

Traitement de la maladie de Parkinson

Deuxième partie

Réduire les fluctuations motrices sous lévodopa

Résumé

● Environ 40 % des patients atteints de maladie de Parkinson traités par *lévodopa* souffrent de fluctuations motrices après 4 à 6 années d'utilisation.

● Comment lutter contre les fluctuations motrices et les dyskinésies apparaissant sous dopathérapie ? Pour répondre à cette question, nous avons réalisé une synthèse de l'évaluation disponible selon la méthode habituelle de *Prescrire*.

● Adapter la posologie de la *lévodopa* en fractionnant la dose quotidienne est une des manières de réduire les dyskinésies et fluctuations motrices. L'amélioration apportée par la forme à libération prolongée de la *lévodopa* semble faible, mais sans effet indésirable additionnel.

● D'après une évaluation chez environ 3 000 patients, l'ajout d'un agoniste dopaminergique à la *lévodopa* diminue d'une heure et demi en moyenne la durée quotidienne des phases "off", mais augmente l'incidence des dyskinésies et des hallucinations. Le *pramipexole*, un agoniste non dérivé de l'ergot de seigle qui n'expose pas aux fibroses, est l'agoniste dopaminergique le mieux évalué dans cette situation. Mais il n'est pas démontré qu'il soit plus intéressant que le *ropinirole*.

● Selon une synthèse de 2 essais *rasagiline* versus placebo chez 748 patients traités par *lévodopa*, l'ajout de *rasagiline* réduit en moyenne d'environ une heure la durée quotidienne des phases "off". Les essais de la *sélégiline* sont moins probants. Ces médicaments exposent à des troubles du rythme car-

diaque, des accidents vasculaires cérébraux et des infarctus du myocarde. Il existe un doute quant à un surcroît de mortalité sous *sélégiline*.

● D'après une évaluation chez environ 4 000 patients, l'ajout d'*entacapone* ou de *tolcapone* à la *lévodopa* réduit d'environ une heure en moyenne la durée quotidienne des phases "off". Le risque d'hépatite fulminante mortelle rend défavorable la balance bénéfices-risques de la *tolcapone*. L'*entacapone* expose à de nombreuses interactions médicamenteuses et augmente peut-être le risque de cancer de la prostate.

● L'*apomorphine* en injection sous-cutanée par stylo injecteur lève en 20 minutes en moyenne les blocages survenant lors des phases "off". En perfusion sous-cutanée continue, elle est de maniement délicat. Elle expose à des hallucinations et syndromes confusionnels, et provoque des nodules aux points de perfusion.

● Selon un essai, la forme gel duodénal de *lévodopa* + *carbidopa* améliore les troubles moteurs. Mais elle nécessite une stomie digestive, source de nombreux effets indésirables.

● L'*amantadine* a peut-être un effet, de faible ampleur, en termes de réduction des dyskinésies. Pour réduire les dyskinésies, la balance bénéfices-risques de la *clozapine* est défavorable.

● La stimulation électrique du noyau ventral du noyau sous-thalamique est la méthode de stimulation cérébrale profonde la mieux évaluée, en 2011. Trois essais randomisés versus traitement médical optimisé chez un total de 777 patients ont établi que cette technique améliore globalement ►►



©Yves Talensac/Photononstop

Préambule

Dans une première partie de ce dossier, nous avons abordé le traitement médicamenteux initial des troubles moteurs de la maladie de Parkinson.

Dans cette partie, nous abordons les traitements médicamenteux et chirurgicaux des troubles moteurs à un stade avancé de la maladie.

Dans un prochain numéro, nous aborderons le traitement des troubles psychiques dont souffrent parfois les personnes atteintes de la maladie de Parkinson.

©Prescrire

► la qualité de vie, diminue les symptômes moteurs, et augmente d'environ 4 heures par jour en moyenne la durée passée en phase "on" sans dyskinésie.

● Les risques liés à la stimulation cérébrale profonde sont importants, avec une mortalité d'environ 1 %, notamment par hémorragie cérébrale, embolie pulmonaire ou suicide. Les effets indésirables graves comportent aussi des infections, des dépressions, des troubles de la parole.

● La pallidotomie, irréversible, a été supplantée par la stimulation cérébrale profonde.

● En 2011, la greffe de cellules reste une technique expérimentale, d'efficacité non démontrée pour le traitement de la maladie de Parkinson.

● En 2011, en cas d'apparition de troubles moteurs sous *lévodopa* non maîtrisés par un ajustement posologique, le premier choix est d'ajouter un agoniste dopaminergique non dérivé de l'ergot de seigle comme le *pramipexole* ou le *ropinirole*. En cas d'échec, la *sélégiline* et l'*entacapone* sont des recours à discuter au cas par cas en raison de leurs effets indésirables. L'*apomorphine* en injections discontinues est parfois utile pour lever rapidement les blocages lors des phases "off".

● L'*apomorphine* en perfusion sous-cutanée et l'administration par sonde d'un gel duodéal de *lévodopa* sont éventuellement à discuter dans certains cas difficiles. Le recours à la stimulation cérébrale profonde est à discuter avec certains patients en situation d'impasse thérapeutique, en les informant que c'est un pari risqué.

Rev Prescrire 2011 ; 31 (330) : 273-279.

