Op. cit. p54.
- ¹¹³ Ibid. p55.
- ¹¹⁴ MUENTER MD, SHARPLESS NS, TYCE GM et coll. Patterns of dystonia (« I-D-I » and « D-I-D ») in response to L-dopa therapy for Parkinson's disease. *Mayo Clin. Proc* 1997 ; 72 : 163-174.
- ¹¹⁵ DIETZ V, ZIJLSTRA W, ASSAIANTE C et coll. Balance control in Parkinson's disease. *Gait Post* 1993 ; 1 : 77-84.
- ¹¹⁶ DEFEBVRE L, VERIN M. Op. cit p63-77 et p144-147
- ¹¹⁷ POLLACK P, TRANCHANT C. Les autres symptômes de la phase évoluée de la Maladie de Parkinson. *Rev Neurol* 2000 ; 156 : S2b 165-173
- ¹¹⁸ DEWEY RB. Autonomic dysfunctions in Parkinson's disease. *Neurol Clin* 2004 ; 22 : S127-S139
- ¹¹⁹ JOST WH Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2003 250 (suppl1) : 28-30

- ¹²⁰ MICIELI G, TOSI P, MARCHESELLI S, CAVALLINI A. Autonomic dysfunctions in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003 ; 24 : S32-S34.
- ¹²¹ EDWARDS LL, PFEIFER RF, QUIGLEY EMM et coll. Gastrointestinal symptoms in Parkinson disease. *Mov Disord* 1991 ; 6 : 151-156
- ¹²² EDWARDS LL, QUIGLEY EMM, PFEIFER RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease : frequency and physiopathology. *Neurology* 1992 ; 42 : 726-732
- ¹²³ DOROZ P. Op. cit. p672
- ¹²⁴ Ibid p670
- ¹²⁵ SENARD JM. Troubles tensionnels au cours de la Maladie de Parkinson. In RASCOL A. La Maladie de Parkinson. Paris, Masson 1998 : 125-135
- ¹²⁶ SENARD JM, RAI S, LAPEYRE-MESTRE M et coll. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997 ; 63 : 584-589
- ¹²⁷ DOROZ P. Guide pratique des médicaments. Paris, Maloine 2009 (28^{ème} édition) p588
- ¹²⁸ ARAKI I, KITAHARA M, OIDA T, KUNO S. Voiding dysfunction and Parkinson's disease : urodynamic abnormalities and urinary symptoms. *J Urol* 2000 ; 164 : 1640-1643.
- ¹²⁹ BONNET AM, PICHON J, VIDAILHET M et coll. Urinary disturbances in striatonigral degeneration and Parkinson's disease : clinical and urodynamic aspects. *Mov Disord* 1997 ; 12 : 509-513.
- ¹³⁰ DEFEBVRE L, CASSIM F. Neurophysiologie des syndromes parkinsoniens. *Rev Neurol (Paris)* 2003 ; 159 : 3S62-74
- ¹³¹ VODUSEK DB, Sphincter EMG and differential diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2001 ; 16 : 600-607
- ¹³² DOROZ P. Op. cit. p1540
- ¹³³ BROWN RG, JAHANSHANI M, QUINN N, MARSDEN CD. Sexual dysfunction in patients with Parkinson's Disease and their partners. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990 ; 53 : 480-486
- ¹³⁴ SINGER C, WEINER WJ, SANCHEZ-RAMOS J, ACKERMAN M. Sexual function in patients with Parkinson's Disease *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1991 ; 10 : 942
- ¹³⁵ SAKAKIBARA R, SHINOTOH H, UCHIYAMA T et coll. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease *Autumn neurosci* 2001 ; 92 : 76-85
- ¹³⁶ YU M, ROANE DM, MINER CR, et coll. Dimensions of sexual dysfunction in Parkinson's Disease. *An J Geriatr Psychiatry* 2004 ; 12 : 221-226
- ¹³⁷ ELBAZ A, BOWER JH, PETERSON BJ et coll. Survival study of Parkinson disease in Olmstead County, Minesota. *Arch Neurol.* 2003 ; 60 : 91-96
- ¹³⁸ BERGER K, BRETELER MMB, HELMER C, et coll. Prognosis with Parkinson's disease in Europe : a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000 ; 54 (suppl5) : 24-27
- ¹³⁹ HOVERSTADT A, BOGAARD JM, MEERWALDT JD, VAN DER MECHE FGA. Pulmonary function in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1989 ; 52 : 329-333
- ¹⁴⁰ WEINER P, INZELBERG R, DAVIDOVITCH A et coll. Respiratory muscle performance and the perception of dyspnea in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci.* 2002 ; 29 : 68-72.
