

# La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 44, N° 24

22 mars 2021

ML  
1618

**DANS CE NUMERO** (commence à la page suivante)

**Médicaments contre la maladie de Parkinson**.....p. 185

## Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégés par les règlements américains et internationaux sur le copyright. Il est interdit de transmettre, reproduire ou distribuer le contenu de La Lettre Médicale.

Il est strictement interdit de partager un mot de passe avec un non-abonné ou de distribuer le contenu de ce site à une tierce partie.

En accédant à et en lisant le contenu ci-joint, j'accepte de me conformer aux règlements américains et internationaux sur le copyright et ces conditions du Medical Letter, Inc.

**Pour plus de renseignements, cliquez sur: [Subscriptions](#), [Site Licenses](#), [Reprints](#)**

**Ou appelez le service à la clientele: 800-211-2769**

# La Lettre Médicale®

## Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 44, N° 24 (ML 1618)

22 mars 2021

ML  
1618

DANS CE NUMÉRO

Médicaments contre la maladie de Parkinson.....p. 185

### ► Médicaments contre la maladie de Parkinson

#### TABLEAUX

Quelques médicaments contre la maladie de Parkinson..... p. 186-187  
Tableau comparateur : Médicaments contre la maladie de Parkinson (en anglais).....en ligne

Les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson (MP) sont principalement dus à la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire. Les symptômes non moteurs de la maladie seraient quant à eux causés par la dégénérescence d'autres systèmes de neurotransmetteurs<sup>1,2</sup>. Aucun médicament modificateur de la maladie n'est commercialisé pour traiter la MP.

**LÉVODOPA** – En soi, la dopamine ne peut être utilisée pour traiter la MP, car elle ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. La lévodopa, le précurseur immédiat de la dopamine, est décarboxylée en dopamine dans le cerveau et les tissus périphériques. L'association de la lévodopa et de la carbidopa, un inhibiteur de la décarboxylase périphérique, permet d'augmenter la quantité de lévodopa disponible pour être transportée au cerveau et de réduire les effets indésirables périphériques tels que nausées, vomissements et hypotension orthostatique. Cette association est le traitement le plus efficace des symptômes moteurs de la MP et des données récentes en étayent l'utilisation précoce<sup>3,4</sup>.

**Limites** – Pendant les 2 à 5 premières années du traitement, l'association carbidopa/lévodopa produit une réponse constante durant 5 à 6 heures, mais à mesure que la MP progresse, la durée d'action de chaque dose raccourcit (épuisement de l'effet) et des fluctuations entre la mobilité et l'immobilité apparaissent (action et épuisement de l'effet du médicament). Après 5 à 8 ans, la majorité des patients subissent des fluctuations motrices et la dyskinésie. À mesure que la maladie progresse, les problèmes moteurs réfractaires à la lévodopa, tels que troubles de l'équilibre, de la démarche, de la parole et de la déglutition, et les symptômes non moteurs tels que les troubles autonomes, cognitifs, du sommeil et psychiatriques deviennent plus marqués.

**Présentations** – L'association **carbidopa/lévodopa** est présentée en comprimés à libération immédiate et retardée, en comprimés à dissolution orale, en capsules à libération prolongée et en suspension entérale. Certains cliniciens

#### Résumé : Médicaments contre la maladie de Parkinson

- ▶ Aucun médicament modificateur de la maladie n'est commercialisé pour traiter la maladie de Parkinson (MP).
- ▶ L'association carbidopa et lévodopa est le traitement le plus efficace des symptômes moteurs de la MP.
- ▶ Les agonistes dopaminergiques sont moins efficaces que l'association carbidopa/lévodopa pour traiter les symptômes moteurs de la MP, mais ils causent moins de fluctuations motrices et de dyskinésie; ils peuvent être utilisés en monothérapie ou en appoint chez les patients qui présentent des fluctuations motrices.
- ▶ La lévodopa « liquide », la lévodopa par inhalation (non homologuée au Canada), ou l'apomorphine sous-cutanée ou sublinguale peuvent être utilisées en traitement de secours des épisodes d'épuisement de l'effet.
- ▶ L'ajout d'un inhibiteur de la COMT à action périphérique ou d'un inhibiteur de la MAO-B à l'association carbidopa/lévodopa réduit les fluctuations motrices chez les patients dont l'atteinte est avancée.
- ▶ L'istradéfilline (non homologuée au Canada) raccourcit l'épuisement de l'effet sans intensifier la dyskinésie chez les patients atteints de MP avancée sous l'association carbidopa/lévodopa.
- ▶ L'amantadine est utilisée en monothérapie dans les cas de MP précoce et en appoint au stade avancé; elle atténuerait modestement les symptômes de MP et peut diminuer la dyskinésie induite par la lévodopa.
- ▶ Les anticholinergiques aident à maîtriser les tremblements et l'hypersalivation, mais ils sont rarement utilisés en raison de leurs effets indésirables.
- ▶ La stimulation cérébrale profonde est une option pour les patients qui présentent des complications motrices induites par la lévodopa et dont les fonctions cognitives sont relativement intactes.
- ▶ D'autres médicaments sont souvent utilisés pour traiter les complications non motrices de la MP, telles que la dépression, la psychose et la démence.
- ▶ L'association de la pharmacothérapie et de l'activité physique améliore les capacités fonctionnelles et la qualité de vie.

écrasent et dissolvent les comprimés de carbidopa/lévodopa à libération immédiate dans une boisson gazeuse (lévodopa « liquide ») et l'administrent en traitement de secours hors indication contre l'hypomobilité (épisodes d'épuisement de l'effet).

La lévodopa est absorbée dans l'intestin grêle. Chez les patients atteints de MP avancée, la vidange gastrique est retardée et imprévisible, ce qui influe sur la vitesse et l'ampleur de l'absorption ainsi que sur l'efficacité de l'association carbidopa/lévodopa. Une **suspension entérale** de carbidopa/lévodopa (*Duodopa*; *Duopa* aux É.-U.) peut être substituée aux présentations orales chez ces patients. La suspension

