

COMMENT JE TRAITE...

PANORAMA DES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DES TROUBLES MOTEURS DE LA MALADIE DE PARKINSON

DELGOFFE H (1), GARRAUX G (2, 3)

RÉSUMÉ : La maladie de Parkinson est une pathologie neurodégénérative de l'adulte dont la prévalence ne cesse d'augmenter. On ne dispose pas de stratégie thérapeutique ayant fait les preuves d'une capacité à interférer avec son profil évolutif défavorable. Les traitements actuels restent symptomatiques. Cet article propose de guider les intervenants à travers les différentes stratégies thérapeutiques des manifestations motrices disponibles en Belgique, depuis les traitements médicamenteux de première intention jusqu'aux options plus complexes offertes aux stades les plus avancés comme la stimulation cérébrale profonde ou une perfusion de lévodopa. Quelle que soit la durée d'évolution de la maladie, le maintien de la qualité de vie implique des interventions complémentaires indispensables comme la pratique régulière d'exercices de sollicitation physique et la kinésithérapie. L'approche multidisciplinaire est renforcée selon les besoins individuels, parallèlement à l'évolution vers le stade complexe de la maladie.

MOTS-CLÉS : *Dopamine - Maladie de Parkinson - Thérapeutique - Troubles moteurs*

OVERVIEW OF THERAPEUTIC STRATEGIES FOR MOTOR DISTURBANCES IN PARKINSON'S DISEASE

SUMMARY : Parkinson's disease is an adult neurodegenerative disorder whose prevalence continues to rise. There is no proven therapeutic strategy capable of interfering with its unfavourable evolutionary profile. Current treatments remain symptomatic. This article proposes to guide practitioners through the various therapeutic strategies for motor manifestations available in Belgium, from first-line drug treatments to the more complex options offered at the most advanced stages, such as deep brain stimulation or levodopa infusions. Regardless disease duration, maintaining quality of life involves essential complementary interventions such as regular physical exercise and physiotherapy. The multidisciplinary approach is strengthened according to individual needs as the disease progresses towards the complex stage.

KEYWORDS : *Dopamine - Parkinson disease - Treatment - Motor disorders*

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative de l'adulte la plus répandue, avec une prévalence estimée maintenant à 1 à 3 % chez les personnes de plus de 65 ans. Elle touche déjà plus de 6,2 millions de personnes dans le monde et les modèles actuels prédisent une croissance exponentielle qui pourrait aboutir à un doublement du nombre de cas vers 2050. Cette augmentation ne peut entièrement être expliquée par le vieillissement de la population (1). Il n'existe actuellement aucun traitement curatif; toutes les stratégies thérapeutiques disponibles en routine actuellement sont symptomatiques.

Depuis la publication *princeps* de 1817, ce que nous appelons aujourd'hui «maladie de Parkinson» est désormais considéré comme un syndrome clinico-pathologique dans lequel une perturbation graduelle de l'initiation, de la vitesse, du rythme et/ou de l'amplitude de mouvements volontaires et automatiques, une rigi-

dité en tuyau de plomb, un tremblement et des troubles de la posture, se manifestant à des degrés divers. Ces anomalies sont typiquement associées à une disparition progressive des neurones dopaminergiques dans la *pars compacta* de la substance noire (SNpc) de topographie asymétrique. L'atteinte fonctionnelle et morphologique de populations neuronales non-dopaminergiques contribue aux manifestations qui affectent le contrôle de la musculature axiale (dysarthrie, dysphagie, instabilité posturale,...). Les manifestations non-motrices qui perturbent, par exemple, des fonctions végétatives, le sommeil ou la cognition, de survenue parfois précoce, avant même le diagnostic, sont également le témoin d'une vulnérabilité accrue à la neurodégénérescence dans d'autres régions du système nerveux central et périphérique. Enfin, des modifications sont détectables précocement dans les populations de cellules non neuronales dont la microglie.

Le traitement optimal des manifestations motrices cardinales et axiales repose sur la connaissance et la compréhension d'essais cliniques et des recommandations internationales (2). Toutefois, en routine, une pratique exclusivement basée sur les données probantes reste insuffisante pour les décisions thérapeutiques individualisées; l'expérience clinique personnelle reste ici primordiale (3).

L'objectif principal de cet article est de guider les intervenants et présenter un panorama

(1) Étudiant, Faculté de Médecine, ULiège, Belgique.
(2) Faculté de Médecine, département des sciences biomédicales et précliniques, Groupe MoVeRe, GIGA Neurosciences, ULiège, Belgique.
(3) Service de Neurologie, CHU de Liège, Belgique.

des stratégies thérapeutiques des manifestations motrices depuis les formes débutantes jusqu'aux formes les plus complexes. Nous n'abordons pas ici les stratégies de traitement des manifestations non-motrices. Nous sommes conscients que notre opinion reste, dans une certaine mesure, subjective et tient compte de la disponibilité et de l'acceptabilité de certaines des approches thérapeutiques en Belgique qui peuvent, par ailleurs, différer par rapport à d'autres pays.

TRAITEMENT INITIAL DE LA MALADIE DE PARKINSON

MONOTHÉRAPIE

Une fois le diagnostic posé, ou, plus humblement, suspecté, un premier choix s'impose : débiter ou non un traitement symptomatique. À ce stade, considéré comme initial d'un point de vue clinique, la perte neuronale dans la SNpc est déjà estimée à 50 %. Ce constat incite à proposer une dopathérapie substitutive. Toutefois, l'initiation d'un traitement médicamenteux doit tenir compte de la variabilité individuelle des répercussions fonctionnelles des manifestations motrices et non-motrices de la maladie, des attentes du patient et de son entourage, du mode de vie, de la situation socio-familiale et professionnelle. Il est important de rappeler que l'objectif thérapeutique principal est le maintien de la qualité de vie et, en aucun cas, la disparition des symptômes et des signes cliniques.

