

La maladie de Parkinson : actualités thérapeutiques

Treatment of Parkinson's disease

S. Dethy

Service de Neurologie, C.H.U. Tivoli

RESUME

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative complexe affectant 1-2 % des personnes âgées de 60 ans et plus. Des formes précoces le plus souvent d'origine génétique, existent également. Le diagnostic est basé essentiellement sur des critères cliniques et plus récemment scintigraphiques. Le DatScan® permet d'aider au diagnostic différentiel entre tremblement essentiel et syndrome parkinsonien. Grâce aux avancées de la neuro-génétique, la compréhension de l'étiologie de la maladie a progressé. L'implication de l'alpha-synucléine dans la pathogenèse de l'affection permet d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques comme l'immunothérapie. Les symptômes moteurs cardinaux résultent d'une altération des circuits moteurs secondaire à la dénervation dopaminergique. La maladie de Parkinson se caractérise aussi par la présence d'une série de symptômes non moteurs comme les troubles du sommeil, les troubles autonomes, les troubles neuropsychologiques. La prise en charge multidisciplinaire est donc primordiale. Le traitement médicamenteux est essentiellement basé sur la stimulation du système dopaminergique soit en utilisant le précurseur de la dopamine, la levodopa (L-Dopa) soit par stimulation des récepteurs dopaminergiques (agonistes dopaminergiques) soit par action enzymatique ou autre...

Dans les formes avancées de la maladie de Parkinson les complications motrices et les dyskinesies rendent le traitement difficile. Des stratégies plus lourdes comme la chirurgie (stimulation à haute fréquence des noyaux sous-thalamiques par exemple) ou des techniques de stimulation dopaminergique continue (pompe à L-Dopa, à apomorphine) doivent être envisagées.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 254-9

ABSTRACT

Parkinson's disease in a neurodegenerative disorder that affects as many as 1-2 % of persons aged 60 years and older. Parkinson's disease occurs infrequently under 40 years of age, with major genetic implication. Alpha-synuclein plays significant pathogenic role in Parkinson's disease. Therapeutic advances based on a synuclein-related mechanism are now developed : immunotherapy against alpha-synuclein for example. The diagnosis of Parkinson's disease remains mostly clinical. DatScan® may be helpful to distinguish parkinsonian syndrome and essential tremor. Current therapy is mainly based on a dopamine replacement strategy using the precursor levodopa (L-Dopa) and dopamine receptor agonists. Parkinson's is also associated with non-motor symptoms like sleep disorders, autonomic symptoms, neuropsychiatric symptoms. Advanced disease is associated with emergence of feature such as freezing, falling and neuropsychological dysfunction.

Nonpharmacologic treatments like exercise are fundamental elements of patients' management . Motor complications and dyskinesia are common in advanced Parkinson's disease. Continuous administration of L-Dopa/carbidopa infusion in the jejunum provides more continuous dopaminergic drug delivery and stimulation and reduce motor complications. Further other approach are developed like surgical procedures: ex : high frequency stimulation of subthalamic nucleus, the more rational target for stimulation in Parkinson's disease.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 254-9

Key words : Parkinson's disease, treatment, alpha-synuclein, dopamine, scintigraphie par DatScan®

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson idiopathique est une affection neuro-dégénérative complexe. James Parkinson en fait la première description clinique en 1817. Selon les études, sa prévalence est estimée entre 0,1 et 4/1.000 et son incidence de 10 à 20 habitants/100.000 par an. La maladie de Parkinson est la deuxième cause de handicap moteur chez le patient âgé après les causes vasculaires.

En Belgique, +/- 35.000 personnes souffrent de la maladie de Parkinson et si la plupart des patients ont débuté la maladie vers l'âge de 55 ans, il existe aussi des maladies de Parkinson plus précoces (10 % des patients ont moins de 40 ans) et des formes juvéniles qui touchent des personnes avant l'âge de 20 ans.

