

Traitement de la maladie de Parkinson en 2009

Rev Med Suisse 2009; 5: 1650-5

**A. Maertens
de Noordhout**

Pr Alain Maertens de Noordhout
Service universitaire de neurologie
Hôpital de la Citadelle
Bd du 12^e de ligne
4000 Liège, Belgique
al.maertens@chu.ulg.ac.be

Management of Parkinson's disease in 2009

The cause of Parkinson's disease remains unknown and no cure or prevention exists so far. Levodopa remains by far the most potent symptomatic therapy, but induces side-effects such as motor fluctuations and abnormal movements, which can somewhat be counterbalanced by optimizing levodopa plasma levels or acting at receptors level with long half-life dopamine agonists. In severe cases, functional surgery with deep brain stimulation can be offered. Some non-dopaminergic symptoms like dementia, freezing, postural instability or dysautonomia do not respond to dopaminergic drugs and need special care.

La maladie de Parkinson reste incurable et de cause inconnue. La lévodopa est la molécule la plus puissante, mais son efficacité devient aléatoire au fil du temps avec l'apparition de fluctuations motrices et mouvements anormaux involontaires, dyskinésies et dystonies. Ces variations sont en partie liées aux changements de taux plasmatiques de lévodopa. Les traitements alternatifs visent à stabiliser ces taux plasmatiques ou à agir directement au niveau des récepteurs dopaminergiques avec des molécules de longue demi-vie. Dans les cas rebelles, une chirurgie fonctionnelle peut être proposée. Certains symptômes, souvent tardifs comme la démence, l'instabilité posturale et la dysautonomie sont, hélas, rebelles aux traitements dopaminergiques.

INTRODUCTION

Cette maladie porte le nom d'un médecin généraliste anglais, James Parkinson qui, en 1817, en a décrit avec minutie les symptômes cardinaux dans une monographie intitulée *An essay on the shaking palsy*.¹ Maintes fois réédité, cet opuscule mérite d'être lu pour la précision des observations qui y sont consignées.

Après la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson est la deuxième affection neurodégénérative en termes de prévalence.² On estime qu'elle atteint environ 0,3% de la population et de 1 à 2% des personnes âgées de plus de 60 ans, sans prédominance nette de sexe. Elle débute en moyenne vers l'âge de 60 ans, mais parfois bien plus tôt. On estime qu'en Europe environ un million de personnes en sont atteintes. C'est donc un vrai problème de santé publique, qui sera encore plus aigu dans les prochaines décennies, suite au vieillissement de la population dans nos pays. Les signes cliniques cardinaux de la maladie de Parkinson sont bien connus, mais d'autres peuvent être prémonitoires ou apparaître plus tardivement (tableau 1).

De toutes les affections dégénératives du système nerveux central, la maladie de Parkinson est probablement celle qui se soigne le mieux. A défaut de traitement curatif, nous disposons de multiples stratégies permettant d'en atténuer le fardeau.² Ces stratégies font appel à la pharmacologie, à la chirurgie, aux thérapies physiques, neuropsychologiques et au soutien des associations de patients. Nous aborderons ici uniquement les options thérapeutiques validées dans la littérature, les procédures expérimentales et développements futurs n'étant pas l'objet de cette revue.

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE LA MALADIE DE PARKINSON

Depuis que le déficit dopaminergique a été bien établi voici une quarantaine d'années, il a semblé logique d'essayer de le corriger. Malheureusement, la dopamine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et ne peut donc être utilisée telle quelle. On a donc recours soit à son précurseur direct, la lévodopa,



