

ANTI PARKINSONNIEN

I. Introduction

A. Définition et classification

1. Présentation de la maladie

Affection neurodégénérative du corps strié et du locus niger (substance noire) avec un déficit locale en NT (neurotransmission) dopaminergique et qui est associé à excès de la transmission cholinergique, surtout muscarinique.

Syndrome extrapyramidal → structure nerveuses intervenant dans mobilité et coordination des mouvements (autres que les pyramidaux)

2007 : 100 000 personnes environ touchées en France. (2^{ème} en France après Alzheimer)

Traitement : symptomatique.

2 grandes familles :

- Comble problème dopaminergique
- Empêche activité cholinergique

Symptômes :

- Tremblement lent : involontaire, au repos. Surtout parties distales : mains et tête
- Hypertonie, Rigidité musculaire : mouvement difficile et disparitions des facies (= mimique → visage inexpressif)
- Bradykinésie : Retard dans le retard du mouvement volontaire se transformant dans akinésie dans les cas extrêmes (incapacité complète à faire mouvement)

2. Différents syndromes parkinsoniens dégénératifs

a. Maladie de parkinson idiopatique (MPI)

65% des parkinsoniens → syndrome le plus fréquent

Affection dégénérative d'étiologie inconnue. Touche l'ensemble des systèmes dopaminergique, monoaminergique et noradrénergique : dopa, 5HT, NA.

Localisée surtout au niveau du SNC au début de infection puis s'étend au SNP.

De fréquence plus élevé chez homme que chez la femme

2^{ème} cause d'handicap moteur, d'origine neurologique chez le sujet âgé, après les AVC.

b. Paralysie supanucléaire progressive (PSP)

5% des syndromes parkinsoniens

Diagnostic initial assez difficile et se fait après 3 ans d'une évolution progressive de la maladie.

Après diagnostic, survie moyenne de 6 ans.

c. Atrophie multisystématisées (AMS)

Evolution progressive et étiologie inconnue.

10% des syndromes parkinsoniens.

Les plus fréquents des syndromes parkinsoniens atypiques. Apparaît généralement après 50 ans.

Moyenne de survie = 9,3 ans.

Distinction avec MPI est très difficile, notamment en début d'évolution.

Autres syndromes sous le nom d'AMS :

- Dégénérescence strio - négrique
- Atrophie olivo ponto cérébelleuse
- Maladie de shy-drager

d. Dégénérescence cortico basale DCB

Grave, représente 1% des parkinsoniens. Se manifeste surtout après 60 ans

e. Démence à corps de Lewy diffus ou DCLD

Association de troubles cognitifs fluctuant, d'hallucinations. Sensibilité importante aux neuroleptiques.

Présence de corps de Lewy au niveau des neurones dopaminergiques → agrégation d'alpha synucléine. Aboutit à mort neuronale. Retrouvée dans parkinson atypique → diagnostic difficile

3. Syndrome secondaire

Réversible ou non en réponse à traitement aux neuroleptiques

Si induit par neuroleptiques → syndrome iatrogène. Réversible après arrêt du traitement.

B. Traitement : Historiquement

1817 : James parkinson : description d'une shaking palsy ou paralysie agitante.

1870 : Jean-Martin Charcot, neurologue à la Pitié-Salpêtrière : introduction de la thérapie anticholinergique de la maladie → administration empirique d'atropine ou autres extraits de solanacées (hyosciamine)

1915 : Encéphalite épidémique de Von Economo-Cruchet (« grippe espagnole »)

1919 : Autopsies de parkinsoniens par Tretiakoff

Milieu du 20^e : atropinique muscarinique de synthèse → plus facile à doser et plus aptes à pénétrer SNC

1959 : progrès en neurochimie → rôle de la dopamine identifiée

Déficience de 80% dans le néostriatum des parkinsoniens autopsiés

Administration de la L-DOPA

1960 : premiers travaux de chirurgie stéréotaxique

60' : Thérapeutique à la L-DOPA en parallèle des anticholinergiques de synthèse

66 : identification de la voie dopaminergique nigro striatale

69 : introduction de l'amantadine

74-75 : inhibiteur de DOPA décarboxylase (bensérazide, carbidopa)

86 : premiers essais de greffes

91 : description de tolcapone et entacapone, inhibiteurs de COMT

95 : stimulation électrique du noyau sous thalamique

Aujourd'hui : étude de implantation de cellules souches génétiquement modifiées

C. Epidémiologie

1,5% de la population des plus de 65 ans, et touche toutes les populations mondiales.

En France : 80 000 parkinsoniens en 2007

Prévalence : 120 à 180 cas / 100 000 habitants, (chez plus de 65 ans = 1,5 %)

Incidence : 20 nouveaux cas / 100 000 habitant / an

↗ avec âge → vieillissement = possible cause d'apparition de Parkinson chez Homme

5-10% ont symptômes avant 40 ans. Sinon, moyenne d'âge : 60 ans.

Avant Dopa thérapie : taux de mortalité plus élevé d'un facteur 3 et notamment par amélioration de vie, de leur sédentarité et donc ↘ du risque CV (↘ AVC et risque accident CV)

II. Critères cliniques et diagnostics

A. Critères cliniques de la MPI

Affection d'étiologie inconnue qui touche initialement les neurones dopaminergiques du locus niger. Nécessité d'un diagnostic différentiel avec autres syndromes mais distinction est difficile.

Absence de marqueurs cliniques ou paracliniques

Examen neuropathologique : critères diagnostics pour MPI et PSP mais pas pour les autres formes.

3 signes cardinaux :

- Tremblement au repos : apparaît le premier chez 70% des patients et le plus visible, le plus difficile à contrôler par médication. Tremblements sont surtout distaux (main et pied). Symptôme le plus difficile à contrôler par médication. Fréquence : 1 à 2 Hz, avec amplitude variable selon activité et stress. Disparaît avec le sommeil. Apparaît de façon asymétrique et devient bilatéral avec évolution de la maladie.
- Bradykinésie : manifestation la plus incommode. Correspond à la lenteur de l'initiation des mouvements volontaires. Associée à une paresse à la déglutition et sécrétion salivaire excessive.
- Hypertonie : ↗ du tonus musculaire. Sensation de tuyau de plomb décrite par le patient.

TRAP = piège, T = tremor = tremblement, R = rigidité, A = akinésie, P = postural inability. Patient se sent prisonnier de son corps.

Valeurs prédictives positives : probabilité d'avoir une MPI, qui sera confirmée à examen neuropathologique

- Tremblement prédominant, le premier symptôme : 91% d'avoir MPI
- Si tremblement au second plan et association avec autres symptômes : 82% d'avoir MPI
- Syndrome akinéto rigide : 82%
- Akinéto rigide prédominant : 57 %
- Asymétrie des symptômes : 85%
- Combinaison des 3 signes : 88%
- Combinaison 3 signes + début asymétrique + absence de signes atypiques : 90 %

Associés à symptômes moteurs, sensitifs, cognitifs

Moteur : micrographie, faciès inexpressif, hypophonie, trouble de la démarche, dysphagie, incontinence urinaire, instabilité posturale, troubles de l'élocution.

Neurovégétatifs : Dysfonctions du système nerveux autonome. Constipation, hypotension orthostatique, troubles de la thermorégulation (sudation excessive), hypersialorrhée, dysfonction sexuelles

Sensorielles : paresthésies, engourdissements = douleurs dyesthésiques

Cognitives : Confusion, démence et lenteur dans les idées. Aggravation par traitement pour les symptômes cognitifs (aggravation de la démence par la DOPA thérapie)

Psychiatriques : troubles du sommeil, agitation/anxiété, dépression

B. Evolution de la maladie de Parkinson

3 grandes étapes

1. Insidieuse

De durée très variable selon les individus

2. Période de lune de miel

Correspond à 4 à 6 premières années de la maladie → symptômes effacés par les traitements

3. Fluctuation motrices

Après 6 ans, résulte de évolution de la maladie mais aussi de la DOPA thérapie induisant des dyskinésies.

