

La maladie de Parkinson
et les tremblements

La maladie de Parkinson & les tremblements



La maladie de Parkinson et les tremblements

S. Smitz, E. Salmon

- *La maladie de Parkinson idiopathique est la cause la plus fréquente du syndrome parkinsonien*
- *Le diagnostic de la maladie de Parkinson est clinique. Les signes cardinaux sont moteurs*
- *Les troubles non moteurs (cognitifs, psychiques, digestifs, urinaires,...) sont fréquents. S'ajoutant aux comorbidités, ils rendent la prise en charge particulièrement difficile*
- *La séméiologie aide à distinguer la maladie de Parkinson du tremblement essentiel et des syndromes parkinsoniens associés à d'autres maladies*
- *Les personnes âgées sont exposées aux syndromes parkinsoniens secondaires, surtout d'origine médicamenteuse*

A. Introduction

Décrite par James Parkinson en 1817, la maladie de Parkinson est une maladie neurologique fréquente chez les personnes âgées. Elle est caractérisée au niveau anatomique par une dégénérescence chronique de cellules nerveuses, principalement les neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée et par la présence de corps de Lewy. La cause de la maladie est inconnue. Les symptômes majeurs sont le tremblement de repos, l'akinésie/bradykinésie et la rigidité. Les troubles de la posture et de la marche sont fréquents et invalidants. Ils favorisent chutes et fractures. A côté des troubles moteurs, d'autres systèmes peuvent être atteints et entraîner des troubles cognitifs, digestifs, urinaires,... Actuellement, la maladie de Parkinson ne peut être guérie, mais une prise en charge pluridisciplinaire est souvent très efficace pour en diminuer les symptômes.

B. Epidémiologie

La plupart des patients présentent les premiers signes de la maladie entre 50 et 70 ans. La prévalence de la maladie de Parkinson augmente exponentiellement à partir de l'âge de 50 ans, atteignant 1 à 2% des personnes dont l'âge est compris entre 70 et 79 ans. La maladie est répandue à travers le monde (environ 30.000 patients en Belgique) ; elle touche également les deux sexes. L'hérédité ne semble jouer un rôle que chez un nombre limité de patients. Après les accidents vasculaires cérébraux et la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson est la maladie neurologique la plus fréquemment rencontrée dans la population âgée.

C. Premiers signes de la maladie

Les premiers signes de la maladie apparaissent souvent un à deux ans avant que la maladie de Parkinson ne soit reconnue. Comme le montre le tableau 1, les premières manifestations sont variées et peuvent être différentes d'un patient à l'autre. Le tremblement est le signe de début le plus souvent noté (60 à 70% des patients). Classiquement, il s'agit d'un tremblement de repos, de basse fréquence (4 à 6 cycles par seconde). Il peut être associé à un tremblement d'attitude. Certains patients décrivent un tremblement intérieur.

En l'absence de tremblement, la maladie est moins facilement reconnue. Les premiers signes peuvent être une perturbation de l'écriture (micrographie), de la parole (lenteur, hypophonie, voix rauque, perte de la mélodie de la

parole). Les difficultés à la marche (en traînant les pieds, avec ralentissement et instabilité) sont fréquentes chez les patients. Lenteur et maladresse apparaissent dans les activités habituelles (boire le potage à la cuillère, découper la viande) et dans l'exécution de gestes minutieux (boutonnage des vêtements, laçage des chaussures). Les mouvements répétitifs (brossage des dents) et complexes (sortir du lit, d'une voiture) sont exécutés avec difficulté. Des douleurs et une raideur articulaire et musculaire peuvent être observées.

Une maladie de Parkinson à début unilatéral peut parfois être confondue avec une pathologie vasculaire cérébrale (hémiparésie). Ralentissement psycho-intellectuel, fatigue persistante, amaigrissement et troubles dépressifs peuvent également être observés avant que la maladie ne soit apparente. Les premiers signes de la maladie de Parkinson peuvent donc être d'une grande banalité. Ces signes d'appel méritent cependant d'être connus, car ils permettent de suspecter et parfois d'identifier la maladie à un stade précoce.

Tableau 1 Signes de début de la maladie de Parkinson

Tremblement	
Troubles de la marche	instabilité ralentissement fatigue blocages à petits pas
Raideur	cervicale scapulaire des membres
Difficultés d'initiation et ralentissement des mouvements	
Plaintes musculaires	faiblesse raideur crampes
Perte de la dextérité	brossage des dents boutonnage des vêtements utilisation des couverts
Troubles de l'écriture	micrographie
Bradypsychie, dépression	
Troubles de la parole	raucité de la voix lenteur monotonie hypophonie
Fatigue persistante, faiblesse musculaire	
Séborrhée, sialorrhée	
Perte du balancement des bras à la marche	
Hypomimie	faciès figé
Troubles sensitifs	douleurs paresthésies
Troubles olfactifs	diminution de la perception des odeurs
Constipation	perte d'appétit amaigrissement

D. Manifestations cliniques

Dans la période d'état de la maladie de Parkinson, les signes neurologiques cardinaux (tremblement, rigidité, akinésie et altération des réflexes de posture) sont associés selon des modalités variables, réalisant ainsi la forme akinéto-rigide et trémulante et la forme akinéto-rigide.

