

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 10 ans, notre groupe de travail a publié des recommandations pour le traitement des patients parkinsoniens³, et les a révisées une première fois il y a 4 ans.⁴ Entre temps, de nouvelles possibilités thérapeutiques sont apparues, justifiant une nouvelle 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 chirurgicales nouvelles et, d'autre part, nous avons acquis des résultats et une expérience longue de 30 ans de traitement par lévodopa. Par ailleurs, il s'est avéré que les problèmes liés aux traitements chroniques pouvaient être minimisés par un choix optimal des médicaments introduits à la phase initiale de la maladie. En raison de l'espérance de vie prolongée des patients, nous sommes de plus en plus confrontés, durant l'évolution de la maladie, à des symptômes qui ne sont pas expliqués par la diminution de la dopamine dans le striatum. Négliger ces aspects aurait pour conséquence une prise en charge incomplète des patients avec maladie de Parkinson. Vu que le moment précis où des mesures thérapeutiques doivent être initiées ou poursuivies et que la posologie des médicaments administrés sont susceptibles de variation considérable d'un malade à l'autre, il est conseillé 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. Aussi longtemps que l'état du patient ne nécessite pas de traitement symptomatique, on peut renoncer à un traitement médicamenteux et la lévodopa ne devrait en tout cas pas être prescrite à ce stade. Si, dans le futur, un effet neuroprotecteur devait être démontré pour une ou plusieurs substances, un début de thérapie plus précoce devrait être recommandé sous point 1.2.

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

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, un score de 12 points environ sur la section motrice de l'échelle UPDRS).

Correspondance:
Prof. Dr. med. H. P. Ludin
Neurologie FMH
Kräyigenweg 85
CH-3074 Muri b. Bern
e-mail: hans.p.ludin@hin.ch

- 1 H. P. Ludin, Muri (Berne); F. Baronti, Tschugg; P. Burkhard, Genève; P. Fuhr, Bâle; J. Ghika, Sion; C. Staedler, Lugano; M. Sturzenegger, Berne; F. Vingerhoets et H. Russmann, Lausanne; D. Waldvogel, Lucerne/Zurich.
- 2 Le groupe de travail remercie Lundbeck (Schweiz) AG, Glattbrugg, et UCB-Pharma AG, Bulle, pour leur soutien.
- 3 Groupe de travail de la Commission de thérapie de la Société Suisse de Neurologie (SSN). Recommandations pour le traitement de la maladie de Parkinson. Bull Méd Suisses. 1998;79:425-7.
- 4 Groupe de travail de la Commission de thérapie de la Société Suisse de Neurologie (SSN). Recommandations pour le traitement de la maladie de Parkinson. Schweiz Arch Neurol Psychiatr. 2004;155:74-8.

Il n'est pas justifiable de reporter le début du traitement par crainte des complications du traitement dopaminergique à long terme. En effet, d'une part, de meilleurs résultats thérapeutiques peuvent être obtenus dans les stades précoces de la maladie («période de lune de miel») de telle sorte qu'un report infondé du traitement prive le patient de ces bénéfices. D'autre part, ces problèmes tardifs dépendent essentiellement du stade de la maladie, et les complications du traitement dopaminergique au long cours surviennent d'autant plus précocement que la maladie est plus avancée. Quelques études ont même démontré que les patients chez lesquels le traitement est initié tôt ont une meilleure évolution clinique à long terme.

Avant de débiter un traitement dopaminergique, l'amantadine ou un inhibiteur de la MAO-B (rasagiline, sélégiline), qui ont un effet symptomatique, peuvent être prescrits.

La posologie de lévodopa et des agonistes dopaminergiques doit toujours être augmentée de manière progressive. Parfois un effet clinique peut n'apparaître qu'après 1 à 2 mois de traitement. Il n'y a pas de doses standardisées ni pour la lévodopa, ni pour les agonistes dopaminergiques. Le dosage optimal se détermine chez chaque patient de façon individuelle en cherchant le meilleur rapport bénéfice/effets secondaires. En cas d'apparition de troubles gastro-intestinaux ou d'orthostatisme, on peut administrer transitoirement de la dompéridone (voir plus loin).

La lévodopa est toujours administrée en combinaison avec un inhibiteur périphérique de la dopa-décarboxylase (IDC) (bensérazide ou carbidopa). La combinaison de la lévodopa avec un inhibiteur de la dopa-décarboxylase et un inhibiteur de la COMT (entacapone, tolcapone) n'est pas encore acceptée pour l'initiation du traitement de la maladie de Parkinson.

