

## Les antiparkinsoniens

### 1- Maladie de Parkinson

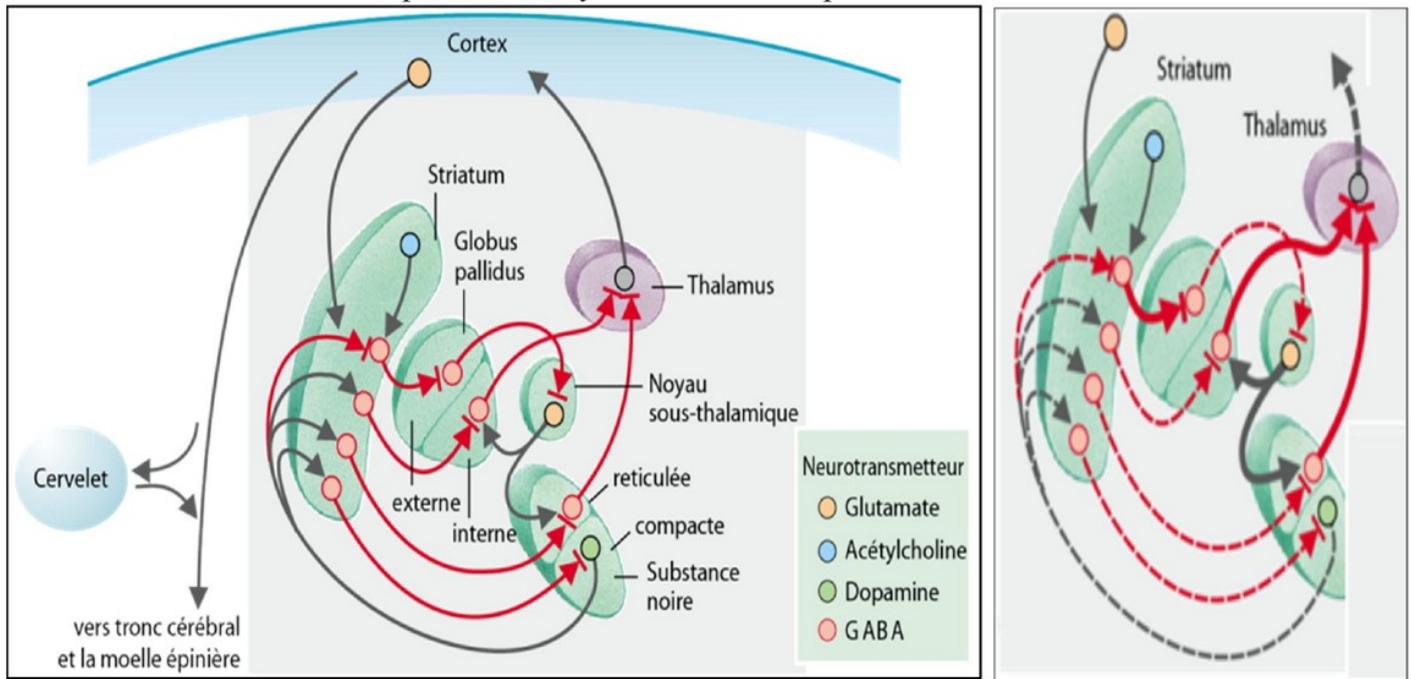
Maladie neuro-dégénérative touchant la voie les ganglions de la base (striatum, pallidum et la substance noire) surtout la voie nigro-striée. Décrite sous le nom de Paralyse agitante évolue progressivement vers l'invalidité. Se manifeste après disparition de 70-80% des neurones dopaminergiques. La perte des cellules s'effectue vraisemblablement, en partie, par apoptose

### 2- Physiopathologie

Le fonctionnement moteur normal fait intervenir des mécanismes de stimulation et d'inhibition par différents neurotransmetteurs : Dopamine, acétylcholine, glutamate, GABA

La stimulation et l'inhibition agissent sur le cortex qui finalement contrôle les mouvements

Un déséquilibre entre les influences activatrices et inhibitrices se répercute de façon durable sur la motricité : Une inhibition trop forte du noyau sous-thalamique



Les neurones dopaminergiques activent de façon indirecte du thalamus (motricité)

L'absence des neurones dopaminergique donne une inhibition du thalamus (diminution de la motricité). L'inhibition du thalamus étant en partie activé par l'ACH du striatum (excès relatif) augmente l'inhibition du thalamus

