



CRIM Rennes

BULLETIN D'INFORMATION du médicament et de pharmacovigilance

N° 103

septembre - octobre 2002

ISSN 1169-8772

Maladie de Parkinson : Stratégies médicamenteuses

La maladie de Parkinson est l'une des affections neurologiques chroniques dégénératives les plus fréquentes, derrière la maladie d'Alzheimer. Elle touche environ 70 000 personnes en France (1‰), et autant les femmes que les hommes. Elle apparaît vers 55 ans en moyenne, parfois plus tôt, la prévalence augmentant exponentiellement avec l'âge (15‰ au-delà de 65 ans). La maladie est due à une dégénérescence progressive de la voie dopaminergique nigrostriée, d'origine encore inconnue, éventuellement génétique. Cette lésion entraîne un déficit important en dopamine dans le striatum à l'origine de la symptomatologie de la maladie qui correspond à la triade extrapyramidale : tremblement de repos, hypertonie et akinésie¹.

Le traitement de référence de cette maladie est la Levodopa (L-Dopa) qui agit efficacement sur la plupart des symptômes, mais atteint ses limites à plus ou moins long terme par des fluctuations d'efficacité, et surtout une perte d'activité progressive. L'arsenal thérapeutique comprend une douzaine d'autres molécules. Le choix du traitement initial n'est pas anodin : il met en balance le désir de résultats rapides et le risque de complications plus tardives, pour préserver au mieux la qualité de vie du patient à plus long terme.

L'objectif de ce travail est de proposer un schéma thérapeutique issu de la conférence de consensus du 3 mars 2000 «la Maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques»^{2, 3, 4, 5}.

➤ PHYSIOPATHOLOGIE : LES LÉSIONS NEURONALES¹

La maladie de Parkinson atteint essentiellement les neurones dopaminergiques à l'origine de la voie nigrostriée impliquée dans le comportement moteur. La voie dopaminergique nigro-striatale exerce un rôle inhibiteur sur l'activité des neurones cholinergiques du striatum, qui eux-mêmes exercent un frein sur le thalamus, en charge de la régulation de l'activité motrice.

Dans la maladie de Parkinson, la destruction des neurones dopaminergiques lève ce frein, ce qui entraîne une hyperactivité cholinergique au niveau du striatum à l'origine du syndrome parkinsonien.

➤ DIAGNOSTIC¹

Faire le diagnostic d'une maladie de Parkinson idiopathique (MPI) implique d'abord de faire le diagnostic d'un syndrome parkinsonien, qui est avant tout clinique, et repose sur la triade extrapyramidale : tremblement, rigidité, akinésie. La MPI se définit alors par l'exclusion de toutes les autres causes de syndromes parkinsoniens.

Distinguer la MPI des autres syndromes parkinsoniens peut être difficile, notamment au début de la maladie. En effet, aucun marqueur clinique ou biologique ne permet de faire actuellement la distinction avec certitude. Seul l'examen neuropathologique post-mortem peut apporter une telle confirmation. Une démarche diagnostique logique implique donc de connaître les causes les plus fréquentes des syndromes parkinsoniens (iatrogènes, postencéphaliques, vasculaires, post-traumatiques, d'origines toxiques ou métaboliques,...).

SIGNES NEUROLOGIQUES^{1, 2}

- Le tremblement parkinsonien est un *tremblement de repos* : il disparaît aussi bien lors des mouvements volontaires que lors du maintien de l'attitude, et réapparaît dès l'arrêt du mouvement.
- L'*akinésie* est la perte de l'initiation et de l'exécution automatique du mouvement : le parkinsonien est condamné aux mouvements volontaires.
- L'*hypertonie extrapyramidale* produit une rigidité musculaire permanente, plastique «en tuyau de plomb».

AUTRES SIGNES CLINIQUES^{1, 2}

- *Signes neuro-végétatifs* : hypersalivation, hyper-sudation, hypotension orthostatique*, dysfonctionnements sphinctériens responsables d'envies fréquentes.
- *Troubles psychiques* : anxiété, état dépressif, confusions et hallucinations visuelles*, détérioration intellectuelle avec difficulté de concentration et troubles cognitifs.
- *Signes généraux* : troubles du sommeil, douleurs, amaigrissement, œdèmes des membres inférieurs*.

