

La douleur dans la maladie de Parkinson



Pain in Parkinson's disease

Christine Brefel-Courbon^{1,2,3}
Fabienne Ory-Magne²

¹ Service de pharmacologie,
Faculté de médecine,
CHU de Toulouse

² Service de Neurologie,
Pole Neurosciences,
CHU de Toulouse

³ Inserm U825
<brefel@cict.fr>

Pour la pratique on retiendra

Plus des deux tiers des patients Parkinsoniens se plaignent de douleurs. Deux types de douleurs liées à la maladie de Parkinson peuvent être identifiés : des douleurs par excès de nociception (douleurs musculosquelettiques, dystoniques et radiculaires) et des douleurs neuropathiques.

Des études ont montré qu'il existait un dysfonctionnement central de la perception douloureuse responsable d'un abaissement du seuil nociceptif chez le Parkinsonien. Le système dopaminergique pourrait être impliqué dans ce dysfonctionnement ainsi que d'autres neurotransmetteurs comme la noradrénaline et les opioïdes. La consommation chronique de médicaments antalgiques (opioïdes, paracétamol, antiépileptiques et antidépresseurs) est plus élevée chez les Parkinsoniens par rapport à la population générale.

Mots clés

maladie de parkinson,
douleur, seuil nociceptif,
antalgiques

Key words

Parkinson's disease, pain,
nociceptive threshold,
analgesic drugs

Abstract

Two-third of patients with Parkinson' disease (PD) experience pain. Two kind of pain related to PD have been identified : nociceptive pain (musculo-skeletal, dystonic, radiculalgia) and neuropathic pain. Several studies have shown a nociceptive processing central dysfunction with decreased pain thresholds in PD. Dopaminergic system could be involved in this nociceptive dysfunctioning and noradrenergic and opioid systems as well. Chronic analgesic drug prescription (opioids, acetaminophen, antiepileptics and antidepressants) is more prevalent in PD patients than in the general population.

ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET CLINIQUES DES DOULEURS

La maladie de Parkinson idiopathique se définit par l'existence d'une symptomatologie motrice (akinésie, rigidité, tremblement de repos, anomalies de posture), mais aussi par d'autres signes cliniques non moteurs tels que des troubles psychocognitifs, des troubles dysautonomiques, des troubles du sommeil et des douleurs.

Les malades parkinsoniens se plaignent fréquemment de douleurs, quel que soit le stade évolutif de leur maladie, parfois avant même que celle-ci ne soit reconnue.

Jusqu'alors, la fréquence des douleurs dans la maladie de Parkinson restait mal connue mais récemment des études épidémiologiques ont rapporté que 60 à 70 % des patients parkinsoniens

présentaient des douleurs chroniques [1, 2]. En France, la prévalence de consommation chronique de médicaments antalgiques est de 33 % chez les parkinsoniens, c'est-à-dire significativement plus élevée que celle de la population générale du même âge (estimée dans cette étude à 20 %) et identique à celle des patients atteints de pathologies ostéoarticulaires [3]. Les parkinsoniens consomment de façon chronique préférentiellement des opioïdes, du paracétamol et des médicaments utilisés dans les douleurs neuropathiques (antiépileptiques et antidépresseurs imipraminiques) [3].

Les manifestations douloureuses dans la maladie de Parkinson sont multiples et hétérogènes. Il n'y a pas de symptomatologie douloureuse spécifique. Une classification clinique a été proposée avec cinq types de douleurs : musculosquelettiques, dystoniques, radiculaires, neuropathiques centrales et akathisie [4].

Les douleurs musculosquelettiques regrouperaient les crampes musculaires, la raideur douloureuse siégeant avec prédilection dans le cou, les muscles paravertébraux ou les mollets et les douleurs périarticulaires, notamment présentes au niveau des épaules. Ce type de douleurs est souvent inaugural de la maladie de Parkinson. Les douleurs dystoniques seraient représentées par des contractures douloureuses des orteils,

Résumé pour les patients

LA DOULEUR DANS LA MALADIE DE PARKINSON

Deux tiers des patients Parkinsoniens se plaignent de douleurs. Il existe deux grands types de douleurs en rapport avec la maladie de Parkinson : des douleurs « mécaniques périphériques » ...