Tableau 1. Quelques médicaments contre la maladie de Parkinson

Médicament	Quelques préparations commercialisées	Posologie d'entretien habituelle chez les adultes <sup>1</sup>	Coût É.-U. <sup>2</sup>	Coût au Canada <sup>31</sup>
<b>Carbidopa/lévodopa</b>				
libération immédiate – générique <i>Sinemet</i> (Merck)	co. à 10/100, 25/100, 25/250 mg <sup>32</sup>	300-1500 mg de lévodopa/jour PO, fractionnée	28,10 \$ 93,60	13,30 \$ 86,40
dissolution orale – générique	co. à diss. orale à 10/100, 25/100, 25/250 mg	300-1500 mg de lévodopa/jour PO, fractionnée	69,30	N.H.C.
libération retardée – générique libération prolongée – <i>Rytary</i> (Amneal)	co. à 25/100, 50/200 mg <sup>3</sup> caps. ER à 23,75/95, 36,25/145, 48,75/195, 61,25/245 mg <sup>4</sup>	400-1600 mg de lévodopa/jour PO, fractionnée 285-1170 mg de lévodopa/jour PO, fractionnée <sup>5</sup>	37,20 301,40	45,00 N.H.C.
suspension entérale – <i>Duodopa</i> ; <i>Duopa</i> aux É.-U. (Abbvie)	cassette à usage unique de 100 mL (4,63 mg/20 mg/mL) <sup>33</sup>	2000 mg de lévodopa/jour par sonde jujénale <sup>6</sup>	6054,00	5375,00
<b>Carbidopa</b>				
générique <i>Lodosyn</i> (Bausch Health)	co. à 25 mg <sup>7</sup>	25 mg PO 3 ou 4 f.p.j. <sup>8</sup>	317,30 2662,60	N.H.C. N.H.C.
<b>Lévodopa (par inhalation)</b>				
<i>Inbrija</i> (Acorda) <sup>9</sup>	caps. pour inhalation à 42 mg <sup>10</sup>	84 mg par inhalation 1-5 f.p.j. prn	997,50	N.H.C.
<b>Agonistes dopaminergiques</b>				
<b>Voie orale</b>				
Pramipexole – générique <i>Mirapex</i> (Boehringer Ingelheim)	co. à 0,125, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5 mg <sup>11,34,35</sup>	0,5-1,5 mg PO 3 f.p.j. <sup>12</sup>	12,70 648,00	124,70 220,20
libération prolongée – générique <i>Mirapex ER</i>	co. ER à 1,5, 2,25, 3, 3,75, 4,5 mg <sup>3</sup> co. ER à 0,375, 0,75, 1,5, 2,25, 3, 3,75, 4,5 mg <sup>3</sup>	1,5-4,5 mg PO 1 f.p.j. <sup>13</sup>	339,00 659,10	N.H.C. N.H.C.
Ropinirole – générique libération prolongée – générique <i>Requip XL</i> (GSK)	co. à 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5 mg <sup>36</sup> co. ER à 2, 4, 6, 8, 12 mg <sup>3</sup> co. ER à 2, 6, 12 mg <sup>3</sup>	3-8 mg PO 3 f.p.j. 8-24 mg PO 1 f.p.j.	18,40 193,70 590,40	44,70 N.H.C. N.H.C.
<b>Voie transdermique</b>				
Rotigotine – <i>Neupro</i> (UCB)	timbres de 1, 2, 3, 4, 6, 8 mg/24 h <sup>14</sup>	1 timbre (4-8 mg) q24 h <sup>15</sup>	712,50	205,70
<b>Voie sous-cutanée</b>				
Apomorphine – <i>Movapo</i> (Paladin); <i>Apokyn</i> (Supernus) <sup>9</sup> aux É.-U.	cartouches de 30 mg/3 mL <sup>16,37</sup>	2-6 mg SC 3-5 f.p.j. prn <sup>17,18</sup>	1153,90 <sup>19</sup>	47,20 <sup>19</sup>
<b>Voie sublinguale</b>				
Apomorphine – <i>Kynmobi</i> (Sunovion) <sup>9</sup>	pellicules de 10, 15, 20, 25, 30 mg	10-30 mg SL 1-5 f.p.j. prn <sup>17,20</sup>	787,50	302,00

ER : libération prolongée; N.H.C. : non homologué au Canada; f.p.j. : fois par jour; SC : sous-cutané; SL : sublingual; PO : par la bouche

1. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique, ou dans les cas d'interactions médicamenteuses.

2. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie d'entretien habituelle la plus faible chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 janvier 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/polices/drug-pricing-policy.

3. Les comprimés ne doivent pas être coupés, écrasés, ni croqués.

4. Les capsules peuvent être ouvertes et leur contenu saupoudré sur des aliments liquides comme la compote de pommes, puis consommés immédiatement.

5. Les doses de *Rytary* ne sont pas interchangeables avec celles d'autres associations de carbidopa/lévodopa.

6. La posologie quotidienne doit être individualisée en fonction de la réponse clinique et de la tolérabilité. Administrée en perfusion continue de 16 heures durant la journée par gastrostomie endoscopique percutanée avec sonde jéjunale reliée à une pompe à perfusion portative.

7. Comprimés sécables.

8. Dose initiale pour les patients qui doivent augmenter les doses de lévodopa et de carbidopa individuellement. La dose pour les patients qui nécessitent une dose plus forte de carbidopa est de 25 mg administrée avec la première dose de carbidopa/lévodopa chaque jour; des doses supplémentaires de 12,5 ou 25 mg pourraient être nécessaires. La dose maximale est de 200 mg/jour.

9. Homologué par Santé Canada et la FDA pour le traitement intermittent des épisodes d'épuisement de l'effet chez les patients atteints de MP sous l'association carbidopa/lévodopa. Non recommandé chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique sous-jacente, comme l'asthme ou la MPOC (au Canada, non recommandé chez les patients sensibles aux sulfites). L'apomorphine contient un sulfite; la sensibilité aux sulfites est plus fréquente chez les asthmatiques.

10. Conditionné dans des boîtes contenant un inhalateur et 60 ou 92 capsules dans des plaquettes alvéolées. Il faut utiliser un nouvel inhalateur avec chaque nouvelle boîte.

11. Les comprimés à 0,125 mg ne sont pas sécables.

12. La posologie initiale est de 0,125 mg 3 fois par jour.

13. La posologie initiale est de 0,375 mg 1 fois par jour.

14. Le timbre qui administre 1 mg/24 heures est homologué par la FDA exclusivement pour le traitement du syndrome des jambes sans repos. Au Canada, le timbre de 1 mg est homologué par Santé Canada pour le traitement de la maladie de Parkinson.

15. La dose habituelle est de 4 à 6 mg/jour au stade précoce de la MP et de 6 à 8 mg/jour au stade avancé de la MP.

16. Les cartouches sont conditionnées avec un stylo réutilisable (*Apokyn Pen*) dans un emballage contenant 6 aiguilles. Au Canada, présenté dans un stylo à usage unique de 30 mg/3 mL dans un emballage contenant 5 stylos.

17. La première dose doit être administrée durant un épisode d'épuisement de l'effet. Les doses doivent être séparées de ≥ 2 heures (maximum 5 doses/jour). Un antiémétique tel que le triméthobenzamide (300 mg 3 fois par jour; non homologué au Canada; au Canada, la dompéridone est recommandée) doit être instauré 3 jours avant la première dose d'apomorphine et poursuivi au besoin, généralement jusqu'à 2 mois.

18. La dose initiale recommandée est de 2 mg (0,2 mL). La dose peut au besoin être augmentée par paliers de 1 mg tous les quelques jours au besoin, jusqu'à un maximum de 6 mg.

19. Prix d'une cartouche de 3 mL.

20. La dose initiale recommandée est de 10 mg. Si cette dose est inefficace, elle peut être augmentée par paliers de 5 mg au besoin, jusqu'à un maximum de 30 mg.

est administrée en perfusion continue de 16 heures durant la journée par gastrostomie endoscopique percutanée avec sonde jéjunale reliée à une pompe à perfusion portative. La vitesse de perfusion et la dose totale administrée sont personnalisées pour maîtriser les symptômes et

réduire la dyskinésie au minimum, et les patients peuvent s'administrer des doses supplémentaires pour prendre en charge les symptômes aigus<sup>5,6</sup>. Après la perfusion, le patient peut prendre une dose nocturne de carbidopa/lévodopa à libération immédiate par voie orale au besoin.

Tableau 1. Quelques médicaments contre la maladie de Parkinson (suite)

