

Chapitre 1

LA MALADIE DE PARKINSON ET SES TRAITEMENTS

Ont contribué à l'élaboration, la rédaction
et la révision de cette section :

Line Beudet
Chantal Beauvais
Sylvain Chouinard
Manon Desjardins
Michel Panisset
Emmanuelle Pourcher
Valérie Soland

Maladie de Parkinson

Thalamus
Substance noire
Tronc cérébral
Noyau sous-thalamique
Globus pallidus
Putamen
Noyau caudé

Qu'est-ce que la maladie de Parkinson ?

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative qui se manifeste principalement par des troubles du mouvement. Contrairement à la situation qui existe dans beaucoup d'autres cas d'atteintes neurologiques, l'anomalie à la base de la maladie de Parkinson est connue. Elle s'explique par la perte de cellules dans une partie du cerveau que l'on nomme la substance noire. Ces cellules sont responsables de la production d'un élément chimique appelé dopamine, qui agit comme messenger entre les cellules du cerveau impliquées dans le contrôle du mouvement, d'où son appellation de neurotransmetteur. On estime qu'au moment où le diagnostic est prononcé, environ 80 % des cellules produisant la dopamine ont déjà cessé de fonctionner. La diminution significative de dopamine qui en résulte entraîne ainsi l'apparition des symptômes de la maladie de Parkinson.

Heureusement, plusieurs médicaments sont aujourd'hui disponibles pour pallier le manque de dopamine. Il est donc possible de contrôler adéquatement les symptômes de la maladie et de conserver ainsi une excellente qualité de vie plusieurs années après que la maladie a été diagnostiquée. Malheureusement, aucun médicament ne peut encore ralentir ou arrêter la progression de la maladie.

Cause de la maladie de Parkinson

On ne sait pas exactement ce qui cause la maladie de Parkinson. Certaines hypothèses offrent des pistes d'explications intéressantes, mais il faut savoir qu'elles ne permettent pas pour le moment d'en expliquer la cause exacte.

Parlons d'abord de l'hypothèse environnementale (toxique) selon laquelle des produits de l'environnement favoriseraient l'apparition de la maladie de Parkinson. Certains chercheurs prétendent, par exemple, que les gens des régions rurales sont plus à risque de développer la maladie de Parkinson ; leurs recherches mettent en cause des éléments comme l'eau de puits et les pesticides. Une fois de plus, ces affirmations n'ont jamais été prouvées; il s'agit encore de suppositions.

L'hypothèse génétique, quant à elle, découle de la découverte ces dernières années de gènes impliqués dans la maladie de Parkinson. On sait qu'une personne dont l'un des parents est atteint de la maladie présente un risque plus élevé d'être elle-même atteinte de la maladie. De récentes études ont par ailleurs démontré que la contribution

génétique est surtout importante chez ceux qui développent la maladie de Parkinson alors qu'ils sont jeunes.

Qui a tort ? Qui a raison ? La vérité se situe probablement dans la combinaison des facteurs toxiques et génétiques. Ainsi, par exemple, les gens les plus susceptibles de développer la maladie de Parkinson sont peut-être ceux qui ont une prédisposition génétique et qui, une fois exposés à certaines toxines environnementales, développeraient les symptômes de la MP.

Qui est touché par la maladie de Parkinson ?

On estime qu'environ 100 000 personnes au Canada sont atteintes de la maladie de Parkinson, dont 25 000 au Québec. Cette maladie peut se manifester chez le jeune adulte comme chez les personnes plus âgées. L'âge moyen d'apparition des premiers symptômes est d'environ 55 ans. Toutefois, on sait que le nombre de cas augmente avec l'âge. Ainsi, la maladie de Parkinson atteindrait 1 % de la population âgée de 65 ans et plus et 2 % des gens de 70 ans et plus.

De façon générale, quel que soit l'âge où la maladie se révèle, les symptômes sont assez similaires, mais on reconnaît certaines différences lorsqu'elle débute avant la quarantaine. Il semble que la dystonie (contraction musculaire involontaire) soit davantage fréquente chez les personnes plus jeunes et que celles-ci réagissent à un traitement à la lévodopa en présentant de façon plus précoce des fluctuations motrices et des dyskinésies (mouvements involontaires). En contrepartie, le tremblement est moins courant chez les sujets plus jeunes et les troubles cognitifs (atteinte de la mémoire, problèmes de concentration) sont également plus rares.

Comment faire le diagnostic de la maladie de Parkinson ?

La maladie de Parkinson n'est pas toujours facile à diagnostiquer. Comme c'est le cas pour d'autres problèmes de santé, il n'existe aucun test sanguin ou examen radiologique particulier pour confirmer sa présence avec certitude. Le diagnostic repose exclusivement sur les symptômes décrits par le patient et sur l'examen neurologique complet fait par le médecin.

Chez certains, le diagnostic de la maladie de Parkinson est facilité par une présentation classique comprenant notamment un tremblement de repos, un ralentissement des mouvements et de la raideur d'un seul côté du corps.

Cependant, les choses ne sont pas toujours aussi simples. Certains sujets atteints de la MP ne présentent pas, et ne présenteront jamais de tremblements de repos : c'est ce qu'on appelle les formes « akinéto-rigides », par opposition aux formes « tremblantes » où le tremblement de repos est présent. Par ailleurs, plusieurs autres maladies peuvent causer au début des symptômes semblables à ceux de la maladie de Parkinson ; on parle alors de syndrome parkinsonien, un sujet qui sera abordé plus loin. La distinction entre la maladie de Parkinson et un syndrome parkinsonien peut être souvent difficile à faire. On estime que même un expert, c'est-à-dire un neurologue spécialisé dans la

maladie de Parkinson, peut se tromper une fois sur trois dans l'établissement de son premier diagnostic. En l'absence de tests spécifiques, l'examen neurologique fait par le médecin devient l'outil diagnostique le plus important.