Si la maladie est essentiellement sporadique, des formes héréditaires existent et l'implication de la neuro-génétique augmente d'année en année (> 25 %). Une vingtaine de gènes ont été décrits et sont impliqués dans les formes familiales de la maladie de Parkinson. Ces formes génétiques ont souvent un début précoce (< 50 ans) et présentent des phénotypes particuliers. Certaines formes à transmission autosomique dominante correspondent à des mutations du gène de l'alpha-synucléine (PARK 1, 4), protéine jouant un rôle complexe notamment dans la fonction synaptique et la plasticité des neurones dopaminergiques¹. Grâce aux avancées de la neuro-génétique, la compréhension des bases physio-pathologiques de la maladie a progressé. Des modèles animaux permettent également de tester de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'implication de l'alpha-synucléine dans les processus du système de nettoyage protéique de la cellule dopaminergique (fonction du protéasome, fonction lysosomiale, autophagie) semble importante dans les processus de toxicité cellulaire. Plusieurs études expérimentales récentes suggèrent que l'alpha-synucléine mutée (ou des fragments) serait transmissible de cellule en cellule². Il semble exister un parallèle entre la propagation de l'alpha-synucléine mutée, les processus de dégénérescence cellulaire et la progression des symptômes de la maladie de Parkinson. Certains chercheurs évoquent l'hypothèse que la maladie de Parkinson est une maladie à Prions³. Ces recherches ont permis d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques : l'immunothérapie (ex : anticorps monoclonaux dirigés contre l'alpha-synucléine) et les thérapies génétiques⁴.

NEUROTRANSMISSION

La maladie de Parkinson se caractérise par l'atteinte des neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* au sein du mésencéphale. La dégénérescence de ces neurones dopaminergiques entraîne une dépigmentation au niveau de la substance noire et une perte des projections dopaminergiques nigro-striées.

Dans cette affection, on peut également observer une diminution d'ordre plus variable d'autres systèmes de neurotransmission (sérotoninergique, cholinergique, adrénnergique...). Ceci explique en partie la présence de symptômes non moteurs (les troubles neuro-psychologiques par exemple).

La perte des projections dopaminergiques peut se mesurer à l'aide de l'imagerie fonctionnelle. La scintigraphie par DatScan® qui utilise l'Ioflupane comme marqueur (marqueur des sites de recapture de la dopamine) est une technique remboursée en Belgique quand se pose le diagnostic entre tremblement essentiel et maladie de Parkinson (figure 1)⁵. Les symptômes de la maladie de Parkinson apparaissent quand la perte cellulaire est déjà avancée, quand plus ou moins 70 à 80 % des neurones dopaminergiques ont dégénéré. Le corps de Lewy qui se trouve dans le neurone dopaminergique en voie de dégénérescence constitue le marqueur histologique de la maladie. Il s'agit essentiellement d'un corps éosinophile comportant notamment plusieurs composants protéiques (alpha-synucléine en majorité). Il existe une progression stéréotypée des lésions dégénératives décrites dans la maladie de Parkinson constituant les six stades anatomo-cliniques de Braak⁶. Dans la classification en biologie moléculaire, la maladie de Parkinson est une synucléinopathie. De nombreuses recherches ont démontré le rôle important de l'alpha-synucléine dans la pathologie de cette affection⁷. Les hypothèses étiologiques de la maladie sont résumées dans la figure 2.