Médicament	Quelques préparations commercialisées	Posologie d'entretien habituelle chez les adultes <sup>1</sup>	Coût É.-U. <sup>2</sup>	Coût au Canada <sup>31</sup>
<b>Inhibiteurs de la COMT</b>				
Entacapone – générique <i>Comtan</i> (Sandoz; Novartis aux É.-U.)	co. à 200 mg	200 mg PO 3 ou 4 f.p.j. <sup>21</sup>	190,80 \$ 694,00	36,10 \$ 159,90
Opicapone – <i>Ongentys</i> (Neurocrine)	caps. à 50 mg	50 mg PO 1 f.p.j. au coucher <sup>22</sup>	590,00	N.H.C.
Tolcapone – générique <i>Tasmar</i> (Bausch Health)	co. à 100 mg	100 mg PO 3 f.p.j. <sup>23</sup>	6212,80 10 668,50	N.H.C. N.H.C.
<b>Carbidopa/lévodopa/entacapone</b>				
générique <i>Stalevo</i> (Orion)	co. à 12,5/50/200, 18,75/75/200, 25/100/200, 31,25/125/200, 37,5/150/200, 50/200/200 mg <sup>38</sup>	300-1500 mg de lévodopa/jour PO, fractionnés	278,10 688,20	133,60 165,90
<b>Inhibiteurs de la MAO-B</b>				
Rasagiline – générique <i>Azilect</i> (Teva)	co. à 0,5, 1 mg	0,5-1 mg PO 1 f.p.j. <sup>24</sup>	428,80 910,90	183,90 242,20
Safinamide – <i>Onstryv</i> (Valeo); <i>Xadago</i> (Supernus) aux É.-U.	co. à 50, 100 mg	50-100 mg PO 1 f.p.j.	904,60	218,40
Sélégiline – générique <i>Eldepryl</i> (Somerset)	co., caps. à 5 mg <sup>39</sup> caps. à 5 mg	5 mg PO 1 f.p.j. au déjeuner ou 2 f.p.j. au déjeuner et au dîner	54,00 99,90	15,10 N.H.C.
dissolution orale – <i>Zelapar</i> (Bausch Health)	co. à diss. orale à 1,25 mg	1,25-2,5 mg PO 1 f.p.j. le matin	2423,60	N.H.C.
<b>Antagoniste des récepteurs A<sub>2A</sub> de l'adénosine</b>				
Istradéylline – <i>Nourianz</i> (Kyowa Kirin)	co. à 20, 40 mg	20-40 mg PO 1 f.p.j. <sup>25</sup>	1575,00	N.H.C.
<b>Amantadine</b>				
générique	caps, co. à 100 mg; sirop de 50 mg/5 mL <sup>40</sup>	200-400 mg/jour PO, fractionnés	130,10 <sup>26</sup>	44,90 <sup>26</sup>
libération prolongée – <i>Gocovri</i> (Adamas) <sup>27</sup> <i>Osmolex ER</i> (Osmotica) <sup>27</sup>	caps. ER à 68,5, 137 mg co. ER à 129, 193, 258 mg <sup>3</sup>	274 mg PO 1 f.p.j. au coucher <sup>28</sup> 129-322 mg PO 1 f.p.j. le matin <sup>29</sup>	2636,00 <sup>26</sup> 450,00 <sup>30</sup>	N.H.C. N.H.C.

ER : libération prolongée; N.H.C. : non homologué au Canada; f.p.j. : fois par jour; SC : sous-cutané; SL : sublingual; PO : par la bouche

21. Avec chaque dose de carbidopa/lévodopa.  
22. Éviter de consommer des aliments 1 heure avant et au moins 1 heure après la prise d'opicapone.  
23. Il n'est pas nécessaire de le prendre en même temps que l'association carbidopa/lévodopa. Mettre fin au traitement si aucun bienfait n'est observé après 3 semaines.  
24. La dose est de 1 mg en monothérapie et de 0,5-1 mg lorsque administré avec l'association carbidopa/lévodopa.  
25. Les patients qui fument ≥ 20 cigarettes/jour doivent prendre 40 mg 1 fois par jour.  
26. Prix pour un traitement de 30 jours à raison de 300 mg/jour par les capsules ou les comprimés de chlorhydrate d'amantadine, ou de 274 mg/jour par *Gocovri*.  
27. Non interchangeable avec les autres préparations d'amantadine.  
28. Équivalent à 340 mg de chlorhydrate d'amantadine. Les capsules peuvent être ouvertes et leur contenu saupoudré sur des aliments liquides comme la compote de pommes, puis consommés immédiatement.  
29. Un comprimé à 129 mg et un autre à 193 mg sont pris ensemble pour obtenir une dose de 322 mg.  
30. Prix pour un traitement de 30 jours à la dose de 258 mg.  
31. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie d'entretien habituelle la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, février 2021).  
32. Commercialisé au Canada en comprimés à 25/100 et 25/250 mg.  
33. Au Canada, les cassettes de 100 mL contiennent 5 mg/mL de carbidopa.  
34. Au Canada, le générique est présenté en comprimés à 0,25, 0,5, 1 et 1,5 mg.  
35. Au Canada, *Mirapex* est commercialisé en comprimés à 0,125 et 0,25 mg.  
36. Commercialisé au Canada en comprimés à 0,25, 1, 2 et 5 mg.  
37. Commercialisé au Canada en stylos multidoses à usage unique de 30 mg/3 mL.  
38. Commercialisé au Canada en comprimés à 12,5/50/200, 18,75/75/200, 25/100/200, 31,25/125/200 et 37,5/150/200 mg.  
39. Commercialisé au Canada en comprimés à 5 mg.  
40. Commercialisé au Canada en capsules à 100 mg et en sirop de 50 mg/5 mL.

La **lévodopa** est commercialisée seule, sous forme de poudre sèche à **inhaler** (*Inbrija*; non homologuée au Canada) pouvant être utilisée pour le traitement intermittent des épisodes d'épuisement de l'effet chez les patients atteints de MP sous carbidopa/lévodopa, surtout ceux dont la vidange gastrique est retardée qui nécessitent un médicament non oral pour le traitement au besoin. Certains patients atteints de MP pourraient trouver l'inhalateur difficile à utiliser sans aide<sup>7</sup>.

La **carbidopa** (*Lodosyn* et génériques; non homologué au Canada) est présentée seule en comprimés à 25 mg; elle permettrait de maîtriser les nausées induites par la lévodopa lorsqu'elle est ajoutée à l'association à dose fixe carbidopa/lévodopa. L'inhibition à peu près complète de la décarboxylation périphérique de la lévodopa nécessite une dose quotidienne de 75 à 100 mg de carbidopa; certains patients pourraient nécessiter jusqu'à 200 mg par jour.

**Effets indésirables** – Les effets indésirables périphériques de la lévodopa, notamment anorexie, nausées, vomissements et hypotension orthostatique, semblent être plus marqués en début de traitement. Durant un traitement prolongé, les dyskinésies, somnolences, rêves d'apparence réelle, hallucinations, délires, états confusionnels et agitations peuvent survenir, surtout chez les patients âgés atteints de démence. Le trouble du contrôle des impulsions tel que l'hypersexualité est également survenu sous la lévodopa, mais pas aussi fréquemment que sous les agonistes dopaminergiques<sup>8</sup>. La lévodopa par inhalation cause la toux, les infections des voies respiratoires supérieures et la décoloration des expectorations.

L'arrêt soudain de la lévodopa ou la réduction soudaine de la dose déclenche le syndrome de type malin des neuroleptiques ou la réapparition marquée et potentiellement mortelle des symptômes parkinsoniens.

**Interactions médicaments-aliments** – Les aliments riches en protéines réduiraient l'efficacité de la lévodopa en faisant concurrence au médicament pour l'absorption intestinale et son transport à travers la barrière hémato-encéphalique. L'association carbidopa/lévodopa prise dans les 14 jours suivant la prise d'un inhibiteur non sélectif de la monoamine oxydase (MAO) tel que la phénelzine ou la tranlylcypromine cause l'hypertension grave et est contre-indiquée. La plupart des antipsychotiques sont des antagonistes dopaminergiques et réduiraient l'efficacité de la lévodopa. La coadministration d'un antihypertenseur augmenterait le risque d'hypotension orthostatique.

**AGONISTES DOPAMINERGIQUES** – Les agonistes dopaminergiques sont moins efficaces que l'association carbidopa/lévodopa pour traiter les symptômes moteurs de la MP, mais ils ont moins tendance à causer des fluctuations motrices et la dyskinésie. Ils sont efficaces en monothérapie pour le traitement précoce de la MP légère, mais après quelques années, la plupart des patients doivent ajouter l'association carbidopa/lévodopa. Utilisés en appoint dans les cas avancés, les agonistes dopaminergiques réduisent les fluctuations motrices et permettent d'utiliser des doses plus faibles de lévodopa.

