

Le traitement de la maladie de Parkinson

Fabio Baronti^a, Toni Schmid^b

^a Parkinson-Zentrum, Klinik Bethesda Tschugg

^b Hausarzt, Gampelen

Quintessence

- Comme il n'existe encore aucun médicament aux effets neuroprotecteurs clairement démontrés, c'est essentiellement la symptomatologie du patient qui va déterminer le moment de l'instauration du traitement.
- Il est important de pouvoir disposer d'un soutien psychologique pour gérer le diagnostic.
- Les agonistes de la dopamine promettent de retarder l'apparition des dyskinésies chez les jeunes patients.
- La lévodopa est plus puissante et mieux tolérée – elle est à privilégier en cas de parkinsonisme, de symptômes psychotiques et de troubles cognitifs ou encore chez les patients polymorbides.
- Les préparations retard, les inhibiteurs de la COMT et les inhibiteurs de la MAO-B peuvent améliorer les fluctuations motrices, mais il faut veiller à l'augmentation possible des dyskinésies. Les agonistes de la dopamine à longue durée d'action (éventuellement sous forme de systèmes transdermiques) peuvent améliorer les symptômes nocturnes et du petit matin.
- Certains patients peuvent bénéficier de la neurochirurgie fonctionnelle, de perfusions d'apomorphine ou de l'administration entérale de lévodopa.
- Les troubles non-moteurs sont souvent invalidants et ne sont pas améliorés par les dopaminergiques; certains de ces troubles peuvent (et doivent) être traités.
- Les mesures de réadaptation font partie du *standard of care*; elles sont souvent la seule possibilité d'améliorer la qualité de vie en cas de parkinsonisme.



Fabio Baronti

La maladie de Parkinson est l'une des rares maladies neurologiques chroniques contre lesquelles il existe un traitement. Devant la vaste palette de médicaments actuelle, le médecin a souvent l'embarras du choix: tous les nouveaux produits sont considérés comme des médicaments de premier choix, sans que cela signifie que les anciens sont forcément mauvais. Alors, quelles sont les substances indiquées chez quels patients et à quel moment faut-il les donner? Pour répondre à ces questions, nous devons commencer par bien comprendre le tableau clinique et le contexte dans lequel se trouve le patient.

Le diagnostic est-il correct?

Les symptômes classiques d'un syndrome extrapyramidal sont faciles à reconnaître. La recherche d'atypies à l'anamnèse et à l'examen clinique peut par contre être plus délicate, mais ne doit pas être négligée, dans la mesure où l'approche du traitement et de la prise en charge est différente chez les patients atteints de parkinsonisme.

Les substances neuroleptiques (dont font aussi partie les antiémétiques, tels que le métoclopramide et les antivergineux comme la cinnarizine et la flunarizine) sont à éviter parce qu'elles peuvent déclencher un parkinsonisme. Un début soudain et/ou un tableau clinique symétrique, une évolution par étapes, la survenue précoce de chutes et la préexistence de troubles urogénitaux, de troubles de la régulation de la tension artérielle, de troubles cognitifs ou d'hallucinations et de psychose sont des signaux d'alarme typiques; la présence d'autres manifestations neurologiques comme une ataxie ou des problèmes d'oculomotricité suggèrent aussi un parkinsonisme [1]. Comme le diagnostic détermine le choix du traitement, il est important de faire appel dès le début à un neurologue.

Traitement précoce ou tardif?

Dans la maladie de Parkinson et dans le parkinsonisme, quand faut-il démarrer le traitement médicamenteux? Durant des années, de nombreux médecins ont recommandé de repousser aussi longtemps que possible l'instauration du traitement, ce qu'appréciaient beaucoup de patients en phase d'acceptation du diagnostic. Aujourd'hui, on discute plutôt pour savoir si une mise en route la plus précoce possible du traitement ne serait pas plus profitable: d'une part, il existe des données suggérant que des médicaments comme la rasagiline pourraient ralentir la progression de la maladie et, d'autre part, un traitement précoce améliore plus rapidement la qualité de vie des patients. Le ralentissement de la progression de la maladie n'a cependant pas été clairement établi jusqu'ici et les conséquences des effets indésirables sur la qualité de vie n'ont pratiquement pas été testées [2]. Alors, comment procéder? Une vieille règle d'or, qui a toujours cours: la mise en route d'un traitement se discute toujours avec le patient, qui doit pouvoir participer à la décision, tenant compte de sa situation professionnelle et sociale, ainsi que de l'importance de la gêne.

