

# Maladie de Parkinson : les enjeux du traitement

*Main issues for treatment of parkinson's disease*

P. Cesaro\*

À défaut de guérir la maladie de Parkinson (MP), nous savons aujourd'hui comment améliorer ses symptômes, notamment grâce aux médicaments actifs sur la transmission dopaminergique cérébrale. Les complications iatrogènes de la L-dopa sont désormais bien connues. Dans ce cadre, le rôle du thérapeute consiste à :

- accompagner la perte progressive et inéluctable de dopamine striatale ;
- retarder au maximum la survenue des complications motrices, voire freiner l'aggravation motrice ;
- trouver le compromis juste entre les effets secondaires de chaque médication et son bénéfice à moyen et à long terme.

Plus généralement, la prise en charge vise à préserver au maximum l'autonomie fonctionnelle et la qualité de vie des patients. La MP est hétérogène, tant sur le plan clinique que génétique et lésionnel. À terme, les traitements devraient être adaptés à une typologie particulière de patients, ce qui n'est que très partiellement le cas aujourd'hui. Les termes "neuro-protection" et "neurorestauration" appartiennent au futur, de même que le traitement étiologique au sens propre du terme.

## Début du traitement

La mise en route d'un traitement médicamenteux est décisive, car il s'agit d'une médication à vie pour le patient, qui subit un véritable traumatisme psychologique à l'annonce du diagnostic (1).

La première question concerne la nécessité du traitement chez les patients ayant une gêne fonctionnelle minimale, a fortiori si le diagnostic a été porté à l'occasion d'une consultation sans rapport avec le syndrome parkinsonien (par exemple, un syndrome épaule-main).

La décision de ne pas traiter vise à retarder l'échéance de complications iatrogènes. Elle fait suite à une recommandation de la Haute Autorité de santé (HAS), conforme à une conférence de consensus de 2000 (2). À l'inverse, l'impact du traitement sur les symptômes et sur la qualité de vie plaide pour un traitement précoce (3). Mais, avec l'essai ADAGIO, la notion de traitement "modificateur de la maladie" est apparue, qui pose différemment la question de l'initiation du traitement (4). Il semble raisonnable de discuter avec le patient des données existantes, puis des choix médicamenteux destinés à retarder les complications motrices. Compte tenu des données apportées par cette étude, et de l'excellente tolérance de la rasagiline à ce stade, il est raisonnable de la proposer aux patients naïfs de traitement antérieur, ce qui optimise l'effet moteur de la dopamine endogène. Cette méthode convient quel que soit l'âge du patient, en l'absence de contre-indication médicamenteuse. Elle semble moins iatrogène que l'administration immédiate de petites doses de L-dopa conseillée par certains.

## Corriger les troubles moteurs liés au déficit dopaminergique

Le principe général du traitement au long cours est d'additionner les traitements plutôt que de les remplacer (figure, p. 87). Chez les patients de moins de 70 ans sans troubles cognitifs, il est admis de prescrire un agoniste dopaminergique. Cette stratégie retarde significativement l'apparition des complications motrices, du moins pendant les 10 premières années d'évolution, au prix d'effets secondaires spécifiques et d'une efficacité moindre que la L-dopa (tableau, p. 87). Ce bénéfice semble se diluer par la suite, mais les suivis de très longue



\* Service de neurologie et Inserm U955 NPI, hôpital Henri-Mondor, université Paris-XII, Créteil.

## Points forts<sup>++</sup>

### Mots-clés

Parkinson  
L-dopa  
IMAO-B  
Agonistes  
dopaminergiques

La prise en charge de cette affection hétérogène vise à préserver l'autonomie fonctionnelle et la qualité de vie des patients. Pour freiner l'évolution clinique, un IMAO-B semble avoir un intérêt, les agonistes retardent les complications motrices au prix d'effets secondaires parfois gênants. Globalement, la charge médicamenteuse augmente avec la progression de l'affection et l'apparition des symptômes non moteurs.

### Summary

*The medical treatment of Parkinson's disease is given in order to maintain at best motor function and optimize quality of life. One MAO-B inhibitor may slow the initial progression of motor symptoms, whereas dopamine agonists (DA) seem able to delay motor complications; however DA intake increases the risk of specific side effects, eg addictive behavior. Drug intake increases over time in a single patient, in parallel with dopaminergic depletion and progression of motor impairment, as well as non motor features of the disease.*

### Keywords

Parkinson  
Levodopa  
MAO-B inhibitors  
Dopamine agonists

durée ont notablement réduit les cohortes et il reste vraisemblable qu'un nombre significatif de patients en bénéficie à long terme (5).