Le tremblement de repos, très caractéristique, parfois associé à un tremblement d'attitude est noté chez la majorité des patients. Ce tremblement s'accroît aux émotions, à la fatigue et au calcul mental. Il tend à disparaître au cours du mouvement volontaire et pendant le sommeil. Souvent, le tremblement apparaît d'abord aux extrémités distales des membres supérieurs, et tend à s'étendre progressivement.

Signe important, parfois première manifestation clinique de la maladie, la rigidité musculaire se manifeste à l'examen clinique par une résistance aux mouvements passifs. Cette résistance augmente à la fatigue. Elle peut varier par à-coups (signe de la roue dentée) et est accentuée par le mouvement contra-latéral.

L'akinésie se caractérise par la difficulté d'initier les mouvements, l'arrêt en cours de mouvement et la perte des mouvements automatiques (balancement des bras à la marche, ...). Elle apparaît souvent lorsque le patient doit effectuer simultanément deux actions différentes et fluctue parfois brusquement au cours du temps. La bradykinésie (lenteur des mouvements) peut être évaluée lors des mouvements répétitifs. Un bon test est de demander au patient d'exécuter une série de vingt mouvements de pronation-supination au niveau de chaque avant-bras et d'observer le ralentissement, la réduction d'amplitude et des arrêts éventuels.

L'instabilité s'observe bien à la marche, lorsque le patient effectue un demi-tour. La diminution, voire l'absence de réflexes de posture se recherche à l'arrêt (patient debout, pieds joints) en imprimant prudemment une poussée en avant ou en arrière. L'atteinte des réflexes de posture est très invalidante et intervient dans la détermination du stade de la maladie.

Les manifestations globales motrices de la maladie (tableau 2) peuvent s'expliquer par une combinaison des quatre signes cardinaux. Les modifications posturales assez typiques sont surtout en relation avec l'hypertonie. Cette dernière prédomine sur certains groupes musculaires. La tête et le tronc sont penchés en avant, les épaules en antéposition, les bras collés au corps. En station debout, il existe une rétropulsion (déplacement postérieur du centre de gravité). Après un démarrage laborieux (hésitation au départ, piétinement sur place), la marche s'effectue à petits pas. L'arrêt survient volontiers à l'approche d'un obstacle comme un passage étroit (ascenseur, entre-porte). Les troubles posturaux et l'instabilité favorisent les chutes dont les conséquences sont redoutables (fractures). L'atteinte des mouvements automatiques est surtout liée à l'akinésie. En dehors de la réduction du balancement des bras à la marche, elle se manifeste notamment par un clignement rare des paupières, une atteinte des mouvements automatiques de déglutition (avec accumulation de salive dans la bouche). On observe aussi l'atteinte d'activités motrices complexes : parole, écriture. La réduction de mobilité des traits du visage ne devrait pas faire oublier que les parkinsoniens sont des personnes émotives.

Tableau 2 Principaux symptômes moteurs de la maladie de Parkinson (période d'état)

Modifications posturales	attitude générale en flexion, rétropulsion
Troubles de la marche	lenteur au démarrage, à petits pas, blocage, instabilité
Troubles des mouvements automatiques	absence de balancement des bras à la marche, aspect figé du visage, troubles de déglutition
Troubles de la parole	lenteur, monotonie, hypophonie
Troubles de l'écriture	micrographie
Troubles respiratoires	rigidité et akinésie des muscles respiratoires, obstruction des voies respiratoires supérieures, anomalies du contrôle central de la respiration

Même chez les patients non traités, les troubles moteurs peuvent varier d'un moment à l'autre, d'un jour à l'autre. Les périodes d'amélioration sont souvent très brèves et imprévisibles. L'environnement et les facteurs psychologiques jouent souvent un rôle important, de même que la fatigue. Des périodes de récupération insuffisantes (insomnie nocturne...) et une affection intercurrente (infection, endocrinopathie,...) peuvent être la cause d'une aggravation rapide de l'état général et des troubles moteurs.

La maladie de Parkinson ne se limite pas à des troubles moteurs. Les principales manifestations « non-motrices » de la maladie sont reprises dans le tableau 3.

Les troubles neuro-psychiatriques rencontrés dans la maladie de Parkinson peuvent être liés à cette dernière, mais également aux médicaments utilisés pour la traiter. Ces troubles peuvent être aussi invalidants que les troubles moteurs.