La discussion est primordiale

L'annonce au patient d'un diagnostic de maladie chronique évolutive incurable est une tâche délicate et il convient de prévoir suffisamment de temps pour l'entretien et d'associer les proches à ce dernier, chaque fois que cela est possible. Il faut aussi se pencher sur les éventuels symptômes non-moteurs (notamment les troubles sexuels ou un état dépressif), tout en discutant, le cas échéant, des traitements recommandés. Une psychothérapie de soutien peut être utile au cours de cette phase d'acceptation de la maladie; les antidépresseurs ont parfois également leur place.

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

La mise en route du traitement

Le choix du traitement initial doit aussi tenir compte de la situation personnelle et psychosociale. Faut-il miser sur l'espoir d'un effet neuroprotecteur? Quelle urgence y a-t-il à soulager les patients de leurs symptômes? Les symptômes non-moteurs déjà présents indiquent-ils un parkinsonisme? Y a-t-il des comorbidités? Le tremor est-il le problème primordial du patient? Les principaux critères de décision sont résumés dans le tableau 1 [↩](#).

La dose initiale doit être la plus faible possible et les augmentations éventuelles de doses doivent être très progressives. Il n'est pas rare de pouvoir commencer par un schéma à deux prises par jour, par ex. à 8h00 et à 14h00. L'introduction la plus précoce possible de préparations retard, d'inhibiteurs de la COMT ou de médicaments à longue demi-vie n'a pas grand intérêt dans la mesure où les effets des médicaments standards se maintiennent plus longtemps en début de traitement et où les symptômes moteurs nocturnes et du petit matin ne sont habituellement pas encore présents. On part souvent de l'idée qu'une stimulation dopaminergique régulière dans la mesure du possible pourrait retarder le développement des dyskinésies et d'autres fluctuations motrices; cela n'est cependant pas vraiment démontré. Les patients traités de cette manière se plaignent certes plus tardivement de fluctuations motrices, mais on n'a probablement pas prévenu l'apparition de ces complications et on a simplement traité plus longtemps.

Les parkinsonismes

En cas de suspicion de parkinsonisme, il faut malheureusement s'attendre à une résistance au traitement. Et cela ne concerne pas que les formes secondaires, mais également les formes neurodégénératives, beaucoup plus fréquentes – on estime ainsi que l'atrophie multisystémique (MSA) et la maladie à corps de Lewy *Lewy-Body-Disease* (LBD), pour ne citer que ces exemples, représentent jusqu'à 20% des syndromes parkinsoniens atypiques. Malgré

cette résistance au traitement, de nombreux patients présentent néanmoins une réponse au moins partielle aux dopaminergiques durant les premières années de traitement. Quelle est alors la substance de choix?

Un patient avec MSA ne va peut-être pas développer de dyskinésies, mais l'apparition précoce d'un orthostatisme symptomatique est probable. Dans la LBD, il faut éviter une péjoration des troubles cognitifs et psychiatriques pharmacologiques. Comme la lévodopa agit moins sur l'hypotension, les hallucinations et les psychoses que les autres antiparkinsoniens, elle est à privilégier en cas de parkinsonisme. L'instauration rapide de mesures de réadaptation est par ailleurs recommandée dans ces situations.

Les fluctuations motrices

Le traitement initial de la maladie de Parkinson donne souvent d'excellents résultats – on parle de «lune de miel». Des petites adaptations des doses ou une combinaison de faible puissance suffisent alors en règle générale. Après quelques années seulement, ce tableau idyllique est toutefois terni par l'apparition progressive de complications liées au traitement et par des troubles non-moteurs. Le problème moteur le plus fréquent est une diminution progressive de la durée d'efficacité des médicaments, un phénomène appelé *wearing-off*. Les phases akinétiques (phases off) réapparaissent alors déjà avant l'heure de la prise de la dose suivante et leur intensité tend à se péjorer avec parfois des contractures musculaires douloureuses figeant complètement une partie du corps (dystonies off). Les phases off surviennent de plus en plus irrégulièrement, parfois en relation avec un stress émotionnel, mais le plus souvent sans facteurs déclenchants manifestes. La plupart des patients atteints du Parkinson développent tôt ou tard des dyskinésies perturbant les phases de meilleure mobilité. Ces mouvements involontaires de sémiologie variable tendent à progresser et peuvent même devenir invalidants.

