

2 DYSKINÉSIES LIÉES À LA LÉVODOPA

Caractéristiques cliniques

Si la lévodopa a révolutionné la prise en charge de la maladie de Parkinson, la survenue de dyskinésies au cours de l'évolution de la maladie traitée par lévodopa peut être source de handicap. Leur prise en charge est difficile et constitue un

véritable défi pour le neurologue. Une bonne connaissance de leur variété clinique passant par une analyse sémiologique fine et rigoureuse peut en faciliter le contrôle.

Valérie Fraix*

L' introduction de la lévodopa, en 1967, a révolutionné la prise en charge thérapeutique des patients parkinsoniens (1). L'enthousiasme lié à l'amélioration de l'état moteur, de la qualité de vie et de l'espérance de vie des patients a cependant été rapidement tempéré lorsque sont apparues les premières complications motrices de la dopathérapie, parmi lesquelles les fluctuations d'effet moteur et les dyskinésies.

Ce terme, s'il est aujourd'hui intimement lié à celui de lévodopa, avait déjà été employé avant l'avènement de la dopathérapie pour décrire les troubles moteurs observés au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson et regroupant les dystonies spontanées des membres du sujet jeune, les "kinésies" paradoxales, l'akathisie, les dystonies oro-faciales provoquées par les anticholinergiques, sans oublier les "hyperkinésies" observées dans les syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques.

Avec la lévodopa, une sémiologie nouvelle, riche et complexe est apparue au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson traitée, représentant un véritable défi thérapeutique pour le neurologue (2).

FRÉQUENCE DE SURVENUE DES DYSKINÉSIES

Les données de la littérature concernant la prévalence des dyskinésies liées à la lévodopa sont hétérogènes. Les différences observées d'une étude à l'autre résultent principalement d'une grande variabilité méthodologique.

Ainsi, la prévalence des dyskinésies peut varier de 20 à 80 % après cinq ans de traitement selon qu'il s'agit d'une étude prospective ou rétrospective, concernant des patients parkinsoniens de tous stades confondus ou non et selon que l'évaluation des dyskinésies est basée sur une auto-évaluation, des échelles validées ou non (3, 4). Une revue des données de la littérature postérieure à 1970 permet d'estimer qu'un tiers des patients développe des dyskinésies après trois ans de traitement par lévodopa (5).

FACTEURS DE RISQUE DE SURVENUE DES DYSKINÉSIES LIÉES À LA LÉVODOPA

Les principaux facteurs impliqués dans la survenue des dyskinésies liées à la lévodopa regroupent (6) :

- un âge de début précoce de la maladie de Parkinson,
- une dénervation dopaminergique importante,

- la durée du traitement,
- le mode d'administration du traitement,
- la dose cumulée du traitement.

L'interaction de ces différents facteurs reste méconnue et la physiopathologie des dyskinésies mal comprise (7).

■ L'âge de début de la maladie

Un âge de début précoce de la maladie de Parkinson, compris entre 21 et 40 ans, est associé à un risque plus élevé de survenue de dyskinésies. Elles apparaissent en moyenne trois ans après l'introduction de la lévodopa et 96 % des patients en présentent après cinq ans de traitement. Lorsque la maladie de Parkinson débute plus tardivement, au-delà de 56 ans, 64 % des patients présentent des dyskinésies après cinq ans de dopathérapie (8). L'absence d'homogénéité des données publiées ne permet pas de mettre en évidence de relation certaine entre la sévérité des dyskinésies et l'âge de début de la maladie.

Le sexe féminin serait également un facteur de risque de survenue précoce des dyskinésies, avant cinq ans de traitement, mais, encore une fois, ces données n'ont cependant pas été corroborées par toutes les études (9).

*Département de Neurologie, CHU de Grenoble

■ La dénervation dopaminergique

La dénervation dopaminergique semble être un prérequis indispensable à la survenue des dyskinésies. En effet, des sujets présentant un tremblement essentiel mais traités par erreur par lévodopa ou des sujets présentant une dystonie sensible à la lévodopa, mais n'ayant pas de lésion de la voie nigro-striée ne développent pas de dyskinésies liées à la lévodopa (10). Cependant, la survenue possible de dyskinésies chez des singes traités de façon prolongée par de fortes doses de lévodopa laisse supposer que la dénervation dopaminergique n'est peut-être qu'un facteur favorisant, par l'intermédiaire d'une réduction du seuil de survenue des dyskinésies (11).

La prédominance des troubles sur l'hémicorps où la maladie apparaît la plus sévère, est un argument en faveur du rôle aggravant de l'intensité de la dénervation dopaminergique dans le risque de survenue des dyskinésies.

