

Le traitement initial de la maladie de Parkinson

Quoi de neuf docteur?



Marie-Hélène Dion, MD et Sylvain Chouinard, MD

Présenté dans le cadre des Journées de Pharmacologie, Université de Montréal, mai 2008

Le cas de M. Tremblay

M. Tremblay, âgé de 55 ans, vous consulte pour un tremblement intermittent de son membre supérieur droit évoluant depuis environ un an. Il se dit incommodé par son tremblement et présente aussi une atteinte de son écriture qui interfère avec son travail.

À l'examen physique, vous notez un tremblement de repos intermittent ainsi qu'une légère rigidité et bradykinésie au membre supérieur droit.

**Débutez-vous un traitement?
Si oui, lequel?**

Concernant le traitement de la maladie de Parkinson, la lévodopa constitue la pierre angulaire de celui-ci. Cependant, il existe de nombreux autres traitements, et il est parfois difficile de se retrouver dans cette pharmacopée. Il est donc tout à fait approprié de revoir les différentes options thérapeutiques et de discuter de certaines controverses touchant le traitement initial de la maladie de Parkinson.

Quand débiter le traitement

Une pratique courante est d'initier un traitement pharmacologique lorsque le patient se plaint de répercussions fonctionnelles et/ou d'une diminution de sa qualité de vie. Ainsi, chez le patient se présentant avec des signes cliniques légers sans limitation sur sa vie professionnelle, sociale ou domestique, l'option de retarder l'initiation du traitement est largement répandue. Les raisons pour une telle approche sont qu'il n'existe encore aucun traitement qui modifie l'évolution de la maladie et que les traitements actuels ne sont pas exempts d'effets secondaires. Toutefois, dans les dernières années, cette façon de faire fut remise en question.

Certaines données indirectes suggèrent qu'il pourrait être avantageux de débiter le traitement



La Dre **Dion** est neurologue effectuant un fellow en troubles du mouvement à l'Hôpital Notre-Dame du CHUM.

Le Dr **Chouinard** est neurologue spécialisé dans les troubles du mouvement. Il est co-directeur de l'unité des troubles du mouvement André-Barbeau du CHUM.

pharmacologique plus précocement que jadis. Certains suggèrent même qu'un traitement hâtif améliore le contrôle moteur et la qualité de vie à court et à long terme. Les arguments s'appuient sur des données qui révèlent la présence d'une période présymptomatique latente d'environ six ans dans la maladie de Parkinson idiopathique. Lors de cette période, il y a pertes de cellules dopaminergiques et des mécanismes compensatoires physiologiques permettent de maintenir les fonctions motrices normales pendant les années précédant le diagnostic. Cette pratique est appuyée par les résultats récents de l'étude ADAGIO (*Attenuation of Disease Progression with Azilect® Given Once Daily*) portant sur la rasagiline.

Le choix du traitement initial

La lévodopa

La lévodopa constitue présentement le traitement le plus puissant disponible pour la maladie de Parkinson. Cette médication est généralement bien tolérée, avec un risque d'effets secondaires moindre. Mais alors, pourquoi ne l'utiliserions-nous pas en première instance chez tous les patients?

On croit qu'en raison de sa courte demi-vie, l'utilisation de la lévodopa serait liée à l'apparition de complications motrices à long terme. Ces complications sont communes, avec une prévalence de 30 % à trois ans après l'introduction de la lévodopa. Dans la prochaine année, une nouvelle formulation de lévodopa-carbidopa avec de l'entacapone sera commercialisée au Canada. Des études sont en cours pour évaluer l'avantage au long court d'une telle préparation.

Les agonistes dopaminergiques (bromocriptine, ropinirole, pramipexole)

Les agonistes dopaminergiques ne sont pas aussi puissants que la lévodopa mais seraient moins associés à des complications motrices, notamment les dyskinésies (mouvements involontaires). Cependant, ils sont davantage associés à de la somnolence et des hallucinations. Des attaques de sommeil sont aussi rapportées. La pratique courante est d'aviser le patient de s'abstenir de conduire lors de la période de titration du médicament ou s'il présente de la somnolence. Plus récemment, plusieurs articles rapportent des troubles du contrôle des impulsions, tels que l'hypersexualité, le jeu pathologique et les dépenses excessives. Ces comportements peuvent être dévastateurs pour la vie sociale et professionnelle du patient. Une étude récente rapporte une prévalence de 8 % de jeu pathologique chez des patients prenant des agonistes dopaminergiques, et cela peut se manifester même à faible dose.