C. Diagnostics de la MPI

Début de la phase symptomatique : Privilégier symptômes à fortes valeurs prédictives (tremblements, asymétrie des symptômes).

Après 3-5 ans : on va s'intéresser à la réponse clinique à la DOPA thérapie. Réponse clinique est critère utilisable si amélioration des symptômes > 50 %. Idem pour agoniste dopaminergique.

Après 10N d'années : réponse pharmaco ⊕ est confirmée et doit s'accompagner de fluctuation d'efficacité de la DOPATHérapie et de dyskinésie.

↳ Diagnostic différentiel des autres syndromes parkinsonien.

Examens complémentaires : Pour différencier, aide au diagnostic différentiel

- Examens biologiques : écarter maladie de Wilson = hépatite juvénile familiale entraînant dégénérescence du corps strié. Surtout chez les patients jeunes.
- Imagerie cérébrale : permet de vérifier absence de signes parfois rencontrés dans les autres syndromes parkinsoniens dégénératifs ou d'autres infections non parkinsoniennes de type Alzheimer. Exemple : présence ou absence de corps de Lewy (PSP, AMS → pas de Lewy).
 - Tomographie à émission de positrons TEP : imagerie cérébrale fonctionnelle.
- Exploration urodynamique : pour diagnostiquer une AMS
- Examen électrophysiologique : de type électro-oculographie pour diagnostic de certains syndromes parkinsoniens
- Test neuropsychologique : pour objectiver existence d'un syndrome démentiel. Très peu en début de maladie puis ↗ de sa fréquence avec évolution.

D. Echelle d'évaluation de la maladie

1. Evaluation globale : Echelle de Hoehn et Yahr (1967)

Echelle clinique qui permet d'évaluer de manière objective la sévérité, la fluctuation et la progression des symptômes cliniques. Evaluation du retentissement des symptômes sur la vie quotidienne. Non utile au diagnostic mais utile pour la prise de décision thérapeutique et notamment chirurgical.

Evolution en **5 stades** : 0 = normal, 5 = grabataire.

Peu sensible mais fiable, permet classement des patients en termes de capacités fonctionnelles.

Stade 1 : incapacité fonctionnelle négligeable.

Stade 2 : certaine incapacité fonctionnelle

Stade 3 : légère incapacité

4 et 5 : incapacité sévère nécessitant aide pour patient.

Stade 0	Pas de signes parkinsoniens
Stade I	Signes unilatéraux n'entraînant pas de handicap dans la vie quotidienne
Stade II	Signes à prédominance unilatérale entraînant un certain handicap
Stade III	Atteinte bilatérale avec une certaine instabilité posturale, malade autonome
Stade IV	Handicap sévère mais possibilité de marche, perte partielle de l'autonomie
Stade V	Malade en chaise roulante ou alité, n'est plus autonome

2. Evaluation analytique

Apprécie par une numérotation simple entre 0 et 4 l'intensité de chaque signe clinique. Complétée par échelle fonctionnelle qui permet réellement de quantifier le handicap.

3. Echelles fonctionnelles

Mesure répercussion de la MPI dans l'activité de la vie quotidienne.

Echelle de Schwab et England. 0% : perturbation maximale et 100% : état normal.

4 autres : PDQ-39 : 8 dimensions, PDQL-37, ISAPD ; PIMS ; SF36

4. Echelles multidimensionnelles UPDRS

Outil le mieux validé pour appréhender la situation du malade.

Echelle à 6 sections :

D) Etat mental, comportemental, thymique

1. affaiblissement intellectuel	0	1	2	3	4
2. troubles de la pensée	0	1	2	3	4
3. dépression	0	1	2	3	4
4. motivation-initiative	0	1	2	3	4

• Etat mental, comportemental, thymique : patient noté de 0 à 4. Plus score est élevé plus le patient est atteint.

• Vie quotidienne

- Etat moteur du patient
- Complication du traitement

Stades de HOEHN et YAHR

Stades : 0 – 1 – 1,5 – 2 – 2,5 – 3 – 4 – 5

• Intégration échelle Hoehn et yahr

- Intégration échelle de schwab et England

Reconnue internationalement. Validée, fiable, permet d'éviter variabilité inter observateur

Simple d'emploi. Doit être utiliser pendant les périodes ON (motricité normale) et OFF (blocage du patient) → fluctuations motrices caractéristiques de Parkinson

IV) Complications du traitement

A - DYSKINESIES

32. durée	0	1	2	3	4
33. incapacité	0	1	2	3	4
34. dyskinésies douloureuses	0	1	2	3	4
35. dyskinésies matinale précoce	oui - 1	non - 2			

5. Autres échelles d'évaluation

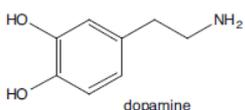
Evaluation des fonctions cognitives

MMSE.

III. Pathophysiologie

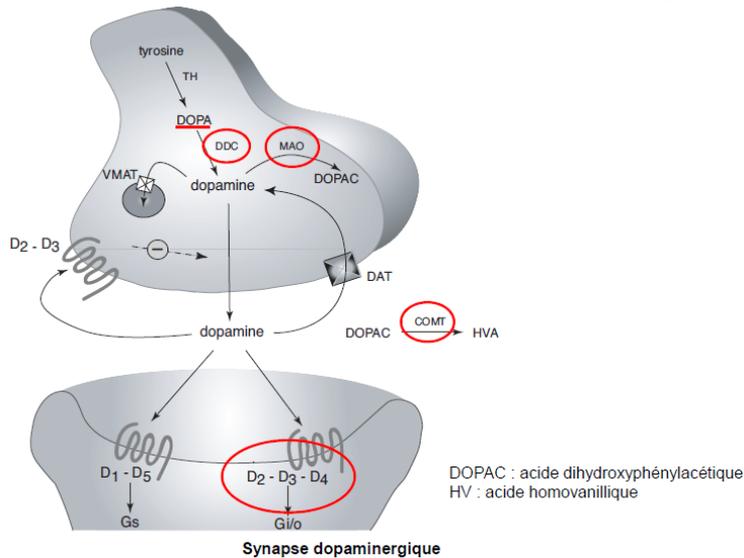
A. La NT dopaminergique

Dopamine : Catécholamine, structure proche de NA et Adrénaline (= amine biogènes, bioamine ou monoamine), présente également au niveau périphérique → effets secondaires au niveau périph.



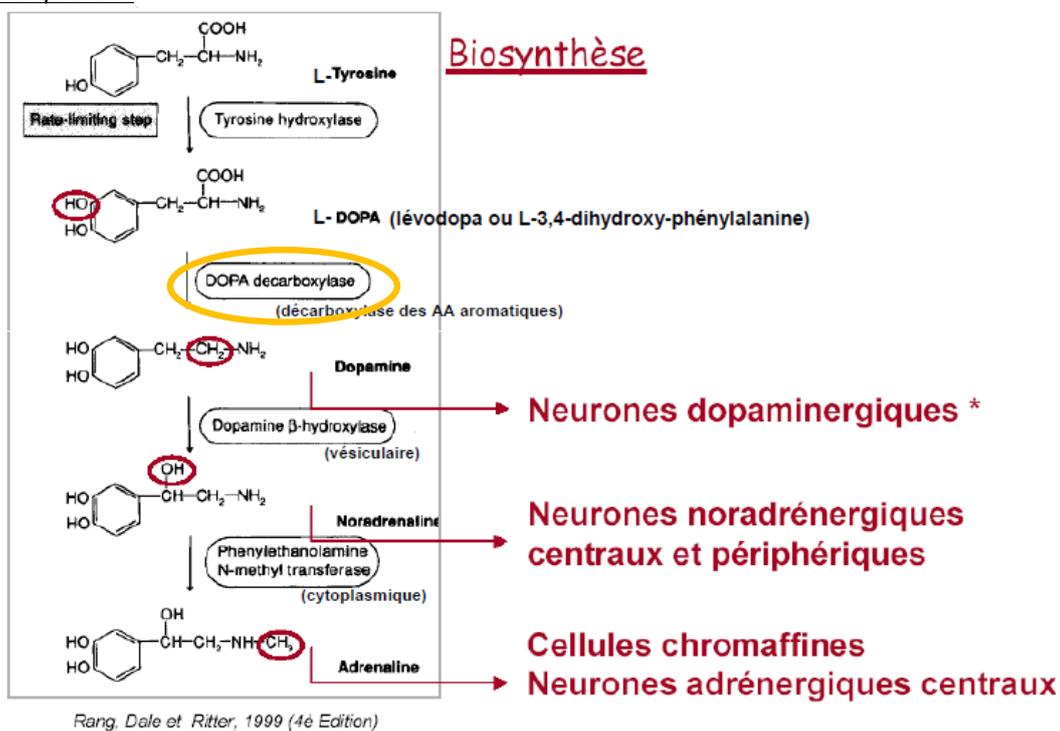
Structure : Noyau catéchol avec amine.