- ¹⁴¹ DE MARINIS M, STOCCHI F, TESTA SR et coll. Alterations of thermoregulation in Parkinson's disease. *Funct Neurol.* 1991 ; 6 : 279-283
- ¹⁴² SWINN L, SCHRAG A, VISWANATHAN R et coll. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003 ; 12 : 1459-1463
- ¹⁴³ GOETZ CG, TANNER CM, LEVY M et coll. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986 ; 1 : 45-49
- ¹⁴⁴ SANDYK R, BAMFORD CR, IANOCO RP,. Pain and sensory symptoms in Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 1988 ; 39 : 15-25
- ¹⁴⁵ FORD B, LOUIS ED, GREENE P, FAHN S. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998 ; 11 : 421-426
- ¹⁴⁶ DJALDETTI R, SHIFRIN A, ROGOWSKI Z et coll. Quantitative measurements of pain sensation in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 2004 ; 62 : 2171-2175
- ¹⁴⁷ PAL PK, CALNR DB, SAMII A, FLEMING JA. A review of normal sleep and its disturbances in Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Disord* 1999 ; 5 : 1-17
- ¹⁴⁸ FRIEDMAN JH, FRIEDMAN H. Fatigue in Parkinson disease. *Mov Disord* 2001 ; 16 : 1120-1122
- ¹⁴⁹ BROWN RG, DITTNER A, FINDLEY L, WESSELY SC. The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism Relat Disord* 2005 ; 11 : 49-55
- ¹⁵⁰ SCHULMAN LM, MINAGAR A, WEINER WJ. The effect of pregnancy in Parkinson disease. *Mov Disord* 200 ; 15 : 132-135
- ¹⁵¹ HAGELL P, ODIN P, VINGE E. Pregnancy in Parkinson's disease : a review of the literature and a case report. *Mov Disord* 1998 ; 13 : 34-38
- ¹⁵² ZAGNOLI F. Op. cit. P206 à 208

- 153 BERUBE L. Terminologie de neuropsychologie et de neurologie du comportement. Les Éditions de la Chenelière Inc., 1991 p. 7
- 154 MALAPANI C, PILLON B, DUBOIS B et coll. Impaired simultaneous cognitive task performance in Parkinson's disease : a dopamine-related dysfunction. *Neurology* 1994 ; 44 : 319-326
- 155 BROWN RG, MARSDEN CD. Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain* 1988 ; 111 : 323-345.
- 156 DEFEBVRE L, VERIN M. Op.cit. p84
- 157 RIDDERINKHOF KR, VAN DEN WILDENBERG WP, SEGALOWITZ JS et coll. Neurocognitive mechanisms of cognitive control : the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance, monitoring, and reward-based learning. *Brain Cogn* 2004 ; 56 : 129-140.
- 158 OWEN AM. Cognitive dysfunction in Parkinson's disease : the role of frontostriatal circuitry. *Neuroscientist* 2004 ; 10 : 525-537.
- 159 DEFEBVRE L, VERIN M. Op.cit. p85
- 160 AARSLAND D, ANDERSEN K, LARSEN JP et coll. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease : an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003 ; 60 : 387-392
- 161 McKEITH IG, GALASKO D, KOSAKA K et coll. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy Bodies (DLB) : report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996 ; 47 : 1113-1124.
- 162 SINFORIANI E, BANCHIERI L, ZUCHELLA C et coll. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease. *Arch Gerontol Geriatr* 2004 ; Suppl 9 : 387-391
- 163 LEENTJENS AFG, VAN DER AKKER M, ENSINCK KTJL et coll. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease : a register study. *Mov disord* 2003 ; 18 : 414 - 418
- 164 SCHUURMAN AG, VAN DER AKKER M, ENSINCK KTJL et coll. Increased risk of Parkinson's disease after depression. A retrospective cohort study. *Neurology* 2002 ; 58 : 1501-1504
- 165 BEJJANI BP, DAMIER P, ARNULF I et coll. Transient acute depression induced by high-frequency deep brain stimulation. *New Engl J Med* 1999 ; 340 : 1476-1480
- 166 LEENTJENS AFG. Depression in Parkinson's disease : conceptual issues and clinical challenges. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004 ; 17 : 120-126.