Tableau 1. Signes cliniques cardinaux de la maladie de Parkinson

Signes précliniques (inconstants)	Signes classiques (plus marqués d'un côté)	Signes tardifs (variables)
<ul style="list-style-type: none"> • Perte d'odorat • Anomalies du sommeil • Constipation <i>sine materia</i> • Dépression 	<ul style="list-style-type: none"> • Tremblement de repos • Bradykinésie • Rigidité • Instabilité posturale • Réponse à la lévodopa 	<ul style="list-style-type: none"> • Dysautonomie • Démence • Freezing

soit à des substances agissant directement sur les récepteurs postsynaptiques dopaminergiques, soit à des molécules retardant le catabolisme de la lévodopa ou de la dopamine. D'autres médicaments plus anciens avaient déjà prouvé une certaine activité comme les anticholinergiques et l'amantadine. A côté de ces traitements symptomatiques, les résultats de tentatives de neuroprotection ou de neurorestauration restent jusqu'ici bien minces.

Nous passerons ici en revue les divers traitements disponibles avec leurs avantages et leurs inconvénients, ainsi que les effets secondaires éventuels. Les noms commerciaux variant d'un pays à l'autre, nous ne citerons que les substances actives.

Lévodopa

La lévodopa reste actuellement le traitement symptomatique le plus efficace dans la maladie de Parkinson.^{3,4} Elle est associée d'office à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique (carbidopa ou benserazide). Ceci permet de limiter les effets secondaires dopaminergiques périphériques (digestifs, cardiovasculaires) tout en augmentant la biodisponibilité cérébrale de la lévodopa. La demi-vie courte impose un minimum de trois prises par jour, souvent plus quand la maladie évolue.

Le **tableau 2** résume les avantages et les inconvénients de la lévodopa. Comme pour tous les médicaments antiparkinsoniens, les effets secondaires psychiatriques sont plus fréquents à doses élevées et chez les patients plus âgés.

Au stade précoce, l'effet du traitement est, en général, très rapide et spectaculaire, en particulier sur la bradykinésie (pauvreté du mouvement) et sur la rigidité. Quand

Tableau 2. Avantages et inconvénients de la lévodopa

Avantages
<ul style="list-style-type: none"> • Médication antiparkinsonienne la plus efficace • Réponse pour la quasi-totalité des patients • Réduit le handicap et prolonge la capacité de rester actif • Réduit la mortalité
Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Fluctuations motrices • Dyskinésies • Troubles neuropsychiatriques, confusion • Sédation • Inefficace sur les symptômes non dopaminergiques : freezing, instabilité posturale, dysautonomie, démence

un tremblement est présent, il peut être moins sensible à la lévodopa. En général, une dose de lévodopa comprise entre 300 et 600 mg/jour suffit largement à contrôler les symptômes cardinaux. Cette période de quelques années où tout va bien est appelée la «lune de miel».

Malheureusement, en cas de monothérapie à la lévodopa, il est classique de voir apparaître, après quelques années, des complications appelées fluctuations motrices et dyskinésies.^{2,4} Ces effets indésirables sont plus précoces chez le patient jeune ou quand la maladie est fort évolutive. Les fluctuations motrices consistent en une perte d'efficacité progressive d'une dose de lévodopa, avec blocages progressifs, généralement en fin de dose ou *wearing-off*. Plus tard, ce type d'effets peut se produire n'importe quand, sans relation temporelle avec les prises de lévodopa : *on-off*. Une telle situation devient évidemment ingérable pour le patient.

Ces épisodes de blocages intempestifs alternent souvent avec des dyskinésies, qui sont des mouvements involontaires d'allure choréique ou athétosique, parfois de grande amplitude et qui apparaissent généralement au moment du pic plasmatique de lévodopa.

On pense que ces fluctuations d'efficacité de la lévodopa sont, en partie, causées par la perte progressive de capacité de stockage au niveau présynaptique liée à la progression de la perte cellulaire.

Les dyskinésies seraient en partie le résultat d'une hypersensibilité progressive des récepteurs postsynaptiques, non seulement dopaminergiques mais aussi glutamatergiques. Ceci explique pourquoi ces effets secondaires apparaissent très tôt dans les formes agressives de la maladie. Les dyskinésies ne sont qu'exceptionnellement induites par d'autres médicaments antiparkinsoniennes.² Ces fluctuations motrices disparaissent quand la lévodopa est administrée de façon continue, par exemple au moyen d'une infusion duodénale.

