

# DÉMENCE ET PARKINSON

## HISTOIRES À FAIRE TREMBLER!

Environ le quart des malades recevant un diagnostic de maladie de Parkinson souffriraient de déficits cognitifs au moment même de la découverte de leur maladie<sup>1</sup>, et jusqu'à 80% développeront un trouble neurocognitif majeur à mesure que progressera la maladie<sup>2</sup>. Les symptômes neuropsychiatriques et les troubles cognitifs sont intrinsèquement liés dans cette maladie en raison d'influences bidirectionnelles et d'une physiopathologie commune.

Marie-Andrée Bruneau

### CAS N° 1

*Il y a deux ans, vous avez traité M<sup>me</sup> Tremblay pour un premier épisode dépressif. Aujourd'hui, vous remarquez un tremblement de repos unilatéral de son bras droit. Mais c'est le moindre de ses soucis ! Elle se ronge d'inquiétude au sujet de ses enfants. Elle dort mal et se plaint de céphalées et de troubles de concentration. Elle doit même désormais tout écrire sur un calendrier pour ne rien oublier. Elle doit suivre ses recettes dans le livre alors qu'auparavant, elle cuisinait de mémoire. Peut-il y avoir un lien entre son anxiété et son tremblement ? M<sup>me</sup> Tremblay a fort probablement fait un premier épisode dépressif dans le prodrome de sa maladie de Parkinson. Elle présente actuellement un tableau caractéristique du trouble d'anxiété généralisée et d'un trouble cognitif léger.*

### TABLEAU I

### LES SYMPTÔMES NON MOTEURS DE LA MALADIE DE PARKINSON<sup>5</sup>

- ▶ Troubles cognitifs
- ▶ Troubles psychiatriques
- ▶ Dysfonctionnement du système nerveux autonome
- ▶ Troubles du sommeil

Les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson (tableau I<sup>5</sup>) auraient un effet important, voire supérieur à celui des perturbations motrices, sur l'état de santé et la qualité de vie des patients<sup>6</sup>. La dépression est très souvent sous-diagnostiquée, le quart seulement des patients recevant un traitement<sup>6,7</sup>. Cette difficulté diagnostique serait vraisemblablement la conséquence de plusieurs signes cliniques communs à ces deux maladies (perte d'appétit, troubles du sommeil, ralentissement psychomoteur, fatigue, troubles de concentration), d'où la nécessité pour le clinicien d'évaluer spécifiquement la dysphorie, l'irritabilité et les idées suicidaires. La dépression pourrait prédire une aggravation motrice et cognitive au long cours<sup>8</sup>.

### LES SYMPTÔMES ANXIODÉPRESSIFS SONT-ILS FRÉQUENTS AU DÉBUT DE LA MALADIE DE PARKINSON ?

La dépression touche de 35% à 40% des parkinsoniens<sup>3</sup> et peut précéder l'apparition des symptômes moteurs de deux à cinq ans<sup>4</sup>. On trouve également une composante anxieuse dans environ la moitié des cas<sup>3</sup>. Les patients présentent surtout de la dysphorie, de l'irritabilité ou un pessimisme marqué. Les troubles anxieux les plus fréquents sont le trouble d'anxiété généralisée, le trouble panique et la phobie sociale.

### N'EST-IL PAS NORMAL

### D'ÊTRE DÉPRIMÉ AVEC UNE TELLE MALADIE ?

Il existe un débat à savoir si la dépression est réactionnelle ou intrinsèque. Bien sûr, l'effet du diagnostic de la maladie, la perte d'autonomie, les deuils associés ainsi que l'incertitude quant à l'avenir jouent un rôle dans l'apparition des symptômes dépressifs. Cependant, la dépression touche beaucoup plus d'individus atteints de Parkinson (de 35% à 40%) que n'importe quelles autres personnes âgées, même atteintes d'une maladie chronique (10%)<sup>3</sup>. De plus, il semble n'y avoir aucune corrélation entre l'amplitude des symptômes moteurs et la dépression<sup>9</sup>. Ainsi, en plus de la dégénérescence dopaminergique primaire, d'autres systèmes de neurotransmetteurs se trouvent également déséquilibrés dans la maladie de Parkinson (acétylcholine, noradrénaline et sérotonine) et contribueraient aux symptômes anxiodépressifs<sup>10</sup>. La dépression serait plus fréquente chez les femmes atteintes

La D<sup>re</sup> Marie-Andrée Bruneau, gérontopsychiatre, pratique à l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal.

de la maladie de Parkinson, dans les stades avancés et en présence de trouble neurocognitif majeur<sup>3</sup>.

