

La maladie de Parkinson Certitudes et controverses pharmacothérapeutiques (deuxième partie)

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

La première partie de cet article a été publiée dans le Pharmactuel de mars/avril 2000.

Résumé

La gestion des différents stades de la maladie de Parkinson est détaillée dans cet article. Les grands éléments controversés sont exposés, dont ceux sur la propriété neuroprotectrice de la sélégiline, la cytotoxicité de la lévodopa et le lien de causalité entre la prise de la lévodopa et l'apparition des fluctuations motrices et des dyskinésies. La gestion des complications de la maladie de Parkinson est très complexe. Le but ultime de la pharmacothérapie est de permettre une fonction motrice adéquate pour la plus grande portion de la journée sans induire de dyskinésie et d'effet indésirable psychiatrique.

Approche pharmacothérapeutique

Maladie de Parkinson légère à modérée

La pharmacothérapie de la maladie de Parkinson (MP) est compliquée par de nombreuses controverses qui proviennent d'un manque d'études cliniques fiables (13). Plusieurs écoles de pensée existent et chacune défend une approche thérapeutique très distincte. Pour cette raison, l'élaboration d'un algorithme thérapeutique approuvé par tous est quasi impossible.

Les cliniciens s'entendent toutefois sur le moment optimal pour l'initiation d'un traitement symptomatique. Un traitement pharmacologique devrait être offert aux parkinsoniens qui présentent une incapacité fonctionnelle significative, c'est-à-dire une perte d'autonomie qui nuit aux activités de la vie quotidienne et qui menace l'emploi (8,10). Les patients avec une instabilité posturale devraient également recevoir un traitement afin de diminuer le risque de chutes (10). Il est primordial de réaliser que la notion d'incapacité fonctionnelle est subjective et sujette à une variabilité interindividuelle importante. La décision de débiter un traitement variera selon les attentes du patient, son âge, les symptômes présents et son type de travail. Par exemple, un bijoutier qui a une atteinte unilatérale du côté de sa main dominante aura plus d'incapacité qu'un professeur de littérature droitier qui a une atteinte du membre supérieur gauche (10,16). L'individualisation du traitement de la MP est la clé du succès.

Lorsque le clinicien aura pris la décision d'instaurer un traitement pharmacologique, il devra choisir le médica-

ment approprié. C'est sur cette question que les experts se disputent. Les différentes possibilités sont une monothérapie avec la sélégiline, l'amantadine, les anticholinergiques, les agonistes dopaminergiques ou la lévodopa, ou encore l'utilisation concomitante d'une faible dose de lévodopa avec une faible dose d'un agoniste dopaminergique (10,16). Afin de présenter les éléments justifiant chaque approche, il est fondamental de faire le tour des controverses.

Si un diagnostic précoce de la MP était possible, il serait souhaitable d'offrir aux patients un traitement avec une propriété neuroprotectrice, soit un médicament capable d'éliminer les facteurs étiologiques ou capable de ralentir la cascade de la pathogénèse (48). La sélégiline est la première molécule que l'on croyait dotée de cette capacité. Aujourd'hui, la neuroprotection de la sélégiline est le centre d'un débat fulminant. Selon la théorie du stress oxydatif, les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (MAO-B), en diminuant le catabolisme de la dopamine cérébrale, diminueraient la production des radicaux libres néfastes. Les résultats des études *in vivo* et *in vitro* ont démontré que la sélégiline inhibe la conversion du 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) en son métabolite toxique, le MPP+. Le résultat obtenu est une diminution du dommage des neurones dopaminergiques engendrée par l'administration du MPTP. Cependant, les résultats d'études plus récentes nous indiquent que la propriété neuroprotectrice de la sélégiline est indépendante de l'inhibition de la MAO-B. Un de ses métabolites, la desméthylsélégiline, serait la composante responsable de la neuroprotection. Ce métabolite induirait une diminution de l'apoptose cellulaire par le biais d'une synthèse protéique accrue. Une augmentation de la production de substances endogènes protégeant les neurones dopaminergiques des radicaux libres, comme le glutathion et le superoxyde dismutase, serait impliquée. L'administration de la desméthylsélégiline est actuellement à l'étude et pourrait s'avérer plus sécuritaire et plus efficace que l'administration de la sélégiline (10).

Toutefois, les résultats des études cliniques ne démontrent pas cette neuroprotection tant attendue. L'étude DATATOP (*Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism*) est une étude prospective, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo comprenant 800 parkinsoniens avec une maladie peu avancée (stades I et II). Les patients étaient répartis de façon aléatoire en quatre groupes : sélégiline 10 mg/jour