Deux agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot par voie orale, soit le **pramipexole** (*Mirapex* et génériques) et le **ropinirole** (*Requip XL* et génériques; génériques seulement au Canada) sont fréquemment utilisés aux stades précoce et avancé de la maladie. La **rotigotine** (*Neupro*), un autre agoniste dopaminergique non dérivé de l'ergot, est présentée en timbre transdermique. L'injection sous-cutanée de l'agoniste dopaminergique non dérivé de l'ergot **apomorphine** (*Movapo*; *Apokin* aux É.-U.) est efficace pour le traitement intermittent immédiat des épisodes d'épuisement de l'effet chez les patients qui subissent des fluctuations motrices<sup>9</sup>. L'apomorphine en pellicule sublinguale (*Kynmobi*) est également efficace pour soulager les épisodes d'épuisement de l'effet, mais près du tiers des patients ayant participé aux études cliniques ont interrompu ce traitement, principalement en raison d'effets indésirables oropharyngés<sup>10,11</sup>.

Les anciens agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot, tels que la bromocriptine (*Parlodel* et génériques; génériques seulement au Canada) causent des effets indésirables graves et ne sont plus recommandés pour le traitement de la MP.

**Effets indésirables** – Les agonistes dopaminergiques causent des effets indésirables dopaminergiques périphériques tels qu'œdème des membres inférieurs (parfois > 6 mois après le début du traitement), nausées, vomissements et hypotension orthostatique. Le triméthobenzamide (*Tigan* et génériques; non homologué au Canada) atténue les nausées; d'autres antiémétiques comme le métoclopramide (*Reglan* et autres; génériques seulement au Canada) et la prochlorpérazine bloquent les récepteurs dopaminergiques et exacerbent les symptômes parkinsoniens. La somnolence et les hallucinations sont possibles à l'emploi des agonistes dopaminergiques. Des attaques de sommeil soudaines sont également survenues.

Les agonistes dopaminergiques causent la confusion et la psychose, surtout chez les personnes âgées. Il faut en général les éviter chez les patients atteints de démence.

Les troubles du contrôle des impulsions, notamment le jeu pathologique, l'hypersexualité et le visionnement obsessionnel de pornographie, les dépenses incontrôlables et l'utilisation excessive de l'ordinateur, sont une complication courante des médicaments dopaminergiques, en particulier des agonistes dopaminergiques<sup>8</sup>. Lorsque des symptômes de trouble du contrôle des impulsions sont détectés, il faut graduellement mettre fin au traitement et utiliser la lévodopa en guise de remplacement, puisqu'elle a moins tendance à causer des troubles de cette nature.

Le sevrage des agonistes dopaminergiques doit avoir lieu lentement, car il peut entraîner des symptômes physiques et psychologiques chez certains patients, en particulier ceux qui présentent un trouble du contrôle des impulsions; ces symptômes sont notamment l'anxiété, la dysphorie, l'irritabilité, la fatigue, les idées suicidaires, les douleurs généralisées et l'envie irrésistible de consommer des drogues<sup>12</sup>.

Des réactions au point d'application et une dyschromie unguéale sont survenues avec les timbres de rotigotine<sup>13</sup>. Des réactions au point d'injection sont possibles avec l'apomorphine sous-cutanée. Des effets indésirables oropharyngés ont été signalés avec l'apomorphine sublinguale.

**Interactions médicamenteuses** – Tous les antipsychotiques antagonisent la dopamine dans une certaine mesure et pourraient réduire l'efficacité des agonistes dopaminergiques. L'emploi concomitant de tout médicament causant la dépression du SNC pourrait augmenter le risque de somnolence et de confusion chez les patients sous un agoniste dopaminergique. Les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques tels que l'ondansétron (*Zofran* et autres; génériques seulement au Canada) sont contre-indiqués en association avec l'apomorphine, car cette association cause l'hypotension grave avec perte de conscience.

**INHIBITEURS DE LA COMT** – La lévodopa est métabolisée en périphérie par la dopa-décarboxylase et la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). Utilisés en association avec la lévodopa, les inhibiteurs de la COMT prolongent la demi-vie de la lévodopa (sans affecter les concentrations sériques maximales) et diminuent l'incapacité liée au parkinsonisme, mais ils intensifient la dyskinésie<sup>14</sup>.

L'**entacapone** (*Comtan* et génériques) agit en périphérie et s'est avéré être efficace pour raccourcir l'épuisement de l'effet d'environ 1 heure par jour, améliorer les scores moteurs et réduire le besoin de lévodopa chez les patients présentant des fluctuations motrices. Elle est commercialisée seule ou en association à dose fixe avec la carbidopa et la lévodopa (*Stalevo* et génériques; un générique au Canada). L'**opicapone** (*Ongentys*; non homologué au Canada) agit également en périphérie et son efficacité semble être semblable à celle de l'entacapone; elle a l'avantage d'être administrée une fois par jour. La **tolcapone** (*Tasmar* et génériques; non commercialisé au Canada) inhibe la COMT périphérique et centrale. Elle est plus efficace que l'entacapone, mais elle est associée à une hépatotoxicité mortelle et a été retirée du marché au Canada et ailleurs dans le monde. La tolcapone est commercialisée aux É.-U. à l'intention des patients dont la fonction hépatique est normale qui n'ont pas répondu à l'entacapone ou à d'autres traitements d'appoint.

**Effets indésirables** – L'entacapone et la tolcapone causent dyskinésie, nausées, diarrhée (plus sévère sous la tolcapone) et décoloration de l'urine. La diarrhée est moins fréquente et aucune décoloration de l'urine n'a été signalée sous l'opicapone. Pour être utilisée, la tolcapone requiert un consentement écrit et la surveillance de la fonction hépatique toutes les 2 à 4 semaines pendant les 6 premiers mois du traitement et périodiquement par la suite. Aucune hépatotoxicité grave n'a été signalée sous l'entacapone ou l'opicapone. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de lévodopa chez les patients qui développent une dyskinésie, des nausées ou des hallucinations. Une intensification de la somnolence diurne et des attaques de sommeil ont été signalées sous les inhibiteurs de la COMT.

**Interactions médicamenteuses** – Les inhibiteurs de la COMT pourraient ralentir le métabolisme des substrats de la COMT tels que la méthylidopa et l'isoprotérénol. La coadministration d'un inhibiteur de la COMT et d'un inhibiteur non sélectif de la MAO pourrait ralentir le métabolisme des catécholamines et en accroître la toxicité. Des effets additifs de dépression du SNC pourraient se produire si les inhibiteurs de la COMT sont utilisés en concomitance avec un médicament causant la dépression du SNC ou la sédation.

**INHIBITEURS DE LA MAO-B** – L'inhibiteur irréversible de la monoamine oxydase de type B (MAO-B) **sélégiline** (*Eldepryl* et autres; génériques seulement au Canada) bloque le catabolisme de la dopamine dans le cerveau. Son effet sur les symptômes de la MP est modeste, mais utilisée en monothérapie aux stades précoces de la maladie (non homologué par la FDA dans cette indication; homologué par Santé Canada dans cette indication), la sélégiline retarde l'instauration du traitement par la carbidopa/lévodopa. Ajoutée à la lévodopa dans les cas avancés, elle permet d'utiliser des doses plus faibles de lévodopa.

La **rasagiline** (*Azilect* et génériques), un autre inhibiteur irréversible de la MAO-B, est homologuée par Santé Canada et la FDA en monothérapie ou en appoint à l'association carbidopa/lévodopa ou à d'autres médicaments contre la MP; elle semble être modestement efficace lorsqu'elle est administrée seule aux stades précoces de la maladie ou en plus de la carbidopa/lévodopa aux stades avancés de la maladie<sup>15</sup>. Dans une étude menée auprès de patients atteints de MP avancée sous lévodopa, le raccourcissement de l'épuisement de l'effet mesuré après l'ajout de la rasagiline était semblable à celui observé après l'ajout de la entacapone<sup>16</sup>.

