

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2012

N° 026

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par

Alexis MICHAUD

Présentée et soutenue publiquement le 24 janvier 2012

**LA MALADIE DE PARKINSON ET LES
TROUBLES TENSIONNELS LIES A LA
DYSAUTONOMIE :**

**A PROPOS D'UNE ETUDE CLINIQUE MENE
AU CHU DE NANTES**

Président : M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie

Membres du jury : M. Jean-Michel ROBERT, Professeur de Chimie Thérapeutique
Mme. Tiphaine ROUAUD, Neurologue, Chef de Clinique Assistant

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	5
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	8
INTRODUCTION	11
ETAT DES CONNAISSANCES	13
I- ANATOMIE DESCRIPTIVE DES NOYAUX GRIS CENTRAUX.....	14
II- ORGANISATION FONCTIONNELLE DES NOYAUX GRIS CENTRAUX	16
II-1. Organisation générale et connexions des noyaux gris centraux.....	16
II-2. La voie nigrostriée.....	17
II-3. Fonctionnement des boucles cortico-sous-corticales	18
II-4. Boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale motrice.....	20
II-4.1. Chez le sujet sain.....	20
II-4.2. Chez le sujet parkinsonien.....	21
III- LA MALADIE DE PARKINSON	22
III-1. Epidémiologie.....	22
III-1.1. Prévalence et incidence de la maladie de Parkinson	22
III-1.2. Aspects socio-économiques.....	23
III-2. Etiopathogénie	23
III-2.1. Hypothèses étiologiques.....	23
III-2.2. Atteinte des systèmes neuronaux dans la maladie de Parkinson	24
III-2.2.1. Lésions dopaminergiques	25
III-2.2.2. Lésions non dopaminergiques	25
III-2.3. Conséquences et progression des lésions neuronales	26
III-3. Aspects moléculaires impliqués dans le phénomène de dégénérescence neuronale.....	26
III-3.1. Altération de la chaîne respiratoire et stress oxydatif.....	27
III-3.2. Accumulation anormale d'agrégats protéiques dans les neurones.....	27
III-3.3. Synucléinopathie et maladie de Parkinson idiopathique	28
III-4. Symptômes inauguraux et histoire naturelle de la maladie de Parkinson	29
III-4.1. Historique de la maladie de Parkinson.....	29
III-4.2. Signes inauguraux moteurs et non moteurs.....	30
III-4.2.1. Le tremblement de repos	30
III-4.2.2. La rigidité	31
III-4.2.3. L'akinésie	31
III-4.2.4. Phénomènes sensitifs et douloureux.....	32
III-4.2.5. Troubles psychiques	32
III-4.3. Signes inauguraux à découverte récente.....	33
III-4.3.1. Les troubles de l'odorat	33
III-4.3.2. Les troubles du sommeil.....	33
III-4.3.3. La constipation.....	34
III-4.4. Evaluation et évolution de la maladie de Parkinson.....	34
III-4.4.1 Echelles standardisées d'évaluation	34

III-4.4.2 Evolution progressive de la maladie de Parkinson.....	35
III-4.5. Différentes formes cliniques d'évolution	36
III-5. Les signes cliniques tardifs.....	36
III-6. Complications sémiologiques : fluctuations d'activité et dyskinésies	37
III-7. Autre signe non moteur de la maladie de Parkinson : la dysautonomie	38
III-7.1. Système nerveux autonome et dysfonctionnement	38
III-7.2. Hypotension artérielle orthostatique	39
III-7.3. Troubles oraux et gastro-intestinaux	39
III-7.4. Troubles vésico-sphinctériens.....	40
III-7.5. Troubles sexuels.....	40
III-7.6. Troubles respiratoires	40
III-7.7. Autres troubles dysautonomiques divers	41
III-8. Traitements de la maladie de Parkinson.....	41
III-8.1. Historique pharmacologique.....	41
III-8.2. Traitements pharmacologiques des symptômes moteurs.....	42
III-8.2.1. Traitement dopaminergiques	42
III-8.2.1.1. La L-Dopa.....	42
III-8.2.1.2. Les agonistes dopaminergiques	43
III-8.2.1.3. L'amantadine.....	46
III-8.2.2. Traitements non dopaminergiques	46
III-8.2.2.1. Les inhibiteurs de catéchol-O-méthyl transférase (ICOMT)....	46
III-8.2.2.2. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B).....	46
III-8.2.2.3. Les anticholinergiques.....	47
III-8.2.3. Bilan du traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson	48
III-8.3. Perspectives de thérapeutiques futures	48
III-8.4. Traitements non pharmacologiques.....	49
III-8.4.1. Techniques chirurgicales.....	49
III-8.4.2. La rééducation physique et psychique	49
III-8.5. Traitements pharmacologiques de l'hypotension artérielle.....	50
IV- ETUDE DE LA PRESSION ARTERIELLE DANS LA MALADIE DE	
PARKINSON	51
IV-1. Etats des lieux.....	51
IV-1.1. Généralités.....	51
IV-1.2. Mécanismes régulateur de la PA chez le sujet sain	52
IV-1.2.1. Généralités.....	52
IV-1.2.2. Régulation nerveuse cardiaque et de la vasomotricité	52
IV-1.2.3. Régulation hormonale de la pression artérielle.....	53
IV-1.2.4 Régulation locale de la pression artérielle.....	54
IV-1.3. Rappel sur le traitement de l'hypertension artérielle	54
IV-1.3.1. Les antihypertenseurs centraux.....	54
IV-1.3.2. Les α -bloquants	55
IV-1.3.3. Les β -bloquants	56
IV-1.3.4. Les diurétiques	56
IV-1.3.5. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)	57
IV-1.3.6. Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II).....	57
IV-1.3.7. Les antagonistes calciques	58
IV-2. Dysfonctionnement du système de contrôle de la pression artérielle (PA)	

chez le patient parkinsonien.....	59
IV-2.1. Relation physiopathologique de la maladie de Parkinson et des troubles tensionnels liés à la dysautonomie.....	59
IV-2.2. Hypotension orthostatique (HO) et postprandiale (HP)	59
IV-2.2.1. Présentation.....	59
IV-2.2.2. Physiopathologie de l'HO	60
IV-2.3. Hypertension en décubitus et inversion nyctémérale de la tension artérielle chez les parkinsoniens	61
IV-2.3.1. Présentation.....	61
IV-2.3.2. Physiopathologie de l'hypertension en position allongée	61
IV-2.4. Impact des traitements sur la tension artérielle	62
IV-3. Outils de mesure et références	63
IV-3.1. La mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) ou Hôlter tensionnel.....	63
IV-3.2. Valeurs de référence de la tension artérielle	64
MATERIELS/METHODES ET PATIENTS.....	66
I- ETUDE DE LA PRESSION ARTERIELLE PAR MAPA	67
I-1 Déroulement de l'étude.....	67
I-2. Patients	69
II- ETUDE DE PRESCRIPTIONS MEDICAMENTEUSES DE PATIENTS PARKINSONIENS AVEC UN TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR.....	70
II-1 Déroulement de l'étude.....	70
II-2. Patients	71
RESULTATS – CONCLUSIONS.....	72
I- ETUDE DE LA PRESSION ARTERIELLE PAR MAPA	73
I-1. Allure des examens MAPA chez les sujets parkinsoniens de l'étude	73
I-2. Etude de la pression artérielle entre le jour et la nuit	76
I-3. Etude de la pression artérielle entre les patients parkinsoniens et un sujet sain (contrôle).....	77
I-4. Etude de la pression artérielle des patients parkinsoniens par rapport aux normes	79
I-5. Relation entre troubles tensionnels, dysautonomie et données cliniques des patients parkinsoniens.....	80
I-5.1 Troubles tensionnels et données cliniques pertinentes	80
I-5.2 Troubles tensionnels et questionnaire de dysautonomie (SCOPA-AUT)....	82
I-5.3 Quantification des hypotensions orthostatiques et des pics tensionnels..	83
II- ETUDE DE PRESCRIPTIONS MEDICAMENTEUSES DE PATIENTS PARKINSONIENS AVEC UN TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR.....	84
DISCUSSION – PERSPECTIVES.....	87
CONCLUSION.....	97
BIBLIOGRAPHIE	99
ANNEXES	111
ANNEXE 1 : UPDRS II	112
ANNEXE 2 : UPDRS III	114

ANNEXE 3 : Stade de Hoehn et Yahr	115
ANNEXE 4 : Questionnaire de dysautonomie : SCOPA-AUT	116
ANNEXE 5 : Table d'équivalence en L-Dopa des médicaments antiparkinsoniens.....	117
ANNEXE 6 : Manœuvre de Valsalva modifiée chez les patients parkinsoniens versus contrôle	118

ABREVIATIONS

ADH : AntiDiuretic Hormone (hormone antidiurétique)
ADN : Acide Desoxyribo-Nucléique
AHT : AntiHyperTenseurs
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANP : Atrial Natriuretic Peptide (peptide atrial natriurétique)
ARA II : Antagoniste de du Récepteur à l'Angiotensine II
ASI : Activité Sympathomimétique Intrinsèque
AT1 : récepteurs à l'AngioTensine de type 1
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
BREF : BatteRie d'EfficiencE Frontal
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CYP450 : CYtochrome P450
D1 et D2 : récepteurs Dopaminergiques 1 et 2
DA : dopamine
DHP : DihHydroPyridines
ESH-ESC : <i>European Society of Hypertension - European Society of Cardiology</i> (Société Européenne de l'Hypertension- Société Européenne de Cardiologie)
GABA : <i>Gama-Amino-Butyric Acid</i> (neurotransmetteur acide gamma-aminobutyrique)
GDNF : <i>Glial-cell Derived Neurotrophic Factor</i> (facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales)
Glu : glutamate
GPe et GPi : <i>globus pallidus</i> externe et interne
5-HT _{1a} : récepteur sérotoninergique (5-HydroTryptamine) de type 1a
H&Y : stade de Hoehn et Yahr (score chiffrant l'invalidité croissante décrivant le handicap moteur)
HAS : Haute Autorité de Santé
HO : Hypotension Orthostatique
HP : Hypotension Postprandiale
HTA : HyperTension Artérielle
ICOMT : Inhibiteur des Catéchol-O-Methyl Transférases

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMAO : Inhibiteur des Mono-Amine Oxydases
L-Dopa : isomère Levogyre de la Dopa, précurseur métabolique de la dopamine
L-DOPS : L-DihydroxyPhénylSerine
LP : Libération Prolongée
MAPA : Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
MIBG : MétalodoBenzylGuanidine
mmHg : millimètre de mercure (Hg)
MMS : *Mini Mental State* (test chiffrant la capacité mentale dans les maladies neurodégénératives)
MP : Maladie de Parkinson
MPTP et MPP + : 1-Méthyl-4-Phényl-1,2,4,6-TetrahydroPyridine et l'ion 1-Méthyl-4-PhénylPyridinium
NMDA : *N-Methyl D-Aspartic Acid* (acide N-méthyl D-aspartique)
NO : monoxyde d'azote
NPP : Noyau Pédiculo-Pontin
NST : Noyau Sous-Thalamique
PA : Pression Artérielle
PAS et PAD : Pression Artérielle Systolique et Diastolique
PDQ : *Parkinson's Disease Questionnaire* (questionnaire évaluant la qualité de vie dans la maladie de Parkinson)
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SNARE : *SNAp (Soluble NSF Attachment Protein) Receptor* (superfamille de complexes protéiques participant à la fusion vésiculaire lors de l'exocytose)
SNc et SNr : Substance Noire *pars compacta* et *pars reticulata*
STN : *Sub-Thalamic Nucleus* (noyau sous-thalamique)
TEP : Tomodensitométrie par Emission de Positons
UPDRS : *United Parkinson's Disease Rating Scale* (échelle de score unifiée chiffrant le handicap moteur de la maladie de Parkinson)

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Liste des figures

Fig. 1. Vue topographique des noyaux gris centraux dans le cerveau.....	14
Fig. 2. Vue sagittale des noyaux gris centraux	15
Fig. 3. Plan d'organisation général des ganglions de la base : relation entrée-sortie et polarité du réseau.....	15
Fig. 4. Diagramme schématique de la circuiterie fonctionnelle du système des ganglions de la base	16
Fig. 5. A : Illustration de la focalisation de l'information au sein du système des ganglions de la base, B : Représentation schématique globale des voies impliquées	17
Fig. 6. Représentation schématique des territoires fonctionnels dans le cortex : territoire moteur, associatif et limbique	18
Fig. 7. Les cinq boucles cortico-sous corticales (motrices, associatives et limbique).....	19
Fig. 8. Boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale : fonctionnement normal.....	20
Fig. 9. Boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale : fonctionnement anormal chez le parkinsonien	21
Fig. 10. Innervation sympathique et parasympathique du cœur et des vaisseaux	52
Fig. 11. Système baroréflexe	53
Fig. 12. Système rénine-angiotensine-aldostérone	54
Fig. 13. A. Appareillage classique de mesure ambulatoire de pression artérielle (MAPA), B. Disposition de l'appareillage de MAPA sur patient.....	68
Fig. 14. Profil tensionnel sur 24h par MAPA chez un sujet sain (contrôle), sans troubles tensionnels.....	74
Fig. 15. Profil tensionnel sur 24h par MAPA d'un patient parkinsonien type ayant des troubles tensionnels « potentiels » en lien avec la dysautonomie	74
Fig. 16. Profil tensionnel sur 24h par MAPA d'un patient parkinsonien type ayant des troubles tensionnels identifiés « avérés » en lien avec la dysautonomie	75
Fig. 17. Représentation graphique de moyennes tensionnelles le jour (orange) et la nuit (bleu) chez A. des patients sans troubles tensionnels diagnostiqués, B. des patients avec des troubles tensionnels « potentiels, » C. des patients avec des troubles tensionnels « avérés », en comparaison à un sujet sain (contrôle).....	78
Fig. 18. Moyennes globales des pressions artérielles systoliques et diastoliques A. le jour, B. la nuit, déterminées chez les patients parkinsoniens de l'étude (n=11).....	79
Fig. 19. Familles d'antihypertenseurs utilisées dans les prescriptions de l'HTA essentielle chez des patients parkinsoniens de Loire-Atlantique et de Vendée.....	84

Liste des tableaux

Tableau 1. Définitions et classification des niveaux de pression artérielle (mmHg).....	64
Tableau 2. Seuil de pression artérielle pour la définition de l'hypertension avec les différents types de mesures	65
Tableau 3. Moyennes des pressions artérielles révélées le jour et la nuit chez les patients de l'étude (n=11+ sain) classés selon leur statut de dysautonomie	76
Tableau 4. Détermination de la variation de la pression artérielle (Δ PA en %) entre le jour et la nuit chez les patients de l'étude (n=11 + sain) selon le diagnostic	77
Tableau 5. Données récapitulatives des pressions artérielles moyennes des sujets parkinsoniens (n=11) en comparaison aux normes des recommandations ESH-ESC	80
Tableau 6. Relations entre les troubles tensionnels retrouvés en MAPA chez les patients parkinsoniens et certains de leurs critères cliniques.....	81
Tableau 7. Résultats du questionnaire de dysautonomie SCOPA-AUT chez les patients parkinsoniens de l'étude (n=11)	82
Tableau 8. Résultats de l'analyse clinique des MAPA sur 24h concourant au diagnostic possible d'hypotension orthostatique/postprandiale et d'hypertension paroxystique	83
Tableau 9. Liste des β -bloquants utilisés par les prescripteurs chez leurs patients parkinsoniens parmi les ordonnances échantillonnées	86

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson (MP), comme chacun sait, est une maladie neurodégénérative causée par des lésions dopaminergiques situées à la fois au niveau central, touchant la voie nigrostriée, mais aussi situées au niveau périphérique (plexus nerveux particuliers).

En premier lieu, la maladie de Parkinson est considérée comme un désordre moteur primaire. Depuis la dernière décennie, de nombreuses évidences scientifiques ont documenté des aspects non moteurs de la maladie, conséquences d'une atteinte du système nerveux autonome (dysautonomie), comme la dépression, la constipation chronique, la perte de sensation olfactive, des perturbations du sommeil, la démence ou encore une atteinte orthostatique.

Ces symptômes peuvent couramment dominer le tableau clinique, en parallèle de la triade parkinsonienne (tremblement de repos, akinésie, rigidité) ; et il est relaté que de nombreux cas de patients présenteraient ces symptômes dysautonomiques, bien avant l'apparition des dérèglements moteurs, ce qui pourrait faire l'objet d'un diagnostic plus précoce de la maladie.

Parmi ces importants symptômes cliniques non moteurs, les altérations de la régulation de la pression artérielle commencent à être de plus en plus étudiées. Typiquement, les fluctuations tensionnelles concourent à une variété de conséquences morbides et à une mortalité plus grande, d'autant plus vrai, chez les malades parkinsoniens.

Dans cette étude, menée sur des patients parkinsoniens hospitalisés à l'hôpital Laënnec de Saint-Herblain (CHU de Nantes, 44), l'objectif a été de se focaliser sur l'observation du profil tensionnel par mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24h (MAPA) afin de détecter la présence de certains troubles, comme l'hypotension orthostatique et l'hypertension nocturne en position allongée, conséquences de la dysautonomie.

Une partie complémentaire du travail a été consacrée dans l'étude de prescriptions médicamenteuses chez des patients cumulant à la fois une maladie de Parkinson et une hypertension artérielle essentielle, pour percevoir un éventuel management pharmacologique dans cette catégorie de patients.

Dans un premier temps, nous ferons un descriptif complet de la MP, ses traitements et les découvertes récentes, puis nous ferons un rappel sur la pression artérielle et ses objectifs. Ensuite, nous aborderons les méthodes qui ont été employées pour cette thèse, et nous présenterons l'ensemble des résultats et des conclusions, avec la discussion qui s'y rapporte.

Comment s'exprime cliniquement les troubles tensionnels en lien avec la dysautonomie chez des sujets parkinsoniens ?,

Quelles sont les différences interindividuels et par rapport à un sujet sain ?,

Les fluctuations de la tension artérielle sont-elles en concordance avec le diagnostic des autres symptômes dysautonomiques de la MP ?,

Quels sont les risques attendus sur le moyen et le long terme de l'hypertension nocturne et l'hypotension orthostatique ?,

Quelle(s) méthode(s) de surveillance tensionnelle peut(/peuvent) être mise(s) en place dans le suivi des parkinsoniens ?,

Comment gérer le traitement en cas de co-morbidité MP /hypertension artérielle ?,

sont autant de diverses et nombreuses questions auxquelles cette thèse a souhaité répondre.

ETAT DES CONNAISSANCES

I- ANATOMIE DESCRIPTIVE DES NOYAUX GRIS CENTRAUX

Les noyaux gris centraux, appelés aussi les ganglions de la base (Meynert, 1874), sont des masses nucléaires grises incorporées dans la substance blanche du télencéphale. Ils sont impliqués dans le contrôle des fonctions motrices (1). La description par Meynert des ganglions de la base propose d'établir des connexions entre le cortex cérébral et la périphérie du corps par l'intermédiaire de systèmes de fibres de projections avec des relais ganglionnaires. Déjerine, en 1901, réfute cette composition structurale, en reprenant la définition des ganglions de la base, décrivant le corps strié (noyau caudé, putamen et pallidum), la couche optique (thalamus) et la région sous-optique (noyau sous thalamique et substance noire).

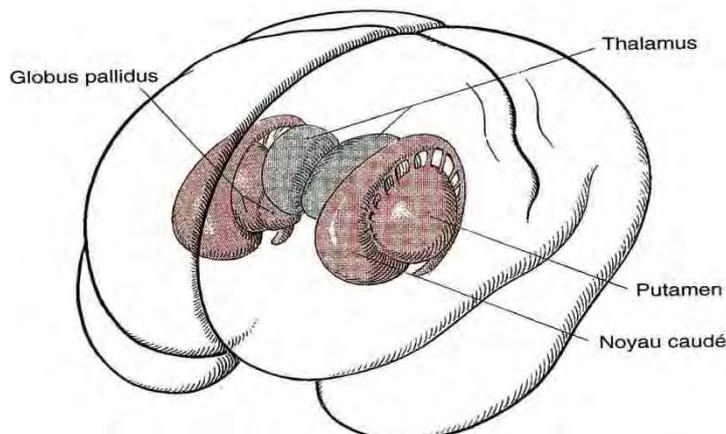
Foix et Nicolesco reprennent cette conception, en 1925, en y proposant quelques nuances : ils n'incluent pas le thalamus dans les noyaux gris centraux.

Actuellement, il est admis de représenter les noyaux de la base comme étant composés d'un ensemble de structures sous-corticales (2) comprenant (Fig.1, 2, 3, 4 et 5) :

- le striatum dorsal : noyau caudé et putamen, reliés entre eux par des ponts cellulaires en forme de rayures, lui donnant le nom communément rencontré de « corps strié ». Il est impliqué dans le mouvement volontaire ;
- le striatum ventral : noyau accumbens (notamment la région *core*), joue un rôle important dans le système de récompense, le plaisir, l'accoutumance et dépendance, la peur.

On retrouve des groupes cellulaires fonctionnellement associés :

- les *globus pallidus* externe (GPe) et interne (GPi), ont un rôle dans la motricité et la commande de la posture ainsi que dans les fonctions non motrices (émotions, cognition) ;
- le noyau sous-thalamique (ou sub-thalamique) ;
- la substance noire avec la *pars reticulata* (SNr) et *compacta* (SNc). Elle participe au contrôle de la motricité.



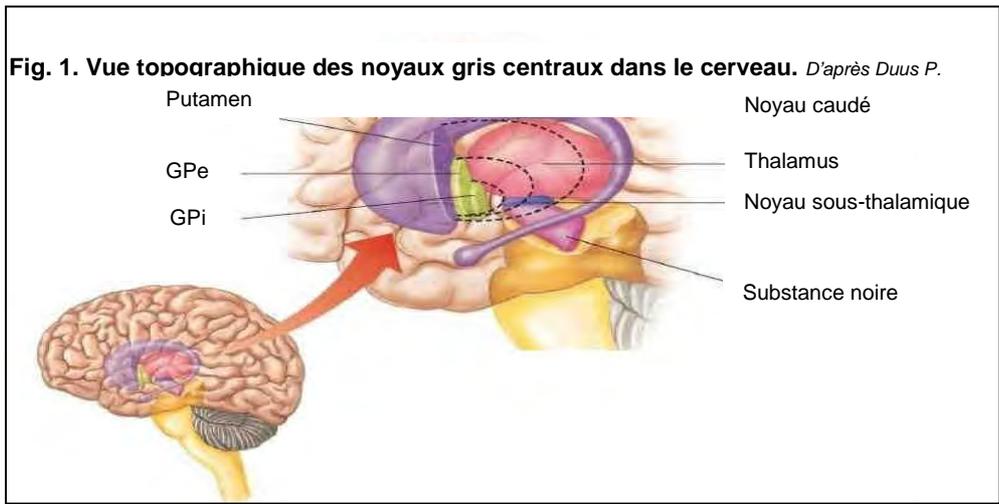


Fig. 2. Vue sagittale des noyaux gris centraux (I).
 GPe : *globus pallidus* externe ; GPi : *globus pallidus* interne.

Des structures neuro-anatomiques communicantes sont associées aux ganglions de la base :

- le noyau péducolopontin (NPP) : il contribue à la locomotricité (initiation, arrêt et rythmicité), au tonus des muscles cervicaux, à la nociception, à la genèse du sommeil paradoxal et dans l'éveil (3) ;
- le complexe central du thalamus.

Les noyaux gris centraux participent à la voie extrapyramidale, et chaque noyau se trouve à un niveau particulier de l'échelle dans la commande générale de l'exécution du mouvement volontaire, qui peut être illustrée comme ceci :

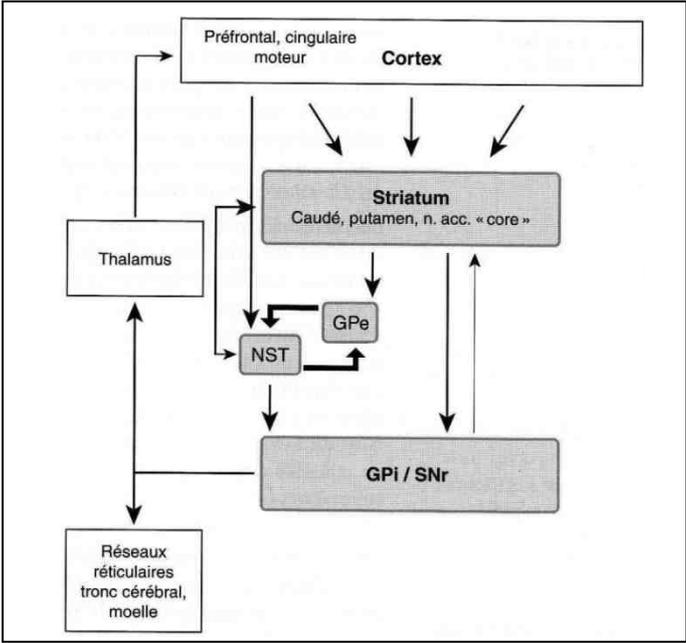


Fig. 3. Plan d'organisation général des ganglions de la base : relation entrée-sortie et polarité du réseau.
 D'après Deniau JM (2).
 GPi : *globus pallidus* interne ; GPe : *globus pallidus* externe ; SNr : substance noire *reticulata* ; NST : noyau sous-thalamique ; n. acc : noyau accumbens (striatum ventral).

II- ORGANISATION FONCTIONNELLE DES NOYAUX GRIS CENTRAUX

II-1. Organisation générale et connexions des noyaux gris centraux

Le striatum est composé essentiellement de neurones GABAergiques (avec des neuropeptides colocalisés : substance P, enképhaline) projetant des connexions sur le *globus pallidus* et la substance noire (*pars reticulata*). Les afférences du cortex, du thalamus et du noyau sous-thalamique sur le striatum sont glutamatergiques excitatrices et font synapses avec les neurones précédents. Ces afférences sont contrôlées par d'autres afférences notamment dopaminergiques de la substance noire (*pars compacta*) et glutamatergique du thalamus (4). Les autres neurones du striatum comprennent des petits interneurons GABAergiques, avec un rôle inhibiteur local, et des gros neurones cholinergiques permettant une activité tonique avec un rôle fondamental dans l'apprentissage.

La substance noire (*pars reticulata*) est constituée de neurones GABAergiques en connexions avec le *globus pallidus*, le thalamus et le noyau pédonculo-pontin. Le *globus pallidus* externe et interne (GPe et GPi) et la substance noire reçoivent en majorité des afférences inhibitrices issues du striatum. Quelques connexions GABAergiques sur le *globus pallidus* proviennent du noyau sous-thalamique et du noyau pédiculopontin (NPP) avec un contrôle dopaminergique.

Les neurones du noyau sous-thalamique sont glutamatergiques et sont excitateurs sur leur cibles de projections (*globus pallidus* interne et substance noire *pars reticulata*). Le noyau sous-thalamique reçoit des afférences du cortex, du GPe, du thalamus et du NPP avec aussi un contrôle dopaminergique.

La régulation interne du système des ganglions de la base est assurée par des boucles fonctionnelles impliquant le GPe et le noyau sous-thalamique d'une part, et le complexe thalamique d'autre part (Fig. 4.).

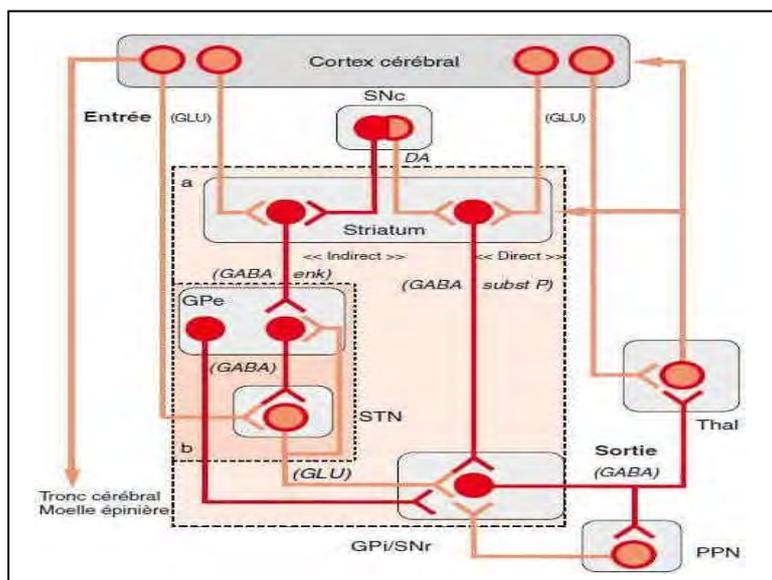


Fig. 4. Diagramme schématique de la circuiterie fonctionnelle du système des ganglions de la base.

D'après Viallet F (7). DA : dopamine ; Enk : enképhaline ; GABA : acide gamma-aminobutyrique ; GLU : glutamate ; GPe : *globus pallidus* externe ; GPi : *globus pallidus* interne ; PPN : noyau pédiculopontin ; SNC : substance noire *compacta* ; SNr : substance noire *reticulata* ; STN : noyau sous-thalamique ; Subst. P : substance P ; Thal : thalamus ; trait foncé : liaison inhibitrice ; trait clair : liaison excitatrice ; a : ensemble striatopallidonigrale ; b : sous-ensemble GPe-STN.

II-2. La voie nigrostriée

La substance noire (ou *locus niger*), comme vu précédemment est divisée en 2 parties : la *pars compacta* dont les neurones dopaminergiques sont impliqués dans le contrôle du mouvement des membres, et la *pars reticulata*, qui semble plus concernée par les mouvements axiaux. Le striatum et le *globus pallidus* sont les deux groupes de noyaux principaux constituant les noyaux de la base. C'est dans le striatum que les axones des neurones dopaminergiques libèrent la dopamine, ce qui permet de contrôler les neurones et inter-neurones striataux. L'action de la dopamine s'exerce de deux manières, l'une activatrice (sur des récepteurs de types D1) à l'origine d'une voie neuronale dite directe, l'autre inhibitrice (sur des récepteurs de types D2) pour une autre voie neuronale dite indirecte.

Les connexions du système des ganglions de la base semblent indiquer une polarité fonctionnelle globalement unidirectionnelle avec des pôles d'entrée, de sortie et des niveaux intermédiaires (relais de transmission, circuits de régulation interne). Le pôle d'entrée est constitué par le striatum et le noyau sous-thalamique avec les connexions décrites précédemment. Le pôle de sortie est constitué par le GPi, la SNr. Ces derniers reçoivent des projections de l'ensemble du striatum, du noyau sous-thalamique et du GPe. Les niveaux dits intermédiaires, entre les pôles d'entrée et de sorties, participent au traitement dynamique de l'information. Les connexions existantes entre les niveaux d'entrée et de sortie suggèrent l'existence de trois circuits principaux :

- Le circuit transtriatal direct : au cœur du système des ganglions de la base, a un rôle de désinhibition (voie GABAergique) de la SNr et du GPi ;
- Le circuit trans-sub-thalamique hyperdirect ;
- Le circuit trans-sub-thalamique indirect.

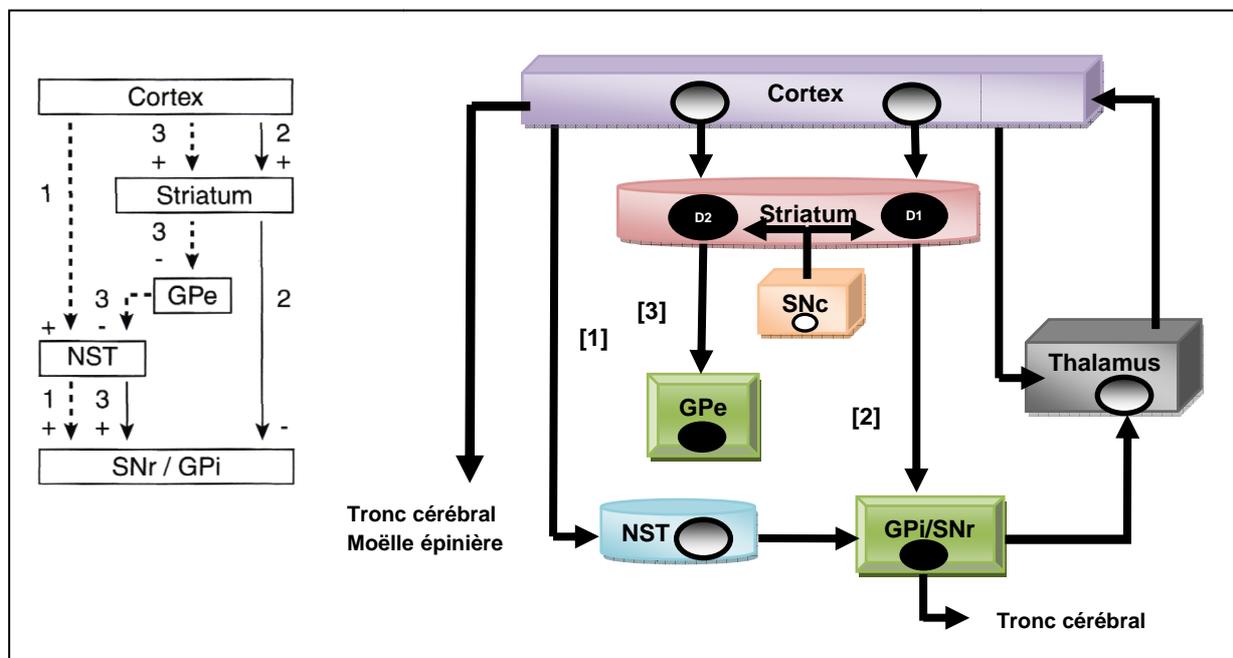


Fig. 5. A : Illustration de la focalisation de l'information au sein du système des ganglions de la base
D'après Deniau JM (2), B : Représentation schématique globale des voies impliquées.

[1] : circuit transsubthalamique direct (voie hyperdirecte), [2] : circuit transtriatal direct (voie directe), [3] : circuit striato-pallido-subthalamique indirect.

Les circuits hyperdirect et indirect exercent une influence excitatrice sur la sortie des ganglions de la base [striatum] renforçant l'inhibition GABAergique sur les structures cibles, et de ce fait s'opposent à la désinhibition engendrée par le circuit transtriatal direct. Cette représentation structurée de l'information entrevoit trois phases temporelles du signal : un premier temps de latence avec l'activation du *circuit trans-sub-thalamique direct* excitant le complexe SNr/GPI, puis une mise en jeu précoce avec une période d'inhibition par le *circuit direct transtriatal* et une excitation tardive par le *circuit trans-sub-thalamique indirect* (Fig. 5.).

Selon ce modèle dit « classique », la voie directe (transtriatale) focalise la commande sélectionnée (« désirée ») à l'entrée cortex-striatum. Les voies hyperdirecte et indirecte (transsubthalamiques) contribuent à renforcer le phénomène de focalisation spatio-temporelle en atteignant les signaux adjacents (« non désirés »).

Les noyaux gris centraux participent en premier lieu à la facilitation du déroulement des plans moteurs et dans l'inhibition des mouvements anormaux : ils commandent la programmation et le contrôle des mouvements. En d'autres termes, ils optimisent le fonctionnement des programmes moteurs en s'occupant surtout d'initier et de finaliser les mouvements : il s'agit donc en fait du contrôle fin du mouvement afin de le rendre le plus adéquat possible en évitant ainsi des mouvements à début et à fin brusque.

Les dysfonctionnements des noyaux gris centraux induisent soit des troubles moteurs avec production excessive de mouvements anormaux (hyperkinésie), soit une pauvreté (akinésie) et un ralentissement des mouvements (bradykinésie), soit des tremblements comme dans la MP. En deuxième lieu, les noyaux gris centraux jouent un rôle dans la cognition, l'humeur, les comportements non moteurs et de la pensée (habitude, fluidité), les interférences de la pensée (focalisation, nouveauté, concentration). Ils permettent donc la modulation de l'interaction entre la motivation, l'affectif, le stress, le mouvement ou la pensée (I).

II-3. Fonctionnement des boucles cortico-sous-corticales

Grâce à des techniques de marquage et de traçage histologiques, il a été mis en évidence trois territoires fonctionnels dans le striatum selon les aires corticales d'origine : le territoire moteur, associatif et limbique. Les projections du cortex sur les ganglions de la base permettent de faire une description anatomo-fonctionnelle entre ces trois territoires. Chaque noyau comprend ainsi des afférences et des efférences spécifiques des trois territoires (Fig. 6.).

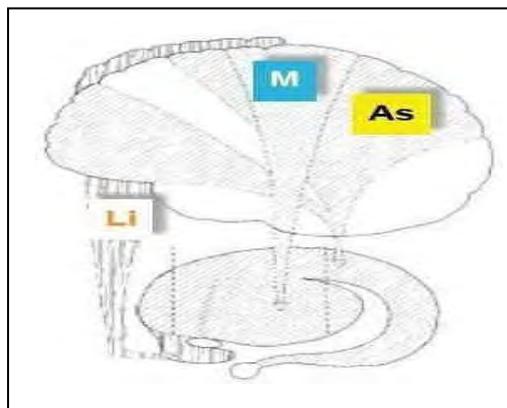


Fig. 6. Représentation schématique des territoires fonctionnels dans le cortex : territoire moteur, associatif et limbique. D'après Parent et Hazrati, (1995).

Li : limbique ; M : moteur ; As : associatif

Alexander *et al.* (1986) ont étudié l'anatomie des noyaux gris centraux et ont proposé un modèle de fonctionnement de ces noyaux. Ce modèle rend compte du fonctionnement normal du système dans la régulation des mouvements, mais aussi du fonctionnement pathologique tels que dans les syndromes hyper- et hypo-kinétiques. Ces auteurs ont décrit un réseau comportant plusieurs circuits en parallèles qui impliquent les noyaux gris centraux et les voies thalamo-corticales. Chaque circuit est indépendant et assure un rôle particulier (moteur, associatif ou limbique). Ils sont constitués de boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales reliant des aires corticales spécifiques à des territoires indépendants des noyaux gris centraux, qui projettent en retour sur les mêmes aires corticales via des noyaux de relais spécifiques du thalamus.

Cinq boucles cortico-sous-corticales parallèles ont été identifiées au sein même des territoires décrivant le trajet de l'information : cortex, convergence de l'information, traitement de l'information, retour au cortex. Chaque circuit joue un rôle comportemental spécifique. Les noyaux gris centraux participent à l'intégration et aux couplages dans ce trajet. Ils influencent donc le contrôle moteur mais aussi les fonctions cognitives et limbiques (Fig. 7.).

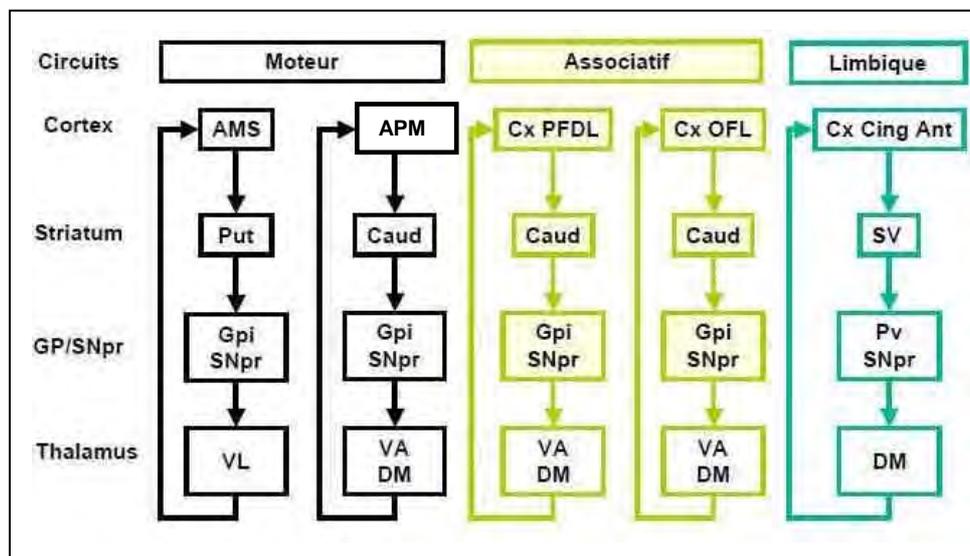


Fig. 7. Les cinq boucles cortico-sous corticales (motrices, associatives et limbique). D'après Alexander *et al.* (1986).
AMS : aire motrice supplémentaire ; APM : aire prémotrice ; Caud : noyau caudé ; Cx Cing Ant : cortex cingulaire antérieur ; Cx PFDL : cortex préfrontal dorsolatéral ; Cx OFL : cortex orbitofrontal ; DM : dorsal médian ; Gpi : *globus pallidus* interne ; Put : putamen ; SNpr : substance noire *pars reticulata* ; VA : ventral antérieur ; VL : ventral latéral.

II-4. Boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale motrice

II-4.1. Chez le sujet sain

Dans une fonction normale de cette boucle motrice, les stimulations du cortex moteur se projettent sur le striatum. A partir de cette structure, les voies directe et indirecte se projettent vers le *globus pallidus* interne (GPi) par des chemins différents. La voie directe activatrice, modulée par la dopamine, stimule les récepteurs D1. La voie indirecte inhibitrice, sous contrôle également de la dopamine, agit via les récepteurs D2. Cette inhibition de la dopamine sur la voie indirecte se révèle elle-même inhibitrice sur le *globus pallidus* externe (GPe). Ceci conduit à un effet stimulant du GPi alors que la voie directe est inhibitrice sur cette structure en raison de l'effet inhibiteur en amont des neurones striataux (contrôle GABAergique). Il existe donc une balance d'activité stimulante ou inhibitrice sur le GPi, qui lui-même inhibe le thalamus, ce dernier excitant à la fin, le cortex (Fig. 8.).