Il est maintenant admis que les fluctuations d'efficacité de la lévodopa ne sont pas la conséquence d'une toxicité directe de celle-ci, mais leur caractère invalidant a nécessité le développement de stratégies alternatives permettant de les limiter.⁴⁻⁶ Une première possibilité est de multiplier le nombre de prises au cours de la journée en réduisant les doses individuelles, de façon à obtenir un taux plasmatique (et cérébral) plus constant. Dans certains cas, cette approche est suffisante. Des formes de lévodopa à libération progressive ont aussi été proposées, mais leur pharmacocinétique est malheureusement assez aléatoire. D'autres classes médicamenteuses ont donc été développées pour pallier ces inconvénients.

Agonistes dopaminergiques

Ce sont des molécules agissant directement au niveau des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques. Elles ont toutes une affinité pour les récepteurs D2 (activité antiparkinsonienne) et des affinités variables pour d'autres types de récepteurs (groupes D1 et D3), sans que ces différences affectent fondamentalement leur efficacité.² En théorie, puisqu'elles agissent directement au niveau des récepteurs sans dépendre de l'intégrité des voies nigrostriées, leur effet devrait persister même en cas de perte



neuronale sévère. Leur utilisation dans la maladie de Parkinson a déjà été proposée voici plus de 30 ans.⁷

Certains agonistes dopaminergiques sont dérivés de l'ergot de seigle (bromocriptine, pergolide, cabergoline), d'autres non (ropinirole, pramipexole). D'autres sont disponibles sous forme injectable par voie sous-cutanée directe ou par pompe (lisuride, apomorphine) et, enfin, la rotigotine est administrée par voie transdermique.²

Des études ont comparé l'efficacité et les effets secondaires de la lévodopa et de divers agonistes dopaminergiques (pergolide, ropinirole, pramipexole) dans la maladie de Parkinson débutante.⁸⁻¹⁰ Elles montrent qu'à dose équivalente, les agonistes sont, en général, un peu moins efficaces pour contrôler les symptômes moteurs de la maladie, mais qu'ils induisent très peu de fluctuations motrices et de dyskinésies lors d'un suivi de trois ans. Toutefois, dans la plupart de ces études, hormis celle du pergolide, environ 40% des patients traités par agoniste seul ont nécessité l'adjonction de lévodopa pour obtenir un contrôle suffisant du handicap. Ces patients présentaient alors un risque de dyskinésies quasi identique à celui du groupe traité d'emblée par lévodopa.

En association avec la lévodopa dans les formes évoluées de la maladie, les agonistes dopaminergiques permettent d'en réduire d'environ 30% les doses, avec atténuation des fluctuations motrices et des dyskinésies.⁴ Malheureusement, comme la lévodopa, les agonistes sont inopérants sur les symptômes tardifs comme l'instabilité posturale et la démence.

Une caractéristique commune à ces molécules est leur mauvaise tolérance digestive en début de traitement, ce qui nécessite une ascension posologique lente. Le **tableau 3** reprend les agonistes disponibles, les doses initiales recommandées et les doses thérapeutiques usuelles. Hormis l'apomorphine, les agonistes dopaminergiques ont une demi-vie longue qui autorise dans certains cas une seule prise quotidienne.² C'est notamment vrai pour la cabergoline et les formes à libération progressive de ropinirole et pramipexole, bientôt disponibles. L'apomorphine administrée par voie sous-cutanée permet de supprimer rapidement les épisodes de blocages prolongés. Des études d'imagerie par DAT-scan suggèrent que les agonistes pour-

Tableau 3. Agonistes dopaminergiques et dosages usuels

QD: dose unique journalière; TID: trois doses séparées.

