

LA VIGNETTE THÉRAPEUTIQUE DE L'ÉTUDIANT

La maladie de Parkinson débutante

V. DELVAUX (1), G. MOONEN (2), G. GARRAUX (3)

RÉSUMÉ : Nous proposons une réflexion diagnostique et thérapeutique à propos du cas d'un patient adressé pour un tremblement inaugural prédominant aux membres supérieurs. Ce cas permet d'évoquer la sémiologie extrapyramidale et les diagnostics différentiels qui s'y rapportent. Une fois le diagnostic établi, se pose la question du traitement qu'il soit médicamenteux, chirurgical ou autre (rééducation fonctionnelle).

MOTS-CLÉS : Syndrome extrapyramidal - Tremblement - Traitement antiparkinsonien

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson est une des affections neurodégénératives les plus fréquentes. Les estimations de prévalence de cette maladie varient selon les études entre 0,1 et 4/1.000.

La prévalence de la maladie de Parkinson augmente avec l'âge à partir de 50 ans, pour atteindre 1,5% de la population âgée de plus de 60 ans. Le sex ratio est de 1.

La maladie de Parkinson se définit cliniquement par des troubles moteurs : Tremblement de repos, Rigidité, Akinésie, et altération des réflexes de Posture (TRAP). Anatomiquement, elle se caractérise par une perte des neurones dopaminergiques mésencéphaliques, particulièrement de la pars compacta de la substance noire et par la présence de corps de Lewy au sein des neurones résiduels.

Le traitement consiste principalement en l'administration de la L-Dopa, précurseur de la dopamine, et d'agonistes dopaminergiques. Ce traitement n'a toutefois qu'un effet symptomatique et en particulier n'empêche pas l'évolution du processus dégénératif. Il ne prévient pas non plus la survenue des complications de la thérapeutique dopaminergique que sont les fluctuations motrices et les dyskinésies, complications qui au stade évolué de l'affection contribuent à la perte d'autonomie du patient.

L'histoire clinique rapportée ci-dessous est celle d'un patient adressé à la consultation de neurologie pour mise au point d'un tremblement. Cet exemple permet de discuter la démarche diagnostique et la stratégie thérapeutique.

VIGNETTE CLINIQUE

Monsieur A.X, 62 ans se présente à la consultation de neurologie pour mise au point d'un tremblement du membre supérieur droit apparu

TITLE

SUMMARY : We present a discussion on the treatment options in the case of a patient seen at the outpatient abnormal movement clinic for a resting tremor of both hands. Signs and symptoms of the parkinsonian syndrome are summarized as well as the current treatment options of early Parkinson's disease.

KEYWORDS : Extrapyramidal syndrome - Tremor - Treatment of Parkinson's disease

de façon insidieuse depuis quelques mois et d'évolution lentement progressive.

Ce tremblement est présent au repos et semble s'accroître en période de stress ou d'effort intellectuel. Le patient rapporte également une certaine lenteur de la motricité et une modification de l'écriture. Le patient n'a pas d'antécédents médicaux ou chirurgicaux significatifs.

Il ne présente aucun facteur de risque cardiovasculaire. Il ne prend aucune médication. Les antécédents familiaux ne comportent pas de pathologie neurologique.

A l'examen neurologique, la station debout est correcte. A la marche, on note une diminution du ballant des membres supérieurs prédominant nettement à droite. La longueur des pas reste normale et il n'y a pas de décomposition du volte face.

Le faciès est paucimimique, et on observe un tremblement de repos régulier de l'extrémité distale des membres supérieurs prédominant lui aussi à droite. Il y a une rigidité bilatérale mais asymétrique (D>G) renforcée lors de l'épreuve du comptoir de Froment. Il existe une micrographie.

QUESTIONS

1a) Quels sont les éléments anamnestiques et sémiologiques permettant d'orienter votre diagnostic ?

1b) Envisagez-vous des examens complémentaires ?

1c) Quels sont les diagnostics différentiels à envisager ?

2a) Votre diagnostic posé, envisagez-vous de traiter le patient ?

2b) Si oui, quelle sera votre stratégie thérapeutique ?

3) Quelles recommandations formulez-vous à votre patient outre votre prescription médicamenteuse ?

(1) Chef de Clinique, (2) Chef de Service, (3) Maître de Recherche FRS-FNRS, Service de Neurologie, Université et CHU de Liège.

