

LES MEDICAMENTS ANTIPARKINSONIENS

DOCTEUR THOMAS EMMANUEL
CH PAYS DE MORLAIX - NEUROLOGIE

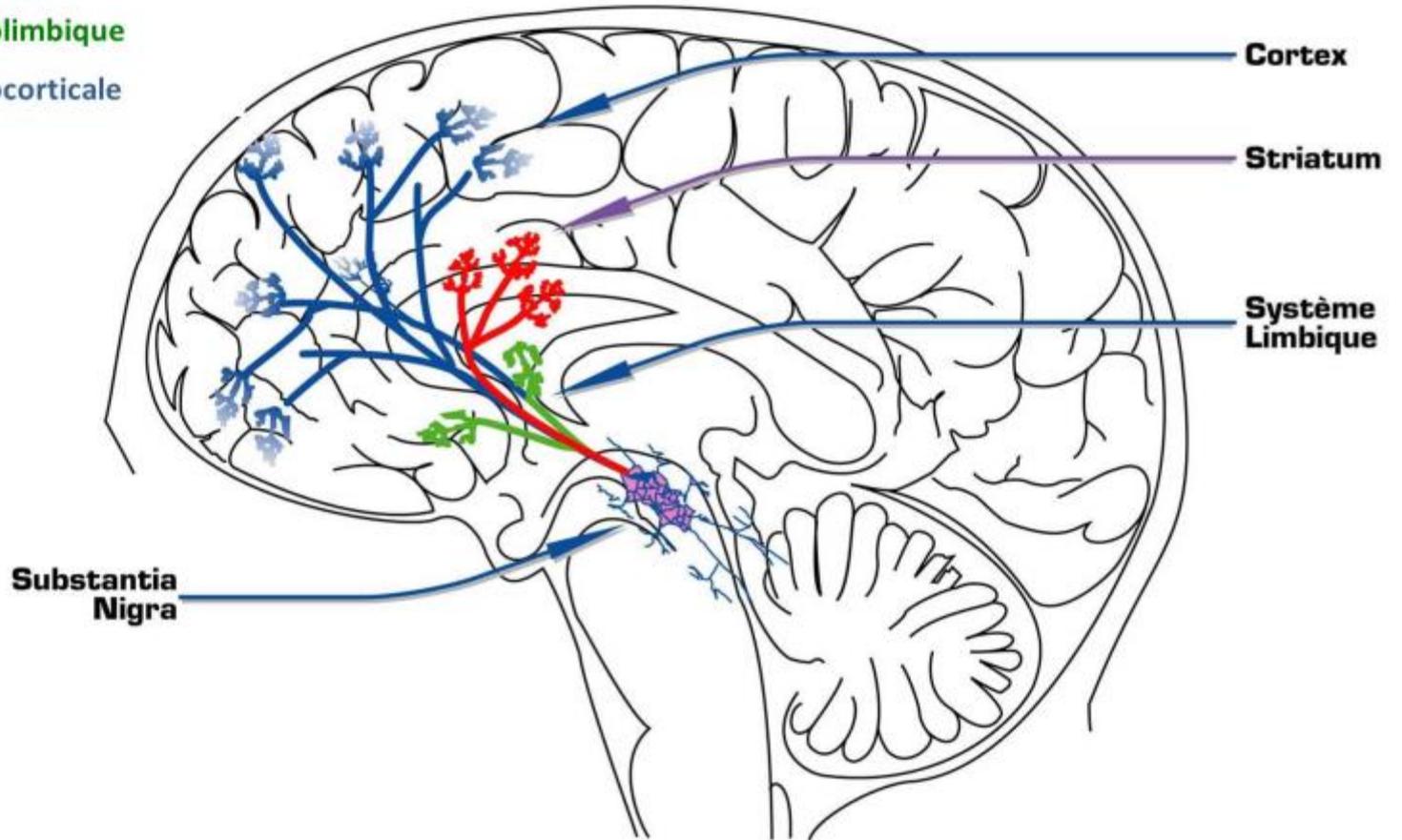


Contexte médical

Contexte clinique

- Maladie de Parkinson :
 - Affection neurodégénérative
 - Chronique
 - Progressive
 - Destruction des neurones dopaminergiques de la voie nigro striée
→ **déficit en Dopamine**
- 2^{ème} maladie neurodégénérative la plus fréquente
- Etiologie : inconnue mais certainement multifactorielle (exposition prolongée à certains pesticides ou solvants)

