



D. MESSIKA-ZEITOUN

Service de Cardiologie, Hôpital Bichat, PARIS.

Le pergolide et la cabergoline sont des agonistes dopaminergiques ergotés efficaces dans le traitement de la maladie de Parkinson.

Plusieurs études, dont deux récemment publiées dans le *New England Journal of Medicine*, font état d'une augmentation de l'incidence des valvulopathies induites par ces thérapeutiques. Leur incidence précise reste incertaine (de 3 à 4 cas pour 1000 à plus de 30 %).

Cette atteinte valvulaire est typiquement plurivalvulaire, touchant les valves mitrales, aortiques et tricuspides, principalement sur le mode régurgitant avec épaissement et rétraction des feuillets et de l'appareil sous-valvulaire. La sévérité de l'atteinte valvulaire est variable et peut nécessiter une correction chirurgicale. Les similitudes avec l'atteinte observée dans les syndromes carcinoïdes fait évoquer un mécanisme sérotoninergique.

Leur évolution après arrêt du traitement médicamenteux reste incertaine, mais des cas de régression ont été décrits.

## Traitements antiparkinsoniens dopaminergiques et risque de valvulopathies

Le pergolide (Celance) et la cabergoline (Dostinex) sont des agonistes dopaminergiques ergotés efficaces dans le traitement de la maladie de Parkinson souvent utilisés en première intention en monothérapie ou associés à la L-Dopa (*tableau 1*). Plus d'un demi-million de patients auraient été traités par le pergolide, commercialisé depuis une dizaine d'années en France (la cabergoline n'est pas disponible en France dans cette indication).

Les dérivés de l'ergot de seigle peuvent entraîner des fibroses des séreuses (fibrose rétropéritonéale, fibrose pleurale, constriction péricardique) et des atteintes valvulaires. Cette atteinte valvulaire a été bien montrée en particulier lors de l'utilisation de certains anorexigènes (fenfluramine, phentermine) [1] ou antimigraineux (ergotamine, méthylsergide) [2] et ressemble à celle observée dans les cancers carcinoïdes [3].

### Dopaminergiques

- Lévodopa, précurseur de la dopamine (Modopar, Sinemet).
- Dérivés de l'amantadine (Mantadix).
- Agonistes dopaminergiques :
  - >>> Ergotés :
    - Lisuride (Dopergine, Arolac).
    - Bromocriptine (Parlodel, Bromo-Kin).
    - Pergolide (Celance).
    - Cabergoline (Dostinex).
  - >>> Non ergotés :
    - Ropinirol (Adartrel, Requip).
    - Pramipexole (Sifrol).
    - Piribédil (Trivastal).
- Inhibiteur spécifique de la monoamine oxydase (enzyme impliquée dans le catabolisme de la dopamine), Sélégiline (Déprényl, Ostrasel, Sélégiline).
- Inhibiteur de catéchol-O-Méthyltransférase :
  - >>> Entacapone (Comtan).
  - >>> Tolcapone (Tasmar).

### Anticholinergiques

- Trihexyphénydile (Artane, Parkinane, Trihexy).
- Troptatopine (Lepticur).
- Bipéridéne (Akineton).

Le pergolide doit être prescrit par un neurologue en bithérapie en association avec la lévodopa, en cas d'échec des autres agonistes dopaminergiques, à une dose quotidienne < 5 mg/j. Une échographie cardiaque transthoracique doit impérativement être réalisée avant l'instauration du traitement et renouvelée 3 mois plus tard puis tous les 6-12 mois (ou en cas de signe d'appel).

**Tableau II :** Résumé des recommandations AFSSAPS 2004.

Dès 2002, plusieurs cas de valvulopathies possiblement induites par le pergolide ont été rapportés [4]. Plusieurs cas cliniques ou de petites séries ont ensuite suivi. En 2004, après publication de deux plus larges études [5, 6], les autorités sanitaires américaines (Food and Drug Administration) et françaises (AFSSAPS) ont présenté des recommandations concernant l'utilisation du pergolide (**tableau II**). Tout récemment, deux nouvelles études viennent d'être publiées dans le *New England Journal of Medicine* [7, 8] et renforcent les réserves quant à l'utilisation de ces traitements.

