



**HAL**  
open science

## Non-motor symptoms of Parkinson's disease from pathophysiology to early diagnosis

M. Aubignat, Mélissa Tir, P. Krystkowiak

► **To cite this version:**

M. Aubignat, Mélissa Tir, P. Krystkowiak. Non-motor symptoms of Parkinson's disease from pathophysiology to early diagnosis. *La Revue de Médecine Interne*, 2021, 42 (4), pp.251-268. 10.1016/j.revmed.2020.06.019 . hal-03607120

**HAL Id: hal-03607120**

**<https://hal-u-picardie.archives-ouvertes.fr/hal-03607120>**

Submitted on 24 Apr 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial | 4.0 International License

**Les symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson de la physiopathologie au  
diagnostic précoce**

**Non-motor symptoms of Parkinson's disease from pathophysiology to early diagnosis**

M. Aubignat<sup>1,2\*</sup>, M. Tir<sup>1,2</sup>, P. Krystkowiak<sup>1,2</sup>

1 : Service de neurologie, CHU Amiens-Picardie, 1 Rue du Professeur Christian Cabrol,  
80054 Amiens, France

2 : Centre Expert Parkinson, CHU Amiens-Picardie, 1 Rue du Professeur Christian Cabrol,  
80054 Amiens, France

**\*Auteur correspondant**

Mickael Aubignat, Service de neurologie, CHU Amiens-Picardie, 1 Rue du Professeur  
Christian Cabrol, 80054 Amiens, France

e-mail : [aubignat.mickael@chu-amiens.fr](mailto:aubignat.mickael@chu-amiens.fr), téléphone : +33322668240

## Résumé

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer, ce qui en fait un réel problème de santé publique. La physiopathologie de la maladie est complexe et imparfaitement connue. Le *primum movens* est l'accumulation intra-neuronale anormale de la protéine  $\alpha$ -synucléine, entraînant *in fine* des dérèglements métaboliques aboutissants à la neurodégénérescence. L'accumulation anormale d' $\alpha$ -synucléine se rencontre également dans la démence à corps de Lewy et l'atrophie multi-systématisée, constituant avec la maladie de Parkinson le groupe des  $\alpha$ -synucléinopathies. Bien connue pour ses signes moteurs (bradykinésie, tremblement de repos, rigidité plastique et troubles de la marche), la maladie est avant tout une maladie systémique composée d'une myriade de symptômes non-moteurs (constipation, troubles de l'odorat, troubles du comportement en sommeil paradoxal, troubles génito-urinaires...). Ces symptômes non-moteurs engendrés par l'accumulation et la migration des dépôts d' $\alpha$ -synucléine du tube digestif et du bulbe olfactif vers le système nerveux central peuvent précéder d'une dizaine d'années les signes moteurs et par conséquent avoir un intérêt pour le diagnostic précoce. Par ailleurs, les symptômes non-moteurs ont un impact négatif plus important sur la qualité de vie que les signes moteurs eux-mêmes. Par conséquent, la compréhension, la reconnaissance et la prise en charge des symptômes non-moteurs sont capitales dans la prise en charge du patient parkinsonien. Dans cet article, nous proposons une mise au point sur les principaux symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson, de leur physiopathologie à leur dépistage, en terminant par leur prise en charge.

**Mots clés :** Maladie de Parkinson ; Symptômes non-moteurs ; Qualité de vie ;  $\alpha$ -synucléine

## **Abstract**

Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease. The pathophysiology of Parkinson's disease is complex and imperfectly known. Primum movens is abnormal intra-neuronal accumulation of the protein  $\alpha$ -synuclein, leading to metabolic disturbances and neurodegeneration. This abnormal accumulation of  $\alpha$ -synuclein is also found in dementia with Lewy bodies and multiple system atrophy, which together with Parkinson's disease form the group of  $\alpha$ -synucleinopathies. Well known by its motor signs (bradykinesia, rest tremor, cogwheel rigidity and gait disturbance), Parkinson's disease is above all a systemic disease composed of a myriad of non-motor symptoms (constipation, sense of smell disorders, rapid eye movement sleep behavior disorders, genitourinary disorders...). These non-motor symptoms caused by accumulation and migration of  $\alpha$ -synuclein deposits from the gut and the olfactory bulb to the central nervous system may precede motor signs by ten years and therefore be of interest for early diagnosis. Furthermore, non-motor symptoms have a poorer impact on quality of life than motor signs themselves. Therefore, understanding, recognition and management of non-motor symptoms are crucial in management of parkinsonian patient. In this paper, we offer an update on the main non-motor symptoms of Parkinson's disease, from their pathophysiology to their screening, ending with their management.

**Keywords:** Parkinson's disease ; Non-motor symptoms ; Quality of life ;  $\alpha$ -synuclein

## **1. Introduction**

Décrite pour la première fois en 1817 par James Parkinson dans « An essay on the shaking palsy » [1], la maladie de Parkinson (MP) est bien connue par sa tétrade motrice associant bradykinésie, tremblement de repos, rigidité plastique avec roue dentée et troubles de la marche. Cependant, la MP est avant tout une maladie systémique composée d'une myriade de symptômes non-moteurs (SNM) [2]. Pourtant connus dès les descriptions initiales de James Parkinson, Jean-Martin Charcot et William Gowers [3], les SNM ont longtemps été oubliés ou relégués au second plan de la prise en charge. Néanmoins, depuis quelques années ils reviennent sur le devant de la scène du fait de leur (re)découverte, d'avancées physiopathologiques importantes, de leur intérêt pour le diagnostic précoce [4] et de leur impact négatif sur la qualité de vie [5]. Dans cet article, nous proposons une mise au point sur les principaux SNM de la MP, de leur physiopathologie à leur dépistage, en terminant par leur prise en charge globale. Cette mise au point permettra de mieux appréhender les SNM de la pathologie et le cas échéant devant un patient de se poser la question d'une MP prodromale au stade pré-moteur ou de prendre en charge efficacement les SNM d'un patient parkinsonien déjà diagnostiqué.

