



Le traitement de la maladie de Parkinson pour ne pas rester figé!

Nicolas Jodoin

M. Tremblay, 60 ans, revient vous voir au cabinet un mois après l'annonce de son diagnostic de maladie de Parkinson débutante. Il a plusieurs questions à vous poser après avoir fait des recherches sur Internet. Il est inquiet et compte sur vous pour l'éclairer sur les divers choix thérapeutiques possibles. Comment vous y prenez-vous pour commencer le traitement ?

A PRÈS AVOIR ÉTABLI un diagnostic de maladie de Parkinson, il est important de donner au patient des explications sur la maladie et sur les répercussions qu'elle aura sur lui et ses proches. Il peut également être utile de diriger le malade vers un organisme de soutien, tel que la Société Parkinson du Québec (www.parkinsonquebec.ca).

Certaines mesures non pharmacologiques font partie intégrante de la prise en charge des patients. L'exercice physique, maintenant reconnu comme un élément important du maintien des capacités fonctionnelles, permettrait même de retarder l'évolution de la maladie¹. Il semble donc tout aussi primordial d'informer le patient, dès le moment du diagnostic, tant du rôle de l'exercice physique dans le traitement de la maladie que de celui des médicaments.

Vu la nature neurodégénérative de la maladie de Parkinson, les efforts de recherche sont axés depuis plusieurs années sur la découverte de médicaments pouvant modifier l'évolution de la maladie. Malgré le fait que plusieurs molécules aient eu des propriétés neuroprotectrices en laboratoire, aucune étude n'a réussi à en faire la démonstration chez les pa-

tients². Le traitement de la maladie de Parkinson demeure donc essentiellement symptomatique.

Quand et comment entreprendre le traitement ?

Quand ?

Le moment opportun pour commencer le traitement médicamenteux peut être difficile à établir pour la maladie de Parkinson à un stade précoce. L'approche classique consistait à attendre une atteinte fonctionnelle du fait que les médicaments, en particulier la lévodopa, pouvaient être néfastes à long terme en favorisant la survenue des complications motrices comme les dyskinésies. Par conséquent, il fallait en retarder l'utilisation à tout prix. L'impression erronée d'une perte d'efficacité au long cours était également un facteur militant en faveur d'un report du traitement pharmacologique afin de l'« économiser » pour plus tard.

Des données récentes semblent toutefois entraîner une modification des habitudes de prescription des médicaments en début de maladie. Des études cliniques ont, en effet, confirmé l'innocuité de la lévodopa³ et même laissé entrevoir un avantage à entreprendre le traitement antiparkinsonien le plus tôt possible sur l'évolution de la maladie (étude ADAGIO)⁴. La tendance actuelle consiste à prescrire un médicament bien souvent dès le diagnostic. Il faut évidemment respecter le désir du patient et attendre qu'il soit prêt à commencer un traitement pharmacologique au long cours.

Le Dr Nicolas Jodoin, neurologue, exerce à l'unité des troubles du mouvement André-Barbeau de l'Hôpital Notre-Dame du CHUM et est professeur adjoint de clinique au Département de médecine de l'Université de Montréal.

Tableau 1**Médicaments antiparkinsoniens^{6,7*}**

Classe	Médicaments spécifiques	Posologie de départ	Posologie maximale	Effets indésirables
Précurseurs de la dopamine (lévodopa)	Lévodopa-carbidopa (Sinemet)	50 mg/12,5 mg, 3 f.p.j.	Variable	Nausées, hypotension, hallucinations, dyskinésies
	Lévodopa-bensérazide (Prolopa)	50 mg/12,5 mg, 3 f.p.j.		
	Lévodopa-carbidopa à libération prolongée (Sinemet CR)	100 mg/25 mg, 3 f.p.j.		
Agonistes dopaminergiques	Ropinirole (ReQuip)	0,25 mg, 3 f.p.j.	24 mg/j	Nausées, hypotension, hallucinations, œdème périphérique, somnolence, trouble du contrôle des impulsions
	Pramipexole (Mirapex)	0,125 mg, 3 f.p.j.	4,5 mg/j	
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase de type B	Sélégiline (Eldepryl)	5 mg/j	5 mg, 2 f.p.j.	Nausées, étourdissements, insomnie, hallucinations
	Rasagiline (Azilect)	0,5 mg/j	1 mg/j	
Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase	Entacapone (Comtan)	200 mg avec chaque dose de lévodopa	1600 mg/j	Exacerbation des effets liés à la lévodopa, diarrhées, coloration des urines
Association lévodopa-carbidopa-entacapone	Stalevo : Plusieurs doses de lévodopa existantes (50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg) ; dose d'entacapone fixe (200 mg)	Habituellement en remplacement d'une dose stable de lévodopa-carbidopa + entacapone	8 co./j	Exacerbation des effets liés à la lévodopa, diarrhées, coloration des urines
Anticholinergiques	Trihexyphénidyle (Artane)	1 mg/j	2 mg, 3 f.p.j.	Sécheresse buccale et oculaire, exacerbation d'un glaucome, troubles cognitifs
	Benztrapine (Cogentin)	1 mg/j	2 mg, 3 f.p.j.	
Antagoniste des récepteurs glutamatergiques de type NMDA	Amantadine (Symmetrel)	100 mg/j	100 mg 4 f.p.j.	Troubles cognitifs, insomnie, livedo