### QUELLES SONT LES AVENUES THÉRAPEUTIQUES EN CAS DE SYMPTÔMES ANXIODÉPRESSIFS ?

L'effet du traitement dopaminergique sur les symptômes moteurs est connu, mais il est moins probant sur les symptômes non moteurs. Ainsi, selon les études, la L-Dopa semble avoir des effets bénéfiques, neutres ou nuisibles sur les symptômes dépressifs<sup>10</sup>. Cependant, l'effet des agonistes dopaminergiques, du pramipexole principalement, serait favorable<sup>5</sup>. Le clinicien doit souvent avoir recours aux antidépresseurs habituels. Les plus utilisés demeurent les inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS), malgré un risque d'augmenter les symptômes moteurs (de 4 % à 5%)<sup>5</sup> et l'absence de données probantes quant à leur efficacité dans la maladie de Parkinson. Les antidépresseurs à double action noradrénergique et sérotoninergique (désipramine et nortriptyline) semblent plus efficaces, mais sont peu utilisés en raison de leurs effets indésirables<sup>5</sup>. Par ailleurs, certains cliniciens hésitent à prescrire un ISRS lorsque le patient prend déjà un inhibiteur de la monoamine-oxydase de type B, comme la sélégiline ou la rasagiline, de crainte de provoquer un syndrome sérotoninergique. Dans les faits, ce type de complications est survenu chez 0,24 % des patients<sup>5</sup>. La psychothérapie cognitivocomportementale serait également efficace<sup>11</sup>. Dans les cas de dépression grave et réfractaire, l'électroconvulsivothérapie ou la stimulation magnétique transcrânienne sont à envisager.

---

#### CAS N° 2

*M. Raymond souffre de la maladie de Parkinson depuis bientôt dix ans. Il présente désormais un trouble neurocognitif majeur attribuable à la maladie de Parkinson. Au début bien maîtrisés, ses symptômes moteurs sont désormais difficiles à traiter. Il doit prendre plusieurs médicaments et présente maintenant des fluctuations motrices fréquentes alternant entre des périodes où il est relativement mobile et d'autres où il est rigide, très ralenti et a besoin d'aide pour se mobiliser. Dans ses périodes rigides plus ou moins bonnes, il devient très anxieux, voire paniqué, et répète qu'il a peur de mourir. Il appréhende désormais ces périodes et ne veut plus sortir de chez lui.*

---

### EXISTE-T-IL ÉGALEMENT DES FLUCTUATIONS NON MOTRICES ?

Près de la moitié des patients vivant des fluctuations motrices présenteraient aussi des fluctuations non motrices<sup>12</sup> de

plusieurs types : sensibles (engourdissements, douleur), autonomes (sudation, inconfort abdominal) et psychiatriques (anxiété, dysphorie, labilité, panique). Les fluctuations non motrices peuvent être plus inconfortables encore que les autres. Elles sont souvent sous-diagnostiquées et sous-traitées. Elles sont associées à des symptômes moteurs plus intenses, à un début précoce et à une plus longue durée de la maladie ainsi qu'à des doses plus élevées de L-dopa. Les fluctuations psychiatriques seraient plus fréquentes et plus importantes que les autres types<sup>13</sup>.

### QUE FAIRE POUR SOULAGER LES PATIENTS ?

Bien qu'il n'y ait pas de données probantes sur le traitement de ces problèmes, l'ajustement du traitement dopaminergique pour réduire le plus possible les fluctuations est de mise. Les cliniciens tentent en général également un traitement courant de l'anxiété par les antidépresseurs. Quelquefois, les benzodiazépines (oxazépan, lorazépan) sont nécessaires en prévision des périodes d'anxiété stéréotypées.