Tableau 3 Principaux symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson (période d'état)

<p>Troubles neuro-psychiatriques</p> <ul style="list-style-type: none"> - troubles cognitifs - confusion mentale, psychose - troubles du comportement - dépression - troubles du sommeil 	<p>ralentissement de la pensée troubles de la mémoire troubles visuo-spatiaux démence</p> <p>anxiété agitation</p>
Troubles digestifs	dysphagie pyrosis constipation, ...
Troubles urinaires	urgences mictionnelles pollakiurie nocturne,...
Troubles sexuels	modifications de la libido,...
Troubles sécrétoires	séborrhée hypersialorrhée sudations exagérées
Autres troubles non-moteurs	dysrégulation thermique oedème et troubles vaso-moteurs périphériques déformations articulaires amaigrissement

1. Troubles cognitifs

Le ralentissement de la pensée (bradyphrénie) et des processus de traitement de l'information ainsi que les troubles mnésiques interfèrent avec les activités habituelles (gestion des affaires, conduite d'un véhicule, vie sociale). Ces troubles restent discrets ou progressent vers l'installation d'une démence. Chez les parkinsoniens, la prévalence de la démence augmente avec l'âge (près de 65% des patients parkinsoniens atteignant 85 ans présenteraient une démence). Une démence de type vasculaire ou une maladie d'Alzheimer peuvent également coexister avec une maladie de Parkinson. Les anticholinergiques ainsi que l'amantadine et les antidépresseurs tricycliques favorisent les troubles mnésiques, surtout chez les patients âgés. Les anticholinergiques devraient donc être utilisés avec beaucoup de précautions chez les patients âgés. Les troubles neuro-psychiatriques de type confusion mentale peuvent résulter de l'administration de médicaments antiparkinsoniens et/ou d'une affection intercurrente. L'observation de ces troubles impose la recherche d'une cause métabolique, infectieuse, médicamenteuse ou psycho-sociale, par exemple. La confusion mentale survenant chez un patient recevant des antiparkinsoniens nécessite souvent un réajustement thérapeutique. L'approche recommandée est la réduction progressive (ou l'arrêt) des médicaments dans l'ordre suivant :

- 1) anticholinergique, sélégiline, antidépresseurs tricycliques, amantadine ;
- 2) agonistes dopaminergique ;
- 3) L-dopa.

Malheureusement, cette réduction de la posologie sera souvent associée à une perte de mobilité.

2. Psychose, hallucinations

Les manifestations psychotiques les plus fréquentes sont les hallucinations visuelles, les rêves animés et la paranoïa. Ces troubles sont souvent liés à l'administration des antiparkinsoniens (ou à l'installation d'une démence) et

surviennent préférentiellement chez les patients âgés. La première démarche à envisager sera donc la réévaluation du traitement.

3. Agitation

L'agitation spontanée répond habituellement aux anxiolytiques (benzodiazépines). Si l'agitation est liée à l'administration des antiparkinsoniens, l'approche recommandée est la réduction de la posologie des médicaments dans l'ordre suivant:

- 1) sélégiline
- 2) amantadine
- 3) agonistes dopaminergiques.

Une anxiété marquée, résultant d'un sous-dosage en antiparkinsoniens (ou d'une perte d'efficacité des antiparkinsoniens), ne doit pas être confondue avec l'agitation.

4. Dépression

La dépression est très fréquente chez les parkinsoniens : son incidence est proche de 50%. Le diagnostic de dépression peut présenter des difficultés, car certaines manifestations d'un état dépressif comme le ralentissement psycho-moteur, l'insomnie, l'anorexie sont des symptômes de la maladie de Parkinson. Les troubles dépressifs majeurs nécessitent souvent l'utilisation d'une médication anti-dépressive et un avis spécialisé peut être fort utile. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (sertraline, fluoxétine, paroxétine) sont utilisés fréquemment pour traiter des états dépressifs chez des patients parkinsoniens. L'utilisation simultanée de sélégiline et d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine n'est pas conseillée.

5. Anxiété et attaques de panique

L'anxiété est présente chez près de 40% des parkinsoniens. Un mauvais contrôle des symptômes moteurs peut parfois en être la cause. Dans cette situation, la première démarche sera d'apporter l'aide nécessaire au patient et de tenter d'améliorer l'état moteur. Trop souvent, l'anxiété est majorée par un entourage peu attentionné et/ou peu informé des problèmes spécifiques du patient. Les parkinsoniens âgés sont des personnes émotives. Une parole brusque, l'incompréhension de l'entourage, un événement imprévu provoquent souvent une aggravation symptomatique. Des patients peuvent être améliorés par les anxiolytiques (benzodiazépines, doses initiales faibles chez les patients âgés) et/ou par un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.

6. Les troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont fréquents et complexes. Ils peuvent être en relation avec des troubles dépressifs ou avec un état démentiel. En entravant la récupération, l'insomnie nocturne est une cause de détérioration de l'état moteur pendant la journée suivante. Parmi les causes d'insomnie nocturne, citons les troubles moteurs (akinésie nocturne, dyskinésies, crampes), les troubles sensitifs et neuro-végétatifs (urinaires).

