

# Actualité de la maladie de Parkinson

Drs BENOIT WICKI<sup>a</sup> et DAVID BENNINGER<sup>a</sup>

*Rev Med Suisse 2018; 14: 870-4*

**Notre compréhension de la maladie de Parkinson a été bouleversée ces dernières années. Alors que les manifestations motrices cardinales (bradykinésie, rigidité, tremblement) définissent toujours la maladie et sont traitées efficacement avec la substitution dopaminergique, nous reconnaissons de plus en plus l'importance des symptômes non moteurs, qui résultent d'une neurodégénérescence plus étendue et qui grèvent substantiellement la qualité de vie des patients. Ces connaissances renouvellent la collaboration entre le médecin traitant et le neurologue. Nous proposons ici un vade-mecum de la maladie de Parkinson *non compliquée*, à l'attention du médecin généraliste et interniste. Le traitement des complications est le sujet d'un autre article.**

## Current developments in Parkinson's disease

*Our understanding of Parkinson's disease has considerably evolved in the last few years. While the cardinal motor features bradykinesia, rigidity, and tremor define the disease and respond to dopamine replacement therapy, there is a wider-spread neurodegeneration causing non motor symptoms and their impact on the quality of life of patients is being increasingly recognized. The follow-up requires a good collaboration between primary care physicians and neurologists. The purpose of this article is to offer a practical treatment guide of uncomplicated Parkinson's disease for general practitioners and internal medicine specialists. The management of late complications of Parkinson's disease will be addressed in another article.*

## INTRODUCTION

Nous venons de commémorer le bicentenaire de la description princeps du Dr James Parkinson, dans *An Essay on the Shaking Palsy* (1817), qui conserve encore aujourd'hui sa finesse sémiologique. Depuis 50 ans, la substitution dopaminergique permet d'atténuer les signes moteurs, d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie des patients. Les découvertes des dernières années ont modifié en profondeur la conception que nous nous faisions de la maladie de Parkinson, dont les ramifications s'étendent désormais au-delà du système moteur.

Cet article propose un *vade-mecum* – nécessairement simplifié – de la maladie de Parkinson au stade initial. L'apparition après cinq ans, en moyenne, de fluctuations motrices et de dyskinésies induites par la progression de la maladie et la médication définit le stade compliqué de la maladie et nécessite une prise en charge spécialisée. Les options thérapeutiques avancées (administration intrajéjunale de lécodopa, pompe à apomorphine et stimulation cérébrale profonde) sont propo-

sées par les centres universitaires à Lausanne et Genève et sont décrites par Béreau et coll. dans le présent numéro.

## CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

La maladie de Parkinson (MP) affecte 1% de la population après 60 ans, ce qui en fait la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Elle est définie par l'apparition d'une bradykinésie classiquement asymétrique, accompagnée soit d'une rigidité, soit d'un tremblement de repos rappelant le mouvement d'émettement (ou *pill-rolling* en anglais).<sup>1</sup> Un décrément de la vitesse et de l'amplitude des mouvements répétitifs permet de distinguer la bradykinésie de la MP d'un ralentissement d'étiologies différentes, comme une dépression, un manque de collaboration ou une altération de la dextérité d'origine pyramidale. La rigidité est évaluée lors de la mobilisation passive et mieux ressentie lors de l'activation volontaire du membre contralatéral (signe de Froment). L'asymétrie clinique caractérise la MP même dans les stades avancés et sa pathogenèse reste un mystère. L'anamnèse détaillée et l'examen clinique minutieux sont essentiels pour déceler des indices en faveur d'un diagnostic alternatif. L'interrogatoire s'intéresse aux antécédents d'encéphalite, de traumatismes craniocérébraux, de prise de médicaments ayant une activité antidopaminergique (neuroleptiques, antiémétiques, etc.) ou de toxiques, orientant vers un parkinsonisme secondaire. Au status, la présence d'un syndrome parkinsonien avec d'autres signes neurologiques (démence, syndrome cérébelleux, troubles oculomoteurs, signe de Babinski, dysautonomie) suggère des affections neurodégénératives apparentées, dites «Parkinson atypique». D'autres indices aident le clinicien, comme des dyskinésies bucco-faciales ou une akathisie qui peuvent évoquer une origine médicamenteuse. Comme particularité de la MP, la réponse à la thérapie dopaminergique et l'évolution sur les cinq premières années permettent d'accroître la précision du diagnostic à plus de 80%.<sup>2</sup> Par conséquent, le diagnostic de MP *probable* reste clinique (critères de l'UK PD Society Brain Bank) et la réalisation d'examens paracliniques (laboratoire, imagerie structurelle et fonctionnelle) est réservée aux seules situations atypiques. La présence d'un tremblement de repos isolé ou d'un syndrome parkinsonien cliniquement douteux sont les deux indications reconnues au DaTSCAN, afin de démontrer la dégénérescence dopaminergique nigrostriée. Une consultation génétique peut être proposée aux patients avec un début des symptômes moteurs avant 40 ans ou une histoire familiale avec plus d'un apparenté au premier degré avec la MP (voir article de Horvath et coll. dans ce numéro). Le diagnostic définitif demeure la démonstration anatomopathologique d'une perte des neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* (mésencéphale) et la présence de corps de Lewy constitués majoritairement par la protéine alpha-synucléine.