1.2.1 Patients âgés et/ou présentant des troubles cognitifs et/ou patients polymorbides

lévodopa / inhibiteur de la décarboxylase (IDC)

Ce traitement, simple, aura probablement davantage de chances d'être sérieusement suivi par ce groupe de patients que ceux proposés en 1.2.2. De plus, il tient compte du fait qu'il apparaît davantage d'effets indésirables psychiques et systémiques avec les agonistes dopaminergiques qu'avec la lévodopa.

1.2.2 Patients jeunes

a) agonistes dopaminergiques

Diverses études ont montré que les patients, chez lesquels les agonistes dopaminergiques avaient été administrés précocement, rencontraient moins de problèmes liés aux traitements au long cours (dyskinésies, fluctuations). Il n'est, par contre, pas prouvé jusqu'à présent que l'utilisation des

agonistes dopaminergiques dans les stades précoces de la maladie protège des fluctuations motrices. Il est possible d'obtenir de bons résultats thérapeutiques avec les nouveaux agonistes dopaminergiques utilisés en monothérapie à un stade précoce de la maladie (stade I-III selon Hoehn et Yahr).

En choisissant l'agoniste dopaminergique il faut tenir compte du profil des effets secondaires: en raison du risque de fibrose, les agonistes ergolides sont à éviter a priori.

Si effet insuffisant → + b)

b) lévodopa / inhibiteur de la décarboxylase (IDC)

La prescription d'emblée de préparation à effet retard est discutée. Théoriquement ces préparations pourraient réduire la pulsativité des taux plasmatiques liée au traitement par la lévodopa. 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 lévodopa.

c) les anti-cholinergiques

Chez les patients plus jeunes sans déficit cognitif et avec une symptomatologie où le tremblement prédomine, un début du traitement par des anti-cholinergiques peut être pris en considération.

2 Echec du traitement initial

L'échec du traitement initial est particulièrement rare avec la lévodopa chez les patients souffrants 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 lévodopa + 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

Au cours de l'évolution de la maladie, apparaissent d'une part des problèmes directement en relation avec le traitement dopaminergique, et d'autre part des difficultés, à prédominance non-motrice, qui ne sont pas liées au déficit dopaminergique. Ces dernières sont discutées sous 4.

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

3.1 Dyskinésies et dystonie

Après un traitement par lévodopa + 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 totale de lévodopa + 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 médicaments complémentaires efficaces. Dans les cas sévères, une intervention stéréotaxique peut être discutée.

Les dystonies douloureuses peuvent être traitées par des préparations de lévodopa à effet rapide ou, par des injections d'apomorphine. La toxine botulinique est utilisée en cas de dystonie résistant au traitement, particulièrement, et lors de dystonies focales persistantes.

3.2 Fluctuations

La maladie de Parkinson ne suit pas une progression clinique linéaire. Déjà sans traitement, il existe des fluctuations spontanées 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 compter de façon rythmique ou soulever les pieds comme dans les escaliers, peuvent servir à les vaincre.

Les préparations de lévodopa + IDC à libération contrôlée, les inhibiteurs de la COMT, ainsi que les 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 paliers des doses journalières est progressivement nécessaire. Il faut aussi tenir compte du fait que les médicaments de forme retard ont une résorption incomplète et plus aléatoire.

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.

Des fluctuations résistantes au traitement médicamenteux, invalidantes, représentent l'indica-

tion à administration de la lévodopa par voie intraduodénale (Duodopa®) ou à une intervention stéréotaxique.

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

3.3 Les effets secondaires neuropsychiatriques de la thérapie

Les états confusionnels et les hallucinations (presque exclusivement visuelles) 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 survenant au cours des deux premières années de la maladie, le diagnostic de 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 médicaments anti-parkinsonniens peut être tentée. Les médicaments anticholinergiques, les inhibiteurs de la MAO-B 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 lévodopa + IDC qui induisent plus rarement des effets secondaires neuropsychiatriques. Enfin, de petites doses de clozapine ou de quétiapine sont des traitements satisfaisants pour les effets secondaires de ce type (voir aussi 5.2).

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-parkinsonnienne. 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 par les dyskinésies et les effets secondaires cognitifs ou psychiatriques.