La maladie est associée à des symptômes digestifs : dysphagie, pyrosis, anorexie, gêne post-prandiale, ... Cette dernière peut s'expliquer par un ralentissement de la vidange gastrique. Ce ralentissement peut être aggravé par le traitement par lévodopa et amélioré par la dompéridone. Fréquente, la constipation représente parfois un problème majeur (mégacôlon, pseudo-obstruction). Elle est favorisée par la réduction de mobilité et par les anticholinergiques. Les troubles respiratoires sont fréquents. Parmi les manifestations, citons la dyspnée et l'obstruction des voies respiratoires supérieures. Cette dernière peut survenir à la suite d'une réduction ou à l'arrêt des médicaments antiparkinsoniens (période post-opératoire,...).

Les troubles urinaires (urgence mictionnelle, pollakiurie nocturne,...) méritent souvent une évaluation urologique afin de définir un traitement efficace. Les troubles sexuels sont fréquents. Il peut s'agir d'une diminution et parfois d'une augmentation de la libido. L'apparition précoce d'une impuissance sexuelle peut parfois orienter vers un syndrome parkinsonien associé à une maladie neurodégénérative du système nerveux central (atrophie multisystémique,...).

Parmi les autres troubles non-moteurs, citons les troubles sensitifs, l'hypersialorrhée, la séborrhée, la tendance à l'hypotension artérielle (souvent accentuée par la lévodopa et/ou par les agonistes dopaminergiques), la dysrégulation thermique (avec des épisodes de sudation), les oedèmes, les troubles vasomoteurs périphériques, les déformations

articulaires et l'amaigrissement.

E. Diagnostic

Actuellement, le diagnostic de maladie de Parkinson, qui est un diagnostic clinique, reste difficile. Une étude clinico-pathologique a montré que chez 100 patients, chez lesquels le diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique avait été porté par un neurologue expérimenté, le diagnostic était exact dans 76 cas. Un avis spécialisé est certainement utile pour confirmer le diagnostic et exclure d'autres affections neurologiques. Les examens complémentaires réalisés habituellement sont l'examen TDM et/ ou IRM de l'encéphale et un bilan neuropsychologique. Ce dernier évaluera l'atteinte cognitive. Le recours à la TDM à émission de positons (TEP) permet de mettre en évidence, parfois précocement, une atteinte de la voie nigro-striée (*figure 1*).

F. Diagnostic différentiel

Plusieurs conditions physiologiques et pathologiques peuvent être confondues avec la maladie de Parkinson. Elles sont importantes à reconnaître, car leur traitement et leur pronostic peuvent être différents.

1. La bradykinésie et l'hypokinésie de la personne âgée

La bradykinésie et l'hypokinésie s'observent fréquemment chez les personnes âgées en dehors de toute maladie. Ces symptômes sont physiologiques et reflètent probablement des modifications fonctionnelles du système nerveux, notamment du système nigro-strié.

2. Le tremblement essentiel

Plus fréquent que la maladie de Parkinson, le tremblement essentiel atteint surtout des sujets âgés. Se manifestant préférentiellement par un tremblement d'attitude, il est atténué par l'alcool et répond aux bêta-bloquants (propranolol,...) ou à la primidone. La notion de tremblement est habituellement retrouvée dans la famille. Il faut noter que le tremblement essentiel et la maladie de Parkinson peuvent coexister. Le diagnostic différentiel du tremblement postural est résumé dans le tableau 4.

Tableau 4 Diagnostic différentiel du tremblement postural

Physiologique	- accentué par des troubles métaboliques (thyrotoxicose,...) ou des drogues (antidépresseurs, lithium, β -adrénergiques,...) - psychogène
Essentiel	- souvent bilatéral - prédominant aux membres supérieurs, à la tête, au niveau de la voix - histoire familiale fréquente
Secondaire	- accompagnant une autre pathologie neurologique

3. Syndromes parkinsoniens secondaires

Le syndrome parkinsonien induit par médicament(s) est la cause la plus fréquente de syndrome parkinsonien secondaire. Le patient âgé y est particulièrement exposé. Les médicaments en cause sont nombreux et variés : neuroleptiques, métoprolol, certains antidépresseurs, certains inhibiteurs calciques, sels de lithium, amiodarone, codéine,... Une anamnèse soigneuse identifiera le(s) médicament(s) éventuellement en cause. Il est essentiel de prévenir ce syndrome parkinsonien médicamenteux dont la morbidité est élevée (chutes, pertes de mobilité, dysphagie, hypotension,...). Une approche non-médicamenteuse des troubles du comportement permet souvent d'éviter le recours aux neuroleptiques ou de réduire leur posologie. L'akathisie et la dyskinésie tardive peuvent être associées au syndrome parkinsonien médicamenteux. Ce dernier régresse habituellement dans les mois qui suivent l'arrêt du médicament en cause. Citons également les syndromes parkinsoniens associés à l'hydrocéphalie normotensive et à des lésions vasculaires (syndrome d'infarctus cérébraux multiples).

4. Syndromes parkinsoniens associés à des maladies dégénératives du système nerveux

Les principales maladies sont la paralysie supranucléaire progressive (syndrome de Steele-Richardson-Olszewski), les atrophies multisystémiques et la maladie d'Alzheimer. Cette dernière peut coexister avec la maladie de Parkinson.