Si la décision est en faveur d'un traitement médicamenteux, trois types de produits à administration orale sont disponibles: préparations de lévodopa ([Tableau I, https://rmlg.uliege.be/file/4027/3426](https://rmlg.uliege.be/file/4027/3426)), agonistes dopaminergiques ([Tableau II, https://rmlg.uliege.be/file/4027/3426](https://rmlg.uliege.be/file/4027/3426)) et inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO-B) ([Tableau III, https://rmlg.uliege.be/file/4027/3426](https://rmlg.uliege.be/file/4027/3426)).

À ce jour, la lévodopa reste le traitement à utiliser en première intention. Entre la fin des années 1980 et les premières années du XXI^{ème} siècle, l'administration orale de lévodopa à un stade précoce de la maladie a suscité de nombreuses inquiétudes quant au risque de survenue précoce de complications motrices associées à la dopathérapie, comme les fluctuations et les dyskinésies (voir plus loin). Ces inquiétudes se sont révélées infondées : plusieurs études ont clairement démontré l'absence de lien significatif entre la durée d'exposition à la lévodopa et un risque d'apparition précoce

de ces complications motrices (4, 5). C'est le cas si le traitement est utilisé à une posologie initiale faible à modérée (< 400 mg/jour) et administré en prises fractionnées, au minimum 3 fois par jour (6) ([Tableau I, https://rmlg.uliege.be/file/4027/3426](https://rmlg.uliege.be/file/4027/3426)). Les résultats de plusieurs essais randomisés ont confirmé que la lévodopa constitue le traitement susceptible de soulager le mieux les symptômes moteurs cardinaux, avec des effets secondaires plus faibles par rapport à toutes les autres options médicamenteuses (7, 8). Néanmoins, des nausées, des accès de somnolence diurne ou une hypotension orthostatique peuvent jalonner l'instauration du traitement chez une minorité de patients.

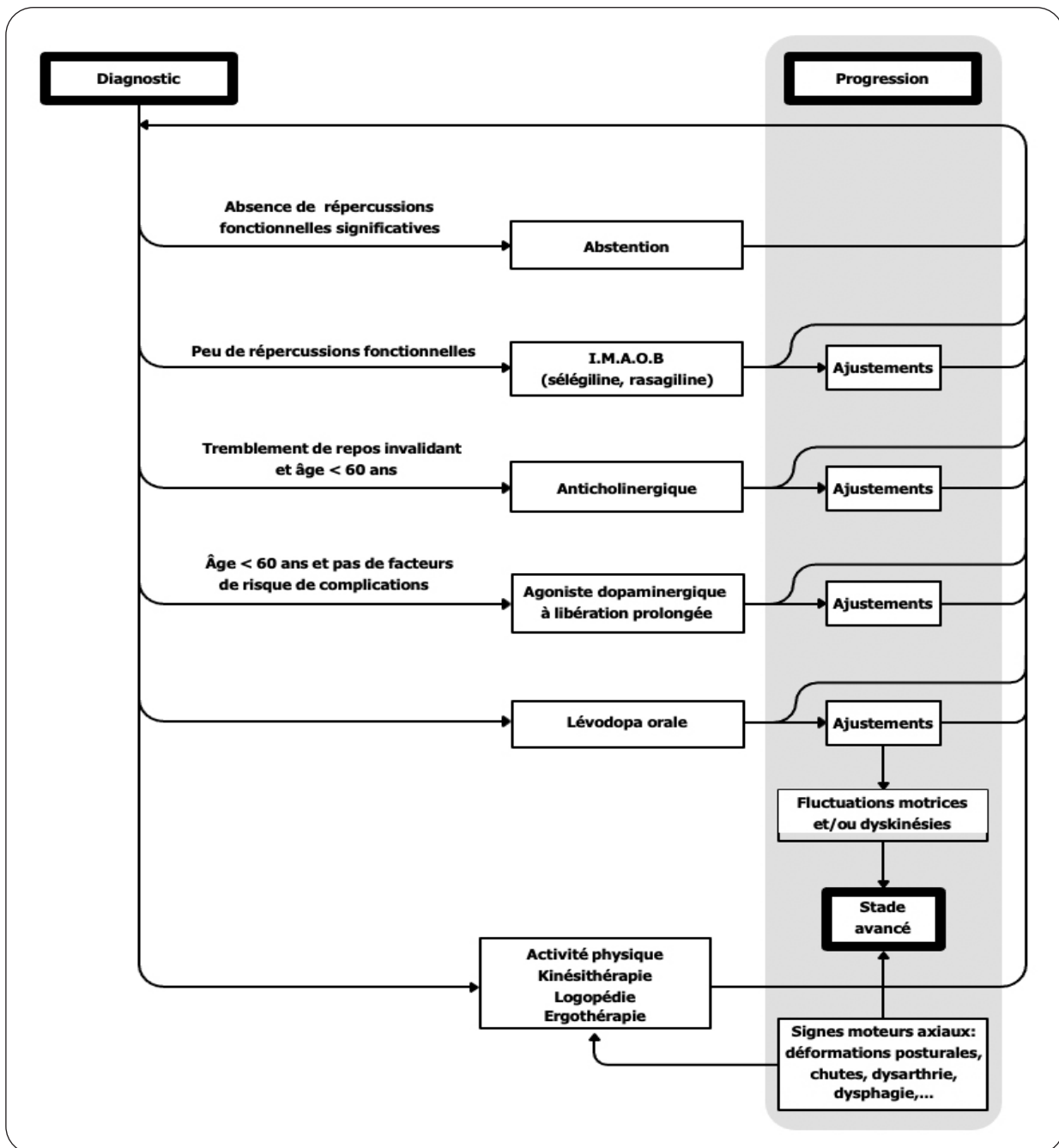
Pour les patients qui ne souhaitent pas débiter la lévodopa à administration orale en monothérapie, l'alternative est l'utilisation d'un agent agoniste dopaminergique à libération prolongée ou d'un IMAO-B, ne nécessitant qu'une seule prise orale quotidienne. Les personnes éligibles à un agent agoniste dopaminergique doivent être impérativement informées (ainsi que l'aidant proche) du risque d'apparition de comportements impulsifs conduisant, par exemple, à une prise de poids (induite par un comportement alimentaire inapproprié), des difficultés financières (conséquence d'achats compulsifs ou d'un jeu pathologique) ou relationnelles importantes (en lien avec une hypersexualité) ([Tableau II, https://rmlg.uliege.be/file/4027/3426](https://rmlg.uliege.be/file/4027/3426)).