Dans cet article, nous présentons les données de la littérature, les hypothèses physiopathologiques, et tenterons d'émettre quelques recommandations.

## ■ REVUE DE LA LITTÉRATURE

### 1. – Prévalence de l'atteinte valvulaire

Les premiers cas cliniques [4] ont eu le mérite d'alerter médecins et autorités sanitaires sur le risque potentiel de complication valvulaire, mais bien sûr ne permettent aucune évaluation de la prévalence de cette complication. D'autres séries ont suivi et font état d'une prévalence allant de 20 % [9] à 89 % [5]. Toutefois, toutes ces études présentent de nombreux biais : non prospectives, non aveugles, biais de recrutement, échographie non réalisée avant instauration du traitement, choix des contrôles discutables, faibles effectifs (< 100 patients), avec des résultats parfois contradictoires [10].

Les deux dernières études publiées dans le *New England* [7, 8] montrent également une augmentation du risque de valvulopathie associée à l'utilisation du pergolide ou de la cabergoline.

>>> **La première étude** [7] est issue d'une large base de données de médecine générale anglaise (patients ambulatoires) comportant plus de 6 millions de dossiers. Près de 12 000 patients traités pour maladie de Parkinson ont été retrouvés. Parmi ces 12 000 patients, 31 nouveaux cas de valvulopathies ont été identifiés. Ces cas ont été comparés à 666 contrôles

extraits des 12 000 patients parkinsoniens n'ayant pas développé d'atteinte valvulaire, appariés pour l'âge, le sexe et l'année d'entrée dans la base (1 cas pour 25 contrôles). Les résultats retrouvent une augmentation significative du risque de valvulopathies induites par le pergolide ou la cabergoline.

Plusieurs points importants sont à souligner dans cette étude. Tout d'abord, le diagnostic était clinique, sans échographie systématique, à l'origine d'une possible sous-estimation de la réelle incidence des valvulopathies induites. Par ailleurs, l'incidence réelle des valvulopathies induites était relativement faible, de 3 à 4 pour 1 000 patients traités par an.

>>> **La seconde étude** a comparé la prévalence des valvulopathies (mitrales, aortiques et tricuspides) évaluées échographiquement dans deux groupes : un groupe de 155 patients parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques (64 sous pergolide, 49 sous cabergoline et 42 sous agonistes non ergotés) et 90 contrôles (sujets sains ou patients adressés pour bilan cardiovasculaire ou HTA) appariés pour l'âge et le sexe. Là encore, le traitement par pergolide ou cabergoline était associé à une augmentation du risque de valvulopathie. La prévalence des valvulopathies de grade  $\geq 3$  était de 23 % chez les patients traités par pergolide, 29 % chez ceux sous cabergoline, contre 0 % chez ceux traités par agonistes non ergotés et 6 % chez les contrôles.

### *Quelle est la prévalence réelle des valvulopathies induites ?*

Dans leur ensemble, toutes les études suggèrent une augmentation du risque de valvulopathies chez les patients traités par pergolide ou cabergoline et ces deux nouvelles études vont dans le même sens. On est toutefois surpris par la différence de prévalence rapportée : 3 à 4 pour 1 000 dans la première étude contre plus de 20 % dans la seconde.

Une telle discordance ne semble pas pouvoir être uniquement expliquée par la différence de la méthodologie (en particulier diagnostic clinique contre échographie systématique). Une réelle étude prospective avec réalisation d'échographies systématiques avant la mise en route du traitement antiparkinsonien, puis régulièrement, aurait dû être encouragée après la publication des premiers cas (2002). Elle aurait permis de répondre à la question, mais il est probablement trop tard...