---

#### CAS N° 3

*M. Joyal, 65 ans, a eu un léger problème d'alcool dans le passé. Après une dépression, il a complètement cessé de consommer. Il a reçu un diagnostic de maladie de Parkinson il y a deux ans et reçoit du pramipexole. Sa femme, catastrophée, vient avec lui au rendez-vous de suivi. Elle a découvert récemment que son mari a dépensé une bonne partie de leurs fonds de retraite sur des machines de casino. Lui qui a toujours été près de ses sous ! De plus, elle s'est aperçue que les comptes ne sont pas payés depuis plusieurs mois parce qu'il n'arrive plus à aller sur Internet.*

---

### COMMENT PRÉVENIR L'APPARITION D'UN TROUBLE DU CONTRÔLE DES IMPULSIONS CHEZ UN PARKINSONNIEN ?

Les parkinsoniens semblent particulièrement vulnérables à la survenue d'un trouble du spectre des dépendances en raison de l'effet des agonistes dopaminergiques sur la voie mésolimbique, structure cérébrale associée au renforcement et à la récompense.

Les troubles du contrôle des impulsions surviennent chez les patients prenant des agonistes dopaminergiques (de 14 % à 17 % des patients, soit de deux à trois fois plus que dans la population générale)<sup>14</sup>. Les principales dépendances sont le jeu pathologique, les dépendances sexuelles ou alimentaires et les achats compulsifs. Quatre-vingts pour cent

surviennent dans la première année de traitement<sup>14</sup>. Le fait d'être un homme, d'avoir eu un début précoce de la maladie, d'avoir des traits impulsifs et des antécédents familiaux ou personnels de dépression ou d'alcoolisme constitueraient les principaux facteurs de risque<sup>14</sup>. Il faut donc repérer les patients à risque et les aviser avant le début du traitement et lors des rendez-vous de suivi. En cas de symptômes, diminuer ou cesser les agonistes dopaminergiques et accompagner le patient et ses proches dans l'encadrement des comportements de dépendance.

Un syndrome de dépendance à la L-dopa est également décrit chez 4 % des patients<sup>15</sup>. Il s'agit du recours à des doses excessives de L-dopa malgré le développement de dyskinésies invalidantes. Le patient présente alors des symptômes d'intoxication (hypomanie et impulsivité, irritabilité, psychose, changements rapides de l'humeur) et de sevrage (dysphorie et anxiété). Bien sûr, l'objectif est de diminuer les doses de L-dopa et de réduire au minimum les fluctuations. Tout l'entourage du patient, y compris les pharmaciens et les médecins, doit participer à l'encadrement strict du traitement médicamenteux.

### CAS N° 1 (SUITE)

*Vous commencez à faire des consultations en soins de longue durée et vous y retrouvez M<sup>me</sup> Tremblay ! Elle a effectivement été suivie par son neurologue pendant plusieurs années, mais son état neurologique et cognitif se détériorant, elle a été placée en centre d'hébergement. Le personnel mentionne qu'à son arrivée, elle se plaignait d'une sensation de présence sans en faire grand cas. Cependant, depuis quelques semaines, elle a des hallucinations envahissantes en soirée et la nuit. Elle décrit des insectes qui grimpent sur les murs. Elle devient agitée, son sommeil est perturbé et elle souffre alors d'une grande anxiété. Le personnel ne sait plus quoi faire pour la soulager.*

### FAUT-IL TRAITER LES HALLUCINATIONS VISUELLES ? SI OUI, COMMENT ?

La prévalence des symptômes psychotiques chez les patients parkinsoniens serait de 20 % à 40 %<sup>4</sup>. Les principaux facteurs de risque sont les troubles cognitifs, la durée de la maladie, le sous-type avec rigidité axiale, la présence d'un trouble du comportement en sommeil paradoxal et une désafférentation visuelle. Ces symptômes représentent un facteur de mauvais pronostic, ce qui augmente la mortalité

TABLEAU II

#### CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA PSYCHOSE ASSOCIÉE À LA MALADIE DE PARKINSON

##### Symptômes caractéristiques

Au moins un des symptômes suivants doit être présent :

- ▶ illusions ;
- ▶ fausse sensation de présence ;
- ▶ hallucinations ;
- ▶ délire.

