

8-Antiparkinsoniens

La maladie de Parkinson est une maladie **neurodégénérative chronique et progressive** du SNC, touchant initialement les **neurones dopaminergiques** (**système extra-pyramidal**).

Il s'agit de la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente, L'étiologie est inconnue mais certainement **multifactorielle (toxique++ MPTP)** conduisant à la production de radicaux libres (stress oxydatif) et à la **mort neuronale**. Sans être héréditaire, la maladie se manifeste le plus souvent dans certaines familles.

1 Epidémiologie

6,3 millions de personnes dans le monde avec répartition à l'échelle de la planète relativement homogène.

Dans les vingt-cinq prochaines années, le nombre de personnes souffrant de la maladie de Parkinson devrait doubler :

Prédominance masculine (55 hommes pour 45 femmes)

Age de début : autours de 60 ans

Espérance de vie quasi-normalisée

Facteurs de risque :

- **Habitat en zone rurale dans les pays industrialisés** (exposition à des pesticides, présence de métaux dans l'environnement)
- Consommation d'eaux de source
- **Absence de tabagisme**
- ATCD familial

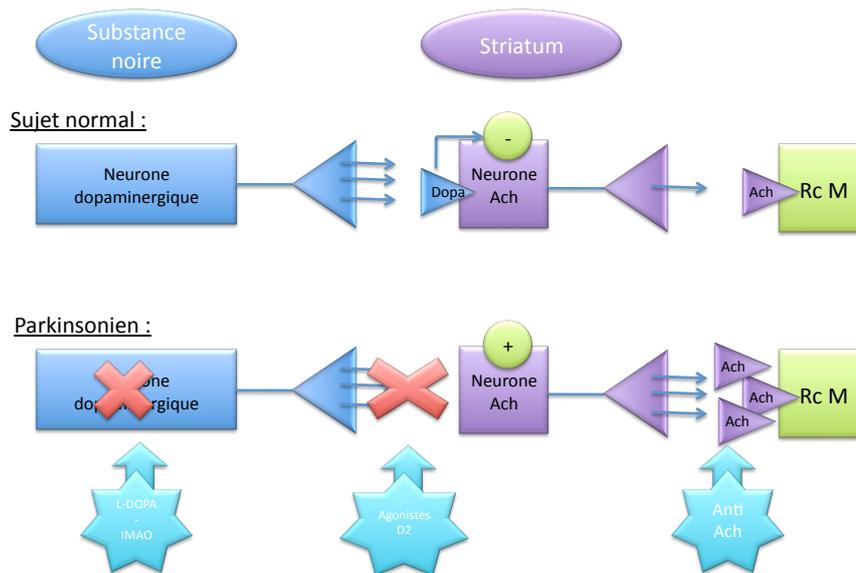
2 Physiopathologie

On a une **destruction des neurones dopaminergiques** entraînant donc une **dégénérescence** de la **voie nigro-striée** (noyaux gris centraux, substance noire, noyau caudé, etc...)

Il en résulte :

- ⇒ Une **diminution** de la **transmission dopaminergique**
- ⇒ un **défaut d'inhibition** (via les récepteurs D2 striataux) de la **voie striato-pallido-nigrale** qui se caractérise en particulier par un emballement du noyau sous thalamique.
- ⇒ Une **augmentation** de l'**AcétylCholine**.

Section 5 item 8



Note : trop de dopamine : donne la **chorée de Huntington**.

3 Diagnostic

Les critères cliniques habituellement retenus dans la littérature sont les **trois signes cardinaux** de la maladie :

- **Akinésie**
rareté et **lenteur des mouvements** (élément précoce du tableau clinique)
le patient est immobile, visage inexpressif, mimique réduite
- **Hypertonie musculaire extrapyramidale**
rigidité qui peut céder par à-coups (aspect de roue dentée)
attitude générale en flexion qui donne un aspect penché en avant
marche d'un seul bloc, sans souplesse, à petits pas
- **Tremblement de REPOS**

Diagnostic différentiel

On a :

- ⇒ début **UNILATERAL**
- ⇒ **réponse marquée à la DOPA+++**
- ⇒ évolution lente, supérieure à 9 ans

- Syndrome parkinsonien **dû aux neuroleptiques** (cas le plus fréquent)
- Maladie à corps de Lewy associée précocément à une "démence" avec hallucinations visuelles.
- Maladie de Wilson (**surtout chez un sujet inhabituellement jeune => recherche du cuivre et IRM cérébrale**).