La suite sur

webneurologie.com

du pied ou plus rarement de la main survenant lors des périodes de blocage, en particulier au petit matin, les dyskinésies (mouvements anormaux involontaires) douloureuses diphasiques annonçant le début du déblocage moteur (dyskinésies de début de dose) ou du blocage moteur (dyskinésies de fin de dose).

Les douleurs radiculaires s'exprimeraient sous forme de douleurs de type neuropathique localisées dans un territoire correspondant à une racine nerveuse (sciatalgie, par exemple). Ces douleurs seraient exacerbées par les dyskinésies de milieu de dose (c'est-à-dire survenant au moment du pic plasmatique des médicaments antiparkinsoniens).

Les douleurs neuropathiques centrales seraient plus difficiles à identifier. Les plaintes sont variées dans leur description sans caractère systématisé par rapport à une racine nerveuse : picotements, engourdissement, brûlure, vibrations, douleurs lancinantes touchant préférentiellement le membre le plus affecté par la maladie. Il peut s'agir aussi de douleurs abdominales avec éructations, nausées et sudation profuse peut-être d'origine intestinale, vésicale, diaphragmatique. Des douleurs orales à type de douleur et brûlures des gencives, des joues, de la langue et des dents, ainsi que des douleurs génitales chez des femmes (sensations de vibrations dans le petit bassin, douleurs vaginales) ont aussi été rapportées.

Enfin, l'akathisie se caractérise par une difficulté à rester immobile avec un besoin douloureux et irrésistible de bouger occasionnant des mouvements de pédalages ou de balancement du tronc.

On peut également proposer une classification physiopathologique avec deux grands types de douleur. Une première cause de douleur pourrait être qualifiée de « mécanique périphérique ». Dans ce cas, les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson seraient directement à l'origine de phénomènes douloureux qui résulteraient d'un excès de nociception. Ces douleurs mécaniques périphériques regrouperaient les douleurs musculosquelettiques, dystoniques et radiculaires.

Une seconde cause de douleur pourrait être qualifiée de « neurologique centrale ». Dans ce cas, les douleurs seraient liées à une modification fonctionnelle des mécanismes de transmission et d'intégration de la nociception, secondaire aux lésions cérébrales de la maladie de Parkinson. La sémiologie de ce type de douleur s'apparenterait à celle des douleurs dites « neuropathiques centrales ».

Les douleurs par excès de nociception (en particulier les dystonies) et les douleurs neuropathiques seraient deux à trois fois plus fréquentes dans la maladie de Parkinson que dans la population générale [1]. Une récente étude prospective incluant tous les patients Parkinsoniens hospitalisés dans une unité fonctionnelle de la maladie de Parkinson et des mouvements anormaux pendant une période de 9 mois a permis de déterminer la prévalence des douleurs neuropathiques à partir de l'interrogatoire, et d'un examen clinique.

Parmi 135 patients Parkinsoniens hospitalisés, 67 % avaient des douleurs liées à la maladie de Parkinson dont 48 % de type neuropathique [5].

PHYSIOPATHOLOGIE DES DOULEURS

Une relation entre le déficit dopaminergique central et ce type de douleurs dites « neurologiques centrales » existe probablement, comme en témoigne le fait qu'elles siègent préférentiellement au niveau de l'hémicorps le plus atteint, que certains malades rapportent une amélioration partielle avec les médicaments dopaminergiques, et qu'il existe une synchronisation avec la réponse thérapeutique à la lévodopa.