- 167 WALSHK, BENNETT G, Parkinson's disease and anxiety. *Postgrad Med J* 2001 ; 77 : 89-93
- 168 ZAGNOLI F. Op. cit. P132
- 169 EVANS AH, KATZENSCHLAGER R, PAVIOUR D et coll. Fluctuating in Parkinson's disease : its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004 ; 19 : 397-405.
- 170 DEFEBVRE L, VERIN M. Op.cit. p3-9
- 171 GIBB WRG, LEES AJ. The relevance of Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988 ; 51 : 745-752.
- 172 HENRY-AMAR M, PERNET P, in *Le Moniteur de l'Internat Pharmacie-Biologie 3^{ème} édition Tome 1*. Rueil-Malmaison, Editions Wolters Kluwer SA, 2007, p427-443
- 173 TANNER CM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin* 1992 ; 10 : 317-329.
- 174 ZHANG ZX, ROMAN CG. Worldwide occurrence of Parkinson's disease : an updated review. *Neuroepidemiology* 1993 ; 12 : 195-208
- 175 DE RIJK MC, LAUNER LJ, BERGER K et coll. Prevalence of Parkinson's disease in Europe : a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000 ; 54 (suppl 5) : 21-23
- 176 TISON F, DARTIGUES JF, DUBES F et coll. Prevalence of the Parkinson's disease in the Elderly : a population study in Gironde France. *Acta Neurol Scand* 1994 ; 90 : 110-115
- 177 TANNER CM. Op. cit.
- 178 DE RIJK MC, LAUNER LJ et al. Op. cit.
- 179 DEFEBVRE L, VERIN M. Op.cit. p4
- 180 TISON F, DARTIGUES JF, DUBES F et coll. Prevalence of the Parkinson's disease in the Elderly : a population study in Gironde France. *Acta Neurol Scand* 1994 ; 90 : 110-115
- 181 HENRY-AMAR M, PERNET P. Op. cit.
- 182 TWELVES D, PERKINS KSM, COUNSELL C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003 ; 18 : 19-31
- 183 DEFEBVRE L, VERIN M. Op.cit p3-9
- 184 TANNER CM. Op. cit.
- 185 Ibid.
- 186 ELBAZ A, BOWER JH, PETERSON BJ et coll. Survival study of Parkinson disease in Olmstead County, Minnesota. *Arch Neurol*. 2003 ; 60 : 91-96
- 187 FALL PA, SALEH AS, FREDRICKSON M et coll. Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients with Parkinson's Disease : a 9-year follow up. *Mov Disord*. 2003 ; 18 : 1312-1316

- ¹⁸⁸ BERGER K, BRETHER MMB, HELMER C, et coll. Prognosis with Parkinson's disease in Europe : a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000 ; 54 (suppl5) : 24-27
- ¹⁸⁹ DE RIJK MC, LAUNER LJ, BERGER K et coll. Op. cit.
- ¹⁹⁰ TISON F, DARTIGUES JF, DUBES F et coll. Op. cit.
- ¹⁹¹ Ibid.
- ¹⁹² Ibid.
- ¹⁹³ BRYSON HM, MILNE RJ, CHRISP P. Selegiline : an appraisal of its pharmacoeconomics and quality of life benefits in Parkinson's disease. *Pharmacoeconomics* 1992 ; 2 : 118-136
- ¹⁹⁴ LE PEN C, WAIT S, MOUTARD-MARTIN F et coll. Cost of illness and disease severity in a cohort of French patients with Parkinson's disease. *Pharmacoeconomics* 1999 ; 16 : 56-69
- ¹⁹⁵ ZAGNOLI F. Op. cit P162
- ¹⁹⁶ DEFEBVRE L, VERIN M. Op. cit p177
- ¹⁹⁷ DOROZ P. Op. cit.
- ¹⁹⁸ DEFEBVRE L, VERIN M. Op.cit p151-172
- ¹⁹⁹ LANDRY Y, Op. cit. P359
- ²⁰⁰ RASCOL O, BROOKS DJ, KORCZYN AD et coll. A five year study of incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J M* 2000 ; 342 : 1484 - 1491
- ²⁰¹ ZAGNOLI F. Op. cit. P78
- ²⁰² HOLLOWAY et coll. Parkinson study group. Pramipexole versus levodopa as initial treatment for Parkinson disease a 4 year randomized control trial. *Arch Neurol* 2004 ; 61 : 1044-1053
- ²⁰³ ZAGNOLI F. Op. cit. P78
- ²⁰⁴ Ibid.