L'inhibiteur réversible de la MAO-B **safinamide** (*Onstryv; Xadago* aux É.-U.) est homologué par Santé Canada et la FDA en appoint à l'association carbidopa/lévodopa chez les patients atteints de MP qui subissent des épisodes d'épuisement de l'effet; il n'est pas homologué en monothérapie. Le safinamide prolonge légèrement la durée sans dyskinésie gênante chez les patients atteints de MP aux stades intermédiaire ou avancé<sup>17</sup>. On ignore s'il est plus efficace ou s'il présente un profil d'innocuité plus favorable que les inhibiteurs irréversibles de la MAO-B<sup>18</sup>.

**Effets indésirables** – Des nausées et l'hypotension orthostatique peuvent survenir à l'emploi des inhibiteurs de la MAO-B. À des doses plus fortes que les doses

recommandées, le safinamide perd sa sélectivité pour la MAO-B et pourrait causer l'hypertension grave.

**Interactions médicamenteuses** – Les inhibiteurs de la MAO-B intensifient les effets indésirables de la lévodopa, en particulier la dyskinésie et la psychose chez les patients âgés. L'utilisation d'autres inhibiteurs de la MAO (y compris l'antibiotique linézolide), d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), d'antidépresseurs tricycliques ou de type triazolopyridines, de cyclobenzaprine, de millepertuis ou d'opioïdes tels que la méthadone, le tramadol ou la mépéridine dans les 14 jours suivant la prise d'un inhibiteur de la MAO-B pourrait entraîner une crise hypertensive et/ou un syndrome sérotoninergique, mais les inhibiteurs de la MAO-B et les ISRS ou les IRSN sont couramment utilisés ensemble, et le risque semble être faible. L'emploi concomitant de méthylphénidate, d'amphétamines ou d'amines sympathomimétiques telles que la pseudoéphédrine et d'un inhibiteur de la MAO-B entraîne l'hypertension grave.

Contrairement aux inhibiteurs de la MAO-A utilisés contre la dépression, les inhibiteurs de la MAO-B ne causent généralement pas l'hypertension après l'ingestion d'aliments riches en tyramine ou lorsqu'ils sont utilisés en concomitance avec la lévodopa. L'antitussif dextrométhorphan peut causer des épisodes psychotiques chez les patients sous un inhibiteur de la MAO-B.

*In vitro*, le safinamide à raison de 100 mg/jour inhibe la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP); lorsqu'ils sont pris en concomitance, ils pourraient augmenter les concentrations sériques des substrats de la BCRP, comme la rosuvastatine (*Crestor* et génériques).

**ISTRADÉFYLLINE** – L'antagoniste des récepteurs  $A_{2A}$  de l'adénosine istradéfylline (*Nourianz*; non homologué au Canada) par voie orale est homologué par la FDA en appoint à la carbidopa/lévodopa chez les patients atteints de MP qui subissent des épisodes d'épuisement de l'effet. Le mode d'action exact du médicament dans les cas de MP est inconnu; les récepteurs  $A_{2A}$  de l'adénosine sont situés sur les neurones du striatum qui forment la voie éfèrent indirecte entre le striatum et le globus pallidus. Dans le cadre d'études cliniques, le traitement d'appoint par istradéfylline chez les patients atteints de MP avancée sous l'association carbidopa/lévodopa a raccourci l'épuisement de l'effet et prolongé d'environ 45 à 60 minutes par jour la durée d'action sans dyskinésie gênante par rapport au placebo. On ignore comment l'efficacité et la tolérabilité de l'istradéfylline se comparent à celles d'autres médicaments d'appoint pour la MP, mais dans une étude clinique, l'istradéfylline a semblé être moins efficace pour raccourcir l'épuisement de l'effet que l'inhibiteur de la COMT entacapone<sup>19</sup>.

**Effets indésirables** – Dyskinésie, constipation, étourdissements, hallucinations et insomnie ont été signalés sous l'istradéfylline. Elle pourrait augmenter le risque de trouble du contrôle des impulsions, surtout lorsqu'elle est utilisée avec d'autres médicaments contre la MP.

**Interactions médicamenteuses** – L'istradéfylline est principalement métabolisée par les CYP1A1 et 3A4. Les

inducteurs de ces isoenzymes réduisent les concentrations sériques d'istradéylline et les inhibiteurs les augmentent. L'istradéylline est également un faible inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp); sa prise concomitante avec un substrat du CYP3A4 ou de la P-gp pourrait augmenter les effets indésirables du substrat<sup>20</sup>.

**AMANTADINE** – L'antiviral amantadine est utilisé en monothérapie dans les cas de MP précoce et en appoint dans les cas avancés, généralement chez les patients qui présentent une dyskinésie induite par la lévodopa. Elle est un antagoniste faible et non compétitif des récepteurs glutamatergiques NMDA (N-méthyl-D-aspartate); le glutamate interviendrait dans la dyskinésie. L'amantadine serait également efficace pour maîtriser les tremblements, qui sont souvent réfractaires aux agents dopaminergiques. Chez certains patients toutefois, le bienfait sur les symptômes ne persiste que quelques semaines. Une préparation d'amantadine à libération prolongée (*Osmolex ER*; non homologué au Canada) est homologuée par la FDA pour le traitement unique quotidien de la MP<sup>21</sup>. Une autre préparation d'amantadine à libération prolongée (*Gocovri*; non homologuée au Canada) est homologuée par la FDA pour le traitement unique quotidien de la dyskinésie induite par la lévodopa et en appoint à l'association carbidopa/lévodopa pour le traitement des épisodes d'épuisement de l'effet chez les patients parkinsoniens<sup>22</sup>. Les préparations à libération prolongée n'ont pas été comparées à l'amantadine à libération immédiate, qui est moins coûteuse.

**Effets indésirables** – L'amantadine cause des effets indésirables de type anticholinergique; elle cause fréquemment la sécheresse buccale, la constipation et la rétention urinaire. Nausées, étourdissements, myoclonie, insomnie, confusion, hallucinations, œdème périphérique et livedo réticulaire peuvent survenir. De fortes concentrations sériques d'amantadine entraînent des psychoses graves, surtout chez les personnes âgées. L'allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont été associés à la surdose d'amantadine. L'arrêt soudain de la prise d'amantadine pourrait gravement exacerber les symptômes parkinsoniens et induire la confusion, un syndrome malin des neuroleptiques et un délire aigu.

**Interactions médicamenteuses** – La coadministration de médicaments dotés de propriétés anticholinergiques pourrait exacerber les effets indésirables de l'amantadine comme la sécheresse buccale et la constipation; elle pourrait aussi entraîner des effets indésirables additifs sur le SNC. L'alcool pourrait augmenter le risque d'effets indésirables sur le SNC chez les patients sous amantadine et causer la libération massive du médicament à l'emploi de la préparation à libération prolongée; il faut conseiller aux patients sous amantadine de ne pas consommer d'alcool. Des torsades de pointes ont été signalées à l'emploi concomitant d'amantadine et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT<sup>23</sup>.

L'élimination de l'amantadine dépend de l'acidité urinaire; les médicaments qui alcalinisent l'urine, comme les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, augmentent les concentrations d'amantadine et le risque d'effets indésirables.

Comme l'amantadine est dotée de propriétés antivirales, elle pourrait réduire l'efficacité des vaccins vivants.

**ANTICHOLINERGIQUES** – Les anticholinergiques tels que le trihexyphénydyle et la benzotropine (*Cogentin* et génériques; génériques seulement au Canada) sont utiles chez certains patients atteints de MP, en particulier pour traiter les tremblements et l'hypersalivation.

**Effets indésirables** – Les effets indésirables sont sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire et aggravation du glaucome à angle fermé. Les effets indésirables sur le SNC, notamment le déclin cognitif, les troubles mnésiques, la confusion et les hallucinations, seraient particulièrement graves chez les patients âgés; les anticholinergiques sont généralement contre-indiqués dans ce groupe d'âge<sup>24</sup>. L'arrêt soudain d'un anticholinergique exacerbe gravement les symptômes.