##### Diagnostic primaire et chronologie des symptômes de psychose

Le diagnostic de maladie de Parkinson doit avoir été posé avant la survenue des symptômes caractéristiques de psychose et selon les critères de la banque de cerveau du Royaume-Uni.

Les symptômes caractéristiques de psychose doivent être présents de façon récurrente ou en continu pendant au moins un mois.

##### Critères d'exclusion

Les symptômes caractéristiques ne doivent pas être attribuables à une autre cause de parkinsonisme comme :

- ▶ la démence à corps de Lewy ;
- ▶ la schizophrénie ;
- ▶ le trouble schizo-affectif ;
- ▶ le trouble délirant ;
- ▶ le trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques ;
- ▶ un problème médical général, dont le délirium.

##### Symptômes associés

- ▶ avec ou sans autocritique ;
- ▶ avec ou sans démence ;
- ▶ avec ou sans traitement de la maladie de Parkinson (médicament, intervention chirurgicale, etc.)

Traduit de : Ravina B, Marder K, Fernandez HH et coll. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord* 2007 ; 22 (8) : 1061-8. Reproduction autorisée.

et la morbidité. En 2007, une conférence de consensus a établi des critères pour le diagnostic de la psychose dans la maladie de Parkinson<sup>16</sup> (tableau II<sup>16</sup>).

La moitié des parkinsoniens présentent de légères hallucinations<sup>17</sup> de trois types :

- ▶ les hallucinations visuelles de passage : il s'agit souvent d'animaux ou d'ombres transitoires à la périphérie du champ de vision, qui disparaissent quand le patient tourne le regard dans leur direction ;
- ▶ les illusions visuelles : un objet réel est aperçu, mais l'interprétation est erronée (ex. : confondre le portemanteau avec une personne réelle) ;
- ▶ les hallucinations de présence : une sensation de présence non visualisée.

TABLEAU III

MÉDICAMENTS POUVANT CAUSER DES SYMPTÔMES PSYCHOTIQUES PAR ORDRE DE GRAVITÉ ET DONC DE SEVRAGE<sup>17</sup>

- ▶ Anticholinergiques
- ▶ Amantadine
- ▶ Inhibiteurs de la monoamine-oxydase de type B
- ▶ Agonistes dopaminergiques
- ▶ Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase
- ▶ L-dopa

Les hallucinations surviennent surtout le soir ou la nuit et dans des contextes de faible stimulus. Elles sont récurrentes, stéréotypées et rarement menaçantes ou effrayantes. Le patient conserve initialement son autocritique. Des hallucinations auditives peuvent aussi être présentes, mais surviennent rarement seules. Il s'agit en général de bruits plus ou moins distincts (radio, musique, conversation hors pièce). Leur contenu n'est généralement ni dénigrant ni menaçant. Les délires sont plus rares (5%)<sup>17</sup>. Certains symptômes anxiodépressifs coexistent habituellement avec les symptômes psychotiques. De plus, ces derniers sont bien souvent persistants et s'aggravent avec le temps<sup>17</sup>.

Il peut être pertinent de traiter les hallucinations, même légères, précocement, car certaines données indiquent qu'un traitement précoce diminue le risque de détérioration du tableau psychiatrique<sup>17</sup>. En premier lieu, le médecin doit écarter tout problème médical susceptible de provoquer un délirium, principal diagnostic différentiel à éliminer. Par la suite, il doit réviser le traitement médicamenteux. D'abord, il doit retirer les molécules ayant une grande charge anticholinergique, puis réajuster les agents antiparkinsoniens en cessant les molécules les plus associées à l'apparition de psychose (tableau III<sup>17</sup>). La recherche de l'équilibre fragile entre l'état moteur et psychique est souvent ardue.