et placebo, tocophérol (vitamine E) 2 000 unités/jour et placebo, sélégiline et tocophérol, ou deux placebos. Les chercheurs documentaient pour chaque sujet le délai avant l'apparition d'une incapacité fonctionnelle assez importante pour nécessiter l'introduction de la lévodopa (49). Cette mesure a été très critiquée puisqu'elle demeure subjective et n'est pas en soi un marqueur fiable de la neuroprotection (7,13). La sélégiline a permis de retarder l'introduction de la lévodopa de neuf mois (risque relatif = 0,50; IC_{95 %} 0,41-0,62). Compte tenu que les résultats des études préliminaires n'avaient pas associé d'effet symptomatique à la prise de la sélégiline, les chercheurs ont conclu que la sélégiline offrait une neuroprotection (49). À la suite de l'arrêt de la sélégiline, une détérioration clinique des patients a démontré que la sélégiline produisait un véritable effet symptomatique, facteur confondant de grande importance (50). De plus, les effets initiaux n'ont pas été maintenus et une deuxième phase de l'étude a soulevé la possibilité que la maladie des sujets ayant reçu la sélégiline pouvait progresser plus rapidement (13,48). Plusieurs questions doivent être éclaircies par des études cliniques avant qu'on puisse prononcer les louanges d'une neuroprotection et suggérer une utilisation répandue de la sélégiline. La sélégiline, étant bien tolérée, est un choix thérapeutique adéquat en monothérapie et en concomitance avec d'autres antiparkinsoniens. Même lorsqu'il n'y a plus de soulagement notable des symptômes, quelques cliniciens souhaitent maintenir la sélégiline au profil pharmacologique des patients dans l'espoir d'apporter une neuroprotection. Cependant, il faut garder à l'esprit que cette pratique, qui n'est pas appuyée par les résultats d'études cliniques, peut amener des effets indésirables, augmenter le risque d'interaction médicamenteuse et augmenter les coûts (13).

L'étude DATATOP a permis de conclure que l'administration d'une dose importante de vitamine E, un antioxydant, ne ralentit pas la progression de la MP (49). Cependant, il est possible que les antioxydants soient des agents prophylactiques intéressants s'ils sont introduits avant l'apparition des premiers symptômes de la MP, c'est-à-dire avant que 80 % des neurones dopaminergiques soient déjà détruits (51).

L'amantadine et les anticholinergiques peuvent être utilisés tôt dans l'évolution de la MP compte tenu de leur faible efficacité. Ils doivent, cependant, être évités chez les personnes âgées ou chez les personnes avec des troubles cognitifs (10). L'amantadine, en bloquant le recaptage de la dopamine et en inhibant les récepteurs du N-méthyl-D-aspartate (NMDA), pourrait également être un neuroprotecteur. Selon les résultats d'une étude, l'amantadine augmente la survie des parkinsoniens (52).

L'utilisation des agonistes dopaminergiques en monothérapie est une pratique de plus en plus recommandée (10). Les résultats des récentes études précliniques

faites avec des cultures de neurones dopaminergiques démontrent que les agonistes dopaminergiques auraient des propriétés neuroprotectrices (53). En stimulant les autorécepteurs D2 présynaptiques, les agonistes dopaminergiques diminueraient le *turnover* de la dopamine, soit la synthèse, la libération et le catabolisme de ce neurotransmetteur. De plus, ils auraient des effets antioxydants directs et inactiveraient les radicaux libres (14,53). Des études cliniques n'ont cependant pas encore confirmé ces hypothèses. Les agonistes dopaminergiques sont également des épargneurs de la lévodopa. Ils permettent de diminuer la dose de lévodopa de 10 à 30 % et de retarder son introduction (2,10). Toutefois, les bénéfices de ces propriétés sont controversés (13). Finalement, l'utilisation précoce des agonistes dopaminergiques en monothérapie peut retarder l'apparition des fluctuations motrices puisqu'ils stimulent les récepteurs dopaminergiques de façon plus continue (14). Cet avantage est particulièrement souhaitable chez les jeunes parkinsoniens qui sont plus à risque de connaître de fâcheuses fluctuations motrices. Chez cette population, les experts recommandent l'initiation de la pharmacothérapie avec un agoniste dopaminergique (10). Lorsque cette stratégie devient insuffisante, l'ajout de la lévodopa est indiqué (1,10).

Doit-on retarder l'introduction de la lévodopa ou minimiser la posologie de cet agent? Cette question fondamentale influence toute l'approche pharmacothérapeutique. Depuis des années, des cliniciens croient fermement à la nécessité de retarder le plus possible l'initiation de ce puissant traitement (13). Trois hypothèses théoriques expliquent cette pratique.

Premièrement, certains croient que la lévodopa est cytotoxique pour les neurones dopaminergiques puisqu'elle permet une libération massive de dopamine qui est ensuite convertie en radicaux libres (2,10). Les résultats des études faites sur des animaux et des humains sains ne démontrent aucune dégénérescence neurologique secondaire à la lévodopa, tandis que les résultats des études faites sur des animaux avec un syndrome parkinsonien induit par le MPTP démontrent une détérioration des neurones dopaminergiques à la suite de la prise de la lévodopa. La lévodopa est potentiellement nocive chez des animaux déjà sujets à un stress oxydatif et ayant des mécanismes de défense compromis (10). Les résultats des études cliniques qui tentent de documenter la progression de la MP et l'espérance de vie des parkinsoniens sous la lévodopa n'arrivent pas à démontrer l'impact de cette dégénérescence neurologique (5). La progression de la MP est semblable chez les patients recevant soit la lévodopa ou la bromocriptine (13). La lévodopa augmente l'espérance de vie des parkinsoniens en diminuant les complications induites par l'immobilité, soit les maladies cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux, l'aspiration et les chutes (3,5).

Deuxièmement, il y a une idée qui circule concernant la durée d'efficacité de la lévodopa. Certains pensent que les patients observent une tolérance à la lévodopa après un certain nombre d'années d'utilisation. Pour cette raison, les cliniciens retardent le début de la lévodopa jusqu'à ce que les patients soient incapables de tolérer leurs symptômes, à défaut de diminuer grandement leur qualité de vie entre temps. La lévodopa devient moins efficace avec le temps, mais cela est provoqué par la progression incontournable de la maladie (3). Avec les années, apparaissent des symptômes non soulagés par la lévodopa, soit l'instabilité posturale, les troubles de la démarche, de la dysarthrie et des troubles cognitifs. Peu importe le moment de l'introduction de la lévodopa, ces symptômes apparaîtront à la même vitesse et répondront peu ou pas à la lévodopa (17).