- voie nigrostriée**
- voie mesolimbique**
- voie mesocorticale**



Epidémiologie

- Cause la plus fréquente de **syndrome parkinsonien**
- Prévalence 2‰ dans la population générale, s'élevant à 2 % au delà de 65 ans
- +++ entre 55 et 65 ans, mais peut survenir à tout âge
- Elle est de fréquence discrètement plus élevée chez les hommes que chez les femmes

Autres causes

SYNDROME PARKINSONNIEN
IATROGÈNE (NEUROLEPTIQUES+++)



SYNDROME PARKINSONNIEN
DÉGÉNÉRATIF AUTRE

- Corps de Lewy
- Paralyse supranucléaire progressive
- ...

Symptomatologie

- TRIADE = Trois signes cardinaux de la maladie
- Akinésie/bradykinésie/hypokinésie
- Rigidité extrapyramidale
- Tremblement de repos
- Mais aussi des signes non moteur:
 - Sommeil
 - Troubles cognitifs
 - Troubles du comportements



Stratégie thérapeutique

- Traitement médicamenteux uniquement **symptomatique**. **Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif de la maladie,**
- Objectif : traiter les symptômes : corriger les troubles moteurs, non moteurs (dépression, troubles du sommeil...) et les complications des traitements
- Exercices physiques / Kinésithérapie / Rééducation fonctionnelle
- Traitement chirurgical : 10% à 15% des patients (Implantation d'électrodes de stimulation)

Physiopathologie

D'une manière schématique la maladie de Parkinson peut se résumer en deux points :

- Diminution du tonus dopaminergique,
- Augmentation (vraie ou relative) du tonus cholinergique

Thérapeutique = tenter de rétablir cet équilibre.

Deux façons possibles :

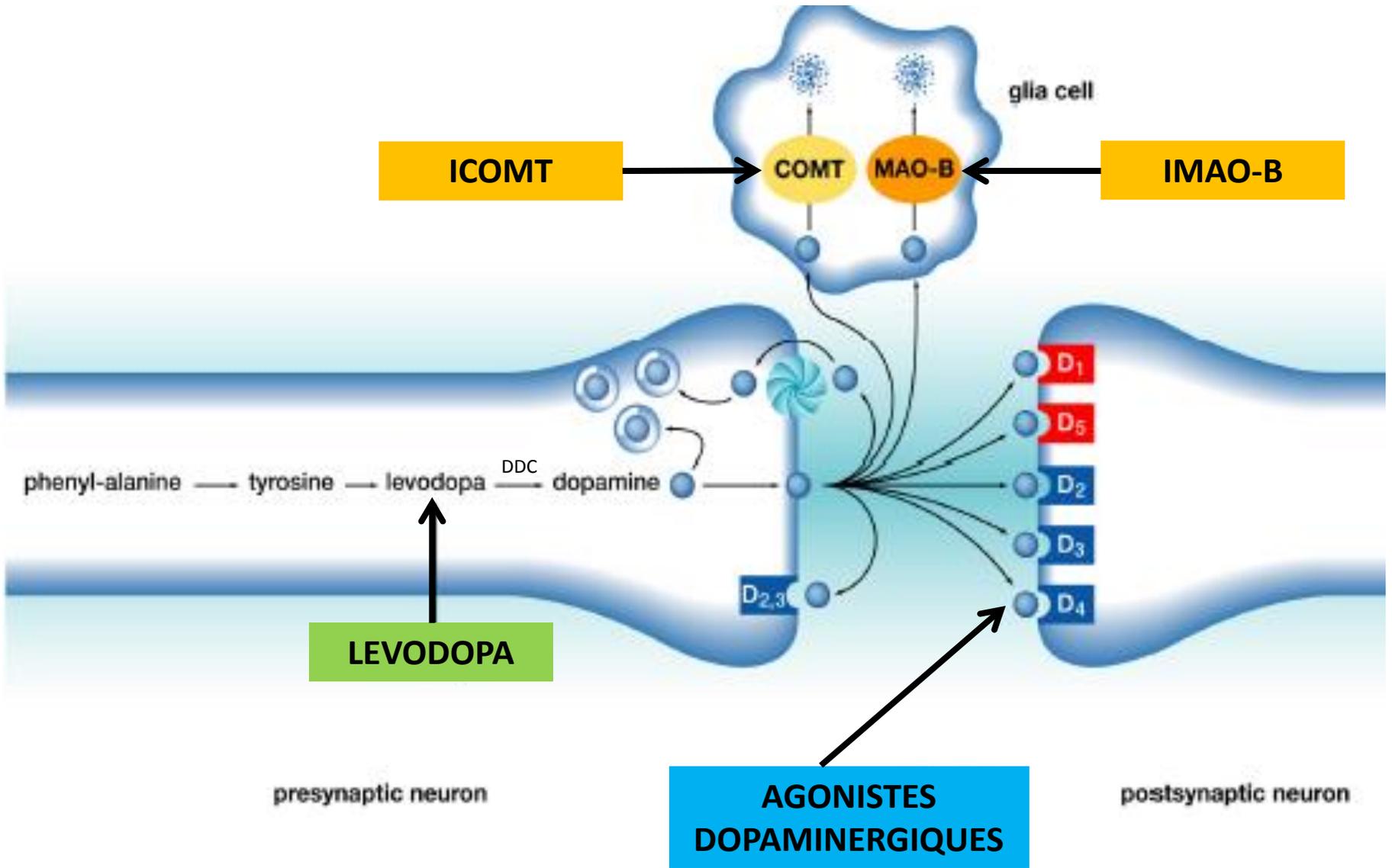
- A. en augmentant le tonus dopaminergique : on utilise des stimulants ou agonistes dopaminergiques, ou la Dopathérapie
- B. En diminuant le tonus cholinergique : on utilise les anticholinergiques