- ²⁰⁵ Ibid
- ²⁰⁶ Ibid. P77
- ²⁰⁷ MYLLYLÄ VV, SOTANIEMI KA, VUORINGEN JA et coll. Selegiline as initial treatment in de novo parkinsonian patients. *Neurology* 1992 ; 42 : 339-343
- ²⁰⁸ GOLBE LI. Long term efficacy and safety of deprenyl (selegiline) in advanced Parkinson disease. *Neurology* 1989 ; 39 : 1109 – 1111.
- ²⁰⁹ RINNE UK, LARSEN JP, SIDEN A et coll. Entacapone enhance the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuation. *Neurology* 1998 ; 51 : 1309-1314
- ²¹⁰ KURTH MC, ADLER CH, HILAIRE MS et coll. Tolcapone improved motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuation : a multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 1997 ; 48 : 81-87
- ²¹¹ SCHWABS RS, ENGLAND ACJ, POSKANZER DC et coll. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *J Am Med Assoc* 1969 ; 208 : 1168-1170.
- ²¹² BLANCHET PJ, KONITSIOTIS S, CHASE TN. Amantadine reduces Levodopa-induced dyskinesias in parkinsonian monkeys. *Mov Disord* 1998 ; 13 : 798-802
- ²¹³ GOETZ CG. New lessons from old drugs : amantadine and Parkinson disease. *Neurology* 1998 ; 50 : 1211-1212
- ²¹⁴ DURIF F, DEBILLY B, GALITZKY M et coll. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson's disease : a double-blind placebo controlled study. *Neurology* 2004 ; 62 : 381-388
- ²¹⁵ RASCOL O, BROOKS DJ, KORCZYN AD et coll. A five year study of incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J M* 2000 ; 342 : 1484 - 1491
- ²¹⁶ ANAES Conférence de consensus du 3 mars 2000. La Maladie de Parkinson : critères diagnostics et thérapeutiques. Texte de recommandation.
- ²¹⁷ DEFEBVRE L., VERIN M. Op. cit P173-189
- ²¹⁸ ZAGNOLI F. Op. cit. P83-93
- ²¹⁹ DEFER GL, WIDNER H, MARIE RM et coll. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999 ; 14 : 572-584
- ²²⁰ BLOND S, TOUZET G, KRYSKOWIAK P et coll. Le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson : quelle technique retenir ? *Rev Neurol (Paris)* 2000 ; 156(suppl 2 Pt 2) : 257 : 269.
- ²²¹ FRAIX V, HOUETO JL, LAGRANGE C et coll. Résultats cliniques et économiques de la stimulation du noyau sous thalamique dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol (Paris)* 2005 ; 161 (suppl 1) : 15-16
- ²²² DEFEBVRE L, VERIN M. Op. cit p177
- ²²³ ZAGNOLI F. Op. cit. P87
- ²²⁴ VOLKMANN J, HERZOG J, KOPPER F et coll. Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Mov Disord* 2002 ; 17 (suppl 3) : S181-187.

- ²²⁵ DEFEBVRE L, VERIN M. Op. cit p181
- ²²⁶ SCHUURMAN PR, BOSCH DA, BOSSUYT PM et coll. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalatomy for suppression of severe tremor. *N. Engl. J. Med.* 2000 ; 342 : 461-468.
- ²²⁷ DEFEBVRE L, VERIN M. Op. cit p179
- ²²⁸ DEFEBVRE L, VERIN M. Op. cit p183
- ²²⁹ RWIJEYEKOON, RA BACKER. Cell replacement therapy for Parkinson's disease. *Biochim. Biophys Acta* (2008) uncorrected proof.
- ²³⁰ Ibid.
- ²³¹ Ibid.
- ²³² FREED WJ, MORIHISA JM, SPOOR E, HOFFER BJ, OLSON L, SEIGNER A, WYATT RJ. Transplanted adrenal chromaffin cells in rat brain reduce lesion-induced rotational behaviour. *Nature* 1981 ; 292 : 351-352
- ²³³ FREED WJ, POLTORAK M, BECKER JB,. Intracerebral adrenal medulla grafts : a review. *Exp. Neurol.* 1990 ; 110 : 139-166.
