

La maladie de Parkinson

Certitudes et controverses pharmacothérapeutiques (première partie)

Nancy Sheehan, M.Sc., pharmacienne,
Centre hospitalier régional de Sept-Îles

Cette première partie traite principalement de la pharmacologie des divers médicaments utilisés pour le traitement de la maladie de Parkinson. La deuxième partie qui paraîtra dans l'édition mai/juin abordera les aspects cliniques du traitement de la maladie de Parkinson ainsi que les controverses évoquées dans la documentation scientifique.

Résumé

Cet article offre une revue de la documentation scientifique sur la pharmacothérapie de la maladie de Parkinson. La présentation clinique, l'étiologie et la pathophysiologie de cette maladie sont brièvement abordées afin de mieux saisir l'essence de cette atteinte neurodégénérative progressive. La pharmacologie des différents antiparkinsoniens ainsi que des aspects plus cliniques et pharmacothérapeutiques sont également exposés.

Le suivi médical du parkinsonien demeure très laborieux, et ce, malgré la venue de plusieurs nouveaux médicaments. L'individualisation du traitement est obligatoire et l'apparition de complications motrices (fluctuations motrices et dyskinésies) et non motrices avec l'évolution de la maladie exige à maintes reprises des ajustements médicamenteux. Les agonistes dopaminergiques, en particulier les agents non dérivés de l'ergot (ropinirole et pramipexole), sont de plus en plus privilégiés car ils améliorent la fonction motrice des parkinsoniens, diminuent les complications motrices et permettent une diminution de la dose de la lévodopa. Malheureusement, plusieurs notions scientifiques associées à cette maladie demeurent controversées, ce qui rend difficile la prise de décisions pharmacothérapeutiques.

Introduction

Il s'est écoulé près de 150 ans entre la première description de la maladie de Parkinson (MP) et l'introduction d'une pharmacothérapie puissante. Cependant, ce progrès initial lent n'est pas le reflet de l'avancement scientifique remarquable des dernières années. La MP, une atteinte neurodégénérative progressive, a été décrite par James Parkinson en 1817 (1). À ce moment, il donna à cette maladie le terme paralysie agitante; la dénomination paralysie faisant référence à la difficulté d'amorcer des mouvements, symptôme maintenant connu sous le terme de bradykinésie, et le qualificatif agitante représentant les tremblements (1,2). Parkinson

décrit également des troubles de la démarche ainsi que des altérations des réflexes posturaux. Jean-Marie Charcot, un médecin français, est venu ajouter plusieurs autres symptômes à la définition de cette affection, soit la rigidité musculaire, la micrographie et les troubles sensoriels (1).

Les premiers agents pharmacologiques utilisés pour le traitement de la MP étaient les anticholinergiques, après avoir découvert en 1867 que l'hyoscyamine, un dérivé de la belladone, améliorait les symptômes des parkinsoniens (3). En 1960, Hornykiewicz associait pour la première fois le syndrome parkinsonien idiopathique à une diminution de la dopamine dans le striatum (4). Cette trouvaille a permis l'introduction de la lévodopa, un précurseur de la dopamine qui a révolutionné le traitement de la maladie et qui demeure le traitement symptomatique le plus puissant (1,4). De plus, cette molécule a permis d'augmenter l'espérance de vie des parkinsoniens (5).

Épidémiologie

Aucune population dans le monde n'est épargnée par la MP. La race blanche est toutefois plus à risque que certaines populations asiatiques et africaines. Une communauté indienne près de la ville de Bombay a la plus haute prévalence de parkinsoniens, ce qui alimente la suspicion d'une cause génétique ou environnementale. Chez la race blanche, la prévalence et l'incidence sont respectivement de 120 à 180 et de 20 cas par 100 000 habitants (1). Au Canada, environ 100 000 citoyens sont actuellement atteints (6). L'apparition de cette maladie se produit entre 40 et 75 ans, l'âge moyen étant de 60 ans (1,2). Environ 5 à 10 % des parkinsoniens voient leurs symptômes apparaître avant l'âge de 40 ans. Le diagnostic de la maladie demeure rare chez les moins de 25 ans. La prévalence chez les plus de 65 ans est de 1 %. L'incidence et la prévalence augmentent en fonction de l'âge, ce qui laisse croire que l'étiologie de la MP est en partie liée au vieillissement. Cependant, malgré le vieillissement significatif de la population, la prévalence est stable depuis les 50 dernières années (1).

La modification de l'espérance de vie des parkinsoniens à la suite de l'introduction de la lévodopa est étonnante. Avant l'arrivée de ce médicament, les parkinsoniens avaient un taux de mortalité trois fois plus élevé que les gens sains (1,7). La mortalité n'était pas associée à la maladie proprement dite, mais plutôt aux complications occasionnées par l'immobilité des patients

(i.e. aspiration, maladies cardiovasculaires, accidents vasculaires cérébraux) (3). En ce moment, l'espérance de vie des parkinsoniens approche celle de la population générale (2).

Présentation clinique

La MP est caractérisée par la présence de trois signes cardinaux : le tremblement de repos, la bradykinésie et la rigidité (2). L'instabilité posturale se perçoit habituellement entre dix à douze ans après les premiers symptômes de la maladie. Chez 70 % des parkinsoniens, le tremblement de repos est le premier symptôme visible. Ce tremblement, qui est souvent le symptôme le plus difficilement contrôlable par la médication, est défini par une fréquence de quatre à cinq cycles par seconde avec une amplitude variable selon les activités et le stress. Tout comme les autres signes cardinaux, il apparaît d'abord de façon asymétrique et devient ensuite bilatéral avec l'évolution de la maladie. La bradykinésie, ou lenteur lors de l'initiation des mouvements, est pour plusieurs patients la manifestation la plus incommode (1). Les caractéristiques de la rigidité sont l'augmentation du tonus musculaire avec la présence d'une roue dentée (8). Plusieurs symptômes secondaires neurovégétatifs, sensoriels, cognitifs et psychiatriques sont documentés chez les parkinsoniens (1-3,9). Le Tableau I révèle ces symptômes.

Tableau I : Symptômes associés à la maladie de Parkinson (1-3,9)

Symptômes moteurs

- Tremblement de repos
- Bradykinésie
- Rigidité
- Instabilité posturale
- Trouble de la démarche
- Micrographie
- Faciès inexpressif
- Hypophonie (voix douce et monotone)
- Akathisie (impatience motrice)
- Dysarthrie (troubles de l'élocution)
- Dysphagie
- Incontinence urinaire (hyperactivité du détrusor)

Symptômes neuro-végétatifs

(dysfonctions du système nerveux autonome)

- Constipation
- Hypotension orthostatique
- Trouble de la thermorégulation (sudation excessive)
- Hypersialorrhée
- Dysfonctions sexuelles

Symptômes sensoriels

- Douleurs dyesthésiques (paresthésies, engourdissements)

Symptômes cognitifs

- Confusion
- Bradyphrénie (lenteur des idées)
- Démence

Symptômes psychiatriques

- Troubles du sommeil
- Agitation/anxiété
- Dépression

L'évolution de la MP est insidieuse et très variable selon les individus. Les parkinsoniens connaissent une période nommée lune de miel pendant les quatre à six premières années de la maladie, soit une période où la symptomatologie est effacée par la pharmacothérapie. Après ce temps, des fluctuations motrices associées à la maladie ainsi qu'à la prise de la lévodopa apparaissent (1). En moyenne, 2,5 années s'écoulent entre chaque stade de la maladie, stades définis par Hoehn et Yahr (Tableau II) (1,3,7).