Le rôle du système dopaminergique dans les douleurs de la maladie de Parkinson a été évoqué [6]. Sur le plan anatomique, il existe des connexions entre les systèmes dopaminergiques et les aires cérébrales impliquées dans la nociception. Sur le plan pharmacologique, des études animales sur le rat ont montré le rôle de la lévodopa dans la modulation de la douleur : les agonistes dopaminergiques D1 et D2 entraînent une diminution de la douleur et les antagonistes dopaminergiques D2 sont responsables d'une hyperalgésie.

Dans la maladie de Parkinson, la lésion nigrostriatale et le déficit dopaminergique pourraient entraîner une modification centrale de la perception douloureuse responsable de la survenue de douleurs.

En effet, plusieurs études évaluant la perception douloureuse du parkinsonien ont démontré que les seuils nociceptifs subjectifs et objectifs (réflexe nociceptif RIII) étaient abaissés chez les parkinsoniens qu'ils présentent ou non des douleurs [7, 8]. Les seuils nociceptifs subjectifs étaient plus abaissés chez les parkinsoniens douloureux et préférentiellement du côté le plus atteint par la maladie [9]. L'administration de lévodopa modifiait ces seuils en les élevant, voire en les normalisant [7, 8].

Des études électrophysiologiques ont montré que cette altération de la perception douloureuse pouvait être en rapport avec un dysfonctionnement des processus centraux de modulation de la douleur (hypersensibilisation ou défaut de contrôle des inhibiteurs centraux) [10].

Une étude d'imagerie fonctionnelle en tomographie par émission de positons a permis de montrer qu'il existait une activation anormale de plusieurs aires cérébrales impliquées dans la nociception chez les patients parkinsoniens ne présentant pas de douleur et que la lévodopa diminuait l'activité de ces aires cérébrales [7]. Chez le parkinsonien douloureux, l'hyperactivation des aires cérébrales nociceptives était observée mais comparativement aux parkinsoniens non douloureux, il existait une hyperactivation prédominante au niveau du circuit nociceptif médian responsable de la composante affective, émotionnelle de la douleur. L'administration de lévodopa restait sans effet sur cette hyperactivation cérébrale médiane.

À côté de du système dopaminergique, d'autres systèmes de neurotransmetteurs pourraient être impliqués dans la modulation de l'information nociceptive dans la maladie de Parkinson.

Le système noradrénergique qui est aussi altéré dans la maladie de Parkinson participe à la modulation de la nociception. En effet, sur le plan anatomique, des voies noradrénergiques et des récepteurs α_2 adrénergiques interagissent avec le circuit de la douleur.

Enfin, dans une étude clinique récente, l'administration de duloxétine (un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline ± de la sérotonine) permettait de diminuer significativement les scores cliniques de douleur chez 13 patients parkinsoniens [11].

Le système opioïde pourrait être lui aussi impliqué [6]. En effet, les ganglions de la base, et plus particulièrement le noyau caudé, le putamen et le globus pallidus contiennent les plus hautes concentrations de récepteurs opioïdes. De plus, l'analgésie opioïde dépend étroitement de mécanismes dopaminergiques. Par exemple, chez l'animal, l'injection de 6-OHDA dans la substance noire (qui détruit les neurones dopaminergiques) bloque l'analgésie induite par les substances opioïdes.

Au total, dans la maladie de Parkinson, il existe un dysfonctionnement central de la perception douloureuse responsable d'un abaissement du seuil nociceptif chez tout parkinsonien qu'il souffre ou non de douleurs. La lévodopa normalise ces anomalies de perception douloureuse chez le parkinsonien non douloureux alors que l'effet reste partiel chez les patients douloureux.

Ces altérations de la perception douloureuse résultent d'un fonctionnement anormal des circuits cérébraux nociceptifs. Le dysfonctionnement des circuits cérébraux nociceptifs pourrait résulter directement de l'altération du système dopaminergique ou indirectement d'une interaction système dopaminergique-système noradrénergique et/ou opioïde.

EN PRATIQUE

L'évaluation et l'identification de la douleur chez le parkinsonien sont difficiles. L'interrogatoire permet de déterminer si la douleur ressentie par le patient est directement liée à sa maladie de Parkinson ou si elle résulte d'une autre cause. Actuellement, il est difficile de relier directement une douleur à la maladie de Parkinson car aucun questionnaire et aucun score clinique n'ont été mis au point et validés dans ce sens.