Finalement, il y a l'hypothèse que l'administration de la lévodopa pendant de longue période engendre des fluctuations motrices et des dyskinésies (13,17). Cette affirmation est partiellement véridique mais l'apparition des fluctuations motrices est également secondaire à la progression de la MP (17). Avec les années, les boutons présynaptiques des neurones dopaminergiques perdent leur capacité d'entreposer la dopamine et de la libérer graduellement dans la fente synaptique. Des fluctuations importantes de la stimulation des récepteurs postsynaptiques en résultent et mènent aux complications motrices. En pratique, il est difficile de distinguer l'impact de la progression de la maladie et la durée d'utilisation de la lévodopa puisque ces deux facteurs sont souvent reliés (13).

En résumé, peu d'études cliniques donnent des justifications pour retarder l'introduction de la lévodopa. Seule la possibilité que la durée d'utilisation de la lévodopa soit en partie responsable des fluctuations motrices encourage les cliniciens à initier un traitement avec un agent autre que la lévodopa (17). Chez les personnes diagnostiquées après l'âge de 70 ans, soit des parkinsoniens avec un plus faible risque de développer des fluctuations motrices, la question du moment idéal pour introduire la lévodopa ne devrait pas se poser (16). La lévodopa devrait être débutée lorsque le patient rapporte une incapacité fonctionnelle qui lui est significative (13,16). La lévodopa est mieux tolérée que les agonistes dopaminergiques, l'amantadine, la sélégiline et les anticholinergiques chez les patients âgés et davantage en présence de troubles cognitifs (10).

Dernier élément controversé. Doit-on débiter la lévodopa avec la formulation régulière ou avec la formulation à libération prolongée? La théorie imposerait l'administration de la forme CR puisque celle-ci devrait permettre une stimulation plus soutenue des récepteurs dopaminer-

giques et devrait retarder l'apparition des fluctuations motrices (14). Il est important de reconnaître que les fluctuations des concentrations plasmatiques de lévodopa n'amènent pas nécessairement des fluctuations des concentrations cérébrales de dopamine. Les patients avec une maladie peu avancée ont, en général, des neurones dopaminergiques encore aptes à entreposer adéquatement la dopamine et à la libérer graduellement (13). En effet, les résultats d'une étude clinique prospective (*Sinemet CR First Study*) ont rejeté l'hypothèse que la forme CR, comparativement à la forme régulière, pouvait retarder l'apparition des fluctuations motrices (10). Un avantage pratique du Sinemet CR^{MD} est qu'il peut être pris deux fois par jour au lieu de trois fois par jour, améliorant ainsi potentiellement l'observance du patient à son régime médicamenteux. Cependant, plusieurs patients avec un syndrome parkinsonien léger peuvent être contrôlés adéquatement avec deux doses de Sinemet^{MD} régulier par jour, et ce, à cause de la réponse de longue durée de la lévodopa qui persiste pendant plusieurs jours. En pratique, la formulation à libération contrôlée est aussi efficace que la formulation régulière. Elle n'apporte aucun bénéfice notable chez les parkinsoniens de stade léger et s'avère plus dispendieuse. La formulation régulière est donc recommandée (13). La posologie devrait être augmentée graduellement selon la tolérance et la réponse du patient. En règle général, les cliniciens ajoutent un agoniste dopaminergique lorsqu'un patient n'est pas adéquatement contrôlé par une dose quotidienne de lévodopa de 600 à 800 mg (15).

Pour le traitement de la MP légère à modérée, la dernière stratégie thérapeutique possible est l'utilisation concomitante de faibles doses de lévodopa et d'un agoniste dopaminergique. Cette association est clairement bénéfique chez les patients avec une maladie plus avancée présentant des fluctuations motrices (26,29,33). Cependant, les études cliniques qui supportent cette association sont absentes pour les patients avec une maladie moins avancée (16). Même si quelques études contredisent l'utilité de cette stratégie, plusieurs experts anticipent une efficacité supérieure, une diminution de la dose quotidienne de lévodopa et une diminution des fluctuations motrices par le biais d'une stimulation plus constante des récepteurs dopaminergiques (2,13).

Maladie de Parkinson avancée

Avec l'évolution de la maladie, la gestion de la symptomatologie et des complications motrices et non motrices est de plus en plus complexe. Les fluctuations motrices et les dyskinésies (mouvements involontaires choréiques) apparaissent chez 20 à 50 % des patients après cinq ans de thérapie (10,54). Ces complications motrices deviennent souvent plus inconfortables que les symp-

tômes cardinaux de la MP (10). Le but ultime de la pharmacothérapie est de permettre une fonction motrice adéquate pour la plus grande portion de la journée sans induire de dyskinésie. L'individualisation du traitement est indispensable puisqu'il y a une grande variabilité inter-individuelle dans la présentation des complications (1). Idéalement, les patients devraient garder un journal pour documenter l'apparition des akinésies et des dyskinésies. Un journal des fluctuations motrices est également souhaitable en milieu hospitalier puisqu'il facilite l'ajustement médicamenteux (55). Le suivi des patients atteints de la MP devient très laborieux pour toute l'équipe traitante. Plusieurs ajustements médicamenteux sont nécessaires selon la réponse clinique et la tolérance des patients. Au cours de la progression de la maladie, les patients deviennent plus sensibles aux effets indésirables psychiatriques ainsi qu'aux dyskinésies (55). Par conséquent, la thérapie doit être limitée et la fonction motrice est parfois sous optimale. Notamment, le seuil d'apparition des dyskinésies diminue avec les années jusqu'à ce que la dose de lévodopa nécessaire pour améliorer la fonction motrice soit identique à celle qui induit des dyskinésies. Dans cette situation, les patients doivent décider s'ils préfèrent subir des dyskinésies ou une incapacité motrice. En règle générale, les cliniciens et la famille des patients préfèrent qu'ils connaissent des périodes d'akinésie, tandis que les patients choisissent souvent les dyskinésies (1). Le traitement de la MP lors des stades avancés n'est guère facile et parfois très décevant. Les cliniciens doivent procéder en faisant constamment des essais.