<sup>a</sup> Unité mouvements anormaux, Service de neurologie, Département des neurosciences cliniques, CHUV, 1011 Lausanne  
david.benninger@chuv.ch | Benoit.wicki@chuv.ch

## SYMPTÔMES NON MOTEURS

Si les signes moteurs sont nécessaires au diagnostic de la MP, les deux dernières décennies nous ont appris l'importance des manifestations non motrices. Ces dernières sont fréquentes, multiformes et sont résumées au **tableau 1**. Elles démontrent une neurodégénérescence plus étendue que présumée jusqu'à présent, qui affecte une multitude de régions du système nerveux, à l'origine de la théorie de H. Braak (un neuropathologue allemand) qui propose une évolution de la MP en six stades: la dégénérescence neuronale débute de nombreuses années avant les manifestations classiques de la MP, concerne aussi des neurones non dopaminergiques et emprunterait les voies anatomiques ascendantes du tronc cérébral.<sup>5</sup> Il est fréquent que le patient avec une MP rapporte une constipation, une altération de l'olfaction et des troubles du comportement en sommeil paradoxal (voir article de Haba-Rubio et coll. dans ce numéro) plusieurs années avant l'apparition des signes moteurs cardinaux. Ces manifestations sont considérées comme des prodromes. Elles suscitent parfois de multiples investigations avant que le diagnostic de MP ne leur donne rétrospectivement une signification. Elles offrent aussi (avec le dépistage génétique) l'opportunité d'identifier des sujets à risque et de débuter précocelement de futures interventions neuroprotectrices avant que la dégénérescence neuronale ne soit trop avancée (l'une des raisons de l'échec de toute neuroprotection jusqu'à présent). Comme les fluctuations motrices (qui définissent la maladie compliquée), les troubles de la thymie, l'anxiété, la fatigue, les difficultés attentionnelles et les douleurs peuvent aussi fluctuer avec le traitement. Finalement, certains symptômes non moteurs annoncent le stade terminal de la maladie, comme des hallucinations et une démence.<sup>6</sup> Ce stade est aussi caractérisé par des manifestations motrices résistantes à la lévodopa, l'instabilité avec la perte des réflexes posturaux et les troubles de la marche pouvant rendre le patient grabataire. Les symptômes non moteurs secondaires à une dégénérescence neuronale étendue, affectant aussi des neurones noradrénergiques, sérotoninergiques et cholinergiques, ont modifié en profondeur notre compréhension de la MP et altèrent la qualité de vie de patient.<sup>7</sup>

