Recommandations pour le traitement de la maladie de Parkinson

Groupe de travail[1, 2] de la Commission de thérapie de la Société Suisse de Neurologie (SSN)

Il y a 5 ans, notre groupe de travail a publié des recommandations pour le traitement des patients parkinsoniens[3]. Entre temps de nouvelles possibilités thérapeutiques sont apparues, justifiant une révision de ces recommandations.

Le traitement de la maladie de Parkinson est devenu de plus en plus complexe au cours de ces dernières années. D'une part, nous disposons d'un grand nombre de traitements médicamenteux et de méthodes thérapeutiques chirurgicales nouvelles et, d'autre part, nous avons pu collecter les résultats et l'expérience de 30 années de traitement par la L-Dopa. Par ailleurs, il s'est avéré que les problèmes liés aux traitements prolongés pouvaient être minimisés par un choix optimal des médicaments introduits à la phase initiale de la maladie. Comme le moment précis où des mesures thérapeutiques doivent être initiées ou poursuivies, ainsi que la posologie des médicaments administrés est susceptible de variation considérable d'un malade à l'autre, il est également conseillé, à l'avenir, de procéder aux décisions thérapeutiques en concertation étroite avec un neurologue.

1. Propositions pour le traitement initial de la maladie de Parkinson idiopathique

1.1 Patients, ne nécessitant pas (encore) de traitement symptomatique

Il n'existe pas actuellement de traitement curatif de la maladie de Parkinson, et l'efficacité des mesures thérapeutiques neuroprotectrices n'est pas prouvée. Tant que l'état du patient ne nécessite pas de traitement symptomatique, on peut renoncer à un traitement médicamenteux et la L-Dopa ne devrait en tout cas pas être prescrite à ce stade.

Correspondance:
Pr H. P. Ludin
Neurologie FMH
Flurhofstrasse 52
CH-9000 St. Gallen

A ce jour, il n'y a pas de données fiables confirmant l'hypothèse d'une activité neuroprotectrice de l'amantadine, de la sélégiline, du coenzym Q 10, ou de la vitamine E.

1.2 Patients nécessitant un traitement symptomatique

Le moment précis où un traitement symptomatique s'avère nécessaire dépend en premier lieu du degré d'incapacité fonctionnelle du patient (soit à titre indicatif, à un score de 12 pts environ de la partie motrice de l'échelle UPDRS).

La posologie de L-Dopa et des agonistes dopaminergiques devrait toujours être augmentée de manière progressive. En cas d'apparition de troubles gastro-intestinaux ou d'orthostatisme, il est possible d'administrer de la domperidone conjointement, de manière transitoire (voir plus loin).

1.2.1 Patients âgés et/ou présentant des altérations cognitives et/ou des patients polymorbides

L-Dopa plus inhibiteur de la décarboxylase (IDC)

Ce traitement simplifié aura probablement davantage de chances d'être sérieusement suivi par ce groupe de patients que la démarche selon 1.2.2. De plus, il tient compte du fait qu'il apparaît davantage d'effets indésirables de nature psychique et systémique avec les agonistes dopaminergiques qu'avec la L-Dopa.

1.2.2 Patients jeunes

a) Agonistes dopaminergiques

Diverses études ont montré que les patients chez lesquels les agonistes dopaminergiques avaient

1 H. P. Ludin, St. Gall; F. Baronti, Tschugg; P. Burkhard, Genève; P. Fuhr, Bâle; J. Ghika, Lausanne; C. Staedler, Lugano; M. Sturzenegger, Berne; F. Vingerhoets, Lausanne; D. Waldvogel, Lucerne/Zurich.

2 Le groupe de travail remercie Pfizer AG, Zurich, pour son soutien.

3 Groupe de travail de la commission de thérapie de la Société Suisse de Neurologie (SSN). Recommandations pour le traitement du syndrome de Parkinson idiopathique. Bull Méd Suisses 1998;79:425–7.

été administrés précocement rencontraient moins de problèmes liés aux traitements au long cours (dyskinésies, fluctuations) que ceux chez lesquels la L-Dopa avait été introduite initialement. Il est de plus possible d'obtenir de bons résultats thérapeutiques avec les nouveaux agonistes dopaminergiques utilisés en monothérapie à un stade précoce de la maladie (stade I–II selon Hoehn et Yahr).

De plus les résultats récents suggèrent une activité neuro-protectrice de certains agonistes dopaminergiques. Si une telle activité venait à se confirmer un début de traitement plus précoce avec ces agonistes dopaminergiques pourrait être recommandé.