4 Conduite thérapeutique

Traitement médicamenteux

On peut envisager deux objectifs distincts :

- ⇒ le **traitement neuroprotecteur** visant à **prévenir ou ralentir la mort neuronale** pour freiner l'évolution de la maladie.

- ⇒ le **traitement symptomatique** visant à traiter les symptômes une fois apparus et qui consiste à corriger les troubles moteurs, non moteurs (dépression, troubles du sommeil...) et les **complications de la dopathérapie**.

Actuellement, aucun médicament n'a démontré d'efficacité sur la progression de la maladie : **il n'existe pas de traitement curatif de la maladie.**

Exercices physiques

La pratique régulière d'exercices, (éventuellement dans le cadre d'activités physiques adaptées) est essentielle **pour maintenir mobilité, flexibilité, équilibre** et pour combattre les effets et symptômes secondaires. De plus, la **pratique régulière d'un sport** permet **d'augmenter la sécrétion naturelle de dopamine**.

Rééducation fonctionnelle

La rééducation occupe une place majeure dans la vie du parkinsonien

Traitement chirurgical

Un traitement chirurgical des symptômes par implantation **d'électrodes de stimulation** est disponible depuis 1998 en Europe, 2000 aux États-Unis. Une électrode est implantée dans le noyau **subthalamique**, et un neuro-stimulateur y envoie des **impulsions électriques**, ce qui semble rétablir le **fonctionnement normal du système**. Les critères d'efficacité de cette neurochirurgie sont très stricts et concernent de l'ordre de 10% à 15% des patients, regroupant les formes dites "sévères" de la maladie.

Ce traitement est très efficace sur les tremblements, ~~mais n'a aucun effet sur l'akinésie~~. Il s'adresse aux tremblements invalidants et pharmacorésistants.

Candidats :

- maladie évoluant **depuis + de 5 ans**
- absence de signes cognitifs et de troubles psychiatriques
- persistance d'une **bonne sensibilité à la L-Dopa**
- existence de pathologies associées, en générale dues à l'âge
- âge pas un critère discriminant
- qualité du contexte socio-familial

Les anti-parkinsoniens

MEDICAMENTS AUGMENTANT LES QUANTITÉS DE DOPAMINE CENTRALE

1 La L-DOPA

Dopamine ne **pénètre pas dans le cerveau** on a donc recours à son précurseur, **la L-Dopa**. Elle est efficace à long terme sur la **triade symptomatique "tremblement - rigidité - ralentissement"**.

C'est le médicament le plus utilisé car le plus actif. Seul le **stéréoisomère lévogyre est actif**. Mais on assiste à un **épuisement de l'effet en 2 à 10 ans** due à **raréfaction des neurones dopaminergiques**.

Il s'agit d'un précurseur de la dopamine capable de **traverser la barrière hémato-encéphalique**. Elle y est décarboxylée en dopamine et stockée à l'intérieur des neurones.

La décarboxylation périphérique interdisant le passage encéphalique et étant la source d'effets indésirables (hypotension artérielle, nausées et vomissements), l'association de la L-DOPA à des **inhibiteurs de la décarboxylase périphérique** a été généralisée dans les années 70. Actuellement, la dopa seule n'est plus utilisée.

- SINEMET® = L-Dopa + Carbidopa
- MODOPAR® = L-Dopa + Bensérazide
- STALEVO® = SINEMET® + COMTAN

Il faut **augmenter très progressivement des dose**, surtout chez pers âgée, par paliers, jusqu'à **dose minimale efficace**, les prises sont fractionnées (3 à 6/j), et prises en dehors des repas.