L*a lévodopa* associée à un inhibiteur de la dopadécarboxylase reste en 2011 le médicament de référence de la maladie de Parkinson. Mais environ 40 % des patients traités par *lévodopa* souffrent de fluctuations motrices après 4 à 6 années d'utilisation (lire en encadré page 275) (1). Cette proportion augmente avec la durée d'évolution de la maladie (2).

Comment réduire les fluctuations motrices et les dyskinésies apparaissant sous dopathérapie ? Pour répondre, nous avons réalisé une synthèse de l'évaluation disponible selon la méthode habituelle de *Prescrire* (rapplée p. 279).

Adapter au mieux le traitement par *lévodopa*

Adapter la posologie de la *lévodopa* est une des manières usuelles de réduire les fluctuations motrices.

Rapprocher les prises. Nous n'avons pas recensé d'essai comparatif évaluant l'efficacité du fractionnement de la dose quotidienne de *lévodopa*. Mais ces adaptations semblent exposer à peu de risques.

En cas de dyskinésie de "milieu de dose", les doses unitaires de *lévodopa* sont à diminuer et les prises à rapprocher. En cas de détérioration de "fin de dose", les prises de *lévodopa* sont à multiplier : 4 à 6 prises par jour, voire davantage, en augmentant au besoin la dose totale quotidienne (3,4).

Une petite place pour les formes à libération prolongée de *lévodopa*. Une synthèse méthodique, effectuée en 2005 pour le compte du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) britannique, a recensé onze essais randomisés *lévodopa* à libération immédiate versus *lévodopa* à libération dite prolongée, chez au total 646 malades atteints de maladie de Parkinson à un stade avancé (5).

Ces essais sont plutôt en faveur d'un meilleur contrôle des troubles moteurs avec les formes à libération prolongée. Mais le gain apporté par le changement pour une forme à libération prolongée apparaît faible (3,5).

Les effets indésirables paraissent aussi fréquents avec les deux modalités d'administration.

Agonistes dopaminergiques ajoutés : amélioration motrice, mais plus d'effets indésirables

Une synthèse méthodique a recensé 20 essais randomisés agoniste dopaminergique + *lévodopa* versus placebo + *lévodopa*, publiés jusque fin 2008. D'une durée comprise entre 4 et 32 semaines, ils ont inclus au total 3 416 patients ayant des fluctuations motrices sous *lévodopa*.

Réduction des phases "off". Une méta-analyse de ces essais a montré que l'ajout d'un agoniste dopaminergique réduit de 1,5 heure en moyenne de la durée quotidienne des phases "off", et améliore de 5 points en moyenne du score moteur de l'échelle Updrs (score allant de 0 à 56 points) (a)(6). Il réduit d'environ 116 mg en moyenne des doses quotidiennes de *lévodopa* (6). Nous n'avons pas recensé d'autre essai randomisé qui remette en cause ces conclusions.

Le *pramipexole* est l'agoniste dopaminergique le mieux évalué en association à la *lévodopa* (5,6). Mais il n'est pas démontré qu'un agoniste dopaminergique soit plus efficace que les autres.

Dyskinésies plus fréquentes. L'ajout d'un agoniste dopaminergique a augmenté de manière statistiquement significative la fréquence des dyskinésies (35 % versus 18 %), des nausées (20 % versus 12 %), des sensations vertigineuses (17 % versus 13 %), des hypotensions (17 % versus 11 %), des hallucinations (11 % versus 4 %), des somnolences (9 % versus 4 %) (6). Il n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur la mortalité (6).

Les agonistes dopaminergiques exposent en plus à des céphalées, des confusions, des délires, des troubles compulsifs tels qu'addiction aux jeux d'argent, hypersexualité, et des accès soudains de sommeil (7).

Les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle (*bromocriptine*, *lisuride*, *pergolide*) exposent de plus à des fibroses rétro-péritonéales et pleuropulmonaires, et à des valvulopathies cardiaques (7). Ce qui incite à privilégier un agoniste dopaminergique ne dérivant pas de l'ergot de seigle, notamment le *ropinirole* et le *pramipexole* (1).

Ajout d'un IMAO-B : petite réduction des phases "off"

La *rasagiline* et la *sélégiline* sont deux inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO-B), enzyme intervenant dans le catabolisme de la dopamine.

Sélégiline sublinguale : à mieux évaluer. La synthèse du NICE a recensé 7 essais randomisés en double aveugle *sélégiline* orale + *lévodopa*, versus placebo + *lévodopa*, chez au total 169 patients souffrant de fluctuations motrices. Ces essais ont duré de 3 à 8 semaines. L'efficacité de la *sélégiline* est apparue incertaine (5). Nous n'avons pas recensé d'autre essai randomisé qui remette en cause cette conclusion.

Un autre essai randomisé en double aveugle a comparé, pendant 12 semaines, *sélégiline* sublinguale + *lévodopa* versus placebo + *lévodopa*, chez 140 patients souffrant de fluctuations motrices, avec une durée quotidienne cumulée des phases "off" d'environ 7 heures par jour en moyenne (2,5). Par rapport au placebo, la *sélégiline* sublinguale a réduit en moyenne de 1,6 heure la durée quotidienne des phases "off", sans augmenter les dyskinésies (2,6).