Si l'efficacité s'avère insuffisante → + b).

b) L-Dopa plus IDC

La prescription d'emblée de préparation à effet retard est discutée. Théoriquement, ces préparations pourraient réduire la pulsatilité des taux plasmatiques liée au traitement par la L-Dopa, qui est en partie responsable des problèmes du traitement au long cours. Cependant, une amélioration des résultats thérapeutiques à long terme n'a pas pu être prouvée jusqu'à présent.

Le traitement par les agonistes dopaminergiques doit être poursuivi après le début du traitement de L-Dopa.

c) Anticholinergiques

Chez les patients jeunes, sans déficit cognitif et avec une symptomatologie dominée par le tremblement, un début de traitement par des anticholinergiques peut être pris en considération.

2. Echec du traitement initial

L'échec du traitement initial est particulièrement rare avec la L-Dopa chez les patients souffrant d'une maladie de Parkinson. On ne parle d'échec thérapeutique que dans la mesure où un traitement par 1000 mg/j au moins de L-Dopa + IDC (pas de forme à libération contrôlée) durant 2 mois au minimum, n'a pas amélioré la symptomatologie motrice. Dans ce cas, il faut en principe reconsidérer le diagnostic.

3. Concernant les problèmes du traitement au long cours

Le traitement devient plus complexe avec l'apparition des complications du traitement au long cours et doit être adapté aux besoins de chaque patient. A ce stade, au plus tard, la collaboration avec un neurologue devient indispensable.

3.1 Dyskinésie et dystonie

Après un traitement par la L-Dopa + IDC pendant plusieurs années et de façon moins accentuée avec des agonistes dopaminergiques, la plupart des patients souffrant d'une maladie de Parkinson présentent des dyskinésies et/ou des dystonies de sévérité variable.

Les dyskinésies gênantes ou invalidantes peuvent être réduites par un fractionnement des doses médicamenteuses, une réduction de la dose de la L-Dopa + IDC, associée à l'introduction, respectivement l'augmentation, des dosages des agonistes dopaminergiques. En cas de dyskinésies biphasiques, les préparations à libération contrôlée devraient être évitées. Afin de limiter les dyskinésies et la dystonie, l'amantadine ou la clozapine sont des médications complémentaires efficaces. Dans les cas sévères, une intervention stéréotaxique peut être discutée.

Les dystonies douloureuses peuvent être traitées par des préparations de L-Dopa à effet rapide ou, par des injections d'apomorphine. La toxine botulinique est utilisée en cas de dystonie résistant au traitement (thérapie résistante) et surtout chez des dystonies persistantes.

3.2 Fluctuations

La maladie de Parkinson ne suit pas une évolution linéaire progressive. Déjà sans traitement il y a des fluctuations de la symptomatologie qui peuvent être renforcées par le traitement au long cours.

Il n'y a pas de traitement médicamenteux efficace pour les «freezing» de courte durée. Plusieurs trucs, comme de compter de façon rythmique ou de soulever les pieds comme dans les escaliers, peuvent servir à le vaincre.

Des préparations de L-Dopa + IDC à libération contrôlée, des inhibiteurs de la COMT, ainsi que des agonistes dopaminergiques de longue demi-vie sont utilisés pour compenser la diminution de la durée d'efficacité de chaque dose médicamenteuse. Cependant, une augmentation par palliers des doses journalières est progressivement nécessaire. Lorsque les possibilités d'une thérapie médicamenteuse per os sont exploitées, l'instauration d'une pompe électronique permettant une perfusion continue d'apomorphine peut être tentée.

Un blocage occasionnel («phase off») peut être soulagé par la L-Dopa + IDC soluble (efficacité rapide) ou par des injections d'apomorphine.

Des fluctuations résistantes au traitement médicamenteux, invalidantes, représentent l'indication à une intervention stéréotaxique.

3.3 Les états confusionnels et les hallucinations (presque exclusivement visuelles)

Ils apparaissent assez fréquemment chez les patients avec une symptomatologie présente de longue date. Il est parfois difficile de différencier entre un effet secondaire du traitement dopaminergique ou les premiers signes d'une démence débutante.

En cas d'état confusionnel avec des hallucinations dans les deux premières années de la maladie, le diagnostic d'une maladie à corps de Lewy doit être considéré.

Lors de l'apparition de ces perturbations à prédominance vespérale et nocturne, une réduction de la dose du soir des médications anti-parkinsonienne peut être tentée. Les médicaments anticholinergiques, la sélégiline ainsi que l'amantadine devraient être arrêtés. En cas de nécessité de réduction de la médication dopaminergique, il faut réduire d'abord les agonistes dopaminergiques plutôt que la L-Dopa + IDC qui induit plus rarement des effets secondaires neuropsychiatriques. Enfin, de petites doses de clozapine ou quétiapine sont des traitements satisfaisants pour les effets secondaires de ce type.

