

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.

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

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 **défait d'inhibition** (via les récepteurs D2 striataux) de la **voie striato-pallidonigrale** qui se caractérise en particulier par un emballement du noyau sous thalamique.
- Une **augmentation** de l'**AcétylCholine**.

Diagnostic

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

1) **Akinésie**

- rareté et **lenteur des mouvements** (élément précoce du tableau clinique) le patient est immobile, visage inexpressif, mimique réduite

2) **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

3) **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).**

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.***

Conduite thérapeutique

- **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**

Conduite thérapeutique

- **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 neurostimulateur 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

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.

1 La L-DOPA

- **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.

1 La L-DOPA

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

Les complications de la Dopathérapie

- 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**.

Les complications de la Dopathérapie

- **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 »)**

Les complications de la Dopathérapie

- **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 choréiques.**
- **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

Les complications de la Dopathérapie

- **2. Les problèmes d'autonomie :**
- 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®**

Les complications de la Dopathérapie

- **3. Les troubles thymiques et cognitifs**
- **Troubles cognitifs** : 20-30% formes évoluées.
- **ATTENTION** : ne pas donner aux **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'amitriptyline **LAROXYL®**, l'imipramine **TOFRANIL®** et la 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

Les complications de la Dopathérapie

- **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

Les complications de la Dopathérapie

- **Effets indésirables**
- - Nausées, vomissements
- - **Hypotension orthostatique**
- - Troubles psychiques, états confusionnels
- 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 LDOPA, 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**.

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 LDOPA, 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.

- **A prendre avec précautions** : anticholinergiques (troubles psychiques accrus)

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.
- **Elimination** : lente essentiellement par voie urinaire. Demi vie de 20 à 60 heures.

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).
- **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 1er passage hépatique important,
- **Distribution : forte liaison à l'albumine plasmatique (98%)**,
- **Élimination : demi-vie de 30 minutes**.

2 Les ICOMT

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

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®**
- Biperidène **AKINETON®**

Médicaments réduisant l'hyperactivité cholinergique : les Anticholinergiques

- **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 antiparkinsoniens
- 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.

Médicaments réduisant l'hyperactivité cholinergique : les Anticholinergiques

- **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®