### 2. – Facteurs favorisants

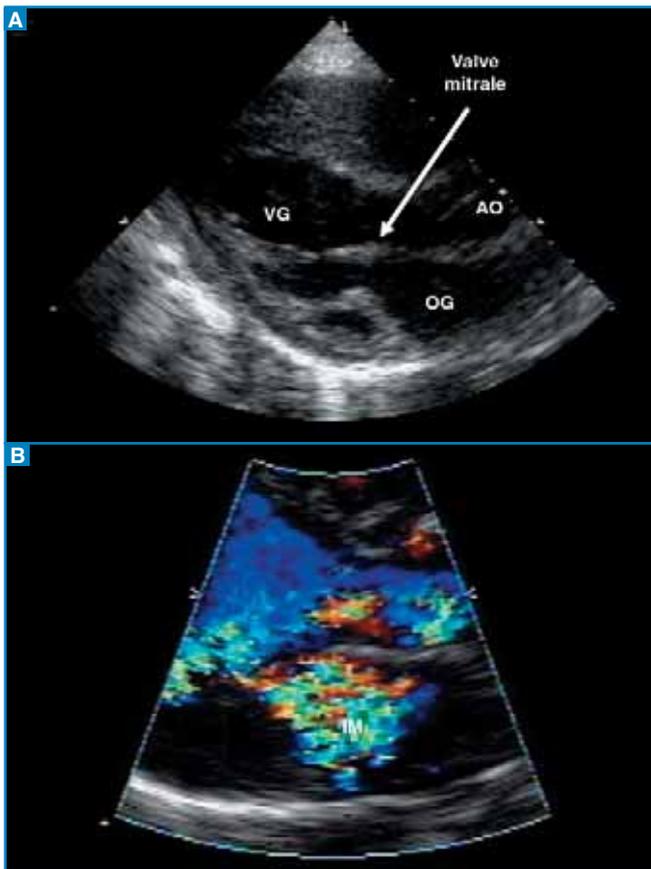
Dans la littérature, le délai entre l'instauration du traitement et l'apparition de la valvulopathie est assez variable, allant de quelques mois à années. Il semble que la dose quotidienne

## ► Valvulopathies

(> 3 mg) et la dose cumulée soient des facteurs importants. D'autres études n'ont toutefois pas retrouvé d'effet dose [9, 11]. Rappelons que la dose quotidienne de pergolide généralement utilisée dans la maladie de Parkinson est 4 mg. L'effet de l'âge, d'une valvulopathie a minima précédant l'instauration du traitement ne sont pas connus.

### 3. – Présentation clinique – Evolution des atteintes valvulaires

L'atteinte valvulaire liée au pergolide (ou à la cabergoline) est typiquement plurivalvulaire. Elle touche les valves mitrales (*fig. 1*), aortiques et tricuspides. Certaines études font état d'une atteinte mitrale préférentielle. Il s'agit d'une dysfonction valvulaire principalement sur le mode régurgitant avec épaissement (*fig. 2*) et rétraction des feuillets et de l'appareil sous-valvulaire limitant le jeu valvulaire. La sévérité de l'atteinte valvulaire est variable et nécessite parfois une correction chirurgicale [4]. Leur évolution après arrêt du traitement médicamenteux reste incertaine mais des cas de régression notable ont été décrits.



**Fig. 1 :** Echographie cardiaque transthoracique (grand axe). La valve mitrale est épaissie (A) et la limitation du jeu valvulaire est responsable d'une fuite importante (B).



**Fig. 2 :** Vue anatomique après remplacement valvulaire aortique. On notera l'important épaissement valvulaire (d'après [6]).

Rappelons qu'il est important d'avoir éliminé les autres causes pouvant être responsables de tableau similaire avant d'imputer le pergolide (syndromes carcinoïdes, atteintes rhumatismales, et autres dérivés ergotés).

### 4. – Lésions anatomiques – Hypothèses physiopathologiques

L'atteinte histologique comporte une fibrose valvulaire sans destruction de l'architecture valvulaire. L'action du pergolide pourrait, comme les autres dérivés ergotés et les syndromes carcinoïdes, être liée à un mécanisme sérotoninergique.

Les dérivés de l'ergot de seigle impliqués dans l'atteinte valvulaire ont une forte affinité pour certains récepteurs sérotoninergiques – 5-HT (2B) – largement exprimés au niveau valvulaire et induisant la prolifération des myofibroblastes. Ce mécanisme d'action est conforté par l'absence de toxicité décrite avec la bromocriptine (1 seul cas dans la littérature) ou le lisuride, deux autres agonistes dopaminergiques ergotés mais qui ont peu ou pas d'effet sur ce récepteur.