* Ces troubles peuvent être aussi des effets indésirables des traitements.

Suite page 4



Comité de Rédaction : M. LE DUFF, L. AUGEREAU, L. LEGRAND Centre Régional d'Information sur le Médicament CHU RENNES

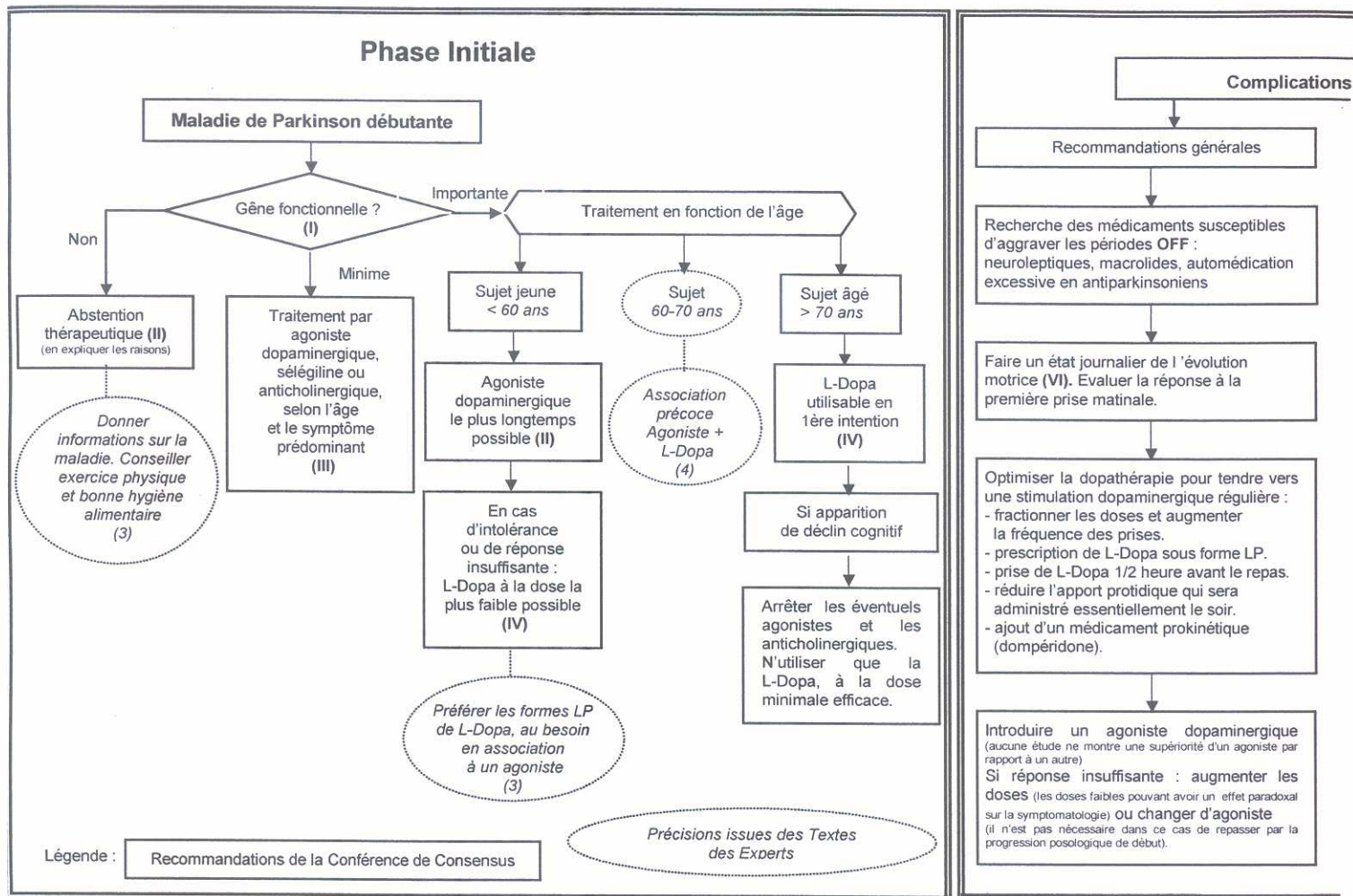
H. ALLAIN, E. POLARD - Centre Régional de Pharmacovigilance RENNES ☎ 02.99.28.43.63

Ont également participé à la rédaction de ce numéro : Dr P. HINAULT - Neurologue Rennes, Dr F. HERRY - Médecin Généraliste St Pol de Léon (29),

Dr J. Y. HOUSSET - Gériatre CHU Rennes.