* Tous ces médicaments sont remboursés par le régime d'assurance médicaments du Québec, sauf la rasagiline qui est un médicament d'exception. Elle n'est pas remboursée lors de son utilisation en monothérapie, mais l'est comme traitement adjuvant chez les patients ayant des fluctuations motrices malgré une dopathérapie (code de médicament d'exception : SN116).

Quoi ?

Lorsque le clinicien et le patient sentent qu'un traitement est nécessaire, par quel médicament faut-il commencer ? Le but étant de soulager les symptômes et d'améliorer la qualité de vie du patient, il est essen-

tiel que la molécule soit bien tolérée, d'autant plus que la maladie évolue sur de nombreuses années.

Selon les guides de pratique récents⁵, trois classes de médicaments sont indiquées en première intention contre la maladie de Parkinson : les inhibiteurs

de la monoamine-oxydase de type B (IMAO), la lévodopa et les agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot (*tableau I*)^{6,7}.

Le choix du traitement initial dépend de divers facteurs, notamment les caractéristiques du patient (âge, emploi, fonctions cognitives), le degré d'atteinte clinique de même que l'efficacité de l'agent, sa facilité d'utilisation et son profil d'effets indésirables à court et à long terme.

Les IMAO ont un effet antiparkinsonien modeste et retardent de quelques mois le besoin de recourir à la lévodopa. Ils sont bien tolérés et peuvent potentiellement modifier l'évolution de la maladie⁴. Il s'agit donc d'une option intéressante chez des patients jeunes dont l'atteinte motrice est légère. La rasagiline n'est cependant pas remboursée en monothérapie par le régime d'assurance médicaments du Québec. Les interactions médicamenteuses théoriques, en particulier avec les antidépresseurs, peuvent aussi parfois restreindre l'utilisation de la rasagiline. Enfin, le potentiel de neuroprotection de cette classe de médicaments demeure controversé et non prouvé⁸.

La supplémentation en dopamine demeure la clé du traitement des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. Depuis plus de 40 ans, l'association de la lévodopa et d'un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique (carbidopa ou bensérazide) constitue la solution privilégiée en raison de son efficacité et de sa bonne tolérabilité. Elle entraîne cependant des complications motrices après quelques années⁹, comme des fluctuations de l'état moteur et des dyskinésies. Les jeunes patients, surtout ceux de moins de 40 ans, sont particulièrement touchés par ce problème. En effet, alors que les dyskinésies surviennent globalement chez environ 30 % des patients après cinq ans de dopathérapie, elles touchent plus de 90 % des sujets de moins de 40 ans^{10,11}.

Les agonistes dopaminergiques ont d'abord constitué un traitement d'appoint à la lévodopa au stade avancé de la maladie. Leur utilisation en première intention est venue de leur efficacité à diminuer les symptômes moteurs, tout en permettant de retarder le re-

cours à la lévodopa et l'apparition des complications motrices^{12,13}. Toutefois, les agonistes dopaminergiques sont associés à une fréquence accrue d'effets indésirables, tels que la somnolence, les hallucinations, l'œdème périphérique et les troubles du contrôle des impulsions (*voir plus loin*). De plus, la majorité des patients doivent prendre de la lévodopa pour atténuer leurs symptômes moteurs au cours de l'évolution de la maladie. Selon des données récentes, l'apparition des dyskinésies est plutôt liée à l'évolution de la maladie qu'à la durée de l'exposition à la lévodopa¹⁴. Les agonistes dopaminergiques présentent donc un plus faible risque de complications motrices, mais ne préviennent pas les dyskinésies une fois que le patient a commencé à prendre de la lévodopa. Enfin, les dyskinésies provoquées par la lévodopa sont rarement importantes dans la majorité des cas et ne semblent pas réduire la qualité de vie¹⁵. Il n'y a donc pas d'avantages à long terme à retarder la prise de lévodopa en commençant un traitement par un agoniste dopaminergique.