Si les signes moteurs cardinaux tels que la rigidité ou la bradykinésie se montrent réfractaires à la dopathérapie utilisée selon les bonnes pratiques et malgré une bonne observance, il peut être utile de remettre le diagnostic initial en question et d'envisager la possibilité d'un parkinsonisme d'une autre étiologie, par exemple d'origine vasculaire ou lié à une pathologie neurodégénérative distincte de la maladie de Parkinson.

POLYTHÉRAPIE

Compte-tenu de son caractère symptomatique et de la progression de la maladie, le bénéfice initial de la dopathérapie substitutive tend à s'estomper, après un délai variable, conduisant à une ré-émergence de manifestations motrices invalidantes. La décision à prendre dans ce cas est soit de poursuivre la monothérapie initiale à une posologie plus élevée, soit d'y ajouter un autre traitement dopaminergique. La présence de lévodopa dans la polythérapie devient à ce moment la règle. L'algorithme présenté dans la [Figure 1](#) peut servir de guide au processus décisionnel.

Figure 1. Stratégies de traitement symptomatique des manifestations parkinsoniennes motrices aux stades initiaux de l'évolution



L'objectif prioritaire est le maintien de la qualité de vie. La première option thérapeutique à envisager suite à la découverte d'un syndrome parkinsonien moteur est l'instauration d'une monothérapie par lévodopa orale à l'aide de Prolopa 250 mg (voir [Tableau I](#)). Toutefois, selon le contexte clinique et le choix éclairé du patient, d'autres options peuvent être proposées : abstention thérapeutique, introduction d'un I.M.A.O. B, d'un anticholinergique, ou d'un agoniste dopaminergique à libération prolongée (voir [Tableaux II, III et IV](#)). Dès les stades initiaux, on recommande d'y associer un mode de vie actif, la pratique d'une activité physique et éventuellement des thérapies complémentaires comme la kinésithérapie. Ces différentes options sont ajustées en proportions variables à chacune des visites. Le traitement chronique par lévodopa expose à un risque d'apparition de complications motrices, difficilement réversibles : fluctuations motrices (phénomènes « off ») et mouvements anormaux dyskinétiques, qui sont souvent le témoin de fluctuations cérébrales d'activité dopaminergique entre un déficit et un excès. Le risque d'apparition de ces complications motrices n'est pas directement lié à l'utilisation de la lévodopa elle-même, mais plutôt à d'autres facteurs dont les plus importants sont une prescription inadéquate de lévodopa et la durée d'évolution de la maladie. Cette dernière est également associée à un risque de plus en plus important d'apparition d'une autre catégorie de complications motrices, dénommées « axiales » (tels des troubles de l'équilibre accompagnés de chutes vers l'arrière, dysphagie,...), sur lesquelles la dopathérapie apporte généralement peu de bénéfice fonctionnel.

Les anticholinergiques (**Tableau IV**, <https://rmlg.uliege.be/file/4027/3426>) représentent une option thérapeutique supplémentaire chez les patients souffrant d'un tremblement, en particulier si celui-ci ne répond pas bien à la lévodopa. Toutefois, leur utilisation est limitée par l'apparition d'effets secondaires centraux (troubles cognitifs, hallucinations) et/ou périphériques (xérostomie, rétention urinaire, ...).

D'une manière générale, les patients obtiendront un meilleur contrôle des symptômes moteurs avec un risque plus faible d'effets secondaires en utilisant une polythérapie à une posologie faible à modérée, plutôt qu'en utilisant une seule classe thérapeutique à une posologie plus élevée.

APPROCHES NON-MÉDICAMENTEUSES

En l'absence de données provenant d'essais randomisés de grande envergure, on ne dispose pas de recommandations nutritionnelles spécifiques permettant d'espérer un bénéfice sur les fonctions motrices. Les bonnes pratiques diététiques consistent à veiller à une hydratation adéquate, à un régime riche en fibres et à préférer la prise de lévodopa à jeun ou au minimum 20 minutes avant un repas.

L'administration chronique de la lévodopa peut entraîner une élévation de l'homocystéine plasmatique, un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral, de cardiopathie et de démence. Cette élévation, au besoin, peut être atténuée par une supplémentation en vitamine B12 et en acide folique (9).