RÉPONSES

RÉFLEXION DIAGNOSTIQUE

1a) La plainte initiale du patient est un tremblement de repos asymétrique prédominant au membre supérieur droit. L'examen neurologique révèle de nombreux signes de la lignée extrapyramidale permettant d'orienter le diagnostic vers une éventuelle maladie de Parkinson «débutante» (1).

Les premiers signes de la maladie de Parkinson apparaissent souvent de façon insidieuse et intermittente et le tremblement reste le motif de consultation initiale le plus fréquent.

Parallèlement à l'anamnèse systématique qui recherchera d'éventuelles étiologies des syndromes parkinsoniens secondaires, l'objectif de l'examen neurologique sera au cours de cette étape, de faire un inventaire précis des signes moteurs et non moteurs observables au début de la maladie de Parkinson.

Parmi les signes moteurs, se trouve le tremblement de repos souvent discret, intermittent et n'apparaissant que dans certaines postures de relâchement musculaire, (main posée sur la cuisse, doigts en légère pronation), voire après sensibilisation, (calcul mental par exemple). Ce tremblement disparaît dans le sommeil et à l'inverse est aggravé par le stress (qu'est censé induire le calcul mental). Sa répartition topographique initiale la plus typique est distale et unilatérale ou au moins à prédominance unilatérale

La rigidité retrouvée chez Monsieur A.X. fait également partie des signes moteurs à rechercher. Tout comme le tremblement, elle peut être discrète au début de la maladie, asymétrique et prédominer aux extrémités, en fait elle prédomine là où prédomine le tremblement; elle aussi disparaît dans le sommeil et s'accroît en période de stress. A souligner qu'une «fausse roue dentée peut être perçue en cas de composante posturale importante du tremblement.

L'akinésie est un autre signe moteur de la maladie de Parkinson, qui s'évalue en observant les mouvements spontanés et automatiques du patient, en particulier, les éventuelles difficultés à initier ce mouvement (akinésie *sensu stricto*), son ralentissement (bradykinésie) et sa réduction d'amplitude (hypokinésie). Notre patient présente une paucimimie, une micrographie et une bradykinésie

Au stade débutant de la maladie tel que se présente notre patient, on ne retrouve pas chez Monsieur A.X. de signes non moteurs (symptômes sensitifs et douloureux, troubles psychiques)

1b) La démarche diagnostique s'attache à écarter les autres syndromes parkinsoniens par un examen neurologique précis (vérifiant l'absence de signes atypiques) et par un interrogatoire soigneux à la recherche en particulier d'arguments en faveur d'un syndrome parkinsonien secondaire (2).

Ce n'est qu'en cas de doute, que des examens complémentaires sont nécessaires (3).

L'analyse électrophysiologique, examen peu onéreux, permet de déterminer la fréquence du tremblement et d'enregistrer les muscles agonistes et antagonistes. Cet examen permet donc d'affiner, d'objectiver et de quantifier la séméiologie.

L'imagerie cérébrale ne se justifie que pour vérifier l'intégrité des noyaux gris de la base en particulier pour exclure une exceptionnelle tumeur des noyaux gris centraux en cas de symptomatologie strictement unilatérale. Quant à la biologie, elle est recommandée chez le patient débutant un syndrome parkinsonien avant l'âge de 45 ans afin d'exclure d'autres pathologies particulièrement une maladie de Wilson qui justifie un traitement spécifique.

1c) Dans le cas qui nous occupe, le premier diagnostic différentiel à évoquer est celui des tremblements : physiologique accentué, essentiel, iatrogène, parkinsonien, ...

L'examen neurologique de Mr A.X. montre un tremblement parkinsonien et c'est dès lors le diagnostic différentiel des syndromes parkinsoniens qu'il convient d'envisager surtout en raison de l'impact sur la prise en charge thérapeutique qui diffère selon le diagnostic retenu.

Le tableau I présente une liste non exhaustive des principaux syndromes parkinsoniens de l'adulte.

2a) A l'heure actuelle, on ne dispose d'aucun agent thérapeutique neuroprotecteur ou neuro-réparateur dont l'efficacité chez le patient parkinsonien soit démontrée. Tous les traitements médicamenteux antiparkinsoniens disponibles sont donc symptomatiques. L'objectif général du traitement est de compenser au mieux les symptômes sans avoir l'ambition de les amender totalement. Le patient doit d'emblée en être informé.

