

## TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON: ETAT DE LA QUESTION

- Pour aucun médicament, il n'existe actuellement de preuves suffisantes d'un effet neuroprotecteur qui influencerait favorablement l'évolution de la maladie de Parkinson.
- Au début de la maladie, on utilise le plus souvent soit la lévodopa, soit un agoniste dopaminergique, soit une association des deux.
  - La lévodopa est le traitement qui agit le plus rapidement et le plus efficacement sur les symptômes parkinsoniens mais elle comporte un risque de complications motrices (fluctuations motrices, dyskinésies).
  - Les agonistes dopaminergiques sont efficaces sur les symptômes parkinsoniens, et leur utilisation précoce en monothérapie, notamment chez les sujets jeunes (jusqu'à l'âge de 50 ans environ), peut dans certains cas retarder le recours à la lévodopa.
  - Les agonistes dopaminergiques peuvent être associés à la lévodopa dès le début du traitement, permettant ainsi de retarder l'apparition des complications motrices dues à la lévodopa, ou plus tardivement lorsque des fluctuations motrices dues à celle-ci apparaissent.
- La sélégiline est aussi proposée dans le traitement des symptômes parkinsoniens [n.d.l.r. : mais son activité antiparkinsonienne paraît faible].
- L'entacapone, toujours utilisée en association à la lévodopa, permet de réduire les fluctuations motrices dues à la lévodopa.
- Les anticholinergiques sont surtout efficaces contre le tremblement.
- En présence de dyskinésies dues à la lévodopa, l'amantadine et l'apomorphine peuvent être envisagées.

Le traitement de la maladie de Parkinson a déjà été discuté à plusieurs reprises dans les Folia, notamment en janvier 2000 (« Nouveautés dans le traitement de la maladie de Parkinson ») et en avril 2001 (« Comment débiter un traitement antiparkinsonien? »).

Une revue systématique, publiée récemment dans le *Lancet*, a évalué sur base des études randomisées contrôlées disponibles, la place des différents traitements antiparkinsoniens, principalement dans la prévention et le traitement de la maladie de Parkinson, et dans la prévention et le traitement des complications motrices dues à la lévodopa.

### Prévention

La prévention primaire de la maladie de Parkinson n'est pas possible. Dans la prévention secondaire, ayant pour objectif de ralentir l'évolution de la maladie, voire de la stopper ou même de l'inverser, un effet neuroprotecteur

a été suggéré avec certains médicaments, notamment la sélégiline, mais pour aucun médicament, on ne dispose pour le moment de preuves suffisantes quant à un effet de neuroprotection.

## Traitement des symptômes parkinsoniens

La plupart des études disponibles sur le traitement des symptômes moteurs parkinsoniens (tremblement, bradykinésie, rigidité et troubles de l'équilibre et de la marche) sont des études randomisées contrôlées de courte durée ( $\leq 6$  mois) comparant deux principes actifs, ou un principe actif et un placebo.

- *A un stade précoce de la maladie*, la lévodopa (toujours associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique) est plus efficace que les agonistes dopaminergiques, mais elle comporte, après plusieurs années de traitement, un risque de complications motrices, telles des fluctuations motrices (effet « on-off ») et des dyskinésies. Les préparations de lévodopa à libération prolongée ont une efficacité comparable à celle des préparations à libération normale non prolongée.

Les agonistes dopaminergiques les plus récents tels le pergolide, le pramipexole et le ropinirole, sont plus efficaces en monothérapie qu'un placebo sur les symptômes parkinsoniens. Les médicaments plus anciens (n'ayant pas fait l'objet d'études contrôlées de qualité suffisante) tels le lisuride, la bromocriptine, et l'amantadine sont probablement aussi efficaces. La sélégiline, un inhibiteur de la monoamine oxydase B, est également proposée dans le traitement des symptômes parkinsoniens. [N.d.l.r.: son activité antiparkinsonienne paraît toutefois faible. La suspicion d'une augmentation de la mortalité due à la sélégiline n'a pas été confirmée dans une étude récente [*Neurology* **58**, 11-17 (2002)]. Les anticholinergiques sont surtout efficaces contre le tremblement.]

- *Chez les patients déjà traités par la lévodopa*, les agonistes dopaminergiques bromocriptine, cabergoline, pergolide, pramipexole ainsi que les inhibiteurs de la COMT (catéchol-O-méthyl transférase) tel l'entacapone se sont montrés efficaces sur les symptômes parkinsoniens dans plusieurs études contrôlées par placebo [n.d.l.r.: un autre inhibiteur de la COMT, le tolcapone, a été retiré du marché en raison de son hépatotoxicité]. L'apomorphine, l'amantadine et les anticholinergiques sont probablement efficaces mais les études disponibles sont de moindre qualité.