Indication

Dans la maladie de **Parkinson ++** elle va agir surtout sur **l'akinésie et l'hypertonie** (elle est peu active sur les tremblements).

Pharmacocinétique

Absorption : Résorption duodénale, réduite par les protéines alimentaires, **la biodisponibilité orale est faible (15%)**, pic plasmatique en 1 à 10 heures,

Distribution : Le passage hémato-encéphalique se fait par transport actif, En réalité, seule une faible partie de L-Dopa administrée pénètre dans le cerveau.

Métabolisme : Métabolisation complexe, la + grande partie, environ 95%, est rapidement décarboxylée par la LDDC des tissus périphériques

Élimination : **urinaire rapide sous forme de métabolites**. Demi-vie plasmatique très courte →
Forme LP

Les complications de la Dopathérapie

1. Les complications motrices

L'effet de la LDOPA **est très net au début de la maladie** avec une amélioration continue au long du nyctémère.

Cette période dure en général quelques années et fait place ensuite à une période de fluctuations dans l'état du patient.

On distingue donc 3 étapes évolutives à la Dopathérapie :

- ⇒ La **"lune de miel"** qui est une période variant de 3 à 8 ans et qui se définit par une vie pratiquement normale (effet maximal de la L-Dopa).
- ⇒ La période des **fluctuations** : akinésie et dyskinésie.
- ⇒ La période de la **perte d'efficacité de la L-Dopa**.

Les **complications motrices**, parfois sévères, à type de fluctuations motrices et de dyskinésies, **apparaissent dans 86 % des cas** après la période de "lune de miel", **souvent 5 à 10 ans après le début du traitement**.

Consensus : ne pas commencer d'emblée un traitement massif par la L-DOPA.

Types de complications motrices :

- **Les fluctuations motrices**
Phénomène **« on-off »** ou « yo-yo » : Blocages et déblocages surviennent au hasard.
- **Les dyskinésies**
Elles sont caractérisées par des postures dystoniques ou des mouvements de grande amplitude de type choréique ou ballique.
- **L'instabilité posturale et l'enrayage cinétique (« freezing »)**

Traitement des fluctuations

- **Fractionner les doses :**
Efficace sur l'akinésie de fin de dose et les mouvements anormaux involontaires
- **Donner des formes à libération prolongée :**
L'association de **formes retard** permet d'améliorer les effets « on-off » mais du coup les concentrations administré **augmentent plus linéairement**, il faut donc associé à ces formes **des formes à libération rapide**.

ATTENTION : il ne **faut pas augmenter la dose totale** au risque de voir des pathologies type **choréïques**.

- **Utiliser des adjuvants**
Les agonistes dopaminergiques : très employés pour renforcer et prolonger l'action de la LDOPA, donc raccourcir durée phases off.
 - ⇒ Apomorphine SC
 - ⇒ Entacapone
 - ⇒ Amantadine

2. Les problèmes d'autonomies

Ils peuvent **être** aggravées ou améliorées par traitement anti-parkinsonien.

Hypotension orthostatique : souvent iatrogène,

- bas de contention, augmentation apports sodés, adaptation du traitement
- symptomatique : **midodrine** GUTRON®

Troubles urinaires : pollakiurie nocturne et urgence mictionnelles

Troubles sexuels : impuissance, hypersexualité

Troubles digestifs : constipation, dysphagie

Hypersalivation, hypersudation

Nausées et vomissements induits par la L-DOPA ou les agonistes dopaminergiques : **dompéridone** MOTILIUM®

3. Les troubles thymiques et cognitifs

Troubles cognitifs : 20-30% formes évoluées.

ATTENTION : ne pas donner au **personnes âgées** car risque d'aggravation des troubles cognitifs.

La dépression atteint pratiquement **un patient parkinsonien sur deux**.