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament C. R. I. M. - C. H. U. HOTEL-DIEU CS 26419 2 rue de l'Hôtel-Dieu

35064 RENNES cedex France ☎ 02.99.87.34.07 FAX 02.99.87.34.08 - Ligne directe : Demandes de Renseignements ☎ 02.99.87.34.10 crim@chu-rennes.fr

**(I) Plusieurs facteurs permettent d'évaluer la gêne fonctionnelle :**

- la présence de symptômes au niveau de la main dominante plutôt que de la main non dominante.
- l'aptitude à poursuivre l'activité professionnelle.
- la prédominance d'un type de symptôme, l'akinésie étant plus handicapante que le tremblement.
- l'appréciation subjective du handicap par le patient.
- l'évaluation par le médecin à l'aide d'une échelle clinique consensuelle : l'UPDRS (cf. VI). (3)

(II) Il est conseillé de repousser au maximum le recours à la L-Dopa pour retarder l'apparition des complications motrices de la dopathérapie qui sont sévères chez le parkinsonien jeune, et évoluent pendant des décennies.

On préférera commencer par une monothérapie avec les agonistes dopaminergiques. La sélégiline peut leur être associée car elle potentialise leur action. (2)

(III) Quand apparaît une gêne discrète l'alternative à l'abstention thérapeutique est un traitement neuroprotecteur avec la sélégiline (IMAO-B) (10 mg/j) qui retarde le recours à la dopathérapie. L'association vitamine E et vitamine C est une alternative neuroprotectrice pratiquée, non validée.

Quand la gêne devient modérée on pourra recourir à un traitement symptomatique non dopaminergique :

- tremblement prédominant : anticholinergiques (chez le patient de moins de 65 ans).
- tremblement associé à un état dépressif : antidépresseur tricyclique (action anticholinergique centrale).
- forme akinéto-rigide prédominante : amantadine. (4)

(IV) Remarque : initiation de la L-Dopa

- Association systématique à un inhibiteur de la dopadécarboxylase
- Augmentation progressive des doses pour diminuer les effets indésirables
- Prise à la fin ou au milieu des repas
- Prise de dompéridone 15 minutes avant les repas pendant les 1ères semaines. (2)

(V) Complications motrices de la dopathérapie : Fluctuations motrices**a - Akinésie de fin de dose**

Il s'agit d'un épuisement de plus en plus précoce de l'effet de la L-Dopa. Alors qu'en début de traitement, la L-Dopa agit pendant 4 à 6 heures, la diminution progressive de la durée de son action entraîne l'apparition de l'akinésie 2 à 3 heures après chaque prise. Les signes vont d'un simple ralentissement à des formes sévères où le blocage moteur en période "off" est tel qu'il empêche toute activité.

b - Effet "on-off"

Il s'agit de fluctuations brutales, très contrastées passant en quelques minutes d'un état normal "on" à l'état parkinsonien "off" ou inversement. Cet effet serait dû à une sensibilité accrue des récepteurs dopaminergiques aux variations de la concentration en dopamine.

Dyskinésies

Ce sont des mouvements anormaux, involontaires qui accompagnent fréquemment les parkinsoniens sous dopathérapie. Cliniquement, ils ressemblent aux mouvements choréiques c'est à dire à des contractions cloniques des muscles.

On distingue deux types de dyskinésies en fonction du moment de leur survenue par rapport à la prise de L-Dopa.

a - Dyskinésies de milieu de dose

Les mouvements anormaux apparaissent 1 à 3 heures après la prise, quand les concentrations plasmatiques sont élevées, ils accompagnent la période "on".

b - Dyskinésies biphasiques ou de début et de fin de dose

Ces mouvements anormaux annoncent tantôt l'efficacité thérapeutique "de début de dose", tantôt l'état parkinsonien "de fin de dose".