Chez un sujet souffrant de la maladie de Parkinson, les examens d'imagerie radiologique sont normaux. Cependant le médecin peut quand même demander certains tests, une scanographie par exemple, afin d'éliminer la présence possible de certaines autres maladies, notamment de légers accidents vasculaires cérébraux. D'autres examens plus spécialisés d'imagerie, en médecine nucléaire, pourraient être utiles pour dépister la maladie de Parkinson, mais dans l'état actuel des choses, ils sont principalement utilisés comme outils de recherche, et non pas comme tests diagnostiques.

Symptômes de la maladie de Parkinson

Quatre signes cardinaux sont à l'origine des manifestations cliniques de la maladie de Parkinson :

- 1- le tremblement de repos ;
- 2- l'akinésie et la bradykinésie;
- 3- la rigidité ;
- 4- l'instabilité posturale.

1- Tremblement de repos

Le tremblement de repos est le signe le plus connu de la maladie de Parkinson. Chez 70 % des sujets, il sera le premier symptôme. Il s'agit d'un tremblement qui commence généralement de façon unilatérale, d'un seul côté du corps, au niveau de la main ou du pied. Il se manifeste par des mouvements alternés de flexion et d'extension des doigts, d'adduction et d'abduction du pouce comme pour faire un geste d'émiettement. À mesure que la maladie progresse, le tremblement pourra éventuellement affecter les membres du côté opposé. La caractéristique principale de ce tremblement, est son atténuation lors de l'exécution de mouvements volontaires, ce qui le distingue des autres formes de tremblement.

2- Akinésie et bradykinésie

L'akinésie et la bradykinésie sont des signes qui, cliniquement, se définissent par une rareté (akinésie) et une lenteur (bradykinésie) des mouvements. Au niveau du visage, on observe une diminution de l'expression faciale et du clignement des yeux. Certains patients sont affectés par un excès de salive, conséquence directe d'un ralentissement de la déglutition.

La voix peut devenir monotone et basse. On note aussi des difficultés dans l'exécution des mouvements et une lenteur dans leur exécution. Cela se traduit par une diminution de la dextérité fine, le sujet aura du mal à boutonner ses vêtements, à se raser, une lenteur à la marche et une tendance à faire de petits pas.

3- Rigidité

La rigidité consiste en une augmentation du tonus musculaire. La plupart du temps, le patient rapporte une raideur et ne décrit pas d'autres manifestations cliniques de la rigidité. Il s'agit surtout d'un signe noté par le médecin lors de l'examen physique et particulièrement utile dans l'établissement du diagnostic. La rigidité peut se manifester par une diminution du balancement du bras du côté du corps affecté par la maladie de Parkinson.

4- Instabilité posturale

L'instabilité posturale est une manifestation tardive de la maladie de Parkinson, qui survient après de nombreuses années d'évolution. Elle se manifeste par des troubles de l'équilibre qui provoquent des chutes de plus en plus fréquentes. Il s'agit probablement du symptôme le plus incommode, puisque la mobilité est alors réduite et que la sécurité lors des déplacements est compromise. Si l'instabilité posturale apparaît très tôt, il y a une forte possibilité qu'elle soit symptomatique d'une autre maladie que la maladie de Parkinson classique, dite idiopathique.

En résumé, les principaux éléments qui permettent de poser un diagnostic de la maladie sont la présence de deux des trois facteurs suivants : le tremblement de repos, la bradykinésie et la rigidité. Enfin, il est important de savoir qu'une personne atteinte de la maladie de Parkinson peut aussi présenter d'autres symptômes, notamment :

- une dermatite séborrhéique (peau plus grasse, particulièrement en bordure du nez et des arcades sourcilières, et aussi cuir chevelu plus gras);
- une augmentation de la transpiration;
- une diminution de l'olfaction (odorat);
- de la constipation ;
- une augmentation de la fréquence urinaire;
- un étourdissement en se levant debout (hypotension orthostatique);
- des symptômes sensitifs non spécifiques : engourdissement, douleur, sensation de brûlure, impatience, fatigue;
- un trouble du sommeil;
- un état dépressif.

Évolution de la maladie de Parkinson

Comme la maladie de Parkinson est causée par une perte progressive des neurones dopaminergiques impliqués dans la maîtrise des mouvements volontaires, les gens consultent en général pour des problèmes moteurs. La première cause de consultation médicale est souvent un tremblement observé au repos. Parmi les autres causes les plus communes, on rapporte une perte de dextérité fine ou de la micrographie (écriture qui devient de plus en plus petite). Plus rarement, verra-t-on quelqu'un consulter à la suite d'un changement de posture ou encore pour un trouble de la marche. Il arrive aussi que certaines personnes éprouvent une douleur, le plus souvent au bras, en début de maladie. Enfin, la dépression, la fatigue et les modifications de la personnalité sont des signes pouvant à l'occasion précéder les difficultés motrices.

On estime que les patients consultent une ou deux années après l'apparition de leurs premiers symptômes. Selon les difficultés occasionnées par la maladie, le médecin décidera de prescrire ou non un médicament lors du diagnostic. Tous les spécialistes ne s'entendent pas sur le choix du traitement et le moment approprié pour le commencer. Une chose est cependant assurée, c'est que, dans la plupart des cas, le patient constate une diminution très importante de l'intensité des symptômes à la suite des premiers traitements, et ce, pour quelques années : c'est ce qu'on appelle familièrement la période de « lune de miel ».

L'évolution de la maladie dans le temps est très difficile à prédire. Certaines personnes atteintes de la maladie de Parkinson voient la progression de leurs symptômes s'étaler sur plusieurs décennies tandis que d'autres verront leur état se détériorer plus rapidement. Le tableau 1, ci-après, résume l'évolution typique de la maladie de Parkinson chez un sujet qui est non traité. Ce tableau présente un « portrait » très simplifié de l'évolution typique : la maladie commence d'un seul côté, puis atteint les deux côtés et, éventuellement, des problèmes d'équilibre apparaissent. Cependant, les traitements de la médecine moderne (médicaments ou chirurgies) font en sorte que peu de personnes atteignent aujourd'hui le stade 5.

