

« Le diagnostic du Parkinson est complexe et son traitement n'a rien de banal ! »

Le Prof. Dr méd. Carsten Möller*, directeur scientifique du centre Parkinson de la clinique de réadaptation de Zihlschlacht, étudie la maladie de Parkinson depuis près de vingt ans. Il explique ce qui rend le diagnostic si complexe, ce qui distingue un syndrome parkinsonien idiopathique d'un syndrome parkinsonien atypique, quelles options thérapeutiques existent et où en est la recherche sur les formes atypiques de la maladie.

Commençons d'emblée par le plus important : à ce jour, il n'est pas encore possible de diagnostiquer de manière univoque une maladie de Parkinson (syndrome parkinsonien idiopathique, SPI) ou une forme atypique de syndrome parkinsonien (SP) à une personne concernée de son vivant. Seule une biopsie réalisée après son décès peut clarifier les choses. Par conséquent, nous devrions toujours parler de diagnostic « probable » ou « possible ». Néanmoins, quand les symptômes cardinaux caractéristiques – à savoir l'akinésie combinée à la raideur, au tremblement de repos et/ou à l'instabilité posturale (trouble des réflexes posturaux) – permettent de diagnostiquer un SP sur le plan clinique, dans la plupart des cas une maladie de Parkinson est effectivement présente.

Parallèlement, on trouve les syndromes parkinsoniens « symptomatiques », plus rares, dont les causes sont clairement mises en évidence, et les syndromes parkinsoniens « atypiques », à savoir l'atrophie multisystématisée (AMS), la paralysie supranucléaire progressive (PSP) et la dégénérescence cortico-basale (DCB). Les données essentielles concernant la fréquence, l'évolution et les symptômes de ces pathologies ont été décrites en détail dans le numéro 113 de PARKINSON (mars 2014). Seuls les faits essentiels sont de nouveau mentionnés ici. L'AMS et la PSP sont beaucoup plus rares que le SPI, mais plus fréquentes que la DCB. Sur le plan pathologique, tous les syndromes parkinsoniens présentent certains points communs. Par exemple, l'AMS et le SPI sont tous deux caractérisés par des dépôts de la protéine alpha-synucléine. Cependant, ils se trouvent dans différents endroits : dans le cadre d'un SPI, l'alpha-synucléine s'accumule dans les neurones, alors que dans le cadre de l'AMS elle se concentre dans les cellules gliales (du tissu conjonctif) du cerveau. Un dépôt pathologique de protéines a également lieu en cas de PSP. Il s'agit toutefois de la protéine tau.

Le diagnostic repose sur des critères cliniques

Compte tenu du fait que jusqu'à présent, ni les procédés d'imagerie médicale, ni les analyses de laboratoire n'ont permis de détecter de manière fiable ces dépôts de protéines, aucun diagnostic certain n'est possible du vivant des parkinsoniens – et ce pour le SPI comme pour le SP atypique. En d'autres termes : le diagnostic a lieu au moyen d'une anamnèse approfondie basée sur des critères cliniques – avec une probabilité plus ou moins forte. Cette dernière va de pair avec la durée de la maladie ; en effet, les symptômes sont généralement plus univoques pendant l'évolution et se manifestent souvent de manière plus différenciée. Toutefois, en particulier au stade précoce de la maladie de Parkinson, le diagnostic différentiel est souvent tout sauf banal.

Certes, des critères diagnostiques cliniques ont été développés par des groupes de travail internationaux – mais ils ne permettent pas d'établir un diagnostic univoque à tous les coups, loin de là. Pour être qualifiée de « probable », une AMS requiert par exemple la présence d'un syndrome parkinsonien qui ne répond pas, ou très peu, à la lévodopa, en combinaison avec un trouble autonome, c'est-à-dire un trouble du système nerveux autonome. La preuve d'une chute orthostatique (au lever) de tension artérielle systolique de plus de 30 mmHg ou une incontinence urinaire est également exigée. Le diagnostic d'une « AMS possible » est en revanche considéré en présence d'un syndrome parkinsonien accompagné de troubles autonomes plus légers et au moins d'un symptôme supplémentaire qui n'est généralement pas observé en cas de SPI (même s'il répond à la lévodopa).

Ce symptôme « supplémentaire » est en règle générale une particularité réflexe, un « stridor » (sifflement lors de l'inspiration), une progression anormalement rapide de la maladie ou une réponse

absente ou très faible à la lévodopa. Un trouble précoce des réflexes posturaux, des symptômes cérébelleux, un trouble de la déglutition précoce ou certaines particularités à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou à la tomographie par émission de positons (TEP) sont aussi des signes de syndrome parkinsonien atypique.