Dystonies de fin de dose

Il s'agit de contractions musculaires involontaires et durables. Le plus généralement, elles ont lieu au petit matin avant la première prise de L-Dopa qui les fait disparaître.

Voie Transdermique ? Le recours à la voie transdermique pourrait, conceptuellement, produire une absorption plus constante et donc mieux réguler les effets moteurs. L'agoniste Rotigotine est le candidat le plus étudié. (1,2,6)

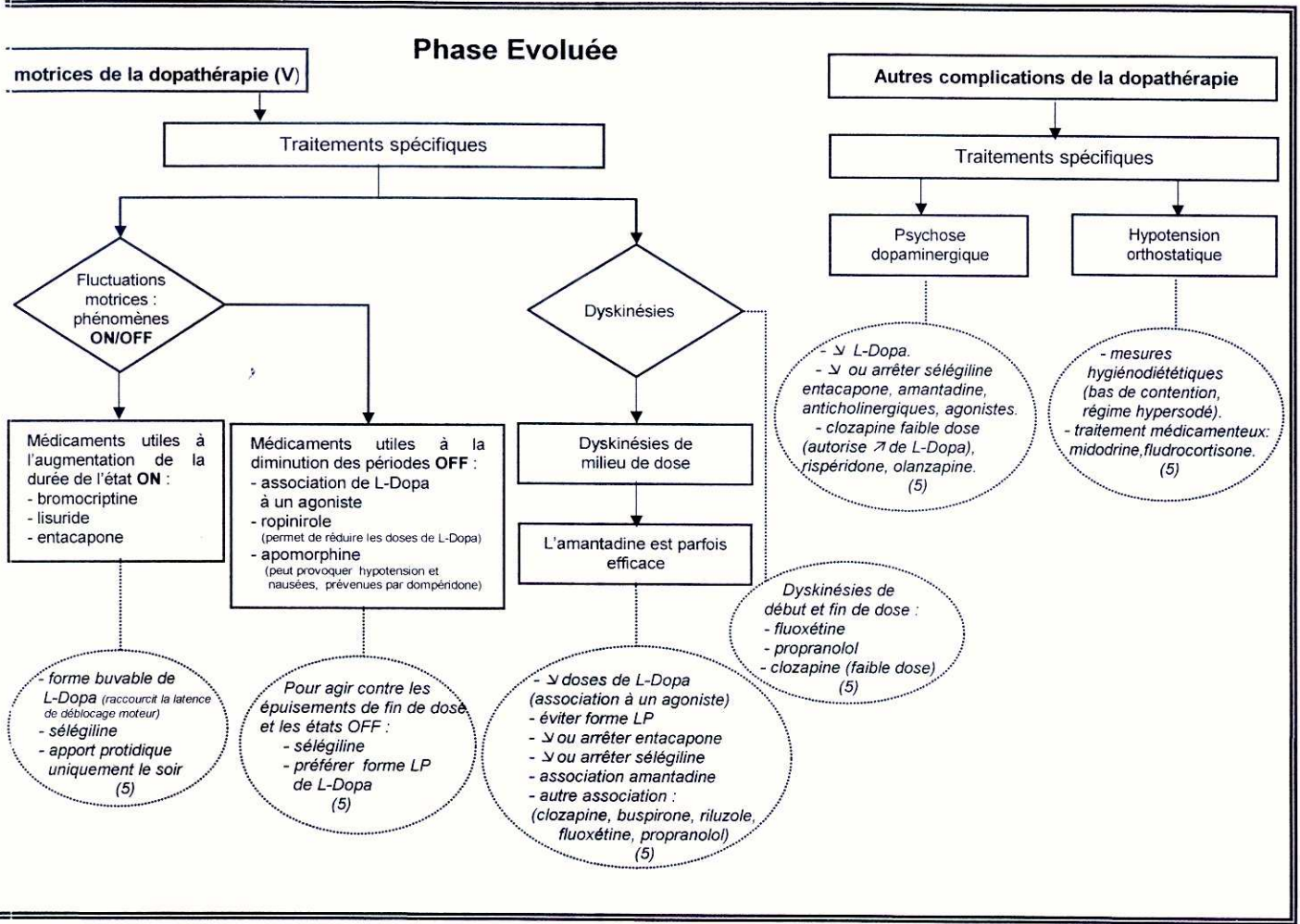
(VI) Echelles d'évaluation utiles pour le suivi de la maladie de Parkinson : Les échelles d'évaluation aident au suivi du patient et à l'évaluation des différentes thérapeutiques mises en œuvre. A ce titre, l'UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) est l'outil le mieux validé.