## Prévention des complications motrices de la lévodopa

Des études randomisées contrôlées ont comparé la probabilité de développer des complications motrices après 5 ans de traitement par un agoniste dopaminergique en association à la lévodopa et par la lévodopa seule. Les agonistes dopaminergiques (cabergoline, ropinirole, pramipexole et bromocriptine) retardent l'apparition des complications motrices dues à la lévodopa. Les données disponibles ne permettent pas de conclure si un agoniste dopaminergique est plus efficace à cette fin que les autres; il est probable qu'il

s'agisse d'un effet de classe. On ne dispose pas d'étude randomisée contrôlée sur l'effet de l'entacapone dans la prévention des complications motrices [n.d.l.r.: mais il est probable que tous les schémas thérapeutiques permettant de réduire la dose quotidienne de lévodopa soient favorables à ce point de vue].

L'utilisation précoce de préparations de lévodopa à libération prolongée ne diminue pas le risque de complications motrices après 5 ans par rapport aux préparations à libération normale.

## **Traitement symptomatique des complications motrices de la lévodopa**

Outre le fractionnement et/ou la réduction de la dose journalière de lévodopa, certains médicaments peuvent être utiles en présence de complications motrices.

Dans des études randomisées contrôlées par placebo, les agonistes dopaminergiques pergolide, pramipexole et ropinirole ainsi que l'entacapone se sont montrés efficaces sur les fluctuations motrices. [N.d.l.r.: aucune étude ne permet d'affirmer si un médicament en particulier est plus efficace qu'un autre.]

Quelques études randomisées contrôlées ont montré l'efficacité de l'amanadine sur les dyskinésies. Des études d'observation suggèrent aussi un effet bénéfique de l'apomorphine par voie sous-cutanée.

## **Autres effets indésirables**

La lévodopa et les agonistes dopaminergiques ont les mêmes effets indésirables précoces tels nausées, vomissements, hypotension, confusion et hallucinations. Les hallucinations semblent toutefois plus fréquentes avec les agonistes dopaminergiques qu'avec la lévodopa. Une somnolence diurne anormale et des cas d'endormissement soudain peuvent survenir avec tous les agonistes dopaminergiques [voir aussi Folia de février 2003]. Les inhibiteurs de la COMT entraînent souvent de la diarrhée. Des réactions inflammatoires telles fibrose pleuropulmonaire et rétropéritonéale ont été décrites avec les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot. Un œdème des membres inférieurs peut survenir avec l'amanadine et avec les agonistes dopaminergiques. Les effets indésirables des anticholinergiques sont: rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche, augmentation de la pression intra-oculaire, confusion et hallucinations.

D'après O. Rascol et al.: Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet* **359**, 1589-1598 (2002)

## **Noms de spécialités**

Amantadine: Amantan

Bromocriptine: Parlodel

Cabergoline: Dostinex, Sostilar (la maladie de Parkinson ne figure pas comme indication dans la notice belge)

Entacapone: Comtan  
Lévodopa + bensérazide: Prolopa  
Lévodopa + carbidopa: Sinemet  
Lisuride: non commercialisé en Belgique  
Pergolide: Permax  
Pramipexole: Mirapexin  
Ropinirole: Requip  
Sélégiline: Eldepryl

---

## Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

### GROSSESSE SOUS IMPLANT A VISEE CONTRACEPTIVE

L'Implanon est un implant à visée contraceptive dont la substance active est l'étonogestrel, un progestatif. L'Implanon est commercialisé en Belgique depuis fin 1999. La notice de l'implanon mentionne que l'indice de Pearl<sup>1</sup> à 3 ans est égal à 0. Ce calcul est basé sur les résultats d'études cliniques effectuées avant l'enregistrement et indique qu'au cours des essais cliniques aucune grossesse n'a été rapportée chez des femmes sous Implanon. D'août 1998 (date de la première commercialisation au niveau mondial) à mai 2002, on a rapporté au niveau mondial 229 grossesses chez des femmes sous Implanon. Dans 86 de ces 229 cas, on n'a pas pu retrouver le bâtonnet (ce qui suggère un problème lors de la mise en place: veiller à ce que la procédure soit correcte; contrôler immédiatement si le bâtonnet est bien placé et demander à la femme de palper elle-même l'implant de façon à ce qu'elle puisse à tout moment vérifier sa présence), ou la femme était déjà enceinte au moment du placement de l'Implanon. Pour les 143 autres cas, un échec de l'effet contraceptif de l'Implanon ne peut être exclu. Une augmentation du risque de tératogénicité ou de masculinisation par l'Implanon n'a pas été démontrée. Entre le début de la commercialisation en Belgique et fin décembre 2002, le Centre Belge de Pharmacovigilance a reçu 7 notifications de grossesse sous Implanon; dans deux de ces cas, il s'agissait d'une grossesse ectopique.

<sup>1</sup> L'indice de Pearl est une mesure visant à exprimer la fiabilité d'un contraceptif. Il correspond au nombre de grossesses survenant pour cent années femmes (1 année femme équivaut à 13 cycles). Par exemple, pour une pilule monophasique, l'indice de Pearl est d'environ 0,5.