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

4 Le traitement des symptômes non-moteurs

Le nombre des symptômes est trop grand pour permettre une description complète dans le cadre de ces recommandations.

Les symptômes les plus importants sont résumés dans le tableau suivant. Il faut garder en

mémoire que, pour les différents traitements, il existe, pour l'instant, seulement des données de bas niveau d'évidence. Le choix de la méthode de traitement s'oriente en tout cas selon le profil des effets secondaires et des interactions.

troubles neuropsychiatriques et cognitifs	
dépression	Les patients parkinsoniens souffrent souvent d'états dépressifs, qui peuvent précéder les symptômes moteurs. Occasionnellement, la dépression s'améliore sous traitement dopaminergique. Dans la plupart des cas, une médication anti-dépressive s'avère nécessaire. Les inhibiteurs de la MAO-A ne devraient pas être prescrits avec des inhibiteurs de la MAO-B.
anxiété	Elle peut se manifester par une anxiété généralisée, des attaques de panique, des troubles ou des comportements obsessionnels-compulsifs. Les benzodiazépines à faible dose ou des antidépresseurs à composante anxiolytique sont des traitements recommandés. Des troubles obsessionnels sont souvent dus au traitement dopaminergique; les agonistes dopaminergiques en sont plus souvent responsables que la lévodopa. Ces médicaments doivent être réduits ou arrêtés.
troubles psychotiques	Seules la clozapine ou la quétiapine devraient être utilisées chez des patients avec une maladie de Parkinson. Avant leur introduction, une amélioration devrait être recherchée par la réduction des traitements anti-parkinsoniens: les anti-cholinergiques, les inhibiteurs de la MAO-B et les antagonistes NMDA doivent être arrêtés. Dans la mesure du possible, les agonistes dopaminergiques et les inhibiteurs de la COMT doivent être réduits ou arrêtés.
hallucinations	Lors d'hallucinations sans symptomatologie paranoïde, les médicaments anti-parkinsoniens devraient être réduits et les inhibiteurs centraux de la cholinestérase peuvent être tentés, ce qui peut éviter l'utilisation des neuroleptiques atypiques.
démence	L'évolution vers une démence est plus fréquente chez des patients parkinsoniens que dans le reste de la population. L'âge est le facteur de risque le plus important. Il n'y a actuellement pas d'étude thérapeutique concernant le «mild cognitive impairment». Chez des patients avec une démence, les inhibiteurs centraux de la cholinestérase (remboursés par les caisses maladies: rivastigmine) ont prouvé leur efficacité. L'aggravation du tremblement est possible. Avant la mise en route d'un traitement pour la démence, la réduction des anti-cholinergiques et des autres médicaments anti-parkinsoniens est recommandée. Un consensus pour le traitement de la démence des patients avec une maladie de Parkinson, a été récemment publié (Bassetti CL, et al. Schweiz Arch Neurol Psychiatr. 2007;158:166-77).
apathie	Une apathie peut apparaître de façon indépendante, mais souvent dans le cadre d'une dépression ou de troubles cognitifs. En absence de ces derniers, l'amantadine ou la sélégiline sont recommandées comme traitement. Sinon, des inhibiteurs centraux de la cholinestérase sont indiqués. Un déroulement de la journée de façon structurée est également nécessaire.
troubles du sommeil	Les troubles du sommeil sont très fréquents et dérangent aussi le conjoint des patients. Les causes sont multiples (p. ex. une akinésie, un tremblement, des dyskinésies et une dystonie, un état confusionnel, des cauchemars, des hallucinations, des troubles mictionnels, des médicaments). Ces causes différentes doivent être traitées de façon individuelle, dans des rares cas une analyse du sommeil dans un laboratoire du sommeil s'avère nécessaire. Le syndrome des jambes sans repos (restless legs syndrome, RLS) et des mouvements périodiques du sommeil («periodic limb movements in sleep», PLMS) répondent à un traitement de lévodopa et d'agonistes dopaminergiques (ainsi qu'au clonazépam et à la codéine). Les troubles comportementaux du sommeil REM (REM-sleep behaviour disorders, RBD) peuvent être traités par des benzodiazépines, au mieux avec le clonazépam. Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) peut être contrôlé par CPAP.
troubles dysautonomiques	
troubles de la régulation de la pression artérielle	L'hypotension orthostatique est la plus fréquemment rencontrée. Indiqués en première ligne sont un apport liquidien suffisant (2-3 l/j) et un régime riche en sel (jusqu'à 3 x 1,2 g/j). Des bas compressifs peuvent être utiles mais sont souvent peu portés par les patients. Etiléfrine, midodrine, dompéridone, indo-métacine, pyridostigmine et fludrocortisone sont des options médicamenteuses. Le risque d'une hypertension artérielle en position couchée doit être pris en compte.
constipation	La constipation est un problème très fréquent et doit être traitée avec l'apport des liquides, une nutrition riche en fibres, la mobilisation et si nécessaire par des laxatifs. Une coprostase sévère voir un pseudoiléus peuvent survenir et nécessiter des lavements intestinaux.
troubles mictionnels	Les troubles mictionnels sont souvent dus à une hyperactivité du M. détroisor et associent une augmentation de la fréquence des mictions et de la nycturie, des urgences mictionnelles pouvant aller jusqu'à l'incontinence. En raison des effets secondaires au niveau central, le traitement médicamenteux habituel avec des substances anti-cholinergiques doit être conduit avec prudence chez des patients parkinsoniens.