L'UPDRS est divisée en 6 sections :

- I) état mental, comportemental et thymique,
- II) activités de la vie quotidienne (ON/OFF),
- III) examen moteur (ON/OFF),
- IV) complications du traitement (dyskinésies, fluctuations, dysautonomie, etc...),
- V) stades de Hoehn et Yahr (évaluation globale de 0 = asymptomatique à 5 = grabataire).
- VI) échelle de Schwab et England (degré d'indépendance de 0 à 100 %).

C'est une échelle globale, multidimensionnelle utilisable à tous les stades de la maladie, mais qui présente des limites : certaines sections apportent une évaluation trop succincte pour détailler certains aspects de la maladie (elle peut être utilement complétée par des échelles neuropsychologiques, de dyskinésies, de qualité de vie,...). (2,3)

RECOMMANDEES DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON (2, 3, 4, 5)



L-Dopa : bases neuropharmacologiques et biopharmaceutiques

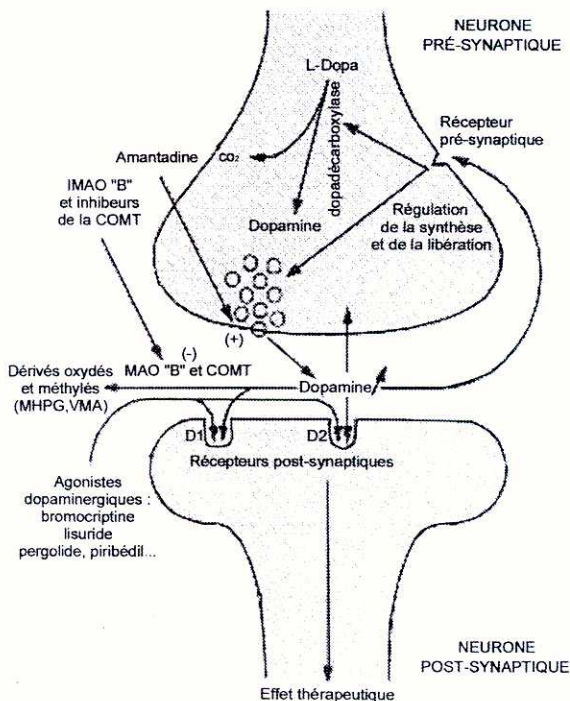


Schéma non référencé. Extrait de brochure SINEMET®. Lab. Dupont Pharma 0194. SEM93 F 038 B.

Il n'existe plus, en France, que de la L-Dopa associée à des inhibiteurs de dopadécarboxylase (ID) : benserazide (Modopar®) ou carbidopa (Sinemet®) qui empêchent la dégradation périphérique prématurée de la L-Dopa en Dopamine. Ces ID ne passent pas la barrière hémato-encéphalique, à la différence de la L-Dopa qui se trouve ainsi «délivrée» et offerte à son métabolisme en Dopamine active sur son site d'action approprié.

La Dopamine non plus ne franchit pas la barrière, d'où l'emploi de L-Dopa comme précurseur.

Il existe différentes formulations de L-Dopa qui peuvent être combinées entre elles pour établir un schéma posologique personnalisé adapté aux fluctuations d'activité.