## **2. Épidémiologie**

La MP est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Sa prévalence en France était estimée à 155 000 en 2010 et les études prévoient une augmentation de 65 %, avec une prévalence estimée à 260 000 d'ici 2030 [6]. L'incidence est habituellement comprise entre 10 et 50/100 000 personnes par an, avec une nette prédominance après l'âge de 60 ans [7]. Le sexe ratio H/F est estimé à 1,5 et l'espérance de vie moyenne à 12,6 ans après le début de la maladie, avec cependant une importante hétérogénéité selon les études. Contrairement à une idée reçue, seul 50 % des patients

présentent un tremblement lors du diagnostic de MP. En revanche, 60 à 100 % présentent déjà des SNM depuis plusieurs années [1,5,8,9]. On estime que les SNM n'apparaissent que lorsque 50 à 60 % des neurones dopaminergiques sont déjà détruits. Par conséquent, quand le diagnostic de MP est posé uniquement sur les signes moteurs, cela signifie que la maladie évolue déjà depuis plusieurs dizaines d'années au moins. Ceci explique le regain d'intérêt actuel pour les SNM dans le diagnostic précoce de la MP. L'idée principale étant que si la maladie est diagnostiquée plus tôt, des thérapeutiques pour freiner sa progression seront peut-être possibles. Ce qui est plus complexe quand on arrive au moment des signes moteurs avec déjà des dizaines d'années de retard sur la maladie et la moitié des circuits dopaminergiques déjà détruits.

### **3. Physiopathologie**

#### **3.1. L' $\alpha$ -synucléine et les corps de Lewy**

La physiopathologie de la MP comme celle de ses SNM reste complexe et imparfaitement connue. L'hypothèse admise actuellement est que la maladie serait secondaire à l'accumulation anormale intra-neuronale d'une protéine, l' $\alpha$ -synucléine ( $\alpha$ -syn) [10]. Le rôle de cette protéine présente à l'état physiologique est imparfaitement connu, elle pourrait intervenir dans le trafic intra-cellulaire, la communication synaptique, le métabolisme énergétique et avoir un rôle de protéine chaperonne. L'accumulation d' $\alpha$ -syn n'est pas spécifique de la MP et se rencontre dans la démence à corps de Lewy et l'atrophie multi-systématisée, des maladies proches mais ayant une évolution souvent beaucoup plus rapide. Ces trois maladies sont regroupées sous le terme d' «  $\alpha$ -synucléinopathies », en opposition au groupe des « tauopathies » comportant la maladie d'Alzheimer, la paralysie supra-nucléaire progressive, la dégénérescence cortico-basale et d'autres maladies plus rares dans lesquelles la protéine accumulée n'est pas l' $\alpha$ -syn mais la protéine tau [11]. Dans la MP on retrouve des

inclusions intra-cytoplasmiques neuronales appelées corps de Lewy et neurites de Lewy, dont l' $\alpha$ -syn est l'un des composants protéiques majoritaires. À cette accumulation anormale d' $\alpha$ -syn s'ajoute une dysfonction lysosomale, une dysfonction du protéasome, une dysfonction mitochondriale, des phénomènes neuro-inflammatoires et un stress oxydant pour lesquels nous ne savons pas à l'heure actuelle s'ils sont la cause ou la conséquence de l'accumulation anormale d' $\alpha$ -syn [10,12].

### 3.2. L'impact de la génétique

On estime que seul 5 à 10 % des MP auraient une origine génétique. La plupart des gènes décrits sont en liens avec le métabolisme de l' $\alpha$ -syn, le système lysosomal, le protéasome ou le métabolisme énergétique mitochondrial [3,10,13]. On peut notamment citer le gène *GBA* codant une enzyme lysosomale, la glucocérébrosidase. Muté à l'état homozygote ce gène est connu pour être responsable de la maladie de Gaucher. Cependant à l'état hétérozygote, certains de ses polymorphismes sont décrits comme facteur de risque majeur de développer une MP [14]. Par ailleurs, des études ont décrit certains gènes de susceptibilité laissant supposer l'existence d'une vulnérabilité probablement polygénique à développer une MP. Parmi eux citons certains polymorphismes des gènes du complexe HLA : HLA-DRA, HLA-DRB9, HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DRB9 et HLA-DPB2 [12]. L'implication de gènes du complexe HLA et la mise en évidence de phénomènes neuro-inflammatoires ont amenés beaucoup de questions sur la place du système immunitaire dans la pathologie. Ce d'autant que les anti-inflammatoires et les anti-TNF- $\alpha$  ont été décrits comme potentiellement protecteurs contre la MP dans des études rétrospectives. Néanmoins, à l'heure actuelle ce rôle reste débattu et mal compris. Toutefois, en dehors de ces rares formes génétiques ou à vulnérabilité génétique, dans l'immense majorité des MP dites idiopathiques, la cause de l'accumulation anormale d' $\alpha$ -syn reste méconnue.

### 3.3. La neurodégénérescence

L'accumulation anormale d' $\alpha$ -syn est à l'origine d'une mort neuronale touchant préférentiellement mais pas uniquement les neurones dopaminergiques de la substance noire du mésencéphale [10]. La cause de l'atteinte préférentielle des neurones dopaminergiques de la substance noire reste méconnue. Certaines études évoquent simplement une vulnérabilité de ces neurones due à leurs longs axones non myélinisés, leur fonction de pacemaker neuronal impliquant des signaux calciques et le possible rôle toxique des métabolites de la dopamine. Cependant cette atteinte dopaminergique n'est pas exclusive et l'on sait désormais que beaucoup d'autres systèmes neuronaux (acétylcholine, sérotonine, noradrénaline...) sont également touchés par la maladie et ce même à un stade relativement précoce. En conséquence, la MP n'est pas uniquement une maladie motrice mais elle n'est pas non plus uniquement une maladie dopaminergique comme on a pu le croire pendant longtemps.