Une hypoactivité du M. détrusor avec incontinence de regorgement est plus rarement rencontrée, parfois secondairement au traitement anti-cholinergique. Dans la plupart des cas, une sonde urétrale ou sus-pubienne doit être mise en place. La nycturie répond occasionnellement à la prise vespérale de desmopressine.

troubles sexuels	<p>Les troubles sexuels concernent les deux sexes, mais les plaintes les plus fréquentes sont l'impuissance et la dysfonction érectile chez l'homme. En tenant compte des contre-indications, le traitement peut comprendre le sildénafil, le tadalafil ou le vardénafil.</p> <p>Une augmentation de la libido secondaire au traitement par lévodopa et spécialement par agonistes dopaminergiques peut devenir difficile à gérer pour le partenaire. Les hommes sont concernés plus fréquemment que les femmes. Dans ce cas une réduction des médicaments dopaminergiques, spécialement des agonistes et l'introduction de quétiapine ou de clozapine doit être envisagée.</p>
hyperhidrose	Il n'y a pas de traitement efficace. Des tentatives thérapeutiques avec des anti-cholinergiques et des bêtabloquants sont souvent décevantes.
hypersalivation	<p>L'hypersalivation n'est pas une dysautonomie car elle n'est pas liée à une augmentation de la production de salive mais à une réduction de la déglutition automatique.</p> <p>D'un point de vue thérapeutique, l'optimisation de la médication dopaminergique peut être utile, toujours en faisant attention aux effets secondaires cognitifs. Des injections de toxine botulique (non prises en charge par les caisses maladies) sont souvent efficaces. Un autre axe thérapeutique est l'entraînement actif de la déglutition.</p>

troubles sensoriels

douleurs	Des douleurs avec une localisation alternante représentent une plainte fréquente chez les patients avec une maladie de Parkinson. Souvent il s'agit des douleurs musculaires et/ou articulaires, qui apparaissent en partie sous forme de crampes. Quand les douleurs apparaissent ou augmentent en corrélation temporelle avec des fluctuations motrices (p. ex. pendant les phases off), une adaptation du traitement dopaminergique doit être envisagée. D'autre part, des antalgiques conventionnels sont souvent à la base du traitement. Des mesures physiques (application de froid ou de chaud) et des exercices de relaxation représentent d'autres possibilités de traitement.
dysesthésies	Il y a fréquemment des dysesthésies de caractère polymorphe et de localisation variable. Elles peuvent apparaître dans le contexte de fluctuations motrices, auquel cas une adaptation du traitement anti-parkinsonien peut être utile.
hypo- et anosmie	Souvent une diminution de l'odorat, précédant les symptômes moteurs depuis des années n'est pas prise en considération. Un traitement efficace est jusqu'à présent inconnu.