STADE 1	Les symptômes sont unilatéraux et comprennent au moins deux des trois symptômes suivants : tremblement de repos, raideur et akinésie.
STADE 2	Les symptômes commencent à devenir bilatéraux et peuvent alors inclure des problèmes d'élocution, une posture déformée et des difficultés à marcher.
STADE 3	Les symptômes bilatéraux s'aggravent et des problèmes d'équilibre peuvent apparaître. L'autonomie de la personne n'est généralement pas affectée.
STADE 4	L'invalidité est présente, mais l'autonomie de la personne n'est généralement pas affectée. La bradykinésie est plus prononcée de même que les fluctuations, si elles sont présentes.
STADE 5	La personne est confinée à un fauteuil roulant ou doit rester alitée.

*Tableau 1 : L'évolution « typique » de la MP
Échelle de Hoehn et Yahr (1967)*

De nos jours, la maladie de Parkinson n'est pas considérée comme une maladie mortelle. Autrement dit, on n'en meurt pas directement. Par contre, dans les stades plus avancés de la maladie, certains problèmes liés à une infection, à une pneumonie, à des fractures occasionnées par une chute peuvent entraîner des conséquences sérieuses et devenir des causes de mortalité attribuées à la maladie de Parkinson.

Conditions confondues avec la maladie de Parkinson

Tremblement essentiel

Dans l'imaginaire populaire, c'est le tremblement qui est le plus souvent synonyme de maladie de Parkinson. De plus, cette maladie est régulièrement confondue avec le tremblement essentiel, une maladie habituellement d'origine familiale, qui se manifeste, à l'opposé de la maladie de Parkinson, uniquement par un tremblement. La personne n'est alors aucunement affectée par la lenteur et la rigidité caractéristiques de la maladie de Parkinson.

La différence fondamentale entre ces deux états, la maladie de Parkinson et le tremblement essentiel, réside dans le type de tremblement. Dans le premier cas, le tremblement se manifeste le plus souvent au repos et disparaît lorsque le sujet tente de faire une action. Dans le second, il est surtout présent lors de l'exécution d'une action, comme tenir une tasse. Malgré cette distinction théorique, différencier le tremblement essentiel du tremblement de repos associé à la maladie de Parkinson dans la pratique peut être complexe et demeure quelquefois une tâche difficile à réaliser.

Syndromes parkinsoniens

Les syndromes parkinsoniens réfèrent à un ensemble de maladies qui présentent des symptômes associés à la MP, comme la lenteur, le tremblement, la raideur et les troubles d'équilibre, mais qui sont aussi accompagnés de symptômes additionnels, familièrement désignés comme des « Parkinson plus ».

Voici la liste des différentes maladies qui peuvent être confondues avec la MP : paralysie supra-nucléaire, atrophie multisystémique, dégénérescence striato-nigrique, atrophie olivo-ponto-cérébelleuse, syndrome de Shy Drager, dégénérescence cortico-basale, maladie à corps de Lewy.

Il peut être très difficile pour le neurologue de faire un diagnostic précis en début de maladie. Les différences entre la maladie de Parkinson et un syndrome parkinsonien sont subtiles. Ainsi, la présence de symptômes non typiques de la maladie de Parkinson, comme une atteinte de la vision, des chutes précoces, des atteintes cognitives importantes, et la découverte de signes atypiques à l'examen clinique feront penser à un syndrome parkinsonien.

Un diagnostic de syndrome parkinsonien est souvent confirmé lors d'un traitement à la lévodopa parce que, dans ce cas, il y a très peu ou pas du tout de réponse à ce traitement pharmacologique. Les syndromes parkinsoniens ont souvent une évolution plus rapide que la maladie de Parkinson et, malheureusement, peu d'interventions thérapeutiques s'avèrent efficaces pour soulager la personne qui en est affectée.

Autres situations qui prêtent à confusion

D'une part, certaines médications peuvent provoquer des troubles du mouvement et entraîner des symptômes en tout point identiques à ceux de la maladie de Parkinson. Mentionnons, entre autres, les médicaments utilisés dans le traitement des psychoses

tels l'halopéridol (Haldol®) et le chlorhydrate de chlorpromazine (Largactil®) ou encore ceux prescrits pour combattre la nausée, comme le métoclopramide (Maxeran®) et le prochlorpérazine (Stémétil®). D'autre part, de nombreux petits accidents vasculaires cérébraux sont également une cause fréquente de parkinsonisme. Un examen scanographique permettra alors de confirmer les causes et le diagnostic.

Traitements médicamenteux disponibles et effets secondaires

Actuellement, plusieurs classes de médicaments permettent de réduire les symptômes causés par la maladie de Parkinson. Il importe de bien les connaître ainsi que les principes généraux qui guident le médecin traitant dans le choix de tel ou tel traitement. Le recours à de tels médicaments peut entraîner des effets secondaires, à propos desquels il faut également être bien informé.

Six classes de médicaments sont actuellement disponibles : la lévodopa, les agonistes dopaminergiques, les anticholinergiques, l'amantadine, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase B (MAO-B) et les inhibiteurs de la COMT. Ces classes de médicaments font appel à deux stratégies :

Le remplacement du neurotransmetteur manquant, la dopamine, par quatre types de médicaments :

- les précurseurs de la dopamine (DA) : la lévodopa ;
- les inhibiteurs de la dégradation de la dopamine : les inhibiteurs de la MAO-B (sélégiline) et inhibiteurs de la COMT (entacapone, tolcapone) ;
- les agonistes dopaminergiques : médicaments jouant le même rôle que la dopamine en se fixant sur les récepteurs de la DA ;
- le libérateur de dopamine : (hydrochlorure d'amantadine).