**Inhibition excessive du thalamus** → les symptômes typiques

### 3- Symptomatologie :

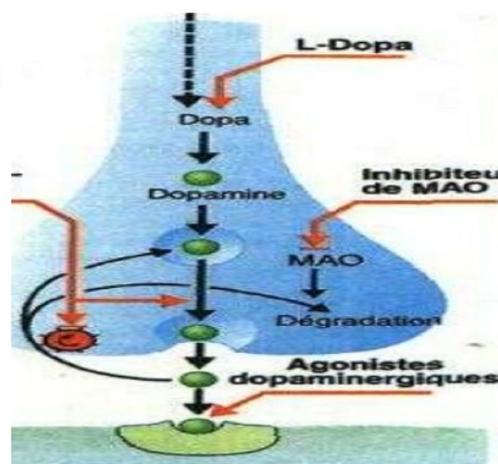
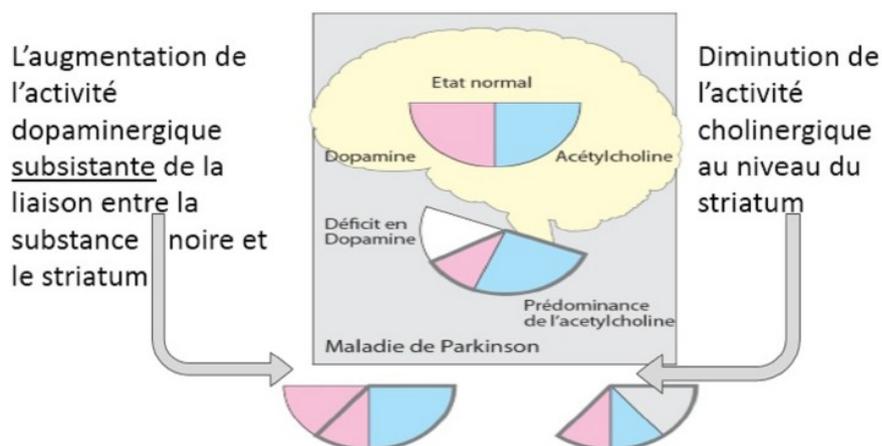
- **Réduction de la motricité volontaire** : déclencher un mouvement avec peine
- **Tonus musculaire massivement augmenté** : rigidité musculaire
- **Tremblement au repos** / (4-8/sec), mouvement alternés des doigts et des mains
- **Hypokinésie** : stature légèrement voutée

### 4- Classification des médicaments :

Précurseurs de la dopamine (L-DOPA) ; Agonistes dopaminergiques

Amantadine, Inhibiteurs enzymatiques, Anticholinergiques

## Les antiparkinsoniens



### - Les Médicaments « Dopaminergiques »

Leur rôle est d'**augmenter** l'activité des neurones dopaminergiques qui ne sont pas détruits

Pour être **actifs**, ils nécessitent qu'une partie des neurones dopaminergiques reste **fonctionnelle**

**La LEVODOPA** : la molécule la plus active dans le traitement de la maladie de Parkinson (mais non seule, doit être associée aux inhibiteurs périphériques de la L-dopa décarboxylase). Agit en augmentant la production et l'effet de la Dopamine de manière physiologique

### - Inhibiteurs périphériques de la L-dopa décarboxylase

Associées à la L-dopa : La Carbidopa ou le Bensérazide

**lévodopa + bensérazide**: MODOPAR<sup>®</sup>, LP, **lévodopa + carbidopa** : SINEMET<sup>®</sup>, LP

Ces inhibiteurs ne passent pas la BHE. Ils réduisent considérablement les effets indésirables périphériques. Lorsque la perte neuronale devient critique, dopathérapie seule ne permet plus d'assurer une **stimulation dopaminergique stable**.

### Effets indésirables

Effets centraux : Effet On/Off : fluctuation de l'effet, Inhibition de la sécrétion de prolactine

Effets périphériques : troubles du rythme (CI),

Effets à long terme : perte progressive d'efficacité : Dyskinésie, épuisement de fin de dose (- durée d'action). Il faut un bon maniement vu la neurotoxicité de L-dopa

### - Les agonistes dopaminergiques

Stimulent les neurones post synaptiques D2. Actifs même en cas de dégénérescence avancée des neurones dopaminergiques → patients jeunes, stade tardif en association. Première intention, en monothérapie ou en association avec L-DOPA. Action plus prolongée ( 8h → 24h).

On a les dérivés ergotés et les dérivés non ergotés

### - Les dérivés ergotés

**Bromocriptine** PARLODEL<sup>®</sup>: Agoniste D2, alpha adréno-lytique, agoniste sérotoninergique.

peut être indiqué dans galactorrhée, gynécomastie

**Lisuride** DOPERGINE<sup>®</sup>, **Cabergoline**, **Pergolide** CELANCE<sup>®</sup> retiré du marché en 2011

### - Les dérivés non ergotés

Pramipexole, LP, Ropinirole REQUIP<sup>®</sup> LP, Rotigotine patch

### Effets indésirables

IDM, AVC (Bromocriptine), œdèmes des membres inférieurs (lisuride, ropinirol), fibrose rétro-péritonéale

**Interactions** : Antagonistes dopaminergiques, Inducteur et inhibiteur des cytochromes P450

## Les antiparkinsoniens

### Amantadine

Elle inhibe la recapture de la dopamine et effet dopamimétique direct post-synaptique, antagoniste des récepteurs NMDA, effet antimuscarinique).

