

LA MALADIE DE PARKINSON ICI ET MAINTENANT une étude de cinquante cas

N. SKELTON (1), M. CORNETTE (2)

RÉSUMÉ : Les conceptions physiopathologiques et la prise en charge de la maladie de Parkinson idiopathique ont beaucoup évolué depuis une dizaine d'années. Nous présentons une analyse de 50 patients examinés en 2007, fournissant un «cliché» actuel de l'affection dans notre région. Ces patients, dont l'affection évolue depuis 1 à 16 ans (moyenne 5,5 ans) sont encore la plupart dans un stade fonctionnel acceptable et les complications motrices (fluctuations et dyskinésies) ne surviennent pas avant 5 ans d'évolution; elles n'affectent qu'un quart de nos patients et sont rarement très invalidantes. Les troubles non moteurs sont fréquents, ils sont détaillés dans notre étude; ils doivent être recherchés et efficacement pris en charge. Certains d'entre eux (troubles olfactifs, troubles du comportement du sommeil paradoxal) sont très spécifiques et présents au stade préclinique. La dépression touche 20 % des patients. La démence est rare (4 cas) et son apparition est liée à la durée d'évolution ainsi qu'à l'âge et au sexe. La lévodopa reste la base de la thérapeutique, en association après quelques années aux agonistes dopaminergiques et aux inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase. Une discussion étoffée compare nos résultats à la littérature récente et offre ainsi un panorama des connaissances actuelles sur cette affection.

MOTS-CLÉS : *Maladie de Parkinson - Fluctuations motrices - Symptômes non moteurs - Traitement*

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson idiopathique (MPI) est la deuxième affection dégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer; elle affecte 2 à 3% des personnes âgées de plus de 75 ans. Il s'agit d'une affection dégénérative du système extrapyramidal d'étiologie inconnue qui se manifeste par un tremblement de repos, des troubles du tonus et une akinésie, diversement associés (1). Il s'agit d'une affection décrite il y a plus de 150 ans et dont les conceptions neuropathologiques et physiopathologiques ainsi que les traitements ont beaucoup évolué ces dernières années (Tableau I) (2).

Il nous a paru intéressant d'analyser 50 cas de patients parkinsoniens vus à la consultation de neurologie du CHBA de Seraing au cours de l'année 2007 et d'établir ainsi un «cliché» actuel de cette maladie dans notre région. On sait actuellement que la maladie de Parkinson est également caractérisée par la présence de troubles non moteurs parfois présents au stade préclinique (3).

Ceux-ci ont longtemps été ignorés mais il apparaît que ces symptômes influencent fortement la qualité de vie du patient, bien plus que les symptô-

PARKINSON'S DISEASE HERE AND NOW, A STUDY OF 50 CASES

SUMMARY : Over more than ten years, the pathophysiological conceptions as well as the management of the idiopathic Parkinson's disease have considerably improved. We present a study of 50 patients examined during the year 2007 which represent a «cliché» of the pathology current in our area. These patients, whose pathology has been developing since 1 to 16 years (5,5 years average) are still for the time being in an acceptable functional stage. Their motor complications (fluctuations and dyskinesias) do not occur before a period of 5 years; they affect only about 25% of patients and do not engender serious disabilities in most cases. The non-motor symptoms often occur and are developed in our study. These symptoms need to be detected and treated efficiently. Some of these non-motor symptoms (olfactory troubles, rapid eye movement sleep behaviour disorder) are quite specific and can be noticed at the preclinical stage. Depression affects 20 % of the patients whereas dementia is relatively seldom (4 cases). The development of dementia is tied up to the duration of evolution, the age and sex. Levodopa treatment remains the basis for such a disease. After a period of a few years dopamine agonists and catechol-O-methyl transferase inhibitors are combined to Levodopa. A discussion compares our results to the recent literature and provides an overview of the present knowledge concerning this disease.

KEYWORDS : *Parkinson's disease - Motor fluctuations - Non motor symptoms - Treatment*

mes moteurs classiques pour lesquels le traitement est clairement établi et de mieux en mieux géré. Nous discuterons nos résultats à la lumière de la littérature récente.

POPULATION ET MÉTHODOLOGIE

Un groupe de 50 patients a été constitué. La plupart (soit 44 patients) ont été sélectionnés dans l'ordre chronologique de consultation de

TABLEAU I. ÉVOLUTION DES CONNAISSANCES AU COURS DES DEUX DERNIERS SIÈCLES (2)

200 ans	<i>Essay on the shaking palsy</i>	1817
140 ans	Parkinson familial	1880
100 ans	Corps de Lewy	1912
90 ans	Perte neuronale dans le locus niger	1919
80 ans	Parkinson post-encéphalite	1920-1930
40 ans	Déficit en dopamine de la voie nigro-striée et traitement par L-dopa	1960-1970
25 ans	MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine)	1980
10 ans	Génétique du Parkinson, α -synucléine	1997
5 ans	Stades de Braak	2003
2 ans	Atteinte sous-muqueuse : olfactive, digestive	2006

(1) Assistante, (2) Interniste neurologue, Centre hospitalier du Bois de l'Abbaye, Liège.

TABLEAU II. STADE DE LA MALADIE SELON L'ÉCHELLE MODIFIÉE DE HOEHN ET YAHR.