2b) La stratégie thérapeutique représente la difficulté majeure du traitement initial de la maladie de Parkinson. Il n'y a pas d'algorithme simple que pourraient utiliser tous les médecins et qui s'appliquerait à tous les patients. En fait, le traitement doit être individualisé. Un certain nombre de principes généraux peuvent toutefois

TABLEAU I. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES PRINCIPAUX SYNDROMES PARKINSONIENS DE L'ADULTE

Maladie de Parkinson idiopathique	<ul style="list-style-type: none"> • Asymétrie de l'akinésie, de la rigidité et/ou du tremblement • Réponse prolongée (>5ans) à la dopathérapie de substitution • S'ils sont présents, les signes suivants sont des arguments également en faveur du diagnostic : <ul style="list-style-type: none"> o Tremblement de repos distal du membre supérieur de type roulet des pilules ou égrener un chapelet ou compter des billets o Dyskinésie dopa-induites • Eléments négatifs importants : <ul style="list-style-type: none"> o Pas de chutes précoces o Pas ou peu de signes végétatifs o Pas de démence o Pas d'hallucinations
Syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédent de prise de neuroleptiques y compris de neuroleptiques « cachés » • L'interruption des neuroleptiques améliore les symptômes mais cette amélioration peut ne survenir qu'après plusieurs semaines voire plusieurs mois • Les signes extrapyramidaux sont symétriques • Coexistence fréquente de mouvements anormaux : dyskinésie tardive, akathisie, « rabbit syndrome »
Atrophie multisystématisée (AMS) synonymes : • Dégénérescence striato-nigrique, • Maladie de Adams, Vandereecken et Van Bogaert • Maladie de Shy et Drager, • Atrophie olivopontocérébelleuse de Déjerine Thomas • AMS de type P • AMS de type C	<ul style="list-style-type: none"> • Dysautonomie précoce et/ou sévère • Coexistence, avec les signes extrapyramidaux, de signes cérébelleux et pyramidaux • Par contre, le syndrome démentiel est exceptionnel • Dyskinésies dopa-induites atypiques au niveau de la face • Absence de réponse satisfaisante et prolongée à la dopathérapie
Paralysie supranucléaire progressive synonyme : Maladie de Steele Richardson Olszewski	<ul style="list-style-type: none"> • Chutes précoces • Paralysie de la verticalité du regard commençant souvent par le regard vers le bas • Blépharospasme également fréquent • Prédominance axiale de la rigidité et de l'akinésie • La posture n'est pas en flexion mais « en extension », en d'autres termes, le dos est droit et non vouté • paralysie pseudobulbaire, dysarthrie et dysphagie sont fréquentes • Evolution vers la démence également fréquente • Absence de réponse satisfaisante et prolongée à la dopathérapie
Démence à corps de Lewy synonyme : Maladie à corps de Lewy corticaux	<ul style="list-style-type: none"> • La démence est une caractéristique majeure et elle peut précéder, coexister avec ou suivre (délai max 1 an) l'apparition des signes parkinsoniens moteurs • Idées paranoïdes • Hallucinations visuelles abondantes et précoces • Fluctuation importante des signes cognitifs au long de la journée • Chutes précoces possibles
Maladie d'Alzheimer	<ul style="list-style-type: none"> • Des signes extrapyramidaux peuvent survenir au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer chez environ 25% des patients. Ils ne sont jamais au devant du tableau clinique.
Parkinsonisme vasculaire ou athéroscléreux	<ul style="list-style-type: none"> • Classiquement, démarche parkinsonienne sans signes parkinsoniens au niveau de la face et des membres. En d'autres termes «marche à petits pas» isolée.
Hydrocéphalie à pression normale synonymes : Hydrocéphalie communicante : Syndrome de Hakim et Adams	<ul style="list-style-type: none"> • Triade classique : troubles de la mémoire, incontinence urinaire et troubles de la marche. La longueur des pas est diminuée, les pieds restent collés au sol et l'équilibre est instable. • Ces patients peuvent par ailleurs, mais rarement présenter un syndrome akinéto-rigide, souvent avec prédominance de l'akinésie.

être dégagés même si certains aspects demeurent controversés (4).

