

Les agonistes dopaminergiques : intérêts et risques

Christelle Monaca

Unité des troubles du sommeil,
neurophysiologie clinique, Lille

Conflits d'intérêt: Vitalaire, UCB pharma, Resmed

Dans quelle(s) pathologie(s) du sommeil les utiliser?

- AMM: syndrome des jambes sans repos
- Hors AMM: mouvements périodiques du sommeil??

Listing des agonistes dopaminergiques

CHRU
LILLE, FRANCE

Agonistes	Voie d'administration	Demi-vie d'élimination (h)	Affinité pour les récepteurs				
			D1	D2	5-HT	α1	α2
Apomorphine (Apokinin®)	Sous-cutanée	0.5	++	++	0/+	0/+	++
Bromocriptine (Parlodel®)	Per os	3-8	-	++	++	++	++
Cabergoline	Per os	65-110	0/+	+++	++	++	++
Dihydroergocryptine	Per os	15	+/-	++	++	++	++
Lisuride (Dopergine®)	Per os	2-3	0/+	+++	+++	+++	+++
Pergolide (Celance®)	Per os	20	+	+++	+++	+++	+++
Piribédil (Trivastal®)	Per os	21	0/+	+++	0	0/+	++
Pramipexole (Sifrol®)	Per os	8-12	0/+	+++	0/+	0/+	++
Ropinirole (Requip®)	Per os	6-8	0	+++	0	0	0
Rotigotine (Neupro®)	Transdermique	3	+++	+++	0	0	0

Le ou lesquels utiliser dans les pathologies du sommeil?

Listing des agonistes dopaminergiques

CHRU
LILLE, FRANCE

Agonistes	Voie d'administration	Demi-vie d'élimination (h)	Affinité pour les récepteurs				
			D1	D2	5-HT	α1	α2
Apomorphine (Apokinin®)	Sous-cutanée	0.5	++	++	0/+	0/+	++
Bromocriptine (Parlodel®)	Per os	3-8	-	++	++	++	++
Cabergoline	Per os	65-110	0/+	+++	++	++	++
Dihydroergocryptine	Per os	15	+/-	++	++	++	++
Lisuride (Dopergine®)	Per os	2-3	0/+	+++	+++	+++	+++
Pergolide (Celance®)	Per os	20	+	+++	+++	+++	+++
Piribédil (Trivastal®)	Per os	21	0/+	+++	0	0/+	++
Pramipexole (Sifrol®)	Per os	8-12	0/+	+++	0/+	0/+	++
Ropinirole (Requip®)	Per os	6-8	0	+++	0	0	0
Rotigotine (Neupro®)	Transdermique	3	+++	+++	0	0	0

Ergoté

Ergoté

Ergoté

Ergoté

Le ou lesquels utiliser dans les pathologies du sommeil? Les non ergotés

Lesquels ont une AMM dans l'indication SJSR?

- AMM pour le SJSR:
 - Adartrel
 - Sifrol
 - Neupro
- Mais remboursement = 0

Cas clinique 1

- Mme R., 42 ans. Cadre de santé.
- Consultation de suivi pour sa PPC:
 - Observance: 2h30, plutôt en fin de nuit
 - IAH résiduel: 3/h
 - Rares fuites
- Que faites-vous?

Indiquez votre sommeil entrecoupé par de nombreux petits éveils (R)

12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----

J	Jour	Date
1	Lun	2 Mar
2	Mardi	9/3
3	Mardi	9/3
4	Mardi	9/3
5	Mardi	9/3
6	Mardi	9/3
7	Mardi	9/3
8	Mardi	9/3
9	Mardi	9/3
10	Mardi	9/3
11	Mardi	9/3
12	Mardi	9/3
13	S	5/4
14	D	6/4
15	L	7/4

Quelles sont vos hypothèses?

Diagnostic

- SJSR
- 4 critères diagnostiques:
 - Nécessité de bouger plus ou moins associé à des troubles sensitifs
 - aggravation vespérale
 - apparition au repos
 - amélioration par le mouvement
- Que faites-vous ?

- Bilan étiologique
- Evaluation de la sévérité
- Traitement?

Quel traitement ?

- Correction de l'hygiène veille sommeil
- Agonistes dopaminergiques
3 ont l'AMM : adartrel, sifrol, neupro

Première prescription: lequel choisir?

Explication / maladie et traitement, lien avec parkinson

Posologie croissante

Dose variable, nombre de prises

Adartrel

- 0,25 mg le soir pendant 2 jours
 - Puis 0,5 mg le soir pendant 5 jours
 - Puis 1 mg pendant 1 semaine
 - Puis 1,5 mg pendant 1 semaine
 - Puis 2 mg
 - Possibilité d'augmenter jusqu'à 4 mg.....
-

Sifrol

- 0,18 mg $\frac{1}{2}$ cp le soir pendant 5 à 7 jours
- Puis 0,18 mg 1 cp le soir pendant 5 à 7 jours
- Puis 0,18 mg 1cp $\frac{1}{2}$ cp pendant 5 à 7 jours
- Puis 0,18 mg 2 cp

- La patiente vous rappelle quelques jours plus tard car elle est nauséuse.
- Que faites vous?