Stade 0	Pas de signes parkinsoniens
Stade 1	Maladie unilatérale
Stade 1,5	Maladie unilatérale avec atteinte axiale
Stade 2	Maladie bilatérale, sans trouble de l'équilibre
Stade 2,5	Maladie bilatérale légère, récupération de l'équilibre après avoir été tiré gentiment en arrière (pull test)
Stade 3	Maladie bilatérale légère à modérée; une certaine instabilité posturale (pull test anormal); physiquement indépendant
Stade 4	Handicap sévère mais possibilité de marcher ou de rester debout sans aide
Stade 5	Patient en chaise roulante ou alité sauf avec aide

neurologie du Dr Cornette en 2007; les six autres ont été choisis au hasard parmi les patients suivis par le Dr Cheslet, neurologue au CHBA, durant la même période. Les critères de sélection étaient les suivants : diagnostic de MPI retenu par le médecin spécialiste; les syndromes parkinsoniens secondaires ont été exclus. Nous avons recueilli les informations suivantes : données démographiques, date d'apparition des symptômes et du diagnostic, tableau clinique actuel, traitement initial et actuel. En ce qui concerne les symptômes non moteurs, sur base de l'anamnèse, nous avons relevé les données suivantes : constipation, troubles du comportement du sommeil paradoxal, troubles olfactifs et dépression. Tous nos patients ont été classés selon différentes échelles d'évaluation.

a) *Stade de Hoehn et Yahr*

L'objectif de cette échelle est de déterminer le stade évolutif de la maladie. Elle permet une évaluation globale du patient (1). Les différents stades sont repris dans le tableau II.

b) *Echelle d'activité de la vie quotidienne de Schwab et England*

C'est une échelle fonctionnelle qui tente de quantifier l'impact de la maladie sur les activités de la vie quotidienne (Tableau III) (1).

c) *Echelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS) (1)*

Basée sur un questionnaire comportant 10 items, chacun étant coté de 0 à 6. Le score maximum est donc de 60. Un épisode dépressif majeur peut être affirmé pour un score égal ou supérieur à 35.

d) *Mini Mental State (MMS)*

Il a été pratiqué au moindre doute de détérioration cognitive.

TABLEAU III. ECHELLE D'ACTIVITÉ DE LA VIE QUOTIDIENNE DE SCHWAB ET ENGLAND

100%	Totalement indépendant. Est capable d'effectuer toutes les activités sans lenteur, difficulté ou gêne. Tout a fait normal, n'ayant conscience d'aucune difficulté.
90%	Complètement indépendant. Est capable d'effectuer toutes les activités avec un certain degré de lenteur, de difficulté et de gêne. Peut mettre deux fois plus de temps. Commence à avoir conscience de ses difficultés.
80%	Complètement indépendant dans la plupart des activités. Met deux fois plus de temps. Conscient de ses difficultés et de sa lenteur.
70%	Pas complètement indépendant. Beaucoup de difficultés pour certaines activités. Trois à quatre fois plus lent dans certaines d'entre elles. Peut passer une grande partie de la journée pour les activités de base.
60%	Partiellement dépendant. Peut effectuer un certain nombre d'activités, mais très lentement et avec beaucoup d'effort, fait des erreurs : certaines activités sont impossibles.
50%	Est plus dépendant. Doit être aidé dans la moitié des activités, plus lent. Difficulté pour chaque chose.
40%	Très dépendant. Peut effectuer toutes les activités avec aide, mais peu d'entre elles seul.
30%	Effectue seul peu d'activités, avec effort, mais ne fait que les commencer seul. Plus d'aide est nécessaire.
20%	Ne fait rien seul. Peut légèrement aider pour certaines activités. Invalidé sévère.
10%	Totalement dépendant, ne peut aider en rien, complètement invalide.
0%	Certaines fonctions végétatives telles que la déglutition, les fonctions urinaires et les fonctions intestinales sont altérées. Alité.

Notre population est constituée de 60% d'hommes et de 40% de femmes (sex ratio : 1,5). Ils sont âgés de 54 à 87 ans (moyenne de 74,8 ans). La durée d'évolution de la maladie est comprise entre 1 an et 16 ans avec une moyenne de 5 ans et demi. Nous avons également constitué une population de cas témoins, appariés pour l'âge et le sexe en interrogeant cinquante patients consécutifs reçus à la consultation de neurologie ou des maladies vasculaires pendant la même période.

RÉSULTATS

TABLEAU CLINIQUE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

Dans notre série, les premiers symptômes moteurs apparaissent en moyenne à l'âge de 68 ans (de 51 ans à 80 ans) et la moyenne d'âge est de 69 ans lorsque le diagnostic est posé. La période pour établir le diagnostic est en moyenne de 11 mois.

Le symptôme moteur prédominant lors du diagnostic est le tremblement de repos dans 68% des cas (34 patients) et la bradykinésie dans 32% des cas. La rigidité n'est jamais le symptôme moteur

prédominant au diagnostic, mais elle est toujours présente.