■ Durée, dose et mode d'administration de la lévodopa

Il est difficile d'apprécier le rôle propre du traitement dans le risque de survenue des dyskinésies liées à la lévodopa dans la mesure où il est directement dépendant de l'importance de la dénervation dopaminergique.

Un certain nombre de faits peut toutefois être retenu (12) :

- un traitement agoniste dopaminergique réduit significativement le risque de survenue de dyskinésies lorsqu'il est employé en monothérapie ;
- la réduction de la dose totale de lévodopa, lors d'une bithérapie associant lévodopa et agoniste dopaminergique, réduit le risque de survenue de dyskinésies en comparaison avec une dopathérapie seule, témoignant probablement de l'effet délétère de la dose cumulée de lévodopa dans le risque de survenue des dyskinésies (13, 14) ;

- la fréquence cumulée des dyskinésies augmente avec la durée du traitement par lévodopa ;
- l'administration d'un traitement agoniste dopaminergique de demi-vie brève augmente le risque de survenue des dyskinésies avec la durée du traitement par lévodopa.

SÉMIOLOGIE CLINIQUE DES DYSKINÉSIES LIÉES À LA LÉVODOPA

Les différents types de dyskinésies sont classiquement différenciés en fonction de leur chronologie par rapport à une prise de lévodopa, idéalement au cours d'un test aigu réalisé le matin à jeun de tout traitement à visée dopaminergique depuis au moins douze heures, avec une dose supraliminale de lévodopa, permettant ainsi de différencier trois catégories de mouvements anormaux involontaires (Fig. 1).

■ Les dystonies de "off"

Nommées également dystonies du petit matin ou *early morning dystonia*, elles peuvent être observées avant l'introduction de tout traitement dopaminergique. Elles surviennent classiquement le matin avant toute prise médicamenteuse, mais peuvent

également récidiver au cours de la journée lors de la survenue d'une phase "off".

Elles sont caractérisées par une posture dystonique fixée pouvant être douloureuse, affectant préférentiellement les membres inférieurs sous la forme d'une extension du gros orteil, d'une flexion des orteils, d'un varus équin.

Elles peuvent être parfois plus étendues avec une dystonie cervicale, du tronc, ou des membres supérieurs. Elles peuvent être observées sur l'un ou l'autre des hémicorps et peuvent fluctuer spontanément, tant en terme de posture anormale qu'en terme de côté atteint.

Elles peuvent disparaître spontanément même en l'absence de toute prise médicamenteuse (15).

■ Les dyskinésies biphasiques ou dyskinésies de début et fin de dose

Elles surviennent lors de l'augmentation ou de la décroissance du taux sanguin de lévodopa et sont contemporaines de l'amélioration du syndrome parkinsonien pour les dyskinésies de début de dose.

Elles affectent préférentiellement le membre inférieur du côté du corps le plus sévèrement atteint mais peuvent

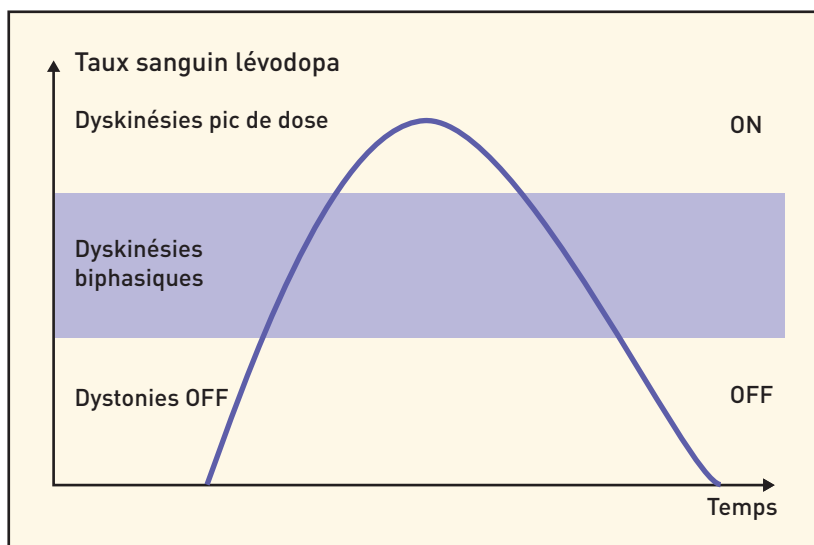


Figure 1 - Chronologie des différents types de dyskinésies liées à la lévodopa.

s'étendre à l'ensemble de l'hémicorps, voire au tronc.

Elles peuvent s'accompagner de phénomènes végétatifs. Elles sont classiquement présentes au repos et s'aggravent lors du mouvement volontaire. Elles peuvent être de type choréodystonique, répétitives, ou proximales, balliques et sont alors très invalidantes. Elles peuvent prendre un aspect plus rare de myoclonies ou d'akathisie.