CRITERES DIAGNOSTIQUES

La maladie de Parkinson est définie par des

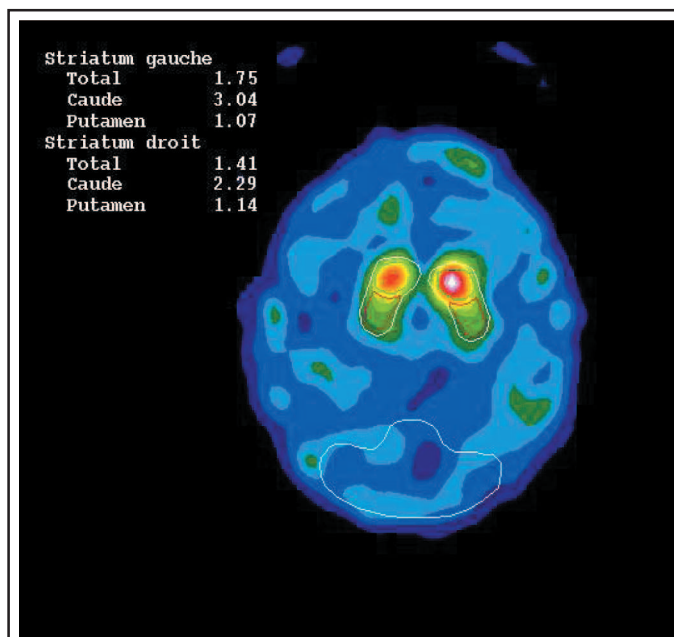
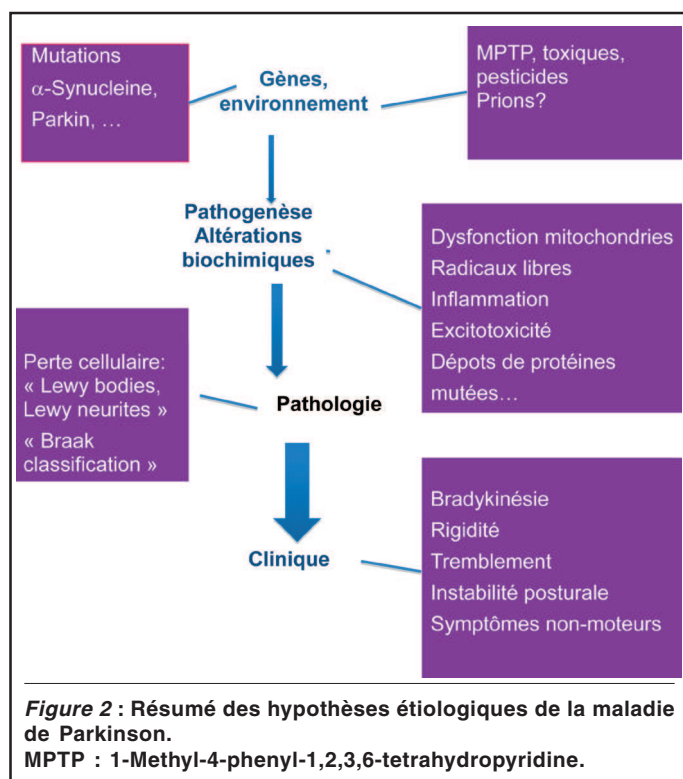


Figure 1 : Imagerie par DatScan®.

Illustration de l'aspect typique de la captation du traceur pré-synaptique chez un patient présentant une maladie de Parkinson : diminution de la captation du traceur dans les deux putamens, asymétrie de captation dans les noyaux caudés (captation diminuée à droite). Image obtenue au C.H.U. Tivoli.



critères cliniques et plus récemment scintigraphiques.

Le diagnostic de la maladie de Parkinson repose à l'heure actuelle essentiellement sur les critères cliniques et la présence de symptômes moteurs.

Les symptômes cardinaux sont :

- la bradykinésie ;
- la rigidité ;
- le tremblement de repos (4-6 Hertz) ;
- l'altération du contrôle postural.

Environ 70 % des patients souffrant de la maladie de Parkinson présentent un tremblement de repos pathognomonique, mais il existe des formes akinéto-rigides prédominantes. Il existe plusieurs sous-types de maladie de Parkinson qui présentent des évolutions et des pronostics différents. Les formes akinéto-rigides de maladie de Parkinson ainsi que les formes présentant des troubles neuropsychologiques et des symptômes non-moteurs autonomes ont souvent une évolution défavorable.

Le diagnostic de la maladie peut être supposé lorsque deux symptômes cardinaux moteurs (bradykinésie plus un autre signe) sont observés en l'absence d'autres symptômes neurologiques atypiques (atteinte pyramidale, cérébelleuse...). Des critères ont été établis par différents auteurs. Les critères les plus souvent repris sont ceux de l'" *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank* "8,9.

Les symptômes cardinaux résultent d'une altération des circuits moteurs reliant substance noire, ganglions de la base et zones corticales motrices et pré-motrices. Ces symptômes sont dus à la dénervation dopaminergique au sein du striatum et d'autres régions.