Agonistes dopaminergiques	Doses initiales (mg)	Doses usuelles (mg/jour)
Bromocriptine	1,25 TID	7,5-40
Pergolide	0,05 QD	0,75-6
Pramipexole	0,125 TID	0,75-3
Ropinirole	0,25 TID	9-24
Cabergoline	0,25 QD	0,5-5
Rotigotine	2 mg patch	4-8
Lisuride	0,2 QD	1-2
Apomorphine	2 QD	2-8

raient ralentir la perte dopaminergique, mais cela reste sans traduction clinique sur les échelles cliniques telles que l'UPDRS (Unified Parkinson's disease rating scale).¹¹

Les agonistes dérivés de l'ergot de seigle (bromocriptine, pergolide, cabergoline) peuvent induire des effets secondaires systémiques comme une fibrose pulmonaire ou péritonéale, ainsi que des atteintes valvulaires cardiaques. Ces manifestations indésirables sont, en général, dose- et durée-dépendantes et, à notre avis, ne justifient pas leur éviction systématique de la pharmacopée de la maladie de Parkinson. En effet, si ces atteintes sont détectées précocement, elles sont entièrement réversibles à l'arrêt du traitement. Les molécules plus récentes, comme le ropinirole et le pramipexole, sont souvent plus sédatives, avec risques d'accès de sommeil brutaux.² Si un agoniste ergoté est prescrit, une échographie cardiaque annuelle est recommandée.

Tous les agonistes dopaminergiques ont en commun certains effets secondaires parfois difficiles à gérer, et dont la fréquence et la gravité augmentent avec l'âge: hallucinations, bouffées délirantes, hypotension orthostatique, œdèmes. C'est pourquoi leur utilisation est rarement recommandée après 70 ans. D'autres manifestations indésirables spectaculaires surviennent plus volontiers chez les patients jeunes utilisant souvent des doses massives d'agonistes: hypersexualité, addiction au jeu, achats compulsifs ou boulimie. Les avantages et inconvénients des agonistes dopaminergiques sont repris dans le **tableau 4**.

Tableau 4. Avantages et inconvénients des agonistes dopaminergiques

Avantages
<ul style="list-style-type: none"> • Effets antiparkinsoniens en monothérapie ou associés à la lévodopa • Réduisent le risque de développer des fluctuations motrices • Ne sont pas métabolisés par voie oxydative • Effet d'épargne de la lévodopa • Possibles effets neuroprotecteurs
Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Effets secondaires digestifs, hypotension • Effets secondaires psychiatriques • Somnolence diurne • Agonistes ergotés: fibrose pulmonaire, valvulaire • Œdème des chevilles et prise de poids • Sans effet sur les symptômes non dopaminergiques

Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase

La lévodopa est transformée en dopamine par la dopa-décarboxylase (DDC). C'est la raison pour laquelle la lévodopa est systématiquement associée à un inhibiteur de la DDC (IDDC) qui ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et bloque la production de dopamine en dehors du cerveau. Ceci permet d'éviter la plupart des effets secondaires digestifs et cardiovasculaires.

Une autre enzyme, la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) transforme aussi une partie de la lévodopa en un métabolite inerte, la 3-O-méthyl-dopa. Si une dose unique



de lévodopa est administrée, sa demi-vie d'élimination est de 90 minutes, mais elle est doublée si on y ajoute un inhibiteur de la COMT (ICOMT). Deux ICOMT sont disponibles, l'entacapone et la tolcapone. La première ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, la seconde la traverse bien, agissant donc aussi dans le striatum au niveau présynaptique. Cette propriété explique probablement l'efficacité supérieure de la tolcapone pour bloquer la COMT.

Les ICOMT sont inefficaces seuls. Ils doivent être associés à la lévodopa. La tolcapone (100 mg) s'administre en trois prises quotidiennes, indépendamment du nombre de prises de lévodopa. L'entacapone (200 mg) est prise avec chaque dose de lévodopa. Il existe une combinaison de lévodopa, inhibiteur de la DDC (carbidopa) et entacapone, appelée Stalevo. La dose de lévodopa y est variable (50, 100, 150, 200 mg + IDDC) mais la dose d'entacapone est fixe (200 mg).