Fluctuations motrices et dyskinésies

Les fluctuations motrices correspondent à des variations de la fonction motrice au cours de la journée, tandis que les dyskinésies sont des mouvements involontaires anormaux souvent de type choréique (1). Les facteurs de risque de ces complications motrices sont l'âge du patient lors du diagnostic (les jeunes patients étant plus susceptibles), la durée de la maladie, la durée d'utilisation de la lévodopa et l'utilisation de doses quotidiennes élevées de lévodopa (54). Le mécanisme exact, tel qu'il est mentionné précédemment, dépend de la dégénérescence des neurones dopaminergiques. Étant incapables d'entreposer et de libérer graduellement la dopamine dans la fente synaptique, les neurones dopaminergiques libèrent des quantités massives de dopamine de façon pulsatile. Ces variations importantes des concentrations de dopamine dans la fente synaptique permettent une stimulation non continue des récepteurs postsynaptiques ce qui les endommage et produit les fluctuations motrices et les dyskinésies (10,12,56).

Deux types de fluctuation motrice existent : l'effet d'épuisement (*wearing off*) et le phénomène *on/off*. L'effet d'épuisement correspond à une perte de la fonction motrice vers la fin de l'intervalle posologique de la lévodopa (5). Tôt dans l'évolution de la maladie, la formulation régulière de la lévodopa est efficace pendant plus de quatre heures (10). Toutefois, plus la maladie progresse plus la réponse clinique de la lévodopa s'atténue après deux à quatre heures. L'apparition de cette fluctuation motrice devient prévisible et elle est dépendante de l'horaire d'administration de la lévodopa. Les périodes d'akinésie sont souvent accompagnées de troubles sensoriels, psychiatriques et du système nerveux autonome. La gestion de cette complication consiste à rapprocher les doses de la lévodopa (55). Le moment approprié pour donner une dose de lévodopa est lorsque le patient commence à ressentir une diminution de l'effet clinique de la dose précédente (10). L'ajout d'un antiparkinsonien avec une longue demi-vie d'élimination, tel qu'un agoniste dopaminergique, ou l'introduction de la formulation à libération prolongée de la lévodopa est souvent bénéfique (Tableau I) (5,10,55).

Le phénomène *on/off* est une fluctuation motrice imprévisible puisqu'il n'est pas relié à l'heure d'administration de la lévodopa. Les patients connaissent soudainement une intense akinésie (*off*) qui dure quelques secondes à quelques minutes. Ensuite, ils connaissent à nouveau une fonction motrice adéquate (*on*). Cette complication motrice est extrêmement difficile à gérer. Plusieurs stratégies pharmacothérapeutiques peuvent être essayées (Tableau I) (10, 55).

Les dyskinésies, quant à elles, peuvent être divisées en trois types (1). De façon plus courante, on retrouve la dyskinésie de pic de dose qui est caractérisée par un mouvement de type choréique au niveau du tronc, de la tête, des membres et des muscles respiratoires (9). Ces mouvements anormaux apparaissent lors de l'atteinte de la concentration maximale de la lévodopa (54). Afin d'atténuer cet effet indésirable, il s'agit de diminuer la dose de lévodopa ou de passer à la formulation à libération prolongée (Tableau I) (9,55).

La dystonie de fin de dose est la deuxième dyskinésie possible. Cette dyskinésie est une contraction involontaire, soutenue et douloureuse des muscles, entre autres, ceux des membres inférieurs (1). Typiquement, ces contractions sont visibles tôt le matin ou tard en après-midi lorsque les concentrations cérébrales de dopamine sont très faibles et ils disparaissent à la suite de l'administration d'une dose de lévodopa (9, 55). La gestion de ces dystonies consiste à augmenter le traitement dopaminergique et à rendre la stimulation des récepteurs dopaminergiques plus constante (Tableau I) (1,9).

Tableau I : Gestion des fluctuations motrices et des dyskinésies (1,5,9,10,14,16,55)

Effet d'épuisement (<i>wearing off</i>)	Lévodopa :S intervalle posologique ±A dose quotidienne Lévodopa : passage forme régulière ^F CR Agoniste dopaminergique : introduire ou ^A dose quotidienne Sélégiline/Amantadine/ Inhibiteur COMT (si disponible) : introduire
Phénomène <i>on/off</i>	Lévodopa : A dose quotidienne Lévodopa : passage forme CR ^F régulière Agoniste dopaminergique : introduire ou ^A dose quotidienne Sélégiline/Inhibiteur COMT (si disponible) : introduire
Dyskinésie de pic de dose	Lévodopa :S chaque dose, fractionner les doses Lévodopa : passage forme régulière ^F CR Agoniste dopaminergique : introduire et S posologie de la lévodopa Sélégiline : cesser
Dystonie de fin de dose	Lévodopa : passage forme régulière ^F CR Lévodopa : introduire une dose CR au coucher ±A dose quotidienne Agoniste dopaminergique : introduire ou ^A dose quotidienne Baclofen : introduire Toxine botulinique de type A
Dyskinésie diphasique	Lévodopa : passage forme CR ^F régulière Lévodopa :S ou ^A dose quotidienne, ^A nombre de prises Agoniste dopaminergique : introduire ou ^A dose quotidienne Sélégiline : cesser