#### QUEL ANTIPSYCHOTIQUE CHOISIR ?

Si l'ajustement du traitement parkinsonien est impossible ou ne suffit pas à faire disparaître les symptômes psychotiques, un traitement antipsychotique peut être envisagé. Mais pas n'importe lequel ! Attention ! Les patients atteints de la maladie de Parkinson sont hypersensibles aux neuroleptiques et sont ainsi susceptibles de développer un syndrome malin. Il ne faut donc jamais leur donner de neuroleptiques classiques. Les seules molécules tolérées sont la quétiapine et la clozapine<sup>5</sup>. Cette dernière est la seule molécule qui fait l'objet d'un niveau A de recommandation<sup>5</sup>. Au moins cinq études à double insu en ont révélé l'efficacité dans la maladie de Parkinson. En général, des doses de 6,25 mg à 50 mg, 1 f.p.j., sont suffisantes<sup>5</sup>. Une surveillance hématologique doit avoir lieu en raison du risque d'agranulocytose. La clozapine est

également associée à des effets anticholinergiques, à de la sédation, à de l'hypotension, à des effets cardiaques et à des convulsions. C'est à cause de son profil d'effets indésirables complexes qu'elle est encore peu employée et que les cliniciens préfèrent prescrire la quétiapine en premier lieu. Pourtant, quatre études à double insu n'ont pas établi de différence entre cette dernière et le placebo. Seules des études ouvertes ont montré une réduction de la psychose sans aggravation motrice. La dose moyenne varie de 58 mg à 170 mg, 1 f.p.j., selon les études<sup>5</sup>. La sédation et l'hypotension en limitent souvent l'utilisation.

Si un diagnostic de démence à corps de Lewy est soupçonné, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (rivastigmine) peut atténuer les symptômes psychotiques. L'électroconvulsivothérapie peut être indiquée dans certains cas graves pour réduire les symptômes psychotiques et moteurs. De nouvelles molécules semblent prometteuses et sont à l'étude, soit l'ondansétron (antagoniste des récepteurs de la sérotonine 5-HT<sub>3</sub>) et la pimavansérine (agoniste inverse et antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>)<sup>16</sup>. Des stratégies non pharmacologiques doivent également être proposées. Ainsi, l'éducation du patient, de ses proches et des soignants sur les symptômes et les stratégies d'adaptation est souvent utile. Des programmes d'activités sociales et physiques adaptées et des méthodes de relaxation sont aussi suggérés.

## RETOUR SUR LES CAS ET CONCLUSION

Nous avons pu constater grâce à l'histoire de M<sup>me</sup> Tremblay, de M. Raymond et M. Joyal que les symptômes neuropsychiatriques sont très fréquents à tous les stades de la maladie de Parkinson. Les interactions entre la vulnérabilité pré-morbide individuelle, la neuropathologie de la maladie et le traitement pharmacologique engendrent des symptômes neuropsychiatriques qui demandent une intervention complexe et méritent une évaluation simultanée de l'état moteur, cognitif, fonctionnel et psychiatrique. Il est important de traiter ces symptômes qui nuisent à la qualité de vie des malades. Cependant, le clinicien doit être vigilant et prescrire les bons médicaments en raison des effets inverses moteurs et psychiatriques et de la vulnérabilité particulière de ces patients à certains types de molécules. //

Date de réception : le 28 août 2015

Date d'acceptation : le 17 septembre 2015

La D<sup>re</sup> Marie-Andrée Bruneau n'a signalé aucun conflit d'intérêts.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Aarsland D, Bronnick K, Fladby T. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11 (4) : 371-8.
2. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE et coll. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology* 2008; 70 (13) : 1017-22.
3. Aarsland D, Pahlagen S, Ballard CG et coll. Depression in Parkinson disease: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol* 2011; 8 (1) : 35-47.