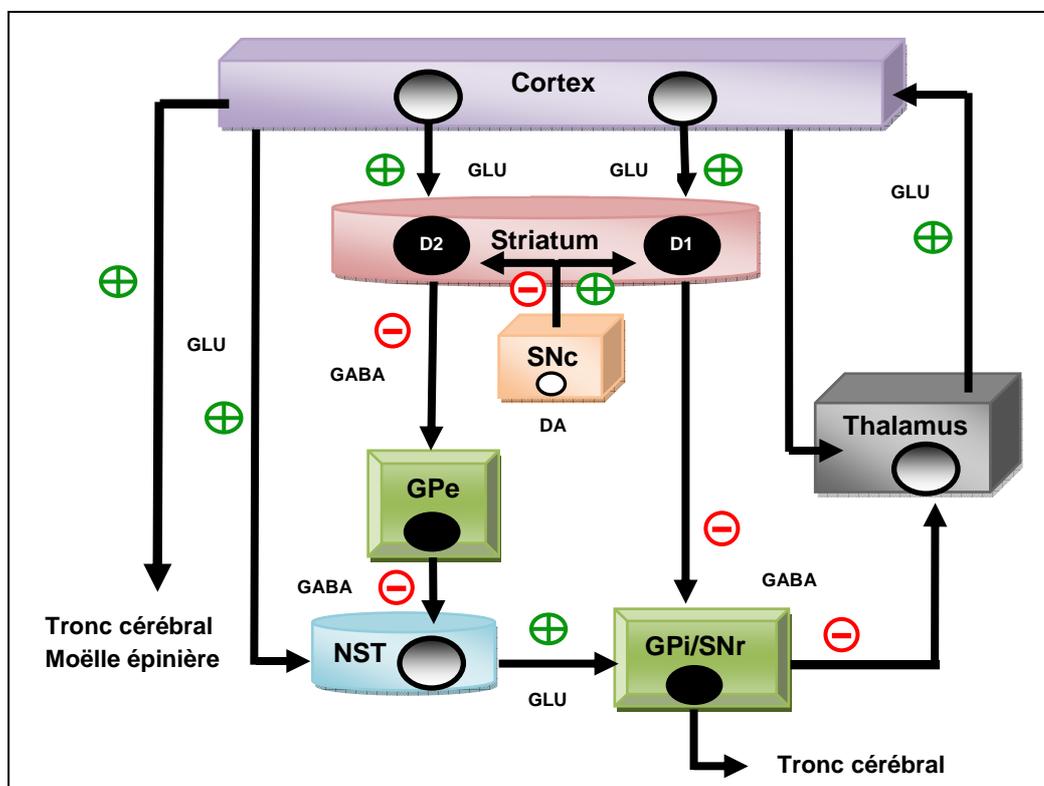


Fig. 8. Boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale : fonctionnement normal.

GPe : *globus pallidus* externe ; GPi : *globus pallidus* interne ; SNc : substance noire *compacta* ; SNr : substance noire *reticulata* ; NST : noyau sub-thalamique ; DA : dopamine ; GABA : acide gamma-aminobutyrique ; GLU : glutamate.

 neurone excitateur ;  neurone inhibiteur ;  neurone excitateur/inhibiteur ;  trajet axonal
 activation ;  inhibition

II-4.2. Chez le sujet parkinsonien

Dans la MP, le fonctionnement de la boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale est pathologique, et la substance noire est la structure atteinte au sein des noyaux gris centraux. Le déficit en dopamine entraîne d'une part, une diminution d'inhibition de la voie directe, et d'autre part, une augmentation de la stimulation de la voie indirecte. L'accumulation de ces deux phénomènes conduit à une hyperstimulation du *globus pallidus* interne (GPi). Chez le patient parkinsonien, l'activité augmentée du GPi provoque l'inhibition intense du thalamus qui stimule dès lors beaucoup moins le cortex moteur. Ceci explique globalement le ralentissement de l'activité physique du parkinsonien et en particulier la bradykinésie et l'akinésie. De même, le noyau sous-thalamique se voit fortement stimulé (inhibition faible de la voie indirecte) (Fig. 9.). Le déficit dopaminergique induit surtout un syndrome akinéto-rigide, peu la forme tremblante, ce qui a été démontré par des études anatomopathologiques et biologiques. La forme tremblante serait davantage incriminée lors de lésions sérotoninergiques (120).

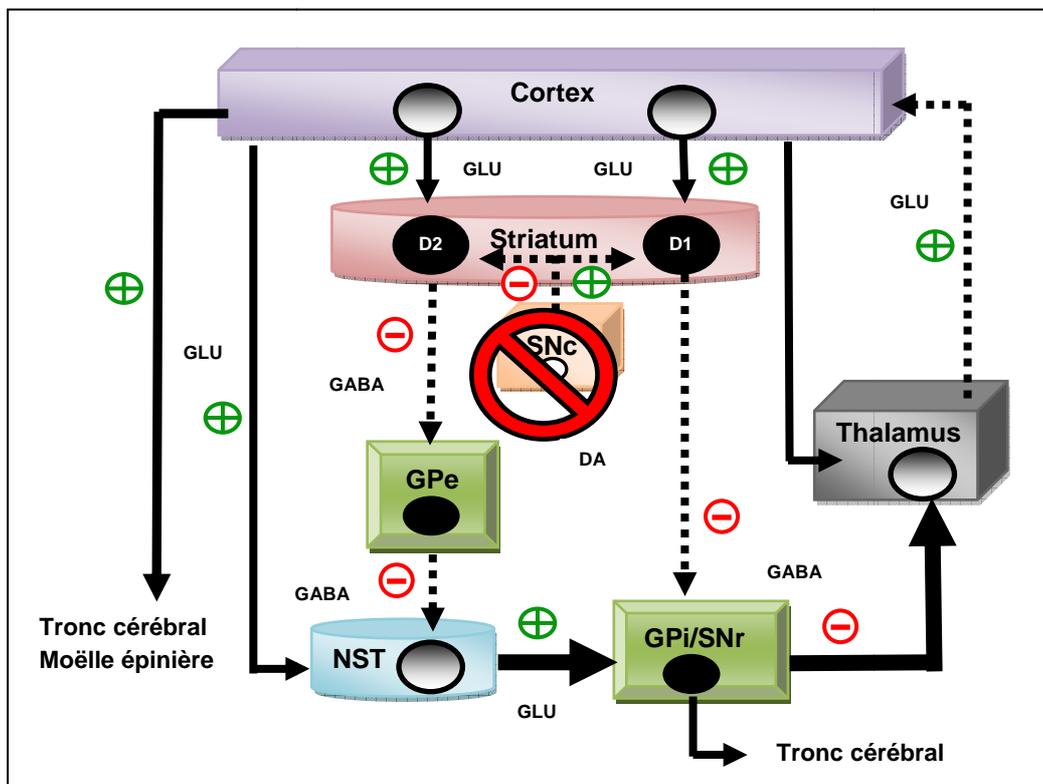


Fig. 9. Boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale : fonctionnement anormal chez le parkinsonien.

GPe : *globus pallidus* externe ; GPi : *globus pallidus* interne ; SNC : substance noire *compacta* ; SNr : substance noire *reticulata* ; NST : noyau sub-thalamique ; DA : dopamine ; GABA : acide gamma-aminobutyrique ; GLU : glutamate.

○ neurone exciteur ; ● neurone inhibiteur ; ○ neurone exciteur/inhibiteur ; → trajets axonaux
 ⊕ activation ; ⊖ inhibition

III- LA MALADIE DE PARKINSON

III-1. Epidémiologie

III-1.1. Prévalence et incidence de la maladie de Parkinson

La MP est la deuxième maladie neurodégénérative la plus communément retrouvée. Suivant les études réalisées, la prévalence de la maladie est estimée de 0,1‰ à 4‰ dans la population générale. Cette variation de résultats s'explique notamment par les différentes enquêtes qui ont été menées avec des approches parfois divergentes. Le biais existant provient notamment de la méthode utilisée pour la collecte des informations ainsi que des critères diagnostics utilisés et l'exhaustivité des populations sondées.

Néanmoins, la quantité importante d'informations récoltées sur ces études épidémiologiques permet un apport de connaissance global sur la MP. La moyenne de référence est établie à 1‰, touchant toutes les ethnies avec des disparités entre les régions du globe : la MP est 2 à 5 fois plus fréquente dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement (7). A la naissance, le risque de développer la maladie est estimé à 2,0‰ pour les hommes et 1,3‰ pour les femmes, risque s'amenuisant ensuite après 70 ans (8). L'ensemble des données rapporte néanmoins un *sex ratio* généralement de 1, avec une légère prédominance masculine. La prévalence de la MP augmente avec l'âge après 50 ans, représentant environ 1,5 % de la population de plus de 60 ans, pourcentage doublé après 80 ans (9). En France, une étude de cohorte (Paquid) rapporte la prévalence de la maladie à 1,4% des sujets de plus de 65 ans, soit 100 000 à 200 000 personnes atteintes (10).

Dans une revue médicale de l'assurance maladie parue en 2005, le taux de prévalence de la MP traitée dans l'année 2000 était de 241 pour 100 000, soit environ 143 000 personnes tous régimes d'assurance maladie confondus. Le taux maximum était atteint dans la classe d'âge des 80-84 ans : 2 355 pour 100 000. Les plus fortes prévalences concernaient le couloir rhodanien (vallée du Rhône) (11).

Une technique d'imagerie scintigraphique et métabolique utilisant le DaTSCAN® (analogue cocaïnique détectant le niveau d'effondrement des transporteurs de la dopamine, reflet de la MP (II)) permettrait d'apporter une lueur nouvelle sur les approches épidémiologiques et réduire les incertitudes sur les chiffres. Une étude utilisant cette technique a été menée en trois étapes avec tout d'abord une enquête réalisée par questionnaire chez les patients suspectés de maladie de Parkinson, qui ensuite ont été examinés par un spécialiste des mouvements anormaux pour préciser le diagnostic de l'atteinte pyramidale. Le passage au DaTSCAN® révèle les patients effectivement atteints de la maladie de Parkinson conduisant à une estimation brute de la prévalence à 0,42% sur cette population (12).

Une revue analysant le regroupement de différentes études épidémiologiques dans le monde sur les 30 dernières années, porte l'incidence standard approximativement à 17 cas pour 100 000 habitants, par an (13). Cette estimation moyenne porte le même biais que celui identifié pour la prévalence, à savoir, les modalités de recensement, les outils diagnostiques utilisés, le type d'étude (prospective ou rétrospective). Les valeurs les plus basses sont observées en Asie et les plus hautes pour les pays occidentaux. Le pic d'incidence est situé entre 70 et 79 ans.

L'âge moyen du début de la maladie est rapporté entre 58 et 62 ans. Avant l'âge de 20 ans, la MP est exceptionnelle et laisse présumer à des formes héréditaires ou génétiques (Parkinson juvénile, *qui ne sera pas abordé dans ce manuscrit*). La maladie apparaissant avant 40 ans reste rare (<10% des cas) ; 80% de l'ensemble des cas débutent entre 40 et 75 ans, plus tard (après 80 ans), restant rare (14).

Avec l'amélioration de la prise en charge, l'espérance de vie des patients parkinsoniens a augmenté mais la mortalité reste plus élevée par rapport à la population normale avec un risque relatif d'environ 1,6 à 3, plus importante chez les hommes que chez les femmes (15,16). L'âge moyen de décès des parkinsoniens par rapport à des témoins sains semble le même, quelque soit le début de la maladie et sa fluctuation (17). Les causes de décès rapportées, bien que peu d'études y fassent mention, sont souvent associées à des troubles respiratoires (infections pulmonaires) retrouvés plus fréquemment chez les sujets parkinsoniens (16), et les maladies cardio-vasculaires (18, 19).

III-1.2. Aspects socio-économiques

Comme potentiellement attendu, une enquête montre que l'institutionnalisation est retrouvée plus couramment chez les patient atteint de MP par rapport à un témoin sain, et davantage pour les femmes que pour les hommes (16). L'institutionnalisation se présente comme un facteur de risque important de dépendance comme cela a pu être mis en évidence dans l'étude française Paquid (10, 20).

La part de dépense liée à la MP a été évaluée approximativement dans une étude prospective faite en France (21) : les coûts médicaux varieraient moyennement entre 1375 € (médecin généraliste) à 2580 € (neurologue). En prenant en compte le caractère fluctuant et la sévérité de la maladie, ces frais peuvent s'élever jusqu'à 3000 €. Pour l'Assurance Maladie, en 2000, le coût moyen annuel des soins était de 5827 euros (520 millions d'euros pour le seul régime général). Pour les soins infirmiers, le coût moyen annuel par patient variait selon les régions de 270 euros à 1 500 euros et plus (PACA, Languedoc-Roussillon, Corse), corrélé à la densité d'infirmiers libéraux (11).

Ces données sont d'autant plus importantes à prendre en compte par les instances de santé que le nombre de patients atteints de la MP prévoit de doubler d'ici à l'horizon 2030. Une estimation publiée récemment prévoit une augmentation de 4,1 millions de sujets en 2005 à 8,7 millions en 2030 dans l'Europe de l'Ouest et les pays les plus peuplés du monde (Chine, Inde, Russie) (22).

III-2. Etiopathogénie

III-2.1. Hypothèses étiologiques

L'étiologie exacte de la MP idiopathique reste encore inconnue à ce jour. L'aspect génétique de la MP ne sera pas abordé.

La maladie pourrait être la conséquence d'un vieillissement accéléré, puisque avec l'âge, un grand nombre de neurones dopaminergiques meurent entraînant une diminution progressive du taux de dopamine striatale chez les personnes âgées. Cependant, la topographie de la perte des neurones dopaminergiques au cours du vieillissement normal est différente de celle observée dans la MP. La symptomatologie extrapyramidale observée chez les sujets âgés n'est pas améliorée par la lévodopa (ou L-Dopa). La MP n'est donc pas exclusivement la conséquence du vieillissement accéléré.

Le facteur de risque le plus étudié et une des causes évoquées la plus probable pour l'apparition de la MP idiopathique, est le facteur environnemental. Une piste de ce constat est la description de syndrome parkinsonien faite chez les toxicomanes dont les prélèvements sanguins montraient la présence du MPTP (*1-methyl-4-phenyl-1,2,4,6-tetrahydropyridine*), substance dérivée de l'héroïne, accidentellement produite au cours de sa fabrication illicite. Dans la cellule neuronale, le MPTP est métabolisé en un ion MPP⁺ + extrêmement toxique capable d'altérer la chaîne mitochondriale et produire des radicaux libres à l'origine de la neurodégénérescence. Des substances neurotoxiques « MPTP-like » ont été alors incriminées dans l'apparition de syndrome parkinsonien, comme les pesticides, herbicides et insecticides (23). D'après cette littérature épidémiologique, il existe une relation significative entre l'exposition aux pesticides et la MP. Le lien apparaît encore plus évident pour d'exposition de longue durée avec des herbicides et des insecticides. D'autres études, moins nombreuses, sont négatives sur le sujet.

Les données toxicologiques suggèrent que le paraquat et la roténone, produits largement employés en agriculture, auraient des actions neurotoxiques et jouent un rôle dans la survenue de la MP. Des publications rapportent une description de syndrome parkinsonien aigu et subaigu après utilisation plus ou moins prolongée de pesticides comme le diquat et le paraquat (analogue du MPTP) (24, 25) ou d'insecticides organophosphorés (26). Des expositions aux solvants organiques, à des métaux lourds (mercure, plomb, cadmium), au manganèse sont incriminées aussi dans la survenue de la MP (27).

L'identification précise de plusieurs molécules particulièrement en cause reste illusoire tant les composés sont multiples et d'origine variables et/ou potentiellement non identifiés comme neurotoxiques. Le rapport dose-effet n'a pas été strictement établi mais la durée d'exposition professionnelle aux pesticides laisse supposer le caractère chronique favorisant la survenue de la MP, notamment pour les formes débutantes après 65 ans (28).

Pour résumé, la relation existant entre MP et pesticides peut s'expliquer par différents mécanismes : les pesticides auraient soit une action neurotoxique directe, soit en perturbent le transport de la dopamine (certains organophosphorés), soit en induisent un déficit de la chaîne mitochondriale (roténone), soit encore, produisent des perturbations enzymatiques plus diffuses engendrées par un stress oxydatif (paraquat). Une action plus indirecte pourrait être en cause, par un mécanisme de détoxification des xénobiotiques : le polymorphisme du gène de la débrisoquine (complexe enzymatique du CYP450) semble être un marqueur de susceptibilité aux substances neurotoxiques environnementales ; les isomères de cet enzyme n'auraient pas la même capacité fonctionnelle de détoxification face aux substances neurotoxiques (29).

Certains de ces points seront développés ultérieurement, pour lesquelles des preuves ont été rapportées (*cf. III-3. Aspects moléculaires impliqués dans le phénomène de dégénérescence neuronale, p.26*).

III-2.2. Atteinte des systèmes neuronaux dans la maladie de Parkinson

La relative simplicité des lésions constatées dans la MP en fait une des maladies neurodégénératives la mieux connue et étudiée. Elle résulte en particulier de la destruction du système nigrostrié dopaminergique. D'autres lésions de systèmes neuronaux non dopaminergiques ont été retrouvées expliquant les symptômes additionnels de ceux de la triade parkinsonienne communément rencontrés (akinésie, tremblement et rigidité) et résistants aux traitements dopaminergiques.

III-2.2.1. Lésions dopaminergiques

L'une des premières descriptions faites des lésions anatomiques dopaminergiques remonte au début du XX^{ème} siècle par Tretiakoff qui remarqua la dépigmentation de la substance noire chez des sujets parkinsoniens. Puis en 1963, Hornykiewicz montre le déficit en dopamine dans le striatum à l'origine de la maladie (revue dans (30). L'apport de façon externe de lévodopa, précurseur de la dopamine, s'est alors révélé être la solution pour soigner les patients parkinsoniens (Cotzias *et al.*, 1967).

Différents types de lésions ont pu être rapportés :

- Les lésions mésencéphaliques où la substance noire *pars compacta* (SNc) se trouve la plus lésée (avec plus de 75% de perte neuronale). La région médiale et médioventrale du mésencéphale, le groupe dopaminergique A8, la partie latérale de la substance noire sont trois zones anatomiques du mésencéphale qui comptent également des lésions neuronales plus ou moins variables (31). Au sein même de la SNc, on retrouve une organisation anatomique permettant de différencier deux zones, la matrice nigrale et les nigrosomes : la perte neuronale des nigrosomes se retrouve de façon plus importante lors d'une atteinte parkinsonienne. La destruction des neurones dopaminergiques de la SNc implique directement la dénervation massive du striatum. A noter que les lésions sont rencontrées davantage dans le putamen que le noyau caudé – ces deux éléments formant le striatum dorsal (cf. *I-Anatomie descriptive des noyaux gris centraux, p.14*) – et que le striatum ventral (32). La symptomatologie clinique caractéristique de la MP est la conséquence de cette dénervation dopaminergique.
- Les lésions extramésencéphaliques où l'on retrouve des neurones dopaminergiques en quantité moindre mais néanmoins atteints notamment au niveau de la rétine et de la paroi du tube digestif. Dans le premier cas, le phénomène dégénératif des neurones au niveau de la fovéa rétinienne serait à l'origine de la baisse du contraste visuel rencontrée chez certains patients (33). Le déficit en neurones myentériques dopaminergiques dans le tube digestif induirait des troubles comme la constipation chronique (34).

III-2.2.2. Lésions non dopaminergiques

D'autres types de lésions retrouvées dans différents systèmes neuronaux ont fait l'objet d'études dans la MP mais leur corrélation avec les symptômes restent encore floues.

- Les lésions sérotoninergiques : elles sont retrouvées au niveau des noyaux du raphé, ensemble de structures sous-corticales du [cerveau](#) riche en neurones sérotoninergiques (35). Ces lésions sont potentiellement impliquées dans des troubles de l'humeur qui sont parfois rencontrés dans la MP (36). Il existe des relations étroites entre les systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques d'où la difficulté d'impliquer l'un au l'autre pour un symptôme, lors d'un déficit sérotoninergiques.
- Les lésions noradrénergiques : elles sont observées dans le *locus coeruleus*, un noyau sous-cortical abondant en connexions noradrénergiques associé à des fonctions comme l'anxiété ou la peur ainsi que l'alternance veille/sommeil. Ces atteintes joueraient un rôle dans des désordres de l'équilibre et dans certains troubles cognitifs. L'atteinte du *locus coeruleus* participerait aussi au phénomène « on-off » dans les changements d'humeur et des troubles sensoriels chez les parkinsoniens (37).

- Les lésions cholinergiques : elles ont été identifiées dans le noyau basal de Meynert, structure associée à la régulation des niveaux d'[éveil](#) et de [vigilance](#). La perte neuronale cholinergique se traduit par des perturbations cognitives (troubles [mnésiques](#), de l'[apprentissage](#), [attentionnels](#) et/ou [exécutifs](#)) (38). Des lésions des neurones cholinergiques du noyau péduclopontin (*cf. I-Anatomie descriptive des noyaux gris centraux, p.14*) pourraient expliquer les troubles de l'équilibre rencontrés (39). Des altérations cholinergiques du noyau *subcoeruleus* pourraient être impliquées dans les perturbations du sommeil voire la genèse d'hallucinations (40, 41).
- Les lésions corticales : il n'y a pas à proprement parler de perte neuronale mais des altérations neuropathologiques comme l'apparition de corps de Lewy ou des dégénérescences neurofibrillaires qui sont observées dans le cortex. On les impliquerait au cours de la MP à la survenue de la détérioration cognitive avec une symptomatologie proche de celle retrouvée dans les autres démences neurologiques (maladie d'Alzheimer, démence à corps de Lewy).

III-2.3. Conséquences et progression des lésions neuronales

Au cours de la maladie, les atteintes neuronales de la substance noire (*pars compacta*) s'aggravent avec la durée d'évolution ce qui n'est pas forcément le cas pour les autres structures mésencéphaliques.

L'hétérogénéité des lésions dopaminergiques nigrostriées explique certainement le caractère locorégional des symptômes initiaux parkinsoniens (syndrome akinétorigide localisé à un membre inférieur, par exemple). En effet, il existe une organisation somatotopique (localisation relative dans le [système nerveux](#) des structures motrices ou sensibles correspondant à différentes parties du [corps](#)) au niveau du striatum contrôlant la motricité des membres inférieurs (striatum dorsolatéral) et supérieurs (striatum ventral) (42). Ceci expliquerait les variantes cliniques rencontrées de la MP : des lésions sévères dans la région dopaminergique A8 ont été retrouvées chez des sujets pour lesquels le tremblement était important (43) ; des atteintes de la région médiale et médioventrale du mésencéphale seraient corrélées à la détérioration des fonctions cognitives (44). Ces conclusions restent encore toutefois spéculatives.

III-3. Aspects moléculaires impliqués dans le phénomène de dégénérescence neuronale

Aucun mécanisme moléculaire précis n'a été strictement établi expliquant le processus neurodégénératif dans la MP. Cependant, il existe à l'heure actuelle deux théories qui, *a priori*, s'opposent. La première hypothèse découle de travaux en génétique et propose que la mort neuronale survienne après une accumulation de protéines anormalement agrégées, notamment la synucléine. L'autre tendance impliquerait un dysfonctionnement mitochondrial dans les neurones de la substance noire, issu d'un stress oxydatif. L'atteinte neuronale dopaminergique serait au premier abord, le résultat d'une de ces deux hypothèses mais pourrait aussi faire intervenir ces deux mécanismes probablement de façon complémentaire.

III-3.1. Altération de la chaîne respiratoire et stress oxydatif

La cause environnementale toxique est la première hypothèse à avoir été soulevée. Des études ont recensé des toxicomanes présentant des syndromes parkinsoniens expliqués par l'usage d'héroïne ou de substituts (mépéridine) fabriqués de façon clandestine et qui ont été accidentellement intoxiqués avec le MPTP, substance héroïnique apparentée.

Le MPTP est métabolisé en un analogue toxique, le [MPP⁺](#) (ion *1-méthyl-4-phenylpyridinium*) par l'enzyme [MAO-B](#) des [cellules gliales](#) (cellules matricielles des neurones) (45). Le [MPP⁺](#) détruit essentiellement les [neurones dopaminergiques](#) de la substance noire (46). Le [MPP⁺](#) interfère avec le complexe I de la [chaîne respiratoire](#) (45, 47), un élément du métabolisme des [mitochondries](#), et provoque ainsi l'accumulation de [radicaux libres](#) toxiques contribuant ultérieurement à la mort neuronale par stress oxydatif (48, 49). Les radicaux libres sont formés à partir de l'oxygène non consommé au cours de la réaction oxydo-réductrice et réagissent avec les lipides (peroxydation), protéines et acides nucléiques de la cellule. L'autopsie de patients parkinsoniens a pu mettre en lien ce mécanisme avec la survenue de la maladie, où il existait une diminution de l'activité du complexe I de la chaîne mitochondriale (50).

Comme nous l'avons mentionné dans les facteurs étiologiques, l'implication de produits chimiques (pesticides, insecticides) et la pollution toxique environnementale seraient des causes majeures du développement de la MP idiopathique. L'utilisation à long terme à haute dose et le contact rapproché avec ces produits de structure très proche du MPTP (comme l'herbicide paraquat ou l'insecticide roténone) ont montré un lien avec la survenue de la maladie. Expérimentalement, il a été mis en évidence que ces produits administrés chez l'animal inhibaient effectivement le complexe I de la chaîne respiratoire avec formation d'inclusions neuronales à l'origine du développement du syndrome parkinsonien (51).

III-3.2. Accumulation anormale d'agrégats protéiques dans les neurones

Dans la plupart des maladies neurodégénératives, on retrouve des inclusions d'amas protéiques à l'origine de la mort neuronale appelés corps de Lewy. Les protéines agrégées peuvent être de nature variable (protéine beta-amyloïde, protéine tau, α -synucléine...) et se retrouver au sein même de la cellule ou dans la matrice extracellulaire. Ces dépôts sont pris en charge physiologiquement par les systèmes de dégradation et de recyclage protéique, mais lorsque ces systèmes sont dépassés, les agrégats de protéines s'accumulent et deviennent toxiques pour la cellule. Plusieurs systèmes de recyclage sont mis en jeu pour limiter et détruire ces associations de protéines mal conformées comme le passage par le lysosome ou le système ubiquitine-protéasome.

Dans le cas de la MP, une accumulation de l' α -synucléine y est retrouvée avec un dépassement du système ubiquitine-protéasome qui ne gère plus l'épuration de la protéine dans les neurones (52). Les données récentes de la génétique ont permis de montrer entre autre qu'une forme mutée de la parkine, une ubiquitine ligase (enzyme marquant d'une molécule d'ubiquitine les protéines à dégrader), serait aussi la conséquence de ce ralentissement d'activité du protéasome, même pour la forme sporadique de la maladie (53).

L' α -synucléine est une protéine de 140 acides aminés, retrouvée principalement dans les neurones notamment dans le cortex frontal, l'hippocampe, le bulbe olfactif, le striatum, le thalamus et le cervelet. Elle est codée par un gène dont trois mutations ont été mises en évidence à ce jour (A30P, E46K et A53T) qui sont à l'origine de la forme héréditaire de la maladie, de transmission autosomique dominante (revue dans 54). La protéine est présente dans les terminaisons pré-synaptiques des neurones, sous une forme non repliée, et son rôle reste encore mal défini : elle existe sous forme

cytosolique et serait probablement reliée aux lipides membranaires, participant comme chaperonne à la formation des complexes *SNARE* (cf. *Abréviations*, p5) dans le trafic vésiculaire (55) en étroite collaboration avec la protéine *tau* et les microtubules ; une forme membranaire serait retrouvée dans le feuillet interne mitochondrial des neurones (56). La synucléine interviendrait dans la transmission synaptique, les voies de signalisation intracellulaire de survie mais également dans la synthèse de dopamine et la régulation de son transporteur (revue dans 57).

La formation anormale d'agrégats d' α -synucléine se trouve être une des composante majeure des corps de Lewy (58). La protéine mutée ou surexprimée acquiert un gain de fonction toxique en s'accumulant lors de son oligomérisation en proto-fibrilles avec auto-assemblage, ce qui indurait la perméabilisation des membranes plasmiques et des vésicules synaptiques pour conduire à la mort des neurones.

III-3.3. Synucléinopathie et maladie de Parkinson idiopathique

Parmi d'autres origines, les mutations du gène de l' α -synucléine sont responsables des formes rares de la MP de transmission génétique et expliquent la formation des agglomérats synucléiques toxiques. Pour la forme idiopathique, on retrouve les deux hypothèses sur les causes moléculaires émises précédemment qui pourraient bien être reliées et s'intriquer mutuellement. Le dysfonctionnement mitochondrial et le stress oxydatif jouent un rôle dans la capacité de l' α -synucléine à s'agréger. Une accumulation d' α -synucléine est associée à une diminution de l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire dans certaines régions cérébrales de patients parkinsoniens (56). On peut citer des études *in vitro* (59) et *in vivo* (56) rapportant l'augmentation d'expression de la synucléine et la survenue d'agrégats lors d'administration d'inhibiteurs du complexe I mitochondrial. Le stress oxydatif est aussi à l'origine de la nitration des protéines sur les résidus tyrosine. Une forme synucléine nitrosylée est retrouvée dans les corps de Lewy, modification biochimique qui est également un facteur favorisant l'agrégation (60).

Dans la cascade d'événements, pour la forme idiopathique, on retrouve probablement la dysfonction du complexe I de la chaîne respiratoire en amont de l'agrégation anormale de l' α -synucléine. Des tests *in vitro* sur modèles cellulaires reproduisant avec une certaine part de fidélité ce qui se produit dans les neurones dopaminergiques confirme cette tendance (61). Ils vont jusqu'à montrer qu'après expression d'ADN mitochondrial de patient parkinsonien idiopathique, on retrouve une diminution d'activité du complexe I, contrairement aux cellules ayant exprimé de l'ADN mitochondrial de la forme mutée de la maladie (i.e. mutation de l' α -synucléine) (62).

Enfin, une expérience montre que chez les souris *knock-down* du gène de l' α -synucléine, il n'y a plus de dégénérescence des neurones dopaminergiques MPTP induite, ce qui montre fatalement l'implication de l' α -synucléine dans l'apparition des lésions neuronales provoquées par le MPTP (63).

En résumé, dans la MP idiopathique, l'attaque de substances chimiques dérivant du MPTP sur la mitochondrie altèreraient le complexe I de la chaîne respiratoire. La production de radicaux oxydés et nitrés favoriseraient l'expression d' α -synucléine anormale (mutée ou surexprimée) qui en s'associant en fibrilles participeraient à la formation de corps de Lewy. Le système ubiquitine-protéasome dépassé, ces agrégats synucléiques seraient directement responsables de la mort neuronale. Cette cascade réactionnelle est globalement retrouvée aussi pour la MP héréditaire, avec des mutations génétiques sur certaines protéines concourant à l'altération de la chaîne mitochondriale (*cet aspect ne sera pas développé ici*).

La dégénérescence des neurones dopaminergiques implique une mort programmée par apoptose. Le marquage immunohistochimique de cerveau de sujets parkinsoniens a mis en évidence ce phénomène de mort cellulaire dans la substance noire (64). Il serait aussi possible que cette perte neuronale fasse intervenir d'autres voies de mort telle que l'autophagie (65) ou la sénescence.

Un processus inflammatoire a été démontré dans la pathogénie de la maladie : la perte cellulaire a été associée à l'activation de la microglie (astrocytes) avec la production de substances pro-inflammatoires comme les prostaglandines et des cytokines ainsi que des substances oxydatives radicalaires (66). Tout ceci concourt à l'activation des voies de signalisation proapoptotiques.

III-4. Symptômes inauguraux et histoire naturelle de la maladie de Parkinson

Plusieurs types de symptômes sont rencontrés dans la MP, à la fois moteurs et non moteurs. Après un historique de la maladie présentant les faits marquants, il a été choisi ici de présenter les signes sémiologiques de façon chronologique depuis les premiers stades jusqu'aux phases les plus avancées.

III-4.1. Historique de la maladie de Parkinson

Des notions ancestrales du concept ont été retrouvées dans les temps antiques datant de 1000 ans av J.C, dans un ancien système médical hindou (« *Ayurveda* ») qui rapporte un tremblement de repos, le *kampavata* (67). Au temps de l'empire romain, ce sont les écrits de Galien au II^{ème} siècle ap. J.C qui rapporte la description de « *palmos* », les palpitations des membres et décrit des difficultés à la marche sans signaler la combinaison clinique.

La première référence littéraire établie de la MP fut sans doute celle publiée par James Parkinson en 1817 (*An essay on Shaking Palsy*). La description clinique de la maladie caractérise deux symptômes essentiels : le *tremblement de repos* et la *démarche festinante* (accélération involontaire de la marche à petit pas, le corps étant penché en avant), avec *réduction de la force musculaire sans atteintes des sens et ni de l'intellect*.

James Parkinson a en premier lieu attribué les symptômes décrits individuellement par De la Boë (1680) pour le tremblement de repos, Gaubius (1758) pour la démarche festinante, confirmée par Boissier de Sauvage (1768). Parkinson a affirmé la réunion de ces deux symptômes avec le déficit musculaire pouvant correspondre à une entité nosologique qu'il a nommé « paralysie agitante ». Son travail a porté sur 6 cas (dont un sur le long cours) et n'a donné lieu qu'à des brèves constatations mais déjà montrant les étapes évolutives de la maladie.

L'identification plus précise du processus pathologique s'est établi peu à peu par vagues successives, depuis les causes de la maladie jusqu'à définir des traitements. En effet, les disciplines neurobiologiques sont apparues progressivement, de manière intermittente dans la chronologie scientifique, amenant toujours à apporter des connaissances supplémentaires et réévaluer le concept de la maladie. Des approches anatomiques puis anatomopathologiques ont permis des descriptions du tableau clinique de la maladie, connaissances en perpétuel évolution, et ceci encore aujourd'hui, compléter par des domaines plus récents comme la biochimie et la pharmacologie.

Durant près de 50 ans, il n'y a pas eu de contribution innovante, la « paralysie agitante » était citée et reconnue de tous. Trousseau, en 1868, complète les connaissances dans une analyse clinique : il décrit de façon explicite la rigidité, explique la démarche festinante et démontre le ralentissement moteur de l'ouverture de la main. Charcot, en collaboration avec Vulpian, admet en 1877 (*Leçons sur les maladies du système nerveux*) que le tremblement est le symptôme principal ; il identifie la rigidité musculaire et donne l'appellation de « maladie de Parkinson » au syndrome.

La contribution de Brisseau en 1895 fut tout aussi importante ; il observa des signes complémentaires comme les faibles mouvements du faciès, le ton monocorde et l'arrêt du tremblement lors du mouvement volontaire. Il est le premier à suspecter l'implication de la substance noire (décrite par Soemmering) dans un tremblement parkinsonien, sans entrevoir de phénomène dégénératif. C'est Tretiakoff (1919) qui démontra le rôle important des lésions nigriques (dépigmentation, perte

neuronale) dans plusieurs cas de parkinsonisme, ce qui le conduisit à incriminer la substance noire dans le contrôle du tonus musculaire. En 1925, l'étude de Foix et Niecolesco confirme l'impact déterminant de la substance noire, tantôt décrié par certains auteurs, rajoutant également des lésions dans d'autres formations pigmentées (*locus coeruleus*, noyau dorsal du vague). La même année, Wilson met en exergue de façon spécifique un des symptômes majeur de la maladie actuellement reconnu, en évoquant l'akinésie.

Purdon Martin (1967) apporta une définition clinique du syndrome en nommant de symptômes positifs le tremblement de repos et la rigidité, et de symptômes négatifs l'akinésie et la perte de reflexe posturaux (68, 69). Actuellement, l'ensemble des revues scientifiques reprennent cette conception de symptômes moteurs en y joignant d'autres signes non moteurs plus récemment admis (troubles cognitifs, sensitifs et dysautonomie).

Petit à petit, l'anatomo-pathologie permet de différencier au sein de ce que l'on rassemblait sous le nom de « paralysie agitante », les syndromes parkinsoniens : à savoir la MP idiopathique, séparée des syndromes parkinsoniens secondaires (infectieux, toxiques, traumatiques, vasculaires, tumoraux) et dégénératifs (atrophies plurisystématisées, paralysies supranucléaires progressives, syndromes Parkinson-démence). Jellinger (1987) répertorie 520 cas dans lequel il établit la MP idiopathique comme étant retrouvée la plus fréquemment (74%), puis viennent ensuite les syndromes parkinsoniens secondaires (16,5%), les syndromes parkinsoniens dégénératifs (7,5%), et les non classés (2%) (70).

III-4.2. Signes inauguraux moteurs et non moteurs

Le diagnostic de la MP se porte en premier lieu sur les signes inauguraux les plus couramment rencontrés qui constituent la triade parkinsonienne, à savoir le tremblement de repos, l'akinésie et la rigidité. Ils ne sont néanmoins pas les seuls troubles inauguraux, et on retrouve parfois des formes cliniques débutantes particulières (troubles du sommeil paradoxal, troubles de l'odorat) mais pas si rares. Un seul signe ne permet pas toujours de déclarer clairement une atteinte parkinsonienne ; l'évolution et la réponse au traitement du patient peuvent être des « indicateurs » pour confirmer le diagnostic. Les premiers symptômes se déclarent bien souvent de façon insidieuse et discontinue, ce qui rend difficile la détermination du commencement réel de la maladie.

III-4.2.1. Le tremblement de repos

Pour le grand public, ce symptôme s'apparente d'emblée à la MP. C'est effectivement un des signes clé qui apparaît bien souvent dans la maladie. Cependant, il n'est pas toujours retrouvé, et à l'inverse le tremblement peut être la conséquence d'un autre syndrome.

Dans 60 à 70% des cas de patients parkinsoniens, on retrouve un tremblement de repos, caractérisé comme un signe initiateur. Il survient au repos, sur un segment de membre où il y a un relâchement musculaire. Tout d'abord ressenti comme une vibration interne invisible, le tremblement apparaît lors d'émotions vives, de stress, de fatigue ou accentué par une activité mentale (épreuve du calcul, écriture).

Le tremblement parkinsonien s'exprime par des oscillations rythmiques lentes (4 à 6 cycles/seconde), d'amplitude variable, à prédominance distale, touchant le membre supérieur. Il consiste en une abduction-adduction du pouce et d'une pronosupination du poignet donnant l'impression que le patient « émiette du pain » ou « roule une cigarette ». Il est au début unilatéral, pour atteindre le reste de l'avant bras, puis s'étendre vers le membre inférieur homolatéral et ensuite rejoindre le membre supérieur controlatéral. A noter qu'il reste souvent asymétrique et prédominant là où il a débuté, qu'il

disparaît durant le sommeil, le maintien de posture ou lors de l'initiation volontaire du mouvement. Le tremblement peut aussi concerner les lèvres, la mâchoire, la langue mais ne touche classiquement pas la tête. Une étude clinique française rapporte cependant, une manifestation tremblante céphalique chez certains sujets parkinsoniens idiopathiques. Celle-ci s'exprimerait au repos, s'exagérant lors d'effort mental, disparaîtrait dans le mouvement de rotation cervicale. Sa fréquence serait équivalente et synchronisée à celui de la main et serait clairement abolie par la dopathérapie. Le tremblement de la tête semble être une manifestation clinique initiale pour certains patients parkinsoniens (71).

Moins couramment, un tremblement postural ayant les mêmes caractéristiques d'amplitude que le tremblement de repos, avec potentiellement une fréquence plus élevée, peut survenir au cours du stade inaugural de la maladie. Ce tremblement apparaît avec le maintien d'attitude contre la pesanteur impliquant les membres supérieurs. Son mécanisme reste méconnu. Il est parfois confondu avec le tremblement essentiel, d'expression proche mais présentant des critères différents et qui n'est pas d'origine extrapyramidale.

III-4.2.2. La rigidité

La rigidité ou hypertonie musculaire est un des éléments tout aussi fondamentaux dans la sémiologie de la MP. Le patient présente un handicap fonctionnel où il décrit une sensation de raideur, d'ankylose, avec un sentiment « d'être pris dans une gangue ». La rigidité est asymétrique, s'exprime par une résistance aux mouvements passifs due à une activité musculaire permanente empêchant le relâchement complet. Cette hypertonie est dite « plastique », c'est-à-dire que le groupe musculaire mobilisé conserve sa position, donnant l'impression d'une rigidité « en tuyau de plomb », qui cède par à-coup lors de la mobilisation passive du membre par un examinateur (« phénomène de roue dentée »). Elle concerne l'ensemble des muscles avec une prédominance aux racines, aux fléchisseurs et aux membres inférieurs. Le patient parkinsonien présente alors une posture caractéristique penchée vers l'avant ; le dos, les hanches et les genoux semi fléchis, les coudes près du corps, perdant l'automatisme du balancement des bras comme s'il cherchait à regarder où il met les pieds. On retrouve également l'exagération des réflexes d'étirement/raccourcissement des muscles sollicités.

À l'examen clinique, la manœuvre de Froment met en évidence l'apparition de mouvements actifs du membre controlatéral : la pronosupination d'un poignet (« mouvement des marionnettes ») démasque la rigidité du membre opposé.