Les ICOMT offrent l'avantage d'assurer un taux plasmatique de lévodopa plus constant, réduisant de ce fait les fluctuations motrices et, en particulier, l'akinésie de fin de dose. Cependant, cette réduction des périodes de blocages s'accompagne assez souvent d'une augmentation des dyskinésies, ce qui oblige à réduire les doses individuelles de lévodopa.^{2,5,6}

Les effets indésirables communs de la tolcapone et de l'entacapone sont mineurs: coloration sombre des urines, parfois diarrhée profuse ou constipation. En cas de diarrhée, le traitement doit être interrompu car la cause en est une colite lymphocytaire induite.

La tolcapone est potentiellement hépatotoxique. Peu après sa mise sur le marché, des cas d'hépatite mortelle ont été décrits, ce qui a temporairement causé son retrait dans certains pays. Il faut éviter de prescrire la tolcapone aux patients avec des antécédents d'affections hépatiques et surveiller la fonction hépatique de façon bimensuelle ou mensuelle. Le traitement sera arrêté si une élévation des enzymes hépatiques se produit. Il est rare que des atteintes hépatiques se produisent plus de six mois après le début du traitement. Le **tableau 5** résume les avantages et inconvénients des ICOMT.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase B

La monoamine-oxydase B (MAO-B) bloque le catabolisme oxydatif de la dopamine au niveau synaptique.² Le blocage de cette enzyme par des inhibiteurs spécifiques (IMAO-B) augmente donc la concentration de dopamine

dans la fente synaptique. Les IMAO-B possèdent donc une activité symptomatique modeste dans la maladie de Parkinson. Deux molécules sont disponibles, la sélégiline et la rasagiline. Elles sont, en général, utilisées en monothérapie dans les formes débutantes. Dans les cas plus avancés, elles peuvent réduire quelque peu les fluctuations motrices.^{12,13}

Comme elles réduisent le catabolisme oxydatif de la dopamine, on a émis l'espoir que ces substances pourraient exercer un rôle neuroprotecteur. Chez le singe, l'administration préalable de sélégiline ou de rasagiline empêche l'apparition d'un syndrome parkinsonien induit par le toxique MPTP. Plusieurs études cliniques menées sur une large échelle ont tenté de prouver le rôle neuroprotecteur des IMAO-B chez le patient parkinsonien mais, actuellement, aucune certitude n'existe encore quant à cette hypothèse. L'avantage des IMAO-B est qu'ils sont administrés en une seule dose quotidienne. Les avantages et inconvénients des IMAO-B sont résumés dans le **tableau 6**.

Tableau 6. Avantages et inconvénients des inhibiteurs de la monoamine-oxydase B

Avantages
<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité en monothérapie dans les formes débutantes • Réduction des fluctuations motrices • Epargne de la lévodopa • Une prise quotidienne, bonne tolérance • Possible effet neuroprotecteur
Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Effet symptomatique modeste • Possibilité théorique de syndrome sérotoninergique

Autres médicaments antiparkinsonniens

Les anticholinergiques, souvent utilisés avant l'ère de la lévodopa, ont été largement abandonnés à cause de leurs effets secondaires cognitifs, digestifs et urinaires. Ils restent néanmoins efficaces en particulier en cas de tremblement invalidant, mais doivent être réservés aux patients jeunes et indemnes de troubles psychiatriques et cognitifs.

L'amantadine a également une action symptomatique modeste. Dans certains cas, elle permet de réduire les dyskinésies induites par la lévodopa. Elle peut induire de la confusion ainsi qu'un œdème des membres inférieurs et un *livedo reticularis*.