### 3.4. La propagation prion-like et le microbiote intestinal

En 2002, Braak et al [15] ont émis l'hypothèse d'un schéma d'évolution de la progression de la MP sur des critères neuropathologiques (Tableau 1). Pour une raison inconnue, l' $\alpha$ -syn commencerait à s'accumuler au niveau du bulbe olfactif et du système nerveux entérique. Elle se propagerait ensuite selon un mode prion-like le long des axones, jusqu'à atteindre le tronc cérébral via le nerf vague, puis les noyaux gris centraux et enfin le cortex cérébral. Dans le même temps, l' $\alpha$ -syn pourrait suivre les axones des voies descendantes pour atteindre la moelle épinière et les ganglions du système nerveux autonome ortho et parasympathique. Depuis, plusieurs éléments sont venus corroborer cette hypothèse de propagation sur un mode prion-like [10,16,17]. Premièrement, des neurones sains transplantés dans le cerveau d'animaux et d'hommes atteints de MP ce sont avérés être contaminés par les corps de Lewy



lors d'examens autopsiques. Deuxièmement, la transmission d' $\alpha$ -syn d'une cellule à une autre a été mise en évidence en laboratoire. Troisièmement, de nombreuses études ont montrés la présence d' $\alpha$ -syn dans le système nerveux entérique. Enfin quatrièmement, de grandes études de cohortes rapportent un effet protecteur de la vagotomie contre la MP. Cette hypothèse de propagation de la maladie de la périphérie (bulbe olfactif, système nerveux entérique / nerf vague) vers le centre (système nerveux central) pourrait expliquer l'apparition de certains SNM comme la constipation ou les troubles de l'olfaction plusieurs dizaines d'années avant les signes moteurs. De plus des études récentes ont mis en évidence la présence d'un microbiote intestinal anomal chez les patients atteints de MP [18]. Ceci a relancé le débat d'une possible origine exogène infectieuse ou environnementale de la MP.

#### **4. Les principaux symptômes non-moteurs**

Il est important de garder à l'esprit que les SNM peuvent être le fait de la maladie, mais peuvent aussi être secondaires ou aggravés par les médicaments utilisés contre la maladie. Il faut donc toujours se poser la question d'une part iatrogène devant un SNM. De plus, la sévérité des SNM peut s'accroître avec l'évolution de la maladie. Par conséquent, il faut toujours réévaluer les SNM d'un patient, car un SNM non handicapant à un temps X peut le devenir à un temps Y. Tout ceci rend le repérage et la prise en charge des SNM relativement complexe en pratique courante.

##### **4.1. Les SNM dysautonomiques**

La physiopathologie des SNM dysautonomiques est plurifactorielle et complexe. Elle peut cependant en partie être expliquée par l'atteinte de certains noyaux du tronc cérébral, notamment le noyau du nerf vague, des ganglions du système nerveux autonome et de la dénervation sympathique cardiaque induite par les dépôts d' $\alpha$ -syn [16,17]. Certaines études

ont montré que la dénervation sympathique cardiaque pouvait apparaître précocement et parfois être corrélée aux troubles olfactifs. Cependant, devant l'apparition de signes dysautonomiques sévères de manière précoce, il faudra toujours se poser la question du diagnostic différentiel avec l'atrophie multi-systématisée [3,10,19].

#### 4.1.1. L'hypotension orthostatique

L'hypotension orthostatique est fréquente dans la MP, elle concernerait 31,1 à 65,4 % des patients, avec une incidence croissante au cours de l'évolution et un impact négatif significatif sur la qualité de vie [19-20]. Elle peut se manifester de manières polymorphes : malaises, chutes, vertiges, céphalées, lombalgies, asthénie... Elle doit systématiquement être recherchée en consultation.

#### 4.1.2. Les troubles génito-urinaires

Les troubles génito-urinaires sont également très fréquents, ils concerneraient jusque 63,9 % des patients [19]. Ils doivent être systématiquement recherchés à cause de leur retentissement sur la qualité de vie. Nycturie, urgenturie, pollakiurie, incontinence urinaire, troubles de l'érection, vaginisme, dyspareunies... L'intervention d'un urologue voire la réalisation d'un bilan urodynamique peuvent s'avérer utiles pour confirmer le diagnostic et cibler la meilleure prise en charge.

#### 4.1.3. Les autres SNM dysautonomiques

L'hypersialorrhée est un autre symptôme fréquent et gênant chez beaucoup de patients, pouvant amener à un isolement social voir à un syndrome dépressif [21]. Dans les SNM dysautonomiques, nous citerons également les troubles de la thermorégulation, les troubles de la sudation, la constipation, la gastroparésie, la dysphagie et les troubles de la déglutition. Il est important de s'aider d'un orthophoniste pour évaluer et prendre en charge les troubles de la déglutition en recourant si besoin à une gastrostomie. La prise en charge de ces troubles est

primordiale car ils peuvent très vite engendrer une dénutrition ou des pneumopathies d'inhalations, assombrissant grandement le pronostic de la MP.

#### 4.2. Les SNM douloureux

Les douleurs sont un autre symptôme envahissant de la MP, présentes chez 76 à 100 % des patients [22]. Elles peuvent même être un signe inaugural de la MP dans 20 % des cas. Il est important de bien les caractériser pour les prendre en charge efficacement. Classiquement on peut les diviser en quatre types :

- les douleurs neurogènes centrales, directement liées à la MP et au moins partiellement expliquées par l'atteinte de certains noyaux du tronc cérébral et des ganglions de la base impliqués dans le contrôle nociceptif [16,17]. Elles se manifestent par des brûlures, des douleurs en étau, des paresthésies, des crampes et des myalgies localisées dans l'hémicorps le plus atteint. Elles s'associent également à des douleurs viscérales profondes ;
- les douleurs neurogènes périphériques (radiculaires), souvent en lien avec des comorbidités (canal lombaire étroit, hernie discale, arthrose) ;
- les douleurs musculo-squelettiques (articulaires et rachidiennes) ;
- enfin, les douleurs de la « dystonie du OFF », secondaires à des contractures musculaires anormales survenant souvent le matin au réveil, en lien avec une dysrégulation des circuits dopaminergiques des ganglions de la base. Elles se manifestent fréquemment par une extension douloureuse de l'hallux ou un pied en équin.