Au cours des dernières années, certains troubles du contrôle des impulsions en lien avec la prise d'agents dopaminergiques chez des patients parkinsoniens ont suscité un intérêt particulier. Certains patients ont été amenés à poser des actions compulsives reposant sur le plaisir et pouvant avoir des conséquences négatives, comme le jeu pathologique, l'hypersexualité, les achats compulsifs et l'hyperphagie. Selon des études récentes, 14 % des sujets traités par des agonistes dopaminergiques sont touchés contre 7 % des patients parkinsoniens n'en recevant pas¹⁶. La crainte de ces effets neuropsychiatriques à long terme tend à entraîner un retour du balancier vers le choix de la lévodopa comme traitement initial de la maladie de Parkinson, même chez les jeunes patients.

Malgré le nombre de médicaments existants, l'approche thérapeutique peut être grandement simplifiée à la lumière des récentes données scientifiques. Lorsqu'un traitement symptomatique est nécessaire, la lévodopa constitue un excellent choix chez tous les patients. L'*encadré*¹⁷ fournit certains éléments permettant d'optimiser la réponse à la lévodopa. Une

Lorsqu'un traitement symptomatique de la maladie de Parkinson est nécessaire, la lévodopa constitue un excellent choix chez tous les patients.

Repère

Encadré

Quelques observations utiles au sujet de la lévodopa¹⁷

- La lévodopa (sous forme de Sinemet 100 mg/25 mg) peut habituellement être prise au tout début à raison d'un demi-comprimé trois fois par jour avant les repas durant de deux à quatre semaines, puis d'un comprimé trois fois par jour par la suite.
- Au stade précoce de la maladie, la maîtrise des symptômes moteurs est habituellement atteinte par des doses quotidiennes de 300 mg à 400 mg de lévodopa.
- Le tremblement peut être réfractaire au traitement dopaminergique et nécessiter des doses plus importantes (ou l'ajout d'un médicament d'une autre classe).
- Avant de conclure à une absence de réponse à la lévodopa, il faut accroître graduellement les doses jusqu'à 250 mg, quatre fois par jour, pendant trois mois.
- Il faut conseiller aux patients qui présentent des fluctuations motrices de prendre leurs doses de lévodopa soit au moins une heure avant, soit deux heures après chaque repas afin d'en favoriser l'absorption (compétition avec les acides aminés alimentaires pour les transporteurs membranaires au niveau du jéjunum et de la barrière hémato-encéphalique).
- La lévodopa à libération prolongée possède une biodisponibilité réduite comparativement à la forme régulière. Des doses de 20 % à 30 % supérieures peuvent être nécessaires pour obtenir le même effet clinique. Il n'y a pas d'avantages particuliers à l'utiliser, sauf peut-être au coucher chez des patients souffrant d'akînesie nocturne.

précaution particulière doit cependant être apportée au choix d'un médicament de première intention chez les plus jeunes patients (moins de 40 ans), étant donné le risque inévitable de complications motrices. Une consultation en neurologie est alors recommandée avant l'instauration d'un traitement pharmacologique.

Il semble toutefois prudent de ne pas surtraiter les patients atteints de la maladie de Parkinson. En effet, il n'y a pas d'avantages à associer d'emblée un inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase (ICOMT)

à la lévodopa chez les sujets sans fluctuations motrices¹⁸. Par ailleurs, les doses initiales de lévodopa devraient être inférieures à 400 mg par jour afin de limiter la survenue des complications motrices.

D'autres médicaments peuvent être utilisés dans certains cas. Les anticholinergiques et l'amantadine peuvent aider à maîtriser les symptômes moteurs, notamment le tremblement, mais doivent être réservés aux patients plus jeunes en raison de leur profil d'effets indésirables sur les fonctions cognitives.

Comment gérer les effets indésirables ?

La prise d'agents dopaminergiques doit commencer graduellement pour favoriser la tolérance. Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, les étourdissements liés à l'hypotension orthostatique et la somnolence.

Les nausées sont dues à la conversion de la lévodopa en dopamine dans la circulation sanguine. Elles ne sont donc pas un signe d'irritation gastrique. Elles sont habituellement légères et tendent à s'estomper spontanément. L'ajout systématique d'un inhibiteur de la décarboxylase périphérique à la lévodopa a permis d'en réduire considérablement la fréquence.