Le rééquilibrage entre les niveaux d'acétylcholine et de dopamine :

- les anticholinergiques (trihexyphénidyl, procyclidine, éthopropazine, diphenhydramine)

Lévodopa

Il s'agit du médicament le plus efficace à ce jour pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson. La lévodopa est absorbée au niveau intestinal et transportée par le système sanguin jusqu'au cerveau. Une fois dans le cerveau, elle est transformée en dopamine et stockée au niveau des cellules nerveuses pour remplacer la dopamine manquante. La lévodopa est toujours combinée à un inhibiteur périphérique, soit le carbidopa dans le Sinemet® ou le benserazide dans le Prolopa®, ce qui a pour effet de ralentir la transformation périphérique de dopamine et de permettre à une plus grande quantité de lévodopa d'entrer au niveau du cerveau. Cette façon de procéder réduit aussi les effets secondaires tels la nausée et les vomissements.

La médication la plus fréquemment utilisée au Canada est le Sinemet®. Les préparations courantes sont Sinemet® 100/10, 100/25, 250/25 et les préparations à libération prolongée, Sinemet CR® 100/25 et 200/50. Le Sinemet CR® est absorbé plus lentement et son effet est plus soutenu, donc moins de doses sont requises par jour.

La prise de lévodopa améliore l'état de la majorité des patients en ce qui a trait à la rigidité et à la bradykinésie. Par ailleurs, son effet sur le tremblement est très variable et

elle est peu efficace pour traiter l'instabilité posturale. Lorsque des doses élevées de ce produit (supérieures à 1500 mg) ne provoquent pas d'améliorations sensibles chez le sujet soumis à ce traitement, il y a lieu de penser à un autre diagnostic que celui de la maladie de Parkinson idiopathique.

Pendant un certain temps, des chercheurs ont émis l'hypothèse qu'une stimulation plus continue des récepteurs dopaminergiques avec la formulation CR du Sinemet® pouvait réduire l'incidence des complications motrices telles les fluctuations motrices et les dyskinésies. Cependant après une étude de cinq ans, au cours de laquelle ils ont comparé la formulation standard avec le CR, ils ont constaté qu'il n'y avait pas de différence dans l'apparition de ces complications.

Agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques agissent en stimulant les récepteurs dopaminergiques au niveau du cerveau et en s'y fixant comme le ferait la dopamine produite naturellement. Il s'agit de la classe de médicaments la plus efficace après la lévodopa.

Il existe quatre agonistes dopaminergiques actuellement sur le marché au Canada : la bromocriptine (Parlodel®), le pergolide (Permax®), le pramipexole (Mirapex®) et le ropinirole (Requip®). Ils se distinguent par leur action respective, chacun stimulant de façon plus ou moins différente les sous-classes de récepteurs dopaminergiques et leur formulation moléculaire. Le Parlodel® et le Permax® ont été les premiers agonistes disponibles sur le marché. Le Mirapex® et le Requip® sont des formulations plus récentes.

Bien qu'il n'y ait pas eu d'étude pour les comparer directement, il ne semble pas y avoir de différences majeures entre les différents agonistes en ce qui a trait à leur efficacité, leur facilité d'utilisation ou leurs effets secondaires. Ils doivent tous être prescrits à de très faibles doses et celles-ci seront augmentées très lentement pour éviter les effets secondaires

Les agonistes ont démontré leur efficacité comme traitement initial de la MP et aussi en association avec la lévodopa dans les stades plus avancés de la maladie. Ils peuvent être utilisés de façon adjuvante avec la lévodopa dans les stades modérés à avancés de la maladie, chez les personnes présentant des fluctuations motrices.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase B (MAO-B)

La sélégiline est un inhibiteur irréversible de la monoamine oxydase B. Au niveau du cerveau, la MAO-B est partiellement responsable de la dégradation de la dopamine. Ainsi, la sélégiline potentialise l'effet symptomatique de la lévodopa. Elle peut aussi exacerber les effets secondaires tels les dyskinésies, les hallucinations, la nausée, etc.

Au milieu des années 1990, la question s'est posée, à savoir si la sélégiline avait un effet neuroprotecteur, c'est-à-dire si elle pouvait ralentir la progression de la maladie de Parkinson. Une première grande étude multicentrique, l'étude DATATOP, a permis de

suivre 800 personnes au stade précoce de la maladie de Parkinson, qui n'avaient donc pas besoin de traitement de lévodopa. Un groupe reçut de la sélégiline ; l'autre, un placebo. Les chercheurs voulaient ainsi établir combien il s'écoulerait de temps avant que chacun des sujets manifeste des symptômes nécessitant la prescription de lévodopa. Les utilisateurs de sélégiline sortirent gagnants de l'expérience. Ce sont les gens qui avaient absorbé des placebos qui durent être traités à la lévodopa en premier. Par contre, on n'a pu établir de façon claire si la situation était due à un ralentissement de la progression de la maladie ou à une diminution des symptômes directement reliés à la sélégiline.

Par la suite, d'autres études ont suggéré quand même un possible effet neuroprotecteur de la sélégiline, mais cette conclusion est loin d'être prouvée hors de tout doute. De plus, si ce médicament peut ralentir la progression de la maladie, ce n'est que d'une façon très légère.

La sélégiline peut donc être utilisée en monothérapie chez de jeunes personnes dont la maladie est au stade précoce, car ils ont alors des symptômes peu handicapants, ou en association avec la lévodopa chez les personnes ayant des fluctuations motrices.

Inhibiteurs COMT

La catechol-O-méthyl transférase (COMT) est une des molécules responsables de la dégradation de la lévodopa et de la dopamine. Les inhibiteurs COMT bloquent l'action de cet enzyme tant au niveau de l'intestin que du cerveau. En ralentissant sa dégradation, la lévodopa est donc plus disponible au niveau du cerveau.