Il convient de bien informer le patient et son entourage des risques iatrogènes :

- effets dopaminergiques (nausées, vertiges, hypotension), que l'on peut corriger par la dompéridone, mais qui conduisent quelques patients rétifs à arrêter le traitement ;
- somnolence diurne, avec possibilité d'accès brusques de sommeil, aux conséquences graves pour les conducteurs ;
- troubles du contrôle des impulsions, source de difficultés financières (achats compulsifs) ou dans le couple (hypersexualité) ;
- hallucinations, troubles psychotiques (états interprétatifs), rares en l'absence de troubles cognitifs et en début de maladie, mais possibles.

Toutes ces limitations doivent être discutées avec le patient, notamment pour mettre en valeur la balance entre les bénéfices plus limités sur le plan moteur et les risques plus importants, mais aussi le bénéfice à long terme sur le plan des complications motrices.

Étant donné la disponibilité des agonistes sous forme de libération prolongée (LP) permettant une unique prise quotidienne, on peut envisager un traitement en bithérapie – si le patient reçoit déjà un IMAO-B (inhibiteur de monoamines oxydases) – ou en monothérapie, ainsi qu'une progression très lente de la posologie, pour mieux contrôler les effets iatrogènes. La prise quotidienne unique favorisera probablement la compliance au traitement, de même que l'administration d'agoniste par dispositif transdermique. L'utilisation d'agonistes dérivés de l'ergot de seigle est associée à des risques iatrogènes spécifiques (valvulopathies) ; on leur préfère actuellement les produits de synthèse (6).

Chez les patients âgés ou de moins de 70 ans mais dont l'état cognitif est d'emblée détérioré, ou encore chez les patients ayant eu une intolérance à tous les agonistes, on administrera la L-dopa en plus d'un éventuel IMAO-B. La précession du traitement par un IMAO-B permet en effet d'allonger la durée d'action de la L-dopa et de l'"économiser". Il semble donc raisonnable, aujourd'hui, de proposer une bithérapie par IMAO-B et L-dopa.

Les arguments sont actuellement insuffisants pour proposer l'association L-dopa + entacapone dès le début du traitement (7). Néanmoins, ce protocole semble bien approprié lorsque des fluctuations thérapeutiques apparaissent : un patient traité par agoniste (avec ou sans IMAO-B) pendant plusieurs années, qui a atteint la dose maximale et qui a besoin de L-dopa est probablement devenu "fluctuant" ; on pourra alors discuter de l'intérêt de l'entacapone. Les anticholinergiques, utilisés depuis plus longtemps que la L-dopa, ne sont guère actifs sur l'akinésie et la rigidité. On les prescrit toujours pour limiter le tremblement, mais ils sont associés à des effets secondaires parfois gênants. Surtout, ils ne sont pas compatibles avec les traitements cholinergiques des troubles cognitifs et psychiques (8).

### Compenser progressivement la détérioration clinique liée au déficit dopaminergique

Comme le montre la *figure*, les molécules vont "s'additionner" au cours de l'évolution de la maladie. L'intérêt d'un traitement le plus continu possible est validé. Celui des agonistes a été évoqué plus haut. Lors de la première introduction de L-dopa, la posologie devrait rester maximale ou bien conserver la posologie maximale tolérée. En l'absence de fluctuations motrices, la HAS recommande les préparations standard de L-dopa (2).

Les premières fluctuations (*wearing off*) sont, au mieux, corrigées par l'adjonction d'un IMAO-B et/ou d'un inhibiteur COMT (catéchol-ortho-méthyltransférase). La stratégie consiste à obtenir la dose minimale de L-dopa. C'est ainsi qu'un même patient recevra un IMAO-B, un agoniste, de la L-dopa et un inhibiteur COMT. Outre les fluctuations motrices, il convient de connaître les fluctuations non motrices, dont la fréquence relative a été rapportée par Witjas et al. (9), qu'elles soient de nature végétative, psychique ou cognitive. La préoccupation constante est de minimiser la dose de L-dopa, tout en corrigeant efficacement les troubles moteurs. De nombreux patients peuvent ainsi conserver une bonne autonomie pendant plusieurs années.