Rasagiline : environ une heure de moins en phase "off". Deux essais randomisés ont comparé *rasagiline* + *lévodopa* versus placebo + *lévodopa*. Ils ont duré 18 semaines et 26 semaines. Ils ont inclus des patients atteints d'une maladie de Parkinson à un stade évolué, avec une durée quotidienne cumulée des phases "off" d'environ 6 heures par jour en moyenne. 748 patients ont reçu soit la *rasagiline* à la dose quotidienne de 1 mg, soit un placebo (2,6).

Dans ces essais, l'ajout de 1 mg par jour de *rasagiline* a réduit en moyenne de 0,8 heure la durée des phases "off" (6). Cet ajout a permis aussi de réduire d'environ 28 mg en moyenne la dose quotidienne de *lévodopa*. Dans un de ces essais, le score moteur de l'échelle Updrs a été amélioré de 3 points en moyenne par l'ajout de *rasagiline* (a)(6).

Notre recherche documentaire n'a pas recensé d'essai IMAO-B versus agoniste dopaminergique dans la maladie de Parkinson à un stade avancé.

Fluctuations motrices et dyskinésies sous lévodopa

● Diminution brutale de l'effet du traitement au cours de la journée et mouvements anormaux involontaires handicapent les patients parkinsoniens.

Environ 40 % des patients traités par *lévodopa* souffrent de fluctuations motrices quotidiennes après 4 à 6 années d'utilisation de la *lévodopa*. Certaines fluctuations motrices surviennent à des moments réguliers, d'autres sont imprévisibles. La cause de ces fluctuations n'est pas connue.

Les akinésies dites de "fin de dose" sont souvent les premières fluctuations à se manifester : les symptômes réapparaissent avant la prise médicamenteuse suivante, en particulier la nuit ou au réveil (1,2).

Le phénomène "on-off" est caractérisé par l'apparition brutale et imprévisible au cours de la journée de phases au cours desquelles les mouvements et la parole sont beaucoup plus difficiles, moins fluides, voire comme "gelés" (phase "off") contrastant avec des phases d'amélioration (phases "on") (a)(1,2).

Effets indésirables, en particulier cardiovasculaires. Dans un des deux essais évaluant la *rasagiline* en association avec la *lévodopa*, des dyskinésies gênantes ont été présentes pendant environ un tiers du temps gagné en phase "on" (2).

Le profil d'effets indésirables de la *sélégiline* et de la *rasagiline* comporte notamment des troubles neuropsychiques, des troubles du rythme cardiaque, des accidents vasculaires cérébraux et des infarctus du myocarde (7). Au stade précoce de la maladie de Parkinson, un essai randomisé a fait état d'un surcroît de mortalité sous *sélégiline*, de l'ordre de 1 décès supplémentaire pour 75 patients traités durant 1 an. Divers défauts méthodologiques rendent ce résultat de très faible niveau de preuves (8). Mais il incite à la prudence.

Quelques cas notifiés font envisager une augmentation du risque de mélanome sous *rasagiline* (9).

La *sélégiline* sublinguale expose à des ulcérations buccales et des stomatites (7).

Il s'y ajoute souvent des mouvements anormaux involontaires : les dyskinésies. Les plus fréquentes, survenant en phase "on", sont dites "de milieu de dose". Elles sont attribuées à une stimulation dopaminergique excessive. Plus rarement, des dyskinésies surviennent en début et fin de phase "off" (dyskinésies diphasiques) (1,2).

Dyskinésies et phases "off" s'accompagnent parfois de contractions musculaires soutenues, douloureuses, imprimant des mouvements de torsion ou des postures anormales (dystonies) (1,2).

©Prescrire

a- Des fluctuations similaires peuvent affecter les symptômes sensitifs, neurovégétatifs, et psychiques de la maladie de Parkinson (réf. 1,2).

1- Bonnet AM et Hergueta T "La maladie de Parkinson au jour le jour" John Libbey Eurotext, Paris 2006 : 186 pages.

2- Horstink M et coll. "Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II : late (complicated) Parkinson's disease" *Eur J Neurol* 2006 ; 13 (11) : 1186-1202.

Inhibiteurs de la COMT : l'entacapone pour certains patients

Deux inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) sont utilisés pour le traitement de la maladie de Parkinson avec fluctuations motrices sous *lévodopa* : l'*entacapone* et la *tolcapone*.

Un peu moins de temps passé en phase "off". Une synthèse méthodique a recensé 18 essais randomisés inhibiteur de la COMT versus placebo, chez les patients gênés par des fluctuations motrices sous *lévodopa*, publiés jusque fin 2008 (6). Ces essais, d'une durée comprise entre 6 semaines et 2 ans, ont inclus au total 4 036 participants. ►►

a- L'échelle Updrs (Unified parkinson disease rating scale) est composée d'items généralement cotés de 0 (aucun symptôme) à 4 (gravité maximale). Elle est divisée en 4 sous échelles : I : état mental, comportement, humeur ; II : activités de la vie quotidienne ; III : fonctions motrices durant les phases "on" (le score pour cette échelle va de 0 à 56) ; IV : complications du traitement (réf. 1).

► D'après leur méta-analyse, l'ajout d'un inhibiteur de la COMT à la *lévodopa* a réduit la durée quotidienne des phases "off" de 0,8 heure en moyenne, et amélioré de 2 points en moyenne le score moteur de l'échelle Updrs (a). Il a aussi permis de réduire les doses quotidiennes de *lévodopa* de 52 mg en moyenne (6).

Nous n'avons pas recensé d'autre essai randomisé qui remette en cause les conclusions de cette synthèse.