- Vous la revoyez quelques mois plus tard en consultation.
- La patiente est améliorée avec le sifrol qu'elle prend à la posologie de 0,18mg x 2/jr
- Elle revient 1 an après avec sifrol 0.18 x 3 à 4 cp par jour. Son SJSR est invalidant malgré tout. Que proposez vous?

- A. Vous changez de traitement
- B. Vous augmentez la posologie
- C. Vous diminuez la posologie
- D. Rien
- E. Vous enregistrez son sommeil



**Attention au syndrome
d'augmentation!!!!!!**

Syndrome d'augmentation: mythe ou réalité?

- Apparition plus précoce (2h au minimum) des symptômes dans la journée
- Aggravation paradoxale de l'intensité des symptômes sous traitement, pouvant conduire à une augmentation des posologies (cercle vicieux)
- Latence d'apparition plus courte des symptômes lors du repos
- Extension des symptômes à d'autres parties
du corps

Syndrome d'augmentation

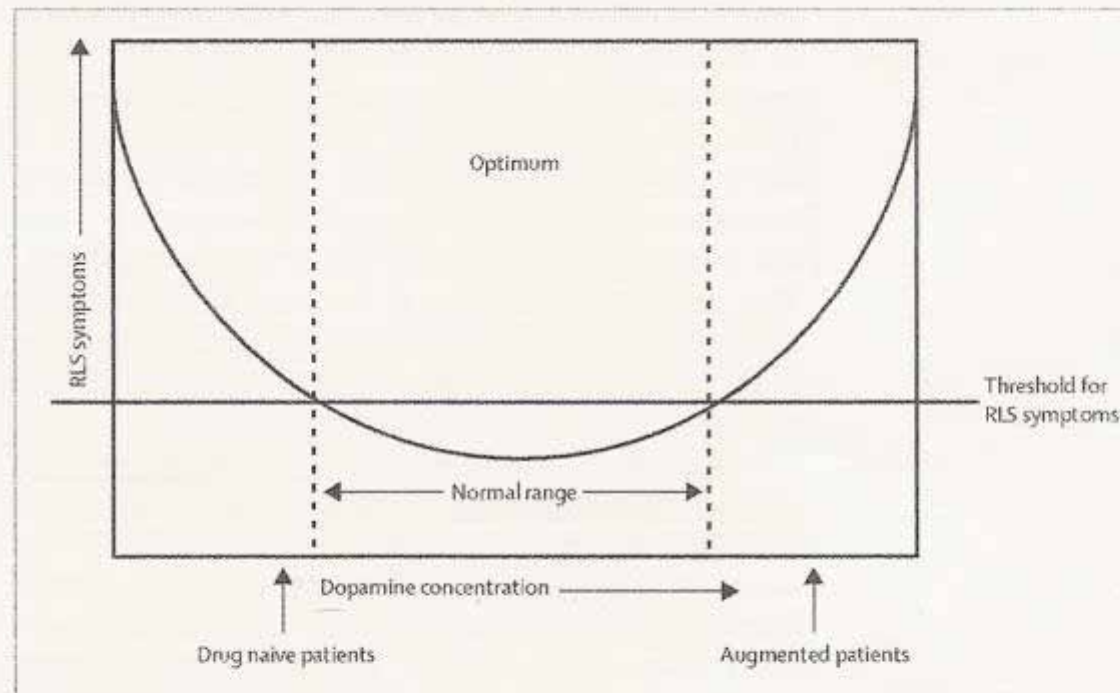
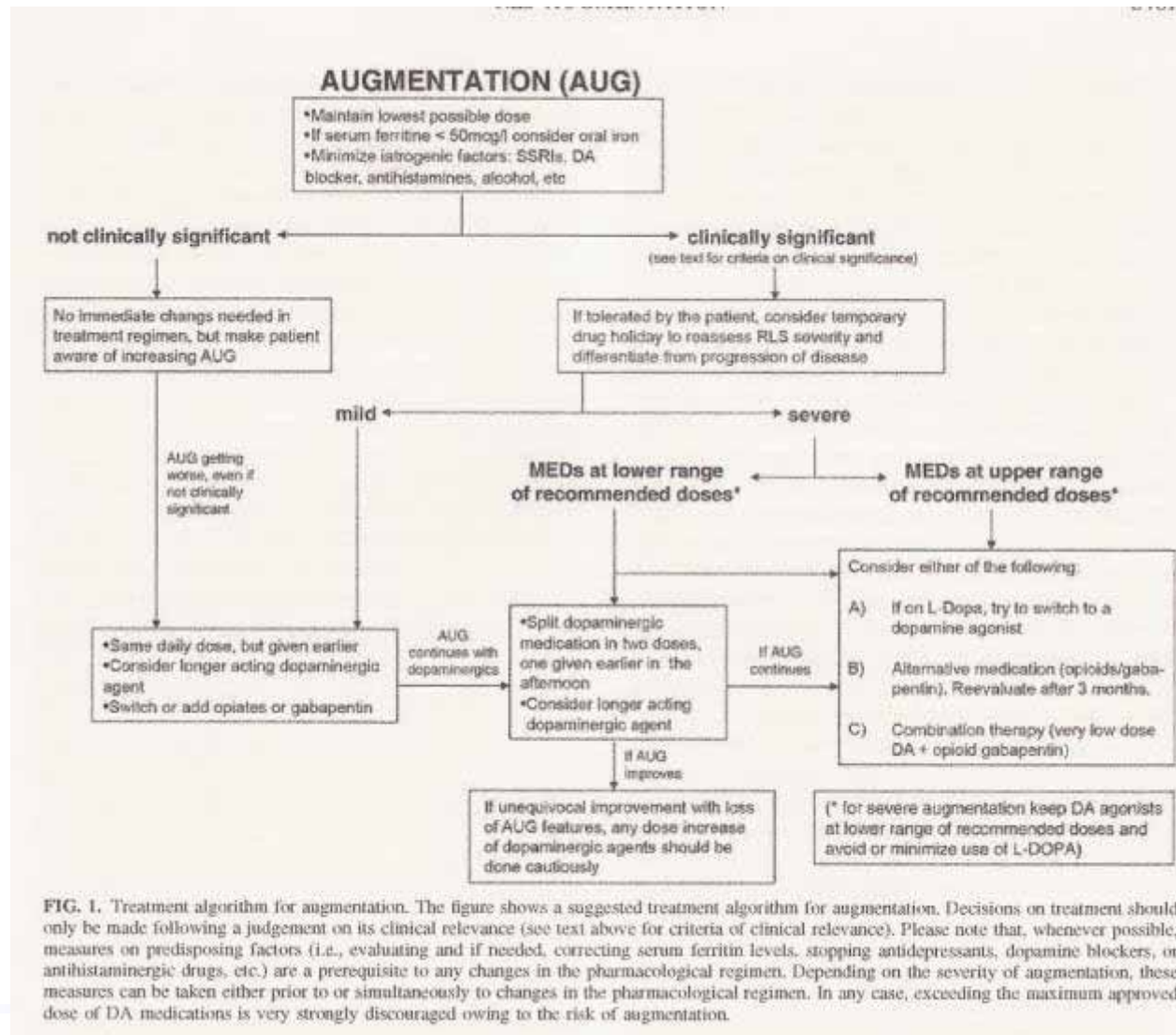