**TRAITEMENT CHIRURGICAL** – L'ablation chirurgicale ou la stimulation cérébrale profonde sont généralement recommandées aux patients atteints de MP avancée aux prises avec des tremblements réfractaires ou la dyskinésie intolérable ou encore des fluctuations motrices sous lévodopa, mais la stimulation cérébrale profonde est maintenant utilisée également chez certains patients aux prises avec des complications motrices précoces<sup>25,26</sup>. Les patients dont les fonctions cognitives sont relativement préservées, qui ne sont pas déprimés et qui ne présentent pas de contre-indications sont de bons candidats à la chirurgie.

**Stimulation cérébrale profonde (SCP)** – La stimulation électrique à haute fréquence du noyau sous-thalamique ou du globus pallidus a grandement remplacé la chirurgie ablatrice et constitue désormais le traitement chirurgical de choix de la MP<sup>27</sup>. Dans une étude clinique, la stimulation cérébrale profonde a mieux amélioré la fonction motrice que le traitement médical chez des patients atteints de MP avancée. Dans une autre étude clinique menée auprès de patients atteints de MP et aux prises avec des complications motrices précoces, la stimulation cérébrale profonde associée au traitement médical s'est montré être supérieure au traitement médical seul. Les patients des deux études savaient à quel groupe de traitement ils avaient été répartis<sup>28,29</sup>. La stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique et la stimulation cérébrale profonde du globus pallidus sont d'efficacité comparable pour améliorer la fonction motrice. La stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique est associée à des réductions postopératoires plus marquées de la dose des médicaments dopaminergiques. La stimulation cérébrale profonde du globus pallidus est associée à une réduction plus marquée de l'intensité de la dyskinésie<sup>30,31</sup>.

Après la stimulation cérébrale profonde, la réduction des besoins en lévodopa se maintiendrait pendant plusieurs années, et les patients présentent une amélioration marquée de la fonction motrice sans médicament ainsi qu'une atténuation de la dyskinésie lorsqu'ils sont sous médicaments. Certains symptômes, comme les troubles de la parole, l'instabilité posturale, le blocage de la démarche et les troubles cognitifs ne s'améliorent pas, voire s'aggravaient avec la stimulation cérébrale profonde.

**Effets indésirables** – Les effets indésirables, qui sont plus fréquents dans les 6 premiers mois suivant la stimulation cérébrale profonde sont l'hémorragie intracrânienne,

l'hémi-parésie, l'infection, la confusion, la dysarthrie, la dépression et le décès. Même lorsque l'intervention chirurgicale est réussie, une baisse de la fluidité verbale et divers problèmes psychosociaux ont été observés.

Des problèmes de matériel, notamment la migration, le bris ou le dysfonctionnement de l'électrode peuvent aussi survenir. Un déclin cognitif après la stimulation cérébrale profonde est fréquent chez les patients qui présentaient déjà un déficit cognitif avant l'intervention.

**SOUS-THALAMOTOMIE À ULTRASON FOCALISÉS** – L'échographie focalisée guidée par résonance magnétique permet l'ablation de structures cérébrales profondes sans qu'il soit nécessaire de recourir à une craniotomie et a été homologuée par Santé Canada et la FDA pour traiter les tremblements essentiels et parkinsoniens. Chez les patients atteints d'un parkinsonisme asymétrique prononcé, la sous-thalamotomie à ultrasons focalisés dans un hémisphère a davantage amélioré les fonctions motrices de la MP par rapport au traitement factice<sup>32</sup>.

**Effets indésirables** – Des troubles de la parole et de la démarche, une faiblesse du côté traité et la dyskinésie ont été rapportés.

**TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION** – La dépression accompagne généralement la MP et doit être traitée pour optimiser les bienfaits du traitement antiparkinsonien. Dans une petite étude, l'antidépresseur tricyclique nortriptyline s'est révélé être plus efficace qu'un ISRS, mais les antidépresseurs tricycliques causent des troubles cognitifs et augmentent le risque de chute. Une revue systématique d'études avec répartition aléatoire et contrôlées a montré que les ISRS/IRSN ou la thérapie cognitivo-comportementale pourraient soulager la dépression chez les patients atteints de MP<sup>33</sup>. Les antidépresseurs soulageraient également les troubles du sommeil fréquemment associés à la MP. L'électroconvulsivothérapie (ECT) pourrait atténuer la dépression majeure réfractaire et améliorer transitoirement les symptômes parkinsoniens.

**TRAITEMENT DE LA PSYCHOSE** – L'agoniste inverse sélectif des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> sans activité antidopaminergique pimavansérine (*Nuplazid*; non homologuée au Canada) est homologuée par la FDA pour traiter les hallucinations et les idées délirantes associées à la psychose de la maladie de Parkinson. Elle semble être efficace à court terme pour atténuer les symptômes psychotiques sans exacerber les symptômes moteurs<sup>34</sup>. L'œdème périphérique a été signalé chez les patients sous pimavansérine. Le médicament est principalement métabolisé par le CYP3A; il est nécessaire de réduire la dose de pimavansérine lorsqu'elle est utilisée en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, et l'administration concomitante de pimavansérine et d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 doit être évitée<sup>20</sup>. La pimavansérine allonge l'intervalle QT. Tout comme les autres antipsychotiques, elle augmenterait le risque de mortalité chez les patients âgés qui présentent une psychose.

Le puissant antipsychotique de deuxième génération clozapine (*Clozaril* et génériques) est utilisé hors indication pour maîtriser la psychose associée à la lévodopa ou aux

agonistes dopaminergiques. La somnolence est un effet indésirable courant. La clozapine a causé l'agranulocytose; il est donc recommandé de surveiller la formule sanguine complète. La quétiapine (*Seroquel* et génériques), un autre antipsychotique de deuxième génération souvent utilisé hors indication chez les patients atteints de psychose de la MP, ne cause pas d'agranulocytose et n'a pas d'effets anticholinergiques. Tout comme la clozapine, la quétiapine cause la somnolence. La clozapine et la quétiapine bloquent les récepteurs dopaminergiques et affaibliraient l'efficacité de la lévodopa. La monographie de tous les antipsychotiques de première et deuxième génération comporte une mise en garde encadrée concernant un risque accru de décès chez les patients âgés atteints de psychose liée à une démence.

**TRAITEMENT DE LA DÉMENCE** – Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase par voie orale donépézil (*Aricept* et génériques), rivastigmine (*Exelon* et génériques) et galantamine (*Razadyne* et génériques; génériques seulement au Canada), utilisés pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, pourraient atténuer les symptômes cognitifs et comportementaux associés à la démence de la MP, mais ils pourraient aussi aggraver les tremblements chez certains patients<sup>35</sup>. Seule la rivastigmine est homologuée par Santé Canada et la FDA pour le traitement de la démence liée à la MP. L'antagoniste des récepteurs NMDA mémantine (*Ebixa* et génériques; *Namenda* aux É.-U.) est utilisé hors indication pour le traitement de la démence; il pourrait s'avérer être utile contre le déficit cognitif et pourrait avoir un effet antiparkinsonien, mais il pourrait aussi aggraver les symptômes parkinsoniens.

**ACTIVITÉ PHYSIQUE** – L'association de la pharmacothérapie et de l'activité physique améliore la qualité de vie et les capacités fonctionnelles, en particulier la démarche, la mobilité, la posture et l'équilibre chez les patients atteints de maladie de Parkinson<sup>36</sup>. ■

#### Contenu additionnel à consulter en ligne

Tableau comparateur : Médicaments contre la maladie de Parkinson (en anglais)

<http://medicalletter.org/TML-article-1618b>

1. J Jankovic et EK Tan. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91:795.
2. MJ Armstrong et MS Okun. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 2020; 323:548.
3. SH Fox et AW Lang. "Don't delay, start today": delaying levodopa does not delay motor complications. *Brain* 2014; 137:2628.
4. CVM Verschuur et coll. Randomized delayed-start trial of levodopa in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2019; 380:315.
5. CW Olanow et coll. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014; 13:141.
6. En bref: Duodopa – une solution entérale de carbidopa/ lévodopa pour traiter la maladie de Parkinson. *Lettre Médicale* 2015; 39:70.
7. Lévodopa par inhalation (Inbrija) contre la maladie de Parkinson. *Lettre Médicale* 2019; 43:25.
8. D Weintraub. Impulse control disorders in Parkinson's disease: a 20-year odyssey. *Mov Disord* 2019; 34:447.