Retrouvée concentrée au niveau de la substance noire (forte concentration de neuro mélanine dans neurones dopaminergiques) et des corps strié (projection des neurones dopaminergiques) → zone nigro striatale.



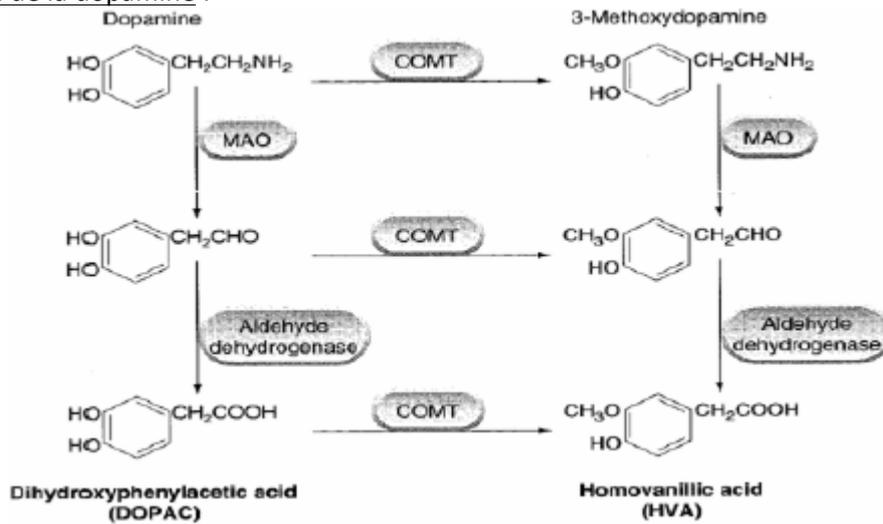
Cibles potentiels

Synthèse de la dopamine :



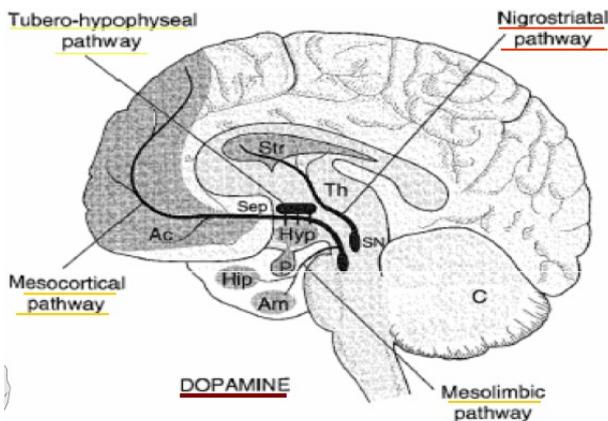
- Importance de la **DOPA décarboxylase** → cible de traitement. L-DOPA en Dopamine par suppression d'une fonction carboxyle.
- L-DOPA : précurseur de la dopamine.

Voies de dégradation de la dopamine :



- COMT : catéchol o méthyl transférase : 3 méthoxy dopamine dégradé par la MAO : acide vanillique
- MAO b : sélectivement responsable de la dégradation de la dopamine → aldéhyde → DOPAC → acide homovanillique

1. Principaux systèmes dopaminergiques



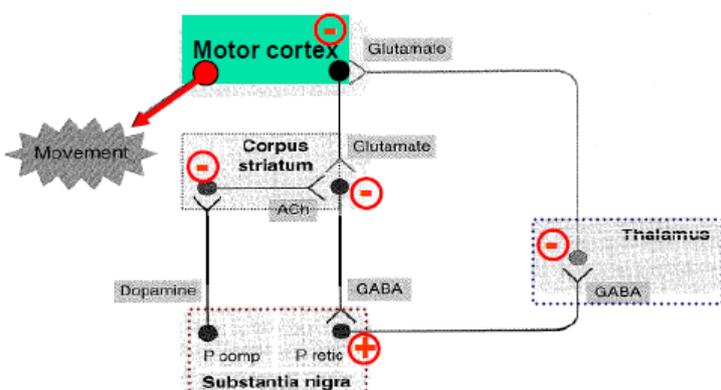
Ac : noyau accumbens ; Am : amygdale ; C : cervelet ; Hyp : hypothalamus ; Hip : Hippocampe ; P : glande pituitaire (hypophyse) ; Sep : septum ; SN : substantia nigra ; Str : corps strié ; Th : thalamus

4 principales

- Voie nigro striatale: corps cellulaire regroupés dans substance noire au niveau du mésencéphale. Projection dans corps strié qui est composé du noyau caudé et du putamen. Atteinte privilégiée dans maladie de Parkinson
- Voie méso cortico limbique (2 voies) : corps cellulaire dans l'aire tegmentale dans mésencéphale. Distribution des neurones sur structures limbiques, dont hippocampe et amygdale. Mais aussi sur noyau accumbens et dans cortex frontal
- Voie tubéro hypophysaire: projection des neurones dopa sur très courte distance au sein même de l'hypothalamus.

2. Rôle physiologique des différentes voies

Voie nigro striatal :



Structure : neurones dopaminergiques (corps cellulaire dans substance noire) entrent en connexion avec neurones cholinergiques au niveau du corps strié → Ces N cholinergiques commandent des N gabaergiques qui font chemin inverse : vont de corps strié vers substance noire. Gabaergique commandent d'autres gabaergiques qui partent de la substance noire jusqu'au thalamus. Dans le thalamus, les gabaergiques sont en connexion avec neurones glutamatergiques qui vont du thalamus et

arrosent le cortex frontal → régulation des commandes motrices.

Dans conditions physiologiques : neurones DA stimulent récepteurs D2 sur récepteurs cholinergiques → inhibition activité cholinergique. Si inhibition cholinergique →

Activité neuronale inhibée ou réduite (+) Activité neuronale accrue pas de stimulation des gabaergiques (inhibiteur) → levé d'inhibition des gabaergiques de la 2^{ème} série. Stimulation gabaergique (neurones inhibiteurs) → inhibition des glutamatergiques (excitateur) → contrôle fin du cortex moteur.

↳ Coordination correcte

Altération dopamine : désorganisation de tout le reste de la chaîne

Méso Corticolimbique : réaction comportemental liées à l'émotivité, à l'anxiété et fonctions cognitives. Altération à stade avancé de maladie de Parkinson. Explique apparition de démence dans stade avancé de la MPI.

Dysfonction de cette voie dans les états psychotiques (schizophrénie)

Tubéro hypophysaire : libération de prolactine. Dopamine = facteur inhibiteur de la libération de prolactine par les cellules lactotropes de l'hypophyse antérieure par voie sanguine.