Lorsqu'elles surviennent en début de dose, elles sont classiquement brèves, de l'ordre de quelques minutes, mais intenses, alors qu'en fin de dose elles ont les mêmes caractéristiques sémiologiques mais sont moins intenses et plus prolongées (17, 18).

Les dyskinesies de milieu de dose

Les dyskinesies de milieu ou de pic de dose sont les plus fréquentes.

Elles surviennent lorsque la symptomatologie parkinsonienne est réduite au minimum, bien contrôlée par le traitement. Elles sont souvent diffuses, pouvant affecter la face, le cou mais prédominant sur l'hémicorps le plus sévèrement atteint par la maladie.

Elles peuvent être présentes au repos mais sont surtout observées lors du mouvement volontaire ou lors de tâches attentionnelles. Elles sont de type choréiques essentiellement. La gêne fonctionnelle liée à leur présence reste souvent modérée et les patients sont de ce fait parfois anosognosiques de leur existence (19, 20).

CONCLUSION

La survenue de dyskinesies au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson traitée par lévodopa peut être source d'un handicap majeur, parfois

supérieur au syndrome parkinsonien, surtout lorsqu'il s'agit de dyskinesies biphasiques.

Leur prise en charge thérapeutique est difficile et constitue un véritable défi pour le neurologue. Une bonne connaissance de leur variété clinique passant par une analyse sémiologique fine et rigoureuse peut en faciliter le contrôle.

MOTS-CLÉS :

Maladie de Parkinson, L-dopa, Complications motrices, Dyskinesies

Bibliographie

- Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of parkinsonism: chronic treatment with L-dopa. *N Engl J Med* 1969 ; 280 : 337-45.
- Barbeau A. Long-term appraisal of levodopa therapy. *Neurology* 1972 ; 22 : 22-4.
- Bergmann KJ, Mendoza MR, Yahr MD. Parkinson's disease and long-term levodopa therapy. *Adv Neurol* 1986 ; 45 : 463-7.
- Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, et al. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease: a 5-year randomized multicenter study. *Neurology* 1999 ; 53 : 1012-9.
- Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001 ; 16 : 448-58.
- Derkinderen P, Vidailhet M. Dyskinesies provoquées par la L-Dopa. *Rev Neurol* 2002 ; 158 (suppl 7) : S92-S101.
- Bezard E, Brotchie JM, Gross CE. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: potential for new therapies. *Nat Rev Neurosc* 2001 ; 2 : 577-88.
- Kostic V, Przedborski S, Flaster E et al. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1991 ; 41 : 202-5.
- Hely MA, Morris GL, Reid WG et al. The Sydney multicentre Study of Parkinson's disease: a randomized, prospective five year study comparing low dose bromocriptine with low dose levodopa-carbidopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994 ; 57 : 300-7.
- Boyce S, Rupniak NMJ, Steventon MJ et al. Nigrostriatal damage is required for induction of dyskinesias by levodopa in Squirrel monkeys. *Clin Neuropharmacol* 1990 ; 13 : 448-58.
- Pearce R, Heikkila M, Linden I, Jenner P. L-dopa induces dyskinesia in normal monkeys: behavioural and pharmacokinetic observations. *Psychopharmacology (Berl)* 2001 ; 156 : 402-9.
- Marconi R, Lefebvre-Caparras D, Bonnet AM et al. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. Phenomenology and pathophysiology. *Mov Disord* 1994 ; 9 : 2-12.
- Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD et al. A five year study of the incidence of dyskinesia in patients with Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1484-91.
- Fahn S and the Parkinson Study Group. Does Levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? *J Neurol* 2005 ; 252 (Suppl 4) : 37-42.
- Lees AJ, Shaw KM, Stern GM. "off-period" dystonia and "on-period" choreoathetosis in levodopa-treated Parkinson's disease. *Lancet* 1977 ; 2 : 1034.
- Lhermitte F, Agid Y, Signoret JL. Onset and end-of-dose levodopa-induced dyskinesias. *Arch Neurol* 1978 ; 35 : 261-3.
- Luquin MR, Scipioni O, Vaamonde J et al. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: clinical and pharmacological classification. *Mov Disord* 1992 ; 7 : 117-24.
- Nutt JG. Levodopa-induced dyskinesias: review, observations and speculations. *Neurology* 1990 ; 40 : 340-5.
- Zimmerman TR, Sage JI, Land AE et al. Severe evening dyskinesias in advanced Parkinson's disease: clinical description, relation to plasma levodopa and treatment. *Mov Disord* 1994 ; 9 : 173-7.