Les problèmes d'hypotension orthostatique sont fréquents dans la maladie de Parkinson. Ils peuvent être causés par la dysautonomie, un symptôme de la maladie. Les agents dopaminergiques ont également tendance à faire chuter la pression artérielle. Il faut donc surveiller étroitement cette dernière et diminuer les doses d'antihypertenseurs au besoin (voir l'article de la D^{re} Christiane Lepage intitulé : « Les symptômes non moteurs : la face cachée de la maladie de Parkinson », dans le présent numéro).

Pour les sujets plus sensibles aux effets indésirables dopaminergiques périphériques, une stratégie consiste à prendre la molécule aux repas pour en atténuer l'absorption, mais cette façon de faire en réduit d'autant l'efficacité. La dompéridone peut aider à soulager les nausées et l'hypotension orthostatique, à des doses de 10 mg administrées trente minutes avant chaque repas. Elle agit comme antagoniste dopaminergique périphérique (du fait qu'elle ne traverse pas la barrière

La dompéridone peut aider à soulager les nausées et l'hypotension orthostatique.

Repère

Tableau II**Traitement des fluctuations et des dyskinésies⁶**

Fluctuations sans dyskinésies	Fluctuations avec dyskinésies
Augmenter la fréquence des prises de lévodopa	Fractionner la dose totale de lévodopa sans l'augmenter
Ajouter un agoniste dopaminergique ou en accroître la dose	Ajouter un agoniste dopaminergique ou en accroître la dose
Ajouter un ICOMT ou un IMAO	Ajouter un ICOMT et diminuer la dose totale de lévodopa. Essayer l'amantadine.

hémato-encéphalique) et ne risque donc pas d'entraîner une aggravation du parkinsonisme.

La somnolence diurne excessive est un problème fréquent de la maladie de Parkinson. Lorsqu'elle est attribuable aux médicaments, elle se manifeste généralement peu de temps après la prise du médicament contrairement à la somnolence chronique. Les agonistes dopaminergiques ont été associés à des attaques de sommeil, définies comme une somnolence soudaine, irrésistible et sans avertissement préalable¹⁹. Il est donc important d'en aviser les patients avant qu'ils ne commencent à prendre leurs médicaments et même de leur conseiller de ne pas conduire pendant la période d'ajustement s'ils sont particulièrement sensibles.

Il faut également mentionner le risque d'un trouble du contrôle des impulsions avant le début de la prise d'un agoniste dopaminergique. Il peut être difficile de repérer les comportements problématiques, car ils sont souvent involontaires. Le clinicien doit donc questionner spécifiquement les personnes traitées et leurs proches sur la survenue de ces comportements. Les troubles du contrôle des impulsions peuvent être atténués par la réduction des doses, mais nécessitent parfois l'arrêt complet du traitement médicamenteux en cause. Les antidépresseurs ou les antipsychotiques ne semblent pas efficaces dans ce contexte.

Les complications motrices : comment ne pas perdre le contrôle ?

Au début de la maladie, la réponse à la lévodopa

est stable au cours de la journée. Après quelques années, les patients peuvent observer une perte d'efficacité de leur médicament avant l'heure prévue de la prise suivante. Il y a alors peu d'intérêt à augmenter les doses individuelles de lévodopa. Il est plutôt préférable de réduire l'intervalle entre les prises. L'ajout d'un ICOMT ou d'un IMAO peut également s'avérer efficace. Ces agents réduisent la dégradation de la lévodopa et en augmentent la demi-vie permettant ainsi une amélioration des fluctuations motrices. Une étude comparant l'efficacité de l'entacapone et de la rasagiline a montré un effet similaire des deux médicaments, soit une réduction du temps de blocage d'environ une heure et demie par jour²⁰.

Les patients traités par la lévodopa peuvent également présenter des dyskinésies. Ces dernières sont à distinguer des tremblements, car leur traitement est différent. Les dyskinésies associées au pic de dose (mouvements choréiformes) sont causées par une réponse excessive à la lévodopa et peuvent être maîtrisées par une diminution des doses. Cette stratégie est cependant associée à un risque de détérioration motrice. Un fractionnement des doses est plus approprié, c'est-à-dire une réduction des doses individuelles associée à une augmentation du nombre de prises. Une autre option est d'ajouter l'amantadine qui permet de réduire les dyskinésies sans risquer une détérioration du parkinsonisme, en particulier chez les patients qui présentent une fenêtre thérapeutique étroite. Le *tableau II*⁶ résume les traitements possibles des complications motrices.