#### 4.3. Les SNM psychiatriques

##### 4.3.1. Symptômes anxio-dépressifs

On estime que 30 à 50 % des patients parkinsoniens seraient atteints de symptômes anxio-dépressifs [8,9]. Ces symptômes sont probablement multifactoriels, dues aux dérèglements des neurotransmetteurs et aux complications motrices et non-motrices engendrées par la maladie. Leur apparition à un stade précoce serait en partie expliquée par l'atteinte des noyaux sérotoninergiques (noyaux du raphé médian), noradrénergiques (locus coeruleus) et dopaminergiques (substantia nigra) du tronc cérébral [16,17]. Plusieurs échelles peuvent être utilisées pour leur dépistage comme la Beck Depression Inventory (BDI) pour les symptômes dépressifs [23] ou la Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) pour l'anxiété [24].

#### 4.3.2. Troubles du contrôle des impulsions et addictions

Les troubles du contrôle des impulsions (TCI) et les conduites addictives concerneraient 14 à 39 % des patients [25,26]. Ils sont secondaires à l'atteinte des circuits dopaminergiques par la maladie, mais également favorisés par les médicaments dopaminergiques utilisés pour la contrôler. Les TCI se manifestent par des comportements de jeu pathologique, d'hypersexualité, d'achats compulsifs ou de boulimie. À ces comportements on rapproche également :

- le syndrome de dysrégulation dopaminergique, qui correspond à une consommation excessive et incontrôlée des médicaments dopaminergiques ;
- le punding, défini comme une activité stéréotypée répétée non dirigée vers un but, caractérisée par une intense fascination pour des objets communs ;
- le hobbyisme, défini comme un stade supérieur du punding, avec réalisation d'activités répétées mais élaborées (bricolage, sport, peinture...) ;
- le walkabout, défini comme le fait d'errer sans but dans les rues.

Les principaux facteurs de risques sont : le traitement dopaminergique, le jeune âge, le sexe masculin et l'existence d'autres addictions (tabac, alcool, drogues). La recherche de ces troubles doit être systématique à chaque consultation. Soit par le simple interrogatoire, soit

avec l'aide du Questionnaire for Impulsive Compulsive Disorders in Parkinson's disease (QUIP) validé en langue française [27]. Certains de ces comportements peuvent poser des graves problèmes médico-légaux avec réalisation de délits, crimes voire suicides. Il est indispensable de prévenir les malades et leurs aidants de ces risques. Si un tel trouble apparaît, des mesures doivent être prises immédiatement : réduction ou suppression complète des agonistes dopaminergiques, prise en charge psychologique et si nécessaire sauvegarde de justice.

#### 4.3.3. Psychose parkinsonienne

La psychose parkinsonienne, ou psychose dopaminergique, affecterait au moins 50 % des patients à un moment de la maladie, avec une incidence croissante au cours de l'évolution [28]. Sa physiopathologie est mal comprise et implique probablement les dépôts d' $\alpha$ -syn corticaux et sous-corticaux, ainsi que les médicaments dopaminergiques. Elle s'exprime par des hallucinations (principalement visuelles, mais parfois auditives ou kinesthésiques) et des épisodes délirants (impression que des voleurs s'introduisent dans la maison, que le conjoint est infidèle...). Sa prise en charge comporte la suppression dans l'ordre : des anticholinergiques, de l'amantadine, des agonistes dopaminergiques puis si nécessaire, l'utilisation du seul neuroleptique atypique n'aggravant pas les signes moteurs de la MP : la clozapine. La psychose parkinsonienne apparaît généralement à un stade évolué de la maladie. Si elle apparaît à un stade précoce, il faudra toujours se poser la question du diagnostic différentiel avec la démence à corps de Lewy [3,10].

#### 4.4. Les SNM cognitifs

Une méta-analyse récente évalue à 40 % la prévalence des troubles cognitifs légers au début de la MP [29]. Ces troubles sont bien souvent sous-estimés car n'entravant pas initialement l'autonomie du patient. Avec l'évolution, ils se majorent et l'on estime à 20 % le nombre de

patients au stade de démence après cinq ans d'évolution et à 46 % après dix ans d'évolution [30]. Ce nombre pourrait même atteindre 80 % après 20 ans d'évolution de la maladie. L'évolution des troubles cognitifs semble liée à la propagation des dépôts d' $\alpha$ -syn au niveau cérébral [15-17]. S'ils sont précoces et au premier plan, le diagnostic étiologique peut parfois être difficile et la question du diagnostic différentiel avec d'autres démences doit alors se poser [3,10,11].

#### 4.5. Les troubles du sommeil

Les troubles du sommeil affecteraient plus de 80 % de patients [31]. Ils se présentent sous la forme d'insomnies et d'hypersomnies diurnes. On trouve également les troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP), qui se manifestent par un vécu onirique des rêves, une agitation nocturne intense et souvent violente, principalement décrite par les conjoints. L'intérêt pour les TCSP s'est majoré ces dernières années puisque les études ont démontré qu'ils pouvaient apparaître dix ans avant les signes moteurs et qu'ils seraient prédictifs dans plus de 75 % des cas d'une «  $\alpha$ -synucléinopathie » [4,32]. L'incidence des troubles du sommeil croît avec l'évolution de la maladie et leur impact sur la qualité de vie est majeur. Ils ont probablement une origine multifactorielle, favorisés par la maladie elle-même, avec l'atteinte notamment de certains noyaux du tronc cérébral et de la substance réticulée [16,17], mais aussi par toutes ses complications motrices et non-motrices retentissants sur la qualité du sommeil. On rapproche également des troubles du sommeil le syndrome des jambes sans repos qui semble plus fréquent dans la MP [33].