Tableau II : Stades de Hoehn et Yahr (1,3,7)

Stade I : Atteinte unilatérale : incapacité fonctionnelle négligeable.

Stade II : Atteinte bilatérale : aucune évidence d'instabilité posturale.

Stade III : Atteinte bilatérale avec instabilité posturale : maintien de la capacité de vaquer à ses activités quotidiennes; incapacité fonctionnelle légère à modérée.

Stade IV : Incapacité fonctionnelle sévère : le patient ne peut faire ses activités quotidiennes sans assistance.

Stade V : Patient alité ou restreint à une chaise roulante.

Le diagnostic de cette maladie est fait à partir de la présentation clinique. Les antécédents médicaux du patient, l'examen neurologique et la présence des trois éléments suivants aident à confirmer le diagnostic : symptômes asymétriques au début de la maladie, tremblement de repos et une réponse à la lévodopa (10). L'imagerie par résonance magnétique et le tomodensitomètre crânien sont utiles pour éliminer la présence d'autres maladies neurodégénératives, mais ne peuvent par eux-mêmes confirmer le diagnostic du syndrome parkinsonien idiopathique (1). À l'autopsie, la présence de corps de Lewy, inclusions éosinophiles intracytoplasmiques, est évidente dans la substance noire et dans d'autres régions cérébrales et non cérébrales à la suite des examens microscopiques (11).

Malgré les critères diagnostiques énoncés précédemment, le taux de mauvais diagnostics se situe autour de 20 % (8). Le diagnostic différentiel est extrêmement complexe. Les syndromes parkinsoniens secondaires à des facteurs réversibles doivent être éliminés; entre autres, les facteurs iatrogènes (i.e. neuroleptiques, métoclopramide, méthylodopa, lithium, etc.), les infections, les désordres métaboliques, les maladies vasculaires cérébrales, la présence de toxines et l'hydrocéphalie normotensive (1). Également, plusieurs maladies neurodégénératives doivent être différenciées de la MP (1,8,11). Ces maladies se distinguent de la MP sur les plans pathophysiologique et clinique et, en général, répondent peu ou pas à la lévodopa (1,10). Afin d'éliminer la possibilité d'une MP, les cliniciens sont encouragés à faire un essai à la lévodopa

pa avec une dose quotidienne pouvant aller jusqu'à 1 500 mg (10).

Pathophysiologie

Soixante-dix à 80 % des neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* doivent être perdus avant que les premiers symptômes de la MP apparaissent. Cette perte neuronale occasionne une diminution de la concentration cérébrale de dopamine et, par conséquent, une diminution de la stimulation des récepteurs dopaminergiques du striatum (12). Les circuits neurologiques impliqués dans le système nigro-strié sont complexes et encore mal connus. Les chercheurs sont tous d'accord que deux circuits neurochimiques gouvernent la stimulation du thalamus et du cortex cérébral, la voie directe (récepteurs D₁) et la voie indirecte (récepteurs D₂) (4,7,12). D'autres neurotransmetteurs sont également impliqués dans la pathophysiologie de la MP, soit l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), le glutamate, la sérotonine, la noradrénaline et l'acétylcholine (3,4,7). Les chercheurs tentent d'utiliser les notions pathophysiologiques impliquant ces neurotransmetteurs pour créer de nouvelles modalités thérapeutiques. Pour une description plus détaillée de la pathophysiologie de la MP, le lecteur est invité à consulter les références citées dans cette section.

Étiologie

Il existe actuellement un vif débat dans le monde scientifique en ce qui concerne l'étiologie de la MP. L'hétérogénéité des hypothèses démontre le besoin de continuer la recherche épidémiologique et biomoléculaire. La majorité des chercheurs ne croit pas à la présence d'un facteur étiologique unique mais croit à une étiologie multifactorielle (2). Une brève révision de ces hypothèses s'impose afin de mieux saisir les controverses entourant la neuroprotection.

La théorie des radicaux libres, également nommée la théorie du stress oxydatif, est à ce jour l'hypothèse la plus défendue. Le fondement de cette théorie est que la dopamine est transformée, par le biais d'une oxydation par la monoamine oxydase B (MAO-B), en radicaux libres hautement réactifs (OH⁻) (13). La peroxydation des lipides membranaires et l'apoptose sont les résultats de ces radicaux libres (1,7,13). De plus, la recherche démontre que l'environnement de la substance noire favorise la production de ces éléments dévastateurs. Les mécanismes de défense contre les radicaux libres, comme le glutathion, sont diminués chez les patients atteints de la MP tandis que les pro-oxydants, le fer et la neuromélanine, sont plus abondants (7,13).

Une implication génétique a été suspectée lorsqu'un nombre important de personnes de la même famille, à Contursi en Italie, ont développé la MP. Chez cette famille, une anomalie génétique du chromosome 4 (q21-q23) a été identifiée (1,2). Les résultats des études sur les jumeaux monozygotes démontrent par contre une faible concordance et sont peu convaincants (7).

Une autre hypothèse couramment acceptée est celle des toxines environnementales. L'exposition à des régions rurales, à de l'eau de puits, aux pesticides et à certains métaux lourds (manganèse, fer, zinc, cuivre, mercure et magnésium) peut augmenter le risque de développer des symptômes parkinsoniens (7,10,14). Cependant, il est incertain si ces toxines provoquent un syndrome parkinsonien idiopathique ou secondaire (10). L'exposition à un analogue de la mépéridine, le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP), produit chez l'homme et chez le singe un syndrome parkinsonien nommé la kinétohypertonie sévère, syndrome répondant à la lévodopa (4,13). La découverte que le radical libre (MPP⁺) produit par l'oxydation du MPTP par la MAO-B est responsable du parkinsonisme vient renforcer la théorie du stress oxydatif (13).

Traitement non pharmacologique

Indéniablement, les agents pharmacologiques jouent un rôle prépondérant dans le traitement de la MP. Par contre, il ne faut pas négliger l'importance des traitements non pharmacologiques. Tous les patients, ainsi que les membres de leur famille, devraient recevoir un support psychosocial ainsi qu'un enseignement sur l'évolution, les complications et la thérapie de la maladie (10).