Elles peuvent être traitées par les **antidépresseurs tricycliques** dont les propriétés anticholinergiques sont favorables mais **qui peuvent aggraver une confusion**.

L'amitryptiline **LAROXYL**®, l'imipramine **TOFRANIL**® et le clomipramine (**ANAFRANIL***), la miansérine **ATHYMIL**®.

"psychose dopaminergique" : hallucinations, surtout visuelles

Elles peuvent apparaître **spontanément ou être favorisées par la thérapeutique** (L-DOPA, anticholinergiques, agonistes dopaminergiques). Elles seraient liées à une **stimulation excessive des récepteurs dopaminergiques**.

Elles sont rencontrées généralement en fin d'évolution ou lorsqu'il existe des troubles cognitifs.

Ces manifestations sont traitées des neuroleptiques atypiques :

- ⇒ **clozapine** **LEPONEX**® mais très grands risques d'agranulocytose.
- ⇒ olanzapine **ZYPREXA**®
- ⇒ risperidone **RISPERDAL**® à petite dose

4. Troubles du sommeil

Fragmentation du sommeil, insomnie d'endormissement, syndrome des jambes sans repos, apnée du sommeil, troubles du sommeil paradoxal, hallucinations visuelles nocturnes, somnolence diurne

Pour résumer :

Effets indésirables

- Nausées, vomissements
- **Hypotension orthostatique**
- Troubles psychiques, états confusionnels

Section 5 item 8

- Troubles du sommeil
- Risques de dépression
- **Risque développer des addictions** (lié au plaisir engendré par l'action de dopamine : le patient va dévier sexuellement ou se mettre au jeu.).
- Troubles cognitifs
- Troubles Urinaires
- Troubles sexuels

Contre indications

- **Psychose graves**
- Infarctus du myocarde
- **Association aux IMAO, neuroleptiques et vitamine B6** (diminue l'absorption de la Dopa) et avec les anti hypertenseurs (aggravation de l'hypotension orthostatique).
- Troubles vasculaires : **hypotension orthostatique**

2 Les agonistes dopaminergiques

A l'inverse de la L-DOPA, leur **activité pharmacologique est indépendante du stock de neurones dopaminergiques** puisqu'ils agissent directement sur les **récepteurs post-synaptiques** qui restent, au moins en partie, préservés au cours de la maladie.

Certains effets indésirables restent **cependant communs** aux agonistes dopaminergiques et à la L-DOPA, en particulier les **effets psychiatriques (confusion, hallucinations)**. Ils seraient liés à une stimulation des récepteurs **cortico-limbiques D3 et D4**, mais peut-être également **sérotoninergiques**.

On distingue deux classes parmi ces produits :

Les dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle ou "**ergopeptines**" (les plus anciens) :

Ils possèdent, outre des propriétés **agonistes dopaminergiques sur les récepteurs D1 et D2**, des propriétés **alpha adrénergiques ou sérotoninergiques**, responsables d'effets indésirables pouvant être graves (vasoconstriction et nécrose).

Les composés synthétiques plus spécifiques des récepteurs D (moins d'effets indésirables, **REQUIP®**, **APOKINON®**)

Indication dans la maladie de parkinson

- ⇒ Traitement **de première intention en monothérapie**.
- ⇒ Traitement de **première intention associé à la lévodopa** (dans ce deuxième cas, afin de diminuer la dose de chacun des produits actifs et de retarder l'apparition des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux).
- ⇒ **Inefficacité d'emblée de la dopathérapie**.

Les agonistes dopaminergiques ont **une efficacité habituellement moins prononcée** que celle de la L-DOPA, mais toutes les études réalisées **soulignent une moindre incidence d'effets moteurs indésirables**, que ces médicaments soient utilisés en monothérapie ou en association à la L-DOPA, qui est ainsi généralement utilisée à des doses inférieures qu'en monothérapie. Ils partagent les **mêmes effets secondaires**, digestifs notamment, habituellement réversibles sous dompéridone, et psychiatriques (confusion, hallucinations, délire, insomnie...), qui les font déconseiller chez les parkinsoniens âgés.