G. Etiopathogénie

Chez le sujet âgé, les manifestations cliniques de la maladie de Parkinson s'expliquent en grande partie

- 1) par une dégénérescence de neurones dopaminergiques de la substance noire (l'atteinte prédomine au niveau des parties caudale et ventro-latérale de la substantia nigra pars compacta) ;
- 2) par une altération progressive, au cours du vieillissement (et probablement du fait de pertes cellulaires) de mécanismes compensateurs.

Le syndrome bradykinéto-rigide de la maladie de Parkinson apparaît lorsque plus de 50 à 60% des neurones de la substance noire ont disparu. Actuellement, les causes exactes de cette dégénérescence sont inconnues, mais le vieillissement n'apparaît pas comme l'élément déterminant. L'hypothèse de facteurs génétiques responsables d'une vulnérabilité accrue à certains facteurs environnementaux (en particulier l'exposition à des herbicides, des pesticides,...) a été avancée. L'atteinte d'autres systèmes neuronaux (noradrénergiques, ...) est probablement impliquée dans certains troubles qui résistent aux médicaments actuels (instabilité posturale, troubles de la marche,..). Les troubles cognitifs observés dans la maladie paraissent en rapport avec des lésions corticales et sous-corticales (notamment cholinergiques).

H. Traitement

La prise en charge des personnes âgées qui présentent une maladie de Parkinson fait appel à une approche pluridisciplinaire. Les intervenants devront être attentifs à une multitude de problèmes psychologiques, somatiques et sociaux. Les affections concomitantes, qui réduisent souvent la qualité de la vie, ne pourront être négligées. Les patients et leurs proches recevront les explications nécessaires concernant leur maladie et son traitement. Les points positifs méritent d'être soulignés (faible évolutivité de certaines formes de la maladie, efficacité des moyens thérapeutiques, ...). Les patients doivent être informés de l'existence de services (notamment les associations de patients) qui peuvent les aider.

Actuellement, il n'y a pas de traitement capable d'arrêter la maladie de Parkinson, ni d'arrêter la progression des altérations du système nerveux central liées au vieillissement. Le traitement est donc symptomatique et vise à assurer le plus longtemps possible une bonne qualité de vie. La stratégie thérapeutique, individualisée et de préférence supervisée par un médecin spécialiste, sera régulièrement discutée avec le patient. Seront pris en compte l'âge, l'invalidité associée à la maladie de Parkinson, les pathologies associées, les attentes du patient, les effets à court et à long terme des médicaments. Les patients seront encouragés à rester actifs socialement, physiquement et intellectuellement.

Au stade où la maladie est peu invalidante, le recours à la kinésithérapie, à la logopédie, à l'ergothérapie et à la rééducation neuro-psychologique peut être suffisant. Le régime alimentaire doit être varié et équilibré, avec une quantité suffisante de fruits, légumes et fibres (afin d'éviter la constipation). Assez fréquente, la dysphagie s'accroît volontiers lorsque le patient est en période « off ». La période « off » se caractérise par une perte soudaine de la réponse thérapeutique, avec réapparition des symptômes parkinsoniens. Les repas doivent être pris de préférence pendant les périodes d'efficacité des médicaments (périodes « on »). Un régime mou facilite souvent le passage des aliments dans l'œsophage et réduit les risques d'accidents d'inhalation.

Les médicaments antiparkinsoniens sont habituellement introduits lorsque les symptômes de la maladie interfèrent avec les activités de la vie courante. Les troubles moteurs résultant d'un déficit central en dopamine, le traitement médicamenteux repose essentiellement sur des molécules qui agissent sur le système dopaminergique central.

Lévodopa (+ inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique)

La dopamine traversant mal la barrière hémato-encéphalique, c'est son précurseur, la lévodopa qui est utilisé comme source de dopamine. Administrée par voie orale, la lévodopa est rapidement métabolisée dans le tractus gastro-intestinal par la dopa-décarboxylase (1) et par la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT). L'administration de

lévodopa associée à un inhibiteur périphérique de la dopa-décarboxylase (bensérazide ou carbidopa) permet de réduire d'un facteur quatre la dose de lévodopa nécessaire pour obtenir un bénéfice thérapeutique et atténue les effets secondaires périphériques de la lévodopa (nausées,...).

La lévodopa (dans ce chapitre, lévodopa sera utilisé pour désigner lévodopa + inhibiteur de la décarboxylase) est le médicament anti-parkinsonien le plus efficace. C'est le traitement de choix chez le patient âgé. Les doses initiales seront faibles (50 mg deux fois par 24 heures), l'augmentation de la posologie doit être lentement progressive, en étant attentif aux troubles neuro-psychiques (effets secondaires les plus fréquents). Une réponse satisfaisante est souvent obtenue avec 100 à 250 mg de lévodopa (2 à 3 fois par 24 heures). Une réponse positive à la lévodopa est un bon argument en faveur du diagnostic de maladie de Parkinson. Si la réponse est négative, il faut suspecter un syndrome parkinsonien associé à une autre maladie. Il est utile d'administrer le médicament avec du liquide afin d'éviter la stagnation du comprimé dans l'œsophage.