L'anamnèse est souvent difficile avec un tel potpourri: des termes tels que «tremblements» décrivent à la fois le

Tableau 1. Médicaments couramment utilisés dans le traitement de première ligne.

	Avantages	Inconvénients	Commentaires
Lévodopa + inhibiteur de la dopa décarboxylase	Meilleure tolérance Très puissants	Survenue plus précoce des dyskinésies	Premier choix chez les parkinsoniens, les patients âgés et les patients polymorbides ou lorsqu'un effet plus rapide et/ou plus puissant est souhaitable
Agonistes de la dopamine (pas de dérivés de l'ergotamine)	Développement plus tardif des dyskinésies	Nausées plus fréquentes: dompéridone jusqu'à 60 mg/jour souvent recommandée en début de traitement Somnolence diurne, hallucinations, psychose, péjoration de troubles orthostatiques préexistants plus fréquents Effets un peu moins puissants	Recommandés chez les patients plus jeunes et par ailleurs en bonne santé
Inhibiteurs de la MAO-B	Espoir d'effet neuroprotecteur (pas démontré) Bien toléré	Effet symptomatique très léger	Souvent utilisés lorsqu'un effet symptomatique puissant n'est pas encore nécessaire
Anticholinergiques	Très efficace contre le tremor Effet positif sur une éventuelle hyperréflexie du detrusor	Mauvaise tolérance: troubles cognitifs, troubles du rythme, glaucome, constipation	Rarement utilisés dans les formes de la maladie dominées par le tremor chez les patients jeunes par ailleurs en bonne santé

tremor et les dyskinésies et les «blocages» peuvent à peine être situés dans le temps. La remise d'un journal dans lequel les patients notent les symptômes qu'ils ressentent au cours de la semaine qui précède la consultation peut être très utile. Parkinson Suisse (www.parkinson.ch) met ces journaux gratuitement à disposition. Dans les cas particulièrement difficiles, une période d'observation directe de 24 heures dans un centre spécialisé est souvent indiquée.

Les stratégies dans les dyskinésies et le *wearing-off*

Le *wearing-off* peut être coupé par des mesures relativement simples (tab. 2). Dans de nombreux cas, il suffit de réduire l'intervalle entre les prises de lévodopa. D'autres stratégies efficaces permettent d'éviter l'inconvénient de la fréquence plus importante des prises: par exemple le passage à une forme de lévodopa retard, la combinaison de la lévodopa avec des inhibiteurs de la COMT, l'administration de dopaminergiques ou d'inhibiteurs de la MAO-B à longue durée d'action [3]. On remarquera qu'une réduction des doses de lévodopa de près de 20% est souvent recommandée dans ces trois dernières alternatives, afin d'éviter un surdosage relatif dans les «bonnes» phases avec augmentation éventuelle des dyskinésies.

À l'apparition du *wearing-off*, les symptômes parkinsoniens commencent à se manifester aussi durant la nuit. L'utilisation d'agonistes de la dopamine à longue durée d'action ou délivrés par un système transdermique est alors particulièrement utile.

Pour traiter au mieux les dyskinésies, il est très important de pouvoir se fonder sur un diagnostic précis: dans la majorité des cas, il s'agit de dyskinésies de type *peak-dose*, qui augmentent parallèlement aux pics de concentration plasmatique des médicaments. On observe ainsi des phases de meilleure mobilité immédiatement avant et après leur apparition (fig. 1). Si c'est ce diagnostic qui est retenu, une réduction de la dose unitaire, le recours à des préparations retard ou le remplacement de la lévodopa par des agonistes de la dopamine par exemple améliorent souvent la situation. Mais ces mêmes mesures peuvent aussi péjorer paradoxalement les dyskinésies biphasiques. La présence des pires dyskinésies immédiatement avant et après la période d'efficacité des doses est un indicateur pour cette forme de mouvements involontaires. Une diminution de l'intervalle posologique ou une augmentation de la dose journalière totale peut être efficace dans ces cas.

L'amantadine peut aussi améliorer les dyskinésies; cet effet positif se perd toutefois souvent au bout de quelques mois déjà. La clozapine est utile dans de rares cas. Lorsque les fluctuations motrices sont plus avancées, il faudra cependant envisager les mesures ci-dessous.