De nombreuses personnes atteintes par la maladie de Parkinson, en particulier les plus âgées, éprouvent des difficultés à atteindre les niveaux recommandés d'activité physique et adoptent trop souvent un comportement sédentaire. Dès le diagnostic, il est primordial de sensibiliser toutes les personnes concernées par la maladie à la pratique régulière d'exercices de sollicitation physique, en privilégiant, si possible, des programmes recrutant les filières aérobies (10). Bien entendu, il convient de tenir compte de la condition physique de base, des comorbidités et de la fragilité, afin de minimiser le risque de blessure. Améliorer la littératie physique (11) et utiliser un dispositif de type «sport sur ordonnance» (12) représentent des leviers potentiels destinés à soutenir l'engagement et le développement de l'autonomie en faveur d'une pratique régulière d'activités physiques.

Un recours précoce à la kinésithérapie est généralement recommandé pour plusieurs rai-

sons : évaluation fonctionnelle détaillée, sensibilisation et supervision du programme d'activité physique et exercices ciblés de rééducation, bien que les effets bénéfiques de ces derniers semblent étroitement liés à la qualité du programme proposé (13).

Des modifications modérées de la qualité de la voix, notamment une diminution de son volume, de sa prosodie et des troubles articulaires, peuvent survenir précocement. Dans ce cas, une orientation en consultation spécialisée d'ORL et/ou vers un(e) logopède peut permettre de développer des stratégies de compensation des troubles de la communication verbale (14).

Enfin, de nombreuses études mettent en exergue les avantages de l'ergothérapie, y compris en ce qui concerne l'amélioration de l'activité physique, de la dextérité manuelle, des activités de la vie quotidienne et de la qualité de vie (15).

TRAITEMENT DE LA PHASE COMPLEXE DE LA MALADIE DE PARKINSON

Après un délai variable depuis l'instauration de la dopathérapie, la progression de la maladie conduit à l'émergence quasi inéluctable de fluctuations «hypodopaminergiques» avec des manifestations motrices dont l'expression peut revêtir de nombreuses formes : état «off» matinal au réveil, fluctuations de fin de dose («wearing off», des auteurs anglo-saxons), ou encore prises médicamenteuses inefficaces ou à effet retardé. Au cours d'une même journée, ces fluctuations motrices peuvent survenir en alternance avec un autre type de complication induite par la dopathérapie : des mouvements anormaux involontaires dyskinétiques, souvent, mais pas toujours, témoins d'un état «hyperdopaminergique».

TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX PAR VOIE ORALE

Des adaptations, parfois subtiles, du traitement médicamenteux par voie orale peuvent aider à réduire l'impact fonctionnel des fluctuations et/ou de dyskinésies et améliorer la qualité de vie.

Plusieurs stratégies sont possibles seules ou en association parmi lesquelles un raccourcissement de l'intervalle entre les prises journalières de lévodopa, le recours à un agent agoniste dopaminergique, à un inhibiteur de la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT), ou à un IMAO-B (6) (**Tableaux I, II et III**, <https://rmlg.uliege.be/file/4027/3426>). La prise orale

de lévodopa à libération immédiate (forme «dispersible») ou une injection sous-cutanée ponctuelle d'apomorphine (16) est indiquée pour soulager rapidement et efficacement certaines formes de fluctuations motrices. Un algorithme de prise en charge du stade complexe est proposé à la **Figure 2**.

Une des limitations potentielles à l'augmentation posologique du traitement dopaminergique substitutif est l'apparition de périodes de dyskinésies invalidantes, lesquelles prennent volontiers la forme de mouvements anormaux involontaires choréo-athétosiques segmentaires, plurisegmentaires ou généralisés. Dans certains cas, les dyskinésies peuvent adopter une expression dystoniforme ou balliforme. Leur apparition nécessite une adaptation de la dopathérapie et/ou un essai par des agents anti-dyskinétiques : amantadine (17) (**Tableau IV**, <https://rmlg.uliege.be/file/4027/3426>) ou clozapine (18). Cette dernière expose à un risque d'agranulocytose idiosyncrasique et de troubles du rythme cardiaque nécessitant, respectivement, un suivi biologique sanguin bi-mensuel (puis mensuel) et un électrocardiogramme de référence (18). La clozapine sera néanmoins préférée à l'amantadine chez les personnes qui présentent une fragilité cognitive et/ou des hallucinations visuelles envahissantes.

L'augmentation de la dopathérapie substitutive peut également se heurter à des difficultés d'observance ainsi qu'à l'apparition d'hallucinations visuelles, de troubles psychotiques et/ou d'une hypotension artérielle symptomatique.

TRAITEMENTS INVASIFS

La persistance de fluctuations motrices et/ou de dyskinésies invalidantes malgré les tentatives d'optimisation du traitement médicamenteux par voie orale et/ou la persistance d'effets indésirables appelle à envisager le recours à des stratégies de traitement assisté par des dispositifs médicaux. On en connaît deux catégories principales en Belgique : i) la stimulation cérébrale profonde («DBS») des auteurs anglo-saxons) et ii) la perfusion intestinale ou sous-cutanée de formulations de lévodopa à l'aide d'une pompe externe (**Tableaux I et III**, <https://rmlg.uliege.be/file/4027/3426>). Des lignes directrices relatives à leur utilisation ont été publiées en 2022 (19). Dans tous les cas, leur succès repose sur une sélection très minutieuse des patients.