L'accent devrait être mis sur la nécessité de faire de l'exercice physique. Chez les parkinsoniens, des exercices permettant un assouplissement et un renforcement de la musculature ainsi qu'une meilleure capacité cardiovasculaire produisent une diminution de l'incapacité fonctionnelle, une augmentation de la mobilité et un meilleur équilibre (10). Pour ces avantages, les patients devraient, s'il est possible, être suivis par un service de physiothérapie (8,10).

Finalement, les interventions neurochirurgicales sont réservées aux patients avec des symptômes réfractaires à la pharmacothérapie. Parmi les chirurgies pratiquées, on retrouve la thalamotomie (lésion au niveau du thalamus), la pallidotomie (lésion au niveau du globus pallidus postéroventral) et la stimulation électrique chronique du thalamus, du globus pallidus interne ou du noyau sous-thalamique (2,8). La thalamotomie est surtout efficace pour réduire ou effacer un tremblement résistant à la médication, tandis que la pallidotomie agit

sur les symptômes cardinaux de la MP et sur les dyskinesies atteignant le membre controlatéral (1,8). D'ordre plus expérimental, la greffe de cellules foetales mésencéphaliques dans le striatum pourrait, dans un avenir plus ou moins lointain, être très bénéfique (1,15).

Arsenal pharmacologique

Lévodopa

La dopamine ne pouvant traverser la barrière hémato-encéphalique, les chercheurs ont dû se pencher sur un précurseur de la dopamine qui peut la traverser, soit la lévodopa. La lévodopa, une fois convertie en dopamine par la dopa-décarboxylase cérébrale, permet une augmentation de la concentration de dopamine dans le striatum et provoque un soulagement des symptômes parkinsoniens (1). Cependant, un haut pourcentage de la lévodopa est transformé en périphérie par la dopa-décarboxylase périphérique, ce qui diminue de beaucoup la quantité de dopamine se rendant aux neurones dopaminergiques nigro-striés (3). Afin de remédier à cette éventualité, la lévodopa est commercialisée en association avec un inhibiteur de la décarboxylase périphérique (carbidopa, bensérazide) (13). Cette association permet de diminuer la dose de lévodopa de 80 % (3). Les préparations disponibles sur le marché canadien ont un ratio lévodopa/inhibiteur de la décarboxylase de 4 : 1 et de 10 : 1 (3,10).

La lévodopa est un acide aminé neutre de poids moléculaire important qui traverse la muqueuse duodénale et la barrière hémato-encéphalique via un système de transport saturable (1). L'administration de la lévodopa avec un repas riche en protéines diminue l'efficacité du médicament car l'absorption intestinale et la pénétration cérébrale sont diminuées (16). Pour cette raison, il est préférable d'administrer la formulation régulière 30 minutes avant ou 60 minutes après les repas (3,16). Cependant, l'absorption de la formulation CR est supérieure lorsque celle-ci est prise avec un repas (1). Par rapport à la préparation régulière, la préparation à libération prolongée permet des concentrations sériques et cérébrales plus stables et soutenues et allonge l'efficacité de 60 à 90 minutes (1,3,10). Toutefois, il y a un plus grand délai avant que la forme CR soit efficace, environ 30 à 60 minutes, et sa biodisponibilité est 20 à 30 % inférieure à la forme régulière (1,10). Par conséquent, il est parfois nécessaire de donner, en plus d'un comprimé CR, un comprimé régulier tôt dans la matinée afin de soulager plus rapidement l'akinésie du réveil (3). De plus, il faut augmenter la dose de 20 à 30 % ainsi qu'augmenter l'intervalle posologique lorsque la formulation régulière est remplacée par la formulation à libération prolongée (3,10).

Selon la documentation scientifique, plus de 75 % des parkinsoniens sous lévodopa ont une amélioration de la

bradykinésie, de la rigidité et, de façon moindre, des tremblements (3). L'instabilité posturale, les troubles cognitifs, les dysfonctions neuro-végétatives et les blocs moteurs (*freezing* : perte soudaine de toute mobilité) associés à la maladie de Parkinson répondent peu ou pas à la lévodopa (10). La posologie de la lévodopa doit être augmentée très graduellement sur une période de plusieurs semaines afin de minimiser l'apparition des effets indésirables. La dose initiale recommandée est Sinemet^{MD} régulier 100/25 un demi-comprimé une fois par jour ou Sinemet^{MD} CR 100/25 un comprimé une fois par jour. La posologie doit être augmentée à toutes les semaines pour atteindre un comprimé trois fois par jour de Sinemet^{MD} régulier 100/25 ou un comprimé deux fois par jour de Sinemet^{MD} CR 200/50 (1,10). Une fois cette posologie atteinte, il faut attendre environ quatre mois avant de constater son effet maximal (3). L'ajustement posologique de la lévodopa se fait selon la réponse clinique obtenue et l'apparition d'effets indésirables. Les cliniciens doivent maintenir la plus faible dose de lévodopa qui permet une capacité fonctionnelle acceptable et un minimum d'effets indésirables (10). Lorsque la dose de lévodopa excède 750 mg, il est préférable d'utiliser une formulation lévodopa/inhibiteur de la décarboxylase avec un ratio 10 : 1 (3). Des doses importantes de carbidopa (> 200 mg) sont inutiles puisque 75 à 100 mg sont habituellement suffisants pour saturer complètement la décarboxylase périphérique. Quelques patients peuvent nécessiter jusqu'à 1 000 à 1 500 mg de lévodopa par jour. Il faudra revoir le diagnostic si une telle dose ne provoque aucune amélioration symptomatique (1).

Les effets indésirables les plus fréquents de la lévodopa sont les nausées, les vomissements et l'hypotension orthostatique. Ces symptômes sont tous induits par une quantité excessive de dopamine en périphérie. Ils peuvent être évités ou traités en augmentant les doses de lévodopa plus graduellement, en ajoutant des doses supplémentaires de carbidopa ou en ajoutant un antagoniste dopaminergique périphérique, soit 10 à 20 mg de dompéridone (Motilium^{MD}) avec chaque dose de lévodopa (1,10,15). La carbidopa est disponible via la Direction des produits thérapeutiques (DPT). La dose quotidienne maximale de carbidopa, incluant les doses administrées avec la lévodopa, est de 200 mg (13).

Des effets indésirables affectifs et psychotiques associés à la lévodopa sont également très inconfortables. Entre autres, de la confusion, des cauchemars, des hallucinations visuelles et auditives, des délires, de l'agitation, des dépressions, de l'hypomanie et un état d'hypersexualité ont été signalés (3,15). Ces effets indésirables sont plus importants chez les patients plus âgés avec des antécédents de troubles cognitifs (3).

Plusieurs auteurs croient que l'utilisation prolongée de doses importantes de lévodopa entraîne des fluctuations motrices (variation de l'état clinique au cours de la journée) et des dyskinésies (mouvements involontaires choréïques) (10,17). Certes, ces théories sont en partie vraies mais plusieurs autres causes peuvent expliquer ces phénomènes, par exemple, l'évolution de la maladie (13,17).