Pas plus efficace qu'un agoniste dopaminergique ou un IMAO-B. Deux essais ont comparé, au total chez 349 patients ayant des fluctuations motrices sous *lévodopa*, l'ajout d'un inhibiteur de la COMT, la *tolcapone*, versus l'ajout d'un agoniste dopaminergique (*bromocriptine* ou *pergolide*). Ils n'ont pas mis en évidence de différence d'efficacité entre ces traitements (10).

Un essai randomisé a comparé l'ajout d'*entacapone* versus l'ajout de *rasagiline*, versus l'ajout d'un placebo, chez 687 patients ayant des fluctuations motrices sous *lévodopa*, sans mettre en évidence de différence d'efficacité entre *entacapone* et *rasagiline* (b) (2,9).

Atteintes hépatiques mortelles sous tolcapone ; entacapone risquée aussi. Selon la méta-analyse de 18 essais, l'ajout d'un inhibiteur de la COMT a augmenté de manière statistiquement significative la fréquence des dyskinésies (26 % versus 13 % dans le groupe placebo), des constipations (8 % versus 2 %), des diarrhées (9 % versus 4 %), des bouches sèches (3,3 % versus 0,7 %), des insomnies (9 % versus 7 %), des vomissements (4 % versus 1 %), des anorexies (19 % versus 10 %), des somnolences (9 % versus 4 %), et des sensations vertigineuses (10 % versus 5 %), sans modification statistiquement significative de la mortalité (6).

Par ailleurs, des hépatites fulminantes, parfois mortelles, sont survenues sous *tolcapone* (7,11). Des épisodes similaires à un syndrome malin des neuroleptiques sont aussi survenus (5,11). En raison de ces hépatites, l'autorisation de mise sur le marché de la *tolcapone* restreint son utilisation aux échecs de l'*entacapone* (11).

Quelques atteintes hépatiques ont été rapportées à l'*entacapone* (7). Il

existe un doute sur une augmentation de la fréquence des cancers de la prostate sous *entacapone* (7).

Du fait de son effet inhibiteur de l'isoenzyme CYP 2D6 du cytochrome P450, l'*entacapone* a de plus un potentiel élevé d'interactions médicamenteuses (7).

Apomorphine sous-cutanée : un complément utile

L'*apomorphine* est un agoniste dopaminergique inutilisable par voie orale en raison d'un important métabolisme lors du premier passage hépatique.

Elle s'utilise en injections sous-cutanées, "à la demande" à l'aide d'un stylo injecteur, ou en perfusion sous-cutanée continue à l'aide d'une pompe (12).

Injections discontinues : effet rapide. La synthèse du NICE a recensé 3 essais randomisés injections discontinues d'*apomorphine* versus placebo chez 56 patients au total (5). Une autre synthèse méthodique a analysé les essais, comparatifs ou non, de l'*apomorphine* en injections discontinues, publiés jusqu'en 2005 (13).

D'après ces synthèses, l'*apomorphine* en injection discontinue est efficace pour lever rapidement les blocages survenant lors des phases "off". Le délai d'action a été d'environ 20 minutes en moyenne après l'injection, et l'effet clinique a duré environ une heure et demi (13).

Perfusions continues. La synthèse du NICE a recensé 10 études, dont 1 seule prospective, ayant évalué de manière non comparative l'effet de l'*apomorphine* en perfusion continue (5). Il s'agit d'études de petite taille (7 à 64 patients) avec des durées de suivi allant de 3 mois à 5 ans. La perfusion sous-cutanée continue d'*apomorphine* a paru réduire la durée moyenne passée en phase "off" en augmentant en moyenne de 55 % la durée passée en phase "on". Elle a réduit aussi la fréquence des dyskinésies (5).

Nous n'avons pas recensé d'autre essai randomisé qui remette en cause les conclusions de ces synthèses, ni de comparaison directe versus autre antiparkinsonien.

De nombreux effets indésirables. Le profil d'effet indésirable de l'*apomorphine* est similaire à celui des agonistes dopaminergiques. Il s'y ajoute notamment des bâillements, des rhinorrhées, et des réactions aux points d'injections (nodules chez la majorité des patients traités par perfusion sous-cutanée) (5,7). En début de traitement, la prise de *dompéridone* par voie orale est habituellement préconisée pour limiter les effets indésirables digestifs et l'hypotension orthostatique (c) (12).

L'administration continue sous-cutanée par l'intermédiaire d'une pompe est d'un maniement délicat. Elle expose notamment à des effets indésirables graves : hallucinations, syndromes confusionnels (5,12).

Lévodopa en gel duodéal : après échec des autres médicaments

Une forme gel duodéal de *lévodopa* + *carbidopa* est destinée à une administration continue à l'aide d'une pompe et d'une sonde à demeure (mise en place lors d'une gastrostomie endoscopique percutanée).

Une évaluation comparative a minima. Notre recherche documentaire n'a recensé qu'un seul essai comparant gel duodéal de *lévodopa* versus traitement antiparkinsonien conventionnel. Dans cet essai chez 24 patients, l'administration continue du gel duodéal de *lévodopa* a augmenté le temps passé en phase "on" sans dyskinésie par rapport au traitement antiparkinsonien antérieur (environ 90 % du temps versus environ 75 %) (14).