Figure 2: The dopamine paradox

In cognitive neurobiology an inverted U-shaped function indicates the optimal range of dopamine concentration in the frontal cortex. In RLS a 'U'-shaped function indicates the dopamine paradox: In patients who are drug-naïve, a slightly lowered dopamine concentration occurs at most (left), in optimally treated patients the dopamine concentration is within the normal range and symptoms stop. In augmented patients, (right) too much dopamine causes a reoccurrence and exaggerated RLS symptomatology.

Que faire en cas de syndrome d'augmentation?



CAT face à un syndrome d'augmentation

- Codéine
- gabapentine
- Dérivés morphiniques: Patch de Durogésic : 12 ugr/h (ou 25). 1 patch tous les 3 jours, pendant 3 à 4 semaines
- Bithérapie (pour permettre une diminution de la posologie en agoniste dopaminergique)

Conclusion

- Efficacité +++ sur SJSR mais attention:
 - EII : nausées, vomissements
 - Syndrome d'augmentation: d'emblée expliquer au patient de ne pas décider d'augmenter seul le traitement

Cas clinique 2

- Mme D., 58 ans
 - SJSR diagnostiqué il y a 4 ans.
 - SJSR très sévère (index de sévérité à 32/40)
 - Mise en route d'un traitement par Ropinirole
 - Consultation de suivi: Adartrel 3 mg/ jour.
SJSR quasi absent sous adartrel (réapparition si oubli du traitement)
 - Perdue de vue car changement de région
-

- 3 ans après, appel d'un psychiatre.
 - « Mme D., est hospitalisée en psychiatrie car a dépensé 25000 euros en quelques semaines en achats divers ».
 - Traitement actuel:
 - Adartrel 16 mg par jour
 - Tahor 1cp par jour
 - Qu'en pensez-vous? Que faites vous?
-

- Abus d'agonistes dopaminergiques
- Trouble du contrôle des impulsions

Troubles du contrôle des impulsions

- Hypersexualité
- Jeu pathologique
- Troubles alimentaires (prise compulsive)
- Achats compulsifs
- Apparaissent lors de la prise d'agonistes dopaminergiques
- 1ere description : maladie de Parkinson
- Existe aussi chez des patients ayant un SJSR

Table 2—Frequencies of impulse control disorders

	Compulsive shopping	Pathologic gambling	Compulsive eating	Hypersexuality	Punding	Any ICD
2A—Raw frequencies based on questionnaire results						
RLS treatment group (n = 100)	10 (10%)	7 (7%)	23 (23%)	8 (8%)	10 (10%)	32 (32%)
OSA control group (275)	7 (3%) ^a	3 (1%) ^a	54 (20%)	15 (5%)	17 (6%)	77 (28%)
RLS control group (n = 52)	1 (2%)	1 (2%)	9 (18%)	1 (2%)	4 (8%)	13 (25%)
2B—Adjusted frequencies based on phone interview results						
RLS treatment group (n = 100)	9 (9%)	5 (5%)	11 (11%)	3 (3%)	7 (7%)	17 (17%)
OSA control group (n = 275)	2 (0.7%) ^a	1 (0.4%) ^a	14 (5%)	1 (0.4%)	3 (1%) ^a	17 (6%) ^a
RLS control group (n = 52)	0 (0%) ^b	1 (2%)	3 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (8%)

Data are presented as number (%). ICD refers to impulse control disorder. The control groups comprised patients who had been diagnosed with their respective disorders (obstructive sleep apnea [OSA] or restless legs syndrome [RLS]) but who had never received treatment with dopaminergic agents.