Ces considérations ont pour objectif de sensibiliser les thérapeutes à la reconnaissance des symptômes non moteurs de la MP et soulignent l'importance d'une anamnèse approfondie. Différents liens comme celui de l'Association Parkinson suisse ([www.parkinson.ch/index.php?id=188&L=2](http://www.parkinson.ch/index.php?id=188&L=2)) et questionnaires (dont le PD NMS Questionnaire [www.parkinsonguideclinique.ca/sites/default/files/MP\\_SNQ\\_Questionnaire-FR.pdf](http://www.parkinsonguideclinique.ca/sites/default/files/MP_SNQ_Questionnaire-FR.pdf)) sont disponibles en libre accès pour faciliter leur dépistage, alors que leur prise en charge implique particulièrement le médecin traitant. La démarche consiste à exclure un facteur intercurrent comme des altérations électrolytiques, métaboliques ou infectieuses ainsi que des effets indésirables médicamenteux, notamment les troubles cognitifs et les hallucinations secondaires aux agonistes dopaminergiques et à l'action anticholinergique de plusieurs classes thérapeutiques (tricyclique, amantadine, etc.). Les symptômes non moteurs, qui s'améliorent avec la substitution dopaminergique, nécessitent une adaptation fine de cette dernière, particulièrement en cas de fluctuations. Le traitement des symptômes non moteurs résiduels suit les recommandations résumées dans le **tableau 1**. La bonne collaboration entre neurologues et internistes, psychiatres, etc., permet leur prise en charge optimale.

**TABLEAU 1**

### Sélection de symptômes non moteurs associés à la MP avec leurs prises en charge

Selon les recommandations actualisées.<sup>3,4</sup>

Dans le texte, nous insistons sur la nécessité d'exclure systématiquement une cause intercurrente et de toujours envisager un effet secondaire médicamenteux. Un ajustement du traitement dopaminergique peut améliorer certains symptômes présents surtout lors de la réurgence des signes moteurs (période dite OFF) au stade des fluctuations. Seuls les médicaments disponibles en Suisse sont mentionnés. Pour les modalités de prescriptions, d'éventuelles contre-indications, ainsi que les effets indésirables, nous vous référerons au Compendium suisse des médicaments.

ISRS: inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine; IRSN: inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Symptômes non moteurs		Traitements
Troubles neuro-psychiatriques	Dépression	Antidépresseurs tricycliques, ISRS et IRSN, pramipexole, psychothérapie, (oméga-3)
	Hallucinations et psychose	Sevrage de l'agoniste dopaminergique, rivastigmine (si démence), clozapine, quetiapine
	Démence	Sevrage de l'agoniste dopaminergique, rivastigmine, donepezil (hors indication)
Dysautonomie	Hyperhidroses, flushing	Aucun traitement
	Salive	Gomme à mâcher, glycopyrronium, atropine, ipratropium, toxine botulique (glandes salivaires)
	Gastroparésie	Dompéridone
	Constipation	Hydratation suffisante, consommation de fibres végétales, exercice régulier, macrogol (autres laxatifs en 2 <sup>e</sup> intention)
	Troubles urinaires	Bilan spécialisé nécessaire: chlorure de trospium, tartrate de tolterodine, toxine botulinique (muscle détrusor)
	Dysfonction érectile	Sildénafil, vardénafil, tadalafil
	Hypotension orthostatique	Bas compressifs, ceinture abdominale, surélever la tête en position couchée, favoriser la fragmentation des repas, croiser les jambes, boire 1,5-2,5 l/j, augmenter l'apport salé, fludrocortisone, midodrine, pyridostigmine, dompéridone
Symptômes sensoriels	Douleurs, dysesthésies et impatiences	Selon le mécanisme supposé des douleurs (musculosquelettiques, viscérales, neuropathiques ou autres): anti-inflammatoires non stéroïdiens, opioïdes (rare), gabapentine, prégalbaine, venlafaxine, duloxétine, etc.
	Akathisie, syndrome des jambes sans repos	Correction d'un déficit métabolique (fer), agoniste dopaminergique, gabapentine, opioïdes, clonidine, prégalbaine
	Hyposmie	Aucun traitement
Troubles du sommeil	Trouble du comportement en sommeil paradoxal	Clonazépam, mélatonine
	Somnolence excessive	Discuter une polysomnographie, sieste(s), sevrage agoniste dopaminergique
	Insomnie	Zopiclone

