

Initiation du traitement de la maladie de Parkinson et son adaptation en fonction de l'évolution

Initial management and adaptation of Parkinson's disease treatment

J.-M. Gérard

Service de Neurologie, C.H.U. Ambroise Paré, Mons

RESUME

L'auteur envisage les différentes stratégies utiles pour traiter la maladie de Parkinson.

La levodopa, transformée en dopamine dans le cerveau, est le traitement le plus efficace de la maladie de Parkinson. A long terme, toutefois, son efficacité diminue et des complications liées à son administration régulière apparaissent. Pour tenter d'améliorer cette situation, différentes stratégies ont été mises au point à savoir l'utilisation d'agonistes des récepteurs dopaminergiques, l'adjonction d'inhibiteurs du catabolisme de la dopamine susceptibles d'assurer un apport stable de dopamine cérébrale, la stimulation cérébrale profonde et la prise de Dopa par voie jéjunale. Des recommandations cliniques sont données et les points d'incertitude sont soulignés.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 229-31

ABSTRACT

The initial management of Parkinson's disease and its adaptation is presented. Levodopa remains the most efficacious treatment of the disease. However, with the long term, the efficacy of the drug is slowing down and secondary effects are frequent. The pros and cons of various therapy are discussed. If the patient is younger than 65 years, we would usually start therapy with a dopamine agonist because of the lower risk of motor complications. Levodopa is a potent alternative and can be given if there is an inadequate response to the agonist. When motor complications are present, some options are usefull like the administration of dopaminergic agonists or apomorphine, the utilisation of inhibitors of the dopamin catabolism, the deep brain stimulation and the jejunal administration of dopa.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 229-31

Key words : *Parkinson, treatment, dopamine, agonists*

La maladie de Parkinson se caractérise par une dégénérescence des neurones de la substance noire du mésencéphale au niveau du tronc cérébral. Ces neurones sécrètent de la dopamine qui va agir au niveau des récepteurs post-synaptiques des ganglions de la base. La mise en évidence de l'atteinte de la neurotransmission dopaminergique est à la base du traitement de la maladie par la levodopa, précurseur de la dopamine, susceptible de passer la barrière hémato-cérébrale. La prise de la Dopa a été rapidement améliorée par l'adjonction d'un inhibiteur de la destruction intestinale de la Dopa par la Dopa-décarboxylase. Les médicaments utilisés sont repris dans le tableau.

Sont ainsi apparus les classiques Sinemet® et Prolopa®. Ces médicaments sont donnés à dose progressive afin d'améliorer la tolérance digestive, initialement au milieu du repas, et parfois sous couvert de dompéridone (Motilium®) afin d'éviter les nausées. Les doses sont, pour la Prolopa®, de 125 mg (1 puis 2 puis 3 par jour) ou pour le Sinemet® (1/2, trois fois par jour de façon progressive). En fonction de la tolérance et du résultat clinique, les doses peuvent être augmentées à 3 x 250 mg de Prolopa® ou à 3 Sinemet® par jour. Dans plus de 80 % des cas, ce traitement est remarquablement efficace et permet de corriger en quelques semaines les symptômes pendant plusieurs années. Cette période est souvent appelée la "Lune de Miel".

Tableau : Médicaments cités.

IMAO B :

- sélégiline : Eldépryl® 5 et 10 mg
- rasagiline : Azilect® 1 mg

DOPA :

- Prolopa® (levodopa et benséraside)
- Sinemet® (levodopa et carbidopa)
- Stalevo® : Dopa plus carbidopa et inhibiteur du COMT

AGONISTES DOPAMINERGIQUES :

- pramipexole : Mirapexin® (0,18 et 0,7 mg)
- ropinirole : Requip® (0,25, 1, 2 et 5 mg)
- dérivés ergotés : pergolide (Permax®) et bromocriptine (Parlodel®)

INHIBITEURS DE LA COMT :

- entacapone : Comtan®
- tolcapone : Tasmar®

A prendre en même temps que le Prolopa® ou le Sinemet®

LES COMPLICATIONS

Après quelques années, on s'est aperçu que ce traitement entraînait de nouveaux troubles inconnus jusqu'alors. Certains patients (50 % après 5 ans) développent des mouvements anormaux appelés dyskinésies liés à la prise du médicament et qui se manifestent le plus souvent en milieu de dose mais parfois juste avant ou après la prise de la Dopa.

D'autres patients peuvent développer des fluctuations motrices en passant de la marche quasi normale à une akinésie majeure les bloquant en quelques minutes (effet *on-off*). Ces symptômes sont souvent précédés d'une détérioration de fin de dose ou *wearing-off*. Ils apparaissent essentiellement sous deux conditions : une atteinte de la voie nigro-striée et la prise de Dopa¹.

Stratégies envisagées afin de retarder l'apparition de ces situations

La recherche de substances neuro-protectrices

La sélégiline (Eldepryl®) a fait l'objet d'études approfondies qui n'ont malheureusement pas donné les résultats escomptés. Actuellement, un autre IMAO B, plus puissant est à l'étude (la rasagiline ou Azilect®) qui peut être utilisé pour retarder l'initiation du traitement à la Dopa.

Les agonistes dopaminergiques et la vitamine E n'ont pu actuellement démontrer de manière formelle un effet protecteur vis-à-vis de l'évolution de la maladie².