Les antiparkinsoniens

Classification

- A. Dopathérapie et stimulants ou agonistes dopaminergiques
 1. L-dopa
 2. Agonistes dopaminergiques
 3. Inhibiteurs enzymatiques
 - IMAO sélectif type B
 - ICOMT

- B. les anticholinergiques



A.1. L-dopa (= Levodopa)

- **Précurseur de la dopamine**, captée par les neurones dopaminergiques et transformée en dopamine
- Association OBLIGATOIRE à un **inhibiteur de la dopa décarboxylase** (ne traverse pas la BHE) pour limiter les effets secondaires périphériques de la dopamine
- Médicaments existants :
 - MODOPAR® gélule (L-dopa + Benzérazide)
 - SINEMET® cp (L-dopa + Carbidopa)
 - STALEVO® cp (L-dopa + Carbidopa + entacapone)

A.1. L-dopa

- Traitement le plus efficace de la maladie de Parkinson malgré les effets secondaires
- Activité +++ contre l'akinésie et l'hypertonie
- Activité \pm sur tremblements
- Perte d'efficacité de la L-Dopa au cours du temps

A.1. L-dopa: Effets secondaires « périphériques »

- **Troubles digestifs** : nausées et vomissements
 - Augmentation progressive des doses
 - Traitement anti émétique (dompéridone)
- **Troubles cardio-vasculaires** : hypotension orthostatique