- ²³⁴ OLANOW CW, KOLLER W, GOETZ CG, STEBBINS GT, CAHILL DW, GAUGER LL, MORANTZ R et al. Autologous transplantation of adrenal medulla in Parkinson's disease. 18 month results. *Arch. Neurol.* 1990 ; 47 : 1286-1289
- ²³⁵ KORDOWER JH, COCHRAN E, PENN RD et al Putative chromaffin cel survival and enhanced host-derived TH-fiber innervation following a functional adrenal medulla autograft for Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 1991 ; 29 : 405-412
- ²³⁶ LOPEZ-LOZANO JJ, BRAVO G et al. Clinical outcome of cotransplantation of peripheral nerve and adrenal medulla in patients with parkinson's disease. *Clinica Puerta de Hierro Neural Transplantation Group. J. Neurosurg.* 1999 ; 90 : 875-882
- Ainsi que : HOWEL LL, BYRD LD. Et al Behavioral evaluation of hemiparkinsonian MPTP monkeys following dopamine pharmacological manipulation and adrenal co-graft transplantation. *Cell Transplant.* 2000 ; 9 : 609-622
- ²³⁷ OLSON L, BACKLUND EO, EBENDAL T, FREEDMAN R et al Intraputaminal infusion of nerve growth factor to support adrenal medullary autografts in Parkinson's disease. One year follow-up of first clinical trial. *Arch. Neurol.* 1991 ; 48 : 373-381
- ²³⁸ NAKAO N, KAKISHITA K et all. Enhancement of the response to levodopa therapy after intrastriatal transplantation of autologous sympathetic neurons in Patients with Parkinson disease. *J Neurosurg.*, 2001 ; 95 : 275-284
- ²³⁹ ITAKURA T, UEMATSU Y et all Transplantation of autologous sympathetic ganglion into the brain with Parkinson Disease. Long term follow up of 35 cases. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 1997 ; 69 : 112-115
- ²⁴⁰ ESPEJO EF, MONTORO RJ, et al. Cellular and functional recovery of Parkinsonian rats after intrastriatal transplantation of carotid body cell agregates, *Neuron.* 1998 ; 20 : 197-206.
- ²⁴¹ ARJONA V, MINGUEZ-CASTELLANOS A et al. Autotransplantation of human carotid body cell aggregates for treatment of Parkinson's disease. *Neurosurgery*, 2003 ; 53 : 321-328 (discussion 328-330).
- ²⁴² MINGUEZ-CASTELLANOS A, ESCAMILLA-SEVILLA F et al Carotid body autotransplantation in Parkinson's Disease : a clinical and positron emission tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007 ; 78 : 825-831.
- ²⁴³ GILL SS, PATEL GR et al. Direct infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease. *Nat. Med.* 2003 ; 9 : 589-595.
- ²⁴⁴ McKAY BS, GOODMAN B et al. Retinal pigment epithelial cell transplantation could provide trophic support in Parkinson's disease : result from an in vitro model system. *Expl. Neurol.* 2006 ; 201 : 234-243
- ²⁴⁵ Jacques Poirier, Service d'Histologie - Embryologie, Univ. Paris 6
- ²⁴⁶ SUBRAMANIAN D, et al. Striatalexén transplantation of human retinal pigment epithelial cells attached to microcarriers in hemiparkinsonian rats ameliorates behavioral deficits without provoking a host immune response. *Cell Transplant.* 2002 ; 11 : 207-214
- ²⁴⁷ Spheramine : <http://www.titanpharm.com/products-trials.php>.
- ²⁴⁸ PERLOW MJ and al. Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigro-striatal dopamin system. *Science*, 1979 ; 204 : 643-647
- ²⁴⁹ BJORKLUND A and al. Reconstruction of the nigro-striatal dopamine pathway by intra cerebral nigral transplants. *Brain Res.* 1979 ; 177 : 555-560
- ²⁵⁰ LINDVALL O. et al. Human foetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease. A detailed account of methodology and a 6-month follow-up. *Arch. Neurol.*, 1989 ; 46 : 615-631.
- ²⁵¹ MADRAZO I. et al Transplantation of fetal substantia nigra and adrenal medulla to the caudate nucleus in 2 patient with Parkinson's disease. *N. Eng. J. Med.*, 1988 ; 318 : 51

- ²⁵² FREED CR et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2001 ; 344 : 710-719
- ²⁵³ BJORKLUND A, et al. Neural transplantation for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2003 ; 2 : 437-445.