Neurochirurgie fonctionnelle / Traitement entéral et parentéral

La neurochirurgie fonctionnelle peut donner aujourd'hui des résultats remarquables. La stimulation cérébrale profonde et le traitement médicamenteux sont cependant comparables – autrement dit, les formes résistantes ne sont pas non plus améliorées par le traitement opératoire. Alors quels sont les avantages de l'intervention? L'effet reste constant sur 24 heures avec une nette amélioration des fluctuations motrices et des dyskinésies. Les meilleurs candidats sont ceux qui sont atteints de fluctuations invalidantes malgré un traitement médicamenteux optimal; une quelconque atteinte des fonctions cognitives constitue la principale contre-indication.

Les interventions destructrices ont quelque peu perdu de leur importance de nos jours et on privilégie davantage

Tableau 2. Le traitement médicamenteux des fluctuations motrices.

	Utilisation	Remarques
Nombre de prises de lévodopa plus important	Tenir compte de la durée d'action observée	Plus compliqué pour le patient
Préparation de lévodopa retard	Dose unique et heure de prises inchangées	Entrée en action parfois retardée Augmentation des dyskinésies biphasiques
Lévodopa et inhibiteurs de la COMT	Pas de changement des heures de prises	Augmentation des dyskinésies: une réduction de la dose unique de lévodopa est souvent nécessaire
Inhibiteurs de la MAO-B	1 x par jour	Augmentation des dyskinésies: une réduction de la dose unique de lévodopa est souvent nécessaire
Agonistes de la dopamine	Avec les préparations retard / systèmes transdermiques: Meilleur contrôle des symptômes nocturnes et du petit matin	Attention aux effets indésirables (cf. tableau 1) Une réduction de la dose de lévodopa peut être envisagée
Amantadine	Dyskinésies	Effet souvent passager
Perfusions (apomorphine s.c., gel intra-jéjunal de lévodopa-carbidopa)	Fluctuations motrices et effets indésirables sévères lors du traitement per os (sous gel de lévodopa-carbidopa)	Compliqué, invasif (gel de lévodopa-carbidopa)

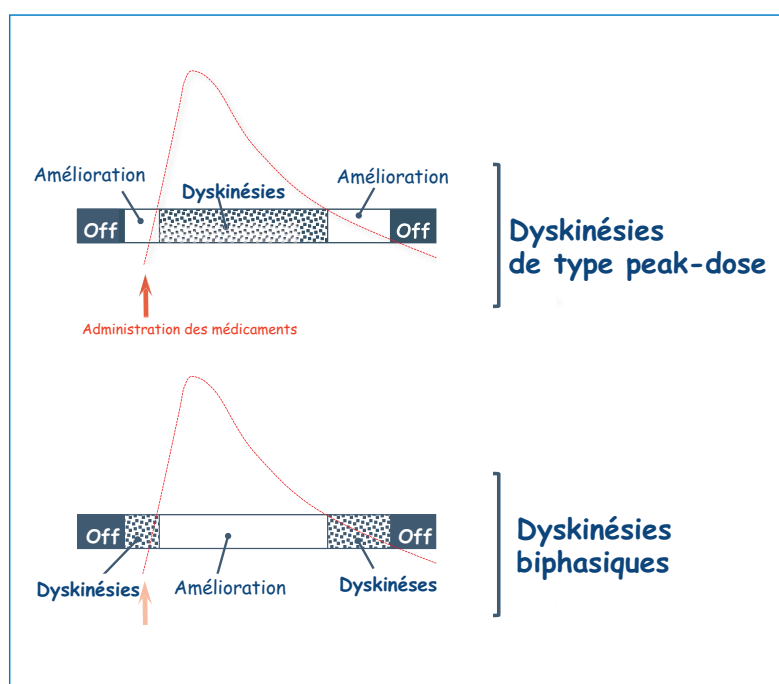


Figure 1 Une observation précise permet de différencier les dyskinésies de type peak-dose et les dyskinésies biphasiques.

la stimulation cérébrale profonde, dont les paramètres peuvent être adaptés en fonction des besoins de chaque patient. Les cibles anatomiques sont en général le noyau sous-thalamique et le pallidum; les interventions thalamiques ne sont proposées qu'en cas de prédominance marquée du tremor. La stimulation sous-thalamique permet habituellement aussi de diminuer les doses médicamenteuses (et donc les effets indésirables).