Nombreux dysfonctionnements et effets indésirables. L'administration du gel de *lévodopa* nécessite la mise en place d'une sonde duodéale, ainsi que l'apprentissage par le patient et un membre de son entourage du maniement de la pompe d'administration continue (14).

En France, entre 2003 et 2007, 102 patients ont reçu ce traitement. Une étude rétrospective a porté sur 91 d'entre eux (15). Un patient est décédé subitement lors de la gastrostomie. Une psychose aiguë est survenue chez 2 patients dans la semaine suivant l'instauration du trai-

tement. Au cours d'un suivi moyen d'environ 18 mois, 18 patients ont eu une complication liée à la stomie, dont 4 péritonites.

Un dysfonctionnement entraînant l'arrêt de la perfusion et nécessitant le changement de la sonde ou de la pompe est survenu chez 57 patients. 17 patients ont arrêté le traitement, dont 6 pour manque d'efficacité et 10 pour effet indésirable ou dysfonctionnement du dispositif.

Traitement des dyskinésies : amantadine peut-être, mais pas de clozapine

Le traitement des dyskinésies repose notamment sur la réduction des doses d'antiparkinsonien et éventuellement leur fractionnement (3). Deux médicaments sont censés avoir une action spécifique sur les dyskinésies : l'amantadine et la clozapine.

Amantadine : un effet modeste ? L'évaluation de l'amantadine en association à la lévodopa dans la maladie de Parkinson à un stade avancé est limitée à quelques essais peu probants. Certains suggèrent un effet de faible ampleur en termes de réduction des dyskinésies, qui s'épuise au-delà de quelques mois (2,5,16).

Les principaux effets indésirables de l'amantadine sont dose-dépendants et liés à son activité atropinique et dopaminergique. Un livedo réticulaire et des œdèmes des membres inférieurs résultent de l'effet vasodilatateur de l'amantadine (7).

Clozapine : balance bénéfices-risques défavorable. La clozapine, un neuroleptique "atypique", a été utilisée pour le traitement des dyskinésies induites par la lévodopa.

Son efficacité est trop peu évaluée pour justifier ses effets indésirables importants : agranulocytoses, prises de poids, diabète, myocardites, ainsi qu'une possible augmentation de la mortalité (2,3,17).

Chirurgie en cas d'échec des médicaments

Parmi les techniques chirurgicales visant à améliorer les symptômes de la maladie de Parkinson, la stimulation cérébrale profonde est la mieux

évaluée. Elle consiste à délivrer, à l'aide d'électrodes, des impulsions électriques de haute fréquence au niveau de certains noyaux gris centraux du cerveau.

Après repérage anatomique (imagerie par résonance magnétique (IRM), ventriculographie), une ou plusieurs électrodes sont introduites chirurgicalement dans le cerveau, grâce à un guidage stéréotaxique, sous anesthésie locale. L'absence de sédation permet d'évaluer l'effet sur les symptômes moteurs au cours de l'opération, afin d'ajuster au mieux la localisation des électrodes. Celles-ci sont ensuite reliées par voie sous-cutanée à un générateur implanté dans la région sous-claviculaire, sous anesthésie générale (18).

En 2011, les 3 principaux sites d'implantation des électrodes sont : le noyau sous-thalamique, la partie ventrolatérale du globus pallidus interne et le noyau ventral intermédiaire du thalamus. La stimulation du côté gauche améliore les symptômes de l'hémicorps droit et vice versa. En 2011, les stimulations bilatérales sont privilégiées (19).

Stimulation du noyau sous-thalamique : efficace... La stimulation du noyau sous-thalamique a été évaluée dans trois essais randomisés, non aveugles, versus optimisation du traitement médicamenteux (20à22). Deux essais, ayant inclus respectivement 156 patients et 255 patients (dont 61 ont eu une stimulation du globus pallidus interne) ont duré 6 mois (20,22). Un essai, ayant inclus 366 patients, a duré 1 an (21). Dans ces essais, l'âge moyen des patients était d'environ 60 ans.

Les résultats de ces trois essais sont concordants. Ils démontrent une amélioration tangible de la qualité de vie des patients et des symptômes moteurs par la stimulation. Par rapport au traitement médical, la durée du temps passé en phase "on" sans dyskinésies a été augmentée en moyenne d'environ 4 heures par jour, dans les 2 essais qui ont évalué ce critère à 6 mois (20,22).

La stimulation du noyau sous-thalamique améliore les tremblements, la rigidité, la bradykinésie, les dyskinésies. Elle permet de réduire, environ de moitié, la posologie de la lévodopa. Les effets sur la rigidité et le tremblement semblent durer au

moins 5 ans, tandis que ceux sur la bradykinésie et les troubles de la marche semblent diminuer progressivement après un an (18,23).

... mais risquée. Une méta-analyse a recensé 37 cohortes de patients publiées entre 1993 et 2004, totalisant 921 patients, âgés en moyenne de 59 ans lors de la chirurgie.

Les principaux effets indésirables de la stimulation du noyau sous-thalamique ont été liés à l'acte chirurgical : confusions transitoires (environ 16 %) ; hémorragies intracrâniennes (4 %) ; laissant parfois des séquelles neurologiques ; infections (2 %) ; convulsions (1,5 %) ; embolies pulmonaires mortelles (0,3 %) (24).

Les effets indésirables liés au matériel implanté ont été : la nécessité de remplacer les électrodes ou les fils de connexion (environ 4 %), des dysfonctionnements (3 %) ; des infections (2 %) ; des migrations des électrodes (1,5 %) (24).