Effets secondaires

Les agonistes dopaminergiques à effets centraux ont des effets indésirables communs mais dont la fréquence et l'importance diffère selon les produits et dépend de la durée d'utilisation.

- ⇒ **Nausées, vomissements +++**
- ⇒ Accès de sommeil diurne (accidents de la route)
- ⇒ **Hypotension orthostatique, collapsus +++**
- ⇒ Valvulopathies cardiaques
- ⇒ **Confusion, hallucinations +++**
- ⇒ Syndrome de Raynaud

Contre-indications

- ⇒ Hypotension orthostatique
- ⇒ Démence, troubles cognitifs, hallucinations

IAM

- ⇒ **Déconseillées** : macrolides, dérivés de l'ergot de seigle et autres vasoconstricteurs, neuroleptiques et apparentés, sympathomimétiques.
- ⇒ **Aprendre avec précautions** : anticholinergiques (troubles psychiques accrus)

Pour les médicaments voir le graphique.

Inhibiteurs enzymatiques

Le concept de ces médicaments est de prolonger l'effet thérapeutique de la L-DOPA en inhibant les enzymes participant à sa dégradation.

2 cibles enzymatiques :

- ⇒ MAO B
- ⇒ Catéchol-O-Méthyl Transférase : COMT

1 Les IMAO B

Sélégiline DEPRENYL® Cp 5 mg

C'est un inhibiteur **non compétitif sélectif de la MAO-B**. Ce produit possède un léger effet symptomatique propre et **prolonge effectivement la durée d'action de la L-DOPA**.

On **augmente progressivement la posologie** jusqu'à 10 mg/j en 2 prises

Indication

La sélégiline peut être utilisée en **monothérapie** chez les patients **récemment diagnostiqués** ou en association à la lévodopa (elle même associée à un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique).

Pharmacocinétique

Il traverse **bien** la barrière **hémato-encéphalique**, sa demi-vie plasmatique est longue, de l'ordre de 40 heures, mais l'effet thérapeutique l'est encore plus, puisque **lié au turn-over de la MAO**, voisin de 10 jours.

Absorption : Resorption digestive rapide (30 minutes),

Distribution : forte liaison aux protéines plasmatiques avec concentration intra-érythrocytaire,

Métabolisme : en L-amphétamine et en L-métamphétamine et dans les dérivés hydroxylés correspondants.

Élimination : lente essentiellement par voie urinaire. Demi vie de 20 à 60 heures.

Effets secondaires

Il y en a peu

Contre-indications

- hypersensibilité connue à la sélégiline ou un des excipients du produit
- **insuffisance hépatique ou rénale**
- ulcère gastrique ou duodéal

Associations avec

- **les autres IMAO**
- les opioïdes
- la venlafaxine EFFEXOR®
- les triptans qui sont métabolisés par la MAO et ne doivent pas être administrés avant au moins 24 heures après l'arrêt de la sélégiline

2 Les ICOMT

1 seul produit actuellement utilisé : **Entacapone COMTAN®** cp 200mg

200mg avec chaque dose de L-Dopa sans dépasser x10/j

Ils entraînent **l'augmentation de la biodisponibilité de la L-DOPA** et de sa demi-vie plasmatique.

Indication

Adjuvant aux traitements standards par L-DOPA chez des patients atteints de la maladie de Parkinson avec **fluctuations motrices de fin de dose**.

Pharmacocinétique

Absorption : **biodisponibilité orale 35 %**, pic plasmatique en 1 h, effet de 1^{er} passage hépatique important,

Distribution : **forte liaison à l'albumine plasmatique (98%)**,

Elimination : demi-vie de 30 minutes.

Effets secondaires

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'entacapone sont liés à **l'augmentation de l'activité dopaminergique** et se produisent le plus souvent en **début de traitement**. **La réduction de la posologie de la lévodopa** permet de diminuer la sévérité et la fréquence de ces effets.