TRAITEMENTS CHIRURGICAUX DE LA MALADIE DE PARKINSON

Avant l'ère de la lévodopa, la chirurgie stéréotaxique lésionnelle était le traitement de premier choix de la maladie de Parkinson. Les thalamotomies et pallidotomies se sont avérées efficaces mais, en cas d'intervention bilatérale, occasionnaient des effets secondaires importants.

Depuis la mise au point d'électrodes et de stimulateurs implantables, la chirurgie stéréotaxique a connu un nouvel essor, suite aux travaux pionniers de l'équipe grenobloise. La stimulation à haute fréquence du noyau sous-thalami-

Tableau 5. Avantages et inconvénients des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase

Avantages
<ul style="list-style-type: none"> • Pas de période de titration • Réduction des périodes d'akinésie et des fluctuations motrices
Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Inefficaces sans lévodopa • Peuvent augmenter les dyskinésies • Possible toxicité hépatique de la tolcapone • Diarrhées rebelles



que et du *globus pallidus* interne est efficace sur les signes cardinaux de la maladie : tremblement, rigidité et akinésie ainsi que les fluctuations motrices induites par la lévodopa.^{14,15}

Ces noyaux sont rendus hyperactifs suite à la dénervation nigro-striée, et il semble que la stimulation à haute fréquence exerce un effet inhibiteur sur ceux-ci, même si les mécanismes d'action restent controversés. L'akinésie semble mieux contrôlée par la stimulation du noyau sous-thalamique. Si le patient présente des dyskinésies dopa-induites sévères, le *globus pallidus* interne semble la cible de choix. Il a été démontré que le bénéfice de telles interventions persiste à long terme,¹⁶ même si elles n'ont pas d'impact sur l'évolution naturelle de la maladie.

La procédure reste techniquement lourde, avec un risque d'hémorragie périopératoire estimé à 1%. La stimulation cérébrale profonde peut aussi induire des effets secondaires à moyen et long termes tels que dépression aiguë avec risque suicidaire,¹⁷ accentuation de la dysarthrie, prise de poids, adynamie et ralentissement idéo-moteur. La chirurgie est actuellement réservée aux patients présentant des fluctuations motrices sévères et intactes sur le plan cognitif. Seuls les symptômes dopa-sensibles sont améliorés et, par exemple, le *freezing* et l'instabilité posturale résistent à cette approche.²

Des greffes de cellules mésencéphaliques fœtales ont été tentées avec un succès relatif voici une quinzaine d'années, mais on a constaté chez certains patients l'apparition de dyskinésies gravissimes indépendantes de toute prise de lévodopa. Cette technique est actuellement abandonnée.^{18,19}

Enfin, on a récemment développé un système d'infusion continue de gel de lévodopa dans le duodénum au moyen d'une pompe portée par le patient et qui doit être alimentée quotidiennement. Cela permet d'assurer une concentration plasmatique constante de lévodopa et donc de supprimer les fluctuations motrices et dyskinésies.²⁰ Evidemment, il s'agit d'une procédure lourde avec des contraintes importantes pour le patient et son entourage.

TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS NON DOPAMINERGIQUES DE LA MALADIE DE PARKINSON

Outre les signes cardinaux de la maladie, sensibles aux médications dopaminergiques ou à la chirurgie, de nombreux patients développent des troubles tels que démence, instabilité posturale avec risque de chutes, *freezing* (le patient est «gelé» sur place et ne peut plus faire un pas), dysautonomie avec hypotension orthostatique et troubles sphinctériens, troubles psychiatriques, notamment psychose avec idées de persécution ou hallucinations (tableau 1). La dépression est également fréquente et peut être un signe initial de la maladie dans 25% des cas.

Environ 30% des patients développent un état démentiel franc.²¹ Le traitement en est décevant comme pour toutes les démences. Parfois les anticholinestérasiques apportent un bénéfice modeste mais, le plus souvent, on améliore la situation en supprimant du traitement les substances pouvant altérer les fonctions cognitives (agonistes

dopaminergiques, anticholinergiques, amantadine, IMAO-B). La même stratégie doit être recommandée en cas de psychose ou d'hallucinations sévères, souvent favorisées par le traitement. Dans les cas rebelles, on peut avoir recours à la clozapine, le seul antipsychotique qui n'aggrave pas les signes parkinsoniens. Son usage nécessite un contrôle régulier de la formule hémoleucocytaire (risque d'agranulocytose).