3.4 Diminution d'effets thérapeutiques

Une diminution de l'effet thérapeutique n'est pas secondaire à une perte d'efficacité de la médication anti-parkinsonienne. Dans la plupart des cas, une progression de la maladie, notamment des symptômes non dopaminergiques (instabilité posturale, altération cognitive) sont à l'origine de cette diminution d'efficacité. Même chez les patients avec une symptomatologie très avancée, il reste un effet thérapeutique sur la rigidité, l'akinésie et, dans une moindre mesure, le tremblement. Cependant, la possibilité d'augmenter les dosages est souvent fortement limitée en raison des dyskinésies et des effets secondaires cognitifs ou psychiatriques.

Une résistance thérapeutique secondaire nécessite, comme l'échec du traitement initial, une réévaluation du diagnostic.

4. Remarque concernant des diverses mesures thérapeutiques

4.1 Traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson

Amantadine

L'amantadine possède une activité symptomatique dont l'effet diminue fréquemment après une durée de traitement relativement courte. Son effet neuroprotecteur présumé n'a pas pu être confirmé cliniquement à ce jour.

L'amantadine est fréquemment efficace contre les dyskinésies d'origine médicamenteuse.

Le médicament peut être administré par voie intra-veineuse et il est de ce fait indiqué pour le traitement des crises akinétiques, ainsi que chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale abdominale.

Anticholinergiques

Les anticholinergiques ont un bon effet pour le traitement du tremblement. En raison de leurs effets secondaires cognitifs, ces substances devraient être utilisées avec précaution. En aucun cas, elles ne devraient être administrées aux sujets âgés.

Apomorphine

L'apomorphine est un agoniste dopaminergique avec une courte demi-vie d'élimination et qui est néphrotoxique lorsqu'il est administré par voie orale. C'est pourquoi cette substance est généralement injectée par voie sous-cutanée. Il est ainsi possible de traiter efficacement les dystonies douloureuses et les phases off. L'apomorphine peut également être administrée à l'aide d'une pompe programmée aux patients chez lesquels existent des fortes fluctuations. Enfin, l'apomorphine peut être administrée par voie intra-veineuse pour les traitements péri-opératoires.

Le test à l'apomorphine possède une valeur prédictive, mais non absolue, de la réponse au traitement dopaminergique.

Inhibiteur de la COMT

Il y a 2 inhibiteurs de la COMT disponibles sur le marché qui prolongent et renforcent l'action de la L-Dopa: l'entacapone et le tolcapone. L'activité de ces substances inhibe la transformation périphérique de la L-Dopa en 3-OMD.

Cliniquement le tolcapone est nettement plus efficace que l'entacapone. Ce dernier a une demi-vie nettement plus courte et doit être pris pour cette raison avec chaque dose de L-Dopa, alors que pour la tolcapone, 3 doses journalières

sont suffisantes. Les inhibiteurs de la COMT sont seulement efficaces en association avec de la L-Dopa.

Sous tolcapone, des décès dus à une insuffisance hépatique aiguë ont été rapportés, raison pour laquelle une surveillance serrée de la fonction hépatique est nécessaire surtout au début du traitement. En raison de ces effets secondaires l'indication aux inhibiteurs de la COMT est admise jusqu'à présent, que pour le traitement des fluctuations survenant dans le cadre du traitement antiparkinsonien au long cours.

Agonistes dopaminergiques
Les agonistes dopaminergiques ont un profil d'efficacité semblable à celui de la L-Dopa. Cependant, chez les patients avec une symptomatologie avancée ils sont moins efficaces et induisent plus d'effets secondaires généraux et cognitifs ou psychiatriques que la L-Dopa.

Sous traitement avec des agonistes dopaminergiques (de façon moindre avec la L-Dopa), il peut apparaître une somnolence diurne, parfois des endormissements subits, et il faut tenir compte de cet effet secondaire notamment chez les patients qui conduisent un véhicule.