#### 4.6. Les SNM neuro-ophtalmologiques

De nombreuses études tendent à mettre en évidence une altération des couches de la rétine et de la choroïde, avec des dépôts d' $\alpha$ -syn plusieurs années avant l'apparition des signes

moteurs. Bien que les données soit éparses et parfois contradictoires, l'imagerie de la rétine par OCT (optical coherence tomography) pourrait peut-être servir de biomarqueur diagnostique dans la MP [34,35]. Les SNM visuels sont polymorphes et il est parfois difficile de faire la part de choses entre la MP, les anomalies liées à l'âge et les effets indésirables de certains traitements comme les anticholinergiques. On peut tout de même citer une diminution de la sensibilité aux contrastes, une altération de la vision des couleurs, des phénomènes diplopiques, des illusions et des hallucinations. Les études rapportent également une diminution de l'amplitudes des saccades, un ralentissement du traitement de l'information visuelle au niveau cérébral et une altération de la reconnaissance des visages et des émotions. Une fréquence plus élevée des syndromes secs oculaires et des blépharites est également rapportée chez les patients atteints de MP.

#### 4.7. Les SNM neuro-endocrinologiques

Les anomalies neuro-endocrines dans la MP sont probablement peu connues, sous-estimées et mal comprises sur le plan physiopathologique. Les études rapportent des anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire, de la sécrétion de la mélatonine, de la sécrétion du cortisol ou encore des dysfonctions thyroïdiennes [36,37]. Il faut cependant prendre garde de bien doser la TSH avant la prise des traitements dopaminergiques du matin, puisque ceux-ci interfèrent avec le dosage en diminuant sa valeur. Les études ont également mis en évidence que le diabète de type 2 pourrait être un facteur de risque de MP. Sa présence chez un patient favoriserait une aggravation plus rapide de la maladie [38]. Enfin quelques études rapportent un risque d'ostéoporose supérieur chez les patients atteints de MP, dû à des anomalies du métabolisme phosphocalcique avec notamment une hypovitaminose D et une hyperhomocystéinémie [36].

## 5. Diagnostic

Le diagnostic de MP à la phase motrice repose actuellement sur les critères diagnostiques MDS de 2015 [39], avec la nécessité de présence de la bradykinésie associée à un tremblement de repos et/ou une rigidité extrapyramidale en roue dentée (Tableau 2). Devant l'absence de biomarqueurs fiables, le diagnostic est actuellement essentiellement clinique, parfois guidé par certains examens d'imagerie comme l'IRM cérébrale ou la scintigraphie cérébrale au ioflupane (DATScan) [3,10]. Certains biomarqueurs reposant sur des dosages sanguin ou dans le liquide cébrospinal de certaines formes d' $\alpha$ -syn paraissent prometteurs et seront peut-être amenés à se développer dans les futures années. Cependant, actuellement ils restent du domaine de la recherche et leur implication pour le diagnostic doit encore être confirmée [40]. Les SNM parfois présents 15 à 20 ans avant le début des signes moteurs peuvent aider à faire un diagnostic précoce de la maladie, ce qui peut avoir un impact sur la qualité de vie, le pronostic et le traitement [2]. Les SNM précurseurs les plus fréquents sont : la constipation, les troubles de l'odorat, les syndromes dépressifs, les troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) et les troubles génito-urinaires. Cependant, le diagnostic de MP à la phase pré-motrice est rendu complexe par le manque de spécificité de ces SNM, fréquents dans la population générale. Néanmoins, en cas de MP ces symptômes sont plus sévères et s'associent entre eux. Par conséquent, les patients présentent fréquemment plus de 4 SNM au moment du diagnostic de MP [41,42]. Ces constatations ont abouti au développement du concept de MP prodromale [43] et à l'élaboration de « critères diagnostiques » en 2015 [4] révisés en 2019 [32] (Tableau 3). Ces critères imparfaits utilisent en fait les données statistiques de grandes études épidémiologiques pour évaluer le risque qu'a le patient de développer une MP en fonction des SNM, des facteurs de risques et des résultats de certains examens complémentaires.



## **6. Qualité de vie fluctuante**

La reconnaissance des SNM et leur prise en charge est capitale. Plusieurs études ont démontré que les SMN avaient un impact plus important sur la qualité de vie et la santé que les anomalies motrices, même au début de la MP [1,5,44]. Les études ont également démontré la présence de fluctuations non-motrices qui peuvent être associées ou non aux fluctuations motrices [45]. Ces deux arguments plaident pour un dépistage et une prise en charge optimale des SNM, et ce, dès le début de la maladie pour préserver la qualité de vie des patients et de leur entourage.

## **7. Dépistage des SNM**

Le dépistage des SNM est capital mais difficile, car souvent les patients ne mentionnent pas ces symptômes. Soit par ce qu'ils ne les relient pas à la MP, soit par ce qu'ils sont embarrassés d'en parler. Leur dépistage est encore plus complexe quand le diagnostic de MP n'est pas établi et engendre souvent un nomadisme médical, une multiplication des examens et un retard de prise en charge (gastro-entérologue pour la constipation, rhumatologue pour les douleurs, cardiologue pour les malaises, ORL pour les vertiges... et bien souvent le neurologue arrive en bout de chaîne). Les études montrent que les SNM sont insuffisamment pris en charge. Une étude rapporte que seul 28 % des syndromes dépressifs, 13 % des symptômes urinaires, 3 % des dysfonctions érectiles et 2 % des TCSP seraient effectivement pris en charge [46]. Une méthode simple et rapide pour dépister les SNM en consultation ou au lit du malade est de remettre au patient un auto-questionnaire : le NMS-Questionnaire [47]. Ce questionnaire en 30 questions à réponses binaires validé en langue française permet de dépister les principaux SNM de la MP (Tableau 4).