SPECIALITE	Formes et Dosages en L-Dopa (mg)	Utilisations préférentielles
MODOPAR® 62,5 125 250	gélule 50 gélule 100 gélule 200	<ul style="list-style-type: none"> Installation de la Dopathérapie - en fractionnant les doses quotidiennes - en progressant par paliers (+ 1 gélule/semaine ou + 1 comprimé tous les 2 jours au début ; stopper progression posologique ou √ légèrement les doses si apparition de mouvements anormaux, reprendre progression ⊕ lente si retour de signes parkinsoniens). N. B. Formes à ne pas ouvrir, ni dissoudre, ni mâcher, ni écraser.
SINEMET® 100 250	comprimé 100 comprimé 250	<ul style="list-style-type: none"> Forme buvable plus appropriée en cas de difficultés à avaler/déglutir. Absorption plus rapide intéressante pour rétablir ⊕ vite état ON (équivalence de dose avec forme simple).
MODOPAR® dispersible 125	comprimé 100	<ul style="list-style-type: none"> Forme buvable plus appropriée en cas de difficultés à avaler/déglutir. Absorption plus rapide intéressante pour rétablir ⊕ vite état ON (équivalence de dose avec forme simple).
MODOPAR® LP 125 SINEMET® LP 25/100 LP 50/200	gélule 100 comprimé 100 comprimé 200	<ul style="list-style-type: none"> Traitement d'entretien, une fois établies les doses minimales efficaces avec les formes simples. Substitution dose pour dose au départ, sachant qu'en raison d'une moins bonne biodisponibilité, les formes LP nécessiteront un supplément en doses de L-Dopa d'environ 30 %. D'une durée d'action plus longue que les formes simples, les formes LP peuvent être gênantes en cas de dystonies ou dyskinésies (sauf celles liées au pic plasmatique).
(LP = Libération prolongée)		N. B. Formes à ne pas ouvrir, ni dissoudre, ni mâcher, ni écraser.

➤ EVOLUTION DE LA MALADIE DE PARKINSON^{1, 2}

PRINCIPALES ETAPES DE LA MALADIE

Début de la maladie

Au début de la maladie, le patient est peu gêné. Les quelques signes de la maladie (micrographie, tremblement intermittent...) n'empêchent pas le patient de mener une vie pratiquement normale.

Devenir de la maladie

Peu à peu commence la période des complications évolutives. Le ralentissement global de l'activité motrice est alors net, ce qui gêne, voire empêche, certaines activités professionnelles et restreint la vie sociale et familiale du patient. Cette phase évolue sur plusieurs années ; l'apparition de chutes ou d'épisodes confusionnels annonce le troisième stade évolutif.

Stade de la perte d'efficacité de la L-Dopa

Ce stade apparaît très généralement chez des patients traités depuis plus d'une dizaine d'années. Lors de la perte d'efficacité du traitement, le handicap est alors important : la communication devient difficile, la marche impossible, des déformations articulaires peuvent apparaître, de même que de nombreux troubles psychiques, tels hallucinations et accès confusionnels.

COMPLICATIONS SOUS TRAITEMENT

Si les premières années de traitement à base de L-Dopa se montrent efficaces ("lune de miel"), on observe à terme le développement de troubles moteurs Dopa-induits (fluctuations motrices et dyskinésies) cf (V).

➤ SCHEMA THERAPEUTIQUE (Voir algorithmes)

Traitements médicamenteux (voir liste ci-dessous)

Les traitements médicamenteux de la maladie de Parkinson sont uniquement symptomatiques. L'objectif aujourd'hui est d'augmenter l'espérance de vie et d'assurer une qualité de vie satisfaisante, en retardant et atténuant les troubles moteurs tardifs iatrogènes ou primitifs. Bien que la L-Dopa reste le traitement de référence, on conseille désormais de retarder son emploi, au profit des agonistes dopaminergiques dans certains cas. L'âge de début et le niveau de gêne fonctionnelle sont les deux principaux facteurs qui conditionnent le choix du traitement.

Place de la rééducation fonctionnelle

Les malades atteints de la maladie de Parkinson peuvent bénéficier d'une rééducation dès les premiers symptômes francs de rigidité et d'akinésie. Le kinésithérapeute et l'orthophoniste vont transmettre un ensemble de techniques au patient pour améliorer divers handicaps moteurs touchant les fonctions essentielles : la locomotion, la déglutition, la parole et l'écriture. Le malade conserve ainsi plus longtemps son autonomie.

Place des traitements chirurgicaux

La chirurgie stéréotaxique peut être proposée aux patients parkinsoniens présentant des troubles moteurs sévères et des tremblements rebelles aux traitements médicamenteux.