Retarder le traitement à la Dopa

L'utilisation d'agonistes dopaminergiques (agissant plus haut au niveau des récepteurs de la dopamine) permet d'obtenir souvent également un contrôle satisfaisant des symptômes pendant plusieurs années. Les agonistes sont toutefois moins efficaces que la Dopa et la mise en route du traitement est

longue. On peut commencer par 0,25 mg de ropinirole (Requip®) par jour pour arriver en plusieurs mois à des doses de 3 x 5 mg si nécessaire ou de 0,18 mg de pramipexole (Mirapexin®) pour arriver à 3 x 0,7 mg. Toutefois, après quelques années, il faut recourir à la prise de Dopa pour contrôler à nouveau les signes de la maladie avec le risque d'apparition de dyskinésies et d'effet *on-off*. Les agonistes ne sont pas dépourvus d'effets secondaires. Ils peuvent donner des nausées, de l'hypotension orthostatique et parfois des troubles neuro-psychiatriques en particulier chez les parkinsoniens âgés³. Il y a parmi eux des dérivés ergotés (bromocriptine ou Parlodel®) et non ergotés (Requip® et Mirapexin®). Le pergolide (Permax®), responsable de valvulopathies, n'est plus utilisé qu'exceptionnellement⁴.

Maintenir une stimulation dopaminergique constante

Cela pourrait théoriquement retarder les dyskinésies : on peut y arriver partiellement, en associant à la Dopa, un deuxième inhibiteur qui agit sur la catéchol-ométhyl transférase (ICOMT). L'entacapone (Comtan®) permet d'obtenir un taux plasmatique plus continu de Dopa en allongeant sa demi-vie. La tolcapone qui nécessite un suivi hépatique (Tasmar®) peut être utilisée en cas d'intolérance au Comtan® (diarrhée, urines noires), le Stalevo® associe du Sinemet® et de l'entacapone. D'autres techniques plus élaborées permettent d'avoir une stimulation plus continue par le biais d'une sonde jéjunale avec perfusion continue de Dopa sous forme liquide ou en agissant au niveau des récepteurs post-synaptiques par les pompes à apomorphine⁵.

La neurochirurgie par stimulation intra-cérébrale

Cette technique commandée par un stimulateur sous-cutané agit sur tous les symptômes sensibles à la Dopa. Elle est particulièrement efficace sur les dyskinésies et est réservée aux patients jeunes sans trouble intellectuel et psychiatrique ayant des complications motrices⁵.

Après la dopamine

La survie prolongée des parkinsoniens a fait découvrir une série de troubles insensibles à la Dopa qui résultent de la dégénérescence d'autres structures neuronales tels que la démence, les troubles moteurs axiaux (marche, dysarthrie), etc., et pour lesquels nous sommes encore désarmés. Analyser, comprendre et traiter ces phénomènes est le défi que doit relever la recherche ces prochaines années. Une attitude pratique actuelle consiste à initier le traitement à base de Prolopa® ou de Sinemet® après 65 ans (car à ce moment les complications neuropsychiatriques des agonistes sont plus fréquentes et les dyskinésies liées à la Dopa apparaissent plus tardivement) et par contre de débiter avant 65 ans par les agonistes (pour retarder la dopathérapie) sauf si la situation professionnelle du sujet exige un traitement rapide et efficace. Dès les premières manifestations de *wearing-*

off ou d'akinésie de fin de dose, il est utile d'ajouter à la Dopa de l'entacapone. La rasagiline (Azilect®, un par jour) est réservée aux formes débutantes ne nécessitant pas une correction immédiate des symptômes en espérant que son effet potentiellement neuroprotecteur soit confirmé. Aux patients plus jeunes et sans antécédents psychiatriques, on propose, dès que le contrôle de la maladie par les médicaments devient insuffisant, un traitement par neuro-stimulation.

Quoi qu'il en soit après 8 ans de traitement, la majorité de nos patients reçoit une association de Dopa avec inhibiteurs (Stalevo®) et d'agonistes dopaminergiques. Quels que soient nos efforts, nous ne pourrions pas, à ce stade améliorer les troubles axiaux (marche, dysarthrie, instabilité). Les troubles cognitifs peuvent être atténués par la rivastigmine (Exelon®)⁶. Les anticholinergiques qui accentuent les troubles cognitifs et prostatiques, ne sont plus utilisés que dans les formes jeunes et trémulantes. De même, l'amantadine peut réduire les dyskinésies mais à forte dose et au prix de confusion et d'œdèmes des membres inférieurs. Enfin, tout au long de sa maladie, le parkinsonien devra maintenir une activité physique valable et recevoir si nécessaire de la kinésithérapie et de la logopédie⁷.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fahn S, Oakes D, Shoulson L *et al.* : Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N Engl J Med 2004 ; 351 : 2498-508
2. Ravina B, Fagan S, Hart R *et al.* : Neuroprotective agents for clinical trials in Parkinson's disease : a systematic assessment. Neurology 2003 ; 60 : 1234-40
3. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn A *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
4. Van Camp G, Flamez A, Cosyns *et al.* : Treatment of Parkinson's disease with Pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. Lancet 2004 ; 363 : 1179-83
5. Nutt J, Wooten G : Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. N Engl J Med 2005 ; 353 : 1021-7
6. Emre M : Dementia associated with Parkinson's disease. Lancet Neurology 2003 ; 2 : 229-37
7. Ellis T, de Goede C, Feldman R *et al.* : Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease : a randomised controlled trial. Arch Phys Med Rehabil 2005 ; 86 : 626-32

Correspondance et tirés à part :

J.-M. GERARD
C.H.U. Ambroise Paré
Service de Neurologie
Boulevard Kennedy 2
7000 Mons
E-mail : Jean-Marie.Gerard@hap.be

Travail reçu le 26 février 2008 ; accepté dans sa version définitive le 22 mai 2008.