Néanmoins, il semble cohérent de rechercher plusieurs critères : la douleur est-elle reliée chronologiquement à la maladie de Parkinson (début avec les premiers signes cliniques ou fluctue parallèlement à l'état moteur), la douleur est-elle reliée topographiquement à la maladie de Parkinson (prédomine sur la partie du corps la plus atteinte par la maladie de Parkinson), la douleur est-elle améliorée par les médicaments dopaminergiques ?

Si la douleur est liée à la maladie de Parkinson, il faut la caractériser cliniquement et définir son type physiopathologique : douleur par excès de nociception ou douleur neuropathique. Pour définir le caractère neuropathique ou non, l'utilisation d'un outil simple et validé comme le DN4 peut être intéressante [5].

Les douleurs par excès de nociception sont les plus difficiles à différencier. En effet, elles peuvent relever de causes variées n'ayant aucun lien avec la maladie de Parkinson (arthrose, pathologie rhumatismale, algodystrophie, pathologie orthopédique...). Par exemple, un patient

parkinsonien peut présenter une douleur à l'épaule qui peut résulter soit d'une cause dégénérative (pathologie de la coiffe des rotateurs) sans rapport avec sa maladie de Parkinson ou d'une cause pseudo-rhumatismale découlant de l'hypertonie parkinsonienne et rythmée par la chronologie des manifestations motrices.

La prise en charge de ces douleurs constitue un difficile problème car quelle que soit l'étiologie de la douleur (liée ou non directement à la maladie de Parkinson), le patient parkinsonien ressent de manière plus exacerbée cette douleur du fait de l'abaissement des seuils nociceptifs. Les patients parkinsoniens douloureux chroniques ont une qualité de vie plus altérée et des scores d'anxiété et de dépression plus élevés que les parkinsoniens non douloureux [2].

Le traitement de la douleur dans la maladie de Parkinson reste actuellement mal évalué. On peut penser que les douleurs par excès de nociception répondront à une adaptation du traitement dopaminergique. Les douleurs de type neuropathique pourront être améliorées par des médicaments comme certains antiépileptiques ou antidépresseurs.

Dans les années à venir, il est primordial d'identifier et de catégoriser les douleurs dans la maladie de Parkinson afin de pouvoir évaluer l'efficacité antalgique de médicaments, et donc améliorer la prise en charge de ces patients.

Références

1. Defazio G, Berardelli A, Fabbrini G, *et al*. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Arch Neurol* 2008 ; 65 : 1191-4.
2. Nègre-Pagès L, Regragui W, Bouhasira D, Grandjean H, Rascol O. DoPaMiP Study Group. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord* 2008 ; 23 : 1361-9.
3. Brefel-Courbon C, Grolleau S, Thalamas C, *et al*. Comparison of chronic analgesic drugs prevalence in parkinson's disease, other chronic disease and the general population. *Pain* 2009 ; 141 : 14-8.
4. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998 ; 5 : 63-72.
5. Aranda A, Grolleau S, Ory-Magne F, Brefel-Courbon C. Évaluation clinique des douleurs chez le patient Parkinsonien: descriptif, place d'une échelle de douleur neuropathique. *Rev Neurol* 2008 ; 164 (Suppl) : A97.
6. Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 1995 ; 60 : 3-38.
7. Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, *et al*. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2005 ; 20 : 1557-63.
8. Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C, *et al*. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 ; 78 : 1140-2.
9. Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004 ; 62 : 2171-5.
10. Tinazzi M, Del Vesco C, Defazio G, *et al*. Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's disease: a study with CO2 laser evoked potentials. *Pain* 2008 ; 136 : 117-24.
11. Djaldetti R, Yust-Katz S, Kolianov V, Melamed E, Dabby R. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2007 ; 30 : 201-5.