La maladie de Parkinson idiopathique se caractérise aussi par la présence d'une série de symptômes non moteurs comme des troubles autonomes (troubles digestifs, troubles sphinctériens, hypotension orthostatique), des troubles psychiques (anxiété, dépression, psychose), neuropsychologiques (troubles cognitifs divers : troubles attentionnels, altération des fonctions exécutives, démences), des douleurs et des troubles du sommeil.

Parmi les troubles du sommeil, les comportements anormaux retrouvés dans les phases de sommeil avec mouvements oculaires rapides (" REM-RBD ") sont spécifiques des affections type synucléinopathies comme la maladie de Parkinson. Ils se retrouvent souvent dans les phases précoces de la maladie et peuvent même précéder le développement de symptômes moteurs¹⁰.

D'autres troubles du sommeil sont également décrits ainsi que de la somnolence excessive en journée (+/- 50 % des patients)¹¹. Ces symptômes non-moteurs sont particulièrement invalidants et rendent le traitement dopaminergique difficile.

Critères positifs pour un diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique :

1. Présence d'un début unilatéral ;
2. Présence d'un tremblement de repos ;
3. Evolution progressive ;
4. Durée d'évolution : plus de 9 ans ;
5. Absence de signes neurologiques atypiques (" les drapeaux rouges ")
 - a. dysphagie et/ou dysarthrie précoce
 - b. dysautonomie précoce
 - c. démence initiale
 - d. signes pyramidaux, cérébelleux, oculomoteurs
 - e. progression rapide
 - f. dyskinésie/dystonie précoces
 - g. chutes précoces
6. Excellente réponse à la L-Dopa.

LES TRAITEMENTS DE LA MALADIE DE PARKINSON

Introduction

Depuis quelques années, on insiste sur l'importance de la prise en charge multidisciplinaire de la maladie de Parkinson ce qui implique l'intervention de tous les acteurs potentiels : le patient et sa famille, les infirmières, le médecin généraliste, le neurologue, le kinésithérapeute, l'ergothérapeute, le logopède, le psychologue et le pharmacien.

Il est cependant important que cette prise en charge soit individualisée, car chaque patient est différent et il existe plusieurs sous-types de maladie de Parkinson et plusieurs stades. Le patient doit donc être revu régulièrement par le neurologue (tous les 3-6 mois) et le traitement adapté en fonction de

l'évolution de la pathologie. Le patient doit pouvoir bénéficier d'un schéma de traitement personnalisé.

L'auto-évaluation du patient est également très importante tout comme la coordination des différents intervenants impliqués dans sa prise en charge.

Notons qu'il existe des symptômes résistant au traitement médicamenteux, notamment les troubles posturaux, le " *freezing* ", les troubles de la déglutition, les troubles du langage, l'asthénie, les troubles psychiques, les troubles cognitifs et les troubles autonomes. Ce qui renforce l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire.

Le traitement médicamenteux

Le traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson est actuellement essentiellement symptomatique¹². Pour comprendre les bases du traitement de la maladie de Parkinson il faut revoir le métabolisme de la levodopa (L-Dopa) et la synapse dopaminergique.

Neuroprotection ?

Des études expérimentales et cliniques suggèrent que des classes pharmacologiques seraient susceptibles d'engendrer une modification de l'évolution naturelle de la maladie. En pratique, il est très difficile d'évaluer un effet neuro-protecteur des médicaments. Les inhibiteurs de l'aromatase (IMAO-B) comme la rasagiline (Azilect®) ou plus récemment le safinamide (Xadago®) ont un effet symptomatique léger et un possible effet neuro-protecteur. Il existe d'autres molécules ayant démontré des effets protecteurs sur les neurones dopaminergiques *in vitro* ou *in vivo* : par exemple certains agonistes dopaminergiques, l'amantadine (inhibiteur des récepteurs N-méthyl-D-Aspartate (NMDA)), des agents anti-inflammatoires, antioxydants (chélateur du fer...), et beaucoup d'autres à l'étude. Le futur nous apportera probablement des traitements visant à stopper la progression de la maladie (immunothérapie) ou des traitements utilisant la neuro-génétique.