### ■ EBAUCHE DE RECOMMANDATIONS – LE POINT DE VUE DU CARDIOLOGUE

Même si leur prévalence reste incertaine, toutes les études sont concordantes et montrent une augmentation du risque de valvulopathies induites par le pergolide. La décision doit être posée au cas par cas après discussion des risques/bénéfices entre patient, neurologue et cardiologue.

- ▶ Toutes les études sont concordantes et font état d'une augmentation de l'incidence des valvulopathies induites par le pergolide et la cabergoline, même si leur incidence exacte est incertaine (de 3 à 4 cas pour 1 000 à plus de 30 %).
- ▶ Le délai entre l'instauration du traitement et l'apparition de la valvulopathie est variable. La dose quotidienne (> 3 mg) et la dose cumulée semblent être des facteurs favorisants importants.
- ▶ L'atteinte est typiquement plurivalvulaire (mitrale, aortique et tricuspide) sur le mode régurgitant avec épaissement et rétraction des feuillets et de l'appareil sous-valvulaire. Sa sévérité est variable et nécessite parfois une correction chirurgicale. Des régressions après arrêt du traitement sont possibles.
- ▶ Les similitudes avec l'atteinte observée dans les syndromes carcinoides fait évoquer un mécanisme sérotoninergique.
- ▶ La décision thérapeutique doit être effectuée au cas par cas. Il semble souhaitable de ne pas introduire de traitement par pergolide ou de le substituer chez les patients déjà traités. S'il est décidé de poursuivre le pergolide, on utilisera les plus petites doses possibles sous stricte surveillance échographique.

Deux situations doivent être distinguées : le patient est déjà sous pergolide et l'instauration d'un traitement par pergolide.

Si le patient est sous pergolide depuis peu ou qu'il a été instauré de première intention, il semble raisonnable de le substituer par un autre antiparkinsonien. Chez les patients à un stade plus évolué de la maladie, l'arrêt du pergolide peut être plus problématique. S'il est décidé de poursuivre le pergolide, on utilisera les plus petites doses possibles (idéalement < 3 mg). Dans tous les cas, une évaluation échographique initiale est impérative, puis régulièrement (6/12 mois) si le pergolide est poursuivi.

Pour les patients chez qui se pose l'indication de l'instauration d'un traitement par pergolide, il convient de privilégier un autre agoniste dopaminergique. ■

## Bibliographie

1. CONNOLLY HM, CRARY JL, MCGOON MD *et al.* Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med*, 1997; 337: 581-8.
2. REDFIELD MM, NICHOLSON WJ, EDWARDS WD, TAJIK AJ. Valve disease associated with ergot alkaloid use: echocardiographic and pathologic correlations. *Ann Intern Med*, 1992; 117: 50-2.
3. BERNHEIM AM, CONNOLLY HM, HOBDDAY TJ, ABEL MD, PELLIKKA PA. Carcinoid heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 2007; 49: 439-51.
4. PRITCHETT AM, MORRISON JF, EDWARDS WD, SCHAFF HV, CONNOLLY HM, ESPINOSA RE. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc*, 2002; 77: 1 280-6.
5. BASEMAN DG, O'SUILLEABHAIN PE, REIMOLD SC, LASKAR SR, BASEMAN JG, DEWEY RB Jr. Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation. *Neurology*, 2004; 63: 301-4.
6. VAN CAMP G, FLAMEZ A, COSYNS B *et al.* Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet*, 2004; 363: 1 179-83.
7. SCHADE R, ANDERSOHN F, SUISSA S, HAVERKAMP W, GARBE E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med*, 2007; 356: 29-38.
8. ZANETTINI R, ANTONINI A, GATTO G, GENTILE R, TESEI S, PEZZOLI G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2007; 356: 39-46.
9. JUNGHANS S, FUHRMANN JT, SIMONIS G *et al.* Valvular heart disease in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists: a reader-blinded monocenter echocardiography study. *Mov Disord*, 2007; 22: 234-8.
10. KIM JY, CHUNG EJ, PARK SW, LEE WY. Valvular heart disease in Parkinson's disease treated with ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord*, 2006; 21: 1 261-4.
11. PERALTA C, WOLF E, ALBER H *et al.* Valvular heart disease in Parkinson's disease vs. controls: An echocardiographic study. *Mov Disord*, 2006; 21: 1 109-13.