9. R Katzenschlager et coll. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2018; 17:749.
10. CW Olanow et coll. Apomorphine sublingual film for off episodes in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Neurol* 2020; 19:135.
11. Apomorphine sublinguale (Kynmobi) dans la maladie de Parkinson. *Lettre Médicale* 2020; 44:117.
12. MJ Nirenberg. Dopamine agonist withdrawal syndrome: implications for patient care. *Drugs Aging* 2013; 30:587.
13. HAG Teive et RP Munhoz. Rotigotine-induced nail dyschromia in a patient with Parkinson disease. *Neurology* 2011; 76:1605.
14. Opicapone (Ongentys) – Un inhibiteur de la COMT contre la maladie de Parkinson. *Lettre Médicale* 2021; 44:163.
15. Rasagiline (Azilect) contre la maladie de Parkinson. *Lettre Médicale* 2007; 30:73.
16. O Rascol et coll. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365:947.
17. AHV Schapira et coll. Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with Parkinson disease and motor fluctuations: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2017; 74:216.
18. Safinamide (Xadago) dans le traitement de la maladie de Parkinson. *Lettre Médicale* 2017; 42:103.
19. Istradéfylline (Nourianz) contre la maladie de Parkinson. *Lettre Médicale* 2020; 43:182.
20. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and p-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2020 September 10 (epub). Accessible à : [medicalletter.org/downloads/CYP\\_PGP\\_Tables.pdf](http://medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf).
21. Osmolex ER – Une autre présentation d'amantadine à libération prolongée dans la maladie de Parkinson. *Lettre Médicale* 2018; 42:100.
22. Amantadine à libération prolongée (Gocovri) contre les dyskinésies associées à la maladie de Parkinson. *Lettre Médicale* 2018; 41:150.
23. RL Woosley et KA Romero. QT drug list. Accessible à : [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org). Consulté le 3 février 2021.
24. CAC Coupland et coll. Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia: a nested case-control study. *JAMA Intern Med* 2019; 179:1084.
25. Stimulation cérébrale profonde pour traiter la maladie de Parkinson avec complications motrices précoces. *Lettre Médicale* 2013; 37:57.
26. G Suarez-Cedeno et coll. Earlier intervention with deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2017 Aug 16 (epub).
27. MS Okun. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2012; 367:1529.
28. FM Weaver et coll. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301:63.
29. WMM Schuepbach et coll. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013; 368:610.
30. KA Follett et coll. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010; 362:2077.
31. A Ramirez-Zamora et JL Ostrem. Globus pallidus interna or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson disease: a review. *JAMA Neurol* 2018; 75:367.
32. R Martinez-Fernandez et coll. Randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2020; 383:2501.
33. K Seppi et coll. Update on treatment for nonmotor symptoms of Parkinson's disease – an evidence-based medicine review. *Mov Disord* 2019; 34:180.
34. Pimavansérine (Nuplazid) pour traiter la psychose associée à la maladie de Parkinson. *Lettre Médicale* 2016; 40:36.
35. Médicaments pour traiter les pertes cognitives et la démence. *Lettre Médicale* 2017; 42:107.
36. MKY Mac et ISK Wong-Yu. Exercise for Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2019; 147:1.

**PRÉSIDENT:** Mark Abramowicz, M.D.; **VICE-PRÉSIDENT/DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA RÉDACTION :** Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School; **RÉDACTRICE EN CHEF :** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.; **RÉDACTEURS ADJOINTS:** Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, MLS, Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.; **RÉDACTEURS CONSULTATIFS:** Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D.; **RÉDACTRICE CANADIENNE:** Sandra R. Knowles, BScPhm; Sharon Yamashita, Pharm.D., FCSHP, Sunnybrook Health Sciences Centre; **TRADUCTRICE:** Élise Parent, Déjà Vu Translation Services

**COLLABORATEURS À LA RÉDACTION:** Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Ericka L. Crouse, Pharm.D., B.C.P.P., C.G.P., F.A.S.H.P., F.A.S.C.P., Virginia Commonwealth University; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jane P. Gagliardi, M.D., M.H.S., F.A.C.P., Duke University School of Medicine; David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Franco M. Muggia, M.D., New York University Medical Center; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School; Neal H. Steigbigel, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M. F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weill Medical College of Cornell University

**DIRECTRICE-RÉDACTRICE EN CHEF ET DIRECTRICE, CONTENU:** Susie Wong; **ADJOINTE À LA RÉDACTION:** Karrie Ferrara

**DIRECTRICE DE L'ORGANISATION ET DE LA GESTION DES COMMANDES:** Cristine Romatowski; **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DES VENTES:** Elaine Reaney-Tomaselli **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:** Joanne F. Valentino; **ÉDITRICE INTÉRIMAIRE:** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.

Fondée en 1959 par Arthur Kallet et Harold Aaron, M.D.

**Droit d'auteur avertissement:** *The Medical Letter* est une organisation à but non lucratif qui fournit des recommandations impartiales sur les médicaments aux professionnels de la santé. Le processus de rédaction utilisé pour ses publications est basé sur une révision de la littérature publiée et non publiée, surtout les études cliniques contrôlées, et les opinions de ses consultants. *The Medical Letter* ne vend pas de publicité ni ne reçoit aucun soutien commercial. Aucune partie de cette publication ne peut être ni reproduite ni transmise par quelque moyen que ce soit sans une permission écrite préalable. Les rédacteurs ne garantissent pas que toutes les informations contenues dans cette publication sont entièrement exactes et complètes. Ils n'assument aucune responsabilité en ce qui concerne des dommages-intérêts provenant d'une erreur, d'une inexactitude ou d'une omission.

#### Services d'abonnement

**Adresse:**  
The Medical Letter, Inc.  
145 Huguenot St. Ste. 312  
New Rochelle, NY 10801-7537

**Service à la clientèle:**  
Tél: 800-211-2769 ou 914-235-0500  
Télec.: 914-632-1733  
Courriel: [custserv@medicalletter.org](mailto:custserv@medicalletter.org)  
[www.medicalletter.org](http://www.medicalletter.org)

**Permissions:**  
Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à:  
[permissions@medicalletter.org](mailto:permissions@medicalletter.org)

**Abonnements (É.-U.):**  
1 an - 159 \$; 2 ans - 298 \$;  
3 ans - 398 \$. 65 \$ par année pour les étudiants, internes, résidents et associés aux É.-U. et au Canada.  
Réimpressions - 45 \$/article ou numéro

**Questions sur la licence d'utilisation du site:**  
Courriel: [SubQuote@medicalletter.org](mailto:SubQuote@medicalletter.org)  
Tél.: 800-211-2769  
Tarif spécial pour les groupes d'abonnement.

Connectez-vous:  

Copyright 2021. ISSN 1532-8120

La Lettre Médicale

# The Medical Letter®

## Continuing Medical Education Program

[medicalletter.org/cme-program](http://medicalletter.org/cme-program)

Earn up to 52 Credits per Year for Free

### Choose CME from *The Medical Letter* in the format that's right for you!

- ▶ **Issue-based CME** – Each activity is based on a single issue of *The Medical Letter*. Read the issue, answer 10 post-activity questions, and submit answers online. Earn 2 credits/activity. Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Nonsubscribers: \$15/2 credits.
- ▶ **Comprehensive Activities** – Available online or in print to Medical Letter subscribers. Earn 26 credits upon successful completion of a 130-question post-activity exam. Comprehensive activities are offered every January and July (total 52 credits per year). \$79.50/activity or \$74.50/activity with AutoRenew.