Le traitement parentéral fait appel à l'apomorphine. Cet agoniste de la dopamine peut aussi bien se donner par voie sous-cutanée que sous forme de bolus (qui permettent de supprimer les phases akinétiques en quelques minutes seulement) ou de perfusions avec administration en continu de la dose optimale pour un contrôle efficace des fluctuations motrices. Cette stratégie n'est toutefois pas appropriée en présence d'effets indésirables psychiatriques ou de troubles cognitifs. Pour les patients lourdement atteints, il reste l'administration entérale de gel de lévodopa-carbidopa, qui est très efficace, mais malheureusement pas (encore) remboursée par l'assurance-maladie obligatoire en Suisse.

Regard particulier sur les troubles psychiques

De nombreux parkinsoniens présentent des comorbidités liés à leur âge. Comme seul l'acide aminé lévodopa est libre d'interactions, le traitement requiert la plus grande attention. Certains effets indésirables diffèrent en outre sur le plan de l'intensité selon les classes d'antiparkinsoniens. L'éventualité d'une somnolence diurne ou d'un orthostatisme avec les agonistes de la dopamine, de même que le risque de péjoration de troubles du rythme, d'une constipation et d'un glaucome préexistants avec les anticholinergiques sont bien connus.

Encore plus important en raison de leurs conséquences sociales particulièrement graves est le dépistage précoce des troubles cognitifs et psychiatriques, principalement des symptômes de type démence induits par les anticholinergiques. Les médicaments doivent être immédiatement interrompus, le cas échéant. Le syndrome de dysrégulation de la dopamine a même retenu récemment l'attention



Figure 2
Comportement pathologique face au jeu: les agonistes de la dopamine doivent être arrêtés.

des médias: les agonistes de la dopamine peuvent conduire à un renforcement pathologique du comportement hédonique. Ce phénomène s'explique simplement par la corrélation de la libération de la dopamine au niveau cérébral avec le sentiment de récompense. Les troubles du comportement ont en général des conséquences désastreuses dans la vie quotidienne en raison de problèmes de type achats ou jeux compulsifs, hypersexualité, prises de médicaments de façon incontrôlée, pour ne citer que quelques exemples. Une dépendance au jeu (fig. 2) peut faire plonger les patients dans des difficultés financières inextricables. Un patient parkinsonien des Etats-Unis a tout de même obtenu des indemnités de plusieurs millions de dollars, uniquement parce que cette information ne figurait pas dans la notice d'emballage avant 2005. Le syndrome de dysrégulation de la dopamine, ainsi que les hallucinations et les psychoses nécessitent une prise en charge immédiate: on s'efforcera de réduire les doses de médicaments et de remplacer les agonistes de la dopamine, les inhibiteurs de la MAO-B et l'amantadine par la lévodopa en monothérapie; si cela n'est que partiellement possible, on recourra à la quétiapine ou à la clozapine à faibles doses.

La réadaptation

Les mesures de réadaptation ne doivent pas être oubliées dans le traitement de la maladie de Parkinson. La physiothérapie, l'ergothérapie et la logopédie spécifiquement dirigées contre la maladie sont des techniques peu coûteuses, pratiquement exemptes d'effets indésirables et efficaces pour améliorer la qualité de vie. Il s'agit de plus de la seule option thérapeutique véritablement prometteuse dans toutes les formes de syndromes parkinsoniens non idiopathiques – enclines par définition à une résistance au traitement. Le caractère interdisciplinaire de la réadaptation est aussi un gage de prise en compte (essentielle) des aspects psychosociaux et de la problématique des soins. Dans les situations complexes, les séjours hospitaliers en institutions spécialisées offrent toute une série d'avantages: notamment la possibilité d'une observation continue par du personnel qualifié, qui permet souvent de mettre en évidence des éléments déterminants pour le diagnostic et le traitement (y compris pharmacologique) des problèmes diurnes et nocturnes des patients [4].