5 Remarques concernant des diverses mesures thérapeutiques

5.1 Traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson

amantadine	<p>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.</p> <p>L'amantadine est souvent efficace contre les dyskinésies d'origine médicamenteuse. Cependant, il s'agit d'un effet limité dans le temps.</p> <p>Le médicament peut être administré par voie intraveineuse et il est de ce fait indiqué pour le traitement des crises akinétiques, ainsi que chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale abdominale.</p>
anti-cholinergiques	Les anti-cholinergiques 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	Voir sous agonistes dopaminergiques.
inhibiteur de la COMT	<p>Il y a deux inhibiteurs de la COMT disponibles sur le marché qui prolongent et renforcent l'action de la lévodopa: l'entacapone et le tolcapone. L'activité de ces substances inhibe la transformation périphérique de la lévodopa en 3-OMD. Au contraire de l'entacapone, le tolcapone peut avoir un effet central dont la signification clinique n'est pas claire.</p> <p>Cliniquement, le tolcapone est nettement plus efficace que l'entacapone. Ce dernier a une demi-vie nettement plus courte et, pour cette raison, doit être pris avec chaque dose de lévodopa, alors que pour le tolcapone, 3 doses journalières sont suffisantes. Les inhibiteurs de la COMT sont efficaces uniquement en association avec la lévodopa.</p> <p>Sous tolcapone, des décès dus à une insuffisance hépatique aiguë ont été rapportés, raison pour laquelle une surveillance rapprochée de la fonction hépatique est nécessaire surtout au début du traitement. L'indication aux inhibiteurs de la COMT n'est admise jusqu'à présent, que pour le traitement des fluctuations survenant dans le cadre du traitement anti-parkinsonien au long cours.</p>
agonistes dopaminergiques	<p>Les agonistes dopaminergiques ont un profil d'efficacité semblable à celui de la lévodopa. Cependant, chez les patients avec une symptomatologie avancée, ils sont moins efficaces et induisent plus d'effets secondaires généraux, cognitifs ou psychiatriques que la lévodopa.</p> <p>L'agoniste dopaminergique non-ergolide rotigotine est administré par voie transdermique, et permet d'obtenir un taux sanguin stable, sans avoir une demi-vie trop longue. Ce système permet le traitement aussi chez des patients avec des troubles de la déglutition et péri- ou postopératoire.</p>

Sous traitement avec des agonistes dopaminergiques (de façon moindre avec la lévodopa), il peut apparaître une somnolence diurne. Ce danger semblerait plus marqué sous pramipexole et ropinirole. Il faut tenir compte de cet effet secondaire notamment chez les patients qui conduisent un véhicule.

Le syndrome de dysrégulation dopaminergique caractérisé par une hypersexualité, un jeu pathologique et un comportement obsessionnel ne doit pas être manqué. Dans ce cas les agonistes dopaminergiques doivent être réduits ou arrêtés.

Quelques agonistes dopaminergiques sont des dérivés de l'ergot (exceptions: apomorphine, pramipexole, ropinirole, rotigotine). Sous traitement par dérivés de l'ergot, des fibroses au niveau de différents organes périphériques ont été décrites, notamment après traitement par cabergoline ou pergolide. Chez des patients traités par ces deux médicaments, il y a eu un nombre augmenté des valvulopathies fibrosantes. En utilisant ces substances, des contrôles cardiologiques annuels sont recommandés.

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. En raison de son effet agressif contre les muqueuses d'autres voies d'applications ne se sont pas recommandées. L'injection intraveineuse augmente le risque de thrombose et n'est pas indiquée.

L'apomorphine permet de traiter efficacement les dystonies douloureuses et les phases off. L'apomorphine peut également être administrée de façon sous-cutanée à l'aide d'une pompe programmée chez les patients présentant des fluctuations motrices sévères. Le test à l'apomorphine a une valeur prédictive, mais non absolue, de la réponse au traitement dopaminergique.

lévodopa / inhibiteur de la décarboxylase	<p>La lévodopa (associée à un inhibiteur périphérique de la dopa-décarboxylase) est sans doute le traitement dopaminergique le plus efficace et généralement reconnu comme «l'étalon or». La stimulation pulsatile qu'elle engendre au niveau des récepteurs dopaminergiques est responsable de l'apparition des fluctuations motrices et des dyskinésies.</p> <p>L'utilisation de préparations retard en début de traitement n'a pas montré d'efficacité sur l'apparition de ces complications. Ces préparations retard sont indiquées dans le traitement symptomatique des fluctuations motrices et des problèmes moteurs nocturnes. Elles sont contre-indiquées chez des patients avec des dyskinésies biphasiques.</p> <p>La lévodopa/carbidopa peut être administrée sous forme de gel de manière continue directement dans le duodénum par une pompe électronique connectée à une sonde de PEG. Ce traitement lourd et invasif, n'est actuellement pas pris en charge par les caisses maladies en Suisse et seulement envisagé chez des patients avec une symptomatologie avancée.</p> <p>Pour obtenir un début d'effet rapide, la forme soluble de la lévodopa peut être essayée.</p>
inhibiteurs de la MAO-B	<p>Les inhibiteurs de la MAO-B (rasagiline, sélégiline) ont un effet symptomatique prolongé. Ils sont indiqués dans les phases précoces de la maladie et dans le traitement des fluctuations.</p> <p>L'effet neuroprotecteur supposé n'a pas pu être prouvé jusqu'à présent.</p> <p>La combinaison avec les inhibiteurs de la MAO-A (p.ex. moclobémide) et les SSRI avec une longue demi-vie (fluoxétine, fluvoxamine) sont contre-indiqués. Avec les autres SSRI, une surveillance clinique stricte est indiquée.</p> <p>Ces médicaments doivent être arrêtés au moins 14 jours avant une opération électorale. Dans le cas d'une anesthésie locale, l'utilisation d'adrénaline est contre-indiquée ainsi qu'en combinaison avec la péthidine.</p>