La biodisponibilité et les effets cliniques de la lévodopa sont influencés par plusieurs facteurs. Un premier facteur est le poids corporel. A dose égale, les taux plasmatiques de lévodopa sont plus élevés chez les patients dont le poids corporel est faible. Un autre facteur est le moment d'administration par rapport aux repas. L'absorption de la lévodopa s'effectue au niveau de la partie initiale de l'intestin grêle et dépend de la vidange gastrique. Cette dernière est ralentie par un repas riche en protéines et par la lévodopa elle-même. L'administration du médicament sur un estomac vide entraîne un effet rapide et des taux sanguins de lévodopa élevés. En début de traitement, l'administration au milieu ou à la fin du repas permet d'éviter les nausées. Avec les formes à libération contrôlée, le début de l'effet thérapeutique est retardé. Le plus souvent, l'administration de formes à libération contrôlée ne présente pas d'avantages sur les formes standard.

Les effets secondaires principaux de la lévodopa sont repris dans le tableau 5.

(1) l'activité décarboxylase gastrique est diminuée chez les seniors et la biodisponibilité de la lévodopa s'en trouve augmentée

Tableau 5 Principaux effets secondaires des antiparkinsoniens

	Lévodopa	Agonistes dopaminergiques	Anticholinergiques
cardio-vasculaires	<i>hypotension</i> arythmie	<i>hypotension</i> arythmie spasme vasculaire	<i>arythmie</i> vasodilatation hypotension
neuro-psychiatriques	<i>dyskinésies</i> insomnie confusion cauchemars psychose hallucinations fluctuations «on-off»	<i>confusion</i> sommolence cauchemars psychoses hallucinations dyskinésies	<i>troubles cognitifs</i> confusion psychoses
gastro-intestinaux	<i>nausées</i> vomissements anorexie	<i>nausées</i> vomissements constipation	<i>nausées</i> constipation
autres	<i>anémie hémolytique</i> leucopénie thrombopénie oculaires (aggravation d'un glaucome)	<i>leucopénie (pergolide)</i> fibrose pleuro-pulmonaire et/ou rétropéritonéale (bromocriptine)	<i>oculaires (glaucome, défaut d'accommodation)</i> urinaires (rétention) sécheresse de bouche

Inhibiteurs enzymatiques

Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (iCOMT)

Les inhibiteurs de la COMT ne sont utilisés qu'en association avec les formes standard de lévodopa (lévodopa/

carbidopa ou lévodopa/bensérazide). Ils allongent la durée d'action de la lévodopa en inhibant sa métabolisation en 3-O-méthyl-dopa. Les iCOMT réduisent les fluctuations des concentrations plasmatiques de lévodopa et diminuent le besoin quotidien en lévodopa tout en prolongeant les périodes « on » (l'état « on » correspond à un contrôle optimal de la bradykinésie, du tremblement et de la rigidité). La durée des effets bénéfiques de la lévodopa est ainsi allongée.

Depuis le retrait du tolcapone (hépatotoxicité), le seul iCOMT disponible en Europe est l'entacapone. Les patients qui bénéficient le plus d'un traitement par entacapone sont ceux qui présentent des fluctuations motrices de fin de dose (akinésie du petit matin, akinésie de fin de dose). En Belgique, le remboursement de l'entacapone est prévu dans cette indication. Théoriquement, l'association dès le début du traitement d'un iCOMT avec la lévodopa est un schéma thérapeutique intéressant.

La posologie initiale de l'entacapone est de 200 mg deux ou trois fois par jour (à chaque dose de lévodopa). L'effet thérapeutique apparaît dès la première dose. Une réduction de la dose journalière de lévodopa (de l'ordre de 15 à 30%) est à prévoir lorsque l'entacapone est ajouté au traitement. L'entacapone est bien toléré chez les patients âgés. Les principaux effets secondaires rapportés sont les dyskinésies (souvent dues à l'augmentation de la biodisponibilité de la lévodopa), les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'hypotension artérielle et une coloration orange des urines (sans signification clinique). L'entacapone est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase B (MAO-B)

La sélégiline bloque la monoamine-oxydase B, l'enzyme qui catabolise la dopamine, et augmente ainsi la quantité de dopamine dans le système nerveux central. Le blocage est irréversible, ce qui explique l'action prolongée. L'administration en fin de journée doit être évitée, car ses métabolites majeurs (L-amphétamine et L-méthamphétamine) exercent un effet stimulant central. Certains métabolites de la sélégiline pourraient donc favoriser l'anorexie. Un éventuel effet neuroprotecteur de la sélégiline n'a pas été démontré.

La sélégiline peut être utilisée en monothérapie pour traiter une maladie de Parkinson débutante. Associée à la lévodopa, elle prolonge l'action de cette dernière. La posologie ne doit pas dépasser 10 mg par jour. Les effets secondaires les plus fréquents sont les nausées, l'insomnie, les hallucinations.

L'association sélégiline + inhibiteur de la recapture de la sérotonine est contre-indiquée (risque de syndrome sérotoninergique).

Agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques stimulent les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques. Les agonistes disponibles actuellement pour traiter la maladie de Parkinson sont la bromocriptine, le pergolide, le pramipexole et le ropinirole. A côté de ces quatre agonistes utilisés par voie orale, il y a l'apomorphine. L'apomorphine s'administre le plus souvent par voie sous-cutanée (stylo injecteur ou mini-pompe portable). Son action est rapide (10 à 15 minutes). Elle est utilisée : a) en complément du traitement habituel lors des phases « off », b) en remplacement du traitement habituel pendant la période péri-opératoire et c) pour traiter le syndrome résultant d'un arrêt brutal de la lévodopa.

En efficacité sur les symptômes de la maladie de Parkinson, les agonistes dopaminergiques arrivent en deuxième position, derrière la lévodopa. Utilisés précocement en monothérapie, ils retardent l'introduction de la lévodopa et réduiraient ainsi le risque de développer ultérieurement certaines complications motrices (fluctuations, dyskinésies). Les agonistes dopaminergiques peuvent également être associés à la lévodopa lorsque l'effet de cette dernière s'épuise et que des fluctuations motrices apparaissent. Dans ce cas, une réduction de la posologie de la lévodopa est à envisager.

Le risque d'induire des troubles neuro-psychiques (confusion, hallucination) étant élevé, les agonistes dopaminergiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients âgés. L'âge n'est cependant pas une contre-indication à leur utilisation. Les effets secondaires apparaissent préférentiellement chez les patients âgés qui présentent des facteurs de risque : affaiblissement cognitif, troubles du sommeil, hypotension orthostatique, antécédents d'intolérance médicamenteuse ou de psychose.

Les principaux effets secondaires de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques sont présentés dans le *tableau 5*. Les nausées qui surviennent fréquemment pendant les premières semaines de traitement par lévodopa et/ou par un agoniste dopaminergique peuvent être atténuées : a) en administrant ces médicaments avec une légère collation, b) en administrant 10 à 20 mg de dompéridone 30 à 60 minutes avant la prise des antiparkinsoniens. Certains effets secondaires (nausées, hallucinations, dyskinésies, troubles du sommeil,...) sont communs. D'autres sont spécifiques

à certains agonistes et en relation avec leur structure chimique. Ainsi, les agonistes les plus anciens (bromocriptine, pergolide) qui dérivent de l'ergot peuvent induire de la fibrose pulmonaire, rétropéritonéale,.... Les endormissements soudains apparaissent plus fréquents chez les patients traités par pramipexole et ropinirole. Les effets secondaires possibles doivent être signalés aux patients et justifient certaines précautions (éviter la conduite de véhicules, les activités potentiellement dangereuses, adaptations thérapeutiques rapides si certains effets sont observés,...).

Amantadine

L'amantadine est un antiviral qui peut améliorer l'akinésie, la rigidité et le tremblement parkinsoniens. L'amantadine diminue la sévérité des dyskinésies induites par la lévodopa (sans diminuer les effets antiparkinsoniens). L'action favorable sur les dyskinésies pourrait s'expliquer par un effet sur la transmission glutamatergique. L'administration en fin de journée est à éviter (risque d'insomnie). Les effets secondaires principaux sont l'insomnie, la fatigue, l'oedème des membres inférieurs et la confusion mentale (facteur favorisant : l'insuffisance rénale).

Anticholinergiques

L'amélioration fonctionnelle obtenue avec les anticholinergiques (trihexyphénidyle, procyclidine, bipéridène, orphénadine,...) est moindre que le bénéfice obtenu avec la lévodopa. Comme indiqué ci-dessus, les effets secondaires induits par les anticholinergiques amènent à déconseiller leur utilisation chez les patients âgés. Cependant, les anticholinergiques peuvent parfois atténuer un tremblement résistant aux autres antiparkinsoniens.

Les contre-indications sont fréquentes : adénome prostatique, glaucome à angle fermé, détérioration cognitive, ... Les principaux effets secondaires des anticholinergiques sont repris dans le *tableau 5*.

Arrêt des médicaments antiparkinsoniens

L'arrêt des médicaments antiparkinsoniens doit être progressif. Un arrêt brutal expose le patient à des troubles graves, en particulier neuro-psychiatriques (confusion mentale, exacerbation des symptômes parkinsoniens, syndrome malin des neuroleptiques,...) et respiratoires (arrêt respiratoire, obstruction aiguë des voies respiratoires supérieures,...).

Troubles neuro-psychiatriques

L'approche des troubles neuro-psychiatriques (anxiété, dépression,...) observés dans la maladie a été abordée précédemment.

I. Progression de la maladie, perte d'efficacité des médicaments

- Au fil des années, la plupart des symptômes de la maladie s'aggravent. La vitesse de progression de la maladie et de la perte d'efficacité des antiparkinsoniens sont variables d'un patient à l'autre. En général, la maladie est plus rapidement invalidante lorsqu'elle débute après l'âge de 60 ans. Une détérioration rapide peut indiquer une autre pathologie neurologique (hématome sous-dural post-traumatique, ...).