Les symptômes non-moteurs

Le traitement de substitution dopaminergique ne représente probablement que le sommet de l'iceberg. On sait très bien aujourd'hui que les symptômes non-moteurs, tels que les troubles de l'odorat, les troubles du sommeil et les problèmes de digestion se manifestent bien des années avant le diagnostic. Ils se renforcent au cours de l'évolution, en s'accompagnant toujours davantage de troubles non-moteurs et non dopaminergiques (donc non accessibles aux antiparkinsoniens). Ils contribuent grandement aux handicaps des patients aux stades avancés du parkinsonisme (notamment dans la MSA et la LBD) et sont souvent déjà au premier plan dès les premières phases de la maladie. Le tableau 3 résume les principaux symptômes non-moteurs et leur traitement.

Tableau 3. Les symptômes moteurs les plus fréquents et leur traitement.

	Adaptation des antiparkinsoniens	Autres mesures
<i>Troubles psychiatriques et cognitifs</i>		
Dépression/Troubles anxieux/Apathie	X	Antidépresseurs, anxiolytiques, psychothérapie
Syndrome de dysrégulation dopaminergique	X	Clozapine, quétiapine
Hallucinations/Psychose	X	Clozapine, quétiapine
Démence	X	Rivastigmin (donépézil)
<i>Dystonie neurovégétative</i>		
Constipation	X	Hydratation, alimentation riche en fibres, laxatifs osmotiques
Orthostatisme symptomatique	X	Hydratation/apports de sel, éthyléphrine, fludrocortisone, indométacine, midodrine (év. dompéridone, pyridostigmine), bas de contention
Incontinence (le plus souvent incontinence de stress)		Anticholinergiques à action périphérique (attention à la vessie de débordement), soins infirmiers
Troubles sexuels		Soutien psychologique, inhibiteurs de la phosphodiesterase
Troubles de la déglutition/Salivation		Logopédie, anticholinergiques, toxine botulique
<i>Troubles sensoriels</i>		
Dyesthésies, douleurs	X	Analgésiques, anti-inflammatoires, prégabaline
<i>Troubles nocturnes</i>		
Insomnies		Hypnotiques, tricycliques
Syndrome d'apnées du sommeil		CPAP
Troubles des phases de REM	X	Clonazépam, mélatonine
Cauchemars, hallucinations	X	Clozapine, quétiapine
Nycturie	X	Anticholinergiques
Somnolence diurne	X	Modafinil, méthylphénidate

L'atténuation de ces problèmes requiert souvent des interventions pluridisciplinaires, ainsi qu'une adaptation du traitement antiparkinsonien. Les mesures pharmacologiques [5] – impliquant souvent une utilisation off-label de certains médicaments – seront choisies en étroite collaboration avec le spécialiste.

Correspondance:

Dr Fabio Baronti
Médecin-chef et directeur médical
Klinik Bethesda
CH-3233 Tschugg
[baronti.f\[at\]klinik-bethesda.ch](mailto:baronti.f[at]klinik-bethesda.ch)

Références

- 1 Quinn NP. How to diagnose multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2005;20(suppl12):5–10.
- 2 Clarke CE, Patel S, Ives N, Rick C, Wheatley K, Grey R. Should treatment for Parkinson's Disease start immediately on diagnosis or delayed until functional disability develops? *Mov Dis.* 2011;26:1187–93.
- 3 Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006;66:983–95.
- 4 Baronti F. Rehabilitation of parkinsonian patients. *Review, German. Ther Umsch.* 2007;64(1):29–33.
- 5 Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, et al. Practice Parameter: Treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: Report of the Quality Standards, Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2010;74:924–31.

CME www.smf-cme.ch

1. Les hallucinations, les états psychotiques et l'augmentation pathologique de comportements hédoniques (hypersexualité, jeux et achats compulsifs, prise incontrôlée de médicaments) sont des effets indésirables des antiparkinsoniens aux conséquences sociales gravissimes et doivent être éliminés. Laquelle des mesures suivantes *n'est pas* appropriée?

- A Une réduction des doses d'antiparkinsoniens.
B Un arrêt de tous les antiparkinsoniens durant 24 heures.
C Une réduction ou un arrêt des agonistes de la dopamine.

D L'administration de clozapine ou de quétiapine à faibles doses.

E Le recherche du passage à la lévodopa en monothérapie.

2. Lequel des médicaments suivants *n'est pas* une cause fréquente de syndrome parkinsonien iatrogène?

- A Cinnarizine.
B Métopropramide.
C Risperidone.
D Amitriptyline.
E Flunarizine.