Enfin, la dyskinésie diphasique est une complication très rare. Des mouvements choréiques apparaissent tôt après l'administration d'une dose de lévodopa et une fois de plus à la fin de l'intervalle posologique (55). Le patient connaît entre temps un moment de confort (54). Les périodes de dyskinésies sont associées à l'augmentation et à la diminution de la concentration plasmatique de lévodopa et non au moment où la concentration est à son maximum (55). Il est très difficile de gérer les dyskinésies diphasiques. Les fluctuations des concentrations plasmatiques de la lévodopa doivent être atténuées (Tableau I) (16).

Le Tableau I présente les principales stratégies utilisées pour gérer les fluctuations motrices et les dyskinésies. Toutes ces stratégies sont valables et peuvent être efficaces selon les individus. Les cliniciens doivent parfois essayer plusieurs ajustements médicamenteux avant de réussir à soulager ces complications.

Pour les complications motrices plus résistantes, l'utilisation de l'apomorphine en sous-cutané, de façon sporadique, peut être bénéfique pour renverser des périodes intenses d'akinésie. Des perfusions sous-cutanées ou des injections répétitives d'apomorphine sont bénéfiques dans les cas plus récalcitrants (10). De plus, l'administration d'une solution de lévodopa offre parfois un meilleur contrôle des fluctuations motrices et des dyskinésies (10,55). Cette forme liquide permet une augmentation plus graduelle de la dose de lévodopa. Ceci est bénéfique puisque les patients rendus à un stade avancé de la maladie sont plus sensibles et peuvent réagir abruptement à une petite augmentation posologique. Cette stratégie échouera sans la motivation du patient. À chaque jour, le patient doit pré-

parer la solution de lévodopa en triturant dix comprimés de lévodopa/carbidopa 100/25 régulier et en ajoutant 2 g d'acide ascorbique et 1 litre d'eau (10). Ceci produit une solution de lévodopa à une concentration de 1 mg/mL. La première dose de la journée demeure identique à celle prise sous forme de comprimés. Ensuite, le patient doit prendre une dose à toutes les heures. Les cliniciens peuvent débuter en prescrivant la même dose quotidienne mais doivent ensuite faire des ajustements posologiques aux trois à cinq jours. Le patient doit être avisé que plusieurs semaines seront nécessaires pour faire ces ajustements posologiques et qu'il connaîtra une détérioration motrice importante pendant cette période (1). En pratique, la solution de lévodopa est peu utilisée en raison de sa complexité.

Une autre possibilité est l'absence de réponse clinique après l'administration d'une dose de lévodopa. Deux notions pharmacocinétiques peuvent expliquer cette situation. Une diminution de la vidange gastrique peut ralentir l'absorption duodénale de la lévodopa. Afin de remédier à ce problème, l'administration du cisapride (Prepulsid^{MD}) peut être tentée (5,10). L'administration de la lévodopa en perfusion entérale via le duodénum est parfois essayée dans les cas plus sévères (5). Deuxièmement, les acides aminés neutres provenant d'une alimentation riche en protéines peuvent faire compétition à la lévodopa lors de son absorption intestinale et lors de sa pénétration au travers de la barrière hémato-encéphalique (16). Le rôle de la diététiste devient alors très important. En plus de prendre les comprimés réguliers de lévodopa/carbidopa à jeun, une redistribution des protéines dans la diète quotidienne devra être envisagée

selon l'heure d'administration de la lévodopa. En général, il est recommandé d'ingérer la plupart des protéines en fin de journée, soit au souper, lorsqu'une incapacité motrice sera moins incommode (10,16).

Le bloc moteur, ou *freezing* selon les anglophones, est un symptôme de la MP qui se présente tardivement dans l'évolution de la maladie chez environ le tiers des patients. Ce symptôme correspond à une impossibilité momentanée de bouger un ou les deux pieds. Cette complication qui augmente de beaucoup le risque de chutes se produit surtout lorsqu'un patient hésite avant de changer de direction ou avant de passer au travers du cadre d'une porte. Ce symptôme répond peu à la médication (1). Selon les patients, une diminution ou une augmentation de la dose de lévodopa ainsi que l'ajout ou le retrait d'un agoniste dopaminergique peuvent être bénéfiques. De plus, des moyens non pharmacologiques peuvent être utiles. Par exemple, on peut demander à un patient d'entreprendre une marche plus militaire ou lui demander de visualiser un objet ou une ligne par-dessus lequel il doit passer (10).

Complications non motrices

La gestion de toutes les complications non motrices est un sujet qui est vaste et qui pourrait faire l'objet d'un article à part entière. Seule une description sommaire de quelques complications rencontrées fréquemment est abordée ci-dessous et le lecteur est invité à se reporter à l'article de Olanow et coll. pour obtenir plus de renseignements (10).