- Les manifestations qui compromettent l'indépendance du patient sont les troubles de la marche et de l'équilibre, la bradykinésie marquée, et surtout les troubles cognitifs.

Avec les effets combinés de la progression de la maladie et du vieillissement, certains troubles (psychiques, marche, équilibre, parole, déglutition) s'accroissent. Ces troubles ne sont guère améliorés par la lévodopa ni par les agonistes dopaminergiques. Ces patients peuvent néanmoins être aidés par la physiothérapie, la logopédie, la rééducation neuro-psychologique, la diététique. En collaboration avec les services sociaux et l'ergothérapeute, ces patients bénéficieront d'une aide et d'un matériel appropriés. A ce stade, l'intervention d'un personnel soignant initié à la relation d'aide est essentielle, parfois vitale pour le patient. Les attitudes aidantes que sont l'écoute attentive, l'empathie et le respect diminuent la dépendance, la solitude et améliorent la qualité de la vie.

Des mesures préventives sont indispensables : réévaluation fréquente des médicaments utilisés, détection et traitement des complications infectieuses (souvent respiratoires ou urinaires), éviter l'immobilisation, la constipation, la dénutrition, les accidents thrombo-emboliques. La prévention des chutes est impérative car la morbidité et la mortalité due à ces accidents sont importantes.

J. Revalidation

La revalidation est indispensable et doit être initiée précocement. Le projet thérapeutique sera élaboré et suivi par l'équipe soignante. Les interventions rééducatives s'appuieront sur la connaissance de la physiopathologie de la maladie (compensation de la perte des mouvements automatiques par des mouvements volontaires, privilégier les techniques de kinésithérapie passives en phase « off », ...). L'évaluation régulière du patient permet de définir les priorités et d'adapter la rééducation aux comorbidités et au stade évolutif de la maladie. Les troubles moteurs bénéficieront surtout de la kinésithérapie et de l'ergothérapie. Les troubles de la parole et de la déglutition méritent une mise au point (observation externe, fibroscopie,...) et une rééducation spécifique (logopédie). En phase avancée de la maladie, la rééducation contribue au bien-être du patient par l'entretien des fonctions vitales et la prévention des complications (escarres,...).

K. Prévention

Suivant l'hypothèse étiopathogénique énoncée ci-dessus, l'identification de facteurs génétiques et d'agents toxiques de l'environnement pourrait contribuer à définir une approche préventive de la maladie de Parkinson. Des syndromes parkinsoniens secondaires (toxiques, médicamenteux, ...) pourraient être évités.

La prise en charge de la personne âgée qui présente une maladie de Parkinson est multidisciplinaire

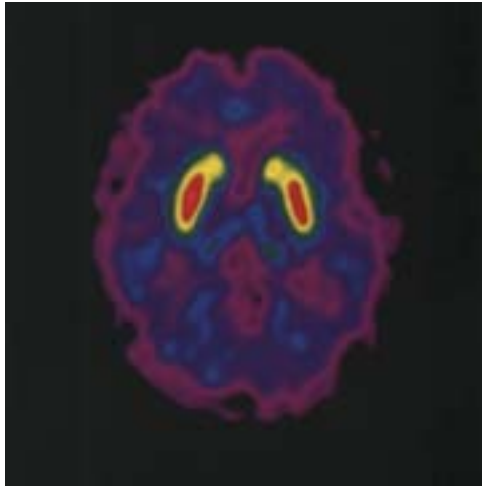
La lévodopa est l'antiparkinsonien de choix. La revalidation kinésithérapeutique doit être initiée précocement

Les patients âgés sont particulièrement sensibles aux effets secondaires des médicaments antiparkinsoniens

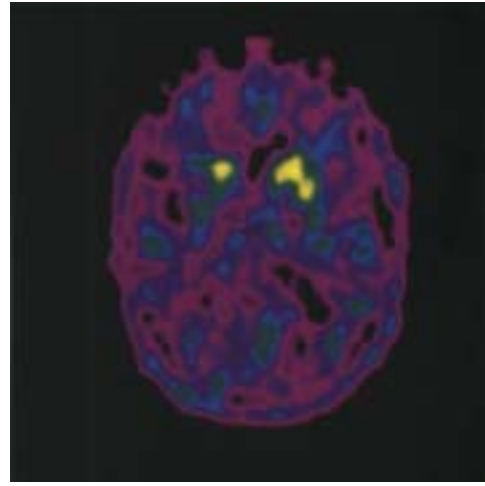
Une détérioration de l'état clinique doit faire rechercher une affection intercurrente

Des syndromes parkinsoniens secondaires (surtout médicamenteux) pourraient être évités

Figure 1 (18 F) fluoro-dopa



Sujet âgé normal



Maladie de Parkinson

Démonstration de l'accumulation de la (18F)fluoro-dopa dans le striatum d'un sujet âgé normal et de la diminution d'activité (prédominant au niveau du putamen) dans la maladie de Parkinson.