L'hypertonie extrapyramidale est variable, favorisée par le stress, l'émotion ou l'anxiété. Elle débute généralement sur la musculature axiale et aux membres puis atteint les segments musculaires buccaux pharyngés, à l'origine de la dysphonie, la dysarthrie ou la dysphagie souvent rencontrées.

III-4.2.3. L'akinésie

L'akinésie est le plus important des signes inauguraux de la MP. Elle se présente comme une augmentation du temps de réaction (« *entre la pensée et l'acte, il s'écoule un temps considérable* », Charcot, 1877). Selon la définition de la Fédération Mondiale de Neurologie (1987), l'akinésie est la *difficulté à initier et à exécuter des mouvements volontaires et automatiques et à passer d'un schéma moteur à un autre et ce en l'absence de paralysie*. Sur le plan physiologique, il se distingue de la bradykinésie, qui est une augmentation du temps d'exécution du mouvement et de l'hypokinésie, qui est une réduction de son amplitude. Chez le parkinsonien on retrouve les trois, ce qui donne cette lenteur motrice constatée.

Seuls quelques éléments sémiologiques spécifiques rendent compte de l'akinésie, souvent un des premiers symptômes à apparaître, s'intensifiant au cours de l'évolution de la maladie. C'est le cas par exemple, de l'absence d'expression du faciès, la rareté du clignement des paupières et des mouvements accompagnant la parole, avec la présence d'un ton monocorde. Lors de la marche, le démarrage est aisé, au début du stade, puis met du temps à s'amorcer. Le pas est raccourci, souvent traînant, le bras du côté le plus atteint est moins ballant que l'autre. Le demi-tour est discrètement décomposé, comme hésitant. Sur des exercices de répétition avec les membres, comme battre la mesure avec ses pieds, pianoter sur la table ou mettre le pouce en opposition avec respectivement chaque doigt, on remarque une difficulté à l'initiation, une lenteur dans l'exécution, une limitation dans l'amplitude de chaque mouvement. Tout d'abord unilatérale, l'akinésie peut devenir rapidement bilatérale mais de façon asymétrique.

Plus rarement retrouvée d'emblée, la micrographie révèle la présence d'un symptôme akinétique. Ceci se démontre à l'écriture irrégulière et lente où l'on perçoit la réduction progressive, au fil des lignes, de la taille des lettres et leur rapprochement progressif.

C'est dans les stades précoces de la maladie que l'akinésie se diagnostique après l'observation attentive de la motricité automatique. Elle peut être difficile à détecter de part son caractère variable – s'accroît ou disparaît – et par l'influence de certains facteurs (volonté, attention, émotions).

L'ensemble de ses signes ne sont pas toujours perçus par le patient lui-même et son entourage, voyant l'appauvrissement mimique comme un état dépressif ou un trouble affectif, et la difficulté de réalisation du mouvement est associée à une sensation de fatigue inexplicable due à l'âge.

III-4.2.4. Phénomènes sensitifs et douloureux

Souvent liés à l'hypertonie musculaire, les troubles sensitifs se manifestent par des paresthésies, des sensations de « serrement » et des douleurs musculaires comme des douleurs musculo-squelettiques, neurogéniques ou radiculaires, qui sont soit exprimés de façon paroxystique, soit en mode continu plus diffus. Elles concernent plus particulièrement les régions cervicales, scapulaires et lombaires. Ces douleurs d'allure rhumatismale, difficilement soulagées par les antalgiques ou les anti-inflammatoires, sont retrouvées au début de la maladie et rendent le diagnostic de la maladie moins équivoque. Elles s'expriment de manière variable, sous formes de crampes, d'engourdissements, de picotements, des sensations chaud/froid des extrémités (revue dans 72). Un phénomène de type syndrome des « jambes sans repos » est parfois inaugural, exprimé davantage la nuit. Il se traduit par des paresthésies des membres inférieurs ou des sensations de brûlures des extrémités. Ces symptômes sont calmés par la marche, obligeant le patient à bouger ce qui participe à entretenir les insomnies.

III-4.2.5. Troubles psychiques

Les troubles psychiques observés se limitent, au début de la maladie, à la dépression et l'anxiété ainsi que des troubles de l'appétit. Peu spécifique, l'anxiété survient par épisodes, avec attaque de panique, qui s'associe de façon plus permanente à la dépression. Dans une méta-analyse, l'estimation faite de la fréquence moyenne de dépression s'élève à un patient sur deux (73). Une autre revue détaille à 22 % pour une dépression mineure, à 17 % pour des troubles dépressifs majeurs, à 13 % pour de la dysthymie (trouble dépressif intermédiaire) (74). Dans le contexte de l'akinésie avec déjà un ralentissement moteur et une diminution de l'attention, la dépression est associée à une humeur triste, une perturbation de l'appétit et du sommeil, de la nervosité, une perte d'entrain. La dépression qui se déclare plusieurs années avant l'apparition des signes moteurs, est une question qui a pu être soulevée et démontrée récemment dans une étude rétrospective cas-témoins (75) ainsi

que dans une étude prospective (estimation par une échelle de Beck : standard d'auto-évaluation permettant le diagnostic de la dépression ou d'états psychotiques) (76). La dépression prendrait donc le statut de symptôme précoce indépendamment de l'état moteur.

III-4.3. Signes inauguraux à découverte récente

Des travaux anatomo-pathologiques récents (Braak et *al.*, 2005) démontrent que les aspects moteurs de la MP idiopathique font partie d'un processus évolutif commençant par des symptômes et des signes olfactifs, digestifs, autonomes...(par atteinte dégénérative à corps de lewy au niveau du bulbe olfactif, régions nerveuses intestinales ou cardiaques, par exemple) et se terminant par l'atteinte sous-corticale et corticale cérébrale de façon de plus en plus diffuse avec apparition de troubles cognitifs voire démentiels (77).

III-4.3.1. Les troubles de l'odorat

Des premières études sur le sujet ont mis en évidence un désordre olfactif chez des patients parkinsoniens (78). Retrouvé de façon très précoce, le déficit de l'odorat constitue un des premiers signes avant-coureurs répertoriés récemment dans la symptomatologie de la MP, bien avant l'apparition des signes moteurs. L'atteinte concerne le noyau du nerf olfactif indépendamment de l'atteinte nigrale (79,80). Les troubles olfactifs apparaissent comme une diminution du seuil de détection, de l'identification et de la discrimination des odeurs. L'évolution est variable : certains patients mentionnent une aggravation progressive tandis que d'autres ne constatent aucun changement. Plusieurs études ponctuelles ont été conduites pour dénombrer la proportion des sujets parkinsoniens potentiellement atteints de troubles de l'olfaction avec des données très hétérogènes. Néanmoins une étude très récente, multicentrique, plus large, portant sur 400 patients de 3 pays différents, rapportent certaines données (81) : on estime à environ 75% les patients parkinsoniens souffrant d'une dysfonction olfactive comparativement rapportés aux sujets sains de la même tranche d'âge. Il n'y a pas de corrélation entre la perte olfactive et la durée et la sévérité de la maladie. Le déficit n'étant pas lié à l'atteinte des neurones dopaminergiques, le traitement dopaminergique s'avère inefficace. Bien au contraire, l'origine du trouble a été mise en évidence par marquage immunohistochimique du bulbe olfactif montrant que le nombre de neurones dopaminergiques étaient paradoxalement deux fois plus élevées chez les sujets parkinsoniens. Parce que la dopamine inhibe la transmission dans le glomérule olfactif, il est suggéré que l'augmentation des neurones dopaminergiques serait responsable de l'hyposmie (82).

Bien que n'étant pas spécifique de la MP, l'utilisation de tests olfactifs validés peut être un outil très intéressant pour le diagnostic de routine de la maladie à un stade préclinique, en conjonction avec l'imagerie, d'autant qu'ils sont simples et rapides (83).

III-4.3.2. Les troubles du sommeil

Dans la MP, la qualité du sommeil est souvent très perturbée et s'exprime principalement sous forme d'insomnie. Les désordres du comportement nocturnes sont corrélés aux atteintes neuronales non dopaminergiques (en particulier les *locus coeruleus/subcoeruleus* et potentiellement le noyau pédiculopontin – cf. III-2.2 *Atteinte des systèmes neuronaux dans la maladie de Parkinson, p.24* –). Ces troubles surviendraient davantage dans la phase de sommeil paradoxal comme le suggèrent des

enregistrements polysomnographiques. Il s'agit de rêves animés avec agitation verbale et motrice. Ces manifestations semblent apparaître bien en amont des symptômes moteurs. D'autres perturbations du sommeil sont communément retrouvées comme des comportements particuliers dans le sommeil paradoxal, des cauchemars et attaques de paniques, des réveils nocturnes, des apnées du sommeil, des mouvements périodiques des membres et un délai retardé d'endormissement (revue dans 84). L'insomnie est également favorisée par les troubles sphinctériens nocturnes (mictions impérieuses), les difficultés motrices, les mouvements anormaux et les douleurs.

III-4.3.3. La constipation

Considérée comme un trouble dysautonomique, la constipation serait un symptôme retrouvé très tôt dans la maladie chez près de 60% patients. Le retard de la vidange gastrique et le ralentissement de la motilité intestinale serait liée à la dégénérescence du noyau dorsal du vague. D'autres facteurs externes contribuent à favoriser la constipation, comme la réduction de l'activité ou la dysphagie réduisant les apports alimentaires et hydriques. Une étude de cohorte sur des milliers de sujets parkinsoniens montre que la baisse de fréquence d'exonération hebdomadaire pourrait multiplier par 2 à 4 fois le risque de développer une MP (85). Ceci suggérerait que la constipation peut être un symptôme inaugural précoce de pronostic de la maladie qui s'explique par des lésions de types corps de Lewy à l'origine de la dégénérescence neuronale dopaminergique retrouvée dans la sous-muqueuse intestinale et dans les plexus mésentériques du colon.

Mis à part l'aspect contraignant quotidien de ce symptôme, la constipation peut être la cause de complications sous-jacentes telles que des occlusions intestinales (colon), des pseudos-obstructions, des distensions abdominales extrêmement invalidantes voire mortelles lorsqu'elles sont tardivement prise en charge.

III-4.4. Evaluation et évolution de la maladie de Parkinson

III-4.4.1. Echelles standardisées d'évaluation

Il est important de pouvoir disposer d'instruments de mesure de la MP dans l'objectif de distinguer la clinique et d'améliorer sa prise en charge. Pour qualifier et quantifier l'atteinte chez le patient, ainsi que l'évolution de son handicap, il existe des tests et des tables de mesures qui rendent compte de la sévérité et permet de classer la phase de la MP

Les tests consistent à démontrer la capacité du patient à réaliser certaines tâches dans un temps imparti avec des exercices de mobilité : pronosupination, pianotage, se lever et faire le tour de sa chaise, se rasseoir, marcher..., et rendent compte de l'état moteur général du patient. D'autres questionnaires évaluent les fonctions cognitives et l'état dépressif ou jugent de la qualité de vie perçue.

On distingue :

- Une échelle globale : l'UPDRS (*United Parkinson's disease Rating Scale*) permet d'apprécier la progression de la maladie et l'efficacité du traitement. Six chapitres composent ce test pour évaluer les signes cliniques (déficience), le handicap et les capacités de cognition, les complications du traitement (UPDRS II et III, cf. Annexe 1 et 2).

- Le stade de Hoehn et Yahr (qualification de l'atteinte motrice) (cf. Annexe 3) et l'échelle de Schwab & England (évaluation du degré de dépendance).
- Des échelles neuropsychologiques : MMS (*Mini Mental State*), BREF (*Batterie d'Efficiences Frontales*) et le score de MATTIS.
- Une échelle d'humeur : Hamilton et MADRS pour l'évaluation de la dépression.
- Une échelle de qualité de vie : PDQ 39 ou PDQ 8.

Un test UPDRS est généralement fait de manière complète au début de la maladie puis réitéré tous les ans. A chaque consultation, on détermine le stade de Hoehn et Yahr et le score de Schwab & England. Les tests neuropsychologiques sont réalisés au besoin.

L'ensemble de ces tests complète l'examen clinique et aide au suivi de la maladie.

III-4.4.2. Evolution progressive de la maladie de Parkinson

Une fois le diagnostic établi, la maladie évolue progressivement et plusieurs phases peuvent être distinguées. L'instauration d'un traitement médicamenteux permet dans un premier temps, de maîtriser les symptômes pendant une durée plus ou moins longue, c'est ce que l'on nomme la « lune de miel », état de plénitude qui dure de 2 à 5 ans. Malgré la présence de la maladie, le patient n'est que peu gêné, le traitement lui permettant de vivre un quotidien à peu près normal. Cette période peut être l'objet de phénomènes intermittents qui aggravent la maladie, lors d'affaiblissement de l'organisme, par exemple.

La période suivante s'exprime par l'apparition des premières complications motrices souvent reliées au traitement qui n'est plus adapté. Ceci se caractérise par des fluctuations motrices et non motrices dans la symptomatologie, comme des mouvements involontaires (dyskinésies). Au cours de la journée, le patient alterne une phase « *on* » où il se trouve en bonne condition de mobilité avec peu de symptômes ressentis, et une phase « *off* », où les signes s'aggravent avec une réduction nette du mouvement. Ces fluctuations sont variables, ayant plus ou moins d'impact sur la vie quotidienne et professionnelle (passage de stade 1 ou 2 de Hoehn et Yahr au stade 3 voire 4). Lors de blocage sévère, le patient sollicite de l'aide pour les tâches courantes, rendant compte du handicap ressenti.

Les signes moteurs qui étaient inauguraux, s'aggravent. Le tremblement s'accroît, devient plus difficile à maîtriser et n'est parfois plus abolit par le mouvement volontaire. La rigidité, qui peut toucher certaines parties ou l'ensemble du corps, favorise davantage des blocages de position avec souvent des douleurs. La mobilité devient majoritairement réduite, ce qui donne une posture générale caractéristique où le patient adopte une attitude plus fléchie de l'axe du corps et des membres. Ceci concourt à une posture instable, gênante et inconfortable. Le patient conserve un degré d'exécution des mouvements mais leur initiation et leur déroulement s'en trouvent très perturbés, annonçant les pertes débutantes des automatismes des programmes moteurs.

Les symptômes akinétiques apparaissent au travers d'actes journaliers anodins qui deviennent difficiles à exécuter comme par exemple, se lever d'une chaise ou d'un lit, sortir de la voiture, monter des marches, enjamber un obstacle (trottoir) ou encore se retourner en position couchée. On retrouve parfois une « levée d'akinésie » qui peut survenir lors d'une émotion redonnant la capacité mobile au patient sur une courte durée (kinésies paradoxales).

Puis, dans une phase tardive, les signes précédents deviennent majoritairement handicapants avec un réel trouble de la marche et une déformation de la posture, tous deux annonciateurs de chute. Des difficultés à écrire, parler et à déglutir montrent l'avancée de l'atteinte extrapyramidale motrice. C'est également durant cette phase que les désordres psychiques et cognitifs, qui n'étaient au départ que quelques troubles dépressifs, deviennent plus sévères.

Au dernier stade (stade 5 de Hoehn et Yahr), le patient ne peut se déplacer seul, il est soit en chaise roulante ou alité. Il ne peut plus être autonome, il dépendant d'une aide quotidienne pour tous les gestes de vie. L'hypertonie devient telle que des déformations articulaires se dévoilent et les douleurs se majorent. La dysarthrie rend la communication difficile. Paradoxalement les fluctuations motrices et non motrices sont moins importantes, tout comme les mouvements involontaires. L'association à d'autres pathologies renforce l'inconfort de vie et la thérapeutique devient de plus en plus limitée.

III-4.5. Différentes formes cliniques d'évolution

L'évolution de la MP reste très variable d'un patient à un autre. Certains peuvent avoir un décours lent de la maladie, celle-ci n'ayant que moyennement d'impact sur la vie socioprofessionnelle si elle est bien contrôlée par un traitement antiparkinsonien équilibré. D'autres patients à l'inverse, ont des formes à évolution relativement rapide où les complications motrices et les fluctuations des symptômes arrivent précocement et sont difficilement maîtrisables.

Un des signes de la triade parkinsonienne peut être prédominant dans la maladie. L'akinésie et la rigidité sont bien volontiers associés dans un syndrome dit *akinéto-hypertonique* pour définir ce ralentissement global d'activité et la difficulté d'accomplir les actes de la vie courante. Il est retrouvé pour 20 à 30% des cas aux premiers stades, évoluant tout au long de la maladie, avec une perte rapide de l'autonomie. Lorsque c'est le tremblement de repos qui domine, on parlera de forme *tremblante*. Elle débute souvent plus précocement, induit moins fréquemment des troubles posturaux et cognitifs, est pourvoyeuse d'un meilleur pronostic en terme d'handicap moteur et d'une espérance de vie plus longue. Les formes *mixtes* associant les trois signes sont celles qui sont retrouvées le plus fréquemment.

Les formes précoces de la MP, survenant avant 40 ans, ne sont généralement pas, ou rarement, associées à un syndrome tremblant pur, ni à la présence de mouvements anormaux et de fluctuations, lorsqu'un traitement dopaminergique est instauré. Les formes à début tardif (après 70 ans) ont une évolution plus rapide et défavorable ; la dopathérapie y est moins efficace, on retrouve une évolution plus sévère des troubles moteurs et de l'instabilité posturale avec une altération psychique et cognitive plus importante.

III-5. Les signes cliniques tardifs

Les symptômes tardifs sont identifiés en fonction des difficultés croissantes de la marche avec survenue de chutes, des troubles de la posture, des troubles de la parole et des troubles de la déglutition.

Phénomène progressif, la marche s'opère par petits pas avec réduction de la longueur du pas et à une vitesse moindre. Parfois, il est retrouvé chez le patient une tendance à accélérer le pas, comme s'il cherchait à rattraper son centre de gravité, c'est le phénomène de festination. Les difficultés sont rencontrées au démarrage : un enrayement cinétique s'opère lors de l'initiation de la marche avec apparition d'un phénomène de *freezing* (sensation de pieds collés au sol).

L'attitude générale du patient présente une posture courbée, penchée vers l'avant, le bassin et les genoux fléchis, avec les bras près du corps en semi-flexion. Les déformations du rachis accompagnent aussi l'altération du contrôle postural, accentuant la flexion du tronc sur le bassin dans une stature debout. De même, il est retrouvé couramment, après un certains stade d'évolution une

instabilité posturale majeure où le sujet se trouve en déséquilibre avant/arrière. Ceci résulte de la détérioration des réactions posturales correctrices et la perte de coordination entre le mouvement et la posture.

La conséquence directe de ces deux troubles implique la survenue de chutes traumatisantes, aggravant davantage le handicap.

Peu à peu, c'est la parole qui se trouve affectée rendant la communication plus difficile avec l'entourage. Ces troubles se caractérisent par une dysphonie (altération acoustique de la voix) et une dysarthrie (difficulté d'articulation). Le dysfonctionnement, causé par les signes parkinsoniens, atteint l'ensemble de la sphère ORL qui participe à la production de la parole et de la voix. La parole est ainsi ralentie avec une perte de régularité et de mélodie. La voix, plus aiguë que la normale, d'intensité plus faible, devient voilée et parfois chevrotante, accentuée par le tremblement des lèvres.

Des troubles de la déglutition sont couramment associés aux troubles de la parole et constituent un risque majeur de pneumopathie d'inhalation, de dénutrition et de déshydratation. Ils sont fréquents à un stade avancé, marquant un tournant évolutif de la maladie.

III-6. Complications sémiologiques : fluctuations d'activité et dyskinésies

L'évolution de la MP est marquée fatalement par des complications dans la sémiologie. On distingue d'une part les fluctuations motrices et non motrices qui correspondent à la résurgence des symptômes liée à la maladie et les dyskinésies qui résultent de la dopathérapie. Les trois sont cumulatives l'une par rapport à l'autre, aggravant l'état général du patient. En tout état de cause, à un stade donné, le patient ne répond plus au traitement dopaminergique de façon constante, ce qui explique la survenue et l'aggravation des signes qui deviennent de plus en plus difficiles à maîtriser. Il est estimé qu'après initiation du traitement à la lévodopa, environ 10% des patients développent des fluctuations motrices, par an, et un tiers montrent des dyskinésies après 4 à 6 ans de traitement. Sur des bases d'études cliniques, il est reconnu que 50% des patients vont souffrir de ces complications toutes confondues après 5 ans de traitement (revue dans 86).

Les fluctuations motrices s'expliquent par des modifications de la cinétique de la dopamine cérébrale qui exerce une stimulation pulsatile et intermittente sur les récepteurs. Elles sont parfois prévisibles durant journée, en fonction du rythme des prises (comme l'akinésie de fin de dose), mais aussi parfois imprévisibles. Bien qu'au départ les quelques prises de L-Dopa suffisent à équilibrer la maladie, alors que celle-ci évolue, il y a disparition de la réponse à long terme et un raccourcissement progressif de la réponse à court terme. Ceci explique le besoin de L-Dopa entre les prises, où resurgissent les symptômes extrapyramidaux.

Les fluctuations non motrices comprennent des symptômes divers pour lesquels il est difficile de faire le lien avec les variations de stimulations dopaminergiques. Elles sont le plus souvent dysautonomiques, et peuvent parfois prendre le dessus par rapports aux précédentes : il s'agit de nausées, troubles digestifs variés (spasmes, ballonnements), dysphagie, sudation, hypersialorrhée, etc... Elles sont bien souvent corrélées aux troubles moteurs, à la durée de la maladie et à la dose de L-Dopa.

Les dyskinésies induites par la L-Dopa démarrent bien souvent autour de l'apparition des premières fluctuations motrices. Elles s'expriment tout d'abord par une atteinte dystonique du pied pour faire apparaître différentes formes de mouvements involontaires à un stade plus évolué de la MP (contraction et flexions des membres, du cou, du visage, gestes choréiformes). Elles peuvent survenir indifféremment en début, milieu et fin de dose, et également en périodes « off ».

III-7. Autre signe non moteur de la maladie de Parkinson : la dysautonomie

Depuis récemment, les signes non moteurs ont fait l'objet de nombreuses recherches vers une description plus précise afin de pouvoir les replacer au centre de la maladie. Ces troubles, longtemps sous-estimés au dépit des symptômes moteurs, sont maintenant bien pris en compte dans le diagnostic ainsi que dans le suivi de la maladie. Ils peuvent être réellement handicapants, souvent de caractères polymorphes et fluctuants, et peuvent nécessiter une prise en charge comme les signes moteurs. Les voies neuronales concernent aussi bien les circuits dopaminergiques et non dopaminergiques, que le système nerveux central et périphérique.

III-7.1. Système nerveux autonome et dysfonctionnement

Le système nerveux autonome contrôle de façon inconsciente différentes fonctions de notre organisme dans l'objectif de maintenir son homéostasie. Chaque organe du corps est donc connecté au système nerveux autonome et régulé par celui-ci. A partir de certaines zones cérébrales, il émerge un chemin nerveux du système autonome vers l'organe en question. L'information provenant de la périphérie (afférence autonome) est retournée au cortex, analysée, et une réponse est transmise en retour aux organes cibles périphériques (efférence autonome). Le système autonome efférent est subdivisé en deux voies : sympathique et parasympathique.

Pour maintenir l'équilibre vital, le système nerveux autonome comprend plusieurs circuits autonomes réflexes, qui eux mêmes, sont constitués d'une afférence, d'un processus de traitement central de l'information et d'une composante efférente. Le signal afférent provient principalement de « senseurs » spécialisés, les barorécepteurs, lesquels enregistrent les changements biologiques et les convertissent en une activité neuronale. Les centres autonomiques cérébraux comparent le signal afférent aux valeurs de référence et génèrent une réponse efférente qui sera transmise vers l'organe concerné *via* une boucle de contrôle. Sous le seuil de détection des barorécepteurs, les organes effecteurs subissent en retour la correction d'une commande qui ne serait pas conforme, pour maintenir l'homéostasie.

La dysautonomie est caractérisée par un dérèglement anormal du système nerveux autonome. C'est le symptôme non moteur le plus prépondérant. Elle concourt à faire apparaître des signes cliniques comme les troubles sensitifs, les troubles du sommeil et de la vigilance, la constipation... (décrits précédemment). La prévalence de la dysautonomie dans la MP est très hétérogène, variant de 15% à 80% des sujets, dépendant de la population sondée et de la méthodologie. La fréquence de la dysautonomie augmente, en principe, au fur et à mesure que la maladie progresse, aggravant les signes non moteurs (au départ subjectif) et impactant sur la qualité de vie et la prise en charge globale.

Cette perte de la fonctionnalité autonome résulte de lésions (corps de Lewy) retrouvées dans certaines régions comme le *locus coeruleus*, le système sympathique (noyau intermediolatéral de la moelle, ganglions sympathiques périphériques), le système parasympathique (le noyau dorsal du vague, le noyau oculomoteur accessoire), et l'hypothalamus (87). Braak *et al.* ont clairement affirmé ces atteintes en retrouvant différentes lésions à la fois périphériques et dans d'autres centres autonomiques cérébraux, bien avant la manifestation des signes cliniques et des changements caractéristiques de la substance noire (77). Braak *et al.* ont alors proposé de représenter le cheminement d'évolution de la MP : les lésions primaires à corps de Lewy se feraient sur différents centres nerveux centraux, et surtout périphériques, d'organes gérés par le système autonome, pour progressivement conduire à l'atteinte même des noyaux gris centraux (à l'origine des manifestations visibles motrices).

La dysautonomie peut s'exprimer de façon très discrète au départ, mais des désordres spécifiques du système nerveux autonome peuvent s'observer dans la MP, comme les atteintes des fonctions cardiovasculaires, gastro-intestinales et urogénitales que l'on rencontre majoritairement. Parmi ces affections neurovégétatives, les plus couramment observées sont des perturbations du fonctionnement vésicosphinctérien (urgences mictionnelles, constipation voire diarrhées), des troubles sexuels, des variations de la pression artérielle, des troubles du rythme cardiaque, l'hypersudation et l'hypersialorrhée. Les traitements antiparkinsoniens peuvent d'autant plus faire émerger ou majorer ces symptômes d'expression parfois discrète (88). Certaines de ces manifestations dysautonomiques peuvent rapidement se révéler invalidantes surtout dans les périodes « off ». Ce type de symptôme est aussi responsable d'une altération de la qualité du sommeil nocturne.

Il est suggéré que la dysautonomie constituerait un marqueur pour la détection précoce de la MP. Des recherches récentes basées sur l'imagerie de la dénervation sympathique cardiaque et striatale dopaminergique indiquent qu'il serait simple de diagnostiquer le phénomène dysautonomique (89).

III-7.2. Hypotension artérielle orthostatique

(Cf. IV-2.2. *Hypotension orthostatique et postprandiale*)

III-7.3. Troubles oraux et gastro-intestinaux

Les motricités gastriques et œsophagiennes sont ralenties, conduisant à une symptomatologie variable comme une gêne épigastrique postprandiale, une sensation de réplétion gastrique, des nausées ou des vomissements ou des reflux gastro-œsophagiens. . Comme vu précédemment, l'atteinte des plexus mésentériques œsophagiens participent au ralentissement global du péristaltisme. (cf. III-4.3. *Signes inauguraux à découverte récente*).

La gastroparésie peut être un frein à l'efficacité de la thérapeutique dopaminergique car elle retarde l'absorption duodénale de la lévodopa et rentre davantage en contact avec les enzymes métabolisantes (dopa-décarboxylases) de la muqueuse gastrique. La lévodopa accentue d'autant plus ce phénomène de retard de la vidange gastrique. Le ralentissement du transit, de l'ordre du double par rapport à un sujet sain, engendre aussi de la constipation.

Des troubles de la déglutition et la dysphagie associée sont retrouvées dans 38% des cas. Sur le plan physiopathologique, il existe une perturbation du transit oropharyngé dans 2/3 des cas, expliquée par un ralentissement du temps de passage du *bolus* alimentaire lors de la déglutition et de la descente vers l'estomac. Les fausses routes sont fréquentes et parfois graves car elles peuvent induire le blocage des voies aériennes supérieures et des pneumopathies de déglutition.

Des dysfonctionnements de la sécrétion salivaire (hypersalivation ou hyposalivation) et des anomalies dentaires ainsi qu'un bon nombre de symptômes au niveau de la face (tremblement des lèvres et de la langue, hypertonie de masséters...) rendent difficile la prise alimentaire.

L'akinésie bucco-linguale constitue, à elle seule, la principale cause des troubles de la déglutition, conséquence de lésions retrouvées sur le noyau du nerf vague.

L'ensemble de ces perturbations du mécanisme de déglutition contribue nettement à réduire l'alimentation et l'hydratation chez le patient parkinsonien qui, bien souvent, se marque par un amaigrissement généralisé.

III-7.4. Troubles vésico-sphinctériens

Ces troubles peuvent entraîner une gêne fonctionnelle pas toujours bien acceptée. Ils sont souvent retrouvés de façon insidieuse, davantage marqués par l'évolution et la sévérité de la maladie. Ils reflètent les altérations des mécanismes réflexes de la miction, ces derniers contrôlés par le système sympathique thoracique et parasympathique sacré ; et au niveau central, par le cortex et les ganglions de la base. La conséquence directe implique une hyperactivité du muscle vésical (détrusor) qui montre des contractions non contrôlées à l'origine des impériosités mictionnelles lors des périodes de blocage, souvent au cours de la nuit. S'il existe en parallèle un relâchement du sphincter, des incontinences urinaires peuvent se produire durant la journée. Plus rarement, il peut être rapporté des signes de faiblesse du jet lors de la miction et une rétention urinaire partielle conduisant à des mictions incomplètes. Ces signes seront à différencier d'un problème plus grave en relation avec de véritables pathologies urologiques (adénome prostatique, prolapsus vésical) (90,91).

III-7.5. Troubles sexuels

Les troubles sexuels ne représentent pas moins une gêne indéniable qui impactent sur la qualité de vie. L'ensemble de ces dérèglements ont un retentissement psychologique et affectif évident sur le couple qui amène parfois à des conduites d'évitement réciproque.

D'une part, les signes moteurs extrapyramidaux (tremblement, akinésie, rigidité et mouvements involontaires) indisposent fatalement vers l'expression de la sexualité. D'autre part, la dysautonomie en elle-même concourt à perturber la fonction sexuelle chez près de 50% des cas, sans corrélation directe avec la sévérité de la maladie. Chez l'homme, ce sont le plus souvent des troubles érectiles qui sont rapportés (60% des patients), avec installation progressive d'une impuissance et de difficulté à l'éjaculation ainsi qu'une baisse de la sensation orgasmique. La femme souffre souvent d'une perte de la lubrification vaginale, de dyspareunie et de manque d'orgasmes marquant une diminution de la libido. Ces troubles sont souvent sous-estimés dans la MP, car rarement évoqués lors de l'examen clinique (92).

III-7.6. Troubles respiratoires

Les troubles respiratoires observés sont multiples et de gravité variable. Ils sont bien souvent à l'origine de survenue de pathologie pulmonaire ou cardiaque évolutive. L'altération de la fonction pulmonaire et le dysfonctionnement des muscles respiratoires sont fréquents chez les parkinsoniens, bien que le symptôme de dyspnée soit peu retrouvé. Ces troubles, le plus souvent corrélés avec la durée et le degré de la maladie, sont divers : difficulté respiratoire à l'effort, oppression thoracique, blocage respiratoire. Ils sont couramment retrouvés au moment des phases « *off* », lors d'une hypertonie ou dystonie des muscles respiratoires, notamment au niveau laryngée. Dans les périodes « *on* », ce sont plutôt des dyskinésies respiratoires en rapport avec le manque de coordination de la cage thoracique et des voies aériennes supérieures.

Des aggravations respiratoires sont parfois liées aux troubles de la déglutition où ceux-ci peuvent engendrer des épisodes hypoxiques lors de fausses routes. Les conséquences à moyen terme, sont de provoquer des risques de surinfection aggravés par la stase bronchique.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires mettent en évidence chez les sujets parkinsoniens une diminution de la force effective des muscles respiratoires et une tendance à l'obstruction des voies aériennes supérieures, résultats d'une discordance entre l'activité des muscles lisses de ces voies et les muscles striés de la cage thoracique (93).

Les troubles respiratoires sont retrouvés comme la première cause de morbi-mortalité dans la MP.

III-7.7. Autres troubles dysautonomiques divers

Fréquemment dans la MP, on retrouve une hyperséborrhée, symptôme visible par l'aspect luisant du visage et du cou du patient. Des troubles vasomoteurs se caractérisent par une sensation de froideur aux extrémités, avec parfois un aspect cyanosé de la peau, ainsi que des œdèmes des membres inférieurs. Des anomalies de la thermorégulation sont ressenties : les patients se plaignent de manque d'adaptation au chaud et au froid et indiquent des troubles de la sudation pouvant seulement impliquer certaines parties du corps ou la totalité.

III-8. Traitements de la maladie de Parkinson

III-8.1. Historique pharmacologique

Les premières thérapeutiques étaient composées de l'administration de métaux lourds, d'iodure de potassium ou d'application de sangsues, réellement obsolètes de nos jours. Au XIX^{ème} siècle, les extraits de belladone et de jusquiame (alcaloïdes) furent utilisés pour le soin de l'affection que l'on nomme désormais, maladie de Parkinson.

Puis au XX^{ème} siècle, les médicaments anticholinergiques aux propriétés anticholinergiques ont été proposés, ce qui a conduit à donner les premiers médicaments anticholinergiques purs dans le traitement du syndrome (1940-1950). La découverte de la lévodopa (ou L-Dopa) et son efficacité chez les patients parkinsoniens a révolutionné le traitement de la maladie. Le déficit en dopamine dans la MP a été décrit pour la première fois en 1960 permettant l'avènement de la dopathérapie. Dans les années 60, la lévodopa a d'abord été testée chez les patients parkinsoniens, mais dans la plupart des cas, les résultats étaient contradictoires. Les questions sur l'efficacité de la lévodopa ont été reconduites par Cotzias *et al.* (94) en rapportant une amélioration spectaculaire chez les patients parkinsoniens avec une administration orale de la lévodopa dans des quantités croissantes sur de longues périodes. A cette époque, on a pu se rendre compte des principaux effets secondaires engendrés par l'administration de lévodopa, c'est à dire, les dyskinésies et les fluctuations motrices. Dans le début des années 1970, les avantages ont été découverts lors l'ajout d'un inhibiteur des dopa-décarboxylases périphériques au traitement (diminuant les effets secondaires). La combinaison carbidopa/lévodopa, est devenue disponible dans le commerce en 1975. Depuis, les chercheurs ont tenté de surmonter les complications avec des techniques ; telles que la perfusion continue de lévodopa ou des combinaisons de lévodopa de longue durée d'action (forme à libération prolongée, pompe). Un agoniste de la dopamine, l'apomorphine, a été utilisé en 1970 comme un moyen de surmonter la perte d'efficacité de la lévodopa. Cependant, les effets indésirables et la difficulté d'administration ont limité son utilisation. Les agonistes de la dopamine ont commencé à trouver une place dans le traitement de routine avec notamment la découverte de la bromocriptine en 1974. Depuis, d'autres approches ont vu le jour, comme la monothérapie par un agoniste de la dopamine et un traitement en combinaison avec la lévodopa. Le développement de nouveaux agonistes dopaminergiques a conduit à la caractérisation des sous-types de récepteurs de la dopamine et leur ciblage spécifiques (revue dans 95).

Dans les années 80, il sera proposé d'utiliser comme adjuvant à la dopathérapie, des inhibiteurs du catabolisme de la dopamine tels que les inhibiteurs de la catechol-O-méthyl transférase (ICOMT) et les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO B) pour potentialiser l'effet de la lévodopa sur une plus longue durée (96, 97).

Mais l'apparition des fluctuations motrices et des dyskinésies, après quelques années de traitement avec la lévodopa et les agonistes dopaminergiques, a conduit à recentrer les recherches actuelles vers d'autres traitements notamment « neuroprotecteurs » afin de freiner le phénomène neurodégénératif atteignant la voie nigrostriée et des autres systèmes neuronaux. A l'heure actuelle, bien que certaines molécules s'avèreraient préserver les cellules, aucune d'entre elles n'a démontré des propriétés neuroprotectrices proprement dites (98).

III-8.2. Traitements pharmacologiques des symptômes moteurs

Le traitement médicamenteux apparaît comme le premier moyen thérapeutique pour soigner les patients parkinsoniens. Différentes molécules existent, dont notamment la L-Dopa, connu depuis longtemps, ayant révolutionné la prise en charge de la maladie et reste donc majoritairement utilisée. D'autres substances pharmacologiques, toutes aussi anciennes, complètent l'arsenal thérapeutique dans une approche de correction des symptômes, voire même pour certaines dans un but régénérateur.

III-8.2.1. Traitements dopaminergiques

III-8.2.1.1. La L-Dopa

La L-Dopa (dérivée de la tyrosine) est un précurseur aminé qui passe la barrière hémato-encéphalique (contrairement à la dopamine) et subit une hydroxylation dans les neurones nigrostriataux pour être transformée en dopamine par la dopa-décarboxylase centrale. Pour éviter un métabolisme périphérique, il a été démontré l'intérêt de l'associer à un inhibiteur des dopa-décarboxylases périphériques, enzymes retrouvées dans le tube digestif et le sang. Ceci permet ainsi d'augmenter la biodisponibilité de la L-Dopa dans le cerveau, d'en diminuer la dose à administrer et d'éviter les effets secondaires d'une action dopaminergique périphérique. Une fois libérée dans la fente synaptique, la dopamine se fixe sur les récepteurs dopaminergiques D1 ou D2 des neurones striataux.

La L-Dopa est le traitement « *Gold-Standard* » (efficace, simple et peu coûteux) de la MP, avec d'excellents résultats sur les symptômes moteurs (tremblement, rigidité, akinésie). Elle est moins efficace sur les troubles de la posture et axiaux, bien qu'améliorant la marche.

Les spécialités commercialisées

❖ **MODOPAR®** : L-Dopa + bensérazide

Il existe au dosage 62,5 mg, 125 mg et 250 mg (gélules). Une forme LP (libération prolongée) est aussi disponible en 125 mg (gélules) ainsi qu'une forme dispersible en 125 mg (comprimés sécables pour suspension buvable)

❖ **SINEMET®** : L-Dopa + carbidopa

Il existe au dosage 100 mg, 200 mg et 250 mg (comprimés sécables). Une forme LP en 100 mg et 200 mg est aussi disponible (comprimés sécables pour suspension buvable).

❖ **STALEVO®** : L-Dopa + carbidopa + entacapone

Il existe au dosage 50 mg, 100 mg et 150 mg (comprimés). L'entacapone est un inhibiteur de la COMT, enzyme qui catabolise la L-Dopa au niveau de la synapse neuronale nigrée.

Les effets indésirables

Couramment : anorexie, nausées, vomissements, hypotension orthostatique, épisodes psychotiques, parfois troubles du rythme.

Aussi : somnolence, cauchemars, sueurs, rhinorrhée, hypersialorrhée, troubles olfactifs, plus rarement troubles de la conduction cardiaque, mydriase, chutes des cheveux et anomalies de la formulation sanguine.

Tardivement : dystonies /dyskinésies.

La posologie se réalise progressivement, augmentée par pallier jusqu'à trouver la dose minimale efficace, souvent en prises fractionnées, en dehors des repas.

Cependant après plusieurs années d'utilisation satisfaisante avec des doses faibles à moyennes, en peu de prises (période de « lune de miel »), la L-Dopa engendre des résistances thérapeutiques chez quasiment tous les sujets parkinsoniens. Cette perte d'efficacité apparaît après 4 à 12 ans de traitement, avec une diminution de l'effet de fin de dose et l'apparition de fluctuations motrices et de dystonies. Ces problèmes sont causés en partie par la demi-vie courte de la L-Dopa (60 à 90 min) et surtout par l'évolution des lésions nigrostriées.

On retrouve un certains nombres d'effets secondaires psychiques (confusions, hallucinations, désorientation), voire la survenue d'un état psychotique, en particulier chez les parkinsoniens les plus évolués et les plus âgés.

De plus, des fortes posologies de L-Dopa sont en principe à éviter dans la mesure où il y a une possible amplification du stress oxydatif et donc une aggravation des lésions neuronales nigrées. La littérature récente préconise la nécessité d'utiliser le traitement dopaminergique en continu, à la dose minimum indispensable pour obtenir des résultats de court à long terme, aussi bien dans les formes débutantes qu'avancées (99). L'instauration doit se faire le plus tardivement possible, suivant l'état (notamment akinéto-rigide), pour reculer autant que possible l'arrivée des complications motrices (100).

- Administration de L-Dopa en continu par voie gastroduodénale (Duodopa®)

Lorsque les associations d'antiparkinsoniens par voie orale ne donnent que peu de résultats, dans le cas de parkinsonien très avancé mais néanmoins répondeur à la dopathérapie, il existe la possibilité d'utiliser la L-Dopa sous forme de voie parentérale par une administration intestinale en continu. La L-Dopa est incorporée en suspension dans un gel (en combinaison parfois avec la carbidopa) et destinée à passer dans une sonde gastroduodénale percutanée à travers un tube de gastrostomie. Auparavant, un test en sonde nasogastrique est réalisé chez le patient pour vérifier la réponse positive à ce type d'administration. La dose de L-Dopa s'effectue en *bolus* le matin (100-200mg), puis en dose d'entretien (40mg/h à 120 mg/h) à laquelle des doses supplémentaires peuvent être données au besoin. Ce dispositif en continu permet de réduire les périodes « off » et les dyskinésies quotidiennes ; mais cependant, en plus des effets indésirables classiques de la L-Dopa, il présente l'inconvénient d'être contraignant dans son utilisation et pour le patient, ainsi qu'être un facteur favorisant l'infection.