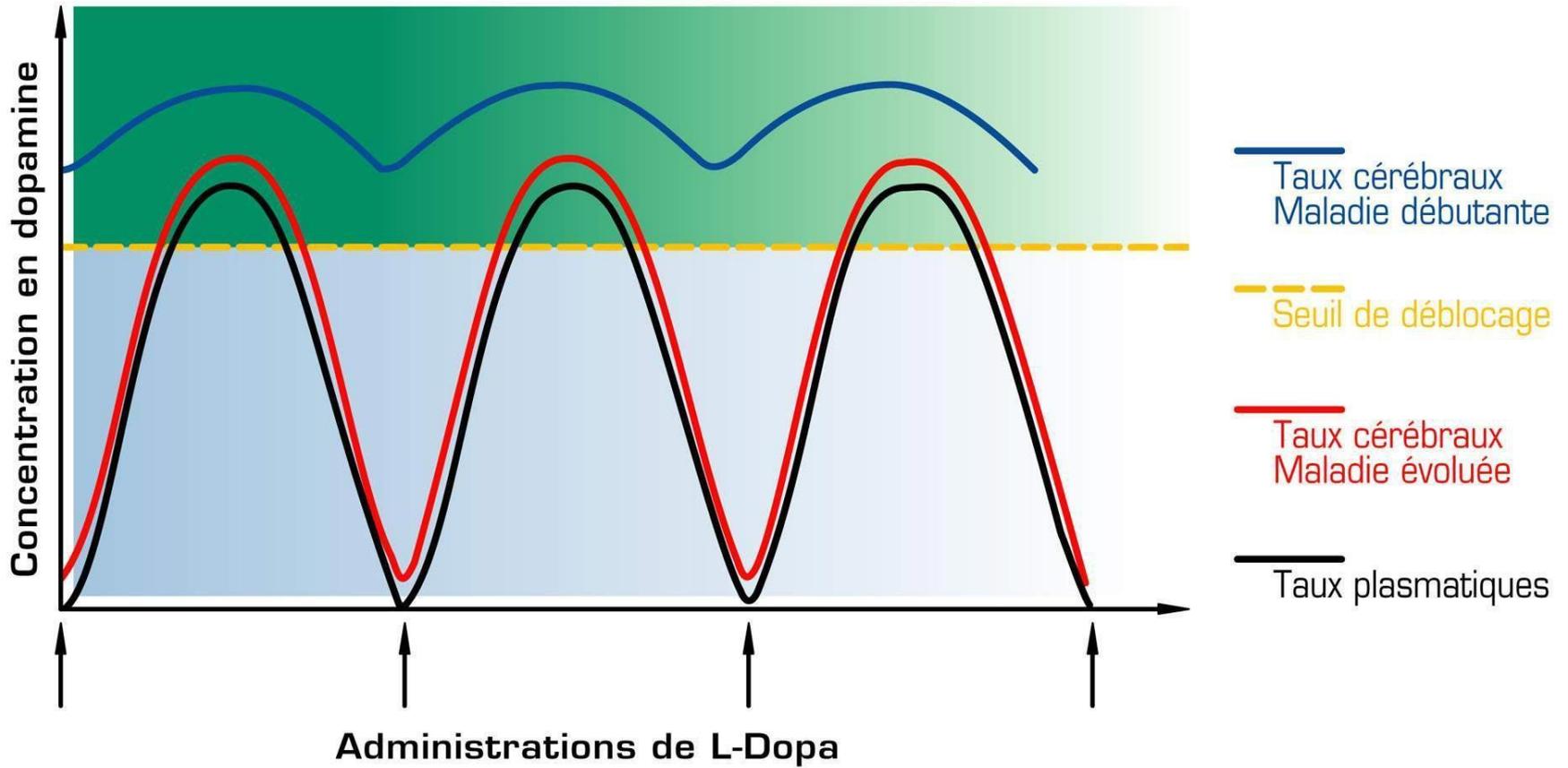
A.1. L-dopa: Effets secondaires « centraux »

- **Effets moteurs : fluctuations motrices et dyskinésies**
 - Akinésie de fin de dose
 - Dyskinésie milieu de dose
 - Dyskinésie début et fin de dose
 - Phénomènes on/off

A.1. L-dopa: Perte d'efficacité de la L-Dopa

- Les fluctuations motrices sont liées à la perte progressive des neurones nigrostriataux et à une diminution des capacités de stockage de la dopamine
- En pratique :
 - fractionnement des doses de levodopa
 - utilisation de formes à libération prolongée
 - association avec agoniste dopaminergique.

Apparition des fluctuations motrices



A.1. L-dopa: Effets secondaires « centraux »

- **Troubles psychiques**
 - Troubles du sommeil, hypersomnie diurne, insomnie, irritabilité, état d'agitation, délires, hallucinations, anxiété
- **Troubles du comportement**
 - comportements compulsifs avec addiction au jeu, achats compulsifs et hypersexualité

A.1. L-dopa: Précautions et contre-indications

- Contre indication médicamenteuses :
 - Les neuroleptiques antiémétiques, la tétrabenazine : antagonisent l'effet de la L-Dopa
- Déconseillée
 - Neuroleptiques antipsychotique (sauf CLOZAPINE)
- Contre-indications pathologie associée
 - Troubles psychotiques
 - Phase aiguë de l'infarctus du myocarde