Premièrement, l'hypotension orthostatique est une complication occasionnée, en partie, par la dopamine périphérique. Cet effet indésirable est souvent transitoire et dure quelques semaines après l'introduction d'un nouvel antiparkinsonien (15). Afin de prévenir son apparition, une augmentation graduelle de la posologie des médicaments est souhaitable (10). Pour les cas qui persistent, il faudra, s'il est possible, cesser les antihypertenseurs et les antiparkinsoniens inefficaces. Les patients peuvent également augmenter leur apport hydrosodé (1,10). Si les patients sont symptomatiques et ne répondent pas aux stratégies non pharmacologiques, l'administration de la dompéridone (Motilium^{MD}), de la fludrocortisone (Florinef^{MD}) ou de la midodrine (Amatine^{MD}) sera nécessaire. La dompéridone est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques périphériques. Dix à 20 mg de dompéridone avant chaque prise de lévodopa sont souvent suffisants. La fludrocortisone, un minéralocorticostéroïde qui augmente le volume intravasculaire, doit être introduite à une dose de 0,1 mg une fois par jour et peut être augmentée graduellement jusqu'à 0,5 mg par jour (10). Afin d'éviter une décompensation de leur maladie, la fludrocortisone est contre-indiquée chez les patients souffrant d'une

insuffisance cardiaque congestive (1). La midodrine, quant à elle, est un agoniste alpha-1 sélectif qui ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. La dose initiale recommandée est 2,5 mg trois fois par jour. Cette dose peut être augmentée graduellement jusqu'à 10 mg trois fois par jour (10). Afin de maximiser son effet le matin et afin de diminuer l'hypertension en position couchée qui apparaît en soirée, les doses de midodrine doivent être prises tôt dans la journée, soit avant le déjeuner, avant le dîner et au milieu de l'après-midi (1,10).

La déficience dopaminergique du parkinsonien amène souvent de l'incontinence urinaire. Une hyperactivité du détrusor explique en partie les symptômes de nycturie, de fréquence urinaire et d'urgence mictionnelle. Idéalement, une consultation en urologie devrait être demandée pour chaque parkinsonien avec cette complication afin d'éliminer toutes les autres causes organiques (1). Les patients devraient diminuer leur apport liquidien après le souper et recevoir un traitement pharmacologique. L'oxybutynine (Ditropan^{MD}), 5 à 10 mg au coucher ou trois fois par jour, et la propanthéline (Pro-Banthine^{MD}), 7,5 à 15 mg au coucher ou trois fois par jour, sont des anticholinergiques périphériques efficaces (10).

La constipation est la troisième complication non motrice rencontrée fréquemment puisque les parkinsoniens ont une diminution du transit intestinal et une hypercontractilité du sphincter externe de l'anus (1). Les méthodes non pharmacologiques à conseiller sont l'augmentation de l'apport liquidien et de l'apport en fibres alimentaires et, si possible, de l'exercice physique. Les anticholinergiques devraient également être cessés. Les émoullissants fécaux, dont le docusate (Colace^{MD}) et le lactulose (Laxilose^{MD}) sont recommandés. De plus, le cisapride (Prepulsid^{MD}), en agissant sur les récepteurs périphériques muscariniques, augmente le péristaltisme du tractus gastro-intestinal et peut être bénéfique (1,10).

Les trois prochaines complications non motrices sont plus d'ordre psychiatrique. La gestion des hallucinations et des délires associés aux médicaments antiparkinsoniens devient problématique avec l'évolution de la maladie. Ces effets indésirables apparaissent chez 20 à 30 % des parkinsoniens et sont le résultat d'une stimulation des récepteurs dopaminergiques dans la région mésocorticale et mésolimbique du cerveau (5,10,55). Les récepteurs sérotoninergiques seraient également impliqués (5). Les hallucinations visuelles sont relativement bénignes au début mais peuvent devenir menaçantes pour le patient avec les années. Lorsque ces effets psychotiques incommodes le patient, il est impératif de diminuer la dose ou de cesser les médicaments en cause. On commencera à éliminer les anticholinergiques, l'amantadine et la sélégiline et à diminuer la dose des agonistes dopaminergiques. Si ces interventions sont inefficaces, une

diminution de la dose de la lévodopa sera nécessaire (10,16). Afin de diminuer les cauchemars et les hallucinations nocturnes, la médication du coucher devrait être diminuée ou cessée (10). L'utilisation des antipsychotiques atypiques est efficace et exacerbe peu la fonction motrice. La clozapine (Clozaril^{MD}), médicament utilisé depuis presque dix ans chez les parkinsoniens, est efficace chez 75 % des patients (16). La clozapine est administrée à des doses inférieures aux doses utilisées couramment pour le traitement de la schizophrénie. Des doses inférieures à 75 mg par jour sont souvent suffisantes (10,57). L'utilisation de la rispéridone (Risperdal^{MD}) est décevante puisqu'elle occasionne un taux de réaction extra-pyramidale plus important (5). De plus, des doses quotidiennes allant jusqu'à 15 mg d'olanzapine (Zyprexa^{MD}) ont permis une amélioration significative des hallucinations sans produire une détérioration de la MP (10). En ce qui concerne la quétiapine (Seroquel^{MD}), les résultats d'une étude prospective sans insu ont démontré que des doses de 25 à 800 mg par jour permettent une diminution significative des symptômes psychotiques ainsi qu'une amélioration temporaire inexplicée de la fonction motrice (58). Finalement, la sismothérapie et l'utilisation des antagonistes 5-HT₃, dont l'ondansétron (Zofran^{MD}), seraient également utiles (5).