TABLEAU CLINIQUE AU MOMENT DE LA CONSULTATION DE 2007

Echelles d'évaluation

Stade de Hoehn et Yahr

Dans notre population, on dénombre 2 patients (4%) au stade 0, 3 patients (6%) au stade 1, 14 patients (28%) au stade 1,5, 13 patients (26%) au stade 2, 12 patients (24%) au stade 2,5 et 6 patients (12%) au stade 3. Aucun de nos patients n'a atteint le stade 4 ou 5 (Fig. 1).

Echelle d'activité de la vie quotidienne de Schwab et England

Notre population comporte 3 patients (6%) avec un score de 100% sur l'échelle de Schwab et England, 14 patients (28%) ont un score de 90%, 17 patients (34%) ont un score de 80%, 10 patients (20%) ont un score de 70%, 3 patients (6%) ont un score de 60%, 2 patients (4%) ont un score 50% et 1 patient (2%) un score de 40%. Nous n'avons aucun patient dont le score soit inférieur à 40% (Fig. 2).

Symptômes moteurs

Au moment de la consultation de 2007, tous nos patients présentent à des degrés divers une bradykinésie, une rigidité et, parfois, un tremblement. Ce sont les trois symptômes de la triade diagnostique; 36% des patients présentent également un trouble de l'équilibre. Au moment du diagnostic, le tremblement est le symptôme moteur prédominant pour 34 patients (68%); au moment de la consultation de 2007, le tremblement reste le symptôme moteur prédominant pour uniquement 11 d'entre eux (22%).

Complications liées au traitement

Douze patients (24%) présentent des dyskinésies. La durée d'évolution de la maladie de ces patients est supérieure à dix ans pour 8 d'entre eux, est de huit ans pour deux autres et de six et cinq ans pour les deux derniers. Neuf patients (18%) présentent des fluctuations motrices (FM) : akinésie de fin de dose, périodes off. Leur durée d'évolution est supérieure à 10 ans pour 6 d'entre eux, elle est comprise entre 6 et 9 ans pour 3. Aucun patient ayant une durée d'évolution de la maladie inférieure à 5 ans ne présente de complications motrices. Parmi les 9 patients qui signalent des FM, 6 présentent également des fluctuations non motrices. L'unique patiente souffrant de dystonie du pied a une MPI évoluant depuis 16 ans.

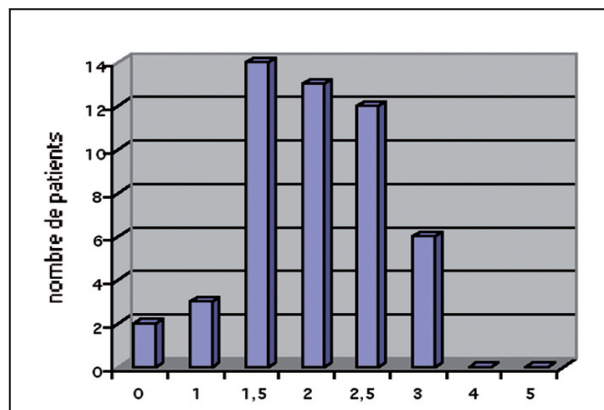


Figure 1. Répartition du nombre de patients en fonction du stade de la maladie (selon échelle de Hoehn et Yahr).

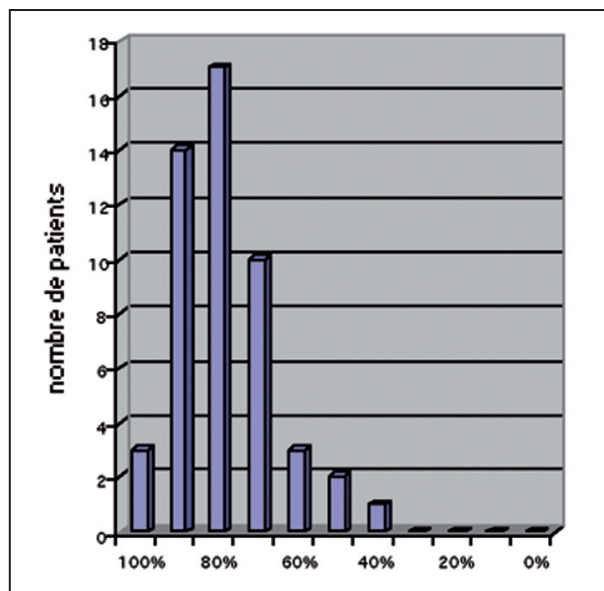


Figure 2. Répartition du nombre de patients en fonction du stade de la maladie (selon échelle de Schwab et England).

Symptômes non moteurs

Troubles de l'olfaction

Vingt-deux patients (44%) ont remarqué qu'ils présentaient une perte de l'odorat. Par comparaison, ce déficit n'est retrouvé que chez 6 patients (12%) dans le groupe contrôle.

Troubles du comportement du sommeil paradoxal (TCSP)

Chez le sujet normal, la période du sommeil paradoxal s'accompagne d'une atonie musculaire. Chez le parkinsonien, il existe un découplage et le patient est capable d'agir ses rêves en ayant parfois des gesticulations violentes. Ce trouble serait caractéristique des α -synucléinopathies. Sur base de l'anamnèse du patient et dans la mesure du possible du conjoint,

nous avons relevé 15 patients (30%) qui présentent des TCSP; dans notre population témoin, on en dénombre 1 soit 2%.