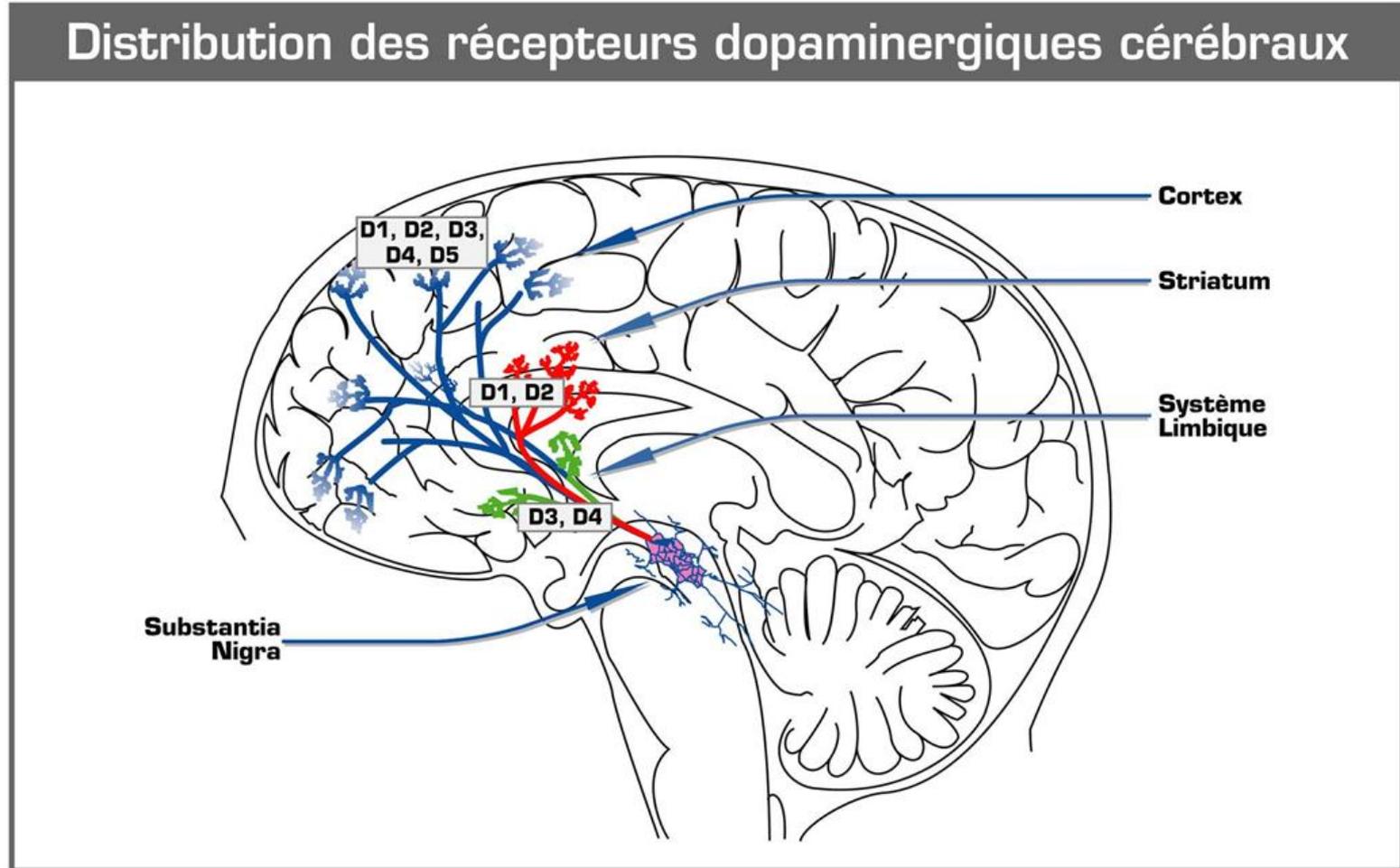
A.2. Agonistes dopaminergiques

- Agonistes dopaminergiques
 - Action directe sur les récepteurs dopaminergiques sans passer par la synthèse de dopamine
 - Un peu moins puissants la L-dopa et moins bien tolérés
 - Introduit au début de la maladie → retarder la survenue des complications motrices
- En association avec la L-dopa (en première intention), les résultats semblent meilleurs qu'avec la L-dopa seule

A.2. Agonistes dopaminergiques

- **Spécialités disponibles**
 - Ropinirole (Requip®)
 - Pramipexole (Sifrol®)
 - Rotigotine (Trivastal®)
 - Piribédil (Neupro®) dispositif transdermique
 - Apomorphine (Apokinson®) sous cutanée
- **Cibles**
 - Ropinirole agoniste D2, D3 et D4
 - Pramipexol agoniste D2
 - Piribédil agoniste D2 et D3
 - Rotigotine agoniste D1 et D2
 - Apomorphine agoniste D1 et D2