## TRAITEMENT

Lorsque la dégénérescence atteint 50 à 70% des neurones dopaminergiques et de leurs projections nigrostriées (suggérant une évolution sur plusieurs années), apparaissent les premiers signes moteurs de la MP (stade 4 selon Braak). La décision du traitement est individuelle et dépend des besoins du patient. Une évaluation détaillée des répercussions fonctionnelles sur les activités de la vie quotidienne, ainsi qu'une information approfondie, guident ce choix. Au début, la bradykinésie est souvent peu invalidante, plus rapportée par l'entourage que par le patient. Par contre, le tremblement de repos motive à consulter plus rapidement et est jugé dérangeant même s'il disparaît souvent lors de l'action et interfère moins avec les activités de la vie quotidienne. La rigidité est moins ressentie, ou parfois comme une raideur désagréable. Le traitement médicamenteux reste exclusivement symptomatique: il n'existe actuellement ni neuroprotection, ni – a contrario – aucune évidence de toxicité démontrée *in vivo* chez l'humain, pouvant justifier de retarder l'introduction de la substitution dopaminergique. Il n'est donc pas impératif et doit être individualisé selon les besoins du patient. Si la MP ne peut être guérie, elle peut être traitée de manière très efficace, notamment au stade débutant (période dite de la «lune de miel»), avec une amélioration de la qualité de vie. Lorsque le quotidien du patient commence à être limité par la MP, la stratégie consiste à débuter soit la lévodopa (précurseur de la dopamine) associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase, soit un agoniste dopaminergique, soit, en cas de symptômes légers, un inhibiteur de la dégradation centrale de la dopamine, comme les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B).<sup>8</sup> Seuls les sujets jeunes avec un tremblement de repos prédominant peuvent bénéficier des anticholinergiques, alors que les effets cognitifs indésirables limitent leur utilisation chez les patients âgés. Remarquons que le tremblement de repos est particulier, bien qu'il soit une manifestation cardinale de la MP, il est absent chez un tiers des patients, n'est souvent pas corrélé avec la bradykinésie/rigidité et évolue peu avec la progression de la maladie. Sa réponse à la médication est variable et peut nécessiter une plus haute dose de lévodopa avant de s'améliorer: sa résistance au traitement ne remet pas en cause le diagnostic, mais souligne une pathogenèse différente qui implique aussi le cervelet et ses connexions thalamiques (l'un des sujets de notre recherche au CHUV). Le tableau 2 résume les grandes lignes du traitement initial de la MP. Il faut savoir que les études publiées démontrent l'efficacité supérieure de la lévodopa, avec moins d'effets indésirables, aux prix de fluctuations motrices et de dyskinésies un peu plus précoces.<sup>9</sup>

La vigilance est de mise pour dépister des effets secondaires subtils, mais graves. La médication dopaminergique peut stimuler les processus intrinsèques de récompense et entraîner des comportements stéréotypés, sans finalité, répétés sur une longue période (*punding*), ainsi qu'un trouble du contrôle des impulsions sous forme de jeux pathologiques, de troubles alimentaires, de compulsions sexuelles et d'achats compulsifs. Ce dernier effet indésirable est deux à trois fois plus fréquent sous agonistes dopaminergiques que sous lévodopa et concerne jusqu'à 17% des patients traités.<sup>10</sup> Ces complications peuvent être à l'origine de problèmes familiaux (épuisement du partenaire, séparation) et financiers (dettes