LA STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE (DBS)

La stimulation cérébrale profonde vise à perturber le pattern anormal d'activité dans les

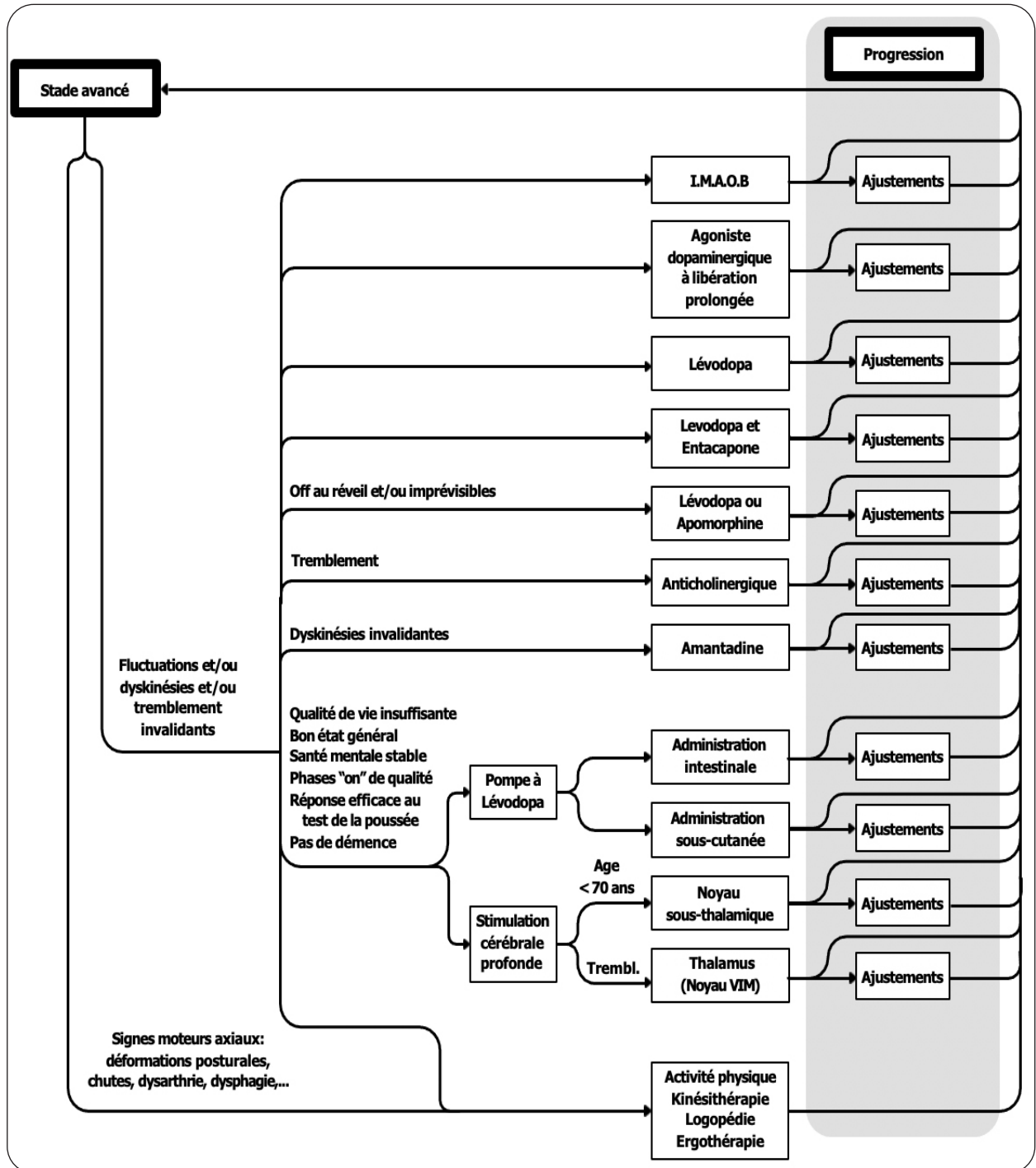
circuits «moteurs» des noyaux gris de la base en lien avec leur dénervation dopaminergique. À l'heure actuelle, la cible préférentielle de la DBS est le noyau sous-thalamique (STN), mais certains lui préfèrent parfois la partie ventrale «motrice» du pallidum interne (GPi). Alors que l'amélioration des symptômes moteurs est considérée comme comparable, la cible STN autorise une réduction postopératoire plus importante du traitement médicamenteux - de 50 % en moyenne - tandis que la cible GPi présente l'avantage d'effets anti-dyskinétiques plus prononcés (20). Une méta-analyse récente de cinq essais contrôlés et randomisés a confirmé la supériorité de la DBS du STN par rapport à la poursuite d'un traitement médicamenteux oral considéré comme optimal (21). L'utilisation d'une autre cible, le noyau ventral intermédiaire médian (VIM) du thalamus, est indiquée chez les patients dont le symptôme moteur dominant est un tremblement réfractaire (22).

La DBS reste un traitement symptomatique. On ne dispose pas de preuves indiquant un effet bénéfique sur le profil évolutif de la maladie. Toutefois, cette approche offre la possibilité d'ajuster les paramètres de la neurostimulation en fonction de l'évolution clinique.

Tous les patients dont la maladie a atteint le stade complexe ne sont pas éligibles à la DBS. Bien qu'il n'existe pas de consensus, la DBS du STN est généralement proposée aux personnes de moins de 72 ans en raison de l'augmentation inacceptable du risque de complications chez les plus âgées. Un facteur prédictif essentiel du succès de la DBS du STN est l'ampleur de la réponse préopératoire à la dopathérapie («off» vs «on») sur l'échelle motrice de référence «UPDRS» (23). En Belgique, le cut-off de cette différence est fixé à 50 %. En d'autres termes, les personnes candidates à une DBS sont celles chez lesquelles il est toujours possible d'observer un contraste fonctionnel important entre les périodes «off» et les périodes «on», même si celles-ci sont de durée brève. Une exception est le tremblement parkinsonien réfractaire au traitement médical.