Le tolcapone (Tasmar®) est un inhibiteur puissant du COMT. Il a été retiré du marché canadien, sauf pour certains patients qui le prenaient déjà, à cause d'un problème de toxicité du foie. Il est prescrit à raison de 100 mg ou 200 mg trois fois par jour. En association avec la lévodopa chez les patients ayant des fluctuations motrices, il permet de réduire le temps off, d'augmenter le temps on et de réduire le nombre de doses journalières de lévodopa. Par ailleurs, le tolcapone augmente souvent les dyskinésies, ce qui nécessite alors une réduction de la dose de lévodopa, d'environ 25-50 %.

L'entacapone (Comtan®) est un inhibiteur COMT périphérique, administré par dose de 200 mg avec chaque prise de lévodopa. Chez les personnes ayant des fluctuations motrices, il permet de réduire le temps off, d'augmenter le temps on, de prolonger la durée de la réponse motrice à la lévodopa.

Anticholinergiques

Les anticholinergiques ont été les premiers médicaments utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson. Même si des médicaments plus spécifiques sont apparus ultérieurement sur le marché, ils s'avèrent encore utiles, principalement dans le traitement du tremblement. Il faut toutefois savoir que le tremblement est souvent l'un des symptômes difficiles à contrôler avec la médication.

Parmi les différents anticholinergiques, on retrouve les médicaments suivants : le trihexyphénydyl (Artane®), orphénadrine (Disipal®), benztropine (Cogentin®), procyclidine (Kémadrin®), diphenhydramine (Benadryl®) et éthopropazine (Parsitan®).

Amantadine

L'amantadine (Symmetrel®) est un agent antiviral dont on a découvert l'action antiparkinsonienne de façon fortuite. Ses mécanismes d'action ne sont pas très bien connus. Il stimulerait la libération de dopamine dans le cerveau. Il peut être utilisé en monothérapie, au moment où la maladie est au stade très précoce, ou en association avec d'autres médicaments lorsqu'il y a constat d'évolution de la maladie. Les doses habituelles sont de 100 mg, deux ou trois fois par jour. Plus récemment, il a été démontré que l'amantadine pouvait aussi réduire la sévérité des dyskinésies.

Choix du traitement

La décision d'amorcer un traitement dépend de plusieurs facteurs. En général, il s'impose lorsque les symptômes empêchent le patient de mener une vie normale sur le plan personnel, social ou professionnel. D'autres facteurs, tels l'âge du patient, le côté atteint : dominant ou non dominant, et les symptômes principaux comme le tremblement, la bradykinésie, la difficulté à se déplacer, devront aussi être pris en considération.

Le but principal du traitement est d'atténuer les symptômes de la MP pour permettre à la personne qui en est atteinte de vaquer à ses activités quotidiennes. Des suivis médicaux réguliers permettront de bien comprendre l'évolution de la maladie et de s'assurer que la médication demeure appropriée et que les effets secondaires soient contrôlés le mieux possible.

Une fois la décision prise d'entreprendre un traitement médicamenteux, l'étape suivante est de choisir le ou les médicaments. Lorsque le tremblement est le symptôme prédominant et que la rigidité et la bradykinésie sont relativement légères, les anticholinergiques peuvent être envisagés comme premier traitement. L'amantadine peut aussi être un excellent choix pour certaines personnes. La sélégiline, qui peut retarder le besoin de lévodopa chez les gens dont la maladie est encore à un stade précoce, peut aussi être utilisée occasionnellement comme traitement initial.

Une personne atteinte peut avoir besoin d'un effet antiparkinsonien plus marqué lorsque les symptômes sont plus sévères. D'autres décisions s'imposent alors quant au choix des médicaments. La lévodopa est actuellement le médicament le plus efficace pour traiter la MP. Son utilisation à long terme pourrait cependant contribuer au développement de complications, comme les fluctuations motrices et les dyskinésies (voir section : recherche médicale p. 35).

Comment prévenir ou retarder ces complications indésirables ? Devrait-on débiter le traitement de la MP en choisissant d'abord les agonistes dopaminergiques au lieu de la lévodopa ? Ce questionnement est particulièrement pertinent chez les jeunes patients.

Ces derniers étant plus à risque d'être affectés de fluctuations motrices et de dyskinésies, leur qualité de vie, dans une perspective à long terme, se doit d'être un élément à considérer dans le choix du traitement pharmacologique.

Récemment, les résultats de trois recherches visant à répondre à cette question ont été publiés. Ces études avaient pour but de comparer l'effet à long terme de l'utilisation de la lévodopa ou d'un agoniste (ropinirole, pramipexole ou pergolide) comme traitement initial. Les résultats ont démontré que l'incidence de dyskinésies est moindre chez ceux ayant été traités avec un agoniste dopaminergique.

À la lumière de ces récentes données, la tendance est d'opter pour l'utilisation d'un agoniste en début de maladie. Il est cependant important de réaliser que les agonistes peuvent être légèrement moins efficaces pour le contrôle des symptômes moteurs. Il est à noter aussi que l'utilisation d'un agoniste en première instance n'est pas recommandée chez les sujets âgés ou qui présentent une atteinte cognitive, étant donné le risque plus grand d'effets secondaires avec ceux-ci.

Effets secondaires des médicaments

Lévodopa

La lévodopa est actuellement disponible sous deux formulations : le Sinemet® ou le Prolopa®. Les effets secondaires les plus fréquents qui y sont associés sont: la nausée, les vomissements, le manque d'appétit et la constipation. Lorsque cette médication est prise avec des aliments, les nausées et les vomissements peuvent être atténués. La lévodopa peut aussi provoquer de l'hypotension orthostatique qui se manifeste par des étourdissements au lever ou une sensation de fatigue.

L'utilisation de la lévodopa peut entraîner l'apparition d'hallucinations visuelles. Celles-ci ne sont souvent pas menaçantes au début et peuvent progresser vers des situations plus inquiétantes. Des cauchemars et une agitation nocturne avec un sommeil fragmenté peuvent précéder la survenue de ces hallucinations visuelles et des délires.

Agonistes dopaminergiques

Il existe actuellement deux familles d'agonistes dopaminergiques.