Les effets indésirables liés à la stimulation sont notamment : une aggravation transitoire des dyskinésies durant la phase initiale d'ajustement des traitements, des troubles de la parole (9 % des patients), des dépressions (7 %) ; des suicides et tentatives de suicide (0,9 %) ; des épisodes maniaques (2 %) ; des apathies, et des difficultés à ouvrir les paupières (4 %) (24,25).

Dans les trois essais randomisés versus optimisation du traitement médicamenteux, il y a eu au total 7 décès dans les groupes chirurgie, dont 5 décès après l'intervention (3 décès liés à une hémorragie cérébrale lors de l'intervention, 1 suicide, 1 pneumonie) ; versus 2 décès dans les groupes témoins (20à22). La proportion de patients ayant souffert d'un évènement indésirable qualifié de grave par les investigateurs (définition variable selon les essais) a ►►

.....
b- Un essai randomisé a comparé ajout d'entacapone versus fractionnement des doses de lévodopa chez 176 patients souffrant d'akinésie de "fin de dose". Cet essai n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes pour les divers critères d'évaluation utilisés (réf. 27). Vu sa faible puissance statistique, cela n'exclut pas une légère différence d'effet entre ces deux stratégies.

c- En bloquant les récepteurs périphériques de la dopamine, la dompéridone s'oppose aux effets indésirables dus à la fixation sur ces récepteurs de l'apomorphine (troubles digestifs et cardiovasculaires). La dompéridone ne franchit quasiment pas la barrière hémato-encéphalique, ce qui laisse l'apomorphine exercer ses effets sur le système nerveux central (réf. 12). Elle expose à l'allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme (réf. 28).

► été de 13 %, 40 % et 52 % dans les groupes chirurgie, versus 4 %, 11 % et 14 % dans les groupes témoins respectifs (20 à 22).

Stimulation d'autres sites : moins évaluée et pas moins risquée. La stimulation du globus pallidus interne a été moins étudiée que celle du noyau sous-thalamique.

Un essai randomisé a comparé ces deux sites d'implantation des électrodes chez 299 patients (26). L'amélioration des symptômes moteurs a été similaire dans les deux groupes, de même que la qualité de vie évaluée par les patients (26). Plus de la moitié des patients de chaque groupe ont souffert d'un évènement indésirable qualifié de grave par les investigateurs, sans différence statistiquement significative selon le site stimulé.

Le principal, voire le seul, bénéfice apporté par la stimulation du noyau ventral intermédiaire du thalamus est une amélioration des tremblements. Cette amélioration semble persister durant 3 ans à 8 ans (23).

Pallidotomie : de moins en moins utilisée. La pallidotomie a surtout été utilisée au début des années 1990 (5). Elle a été supplantée par la stimulation cérébrale profonde. Elle consiste à détruire par thermocoagulation, sous anesthésie locale après repérage stéréotaxique, la partie ventrale et postérieure du globus pallidus interne. C'est une procédure peu onéreuse qui ne nécessite pas de suivi au long cours, mais dont les effets sont irréversibles.

La pallidotomie réduit les dyskinésies dans l'hémicorps opposé. Son effet sur l'akinésie et les tremblements est moindre (3,5). Les complications périopératoires sont les mêmes que celles de la stimulation cérébrale profonde. Des problèmes de langage surviennent chez environ 10 % des patients et une paralysie faciale chez 8 % (3).

Greffe de cellules : résultats contradictoires. La greffe de cellules, fœtales ou autres, a fait l'objet de nombreuses recherches (18). La greffe de cellules fœtales mésencéphaliques a été évaluée lors de deux essais comparatifs qui n'ont pas mis en évidence d'efficacité symptomatique, mais un risque de dyskinésies

graves. Des essais non comparatifs ont été en faveur d'une certaine efficacité (3).

En 2011, la greffe de cellules reste une technique expérimentale, d'efficacité non démontrée sur la maladie de Parkinson.

Des guides de pratique aux choix concordants

Les guides de pratique clinique recensés par notre recherche documentaire proposent des choix, concordants pour la plupart, sur la conduite à tenir face aux fluctuations motrices sous dopathérapie.

Selon un guide de pratique clinique de spécialistes européens, la *lévodopa* à libération prolongée fait partie des options à envisager en cas de détérioration de fin de dose (3). Cette option n'a pas été retenue par un guide étatsunien (2).

Ajouter un autre antiparkinsonien. Pour le choix d'un antiparkinsonien à ajouter à la *lévodopa*, les guides de pratique clinique n'établissent pas de hiérarchie entre agoniste dopaminergique, IMAO-B et inhibiteur de la COMT (2,3,5,16).

Tous ces guides considèrent que, si un agoniste dopaminergique par voie orale est choisi, le choix doit se porter préférentiellement sur un agoniste non dérivé de l'ergot de seigle (2,3,5,16).

Apomorphine et gel duodéal de lévodopa en derniers recours.

Les guides de pratique recensés proposent l'utilisation d'*apomorphine* en injections discontinues lors de blocages inopinés. Sa perfusion continue n'est proposée qu'en option de dernier recours, parce que difficile à manier. Son utilisation est préconisée quand les fluctuations motrices sont très importantes et résistent à toutes les modifications de traitement oral (3,5,16).