A.2. Agonistes dopaminergiques



A.2. Agonistes dopaminergiques

- **Effets secondaires (similaires à la levodopa) :**
 - Somnolence
 - Nausées
 - Hypotension orthostatique
 - Hallucinations
 - Trouble du contrôle de l'impulsivité : jeux pathologiques, hypersexualité, achats compulsifs



A.2. Agonistes dopaminergiques

- **Apomorphine par voie sous cutanée**
- Indication : maladie de Parkinson au stade des fluctuations motrices
- Effets secondaires : similaires aux autres agonistes + nodules cutanés



A.3. Inhibiteurs enzymatiques

Inhibiteurs enzymatiques :

- Objectif : Prolonger l'effet thérapeutique de la L-DOPA en inhibant les enzymes participant à sa dégradation

□ 2 cibles enzymatiques :

□ Mono-amine Oxydase → IMAO sélectif type B

- Sélégiline (Déprényl[®], Otrasel[®])
- Rasagiline (Azilect[®])

□ Catéchol-O-Méthyl Transférase → ICOMT

■ Traitements adjuvant à la L-DOPA

- Entacapone (Comtan[®])
- Tolcapone (Tasmar[®])
- L-Dopa + Carbidopa + Entacapone (Stalevo[®])

A.3. Inhibiteurs enzymatiques

Effets indésirables

- Idem L-Dopa +++ (renforcement + prolongation action Dopamine)
- Effets hépatiques (augmentation transaminases)
- Plus spécifiquement pour l'Entacapone : diarrhées, coloration orangée des urines

Précautions et Contre-indications

- ICOMT + IMAO = contre indication
- IMAO :
 - Contre indication avec Neuroleptiques antiémétiques et triptans métabolisés par la MAO.
 - Eviter avec FLUOXETINE, SERTRALINE, PAROXETINE (hypersudation, sueurs troubles tensionnels, hyperthermie, agitation, confusion)

B. les anticholinergiques

- Utiles ++ syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques
- Action essentiellement sur le tremblement et l'hypertonie, action quasi nulle sur l'akinésie
- Effets indésirables ++ en particulier cognitifs → inappropriés chez le sujet âgé
 - Bipéridène (Akineton®)
 - Trihexyphénidyle (Artane®, Parkinane®)
 - Tropatépine (Lepticur®)

B. les anticholinergiques

Effets secondaires :

- Sécheresse de la bouche, constipation, tachycardie, troubles de l'accommodation, rétention urinaire
- Troubles mnésiques
- Confusion +++

Contre indications :