## **8. Prise en charge**

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) élaborées en 2016, chaque diagnostic de MP devrait être confirmé par un neurologue et l'initiation ou la modification d'un traitement antiparkinsonien devrait également être faite en concertation avec le neurologue [48]. Il faut également penser à la déclaration d'affection de longue durée (ALD n°16). Les traitements dopaminergiques (agonistes dopaminergiques ou lévodopa) ont une efficacité sur les symptômes moteurs et non-moteurs de la MP. Outre ces traitements dopaminergiques, la prise en charge des SNM repose avant tout sur des traitements symptomatiques médicamenteux et non-médicamenteux, résumés dans le tableau 5 [49].

Il est désormais bien admis que les SNM peuvent fluctuer comme c'est le cas pour les symptômes moteurs de la MP. Ces fluctuations non-motrices peuvent être associées ou non aux fluctuations motrices [45,50]. Si, malgré l'adaptation des traitements antiparkinsoniens de première ligne, certaines fluctuations non-motrices restent incontrôlables et invalidantes, l'initiation d'un traitement de seconde ligne par pompe ou stimulation cérébrale profonde peut alors se discuter. L'indication d'un tel traitement doit cependant être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dans un centre expert Parkinson [49,51,52].

## **9. Conclusion**

Avant même d'être une maladie motrice et dopaminergique, la MP est surtout une maladie systémique et neurologique diffuse, composée de multiples SNM. Ces SNM peuvent précéder d'une dizaine d'années les signes moteurs et par conséquent avoir un intérêt pour le diagnostic précoce. Par ailleurs, les SNM ont un impact négatif plus important sur la qualité de vie que les signes moteurs eux-mêmes. Par conséquent, la compréhension, la reconnaissance et la prise en charge des SNM sont capitales pour le diagnostic et la prise en charge globale du patient parkinsonien.

**Conflits d'intérêts** : aucun.

## **Tableaux**

**Tableau 1.** Stades de propagation de l' $\alpha$ -synucléine, d'après Braak et al [15].

**Tableau 2.** Critères diagnostiques MDS 2015 de la maladie de Parkinson, adapté de Postuma et al [39].

**Tableau 3.** Principaux facteurs de risques de maladie de Parkinson prodromale selon les critères MDS 2019, adapté de Heinzl et al [32].

**Tableau 4.** Le NMS-Questionnaire, adapté de Romenets et al [47].

**Tableau 5.** Résumé des principales thérapeutiques symptomatiques face à un SNM.

## Références

- [1] Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:223-36.
- [2] Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;119-22.
- [3] Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D, et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord* 2017;32:1264-310.
- [4] Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1600-11.
- [5] Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, O'Brien JT, Coleman SY, Brooks DJ, et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord* 2014;29:195-202.
- [6] Wanneveich M, Moisan F, Jacqmin-Gadda H, Elbaz A, Joly P. Projections of prevalence, lifetime risk, and life expectancy of Parkinson's disease (2010-2030) in France. *Mov Disord* 2018;33:1449-55.
- [7] Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172:14-26.
- [8] Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007;22:1623-9.
- [9] Durcan R, Wiblin L, Lawson RA, Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. Prevalence and duration of non-motor symptoms in prodromal Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2019;26:979-85.

- [10] Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17013.
- [11] Orr ME, Sullivan AC, Frost B. A Brief Overview of Tauopathy: Causes, Consequences, and Therapeutic Strategies. *Trends Pharmacol Sci* 2017;38:637-48.
- [12] Hirsch EC, Standaert DG. Ten unsolved questions about neuroinflammation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2020;DOI:10.1002/mds.28075.
- [13] Kim CY, Alcalay RN. Genetic forms of Parkinson's disease. *Semin Neurol* 2017;37:135-46.
- [14] Riboldi GM, Di Fonzo AB. GBA, Gaucher Disease, and Parkinson's Disease: From Genetic to Clinic to New Therapeutic Approaches. *Cells* 2019;8.
- [15] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
- [16] Del Tredici K, Braak H. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of  $\alpha$ -synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016;42:33-50.
- [17] Jellinger KA. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2015;122:1429-40.
- [18] Felice VD, Quigley EM, Sullivan AM, O'Keefe GW, O'Mahony SM. Microbiota-gut-brain signalling in Parkinson's disease: Implications for non-motor symptoms. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;27:1-8.
- [19] Merola A, Romagnolo A, Rosso M, Suri R, Berndt Z, Maule S, et al. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: A prospective cohort study. *Mov Disord* 2018;33:391-7.
- [20] Hiorth YH, Pedersen KF, Dalen I, Tysnes O-B, Alves G. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: A 7-year prospective population-based study. *Neurology* 2019;93:e1526-34.

- [21] Chou KL, Evatt M, Hinson V, Kompoliti K. Sialorrhea in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord* 2007;22:2306-13.
- [22] Valkovic P, Minar M, Singliarova H, Harsany J, Hanakova M, Martinkova J, et al. Pain in Parkinson's disease: A Cross-sectional study of its prevalence, types, and relationship to depression and quality of life. *PLoS ONE* 2015;10:e0136541.
- [23] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
- [24] Thompson E. Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A). *Occup Med (Lond)* 2015;65:601.
- [25] Weintraub D. Impulse control disorders in Parkinson's disease: A 20-year odyssey. *Mov Disord* 2019;34:447-52.
- [26] Gatto EM, Aldinio V. Impulse control disorders in Parkinson's disease. A brief and comprehensive review. *Front Neurol* 2019;10:351.
- [27] Evans AH, Okai D, Weintraub D, Lim S-Y, O'Sullivan SS, Voon V, et al. Scales to assess impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord* 2019;34:791-8.
- [28] Ffytche DH, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Weintraub D, Ballard C, et al. The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2017;13:81-95.
- [29] Baiano C, Barone P, Trojano L, Santangelo G. Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Mov Disord* 2020;35:45-54.
- [30] Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, et al. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2017;13:217-31.
- [31] Schrempf W, Brandt MD, Storch A, Reichmann H. Sleep disorders in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2014;4:211-21.