Elle s'adresse le plus souvent à des sujets jeunes et n'est envisageable que si plusieurs conditions sont remplies :

- Maladie évoluant depuis plus de 5 ans,
- Bonne sensibilité à la L-Dopa,
- Bon contexte sociofamilial,
- Pas de troubles cognitifs ni psychiatriques.

Les résultats obtenus avec les interventions visant à produire une lésion (thalamotomie, pallidotomie) sont moins bons que ceux obtenus par stimulation chronique (pallidale, thalamique, sous-thalamique). Dans la grande majorité des cas, le bénéfice fonctionnel est très important et les doses de L-Dopa peuvent être réduites de l'ordre de 50 %. La morbidité chirurgicale est faible (< 1 %), et de nature principalement ischémique ou hémorragique. Les effets indésirables persistants, inhérents à la stimulation sous-thalamique sont moteurs (dysarthrie, hypophonie, troubles posturaux...).

L'allogreffe de neurones embryonnaires est une nouvelle arme thérapeutique en plein développement, mais elle tient encore du domaine de la recherche et soulève bien des questions bioéthiques.

Phase de déclin

Au stade de perte d'efficacité et de troubles psychiques que représente la phase de déclin, l'acharnement n'est pas la règle. En effet, lorsque les troubles psychiques sont très importants, la tolérance des traitements ne permet pas d'atteindre la posologie efficace. Il ne reste finalement que la L-Dopa qui demeure la mieux tolérée, à posologie modérée.

Pierre-Yves BERTHIER, Interne en Pharmacie

INDICATIONS AMM DES MEDICAMENTS UTILISES DANS LA MALADIE DE PARKINSON

L-Dopa + bensérazide : Modopar® + carbidopa : Sinemet®	.maladie de Parkinson
Agonistes dopaminergiques • Dérivés de l'ergot de seigle Bromocriptine : Bromo-Kin®, Parlodel® Neurologie	.1ère intention en monothérapie .1ère intention en association à L-Dopa .association au cours de l'évolution de la maladie
Lisuride : Dopergine®	.association précoce à L-Dopa pour ↘ les doses et retarder l'apparition des fluctuations d'activité .association en cours d'évolution de la maladie en cas d'épuisement ou de fluctuations d'activité
Pergolide : Celance®	.association à L-Dopa lors de l'apparition de complications motrices
• Autres agonistes Ropinirole : Requip®	.1ère intention en monothérapie .association à L-Dopa en cas d'épuisement ou de fluctuations d'activité
Piribédil : Trivastal®	.monothérapie ou association d'emblée ou secondairement à L-Dopa (formes essentiellement tremblantes)
Amantadine : Mantadix®	.maladie de Parkinson
Apomorphine : Apokinin®	.traitement d'appoint des fluctuations sévères de la Dopathérapie (phénomènes ON-OFF)
Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase de type B (MAO-B) Sélégiline : Déprényl®	.monothérapie pour différer le recours à L-Dopa .association à L-Dopa
Inhibiteur de la Catéchol-o-Méthyl-Transférase (COMT) Entacapone : Comtan®	.association uniquement à L-Dopa à l'apparition de fluctuations motrices
Anticholinergiques Trihexyphénydyle : Artane®, Parkinane® Tropatépine : Lepticur® - Bipéridène : Akineton®	.maladie de Parkinson

REFERENCES :

1. A. RASCOL et al. La Maladie de Parkinson. Acanthe - Masson Paris 1998.
2. ANAES, Fédération Française de Neurologie. Conférence de Consensus 3 mars 2000. La maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques
- + Références complémentaires : Textes des experts de la Conférence de Consensus publiés dans Rev Neurol (Paris) 2000 ; 156 : S2b.
3. E. BROUSSOLLE Place de la Dopathérapie dans le traitement initial de la maladie de Parkinson. 91-97.
4. A. DESTEE Quelles stratégies thérapeutiques sont à conseiller à la phase initiale de la maladie ? 109-118.
5. C. BREFEL-COURBON Quelles stratégies thérapeutiques sont à conseiller à la phase évoluée de la maladie de Parkinson. 120-159.
6. R.F. PFEIFFER Potential of Transdermal Drug Delivery in Parkinson's Disease. Drugs Aging 2002 ; 19 (8) : 561-570.