III-8.2.1.2. Les agonistes dopaminergiques

Ce sont des médicaments qui agissent sur les récepteurs dopaminergiques striataux, sans métabolisation préalable comme la L-Dopa. Ils sont de plus en plus utilisés soit d'emblée en monothérapie, soit en association précoce avec la L-Dopa afin de retarder les effets secondaires à long terme de la L-Dopa. On les retrouve divisés en deux groupes :

✓ Groupe des ergolines :

Où sont retrouvés la bromocriptine, le lisuride et le pergolide. Ces trois molécules ont une activité comparable avec une action agoniste sur les récepteurs D2. Mais seul le pergolide combine en plus une action faible mais non négligeable sur les récepteurs D1. La bromocriptine semble tout de même avoir un effet moins intense que les deux autres. La posologie d'institution se fait progressivement. L'intérêt de ces molécules réside dans le fait qu'elles permettent une réduction de 10 à 30% des périodes « off » et de diminuer la dose de L-Dopa dans ce même ordre.

Les spécialités commercialisées

- ❖ PARLODEL® ou BROMO-KIN® : bromocriptine. Les deux spécialités sont aux dosages 2,5 mg (comprimés sécables), 5 mg et 10 mg (gélules)
- ❖ DOPERGINE® 0,2 mg et 0,5 mg et AROLAC® 0,2 mg (comprimés sécables) : lisuride
- ❖ CELANCE® 0,05 mg, 0,25 mg, 1 mg (comprimés sécables): pergolide. Le CELANCE® n'est plus commercialisé depuis février 2011.

Les effets indésirables

Ils sont semblables à ceux de la L-Dopa : troubles digestifs, nausées, vomissements, hypotension orthostatique, somnolence diurne ainsi que des troubles psychiques (hallucinations, comportement de jeux pathologique, hyperactivité sexuel) souvent dose-dépendants en rapport avec une instauration rapide du traitement.

✓ Groupe des non-ergolines :

On y retrouve en premier lieu, une des molécules importante de cette classe, utilisée bien avant la L-Dopa pour ses propriétés sur le système nerveux : l'apomorphine. Son action dopaminomimétique est assez intense avec une composante équivalente, à la fois D1 et D2. L'apomorphine est souvent mieux tolérée que les autres agonistes car provoque moins d'effets secondaires. Son utilisation ne peut être faite *per os* étant donnée le catabolisme hépatique quasi-immédiat. D'où l'administration par voie sous-cutanée qui reste la meilleure voie alternative par rapport à d'autres tentatives d'essai d'administration parentérale (sublinguale, intra-nasale et rectale). Avec une demi-vie d'environ 30 min, l'apomorphine s'injecte de façon épisodique par stylo-injecteur ou pompe à perfusion sous-cutanée, ce qui peut limiter son utilisation. La résorption sous-cutanée permet d'obtenir néanmoins des taux plasmatiques d'apomorphine équivalents à une perfusion intraveineuse (101). L'apomorphine voit son intérêt dans la réduction des phases « off » de 30 à 50% et la diminution de la L-Dopa jusqu'à 70%.

Deux molécules plus récentes ont vu le jour sur le marché ; il s'agit du ropinirole et du pramipexole. Leur utilisation en voie orale réduirait environ 30% les phases « off » et la consommation de L-Dopa. Des formulations galéniques en libération prolongée de ces deux médicaments permettent d'envisager une stimulation dopaminergique en quasi-continue, avec une meilleure stabilité plasmatique (moins de pics d'absorption), une titration plus rapide et plus simple et donc une meilleure observance avec plus qu'une prise par jour. Le piribédil, autre agoniste dopaminergique appartenant à cette classe (indiqué aussi comme anti-ischémique pour les artériopathies des membres inférieurs) est réputé surtout pour son action sur les tremblements, avec également une efficacité prouvée récemment sur l'akinésie et l'hypertonie. La rotigotine, quant à elle, est la dernière molécule de ce groupe sortie sur le marché pour compléter le traitement de la lévodopa lorsque ses effets s'atténuent ou deviennent irréguliers et lorsqu'apparaissent les fluctuations de fin de dose.

Les spécialités commercialisées

- ❖ APOKINON® 30 mg/3 mL (1, 5 ou 10 stylos injecteurs préremplis ou ampoules pour pompe) : apomorphine.
- ❖ REQUIP® 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, REQUIP® LP 4 mg, LP 8 mg (comprimés) et ADARTREL 0,25 mg, 0,5 mg, 2 mg (comprimés) : ropinirole
- ❖ SIFROL® 0,18 mg, 0,7 mg et SIFROL® LP 0,26 mg, LP 0,52 mg, LP 1,05 mg et LP 2,1 mg (comprimés) : pramipexole
- ❖ TRIVASTAL® LP 20 mg et LP 50 mg (comprimés) : piriédil

Les effets indésirables

APOKINON® : identiques aux précédents agonistes dopaminergiques avec moins d'intensité (en particulier sur la décompensation psychotique). Réactions locales fréquentes : prurit au point d'injection, nodules sous-cutanés.

REQUIP® et ADARTREL® : identiques aux précédents agonistes dopaminergiques, surtout les nausées à l'installation et somnolence, risque de jeux pathologiques.

SIFROL® : identiques aux précédents agonistes dopaminergiques avec surtout somnolence et risques de jeux pathologiques.

TRIVASTAL® : nausées, flatulences, vomissements (à prendre aux repas), plus rarement somnolence et hypotension orthostatique.

Les agonistes dopaminergiques ont été mis sous surveillance par l'AFSSAPS en 2009 après constat de troubles compulsifs et répétitifs du comportement (jeu pathologique, achats compulsifs, hypersexualité) observés chez les parkinsoniens.

- L'apomorphine (APOKINON®)

Celle-ci peut être utilisée en stylo injecteur ou en injection sous-cutanée à l'aide d'une seringue pour un effet rapide lors d'un déblocage d'un patient en phase « off ». Lorsque ces phases « off » sont longues ou nombreuses dans la journée, la pompe à apomorphine permet soit une injection sous-cutanée en continu soit l'administration répétée en *bolus*.

- Le dispositif transdermique à la rotigotine (NEUPRO®)

Les essais d'une forme transcutanée ont d'abord été faits avec l'apomorphine qui malheureusement n'ont pu aboutir dans la mesure où son passage à travers la peau demandait une stimulation énergétique trop contraignante. Avec la rotigotine, autre agoniste dopaminergique, le problème a pu être contourné puisqu'elle peut quant à elle diffuser plus facilement en transcutané. Le patch à la rotigotine existe sous différents dosages pour permettre la titration progressive et conserver une posologie moyenne de 8 mg/jour. L'efficacité et la tolérance de la rotigotine se place au même titre que les autres agonistes dopaminergiques du groupe non-ergoline (102). Le patch nécessite néanmoins d'être conservé à 4°C jusqu'à son utilisation au risque de dénaturer le produit.

III-8.2.1.3. L'amantadine

L'intérêt de l'amantadine a été découvert fortuitement chez des sujets parkinsoniens traités par cette molécule pour son indication prophylactique dans la grippe. Elle montrerait, en plus, une action sur la libération synaptique de la L-Dopa avec une faible activité agoniste dopaminergique, une petite action anticholinergique et un antagonisme pour les récepteurs NMDA au glutamate. Son effet est marquant sur l'akinésie et la réduction des dyskinésies, tout en épargnant l'usage de la L-Dopa de façon temporaire. Récemment, la mise en évidence de son action de blocage sur l'excitabilité glutamatergique en particulier, la rend intéressante. Cependant, un épuisement de son effet antiparkinsonien se voit observé après plusieurs mois d'utilisation. Elle laisse apparaître des effets indésirables possibles de type troubles psychiques, qui préconise de ne pas la prescrire aux personnes âgées.

D'autres molécules sont actuellement en étude pour leur effet anti-glutamate : c'est le cas du safinamide qui combine à la fois une action inhibitrice des MAO-B et un effet inhibiteur du relargage de glutamate, et dont l'intérêt doit être confirmé dans une étude de phase III (103).

III-8.2.2. Traitements non dopaminergiques

III-8.2.2.1. Les inhibiteurs de catéchol-O-méthyl transférase (ICOMT)

Les ICOMT ne passent pas la BHE et bloquent le catabolisme de la L-Dopa au niveau de la paroi intestinale. La biodisponibilité cérébrale de la L-Dopa augmente de 1% à 5 % de la dose ingérée et ceci prolonge d'environ 30-60 min sa demi-vie d'élimination. Parmi ces molécules, la tolcapone a été une des premières proposée, mais a été transitoirement suspendue de commercialisation en 1998 par la communauté européenne en raison de survenue d'effets hépatotoxiques graves, voire mortels. Aujourd'hui, son efficacité justifiée lui permet d'être encore utilisée dans des conditions strictes, sous surveillance hépatique (suivi bimensuel par dosage des transaminases). L'entacapone, deuxième ICOMT de la famille, n'a qu'un effet modeste, utilisée davantage en adjuvant de la L-Dopa. Elle permet un bénéfice d'utilisation de L-Dopa et une réduction des périodes « off » de 10 à 20%.

Les spécialités commercialisées

- ❖ TASMAR® 100 mg (comprimés): tolcapone
- ❖ COMTAN® 200 mg (comprimés sécables): entacapone

L'entacapone est retrouvée associée à la L-Dopa/carbidopa dans le STALEVO®

Les effets indésirables

Pour les deux : coloration des urines, dyskinésies, aggravation du syndrome parkinsonien, vertiges, troubles digestifs divers, hypotension orthostatique, fatigue, céphalées.

TASMAR® : hépatites fulminantes mortelles.

III-8.2.2.2. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B)

Les IMAO-B empêchent le catabolisme périphérique et central de la dopamine, qui comme les ICOMT, vont permettre de renforcer l'action de la dopamine en augmentant son taux et prolongeant

son activité. En plus de cibler l'enzyme monoamine oxydase B spécifiquement, les IMAO-B engendrent aussi une diminution de production intracellulaire de H₂O₂. Habituellement, le H₂O₂ est détoxifié par des mécanismes antioxydants comme la glutathione qui est parfois déficitaire chez les parkinsoniens. Chez ces patients, il peut alors s'opérer davantage de dégâts oxydatifs par la survenue de radicaux libres hydroxylés localement produits (104). L'intérêt des IMAO-B est donc de posséder cet effet protecteur en vue d'arrêter l'évolution des lésions causées par un excès de stimulation dopaminergique lors de fortes doses administrées de L-Dopa.

Dans cette catégorie, on trouve deux substances, la sélégiline et la rasagiline, cette dernière étant plus efficace et ayant démontrée un rôle dans le contrôle des fluctuations motrices (105). Elles sont de demi-vie courte (30 min) et présentent un effet de 1^{er} passage hépatique important, d'où l'existence d'une forme lyophilisat orale. Ajoutées à la L-Dopa, ces molécules renforcent l'action de près de 10% et maintiennent l'efficacité plus deux semaines après l'arrêt du traitement.

Les spécialités commercialisées

- ❖ DEPRENYL® 5 mg (comprimés sécables), OTRASEL 1,25 mg (lyocs) : sélégiline
- ❖ AZILECT® 200 mg : rasagiline (comprimés)

Les effets indésirables

Pour les deux : hypotension orthostatique fréquente, plus rarement troubles du rythme cardiaque, élévation modérée des transaminases. Possibilité d'augmentation des effets indésirables de la L-Dopa. Des cas de mortalité cardio-vasculaire ont été rapportés avec la sélégiline.

III-8.2.2.3. Les anticholinergiques

Historiquement, ce sont les premières médications qui se sont révélées efficaces sur le syndrome parkinsonien. Leur usage désuet les rend un peu anecdotiques. Elles restent encore utilisées dans les formes tremblantes et débutantes de la maladie en association avec d'autres traitements. Mais la survenue d'effets secondaires parfois sévères en limite véritablement leur emploi, particulièrement chez les personnes âgées. Leur utilisation est envisagée pour des patients avant 70 ans ; après, les risques de complications cognitives et mnésiques sont significativement plus importants. Le chef de file est le trihexyphénidyle, et deux apparentés chimiques, le bipéridène et l'orophénadine. Deux autres appartiennent aussi à cette famille, il s'agit de la tropatépine et de la procyclidine (non commercialisée en France).

Les spécialités commercialisées

- ❖ ARTANE® 2 mg, 5 mg, (comprimés), 10 mg (ampoules injectables), Artane® 0,4% (gouttes) et PARKINANE® LP 2 mg et 5 mg (gélules) : trihexyphénidyle
- ❖ AKINETON® LP 4 mg (comprimés) : bipéridène
- ❖ LEPTICUR® PARK 5 mg (comprimés sécables) et LEPTICUR® 10 mg (ampoules injectables) : tropatépine

Les effets indésirables

Pour tous : effets atropiniques dose-dépendants (bouche sèche, rétention urinaire, constipation, mydriase, troubles de l'accommodation...), effets centraux (excitation euphorie, hallucinations, confusion mentale et mnésique, notamment chez le sujet âgé). Parfois risque d'aggravation des dyskinésies tardives.

III-8.2.3. Bilan du traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson

Le traitement de la MP reste avant tout un traitement substitutif qui corrige les troubles principaux, c'est-à-dire ceux causés par les altérations de la boucle nigrostriée. L'objectif du traitement pharmacologique se veut d'une part, de contrôler idéalement les symptômes de la maladie, puis d'autre part, de ralentir la progression de celle-ci, voire si possible de freiner les lésions, et bien sûr d'éviter les effets indésirables. Mais la MP reste à l'heure actuelle, incurable, évoluant à un rythme différent selon le patient, avec une réponse thérapeutique elle aussi variable, de même que les intolérances médicamenteuses. Tout ceci donnant un schéma de soin très aléatoire d'un patient à l'autre.

L'économie de L-Dopa reste utile pour empêcher l'arrivée précoce des problèmes moteurs mais aussi digestifs, psychiques et tensionnels. La stratégie implique, dans un premier temps, d'envisager une « neuroprévention » en retardant l'utilisation de L-Dopa. D'où la nécessité d'introduire les autres molécules, comme les ICOMT et les agonistes dopaminergiques, dont leurs effets neuropréventifs, (démontrés pour le moment chez un modèle MPTP de singe parkinsonien) permettraient de ralentir les complications dyskinétiques. Parallèlement, les IMAO-B, avec la sélégiline et la rasagiline (plus active), diminueraient les réactions métaboliques de production de radicaux libres oxydatifs, donc pourraient potentiellement freiner l'évolution de la maladie en corrélation avec ce phénomène. Des études y démontrent l'intérêt d'une telle démarche avec la sélégiline, voyant l'opportunité de réduire d'environ 1 an le recours immédiat à la L-Dopa et d'en diminuer la dose sur une période de 1 à 5 ans (106). A noter que son utilisation peut s'avérer parfois contraignante du fait des effets secondaires qu'elle provoque, et notamment sur le plan tensionnel.

L'autre versant stratégique serait d'avoir, par la même occasion, des traitements neuroprotecteurs limitant la dégénérescence neuronale de la substance noire. Des travaux récents en imagerie tomodensitographique ont montré que des patients parkinsoniens traités par des agonistes dopaminergiques (ropinirole et pramipexole), pourraient éviter jusqu'à 40% de lésions neuronales par rapport à la monothérapie en L-Dopa. Ceci bien évidemment sur une longue échelle de temps, annonçant avec précaution un gain de 3 à 7% de lésions en moins par personne et par an (107, 108). Des molécules complémentaires avec un effet neuroprotecteur, comme par exemple les antagonistes des récepteurs NMDA, sont en recherche d'application.

III-8.3. Perspectives de thérapeutiques futures

Depuis ces dernières années, les recherches se sont portées vers l'espoir de guérir la MP en permettant aux neurones lésés d'être régénérés. Des études chez l'animal ont montré que l'éventualité serait plausible bien qu'aucune confirmation n'est été faite chez l'homme.

La première stratégie consiste à administrer un facteur trophique des cellules de soutien neuronales, le GDNF (*Glial-Cell Derived Neurotrophic Factor*) qui posséderait un effet protecteur sur la dégénérescence neuronale. En 2002, une étude a démarré dans cette perspective où le GDNF a été injecté chez l'animal en intra-ventriculaire *via* une pompe implantable (109). Les résultats ont montré une amélioration nette des examens moteurs (UPDRS) sur 6 mois. Pour le moment, des recherches sur d'autres voies d'administration plus abordables en clinique sont en cours.

La thérapie génique semble aussi être une thérapeutique extrêmement riche d'avenir, par l'utilisation de fibroblastes prélevés chez le patient et modifiés *ex vivo* (avec le gène de la tyrosine hydroxylase, du GDNF, par exemple) pour être réinjectés par voie périphérique ou neurochirurgicale (ganglions de la base).

Ou bien l'introduction de vecteurs viraux inactivés qui peuvent délivrer du matériel génétique (transgène) afin de relancer la synthèse de la dopamine dans les neurones nigrés en modulant leur phénotype (vu dans 110).

Des essais en thérapie cellulaire proposent de se servir des cellules souches, en particulier des cellules souches embryonnaires, qui peuvent se différencier en neurones dopaminergiques dans des circonstances micro-environnementales idéales, lorsqu'elles sont injectées au sein de zones précises du cerveau (111). D'autres modèles souches de cellules sont également en cours d'étude ; c'est le cas avec les cellules fœtales humaines qui pourraient restaurer la dénervation dopaminergique centrale.

III-8.4. Traitements non pharmacologiques

III-8.4.1. Techniques chirurgicales

Les patients souffrants de la MP peuvent, pour certains, être candidats aux techniques chirurgicales après sélection rigoureuse suivant des critères bien précis. Plusieurs types de chirurgies sont actuellement disponibles, dont notamment la stimulation cérébrale profonde qui est la plus couramment utilisée. Son principe repose sur la stimulation électrique de cibles intracrâniennes, en particulier le noyau sous-thalamique et le thalamus, à l'aide d'électrodes reliées à un neurostimulateur implanté sous la clavicule. La pose de ce système se réalise en salle d'opération sous anesthésie locale ; le patient éveillé peut répondre à l'interrogatoire lors du test clinique électrophysiologique mené après l'intervention chirurgicale. Cette technique donne d'excellents résultats puisque le patient peut obtenir une amélioration de son état symptomatique de 60 à 80% avec réduction significative des périodes « off » et conserve cet état sur le long terme sans altération majeure. Ceci permet aussi de réduire les doses du traitement dopaminergique qui s'avèreraient de moins en moins efficace.

III-8.4.2. La rééducation physique et psychique

A travers la description des symptômes moteurs de MP, il est apparu que ceux-ci constituaient une cause de handicap parfois important, qu'il était nécessaire de prendre en charge. Ceci d'une part, dans l'objectif lancé par les consensus médicaux qui se dirigent davantage vers cet aspect thérapeutique, et d'autre part, de répondre à l'attente des patients de plus en plus demandeurs de retrouver une certaine autonomie. La rééducation s'affiche donc comme un élément indispensable pour aider le patient parkinsonien à retrouver une partie (voire la totalité) de son indépendance. Pour cela, des équipes médicales et paramédicales pluridisciplinaires s'accordent vers un traitement physique moteur qui prend en considération la globalité de la personne. Chaque discipline s'adapte en fonction du trouble, de son évolution et des ajustements à réaliser tout au long du suivi de chaque patient.

Pour favoriser le mouvement rendu difficile par, entre autres, l'hypokinésie, le tremblement et la rigidité, la kinésithérapie apporte une première rééducation fonctionnelle très appréciable. Elle peut se compléter par de la gymnastique adaptée, de la balnéothérapie voire d'activités physiques ludiques pour retrouver une certaine souplesse et renforcer la puissance musculaire.

Des activités de motricité séquentielle consistent à réapprendre au patient l'exécution de mouvements courants et de tâches de la vie quotidienne. De même, les exercices de marche permettent de retrouver les ajustements posturaux dans l'équilibre du corps lors de la locomotion.

La douleur causée par l'hypertonie, souvent accompagné d'un syndrome dépressif, peut être prise en charge par la relaxation, le yoga et des séances de massage. L'orthophonie, les exercices de

respiration, de graphomotricité, aident à l'amélioration des troubles de la communication engendrée par la dysarthrie et les difficultés à l'écriture.

L'éducation respiratoire préserve le patient d'une gêne causée par une baisse de ventilation en corrélation avec les troubles axiaux qui participent à l'oppression thoracique.

Il a été montré que l'exercice améliore véritablement les scores moteurs après des programmes de rééducation de quelques semaines. Il aide à restaurer une partie de l'état moteur du parkinsonien et à surmonter certains aspects de sa maladie. L'arrêt de ces programmes finit par faire retomber le patient dans un état sous-jacent ; il est donc important de maintenir la rééducation de façon régulière.

III-8.5. Traitements pharmacologiques de l'hypotension artérielle

Quelques conseils hygiéno-diététiques peuvent être proposés en premier lieu pour diminuer le risque d'hypotension artérielle. Il semble évident tout d'abord, de vérifier et d'éviter tout médicament susceptible d'induire ou d'aggraver l'hypotension. Il pourra être proposé au patient le port de bas de contention pour diminuer la stagnation veineuse dans les jambes, la surélévation de la tête du lit (mise en route du système rénine-angiotensine), éviter la station debout prolongée, les levées brutales, les bains trop chauds (favorise la vasodilatation), préconiser des apports sodés et vérifier la bonne hydratation (augmentation de la volémie), fractionner les repas, réduire les apports de sucres rapides, d'alcool, introduire la consommation de café après un repas (limite la vasodilatation postprandiale).

Un traitement de l'hypotension orthostatique (HO) est introduit lorsque celle-ci est ressentie par le patient et ne peut être empêchée. Le seul produit ayant cette indication avec l'AMM qui y correspond pour les maladies neurodégénératives, est la midodrine (GUTRON®). Ce sympathomimétique augmente les résistances artérielles et veineuses (posologie de 1 à 4 comprimés, 4 fois/jour, soit 10 à 40 mg/j, à prendre environ 30 min avant le premier lever ou les repas) (112). Les effets secondaires couramment retrouvés sont des flushs, des frissons, des horripilations mais surtout une hypertension artérielle nocturne (dernière prise avant 16h).

Un autre anti hypotenseur, parfois proposé pour les HO dans la MP, est l'heptaminol (HEPTAMYL®). Lui aussi sympathomimétique, il a une action plus modérée avec quelques rares effets secondaires. Ces deux molécules sont déconseillées en association avec la bromocriptine et les IMAO non sélectifs (risques de poussées hypertensives).

Récemment en étude, la L-dihydroxyphenylserine (L-DOPS ou droxidopa, NORTHERA®) est en évalué pour ses propriétés sur le traitement de l'HO neurogénique. Cette prodrogue produit un effet hypertenseur lors de sa conversion en noradrénaline par les décarboxylases en dehors du système nerveux central (113).

La dompéridone (MOTILIUM®) et la fludrocortisone (ADIXONE®) ont été comparées et ont montré une efficacité, notamment pour la dompéridone, qui est légèrement supérieure. La dompéridone (une prise quotidienne), antagoniste des récepteurs D2 périphériques, agirait sur les terminaisons nerveuses présynaptiques sympathiques. Son activité sur l'HO reste hypothétique car ces terminaisons nerveuses sont aussi sous contrôle noradrénergique. La fludrocortisone, quant à elle, augmente la volémie. Son administration se fait le matin (50 à 300 µg/jour, par paliers de 50 µg/5j).

L'indométacine (AINS), moins commun dans cet usage, montrerait des bénéfices, dans une des seules études sur quelques sujets, par voie orale ou intraveineuse (114).

De plus, dans la recherche de traitements anti-hypotenseurs, un essai ouvert prospectif avec la pyridostigmine (MESTINON®), ont potentiellement contribué à limiter l'HO. La pyridostigmine, ayant son indication actuelle dans la myasthénie, est un cholinomimétique et est donc normalement contre-indiquée pour la MP. Les données sont actuellement insuffisantes pour recommander l'usage de ces trois dernières molécules dans le contrôle de l'HO, d'autant que certains effets indésirables sont à prendre en compte (troubles digestifs, douleurs musculaires -pour la pyridostigmine-).

IV- ETUDE DE LA PRESSION ARTERIELLE DANS LA MALADIE DE PARKINSON

IV-1. Etats des lieux

IV-1.1. Généralités

La pression artérielle (PA) ou tension artérielle est la pression qui règne sur la paroi interne des vaisseaux pendant la circulation sanguine. C'est une variable entre deux extrêmes : la PA systolique (PAS) et la PA diastolique (PAD). La PAS résulte de l'activité du cœur pendant l'éjection sanguine systolique contre les résistances périphériques. La PAD dépend seulement des résistances périphériques et de la volémie. Entre ces deux valeurs de PAS et de PAD, existe la pression différentielle qui donne la sensation du pouls.

Il est indispensable de connaître la PA d'un patient lors d'une consultation. Généralement lorsqu'elle est trop basse, c'est l'hypotension, le plus souvent dite orthostatique, phénomène apparaissant lors d'un changement de position entre couché ou assis, à debout. Il y a des signes particuliers facilement détectables mis en évidence chez les patients (vertiges, asthénie, phosphènes...). Lorsqu'elle est trop haute, on parle d'hypertension artérielle (HTA), et c'est à la fois une maladie et un facteur de risque majeur de maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, autres atteintes coronariennes, accidents vasculaires cérébraux, par exemple). Il est préconisé de faire baisser la PA de ces hypertendus avec des médicaments antihypertenseurs. Longtemps l'HTA reste silencieuse ; sa détection ne peut se faire qu'en mesurant la PA systématiquement, régulièrement et correctement avec des moyens appropriés.

Cette mesure constitue donc la base de décisions visant à modifier le mode de vie et à proposer des thérapeutiques médicamenteuses au long cours à des sujets le plus souvent asymptomatiques, qui sont hypertendus ou hypotendus. C'est un acte facile, réalisé de façon courante par les professionnels de la santé, qui réclame, néanmoins, beaucoup de rigueur, de soin et de précision. Régulièrement, les instances de santé nationales et internationales émettent des avis et des recommandations sur le suivi de la pression artérielle et le diagnostic de l'HTA ou de l'hypotension (HAS, JNC VII, ESH-ESC). Elles détaillent les conditions et techniques de mesure de la PA. Ces recommandations devraient être systématiquement appliquées lorsqu'une mesure de PA est réalisée chez un sujet exposé à un risque d'hypertension ou d'hypotension.

La méthode de mesure recommandée à l'heure actuelle en pratique clinique est la méthode auscultatoire, avec manomètre à colonne de mercure. Le manomètre à colonne de mercure, a été préconisé parce qu'il est plus fiable que le manomètre anéroïde (avec un ressort). Toutefois, le mercure étant toxique, une autre méthode valide de mesure de PA a été également étudiée ; c'est le cas avec la méthode oscillométrique qui utilise des manomètres automatiques (III). Une autre méthode, plus complète, sur laquelle nous reviendront, permet l'enregistrement de la pression artérielle sur 24h et entrevoit donc le profil tensionnel à la fois diurne et nocturne (MAPA). Elle nécessite néanmoins le matériel et le personnel nécessaire à sa mise en place.

IV-1.2. Mécanismes régulateur de la PA chez le sujet sain

IV-1.2.1. Généralités

La pression artérielle est indispensable pour faire circuler le volume sanguin et permettre le transport d'O₂, des nutriments et des déchets. Cette circulation se fait tout d'abord par convection au travers du système cardiovasculaire pour apporter le sang aux organes, et par diffusion pour faire circuler le sang, des poumons aux capillaires, puis des capillaires aux cellules.

La régulation de la pression artérielle est contrôlée physiologiquement de manière étroite pour qu'en cas de modification de celle-ci, c'est à dire lors d'hypotension et d'hypertension, la régulation s'accélère ou bien ralentit afin de maintenir l'équilibre. Les acteurs de la régulation de la pression artérielle comprennent à la fois le cœur (qui agit comme pompe), le système vasculaire et le sang lui-même qui interagissent dans un système clos (le corps humain).

La pression artérielle est tout d'abord établie grâce à la fréquence cardiaque de repos (60 à 80 battements/min) qui donne la force et la vitesse d'éjection du sang dans les gros troncs artériels (vaisseaux constructifs). Les artères terminales et artéioles (vaisseaux résistifs) modulent leur calibre pour ajuster la taille vasculaire au volume sanguin et conférer un tonus vasomoteur de repos basal.

IV-1.2.2. Régulation nerveuse cardiaque et de la vasomotricité

La vasomotricité est sous contrôle quasi-exclusif du système sympathique, qui accélère la fréquence cardiaque (peu d'influence du système parasympathique, qui diminue la fréquence cardiaque). Les voies afférentes et les centres bulbaires sont communs à la régulation du débit cardiaque. Les voies efférentes sont les fibres centrales empruntant le faisceau bulbo-spinal, puis les fibres pré-ganglionnaires naissant dans la moëlle thoracique et ensuite les fibres post-ganglionnaires naissant de la chaîne ganglionnaire sympathique. Parmi celles-ci, destinées aux fibres musculaires lisses vasculaires et au cœur, la majorité sécrète de la noradrénaline (activatrice), quelques-unes l'acétylcholine (inhibitrice). Les récepteurs des cellules musculaires lisses vasculaires activées par les fibres sympathiques noradrénergiques sont les récepteurs α_1 -adrénergique vasoconstricteurs, celles du cœur sont β_1 -adrénergiques (inotrope +, chronotrope +). Un rétrocontrôle s'opère par les nerfs de Hering et de Cyon.

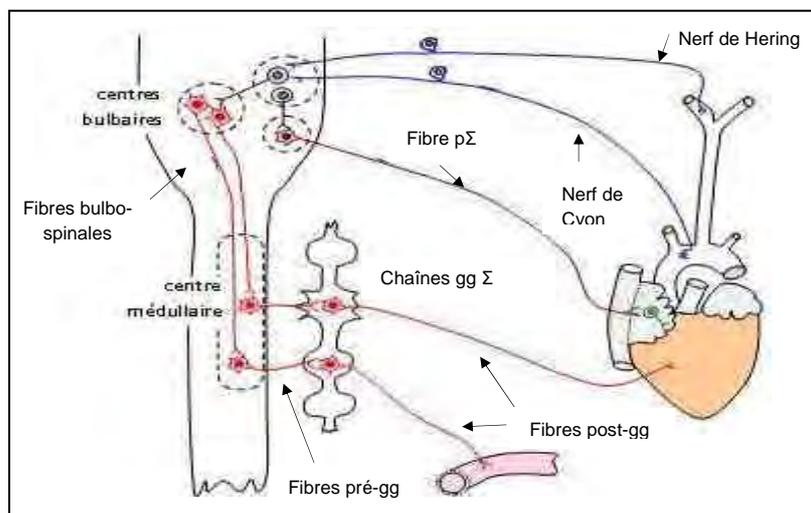


Fig. 10. Innervation sympathique et parasympathique du cœur et des vaisseaux D'après Gallien A. (V). 47
gg : ganglionnaire ; Σ : sympathique (rouge) ; p Σ : parasympathique (violet).

La médullo-surrénale est une glande endocrine qui a la même origine embryologique que les fibres post-ganglionnaires sympathiques ; de ce fait, elle sécrète des catécholamines circulantes : l'adrénaline et la noradrénaline, en réponse à une stimulation pré-ganglionnaire. La médullo-surrénale a donc elle aussi une influence sur la régulation du cœur et des vaisseaux. Son action est plus longue (quelques minutes) que celle obtenue *via* les fibres sympathiques. Les catécholamines sont actives sur deux types de récepteurs pour les vaisseaux : α_1 -adrénergique (vasoconstricteurs) et β_2 -adrénergiques (vasodilatateurs). L'adrénaline agit sur les deux types, tandis que la noradrénaline agit surtout sur les récepteurs α_1 . Suivant la relation concentration-réponse des récepteurs et de la catécholamine concernée, on retrouvera préférentiellement un effet vasoconstricteur ou vasodilatateur. Pour le cœur, c'est encore les récepteurs β_1 -adrénergiques qui sont stimulés, donc vont augmenter la fréquence cardiaque.

IV-1.2.3. Régulation hormonale de la pression artérielle

La pression artérielle est régulée ensuite par différents mécanismes dont l'action baroréflexe, le système rénine-angiotensine-aldostérone, la régulation de la volémie faite par la natriurèse, l'ADH (ou vasopressine) et la volosensibilité.

Le système baroréflexe est composé de barorécepteurs présents dans la couche de tissu élastique des [vaisseaux sanguins](#). Ils sont sensibles à la pression artérielle (par mesure de l'étirement de la paroi), et servent ainsi à réguler celle-ci par l'intermédiaire des voies [sympathiques](#) et [parasymphathiques](#) (Fig. 11.). Ils se retrouvent principalement au niveau du [sinus carotidien](#), de la [crosse aortique](#) et de l'oreillette droite du [cœur](#). Le système baroréflexe permet l'ajustement rapide de la pression artérielle.

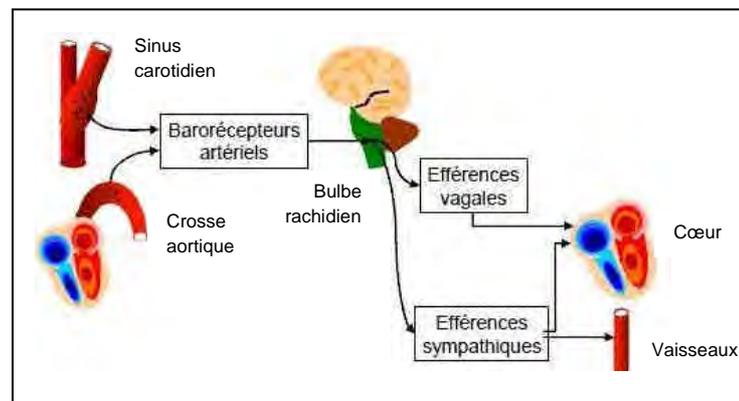


Fig. 11. Système baroréflexe. D'après Fortrat JO (IV).

D'autres récepteurs, les volorécepteurs, situés au niveau cardiaque et pulmonaire sont sensibles au maintien de la volémie et sont en étroite collaboration avec les barorécepteurs.

Le système rénine-angiotensine-aldostérone contrôle la volémie, en soutien au système baroréflexe, et régule la pression artérielle sur le moyen terme. Son activation permet d'une part, de convertir l'angiotensine I en angiotensine II, aboutissant à un effet vasoconstricteur puissant, d'autre part de libérer l'aldostérone qui va stimuler la réabsorption d'ions Na^+ et d'eau par le tube contourné distal du rein, ce qui induit une augmentation de la volémie (Fig. 12.).

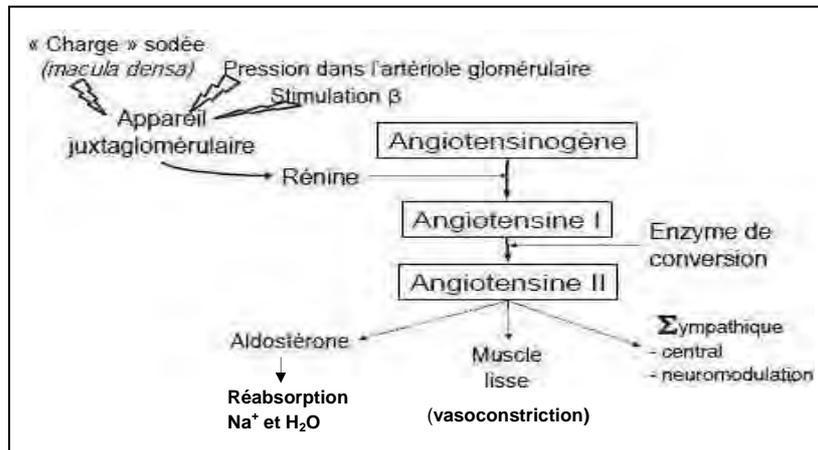


Fig. 12. Système rénine-angiotensine-aldostérone. D'après Fortrat JO (IV).

La volémie est sous influence aussi de l'hormone antidiurétique (ADH) qui, quand sa sécrétion est stimulée par le complexe hypothalamus-hypophyse, engendre une élévation de la pression artérielle par réabsorption d'eau au niveau rénal.

Une deuxième hormone, le peptide atrial natriurétique (ANP) est sécrété par les oreillettes en réponse à une augmentation de la pression artérielle. Il diminue la sécrétion de la rénine et de l'aldostérone.

La régulation à long terme se fait par le biais de la natriurèse au niveau du rein : une augmentation de pression artérielle augmente la pression de perfusion rénale facilitant la diurèse/natriurèse, ce qui aboutit à une diminution de la volémie et donc de la pression artérielle.

IV-1.2.4. Régulation locale de la pression artérielle

Il existe tout d'abord une autorégulation des artéioles qui adaptent leur rayon en fonction de la pression.

L'endothéline (sécrétée par l'endothélium) et la sérotonine (sécrétée par les plaquettes) induisent toutes deux une vasoconstriction (notamment lors d'une lésion vasculaire).

Enfin, en fonction de la pression du dioxygène circulant (pO_2), l'effet local sera de rétablir le niveau de pression et de débit de perfusion.

IV-1.3. Rappel sur le traitement de l'hypertension artérielle

IV-1.3.1. Les antihypertenseurs centraux

Les antihypertenseurs centraux sont utilisés depuis longtemps, bien qu'à l'heure actuelle, ils tombent de plus en plus en désuétude. Ces produits agissent en diminuant le tonus sympathique par stimulation des récepteurs α_2 -adrénergiques centraux. Ces antihypertenseurs entraînent une diminution de la fréquence cardiaque par élévation du tonus vagal, une diminution des résistances périphériques et de l'activité rénine-angiotensine-aldostérone.

Principalement, il en existe deux types :

- L' α -methyl DOPA (ALDOMET®) qui agit après transformation en méthylnoradrénaline sur les récepteurs α -adrénergiques centraux.
- La clonidine et apparentés (guanfacine ESTULIC®, rilmenidine HYPERIUM®, moxonidine PHYSIOTENS®) qui sont des dérivés α -sympathomimétiques.

Il existe une molécule particulière, l'urapidil (MEDIATENSYL®, EUPRESSYL®) agissant à la fois comme antihypertenseur central et α -bloquant.

Les effets secondaires :

Somnolence, sécheresse buccale, hypotension orthostatique, effet rebond à l'arrêt brutal du traitement prescrit à fortes doses (poussées hypertensives, tremblements, céphalées, tachycardie).

Pour l'ALDOMET® : troubles hématologiques, hépatite cytolitique.

Les contre-indications :

Communes à tous les antihypertenseurs centraux : syndrome dépressif.

ALDOMET® : affection hépatique (hépatite, cirrhose) anémie hémolytique.

IV-1.3.2. Les α -bloquants

Les α -bloquants sont utilisés pour le traitement de l'hypertension mais aussi pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Ils bloquent les récepteurs α_1 -adrénergiques post-synaptiques. Ils entraînent une baisse des résistances périphériques à l'origine de leur effet hypotenseur. Du fait de leur grande sélectivité α_1 , ils n'occasionnent pas de baisse de la fréquence cardiaque.

Ils existent deux types d' α -bloquants :

- La prazosine (MINIPRESS®, ALPRESS® LP) qui agit exclusivement en bloquant les récepteurs α_1 post-synaptiques,
- L'urapidil (MEDIATENSYL®, EUPRESSYL®) qui en plus de son action α -bloquante, possède un effet hypotenseur central (vu précédemment) et agoniste des récepteurs 5-HT_{1a} sérotoninergiques.

Les effets secondaires :

Hypotension orthostatique (fréquent) surtout avec la prazosine, rétention hydrosodée, vertiges, céphalées, somnolence.

Les précautions d'emploi :

Instauration du traitement à posologie très progressive ; prudence chez les sujets âgés, les conducteurs, les utilisateurs de machine et les personnes à risques d'hypotension orthostatique.

IV-1.3.3. Les β -bloquants

Famille de médicaments ayant plusieurs usages, ils sont utilisés comme antihypertenseurs depuis de nombreuses années. Ils ont prouvé leur efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. Les β -bloquants sont des antagonistes des récepteurs adrénérgiques β_1 , des cellules musculaires cardiaques et de l'appareil juxta-glomérulaire du rein, et β_2 , des fibres musculaires lisses.

L'action antihypertensive résulte du blocage de ces récepteurs au niveau cardiovasculaire et au niveau du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Les β -bloquants vont se différencier les uns des autres en fonction de trois propriétés pharmacologiques : la cardiosélectivité (que effet β_1), l'activité sympathomimétique intrinsèque (agoniste partiel des récepteurs β) et l'action vasodilatatrice associée.

Leur dénomination se termine par le suffixe « -alol » ou « -olol » et on en dénombre une quinzaine (acébutolol SECTRAL®, sotalol (SOTALEX®), bisoprolol (DETENSIEL®), propranolol (AVLOCARDYL®), céliprolol (CELECTOL®),...). Le choix du β -bloquant se fait, non pas sur le niveau de la PA, mais suivant le contexte d'un éventuel terrain pathologique associé.

Les effets secondaires :

Bénins : troubles gastriques et métaboliques, asthénie, insomnie.

Plus graves : décompensation cardiaque, troubles de la conduction, insuffisance circulatoire périphérique, crise d'asthme.