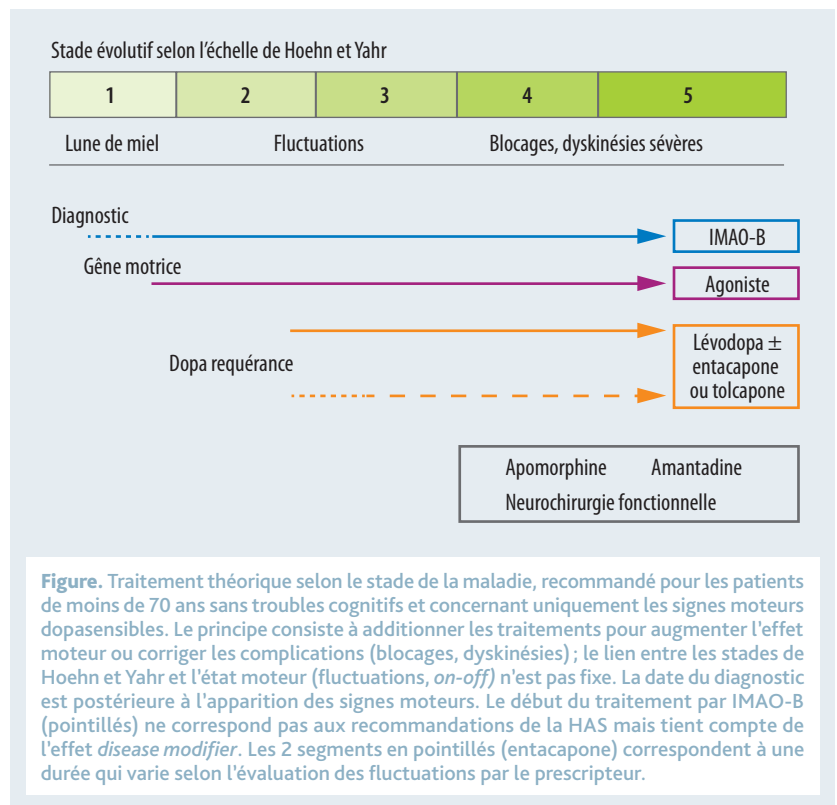
La détérioration motrice, fréquemment associée à des signes non moteurs, peut également bénéficier d'une prise en charge psychologique, physique et/ou orthophonique. Cette prise en charge, ainsi que les traitements spécifiques des signes non moteurs, ne sera pas abordée ici.

thérapeutiques avec de nouvelles molécules. À l'heure actuelle, il est admis que l'amantadine peut soulager partiellement les dyskinésies de milieu de dose. L'utilisation des bêtabloqueurs, voire de la clozapine, est hors champ de l'indication théorique de ces molécules, mais peut aider certains patients.

## Corriger les complications motrices iatrogènes : les médicaments

Ces complications relèvent de 2 catégories de symptômes "en miroir" : les états *off*, qui peuvent aller jusqu'au blocage moteur complet, et les gestes anormaux, ou dyskinésies, qui comportent plusieurs formes, notamment choréiques ou dystoniques. Les états *off* peuvent bénéficier des stratégies évoquées ci-dessus ; un patient qui présente des états *off* sévères malgré l'association L-dopa-agoniste-IMAO-B-entacapone ou tolcapone pourra être traité par Apokinin<sup>®</sup>, soit en injections sous-cutanées "à la demande", soit en traitement continu sous-cutané ou par administration jéjunale de L-dopa. Le risque lié à l'injection à la demande est la survenue de dyskinésies ; le traitement continu est très contraignant (mise en place quotidienne d'une pompe à infusion), voire invasif (nécessité de pratiquer une jéjunostomie) [8].

Les dyskinésies, souvent présentes malgré un traitement "minimalisé" en équivalent – dopa quotidien (dose de L-dopa théorique, sommant agonistes, inhibiteurs enzymatiques et L-dopa), sont l'objet d'essais