- [32] Heinzl S, Berg D, Gasser T, Chen H, Yao C, Postuma RB, et al. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019;34 :1464-70.
- [33] Winkelmann J, Allen RP, Högl B, Inoue Y, Oertel W, Salminen AV, et al. Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice *Mov Disord* 2018;33:1077-91.
- [34] Weil RS, Schrag AE, Warren JD, Crutch SJ, Lees AJ, Morris HR. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain* 2016;139:2827-43.
- [35] Matlach J, Wagner M, Malzahn U, Schmidtman I, Steigerwald F, Musacchio T, et al. Retinal changes in Parkinson's disease and glaucoma. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;56:41-6.
- [36] De Pablo-Fernández E, Breen DP, Bouloux PM, Barker RA, Foltynie T, Warner TT. Neuroendocrine abnormalities in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:176-85.
- [37] Mulak A. An overview of the neuroendocrine system in Parkinson's disease: what is the impact on diagnosis and treatment? *Expert Rev Neurother* 2020;20:127-35.
- [38] Pagano G, Polychronis S, Wilson H, Giordano B, Ferrara N, Niccolini F, et al. Diabetes mellitus and Parkinson disease. *Neurology* 2018;90:e1654-62.
- [39] Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1591-601.
- [40] Parnetti L, Gaetani L, Eusebi P, Paciotti S, Hansson O, El-Agnaf O, et al. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2019;18:573-86.
- [41] Krishnan S, Sarma G, Sarma S, Kishore A. Do nonmotor symptoms in Parkinson's disease differ from normal aging? *Mov Disord* 2011;26:2110-3.
- [42] Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, Coleman S, O'Brien JT, Brooks DJ, et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2013;80:276-81.



- [43] Postuma RB, Berg D. Prodromal Parkinson's disease: the decade past, the decade to come. *Mov Disord* 2019;34:665-75.
- [44] Weerkamp NJ, Tissingh G, Poels PJE, Zuidema SU, Munneke M, Koopmans RTCM, et al. Nonmotor symptoms in nursing home residents with Parkinson's disease: prevalence and effect on quality of life. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1714-21.
- [45] Martínez-Fernández R, Schmitt E, Martinez-Martin P, Krack P. The hidden sister of motor fluctuations in Parkinson's disease: A review on nonmotor fluctuations. *Mov Disord* 2016;31:1080-94.
- [46] Baig F, Lawton M, Rolinski M, Ruffmann C, Nithi K, Evetts SG, et al. Delineating nonmotor symptoms in early Parkinson's disease and first-degree relatives. *Mov Disord* 2015;30:1759-66.
- [47] Romenets SR, Wolfson C, Galatas C, Pelletier A, Altman R, Wadup L, et al. Validation of the non-motor symptoms questionnaire (NMS-Quest). *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:54-8.
- [48] Guide parcours de soins maladie de Parkinson [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1242645/fr/guide-parcours-de-soins-maladie-de-parkinson](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1242645/fr/guide-parcours-de-soins-maladie-de-parkinson) [cité 2 mars 2020]
- [49] Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord* 2019;34:180-98.
- [50] Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002;59:408-13.
- [51] Krystkowiak P, Aubignat M. Les traitements de seconde ligne dans la maladie de Parkinson à un stade avancé : à quel moment ? Pour quels patients ? *Pratique Neurologique – FMC* 2019;10:55-60.

[52] Fox SH, Katzenschlager R, Lim S-Y, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018;33:1248-66.

**Tableau 1.** Stades de propagation de l' $\alpha$ -synucléine, d'après Braak et al [15].

---

**Stade 1 : Bulbe**

Bulbe olfactif (I)

Noyaux du nerf vague (X) et du nerf glossopharyngien (IX)

Formation réticulée intermédiaire

**Stade 2 : Bulbe et pont**

Atteintes du stade 1 +

Noyaux du raphé médian (sérotoninergiques)

Locus coeruleus (noradrénergique)

**Stade 3 : Mésencéphale**

Atteintes du stade 2 +

Substance noire (dopaminergique)

Noyaux pédonculopontins (cholinergiques)

**Stade 4 : Proencéphale basale et néocortex**

Atteintes du stade 3 +

Proencéphale basale (thalamus)

Néocortex temporal

**Stade 5 : Néocortex**

Atteintes du stade 4 +

Aires associatives sensorielles d'ordre élevé

Cortex pré-frontal

**Stade 6 : Néocortex**

Atteintes du stade 5 +

Aires associatives sensorielles d'ordre primaire

Cortex prémoteur

Aires motrices et sensibles primaires

---

**Tableau 2.** Critères diagnostiques MDS 2015 de la maladie de Parkinson, adapté de Postuma et al [39].

---

**Étape 1 : affirmer le diagnostic de syndrome parkinsonien**

---

- \* Présence de la bradykinésie (lenteur du mouvement et diminution d'amplitude ou de la vitesse (ou hésitations ou arrêts progressifs) à mesure que les mouvements se poursuivent
  - \* En combinaison avec au moins l'un des signes suivants : tremblements de repos ou rigidité extrapyramidale
- 

**Étape 2 : déterminer si la maladie de Parkinson est la cause du syndrome parkinsonien avec deux niveaux de certitude diagnostique**

---

**Le diagnostic de maladie de Parkinson cliniquement établie nécessite les trois paramètres suivants :**

- \* Absence de critères d'exclusion absolus : preuves cliniques ou d'imagerie pour d'autres syndromes parkinsoniens tels que les syndromes parkinsoniens atypiques, le parkinsonisme d'origine médicamenteuse, les tremblements essentiels ou d'autres pathologies neurodégénératives
  - \* Deux critères ou plus parmi : la dopa-sensibilité des signes, la présence d'un tremblement de repos typique, la présence de dyskinésies induites par la lévodopa, la présence d'une perte olfactive ou d'une dénervation sympathique cardiaque sur la scintigraphie à la métaiodobenzylguanidine (MIBG).
  - \* Absence de drapeaux rouges. Cela se réfère à des caractéristiques inhabituelles mais pas absolument exclues de la maladie de Parkinson : progression rapide d'une altération de la marche qui nécessite l'utilisation d'un fauteuil roulant, perte d'autonomie sévère dans les 5 ans suivant le début de la maladie, absence de progression des signes 5 ans après le début de la maladie, chute précoces, signes dysautonomiques sévères, signes pyramidaux inexplicables, symétrie des signes moteurs.
- 