4.2 Mesures chirurgicales

Opération stéréotaxique
Durant de nombreuses années, la thalamotomie (respectivement l'implantation d'un neuro-stimulateur «thalamique») a été effectuée chez des patients sélectionnés dans le but de traiter le tremblement. Ces dernières années ont vu l'avènement des interventions au niveau du globus pallidus et surtout du noyau sous-thalamique dans le but de traiter les dyskinésies, les fluctuations et l'akinésie. L'indication opératoire est posée en concertation avec le neurologue et le neurochirurgien chez des patients à un stade avancé de la maladie. Il est important de mentionner que les symptômes parkinsoniens qui ne répondent plus au traitement dopaminergique ne vont pas non plus répondre à l'intervention chirurgicale. L'intervention est contre-indiquée chez des patients avec des déficits cognitifs notables. La préférence pour le type d'intervention, lésionnelle ou par neurostimulateur, n'est pas encore établie, mais ces derniers sont préférés lors d'intervention bilatérale, car ils permettent de mieux contrôler les effets secondaires.

4.3 Traitements adjuvants

Anti-dépresseurs
De nombreux patients parkinsoniens nécessitent un traitement médicamenteux anti-dépresseur. Les anti-dépresseurs tricycliques, SSRI et NARI, ne posent pas de problème en général. Les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine peuvent, dans certains cas isolés, s'accompagner d'une recrudescence des symptômes de la maladie de Parkinson. De ce fait leur prescription nécessite une surveillance stricte. Le moclobémide, inhibiteur de la MAO-A, ne doit pas être prescrit avec la sélégiline.

Neuroleptiques atypiques
La clozapine est le neuroleptique le plus efficace existant sur le marché, qui puisse être prescrit chez un patient parkinsonien sans aggravation de la symptomatologie extra-pyramidale. Le médicament est avant tout utilisé pour les effets secondaires de nature psychiques observés avec des agonistes dopaminergiques. De plus, la clozapine exerce vraisemblablement aussi une certaine activité anti-dyskinétique et contre le tremblement.

En raison du risque d'agranulocytose, on doit procéder à des contrôles réguliers de la formule sanguine.

La quétiapine peut être prescrite comme alternative à la clozapine. Cependant, son potentiel neuroleptique est moins important et chez une certaine partie des patients, on observe une aggravation de la symptomatologie parkinsonienne. Il n'y a par contre pas de nécessité de contrôler la formule sanguine.

Chez les patients parkinsoniens la clozapine et la quétiapine doivent être dosées très prudemment. Au début du traitement avec la clozapine une dose vespérale de 6,25 mg (¼ de cpr de 25 mg) est recommandée, comme dose initiale pour le traitement avec de la quétiapine ½ cpr à 25 mg le soir (comprimé non soluble, à préparer par une tierce personne).

D'autres neuroleptiques atypiques produisent souvent une aggravation de la symptomatologie extra-pyramidale, raison pour laquelle ils ne devraient pas être prescrits.

Domperidone
Cet antagoniste de la dopamine au niveau périphérique est avant tout utilisé (de manière transitoire) pour le traitement des nausées et des vomissements, voire de l'hypotension artérielle, survenant au début du traitement dopaminergique.

Drug holiday

Le concept de «drug holiday», selon lequel les médicaments anti-parkinsoniens sont interrompus entièrement, ou en partie pendant 2 semaines environ, est obsolète et dangereux. Cette méthode a un effet traumatisant pour les patients, aussi bien sur le plan physique que psychique, et son effet positif est de courte durée.

Réhabilitation

Des mesures de réhabilitation bien ciblées (par exemple physiothérapie, ergothérapie et logothérapie en ambulatoire ou en milieu hospitalier) peuvent améliorer l'autonomie et la qualité de vie des patients. Un contact entre les EMS et les ergothérapeutes peut faciliter l'utilisation efficace des moyens d'aide.

5. Noms de marques des médicaments les plus importants

amantadine	sulfate d'amantadine	PK-Merz®
	chloridrate d'amantadine	Symmetrel®
anticholinergiques	biperidine	Akineton®
inhibiteur de la COMT	entacapone	Comtan®
	tolcapone	Tasmar®
agonistes dopaminergiques	bromocriptine	Parlodel®
	cabergoline	Cabaser®
	dihydroergocriptine	Cripar®
	lisuride	Dopergin®
	pergolid	Permax®
	pramipexole	Sifrol®
	ropinirole	Requip®
antagoniste de la dopamine	domperidone	Motilium®
L-Dopa + IDC	L-Dopa plus bensérazide	Madopar® (préparation retard: Madopar DR®)
	L-Dopa plus carbidopa	Sinemet® (préparation retard: Sinemet CR®)
inhibiteur de la MAO B	sélégiline	Jumexal®
		Regepar®
		Selecim®
		Selegilin®
		Helvepharm®
		SelegilinMepha®
neuroleptiques	clozapine	Leponex®
	quétiapine	Seroquel®