Agonistes dopaminergiques

Après la lévodopa, les agonistes dopaminergiques représentent le traitement pharmacologique le plus efficace (13). Ils sont indiqués en monothérapie dans les stades peu avancés de la MP et comme adjuvants à la lévodopa dans les stades plus avancés (18).

Les différents agonistes dopaminergiques se distinguent par leur structure chimique, leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques et leur innocuité. Les récepteurs dopaminergiques sont divisés en deux familles : D₁ (D₁ et D₅) et D₂ (D₂, D₃ et D₄) (18). La réponse antiparkinsonienne des agonistes dopaminergiques commercialisés provient de la stimulation des récepteurs D₂ (3,18). L'influence de la stimulation des récepteurs D₁ est encore mal connue. Les résultats des études récentes, par contre, démontrent que les agonistes D₁ pourraient être plus puissants que les agonistes D₂ (16).

En théorie, tous les agonistes dopaminergiques ont des propriétés bénéfiques par rapport à la lévodopa : stimulation directe des récepteurs dopaminergiques, activité indépendante des neurones dopaminergiques en dégénérescence, activité pharmacologique ne nécessitant pas de conversion métabolique au préalable, absorption intestinale et pénétration au travers de la barrière hémato-encéphalique non influencées par les acides aminés provenant de l'alimentation ainsi qu'une longue demi-vie d'élimination produisant une stimulation plus soutenue des récepteurs dopaminergiques (10). Les résultats des études cliniques démontrent que ces bénéfices théoriques apportent des bénéfices véritables, tels qu'une diminution de l'incapacité fonctionnelle, une diminution des fluctuations motrices et des dyskinésies, une diminution de la dose quotidienne de la lévodopa ainsi qu'un délai avant l'introduction de la lévodopa (2,18). Malheureusement, lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie, la réponse clinique observée avec les agonistes dopaminergiques est rarement satisfaisante après 3 ans. Dans la majorité des cas, la lévodopa doit être introduite après 1 à 3 ans (12). Une grande variabilité intraindividuelle existe avec les agonistes dopaminergiques. Un patient qui ne tolère ou ne répond plus à un agoniste peut retrouver une efficacité satisfaisante avec un autre agoniste dopaminergique (3).

Les agonistes dopaminergiques peuvent être classés en deux groupes selon leur structure chimique : les molé-

cules dérivées de l'ergot (bromocriptine, pergolide, cabergoline et lisuride) et les molécules non dérivées de l'ergot (ropinirole, pramipexole et apomorphine) (1). Cette distinction est importante puisque les médicaments dérivés de l'ergot, lorsqu'ils sont administrés à forte dose, peuvent provoquer des effets indésirables sérieux; par exemple, de l'érythromélalgie (décoloration rougeâtre très douloureuse de la peau), une fibrose rétropéritonéale et pleuropulmonaire, une vasoconstriction coronarienne et un vasospasme digital menant à un phénomène de Raynaud (1,10,12). Ces effets indésirables disparaissent à la suite de l'arrêt de l'agent causal. Les autres effets indésirables sont communs à tous les agonistes et proviennent d'une stimulation des récepteurs dopaminergiques périphériques et centraux : nausées, vomissements, hypotension orthostatique, étourdissements, hallucinations, confusion, dyskinésies et somnolence (1,10). Afin d'atténuer ces effets indésirables, la posologie de tous les agonistes dopaminergiques doit être augmentée très graduellement sur plusieurs semaines, voire des mois, selon la tolérance du patient (8).

Le Tableau III compare les quatre agonistes dopaminergiques commercialisés au Canada. L'affinité pour les récepteurs, les posologies recommandées ainsi que quelques données pharmacocinétiques sont présentées dans ce tableau.

Bromocriptine (Parlodel^{MD})

Introduit en 1976, ce puissant agoniste D₂ et faible antagoniste D₁ dérivé de l'ergot est l'agoniste dopaminergique le plus utilisé à ce jour (12). La bromocriptine est peu sélective puisqu'elle stimule également les récepteurs sérotoninergiques et alpha-adrénergiques (10).

En monothérapie, la bromocriptine permet une amélioration clinique chez 30 à 60 % des patients (3,5). Cependant, les résultats d'une étude prospective faite en Grande-Bretagne par le *Parkinson's Disease Research Group* ont démontré que la lévodopa est mieux tolérée et qu'elle produit une amélioration clinique supérieure à la bromocriptine. Un plus grand pourcentage de sujets recevant la bromocriptine a abandonné l'étude à la suite d'effets indésirables gastro-intestinaux et psychotiques (25). Lorsqu'elle est utilisée en concomitance avec la lévodopa, la bromocriptine permet une diminution moyenne de la dose de lévodopa de 20 % ainsi qu'une amélioration de la fonction motrice (14).

Pergolide (Permax^{MD})

Le pergolide est un puissant agoniste D₂ et D₃ ainsi qu'un faible agoniste D₁. Tout comme la bromocriptine, ce dérivé de l'ergot stimule également les récepteurs sérotoninergiques et alpha-adrénergiques (10). L'efficacité clinique du pergolide et de la bromocriptine

Tableau III : Comparaison des agonistes dopaminergiques commercialisés au Canada (1,3,7,8,10,12,19-24)

	Bromocriptine (Parlodel^{MD})	Pergolide (Permax^{MD})	Ropinirole (Requip^{MD})	Pramipexole (Mirapex^{MD})
Récepteurs*	D ₂ , 5-HT, α (antagoniste D ₁)	D ₂ , D ₃ , D ₁ , 5-HT, α	D ₃ > D ₂ > D ₄	D ₃ > D ₂ > D ₄ , α
Dose initiale	1,25 mg HS	0,05 mg die	0,25 mg tid	0,125 mg tid
Dose d'entretien quotidienne	5 - 40 mg ÷ tid	5 mg ÷ tid	3 - 24 mg ÷ tid	1,5 - 4,5 mg ÷ tid
Données pharmaco- cinétiques [†]				
F	8 %	20 %	55 %	> 90 %
t max				
• à jeun	70 - 100 min	1 - 2 h	1,5 h	1 - 2 h
• avec repas	—	—	4 h	3 - 4 h
% liaison protéique	96 %	90 %	30 - 40 %	< 20 %
T _{1/2}	3 - 8 h	27 h	6 h	8 h (12 h : > 65 ans)
Élimination				
• rénale	6 %	pergolide ? 55 % des métabolites	Minime	90 % Système de transport cationique organique
• hépatique	+++	+++	Cyt P-450 1A2 +++	Minime
Ajustement posologique selon la fonction rénale	Non	Non	Non	Oui
Dose équivalente	10 mg	1 mg	6 mg	1 mg

* D = récepteurs dopaminergiques; 5-HT = récepteurs sérotoninergiques; α = récepteurs alpha-adrénergiques.