Constipation

Parmi nos cinquante sujets parkinsoniens, 30 (60%) signalent une constipation chronique et consomment régulièrement des laxatifs; ils sont 15 (30%) dans le groupe témoin.

Dépression

L'anxiété et la dépression peuvent apparaître dès le début de la maladie contrairement à la démence qui reste de survenue tardive. Nous avons évalué la présence de symptômes dépressifs de nos patients grâce à l'échelle MADRS. Dix d'entre eux (20%) sont considérés comme dépressifs.

Troubles cognitifs et démence

Quatre patients (8%) ont des troubles cognitifs avec un score MMS inférieur à 24. La durée d'évolution depuis le début de la maladie est respectivement de 6, 9, 10, et 16 années; leur âge respectif est de 84 ans, 87 ans, 64 ans et 78 ans. Deux séjournent en maison de repos et de soins et ne posent guère de problème; les deux autres vivent en famille; l'un reçoit du donépézil (Ariccept®) et l'autre de la rivastigmine (Exelon®) en plus du traitement antiparkinsonien.

Troubles psychotiques et confusionnels

Les quatre patients déments ont présenté à l'une ou l'autre reprise des troubles «psychotiques» avec hallucinations, désorientation, agitation nocturne. Deux de nos patientes âgées de 70 et 72 ans, non démentes, ont également présenté des états confusionnels transitoires. La durée de leur maladie est respectivement de 6 et 14 ans. Ces états ont été traités par un retour à une monothérapie à la lévodopa avec diminution éventuelle des doses et par l'adjonction de petites doses (25 à 50 mg) de clozapine (Lepone®). Quatre de ces patients sont toujours sous clozapine.

Hypotension orthostatique

30% de nos patients présentent une hypotension orthostatique au moment de la consultation de 2007. Elle est rarement symptomatique.

Fluctuations non motrices

Certains symptômes non moteurs apparaissent de façon fluctuante : angoisse, sudation, oppression thoracique etc. Douze patients (24%) présentent de telles fluctuations. Parmi ceux-ci, 6 présentent aussi des fluctuations motrices.

TRAITEMENT

Traitement médicamenteux initial

Seul 1 patient sur les 50 n'a pas encore bénéficié d'un traitement médicamenteux : il s'agit d'une forme trémulante peu invalidante. Le traitement médicamenteux initial fut la lévodopa pour 38 patients, un agoniste dopaminergique pour 4 patients et un anticholinergique pour 7 patients. Aucun des patients ne bénéficiait d'une association au départ. Il nous est également apparu intéressant de spécifier le type de traitement en fonction de l'âge au moment du diagnostic. Nous avons constitué trois sous-groupes en fonction de l'âge des patients : inférieur à 60 ans pour le premier, compris entre 60 et 69 ans pour le second et égal ou supérieur à 70 ans pour le dernier groupe (Fig. 3).

Traitement actuel

Trois de nos patients ne bénéficient d'aucun traitement pharmacologique antiparkinsonien en 2007, ce sont des formes trémulantes peu invalidantes (dont 2 ont arrêté leur traitement car le rapport efficacité/tolérance était insuffisant). Trente et un patients sont traités par une monothérapie : pour 28 d'entre eux, il s'agit de lévodopa et pour les 3 autres d'agoniste dopaminergique. Sept patients sont traités par une association de lévodopa et d'agoniste dopaminergique. Deux patients sont traités par lévodopa et inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT). Six patients sont traités par lévodopa, inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase et agoniste dopaminergique. Un patient est traité par lévodopa, inhibiteur de la monoamine oxydase B et agoniste dopaminergique. Le tableau IV synthétise nos constatations à ce sujet. On constate que 44 patients ont recours à la lévodopa et 17 aux agonistes dopaminergiques. Trois patients sont traités par Amantan® afin de contrô-

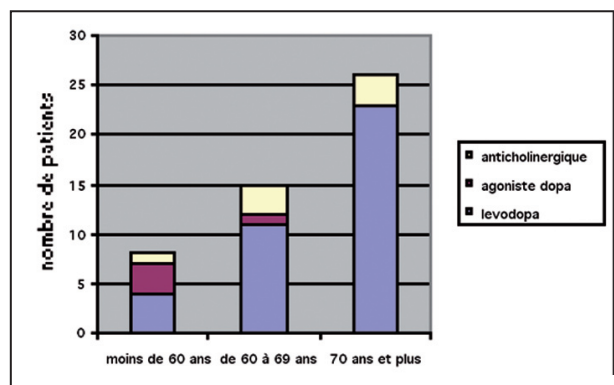


Figure 3. Type de traitement instauré au moment du diagnostic, en fonction de l'âge.

TABLEAU IV. TYPE DE TRAITEMENT DONT BÉNÉFICIENT NOS PATIENTS

Absence de traitement	3 patients
Lévodopa	28 patients
Agoniste dopaminergique	3 patients
Lévodopa et agoniste dopaminergique	7 patients
Lévodopa et inhibiteurs de COMT	2 patients
Lévodopa, inhibiteur de COMT et agoniste dopaminergique	6 patients
Lévodopa, agoniste dopaminergique et inhibiteur de la monoamine oxydase B	1 patient

ler leurs dyskinésies. De nombreux patients sont sous Motilium® et quelques-uns prennent de la 9- α -fluorohydrocortisone pour leur hypotension orthostatique.