L'« ancienne », consistant en Parlodel® et Permax®, peut occasionner le même type d'effets secondaires que lors de l'utilisation de la « nouvelle famille » d'agonistes, qui regroupe Requip® et Mirapex®. Tous les agonistes dopaminergiques peuvent entraîner les mêmes complications que la lévodopa, soit de l'hypotension orthostatique, de la constipation, des nausées et des vomissements. Comme lors de l'utilisation de la lévodopa, l'organisme s'habitue à ces médicaments et les effets secondaires peuvent disparaître à court ou à moyen terme. Cette tolérance s'acquiert plus facilement si le médicament est utilisé progressivement et lentement. Il est important de noter que l'utilisation du Parlodel® et du Permax® a été associée très rarement au développement d'une fibrose au niveau pulmonaire qui exige l'arrêt du médicament. Il arrive aussi que les agonistes causent de l'œdème (enflure) aux chevilles. Certains effets secondaires,

les mêmes que ceux provoqués par la lévodopa, sont aussi communs à toutes les médications dopaminergiques : risques d'hallucinations visuelles, d'interprétations délirantes et de confusion.

Un autre problème particulier, rapporté occasionnellement, et plus souvent avec l'utilisation des agonistes, est l'induction d'un effet désinhibiteur. Il s'ensuit une désinhibition sexuelle, avec augmentation de la libido (hypersexualité), l'adoption de compulsions alimentaires ou d'un comportement de joueur pathologique. Ces problèmes, exceptionnellement rencontrés, peuvent être liés à une prédisposition personnelle.

Un problème particulier, qui a fait l'objet d'une plus grande attention récemment avec les nouveaux agonistes, mais qui semble aussi être associé à toute thérapie dopaminergique, se manifeste par de la somnolence importante durant la journée, associée directement à la médication. Cet état semble plus marqué si le sommeil est perturbé et fragmenté durant la nuit et le plus souvent observé chez des personnes âgées présentant des changements cognitifs.

Inhibiteurs des enzymes de dégradation de la dopamine

Les médicaments de cette catégorie sont la sélégiline et les inhibiteurs de la COMT (entacapone et tolcapone). La sélégiline est un inhibiteur de la MAO-B et renforce la stimulation dopaminergique de façon indirecte. Elle peut avoir un effet stimulant, causer de l'anxiété ou entraîner de l'insomnie. Après un certain temps, si les dyskinésies à la lévodopa sont trop invalidantes, la sélégiline doit être cessée. L'entacapone et le tolcapone sont des inhibiteurs de la COMT qui renforcent l'activité dopaminergique de façon indirecte en allongeant la durée d'efficacité de chaque comprimé de lévodopa. Tout comme la sélégiline, les inhibiteurs de la COMT peuvent potentialiser les effets dopaminergiques tels les dyskinésies, les nausées, les vomissements et les étourdissements au lever, et même les hallucinations. Occasionnellement, car cet effet secondaire est rare, le sujet peut être indisposé par des diarrhées.

Anticholinergiques

Ces médicaments, comme le Cogentin®, l'Artane®, le Parsitan®, sont utilisés le plus souvent en début de maladie pour contrôler le tremblement. Ils ont de nombreux effets secondaires : sécheresse de la bouche, difficulté à uriner, rétention urinaire, constipation, vision trouble, effets négatifs sur l'attention et la mémoire, hallucinations, confusion et délire. Étant donné ces nombreux effets secondaires, ce type de médication n'est pas utilisé dans les stades plus avancés de la maladie, surtout chez les sujets plus âgés ou souffrant d'une atteinte cognitive.

Autres considérations

Les médications antiparkinsoniennes doivent être débutées à petites doses et lentement. De plus, elles ne peuvent être cessées de façon abrupte.

Il importe aussi de savoir que certains médicaments peuvent être mal tolérés par la personne atteinte de la maladie de Parkinson, entre autres ceux qui ont un effet direct sur le cerveau et bloquent la dopamine, aggravant ainsi les symptômes de la maladie. Ces médicaments sont surtout utilisés dans le traitement des psychoses ou comme tranquillisants. C'est le cas des neuroleptiques tels l'halopéridol, le mellaril, le nozinan, etc. D'autres médicaments utilisés pour les problèmes digestifs (Maxeran®) ou les problèmes de santé mentale (Epival®) peuvent également provoquer ou aggraver les symptômes parkinsoniens. Les marques déposées susmentionnées ne sont que quelques exemples de médicaments qui doivent faire l'objet d'une attention particulière de la part de l'utilisateur.

Enfin, une complication rare initialement associée aux nouveaux agonistes, qui se manifeste par des attaques subites de sommeil, a été rapportée récemment. La réaction peut se produire au moment où le sujet est en pleine période d'activité ; par exemple, lorsqu'il est au volant de sa voiture. Cette forme de somnolence brutale, qui n'est précédée d'aucune période de somnolence légère, a été source d'accidents et a obligé le ministère de la Santé à émettre un avertissement auprès des patients qui consommaient du Mirapex® ou du Requip®. Ceux-ci ont dû cesser de conduire leur voiture. Il importe de préciser ici que cette complication ne semble pas spécifique aux nouveaux agonistes et que d'autres médicaments utilisés dans le traitement de la MP ont aussi été mis en cause dans des situations semblables. Aussi, des études supplémentaires sont en cours pour vérifier la fréquence de cet incident particulièrement grave et permettre au médecin de dépister les personnes à risque.

Quelques conseils :

Que faire :

En cas de nausées ?

La nausée est un problème fréquemment rencontré lors de l'administration de tout agent dopaminergique. Lorsque la nausée est directement reliée à l'absorption de la lévodopa, il est préférable de prendre le médicament avec de la nourriture. Les préparations à libération continue, comme Sinemet CR®, sont aussi moins susceptibles de produire cet effet secondaire. Si la nausée persiste, il est conseillé de prendre du carbidopa, un médicament qui peut être obtenu gratuitement, sur demande, comme médicament d'exception.