La L-Dopa

Le traitement symptomatique est essentiellement basé sur des thérapies de remplacement qui utilisent le précurseur de la dopamine, la L-Dopa, en association avec un inhibiteur de la décarboxylase¹³. Le traitement à base de la L-Dopa (premiers essais < 1960) reste le plus efficace actuellement et ceci pour tous les stades de la maladie. Ce traitement a révolutionné la vie des patients et a réduit drastiquement la morbidité et la mortalité liées à la maladie. Plusieurs formes sont aujourd'hui mises à disposition : des formes standard (Prolopa® 125 mg, 250 mg), des formes " retard " (Prolopa HBS® 125 mg, utile pour la nuit) mais aussi, des formes dispersibles (Prolopa dispersible® 125 mg) qui se résorbent plus rapidement et des formes de gel pour infusion continue (Duodopa®) pour les formes avancées¹⁴. La L-Dopa est résorbée principalement au

niveau du jéjunum et transportée à travers la barrière hémato-méningée par un transporteur des larges acides aminés neutres. Après captation dans le neurone dopaminergique, la L-Dopa est transformée en dopamine par la L-Dopa décarboxylase. L'ajout d'un inhibiteur de la décarboxylase (benzérazide, carbidopa) à la L-Dopa permet d'éviter la dégradation rapide de > 80 % de la L-Dopa en périphérie, d'éviter les effets secondaires digestifs et d'augmenter le temps de demi-vie de la L-Dopa de +/- 2 heures.

Pour également limiter les effets secondaires précoces (nausées, vomissement, hypotension, confusion) et prévenir les complications tardives, il est indispensable de démarrer le traitement par de faibles doses de L-Dopa 3-4 fois par jour : par exemple 3 x 1/4 de comprimé de Prolopa® 250 mg ou 3 x 1/2 comprimé de Prolopa® 125 mg. Pour éviter une augmentation rapide du traitement par L-Dopa, on peut recourir à des traitements combinés : par exemple ajout d'un médicament de type IMAO-B, d'un agoniste dopaminergique.

Pour augmenter la biodisponibilité de la L-Dopa au niveau sanguin et augmenter la proportion de la L-Dopa arrivant au striatum, on peut adjoindre également à la L-dopa et à l'inhibiteur de la décarboxylase, un inhibiteur de la cathéchol-O-méthyl transférase (ICOMT ; par exemple le Stalevo®).

Agonistes Dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques ont l'avantage de ne pas être captés dans les neurones dopaminergiques en voie de dégénérescence. Ils agissent directement au niveau des sites effecteurs, les récepteurs dopaminergiques pré et post-synaptiques. Plusieurs agonistes dopaminergiques de profil pharmacologique différent permettant d'agir sur les récepteurs dopaminergiques (surtout D2) sont actuellement disponibles. Parmi les agonistes dopaminergiques de première ligne, on retrouve des formes standard et retard d'agonistes dopaminergiques non ergotés : le pramipexole et le ropinirole (Mirapexin® et Requip®). Les agonistes dopaminergiques peuvent être utilisés en mono-thérapie ou en association avec les médicaments à base de la L-Dopa¹⁵. En mono-thérapie, ils diminuent significativement la survenue des complications tardives (dyskinésies et fluctuations motrices) par rapport au traitement à base de L-Dopa¹⁶. Leur utilisation sera néanmoins prudente chez les patients âgés de plus de 65 ans et chez les patients présentant des troubles du sommeil du fait d'effets secondaires fréquents avec notamment risque de somnolence diurne et d'attaques de sommeil. D'autres effets secondaires peuvent également être invalidants : l'hypotension orthostatique, les troubles digestifs, les troubles neuropsychologiques et comportementaux.

Chez certains patients, les agonistes dopaminergiques sont responsables de troubles de contrôle des impulsions. Ce sont des problèmes comportementaux graves (hypersexualité, achats

pathologiques, jeux pathologiques..) ayant des conséquences sociales importantes. Il convient donc d'être prudent chez les patients à risque et d'orienter l'anamnèse pour les diagnostiquer précocement et réorienter le traitement.

Complications tardives

Après 5 à 10 ans d'évolution et de traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson, des fluctuations motrices et/ou des mouvements involontaires (dyskinésies, dystonies) font leur apparition et compliquent la prise en charge du patient. Ces complications surviennent plus précocement et sont plus sévères chez les patients jeunes et dans certaines formes héréditaires.