† F = biodisponibilité; t max = temps nécessaire pour l'obtention de la concentration maximale; T_{1/2} = demi-vie d'élimination.

est semblable lorsque des doses équivalentes sont utilisées, soit 1 mg de pergolide pour 10 mg de bromocriptine (16,18). La plus longue demi-vie du pergolide, soit 27 heures, lui confère un avantage théorique (19). Les concentrations plasmatiques du médicament devraient moins fluctuer et donc permettre une stimulation plus soutenue des récepteurs dopaminergiques et une diminution des fluctuations motrices (13).

Le pergolide est utilisé depuis plus de dix ans en concomitance avec la lévodopa (16). Une étude prospective, randomisée, multicentrique et à double insu a comparé le pergolide à un placebo chez des parkinsoniens de stade avancé souffrant de fluctuations motrices et recevant de la lévodopa. Comparativement au placebo, le pergolide a permis une diminution de la dose de lévodopa de 24,7 % versus 4,9 % (p < 0,001) et une amélioration de la fonction motrice de plus de 25 % chez 56 % des sujets versus 25 % des sujets (p < 0,001). Cependant, le groupe recevant le pergolide a présenté une quantité plus importante de dyskinésies. Une simple diminution de la dose de lévodopa a provoqué la disparition de ces dyskinésies (26).

En général, le pergolide produit les mêmes effets indésirables que les autres agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot. Toutefois, une légère augmentation bénigne des enzymes hépatiques a été documentée avec le pergolide ainsi qu'une prévalence plus importante d'hypotension orthostatique, de bradycardie et d'angine de poitrine (3).

Ropinirole (Requip^{MD})

Le ropinirole est un agoniste dopaminergique non dérivé de l'ergot disponible au Canada depuis peu. Les résultats des études pharmacologiques démontrent que le ropinirole possède une haute affinité pour les récepteurs D₂. Cependant, son affinité pour les récepteurs D₃ est vingt fois supérieure à celle pour les récepteurs D₂ et cinquante fois plus importante que celle pour les récepteurs D₄ (7). Ces propriétés pharmacologiques miment celles de la dopamine endogène (19). Comparativement à la bromocriptine et au pergolide, le ropinirole est très spécifique pour les récepteurs dopaminergiques et possède peu, voire pas, d'affinités pour les autres récepteurs (7).

Les études cliniques sur le ropinirole sont encourageantes. Une étude prospective, randomisée, multicentrique et à double insu a comparé le ropinirole à un placebo chez des parkinsoniens de stades I à III. L'échelle UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), la plus utilisée dans les études cliniques sur la MP, a été employée pour quantifier l'amélioration clinique des patients. Après six mois, le ropinirole a permis une diminution de 24 % du score de l'échelle UPDRS section III (fonction motrice). Les patients recevant le placebo ont connu une détérioration de leur maladie de 3 % (p < 0,001). De plus, 29 % des patients sous placebo ont dû débuter la lévodopa versus 11 % des patients recevant le ropinirole [rapport de cotes (RC) = 0,30; IC_{95 %} = 0,14-0,61] (27).

Les résultats préliminaires de l'étude de Rascol et coll. ont démontré que le ropinirole est aussi efficace que la lévodopa chez des parkinsoniens des stades I et II. Chez les patients avec des maladies plus avancées, la lévodopa s'est avérée plus efficace que le ropinirole. Le ropinirole a produit une amélioration de la fonction motrice de 32 % selon l'échelle UPDRS section III (fonction motrice), tandis que la lévodopa a induit une amélioration de 44 %. Cette différence est statistiquement significative en faveur de la lévodopa. Le pourcentage de répondant, défini par une amélioration clinique égale ou supérieure à 30 %, était de 48 % pour le groupe ropinirole versus 58 % pour la lévodopa. Cette fois, la différence n'est pas significative. Le pourcentage d'effets indésirables sérieux était similaire dans le groupe ropinirole et lévodopa, soit 8 % et 9 %, respectivement. Cependant, les patients sous ropinirole ont développé moins de dyskinésies (28).

La troisième étude digne de mention est celle de Kreider et coll., une étude à double insu où le ropinirole est utilisé avec la lévodopa pour traiter des parkinsoniens de stades II à IV. Les patients étaient des répondants si une diminution égale ou supérieure à 20 % de la dose de lévodopa et une diminution égale ou supérieure à 20 % du temps «off» (temps où les patients sont incommodés par la maladie) étaient présentes après six mois; 27,7 % des patients recevant le ropinirole et la lévodopa ont répondu versus 11,1 % des patients dans le groupe placebo-lévodopa (RC = 4,4; IC₉₅ % = 1,5-12,7). En moyenne, les patients sous ropinirole ont pu diminuer la dose initiale de lévodopa de 19,4 % (29).

Finalement, l'étude de Korczyn et coll. est intéressante puisqu'elle compare l'efficacité du ropinirole à celle de la bromocriptine. Il s'agit de la première étude comparative entre les agonistes dopaminergiques de première et de deuxième générations. Chez les patients ne prenant pas de sélégiline, les patients sous ropinirole ont connu une diminution de 34 % du score UPDRS, section III (fonction motrice), versus une diminution de 20 % pour le groupe bromocriptine (IC₉₅ % = 6,0-21,1). De façon surprenante, la différence statistiquement significative n'était plus évidente chez les patients prenant en concomitance la sélégiline. Les chercheurs expliquent mal cette disparité. Ils croient que la sélégiline a apporté un léger effet symptomatique à une dose sous optimale de bromocriptine (30).

En plus des effets indésirables communs aux agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot, le ropinirole provoque à l'occasion des céphalées, de l'insomnie et de l'oedème des membres inférieurs (1,20). Deux interactions médicamenteuses dites majeures ont été documentées avec le ropinirole : la ciprofloxacine, par inhibition du cytochrome P-450 1A2, augmente la

concentration maximale du ropinirole de 84 %, tandis que les oestrogènes diminuent la clairance du ropinirole de 36 % et prolonge la demi-vie d'élimination de celui-ci à neuf heures (12,20).

Pramipexole (Mirapex^{MD})

Le pramipexole, un dérivé amino-benzothiazole, quant à lui, est un puissant agoniste des récepteurs D₂ et D₃ postsynaptiques ainsi que des autorécepteurs D₂ présynaptiques (12,21). Son activité pharmacologique est moins pure que celle du ropinirole puisqu'il stimule les récepteurs alpha-adrénérgiques (7).

Selon les résultats d'une étude dose-réponse, 4,5 mg par jour de pramipexole permet une diminution du score UPDRS d'environ 20 %, soit une amélioration clinique supérieure au placebo (p < 0,005) (31).