Les contre-indications :

Insuffisance cardiaque, bradycardie sévère, bloc auriculo-ventriculaire, syndrome de Raynaud, asthme.

IV-1.3.4. Les diurétiques

Les diurétiques sont les médicaments antihypertenseurs les plus anciennement employés et les plus prescrits dans l'HTA. Ils agissent en augmentant l'excrétion urinaire du sodium et donc en diminuant la volémie. C'est ce qui se passe en phase aiguë de leur utilisation, puis phase en chronique, cet effet s'estompe (contrecarré par le SRAA) pour faire apparaître un mécanisme hypotenseur par une diminution des résistances périphériques et une vasodilatation due à la relaxation des fibres musculaires lisses et une potentialisation des prostaglandines vasodilatatrices.

Différents types existent suivant leur action sur le rein :

- Les diurétiques thiazidiques : hydrochlorothiazide (ESIDREX®), indapamide (FLUDEX®) et apparentés (chlortalidone)
- les diurétiques de l'anse de Henlé : furosémide (LASILIX®), pirétanide (EURELIX® LP), bumétanide (BURINEX®)
- les diurétiques bloqueurs de l'aldostérone : spironolactone (ALDACTONE®,...), amiloride (MODAMIDE®), éplérénone (INSPIRA®), triamtérène (PRESTOLE®,...)
- les diurétiques dérivés de la furopyridine : cicléstanine (TENSTATEN®)
- diverses associations de diurétiques entre eux et de diurétiques + autre classe (IEC, sartan)

Les effets secondaires :

Perturbations hydroélectrolytiques et acidose ou alcalose suivant la classe de diurétique, hyperglycémie, hyperuricémie, photosensibilisation (d. thiazidiques), troubles digestifs (d. de l'anse H), pollakiurie transitoire (ciclétanine).

Les contre-indications :

Insuffisance rénale (d. thiazidiques, d. bloqueurs de l'aldostérone), hyperkaliémie (d. bloqueurs de l'aldostérone).

IV-1.3.5. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Les IEC sont d'efficaces antihypertenseurs dans l'HTA essentielle et dans les HTA réno-vasculaires. Les IEC bloquent l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone en inhibant l'enzyme de conversion (EC). En bloquant la formation de l'angiotensine II, ceci entraîne donc un effet vasodilatateur direct, et un effet indirect *via* la baisse de sécrétion de l'aldostérone et une action intrarénale avec baisse de la volémie. Le blocage de l'EC freine la dégradation de la bradykinine, ce qui potentialise l'effet vasodilatateur. On retrouve également une production de prostaglandines vasodilatatrices. Les différentes structures chimiques rencontrées (directement actives ou retardées par l'hydrolyse de la prodrogue) conditionnent leur mode d'action : captopril (LOPRIL®), périndopril (COVERSYL®), énalapril (RENITEC®), ramipril (TRIA TEC®), lisinopril (ZESTRIL®),...

Tous les IEC ont une action comparable sur la PA, avec une durée d'action hypertensive variable suivant leur temps de demi-vie.

Les effets secondaires :

Toux, élévation de la créatinémie et hyperkaliémie (en cas de déplétion hydrosodée), œdème angioneurotique.

Les contre-indications :

Allergie connue, grossesse, allaitement.

IV-1.3.6. Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II)

Les ARA II ou aussi appelés « sartans » ont une efficacité comparable aux autres antihypertenseurs. Ils induisent une vasodilatation et une baisse tensionnelle par le blocage des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Ils sont indiqués spécifiquement pour l'hypertension artérielle essentielle et possiblement en 1^{ère} intention. Ils sont mieux tolérés en règle générale. Leur dénomination se termine par le suffixe « -sartan » : losartan (HYZAAR®, COZAAR®), valsartan (TAREG®, NISIS®), candesartan (ATACAND®, KENZEN®), telmisartan (MICARDIS®),...

Ces produits diffèrent par leur pharmacocinétique et par leur posologie. Des associations existent pour augmenter leur pouvoir hypotenseur.

Les effets secondaires :

Détérioration de la fonction rénale lors de déplétion hydrosodée, hyperkaliémie si insuffisance rénale.

Les contre-indications :

Grossesse, allaitement.

IV-1.3.7. Les antagonistes calciques

Les antagonistes calciques sont indiqués dans plusieurs types de pathologie : l'angor, l'arythmie, l'hypertension artérielle et la maladie de Reynaud. Ils sont d'efficaces antihypertenseurs, en particulier dans l'HTA systolique du sujet âgé, et ont démontré un plus grand intérêt dans la prévention des AVC chez l'hypertendu en comparaison avec les diurétiques et les β -bloquants. Ils agissent en bloquant les canaux calciques lents, empêchant ainsi l'entrée du Ca^{2+} dans la cellule, et donc la contraction musculaire lisse artérielle et les cellules myocardiques.

Trois types d'antagonistes calciques sont à distinguer selon leur site préférentiel d'action (vasculaire ou cardiaque) :

- les dihydropyridines (DHP) (tropisme vasculaire) : nifédipine (ADALATE®,...), nicardipine (LOXEN®), amlodipine (AMLOR®), félodipine (FLODIL® LP), lecanidipine (LERCAN®),...
- les benzothiazépines (tropisme vasculaire et cardiaque) : diltiazem (MONO-TILDIEM®),
- les phénylalkylamines (tropisme vasculaire et cardiaque) : vérapamil (ISOPTINE®).

La baisse de la PA va être dose-dépendante avec ces molécules (sans s'épuiser dans le temps) d'autant plus importante que la valeur initiale de la PA est élevée.

Dans l'HTA, il faut préférer les DHP actives sur tout le nyctémère, ce qui diminue l'activation réflexe sympathique et la vasodilatation excessive.

Les effets secondaires :

Avec les DHP, dus à la vasodilatation : œdème des membres inférieurs, flush, céphalées, bouffées de chaleur, effet pro-angineux paradoxal.

Avec les molécules à tropisme cardiaque : bradycardie, décompensation cardiaque, troubles de la conduction, constipation (vérapamil).

Les contre-indications :

Pour le vérapamil et le diltiazem : dysfonction sinusale, insuffisance cardiaque, troubles de la conduction.

IV-2. Dysfonctionnement du système de contrôle de la pression artérielle (PA) chez le patient parkinsonien

IV-2.1. Relation physiopathologique de la maladie de Parkinson et des troubles tensionnels liés à la dysautonomie

Dans la MP, la dysautonomie s'exprime par différents signes non moteurs (vus précédemment) dont notamment des troubles de la tension artérielle. En observation microscopique, des inclusions à corps de Lewy contenant de l' α -synucléine ont été trouvées dans les zones périphériques des neurones autonomes lors d'autopsie de patients (115). Les corps de Lewy ne sont pas seulement retrouvés dans la substance noire et le *locus coeruleus*, mais aussi très répandus dans les cellules des ganglions et des axones des chaînes sympathiques paravertébrales et prévertébrales mésentériques (participant entre autre à l'innervation du cœur et des vaisseaux).

On observe typiquement une HO retrouvée préférentiellement le jour. Bien que celle-ci soit communément attribuée aux effets indésirables connus de médicaments dopaminergiques, il y a eu, au cours de la dernière décennie, davantage de preuves que les nerfs périphériques du système autonome soient également impliqués. Nous verrons aussi que la défaillance autonome conduit à engendrer une hypertension en position allongée (ou nocturne) et des variations du rythme circadien de la pression artérielle.

IV-2.2. Hypotension orthostatique (HO) et postprandiale (HP)

IV-2.2.1. Présentation

L' HO est un des symptômes non-moteur « dysautonomique » le plus étudié et pris en compte dans la MP. Elle se définit comme une chute de la PAS ≥ 20 mmHg ou ≥ 10 mmHg en PAD lors des 3 premières minutes entre une position assise ou couchée à une stature élevée. L'HO est retrouvée communément chez les patients parkinsoniens, il reste toutefois difficile de chiffrer exactement la part des sujets touchés. Une très récente revue systématique, la première du genre, a tenté d'évaluer la prévalence de ce symptôme sur 25 études les plus sérieuses, bien que souvent très hétérogènes et donc comportant un biais. La prévalence a été établie à 30%, valeur considérée comme la meilleure estimation valable de la littérature.

Elle s'avère être un facteur de risque de chutes et de traumatismes mais aussi la cause du déclin cognitif (116), de morbidité cardiovasculaire (117, 118), et de mortalité (119). Il est donc d'autant plus à prendre en compte par des mesures tensionnelles fiables lors de l'examen clinique des patients.

L'hypotension postprandiale (HP) est définie, quant à elle, comme une baisse de la PAS de 20 mmHg dans les 90 min après la prise d'un repas. Il a été récemment décrit que celle-ci augmentait significativement le risque de mortalité (1,79) chez les sujets de plus de 65 ans (120). Très fréquemment rencontrée chez les plus âgés, elle est souvent associée avec l'HO. Dans la MP, il a été montré qu'un repas classique engendrait une chute significative de la PA par rapport au contrôle, induisant une hypotension posturale chez 60% des patients, dont 52,8% ayant une HO associée (121, 122). L'HP peut être à l'origine de l'exacerbation des symptômes moteurs après les repas. Les médicaments antiparkinsoniens peuvent, eux aussi, conduire à l'aggravation des symptômes postprandiaux.

Les peptides digestifs du pancréas et de l'intestin, libérés après l'ingestion d'aliments, entraînent une vasodilatation splanchnique qui peut ainsi expliquer pourquoi l'apport de repas peut provoquer une HP.

Ces deux phénomènes se retrouvent plus volontiers le jour et sont donc d'autant plus handicapants sur le plan moteur qu'ils contribuent à rendre le patient parkinsonien encore plus instable dans les activités mobiles de la vie courante.

La fréquence de l'hypotension artérielle est potentiellement sous-estimée, d'autant plus si on prend en compte d'autres facteurs comme la sévérité de la maladie, le traitement dopaminergique, la température ambiante et autres comorbidités. Quelques études individuelles ont montré que le risque d'hypotension artérielle augmentait avec l'âge et la durée d'évolution de la maladie (123). Il semblerait qu'elle soit tantôt asymptomatique, tantôt émergente suivant le moment de la journée. Les traitements antiparkinsoniens majorent ce signe par leurs effets vasodilatateur et sympatholytique, justifiant la prudence et l'adaptation posologique.

IV-2.2.2. Physiopathologie de l'HO

L'HO est la conséquence d'une réponse inadéquate du système circulatoire face à la force gravitationnelle, causée par un défaut vasoconstricteur et un excès de localisation veineuse du sang. Il en résulte une hypoperfusion cérébrale et rétinienne causant asthénie, vertiges, lypothimie, phosphènes, et accompagné d'instabilité posturale, de chutes voire d'une perte de conscience transitoire. L'HO est un phénomène neurogénique retrouvé couramment chez les patients parkinsoniens (40%), surtout chez les plus âgés où l'augmentation réflexe du tonus sympathique neurocirculatoire ne parvient plus à compenser de manière adéquate la diminution du retour veineux vers le cœur.

Pour mettre en évidence la cause neurogène de l'HO, la manœuvre de Valsalva est un examen clinique sensible qui permet d'établir le diagnostic en réalisant une expiration forcée d'air après blocage des orifices du nez et de la bouche. Le résultat obtenu se déclinant en quatre phases : la PA qui est à un niveau donné, augmente par un petit pic dans un premier temps (phase I), pour ensuite se stabiliser à la valeur basale (phase II), chute brutalement (phase III), puis augmentée typiquement pour revenir à la normale (phase IV) (cf. Annexe 6). Ce tableau est perturbé chez les sujets parkinsoniens où la PA diminue subitement (dans la phase I et II) durant la manœuvre sans remonter immédiatement, révélant un déficit sympathique baroréflexe. Dans ce contexte, un rapport de 2007 fait état de l'atteinte neuropathique cardiovasculaire chez les patients parkinsoniens et montre aussi la détérioration mesurable de la modulation vasculaire sympathique, déterminée par une réduction de la puissance de la pression sanguine (124).

Pour vérifier cette hypothèse, des mesures plasmatiques ont été effectuées chez des sujets parkinsoniens ayant des HO où l'on constate une atténuation de la concentration sanguine de noradrénaline (neurotransmetteur sympathique) qui, en principe, augmente lors d'une position orthostatique, et fait donc augmenter la PA en réponse au changement de position.

L'imagerie médicale met en œuvre des méthodes standards sensibles pour diagnostiquer la dénervation cardiaque et conforter l'idée d'une atteinte sympathique (125). Le marquage à la ¹⁸F-fluoro-L-Dopa (tomographie par émission de positons TEP) est une technique permettant d'obtenir des images de l'innervation sympathique. Cette méthode détecte l'extrémité membranaire des axones nerveux et marque les vésicules synaptiques contenant le transporteur de la

noradrénaline. La ¹⁸F-DA PET montre une faible activité de diffusion de la noradrénaline dans le myocarde de ventricule gauche, preuve du déficit nerveux cardiaque.

De nombreuses études ont aussi montrées que les patients parkinsoniens ont une perte partielle des neurones post-ganglionnaires noradrénergiques innervant le cœur, comme en témoigne l'autre méthode tomographique reconnue qui utilise la métaiodobenzylguanidine (MIBG) à l'iode 131.

Une publication très récente fait l'essai de tester des individus parkinsoniens, avec ou sans HO, par l'injection de substances pharmacologiques censées induire une réponse nerveuse sympathique (par la tyramine ou l'isoprotérénol) et un effet d'augmentation expérimentale de la pression artérielle (avec le trimetèphan ou la yohimbine). Les produits métaboliques plasmatiques normalement induits sont à des taux plus bas chez les parkinsoniens de cette étude par rapport aux sains. Ces tests concluent également dans le déficit des nerfs sympathiques noradrénergiques (126). Paradoxalement, on assiste à une *up-regulation* des récepteurs adrénérgiques vasculaires pour compenser la chute des concentrations plasmatiques de la noradrénaline. Il en résulte une hypersensibilité noradrénergique des vaisseaux (127).

Finalement, la combinaison d'un tonus résiduel sympathique cardiaque et extracardiaque et d'une hypersensibilité des récepteurs adrénérgiques vasculaires avec la perte d'activité baroréflexe sont probablement les mécanismes les plus évidents dans le déficit autonome primaire dans la MP. Ces résultats fournissent une preuve supplémentaire des atteintes autres que dopaminérgiques et centrales dans la MP.

IV-2.3. Hypertension en décubitus et inversion nyctémérale de la tension artérielle chez les parkinsoniens

IV-2.3.1. Présentation

Un aspect moins connu et étudié chez les patients parkinsoniens, notamment ceux ayant une défaillance autonome primaire chronique, c'est que l'on retrouve souvent une hypertension en position allongée, donc davantage retrouvée la nuit. Bien que celle-ci ait été décrite chez ces sujets, sa prévalence exacte n'a jamais été spécifiquement étudiée.

Parmi eux, l'hypertension artérielle est retrouvée dans plus de 26% des cas des plus de 65 ans (128). L'hypertension paroxystique reste souvent indétectable car la pression artérielle est, la plupart du temps, mesurée en position assise. L'utilité de la mesure de la pression artérielle ambulatoire (MAPA) pour la détection de l'hypertension paroxystique a été en particulier démontrée pour les patients parkinsoniens.

Il est reconnu que l'hypertension essentielle est bien un trouble indépendant du dysfonctionnement autonome et de la MP ; cependant la physiopathologie de l'hypertension en position allongée semble bien être corrélée avec la dysautonomie et explique que la MP soit entre autre considérée comme un déficit autonome primaire (129). Dans d'autres pathologies ayant ce déficit, on retrouve communément des valeurs élevées de pression artérielle, mais on ne considère pas que ceci en fasse une caractéristique diagnostique spécifique.

IV-2.3.2. Physiopathologie de l'hypertension en position allongée

En première hypothèse, l'hypertension dite « en position allongée » ou « nocturne » dans les syndromes à caractère dysautonomique pourrait être le résultat à la fois d'une augmentation du

volume intra-vasculaire, de la force d'éjection cardiaque et/ou des résistances périphériques ; tout comme dans l'hypertension artérielle essentielle.

Néanmoins, il a été décrit que les patients souffrant de déficit autonome avaient plutôt un volume plasmatique normal voire légèrement abaissé. La corrélation volume plasmatique/pression artérielle n'a pas été réellement retrouvée dans les groupes d'étude de patients avec un déficit autonome (130). Il est possible qu'une augmentation du volume plasmatique se révèle parfois transitoirement et pourrait être à l'origine de la poussée hypertensive

En ce qui concerne la force d'éjection cardiaque, une série d'investigations a prouvé, de façon claire, que cette composante n'était pas augmentée chez les patients dysautonomiques en comparaison aux sujets normaux.

L'hypertension pourrait donc certainement résulter plutôt de l'augmentation des résistances vasculaires. Cette conclusion serait à mettre d'emblée en relation directe avec la faible activité résiduelle sympathique et l'hypersensibilité des récepteurs vasculaires, comme le confirme un test réalisé avec un bloqueur ganglionique (trimetaphan) (131).

Le système rénine angiotensine-aldostérone semble aussi impliqué dans la survenue d'hypertension paroxystique. Dans la dysautonomie, ce système serait couramment décompensé. Il en résulterait donc une activité normale à basse (132).

Les voies de production du NO (monoxyde d'azote, molécule métabolique participant à la vasodilatation des vaisseaux) n'apparaissent pas perturber, dans la mesure où les sujets dysautonomiques sont répondeurs à l'administration de dérivés nitrés. Mais il existe la possibilité que cette synthèse de NO soit inférieure à la normale, ce qui reste encore à confirmer par des études plus poussées.

Mais, il a été rapporté que la contractilité musculaire se trouverait davantage exacerbée chez les sujets dysautonomiques. Ce qui laisse présager la possibilité qu'un mécanisme soit responsable d'une élévation du tonus des fibres musculaire lisses et des cellules musculaires cardiaques. L'implication alors des hormones vasoactives (vasopressine, endothéline, adrenomédulline) sur la vasoconstriction artériolaire semble être évidente mais nécessite encore des travaux approfondis sur le sujet.

IV-2.4. Impact des traitements sur la tension artérielle

Connue de la thérapeutique, la L-Dopa, métabolisée en dopamine dans l'organisme, ainsi que les agonistes dopaminergiques comportent, parmi leurs effets indésirables, la capacité d'induire des HO. Ils agissent comme vasodilatateurs et peuvent artificiellement baisser la pression artérielle durant le levé. L'HO survient aussi bien chez les patients atteints de MP qui sont sans problème de tension ou qui n'ont jamais été traités avec la L-Dopa.

Un mécanisme additionnel à ceux vu précédemment, et participant certainement dans le développement d'hypertension en position allongée, concerne la prescription de traitements pour le management de l'HO. En raison de l'utilisation généralisée de certains hypotenseurs (fludrocortisone, midodrine) dans la prise en charge de l'HO, l'hypertension peut être masquée, et donc parfois ignorée. *A contrario*, la tension artérielle peut parfois être augmentée, secondairement à l'administration de certains de ces médicaments utilisés pour le traitement de l'HO (minéralocorticoïdes) (133).

En effet, ces molécules ont pour objectifs de contrebalancer la baisse de l'activité nerveuse sympathique et des altérations du contrôle volumique sanguin, à l'origine de l'adaptation inadéquate de la pression artérielle lors de la levée. Un constat affirme que les patients dysautonomiques traités avec la fludrocortisone montreraient une augmentation transitoire de la pression artérielle par rapport à ceux non traités (134). De même, cette effet d'induction ou d'aggravation de l'hypertension artérielle

en position allongée est rencontré aussi avec la midodrine (Gutron®), ce qui explique pourquoi les prescriptions de ces médicaments sont limitées à ce que la dernière prise soit effectuée 4h avant le couché. Ces effets indésirables ont aussi été rapportés pour d'autres molécules, notamment l'heptaminol (Heptamyl®) (135).

La dénervation sympathique cardiaque et extracardiaque, déterminée comme étant à l'origine de symptôme d'HO (précédemment évoquée dans IV-2.2.2. *Physiopathologie de l'hypotension orthostatique*, p.59), conduit à une augmentation de l'expression des récepteurs adrénergiques pour compenser la baisse de la réponse noradrénergique. Ceci explique certainement la plus grande sensibilité des sujets parkinsoniens à ces molécules.

Dans les défaillances primaires chroniques autonomes, dont fait partie la MP, l'hypertension en position allongée pourrait être considérée alors comme un effet secondaire du traitement des HO et ne pas faire partie de la maladie. Mais en position couchée, l'hypertension artérielle a été rapportée dans une proportion importante de patients non traités (136).

La combinaison de différentes thérapeutiques doit faire l'objet d'une grande prudence d'utilisation et d'une réévaluation régulière du rapport bénéfices/risques.

IV-3. Outils de mesure et références

IV-3.1. La mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) ou Hôlter tensionnel

La MAPA ou hôteur tensionnel constitue un moyen fiable de mesure non invasive de la pression artérielle et renseigne davantage d'information que l'automesure tensionnelle et que la mesure clinique. Elle évalue la pression artérielle par des mesures répétées à de multiples reprises sur 24h en relevant des mesures le jour et la nuit. La mesure répétée de pression artérielle permet d'obtenir plus de précision qu'une mesure unique voire 2 ou 3 mesures au cours d'une journée.

On peut aussi disposer de mesures de pression artérielle dans différentes circonstances et notamment au repos, à l'effort et au cours du sommeil.

L'examen requiert la pose d'un brassard de mesure de pression artérielle et d'un boîtier d'enregistrement des données

Deux types d'appareillage existants pour la MAPA. L'un utilise une méthode auscultatoire avec un brassard muni d'un microphone en regard de l'artère humérale, l'autre est la méthode oscillométrique qui enregistre des oscillations mesurées lors de la levée de l'occlusion artérielle par le brassard et interprétées par un algorithme mathématique.

La MAPA a un intérêt dans le diagnostic de multiples indications reconnues au niveau national (HAS) et européen (ESH-ESC) et américain (JNC VII).

La première est d'éliminer une hypertension appelée « effet blouse blanche », où la pression artérielle mesurée en consultation est supérieure à la norme (140/90 mmHg) alors qu'en automesure elle est normale, qui ne constitue qu'un faible risque cardiovasculaire. La MAPA sert aussi à rechercher une hypotension orthostatique symptomatique ou des épisodes paroxystiques hypotensifs. Elle permet également d'évaluer les variations de pression artérielle chez les patients hypertendus traités et aide ainsi à adapter le traitement ou vérifier son efficacité. Dans d'autres cas, le MAPA sert à étudier généralement la pression artérielle notamment chez les femmes enceintes, chez des sujets ayant subi des transplantations d'organes, ou ce qui nous intéresse davantage, dans certaines pathologies associées à la dysautonomie, comme dans la MP (137).

Nous avons donc choisi cette méthode qui présente l'avantage d'obtenir des résultats fiables, en comparant les valeurs de la pression artérielle diurne et nocturne, on peut suivre le rythme nyctéméral de la pression artérielle et d'apporter des informations quant à une dysautonomie sous-jacente.

IV-3.2. Valeurs de référence de la tension artérielle

Par consensus, l'hypotension artérielle orthostatique est défini comme une chute de la pression artérielle systolique ≥ 20 mmHg ou ≥ 10 mmHg en diastolique lors des 3 premières minutes après passage actif d'une position assise ou couchée à une stature élevée ou debout ; ce temps peut être plus long dans la MP.

L'hypertension artérielle peut être définie classiquement par une pression artérielle se situant à 140/90 mmHg (cf. tableaux ci-après). En ce que concerne l'hypertension paroxystique, elle est définie par une PA systolique de 140 mmHg ou plus et/ou une PA diastolique de 90 mmHg et plus, en même temps. L'hypertension nocturne est caractérisée si la baisse de la pression artérielle est inférieure à 10% par rapport à celle journalière et si celle-ci se trouve à une valeur supérieure à un seuil de 120/70 mmHg (Tableau 1.).

Mais l'hypertension en position allongée, conséquence d'une dysfonction autonome, n'est pas reconnue comme étant une entité nosologique. De plus aucune définition précise de celle-ci n'a été validée par les comités scientifiques. Les références utilisées dans cette étude vont donc être les mêmes que pour les patients avec une hypertension essentielle.

Les recommandations de l'HAS (2005) préconisent les mêmes indications que les instances européennes (ESH-ESC) en matière de prévention de l'hypertension artérielle mais sont actuellement suspendue et en cours de réévaluation, donc ne seront pas utilisées ici pour référence.

Selon ESH-ESC, l'hypertension systolique doit être classée (1, 2, 3) selon la PAS dans les fourchettes indiquées, pourvu que la PAD soit < 90 mmHg. Les grades 1, 2, 3 correspondent respectivement à une HTA légère, modérée et sévère. Ces dénominations ne sont plus utilisées pour éviter toute confusion avec la quantification du risque cardiovasculaire global.

Catégorie	PAS		PAD
Optimale	< 120	et	< 80
Normale	120-129	et/ou	80-84
Normale haute	130-139	et/ou	85-89
HT grade 1	140-159	et/ou	90-99
HT grade 2	160-179	et/ou	100-109
HT grade 3	≥ 180	et/ou	≥ 110
HT Systolique Isolée	≥ 140	et	< 90

Tableau 1. Définitions et classification des niveaux de pression artérielle (mmHg). D'après les recommandations ESH-ESC (138).

PAS : pression artérielle systolique ; PAD pression artérielle diastolique ; HT : hypertension

La mesure de la pression artérielle en ambulatoire est habituellement plus faible de quelques mmHg à celles mesurée en consultation. Comme indiqué dans le tableau, diverses études de populations indiquent qu'une pression artérielle de 140/90 mmHg correspond en MAPA à une moyenne sur 24h de 125-130 mmHg pour la systolique et 80 mmHg pour la diastolique. Les valeurs correspondantes sont de 130-135/85 mmHg le jour et 120/70 mmHg la nuit. Ces valeurs représentent donc le seuil approximatif du diagnostic de l'hypertension artérielle en MAPA et seront prises comme référence pour cette étude.

	PAS	PAD
Consultation	140	90
24h	125-130	80
Jour	130-135	85
Nuit	120	70
Automesure	130-135	85

Tableau 2. Seuil de pression artérielle pour la définition de l'hypertension avec les différents types de mesures. *D'après les recommandations ESH-ESC (138).*

A noter que le JNC VII (USA) fixe les valeurs de la normalité de la MAPA pour la période diurne à une PA < 135/85 mmHg et pour la période nocturne à une PA < 120/75 mmHg.

Les décisions cliniques doivent être essentiellement fondées sur les valeurs moyennes de 24h, et les valeurs diurnes et nocturnes. Mes autres informations (telles que pic matinal, écart-type...) sont intéressantes mais doivent être regardées comme appartenant au domaine de la recherche.

MATERIELS/METHODES ET PATIENTS

I- ETUDE DE LA PRESSION ARTERIELLE MAPA

La majeure partie du travail a été consacrée à observer le profil tensionnel sur 24h chez des patients parkinsoniens sélectionnés au hasard. A l'aide de la MAPA, l'objectif a été de détecter ou non la présence d'anomalies du rythme de la pression artérielle en corrélation directe avec la dysautonomie, notamment l'hypertension artérielle nocturne et les HO en journée. L'étude s'est voulue mettre en exergue l'existence de cette perturbation tensionnelle chez les malades parkinsoniens pour la prendre en compte en clinique et ainsi de mettre en place des actions possibles dans la prise en charge globale de la MP.

I-1. Déroulement de l'étude

Milieu :

L'étude s'est déroulée entre mars et octobre 2011 au CHU de Nantes, à l'hôpital Laënnec (Saint Herblain, 44). Prévus à l'avance, les patients étaient admis au service de neurologie pour une semaine de bilan d'opérabilité (examens d'imagerie médicale, examens moteurs et neuropsychologiques) en vue d'une neurostimulation dans le cadre de leur MP.

Méthode :

La méthode a consisté à inclure une mesure de pression artérielle ambulatoire (MAPA) dans le bilan d'opérabilité parmi les nombreux examens obligatoires durant cette semaine d'hospitalisation. Pour cela, le neurologue en charge du patient décidait de l'inclusion du patient en bilan pré-opératoire et lui prescrivait l'examen MAPA à effectuer durant sa semaine d'hospitalisation.

L'analyse de la MAPA a permis d'étudier le profil de la tension artérielle sur 24h chez le sujet parkinsonien et de révéler ou non des troubles tensionnels dysautonomiques. Un statut a été adopté pour classer les patients suivant des troubles tensionnels « *absents* », « *potentiels* » ou « *avérés* ».

Des tests statistiques (test de Wilcoxon sur données appariées et test de Student sur petit échantillon -la normalité a été acceptée d'après la littérature-) ont servi à vérifier la significativité de certains résultats.

Main d'œuvre :

Une fois la décision du neurologue validée, la cadre infirmière responsable de la gestion des entrées/sorties des patients prenait connaissance de cet examen supplémentaire ajouté dans le planning du patient, pour ensuite me le communiquer. Je prenais contact auprès du service des explorations fonctionnelles pour fixer le rendez-vous de la MAPA dans la semaine du patient.

Lors de sa semaine, le patient se rendait donc dans ce service pour se faire poser l'appareillage de la MAPA par le personnel infirmier ; il en était de même pour le retrait.

Le résultat papier parvenait au service de consultation de cardiologie qui le transmettait ensuite au cardiologue de ce même CHU (Institut du Thorax),

L'interprétation de la MAPA a été réalisée par ce cardiologue qui a apporté un diagnostic quant à l'existence ou non de troubles tensionnels en rapport avec une dysautonomie.

De mon côté, je gérais la procédure pour chaque patient (depuis le rendez-vous jusqu'à la récupération du résultat). J'interagissais avec chaque personne impliquée dans ce processus pour m'informer de la réalisation de la MAPA et de son analyse. A partir du diagnostic, j'ai mis en œuvre les résultats.

Matériel :

La MAPA est composée d'un brassard qui est relié à un boîtier d'enregistrement porté en bandoulière (Space Labs, GE Healthcare, Fairfield, Connecticut, USA) (Fig.13.). Le boîtier fait gonfler et dégonfler le brassard à intervalle régulier (toutes les 15 minutes pendant la journée et toutes les 30 minutes pendant la nuit).

L'acquisition du résultat de la MAPA s'est opérée par le transfert numérique des données sur informatique depuis le branchement du boîtier d'enregistrement. On édite ensuite une impression papier de la MAPA.

La mise en forme des résultats a utilisé Microsoft Office Excel 2007.

Matière :

La MAPA était réalisée sur 24h. Durant ce temps, le patient allait en consultation dans ses autres rendez-vous programmés ou bien était dans sa chambre.

Le résultat de la MAPA est un document papier composé de plusieurs données : les valeurs brutes de chaque mesure tensionnelle obtenue lors des 24h, les valeurs synthétisées diurnes, nocturnes et sur 24h (moyennes de pression artérielle, moyenne de la fréquence cardiaque...), un graphique représentatif du profil tensionnel du patient d'après ses valeurs brutes, la répartition statistique des données autour de la valeur moyenne. Seules les MAPA ayant plus de 65% de données brutes enregistrées ont été validées.

Le patient tient une feuille de suivi renseignant les événements de la journée et de la nuit, qu'ils soient courants ou inhabituels (déplacement, prise de traitement, activité...).

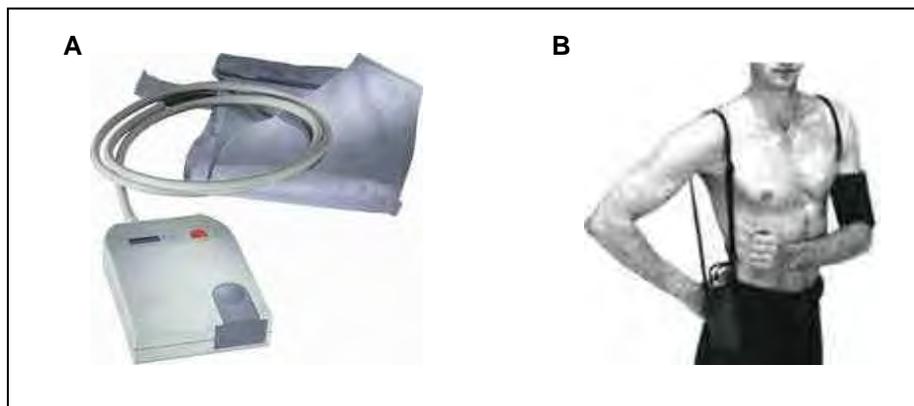


Fig. 13. A. Appareillage classique de mesure ambulatoire de pression artérielle (MAPA), B. Disposition de l'appareillage de MAPA sur patient.

En plus de la MAPA, un certains nombres d'informations ont été récoltés pour chacun des patients à partir de leur dossier de suivi hospitalier :

- Recueil des données sociodémographiques : âge, sexe, profession, antécédents, début et durée d'évolution de la maladie, débuts des fluctuations motrices/dyskinésies.
- Recueil des résultats des tests moteurs et neuropsychiques pratiqués :
 - ❖ UPDRS II et III + score axial: *United Parkinson's disease Rating Scale*, échelle de score unifiée chiffrant l'état clinique de la MP:
 - l'UPDRS II est déterminé par les réponses du patient dans un questionnaire portant sur son ressenti symptomatique en phase « on » et « off » (cf. Annexe 1).
 - l'UPDRS III est effectué par le clinicien d'abord sur le patient sevré de L-Dopa depuis la veille (« off »), puis testé après ingestion d'une dose forte de L-Dopa (« on ») (cf. Annexe 2).
 - le score axial, issu de cinq paramètres de l'UPDRS III (parole, expression faciale, lever d'une chaise, posture, stabilité postural) est plus pertinent, à la recherche de symptômes non dopaminergiques (cf. Annexe 2).
 - ❖ stade de Hoehn et Yahr : score de 0 à 5 chiffrant l'invalidité croissante décrivant le handicap moteur (cf. Annexe 3).
 - ❖ score de MATTIS : évalue les capacités mnésiques des patients sur un test neuropsychologique, le test est calculé sur 144 points.
- Traitements pharmacologiques et dose totale quotidienne de L-Dopa.
- Auto-questionnaire standardisé de dysautonomie : SCOPA-AUT (cf. Annexe 4). Ce questionnaire non prévu habituellement dans l'évaluation du patient, a été inclus en complément dans cette étude.
- Recueil des valeurs tensionnelles manuelles, lors du suivi d'hospitalisation.

I-2. Patients

Les 11 individus choisis dans l'étude, 9 hommes et 2 femmes, sont tous des patients avec une MP idiopathique diagnostiquée depuis plusieurs années (2,5 à 22 ans), d'âge supérieur à 53 ans, de toute nationalité et origine ethnique.

Critères d'inclusion :

Tout patient parkinsonien hospitalisé dans le service de Neurologie du CHU de Nantes, dans le cadre d'un bilan préopératoire en vue d'une stimulation cérébrale profonde.

Critères d'exclusion :

Tout patient ayant déjà bénéficié de la neurostimulation, avec un défaut de coopération, avec un état grabataire ou une démence sévère, ayant des comorbidités sévères associées, dont l'examen MAPA a été difficilement réalisable à cause de son état ou que la MAPA a été considéré comme non valide (< 65 % de données brutes).

II- ETUDE DE PRESCRIPTIONS MEDICAMENTEUSES DE PATIENTS PARKINSONIENS AVEC UN TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à l'aspect pharmacologique des traitements antihypertenseurs dans le cas de la prise en charge d'une HTA chez des patients parkinsoniens. Contrairement à l'évaluation précédente, le paramètre « troubles tensionnels en rapport avec une dysautonomie » n'a pas été mis en reflet directement. L'étude ici s'est faite sur des prescriptions de patient associant donc deux comorbidités : la MP et l'HTA essentielle.

L'objectif a été, d'un côté, de connaître l'importance représentative de telle ou telle catégorie d'antihypertenseurs prenant part dans ces prescriptions et de discuter de ce choix. D'un autre côté, de savoir si les prescripteurs se proposaient d'envisager la possibilité de traiter l'HTA essentielle en prenant compte la MP avec son aspect dysautonomique responsable de troubles tensionnels qui pourraient se cumuler (HO et hypertension en position allongée).

II-1. Déroulement de l'étude

Milieu :

Les ordonnances ont été obtenues sur la période de juillet à octobre 2011 auprès de quelques officines nantaises et de son agglomération (3), et de certaines officines vendéennes (5) ainsi que du service de neurologie de l'hôpital Laënnec (hôpital de semaine).

Méthode :

Elle a consisté dans la récolte de plusieurs ordonnances de patients parkinsoniens avec des traitements antihypertenseurs. Les prescriptions ont été analysées selon un aspect pharmacologique et les traitements antihypertenseurs répertoriés suivant leur catégorie médicamenteuse.

Main d'œuvre :

Les pharmaciens m'ayant indiqués les patients d'intérêt de leur officine.

Matériel/Matière :

Les 52 ordonnances de prescripteurs généralistes et de neurologues de ville ou hospitaliers, portant sur des traitements antiparkinsoniens et antihypertenseurs et issues de la base de données informatique de l'officine ou des dossiers patients du CHU de Nantes. Un recueil succinct a été fait de quelques données sociodémographiques (âge, sexe).

La mise en forme des résultats a utilisé Microsoft Office Excel 2007.

II-2. Patients

Les individus choisis, hommes ou femmes, d'âge supérieur à 50 ans, de toute nationalité et origine ethnique, sont des patients parkinsoniens hypertendus au vue de leur prescription et des connaissances des pharmaciens.

Critères d'inclusion :

Tout patient parkinsonien issu de la clientèle de certaines officines de Loire Atlantique et de Vendée, ou tout patient parkinsonien hospitalisé dans le service de Neurologie du CHU de Nantes dans le cadre d'une réadaptation de son traitement, présentant des prescriptions d'antiparkinsoniens et de traitement antihypertenseur.

Critères d'exclusion :

Tout patient poly-médicamenté ou présentant de multiples pathologies associées à la MP, patient n'ayant pas au moins un traitement par la L-Dopa ou un agoniste dopaminergique.

RESULTATS - CONCLUSIONS

I- ETUDE DE LA PRESSION ARTERIELLE PAR MAPA

Comme il a été présenté dans le chapitre « *Matériels/Méthodes et Patients* », un examen de mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) a été effectué chez 11 patients parkinsoniens, lors d'une hospitalisation pour un bilan préopératoire en vue d'une neurostimulation. L'interprétation médicale de l'examen a recherché à établir un classement des patients parkinsoniens suivant des troubles tensionnels diagnostiqués qui seraient en lien direct avec le symptôme global de dysautonomie.

Pour ceci un adjectif qualifiant le diagnostic de perturbations tensionnelles en lien avec la dysautonomie a été proposé : soit le patient ne montrait pas de troubles visibles à la MAPA, et dans ce cas était classé dans « *troubles tensionnels absents* » ; soit le patient révélait quelques éléments de perturbations du rythme tensionnel, auquel cas il était déclaré comme ayant des « *troubles tensionnels potentiels* » ; soit enfin, l'interprétation donnait lieu à des constats cliniques des altérations évidentes du rythme physiologique de la tension artérielle permettant de diagnostiquer des « *troubles tensionnels avérés* ». Ces désignations ne sont que personnelles à l'analyse de cette étude et ne constitue pas en des entités nosocomiales propres définies par les consensus médicaux.

Indirectement, la dysautonomie évaluée par les troubles tensionnels et démontrée en MAPA a été corrélée avec d'autres critères, notamment basés sur la récolte de données cliniques générales de la MP. Une comparaison des profils tensionnels a été réalisée entre les patients parkinsoniens de l'étude pour déterminer les écarts existants par rapport à un sujet sain et les normes issus des recommandations médicales françaises et européennes.

I-1. Allure des examens MAPA chez les sujets parkinsoniens de l'étude

L'interprétation clinique a été menée tout d'abord sur l'analyse critique d'une courbe graphique de la pression artérielle obtenue sur 24h. Même si la pression artérielle peut varier au cours de la journée et de la nuit, l'allure globale de la courbe graphique obtenue par MAPA donne un résultat fiable d'un rythme circadien de la tension artérielle, avec des pics ou des chutes de la tension en rapport avec l'activité du patient et/ou un trouble pathologique. Trois profils tensionnels ont été retrouvés classiquement au travers des examens des patients parkinsoniens échantillonnés et qui ont permis de qualifier leurs troubles tensionnels comme « *absents* », « *potentiels* » ou « *avérés* » marquant la présence d'un déficit autonome sous-jacent.

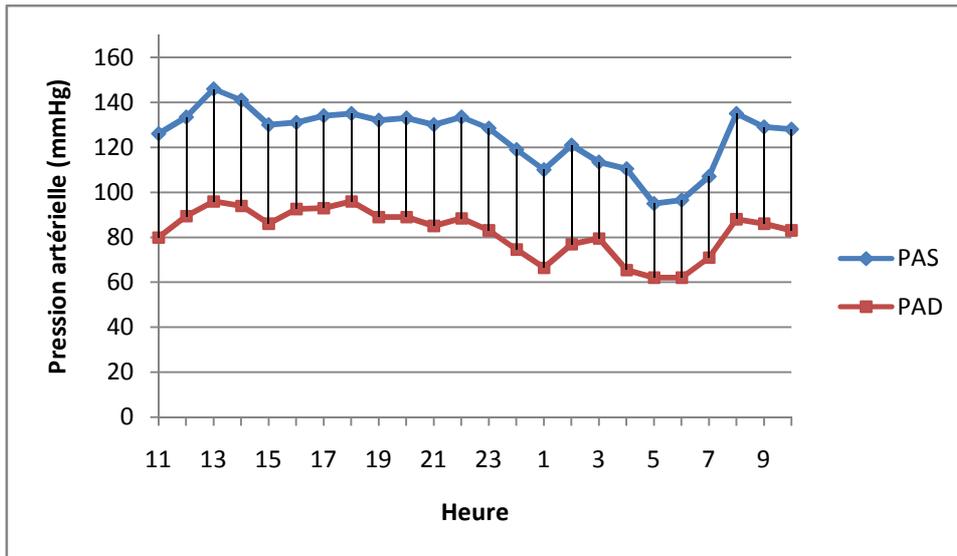


Fig. 14. Profil tensionnel sur 24h par MAPA chez un sujet sain (contrôle), sans troubles tensionnels.

PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique.

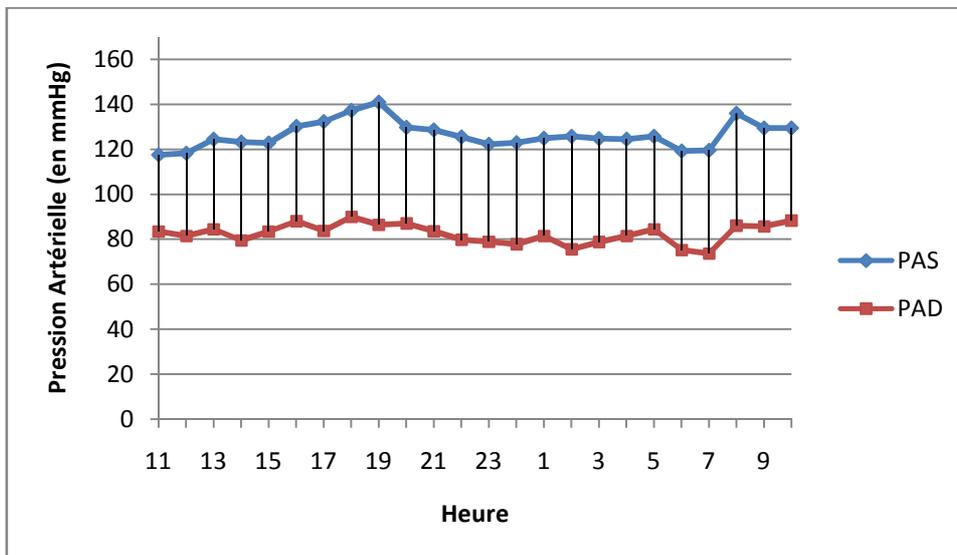


Fig. 15. Profil tensionnel sur 24h par MAPA d'un patient parkinsonien type ayant des troubles tensionnels « potentiels » en lien avec la dysautonomie.

PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique.

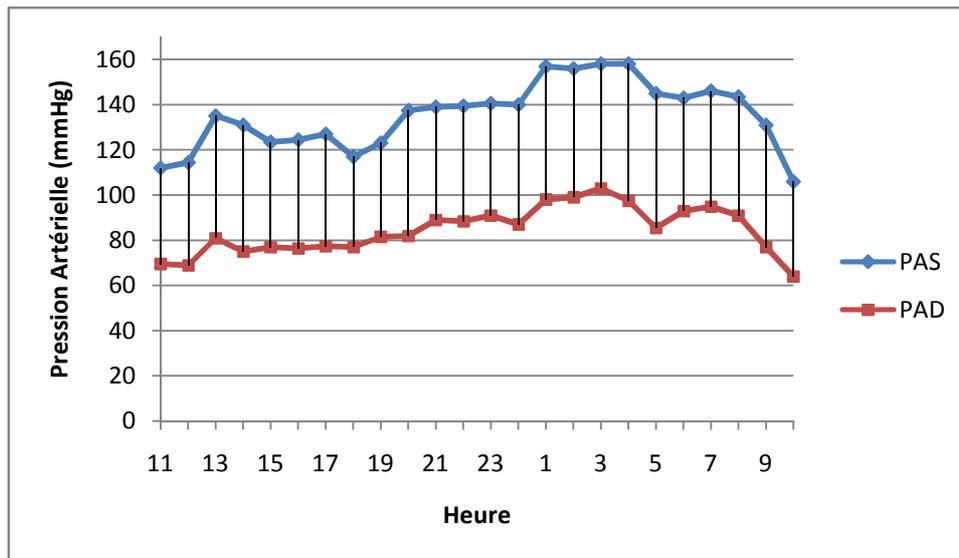


Fig. 16. Profil tensionnel sur 24h par MAPA d'un patient parkinsonien type ayant des troubles tensionnels identifiés « avérés » en lien avec la dysautonomie.

PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique.

Le sujet contrôlé choisi est un patient sain, sans antécédents, non médicamenteux pour lequel la MAPA a été prescrite afin de révéler une hypertension par effet « blouse blanche » qui n'a finalement pas été diagnostiquée après analyse. Cela en faisait donc un bon candidat de comparaison par rapport aux patients parkinsoniens dans la mesure où celui-ci ne présentait pas de pathologie cardiovasculaire ni d'affection dysautonomique. Chez ce sujet, on remarque tout d'abord une pression artérielle relativement constante au cours de la journée d'environ 130/90 mmHg. On note un pic tensionnel au moment de la pose du brassard (sur l'horaire de 13h) considéré comme phénomène émotif réactionnel ne modifiant pas significativement la moyenne diurne. A partir de 20h-21h, la chute physiologique de la PAS et de la PAD est visible et exprime un retour au calme de l'organisme qui se prépare au repos nocturne. La tension artérielle se voit donc naturellement plus basse au cours de la nuit (avec presque une deuxième phase de descente en deuxième partie de nuit). Un pic tensionnel matinal vers 7h annonce le réveil et la mise en action de l'organisme, puis se stabilise durant la journée. La tension artérielle fluctue au cours de la journée en fonction de la stature (assis, debout), de l'activité ou par les sentiments/émotions (Fig. 14.).

Certains patients parkinsoniens, jugés sans troubles tensionnels (« absents », 4 sur 11), ont montré ce type de profil où l'on a constaté une pression artérielle globalement stable en journée (126,3/78,5 ± 5,9/4,9 mmHg) avec conservation de la baisse physiologique nocturne (110,8/66,8 ± 6,4/4,1 mmHg) (Tableau 3.). Ces patients n'ont pas montré d'hypertension en position allongée ni de phénomènes d'hypotension orthostatique vraiment significatifs mais il a été parfois constaté une irrégularité de la tension artérielle au cours du cycle nyctéméral (données non montrées).

Parmi le groupe de patients échantillonnés, deux d'entre eux ont révélés des troubles tensionnels autonomiques (« avérés ») par une courbe de MAPA inversée sur 24h très marquée : l'examen montre un tracé extrêmement irrégulier sur l'ensemble du cycle jour/nuit, avec notamment une moyenne « normale » de la tension artérielle sur l'ensemble de la journée (moyenne de 125/77 mmHg), bien que très variable ; et clairement une augmentation très significative de la tension artérielle nocturne. Durant le jour, des hypotensions orthostatiques franches sont retrouvées en rapport avec une levée, une prise médicamenteuse ou la prise de repas (Fig. 16. et Tableau 8.).

Le soir et la nuit, deux phénomènes sont parallèlement observés chez les deux patients « avérés » : en début de soirée, une hypertension allongée est retrouvée au moment du repos autour de l'horaire de 20h-21h, annonçant par la suite le maintien élevée de la tension artérielle nocturne ; puis en deuxième partie de nuit, on relève une seconde phase d'élévation tensionnelle ponctuée par une diminution au matin. Cette hypertension en position allongée semble survenir tard dans la journée pour se prolonger dans la nuit, sans évoquer un quelconque symptôme.

Par rapport au sujet sain, c'est bien une inversion du rythme nyctéméral de la tension artérielle qui se caractérise chez ces sujets très certainement dysautonomiques.

Les autres patients parkinsoniens, diagnostiqués comme « potentiels » (5 sur 11) ont des profils tensionnels intermédiaires, hétérogènes, avec une allure topographique de l'examen MAPA sur 24h assez proche. Autrement dit, ils ont tous une pression plutôt basse en journée (121,2/78,0 ± 4,6/5,8 mmHg) qu'il conserve la nuit (118,0/75,0 ± 4,1/4,0) ; la baisse physiologique nocturne n'apparaît pas (ou peu) dans tous les cas (Δ PASj/n = 3,2 mmHg ; Δ PADj/n = 3,0 mmHg *versus* Δ PASj/n = 15,5 mmHg ; Δ PADj/n = 11,7 mmHg chez les sujets « absents » de troubles) (Tableau 3 et 4). De plus, ils conservent un petit pic tensionnel matinal lors du réveil qui est visible à l'examen (Fig. 15.).

I-2. Etude de la pression artérielle entre le jour et la nuit

Pour mettre en évidence ou non ces troubles tensionnels, des valeurs moyennes de la pression artérielle ont été calculés pour le jour (7h à 20h) et la nuit (de 20h à 7h). Les créneaux horaires sélectionnés pour trancher la période diurne et nocturne se sont établit en fonction du rythme nyctéméral physiologique de la tension artérielle et calé par rapport au rythme d'une journée de 24h à l'hôpital. Les moyennes de la pression artérielle retrouvées (jour, nuit et sur 24h) sur chaque examen MAPA ont été des sources d'analyse pour évaluer l'état clinique de chaque patient et déterminer ou non des complications tensionnelles reliées à une dysautonomie.

Troubles tensionnels		« ABSENTS »				« POTENTIELS »					« AVERES »	
Sujet	Sain	1	2	6	7	4	8	9	10	11	3	5
PAS/PAD jour (mmHg)	131/88	125/79	128/84	133/79	119/72	128/84	118/79	124/83	118/72	118/72	126/78	124/77
Moyenne PAj ± EC (mmHg)		126,3/78,5 ± 5,9/4,9				121,2/78,0 ± 4,6/5,8					125,0/77,5	
PAS/PAD nuit (mmHg)	118/76	110/68	107/64	120/72	106/63	125/80	115/73	118/78	116/74	116/70	147/98	133/78
Moyenne PAn ± EC (mmHg)		110,8/66,8 ± 6,4/4,1				118,0/75,0 ± 4,1/4,0					140,0/88,0	

Tableau 3. Moyennes des pressions artérielles révélées le jour et la nuit chez les patients de l'étude (n=11+ sain) classés selon leur statut de dysautonomie.

PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; PAj, PAn : pression artérielle jour, nuit.

Les moyennes des PAS/PAD de jour calculées pour les patients sont généralement plus élevées que les PAS/PAD de nuit, excepté pour les patients diagnostiqués « avérés ». En comparant ces moyennes PASj/PADj aux moyennes PASn/PADn, il n'a pas été mis en évidence de supériorité de la tension artérielle la nuit par rapport au jour sur l'ensemble de l'échantillon. Cependant, on a pu mettre en évidence que la pression artérielle le jour n'était pas si différente par rapport à la pression artérielle la nuit (*test de Wilcoxon sur données appariées, n=11, p=0,05*). Ce qui montre que pour notre échantillon de parkinsoniens, il y a effectivement bien un trouble détectable de la tension artérielle, différents des symptômes classiques de l'hypertension artérielle essentielle (Tableau 3.).

La baisse physiologique attendue de la tension artérielle la nuit par rapport au jour est de minimum 10% pour des sujets sains. Les sujets parkinsoniens évalués sans troubles tensionnels (« absents ») en lien avec la dysautonomie, ont tous montré une baisse tensionnelle nocturne $\geq 10\%$. Les patients admis comme ayant des troubles tensionnels « potentiels », qui montre déjà une PA basse en journée, n'ont qu'une très faible diminution de la tension artérielle entre le jour et la nuit ($< 10\%$), variable d'un patient à un autre. Ceci confirme le doute émis sur les conclusions cliniques quant à l'émergence d'un déficit autonome. Pour ceux étant avec troubles tensionnels « avérés », les différences calculées de pression artérielle jour/nuit ne sont qu'anecdotiques puisqu'on observe une augmentation affirmée de la tension artérielle la nuit (Tableau 4.). Ceci chiffre à 7 patients sur 11 présentant une absence de diminution de la tension artérielle nocturne ou absence de diminution, soit 63% de notre échantillon.

Troubles tensionnels		« ABSENTS »					« POTENTIELS »					« AVERES »		
Sujet	Sain	1	2	6	7		4	8	9	10	11		3	5
PASj (mmHg)	131	125	128	133	119		128	118	124	118	118		126	124
PASn (mmHg)	118	110	107	120	106		125	115	118	116	116		147	133
Δ PA (%)	9,9	12	16,4	9,8	10,9		2,3	2,5	4,8	1,7	1,7		-16,7	-7,3
PADj (mmHg)	88	79	84	79	72		84	79	83	72	72		78	77
PADn (mmHg)	76	68	64	72	63		80	73	78	74	70		98	78
Δ PA (%)	13,6	13,9	23,8	8,9	12,5		4,8	7,6	6,0	-2,8	2,8		-25,6	-1,6

Tableau 4. Détermination de la variation de la pression artérielle (Δ PA en %) entre le jour et la nuit chez les patients de l'étude (n=11 + sain) selon le diagnostic.

PASj, PASn : pression artérielle systolique le jour et la nuit ; PADj, PADn : pression artérielle diastolique le jour et la nuit ; Δ PA : différentiel des moyennes de pression artérielle entre le jour et la nuit.

I-3. Etude de la pression artérielle entre les patients parkinsoniens et un sujet sain (contrôle)

Pour se rendre compte des phénomènes d'inversion nyctémérale de la PA chez un parkinsonien dysautonomique et des disparités existants entre eux et le contrôle sain, un parallèle est proposé sur la figure 17.

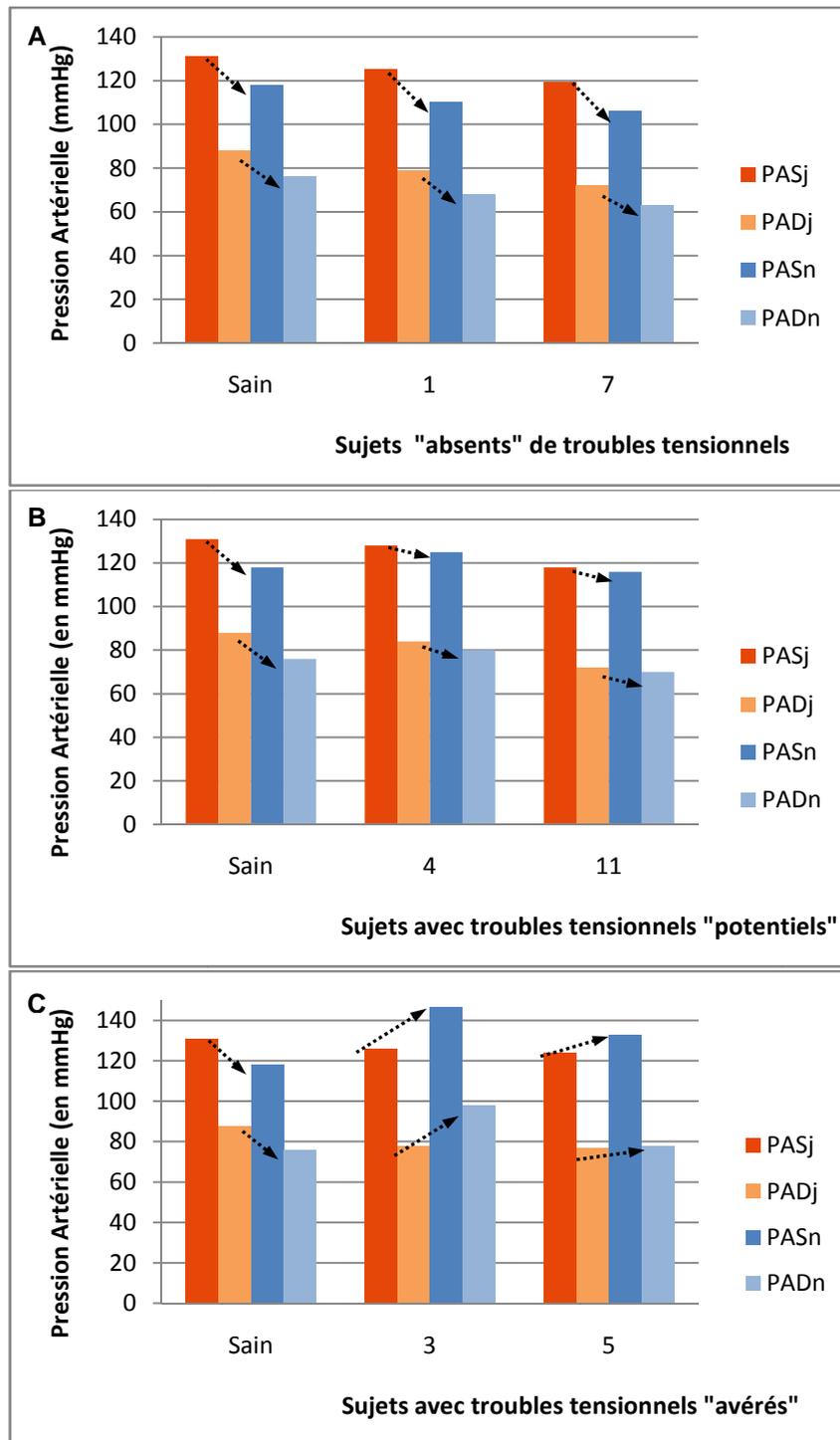


Fig. 17. Représentation graphique de moyennes tensionnelles le jour (orange) et la nuit (bleu) chez A. des patients sans troubles tensionnels diagnostiqués, B. des patients avec des troubles tensionnels « potentiels », C. des patients avec des troubles tensionnels « avérés », en comparaison à un sujet sain (contrôle).

↗ différentiel entre pression artérielle systolique (PAS) ou diastolique (PAD)

Sur le graphique A, les sujets parkinsoniens qui n'ont *a priori* pas de problèmes tensionnels associés à la dysautonomie, montrent un corolaire similaire avec le sujet sain (tension artérielle stable avec diminution nocturne), ce qui nous a permis de les classer comme tel. Sur le graphique B, il apparaît des patients ayant des difficultés de baisse tensionnelle nocturne déjà visible par rapport au sujet sain, où les moyennes jour/nuit sont presque équivalentes. Le graphique C indique les pressions artérielles moyennes jour et nuit des deux patients diagnostiqués troubles tensionnels « avérés » : l'histogramme montre plutôt une augmentation nette de la PAS et de la PAD nocturne par au jour, contrairement au sujet sain.

D'un autre abord, on constate que les patients parkinsoniens, quelque soit leur catégorie, aurait globalement une tension artérielle de jour plus basse que le sujet sain. Ceci reste spéculatif et serait à confirmer sur un échantillonnage plus grand de patients en comparaison à une moyenne tensionnelle de la population générale saine (non dysautonomique, sans pathologie cardiovasculaire).

I-4. Etude de la pression artérielle des patients parkinsoniens par rapport aux normes

En mesure ambulatoire de pression artérielle, les instances européennes préconisent une moyenne tensionnelle le jour inférieure à 130-135/85 mmHg et inférieure à 120/70 mmHg la nuit (Tableau. 2). Au dessus de ces normes standards, le diagnostic est réalisé pour une HTA de 1^{er}, 2^{ème} ou 3^{ème} grade. Il n'existe pas de référence particulière pour l'HTA nocturne dysautonomique à l'heure actuelle. Les moyennent tensionnelles données par les recommandations vont donc servir de limites maximales pour comparer la moyenne tensionnelle le jour et la nuit de l'échantillon de parkinsoniens étudiés.

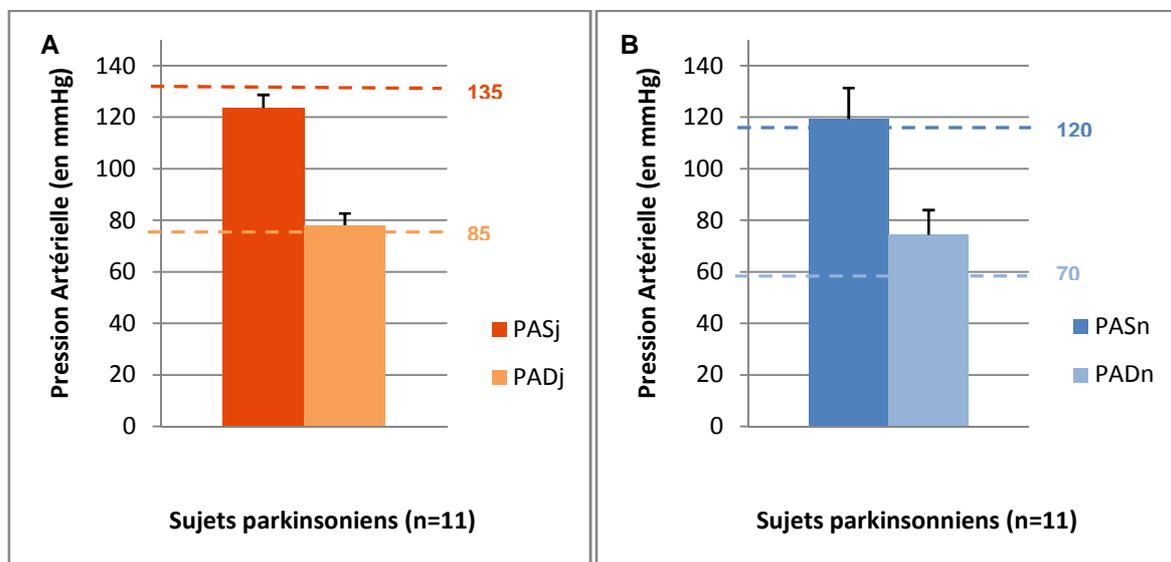


Fig. 18. Moyennes globales des pressions artérielles systoliques et diastoliques A. le jour, B. la nuit, déterminées chez les patients parkinsoniens de l'étude (n=11).

PASj/PADj : pression artérielle systolique et diastolique le jour ; PASn/PADn : pression artérielle systolique et diastolique la nuit.

Les pointillés représentent les valeurs limites acceptables de tension artérielle (en mmHg) selon les recommandations ESH-ESC.

Le 1^{er} graphique (A) exprime la moyenne globale de la PAS et de la PAD le jour calculé pour l'ensemble de l'échantillon de sujets parkinsoniens (n=11). On y remarque que ces deux moyennes globales de la PAS et la PAD ne dépassent pas les moyennes normalisées et qu'il existe peu d'écart entre les patient eux-mêmes. Le deuxième histogramme (B) présente les moyennes de la PAS et de la PAD la nuit : ces deux valeurs calculées sur les 11 patients sont supérieures ou égales à 120/70 mmHg, ce qui révèle une HTA nocturne statistiquement significative pour l'échantillon choisi (*test de Student, n=11, p=0,05*).

		Moyenne globale (n=11)	Ecart-type	Norme PA max
PAS (mmHg)	jour	124	5	135
	nuit	119	12	120
PAD (mmHg)	jour	78	5	85
	nuit	74	10	70

Tableau 5. Données récapitulatives des pressions artérielles moyennes des sujets parkinsoniens (n=11) en comparaison aux normes des recommandations ESH-ESC.

PA max : pression artérielle maximale ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ;

 Norme issue des recommandations ESH-ESC.

En se focalisant sur les évènements tensionnels nocturnes, on note que 8 patients sur 11 ont montré des PAD la nuit plus élevées que la norme 70 mmHg, tandis que 4 patients sur 11 ont une valeur PAS supérieure ou égale à 120 mmHg (Tableau 5.). On obtient donc une moyenne globale de la PASn très limite, proche du seuil, et surtout une PADn au-dessus de seuil toléré. Ceci nous permet de dire que la composante PAD semble plus sensible aux valeurs élevées quand un trouble tensionnel dysautonomique est reconnu chez le patient parkinsonien.

I-5. Relation entre troubles tensionnels, dysautonomie et données cliniques des patients parkinsoniens

D'après les dossiers d'hospitalisation des patients, il a été possible de sélectionner certaines données cliniques qui semblaient *a fortiori* pertinentes et intéressantes pour les confronter avec les résultats de la MAPA.

I-5.1. Troubles tensionnels et données cliniques pertinentes

Le choix des résultats cliniques se sont portés tout d'abord sur les scores totaux obtenus de l'UPDRS III (*Unified Parkinson's disease Rating Scale III*), chiffré sur 128. Il s'agit d'un examen moteur effectué d'abord sur le patient sevré de L-Dopa depuis la veille (« off »), puis testé après ingestion d'une dose forte de L-Dopa permettant de saturer les neurones et récepteurs sensibles (« on »). Ceci dans le but de mettre en évidence dans l'évaluation clinique de la maladie, la présence de symptômes moteurs, la sensibilité à la L-Dopa et les lésions non dopaminergiques. A ce chiffre, s'ajoute le score

axial, issu de cinq paramètres de l'UPDRS III (parole, expression faciale, lever d'une chaise, posture, stabilité postural), plus pertinents à la recherche de symptômes non dopaminergiques (cf. Annexe 2). En complément et parallèlement à l'UPDRS III, le score de l'examen UPDRS II (*Unified Parkinson's disease Rating Scale II*) est déterminé par les réponses du patient dans un questionnaire portant sur son ressenti symptomatique (cf. Annexe 1). Plus les scores de ces trois examens sont hauts en phase « on », et plus ils mettent en évidence la présence des lésions non dopaminergiques qui peuvent être en lien avec la dysautonomie.

La dose totale de L-Dopa comprend la somme d'équivalent L-Dopa de chaque médicament administré au cours de la journée. Cette valeur est calculée à partir d'une table de calcul (cf. Annexe 5).

Le score de MATTIS évalue les capacités mnésiques des patient sur un test neuropsychologique : le test est calculé sur 144 points, plus le score approche cette valeur, plus les fonctions mnésiques sont conservées.

Le score de Hoehn et Yahr (H&Y) chiffre sur 5 points l'atteinte évolutive physique générale de la MP, zéro étant l'absence de signe de la maladie et cinq une invalidité totale (cf. Annexe 3).

Troubles tensionnels	"ABSENTS"				"POTENTIELS"					"AVERÉS"		
	1	2	6	7	4	8	9	10	11	3	5	
Sujet												
Age (ans)	65	53	70	54	60	68	65	61	59	61	58	
Durée d'évolution (ans)	10	9	2,5	6	9	10	16	22	10	5	13	
UPDRS III (score tot ON, sur 108)	9	22	27	3,5	5	28	8,5	NC	9,5	8	9	
Score axial	4	1	7	1,5	2	5,5	2	0	0	0	4	
UPDRS II (score tot ON, sur 108)	7	10	10	0	6	7	9	15	5	9	2	
Dose tot L-Dopa (mg)	704,3	880	930	1020	650	949	1250	1312	1743	870	1475	
Score de MATTIS (sur 144)	140	NC	140	137	135	NC	130	135	142	120	137	
Stade de H&Y (ON)	0	1	1,5	0	2,5	2,5	2	NC	1	1,5	2,5	

Tableau 6. Relations entre les troubles tensionnels retrouvés en MAPA chez les patients parkinsoniens et certains de leurs critères cliniques.

tot : total ; ON : phase « on » ; UPDRS III et II : *Unified Parkinson's disease Rating Scale III et II* ; H&Y : Hoehn et Yahr ; NC : non connu.

Bien que la sévérité des symptômes moteurs soit liée au degré d'évolution de la maladie, la présence de troubles tensionnels « potentiels » ou « avérés » ne semble pas corrélée ni avec l'âge, ni avec la durée d'évolution. Les résultats de l'UPDRS III, du score axial et de l'UPDRS II, propres à l'examen de chaque individu parkinsonien à un stade donné de la maladie, ne montrent pas non plus de lien avec les troubles tensionnels comme potentiellement attendu.

La dose totale de L-Dopa quotidienne est élevée pour l'ensemble des patients (> 700 mg) mais il n'existe pas de relation clairement établie entre celle-ci et la présence de perturbations tensionnelles. L'étude du score de MATTIS est un peu ambiguë : les résultats laissent supposer (avec beaucoup de précaution) qu'une tendance à une faible performance mnésique serait corrélée avec les troubles de la tension artérielle.

Le stade de Hoehn et Yahr (H&Y) est intéressant dans la mesure où des scores un peu plus élevés sont retrouvés dans le groupe « *potentiels/avérés* ». Ceci semble affirmer que les patients ayant un stade plus avancé de la maladie, avec des symptômes moteurs moins bien contrôlés par le traitement dopaminergique, seraient plus enclins à révéler des troubles tensionnels dysautonomiques (Tableau 6.).

I-5.2. Troubles tensionnels et questionnaire de dysautonomie (SCOPA-AUT)

Le SCOPA-AUT est un questionnaire validé recherchant à détecter les troubles dysautonomiques. Aucune méthode d'évaluation des déficits autonomiques n'a été strictement établit à ce jour ; ce questionnaire admis de la littérature donne une piste quant à la détection de ces types de troubles (139). Le SCOPA-AUT consiste en 26 items déterminants l'atteinte de différentes régions : la dysfonction gastro-intestinale, urinaire, cardiovasculaire, thermorégulatrice et sexuelle (trois items pour les hommes, deux pour la femme).

Troubles tensionnels	"ABSENTS"				"POTENTIELS"					"AVERES"	
Sujet	1	2	6	7	4	8	9	10	11	3	5
Score SCOPA-OUT	21	22	17	7	19	36	18	16	23	22	9
Symptômes :											
hypersialorrhée		+	+	+	+	+++	+	+			++
dysphagie	+	+			+	+	++			+	
tbles transit	++	+	+		+++	+++	++	+++	+++	+++	+
tbles urinaires	+	++	++	+	+	++	++	+	+	+	+
hypotension ortho			+	+		+					
hypersudation	+++	++	+	+	++	+++	+	+++	++		+
sensibilité à la lumière		+								+	
tbles vasomoteurs	++	++		+		++			++	+	+
tbles sexuels	oui	oui	NC	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non

Tableau 7. Résultats du questionnaire de dysautonomie SCOPA-AUT chez les patients parkinsoniens de l'étude (n=11).

tbles : troubles ; NC : non connu. Case vide : aucun signe, « + » : parfois, « ++ » : régulièrement, « +++ » : souvent

Chaque item est formulé par une ou plusieurs question(s) pour estimer la fréquence du problème avec quatre options de réponse auxquelles nous avons attribué une cotation : 0 (« *jamais* »), 1 (« *parfois* »), 2 (« *régulièrement* »), 3 (« *souvent* »). La somme totale calculée correspond au score SCOPA-AUT. La détermination de l'importance des symptômes (symbolisé par des « + » pour ce travail) est le résultat chiffré de l'item représenté par plusieurs questions (cf. Annexe 4).

Le type de symptôme en relation avec la dysautonomie et sa fréquence sont décrits comme très personnels à chaque individu. Néanmoins, il en ressort que le groupe de parkinsoniens ayant des troubles tensionnels « *potentiels/avérés* » montrent une fréquence des symptômes autonomiques plus importantes que les autres. On remarque notamment que les dérèglements du transit, en particulier la constipation, et l'hypersudation (diurne et nocturne) sont les deux symptômes autonomiques en relation avec les perturbations de la tension artérielle, bien que ce dernier symptôme soit retrouvé

parfois chez les sujets « *absents* » de troubles tensionnels et pas réellement détecté chez les deux patients « *avérés* ». Hormis la constipation, le score global du SCOPA-AUT ne fait globalement pas ressortir de lien clinique avec une quelconque perturbation de la tension artérielle.

I-5.3. Quantification des hypotensions orthostatiques et des pics tensionnels

Comme décrit en physiopathologie, l'apparition d'HO est un phénomène en relation avec les désordres tensionnels suscité par la dysautonomie. Un autre trouble non clairement identifié dans la MP, d'après la littérature, est l'hypertension paroxystique (pics tensionnels) qui peut survenir au cours des 24h. L'analyse des MAPA a donc recherché à identifier ces deux troubles parmi les malades parkinsoniens.

Troubles tensionnels		"ABSENTS"					"POTENTIELS"					"AVERES"	
Sujet	Sain	1	2	6	7	4	8	9	10	11	3	5	
Nombre d'HO/HP sur le jour (12h)	0	1	1	2	0	2	1	1	0	0	5	3	
Pics tensionnels sur 24h				+			++	++	+		+++	++	

Tableau 8. Résultats de l'analyse clinique des MAPA sur 24h concourant au diagnostic possible d'hypotension orthostatique/postprandiale et d'hypertension paroxystique.

HO : hypotension orthostatique.

Quantification des pics tensionnels ($\geq 150/90$ mmHg) : case vide : aucun pic, « + » : 1 pic, « ++ » : 2 à 3 pics, « +++ » : > 3.

La définition de l'HO préconise d'admettre une chute de 20 mmHg de la PAS et/ou 10 mmHg de la PAD après 3 min et au-delà. La MAPA espace de 15 min deux mesures de pression artérielle dans la journée, temps acceptable pour révéler une chute brutale tensionnelle en rapport avec l'hypotension orthostatique. De plus, le document MAPA manuscrit rempli par le patient sur les 24h, renseigne de l'activité de celui-ci au moment où une chute tensionnelle surviendrait, ce qui satisfait à détecter le trouble.

Il est clairement retrouvé que les sujets en concordance avec des perturbations tensionnelles réellement visibles « *avérés* », soient aussi les patients ayant le plus d'HO (Tableau 8.).

La quantification des pics tensionnels a été effectuée pour chaque patient sur la période diurne et nocturne. Là encore, le groupe de malades parkinsoniens avec des troubles tensionnels « *avérés* » et (quelques sujets « *potentiels* ») ont montré des hausses significatives de la tension artérielle, supérieure ou égale à 150/90 mmHg (Tableau 8.).

II- ETUDES DE PRESCRIPTIONS MEDICAMENTEUSES DE PATIENTS PARKINSONIENS AVEC UN TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR

En disposant des bases de données de différentes officines (8 au totales) et du CHU Laënnec, 52 ordonnances ont été rassemblées de patients différents qui, en plus d'avoir un traitement antiparkinsonien (avec au moins un médicament dopaminergique), associaient un traitement de l'HTA essentielle, soit au total, 87 médicaments antihypertenseurs prescrits (Fig. 19.). Sur ces ordonnances, d'autres traitements pouvaient être retrouvés pour d'autres types de symptômes tant qu'ils ne s'agissaient pas de traitements de pathologies lourdes.

Parmi la littérature scientifique, aucun protocole ni aucune recommandations de traitement de l'HTA essentielle chez des patients parkinsoniens n'est évoquée. L'intérêt de cette recherche a été de mettre en évidence s'il existe une intention de la part des prescripteurs de préconiser telle ou telle thérapeutique de l'HTA dans le cadre d'une MP, de retrouver si des familles thérapeutiques d'antihypertenseurs étaient ou non privilégiées, connaître si parmi ces familles, certaines sont intéressantes, conseillées ou risquées dans leur utilisation.

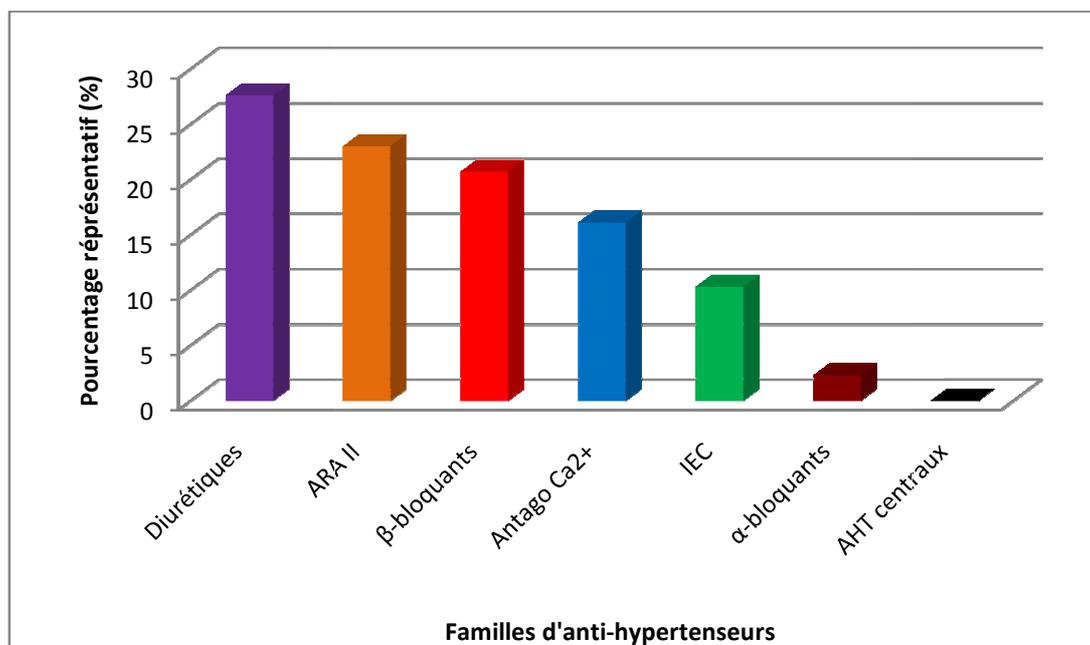


Fig. 19. Familles d'antihypertenseurs utilisées dans les prescriptions de l'HTA essentielle chez des patients parkinsoniens de Loire-Atlantique et de Vendée.

ARA II : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II ; Antago Ca2+ : antagonistes calciques (verpamil, diltiazem et les dihydropyridines) ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; AHT centraux : antihypertenseurs centraux.

La première constatation est que l'on retrouve les diurétiques comme catégorie médicamenteuse antihypertensive majoritairement utilisée, qu'ils soient retrouvés seuls ou en association avec d'autres molécules (27,6%). Les ARA II et les β-bloquants sont les deuxièmes thérapeutiques fréquemment choisies (respectivement 23,0% et 20,7%), et les antagonistes calciques (16,1 %) ainsi que les IEC (10,3%) viennent compléter la prise en charge. Les α-bloquants et les antihypertenseurs centraux sont peu, voire pas employés.

La répartition des AHT prescrits chez les parkinsoniens échantillonnés est relativement homogène, ce qui affiche clairement que les médecins qu'ils soient généralistes ou spécialistes, ne favorisent pas particulièrement une médication antihypertensive chez ces patients. On remarque toutefois que les molécules agissant sur les récepteurs α -adrénergiques périphériques (α -bloquants) ou centraux (AHT centraux) ont été délaissées : ceci est très certainement dû à leur manque de maniabilité et l'apparition d'effets secondaires majeurs, dont l'hypotension orthostatique qui s'avérerait néfaste dans la pathologie parkinsonienne. Il faut garder à l'esprit qu'il existe une hyperactivité α -adrénergique retrouvée fréquemment chez les sujets parkinsoniens et où le comportement pharmacologique d'un α -bloquants ou d'un AHT central serait extrêmement imprévisible.

Les diurétiques qui ont été choisis dans les ordonnances étudiées sont ceux employés communément pour l'HTA essentielle : parmi eux, le furosémide et la spironolactone sont retrouvés très fréquemment ; l'hydrochlorothiazide, l'indapamide fréquemment, et quelques autres en moindre mesure (amiloride, cicléstanine). Ils sont globalement jugés plus sûrs, avec une baisse de la tension artérielle moins brutale et plus facilement gérable par un mécanisme d'action centré sur le rein. Chez un sujet dysautonomique parkinsonien la volémie est considérée comme stable et constante, donc la baisse de volémie que les diurétiques engendrent initialement à l'instauration n'est que peu risquée. Leur deuxième mécanisme, d'abaisser les résistances périphériques, est d'autant plus appréciable que la rigidité vasculaire, déjà la cause dans l'HTA essentielle, est aussi présente dans la MP.

Les deux familles suivantes, les ARA II (23,0%) et les IEC (10,3%), bien qu'ayant un principe d'action relativement proche sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, ne sont pas représentés dans les mêmes proportions dans l'étude : les ARA II sont deux fois plus plébiscités par les prescripteurs que les IEC. Ceci peut s'expliquer éventuellement par la survenue de certains effets secondaires (toux persistante) avec les IEC qui limite bien souvent leur utilisation. Cependant, avec une efficacité comparable aux ARA II et aux autres AHT ainsi qu'une bonne tolérance dans l'ensemble, il serait dommage de les négliger. Le fait d'être disponible sous une forme active ou prodrogue (diacides ou esters) avec des profils lipophiles variables, confère à ces médicaments une réponse pharmacocinétique différente et donc une maîtrise des symptômes tensionnelles de façon précise et adaptée chez les parkinsoniens.

Les β -bloquants (20,7%), inhibiteurs compétitifs et réversibles de l'adrénaline et de la noradrénaline sur les récepteurs β -adrénergiques, sont d'utilisation ambiguë chez les sujets atteints de la MP. En effet, un de leur mécanisme d'action est un blocage β au niveau du cœur induisant classiquement chez un sujet non dysautonomique un ralentissement de la fréquence de repos et de la contractilité cardiaque. Comme nous l'avons décrit chez les parkinsoniens, il y a une perte des neurones post-ganglionnaires adrénergiques au niveau du cœur liée à la dysautonomie qui laisse présager une réponse aggravante des β -bloquants sur la bradycardie, notamment ceux qui sont cardiosélectifs. Néanmoins, ces médicaments abaissent aussi les résistances vasculaires périphériques selon plusieurs mécanismes (diminution de la sécrétion de rénine, augmentation de la sensibilité des barorécepteurs, baisse de la libération de la noradrénaline...), ce qui explique certainement leur emploi satisfaisant.