Enfin dans les cas persistants de nausées reliées à l'absorption d'agonistes ou de lévodopa, il existe un médicament, prescrit sous ordonnance, qui peut aider à diminuer le problème ; il s'agit de la dompéridone, vendue sous le nom de Motilium®.

En cas de problèmes d'hypotension orthostatique ? ou d'étourdissements en se levant ?

La maladie de Parkinson peut, à elle seule, être la cause de ces situations. La médication peut aussi provoquer ce genre de problèmes. En général, des moyens non

médicamenteux, comme le port de bas support et l'augmentation de l'apport hydrosodique dans le menu quotidien, c'est-à-dire l'ajout de sel, peuvent corriger ce genre de problèmes. Si ces méthodes sont insuffisantes, il faut songer à ajouter une médication, telle la dompéridone, vendue en pharmacie sous le nom de Motilium®) ou encore un sympathomimétique, comme l'Amatine®.

Chirurgie

Options chirurgicales dans la maladie de Parkinson

Les neurochirurgies appliquées à la maladie de Parkinson ne datent pas d'hier. Avant même la découverte d'une médication efficace pour traiter la MP, on tentait de soulager le tremblement et la rigidité en pratiquant des lésions au niveau du cerveau. Les premières interventions étaient particulièrement invasives avec des résections de parties du cortex (la substance grise) responsables du mouvement. Par la suite, la source des manifestations de la maladie a été mieux localisée au niveau des ganglions gris centraux, lesquels sont devenus les cibles préférées des neurochirurgiens. Des thalamotomies et pallidotomies (voir glossaire) ont donc été pratiquées à partir de 1955.

Vers 1970, la lévodopa a fait son apparition et s'est avérée si efficace que les recours à l'intervention chirurgicale ont diminué. Ce n'est que plusieurs années plus tard que les interventions chirurgicales sont redevenues « à la mode ». Depuis les années 1990, la pallidotomie a recommencé à être pratiquée, non plus pour les problèmes de rigidité, mais pour tenter de contrecarrer les dyskinésies qui surviennent après une exposition prolongée à la lévodopa et aux autres agents antiparkinsoniens. Quant à la thalamotomie, elle a continué à être recommandée pour les cas de tremblements sévères.

Une autre cible neurochirurgicale a été découverte vers 1995, qui, lorsqu'elle est neutralisée, permet de contrôler non seulement les tremblements et les dyskinésies, mais aussi la rigidité, les troubles de la posture et de la démarche. Il s'agit du noyau sous-thalamique. Celui-ci est cependant de plus petite structure que le thalamus ou le globus pallidus. L'implantation d'électrodes est préférée dans ce cas. La stimulation à l'aide d'électrodes évite d'endommager des cellules au pourtour de la cible et permet de régler le degré d'inhibition des cellules cibles en modifiant le voltage du courant électrique fourni par des piles ajustables. Il s'agit donc de positionner au niveau du noyau une électrode branchée par un câble qui court sous la peau jusqu'à une pile réglable habituellement installée au niveau du thorax.

La stimulation sous-thalamique est l'opération la plus recommandée en ce moment. Elle permet de diminuer de façon significative la quantité de médicaments nécessaires au contrôle de la maladie. Puisque le stimulateur est réglable, il est possible de modifier la puissance de la stimulation selon l'évolution de la maladie.

Indications chirurgicales

C'est à cause de risques sérieux de complications, bien que rares, que l'évaluation des candidats à l'intervention chirurgicale est si importante. Seuls les patients dont le diagnostic ne fait aucun doute et pour qui les chances de succès apparaissent les plus probables sont sélectionnés. Les critères habituels, tremblement de repos, rigidité, bradykinésie et début asymétrique, bonne réponse aux agents dopaminergiques et absence de symptômes pouvant suggérer un autre diagnostic, doivent avoir été identifiés. De plus, il doit avoir été démontré que les traitements pharmacologiques ne

réussissent plus à contrôler les manifestations de la maladie d'une façon satisfaisante. Les patients qui présentent des troubles significatifs de la mémoire, souffrent d'hallucinations ou d'une dépression importante non contrôlée ne sont pas considérés comme candidats. Leur cas peut toutefois être reconsidéré après traitement des hallucinations ou de la dépression, à la suite d'une période de stabilité.

Une évaluation de la réponse à la lévodopa est effectuée pour bien déterminer les manifestations de la maladie. Le patient doit s'abstenir de tout traitement antiparkinsonien pendant dix-huit heures avant d'être soumis à une évaluation. Il sera de nouveau évalué après qu'il aura absorbé une dose unique de lévodopa. Cette évaluation peut durer jusqu'à quatre heures. Une évaluation neuropsychologique préopératoire est requise chez tous les patients.

Chacune des interventions chirurgicales a par ailleurs ses indications propres. Les thalamotomies sont pratiquées principalement pour réduire le tremblement. On peut aussi y avoir recours dans le cas de dystonies comme manifestations de la MP. Les pallidotomies sont réservées aux patients dont les dyskinésies représentent le problème majeur. Il ne semble pas que les thalamotomies et les pallidotomies améliorent les troubles de posture et de démarche de façon significative.

Les stimulations sous-thalamiques sont indiquées pour les patients souffrant de dyskinésies, de fluctuations motrices, de troubles de posture et de démarche et de tremblements. Étant donné que les patients présentant soit un tremblement important, soit des dyskinésies auront tôt ou tard les autres symptômes et signes de la maladie, plusieurs groupes recommandent la stimulation sous-thalamique plutôt que les interventions chirurgicales précédentes.

Suivi

La durée de l'hospitalisation après ces interventions chirurgicales est relativement courte, mais ce temps permet de réajuster les médicaments ou de procéder à une première mise au point des stimulateurs. Dans le cas des interventions lésionnelles, un suivi sera fait après trois mois. Dans le cas de stimulation, les patients seront revus, en clinique externe, à une fréquence d'une à deux semaines pendant un mois, puis aux mois pendant deux mois. C'est à ce moment que la médication et la puissance des stimulateurs seront ajustées.