Chez des parkinsoniens des stades II à IV présentant des fluctuations motrices, l'étude de Guttmann et coll. a comparé l'utilité du pramipexole et de la bromocriptine en monothérapie à l'utilité d'un placebo. Le pramipexole, la bromocriptine et le placebo ont permis une amélioration clinique selon l'échelle UPDRS, section II (activités de la vie quotidienne), de 26,7 %, 14 % et 4,8 %, respectivement. Selon l'échelle UPDRS, section III (fonction motrice), ces trois traitements, selon le même ordre, ont permis une amélioration clinique de 34,9 %, 23,8 % et 5,7 %. Les deux agonistes dopaminergiques étaient supérieurs au placebo (p < 0,017). Bien qu'une tendance soit évidente, la puissance de l'étude était insuffisante pour démontrer de façon statistiquement significative la supériorité du pramipexole par rapport à la bromocriptine (32).

Finalement, Liebermann et coll. ont démontré que l'ajout du pramipexole à la lévodopa dans le traitement de la MP avancée (stades II à IV) apportait plusieurs bénéfices chez des patients avec des fluctuations motrices inconfortables.

Le pramipexole a permis une diminution de 31 % du temps «off» versus 7 % pour le groupe sous placebo (p = 0,0006), une diminution de 27 % de la dose de lévodopa versus 5 % (p = 0,0001), une amélioration clinique selon l'échelle UPDRS, section II (activités de la vie quotidienne), de 22 % versus 4 % (p = 0,0001) et une amélioration clinique selon l'échelle UPDRS, section III (fonction motrice), de 25 % versus 12 % (p = 0,01). Les patients sous pramipexole recevaient une dose quotidienne maximale de 4,5 mg (21,33).

Le pramipexole est connu pour donner plus d'hypotension orthostatique et de somnolence que les autres agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot (1,19). Deux interactions médicamenteuses méritent d'être décrites. Premièrement, la cimétidine, en étant également éliminée par sécrétion tubulaire par le même système de

transport, augmente de 40 % la demi-vie du pramipexole et augmente de 50 % l'aire sous la courbe du pramipexole (21). Les autres médicaments sécrétés par le système de transport cationique organique peuvent potentiellement interagir avec le pramipexole, par exemple, la ranitidine, le diltiazem, le vérapamil, le triamterène, le probénécide, la quinidine et la quinine (6,21,22). Deuxièmement, lorsqu'il est administré avec la lévodopa, le pramipexole augmente la concentration maximale de la lévodopa de 40 % et diminue le temps d'obtention de la concentration maximale à 0,5 heure (21). Ceci a pour effet de produire des dyskinésies qui disparaissent avec une simple diminution de la dose de lévodopa. En moyenne, l'introduction du pramipexole exige une diminution de la dose de lévodopa de 27 % (22).

Finalement, lorsque les coûts associés aux doses maximales de pramipexole et de ropinirole sont comparés, le pramipexole est plus abordable. Le coût mensuel de 24 mg de ropinirole par jour et de 4,5 mg de pramipexole par jour est de 438,00 \$ et de 178,20 \$ respectivement (selon le prix cité à la liste de la RAMQ avant honoraires) (34). Certes, ces doses ne sont pas nécessairement équivalentes. De plus, selon quelques études cliniques, la plupart des patients sous ropinirole peuvent être contrôlés avec des doses inférieures à 10 mg par jour (28,30). Le ropinirole et le pramipexole sont des médicaments couverts par le régime général d'assurance médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec (34).

En conclusion, le ropinirole et le pramipexole sont des options thérapeutiques intéressantes lorsqu'un patient ne répond ou ne tolère plus les autres agonistes dopaminergiques. Ils sont plus spécifiques pour les récepteurs dopaminergiques que la bromocriptine et le pergolide et ils sont dépourvus de quelques effets indésirables sérieux associés aux dérivés de l'ergot (10). Les résultats des études préliminaires démontrent que le ropinirole et le pramipexole sont supérieurs à la bromocriptine (30,32). De plus, les résultats de plusieurs études cliniques prospectives, randomisées, multicentriques et à double insu démontrent que ces deux médicaments, en monothérapie ou comme adjuvant à la lévodopa, améliorent la fonction motrice, diminuent les fluctuations motrices et diminuent la dose quotidienne de la lévodopa (27-30,32). Malheureusement, seuls les résultats des études à court terme (moins de 6 mois) sont publiés et des études comparatives entre le ropinirole et le pramipexole sont absentes (6). Pour une révision plus détaillée des études cliniques impliquant le ropinirole et le pramipexole, le lecteur est invité à consulter l'article de Gottwald et coll. (12).

Cabergoline (Cabasar^{MD})

La cabergoline est un puissant agoniste des récepteurs D₂ et D₃ disponible en Europe pour le traitement

de la MP (10,12). Jusqu'à présent, il n'est pas commercialisé au Canada. Il est depuis peu disponible aux États-Unis ainsi qu'au Canada via un programme d'accès spécial de la DPT pour le traitement de l'hyperprolactinémie (14). Ce dérivé de l'ergot démontre jusqu'à maintenant une efficacité semblable à la bromocriptine (12,35). La cabergoline a permis des diminutions significatives de la dose de lévodopa et des améliorations significatives de la fonction motrice lorsqu'elle est utilisée en monothérapie ou avec la lévodopa (12,35,36). L'avantage principal de la cabergoline est sa longue demi-vie d'élimination de 65 heures qui permet une administration unique quotidienne, une meilleure observance et, en théorie, une stimulation plus continue des récepteurs dopaminergiques (12,18,35).

Apomorphine (Britaject^{MD})

L'apomorphine, un agoniste des récepteurs D₂ et D₁, n'est pas commercialisée au Canada mais est également disponible via un programme d'accès spécial de la DPT. Cette molécule est soluble dans les solutions aqueuses ce qui permet la fabrication de formulations parentérales (18). L'apomorphine agit en cinq à quinze minutes lorsqu'elle est administrée par voie sous-cutanée (1). Cependant, la demi-vie d'élimination de l'apomorphine est de 30 minutes et son activité s'épuise après 90 à 120 minutes (1,18). Cette courte durée d'action explique la nécessité d'administrer l'apomorphine fréquemment en injections intermittentes ou en perfusion sous-cutanée (37). Ce traitement, qui s'avère difficile à gérer, est réservé aux parkinsoniens des stades III à V avec des fluctuations motrices et des dyskinésies incontrôlables (10,18). Quelques cliniciens l'utilisent uniquement pour renverser rapidement les akinésies sévères et imprévisibles ainsi que les symptômes associés à ces périodes, soit la douleur, la dystonie et les dysfonctions vésicales (18). Lors d'une perfusion continue, l'apomorphine diminue les épisodes «off» de 50 %. Les nausées associées à la prise de l'apomorphine sont habituelles et sévères, et nécessitent la prise de dompéridone (Motilium^{MD}), soit 10 à 20 mg trois fois par jour (37). De plus, des hallucinations, de l'hypotension orthostatique, de la somnolence et des nodules fibrotiques cutanés aux sites d'injection sont fréquents (16,37).