3. Effets périphériques de la dopamine

Dopamine périphérique : présente dans certaines cellules n'exprimant pas la TH mais une DDC et capables de la synthétiser à partir de la L-DOPA digestive

- Précurseur de Na dans neurones post ganglionnaire et cellule chromaffine des médullosurrénales
- Rôle paracrine : stimulation de récepteurs catécholaminergiques (D1, α 1, β 1 et β 2) → effets CV
 - Faible concentration : D1 vasculaire activés : vasodilatation rénale, mésentérique, coronaire et cérébrale.
 - Forte concentration : NS → β 1 cardiaque. Effet inotrope positif prédominant
 - Encore plus forte : α 1 vasculaire. Effet vasoconstricteur, augmentation de la pression artérielle

4. Diversité des récepteurs

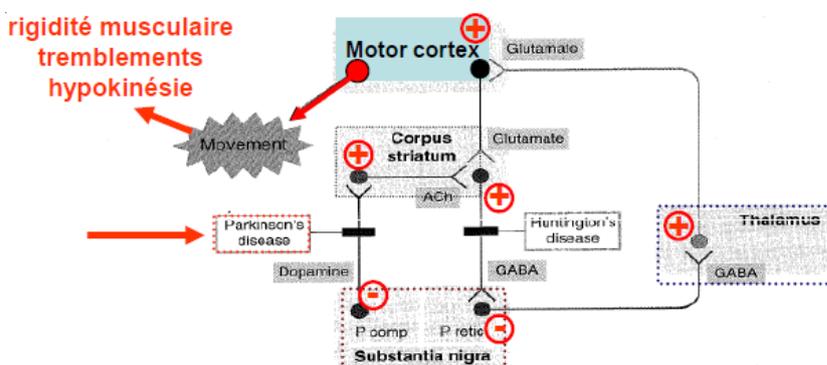
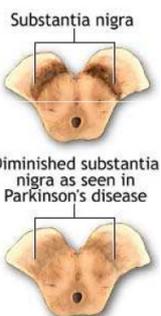
Type D2 : (D2, D3, D4) responsable de l'inhibition pré et post synaptique. Tous les 3 sont couplés à protéines Gi. Forte affinité

D1 : faible affinité de la dopamine par rapport à D2

Agoniste dopamine de type D2 : bromocriptine et apomorphine

B. Altération de la transmission dopaminergique

↳ de la coloration noire chez parkinsoniens par perte des neurones DA dans la substance noire *pars compacta*, et apparition de corps de Lewy.



Altération voie nigro striatale : inversion de la régulation physiologique et va aboutir à activation des neurones glutamatergiques (antagoniste NMDA du glutamate dans traitement de la maladie de parkinson). Hyperactivité glutamatergique = dérèglement des commandes au niveau du cortex moteur → altération des mouvements et triade de symptômes.

C. Aspects étiologiques

1. Neurotoxines endo et exogènes

↳ de plus de 70 % des neurones dopaminergiques (70 % des 500 000 neurones dopaminergiques dans les voies nigrostriatales). Il faut atteindre un stade important de dégénérescence avant d'observer les symptômes.

Neurotoxines endogènes : hydroxy-6-dopamine, dopacétaldéhyde, salsolinol. Ce sont des métabolites de la dopamine elle-même. Ils pourraient constituer des neurotoxines à l'origine de la dégénérescence.

Exogènes :

- MPTP : N-méthyl-phényl-tétrahydropyridine, utilisée pour induction de modèle de maladie notamment chez le singe. Transformée en MTP+ au niveau des mitochondries des cellules gliales par la MAOb, produit concentré dans cellule gliale puis ensuite recapté par neurones dopaminergique où il inhibe la respiration mitochondriale → mort neuronale.
- Roténone : molécule d'origine végétale, utilisé comme pesticide. Poison mitochondrial important pour neurones dopaminergique de la voie nigro striale
- Paraquat : herbicides. Induit ulcération rénale, hépatique, digestives + destruction neurone dopaminergique.

2. Etiologies reconnues

Atteinte virale : encéphalite léthargique de Von Economo-Cruchet

Phénomènes dégénératifs plus diffus :

- Paralyse supra nucléaire progressive ou PSP
- Atrophie olivo-ponto cérébelleuse sporadique de Djerine Thomas (ou AMS)
- Syndrome de Shy-Drager

Lésion artérioscléreuse de la substance noire

Intoxication par Mn et CO

Traumatisme répétés des boxeurs

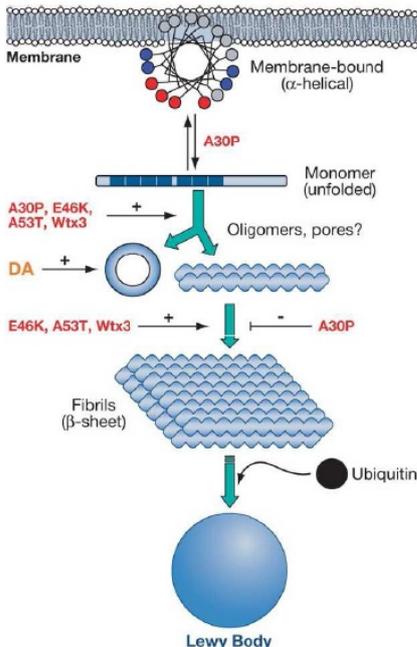
Stress oxydant : apoptose neuronale

Origine génétique : mutation sur 4 à 5 chromosomes différents (5% des parkinsoniens reconnus)

- Gène SNCA, responsable de l'expression de α synucléine. MP à corps de Lewy a la forme non mutée de cette molécule et autre cas a la forme mutée.

Plus l'expression α synucléine est importante plus apparition de la maladie est précoce

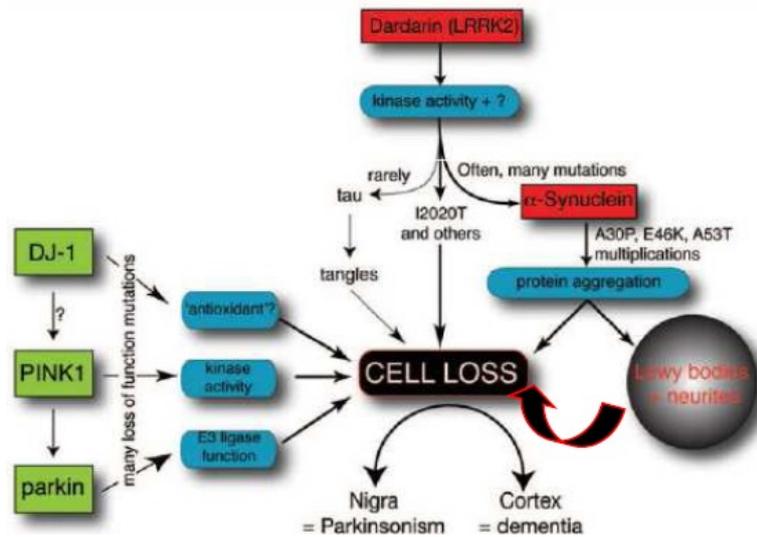
- Gène LRRK2 : codant pour la dardarine, kinase cytosolique. Cause de la maladie de parkinson avec ou sans corps de Lewy. Kinase importante par ses effets neurotoxiques
- Gène PRKN : parkine. Protéine neuroprotectrice normalement mais après mutation devient responsable de forme pour maladie de Parkinson à transmission récessive.
- PINK1 DJ-1. Kinase mitochondriale et protéine impliquée dans stress oxydant.
- Apparition précoce chez les patients est généralement associée à une mutation de ces gènes



Pathogénicité de l' α -synucléine : α synucléine a une forme libre et une forme membranaire. Les 2 formes sont en équilibre. Dans le cas de la MP on va voir une prédominance de monomères qui vont former des oligomères, par mutation de l'A30P qui permet l'équilibre entre forme membranaire et monomères. L' α synucléine forme ensuite des feuillettes beta. L'association avec l'ubiquitine forme des corps de Lewy.

Conduit à perte neuronale par agrégation des protéines. Si ce phénomène a lieu dans la substance noire → Maladie de Parkinson. Si a lieu dans le cortex → démence.

Autres gènes : DJ-1, Pink1, Parkin. Ces gènes sont eux aussi mis en cause, et ils sont à transmission récessive.