Des critères diagnostiques similaires existent pour la PSP. Cette dernière est considérée comme « probable » quand apparaissent une paralysie de la verticalité du regard (vers le haut ou vers le bas) et un trouble marqué des réflexes posturaux accompagné de chutes pendant la première année suivant le début de la maladie (apparition des premiers symptômes). Pour la PSP « possible », la présence de l'un de ces symptômes suffit. Autres symptômes qui étayent le diagnostic de PSP : la symétrie des symptômes parkinsoniens avec une réponse absente ou seulement faible à la lévodopa, une inclinaison marquée de la tête vers l'arrière (rétrocolis), la présence de troubles de la déglutition et de l'élocution précoces et la présence de troubles cognitifs précoces. Selon les symptômes prépondérants, plusieurs sous-types de PSP sont distingués. Si les symptômes parkinsoniens dominent le tableau clinique, on parle par exemple de PSP-P.

Le temps aide à établir le diagnostic

Nombre des symptômes mentionnés (par exemple les troubles autonomes, les troubles des réflexes posturaux, les troubles de la déglutition et de l'élocution, les déficiences cognitives), sont également présents en cas de SPI – généralement, au cours de l'évolution ultérieure et/ou dans une moindre mesure. De plus, l'AMS et la PSP peuvent être caractérisées par un syndrome parkinsonien ne répondant pas ou peu à la lévodopa et par d'autres symptômes communs (apparition d'un trouble des réflexes posturaux ou d'un trouble de la déglutition). Et comme pour le syndrome parkinsonien idiopathique, de nombreux symptômes de l'AMS et de la PSP ne se développent que pendant l'évolution de la maladie et il n'est pas rare que les symptômes soient plus ou moins graves d'un patient à l'autre. Le diagnostic différentiel d'un syndrome parkinsonien est donc complexe et demande du temps, car il exige une anamnèse très détaillée et des examens neurologiques approfondis.

L'imagerie médicale peut corroborer le diagnostic clinique

Comme nous l'avons mentionné, il n'existe certes pas encore de procédé d'imagerie médicale ou de laboratoire qui permette à lui seul d'établir un diagnostic avec certitude. Cependant, certaines méthodes ont sans aucun doute leur place, et ce notamment parce qu'elles peuvent aider à exclure d'autres causes des symptômes.

D'une manière générale, une IRM du crâne devrait être réalisée pour tout diagnostic du Par- ➔



***Le Prof. Dr méd. Carsten Möller** a étudié à la RWTH Aachen Humanmedizin avant de devenir médecin en formation au sein de l'Institut Max-Planck de neurobiologie (anciennement psychiatrie) de Martinsried (Allemagne) et de la clinique de neurologie de Grosshadern (Université Louis-et-Maximilien de Munich). Après un séjour d'étude de deux ans dans le Department of Neurobiology de l'Université de Stanford à Palo Alto (États-Unis), il a poursuivi sa formation de spécialiste à la clinique de neurologie de l'Université Philipps de Marbourg, où il a obtenu son doctorat d'État et où il occupe encore aujourd'hui une chaire extraordinaire. Il y était dernièrement chef de clinique. En 2010, il est devenu directeur médical du Neurocentro della Svizzera Italiana à Lugano, où il a participé à la création d'une Clinical Trial Unit et d'un laboratoire de recherche de transfert. Depuis le mois d'août 2014, il est directeur médical de la clinique de réadaptation de Zihlschlacht et directeur scientifique de son centre Parkinson. Depuis plus de vingt ans, son orientation clinique et scientifique porte sur la maladie de Parkinson. Il voue un intérêt tout particulier au diagnostic précoce, au traitement des stades avancés et aux troubles du rythme circadien associés au Parkinson. Le Professeur Möller est de nationalité allemande et suisse. Sa famille vit dans le canton de Fribourg.



« Bien que le Parkinson ne soit pas encore curable, il est réconfortant de savoir que la recherche a pu accomplir des progrès ces dernières années – y compris dans le domaine des syndromes parkinsoniens atypiques. »

kinson. Ainsi, il est possible de déceler notamment des lésions du tronc cérébral caractéristiques d'une forme de syndrome parkinsonien ou d'une autre. Dans le cas d'une AMS par exemple, une image qualifiée de « signe de la croix » (*hot cross bun*) est visible dans la région du pont. Pour la PSP, une structure similaire à un colibri peut être observée dans la région du mésencéphale. Des études rapportent en outre qu'à l'aide de techniques d'IRM avancées, certaines anomalies peuvent être décelées dans la substance noire en cas de SPI également.