La controverse : les agonistes dopaminergiques vs la lévodopa

Toutes les études faites dans les dernières années (ReQuip 056, CALM-PD, PELMOPET) comparant un agoniste en première instance à la lévodopa ont démontré une diminution des complications motrices après quelques années d'évolution. Cet avantage serait dû à la plus longue demi-vie des agonistes. Toutefois, bien souvent aucune différence n'a été observée en ce qui a trait à la qualité de vie des patients entre les deux groupes, le tout laissant suspecter que cette différence serait peu significative. Les deux options apparaissent raisonnables comme traitement symptomatique initial. Ainsi, certains facteurs doivent être pris en considération dans le processus décisionnel, tels les effets secondaires de la médication, l'espérance de vie et la comorbidité.

Retour sur le cas de M. Tremblay

En discutant avec M. Tremblay, celui-ci préfère opter pour l'initiation d'un traitement symptomatique. Compte tenu de son jeune âge, nous avons choisi de débiter un agoniste dopaminergique dans l'espoir de diminuer l'apparition de complications motrices à long terme. M. Tremblay a été informé des effets secondaires liés à cette médication (sommolence, troubles de contrôle des impulsions, attaque de sommeil).

À retenir...

- Comme traitement initial de la maladie de Parkinson, les agonistes dopaminergiques ou la lévodopa peuvent être envisagés. Plusieurs facteurs doivent être pris en considération lors du processus décisionnel, tels les effets secondaires, la comorbidité et l'espérance de vie. Chez un patient jeune avec des symptômes légers, la tendance est de débiter un agoniste dopaminergique.
- Attention aux effets secondaires des agonistes dopaminergiques : hallucinations, sommolence, attaque de sommeil et troubles du contrôle des impulsions (hypersexualité, jeu pathologique).

Les anticholinergiques


Cette classe de médicaments devrait être réservée pour les sujets chez qui le tremblement est le symptôme le plus incommodant. Leurs effets secondaires importants, notamment sur la cognition, en réduit souvent l'utilisation, et ces médicaments sont contre-indiqués chez les sujets âgés ou qui présentent une atteinte cognitive.

Nouveauté : la rasagiline

La rasagiline est un inhibiteur de la monoamine oxydase type B, dont la prise est d'une fois par jour. Comparativement à la sélégiline, les métabolites de la rasagiline ne contiennent pas d'amphétamines.

La rasagiline est maintenant approuvée au Canada (et remboursée sur le formulaire du Québec) comme traitement adjuvant. L'étude PRESTO (*Parkinson's Rasagiline: Efficacy and Safety in the Treatment of "Off"*) a démontré que la rasagiline diminuait les fluctuations motrices et les symptômes parkinsoniens.

L'utilisation de la rasagiline en monothérapie dans le traitement précoce de la maladie de Parkinson s'est avérée efficace telle que démontrée par l'étude TEMPO (*Early Monotherapy for Parkinson's Disease Outpatients*). Cependant, l'utilisation de ce médicament en première intention n'est pas

encore inscrite au formulaire du Québec. L'étude TEMPO a aussi révélé un possible effet neuromodulateur de la rasagiline après un an d'utilisation, ce qui semble avoir été confirmé par l'étude ADAGIO, dont les données seront publiées sous peu. 

Bibliographie

1. Grosset, KA, Macphee, G, et coll: Problematic Gambling on Dopamine Agonist: Not Such a Rarity. *Mov Disord.* 2006; 21:2206-08.
2. Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, et coll: Pergolide Versus Levodopa Monotherapy in Early Parkinson's Disease Patients: The PELMOPET Study. *Mov Disord.* 2006; 21(3):343-53.
3. 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. *NEJM.* 2000; 342 (20):1484-91.
4. Schapira AH: Treatment Options in the Modern Management of Parkinson Disease. *Arch Neurol.* 2007; 64(8):1083-88.
5. Schapira AH, Obeso J: Timing of Treatment Initiation in Parkinson's Disease: A Need for Reappraisal? *Ann Neurol.* 2006; 59(3):559-62.
6. The Parkinson Study Group: A Randomized Placebo-Controlled Trial of Rasagiline in Levodopa Treated Patients with Parkinson's Disease and Motor Fluctuations: The PRESTO Study. *Arch Neurol.* 2005; 62:241-48.
7. The Parkinson Study Group: Pramipexole vs Levodopa as Initial Treatment for Parkinson's Disease: A 4-year Randomized Controlled Trial. *Arch Neurol.* 2004; 61:1044-53.
8. The Parkinson Study Group: A Controlled Trial of Rasagiline in Early Parkinson's Disease: The TEMPO Study. *Arch Neurol.* 2002; 59:1937-43.
9. Wayne Martin WR: Excessive Sleepiness in Parkinson's Disease: A Wake-up Call. *Can J Neurol Sci.* 2007; 34(4):401.