La pathogénie de ces complications tardives est complexe et fait intervenir des interactions entre des modifications pré et post-synaptiques dues à la dégénérescence du système dopaminergique et les traitements agissant sur le système dopaminergique. La pharmacologie de la L-Dopa joue également un rôle important dans la genèse des complications tardives. Ces complications prennent essentiellement la forme d'akinésie matinale et de fin de soirée, de blocages de fin de dose, de blocages brutaux (" on-off ") et de mouvements involontaires : les dyskinésies et les dystonies.

Afin de retarder la survenue de ces complications et/ou de les limiter, on peut recourir à différentes stratégies. Le concept de stimulation dopaminergique continue vise à obtenir une stimulation des neurones dopaminergiques la plus stable possible pour se rapprocher de situation physiologique.

Plusieurs pistes thérapeutiques sont utilisées actuellement :

- Débuter un traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson par un agoniste ou un IMAO-B en monothérapie
- Diminution et fragmentation des doses de L-Dopa
- Ajout d'un traitement par IMAO-B au traitement à base de L-Dopa
- Ajout d'un traitement par un ICOMT au traitement à base de L-Dopa
- Ajout d'un agoniste dopaminergique au traitement à base de L-Dopa...

Pour réduire les dyskinésies, certains médicaments peuvent être essayés :

- L'amantadine, inhibiteur des récepteurs NMDA
- Le safinamide, IMAO-B ayant une action modulatrice sur la transmission glutamatergique

Lorsque le traitement pharmacologique " *per os* " devient trop compliqué en raison des nombreuses fluctuations et/ou de mouvements involontaires type dyskinésies, des thérapeutiques plus invasives peuvent être proposées :

- La stimulation des noyaux sous-thalamiques par stimulation cérébrale profonde à haute fréquence

(DBS) des noyaux sous-thalamiques

- Administration continue de L-Dopa via une sonde de jéjunostomie (traitement par Duodopa®) (figure 3)
- Administration d'apomorphine (agoniste dopa-



Figure 3 : traitement par Duodopa®.

Patient traité par Duodopa® : la pompe contient la cassette de gel (L-Dopa et inhibiteur de la décorboxylase). Le gel est délivré dans le jéjunum du patient via une sonde de jéjunostomie mise en place par le gastroentérologue.

minergique D1/D2) en stylo ou par pompe

Ces techniques sont disponibles dans des centres de références. Une commission spécialisée (INAMI) examine les demandes de remboursement.

Un dossier complet après évaluation standardisée du patient parkinsonien doit être constitué. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont stricts.

D'autres traitements neurochirurgicaux sont actuellement en cours d'évaluation dans des études : traitement de " restauration dopaminergique " : greffes cellulaires, facteurs de croissance, insertion de gènes.

Traitement des symptômes non-moteurs

De nombreux symptômes non-moteurs sont résistants aux traitements dopaminergiques et demandent une prise en charge particulière :

- Les troubles psychiques :
Anxiolytiques, antidépresseurs (type inhibiteur de la recaptation de sérotonine (" SSRI ")), pramipexole (agoniste de la dopamine avec effet dopaminergique D3, action antidépressive), antipsychotiques atypiques (clozapine), suivi psychiatrique, psychologique
- Les troubles cognitifs :
Inhibiteurs de la Cholinestérase, mémantine, revalidation neuropsychologique
- Les troubles du sommeil :
Mélatonine, mirtazapine, clonazepam
- L'asthénie :
Caféine, rilatine
- Les troubles autonomes :
Hypotension orthostatique : Gutron®
Troubles digestifs : dompéridone, laxatifs (movicol®)
Troubles des sphincters, troubles sexuels

- Les troubles du langage et de la déglutition :
Logopédie, adaptation diététique.

La prise en charge multidisciplinaire des patients atteints de maladie de Parkinson est donc recommandée et les structures de prises en charge (centre de jour, revalidation) avec réunions régulières de tous les intervenants également.