L'effet antiparkinsonien qui s'exerce surtout sur l'akinésie et l'hypertonie. Effet modéré et s'épuise en quelques mois (tolérance). Nécessite pour son activité un réseau dopaminergique « En état de marche ». Elle est active et utile lors des premiers mois de la maladie

### Effets indésirables

Ils sont dose-dépendants : œdèmes des membres, dyspnées, toux,

Maniement : ne pas prescrire chez un sujet déjà grippé (+ résistance)

### Les inhibiteurs de la MAO-B

Prolongent l'effet thérapeutique de la L-DOPA en inhibant les enzymes de sa dégradation

**Sélégiline : DEPRENYL®** : inhibiteur sélectif et irréversible de la MAO-B. augmente l'effet de la L-DOPA et permet d'en réduire la dose et l'effet On/Off. Indiqué dans la phase initiale de la maladie pour retarder de quelques mois le recours à la L-DOPA en association à la L-DOPA afin de renforcer son action et diminuer sa posologie, en stade des fluctuations de fin de dose afin de prolonger son action

**Contre indiqué** : analgésiques : syndrome sérotoninergique

**Rasagiline** : plus puissant, effet neuroprotecteur

### Les inhibiteurs de la COMT

**L'entacapone Comtan®** : Inhibiteur sélectif et réversible de la COMT. Pas de passage de la B.H.E : augmentent la demi-vie de la DOPA et la biodisponibilité. Doit être administrée avec chaque prise de L- dopa. Associé pour le traitement des fluctuations d'effet d'intensité modérée (augmentation de la durée des périodes on).

**Contre-indication** : + inhibiteurs MAO A et B

**La Tolcapone**: passe la B.H.E, risque hépatotoxique, n'est pas recommandée en première intention

*lévodopa, carbidopa, entacapone* : STALEVO®

-

### - Les Agents Anticholinergiques

Ils réduisent l'hyperactivité cholinergique striatale résultant de la réduction du tonus inhibiteur

Effets thérapeutique modeste (stade précoce). Ils améliorent le tremblement. Nécessitent d'augmenter graduellement la dose initiale

**Trihexyphénydyl : ARTANE®, Scopolamine, Benzatropine, Bipéridène, Orphenadrine,**

**Effets secondaires** : dose dépendant : effets atropiniques centraux et périphériques

**Contre-Indications** : Hypertrophie de la prostate, maladies gastro-intestinales obstructives, glaucome à angle fermé. Ne jamais commencer un traitement avec une forme LP ou interrompre un traitement de manière brutale. Ne pas associer avec les psychotropes qui majorent les effets confusionnels

### 5- Utilisation clinique

Il faut prendre en compte que la maladie va en **s'aggravant**. Le traitement mettant en place les mécanismes physiologiques va en **perdant de l'efficacité**. La nécessité de traiter la maladie dépend du **degré de gravité et d'handicap**. L'instauration du traitement est toujours **progressive**

#### Adaptation posologique de L Dopa –inhibiteur de de la dopa décarboxylase

Il est recommandé de débiter le traitement par 50 mg de L- dopa 3 à 4 fois par jour et d'augmenter progressivement la posologie par palier de 1/2 comprimé tous les 1 à 2 jours jusqu'à atteinte de la posologie optimale 400- 700 mg/j.

## Les antiparkinsoniens

Il est recommandé de prendre la L- dopa à jeun (30 minutes avant le repas) ou avec peu de nourriture (pauvre en protéines). L'apparition de mouvements anormaux signe un surdosage. La persistance de rigidité et d'akinésie est synonyme de posologie insuffisante.

Pour les fluctuations d'efficacité de type fin de dose : fractionner les prises au cours de la journée ou d'utiliser les formes galéniques LP ou ajouter d'autres médicaments (ICOMT, IMAOB, agoniste dopaminergique).

### 8.2 Adaptation posologique des agonistes dopaminergiques

Démarrer avec une petite dose et d'augmenter la posologie très progressivement par paliers de 1 comprimé tous les 2 jours –semaine. La posologie quotidienne est fractionnée en 3 prises au milieu des repas. Si l'effet n'est pas atteint changer de molécule dans la classe.

L'apparition d'épanchements pleuraux et de fibroses rétropéritonéales au long cours, nécessite l'arrêt du traitement. Une réduction posologique s'impose en cas de détérioration mentale ou affections cardiovasculaires sévères

### 8.3 Adaptation posologique en fonction de l'âge

#### Sujets moins de 60 ans

Débuter par un agoniste dopaminergique utilisé aux doses maximales tolérées avant d'introduire la L- dopa (à dose faible). L'efficacité de la monothérapie par agoniste est limitée dans le temps (3 ans en moyenne) et une fois les doses maximales tolérées d'agoniste atteintes, l'adjonction de L- dopa ( $\pm$  ICOMT et/ou IMAO- B) est nécessaire

#### Sujets plus de 70 ans :

L'utilisation en première intention de la L- dopa progressivement : amélioration pendant 2-5 ans puis apparition de fluctuations motrices et dyskinésie.