L'ajout d'un ICOMT ou d'un IMAO peut s'avérer efficace. Ces agents réduisent la dégradation de la lévodopa et en augmentent la demi-vie permettant ainsi une amélioration des fluctuations motrices.

Repère

A PRÈS AVOIR DISCUTÉ des différentes options thérapeutiques avec M. Tremblay, vous convenez d'un commun accord de commencer par l'association lévodopa-carbidopa (Sinemet : 100 mg/25 mg) à raison d'un demi-comprimé, trois fois par jour avant les repas pendant un mois, puis d'augmenter à un comprimé trois fois par jour par la suite. Vous n'oubliez pas de lui rappeler les effets indésirables à surveiller : nausées, étourdissements par orthostatisme, somnolence. Vous lui faites aussi promettre de se remettre à l'entraînement dès que possible. Vous prévoyez le revoir dans environ trois mois pour suivre l'évolution de son état. ☞

Date de réception : le 30 janvier 2012

Date d'acceptation : le 27 mars 2012

Le Dr Nicolas Jodoin a été consultant pour Teva Canada Innovation et EMD-Serono Canada inc. en 2011. Il a reçu une subvention de recherche des Laboratoires Abbott en 2011-2012.

Nouvelles lignes directrices 2012

www.parkinsonclinicalguidelines.ca/sites/default/files/PD_Guidelines_2012.pdf

Bibliographie

1. Speelman AD, van de Warrenburg BP, van Nimwegen M et coll. How might physical activity benefit patients with Parkinson disease? *Nat Rev Neurol* 2011 ; 7 (9) : 528-34.
2. Hart RG, Pearce LA, Ravina BM et coll. Neuroprotection trials in Parkinson's disease: systematic review. *Mov Disord* 2009 ; 24 (5) : 647-54.
3. Fahn S, Oakes D, Shoulson I et coll. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004 ; 351 (24) : 2498-508.
4. Olanow CW, Rascol O, Hauser R et coll. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009 ; 361 (13) : 1268-78.
5. Grimes D, Gordon J, Snelgrove B et coll. Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci* 2012 ; 39 (suppl. 4) : S1-S30.
6. Guttman M, Kish SJ, Furukawa Y. Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease. *CMAJ* 2003 ; 168 (3) : 293-301.
7. Arsénault P, Chiasson-Roussel V. La maladie de Parkinson – I : pour mieux connaître les différents traitements. *Le Médecin du Québec* 2008 ; 43 (11) : 69-71.
8. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY et coll. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011 ; 26 (suppl. 3) : S2-S41.
9. Van Gerpen JA, Kumar N, Bower JH et coll. Levodopa-associated dyskinesia risk among Parkinson's disease patients in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Arch Neurol* 2006 ; 63 (2) : 205-9.
10. Kumar N, Van Gerpen JA, Bower JH et coll. Levodopa-dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset. *Mov Disord* 2005 ; 20 (3) : 342-4.
11. Quinn N, Critchley P, Marsden CD. Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 1987 ; 2 (2) : 73-91.
12. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD et coll. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000 ; 342 (20) : 1484-91.
13. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000 ; 284 (15) : 1931-8.
14. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD et coll. Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and levodopa. *Mov Disord* 2006 ; 21 (11) : 1844-50.
15. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD et coll. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord* 2007 ; 22 (16) : 2409-17.
16. Weintraub D, Koester J, Potenza MN et coll. Impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010 ; 67 (5) : 589-95.
17. Lewitt PA. Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2008 ; 359 (23) : 2468-76.
18. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K et coll. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol* 2010 ; 68 (1) : 18-27.
19. Frucht S, Rogers JD, Greene PE et coll. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999 ; 52 (9) : 1908-10.
20. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E et coll. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005 ; 365 (9463) : 947-54.

Summary

Medical management of Parkinson's disease. How not to get stuck! Initial treatment of Parkinson's disease may seem complicated given the number of drugs available. In most patients, levodopa is an excellent choice given its high efficiency and its good tolerability. It is important to start slowly dopaminergic agents in order to limit side effects such as nausea and drowsiness. Chronic use of levodopa is associated with the development of motor complications, particularly in young patients. Dopamine agonists can reduce these complications in the short term, although it does not seem to be of significant benefit in the longer term. Furthermore, dopamine agonists are associated with neuropsychiatric complications such as impulse control disorders. Levodopa still seems the best treatment in most patients.