Par ailleurs, les méthodes de médecine nucléaire (SPECT) peuvent être utilisées pour corroborer le diagnostic différentiel. Ainsi, une méthode qualifiée d'IBZM-SPECT permet par exemple de mesurer l'épaisseur des récepteurs dopaminergiques dans le striatum (corps strié). En cas de SPI, elle est généralement normale, mais pas en cas d'AMS. Cette méthode utilisée à l'étranger n'est toutefois pas (encore) disponible en Suisse.

D'autres méthodes de médecine nucléaire susceptibles d'être utilisées pour le diagnostic différentiel du syndrome parkinsonien sont la tomographie par émission de positons (TEP, recourt au [18F]-fluorodéoxyglucose légèrement radioactif) et la scintigraphie à la métaiodobenzylguanidine (MIBG). Cette dernière illustre l'innervation du cœur par les fibres nerveuses autonomes. Dans le cadre d'une AMS, le cliché est généralement normal, tandis que des lésions pathologiques sont observables en cas de SPI.

Les tests pharmacologiques ne doivent pas être sous-estimés

Ceci étant dit, il n'est pas toujours nécessaire de recourir à la haute technologie. Parfois, un simple test pharmacologique peut apporter davantage de clarté. Ainsi, dans le cadre du diagnostic, la réponse vive à une dose simple plus élevée de lévodopa (test à la L-dopa) ou à une administration sous-cutanée unique d'apomorphine (injection sous la peau) est tout d'abord testée. Les deux médicaments présentant certains effets secondaires (apparition de nausées ou chute de tension artérielle), la plupart du temps on administre également de la dompéridone au préalable. Si les symptômes répondent bien à la L-dopa ou à l'apomorphine, la présence d'un syndrome parkinsonien atypique est moins probable.

Pour diagnostiquer un éventuel trouble du système nerveux autonome, en règle générale on mesure la tension artérielle en position allongée et au lever (test de Schellong) et/ou on a recours à un examen urologique afin de déceler les éventuels troubles de la miction (par ex. l'incontinence urinaire). Toutefois, il faut être conscient que les examens supplémentaires, s'ils étaient le diagnostic différentiel neurologique, sont toutefois trop peu significatifs quand ils sont considérés isolément. De plus, souvent ils ne donnent de résultat pathologique que pendant l'évolution ultérieure de la maladie; ils sont donc insuffisants pour le diagnostic précoce.

Des approches thérapeutiques purement symptomatiques

Comme en cas de SPI, le traitement médicamenteux de l'AMS et de la PSP est purement symptomatique car il n'existe pas (encore) de médicament susceptible de ralentir, voire de guérir complètement la maladie. Il est important de garder à l'esprit que même si les symptômes parkinsoniens répondent souvent nettement moins bien à la L-dopa en cas d'AMS ou de PSP par rapport au SPI, un essai thérapeutique par L-dopa doit être effectué en premier lieu. En effet, près de 30 % des patients souffrant d'AMS répondent tout de même à la L-dopa pendant trois à quatre ans. En cas de PSP-P, jusqu'à 50% des patients ressentent un effet bénéfique, tout au moins temporairement. Dans les deux cas, l'expérience montre par ailleurs qu'un petit nombre de parkinsoniens répond même positivement au trai-

tement par L-dopa à long terme. Par conséquent, un essai thérapeutique hautement dosé doit avoir lieu (sous réserve de bonne tolérance) pendant au moins trois mois afin de pouvoir apprécier correctement la réponse à la L-dopa.

Et ce notamment parce qu'un nombre considérable de patients souffrant d'AMS connaît une aggravation des symptômes moteurs après l'arrêt de la L-dopa – bien qu'ils n'aient auparavant pas perçu subjectivement d'effet positif du traitement ! C'est pourquoi, dans la mesure du possible, la prise de L-dopa ne doit être interrompue que si des effets secondaires apparaissent – et ce lentement, afin de ne pas négliger un éventuel effet bénéfique du traitement et d'éviter toute éventuelle aggravation motrice.