^aStatistically significant at the $P \leq 0.01$ level compared with the patients with RLS who had received treatment with dopaminergic agents (RLS treatment group).

^bStatistically significant at the $P \leq 0.05$ level compared with the RLS treatment group.

JUSTICE Didier Jambart réclame 450 000 € au laboratoire GSK

ACCRO AU JEU ET AU SEXE À CAUSE D'UN MÉDICAMENT

GUILLAUME FROUIN, À NANTES
ET VINCENT VANTIGHEM

Il n'en est pas mort. Mais Didier Jambart a pourtant baptisé cette période de sa vie, la « descente aux enfers ». Cet habitant d'Indre (Loire-Atlantique) réclame, aujourd'hui, devant le tribunal de Nantes, 450 000 € au laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) pour ne pas lui avoir signalé les effets indésirables du médicament Requip.

Il perd 100 000 € dans les casinos

Marié, cet homme de 52 ans a commencé à soigner sa maladie de Parkinson au Requip en 2003. Le médicament est efficace, ses effets secondaires désastreux. Devenu dépendant au jeu, Didier Jambart dépense 100 000 €, en un an dans les casinos. Il se met même à voler des cartes de crédit pour assouvir sa passion. Y compris auprès de ses nouvelles conquêtes homosexuelles. Car Didier Jambart est aussi devenu sujet à



Didier Jambart a commencé à se soigner au Requip en 2003.

à l'hypersexualité et même à l'exhibitionnisme. « GSK a réclamé une nouvelle expertise, confie aujourd'hui Antoine Béguin, son avocat. Mon client est prêt à le faire. Deux rapports attestent des

problèmes du Requip... » De son côté, l'Agence française de sécurité sanitaire a détecté une centaine de cas similaires. Le Requip, lui, est toujours autorisé. Avec une mise en garde sur sa notice. ■

TÉMOIGNAGE

« Ça l'a complètement transformé »

Le calvaire de Didier Jambart n'est pas isolé. Le mari de Dominique a vécu le même à partir de février 2009. Son neurologue lui avait alors doublé ses doses de Sifrol, un médicament de la même famille que le Requip, pour cacher les derniers symptômes de sa maladie de Parkinson. « Ça l'a complètement transformé », se souvient son épouse de 59 ans. Cet ouvrier de 45 ans commence en effet à jouer sur Internet, et, surtout, à devenir « hypersexuel ». « Je passais ma vie au lit pour le satisfaire, mais ça ne lui suffisait pas », raconte Dominique. « Il couchait à droite et à gauche, il s'exhibait sur Internet devant des femmes... J'ai même acquis la conviction qu'il se prostituait. »

« Je passais ma vie au lit pour le satisfaire, mais ça ne lui suffisait pas. »



Le Sifrol est similaire au Requip.

jamais dû se tuer, sanglote aujourd'hui la quinquagénaire. Je tiens le neurologue pour responsable de sa mort : jamais il ne nous a prévenus des effets secondaires du Sifrol. » L'addiction au jeu et au sexe avaient pourtant été spécifiées dans le Vidal, le « dictionnaire du médi-

Club Marmara
N°1 des vacances en Club

vous au Club Agadir !