**Tableau.** Les différents agonistes dopaminergiques disponibles.

Nom commercial	Produit	Dosage	Observations
Parlodel <sup>®</sup>	Bromocriptine	2,5 à 10 mg	Dérivé de l'ergot de seigle Dose maximale : 30 mg/jour, parfois plus
Dopergine <sup>®</sup>	Lisuride	0,2 et 0,5 mg	Dérivé de l'ergot de seigle Dose maximale : 5 mg/jour, parfois plus
Trivastal <sup>®</sup>	Piribédil	50 mg	Agoniste de synthèse Dose maximale : 250 mg/jour, parfois plus
Requip <sup>®</sup> Requip <sup>®</sup> LP	Ropinirole	0,25, 0,5, 1, 2 et 5 mg 1 à 8 mg	Agoniste de synthèse Dose maximale : 24 mg/jour, parfois plus
Sifrol <sup>®</sup> Sifrol <sup>®</sup> LP	Pramipexole	0,18 et 0,7 mg 0,26, 0,5, 1,05 et 2,1 mg	Agoniste de synthèse Dose maximale : 3 mg/jour, parfois plus
Neupro <sup>®</sup>	Rotigotine	2, 4, 6 et 8 mg	Dérivé de l'ergot de seigle Agoniste administrable par dispositif transdermique Disponible depuis janvier
Apokinin <sup>®</sup>	Apomorphine	-	Agoniste injectable Agit en 10 mn après injection sous-cutanée d'une dose de 1 à 10 mg Peut s'administrer en infusion continue de 50 à 200 mg/jour

## Corriger les complications motrices iatrogènes : la neurochirurgie fonctionnelle

La chirurgie ablatrice dans le thalamus ou le pallidum a constitué, jusque dans les années 1960, le seul traitement des formes avancées de MP. La découverte de la L-dopa en 1963, qui s'est révélée efficace sur la triade, a supplanté cette chirurgie associée à de graves complications et a fait apparaître un effet iatrogène jusque-là inexistant : les dyskinésies induites par la L-dopa.

Des travaux expérimentaux réalisés sur le singe MPTP ont mis en évidence le rôle clé du noyau subthalamique (NST) dans la régulation du mouvement. Sur cette base, Benabid et Pollak (Grenoble) ont effectué en 1993 les premières stimulations de ce noyau, démontrant la remarquable efficacité de la méthode sur la triade, la possibilité de réduire fortement les doses quotidiennes de L-dopa et, en conséquence, une amélioration considérable des dyskinésies dont l'intensité est fortement diminuée (10).

Elle représente désormais une alternative thérapeutique pour les patients atteints de MP idiopathique, dopasensible et compliquée de fluctuations motrices *on-off* avec dyskinésies, mais sans troubles cognitifs (5 à 10 % des patients). Là encore, les limitations

tiennent aux risques iatrogènes immédiats (hémorragie, infection, confusion) ou retardés (comme les états apathiques).

## Conclusion

À l'heure actuelle, la prise en charge médicamenteuse de la MP accompagne la progression du déficit en dopamine ainsi que les autres déficits neurochimiques. Parmi les nombreux besoins thérapeutiques à satisfaire, le tout premier est d'influer sur l'évolution de la maladie, selon un concept abordé par les études en *delayed start*, mais en intégrant les notions de neuroprotection – qui s'appliquera alors à des stades pré-moteurs de la MP – ou de neurorestauration, abordée par les recherches en thérapie cellulaire, génique ou médicamenteuse. L'apparition de nouvelles cibles de neurochirurgie fonctionnelle (noyau pédonculo-pontin, cortex moteur, voire moëlle épinière) peut permettre de prendre en charge certaines complications motrices (troubles de la marche et de la posture). Enfin, la compréhension des mécanismes cellulaires, qui aboutissent à la mort neuronale par apoptose et/ou de ceux qui rendent compte de la progression "systématisée" des lésions permettra d'aborder directement la question de la rémission, voire de la guérison de cette maladie, ou plutôt de cette "famille" de maladies. ■

## Références bibliographiques

1. Le Livre blanc des premiers états généraux des personnes touchées par la maladie de Parkinson. Association France Parkinson éd., Paris, 2010.
2. Syndromes parkinsoniens dégénératifs ou secondaires non réversibles. Haute Autorité de santé 2007, [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
3. Fahn S. A new look at levodopa based on the ELLDOPA study. *J Neural Transm Suppl* 2006;70:419-26.
4. Olanow CW, Rascol O, Hauser R et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361:1268-78.
5. Hauser RA. New considerations in the medical management of early Parkinson's disease: impact of recent clinical trials on treatment strategy. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(Suppl.3):S17-21.
6. Schapira AH, Agid Y, Barone P et al. Perspectives on recent advances in the understanding and treatment of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2009;16:1090-9.
7. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol* 2010;68:18-27.
8. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology* 2009;72(Suppl.4):S1-136.
9. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP et al. Non-motor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002;59:408-13.
10. Krack P, Batir A, van Blercom N et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-34.