Traitement des symptômes non moteurs

Le traitement des troubles autonomes en cas d'AMS est similaire au SPI avancé. En cas de problèmes d'orthostase (chute de tension artérielle au lever), il convient de veiller à ce que le lever soit très lent depuis la position allongée ou assise. Par ailleurs, les procédés non médicamenteux comme le port de bas de contention et le fait de dormir avec une tête de lit surélevée de 20 à 30 degrés peuvent s'avérer utiles. Ce n'est que lorsque ces mesures sont insuffisantes qu'un traitement médicamenteux doit être envisagé.

En cas de besoin d'uriner accru, les anticholinergiques comme la toltérodine ou la solifénacine peuvent être utilisés. Le recours à ces médicaments peut cependant accentuer la formation d'urine résiduelle. Par conséquent, un examen urologique approfondi est nécessaire au préalable – notamment chez les hommes pour exclure toute hypertrophie de la prostate. L'administration vespérale de desmopressine inhibe la production d'urine, ce qui peut atténuer le besoin d'uriner pendant la nuit. Toutefois, ce traitement doit être réservé aux cas particuliers. De plus, en cas de résistance au traitement un urologue expérimenté peut établir l'indication d'une injection de toxine botulique (Botox®) dans les muscles de la vessie.

Le trouble de la vue typique de la PSP peut souvent être compensé temporairement par des lunettes à prismes. Pour lutter contre les troubles cognitifs survenant dans le cadre d'une PSP, des essais avec la rivastigmine ont été réalisés par analogie avec les développements démentiels en cas de SPI avancé – mais jusqu'à présent, elle ne peut pas (encore) être recommandée. Une petite étude réalisée sur des patients souffrant de PSP a démontré un léger effet positif du coenzyme Q10. Ce résultat doit toutefois être vérifié et confirmé dans le cadre d'un examen indépendant.

Les thérapies d'accompagnement sont primordiales

Compte tenu des méthodes thérapeutiques médicamenteuses limitées contre les syndromes

parkinsoniens atypiques, les traitements basés sur les exercices et l'activité (physio- et ergothérapie, logopédie) jouent un rôle essentiel. Malheureusement, les études sur les techniques particulièrement adaptées au Parkinson atypique sont rares. À ce jour, les thérapies s'axent donc sur les techniques appliquées au SPI.

Compte tenu du fait que l'AMS et la PSP s'accompagnent souvent de troubles de la déglutition précoces, un examen logopédique et une éventuelle adaptation de la forme d'alimentation jouent un rôle important pour limiter le risque de pneumonies d'aspiration (inflammation des poumons due à l'ingestion de particules alimentaires et/ou de liquides). Comme dans le cadre du SPI, le Lee-Silverman-Voice Training (LSVT)® et le LSVT-BIG®-Training, son dérivé en physiothérapie, sont souvent utilisés pour traiter les troubles de l'élocution. Ces deux méthodes thérapeutiques se caractérisent par la répétition de l'exercice consistant respectivement à parler le plus fort possible ou à réaliser des mouvements exagérément amples pour ensuite retrouver un volume ou une amplitude de mouvements normaux. La prophylaxie des chutes avec des exercices d'initiation consciente des pas, un entraînement de l'équilibre et l'exercice des fentes sont d'autres dominantes de la thérapie de réhabilitation en cas d'AMS et de PSP. Cependant, des moyens auxiliaires (par ex. protections de hanche, casque ou déambulateur) sont souvent nécessaires.

État actuel de la recherche

Comme pour le syndrome parkinsonien idiopathique, la recherche pharmaceutique cherche des substances actives susceptibles de ralentir, voire de stopper l'avancée du Parkinson atypique. Dans ce contexte, la substance minocycline a été testée en cas d'AMS, et les médicaments Davunetide et Tideglusib en cas de PSP – malheureusement sans résultat. La recherche sur les cellules souches a retenu l'attention : une étude publiée en 2012 a décrit l'effet positif d'un traitement par injection de cellules souches sur l'évolution d'un sous-type d'AMS prédominé par des symptômes cérébelleux. Toutefois, l'étude mentionnée n'a été réalisée que dans un centre et seulement avec un petit groupe de patients. Une confirmation dans le cadre d'études plus vastes qui d'une part, reproduisent l'effet positif du traitement et d'autre part, vérifient l'innocuité de la méthode est donc nécessaire.

Pourtant, ces développements donnent de bonnes raisons d'être optimistes. En effet, bien qu'à ce jour la recherche médicale ne nous propose aucun traitement susceptible de retarder, voire de guérir le SPI ou les syndromes parkinsoniens atypiques, il est rassurant de savoir que ces dernières années, de plus en plus d'études internationales ont été réalisées sur de grands nombres de patients souffrant de ce problème grave. ■