L'instabilité posturale et le *freezing* sont des facteurs de risque majeur de chutes graves. Leur traitement pharmacologique est décevant. La kinésithérapie de rééducation de l'équilibre apporte un bénéfice réel, mais difficilement mesurable. Il faut également veiller à un aménagement correct du logement : surfaces dégagées, éliminer les tapis et autres obstacles. Dans les cas sévères, l'usage d'une canne ou d'un cadre de marche peut être salutaire.

Une atteinte du système nerveux autonome survient volontiers dans les formes avancées de la maladie. L'hypotension orthostatique peut être combattue par le port de bas de contention et la prescription de 9-alpha-fludrocortisone (100-300 µg/jour). Si c'est insuffisant, il faut supprimer les agonistes dopaminergiques qui sont hypotenseurs. Il n'y a malheureusement pas de traitement spécifique des troubles sphinctériens associés à cette dysautonomie.

De nombreux patients présentent une dépression qui peut être une manifestation précoce de la maladie. Outre les mesures de soutien psychologique, un traitement médicamenteux est souvent nécessaire. Les tricycliques sont à éviter car ils peuvent avoir des effets secondaires cognitifs chez des patients déjà fragiles en ce domaine. Il n'y a pas d'études comparant les divers antidépresseurs dans la maladie de Parkinson. On recommande plutôt les inhibiteurs de recapture de la sérotonine ou de la noradrénaline.

Le sentiment de dévalorisation devant cette maladie incurable peut être combattu par un soutien actif de l'entourage et les associations de patients. Il faut laisser au malade le temps d'effectuer une tâche qu'il a entreprise, même si on trépigne devant sa lenteur ou sa maladresse.

ALGORITHMES THÉRAPEUTIQUES

Pour conclure, nous proposons quelques recommandations permettant de faire face à différentes situations cliniques. Une règle d'or que nous appliquons lors de chaque consultation est de demander au patient : «Avec votre traitement actuel, êtes-vous capable d'effectuer tout ce que vous désirez entreprendre, même si c'est plus lentement?». Si la réponse est «oui», nous ne changeons rien ! Néanmoins, un certain consensus existe devant quelques situations classiques. Ces algorithmes décisionnels thérapeutiques sont basés sur les recommandations de l'Académie américaine de neurologie^{2,5,6} et sont résumés dans le tableau 7.

CONCLUSION

Depuis l'avènement de la pharmacopée moderne de la maladie de Parkinson et la résurrection des techniques chirurgicales peu invasives, l'espérance de vie du patient