Une particularité de certains β -bloquants, est de posséder une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) : par cette action β agoniste faible, en occupant les récepteurs β -adrénergiques, ces molécules limitent l'effet bradycardisant et le risque d'aggravation du syndrome de Reynaud.

β -bloquants	Cardiosélectivité	ASI		
		sans	modérée	importante
bisoprolol	oui	X		
aténolol	oui	X		
propranolol	non	X		
labétalol	non			
acébutulol	oui		X	
nébivolol	oui	X		
céliprolol	oui	X		

Tableau 9. Liste des β -bloquants utilisés par les prescripteurs chez leurs patients parkinsoniens parmi les ordonnances échantillonnées.

ASI : activité sympathomimétique intrinsèque.

D'après le Tableau 9., les β -bloquants retrouvés dans les ordonnances ont davantage une action cardiosélective et pas ou peu d'ASI, alors que l'on s'attendrait à remarquer une conclusion inverse. Les prescripteurs ont donc plutôt adapté le traitement par β -bloquants dans la prise charge globale de l'HTA, sans vraiment entrevoir la possible dysautonomie cardiovasculaire présente en lien avec la MP chez leurs patients.

Les antagonistes calciques (16,1 %) ont moins souvent été retrouvés dans les ordonnances d'antihypertenseurs chez les patients parkinsoniens échantillonnés : seuls le verapamil, le diltiazem, l'amlodipine et surtout la lécanidipine ont été prescrits. Comme nous l'avons vu, certains antagonistes calciques possèdent plutôt un tropisme cardiaque (verapamil, diltiazem), ou plutôt un tropisme vasculaire (dihydropyridines). Dans les prescriptions étudiées, le choix des deux familles d'antagonistes calciques semble avoir été fait indifféremment de ces caractéristiques. Il est vrai qu'*a priori*, pour diminuer la tension artérielle chez un sujet parkinsonien, des antagonistes calciques qu'ils soient d'action sur le cœur ou les vaisseaux, peuvent être utilisés indifféremment, sans contre-indication notable.

DISCUSSION - PERSPECTIVES

Le déficit du système autonome ou dysautonomie est, comme nous l'avons vu, une atteinte non motrice prépondérante dans la MP (ainsi que dans d'autres syndromes extrapyramidaux). Ce déficit est à l'origine de nombreux symptômes dont les troubles de la régulation de la pression artérielle auxquels nous nous sommes intéressés. Parmi eux, se déclinent d'une part, l'HO davantage exprimée le jour, et d'autre part, l'HTA en position allongée, retrouvée la nuit.

L'HO qui a été décrite, est surtout la conséquence de la MP. L'hypertension nocturne a, elle aussi, fait l'objet de travail ces dix dernières années, mais a été moins étudiée étant donné son aspect insidieux et non révélé en clinique. L'imagerie par tomодensitométrie à l'aide de marqueurs radioactifs a montré très récemment qu'il existe des lésions du système cardio-vasculaire qui sembleraient être à l'origine de ces désordres tensionnels.

Suivi de la tension artérielle sur 24h par MAPA

Chez les patients parkinsoniens concernés par cette étude, malgré la petitesse de l'échantillon, nous avons retrouvés des cas où des perturbations de la tension artérielle ont été affirmées avec évidence grâce à la MAPA. Ce *monitoring* sur 24h nous a conduit à classer les patients selon trois catégories en fonction des troubles tensionnels exprimés comme « *absents* », « *potentiels* » ou « *avérés* » qui d'un premier abord, permettaient d'estimer et de détecter cliniquement les sujets à risque.

Ce classement résulte d'un constat général réalisé sur les moyennes de la pression artérielle (PAS et PAD) du jour et de la nuit et de l'allure graphique des courbes de PA obtenues en MAPA.

Pour nos patients dits « *absents* » nous n'avons pas détecté d'arguments en faveur de perturbations tensionnelles, et l'allure du profil sur 24h s'aligne bien souvent sur celui du sujet sain, avec maintien d'un pic « réveil » de la tension artérielle le matin, au lever.

La catégorie de patients « *potentiels* » est parfois ambiguë et pas toujours facile à repérer. Mais lorsqu'il n'existe pas de baisse tensionnelle physiologique nocturne (cf. ci-après), et que l'on retrouve par moment des phénomènes transitoires de chutes brutales de la tension assimilés à une (ou plusieurs) hypotension(s) orthostatique(s), alors on peut se poser la question de l'existence d'un début d'anomalie dysautonomique de régulation tensionnelle qui pourrait évoluer sur du moyen/long terme.

Les patients « *avérés* » nous apparaissent clairement lors de l'analyse des MAPA : l'augmentation brutale tensionnelle en fin de journée, qui se maintient jusqu'au réveil, pour redescendre dans la matinée nous indique clairement un aspect pathologique de l'homéostasie de la pression artérielle, corrélé vraisemblablement à un déficit autonome. Ces patients sont souvent à la merci d'épisodes d'HO et d'HP (hypotension postprandiale), qui n'ont pas été mesurés en clinique lors de leur hospitalisation (source : dossier médical hospitalier).

La pression artérielle suit normalement un rythme nyctéméral caractérisé par une chute de la pression artérielle $\geq 10\%$ en moyenne du niveau basal de la journée par rapport à la nuit.

L'analyse de la pression artérielle nocturne chez les patients ont montré que 63% de ces derniers n'avait pas de baisse physiologique tensionnelle la nuit ; 48% ont été démontrés dans la littérature par Schmidt *et al.* (140). Notre résultat est certainement surestimé du fait de la taille modeste des patients évalués dans notre étude, mais démontre significativement l'existence du trouble tensionnel nocturne. Parmi eux, les deux sujets dits « *avérés* » ont révélé une augmentation pathologique de la pression artérielle nocturne. La fréquence de ce trouble se chiffre ici à 18,2%, approchant de la valeur de l'étude citée précédemment de 22%. L'absence de cette baisse attendue de la pression artérielle nocturne démontrent les altérations dans ce rythme intrinsèque diurne/nocturne.

De plus, la comparaison avec le sujet sain (sans antécédents de maladies cardiovasculaires ni de syndrome extrapyramidale) a appuyé ce résultat d'inversion du rythme nyctéméral chez ces deux patients et valide l'idée d'une atteinte autonome en corrélation avec ce trouble.

Les courbes de MAPA des deux sujets « avérés » ont montré aussi qu' on retrouvait un rythme très irrégulier, « en dents de scie », à la fois durant la journée mais aussi durant la nuit. Dans la MP, nous avons vu que c'est notamment une défaillance baroréflexe qui explique cette caractéristique de variabilité de la pression artérielle. Sur une MAPA de 24h, l'étude de Schimdt *et al.*, rapporte une variabilité de pression artérielle entre le jour et la nuit par un écart-type de 30 à 50% plus important que les sujets contrôles, ce qui confirme nos conclusions. Pour nous, la tendance serait davantage admise pour des patients avec une MP et des HO. L'équipe française de Pathak et Senard ont vérifié que la perte du rythme normal de la pression artérielle se retrouvait dans 31,6% des cas de parkinsoniens sans HO et 94,7% chez ceux avec HO (141).

La MAPA s'avère donc être un outil clinique efficace pour détecter un profil tensionnel altéré sur 24h chez nos patients avec des MP typiques. C'est un examen simple, peu coûteux, facile à mettre en œuvre qui nécessite toutefois la disponibilité et l'acceptation du patient pour faire cette mesure sur 24h.

Comparaison aux normes recommandées de la tension artérielle

Bien qu'elle commence à être reconnue, l'HTA nocturne dans les syndromes extrapyramidaux dysautonomiques n'est pas identifiée comme une entité nosocomiale propre, donc il n'existe pas de convention scientifique pour la définir. En MAPA, les recommandations préconisent une valeur moyenne tensionnelle le jour inférieure à 130-135/85 mmHg et inférieure à 120/70 mmHg la nuit. En calculant sur nos 11 patients, nous n'avons pas trouvé d'aspect pathologique de la moyenne tensionnelle le jour, malgré peut être l'observation d'une tendance à une tension artérielle plus basse que la moyenne du sujet sain. Par contre, la nuit, notre échantillon a démontré significativement que la moyenne de pression artérielle est supérieure ou égale à la norme de 120/70 mmHg, avec des variabilités intra-individuels très marquées (écart-type ≥ 10 mmHg).

On a pu conclure que sur cet échantillon de parkinsoniens, même petit, il existe réellement des désordres tensionnelles notamment la nuit avec une élévation significative de la moyenne par rapport aux normes. Cette hausse brutale de la pression artérielle la nuit a été expliquée comme un phénomène en relation avec la dysautonomie d'après les dernières études de pathogénèse (126). Donc, l'hypertension nocturne doit faire partie intégrante du diagnostic parmi les symptômes dysautonomiques retrouvés chez les parkinsoniens.

Peut être peut-on discuter des normes de l'ESC-ESH (ou de la HAS) qui ne soient pas adaptées à ce cas de figure bien particulier. Il est vrai que ces valeurs recommandées permettent typiquement de poser un diagnostic d'HTA en MAPA. Mais ces valeurs limites servent aussi de référence pour mettre en évidence des phénomènes hypertensifs variés admis dans plusieurs types de pathologies (dans le diabète, la grossesse, les greffés rénaux...), donc pourquoi ne pas les envisager pour l'hypertension en position allongée du parkinsonien.

Parallèle entre hypotension orthostatique et hypertension nocturne (ou en position allongée), confirmation de l'intérêt de la MAPA

L'HO a été détaillée comme un véritable symptôme dysautonomique, accepté de tous (5, revue dans 141, 142). Nous l'avons retrouvé chez nos patients avec des troubles tensionnels « *potentiels/avérés* », où les HO ont été répertoriées à plus de deux sur le cycle circadien. La MAPA s'est déjà montrée utile dans la recherche d'HO chez des patients, quels qu'ils soient, nous validons ici son intérêt de l'appliquer en clinique dans la MP.

Parallèlement, nous avons démontré aussi que, cette méthode mettait en évidence chez ces patients, soit une absence nocturne de baisse de la tension artérielle, soit l'élévation nocturne franche de celle-ci sur l'examen.

D'après nos résultats, il est apparu évident que l'HO et hypertension artérielle nocturne soient des symptômes étroitement intriqués et suggéreraient un mécanisme commun.

Les patients « *avérés* » de notre étude cumulent ces deux phénomènes ; il doit exister une corrélation dans la pathogénie, et ceci ne peut être qu'une simple coïncidence, même sur un petit échantillon. Les patients déclarés ayant des troubles tensionnels « *potentiels* » rejoignent cette conclusion où l'on constate chez ces derniers, qu'il existe à la fois le maintien du niveau tensionnel du jour sur la nuit et quelques phénomènes de chutes orthostatiques en journée.

Certaines revues de Goldstein *et al.* ont fait l'objet de ces mêmes résultats, poussant à dire que la *l'intensité de l'HTA nocturne est directement liée à l'intensité des OH et inversement relié au logarithme de la force baroréflexe*. La chute de la composante baroréflexe serait donc le premier élément responsable de ces deux troubles tensionnels que nous avons mis en évidence.

De plus, des travaux d'analyse des tissus cardiaques par imagerie médicale et des tests pharmacologiques ont prouvé que ces désordres tensionnels dysautonomiques soient causés par la dénervation cardiaque sympathique (noradrénergique). Ceci serait vrai pour la MP et plus largement dans les syndromes extrapyramidaux avec perte de la fonction autonome. Enfin, bien que les lésions soient moins étendues que la perte d'innervation cardiaque, la dénervation noradrénergique extracardiaque encore peu documentée, serait une raison supplémentaire des anomalies tensionnelles (126, 143).

Ces trois éléments déterminants impliqués ensemble dans la pathogénèse des désordres autonome cardiovasculaires ont été très récemment nommés, à juste titre, de « *triple malédiction* ».

A l'heure actuelle, ces troubles tensionnels ne sont pas ou peu pris compte dans une maladie qui présente déjà un tableau complexe dans sa symptomatologie. Avec la MAPA, voilà donc l'occasion d'avoir un examen « 2 en 1 » qui met en lumière les altérations du rythme de la pression artérielle, concourant, chez le parkinsonien, à révéler un déficit autonome. Même si son utilité n'est pas remise en cause, l'imagerie médicale met en œuvre l'injection de produits radioactifs de contraste, et est de ce fait, plus invasive. La MAPA peut donc confirmer cliniquement les lésions retrouvées en imagerie qui seraient responsables des troubles. Elle peut s'avérer être un moyen de 1^{ère} intention dans ce diagnostic.

Pour le clinicien, c'est un apport de renseignements supplémentaire sur la MP et le suivi global de son patient, notamment dans la recherche générale des signes non moteurs dysautonomiques.

Relation entre troubles tensionnels dysautonomiques et les autres symptômes moteurs et non moteurs de la MP

La corrélation entre durée de la MP, l'importance des symptômes moteurs et non moteurs et les perturbations de la tension artérielle n'est pas simple et n'a pas été clairement démontrée dans notre étude. Les scores UPDRS II et III, reflet des capacités motrices du patient n'ont *a priori* pas de lien avec la présence d'une dysfonction autonome cardiovasculaire. Même conclusion avec l'âge du patient et la durée d'évolution de sa maladie. Cependant, l'étude laisse entrevoir la possibilité que le début du déclin cognitif (via le score de MATTIS) pourrait être associé à cette perte de régulation tensionnelle. La sévérité de la maladie (exprimée par le stade de Hoehn et Yahr, $\geq 1,5/5$), décrivant l'état général du patient en mode « on », serait un élément clinique en lien avec les troubles tensionnels.

Ceci laisser à penser que ce ne sont pas forcément la gravité des symptômes moteurs qui reflèterait des troubles tensionnelles dysautonomiques mais plutôt un stade H&Y, montrant une phase évoluée de la MP (avec un certains échappement de contrôle symptomatique), quelles que soient la durée de la maladie et la dose de L-Dopa. Il a été difficile de connaître les périodes exactes des débuts de fluctuations motrices et des dyskinésies de chaque patient pour confirmer ce lien. Cette conclusion reste donc de l'ordre du spéculatif.

Il est reconnu que dans la MP, il y a implication d'une variété de manifestations non motrices. Le SCOPA-AUT, questionnaire de dysautonomie, est l'examen de référence pour aider à les déterminer. Ce qui a été très surprenant, c'est le score que nous avons attribué pour valorisées les réponses de ce questionnaire, ce score calculé pour chaque patient et chaque groupement de symptômes dysautonomiques.

Cette évaluation a montré des différences d'un patient à l'autre, ne répondant à aucune des catégories établies du diagnostic tensionnel (de la même manière qu'avec les symptômes moteurs). Il n'a pas vraiment été mis en évidence un lien de cause à effet entre les symptômes dysautonomiques évalué par le SCOPA-AUT et les troubles tensionnels en rapport avec cette même dysautonomie.

Cette conclusion n'est valable que seulement pour les troubles estimés par ce questionnaire qui concerne avant tout la constipation, les atteintes urinaires, les troubles vasomoteurs et la sudation, les troubles sexuels et la dysphagie. Mais il existe bien d'autres symptômes dysautonomiques non évoqués dans le SCOPA-AUT (décrits dans la première partie du manuscrit, p.32-33 et p.40). C'est le cas notamment de la dépression, des troubles respiratoires, de la perte olfactive, des désordres du sommeil dans la phase paradoxale. Pour ces deux derniers symptômes non moteurs, ils seraient associés avec la dénervation cardiaque (144, 145). Il serait donc extrêmement intéressant de le corréler avec la clinique et de vérifier que l'anosmie et les désordres du sommeil s'accordent avec des perturbations du profil tensionnel en MAPA.

Conséquences des troubles tensionnels dysautonomiques et risque cardiovasculaire

L'HO et l'HTA en position allongée ont été retrouvés comme étant à l'origine d'une plus grande morbi-mortalité dans une des seules études qui les évaluées en MAPA sur 24h (143).

L'HO d'une part, est un facteur de risque de chute et de traumatismes corporels, accentué en plus par les traitements dopaminergiques. Il est donc nécessaire de le déterminer à l'examen du parkinsonien. Malheureusement ceci n'est pas toujours réalisé en consultation, et l'évaluation clinique se faisant sur trois ou quatre mesures prises sur un court laps de temps (en position couchée à t_0 , puis debout) ne

permet pas toujours de les détecter. Sur le moyen à long terme, l'HO serait responsable d'un déclin cognitif dans la MP (116), et, ce qui nous intéresse davantage, elle prédirait une augmentation de la morbidité, en particulier cardiovasculaire (117, 118) et de la mortalité (119).

D'où l'importance de diagnostiquer efficacement l'HO, notamment pour des patients évolués, âgés et évalués dysautonomiques par le questionnaire SCOPA-AUT renseignant déjà du sujet à risque.

L'hypertension nocturne suggère quant à elle, un risque cardiovasculaire augmenté évident chez des patients ayant des troubles tensionnels « avérés ». L'hypertension, et plus largement, la variabilité de la pression artérielle causent des dommages sur les organes (cerveau, cœur, rein). A terme, pour une moyenne tensionnelle supérieure à la normale, un risque plus grand d'hypertrophie cardiaque gauche peut se développer chez les sujets hypertendus. De plus, il a été prouvé que la formation athérosclérotique des gros vaisseaux est augmentée chez des patients ayant une plus grande variabilité de la pression artérielle.

La combinaison entre l'augmentation paroxystique, la variabilité la pression artérielle et l'hypertension en position allongée est un grand risque de mortalité cardiovasculaire. Cette association est fréquente chez le parkinsonien et pose donc logiquement un défi clinique pertinent.

Les instances de santé préconisent, en plus du niveau de la pression artérielle, l'importance de quantifier le *risque cardiovasculaire global*. Ceci montre la volonté de prendre en considération les facteurs de risque retrouvés chez des sujets avec une pression artérielle élevée. Parmi ces facteurs, on retrouve l'âge du patient, le tabagisme, la lipidémie, la glycémie à jeun, l'obésité abdominale et des antécédents ou une histoire familiale de pathologie cardiovasculaire.

Ces paramètres sont évidemment à prendre en compte et à chiffrer chez le patient parkinsonien qui montre des troubles tensionnels en rapport avec sa maladie. Des troubles métaboliques ou des comorbidités associées (maladie cardiovasculaire, diabète, dyslipidémie) peuvent souvent être retrouvés chez le parkinsonien vieillissant, augmentant indéniablement le risque global cardiovasculaire.

Une très large étude prospective de cohorte (560 cas suivis sur 23 ans) fait état en particulier du risque relatif de la morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients parkinsoniens : ils ont 3,26 fois plus de risque de décès par AVC, et 1,6 fois plus de risque de contracter une pathologie cardiaque mortelle. La même analyse de sensibilité excluant les participants ayant des antécédents d'accidents ischémiques transitoires ou d'AVC à la date du diagnostic de la MP, maintient un risque relatif important, ce qui suggère que l'association entre la mortalité cardiovasculaire et la MP n'est pas expliquée que par les antécédents de la personne, et que donc les troubles tensionnels que nous avons mis en évidence peuvent être porteurs de ce risque (19).

Moins évidente mais tout aussi importante, l'étude précédente déclare un risque de déclin cognitif dans la MP plus important que chez les contrôles sains. Nos résultats montraient la tendance à une baisse de la performance mnésique (par le score de MATTIS) avec la présence de troubles tensionnels dysautonomiques. Sans évoquer toutes les causes probables de ce constat, il est certain que l'hypertension insidieuse nocturne peut être à l'origine de lésions des petits vaisseaux cérébraux créant ainsi des ischémies locales et la perte de la substance blanche, preuves qui ont déjà été établies chez des sujets hypertendus.

Hypertension artérielle essentielle et MP

Le sujet est large et non exhaustif. Ce travail a recherché une approche par analyse de prescriptions médicamenteuses de parkinsoniens hypertendus. Ceci lance la perspective de considérer à la fois la MP dans son ensemble, les effets indésirables de la dopathérapie face à la présence d'HTA essentielle traitée.

L'enquête s'est voulue retrouver quelle(s) catégorie(s) d'antihypertenseurs était (étaient) la ou les plus utilisée(s) dans la thérapeutique de l'HTA chez les parkinsoniens. Nous avons découvert que la répartition n'est pas si tranchée que cela dans l'emploi de telle ou telle molécules, même si les diurétiques restent devant (environ 30%). Les α -bloquants et les antihypertenseurs centraux sont plutôt délaissés à juste titre (forte induction d'HO) au profit des autres familles (dans l'ordre : ARA II, β -bloquants, antagonistes calciques, IEC) qui se répartissent sur une fréquence d'utilisation variable. La thérapeutique antihypertensive prescrite s'est montrée, dans notre enquête, surtout en adéquation avec chaque type de patient pour soigner sa pathologie, plus qu'en prenant aussi réellement en considération la MP. En effet, il est vrai que tous ces médicaments sont appropriés pour l'initiation ou la poursuite d'un traitement de l'HTA, que ce soit en monothérapie ou en association. Dans certains cas, il est parfois de circonstance que le thérapeute privilégie un médicament par rapport à un autre (profil de risque du patient, atteinte pathologique d'organes, interactions de traitement...) lorsqu'il entrevoit le traitement de l'HTA.

Ceci nous conduit à ne pas être réellement en mesure d'affirmer que le choix fait des médicaments soit bon ou mauvais. Nous pouvons cependant, faire la critique sur l'usage de certaines molécules dans l'HTA qui se montreraient potentiellement non adaptées lorsque le patient présente aussi une MP.

La pathogénèse de la MP et les possibles troubles tensionnels liés à la dysautonomie qui seraient sous-jacents, nous guide vers un choix en première intention, des diurétiques qu'il serait logique de conserver. Leur influence sur la volémie et la réduction des résistances périphériques sont des mécanismes adaptés à la pathologie parkinsonienne. Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), chaîne réactionnelle *a priori* non touchée dans la MP, nous laisse considérer que l'utilisation des ARA II et IEC doit être maintenue. Leur action proprement dite sur le SRAA ne vient pas perturber les fonctions cardiovasculaires atteintes dans la MP. Tous deux ont montré leur intérêt important dans l'HTA, la comparaison directe des effets bénéfiques de ces deux classes manquent encore pour des distinguer.

Les IEC présentent l'avantage d'avoir une gamme de demi-vies très différentes (prodrugs) et donc une pharmacocinétique variable. Ce qui permet de les introduire de façon contrôlée au rythme des prises des médicaments antiparkinsoniens et donc de réduire le risque de survenu d'HO en journée. Les ARA II (ou sartans) démontrent souvent moins d'effets indésirables que les IEC (qui induisent notamment des toux rebelles) et sont à ce titre plus plébiscités (23,0% contre 10,3%). Eux aussi ont une pharmacocinétique intéressante avec plusieurs molécules disponibles donc une possibilité d'adaptation au traitement dopaminergique. Les sartans, plus que les IEC, montreraient un intérêt notamment dans la prévention cérébrovasculaire avec réduction de la survenue d'AVC et d'inflammation cérébrale (146).

Les β -bloquants (retrouvés dans 20,7% des prescriptions de l'étude) sont très discutables dans leur mise en place dans un traitement antihypertensif chez un parkinsonien. Leur action d'inhibition sur les récepteurs adrénergiques et noradrénergiques du cœur et des vaisseaux les rend imprévisibles chez le parkinsonien, dans la mesure où il y aurait présence d'une dénervation sympathique cardiaque voire vasculaire débutante et une hyperactivité adrénergique des vaisseaux (up-régulation des récepteurs). La conséquence de l'effet β -bloquant sur le cœur est d'engendrer une bradycardie intense qui n'est pas forcément la bienvenue bien que les autres caractéristiques des β -bloquants

peuvent être intéressantes. La solution serait alors de privilégier les molécules non cardio-sélectives dans le cadre d'un traitement de l'HTA chez un parkinsonien.

La présence d'une activité sympathomimétique intrinsèque du β -bloquant apparaît indispensable dans la mesure où l'effet bradycardisant est plus limité tout comme le risque de syndrome de Raynaud, ce phénomène couramment retrouvé chez des parkinsoniens qui présentent des engourdissements des extrémités.

Les antagonistes calciques ont soit un tropisme cardiaque (verapamil, diltiazem), soit un tropisme vasculaire (DHP). La baisse de contraction des fibres musculaires lisses ou cardiaques qu'ils engendrent, est à l'origine de leur efficacité sur l'HTA. Les DHP semblent donc plus appropriées dans l'indication d'HTA chez un parkinsonien pour les raisons évoquées précédemment. Les antagonistes calciques auraient de surcroît, la particularité d'être « neuroprotecteurs » dans la MP bien que les études se contredisent encore sur le sujet (147, 148).

Effets cardiovasculaires des médicaments antiparkinsoniens

La question de savoir ou pas si les médicaments antiparkinsoniens sont la cause d'HO a été longtemps débattue et reste en fin de compte, plus ou moins incertaine. En effet, les études sur les effets de la L-dopa sont assez rares et controversées, et il a été diversement rapporté que la L-Dopa diminuait la réponse du rythme cardiaque et augmentait la chute de la PA à la suite d'une position debout, alors que d'autres auteurs n'ont pas été en mesure de reproduire ces résultats. L'administration chronique de L-dopa n'a pas induit de changements dans les mécanismes réflexes sympathiques contrôlant le flux sanguin ni la fonctionnalité des terminaisons nerveuses sympathiques dans des tests effectués sur ces paramètres.

L'utilisation d'agonistes dopaminergiques a été réellement associée avec une PA de repos faible et une chute prononcée dans les PA orthostatiques. On admet la survenue fréquente d'HO chez les patients parkinsoniens lorsqu'ils ont une thérapie débutante par agonistes dopaminergiques, alors que ces mêmes patients n'en n'expriment parfois pas la sensation. L'implication de tel ou tel agoniste dopaminergique ne semble pas spécifique.

Dans une évaluation prospective sur le long terme, Turkka *et al.* ont démontré un blocage partiel des réponses autonomes sympathique par la sélégiline, *versus* placebo et lévodopa, signalant un risque accru d'HO induit par cette molécule. D'autres auteurs ont mis en évidence qu'une association sélégiline/lévodopa était inductrice d'HO et que le retrait de la sélégiline faisant considérablement remonter la pression artérielle au cours d'un orthostatisme (revue dans 149).

Affirmé pour la sélégiline seulement, il n'en est pas moins que tous RCP des médicaments dopaminergiques mettent en garde contre le risque inopiné de survenue d'HO, ce qui est d'autant plus à prendre en compte lorsque le sujet parkinsonien est sous traitement antihypertenseur ou qu'il serait sujet à des troubles tensionnels dysautonomiques. Aucune recommandation de traitements antiparkinsoniens ne peut être déclarée formellement au parkinsonien hypertendu ou dysautonomique. Une attention médicamenteuse toute particulière doit être mise en place pour évaluer le risque encouru chez ces patients plus sensibles. Ceci peut s'évaluer en clinique par une surveillance utilisant un test d'HO (quatre valeurs tensionnelles prises sur un laps de temps, la 1^{ère} exécutée en position couchée), ou dans le meilleur cas, préconiser une MAPA.

Management de l'HO et de l'HTA nocturne chez le parkinsonien

L'HO et l'HTA nocturne, nous l'avons vu, posent différents défis cliniques chez les patients parkinsoniens, et en conséquence, le clinicien doit diviser ces efforts de lutte contre ces deux phénomènes. Il se doit de prendre en compte les circonstances dans lesquelles chaque patient souffre d'OH et/ou d'HTA nocturne. Dans cette perspective, la MAPA sur 24 heures est très recommandée. Ce suivi permet des mesures objectives de variations tensionnelles diurnes et nocturnes ainsi que le *timing* et l'amplitude des fluctuations de la pression artérielle.

La thérapeutique de l'HO ne devrait pas être forcément de réduire l'importance de la chute de la pression sanguine en réponse à la position debout, mais d'apporter un soulagement symptomatique au patient. Ces derniers, souffrant d'HO, tolèrent souvent les diminutions soudaines de la pression artérielle sans évoquer de symptômes. La tension artérielle basse au cours de l'orthostatisme doit être d'abord traitée à l'aide d'approches non pharmacologiques. Les patients devront être informés de prendre des petits repas fréquents, d'éviter les changements rapides dans la posture ou de garder une station debout prolongée et de maintenir une hydratation suffisante. Il faut conseiller aux patients d'éviter l'ingestion trop rapide d'eau qui parfois peut provoquer une augmentation substantielle et soutenue de la pression artérielle.

L'exécution de certains gestes physiques tels que le croisement des jambes, s'accroupir, tendre les muscles des jambes, de l'abdomen ou des fesses, peut aider brièvement à maintenir la pression artérielle. L'amélioration de la tonicité musculaire et du contrôle du mouvement peut accroître l'efficacité de pompage des muscles pendant l'orthostatisme et la marche. D'où l'importance de la kinésithérapie et de participer à des programmes de rééducation physique. Une contention élastique à la taille ou au niveau des membres inférieurs peut être proposée, pour aider à réduire la stagnation sanguine veineuse.

Systématiquement, un examen rigoureux des médicaments antiparkinsoniens et des moments de prise au cours de la journée sera à privilégier. La L-dopa ne doit pas être pour autant évitée, étant donnée que l'HO se produit souvent indépendamment de ce traitement.

Lorsque ces interventions ne suffisent pas à combler les symptômes, des médicaments pour augmenter la pression artérielle sont nécessaires. Compte tenu de l'état sympathodéficient chez les parkinsoniens avec des HO, des médicaments agonistes adrénergiques sont utilisés. L'expérience la plus étendue est pour la midodrine (GUTRON®), l'heptaminol (HEPTAMYL®) et, récemment la L-dihydroxyphenylserine (L-DOPS ou droxidopa, NORTHERA®), une prodrogue de la noradrénaline, qui a montré son intérêt au cours d'évaluation clinique de phase III dans les HO neurogéniques, notamment dans la MP (113).

De plus, il faut tenir compte de la relative courte demi-vie de ces médicaments. Dans l'ajustement du management de l'OH/HTA nocturne, cela peut être un avantage. La posologie peut être organisée pendant les heures d'activité, sans un effet négatif sur la pression artérielle pendant la nuit.

Dans les cas graves, où les symptômes persistent, le recours en deuxième intention à la fludrocortisone (ADIXON®) et les minéralocorticoïdes, ou bien la dompéridone (MOTILIUM®) voir la pyridostigmine (MESTINON®) peuvent être utilisés en complément. Des cas très particuliers pourraient se révéler intéressants comme l'utilisation de la desmopressine (MINIRIN®), de l'octréotide (SANDOSTATINE®) et du méthylphénidate (RITALINE®).

L'HTA nocturne doit être prise en compte indépendamment. Comme pour l'HO, des traitements non pharmacologiques doivent être employés en premier, comme par exemple de surélever la tête du lit au cours du sommeil. Habituellement, cette approche n'est pas suffisante pour abaisser une pression artérielle très élevée (> 150/90 mmHg) en dessous du seuil recommandé, et les médicaments antihypertenseurs seront alors à considérer.

Les médicaments appropriés, selon nos conclusions, devront posséder une demi-vie courte et produire peu d'HO comme effet secondaire connu. En effet, il faut envisager que les patients peuvent se lever la nuit, parfois plusieurs fois. La courte durée d'action des IEC comme l'énalapril (RENITEC®) ou le captopril (LOPRIL®), ou comme les ARA II tels que le losartan (COZAAR®, HYZAAR®), semblent des choix raisonnables. Les diurétiques de l'anse (furosémide, LASILIX®) ou thiazidiques à action courte (hydrochlorothiazide, ESIDREX®) pourront être utilisés, mais présentent l'inconvénient d'augmenter le nombre de mictions nocturnes.

Certains rapports suggèrent l'utilisation de la clonidine au coucher, (avec la particularité de traiter également les hallucinations parkinsoniennes) mais cette molécule devrait être employée avec prudence, car l'hypertension de rebond y a été décrite avec (150).

La trinitrine en dispositif transdermique est une autre option avec un avantage pratique, puisque l'effet peut être arrêté rapidement lorsque le patient retire le patch de la peau (151).

Encore une autre alternative qui a été étudiée mais qui n'est pas approuvée dans cette indication, est le sildenafil, qui non seulement exerce un effet antihypertenseur, mais peut aussi aider à améliorer l'érection souvent trouble dysautonomique en présence dans la MP.

CONCLUSION

En résumé, l'hypotension orthostatique, l'hypertension nocturne et la pression artérielle fluctuante sont des troubles tensionnels dysautonomiques fréquents et variables, se produisant souvent ensemble dans la MP. Tous les trois altèrent nettement la qualité de vie et accroissent les risques de morbidité et de mortalité. Depuis peu, il a été montré que l'OH est associée à la dénervation cardiaque et extracardiaque sympathique ainsi qu'à l'insuffisance baroréflexe. Les mécanismes de l'HTA nocturne dans la MP sont inconnus, malgré quelques hypothèses sur la présence de résistances artérielles périphériques. L'absence de symptômes visibles, et donc son caractère insidieux, rend l'HTA nocturne d'autant plus importante à rechercher.

L'évaluation clinique de cette triade peut être détectée par une surveillance sur 24h en mesure de la pression artérielle en ambulatoire (MAPA) qui peut être aussi bien réalisée en ville (au cabinet du cardiologue) qu'à l'hôpital lors d'un suivi en semaine. Dans notre étude, quelques patients de l'échantillon ont révélé ces trois perturbations tensionnelles en rapport avec un stade évolutif de la maladie, mais celles-ci sont survenues indépendamment de leur symptômes moteurs à proprement parlé, voire même, en partie, indépendamment du résultat du SCOPA-AUT mettant en évidence les autres signes de dysautonomie (exception peut être faite avec la constipation).

En raison de la dénervation sympathique et de l'hypersensibilité des récepteurs, les agonistes adrénergiques doivent être employés en première intention pour le traitement médicamenteux de l'OH dans la MP. L'HTA nocturne devra être traitée en agissant avec des médicaments de courte durée d'action, tels que les IEC ou les ARA II, la trinitrine, ou la clonidine. Les recherches sont encore nécessaires pour mieux comprendre et atténuer les fluctuations de pression artérielle grâce à des manipulations qui augmenteraient la sensibilité baroréflexe.

La gestion du traitement antihypertenseur, lorsqu'il existe pour un parkinsonien avec une HTA essentielle, doit entrevoir la présence possible d'un trouble dysautonomique tensionnel. Un certain choix médicamenteux pour l'HTA sera donc envisagé et certaines catégories seront à proscrire comme les α -bloquants, les antihypertenseurs centraux, voire certains β -bloquants pour éviter tout risque d'aggravation de l'HO.

Les troubles tensionnels sont des éléments supplémentaires dans la compréhension du tableau symptomatique parkinsonien avec les désordres moteurs et les autres signes non moteurs, dont les troubles dysautonomiques. Ils nécessitent donc, au même titre, un intérêt et une prise en charge toute particulière dans la MP.

Des rapports anecdotiques indiquent que ces anomalies peuvent être constatées très tôt dans la maladie, et d'autres au cours de l'évolution ; mais l'incidence clinique de ces anomalies devra être encore déterminée.

BIBLIOGRAPHIE

Références des articles et revues scientifiques

- (1) Marsden CD. The mysterious motor function of the basal ganglia: the Robert Wartenberg lecture. *Neurology*. **1982**; 32: 514–39.
- (2) Deniau JM. Le système des ganglions de la base : une revue critique des principes d'organisation fonctionnelle. *Mouvements*. **2003**; 4 : 2–20.
- (3) Jenkinson N, Nandi D, Muthusamy K, *et al.* Anatomy, physiology, and pathophysiology of the pedunculo-pontine nucleus. *Mov. Disord.* **2009** Feb 15; 24 (3): 319–28.
- (4) Smith AD, Bolam JP. The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connection of identified neurons. *TINS*. **1990**; 13: 259–65.
- (5) Viallet F, Gayraud D, Bonnefoi-Kyriacou B, *et al.* Maladie de Parkinson idiopathique : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier Masson, Paris), Neurologie 17-060-A-50*; **2010**: p30.
- (6) Vanderheyden JE, *et al.* L'enquête « TREMOR » en Belgique : approche du traitement rebelle chez les patients parkinsoniens. *Neurone*. **2009**; 14: 93–101.
- (7) Zhang ZX, Roman GC. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an update review. *Neuroepidemiology*. **1993**; 12: 195–208.
- (8) Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, *et al.* Risk tables for parkinsonism and Parkinson disease. *J. Clin. Epidemiol.* **2002**; 55: 25–31.
- (9) De Rijk MC, Launer LJ, Berger K, *et al.* Prevalence of Parkinson disease in Europe: a collaborative study of population based cohorts. Neurologic diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. **2000**; 54 (11 suppl5): S21-S23.
- (10) Tison F, Dartigues JF, Dubes L, *et al.* Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: a population study in Gironde, France. *Acta. Neurol. Scand.* **1994**; 90: 110–5.
- (11) Bertin M, Chantelou ML, Vallier N, *et al.* et le groupe Medipath. Prévalence de la maladie de Parkinson et coût pour l'Assurance Maladie en 2000 en France métropolitaine. *Rev. Med. de Ass. Maladie*. **2005**; 36 (2): 113–22.
- (12) Kim JM, Kim JS, Kim KW, *et al.* Study of the prevalence of Parkinson's disease using dopamine transporter imaging. *Neurol. Res.* **2009**. (Epub ahead of print)
- (13) Twelves D, Perkins KSM, Consell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **2003**; 18: 19–31.
- (14) Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol. Clin.* **1992**; 10: 317–29.
- (15) Fall PA, Saleh AS, Fredrickson M, *et al.* **Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients** with Parkinson's disease: a 9-year follow-up. *Mov. Disord.* **2003**; 18: 1312–6.

- (16) Berger K, Breteler MMB, Helmer C, *et al.* Prognosis with Parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*. **2000**; 54 (S5): 24–7.
- (17) Fahn S. Parkinson's disease: 10 years of progress 1997-2007. *Mov Disord*. **2010**; 25 (S1): S2–4.
- (18) L. Nègre-Pagès, S. Perez Lloret, P. Damier, *et al.* Mortalité dans la maladie de Parkinson : données préliminaires issues de la cohorte Parkmip/Copark. *Rev. Epidem. et Sant. Pub.* **2009**; 57 (S1): 43.
- (19) Driver JA, [Kurth T](#), [Buring JE](#), *et al.* Parkinson disease and risk of mortality: a prospective comorbidity-matched cohort study. *Neurology*. **2008**; 70 (16 Pt 2): 1423–30.
- (20) Tison F, Barberger-Gateau P, Dubroca B, *et al.* Dependency in Parkinson's disease a population based survey in non demented elderly subjects. *Mov. Disord*. **1997**; 12: 910–5.
- (21) Le Pen C, Wait S, Moutard-Martin F, *et al.* Cost of illness and disease severity in a cohort of French patients with Parkinson's disease. *Pharmacoeconomics*. **1999**; 16: 56–69.
- (22) [Dorsey ER](#), [Constantinescu R](#), [Thompson JP](#), *et al.* Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. **2007**; 68 (5): 384–6.
- (23) [Brown TP](#), [Rumsby PC](#), [Capleton AC](#), *et al.* Pesticides and Parkinson's disease—is there a link? *Environ. Health. Perspect*. **2006**; 114 (2): 156–64.
- (24) Sanchez-Ramos JR, Hefti F, Weiner WJ. Paraquat and Parkinson's disease. *Neurology*. **1987**; 37: 728.
- (25) Sechi GB, Agnetti V, Piredda M, *et al.* Acute and persistent parkinsonism after use of diquat. *Neurology*. **1992**; 42: 261.
- (26) Muller-Vahl K, Kolbe H, Dengler R. Transient severe parkinsonism after acute organophosphate poisoning. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. **1999**; 52: 1467–71.
- (27) Lai BCL, Marion SA, Teschke K, *et al.* Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkin. Rel. Disord*. **2002**; 8: 297–309.
- (28) [Elbaz A](#), [Clavel J](#), [Rathouz PJ](#), *et al.* Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann. Neurol*. **2009**; 66 (4): 494–504.
- (29) Armstrong M, Daly AK, Cholerton S, *et al.* Mutant debrisoquine hydroxylation genes in Parkinson's disease. *Lancet*. **1992**; 339: 1017–8.
- (30) [Hornykiewicz O](#). Biochemical aspects of Parkinson's disease. *Neurology*. **1998**; 51 (2S 2): S2–9.
- (31) Hirsch E, Graybiel AM, Agid YA. Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature*. **1988**, 334: 345–8.