DISCUSSION

Notre série de patients vus en 2007 est conforme à ce que l'on décrit dans la littérature actuelle. Différents points méritent néanmoins d'être discutés.

TABLEAU CLINIQUE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

Le début de la maladie survient rarement avant 40 ans ou après 80 ans, 80% des cas débute entre 40 et 75 ans. Dans notre série, l'âge moyen d'apparition des premiers symptômes est de 68 ans, ce qui est tard par rapport à la littérature où l'on estime que l'âge moyen de début de la phase symptomatique est de 55 ans (1).

Les grandes séries comportent pêle-mêle des cas sporadiques et des cas familiaux, dont on sait que le début peut être précoce, ce qui abaisse l'âge moyen d'apparition de la maladie. Dans notre série, nous ne comptons aucun cas à début précoce, ni de forme familiale. Le pourcentage de forme trémulante (68%) est conforme à ce que l'on retrouve dans la littérature (70%) (1).

TABLEAU CLINIQUE AU MOMENT DE LA CONSULTATION DE 2007

Symptômes moteurs

Les patients, même à évolution prolongée, gardent longtemps une certaine autonomie; aucun stade 4 ou 5 selon l'échelle de Hoehn et Yahr n'est atteint, ce qui confirme l'aphorisme de N. Quinn : «un patient en permanence en chaise roulante n'est pas atteint d'une MPI» (4).

Certains auteurs ajoutent les troubles de l'équilibre à la triade symptomatique. Nous pensons, et notre étude le confirme, que les troubles de

l'équilibre interviennent plus tardivement, après plusieurs années d'évolution.

Complications liées au traitement

Les complications motrices apparaissent après la période de «lune de miel». On distingue les fluctuations motrices, qui correspondent à la réapparition des symptômes parkinsoniens, et les mouvements anormaux (dyskinésies ou dystonie). La dopathérapie au long cours est impliquée dans les mécanismes physiopathologiques de ce type de complications. En effet, plusieurs études ont démontré que les patients traités en première intention par lévodopa développaient plus de complications motrices que les patients ayant bénéficié d'un traitement par agonistes dopaminergiques (5).

Neuf de nos patients (18%) présentent des fluctuations motrices; parmi ceux-ci, 7 ont bénéficié d'un traitement par lévodopa en première intention. Douze de nos patients (24%) souffrent de dyskinésies, 10 d'entre eux ont eu la lévodopa comme premier traitement. Dans tous les cas, il s'agit de patients dont la durée d'évolution est supérieure à 5 ans.

Symptômes non moteurs

Une des originalités de notre étude a été d'interroger les patients sur la présence de symptômes non moteurs et de comparer leur fréquence à un groupe témoin apparié pour l'âge et le sexe.

Contrairement aux symptômes moteurs, les symptômes non moteurs n'ont pas toujours été au centre des préoccupations. Néanmoins, leur contribution à l'invalidité et à la diminution de qualité de vie apparaît de plus en plus évidente. Il convient donc de les diagnostiquer et de les traiter efficacement. Par ailleurs, certains d'entre eux sont présents bien avant l'apparition des symptômes moteurs et permettent éventuellement des études de neuroprotection ciblées sur une population à risque. Ils peuvent également être utiles lors de l'élaboration de certains diagnostics différentiels (3). Ces troubles ne sont pas dopaminergiques et résistent donc à la dopathérapie.

Le tableau V reprend une liste assez exhaustive des principaux symptômes non moteurs. Ils sont l'illustration du caractère diffus et pluri-systémique de la maladie de Parkinson.

Troubles de l'olfaction

C'est en 1975 que les troubles olfactifs ont été décrits pour la première fois dans la maladie de Parkinson et, depuis, de nombreuses études y ont été consacrées. Sur base de tests olfactifs, on les retrouve chez 80 à 90 % des patients parkinsoniens; ce déficit est donc plus fréquent que le tremblement.

TABLEAU V. SYMPTÔMES NON MOTEURS

Symptômes cognitivo-psychiques : Dépression, apathie, anxiété, inattention, hallucinations, démence, comportement obsessionnel, confusion, délire, attaques de panique.
Troubles du sommeil : Fragmentation du sommeil, insomnie d'endormissement, syndrome des jambes sans repos, insomnie vraie, hallucinations nocturnes, troubles du comportement du sommeil paradoxal, somnolence diurne, attaques de sommeil, apnées du sommeil.
Symptômes dysautonomiques : Hypotension orthostatique, troubles vésicosphinctériens (urgences mictionnelles, incontinence, dysurie), hypersudations, hypotension postprandiale, anomalies du comportement sexuel (impuissance, hypersexualité), xérophtalmie.
Symptômes gastro-intestinaux : Hypersialorrhée, ageusie, troubles de la déglutition, dysphagie, reflux gastro-oesophagien, vomissement, nausées, constipation, incontinence fécale.
Symptômes sensitifs : Douleur, paresthésie, troubles olfaction.
Autres : Fatigue, séborrhée, perte de poids, prise de poids.

Si on se limite à une simple question du type «avez-vous remarqué une diminution de l'odorat?», on les retrouve chez 45% des patients parkinsoniens (3, 6).