IV. Prise en charge de la maladie de parkinson

N'existe pas encore de traitements curatifs → que symptomatiques.

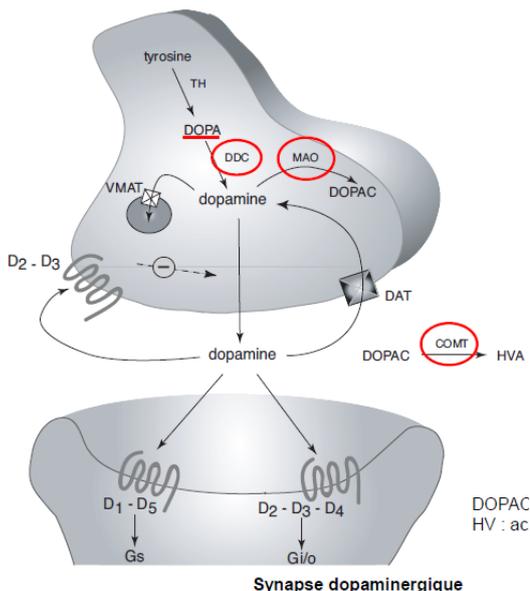
Prise en charge doit être individualisée, c'est une obligation.

Objectifs :

- Correction des symptômes moteurs : triade de symptôme
- Non moteurs : dépression, fatigue, troubles du sommeil, douleurs, troubles cognitifs
- Autres : prévention des complications → éviter les chutes
- Diminuer de manière la plus longue possible dans le temps le retentissement sur vie sociale, personnelle et professionnelle du malade et de ses proches
- amélioration du vécu du patient (soutien psychologique systématiquement proposé au patient et cela dès l'annonce du diagnostic)
- Prise en charge thérapeutique : limiter au max les EI,
- Améliorer la qualité de vie
- MAD (maintien à domicile) en toute sécurité

V. Les réactivateurs de la NT DA dans le SNC

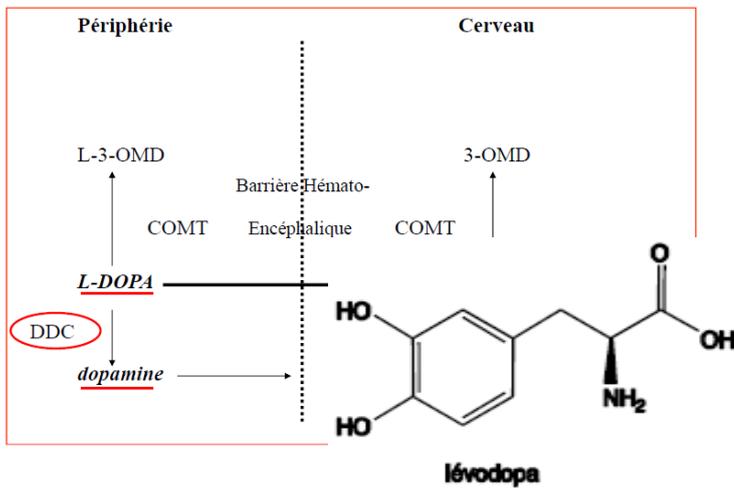
Classe médicamenteuse	Dénomination Commune Internationale
L-DOPA (DOPATHÉRIE)	L-DOPA + bensérazide (rapport 4:1 mg) L-DOPA + carbidopa (rapport 4:1 ou 10:1 mg) L-DOPA + carbidopa ± entacapone
Agonistes dopaminergiques	Bromocriptine <i>Rotigotine</i> Lisuride Pergolide Cabergoline Ropinirole Pramipexole Piribédil Apomorphine
IMAO-B	Sélégiline <i>Rasagiline</i>
Anticholinergiques muscariniques	Trihexyphénidyle Bipéridène Tropatépine
Autres	Amantadine



A. La DOPA thérapie

Objectif : inhibiteur du métabolisme de la dopamine, ↗ sa t_{1/2} vie, prolonger efficacité de la dopa thérapie

Lévo DOPA : DihydroxyPhénylAlanine lévogyre : AA précurseur de la dopamine

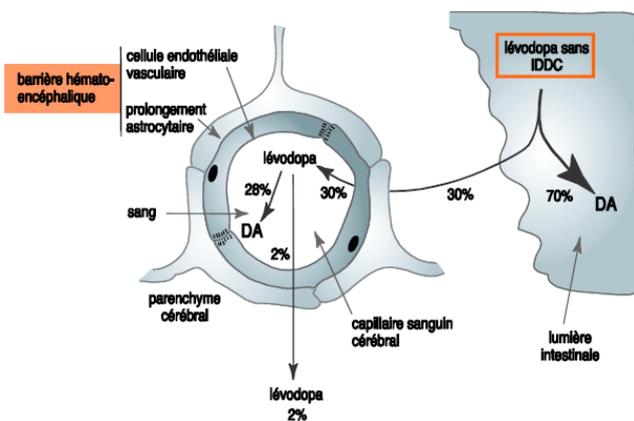


1. Inhibition de la DOPA

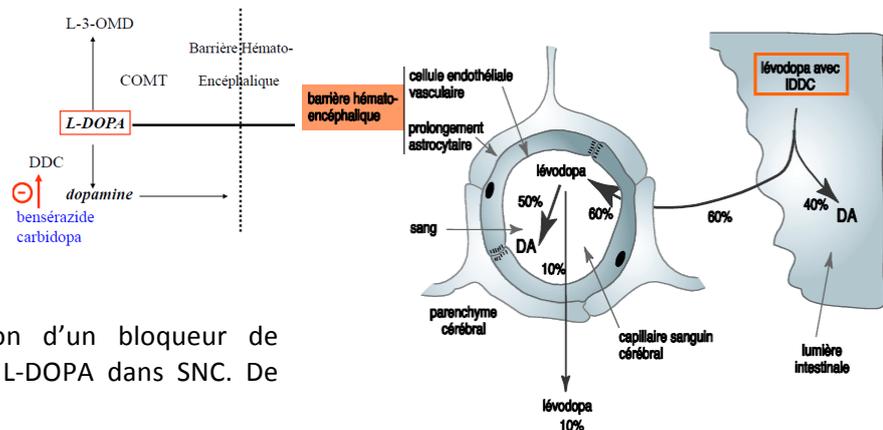
décarboxylase périphérique

Administration de dopamine : mauvaise biodisponibilité car ne passe pas barrière HE.

Administration de L-DOPA : passage par BHE (barrière hémato encéphalique) et donne dopamine dans SNC par enzyme : dopa décarboxylase (DDC) en périphérie. Toujours associée à IDD (inhibiteur de dopa carboxylase) avec ou sans Inhibiteur de MAOb ou Inhibiteur de COMT (sinon formation de 3-MT qui est neurotoxique). Indiquée dans la MP (maladie de parkinson) en 2^{ème} intention car induit des perturbations de la motricité, et donc après agonistes dopaminergiques.



Problème : décarboxylation par enzyme périphérique (70% au niveau digestif, 28% dans la circulation, donc seuls 2% accèdent au parenchyme et donc aux neurones dopaminergiques).



Administration avec inhibiteur : administration d'un bloqueur de l'enzyme périphérique pour favoriser passage L-DOPA dans SNC. De plus, on a moins d'effets EI périphériques.

40% au niveau digestif, 50% dans la circulation → 10% accessibles.

PK : résorption L-DOPA assez importante mais réduite par acidité gastrique et par présence d'aliments

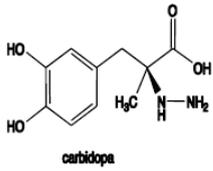
Biodisponibilité : Faible car DDC. T_{1/2} : 45 à 60 minutes. Si association : on arrive jusqu'à 3 heures.

Pic plasmatique en 1 heure minimum, mais différent selon les patients.

Forme LP : réduction de 70% de la biodisponibilité. Concentration plasmatique maximale atteinte en 2 à 4 heures.