- Glaucome par fermeture de l'angle
- Adénome prostatique
- Troubles cognitifs

→ fortement déconseillés après 70 ans

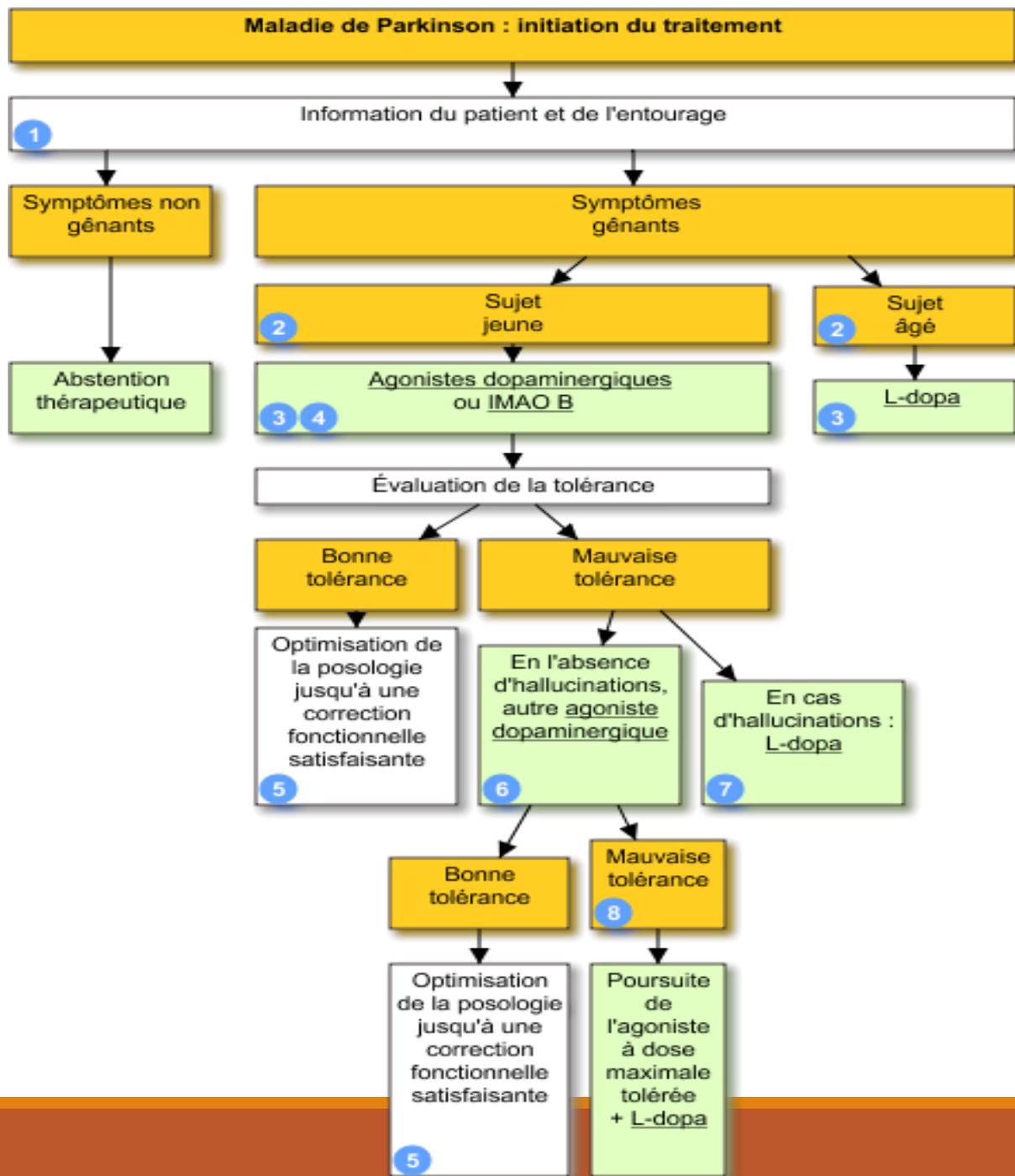
Stratégie thérapeutique

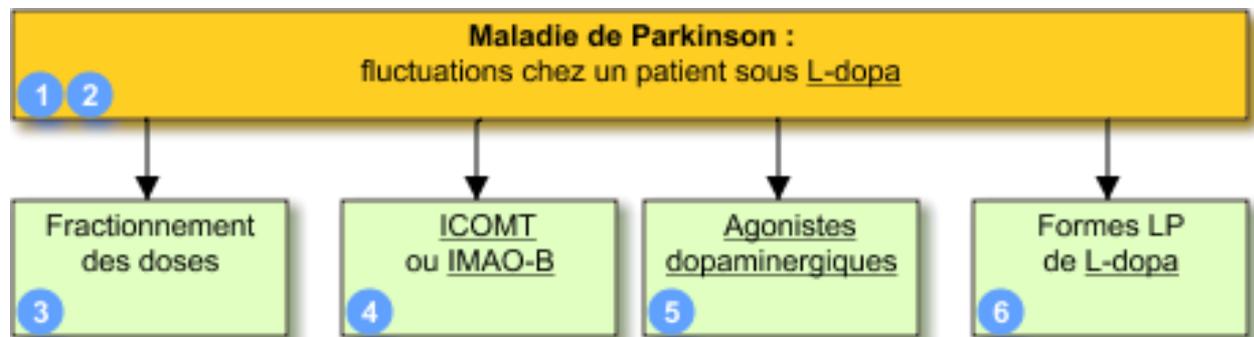
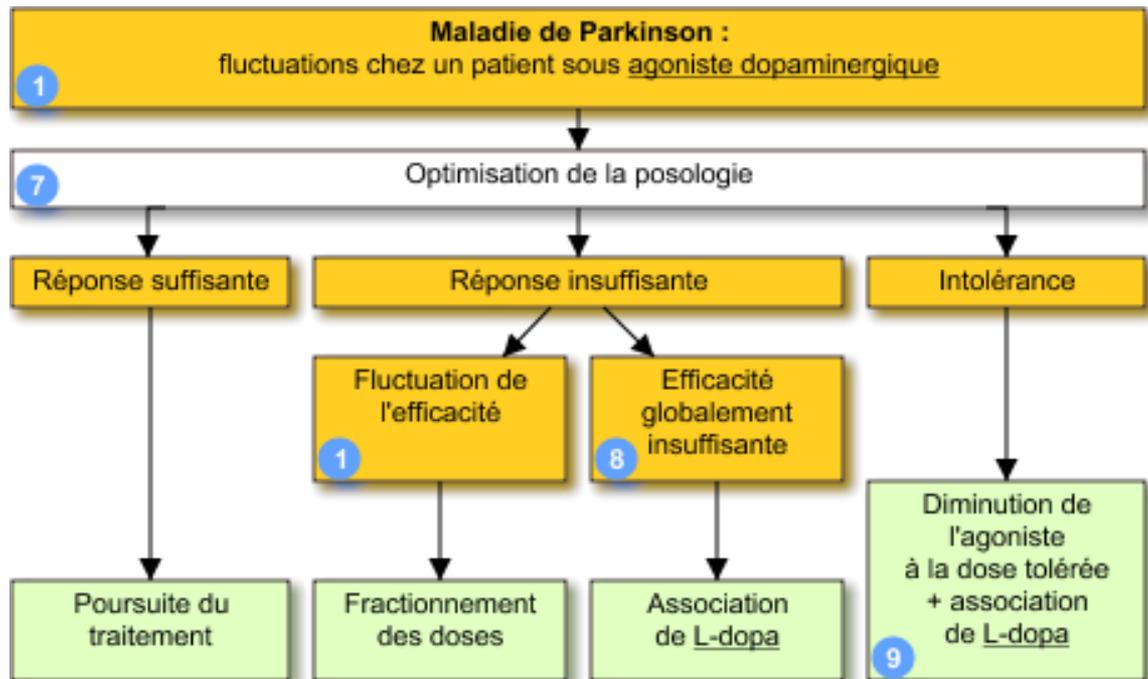
Avant 65–70 ans