Tableau 7. Algorithme décisionnel thérapeutique de la maladie de Parkinson

1. Forme débutante de la maladie, sans répercussion fonctionnelle	4. Apparition de fluctuations motrices avec dyskinésies
<ul style="list-style-type: none"> • Ne rien prescrire et surveiller l'évolution • Prescrire un inhibiteur de la monoamine-oxydase B (IMAO-B) dans l'hypothèse d'un effet neuroprotecteur 	<ul style="list-style-type: none"> • Fractionner la dose totale de lévodopa sans l'augmenter • Ajouter un agoniste dopaminergique ou en accroître la dose • Ajouter un ICOMT et diminuer la dose totale de lévodopa • Essayer l'amantadine
2. Forme débutante de la maladie avec répercussions fonctionnelles	5. Fluctuations massives, sans relation avec l'heure des prises, intellect intact
<ul style="list-style-type: none"> • IMAO-B pour son effet symptomatique modeste et possible neuroprotection • Patient jeune (< 50 ans) agoniste dopaminergique seul car risque accru de fluctuations motrices sous lévodopa • Patient «classique» entre 50 et 70 ans, combinaison d'une faible dose de lévodopa (50 à 100 mg, trois doses séparées – TID) et agoniste dopaminergique à dose efficace • Patient > 70 ans, faible dose de lévodopa (100 mg TID) • Forme trémulante du sujet jeune: anticholinergiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Augmenter l'agoniste dopaminergique • Chirurgie de stimulation cérébrale profonde • Infusion duodénale de lévodopa
3. Apparition de fluctuations motrices avec akinésie de fin de dose, sans dyskinésie	6. Apparition d'hallucinations, psychose
<ul style="list-style-type: none"> • Augmenter la fréquence des prises de lévodopa • Ajouter un agoniste dopaminergique ou en accroître la dose • Utiliser des formes de lévodopa à libération prolongée • Ajouter un inhibiteur de la catéchol-O-méthyl-transférase (ICOMT) 	<ul style="list-style-type: none"> • Réduire ou supprimer agonistes, IMAO-B, anticholinergiques • Réduire la dose totale de lévodopa • Prescrire de la clozapine
	7. Dysautonomie avec hypotension orthostatique symptomatique
	<ul style="list-style-type: none"> • Réduire ou supprimer l'agoniste dopaminergique • Port de bas de contention • Prescription de 9-alpha-fludrocortisone

est quasi équivalente à celle de la population générale. Il peut garder une qualité de vie très acceptable, moyennant un investissement sans faille des soignants, de l'entourage et avant tout du malade lui-même, qui doit accepter les

aléas d'un traitement contraignant. Il faut espérer que la recherche permettra à l'avenir non pas seulement de traiter les symptômes de la maladie, mais aussi d'en infléchir le cours et si possible, de la prévenir. ■

Bibliographie

1 Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely and Jones, 1817.

2 ** Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 2009;72(Suppl. 4):S1-106.

3 Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: Current controversies. *Mov Disord* 2004;19:997-1005.

4 Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al and Parkinson study group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498-508.

5 ** Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): Treatment guidelines. *Neurology* 2001;56(Suppl. 5):1-88.

6 Goetz C, Koller WC, Poewe O, Rascol O, Sampaio C. Management of Parkinson's disease: An evidence-based review. *Mov Disord* 2002;17(Suppl. 4):1-166.

7 Lieberman A, Kupersmith M, Estey E, Goldstein M. Treatment of Parkinson's disease with bromocriptine. *N Engl J Med* 1976;295:1400-4.

8 Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000;342:1484-91.

9 Parkinson study group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized

controlled trial. *JAMA* 2000;284:1931-8.

10 Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Mov Disord* 2006;21:343-53.

11 Olanow CW, Jenner P, Brooks D. Dopamine agonists and neuroprotection in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;44(3 Suppl. 1):S167-74.

12 Olanow CW, Hauser R, Jankovic J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (The ADAGIO Study): Rationale, design, and baseline characteristics. *Mov Disord* 2008;23:2194-201.

13 Rascol O, Brooks DJ, Melamad E, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): A randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005;365:947-54.

14 The deep-brain stimulation for Parkinson's disease study group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;345:956-63.

15 Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1105-11.

16 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.

17 Bejjani BP, Damier P, Arnulf I. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med* 1999;340:1476-80.

18 Lindvall O, Sawle G, Widner H, et al. Evidence for long-term survival and function of dopaminergic grafts in progressive Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1994;35:172-80.

19 Olanow CW, Fahn S. Fetal nigral transplantation for Parkinson's disease: Current status and future directions. In: Brundin P, Olanow CW, eds. Restorative therapies in Parkinson's disease. New York: Springer Publishers, 2006:93-118.

20 Antonini A, Isaacs IU, Canesi M, et al. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov Disord* 2007;22:1145-9.

21 Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Movement disorder society task force: Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia. *Mov Disord* 2007;22:2314-24.

* à lire

** à lire absolument