## CE QUE VOUS DEVEZ RETENIR

- ▶ Les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson auraient un effet important, voire supérieur à celui des perturbations motrices, sur l'état de santé et la qualité de vie des patients.
- ▶ Il faut repérer les patients susceptibles de souffrir d'un trouble du contrôle des impulsions et les aviser avant le début d'un traitement par les agonistes dopaminergiques. En cas de symptômes, diminuer ou cesser les agonistes dopaminergiques et accompagner le patient et ses proches dans l'encadrement des comportements de dépendance.
- ▶ Les patients atteints de la maladie de Parkinson sont hypersensibles aux neuroleptiques et sont ainsi susceptibles de développer un syndrome malin. Les seules molécules tolérées sont la quétiapine et la clozapine.

4. Starkstein SE, Brockman S, Hayhow BD. Psychiatric syndromes in Parkinson's disease. *Curr Opin Psychiatry* 2012; 25 (6) : 468-72.
5. Seppi K, Weintraub D, Coelho M et coll. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26 (3) : S42-S80.
6. Hinnell C, Hurt CS, Landau S et coll. Nonmotor versus motor symptoms: How much do they matter to health status in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2012; 27 (2) : 236-41.
7. Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D et coll. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13 (2) : 187-96.
8. Ng A, Chander RJ, Tan LC et coll. Influence of depression in mild Parkinson's disease on longitudinal motor and cognitive function. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21 (9) : 1056-60.
9. Negre-Pages L, Grandjean H, Lapeyre-Mestre M et coll. Anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease: the French cross-sectional DoPaMiP study. *Mov Disord* 2010; 25 (2) : 157-66.
10. Eskow Jaunarajs KL, Angoa-Perez M, Khun DM et coll. Potential mechanisms underlying anxiety and depression in Parkinson's disease: consequences of L-DOPA treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35 (3) : 556-64.
11. Troeung L, Egan SJ, Gasson N. A meta-analysis of randomised placebo-controlled treatment trials for depression and anxiety in Parkinson's disease. *PLoS One* 2013; 8 (11) : e79510.
12. Pontone GM, Williams JR, Anderson KE et coll. Pharmacologic treatment of anxiety disorders in Parkinson's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21 (6) : 520-8.
13. Storch A, Schneider CB, Wolz M et coll. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology* 2013; 80 (9) : 800-9.
14. Evans AH, Strafella AP, Weintraub D et coll. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24 (11) : 1561-70.
15. O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2009; 23 (2) : 157-70.
16. Ravina B, Marder K, Fernandez HH et coll. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord* 2007; 22 (8) : 1061-8.
17. Friedman JH. Parkinson disease psychosis: update. *Behav Neural* 2013; 27 (4) : 469-77.



FÉDÉRATION  
DES MÉDECINS  
OMINIPRATICIENS  
DU QUÉBEC

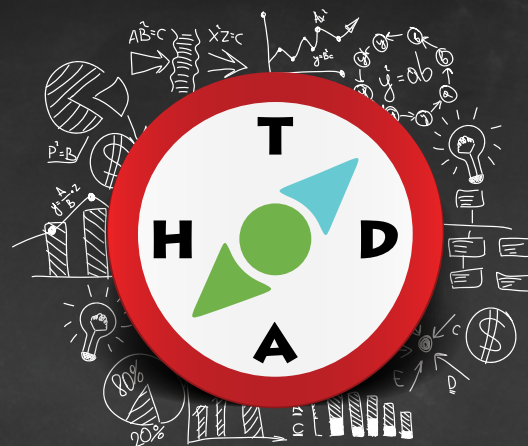
FORMATION CONTINUE 2015-2016

fmoq.org

# LE TDAH TOUS AZIMUTS

19 ET 20 MAI 2016

CENTRE DES CONGRÈS DE QUÉBEC, QUÉBEC



**INSCRIPTION  
EN LIGNE SEULEMENT !  
TDAHTOUSAZIMUTS.ORG**

VOUS N'ÊTES PAS ENCORE  
INSCRIT À CE CONGRÈS ?  
HÂTEZ-VOUS, TARIFS RÉDUITS  
JUSQU'AU 8 AVRIL !