1. Agoniste dopaminergique en monothérapie ou IMAO-B
 2. Si contrôle insatisfaisant, augmentation posologie de l'agoniste dopaminergique.
 3. Si contrôle insatisfaisant, association avec la L-dopa ou IMAO-B.
- Anticholinergiques : peuvent avoir un intérêt chez les patients jeunes avec tremblement malgré un traitement dopaminergique bien conduit.

Après 65–70 ans

1. L-dopa d'emblée en monothérapie
2. Si contrôle insatisfaisant, augmentation posologie de la L-dopa ou fractionnement des doses
3. Si contrôle insatisfaisant : association avec IMAO-B ou ICOMT





Suivi thérapeutique

- Complications psychiatriques
 - hallucinations, jusqu'à un authentique délire
 - troubles psychotiques
 - troubles du comportement.
 - Annonciatrices d'une atteinte cognitive débutante
 - Peuvent être aggravées par le traitement dopaminergique (anticholinergiques > agonistes dopaminergiques > IMAO-B, L-dopa)
- Simplification du traitement avec réduction des doses et utilisation L-dopa en monothérapie
- Clozapine = neuroleptique dit atypique

Rôles infirmiers

Rôles infirmiers

- **Accompagnement**

- Explication de la maladie, au malade et à son entourage
- Information sur le traitement et ses effets indésirables++
- Education thérapeutique, observance thérapeutique

- **Administration**

- Ne pas arrêter brutalement un traitement (risque déséquilibre)
- Suivi strict du planning de prise (effets ON, OFF!)
- Ne pas ouvrir les gélules, ne pas écraser les comprimés : en cas de problème de déglutition, utiliser les autres formes galéniques disponibles (dispersible, sous cutané...)

Rôles infirmiers

- **Surveillances**

- Effets indésirables
- Tension artérielle
- Prise de la L-dopa : rechercher les mouvements anormaux de la face ou des membres (inférieurs ou supérieurs), signe d'un surdosage
- Dégradation, apparition de troubles cognitifs, confusion...

	Présentation de l'association France Parkinson	Les missions et actions de France Parkinson	Carte des comités locaux
Adh	Rapports d'activité et comptes	Espace presse	On en parle - Actualités

FORM@PARKINSON
Formation à distance



> Cliquez ici pour commencer

66% des sommes sont déductibles de votre impôt