Un déclin cognitif invalidant, une instabilité posturale accompagnée de chutes vers l'arrière, une dysarthrie sévère, des troubles psychiatriques instables, la présence d'anomalies cérébrales significatives à l'examen IRM sont considérés comme des critères d'exclusion. Une exception concerne des états mentaux «hyperdopaminergiques» (par exemple, un comportement impulsif) dont on s'attend à une évolution favorable dans la période postopératoire d'une DBS du STN en raison de la réduction du traitement médicamenteux (24).

Figure 2. Stratégies de traitement symptomatique des manifestations parkinsoniennes motrices aux stades complexes de l'évolution



Ces stades complexes de l'évolution sont caractérisés par la présence de complications motrices induites par la dopathérapie et/ou d'un tremblement réfractaire et/ou de complications motrices axiales invalidantes. À ce moment, le nombre de prises médicamenteuses journalières dépasse 5, le plus souvent selon une polythérapie. Les différentes options sont ajustées en proportions variables à chacune des visites. Face à l'échec des tentatives successives d'ajustement du traitement conventionnel par voie orale, certains patients peuvent se voir offrir un traitement avancé : perfusion de lévodopa ou stimulation cérébrale profonde (DBS).

À côté des complications hémorragiques cérébrales et/ou infectieuses, dont la prévalence est considérée comme raisonnable chez les patients bien sélectionnés (< ~2 %), la DBS peut induire elle-même l'apparition de complications spécifiques souvent réversibles telles une dysarthrie, des troubles de la marche et de l'équilibre ou des troubles mentaux, nécessitant alors des ajustements des paramètres de la neurostimulation.

Malgré l'utilisation répandue de la DBS, il persiste certaines indications à une chirurgie fonctionnelle dite «lésionnelle» (25). Ainsi, le tremblement parkinsonien peut être soulagé très efficacement par une lésion focale du noyau VIM du thalamus. Cette méthode présente l'avantage d'éviter le risque potentiel d'infection chez les personnes à haut risque de complications et n'est pas associée à l'émergence d'une tolérance telle qu'on la rencontre parfois à la suite d'une DBS chronique du VIM. En général, cette thalamotomie est unilatérale, au niveau de l'hémisphère cérébral controlatéral au tremblement le plus invalidant, en raison du risque élevé d'effets indésirables associé aux procédures bilatérales. La thalamotomie peut être pratiquée de façon non invasive par radiochirurgie (26) ou, depuis peu, à l'aide d'ultrasons focalisés de haute intensité guidés par IRM (27). Toutefois, cette dernière technique n'est pas (encore) disponible en routine en Belgique.

PERFUSION D'UNE PRÉPARATION DE LEVODOPA À L'AIDE D'UNE POMPE EXTERNE

La perfusion intestinale (jéjunale) ou sous-cutanée de formulations de lévodopa reste une option thérapeutique chez les patients réfutés pour la DBS (par exemple, en raison de l'âge) ou qui la refusent. Les critères d'éligibilité sont similaires à ceux de la DBS, mais sans limite d'âge. Dans les deux cas, l'objectif est une amélioration de la qualité de vie. On ne dispose pas de résultats d'essais cliniques randomisés permettant une comparaison directe des effets de ces deux catégories de traitement invasif (28).

L'administration intestinale d'un gel de lévodopa-carbidopa (Duodopa®) à l'aide d'une sonde intrajéjunale placée par voie percutanée sous contrôle gastroscopique est disponible en Belgique depuis 2007. Une revue systématique a confirmé son efficacité à long terme (29). Depuis 2021, on dispose aussi d'une formulation intestinale combinée de lévodopa-carbidopa-entacapone (Lecigimon®) dont un avantage pratique est une pompe plus légère et de plus petite taille (30). Avec ces deux systèmes, les complications liées à la gastro-jéjunostomie ne

sont pas rares, parmi lesquelles on recense une plicature, une dislocation, une obstruction, ou une expulsion de la sonde jéjunale, des douleurs abdominales, une incarceration de la colerette interne dans la paroi abdominale, des fuites péristomiales, une infection, ou encore un bézoard. La survenue d'une neuropathie périphérique est une complication rare, dont la cause reste mal comprise. Une supplémentation prophylactique en vitamines B1, B6, B12 et en folates est recommandée pour tenter d'en réduire le risque.

Récemment, une formulation de monophosphate de lévodopa-carbidopa (foslevodopa/foscarbidopa) a été développée pour permettre une administration sous-cutanée et éviter ainsi les inconvénients liés à la pose d'une sonde jéjunale. Un premier traitement de ce type est disponible en Belgique depuis 2024 (Produodopa®), permettant une réduction des fluctuations motrices et des dyskinésies invalidantes (31). Les réactions cutanées au site de perfusion ne sont cependant pas rares, mais pourraient être atténuées à long terme par l'utilisation d'un matériel plus adéquat et des programmes spécifiques d'éducation thérapeutique.

Les systèmes de perfusion de lévodopa sont utilisés seuls ou en association avec un traitement médicamenteux par voie orale dont la posologie journalière est considérablement réduite. Cette dernière est ajustée selon les besoins individuels à travers une modification du débit continu et de la durée d'administration (~16h00 *versus* 24h00). Outre une sélection minutieuse des patients, le succès des thérapies par administration continue repose sur la disponibilité d'une équipe multidisciplinaire comprenant un neurologue spécialisé dans la maladie de Parkinson, un personnel infirmier intra- et extra-hospitalier formé dans la gestion des systèmes de délivrance intestinale/sous-cutanée et d'un gastro-entérologue (en ce qui concerne les perfusions intestinales).