Dans notre étude nous avons décelé, sur base de l'anamnèse, une fréquence de 44% dans la population de sujets parkinsoniens et de 12 % dans notre population témoin.

Tout comme la constipation et les troubles du comportement du sommeil paradoxal, les troubles olfactifs sont présents dès la phase préclinique de la maladie. Outre l'intérêt physiopathologique, ils pourraient représenter un intérêt diagnostique apportant une aide précieuse pour faire le diagnostic différentiel entre les différents syndromes parkinsoniens. En effet, l'atteinte olfactive observée dans la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy et l'atrophie multi-systématisée ne se retrouvent pas dans la paralysie supra-nucléaire progressive, la dégénérescence cortico-basale (qui sont des tauopathies), ni dans le Parkinson vasculaire ou le Parkinson convertif.

Troubles du comportement du sommeil paradoxal

Les troubles du sommeil sont observés chez 60 à 96 % des patients atteints d'une MPI. Les types de perturbation sont extrêmement variés. Ils sont décrits dans le tableau V. Parmi ceux-ci, nous avons apporté une attention particulière aux TCSP qui sont les plus spécifiques. Il s'agit d'une parasomnie caractérisée par l'absence d'atonie musculaire normalement présente lors du sommeil paradoxal et par la présence d'une activité motrice élaborée reproduisant en quel-

que sorte le déroulement de l'activité onirique. Les TCSP se manifestent le plus souvent par la survenue de comportements de nature violente et agressive lors du sommeil paradoxal. On les retrouve dès les premiers stades de la maladie.

La prévalence du TCSP dans la MPI varie selon les études. Sur base de l'anamnèse du patient, mais surtout de son conjoint, on rapporte la présence d'un TCSP chez un tiers des patients parkinsoniens. Il est probable que, en recherchant ce trouble par un enregistrement polysomnographique, on observerait une prévalence plus élevée (3, 7). Dans notre étude on retrouve, sur base de l'anamnèse, des TCSP chez 30 % des patients et chez 2 % dans la population témoin. Ils réagissent électivement bien au clonazépan.

Constipation

Elle est fréquente, retrouvée chez 60% de notre population et chez 30% du groupe contrôle. De nombreuses études montrent l'intérêt du macrogol dans cette affection. Des doses de 39 grammes sont parfois nécessaires (8).

Dépression

Sa fréquence varie suivant les séries (de 10 à 45 %). Elle peut apparaître précocement et paraît indépendante de l'état moteur (3). Dans notre étude, où chaque patient a été testé par l'échelle MADRS, elle est présente dans 20% des cas. On ne peut s'empêcher de penser que mieux les patients sont traités, moins ils sont déprimés.

Troubles cognitifs et démence

Leur fréquence a été diversement appréciée dans les dernières décennies et ces troubles ont souvent été confondus avec les symptômes de type psychotique. Actuellement, les choses commencent à se clarifier. On estime la prévalence à environ 30%, mais il est surtout devenu évident que l'apparition d'une démence est liée à la durée d'évolution de la maladie pouvant survenir après 2 ans dans quelques cas pour atteindre 48 à 60 % des patients après 12 ans d'évolution (9). Les autres facteurs importants sont l'âge et le sexe : après 5 ans d'évolution, la prévalence à 75 ans est de 40 % chez l'homme et 25 % chez la femme alors qu'à 85 ans, les chiffres sont de 62 % et 45 % dans une étude prospective d'une cohorte de 233 patients norvégiens (9).

Dans notre étude, les chiffres sont moins péjoratifs puisque la démence ne touche que 4 patients (8%), mais les tendances décrites par les auteurs norvégiens se retrouvent puisque les durées d'évolution sont de 6, 9, 10 et 16 ans et les âges respectifs de 84, 87, 64 et 78 ans. En particulier, chez le patient le plus jeune de ce groupe, il faut plus de 10 ans d'évolution. Plu-

sieurs études ont rapporté une efficacité relative des anticholinestérasiques comme le donépézil et la rivastigmine (10) et 2 de nos patients en bénéficient.

Troubles psychotiques et confusionnels

Dans notre étude, ils affectent des patients après plus de 6 ans d'évolution. Ils peuvent être réversibles. Ils imposent une diminution du traitement, avec un retour à une monothérapie à la lévodopa, et éventuellement un traitement par clozapine.

Hypotension orthostatique

L'hypotension orthostatique est présente chez 30 % de nos patients après plusieurs années d'évolution. Ce n'est donc pas un symptôme précoce dans la MPI contrairement à ce que l'on constate dans l'atrophie multi-systématisée.

Fluctuations non motrices (FNM)

Elles sont de description récente, souvent mais pas toujours associées aux FM. Leur prévalence varie selon les études, elle dépend de la méthodologie utilisée. On distingue trois sous-groupes de FNM : dysautonomiques (les plus fréquentes), cognitivo-psychiques et sensitivo-douloureuses.

Leur physiopathologie n'est pas parfaitement élucidée. On pense que le système dopaminergique interviendrait comme modulateur sur d'autres systèmes, par exemple, sérotoninergique pour les fluctuations de l'humeur et de l'anxiété et adrénérgique en ce qui concerne les fluctuations dysautonomiques.