**Le diagnostic de maladie de Parkinson cliniquement probable nécessite :**

- \* Absence de critères d'exclusion absolus (mentionnés ci-dessus)
  - \* Présence de moins de trois drapeaux rouges (mentionnés ci-dessus) contrebalancés par des critères de soutiens (bonne dopa-sensibilité des signes, présence d'un tremblement de repos typique, présence de dyskinésies induites par la lévodopa, présence d'une perte olfactive, dénervation sympathique cardiaque sur la scintigraphie à la métaiodobenzylguanidine (MIBG)).
-

**Tableau 3.** Principaux facteurs de risques de maladie de Parkinson prodromale selon les critères MDS 2019, adapté de Heinzl et al [32].

<b>Caractéristiques</b>	<b>Risques relatifs</b>
Sexe masculin	1,5
Exposition aux pesticides ou solvants	1,5
Antécédents familiaux de MP au premier degré	2,5
Diabète de type 2	1,5
Inactivité physique	1,3
Troubles du comportement en sommeil paradoxal	130
Scintigraphie cérébrale au Ioflupane (I-123) (DATscan®) anormale	43,3
Perte olfactive	6,4
Constipation	2,5
Somnolence diurne excessive	2,7
Hypotension artérielle orthostatique	18,5
Dysfonction érectile	3,4
Troubles génito-urinaires	2,0
Syndromes anxio-dépressifs	1,6
Troubles cognitifs	1,8

**Tableau 4.** Le NMS-Questionnaire, adapté de Romenets et al [47].

<b>Avez-vous été incommodé par certains des problèmes suivants au cours du dernier mois ?</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
Écoulement de salive durant la journée		
Perte ou changement dans votre capacité à goûter ou à sentir		
Difficulté à avaler de la nourriture ou des liquides, ou problème d'étouffement		
Vomissements ou sensation de nausées		
Constipation (< 3 selles par semaine) ou besoin de fournir un effort soutenu afin d'évacuer une selle		
Incontinence fécale		
Sensation que votre intestin n'est pas complètement vidé après être allé aux toilettes		
Sensation d'urgence urinaire qui vous fait courir pour aller aux toilettes		
Se lever régulièrement la nuit pour uriner		
Douleur inexplicquée (non causée par une maladie connue telle l'arthrite)		
Changement inexplicqué de votre poids (non causé par un changement de diète)		
Problème à se rappeler des choses qui se sont produites récemment ou oublier de faire des choses		
Perte d'intérêt pour ce qui se passe autour de vous ou pour des activités à faire		
Voir ou entendre des choses alors que vous savez, ou que l'on vous a dit, qu'elles ne sont pas là		
Difficulté à se concentrer ou à garder votre attention		
Sensation de tristesse, de déprime ou diminution de l'énergie		
Sensation d'anxiété, de peur, de panique		
Avoir moins d'intérêt pour la sexualité ou plus d'intérêt pour la sexualité		
Avoir des difficultés lors des relations sexuelles quand vous essayez		
Se sentir étourdi ou faible lorsque vous êtes debout après avoir été assis ou couché		
Chute		
Avoir de la difficulté à rester éveillé lors d'activités telles que travailler, conduire ou manger		
Difficulté à vous endormir la nuit ou à rester endormi durant la nuit		
Rêves intenses, d'apparence réelle ou cauchemars		
Parler ou bouger durant votre sommeil comme si vous « actiez » vos rêves		
Sensations désagréables dans vos jambes le soir ou lorsque vous vous reposez et une sensation que vous avez besoin de bouger		
Enflure de vos jambes		
Transpiration excessive		
Vision double		
Croire que des choses vous arrivent alors que d'autres personnes vous disent que c'est faux		

**Tableau 5.** Résumé des principales thérapeutiques symptomatiques face à un SNM.

Symptômes	Thérapeutiques
<b>Hypotension orthostatique</b>	Mesures non médicamenteuses (hydratation, bas de compression, lever progressif...) Midodrine Fludrocortisone Droxidopa
<b>Troubles urinaires</b>	Anticholinergiques ne passant pas la barrière hémato-encéphalique (solifénacine, fostérodine, chlorure de tropsium) Alpha-bloquants (alfluzosine, tamsulosine...) Toxine botulique intra-vésicale
<b>Troubles érectiles</b>	Inhibiteurs de la phosphodiesterase V (sildénafil, tadalafil...)
<b>Hypersialorrhée</b>	Scopolamine en patch Collyres atropiniques en sublingual Toxine botulique dans les glandes salivaires
<b>Constipation</b>	Règles hygiéno-diététiques (exercice, hydratation, changements alimentaires...) Laxatifs
<b>Nausées, gastroparésie</b>	Dompéridone
<b>Troubles de la déglutition</b>	Prise en charge orthophonique Prise en charge des éventuelles anomalies dentaires Adaptation de la texture des aliments Eau gazeuse ou épaissie Gastrostomie
<b>Syndromes anxiodépressifs</b>	Soutien psychologique Anxiolytiques au coup par coup Antidépresseurs
<b>Douleurs</b>	Exercice physique Kinésithérapie Antalgiques usuels de palier I ou II Antidépresseurs ou antiépileptiques (si neuropathique)
<b>Troubles du sommeil</b>	Mesures d'hygiène (siestes courtes, horaires fixes d'endormissement...) Mélatonine Clonazepam