APPROCHES NON MÉDICAMENTEUSES

L'évolution vers la phase complexe ne se limite pas à l'apparition de complications motrices invalidantes de la dopathérapie. Aucune des stratégies thérapeutiques décrites ci-dessus ne permet de prévenir l'émergence de symptômes moteurs axiaux - troubles de l'équilibre, de la posture et de la marche accompagnés de chutes à répétition, syndrome pseudobulbaire responsable, notamment, de fausses routes, etc - et de l'état de santé mentale - troubles

cognitifs, etc - liés aux effets conjoints de la neurodégénérescence progressive et de l'âge.

Cette évolution clinique péjorative justifie le renforcement d'une approche intégrée multidisciplinaire (32) visant à maintenir une qualité de vie acceptable : kinésithérapie adaptée plurihebdomadaire, ergothérapie, logopédie, intervention d'infirmières, d'aides familiales, de travailleurs sociaux, de coordinateurs de santé, ...

L'accès à un programme de kinésithérapie adapté doit être offert au plus grand nombre pour traiter les problèmes physiques, y compris ceux qui affectent la marche, l'équilibre, la posture et les transferts. La prévalence des chutes augmente avec la durée d'évolution. Le «freezing» de la marche et l'instabilité posturale représentent des facteurs de risque majeurs de chutes. À ce titre, la kinésithérapie constitue une des pierres angulaires des stratégies de prévention des chutes (33).

Avec la progression des répercussions de la dysarthrie et de la dysphagie, l'implication de médecins ORL spécialisés, de logopèdes et de diététiciens devient prioritaire. Les interventions phares à ce stade sont la rééducation logopédique, l'utilisation d'une thérapie vocale spécifique (14), d'aides à la communication et l'adaptation des textures alimentaires (34).

L'implication de coordinateurs de soins, de travailleurs sociaux et/ou de soutien aux aidants proches est utile à tous les stades d'évolution, mais devient prioritaire au stade complexe de la maladie, au même titre que l'accès à une équipe de soins palliatifs au vu de son impact positif sur la qualité de vie (35).

COORDINATEUR DE SOINS («CASE MANAGER»)

Depuis 2024, dans le cadre d'un projet pilote de trois ans financé par l'INAMI, des «case-managers» ou «coordinateurs de santé» régionaux sont maintenant à la disposition des patients, de leurs proches et des intervenants de première et de seconde ligne - médicaux, paramédicaux, sociaux - pour informer et accompagner le parcours de vie administratif et (para)-médical des personnes concernées par la maladie de Parkinson. À l'heure actuelle, la gestion de ce projet national fédéral a été confié aux associations régionales de patients.

PERSPECTIVES D'AVENIR

Les stratégies abordées ci-dessus ont toutes pour objectif d'améliorer la qualité de vie, sans preuve suffisante en faveur d'une modification des processus pathologiques qui contribuent à l'aggravation clinique, à l'exception peut-être de la pratique d'une activité physique. En 2024, un article de revue a recensé 136 essais cliniques médicamenteux de phase 1 à 3 enregistrés sur la plateforme clinicalTrials.gov (36), 76 à visée symptomatique et 60 poursuivant l'objectif de modifier la progression des processus neuropathologiques. Ceci témoigne du dynamisme de la recherche clinique, avec l'espoir de découvrir, un jour, un traitement curatif. Les études en cours ont, notamment, pour objectifs la protection mitochondriale, une modulation enzymatique (ex : glucocérébrosidase, leucine rich repeat kinase,...), ou la neuroinflammation. Certaines de ces approches impliquent un repositionnement de certains médicaments comme les antidiabétiques analogues du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), par exemple le lixisénatide et le sémaglutide.

CONCLUSIONS

Nous avons dressé un panorama des stratégies thérapeutiques disponibles en Belgique visant les manifestations motrices de la maladie de Parkinson, depuis les formes débutantes jusqu'aux formes les plus complexes. Malgré le large éventail des options thérapeutiques médicales et chirurgicales efficaces, l'aggravation clinique de l'affection est associée à l'émergence inéluctable de symptômes et de signes réfractaires, responsables d'une altération croissante de la qualité de vie. À côté des traitements médicaux et chirurgicaux, une prise en charge multidisciplinaire revêt une importance croissante au cours de l'évolution, impliquant l'intervention de kinésithérapeutes, logopèdes, et accompagnateurs sociaux,... Le challenge thérapeutique des années à venir sera de tendre vers une limitation de la progression de la maladie et une préservation des neurones les plus vulnérables aux processus dégénératifs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ben-Shlomo Y, Darweesh S, Llibre-Guerra J, et al. The epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet* 2024;**403**:283-92.
2. Foltynie T, Bruno V, Fox S, et al. Medical, surgical, and physical treatments for Parkinson's disease. *Lancet* 2024;**403**:305-24.