Elles ne réagissent pas toujours à l'aménagement de la dopathérapie et posent parfois des problèmes difficiles. On peut recourir suivant les cas, aux benzodiazépines, à l'apomorphine sous-cutanée ou à la Prolopa dispersible® (11).

Dans notre étude, nous nous sommes limités à poser une question ouverte aux patients; 24 % décrivent des FNM. On remarque que 67% des patients qui présentent des fluctuations motrices présentent également des FNM. Nous ne sommes pas en mesure de préciser si elles surviennent de façon concomitante. La proportion de ces patients aurait probablement été plus importante si nous avions utilisé un questionnaire dirigé concernant les différents symptômes non moteurs fluctuants décrits dans la littérature (12).

TRAITEMENT

Actuellement, on n'a pas pu démontrer l'efficacité des traitements dits neuroprotecteurs et on n'est toujours pas en mesure de ralentir le cours évolutif de la maladie. En revanche, on observe une amélioration des aspects pharma-

cocinétiques et pharmacodynamiques des stratégies thérapeutiques symptomatiques dont la L-dopa reste considérée comme la pierre angulaire (13).

La L-dopa agit sur l'akinésie, la rigidité et à un moindre degré, le tremblement; elle permet de diminuer considérablement la gêne fonctionnelle des patients parkinsoniens. Afin de limiter les effets indésirables périphériques, on instaure la dopathérapie de manière progressive et on utilise la dose minimale efficace. L'efficacité de la lévodopa est plus intense et plus durable que celle des agonistes dopaminergiques, mais, contrairement aux agonistes, elle entraîne plus souvent des complications motrices telles que les fluctuations et les dyskinésies. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes, sévères et précoces que le malade est jeune. L'apparition des complications motrices au cours de la dopathérapie a conduit à mettre en question sa position dominante au profit des agonistes dopaminergiques, notamment, lorsque la maladie débute précocement. D'un autre côté, la lévodopa a moins d'effets indésirables cardio-vasculaires et surtout neuro-psychiatriques que les agonistes dopaminergiques (13).

Les agonistes dopaminergiques représentent l'autre grande classe thérapeutique dans le traitement symptomatique de la MP. On distingue deux groupes, d'une part, les dérivés ergotiques et, d'autre part, les dérivés non ergotiques qui ont moins d'effets secondaires. L'avantage de cette classe thérapeutique est l'absence de survenue de complications motrices. Malheureusement, malgré le développement de nouveaux agonistes dopaminergiques, leur efficacité et leur tolérance restent inférieures à celles de la lévodopa; de plus, le risque d'effets indésirables digestifs, cardio-vasculaires et neuropsychiques est plus important, tout particulièrement chez le sujet âgé (13).

La sélégiline est un inhibiteur irréversible de la monoamine oxydase B, enzyme qui intervient dans le catabolisme de la dopamine. Son effet symptomatique modéré en monothérapie a été démontré dans l'étude DATATOP (14). Son effet neuroprotecteur n'a pas pu être formellement démontré (5, 13).

Les inhibiteurs de la COMT diminuent la vitesse de dégradation de la dopamine. De cette manière, ils modifient le profil pharmacocinétique de la lévodopa rendant les taux plasmatiques plus stables. Le seul intérêt de l'amantadine est son efficacité sur les dyskinésies. Les anticholinergiques ont une efficacité modérée sur le tremblement. On évitera de les utiliser chez

le patient âgé, car ils sont délétères sur le plan cognitif (13).

Plusieurs éléments vont influencer notre stratégie thérapeutique :

- l'âge du patient : d'un côté, on trouve les patients jeunes plus exposés aux complications motrices imputées à la lévodopa; de l'autre côté, on trouve les patients âgés chez qui on craint la survenue d'effets indésirables neuropsychologiques,

- les signes et les symptômes, leur sensibilité au traitement, la gêne fonctionnelle et le handicap qu'ils engendrent (13).

Suite à la Conférence nationale de Consensus de Paris en 2000, les recommandations suivantes ont été proposées (13) :

- abstention thérapeutique en cas d'absence de retentissement moteur;

- en cas de gêne minime, on choisira un agoniste dopaminergique, la sélégiline ou un anticholinergique en fonction du symptôme principal et de l'âge du patient;

- en cas de retentissement fonctionnel, on préfère les agonistes dopaminergiques chez le sujet jeune (moins de 60 ans). On aura recours à la lévodopa en cas d'intolérance ou de réponse thérapeutique insuffisante. Chez le sujet âgé (plus de 70 ans), on a d'emblée recours à la dopathérapie.

Par la suite, plusieurs études ont remis en cause ces principes. Malgré une incidence inférieure de complications motrices chez les patients traités par agonistes dopaminergiques par rapport aux patients traités par lévodopa, il n'est pas certain que les agonistes dopaminergiques doivent être privilégiés dans le traitement initial de la MPI. En effet, l'efficacité des agonistes dopaminergiques est inférieure à celle de la lévodopa et ils induisent plus d'effets secondaires, notamment neuropsychiatriques, que la lévodopa (15).