Seul le guide de pratique clinique des spécialistes européens propose l'administration de la *lévodopa* en gel duodéal, en dernier recours (3).

Sélectionner les candidats à la chirurgie. La pallidotomie n'est pas recommandée par les guides de pratique clinique récents (2,3,5).

Un guide de pratique clinique aus-

tralien publié en 2009 opte pour la stimulation cérébrale profonde chez : les patients souffrant de fluctuations motrices invalidantes malgré l'optimisation du traitement médical, à condition qu'ils aient des phases "on" de bonne qualité sous *lévodopa* ; les patients souffrant de dyskinésies ou de tremblements invalidants, non améliorés par l'optimisation du traitement médical (23).

La présence d'altérations cognitives tangibles conduit habituellement à ne pas utiliser la stimulation cérébrale profonde. Une évaluation soigneuse des patients ayant des antécédents de troubles de l'humeur ou de l'anxiété est prudente, en raison du risque de décompensation par la stimulation (23).

En pratique : d'abord lévodopa + agoniste dopaminergique, des choix difficiles ensuite

En 2011, en cas d'apparition de troubles moteurs sous *lévodopa* non maîtrisés par un ajustement ou un fractionnement des doses, l'option de premier choix reste l'ajout d'un agoniste dopaminergique non dérivé de l'ergot de seigle comme le *ropinirole*.

La balance bénéfices-risques de la *rasagiline* et de l'*entacapone* est beaucoup plus incertaine : ce sont des médicaments en moyenne peu efficaces dans cette situation et qui ont des effets indésirables parfois graves. Les moyens thérapeutiques disponibles étant cependant limités, l'ajout de l'un de ces médicaments constitue une option à discuter au cas par cas. Mais mieux vaut n'employer ni la *sélégiline* en raison d'une efficacité plus incertaine et d'une possible augmentation de la mortalité, ni la *tolcapone*, en raison de son hépatotoxicité.

L'*apomorphine* en injections discontinues paraît avoir une balance bénéfices-risques favorable pour lever les blocages inopinés.

L'*apomorphine* par perfusion sous-cutanée et un gel duodéal de *lévodopa* administré par sonde après gastrostomie endoscopique percutanée sont des options très contraignantes pour le patient ou son entourage, mais dont la balance bénéfices-risques peut apparaître favorable dans les situations d'échecs multiples.

Les stimulations cérébrales profondes sont habituellement très effi-

caces, mais ont souvent des effets indésirables graves. Dans certaines situations d'impasse thérapeutique elles peuvent apparaître comme un pari risqué mais intéressant.

Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction, sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire

Recherche documentaire et méthode d'élaboration

Nous avons recherché les synthèses méthodiques, et les guides de pratique clinique publiés depuis 2004. Nous avons sélectionné les synthèses et les guides de pratique clinique réunissant les critères de qualité suivants : méthode de recherche bibliographique et critères de sélection des articles retenus explicites, analyse critique des documents retenus, niveau de preuves des recommandations explicite. Nous avons recherché les essais randomisés publiés après ces synthèses. Cette recherche documentaire a reposé sur le suivi mis en œuvre au sein du Centre de documentation Prescrire. Par ailleurs, pour la dernière fois, le 6 décembre 2010, nous avons interrogé les bases de données BML, Embase/Excerpta Medica Drugs and Pharmacology (1980-2010, week 48), Infobanque AMC, Nelhgf, NGC, Medline (1950-November week 3, 2010), The Cochrane Library (CDSR : 2010, issue 11; Central, DARE, HTA : 2010 issue 4), et nous avons consulté les sites internet des organismes suivants AHRQ, Cadth, CVZ, DERP, HAS, Inami, Iqwig, NICE, NIH, Scottish Consortium, SIGN.

Les procédures d'élaboration de cette synthèse ont suivi les méthodes habituelles de Prescrire : sélection et analyse des documents par un rédacteur, avec vérification de la sélection et de l'analyse par un autre ; rédaction de la première version avec contribution de plusieurs rédacteurs ; relecture externe par plusieurs spécialistes et non spécialistes ; prise en compte des commentaires des relecteurs et analyse d'éventuels documents avec vérification ; contrôles de qualité multiples, dont un nouveau contrôle références en main.

- 1- Prescrire Rédaction "Traitement de la maladie de Parkinson. Première partie. D'abord une monothérapie par lévodopa ou agoniste dopaminergique" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (329) : 200-205.
- 2- Pahwa R et coll. "Practice parameter : treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review) : report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology" *Neurology* 2006 ; **66** : 983-995.
- 3- Horstink M et coll. "Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES)" Part II : late (complicated) Parkinson's disease" *Eur J Neurol* 2006 ; **13** : 1186-1202.
- 4- "Parkinsonism". In : "Martindale : The complete drug reference" Site www.medicinescomplete.com consulté le 27 juillet 2010.
- 5- National Collaborating Centre for Chronic Conditions "Parkinson's disease : national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care" London 2006 : 237 pages.
- 6- Stowe R et coll. "Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications" (Cochrane Review) (dernière révision 2009) : In : "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2010 ; issue 7 : 176 pages.
- 7- Prescrire Rédaction "12-4. Patients parkinsoniens" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (326 suppl. interactions médicamenteuses).