- ²⁵⁴ OLANOW CW, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2001 ; 345 : 146-147 (autor reply 147)
- ²⁵⁵ OLANOW CW et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2003 ; 54 : 403-414
- ²⁵⁶ SAYLES M, et al. The cellular repair of the brain in Parkinson's disease-past, present and future. *Transplant. Immunol.* 2004 ; 12 : 321-342
- ²⁵⁷ MENDEZ I et al. Dopamine neurons implanted into people with Parkinson's disease survive without pathology for 14 years. *Nat. Med.*, 2008 ; 14 : 507-509.
- ²⁵⁸ KORDOWER JH et al. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat. Med.* 2008 ; 14 : 504-506.
- ²⁵⁹ ENGLUND E, LI JY et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggesting host-to-graft disease propagation. *Nat. Med.*, 2008 ; 14 : 501-503
- ²⁶⁰ ANDERSON JP et al. Phosphorylation of Ser-129 is the dominant pathological modification of alpha- α -synuclein in familial and sporadic Lewy body disease. *J. Biol. Chem.* 2006 ; 281 : 29739-29752.
- ²⁶¹ SCHUMACHER JM. Et al Transplantation of embryonic porcine mesencephalic tissue in patients with PD. *Neurologt.* 2000 ; 54 : 1042-1050
- ²⁶² DEACON T. et al. Histological evidence of fetal pig neural cell survival after transplantation into a patient with Parkinson's disease. *Nat. Med.*, 1997 ; 3 : 350-353
- ²⁶³ Porcine Xenografts, Genzyme Press Release 2001. <http://www.genzyme.com/corp/media/Gen1%20PR%20-20041901.asp> ; <http://www.genvec.com/go.cfm?do=Press.View&prid=141>
- ²⁶⁴ GOSS RJ. Principles of regeneration. New York, New York Academic Press, 1969.
- ²⁶⁵ NOTTEBOHM F. « The road we travelled : discovery, choregraphy, and significance of brain replaceable neurons » *Ann. N. Y. Acad Sci*, vol 1016, 2004, 628-658
- ²⁶⁶ ALVAREZ-BULLYA A, KIRN JR, NOTTEBOHM F. "Birth of projection neurons in adult avian brain may be related to perceptual or motor learning". *Science*, 1990 ; vol 249 (4975) : 1444-1446
- ²⁶⁷ LEONARDO A, KONISHI M. « Decrystallization of adult bird song by perturbation of auditory feedback ». *Nature*. 1999 ; vol 399 : 466-470
- ²⁶⁸ ALTMAN J. Are new neurons formed in the brains of adult Mammals ? *Science*. 1962 ; 135 : 1127-11-28.
- ²⁶⁹ BAYER SA. 3H-Thymidine-radiographic Studies of neurogenesis in the rat olfactory bulb. *Exp. Brain Res.* 1983 ; 50 : 329-340
- ²⁷⁰ LUSKIN MB. Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron*. 1993 ; 11 : 173-189
- ²⁷¹ LOIS C, ALVAREZ-BULLYA A. Proliferating Subventricular Zone Cells in the adult Mammalian Forebrain can differentiate into neurons and glia. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1990 ; 90 : 2074-2077
- ²⁷² GHEUSI G, CREMER H, McLEAN H, CHAZAL G, VINCENT JD, LLEDO PM. Importance of newly generated neurons in the adult olfactory bulb for odor discrimination. *PNAS*, 2000 ; 97 : 1823-1828
- ²⁷³ ROCHEFORT C. GHEUSI G. VINCENT JD ? LLEDO PM. Enriched odor-exposure increases the number of newborn neurons in the adult olfactory bulb and improves odor memory. *J. Neurosci.* 2002 ; 22 : 2679-2689
- ²⁷⁴ LE DOUARIN N. Op. cit p245
- ²⁷⁵ GOULD E, TANAPAT P. *Biol. Psychiatry*. 1999 ; 46 : 1472.