Une notion plus récente est celle de la stimulation dopaminergique continue (16). Chez le singe rendu parkinsonien par le MPTP, il a été démontré que l'association de lévodopa à un inhibiteur de la COMT rend la stimulation dopaminergique plus continue et diminue les fluctuations motrices et les dyskinésies par rapport à la lévodopa seule qui réalise une stimulation plus «pulsatile». Ces résultats ont été confirmés chez l'homme et justifient l'adjonction d'un inhibiteur de la COMT (tolcapone ou entacapone) soit sous forme de Comtan[®], ou de Tasmar[®] soit en association dans le même comprimé (Stalevo[®]), une fois la période des fluctuations motrices installée (17).

L'intérêt de cette association en début de traitement, pour éviter des fluctuations motrices ultérieures, n'a pas encore été démontré, mais des études sont en cours.

Dans notre série, 3 patients trémulants, peu invalidés (score de 100% à l'échelle de Schwab et England) n'ont pas, ou n'ont plus, de traitements.

- les traitements de départ n'ont pas toujours été instaurés par les deux neurologues référents et, par ailleurs, ont souvent été débutés avant la publication de la Conférence de Consensus de 2000. C'est ce qui explique que plusieurs patients âgés ont reçu des anticholinergiques. On constate néanmoins, grosso modo, un respect de ces principes avec, vu l'âge de la population, une prédominance de traitement par lévodopa;

- aucun cas n'a été adressé à la chirurgie car, généralement, le traitement médical s'avère efficace. Par ailleurs, nous sommes en présence d'une population relativement âgée, ce qui n'est pas une bonne indication de la chirurgie, celle-ci étant déconseillée après 70 ans (18).

CONCLUSION

Notre étude porte sur 50 patients parkinsoniens de durée d'évolution variant de 1 à 16 ans, examinés consécutivement en 2007. L'âge d'apparition moyen de la maladie est de 68 ans, soit un peu plus avancé qu'admis habituellement. Ces patients, traités médicalement, sont tous à un stade fonctionnel acceptable, c'est-à-dire non ou peu dépendant.

Le tremblement est le symptôme qui réagit le mieux à la thérapeutique. Les complications motrices ne surviennent qu'après cinq ans et plus d'évolution, confirmant la notion d'une «lune de miel» de 5 à 6 ans au moins. Ces complications n'affectent qu'un quart de nos patients; elles sont rarement invalidantes.

Les troubles cognitifs et la démence touchent 4 patients avec une durée d'évolution de 6, 9, 10 et 16 ans. L'hypotension orthostatique touche 30 % des patients et est également d'apparition tardive. La dépression, évaluée par le MADRS affecte 20 % des patients.

Les troubles non moteurs, révélés par l'anamnèse, sont fréquents (constipation 60 %, troubles olfactifs 40 %, troubles du comportement du sommeil paradoxal 30 %, fluctuations non motrices 24 %...). Ils doivent être recherchés et efficacement pris en charge.

La lévodopa reste la base de la thérapeutique (44 patients sur 50), souvent en association avec des agonistes dopaminergiques et des inhibiteurs

de la COMT après quelques années d'évolution.

BIBLIOGRAPHIE

1. Viallet F, Gayraud D, Bonnefoi-Kyriacou B.— Aspects cliniques et thérapeutiques de la maladie de Parkinson. *Encycl Méd Chir. Neurologie*, 2001, **17**, 26.
2. Cornette M.— *La maladie de Parkinson : une affection digestive ?* Exposé au Club des Neurologues Liégeois, 18 mars 2008.
3. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV.— Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 2006, **5**, 235-245.
4. Quinn N P.— Parkinsonism-recognition and differential diagnosis. *Br Med J*, 1995, **310**, 447-452.
5. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, et al.— Practice parameter : initiation of treatment for Parkinson's disease : An evidence-based review, Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2002, **58**, 11-17.
6. Demarquay G, Ryvlin P, Royet JP.— Olfaction et pathologies neurologiques : revue de la littérature. *Rev Neurol*, 2007, **163**, 155-167.
7. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH.— Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory finding in 93 cases. *Brain*, 2000, **123**, 331-339.
8. Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M, et al.— Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study. *Mov Disord*, 2007, **22**, 1239-1244.
9. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, et al.— Dementia and survival in Parkinson disease : a 12-year population study. *Neurology*, 2008, **70**, 1017-1022.
10. Aarsland D, Emre M, Lees A, et al.— Practice Parameter : Evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2007, **68**, 80-81.
11. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP.— Les fluctuations non motrices de la maladie de Parkinson. *Rev Neurol*, 2007, **163**, 846-850.
12. Azulay JP, Durif F, Rogez R, et al.— Etude précoce : évaluation d'un autoquestionnaire de dépistage et prise en charge précoces des fluctuations dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol*, 2008, **164**, 354-362.
13. Conférence de consensus sur la maladie de Parkinson. Texte des experts. Textes du groupe bibliographique et recommandations du jury (texte court et texte long). *Rev Neurol*, 2000, **156**, 1-294.
14. The Parkinson Study Group— Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 1993, **328**, 176- 183.
15. Wooten GF.— Agonists vs levodopa in PD, the thrill of whitha. *Neurology*, 2003, **60**, 360-362.
16. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F.— Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease : scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol*, 2006, **5**, 677-687.
17. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE et al. — Practice Parameter : Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review) : Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2006, **66**, 983-995.
18. Krack P.— Stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol*, 2008, 89-93.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr M. Cornette, Service de Médecine Interne, CHBAH Seraing, 4100 Seraing, Belgique.