5.2 Mesures chirurgicales

opération stéréotaxique	<p>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.</p> <p>L'indication opératoire est posée en concertation entre 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.</p>
----------------------------	--

5.3 Traitements adjuvants

antidépresseurs	<p>De nombreux patients parkinsoniens nécessitent un traitement médicamenteux antidépresseur. Les antidépresseurs 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 les MAO-B.</p>
neuroleptiques atypiques	<p>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 extrapyramidale. Le médicament est avant tout utilisé pour les effets secondaires de nature psychiques observés avec les agonistes dopaminergiques. De plus, la clozapine exerce vraisemblablement aussi une certaine activité anti-dyskinétique et anti-trémulante. En raison du risque d'agranulocytose, on doit procéder à des contrôles réguliers de la formule sanguine. Le risque de cardiomyopathie doit aussi être gardé en mémoire (pour des indications plus exactes voir aussi le Compendium Suisse des Médicaments).</p> <p>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'est par contre pas nécessaire de contrôler la formule sanguine.</p>

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, avec 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.

toxine botulique	Des injections de toxine botulique sont souvent utilisées contre des crampes dystoniques douloureuses. Des injections au niveau des glandes sous-mandibulaires peuvent aider contre l'hypersalivation.
inhibiteurs de la cholinestérase	Des inhibiteurs de la cholinestérase avec efficacité au niveau centrale peuvent être efficace chez des patients avec une démence parkinsonienne et des hallucinations. En Suisse, seule la rivastigmine est acceptée dans cette indication et admis par les caisses maladies.
dompéridone	Cet antagoniste périphérique de la dopamine 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 peuvent être interrompus entièrement ou en partie pendant 2 semaines environ, est obsolète et dangereux. Cette méthode a un effet traumatisant sur 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 logopédie 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.

6 Nom de marques des médicaments les plus importants *

amantadine	sulfate d'amantadine	PK-Merz®
	chlorhydrate d'amantadine	Symmetrel®
anticholinergiques	bipéridène	Akineton®
	procyclidine	Kemadrin®
agonistes dopaminergiques	apomorphine	Apomorphin HCl®
	bromocriptine	Parlodel®
	cabergoline	Cabaser®
	dihydroergocriptine	Cripar®
	pergolide	Permax®
	pramipexole	Sifrol®
	ropinirole	Requip®
	rotigotine	Neupro®
antagoniste dopaminergique	dompéridone	Motilium®
inhibiteurs de la COMT	entacapone	Comtan®
	tolcapone	Tasmar®
L-Dopa + IDC	L-Dopa + bensérazide	Madopar® (préparation retard: Madopar DR®, préparation rapide: Madopar LIQ®)
	L-Dopa + carbidopa	Sinemet® (préparation retard: Sinemet CR®, Carbidopa/Lévodopa Sandoz CR®**)
	L-Dopa + carbidopa (sous forme de gel)	Duodopa®
	L-Dopa + carbidopa + entacapone	Stalevo®
inhibiteur de la MAO-B	rasagiline	Azilect®
	sélégiline	Jumexal® Sélégiline-Helvepharm®** Sélégiline-Mepha®**
neuroleptiques	clozapine	Leponex® Clopin® eco**
	quétiapine	Seroquel®
inhibiteurs de la cholinestérase centrale	rivastigmine	Exelon®

* La liste contient uniquement des médicaments qui sont à disposition en Suisse.

** Médicaments génériques.