3. Dietrichs E, Odin P. Algorithms for the treatment of motor problems in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2017;**136**:378-85.
4. Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain* 2014;**137**:2731-42.
5. Verschuur CV, Suwijn SR, Boel JA, et al. Randomized delayed-start trial of levodopa in parkinson's disease. *N Engl J Med* 2019;**380**:315-24.
6. Gray R, Patel S, Ives N, et al. Long-term effectiveness of adjuvant treatment with catechol-o-methyltransferase or monoamine oxidase b inhibitors compared with dopamine agonists among patients with parkinson disease uncontrolled by levodopa therapy: the pd med randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2022;**79**:131-40.
7. Pd Med Collaborative Group. Gray R, Ives N, Rick C, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet* 2014;**384**:1196-205.
8. Katzenschlager R, Head J, Schrag A, et al. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* 2008;**71**:474-80.
9. Anamnart C, Kitjarak R. Effects of vitamin B12, folate, and entacapone on homocysteine levels in levodopa-treated Parkinson's disease patients: A randomized controlled study. *J Clin Neurosci* 2021;**88**:226-31.
10. Johansson ME, Cameron IG, Van Der Kolk NM, et al. Aerobic exercise alters brain function and structure in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Ann Neurol* 2022;**91**:203-16.
11. Mouton A, Dael A, Cloes M, Weerts JP. Exploring physical literacy in chronic disease participants: development and effects of a pilot intervention. 2024. Available from : <https://hdl.handle.net/2268/318864>
12. Mouton A, Ocula C, Da Costa Rocha S, et al. L'éducateur physique et la prescription d'activité physique : étude de cas au sein d'un dispositif Sport sur Ordonnance. 2020. Disponible sur : <https://hdl.handle.net/2268/245942>
13. Clarke CE, Patel S, Ives N, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of physiotherapy and occupational therapy versus no therapy in mild to moderate Parkinson's disease: a large pragmatic randomised controlled trial (PD REHAB). *Health Technol Assess* 2016;**20**:1-96.
14. Pu T, Huang M, Kong X, et al. Lee Silverman voice treatment to improve speech in Parkinson's disease: a systemic review and meta-analysis. *Parkinson Dis* 2021;**2021**:3366870.
15. Tofani M, Ranieri A, Fabbrini G, et al. Efficacy of occupational therapy interventions on quality of life in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord Clin Pract* 2020;**7**:891-901.
16. Castillo-Torres SA, Lees AJ, Merello M. Intermittent apomorphine use for off period rescue in Parkinson's disease: a pragmatic review of over three decades of clinical experience. *Mov Disord Clin Pract* 2023;**10**:190-208.
17. Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP, et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease. *Neurology* 2014;**82**:300-7.
18. Durif F, Debilly B, Galitzky M, et al. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease. *Neurology* 2004;**62**:381-8.
19. Deuschl G, Antonini A, Costa J, et al. European academy of neurology/movement disorder society-european section guideline on the treatment of Parkinson's disease: I. Invasive therapies. *Mov Disord* 2022;**37**:1360-74.
20. Lachenmayer ML, Mürset M, Antih N, et al. Subthalamic and pallidal deep brain stimulation for Parkinson's disease—meta-analysis of outcomes. *NPJ Parkinsons Dis* 2021;**7**:77.
21. Krack P, Volkmann J, Tinkhauser G, Deuschl G. Deep brain stimulation in movement disorders: from experimental surgery to evidence-based therapy. *Mov Disord* 2019;**34**:1795-810.
22. Kumar K, Kelly M, Toth C. Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus for control of tremors in Parkinson's disease and essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;**72**:47-61.
23. Cavallieri F, Fraix V, Bove F, et al. Predictors of long-term outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease. *Ann Neurol* 2021;**89**:587-97.
24. Weiss D, Volkmann J, Fasano A, et al. Changing Gears – DBS for dopaminergic desensitization in Parkinson's disease? *Ann Neurol* 2021;**90**:699-710.
25. Hooper AK, Okun MS, Foote KD, et al. Clinical cases where lesion therapy was chosen over deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008;**86**:147-52.
26. Duma CM, Jacques DB, Kopyov OV, et al. Gamma knife radiosurgery for thalamotomy in parkinsonian tremor: a five-year experience. *J Neurosurg* 1998;**88**:1044-9.
27. Bond AE, Shah BB, Huss DS, et al. Safety and efficacy of focused ultrasound thalamotomy for patients with medication-refractory, tremor-dominant Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2017;**74**:1412-8.
28. Van Poppel D, Sisodia V, De Haan RJ, et al. Protocol of a randomized open label multicentre trial comparing continuous intrajejunal levodopa infusion with deep brain stimulation in Parkinson's disease - the INfusion VErSUS STimulation (INVEST) study. *BMC Neurol* 2020;**20**:40.
29. Antonini A, Odin P, Pahwa R, et al. The long-term impact of levodopa/carbidopa intestinal gel on 'off'-time in patients with advanced Parkinson's disease: a systematic review. *Adv Ther* 2021;**38**:2854-90.
30. Viljajarju V, Mertsalmi T, Pauls KA, et al. Levodopa-Entacapone-Carbidopa intestinal gel treatment in advanced Parkinson's disease: a single-center study of 30 patients. *Mov Disord Clin Pract* 2024;**11**:159-65.
31. Soileau MJ, Aldred J, Budur K, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2022;**21**:1099-109.
32. Goldman JG, Volpe D, Ellis TD, et al. Delivering multidisciplinary rehabilitation care in parkinson's disease: an international consensus statement. *J Park Dis* 2024;**14**:135-66.
33. Camicioli R, Morris ME, Pieruccini-Faria F, et al. Prevention of falls in Parkinson's disease: guidelines and gaps. *Mov Disord Clin Pract* 2023;**10**:1459-69.
34. Hirschwald J, Hofacker J, Duncan S, Walshe M. Swallowing outcomes in dysphagia interventions in Parkinson's disease: a scoping review. *BMJ Evid Based Med* 2023;**28**:111-8.
35. Kluger BM, Miyasaki J, Katz M, et al. Comparison of integrated outpatient palliative care with standard care in patients with Parkinson disease and related disorders: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020;**77**:551-60.
36. McFarthing K, Buff S, Rafaloff G, et al. Parkinson's disease drug therapies in the clinical trial pipeline: 2024 update. *J Parkinsons Dis* 2024;**14**:899-912.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Garraux G, Faculté de Médecine, ULiège, Belgique.

Email : ggarraux@uliege.be