De façon générale, les patients sont réévalués en neuropsychologie trois mois après l'intervention chirurgicale. À peu près à la même époque, ils sont soumis à une autre évaluation neurologique après avoir cessé la médication antiparkinsonienne pendant 18 heures.

Complications chirurgicales

Malgré les résultats spectaculaires obtenus avec les interventions chirurgicales, il ne faut pas perdre de vue que les interventions chirurgicales actuelles ne guérissent pas la MP et comportent certains risques. Moins de 7% des interventions connaissent une

complication majeure. Ainsi, il peut y avoir un saignement dans le cerveau par suite du bris d'un vaisseau sanguin lors du passage du leucotome ou de l'électrode. Ces hémorragies peuvent être relativement mineures et se résorber en ne laissant que très peu de séquelles, mais elles peuvent aussi être plus importantes et causer des handicaps permanents.

Malgré une localisation préopératoire précise, il est aussi possible que des structures avoisinantes soient touchées, ce qui peut causer des troubles neurologiques indésirables.

Dans le cas de pose de stimulateurs, l'implantation d'un corps étranger peut augmenter le risque d'infection. Les électrodes peuvent aussi se déplacer et nécessiter une intervention pour les remettre en place. Les piles doivent habituellement être remplacées à l'intérieur d'une période de deux à sept ans.

Résultats

Jusqu'à présent, les résultats des différents groupes qui pratiquent les interventions chirurgicales dans la maladie de Parkinson sont concordants. Dans 90 % des cas, le tremblement d'une main disparaîtra à la suite d'une thalamotomie. Cependant, le tremblement de l'autre main nécessitera une deuxième thalamotomie, du côté opposé. De façon similaire, les dyskinésies seront mieux contrôlées avec une pallidotomie controlatérale. Il faut savoir que le cerveau droit contrôle les mouvements des membres gauches, et vice versa.

Dans le cas des stimulations sous-thalamiques, bien que tous les patients connaissent une amélioration, les résultats sont plus variables. La quasi-totalité des patients ressentent une plus grande stabilité à la suite de l'absorption de leurs médicaments et connaissent ainsi moins de périodes off. Certains ont connu une amélioration spectaculaire de la marche, de la voix, des mouvements fins, lesquels sont nécessaires à l'écriture par exemple. D'autres ont vu un syndrome douloureux disparaître.

En somme, les résultats de toutes ces opérations sont relativement stables. Et, un autre aspect non négligeable, les stimulateurs permettent de meilleurs ajustements, compte tenu du fait que les sujets sont confrontés à l'évolution progressive de la maladie.

Voies d'avenir

Les interventions décrites ci-dessus donnent des résultats déjà très satisfaisants. Malgré tout, plusieurs avenues permettant d'espérer d'autres améliorations peuvent être identifiées. Bien que les indications actuelles soient relativement bien acceptées de la communauté scientifique, elles peuvent sûrement être élargies. Devrait-on abandonner les pallidotomies et les thalamotomies au profit des stimulations sous-thalamiques ? Plusieurs patients se portent encore admirablement bien de nombreuses années après ces interventions. Certains groupes ont déjà procédé à des lésions au niveau des noyaux sous-thalamiques au lieu d'implanter des stimulateurs. Si cette approche

s'avérait aussi efficace que la précédente, elle permettrait de se passer des stimulateurs avec leur coût et les risques qui y sont associés.

Enfin, le domaine des transplantations de cellules dopaminergiques s'est beaucoup développé dernièrement. Des études ont démontré des résultats encourageants à partir de cellules foetales humaines et porcines. D'autres sources de cellules sont aussi à l'étude. Cependant plusieurs questions devront être résolues avant que ces techniques soient rendues disponibles en tant que thérapie.

Pour un traitement optimal, des thérapies combinées

Bien que le traitement de la maladie de Parkinson soit d'abord pharmacologique, l'adjonction de différentes thérapies en complément à la médication s'avère très efficace pour mieux contrôler certains symptômes ou même en retarder l'apparition. Ainsi la posture, la marche, l'équilibre, la rigidité, l'endurance et le contrôle de la douleur sont susceptibles d'être améliorés par la physiothérapie. Le maintien de l'autonomie dans tous les aspects de l'activité quotidienne et domestique pourra être favorisé par une évaluation et un suivi en ergothérapie. La communication et la parole sont maintenues ou corrigées par des interventions en orthophonie. Une consultation en nutrition peut être utile pour améliorer l'efficacité des médicaments ou en contrer les effets secondaires. Une approche globale améliore donc grandement le traitement des personnes atteintes de la maladie de Parkinson et peut leur assurer une meilleure qualité de vie.

Approches alternatives

Que faut-il penser des médecines douces et des thérapies alternatives ?

L'engouement pour les approches alternatives en santé ne cesse d'augmenter. On entend parler fréquemment de massothérapie, de chiropractique, d'acupuncture, d'ostéopathie, d'homéopathie, de phytothérapie, d'aromathérapie, de pressothérapie, de réflexologie, et ces médecines douces sont de plus en plus considérées comme des avenues alternatives à ce que l'on appelle la médecine traditionnelle. S'il est vrai qu'il n'y a pas de mal à se faire du bien, il faut cependant aborder ces voies thérapeutiques avec prudence et discernement. Par exemple, choisir un type de massage qui s'adapte à ses besoins, à sa condition et à son niveau d'énergie.

Lorsqu'on est atteint de la maladie de Parkinson, il est essentiel de s'informer de la qualité et des vertus de toutes ces approches, car certaines seront mieux adaptées que d'autres. Les meilleurs choix thérapeutiques, qu'ils soient traditionnels ou alternatifs, sont ceux qui sont faits de façon éclairée. Les avenues à privilégier ou à éviter peuvent faire l'objet d'une discussion lors d'une visite chez le médecin, afin de permettre à la personne concernée de planifier des interventions susceptibles d'être efficaces pour son bien-être et sa santé.