- 8- Prescrire Rédaction "sélégiline-Déprényl" ou autre. Avec 6 ans de recul : trop de risques dans la maladie de Parkinson" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (227) : 251-254.
- 9- Prescrire Rédaction "rasagiline-Azilect". Maladie de Parkinson : me-too, sans progrès" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (273) : 413. Version complète sur le site www.prescrire.org : 4 pages.
- 10- Deane K et coll. "Catechol-O-methyltransferase inhibitors versus active comparators for levodopa-induced complications in Parkinson's disease" (Cochrane Review) (dernière révision 2004) : In : "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2009 ; issue 4 : 17 pages.
- 11- Prescrire Rédaction "tolcapone-Tasmar". Dans la maladie de Parkinson : un trop grand risque d'hépatite grave" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (267) : 812. Version complète sur le site www.prescrire.org : 5 pages.
- 12- Prescrire Rédaction "apomorphine-Apokinon" *Rev Prescrire* 1992 ; **12** (123) : 526-528.
- 13- Chen JJ et Obering C "A review of intermittent subcutaneous apomorphine injections for the rescue management of motor fluctuations associated with advanced Parkinson's disease" *Clin Ther* 2005 ; **27** (11) : 1710-1724.
- 14- Prescrire Rédaction "lévodopa + carbidopa-Duodopa". Un autre recours médicamenteux" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (277) : 735. Version complète sur le site www.prescrire.org : 4 pages.
- 15- Devos D et coll. "Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease" *Mov Disord* 2009 ; **24** (7) : 993-1000.
- 16- Scottish Intercollegiate Guidelines Network "Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease" January 2010 : 21 pages.
- 17- Prescrire Rédaction "19-1-3. Profil d'effets indésirables des neuroleptiques" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (326 suppl. interactions médicamenteuses).
- 18- Benabid AL et coll. "Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease" *Lancet Neurol* 2009 ; **8** : 67-81.

- 19- Parkinson's Disease Society "Deep brain stimulation" décembre 2008 : 6 pages.
- 20- Deuschl G et coll. "A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease" *N Engl J Med* 2006 ; **355** (9) : 896-908.
- 21- Williams A et coll. "Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial) : a randomised, open-label trial" *Lancet Neurol* 2010 ; **9** : 581-591.
- 22- Weaver FM et coll. "Bilateral deep brain stimulations vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson's disease. A randomized controlled trial" *JAMA* 2009 ; **301** (1) : 63-73.
- 23- Silberstein P et coll. "Deep brain stimulation for Parkinson's disease : Australian referral guidelines" *J Clin Neurosci* 2009 ; **16** (8) : 1001-1008.
- 24- Kleiner-Fisman G et coll. "Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes" *Mov Disord* 2006 ; **21** (suppl. 14) : 290-304.
- 25- Deuschl G et coll. "Deep brain stimulation : postoperative issues" *Mov Disord* 2006 ; **21** (suppl. 14) : 219-237.
- 26- Follet KA et coll. "Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease" *N Engl J Med* 2010 ; **362** (22) : 2077-2091.
- 27- Destée A et coll. "Is there a difference between levodopa/ dopa-decarboxylase inhibitor and entacapone and levodopa/dopa-decarboxylase inhibitor dose fractionation strategies in Parkinson's disease patients experiencing symptom re-emergence due to wearing-off ? The honeymoon study" *Eur Neurol* 2009 ; **61** (2) : 69-75.
- 28- Prescrire Rédaction "6-1-5. Patients sous modificateur de la motricité" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (326 suppl. interactions médicamenteuses).

DCI	France	Belgique	Suisse
amantadine	MANTADIX°	—	SYMMETREL° ou autre
apomorphine	APOKINON°	—	APOMORPHINE HCL AMINO°
bromocriptine	PARLODEL° ou autre	PARLODEL°	PARLODEL°
clozapine	LEPONEX° ou autre	LEPONEX° ou autre	LEPONEX° ou autre
dompéridone	MOTILIMUM°, PERIDYS° ou autre	MOTILIMUM° ou autre	MOTILIMUM°
entacapone	COMTAN°	COMTAN°	COMTAN°
lévodopa + benserazide	MODOPAR° ou autre	PROLOPA° ou autre	MADOPAR°
lévodopa + benserazide libération prolongée	MODOPAR LP°	PROLOPA HBS 125°	ex-MADOPAR HBS°
lévodopa + carbidopa	SINEMET° ou autre	SINEMET°	SINEMET° ou autre
lévodopa + carbidopa libération prolongée	SINEMET LP° ou autre	SINEMET CONTROL°	SINEMET CR° ou autre
lévodopa + carbidopa gel duodénal	DUODOPA°	DUODOPA°	DUODOPA°
lévodopa + carbidopa + entacapone	STALEVO°	STALEVO°	STALEVO°
lisuride (maladie de Parkinson)	DOPERGINE°	—	ex-DOPERGIN°
pergolide	ex-CELANCE°	PERMAX°	PERMAX°
pramipexole	SIFROL° ou autre	SIFROL° ou autre	SIFROL° ou autre
rasagiline	AZILECT°	AZILECT°	AZILECT°
ropinirole (maladie de Parkinson)	REQUIP° ou autre	REQUIP° ou autre	REQUIP° ou autre
sélégiline	DEPRENYL° ou autre	ELDEPRYL°	JUMEXAL° ou autre
sélégiline sublinguale	OTRASEL°	—	—
tolcapone	TASMAR°	TASMAR°	TASMAR°