Club Marmara AGADIR

449 € TTC

Libération en formule "tout compris" - sans motif

Agadir

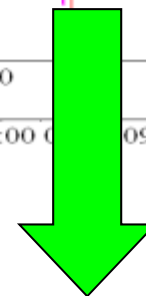
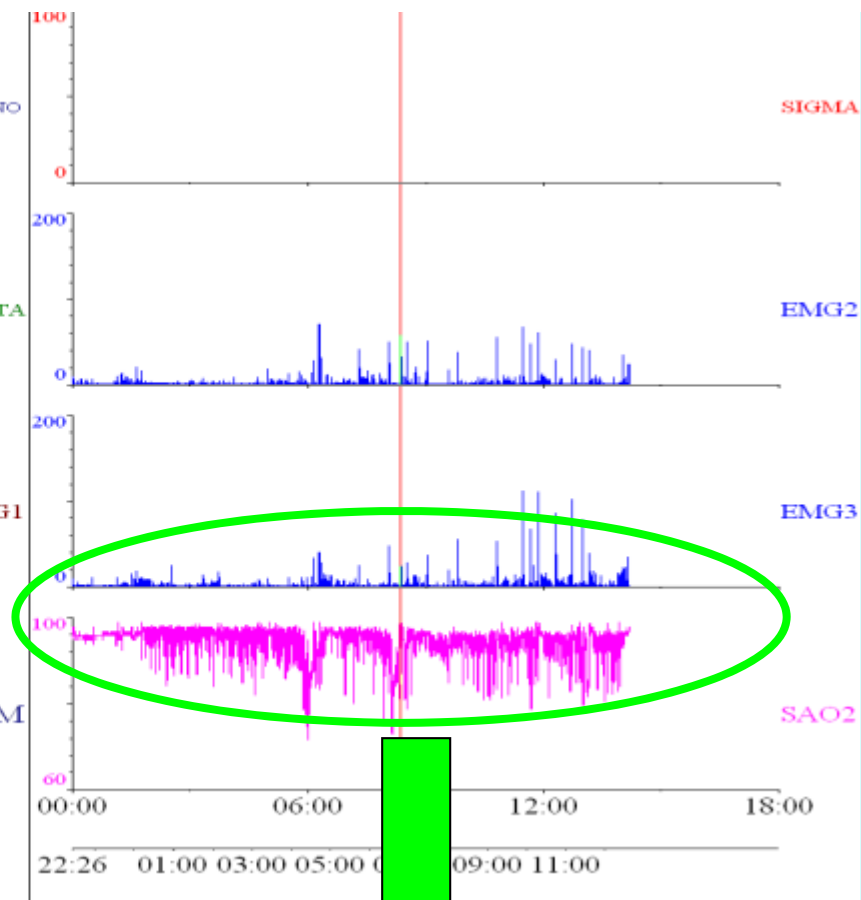
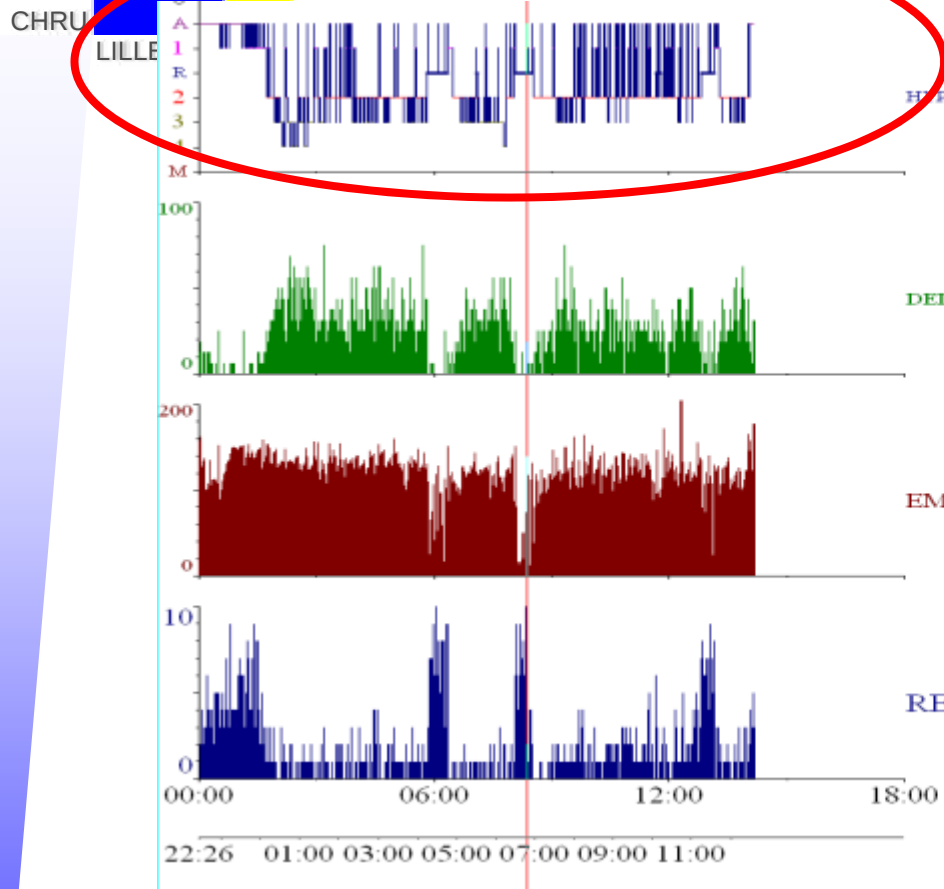
Que retenir?

- Prévenir le patient du risque de troubles du contrôle des impulsions lors de l'initiation d'un traitement par agoniste dopaminergique
- Être méfiant chez les patients ayant une tendance à l'addiction
- Quelle aurait été votre CAT si patiente avec:
 - 4 mg d'adartrel
 - Se lève la nuit pour manger depuis la mise en route du traitement (+5 kgs en 3 mois)

Cas clinique 3: Somnolence diurne...

- Mr V., 54 ans
- IMC: 28,4
- HTA
- Ronchopathe, Sommeil non réparateur, agité, nycturie, céphalées matinales
- Pas de difficulté d'endormissement
- somnolent (s'endort dès qu'il est inactif)
- Epworth : 18/24

Que faire ?