- ⇒ Dyskinésies
- ⇒ Nausées, Diarrhée, douleurs abdominales, sécheresse de la bouche, constipation, vomissements
- ⇒ Coloration des urines
- ⇒ Fatigue, hypersudation, chute
- ⇒ Insomnies, hallucinations, confusion, rêves anormaux

Contre-indications

- ⇒ Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- ⇒ **Insuffisance hépatique**
- ⇒ **Phéochromocytome**
- ⇒ **IMAO selectifs et non selectifs**
- ⇒ **Antécédents de syndrome malin des neuroleptiques** (SMN) et/ou de rhabdomyolyse non traumatique.

Note : tolcapone : surveiller les ASAT et ALAT !

Les « augmentateurs » de Dopamine

Amantadine MANTADIX®

L'amantadine, utilisée **comme antiviral** dans le traitement de **la grippe de type A**, s'est révélée posséder des propriétés antiparkinsoniennes. Elle agit en **augmentant la libération de dopamine**. Il s'agit toutefois d'un **antiparkinsonien mineur**, utilisé seul dans les **formes débutantes ou associé à un autre antiparkinsonien pour en compléter l'effet**.

Effets indésirables : insomnie, nervosité, nausées, anorexie, hypotension, rarement troubles de type psychotique.

L'effet antiparkinsonien qui s'exerce surtout sur l'akinésie et l'hypertonie, est **modéré et s'épuise en quelques mois**. Le délai d'action est d'environ deux semaines et l'efficacité est inconstante.

Posologie : 100 à 400 mg en 2 ou 3 prises

Médicaments réduisant l'hyperactivité cholinergique : les Anticholinergiques

Ils réduisent **l'hyperactivité cholinergique striatale** résultant de la réduction du tonus inhibiteur dopaminergique. Classiquement, ils sont sensés agir préférentiellement **sur la rigidité et le tremblement**.

Ce sont des **antagonistes muscariniques** au niveau central et périphérique.

Trihexyphénidyle **ARTANE®**, **PARKINANE®**
Tropatépine **LEPTICUR®**
Bipiridène **AKINETON®**

Indications

- ⇒ Monothérapie dans les **formes trémulantes pures** de la maladie de Parkinson
- ⇒ En **association avec la L-Dopa** dans les autres formes
- ⇒ Dans le **syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques** : ce sont les seuls anti-parkinsoniens efficaces dans cette indication.

Pharmacocinétique

Absorption : résorption digestive rapide et importante,

Distribution : passage transplacentaire et dans le lait maternel.

Métabolisme : inactivation hépatique partielle (hydrolyse enzymatique).

Élimination : **urinaire**.

Effets secondaires

- **Glaucome à angle fermé**
- Rétention urinaire
- **Bouche sèche**
- Constipation
- Troubles de l'accommodation (+ mydriase)
- Troubles mnésiques, **confusion**, hallucinations

Contre-indications

- Glaucome à angle fermé
- Adénome prostate
- Constipation sévère
- Age > 70 ans, Troubles cognitifs, hallucinations

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Principes

- **Retarder** le plus possible la mise sous dopa
- ne traiter **qu'en cas de retentissement fonctionnel**
- Quand la dopa est nécessaire, tendre vers la **dose minimale efficace**
- Augmenter très progressivement les doses
- Respecter des **paliers thérapeutiques**
- Préférer un **sous dosage** à un surdosage
- Influence de l'âge du patient

Traitements ultérieurs (en cas de perte d'efficacité)

⇒ **Fractionner la DOPA**

⇒ **Associer la Dopa aux agonistes :**

⇒ Associations :

- Dopa + agoniste : diminuer les « OFF »
- Dopa + ICOMT : augmenter les « ON »
- Dopa + amantadine : dyskinésies milieu

⇒ Changer d'Agoniste

Démence :

- ⇒ rivastigmine EXELON®
- ⇒ clozapine LEPONEX®

METTRE LE SCHEMA DE LA PROF !!!!!