La dépression est une des complications les plus sous-estimées. La prévalence chez les parkinsoniens est de 40 % et la présentation typique est la présence d'une composante anxieuse importante avec plus ou moins de culpabilité (1,10). Les mêmes antidépresseurs prescrits pour un patient non parkinsonien peuvent être employés chez la population parkinsonienne. Cependant, quelques prudenances s'imposent. Les antidépresseurs tricycliques sont généralement très efficaces mais peuvent occasionner de l'hypotension orthostatique problématique et des symptômes anticholinergiques (10). En ce qui concerne les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), il y a quelques réticences à leur utilisation puisque la fluoxétine (Prozac^{MD}) et la paroxétine (Paxil^{MD}) ont déjà induit des effets extra-pyramidaux et l'utilisation concomitante de la sélégiline et des ISRS a déjà mené à des syndromes sérotoninergiques (1,10). Cependant, ces interactions médicamenteuses sont très rares et l'utilisation des ISRS n'est pas contre-indiquée (10). Toutefois, l'utilisation des inhibiteurs non sélectifs de la MAO-A en concomitance avec la lévodopa est à éviter puisque des crises hypertensives ont été rapportées (3). S'il y a échec avec les agents pharmacologiques, la sismothérapie est alors indiquée (10).

Finalement, 15 à 30 % des parkinsoniens développeront, tard dans l'évolution de leur maladie, une démence et environ 20 % des parkinsoniens auront une atteinte isolée de la cognition sans démence (1,10). La tacrine et

les inhibiteurs de la cholinestérase n'ont pas été étudiés en détail chez les parkinsoniens présentant une démence. Les agents cholinergiques pourraient être bénéfiques puisque nous savons qu'une atteinte des projections cholinergiques corticales est impliquée dans la MP. Cependant, une augmentation de l'activité cholinergique pourrait provoquer une détérioration de la fonction motrice. Dans le futur, les agonistes nicotiques pourraient être des solutions de rechange thérapeutiques intéressantes (5). Pour les patients présentant des troubles cognitifs, la posologie des médicaments susceptibles d'augmenter ces complications devrait être diminuée graduellement dans l'ordre suivant : sédatifs, anticholinergiques, amantadine, sélégiline, agoniste dopaminergique et lévodopa (10). À l'occasion, il faudra compromettre la fonction motrice afin d'atténuer adéquatement la confusion (1).

Conclusion

Les deux dernières décennies ont été marquées par l'avènement de plusieurs nouvelles modalités pharmacologiques et chirurgicales. Néanmoins, plusieurs incertitudes sur l'étiologie et la pathophysiologie demeurent et de nombreuses controverses entourant la neuroprotection et les complications motrices existent (14). La clarification de ces points permettra l'utilisation de traitements mieux adaptés à la réalité physiologique de la MP et permettra, on le souhaite, une éventuelle guérison de cette maladie très invalidante. L'individualisation du traitement est à la base du succès et demande une participation constante de l'équipe interdisciplinaire ainsi que du patient et de son entourage familial (4).

Remerciement

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

Références

1. Hauser RA, Zesiewicz TA. Parkinson's disease. Questions and answers. 2e ed. Coral Springs: Merit Publishing International, 1997.
2. Allain H, Bentué-Ferrer D. Maladie de Parkinson : interrogations et solutions. Presse Med 1997; 26 : 909-15.
3. Flaherty JF, Gidal BE. Parkinson's disease. In: Young LY, Koda-Kimble MA, eds. Applied therapeutics: The clinical use of drugs. 6e ed. Vancouver: Applied Therapeutics, Inc., 1995: 51:1-16.
4. Cambier J. Le Parkinson traité par la L. Dopa, les trente ans d'une maladie nouvelle. Presse Med 1997; 26 : 1347-9.
5. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. N Engl J Med 1998; 339(16Pt 2): 1130-43.
6. Malmberg C. New therapies for Parkinson's. Pharmacy Practice 1998; 14(8): 43-50.
7. Hagan JJ, Middlemiss DN, Sharpe PC, et al. Parkinson's disease: prospects for improved drug therapy. Trends Pharmacol Sci 1997; 18(5): 156-63.
8. Panisset M. Maladie de Parkinson : par où commencer le traitement? Médecin du Québec 1998; 33(2) : 55-60.
9. Silverstein PM. Moderate Parkinson's disease: strategies for maximizing treatment. Postgrad Med 1996; 99(1): 52-68.
10. Olanow CW, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: Treatment guidelines. Neurology 1998; 50(Suppl 3): S1-57.
11. Masson C. Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens. Presse Med 1997; 26 : 1350-5.
12. Gottwald MD, Bainbridge JL, Dowling GA, et al. New pharmacotherapy for Parkinson's disease. Ann Pharmacother 1997; 31: 1205-17.