En 2009, les agents thérapeutiques visant à compenser le déficit dopaminergique croissant représentent toujours la pierre angulaire de la prise en charge médicamenteuse initiale des patients parkinsoniens (Tableau II). On considère maintenant qu'un agent dopaminergique doit être débuté dès le diagnostic, même en l'absence d'un handicap fonctionnel signifi-

tif. Cette approche repose sur l'hypothèse selon laquelle les mécanismes cérébraux compensateurs qui s'installent naturellement lors de l'apparition progressive du déficit dopaminergique ont un effet péjoratif sur l'évolution ultérieure de la maladie (4).

Les agents dopaminergiques sont généralement efficaces sur les signes cardinaux de la maladie même si le tremblement peut parfois se montrer plus difficile à contrôler, nécessitant

TABLEAU II. AGENTS DOPAMINERGIQUES DISPONIBLES POUR LE TRAITEMENT INITIAL DES SIGNES CARDINAUX DE LA MALADIE DE PARKINSON

Classe médicamenteuse	Nom commercial	Initiation du traitement	Objectif posologique initial	Principaux effets secondaires
L-DOPA (2)	Prolopa®	¼ 250mg 1-3x/jour	¼ à ½ 250mg 3x/jour	-Dyspepsie -Hallucinations, confusion, troubles psychotiques -Hypotension orthostatique, syncope -Fluctuations motrices, dyskinésies (3)
	Sinémét®	¼ 250 mg 1-3x/jour	¼ à ½ 250 mg 3x/jour	
Agonistes dopaminergiques (1, 4)	Mirapexin® ½ 0,18mg 1-3x/jour	½ cpm 0.7 mg 3x/jour		-Dyspepsie -Hallucinations, confusion, troubles psychotiques -Edème des membres inférieurs -Hypotension orthostatique, syncope -Somnolence voire besoin soudain et invincible de dormir -Dyskinésies -Comportement impulsif (assuétude aux jeux,...)
	Réquip®	0,25mg 1-3 x/jour	3mg 3x/jour	
I-MAO-B (1, 5)	Azilect®	1 mg/jour	1 mg/jour	- Dyspepsie - Arthralgies - Syndrome sérotoninergique
	Eldépryl®	5mg/jour	10 mg/jour	

1) Remboursement selon le chapitre IV (après autorisation du médecin conseil).

2) Prolopa 125 et 250 mg renferment respectivement 100mg et 200 mg de L-DOPA.

Sinémét 125 et 250 mg renferment respectivement 125mg et 250 mg de L-DOPA.

Outre la L-Dopa, on trouve aussi un inhibiteur de la Dopa-décarboxylase dans la prolopa (benzéraside) et le sinémét (carbidopa). Ces inhibiteurs ne franchissent pas la barrière hématoencéphalique.

3) Il s'agit d'effets secondaires à moyen et à long terme qui représentent le principal obstacle à une utilisation inconditionnée de la L-DOPA chez tous les patients quelque soit leur âge.

4) Les agonistes dérivés de l'ergot, Parlodel® et Permax®, sont maintenant considérés comme obsolètes en raison du risque de développement d'une valvulopathie cardiaque. Le patch de Neupro® n'est pas encore disponible en Belgique.

5) L'effet thérapeutique s'installe souvent en 4 à 6 semaines.

une escalade thérapeutique. Parmi les différentes classes médicamenteuses disponibles, la lévodopa ou L-DOPA, un précurseur de la dopamine utilisé depuis la fin des années soixante, reste le gold standard du traitement antiparkinsonien, seule ou en association avec d'autres agents dopaminergiques (voir ci-dessous). Malheureusement son utilisation prolongée, souvent à doses croissantes, conduit à l'apparition de complications invalidantes sous la forme de fluctuations quotidiennes de l'état clinique entre des périodes de bien être, des phénomènes de blocages moteurs et des dyskinésies, lesquelles sont des mouvements anormaux involontaires. Outre le degré de dénervation dopaminergique (lequel est proportionnel à la durée d'évolution de la maladie), on pense que le caractère pulsatile de la stimulation pharmacologique des récepteurs dopaminergiques est un autre facteur responsable du développement de ces complications motrices invalidantes.