**TABLEAU 2**

**Traitements employés au stade initial de la maladie de Parkinson<sup>3,4</sup>**

Dosage initial et maximal selon le Compendium suisse des médicaments. Cette liste est proposée à titre informatif, et ne constitue en aucun cas une recommandation ou une instruction pour le traitement. Pour plus de renseignements, nous vous référons au Compendium et au spécialiste. Les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle (bromocriptine, cabergoline, dihydroergocryptine, pergolide) ne sont plus prescrits qu'en cas d'intolérance ou d'inefficacité des agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot et en l'absence d'alternative thérapeutique, en raison du risque de fibrose cardiaque, pulmonaire et/ou rétropéritonéale irréversible. Leur introduction demande la réalisation annuelle d'analyses sanguines (fonction rénale, vitesse de sédimentation), d'une radiographie du thorax et d'une échocardiographie. L'apomorphine est un agoniste dopaminergique administré par voie sous-cutanée par une pompe au stade avancé de la maladie de Parkinson. Les anticholinergiques ne sont plus employés que chez les sujets jeunes avec un tremblement prédominant, en raison de leurs complications cognitives. L'amantadine est rarement employée de manière isolée, mais peut parfois améliorer les troubles de la marche et les dyskinésies. Au stade des fluctuations motrices, un inhibiteur de l'enzyme catéchol-O-méthyltransférase (entacapone, tolcapone) est ajouté au traitement de lévodopa (qui sera alors fractionné).

\* Le safinamide est un inhibiteur de la MAO-B indiqué au stade des fluctuations, selon le Compendium.

\*\* La sélegiline n'est plus disponible en Suisse.

ISRS: inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine; IMAO-B: inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B.

Classes thérapeutiques et molécules	Dosage initial (mg)	Dosage maximal (mg)	Principaux effets indésirables
<b>Traitements de choix</b>			
IMAO-B	Rasagiline	1 (1x/j)	1 (1x/j)
	Safinamide*	50 (1x/j)	100 (1x/j)
	Sélegiline**	5 (1x/j)	5 (2x/j)
Agonistes dopaminergiques (Hors dérivés de l'ergot de seigle)	Pramipéxole	0,125 (3x/j)	1,5 (3x/j)
	• Forme retard	0,375 (1x/j)	4,5 (1x/j)
	Ropinirole	0,25 (3x/j)	8 (3x/j)
	• Forme retard	2 (1x/j)	24 (1x/j)
	Rotigotine (patch)	2 (1x/j)	18 (1x/j)
Lévodopa (inhibiteur de la dopa-décarboxylase)	Lévodopa (carbidopa ou benserazide)	50 (3x/j)	Variable
<b>Alternative selon le contexte (voir texte)</b>			
Anticholinergiques	Bipéridène	1 (2x/j)	4 (3-4x/j)
	Procyclidine	2,5 (3x/j)	60 (3-4x/j)
Antagoniste du glutamate	Amantadine	100 (2x/j)	200 (2x/j)

et faillite). Il est essentiel de les dépister par des questions ciblées, en impliquant l'entourage. Leur survenue contre-indique habituellement les autres agonistes dopaminergiques (effet de classe) et motive un suivi psychiatrique. Le changement de la thérapie doit se faire progressivement. Rarement, l'arrêt du traitement est compliqué d'un syndrome de sevrage spécifique (*dopamine agoniste withdrawal syndrome*) associant des symptômes psychiatriques (anxiété, attaque de panique, dépression, agitation, irritabilité, insomnie, fatigue et douleur généralisée) et dysautonomiques (hypotension orthostatique, vertige, nausée et diaphorèse).<sup>11</sup> La consommation excessive du médicament est un autre comportement inapproprié, plus fréquemment rapportée avec la lévodopa. L'ensemble de ces troubles du comportement est regroupé sous le *syndrome de dysrégulation dopaminergique*. Des antécédents d'abus de substances (alcoolisme, toxicomanie) et psychiatriques sont considérés comme des facteurs de risque et favorisent le choix de la lévodopa plutôt que les agonistes dopaminergiques. Pour ces raisons, les recommandations actuelles proposent de débuter par un agoniste dopaminergique chez les patients jeunes sans profil à risque et sinon par la lévodopa.