13. Ahlskog JE. Treatment of early Parkinson's disease: are complicated strategies justified? *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 659-70.
14. Stern MB. Contemporary approaches to the pharmacotherapeutic management of Parkinson's disease: an overview. *Neurology* 1997; 49(Suppl 1): S2-9.
15. Calne DB. Diagnosis and treatment of Parkinson's disease. *Hospital Practice* 1995 Jan; 83-9.
16. Hughes AJ. Drug treatment of Parkinson's disease in the 1990s. Achievements and future possibilities. *Drugs* 1997; 53(2): 195-205.
17. Agid Y, Chase T, Marsden D. Adverse reactions to levodopa: drug toxicity or progression of disease? *Lancet* 1998; 351: 851-2.
18. Lange KW. Clinical pharmacology of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 1998; 13(5): 381-9.
19. Watts RL. The role of dopamine agonists in early Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49(Suppl 1):S34-48.
20. SmithKline Beecham Pharma. Requip^{MD}: monographie du produit. Oakville, 1998.
21. Dooley M, Markham A. Pramipexole. A review of its use in the management of early and advanced Parkinson's disease. *Drugs Aging* 1998; 12(6): 495-514.
22. Boehringer Ingelheim Ltée. Mirapex^{MD}: monographie du produit. Burlington, 1998.
23. Sandoz Canada Inc. Parlodel^{MD}: monographie du produit. Dorval, 1997.
24. Draxis Health Inc. Permax^{MD}: monographie du produit. Mississauga, 1997.
25. Parkinson's Disease Research Group in the United Kingdom. Comparisons of therapeutic effects of levodopa, levodopa and selegiline, and bromocriptine in patients with early, mild Parkinson's disease: three year interim report. *BMJ* 1993; 307: 469-72.
26. Olanow CW, Fahn S, Muenter M, et al. A multicenter double-blind placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to SinemetMD in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994; 9(1): 40-7.
27. Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49: 393-9.
28. Rascol O, Brooks DJ, Brunt ER, et al. Ropinirole in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 5-year levodopa-controlled study. *Mov Disord* 1998; 13(1): 39-45.
29. Kreider MS, Knox S, Gardiner D, et al. The efficacy of ropinirole, a non-ergoline D2 agonist, as an adjunct to L-dopa (DCI) in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 11(Suppl 1): 156.
30. Korczyn AD, Brooks DJ, Brunt ER, et al. Ropinirole versus bromocriptine in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 3-year study. *Mov Disord* 1998; 13(1): 46-51.
31. Parkinson Study Group. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson Disease. A randomized dose-ranging study. *JAMA* 1997; 278(2): 125-30.
32. International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49: 1060-5.
33. Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1997; 49: 162-8.
34. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste de médicaments. Sillery : 1999.
35. Marsden CD. Clinical experience with cabergoline in patients with advanced Parkinson's disease treated with levodopa. *Drugs* 1998; 55(Suppl 1): 17-22.
36. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. *Drugs* 1998; 55(Suppl 1): 23-30.
37. Pietz K, Hagell P, Odin P. Parkinson's disease: a long term follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 709-16.
38. Heinonen EH, Myllyla V. Safety of selegiline (Deprenyl) in the treatment of Parkinson's disease. *Drug Saf* 1998; 19(1): 11-22.
39. Friedman JH, Koller WC, Lannon MC, et al. Benzotropine versus clozapine for the treatment of tremor in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48: 1077-81.
40. Nutt JG. Catechol O-methyltransferase inhibition and the treatment of Parkinson's disease. *Adv Pharmacol* 1998; 42: 331-4.
41. Micek ST, Ernst ME. Tolcapone: a novel approach to Parkinson's disease. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56: 2195-205.
42. Kurth MC, Adler CH, St. Hilaire M, et al. Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 1997; 48: 81-7.
43. Waters CH, Kurth M, Bailey P, et al. Tolcapone in stable Parkinson's disease: Efficacy and safety of long-term treatment. *Neurology* 1997; 49: 665-71.
44. Rousseau D. La tolcapone (Tasmar^{MD}). Québec Pharmacie 1998; 45(8) : 746-52.
45. Rascol O, Blin O, Thalamas C, et al. ABT-431, a D1 receptor agonist prodrug, has efficacy in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1999; 45: 736-41.
46. Blandini F, Greenamyre JT. Prospects of glutamate antagonists in the therapy of Parkinson's disease. *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 12: 4-12.
47. Richardson PJ, Kase H, Jenner PG. Adenosine A2A receptor antagonists as new agents for the treatment of Parkinson's disease. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18(9): 338-44.
48. Koller WC. Neuroprotection for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44(Suppl 1): S155-9.
49. The Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 176-83.
50. The Parkinson Study Group. DATATOP: a decade of neuroprotective inquiry. *Ann Neurol* 1998; 44(Suppl 1): S160-6.
51. Vatsery GT. Vitamin E and other endogenous antioxidants in the central nervous system. *Geriatrics* 1998; 53(Suppl 1): S25-7.
52. Uitti RJ, Rajput AH, Ahlskog JE, et al. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46: 1551-6.
53. Olanow CW, Jenner P, Brooks D. Dopamine agonists and neuroprotection in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44(Suppl 1): S167-74.
54. Panisset M. Surmonter les difficultés thérapeutiques de la maladie de Parkinson. *Le Clinicien* 1997 fév : 111-20.
55. Waters CH. Managing the late complications of Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49(Suppl 1): S49-57.
56. Chase TN. The significance of continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease. *Drugs* 1998; 55(Suppl 1): 1-9.
57. The Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 757-63.
58. Juncos J, Yeung P, Sweitzer D, et al. Quetiapine improves psychotic symptoms associated with Parkinson's disease. Proceedings of the American College of Neuropsychopharmacology Conference: 1998 Déc 16; Las Croabas, Puerto Rico. Atlanta: Zeneca Pharmaceuticals, 1999.

Parkinson's disease, part two

This article provides an overview of the management of early and advanced Parkinson's disease. Several controversial issues are exposed such as the neuroprotective properties of selegiline, levodopa's cytotoxicity, and the existence of a cause and effect relationship between the use of levodopa and the appearance of motor fluctuations and dyskinesia. The management of Parkinson's disease's complications is very complex. The prime objective is to maintain adequate motor function for as many hours as possible during the day without inducing dyskinesia and psychiatric side effects.