- ²⁷⁶ GASPAR P, CASE O, MAROTEAUX L. *Nature Reviews Neuroscience*. 2003 ; 4 : 1002-1012
- ²⁷⁷ LE DOUARIN N. Op. cit. p249
- ²⁷⁸ SAGHATELYAN A, DE CHEVIGNY A, SCHACHNER M, LLEDO PM. Tenascin-R mediates activity dependant recruitment of neuroblast in the adult mouse forebrain. *Nature Neuroscience*, 2004 ; vol 7 (4) : 347-356
- ²⁷⁹ MAGAVI SS, LEAVITT BR, MACKLIS JD. Introduction of neurogenesis in the neocortex of adult mice. *Nature*, 2000 ; 405 : 951-955
- ²⁸⁰ ARVIDSSON A, COLLIN T, KIRIK K, KOKAIA Z, LINDVALL O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat. Med.* 2002 ; 8 : 963-970
- ²⁸¹ NAKATOMI H et coll. Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors. *Cell*, 2002 ; 110 : 429-441
- ²⁸² SANAI N, ALVAREZ-BULLYA A. Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cell but lack chain migration. *Nature*, 2004 ; 427 : 740-744
- ²⁸³ SANAI N et coll. Neural stem cells and the origin of gliomas. *N. Engl. J. Med.*, 2005 ; 353 : 811-822

- ²⁸⁴ CURTIS MA et al. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science*, 2007 ; vol 315 (5816) ; 1243-1246
- ²⁸⁵ LLEDO PM, SAGHATELYAN A. Integrating new neurons into the adult olfactory bulb: joining the network, life-death decisions, and the effects of sensory experience. *TRENDS in Neurosciences*, 2005 ; Vol 26 No 5 : 248-254
- ²⁸⁶ LE DOUARIN N. Op. cit p9
- ²⁸⁷ THOMSON JA et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282, 1998 ; 282 : 1145-1147.
- ²⁸⁸ BJORKLUND LM. Et al. Embryonic stem cells develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinsonon rat model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002 ; 99 : 2344-2349
- ²⁸⁹ REUBINOFF BE et al. Neural progénitors from human embryonic stem cells. *Nat. Biotechnol.* 2001 ; 19 : 1134-1140
- ²⁹⁰ SCHULTZ TC. et al. Differentiation of human embryonic stem cells to dopaminergic neurons in serum-free suspension culture. *Stem Cells*, 2004 ; 22 : 1218-1238.
- ²⁹¹ ROY NS et al. Functional engraftment of human ES cell-derived dopaminergic neurons enriched by coculture with telomerase-immortalized midbrain astrocytes. *Nat. Med.*, 2006 ; 12 : 1259-1268.
- ²⁹² CHO MS et al. Higly efficient and large scale generation of functional dopamine neurons from human embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2008 ; 105 : 3392-3397.
- ²⁹³ LI JY et al. Critical issues of clinical humain embryonic stem cell therapy for brain repair. *Trends Neurosci.* 2008 ; 31 : 146-153
- ²⁹⁴ ROY NS et al. Functional engraftment of human ES cell-derived dopaminergic neurons enriched by coculture with telomerase-immortalized midbrain astrocytes. *Nat. Med.* 2006 ; 12 : 1259-1268
- ²⁹⁵ ROY NS et al. Functional engraftment of human ES cell-derived dopaminergic neurons enriched by coculture with telomerase-immortalized midbrain astrocytes. *Nat. Med.* 2006 ; 12 : 1259-1268
- ²⁹⁶ BJORKLUND LM. Et al Embryonic stem cells develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinson rat model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002 ; 99 : 2244-2249
- ²⁹⁷ PARISH CL et al . Cripto as a target for improving embryonic stem cell-based therapy in Parkinson's disease. *Stem Cells*. 2005 ; 23 : 471-476
- ²⁹⁸ SCHULDINER M et al. Selective ablation of human embryonic stem cells expressing a suicide gene. *Stem Cells*. 2003 ; 21 : 257-265.
- ²⁹⁹ BIEBERICH E et al. Selective apoptosis of pluripotent mouse and human stem cells by novel ceramide analogues prevent tératoma formation and enrichies for neural precursors in ES cell-dervied neural transplants. *J. Cell. Biol.* 2004 ; 167 : 723-734
- ³⁰⁰ CHUNG S. et al Genetic selection of sox1GFP-expressing neural precursors removes residual tumorigenic pluripotent stem cells and attenuates tumor formation after transplantation. *J. Neurochem.* 2006 ; 97 : 1467-1480
- ³⁰¹ PRUSZAK J. et al Markers and methods for cell sorting of human embryonic stem cell-derived neural cell population. *Stem Cells*. 2007 ; 25 : 2257-2268.
- ³⁰² Temple S. The development of neural stem cells. *Nature*, 2001 ; 414 : 112-117
- ³⁰³ STUDER L et al. Transplantation of expended mesencephalic precursors leads to recovery in parkinsonian rats. *Nat. Neurosci.* 1998 ; 1 : 290-295.