Dispersible MODOPAR : ↘ du temps d'obtention du pic plasmatique

2. Thérapeutique



Carbidopa : SINEMET. Gélule et comprimé. Bloque enzyme périphérique. 100 ou 250 → quantité de L-DOPA. Carbidopa = + 10%.

Existe forme LP

Aussi gel intestinal 20mg/mL → adm gastroentérale

L-DOPA + Bensérazide

50 mg de L-DOPA +	12,5 mg (Bensérazide)	→ Modopar 62,5
100	25	→ Modopar 125
200	50	→ Modopar 250

Bensérazide : MODOPAR. Dosage = dont 1 /4 de benzérazide. 62,5 , 125, 250 (200 et 50)

L-DOPA + Carbidopa

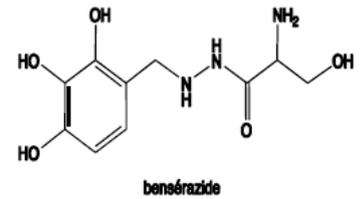
100 mg 10 mg Sinemet 100

250 25 Sinemet 250

Existe forme dispersible réservé à malade atteint d'un stade avancé de la maladie. Permettent d'éviter les variations d'amplitude des concentrations plasmatiques de L-DOPA à origine des dyskinésies

Probablement le meilleur traitement contre les symptômes. Bonne tolérance.

IDDC : passe très mal la barrière et donc sont assez spécifique de la DDC périphérique.



Posologie : ↗ de dose de manière graduelle sur plusieurs semaines pour minimiser apparition de effets 2aires.

Au maximum : 6 comprimés de MODOPAR 125 mg ou 3 comprimés à 250mg

3 à 6 comprimés de SINEMET 250mg / jour

Quand dose de L-DOPA atteint 750 mg, on préfère SINEMET où dose de carbidopa est inférieure pour ne pas avoir trop d'IDDC. Dose de effet max = 100 mg.

Concentration plasmique : 500 à 1500 ng/mL pour les posologies

Association permet de ↘ dose de L-DOPA à des doses ~8 à 10 fois inférieures → permet de ↘ EI et notamment effets émétisants.

3. Effets Indésirables (EI)

Hypotension d'origine centrale et périphérique s'expliquant par stimulation des récepteurs D2 portés par les terminaisons nerveuses sympathiques.

Arythmie réflexe, en réponse à hypotension, par activation du tonus sympathique.

Vomissement, nausées (motilium)

Anorexie par stimulation D1 et D2 dans les centres de la satiété

Troubles psychotiques et affectifs : délires, hallucination, agitation, dépression, insomnie et ↗ de libido.

Dystonie se manifestant au niveau des orteils → crampes douloureuses

Effets OFF en début et fin de dose : faible concentration de dopamine vont préférentiellement stimuler D2 et D3 présynaptiques et inhibiteurs → inhibition de la libération de dopamine endogène par neurones présynaptiques → aggravation des symptômes de la maladie de Parkinson : akinésie et pseudo-paralyse.

On peut pallier à effets par ↗ des doses ou du nombre de prises ou avec forme à LP. Il est également possible de faire des associations avec IMAOb ou ICOMT ou d'avoir recours à des agonistes dopa (indications tardives : seule ou avec Dopa thérapie)

Fluctuations d'effets : alternance effets OFF et dyskinésie chez 80% après 10 ans de traitement

Tolérance : perte d'efficacité, dégradation quasi complète des neurones DA

Coloration brune des urines : par oxydation des métabolites de la dopamine en quinone éliminée dans les urines

4. IM

Associations déconseillées :

- Avec les anesthésiques généraux AOTAL
- Avec les antiémétisants à effets neuroleptiques

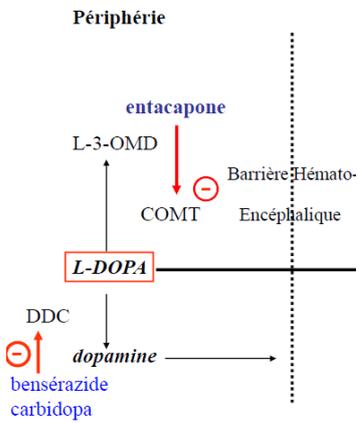
Les associations CI :

- Avec les IMAO non sélectifs par risque de poussée hypertensive
- Avec les neuroleptiques autres que la clozapine
- Avec la vitamine B6

5. CI

Troubles du rythme
Insuffisance coronaire
Syndrome de Reynaud
Hypotension orthostatique
↳ Utilisation antagoniste cholinergiques muscariniques

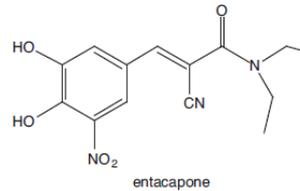
Antécédents psychotiques
Traitement par neuroleptiques
IH et IR



B. Inhibiteur du catabolisme de la dopamine

1. ICOMT

COMT est responsable de la dégradation de L-DOPA en L-3-OMD. COMT doit aussi être inhibée au niveau périphérique pour éviter son métabolisme, dont le métabolite entre en compétition avec la L-DOPA pour le passage de la L-DOPA et qui peut aussi être un faux médiateur au niveau des neurones NA



a. Entacapone

COMTAN : Inhibiteur périphérique spécifique et réversible de la COMT. Moins de 3-O-MD et meilleure biodisponibilité de la DOPA vers le cerveau.
En association avec dopathérapie STALEVO (Lévo DOPA, carbidopa).

L-DOPA + Carbidopa + Entacapone

50 mg	12,5 mg	200 mg
100	25	200
150	37,5	200

Indication : ↘ des akinésies de début et de fin de doses. A ce stade avancé de la maladie, prise de L-DOPA est très importante. Dose max entacapone : 10x 100 mg / jour.

EI : induction de dyskinesies : grimaces, mouvements de lèvres (rabbit syndrome), mouvements irrépessibles des membres, sortie de langue

Autres EI : Nausées, Vomissement, Diarrhées, dystonie, hyperkinésie, insomnie, confusion, hallucinations, xérostomie, coloration des urines bruns rouges, asthénie et hypersécrétion.

Avantage : ↘ de 10 à 30% de la dose de L DOPA nécessaire.

↗ de 30 à 70 % de ½ vie de la LDOPA et ↗ des périodes ON par rapport aux périodes OFF

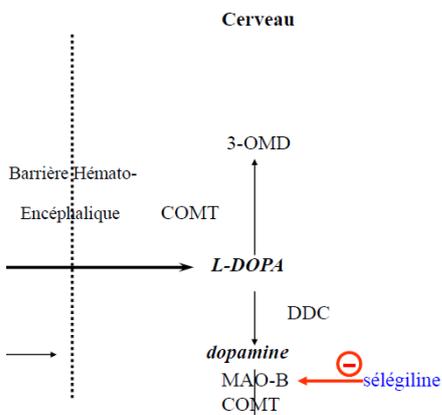
IM : Potentialise action des médicaments normalement métabolisés par les COMT (isoprénaline, adrénaline, méthylidopa, apomorphine, nadolol, catéchol oestrogène)

CI : association au IMAO a et b car risque de potentialisation des transmissions catécholinergiques

b. Tolcapone

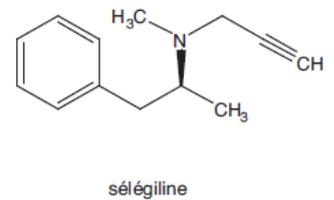
TASMAR sous forme de cp à 100 mg. Traitement de 2^{nde} intention en raison d'un risque important d'IH aigue pouvant être mortelle. A utiliser avec précautions.

CI : signe d'atteinte H



2. Inhibiteur de la MAO-B

a. Sélégiline



OTRASEL® DEPRENYL®.

IMAOb suicide. Irréversible et sélectif.

MAO-b : responsable de la métabolisation de la dopamine en amphétamine et en métamphétamine donc EI (cardiaque, ...)