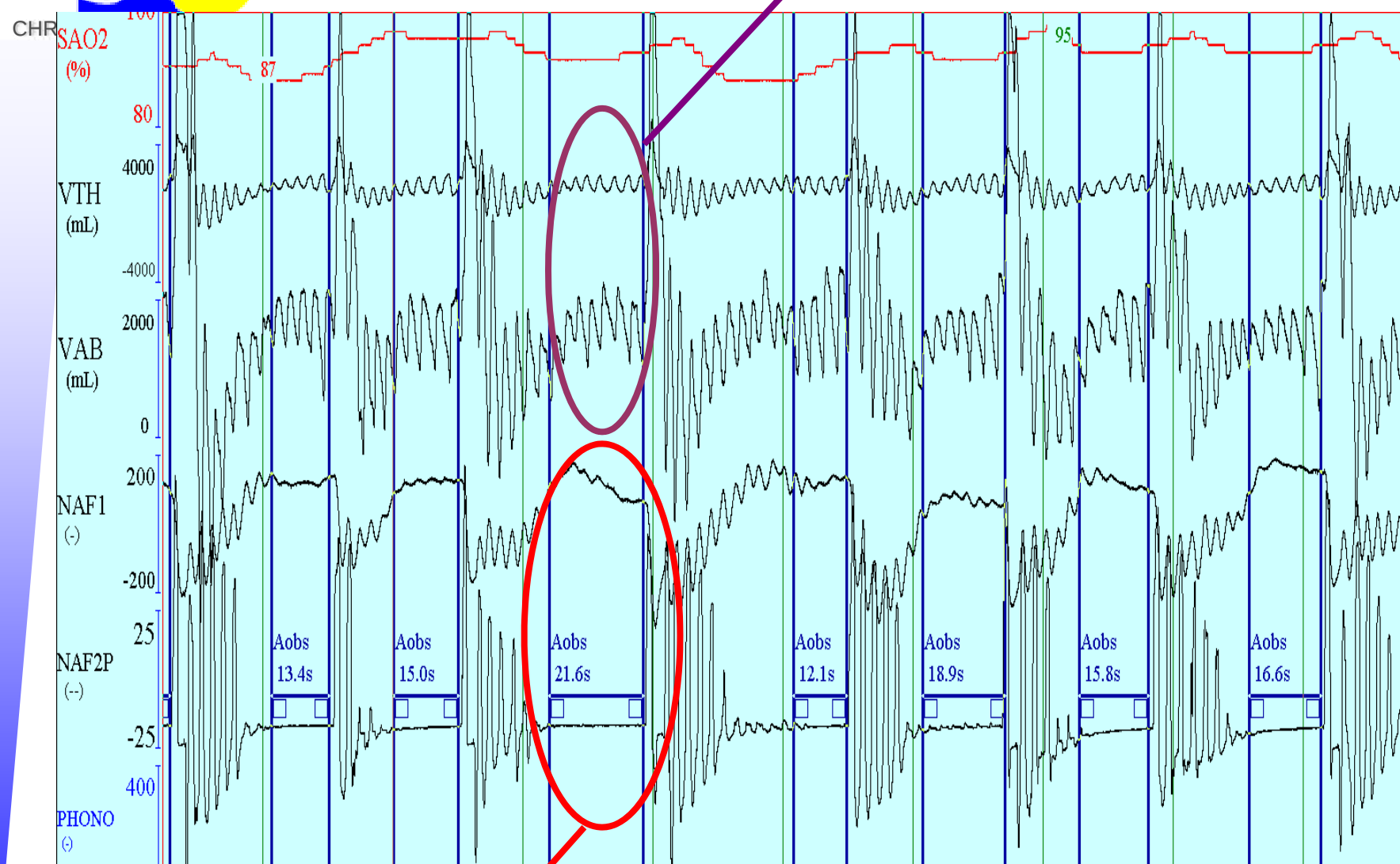


PSG

IAH : 46,7/heure



Obstructive



Apnée

Evolution

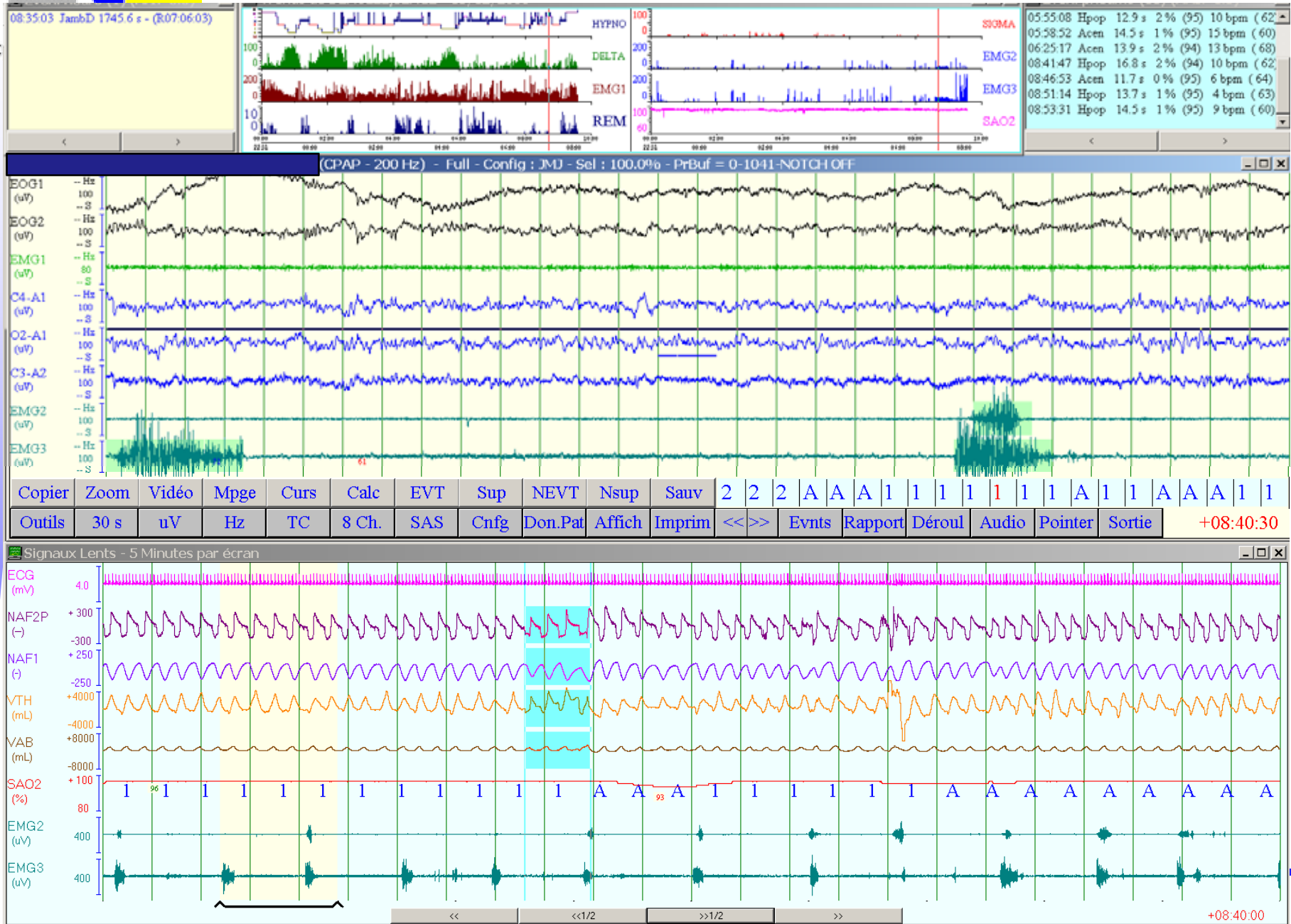
- Mise en route d'un traitement par PPC
 - 3 et 6 mois après la mise en route de la ventilation :
 - SDE persistante; Epworth à 14/24
 - Sieste régulière
 - Quelles sont vos hypothèses ?
-

Hypothèses

- Mauvaise observance
 - Utilisation de la PPC pendant 7 heures/nuit; 98% des nuits
 - Problème d'interface
 - Rares fuites, IAH résiduel à 3/h
 - Dette de sommeil
 - 8 à 9 heures/nuit
 - Problème d'insomnie
 - NON
 - Mouvements périodiques du sommeil
 - Autres : hypersomnie, narcolepsie
 - ⇒ PSG
-
- Somnolence résiduelle sous CPAP



C



Diagnostic ?

Les mouvements périodiques du sommeil

- Mouvements stéréotypés, répétitifs
 - Mouvements d'extension du gros orteil, puis dorsiflexion du pied, parfois flexion du genou voire de la hanche.
 - Mouvements des membres inférieurs mais aussi des membres supérieurs
 - Mouvements bilatéraux, asymétriques
 - Confirmation par un enregistrement polysomnographique
-

Traitements

- Recherche SJSR associé
- Recherche étiologie
- Traitement ? Oui ou non???
 - Dopaminergique ?
 - Alternatives : traitement antiépileptique ?

Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movement of sleep (RLS/PLMS)

Recommendations	Quality of Evidence (with references)	Strength of Evidence
1. Patients with sleep onset insomnia should be asked about uncomfortable leg sensations.	III ^{90,127,132}	A
2. Patients with RLS should have a serum ferritin level checked.	III ¹³⁷	B
3. Dopaminergic agents are the first-line treatment for RLS.	II ¹³⁹	B
4. Patients who are treated with dopaminergic agents should be warned about the possibility of augmentation.	III ^{90,132}	A
5. Periodic limb movements rarely need to be treated with medication in the absence of RLS symptoms.	III ^{144,146}	B

Pour conclure... oui ou non pour les agonistes dopaminergiques?