- (32) Kish SJ, Shannak HK, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patient with idiopathic Parkinson's disease pathophysiologic and clinical implications. *N. Engl. J. Med.* **1988**; 318: 876–80.
- (33) [Harnois C](#), [Di Paolo T](#). Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* **1990**; 31 (11): 2473–5.
- (34) [Singaram C](#), [Ashraf W](#), [Gaumnitz EA](#), *et al.* Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *Lancet.* **1995**; 346 (8979): 861–4.
- (35) [Kovacs GG](#), [Klöppel S](#), [Fischer I](#), *et al.* Nucleus-specific alteration of raphe neurons in human neurodegenerative disorders. *Neuroreport.* **2003**; 14 (1): 73–6.
- (36) [McCance-Katz EF](#), [Marek KL](#), [Price LH](#). Serotonergic dysfunction in depression associated with Parkinson's disease. *Neurology.* **1992**; 42 (9): 1813–4.
- (37) [Sandyk R](#). Locus coeruleus-pineal melatonin interactions and the pathogenesis of the "on-off" phenomenon associated with mood changes and sensory symptoms in Parkinson's disease. *Int. J. Neurosci.* **1989**; 49 (1-2): 95–101.
- (38) [Dubois B](#), [Danzé F](#), [Pillon B](#), *et al.* Cholinergic-dependent cognitive deficits in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* **1987**; 22 (1): 26–30.
- (39) [Hirsch EC](#), [Graybiel AM](#), [Duyckaerts C](#), [Javoy-Agid F](#). Neuronal loss in the pedunculo-pontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1987**; 84 (16): 5976–80.
- (40) [Arnulf I](#), [Leu S](#), [Oudiette D](#). Abnormal sleep and sleepiness in Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurol.* **2008**; 21 (4): 472–7.
- (41) [Arnulf I](#), [Bonnet AM](#), [Damier P](#), *et al.* Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology.* **2000**; 55 (2): 281–8.
- (42) Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of vassal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* **1989**; 12 (10): 366–75.
- (43) Hirsch EC, Mouatt A, Faucheux B. Dopamine, tremor and Parkinson's disease. *Lancet.* **1992**; 340: 125–6.
- (44) Rinne JO, Rumukainen J, Paljarvi L, *et al.* Dementia in Parkinson's disease is related to neuronal loss in medial substantia nigra. *Ann. Neurol.* **1989**; 26: 47–50.
- (45) [Singer TP](#), [Ramsay RR](#). Mechanism of the neurotoxicity of MPTP. An update. *FEBS Lett.* **1990**; 274 (1-2):1–8.
- (46) Fuller RW, Hemrick-Luecke SK. Mechanisms of MPTP neurotoxicity to striatal dopamine neurons in mice. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* **1995**; 9 (5-6): 687–90.

- (47) Ramsay RR, Salach JI, Dadgar J, Singer TP. Inhibition of mitochondrial NADH dehydrogenase by pyridine derivatives and its possible relation to experimental and idiopathic parkinsonism. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**; 135 (1): 269–275.
- (48) Striram K, Pai KS, Boyd MR, Ravindranath V. Evidence for generation of oxidative stress in brain by MPTP: in vitro and in vivo studies in mice. *Brain Res.* **1997**; 749 (1): 44–52.
- (49) [Wong SS](#), [Li RH](#), [Stadlin A](#). Oxidative stress induced by MPTP and MPP (+): selective vulnerability of cultured mouse astrocytes. *Brain Res.* **1999**; 836 (1-2): 237–44.
- (50) Greenamyre JT, Sherer TB, Betarbet R, *et al.* Complex I and Parkinson's disease. *IUBMB Life.* **2001**; 52 (3-5): 135–41.
- (51) Betarbet R, Sherer TB, Mckenzie G, *et al.* Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat. Neurosci.* **2000**; 3 (12): 1301–6.
- (52) [Tanaka Y](#), [Engelender S](#), [Igarashi S](#), *et al.* Inducible expression of mutant alpha-synuclein decreases proteasome activity and increases sensitivity to mitochondria-dependent apoptosis. *Hum. Mol. Genet.* **2001**; 10 (9): 919–26.
- (53) [Imai Y](#), [Takahashi R](#). How do Parkin mutations result in neurodegeneration? *Curr. Opin. Neurobiol.* **2004** ; 14 (3): 384–9.
- (54) [Bekris LM](#), [Mata IF](#), [Zabetian CP](#), *et al.* The genetics of Parkinson disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* **2010**; 23 (4): 228–42.
- (55) [Burré J](#), [Sharma M](#), [Tsetsenis T](#), *et al.* Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro. *Science.* **2010**; 329 (5999): 1663–7.
- (56) [Liu G](#), [Zhang C](#), [Yin J](#), *et al.* Alpha-Synuclein is differentially expressed in mitochondria from different rat brain regions and dose-dependently down-regulates complex I activity. *Neurosci. Lett.* **2009**; 454 (3): 187–2.
- (57) [Norris EH](#), [Giasson BI](#), [Lee VM](#). Alpha-synuclein: normal function and role in neurodegenerative diseases. *Curr. Top. Dev. Biol.* **2004**; 60: 17–54.
- (58) [Spillantini MG](#), [Schmidt ML](#), [Lee VM](#), [Trojanowski JQ](#). Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature.* **1997**; 388 (6645): 839–40.
- (59) [Lee HJ](#), [Shin SY](#), [Choi C](#), *et al.* Formation and removal of alpha-synuclein aggregates in cells exposed to mitochondrial inhibitors. *J. Biol. Chem.* **2002**; 277 (7): 5411–7.
- (60) [Giasson BI](#), [Duda JE](#), [Murray IV](#), *et al.* Oxidative damage linked to neurodegeneration by selective alpha-synuclein nitration in synucleinopathy lesions. *Science.* **2000**; 290 (5493): 985–9.
- (61) [Sherer TB](#), [Betarbet R](#), [Stout AK](#), *et al.* An in vitro model of Parkinson's disease: linking mitochondrial impairment to altered alpha-synuclein metabolism and oxidative damage. *J. Neurosci.* **2002**; 22 (16): 7006–15.

- (62) [Swerdlow RH](#), [Parks JK](#), [Cassarino DS](#), *et al.* Biochemical analysis of cybrids expressing mitochondrial DNA from Contursi kindred Parkinson's subjects. *Exp. Neurol.* **2001**; 169 (2): 479–85.
- (63) [Dauer W](#), [Kholodilov N](#), [Vila M](#), *et al.* Resistance of alpha-synuclein null mice to the parkinsonian neurotoxin MPTP. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**; 99 (22): 14524–9.
- (64) [Mochizuki H](#), [Goto K](#), [Mori H](#), [Mizuno Y](#). Histochemical detection of apoptosis in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **1996**; 137 (2): 120–3.
- (65) [Anglade P](#), [Vyas S](#), [Javoy-Agid F](#), *et al.* Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with Parkinson's disease. *Histol. Histopathol.* **1997**; 12 (1): 25–31.
- (66) [Teismann P](#), [Schulz JB](#). Cellular pathology of Parkinson's disease: astrocytes, microglia and inflammation. *Cell. Tissue Res.* **2004**; 318 (1): 149–61.
- (67) [Manyam BV](#). Paralysis agitans and levodopa in "Ayurveda": ancient Indian medical treatise. *Mov. Disord.* **1990**; 5 (1): 47–8.
- (68) [Fahn S](#). The history of parkinsonism. *Mov. Disord.* **1989**; 4 (S1): S2–10.
- (69) [Pearce JM](#). Aspects of the history of Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* **1989**; Suppl: 6–10.
- (70) Jellinger K. The pathology of parkinsonism. *Mov. Dis.* Vol.2 ((Marsden CD, Fahn S editors), **1987**; London: Butterworths: 124–65.
- (71) [Roze E](#), [Coêlho-Braga MC](#), [Gayraud D](#), *et al.* Head tremor in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **2006**; 21 (8): 1245–8.
- (72) [Ford B](#). Pain in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **2010**; 25 (S1): S98–103.
- (73) Mayeux R, Stern Y, Rosen NJ, *et al.* Depression, intellectual impairment, and Parkinson's disease. *Neurology.* **1981**; 31: 645–50.
- (74) Reijneners JS, Eht U, Weber WE, *et al.* A systematic review of prevalence studies of depression Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **2008**; 23 (2): 183–9.
- (75) [Shiba M](#), [Bower JH](#), [Maraganore DM](#). Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov. Disord.* **2000**; 15 (4) :669–77.
- (76) [Montgomery EB Jr](#), [Koller WC](#), [LaMantia TJ](#), *et al.* Early detection of probable idiopathic Parkinson's disease: I. Development of a diagnostic test battery. *Mov. Disord.* **2000**; 15 (3): 467–73.
- (77) Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, *et al.* Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* **2004**; 318: 121–134.
- (78) [Hawkes CH](#), [Shephard BC](#), [Daniel SE](#). Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* **1997**; 62 (5): 436–46.

- (79) [Del Tredici K](#), [Rüb U](#), [De Vos RA](#). Where does Parkinson's disease pathology begin in the brain? *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **2002**; 61 (5): 413–26.
- (80) [Herting B](#), [Bietenbeck S](#), [Scholz K](#). Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: its role as a new cardinal sign in early and differential diagnosis. *Nervenarzt.* **2008**; 79 (2): 175–84.
- (81) [Haehner A](#), [Boesveldt S](#), [Berendse HW](#), *et al.* Prevalence of smell loss in Parkinson's disease—a multicenter study. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2009**; 15 (7): 490–4.
- (82) [Huisman E](#), [Uylings HB](#), [Hoogland PV](#). A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **2004**; 19 (6): 687–92.
- (83) [Haehner A](#), [Hummel T](#), [Reichmann H](#). Olfactory loss in Parkinson's disease. *Parkinsons. Dis.* **2011**. (Epub ahead of print)
- (84) [Comella CL](#). Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Mov. Disord.* **2007**; 22 (S17): S367–73.
- (85) [Abbott RD](#), [Petrovitch H](#), [White LR](#), *et al.* Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology.* **2001**; 57 (3): 456–62.
- (86) [Schrag A](#), [Quinn N](#). Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain.* **2000**; 123 (Pt 11): 2297–305.
- (87) [Micieli G](#), [Tosi P](#), [Marcheselli S](#), [Cavallini A](#). Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol. Sci.* **2003**; 24 (S1): S32–4.
- (88) [Jost WH](#). Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol.* **2003**; 250 (S1): I28–30.
- (89) [Goldstein DS](#), [Sewell L](#), [Sharabi Y](#). Autonomic dysfunction in PD: a window to early detection? *J. Neurol. Sci.* **2011**. (Epub ahead of print)
- (90) Aranda B. Les troubles vésico-sphinctériens de la maladie de Parkinson. *Rev. Neurol.* **1993**; 149: 476–480.
- (91) Bonnet AM, Pichon J, Vidailhet M, *et al.* Urinary disturbances in striatonigral degeneration and Parkinson's disease: clinical and urodynamic aspects. *Mov. Disord.* **1997**; 12: 509–513.
- (92) Brown RG, Jahanshani M, Quinn N, *et al.* Sexual function in patients with Parkinson's disease and their partners. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* **1990**; 53: 480–486.
- (93) Hoverstadt A, Bogaard JM, Meerwaldt JD, *et al.* Pulmonary function in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* **1989**; 52: 329–333.
- (94) Cotzias GC, Papavasiliou PS. Therapeutic studies of parkinsonian patients: long-term effects of D,L- and L-Dopa. *Second International Congress of Neuroophthalmology.* **1967**; Montreal, Canada.

- (95) [Tolosa E](#), [Martí MJ](#), [Valldeoriola F](#), [Molinuevo JL](#). History of levodopa and dopamine agonists in Parkinson's disease treatment. *Neurology*. **1998**; 50 (6 S6): S2–10; discussion S44–8.
- (96) [Nuutila J](#), [Kaakkola S](#), [Männistö PT](#). Potentiation of central effects of L-dopa by an inhibitor of catechol-O-methyltransferase. *J. Neural. Transm.* **1987**; 70 (3-4): 233–40.
- (97) Birkmayer W, Knoll J, Riederer P, *et al.* Increased life expectancy resulting from addition of L-deprenyl to Modopar® treatment in Parkinson's disease: a long-term study. *J. Neural. Transm.* **1985**; 64: 113–27.
- (98) [Schapira AH](#). Molecular and clinical pathways to neuroprotection of dopaminergic drugs in Parkinson disease. *Neurology*. **2009**; 72 (7 S): S44–50.
- (99) Olanow CW, Shapira A, Rascol O. Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* **2000**; 23: S117–126.
- (100) Djaldetti R, Treves TA, Merims, *et al.* Effect to late initiation of levodopa treatment in patients with longstanding Parkinson's disease. *Clin. Neuropharm.* **2003**; 26: 24–27.
- (101) Gancher ST, Nutt JG. Diurnal responsiveness to apomorphine. *Neurology*. **1987**; 37: 1250–3.
- (102) Rascol O, Perez-Lloret S. Rotigotine transdermal delivery for the treatment of Parkinson disease. *Exp. Opin. Pharmacother.* **2009**; 10 (4): 677–91.
- (103) Chazot PI. Safinamide for the treatment of Parkinson's disease, epilepsy and restless legs syndrome. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* **2007**; 8: 570–9.
- (104) Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. *Neurology*. **2001**; 56 (11 S5): 1–88.
- (105) Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, *et al.* Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO study): a randomized, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. **2005**; 365: 947–54.
- (106) Przuntek H, Conrad B, Dichgans J, *et al.* SEEDO: a 5-year long term trial on the effect of selegiline in early parkinsonian treated with levodopa. *Eur. J. Neurol.* **1999**; 6: 141–150.
- (107) Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, *et al.* Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-Pet study. *Ann. Neurol.* **2003**; 54: 93–101.
- (108) Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson's disease progression. *JAMA*. **2002**; 287: 1653–61.
- (109) Patel NK, *et al.* Chronic intraputaminial infusion of glial derived neurotrophic factor (GDNF) in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **2002**; 17 (S5): S 100-S101.
- (110) Feng LR, Maguire-Zeiss KA. Gene Therapy in Parkinson's disease: Rationale and Current Status. *CNS Drugs.* **2010**; 24 (3): 177–192.

- (111) Takagi Y, Takahashi J, Saiki H, *et al.* Dopaminergic neurons generated from monkey embryonic stem cells function in a Parkinson primate model. *J. Clin. Invest.* **2005**; 115 (1): 102–9.
- (112) [Zesiewicz TA](#), [Sullivan KL](#), [Arnulf I](#), *et al.* Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* **2010**; 74 (11): 924–31.
- (113) [Mathias CJ](#). L-dihydroxyphenylserine (Droxidopa) in the treatment of orthostatic hypotension: the European experience. *Clin. Auton. Res.* **2008**; 18 (S1): 25–9.
- (114) [Abate G](#), [Polimeni RM](#), [Cuccurullo F](#). Effects of indomethacin on postural hypotension in Parkinsonism. *Br. Med. J.* **1979**; 2 (6203): 1466–8.
- (115) Kaufmann H, Nahm K, Purohit D, Wolfe D. Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology.* **2004**; 63: 1093–1095.
- (116) [Elmståhl S](#), [Rosén I](#). Postural hypotension and EEG variables predict cognitive decline: results from a 5-year follow-up of healthy elderly women. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **1997**; 8 (3): 180–7.
- (117) [Eigenbrodt ML](#), [Rose KM](#), [Couper DJ](#), *et al.* Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1996. *Stroke.* **2000**; 31 (10): 2307–13.
- (118) [Rose KM](#), [Tyroler HA](#), [Nardo CJ](#), *et al.* Orthostatic hypotension and the incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am. J. Hypertens.* **2000**; 13 (6 Pt 1): 571–8.
- (119) [Masaki KH](#), [Schatz IJ](#), [Burchfiel CM](#), *et al.* Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation.* **1998**; 98 (21): 2290–5.
- (120) Fisher AA, Davis MW, Srikusalanakul W, *et al.* Postprandial hypotension predicts all cause mortality in older, low level care residents. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2005**; 53 (8): 1313–1320.
- (121) Chaudhuri KR, Ellis C, Love-Jones S, *et al.* Postprandial hypotension and parkinsonian state in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **1997**; 12 (6): 877–884.
- (122) Senard JM, Chamontin B, Rascol A, *et al.* Ambulatory blood pressure in patients with Parkinson's disease without and with orthostatic hypotension. *Clin. Auton. Res.* **1992**; 2 (2): 99–104.
- (123) [Velseboer DC](#), [de Haan RJ](#), [Wieling W](#), *et al.* Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2011**; 17(10): 724–9.
- (124) Barbic F, Perego F, Canesi M, *et al.* Early abnormalities of vascular and cardiac autonomic control in Parkinson's disease without orthostatic hypotension. *Hypertension.* **2007**; 49: 120–126.

- (125) Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet. Neurol.* **2003**; 2: 669–676.
- (126) Sharabi Y, Goldstein DS. Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **2011**; 310: 123–128.
- (127) Senard JM, Valet P, Durieu G, *et al.* Adrenergic supersensitivity in parkinsonians with orthostatic hypotension. *Eur. J. Clin. Invest.* **1990**; 20 (6): 613–619.
- (128) Fernandez HH, Lapane KL. Predictors of mortality among nursing home residents with a diagnosis of Parkinson's disease. *Med. Sci. Monit.* **2002**; 8 (4): CR241–CR246.
- (129) Mathias CJ. The classification and nomenclature of autonomic disorders: ending chaos, resolving conflict and hopefully achieving clarity. *Clin. Auton. Res.* **1995**; 5 (6): 307–310.
- (130) Shannon JR, Jordan J, Costa F, *et al.* The hypertension of autonomic failure and its treatment. *Hypertension.* **1997**; 30 (5): 1062–1067.
- (131) Shannon JR, Jordan J, Diedrich A, *et al.* Sympathetically mediated hypertension in autonomic failure. *Circulation.* **2000**; 101 (23): 2710–2715.
- (132) Biaggioni I, Gracia F, Inagami T, *et al.* Hyporeninemic normalaldosteronism in severe autonomic failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1993**; 76 (3): 580–586.
- (133) Pirpiris M, Cox H, Esler M, *et al.* Mineralocorticoid induced hypertension and noradrenaline spillover in man. *Clin. Exp. Hypertens.* **1994**; 16: 147–161.
- (134) Hakamäki T, Rajala T, Lehtonen A, *et al.* Ambulatory 24-hour blood pressure recordings in patients with Parkinson's disease with or without fludrocortisone. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **1998**; 36 (7): 367–370.
- (135) [Pathak A](#), [Raoul V](#), [Montastruc JL](#), *et al.* Adverse drug reactions related to drugs used in orthostatic hypotension: a prospective and systematic pharmacovigilance study in France. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2005**; 61 (5-6): 471–4.
- (136) Biaggioni I, Robertson RM. Hypertension in orthostatic hypotension an autonomic dysfunction. *Cardiol. Clin.* **2002**; 20: 291–301.
- (137) Baguet JP. MAPA, Quelles sont les clefs d'une bonne interprétation. *Cardiologie Pratique* n°948, **2010**.
- (138) Groupe de travail pour la prise en charge de l'hypertension de la Société Européenne d'Hypertension (ESH) et de la Société Européenne de Cardiologie (ESC). Recommandation ESH 2007 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. *J. Hyperten.* **2007**; 25: 1105–87 (version française).
- (139) Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, *et al.* Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov. Disord.* **2004**; 19 (11): 1306–1312.
- (140) Schmidt C, Berg D, Herting. Loss of nocturnal blood pressure falls in various extrapyramidal syndromes. *Mov. Disord.* **2009** ; 24 (14) : 2136–42.

- (141) Pathak A, Senard JM. Blood pressure disorders during Parkinson's disease: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev. Neurother.* **2006**; 6 (8): 1173–80.
- (142) [Jain S](#), [Goldstein DS](#). Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: From pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiol. Dis.* **2011**. (Epub ahead of print).
- (143) [Ejaz AA](#), [Kazory A](#), [Heinig ME](#). 24-hour blood pressure monitoring in the evaluation of supine hypertension and orthostatic hypotension. *J. Clin. Hypertens.* **2007**; 9 (12): 952–5.
- (144) Goldstein DS, [Sewell L](#). Association of anosmia with autonomic failure in Parkinson disease. *Neurology.* **2010** ; 74 (3) : 245–51.
- (145) Kashiwara K, [Imamura T](#), Shinya T. Cardiac 123I-MIBG uptake is reduced more markedly in patients with REM sleep behavior disorder than in those with early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2010**; 16 (4): 252–5.
- (146) [Benicky J](#), [Sánchez-Lemus E](#), [Honda M](#), *et al.* Angiotensin II AT1 receptor blockade ameliorates brain inflammation. *Neuropsychopharmacol.* **2011**; 36 (4): 857–70.
- (147) [Becker C](#), [Jick SS](#), [Meier CR](#). Use of antihypertensives and the risk of Parkinson disease. *Neurology.* **2008**; 70 (16 Pt 2): 1438–4.
- (148) [Simon KC](#), [Gao X](#), [Chen H](#). Calcium channel blocker use and risk of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **2010**; 25 (12): 1818–22.
- (149) Ziemssen [T](#), [Reichmann H](#). Cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **2010**; 289 (1-2): 74–80.
- (150) [Shibao C](#), [Gamboa A](#), [Abraham R](#), *et al.* Clonidine for the treatment of supine hypertension and pressure natriuresis in autonomic failure. *Hypertension.* **2006**; 47 (3): 522–6.
- (151) [Gamboa A](#), [Shibao C](#), [Diedrich A](#), *et al.* Excessive nitric oxide function and blood pressure regulation in patients with autonomic failure. *Hypertension.* **2008**; 51 (6): 1531–6.

Références des ouvrages

Defebvre L, Verin M. La maladie de Parkinson. Monographies de neurologie, 2^{ème} édition, 2011, Masson, Issy-Les-Moulineaux, France.

Dujardin K, Lefebvre L. Neuropsychologie de la maladie de Parkinson, 2^{ème} édition, 2007, Masson, Issy-Les-Moulineaux, France.

Duus P. Diagnostic neurologique. Les bases anatomiques, 6^{ème} édition, 1998, De Boeck Université, Bruxelles, Belgique.

Girerd X, Digeos-Hasnier S, Le Heuzey JY. Guide pratique de l'hypertension artérielle, 2ème édition, 2001, MMI Editions-Masson, Paris, France.

Gowers WR. A manual of diseases of the nervous system, 2^{ème} édition, 1893, Blakiston, Philadelphie,, Etats-Unis.

Langston JW, Palfremann J. The case of the frozen addicts, 1995, Pantheon Books, New York, New York, Etats-Unis.

Parkinson J. An essay on the shaking palsy, 1817, Whittingham & Rowland, Londres, Royaume-Uni.

Petit H, Allain H, Vermersch P. La maladie de Parkinson : clinique et thérapeutique, 1994, Masson, Issy-Les-Moulineaux, France.

Vanderheyden JE, Bouilliez DJ. Traiter le Parkinson. Prise en charge globale et pluridisciplinaire du patient parkinsonien, 2^{ème} édition, De Boeck Université, Bruxelles, Belgique.

Zagnoli F, Rouhart F. Maladie de Parkinson, 2^{ème} édition, 2006, Doin Editeurs-Groupe Liaison SA, Rueil-Malmaison, France.

Références des cours et sites web

- (I) Sauleau P. Cours « Physiopathologie des ganglions de la base », Institut des Neurosciences de Rennes, Services fonctionnelles, CHU Rennes, <http://medapod.univ-rennes1.fr>, 2008.
- (II) Payau P. Article « DaTSCAN », service de médecine nucléaire, CHU Purpan-Toulouse, <http://www.webneurologie.com>, 2009.
- (III) Poggi L., Vaïsse B., Silhol F., Bouchlaghem K. Cours « La pression artérielle et sa mesure clinique », faculté de Médecine de Marseille, <http://medidacte.timone.univ-mrs.fr>, 2000.
- (IV) Fortrat JO. Cours DC1 « Régulation de la pression artérielle », Explorations fonctionnelles vasculaires, CHU d'Angers, <http://www.stand.physio-angers>, 2011.
- (V) Gallien A. Schéma SVT « Mécanismes régulateurs de la pression artérielle suite à une hausse », <http://intellego.fr>, 2010.

ANNEXES

ANNEXE 1: UPDRS II

5

Date : 05/03/2011

UPDRS II ACTIVITES DANS LA VIE QUOTIDIENNE (à déterminer en période ON et en période OFF)

5- Parole

ON OFF

0 3

0 = Normale

1 = légèrement perturbée, pas de difficultés à être compris.

2 = Modérément perturbée. On doit occasionnellement lui demander de répéter.

3 = Gravement perturbée. On doit lui demander fréquemment de répéter.

4 = Incompréhensible la plupart du temps.

6- Salivation

1 4

0 = Normale.

1 = Légère mais excès habituel de salive dans la bouche, peut baver pendant la nuit.

2 = Hypersialorrhée modérée. Peut baver un peu.

3 = Hypersialorrhée nette avec un peu de bave.

4 = Ecoulement habituel de bave nécessitant en permanence un mouchoir.

7- Déglutition

0 4

0 = Normale.

1 = S'étouffe rarement.

2 = S'étouffe occasionnellement.

3 = Nécessite une alimentation semi liquide.

4 = Nécessite une alimentation par sonde gastrique ou gastrostomie.

8- Ecriture

3 4

0 = Normale

1 = Légèrement ralentie ou micrographie.

2 = Nettement ralentie ou micrographique, tous les mots sont lisibles.

3 = Gravement perturbée : tous les mots ne sont pas lisibles.

4 = La majorité des mots est illisible.

9- S'alimenter et manipuler les couverts

1 4

0 = Normale

1 = Un peu lent et maladroit, mais n'a pas besoin d'être aidé.

2 = Pour la plupart des aliments, peut se débrouiller seul quoique maladroit et lent.

3 = A besoin d'une aide pour les repas mais peut encore s'alimenter lentement.

4 = On doit lui donner à manger.

10- Habillage

0 3

0 = Normal

1 = Un peu lent mais ne doit pas être aidé.

2 = Aide occasionnelle pour boutonner, enfiler une manche.

3 = A besoin d'être aidé mais peut encore faire certaines choses seul.

4 = Totalemment dépendant.

11- Hygiène

0 2

0 = Normale

1 = Un peu lent mais n'a pas besoin d'être aidé.

2 = Nécessite une aide pour la douche et le bain, ou très lent dans les soins hygiéniques.

3 = Nécessite une aide pour se laver, se brosser les dents, se coiffer et se baigner.

4 = Sonde urinaire ou autres aides mécaniques.

12- Se retourner dans son lit et arranger les draps et couvertures.

ON OFF

0 4

0 = Normal

1 = Un peu lent et maladroit, mais n'a pas besoin d'être aidé.

2 = Peut se retourner seul ou arranger les draps mais avec une grande difficulté.

3 = Peut commencer le geste mais n'arrive pas à se retourner ou arranger les draps seuls.

4 = Dépendant.

13 – Chute non liée au piétinement

0 4

0 = Aucune

1 = Chutes rares.

2 = Chutes occasionnelles mais moins d'une fois par jour.

3 = En moyenne, une chute par jour.

4 = Chutes pluriquotidiennes.

14 – piétinement lors de la marche.

0 2

0 = aucun

1 = Rare piétinement lors de la marche, peut avoir une hésitation au départ.

2 = Piétinement occasionnel lors de la marche.

3 = Piétinement fréquent entraînant occasionnellement des chutes.

4 = Chutes fréquentes dues aux piétinements.

15- Marche.

1 4

0 = Normale

1 = Difficultés légères, mais peut balancer les bras ou trainer les pieds.

2 = Difficultés modérées mais ne demande que peu ou pas d'aide.

3 = Difficultés importantes à la marche nécessitant une aide.

4 = Ne peut pas marcher du tout, même avec une aide.

16- Tremblement.

1 3

0 = Absent

1 = Léger et rarement présent.

2 = Modéré, gênant le patient.

3 = Important, gêne certaines activités.

4 = Marqué, gêne la plupart des activités.

17- Troubles sensitifs subjectifs liés au parkinsonisme

0 5

0 = Aucun

1 = Occasionnellement engourdissements, picotements ou douleurs légères.

2 = Engourdissements, picotements ou douleurs fréquentes : pas gênant.

3 = Sensations douloureuses fréquentes.

4 = Douleurs très vives.

TOTAL ON : 7 / 52

TOTAL OFF : 35 / 52

ANNEXE 2: UPDRS III



3

B
M

TEST à LA L.DOPA

E le 05/09/11 07:35

Date 10/06/10 2011
 Heure de la 1^{ère} évaluation (Worst OFF) 10h 00min
 Heure de la prise de L-dopa 10h 15min
 Dose de L-dopa (identique à celle du bilan d'opérabilité +++) 1250mg
 Heure du début d'effet h min
 Heure de la 2^{nde} evaluation (Best ON) h min

UPDRS : EXAMEN MOTEUR = UPDRS III

	OFF	ON
18 - Parole	<u>1</u>	<u>1</u>
19 - Expression faciale	<u>2</u>	<u>1</u>
20 - Tremblement de repos		
	cou <u>10</u>	cou <u>10</u>
	MSD-MSG <u>1</u> <u>3</u>	MSD-MSG <u>0</u> <u>0</u>
	MID-MIG <u>0</u> <u>0</u>	MID-MIG <u>0</u> <u>0</u>
	D - G <u> </u> <u> </u>	D - G <u> </u> <u> </u>
21 - Tremblement d'action ou tremblement postural des mains	<u>4</u> <u>4</u>	<u>2</u> <u>2</u>
22 - Rigidité (évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations, avec un malade relâché en position assise, ne pas tenir compte de la roue dentée)		
	cou <u>3</u>	cou <u>3</u>
	MSD-MSG <u>2</u> <u>3</u>	MSD-MSG <u>1</u> <u>1</u>
	MID-MIG <u>2</u> <u>4</u>	MID-MIG <u>1</u> <u>2</u>
23 - Tapotement des doigts (le malade fait des mouvements rapides et de grande amplitude du pouce sur l'index chaque main séparément)	<u>1</u> ⁺ <u>2</u> ⁺	<u>0</u> ⁺ <u>1</u> ⁺
24 - Mouvements des mains (le malade ouvre et ferme les mains avec la plus grande amplitude possible, chaque main séparément)	<u>1</u> ⁺ <u>1</u> ⁺	<u>1</u> <u>1</u>
25 - Mouvements alternatifs rapides (mouvements de prosupination des mains verticalement ou horizontalement, avec la plus large amplitude possible, les deux mains simultanément)	<u>1</u> ⁺ <u>4</u>	<u>1</u> <u>2</u>
26 - Agilité de la jambe (le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant tout le pied, l'amplitude doit être d'environ 7.5 cm)	<u>4</u> <u>4</u>	<u>0</u> ⁺ <u>1</u>
27 - Se lever d'une chaise (le patient assis essaie de se lever d'une chaise à dos en bois ou en métal, les bras pliés devant la poitrine)	<u>3</u>	<u>1</u>
28 - Posture	<u>3</u>	<u>1</u>
29 - Stabilité posturale (réponse à un déplacement postural soudain, produit par une poussée sur les épaules alors que le patient est debout, les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés ; le patient doit être prévenu)	<u>3</u>	<u>1</u> ⁺
30 - Démarche	<u>3</u>	<u>1</u>
31 - Bradykinésie corporelle ou hypokinésie (combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant des bras, l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général)	<u>3</u>	<u>1</u>
TOTAL	<u>66</u>	<u>28</u>

Score axial = somme des items (18 + 19 + 27 + 28 + 29)

ANNEXE 3 : Stade Hoehn et Yahr

STADE DE HOEHN ET YAHR

	ON	OFF
Stade 0 : pas de signe de la maladie		
Stade 1 : maladie unilatérale		
Stade 1,5 : maladie unilatérale, plus atteinte axiale		
Stade 2 : maladie bilatérale sans trouble de l'équilibre		
Stade 2,5 : maladie bilatérale légère avec rétablissement lors du test de la poussée	X	
Stade 3 : maladie bilatérale légère à modérée : une certaine instabilité posturale, physiquement autonome		
Stade 4 : handicap sévère mais capable de marcher ou de se tenir debout sans aide		
Stade 5 : malade en chaise roulante ou alité sauf s'il est aidé.		X

ANNEXE 4 : Questionnaire de dysautonomie : SCOPA-AUT

16

QUESTIONNAIRE DE DYSAUTONOMIE SCOPA-AUT

Entourer la bonne réponse. Une seule réponse par question.

0

2

1

3

Attribution d'un score ←

		Jamais	Régulièrement	Parfois	Souvent	
Hypersialorrhée	1. Avez-vous eu des difficultés pour avaler?	Jamais	Régulièrement	Parfois	Souvent	1
	2. Est-il arrivé que votre salive coule hors de votre bouche ?	Jamais	Régulièrement	Parfois	Souvent	2
Dysphagie	3. Est-il arrivé que la nourriture reste coincée dans votre gorge ?	Jamais	Régulièrement	Parfois	Souvent	1
	4. Avez-vous pendant un repas été repu très rapidement ?	Jamais	Régulièrement	Parfois	Souvent	0
Troubles du transit	5. Avez-vous eu des problèmes de constipation ?	Jamais	Régulièrement	Parfois	Souvent	3
	6. Avez-vous dû pousser fort pour aller à la selle ?	Jamais	Régulièrement	Parfois	Souvent	Etc...
	7. Avez-vous eu involontairement des selles ?	Jamais	Régulièrement	Parfois	Souvent	
Troubles urinaires	8. Avez-vous eu des difficultés pour retenir vos urines ?	Jamais	Régulièrement	Parfois	Souvent	
	9. Avez-vous perdu vos urines involontairement ?	Jamais	Régulièrement	Parfois	Souvent	
	10. Avez-vous eu le sentiment après avoir uriné que votre vessie n'était pas totalement vide ?	Jamais	Régulièrement	Parfois	Souvent	
	11. Votre jet urinaire a-t-il été faible ?	Jamais	Régulièrement	Parfois	Souvent	
	12. Avez-vous déjà eu l'envie d'uriner moins de 2 heures après la fois précédente?	Jamais	Régulièrement	Parfois	Souvent	
	13. Avez-vous eu l'envie d'uriner la nuit ?	Jamais	Régulièrement	Parfois	Souvent	
Hypotension orthostatique	14. En vous levant, avez-vous déjà eu un sentiment d'étourdissement ou de voir flou pendant qqs secondes ?	Jamais	Régulièrement	Parfois	Souvent	
	15. En restant debout un certain moment, avez-vous déjà eu les mêmes sensations d'étourdissement ?	Jamais	Régulièrement	Parfois	Souvent	
	16. Avez-vous fait une syncope? (les 6 derniers mois)	Jamais	Régulièrement	Parfois	Souvent	
Hypersudation	17. Avez-vous déjà transpiré excessivement pendant la journée ?	Jamais	Régulièrement	Parfois	Souvent	
Sensibilité à la lumière	18. Avez-vous déjà transpiré excessivement pendant la nuit ?	Jamais	Régulièrement	Parfois	Souvent	
	19. Avez-vous déjà eu une hypersensibilité à lumière lumineuse ?	Jamais	Régulièrement	Parfois	Souvent	
Troubles vasomoteurs	20. Avez-vous déjà mal toléré le froid ?	Jamais	Régulièrement	Parfois	Souvent	
	21. Avez-vous déjà mal toléré la chaleur ?	Jamais	Régulièrement	Parfois	Souvent	
Les 3 questions suivantes sont seulement pour les hommes :		0	1			
Troubles sexuels	22. Avez-vous été dans l'incapacité d'avoir ou de maintenir une érection?	Non	Oui			
	23. Avez-vous été dans l'incapacité d'éjaculer ?	Non	Oui			
	23a. Avez-vous pris un traitement pour des troubles de l'érection ?	Non	Oui			
Les 2 questions suivantes sont seulement pour les femmes:						
	24. Avez-vous eu des problèmes de sécheresse vaginale?	Non	Oui			
	25. Avez-vous eu des difficultés pour avoir un orgasme ?	Non	Oui			
Les questions suivantes sont pour chacun :						
	26. Avez-vous pris un traitement pour:					
	a. la constipation ?	Non	Oui			
	b. des problèmes urinaires ?	Non	Oui			
	c. des problèmes de tension artérielle ?	Non	Oui			
	d. autres symptômes (cités plus haut) ?	Non	Oui			
	si oui, lequel :	Non	Oui			
Total :						

Score total :

ANNEXE 5 : Table d'équivalence en L-Dopa des médicaments antiparkinsoniens

10

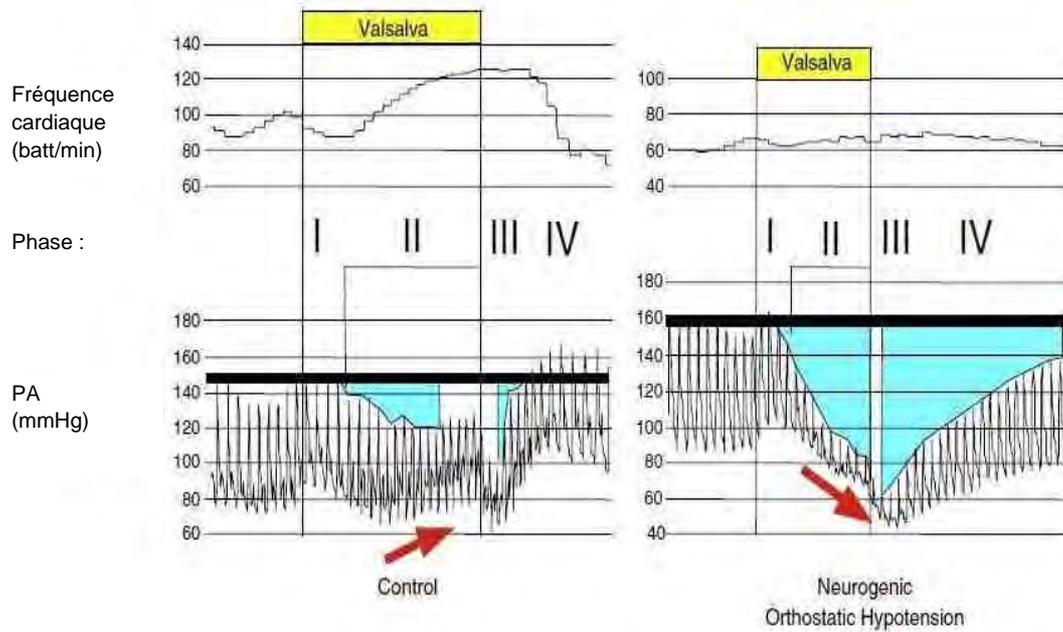
TRAITEMENT ANTIPARKINSONIEN ACTUEL

Médicaments	Dose mg/j	Nbre de prise/j	Espacement des prises
Total équivalent Dopa			

100 mg L-Dopa

- = 10 mg apomorphine (Apokinin®)
- = 10 mg bromocriptine (Parlodel®)
- = 5 mg ropinirole (Requip®)
- = 1 mg pergolide (Celance®)
- = 0,7 mg pramipexole (Sifrol®)
- = 50 mg Piribédil (Trivastal®)
- si COMTAN ajouter 20 % d'équivalent dopa par prise
- si TASMAR ajouter 30 % d'équivalent dopa par prise
- pas d'ajout pour les IMAOB (Rasagiline, Otrasele, Deprenyl, Sélégiline)
- pas d'ajout pour l'amantadine
- pas d'ajout pour les anticholinergiques

ANNEXE 6 : Manœuvre de Valsalva modifiée chez les patients parkinsoniens *versus* contrôle (142)



Enregistrements en continu de la fréquence cardiaque et la pression artérielle chez un sujet témoin et un patient parkinsonien avec hypotension orthostatique neurogène associée à la performance de la manœuvre de Valsalva.

Notez que le patient a une diminution progressive de la pression dans la phase II, aucun dépassement de PA au dessus du seuil limite dans la phase IV, et une réponse émoussée du rythme cardiaque.

Nom – Prénoms : MICHAUD Alexis, Roger, Stoytcho

Titre de la thèse : **La maladie de Parkinson et les troubles tensionnels liés à la dysautonomie : à propos d'une étude clinique menée au CHU de Nantes**

Résumé de la thèse :

La maladie de Parkinson (MP) est fermement admise comme un désordre extrapyramidal moteur causé par la perte de neurones dopaminergiques dans la substance noire et la présence de corps de Lewy. Cette maladie, d'ordre dégénératif, se traduit par un ensemble de troubles moteurs qui sont majoritairement le tremblement de repos, l'akinésie et l'hypertonie.

Dans la perspective de considérer cette pathologie de façon plus globale, un certain nombre de symptômes non moteurs, incluant les atteintes autonomiques, font eux aussi l'objet de plus en plus d'attention de la part des cliniciens depuis quelques années.

En effet, la présence de ces nombreux symptômes annexes (perte olfactive, troubles mictionnels et du transit, perturbation du sommeil, hypersudation, dépression et anxiété,...) font de la MP une pathologie classée comme un déficit primaire autonome. Parmi les troubles dysautonomiques, nous nous sommes particulièrement intéressés aux perturbations de la pression artérielle, tels que l'hypotension orthostatique, l'hypertension artérielle nocturne (ou hypertension en position allongée) et les fluctuations tensionnelles. Ces dérèglements de la tension artérielle sont fréquents et responsables de beaucoup de difficultés non résolues dans la gestion de la MP.

L'étude présentée ici, menée au CHU de Nantes (hôpital Laënnec, Saint Herblain), a recherché à mettre en évidence l'ensemble de ces troubles tensionnels liés à la dysautonomie par mesure de la pression artérielle en ambulatoire (MAPA). D'autre part, au travers d'un recensement de prescriptions médicamenteuses chez des patients cumulant à la fois une MP et une hypertension artérielle essentielle, une analyse a permis d'évaluer la fréquence d'utilisation des catégories d'antihypertenseurs et les risques associés.

Dans l'objectif de mieux comprendre les troubles dysautonomiques, ce travail a consisté à détecter et évaluer ces désordres tensionnels en clinique, entrevoir leur incidence en terme de morbi/mortalité et entreprendre un management au cœur même de la prise en charge de la MP.

MOTS CLES : MALADIE DE PARKINSON, DYSAUTONOMIE, TROUBLES TENSIONNELS, MAPA, HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE, HYPERTENSION NOCTURNE

JURY :

PRESIDENT : M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : M. Jean-Michel ROBERT, Professeur de Chimie Thérapeutique
Faculté de Pharmacie de Nantes

Mme Tiphaine ROUAUD, Neurologue, Chef de Clinique Assistant
Service de Neurologie, hôpital G et R. LAENNEC, CHU NANTES