↳ IMAO : ↗ dopamine et ↘ de DOPAC (généralement responsables des EI)

Comprimé 5mg et posologie max : 10mg/j

Indications : dans la MP en 1^{ère} intention, puis en association avec la L-DOPA et inhibiteur DCC

½ vie : 40 heures. Liaison irréversible donc effet prolongé pendant 10 jours.

EI : à forte dose, inhibition MAOa → problème si sous traitement antidépresseur (inhibiteur recapture de la 5HT) = risque de syndrome dopaminergique pouvant être potentiellement mortel = Agitation, confusion, agitation, rigidité, tremblement, hyperthermie, convulsion, rhabdomyolyse, coma et mort.

Attendre 10 jours après arrêt, pour installer traitement par agents serotoninergiques

Attendre 3 semaines après arrêt fluoxétine pour commencer traitement avec sélégiline

CI : complication chez patients traités par IMAO et antidépresseur inhibiteur de la recapture de sérotonine.

Mise en garde spéciale : potentialise effets de la L DOPA → mouvement anormaux et agitation. ↘ de 10 à 30 % la dose de L DOPA.

b. Rasagiline

AZILECT, cp de 1mg. Puissant, sélectif et irréversible. Pas de métabolite amphétaminique (N après cycle) → pas les EI de l'amphet. Mais pas encore en France.

Monothérapie au début de maladie ou en association avec la L DOPA

C. Agoniste dopaminergiques D2

1. Généralités

Action directe sur les récepteurs de la dopamine post synaptiques

T_{1/2} plasmatique et striatale plus longue que L-DOPA : stimulation plus régulière

D2 trouvés de façon importante au niveau des structures striatales. Apport agoniste direct en alternative de la DOPA thérapie

Particularités :

- 1/2 vie > L-DOPA sauf apomorphine qui a une durée de vie plus courte
- Actif même au stade tardif de neuro dégénérescence car pas besoin de métabolisation. Utile pour malade ayant déjà forte dégénérescence
- Potentialise effet des neuroprotecteurs
- Absorption Intestinale non influencée par alimentation (sauf apomorphine, avis réservé)

En 1^{ère} intention :

- A la phase précoce de l'affection (patient de moins de 70 ans) car aussi efficace que la DOPA avec moins d'EI
- en phase moyenne de MP : Efficacité ↘ avec le temps : 50% en 3 ans → ajouter de la L-DOPA à l'agoniste
- à un stade évolué : quand plus assez de neurone pour métaboliser la L-DOPA, on ajoute agoniste à DOPA thérapie

2. Apomorphine APOKINON®

Hémisynthèse : réarrangement de la morphine en milieu HCL. Non toxicomanogène.

Agoniste dopaminergique D1 et D2 puissant

Pas bonne BVO → administration SC (stylo pré rempli). 30 mg pour 3mL

Indications : Durée action très courte, réservé au traitement d'appoint des fluctuations brutales de l'état moteur (stade évolué, "on-off"), c'est-à-dire pour patient bloqué en période OFF (notamment le matin)

EI : fait vomir (agoniste dopa le plus puissant de la dopamine D1, D2) → association à antiémétique

On retrouve squelette de la dopamine dans la structure

PK : élimination rénale



3. Dérivés de l'ergot de seigle, ergopeptines

a. Bromocriptine

BROMO-KIN® PARLODEL® : (5-10mg)). Dérivés alcaloïdes de l'ergot de seigle.

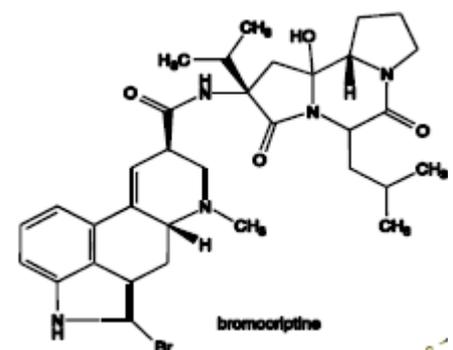
Indications : dans MP en monothérapie ou en association avec la L DOPA.

Employé aussi comme antiprolactine (dosage inférieur : 2,5mg) → mime l'effet Prolactin inhibiting factor de la DA → utilisé pour inhiber la lactation chez les jeunes mères, pour traiter les conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie (aménorrhée, galactorrhée, stérilité) et dans les adénomes hypophysaires à prolactine

Mécanisme d'action : Enchaînement particulier pour reconnaissance → Antagoniste D1 et agoniste D2, D3, D4, D5.

Élimination : biphasique (6 à 15 heures), par voie biliaire.

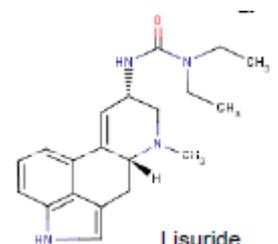
Utilisation : Monothérapie → amélioration clinique chez 30 à 60 % des patients et ↘ de 20% de la dose de L-DOPA en association. Prise au repas



b. Lisuride

DOPERGINE®.

Indications : Même indication que la bromocriptine. Pour l'hyperprolactinémie : Doperpine® et Arolac®

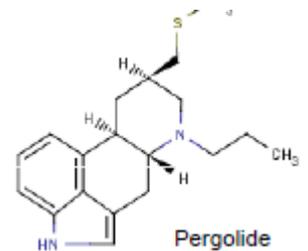


Mécanisme d'action : AntagoD1 et agoD2, D3, D4. Assez sélectifs.

PK : Faible $\frac{1}{2}$ vie / bromocriptine car fort effet de 1^{er} passage H. Biodisponibilité 10 à 20%.

Elimination biliaire et rénale.

Efficacité comparable à la bromocriptine



c. Pergolide

CELANCE®.

Indications : Indiqué dans la MP dans le contrôle des fluctuations de fin de dose de la DOPA en association avec L DOPA.

Mécanisme d'action : Agoniste non sélectifs, D1 jusqu'à D5.

Efficacité comparable à la bromo avec $\frac{1}{2}$ vie légèrement >. Permet de réduire 20% la dose de LDOPA.

EI : Induit fibrose valvulaire chez 3 patients pour 100 000. Retiré du marché aux USA

Abandon de commercialisation en mai 2011 car entraînement de valvulopathie.

d. Cabergolide

DOSTINEX® Pas d'indication en France pour la MP.

Mécanisme d'action : Agoniste sélectif du collectif D2 (2,3,4)

PK : $\frac{1}{2}$ vie > 70 heures. Biodisponibilité : 50 à 70 %. 1 à 5mg/j

e. EI quand fortes doses de dérivés de l'ergot de seigle

Erythromélalgie : décoloration rougeâtre et douloureuse de la peau, risque de fibrose vasculaire, risque de vasoconstriction coronarienne, vasospasme digitale pouvant conduire au stade Raynaud

Réversible à arrêt du traitement

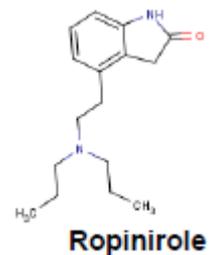
4. Ropinirole REQUIP

Dérivé non ergoline (même enchaînement mais plus structure complexe comme avant)

Indications : Indiqué dans la MP en monothérapie en 1^{ère} intention ou en association avec la L-DOPA ; syndrome des jambes sans repos (Adartrel®). Aussi comme antiprolactine

Action : Comparable à la bromocriptine. Agoniste sélectif D2, D3, D4

Utilisation : Mono ou en assoc



5. Piribédil TRIVASTAL

Prodrogue : acétonide masque catéchol

Indications : indiqué dans la MP en monothérapie en 1^{ère} intention ou en association avec la L-DOPA ; syndrome des jambes sans repos

Autres indications : vasodilatateur cérébral

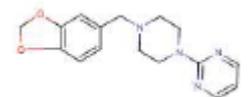
Mécanisme d'action : agoniste D2 et D3, possible action sur D1

Structure dans espace : espacement particulier

PK : élimination biphasique et rénale. Faible biodisponibilité par voie réelle.