- ³⁰⁴ GAGE FH et al. Isolation, characterization, and use of stem cells from the CNS. *Annu. Rev. Neurosci.* 1995 ; 18 : 159-192
- ³⁰⁵ HIGORUCHI S et al. Neural precursor cells derived from human embryonic brain retain regional specificity. *J. Neurosci. Res.* 2004 ; 75 : 817-824
- ³⁰⁶ STUDER L et al. Transplantation of expended mesencephalic precursors leads to recovery in parkinsonian rats. *Nat. Neurosci.* 1998 ; 1 : 290-295.
- ³⁰⁷ STUDER L et al. Enhanced proliferation, survival and dopaminergic differentiation of CNS precursors in lowered oxygen. *J. Neurosci.* 2000 ; 20 : 7377-7383
- ³⁰⁸ CARVEY PM et al A clonal line of mesemcephalic progenitor cells converted to dopamine neurons by hematopoietic cytokines : a source of cells for transplantation in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 2001 ; 171 : 98-108
- ³⁰⁹ TIMMER M et al. Dopaminergic properties and function after grafting of attached neural precursor cultures. *Neurobiol. Dis.* 2006 ; 21 : 587-606.
- ³¹⁰ STUDER L et al. Transplantation of expended mesencephalic precursors leads to recovery in parkinsonian rats. *Nat. Neurosci.* 1998 ; 1 : 290-295.
- ³¹¹ SVENDSEN CN et al Long-term survival of human central nervous system progénitors cells transplanted into a rat model of Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 1997 ; 148 : 135-146.
- ³¹² Altman J et al. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J. Comp. Neurol.* 1965 ; 124 : 319-335

-
- ³¹³ REYNOLDS BA, et al. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science*. 1992 ; 255 : 1707-1710
- ³¹⁴ LOIS C, ALVAREZ-BUYLLA A et al. Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1993 ; 90 : 2074-2077
- ³¹⁵ KUHN HG, et al. Neurogenesis in the rat dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J. Neurosci*. 1996 ; 16 : 2027-2033.
- ³¹⁶ PALMER TD et al. Fibroblast growth factor-2 activates a latent neurogenic program in neural stem cells from diverse regions of the adult CNS. *J. Neurosci*. 1999 ; 19 : 8487-8497
- ³¹⁷ MARKAKIS EA et al. Novel neuronal phenotypes from neural progenitor cells. *J. Neurosci*. 2004 ; 24 : 2886-2897
- ³¹⁸ PALMER TD et al FGF-2-responsive neuronal progenitors reside in proliferative and quiescent regions of the adult rodent brain. *Mol. Cell Neurosci*. 1995 ; 6 : 474-486
- ³¹⁹ PALMER TD et al. Fibroblast growth factor-2 activates a latent neurogenic program in neural stem cells from diverse regions of the adult CNS. *J. Neurosci*. 1999 ; 19 : 8487-8497
- ³²⁰ TROPEPE V et al. Retinal stem cells in the adult mammalian eye. *Science*. 2000 ; 287 : 2032-2036
- ³²¹ WEISS C et al. Multipotent CMS stem cells are present in the adult mammalian spinal cord and ventricular neuroaxis. *J. Neurosci*. 1996 ; 16 : 7599-7609
- ³²² ARMSTRONG et al. Neurodegeneration : a failure of neurogeneration ? *Lancet*. 2001 ; 358 : 1174-1176
- ³²³ MOHAPEL P, FRIELINGS DORF J et al. Platelet-derived growth factor (PDNF-BB) and brain-derived growth factor (BDNF) induce striatal neurogenesis in adult rats with 6-hydroxydopamine lesions. *Neuroscience*, 2005 ; 132 : 767-776
- ³²⁴ PARDAL R, ORTEGA-SAENZ P et al. Glia-like stem cells sustain physiologic neurogenesis in the adult mammalian carotid body. *Cell*. 2007 ; 131 : 364-377.
- ³²⁵ KIM O, HONMOU K, et al. Neural differentiation potential of peripheral blood and bone marrow derived precursor cells. *Brain Res*. 2006 ; 1123 : 27-33
- ³²⁶ DEZAWA M, KANNO H, HOSHINO M, et al. Specific induction of neuronal cells from bone marrow stromal cells and application for autologous transplantation. *J. Clin. Invest*. 2004 ; 113 : 1701-1710.
- ³²⁷ LE DOUARIN N. Op. cit p358