## APPROCHES NON MÉDICAMENTEUSES

Tout au long de la maladie, nous encourageons nos patients à poursuivre leur vie habituelle et proposons de pratiquer une activité physique régulière. Nous prescrivons, au besoin, de la physiothérapie, de la logothérapie et de l'ergothérapie ciblées sur la MP. Avec le temps, les troubles de la marche deviennent handicapants et réfractaires au traitement médicamenteux. L'une de ces difficultés est le freezing qui se caractérise par un blocage soudain et momentané lors de la marche (surtout à l'initiation, lors du demi-tour ou dans les espaces étroits), ressenti comme le fait d'avoir les pieds collés au sol. La physiothérapie est efficace et consiste en l'apprentissage de stratégies pour lutter contre ce phénomène et éviter les chutes. Toutefois, de nouvelles approches sont nécessaires. Au CHUV, nous menons une étude thérapeutique randomisée sur le freezing et la stimulation cérébrale non invasive (tDCS). Cette technique – bien tolérée et sans risque particulier – favorise l'apprentissage moteur, en modulant l'activité cérébrale et en agissant sur la plasticité, et pourrait augmenter l'efficacité de cette physiothérapie. Pour plus d'informations ou si

vous pensez que vos patients peuvent en bénéficier, vous pouvez contacter l'auteur. Une prochaine étude thérapeutique sur le freezing investiguera l'efficacité d'un *laser-shoe*, un système laser monté sur les chaussures, qui, à l'aide d'un indice visuel, permet de surmonter les blocages.

## CONCLUSION

La décision de débuter le traitement de la MP est individuelle et nécessite de prendre en compte le contexte global (âge, activité professionnelle, gênes) ainsi que le profil des effets secondaires des traitements. La priorité du thérapeute devrait consister à maintenir une bonne qualité de vie et à prévenir un déracinement socioprofessionnel, alors que les symptômes sont traitables au début de la maladie sans modifier l'évolution naturelle de la MP (absence de toxicité). La connaissance approfondie du patient et (souvent) de son entourage, offre au médecin traitant une place privilégiée pour prendre en charge les symptômes non moteurs, dépister les complications de la substitution dopaminergique et le référer au spécialiste le cas échéant.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- En l'absence d'atypie, le diagnostic de maladie de Parkinson (MP) ne nécessite pas d'examens complémentaires (laboratoire, imagerie)
- Les symptômes non moteurs de la MP sont souvent invalidants et peuvent bénéficier d'une prise en charge spécifique
- Le choix du traitement initial dépend des limitations fonctionnelles et du besoin individuel du patient
- Les approches non médicamenteuses doivent être encouragées: activité physique et mentale, physiothérapie, logothérapie et ergothérapie, etc.
- Le médecin traitant est un observateur de choix pour dépister les éventuels troubles du contrôle des impulsions, induits par la substitution dopaminergique

1 \*Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet 2015;386:896-912.

2 Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, et al. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease (a systematic review and meta-analysis). Neurology 2016;86:566-76.

3 \*\*Waldvogel (Working group of the therapy commission of the swiss neurological society). 2014 recommendations for the treatment of Parkinson's disease. Swiss Archives of Neurology and Psychiatry

2014;165:147-51.

4 Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J Neurol 2013;20:5-15.

5 Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, et al. 100 years of Lewy pathology. Nat Rev Neurol 2013;9:13-24.

6 Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, et al. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease : a clinico-pathological. Brain

2010;133:1755-62.

7 Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The Priamo study : a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. Mov Disord 2009;24:1641-9.

8 Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease. JAMA 2014;311:1670-83.

9 Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated

with ropinirole or levodopa. N Engl J Med 2000;342:1484-91.

10 Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease. Arch Neurol 2010;67:589-95.

11 Pondal M, Marras C, Miyasaki J, et al. Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorders clinic. JNNP 2013;84:130-5.

\* à lire

\*\* à lire absolument