Lisuride (Arolac^{MD})

Le lisuride, agoniste des récepteurs D₂, D₁ et 5-HT₂, n'est pas disponible au Canada (3,18). Étant hydrosoluble et fabriqué pour une administration sous-cutanée, il est utilisé pour les mêmes indications que l'apomorphine. Bien que son efficacité soit semblable à celle de la bromocriptine et du pergolide, le lisuride est moins apprécié puisque sa capacité de diminuer les fluctuations motrices est inférieure à celle de l'apomorphine et il occasionne des réactions psychotiques plus sévères (18).

Sélégiline

La sélégiline (Eldépryl^{MD}) est un inhibiteur irréversible et sélectif de la MAO-B (1). Cet agent procure un effet symptomatique mineur aux parkinsoniens en empêchant le catabolisme de la dopamine endogène et de la dopamine exogène provenant de la lévodopa (7,10). La demi-vie d'élimination de la sélégiline est de 40 heures. Cependant, puisqu'elle inhibe la MAO-B de façon irréversible, son activité peut persister pendant trois à quatre mois, le temps nécessaire pour synthétiser à nouveau de la MAO-B (1). En monothérapie, la sélégiline produit une légère amélioration de la fonction motrice et retarde l'introduction de la lévodopa d'une à deux années (13). Prise en concomitance avec la lévodopa, la sélégiline diminue légèrement les fluctuations motrices. Malheureusement, l'efficacité de la sélégiline est transitoire et s'épuise rapidement. Ceux qui croient en la théorie du stress oxydatif prescrivent la sélégiline dans l'espoir d'apporter une neuroprotection à leurs patients (10). Cette hypothèse sera abordée dans la deuxième partie de cet article.

La posologie de la sélégiline est 2,5 à 10 mg par jour (8). De façon usuelle, la dose quotidienne est divisée en deux prises qui doivent être administrées tôt dans la journée, soit au déjeuner et au dîner, afin d'éviter l'apparition d'insomnie (1,13).

En monothérapie, la sélégiline est généralement bien tolérée. Les effets indésirables documentés sont l'insomnie, les nausées, les étourdissements, les céphalées et une hausse légère et sans conséquence des transaminases hépatiques. En association avec la lévodopa, la sélégiline peut augmenter les dyskinésies, la prévalence d'hypotension orthostatique et les complications neuropsychiatriques (38). En général, la dose de la lévodopa doit être diminuée d'environ 30 % (7). Les résultats d'une étude britannique (*Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom*) ont démontré un taux de mortalité 60 % supérieur lorsque la sélégiline est prescrite en concomitance avec la lévodopa par rapport à l'utilisation de la lévodopa en monothérapie. Cependant, cette étude a fait l'objet de nombreuses critiques du monde médical. Un taux d'abandon de 50 %, une analyse statistique non adaptée au devis expérimental et la présence de conditions médicales préexistantes sont quelques exemples de failles méthodologiques importantes rapportées (13). De plus, aucune autre étude n'a relevé des taux de mortalité semblables (10,13). En pratique, l'utilisation de la sélégiline ne semble pas avoir été influencée par les résultats de cette étude (13).

Lorsqu'elle est prescrite à une dose quotidienne inférieure ou égale à 10 mg, la sélégiline est sélective pour la MAO-B et n'induit pas de crise hypertensive lorsqu'elle est administrée avec des aliments ou des médicaments

qui augmentent la concentration de tyramine (7,10). Cependant, plusieurs interactions médicamenteuses doivent être retenues. L'utilisation de la sélégiline en concomitance avec les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), avec les antidépresseurs tricycliques et tétracycliques ainsi qu'avec la mépéridine et les autres opiacés chimiquement apparentés a déjà provoqué un syndrome sérotoninergique potentiellement mortel. Ce syndrome est caractérisé par les symptômes suivants : agitation, confusion, rigidité, myoclonies, tremblements, hyperthermie, diaphorèse, convulsions, rhabdomyolyse, coma et mort (1,38).

Amantadine

L'amantadine (Symmetrel^{MD}) est un antiviral avec des propriétés antiparkinsoniennes découvertes de façon fortuite lors du traitement d'une épidémie d'influenza en 1960 (1). Son efficacité pour soulager la bradykinésie, la rigidité et les tremblements est faible et disparaît après quatre à huit semaines chez le tiers des patients. Le mécanisme d'action de l'amantadine est encore mal connu. On croit que plusieurs mécanismes d'action peuvent expliquer son efficacité en monothérapie et comme adjuvant à la lévodopa. L'amantadine augmenterait la libération de la dopamine dans la fente synaptique, stimulerait les récepteurs dopaminergiques, inhiberait le recaptage de la dopamine dans les boutons présynaptiques, aurait des propriétés anticholinergiques et serait un antagoniste du N-méthyl-D-aspartate (NMDA), neurotransmetteur de la transmission glutamatergique. Ce dernier mécanisme d'action pourrait induire une neuroprotection ainsi qu'une diminution des dyskinésies (10).

L'amantadine est introduite à une dose de 100 mg une fois par jour. La posologie est ensuite augmentée lentement jusqu'à 100 mg deux ou trois fois par jour. Compte tenu d'une élimination rénale extensive, la posologie doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine. L'amantadine est plus ou moins bien tolérée chez les personnes âgées ou chez les personnes avec des troubles cognitifs (10). Sa propriété anticholinergique augmente le risque de confusion, d'hallucinations et de cauchemars. Les autres effets indésirables possibles sont la nervosité, l'insomnie, la xérostomie, les nausées, l'hypotension orthostatique, l'oedème des membres inférieurs et un livedo réticularis, soit un érythème des membres inférieurs (1,3,10,14).

Anticholinergiques

Les anticholinergiques étaient les premiers médicaments disponibles pour les parkinsoniens (1). Le principe derrière l'utilisation des anticholinergiques pour le traitement de la MP est la présence d'une hypersensibilité cholinergique (6). L'efficacité des anticholinergiques pour le traitement de la bradykinésie et de la rigidité est quasi nulle (16). Ils produisent un soulagement des tremblements qui s'avère inférieur à celui procuré par la

lévodopa. De plus, ces produits sont extrêmement mal tolérés par les patients âgés et par les patients avec des composantes de démence. Les patients présentent de la confusion, des hallucinations, des troubles de la mémoire, de la constipation, de la rétention urinaire, une vision brouillée, de la xérostomie et de la tachycardie. Ces médicaments doivent être prescrits avec prudence ou bien évités chez les patients souffrant d'hypertrophie bénigne de la prostate ou de glaucome à angle fermé (10). Les antihistaminiques, comme la diphényhydramine (Benadryl^{MD}), apportent un certain soulagement des tremblements et causent moins de confusion que les anticholinergiques. La somnolence induite par les antihistaminiques, cependant, est désagréable (3). Les anticholinergiques les plus prescrits pour le traitement de la MP sont le trihexyphénidyle (Artane^{MD}), la bztropine (Cogentin^{MD}) et la procyclidine (Kemadrin^{MD}) (1). Leur utilisation devrait toutefois être réservée aux tremblements réfractaires à la lévodopa qui apportent une incapacité fonctionnelle pour le patient (13,16). Si un anticholinergique ne fonctionne pas pour un patient, l'essai d'un nouvel anticholinergique peut être bénéfique (1,3). L'amantadine, les antidépresseurs tricycliques de première génération et la clozapine peuvent être efficaces si plusieurs anticholinergiques et antihistaminiques n'ont pas contrôlé les tremblements (8,39). Si toutes ces options pharmacothérapeutiques sont inutiles, la thalamotomie et la stimulation thalamique chronique sont des solutions de rechange intéressantes (1).

Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase

Après la dopa-décarboxylase, la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) est la deuxième voie métabolique la plus importante de la lévodopa (1). La COMT se charge de transformer la lévodopa en un métabolite nommé le 3-O-méthyl-dopa, métabolite qui empêche la pénétration de la lévodopa au travers de la barrière hémato-encéphalique. Les inhibiteurs de la COMT, tolcapone (Tasmar^{MD}) et entacapone (Comtan^{MD}), permettent une diminution de la biotransformation périphérique de la lévodopa et augmentent la pénétration cérébrale de cette dernière (40). Les résultats des études pharmacocinétiques ont effectivement démontré que l'introduction de la tolcapone double l'aire sous la courbe de la lévodopa et prolonge sa demi-vie d'élimination de 100 %. Le bénéfice clinique attendu avec ce prolongement de la demi-vie est une diminution de l'effet d'épuisement, fluctuation motrice fréquente dans les phases avancées de la MP (41).

L'étude de Kurth et coll. est décrite ci-dessous afin de démontrer l'efficacité de cette nouvelle classe médicamenteuse. Cette étude multicentrique, randomisée et à double insu comprenait des parkinsoniens sous lévodopa avec des fluctuations motrices. Les sujets inclus

recevaient soit un placebo ou des doses variables de tolcapone. La tolcapone a produit une diminution des périodes d'akinésie de 40 % tout en permettant une diminution de la dose de lévodopa. La dose de tolcapone de 200 mg trois fois par jour a permis une diminution de la dose de lévodopa d'environ 200 mg (42). De plus, les résultats d'une étude ont permis de constater que la tolcapone peut apporter une amélioration motrice chez des patients sous lévodopa qui ne présentent pas de fluctuation motrice (43).

La tolcapone était le seul inhibiteur de la COMT commercialisé au Canada. La dose habituelle était 100 à 200 mg trois fois par jour et les effets indésirables possibles étaient les nausées, l'hypotension orthostatique, les hallucinations, une élévation des enzymes hépatiques et une diarrhée d'apparition tardive. Des dyskinésies pouvaient apparaître si la dose de lévodopa n'était pas diminuée. Une diminution moyenne de 30 % était souvent nécessaire. En novembre 1998, par contre, la tolcapone a été retirée du marché canadien car il y a eu sur 100 000 parkinsoniens trois cas d'hépatites fulminantes et mortelles (41). Chez tous les utilisateurs, un retrait graduel était indiqué. Tout comme les autres antiparkinsoniens, la tolcapone doit être cessée graduellement afin d'éviter un syndrome malin semblable à celui induit par les neuroleptiques (1). La tolcapone est demeurée disponible via un programme d'accès spécial de la DPT pour les patients ayant connu un échec clinique considérable lors du retrait de la tolcapone. Pour obtenir plus de renseignements sur la tolcapone, le lecteur est invité à consulter l'article de Rousseau (44).

L'entacapone (Comtan^{MD}), un inhibiteur de la COMT commercialisé en Europe, permet de garder un brin d'espoir. Cette nouvelle molécule sera probablement commercialisée au Canada d'ici quelques années si les résultats des études cliniques démontrent une efficacité semblable à la tolcapone et l'absence d'élévation des transaminases hépatiques. Une dose de 200 mg de cet inhibiteur périphérique réversible de la COMT doit être administrée avec chaque dose de lévodopa (1).

Les traitements expérimentaux

La recherche fondamentale associée au traitement de la MP est remarquable. Des nouvelles données sur les neurotransmetteurs impliqués dans la pathogénese de cette maladie permettent l'élaboration de modalités thérapeutiques innovatrices (5,7,16,18,45-7). Le Tableau IV démontre des médicaments actuellement à l'étude.

Remerciement

L'auteur tient à remercier madame Nicole Déry, pharmacienne, pour la révision de l'article.

Références

Les références seront publiées lors de la deuxième partie de cet article, dans le prochain numéro.

Tableau IV : Traitements expérimentaux (5,7,16,18,45-7)

Classe thérapeutique	Nom générique/ Nom chimique	Commentaires
Précurseur de la dopamine	Lévodopa	Formulation parentérale
Agoniste sélectif des récepteurs D ₁	ABT-431	Traitement symptomatique v dyskinésies Désensibilisation des récepteurs
Agoniste des récepteurs D ₂	N-0923	Formulation transdermique
Agoniste des récepteurs D _{1/2}	Apomorphine	Formulation intranasale, sublinguale
Agoniste des récepteurs D ₂ , D ₃ et D ₄	Talipexole	Non dérivé de l'ergot Semblable au pramipexole
Agoniste partiel dopaminergique	Terguride	Traitement symptomatique v dyskinésies
Inhibiteur du transport dopaminergique	NS-2214	x dopamine endogène au striatum Neuroprotection?
Antagoniste des récepteurs adénosine A _{2A}	KW6002	x inhibition des voies gabaergiques v stimulation du globus pallidus externe Neuroprotection?
Antagoniste du glutamate	Remacemide Riluzole	Traitement symptomatique Neuroprotection? v dyskinésies
Inhibiteur de la MAO-B	Sélégiline Lazabémide Rasagiline	Agent moins sélectif : x toxicité Sélégiline : sublinguale, transdermique Neuroprotection?
Agoniste des récepteurs nicotiniques	SIB1508Y ABT418	x dopamine endogène au striatum x noradrénaline au cortex x acétylcholine au cortex frontal et à l'hippocampe
Facteurs neurotrophiques	GDNF GPI-1046	Neuroprotection

Abstract

This article provides a review of the literature regarding the pharmacotherapy of Parkinson's disease. The clinical presentation, etiology and pathophysiology of this disease are briefly discussed in order to better understand the essence of this progressive neurodegenerative illness. The pharmacology of the different antiparkinsonians as well as clinical and pharmacotherapeutic aspects are explained.

The medical follow-up of patients suffering from Parkinson's disease remains very laborious despite the arrival of several new drugs. The treatment must

be personalized and the appearance of motor complications (motor fluctuations and dyskinesia) and non-motor complications with the progression of the disease obliges several drug adjustments. Dopamine agonists, especially non-ergoline agents (such as ropinirole and pramipexole), are increasingly used. Results of clinical trials show that they improve the motor function of Parkinson's disease patients, reduce motor complications and allow a reduction of the levodopa dose. Unfortunately, pharmacotherapeutic decision making is difficult because of the numerous scientific controversies associated with this disease.