#### ACCREDITATION INFORMATION:

**ACCME:** The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing medical education for physicians. The Medical Letter designates this enduring material for a maximum of 2 AMA PRA Category 1 Credits™. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. This CME activity was planned and produced in accordance with the ACCME Essentials and Policies.

**ABIM MOC:** Successful completion of this CME activity, which includes participation in the evaluation component, enables the participant to earn up to 2 MOC points in the American Board of Internal Medicine's (ABIM) Maintenance of Certification (MOC) program. Participants will earn MOC points equivalent to the amount of CME credits claimed for the activity. It is the CME activity provider's responsibility to submit participant completion information to ACCME for the purpose of granting ABIM MOC credit. Your participation information will be shared with ABIM through PARS.

**AAFP:** This Enduring Material activity, The Medical Letter Continuing Medical Education Program, has been reviewed and is acceptable for credit by the American Academy of Family Physicians. Term of approval begins 01/01/2021. Term of approval is for one year from this date. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity.



**AAPA:** This activity has been reviewed by the AAPA Review Panel and is compliant with AAPA CME Criteria. This activity is designated for 52.00 AAPA Category 1 CME credits. Approval is valid for one year from 01/01/2021. PAs should only claim credit commensurate with the extent of their participation.



**ACPE:** The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education.



**AOA:** This activity, being ACCME (AMA) accredited, is acceptable for Category 2-B credit by the American Osteopathic Association (AOA).

The American Nurses Credentialing Center (ANCC) and the American Academy of Nurse Practitioners (AANP) accept AMA PRA Category 1 Credit™ from organizations accredited by the ACCME.

**Physicians in Canada:** Members of The College of Family Physicians of Canada are eligible to receive Mainpro-M1 credits (equivalent to AAFP Prescribed credits) as per our reciprocal agreement with the American Academy of Family Physicians.

#### MISSION:

The mission of The Medical Letter's Continuing Medical Education Program is to support the professional development of healthcare providers including physicians, nurse practitioners, pharmacists, and physician assistants by providing independent, unbiased drug information and prescribing recommendations that are free of industry influence. The program content includes current information and unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs, their mechanisms of action, clinical trials, dosage and administration, adverse effects, and drug interactions. The Medical Letter delivers educational content in the form of self-study material.

The expected outcome of the CME program is to increase the participant's ability to know, or apply knowledge into practice after assimilating, information presented in materials contained in *The Medical Letter*. The Medical Letter will strive to continually improve the CME program through periodic assessment of the program and activities. The Medical Letter aims to be a leader in supporting the professional development of healthcare providers through Core Competencies by providing continuing medical education that is unbiased and free of industry influence. The Medical Letter does not sell advertising or receive any commercial support.

#### GOAL:

Through this program, The Medical Letter expects to provide the healthcare community with unbiased, reliable, and timely educational content that they will use to make independent and informed therapeutic choices in their practice.

#### DISCLOSURE:

##### Principal Faculty for this Activity:

Mark Abramowicz, M.D., President: no disclosure or potential conflict of interest to report.

Jean-Marie Pflomm, Pharm.D., Editor in Chief: no disclosure or potential conflict of interest to report.

Brinda M. Shah, Pharm.D., Consulting Editor: no disclosure or potential conflict of interest to report.

F. Peter Swanson, M.D., Consulting Editor: no disclosure or potential conflict of interest to report.

#### LEARNING OBJECTIVES FOR THIS ACTIVITY:

Activity participants will read and assimilate unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs and other treatment modalities. Activity participants will be able to select and prescribe, or confirm the appropriateness of the prescribed usage of, the drugs and other therapeutic modalities discussed in *The Medical Letter* with specific attention to clinical trials, pathophysiology, dosage and administration, drug metabolism and interactions, and patient management. Activity participants will make independent and informed therapeutic choices in their practice.

Upon completion of this activity, the participant will be able to:

1. Explain the current approach to the management of Parkinson's disease.
2. Discuss the pharmacologic options available for treatment of Parkinson's disease.
3. Compare the drugs available for treatment of Parkinson's disease based on their efficacy, dosage and administration, potential adverse effects, drug interactions, and cost.
4. Determine the most appropriate therapy given the clinical presentation of an individual patient with Parkinson's disease.

#### CREDIT:

Participants who complete this activity and achieve a score of 70% or higher on the post-activity exam will be awarded 2 credits.

**Privacy and Confidentiality:** The Medical Letter guarantees our firm commitment to your privacy. We do not sell any of your information. Secure server software (SSL) is used for commerce transactions through VeriSign, Inc. No credit card information is stored.

**IT Requirements:** Windows 7/8/10, Mac OS X+; current version of Microsoft IE/Edge, Mozilla Firefox, Google Chrome, Safari, or any other compatible web browser; high-speed connection.

**Have any questions?** Call us at 800-211-2769 or 914-235-0500 or e-mail us at: [custserv@medicalletter.org](mailto:custserv@medicalletter.org)

Questions on next page

# The Medical Letter®

## Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS PAGE

To earn credit, go to:

[medicalletter.org/CMEstatus](http://medicalletter.org/CMEstatus)

### Issue 1618 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #31-40 in Comprehensive Activity #84, available July 2021)

<b>Drugs for Parkinson's Disease</b>	
<p>1. The addition of carbidopa to levodopa:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. increases the rate of GI absorption of levodopa</li><li>b. makes more levodopa available for transport to the brain</li><li>c. increases the severity of levodopa-induced nausea and vomiting</li><li>d. all of the above</li></ul> <p>2. The majority of patients treated with carbidopa/levodopa experience motor fluctuations and dyskinesia after:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. 6-8 months</li><li>b. 2-5 years</li><li>c. 3-5 years</li><li>d. 5-8 years</li></ul> <p>3. Dopamine agonists:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. are less effective than levodopa in treating the motor symptoms of Parkinson's disease</li><li>b. are less likely than levodopa to cause dyskinesia</li><li>c. can cause lower-extremity edema</li><li>d. all of the above</li></ul> <p>4. Dopamine agonists should generally not be used in patients with:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. dyskinesia</li><li>b. motor fluctuations</li><li>c. dementia</li><li>d. QT-interval prolongation</li></ul> <p>5. COMT inhibitors:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. increase peak serum concentrations of levodopa</li><li>b. prolong the half-life of levodopa</li><li>c. stimulate regeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra</li><li>d. inhibit catabolism of dopamine in the brain</li></ul>	<p>6. Serious hepatotoxicity has been associated with use of which COMT inhibitor?</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. entacapone</li><li>b. opicapone</li><li>c. tolcapone</li><li>d. all of the above</li></ul> <p>7. MAO-B inhibitors can:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. decrease levodopa-induced dyskinesia</li><li>b. be used as monotherapy in early Parkinson's disease</li><li>c. be used safely with sympathomimetic amines</li><li>d. all of the above</li></ul> <p>8. In clinical trials, compared to placebo, adjunctive treatment with istradefylline decreased daily off time and increased on time without troublesome dyskinesia by about:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. 45-60 minutes</li><li>b. 1-2 hours</li><li>c. 2-4 hours</li><li>d. 4-6 hours</li></ul> <p>9. Impulse control disorders can occur with which of the following drugs used for treatment of Parkinson's disease:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. levodopa</li><li>b. dopamine agonists</li><li>c. istradefylline</li><li>d. all of the above</li></ul> <p>10. Which of the following symptoms may become worse after deep brain stimulation for Parkinson's disease?</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. cognitive problems</li><li>b. freezing of gait</li><li>c. speech disturbances</li><li>d. all of the above</li></ul>

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-21-618-H01-P; Release: February 11, 2021, Expire: February 11, 2022  
Comprehensive Activity 84: 0379-0000-21-084-H01-P; Release: July 2021, Expire: July 2022