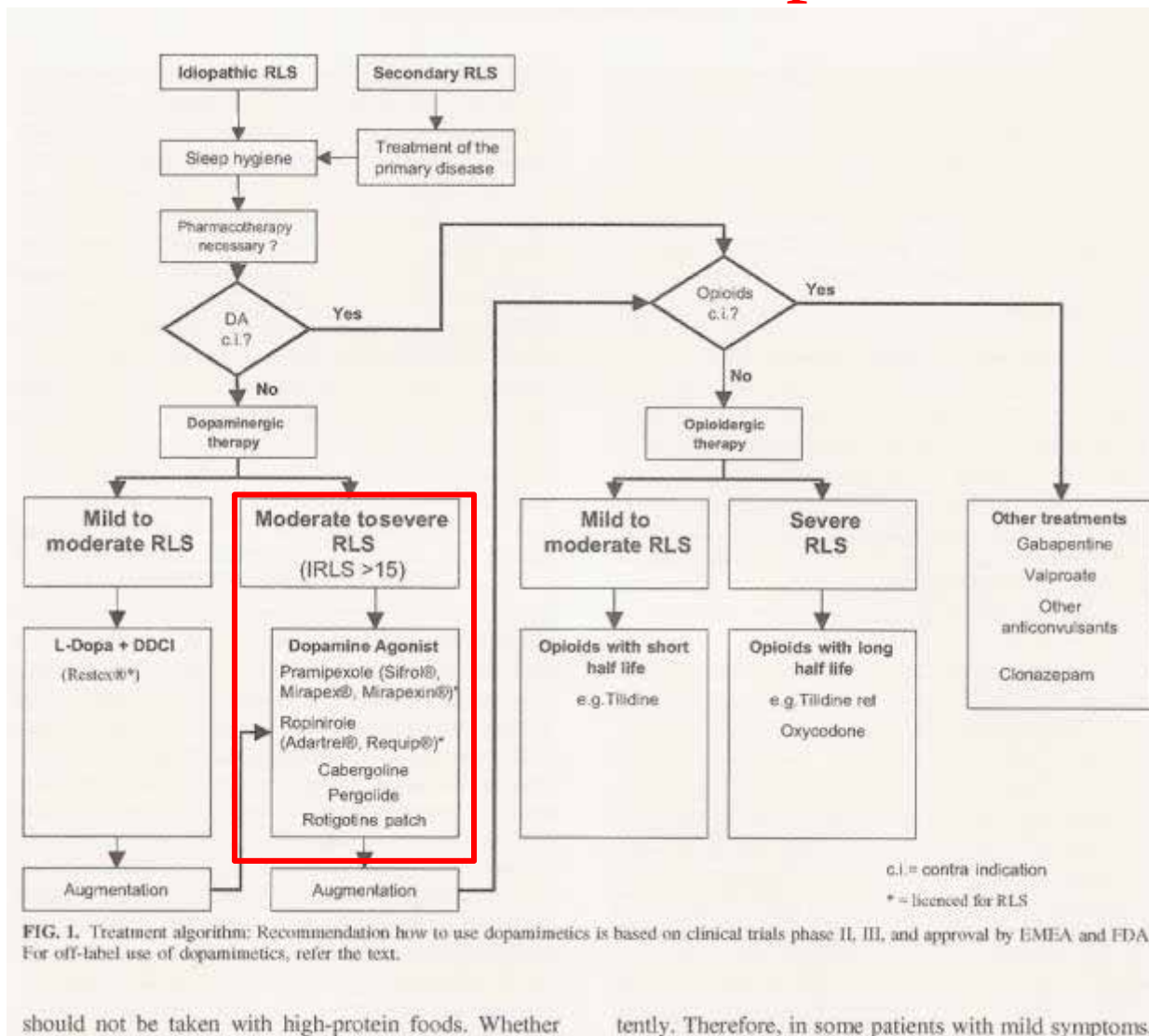
Effets indésirables Certes nombreux mais bien utilisés....

Tous les AD peuvent entraîner la survenue d'événements indésirables du fait de leurs effets dopaminergiques : gastro-intestinaux (nausées, vomissements), cardiovasculaires (hypotension orthostatique, œdèmes des membres inférieurs) ou centraux (sédation, troubles psychiques) sans qu'aucun n'ait été plus particulièrement lié à un AD. La somnolence diurne et les attaques de sommeil, initialement rapportées avec le ropinirole et le pramipexole, sont des effets indésirables communs à tous les agonistes [1]. Ils sont également rencontrés avec les autres traitements antiparkinsoniens (lévodopa et L-DOPA) même s'ils semblent plus fréquents avec les AD. Les œdèmes des membres inférieurs s'observent aussi bien avec les agonistes ergotés que non ergotés.

Les effets indésirables centraux ne sont pas particulièrement liés à un AD. Les troubles psychiques (confusion, hallucinations, voire psychose dopaminergique) paraissent plus fréquents chez les sujets âgés (> 70 ans) et conduisent à privilégier la lévodopa en première intention chez ces patients, d'autant que le risque de complications motrices diminue avec l'âge. Des troubles du comportement à type de syndrome de dysrégulation dopaminergique (addiction aux médicaments dopaminergiques et troubles du comportement de type impulsif ou compulsif (jeu pathologique, hypersexualité...)) sont décrits avec les AD [10].

~~Les réactions fibrotiques, qu'elles soient pleuropulmonaires, péricardiaques ou rétropéritonéales [1], constituent des effets indésirables graves et paraissent liées à la dose et à la durée d'exposition des agonistes ergotés (ne s'observant pas ou qu'exceptionnellement avec les agonistes non ergotés). Des cas de fibroses valvulaires cardiaques sévères ont été décrits avec le pergolide, entraînant une restriction de l'indication de ce médicament dans notre pays en deuxième intention. L'imputation de cas comparables à la bromocriptine et à la cabergoline fait discuter un effet de classe (ergoté) ou un mécanisme sérotoninergique 5HT2B commun entre ces molécules. Il semble donc raisonnable dans ces conditions de privilégier en première intention la prescription d'un agoniste non ergoté.~~

Recommandations pour le SJSR



- Agonistes dopaminergiques bien utilisés:
amélioration qualité de vie+++
 - Mais précautions à prendre:
 - Utiliser de préférence les traitements avec AMM
 - Posologie croissante
 - Posologie modérée (pour éviter le syndrome d'augmentation)
 - Prévenir le patient du risque de trouble du contrôle des impulsions
-