Le traitement par kinésithérapie

De nombreuses études démontrent que le traitement par kinésithérapie constitue une approche particulièrement bénéfique aux patients à tous les stades de la maladie de Parkinson idiopathique¹⁷. Certaines données expérimentales et cliniques suggèrent même un effet bénéfique de l'exercice physique sur l'évolution de la maladie de Parkinson. L'efficacité du traitement dopaminergique est également renforcée¹⁸. La rééducation motrice individualisée doit aujourd'hui faire partie intégrante du traitement global de la maladie de Parkinson. Elle permet d'agir sur les symptômes moteurs majeurs de la maladie (rigidité, akinésie, altération posturale) et leurs conséquences : diminution de la mobilité et de la qualité de vie, perte d'autonomie, risque de chute, etc. La kinésithérapie permet aussi de préserver la condition physique du patient le plus longtemps possible et de prévenir l'inactivité, ce qui est particulièrement essentiel chez le patient parkinsonien. Le traitement par kinésithérapie améliore les troubles posturaux et réduit le nombre de chutes, améliore la coordination, les mouvements fins et la qualité de la marche...

Autres traitements paramédicaux

- Ergothérapie : en revalidation ou centre de jour
- La logopédie : le logopède est également un acteur essentiel pour traiter les troubles arthriques qui ne répondent pas bien à la pharmacothérapie. Le logopède va évaluer et revalider la dysarthrie extrapyramidale, l'hypophonie, la dysphagie.
- La prise en charge psychologique: l'approche psychologique ou psychiatrique peut également être très intéressante chez les patients parkinsoniens qui présentent un risque élevé d'anxiété (+/- 90 % des patients) ou de dépression (+/- 50 à 60 % des patients). L'examen neuropsychologique permet de déceler les troubles cognitifs précoces et de les prendre en charge.
- Divers : il existe une multitude de thérapies alternatives : par exemple la musicothérapie, les activités sportives, la danse, ...

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Calo L, Wegrzynowicz M, Santivañez-Perez J, Grazia Spillantini M. Synaptic failure and α -synuclein. *Mov Disord.* 2016;31(2):169-77.
2. Dehay B, Vila M, Bezard E, Brundin P, Kordower JH. Alpha-synuclein propagation: New insights from animal models. *Mov Disord.* 2016;31(2):161-8.

3. Olanow CW, Prusiner SB. Is Parkinson's disease a prion disorders ? *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:12751-2.
4. Olanow CW, Kordower JH. Targeting alpha-synucléine as a therapy for Parkinson's disease : the battle begins. *Mov Dis.* 2017;32:203-8.
5. Dethy S, Hambye AS. Apport de la scintigraphie par 123I-FP-CIT (DatScan®) au diagnostic différentiel des troubles du mouvement. *Rev Med Brux.* 2008;29:238-47.
6. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197-211.
7. Alpha-synuclein in neurodegeneration : Parkinson's disease et Multiple System Atrophy. Special Issue. *Mov Dis.* 2016;vol 31;issue 2.
8. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(3):181-4.
9. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I *et al.* Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord.* 2003;18(5):467-86.
10. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2006;66(6):845-51.
11. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2008;15(1):14-20.
12. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson Disease. *Neurology.* 2009;72 (suppl 4),21.
13. Levodopa therapy for Parkinson disease ; a look backward and forward. *Neurology.* 2016;86 (suppl1):S3-S12.
14. Pickut BA, van der Linden C, Dethy S, Van De Maele H, Zegers de Beyl D. Intestinal levodopa infusion: the Belgian experience. *Neurol Sci.* 2014;35(6):861-6.
15. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P *et al.* Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2006;13(11):1170-85.
16. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1484-91.
17. Keus SH, Munneke M, Nijkrake MJ, Kwakkel G, Bloem BR. Physical therapy in Parkinson's disease: evolution and future challenges. *Mov Disord.* 2009;24(1):1-14.
18. Muhlack S, Welnic J, Voitalla D, Müller T. Exercise improves efficacy of levodopa in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(3):427-30.

Correspondance et tirés à part :

S. DETHY
C.H.U. Tivoli
Service de Neurologie
Rue Max Buset, 34
7100 La Louvière
E-mail : sdethy@chu-tivoli.be

Travail reçu le 26 avril 2017 ; accepté dans sa version définitive le 28 juin 2017.