On sera donc attentif à adopter une stratégie thérapeutique visant à diminuer le risque d'apparition de ces complications motrices surtout chez des patients jeunes. La première mesure consiste donc à une utilisation toujours parcimonieuse de L-DOPA. Chez un individu jeune, on préférera débiter une monothérapie par un agoniste dopaminergique ou un inhibiteur de la monoamine oxydase de type B (5). Cette approche permet probablement de retarder l'apparition des complications motrices mais souvent au prix d'un moins bon contrôle de la symptomatologie motrice par rapport à la L-DOPA. Il n'y a pas de bénéfice à attendre de l'association de deux agonistes. Notons que la rotigotine (Neupro®), un nouvel agoniste dopaminergique à administration transdermique, n'est pas encore disponible sur le marché belge. Un effet secondaire souvent méconnu des agonistes est l'apparition d'un comportement impulsif (jeu pathologique,...) qui, dans certains cas,

TABLEAU III. QUELQUES AGENTS NON-DOPAMINERGIQUES DISPONIBLES POUR LE TRAITEMENT INITIAL DE LA MALADIE DE PARKINSON

Classes médicamenteuses	Indications	Nom commercial	Initiation du traitement	Objectif posologique initial	Principaux effets secondaires
Anticholinergiques	Tremblement de repos	Akineton®	½ 2mg 3X/jour	2 mg 3X/jour	- Vision trouble, glaucome à angle fermé - Hallucinations, confusion, - troubles psychotiques. - Rétention urinaire - Tachycardie - Xérostomie
		Artane® Kemadrin® Tremblex®	½ 2mg 3X/jour ½ 5mg 3X/jour 0,5 mg/jour	2 mg 3X/jour 5 mg 3X/jour 1 mg/jour	
Bêta-bloquants	Tremblement de posture et d'action	Inderal®	½ 40 mg 3X/jour	80 mg/jour	- Bradycardie, hypotension, impuissance érectile - Fatigue, dépression - Bronchospasme
Benzodiazépines	Rêves animés, troubles comportement en stade REM	Rivotril®	3-5 gouttes (2,5mg/ml)	3-10 gouttes (2,5mg/ml)	- Somnolence - Troubles de coordination des mouvements - Dépression

peut conduire à des conséquences dévastatrices sur le plan socio-familial. Enfin, des études sont en cours afin de vérifier si l'administration, dès le diagnostic, de L-DOPA en association avec un inhibiteur de la métabolisation périphérique de la dopamine (Stalevo®) permet de retarder l'apparition des complications motrices.

A côté des agents dopaminergiques, notre arsenal thérapeutique antiparkinsonien comporte une série d'autres substances dont le choix est dicté par la sémiologie clinique (Tableau III). En l'absence de contre-indication, un essai par anticholinergiques est parfaitement justifié chez un patient jeune avec une symptomatologie parkinsonienne trémulante dominante comme c'est le cas de notre patient Mr A.X. On se méfiera par contre de leur utilisation chez le sujet âgé, surtout s'il présente des troubles cognitifs. En présence d'un tremblement mixte, la composante posturale et d'action justifie parfois un essai par bêta-bloquants comme le propranolol. Les troubles de l'humeur, les troubles neuropsychiatriques et les troubles du sommeil, qui précèdent parfois de plusieurs années l'apparition des premiers signes moteurs, peuvent également faire l'objet de mesures thérapeutiques appropriées dans le détail desquelles nous n'entrerons pas dans la mesure où elles ne sont pas spécifiques de la maladie de Parkinson.

3) La revalidation fonctionnelle est un aspect essentiel du traitement en parallèle avec la stratégie médicamenteuse.

Cette rééducation comporte diverses modalités : kinésithérapie, ergothérapie et logopédie qui s'envisagent en fonction du handicap persistant malgré le traitement médicamenteux. A

cet égard, il convient de rappeler que la maladie de Parkinson figure sur la liste E des affections justifiant un remboursement préférentiel de la kinésithérapie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jankovic J.— Parkinson's disease : clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, **79**, 368-376.
2. Caslake R, Moore JN, Gordon JC, et al.— Changes in diagnosis with follow-up in an incident cohort of patients with parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, **79**, 1202-1207.
3. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, et al.— Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2006, **66**, 968-975.
4. Schapira AH, Obeso J.— Timing of treatment initiation in Parkinson's disease : a need for reappraisal? *Ann Neurol*, 2006, **59**, 559-562.
5. Aminoff MJ.— Treatment should not be initiated too soon in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2006, **59**, 562-564.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G. Moonen, Service de Neurologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.