Arylpipérazine, administré sous forme de sel mésylate

Seul à être en liste II



Piribédil

6. Pramipexole SIFROL

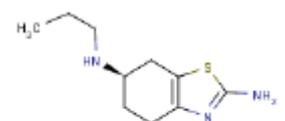
Dose très très faible (0,18-0,7mg cp) → affinité forte pour la cible et grande sélectivité. Effet antidépresseur observé

Utilisation : Mono ou assoc

Action : Ago sélectif D2, D3, D4

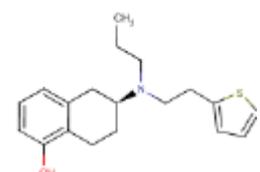
PK : Elimination rénale, très bonne biodisponibilité par voie orale

Indications : antiparkinsonien (monothérapie ou association), claudication intermittente des artériopathies des membres inférieurs, manifestation ischémique rétinienne, déficit pathologique cognitif et neurosensoriel



Pramipexole

Rotigotine : Sous forme de patch mais pas en France. Indiqué en monothérapie pour le stade précoce de la MP. Peut être utilisé avec la L-DOPA à tous les stades de la maladie, y compris les stades ultérieurs



Rotigotine

7. Effets I des ago D2

- Stimulation des récepteurs D2 de l'area postrema : Nausées, Vomissement
- Risque de somnolence par stimulation des auto récepteurs de DA (précautions pour les conducteurs)
- Œdème des membres inférieurs par stimulation D2 présynaptique des neurones sympathiques, plus fréquent encore pour les ergotés
- Stimulation de la libido (apomorphine pour les troubles de l'érection, Uprima®)
- Douleurs abdominales,
- Hallucination, délire, psychose dopaminergique → en cas de psychose, on préfère L DOPA et on réduit dose d'agoniste.
- Erythromélgie : coloration rouge de la peau
- Vasospasmes digitaux qui risquent de conduire à un syndrome de Raynaud.

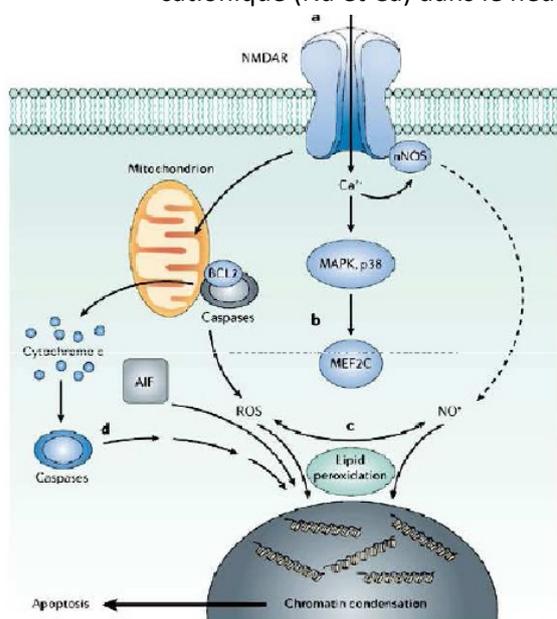
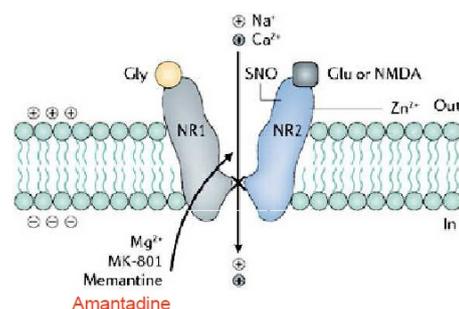
IM : Avec neuroleptiques, antipsychotique et neuroleptiques antiémétique

Associations déconseillée : Macrolides, sympathomimétique, alcaloïdes de ergot de seigle

D. Amantadine MANTADIX

Mécanisme d'action : peu connu :

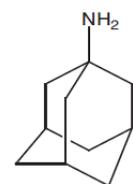
- Antagoniste non compétitif des récepteurs canaux NMDA du glutamate → inhibition récepteur du glutamate. Sujet à controverse
- Induction de l'expression de DDC central (?pas encore sûre?) → potentialise effet de la L DOPA.
- Fixation sur site allostérique, distinct de celui du glutamate, proche de celui du Mg → blocage du canal dans son état ouvert. Plus d'influx cationique (Na et Ca) dans le neurone ou cellule exprimant ce récepteur.



Effet principal : type inhibiteur de excito toxicité du glutamate : résulte d'un influx massif et excessif de Ca → stimulation des caspases → stress oxydant : formation ROS → peroxydation lipidique, altération de conformation de chromatine → apoptose neuronale → s'oppose à hyperactivité glutamatergique.

Médicament souvent en association.

Structure : cycle amino-adamantane.



Amantadine

Egalement en prophylaxie de la grippe.

Conditionnements : capsules de 100 mg ; Liste I

Schéma posologique : Délai d'action de 2 semaines

- En monothérapie, au début de l'affection, 2x par jour et jusqu'à 400 mg/jour
- En association avec la L-DOPA, dose de 100 ou 200 mg/jour

EI : troubles neuropsychique, insomnie ++ (30% des patients), troubles digestifs et possibilité d'œdèmes périphériques

PE : risque de troubles psychiques avec anticholinergiques → posologies des 2 doit être réduite en cas d'association

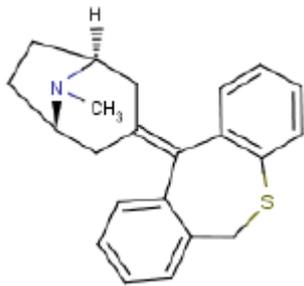
VI. Les anticholinergiques

A. Médicaments atropiniques

Cible : récepteur muscarinique du striatum (interneurone cholinergique). Forme injectable, et orale pour les 3 molécules

Chef de file : atropine parasympatholitique. Pas utilisée car trop d'effets II. Activité expliquée car ressemble dans espace à l'ACh.

Composé utilisés :



Tropatépine LEPTICUR : superposable à ACh. 5mg dans le traitement de la MP. 10 mg pour le syndrome parkinsonien des neuroleptiques.

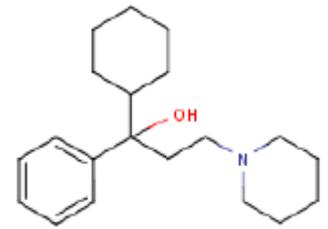
En forme injectable ou orale. Elimination rénale.

Trihexyphénidyle PARKINANE ARTANE.

2 ou 5mg cp ou gélules.

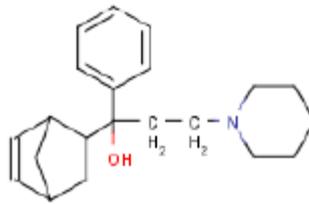
En forme injectable ou orale.

Elimination rénale.



Biperidène : AKINETON

Elimination rénale.



B. Particularités et effets II des anticholinergiques muscariniques

Rapport bénéfice risque inférieur à celui des médicaments dopaminomimétiques → prescription rare, difficile à utiliser chez le sujet âgé.

Indications : Surtout pour forme avec tremblement (forme trémulante débutante) chez les personnes de moins de 65 ans.

Chez les moins de 55 ans, on préfère dopaminergique. Améliore hypersalivation

Les anticholinergiques sont les seuls antiparkinsoniens à être actifs sur la MP iatrogène (syndrome parkinsonien des neuroleptiques)

EI :

- Périphériques : mydriase, glaucome, tachycardie, xérostomie.
- Centraux : troubles mnésiques, décompensation d'un état prédemenciel, somnolence, délire, hallucinations

CI : en cas d'adénome prostatique, et de glaucome.

Association déconseillée : avec autre anticholinergique, antidépresseur de type imipraminique, antiH1, dompéridone, métoclopramide, neuroleptiques sauf en cas de parkinson iatrogène.

VII. Quelques synthèses d'antiparkinsoniens

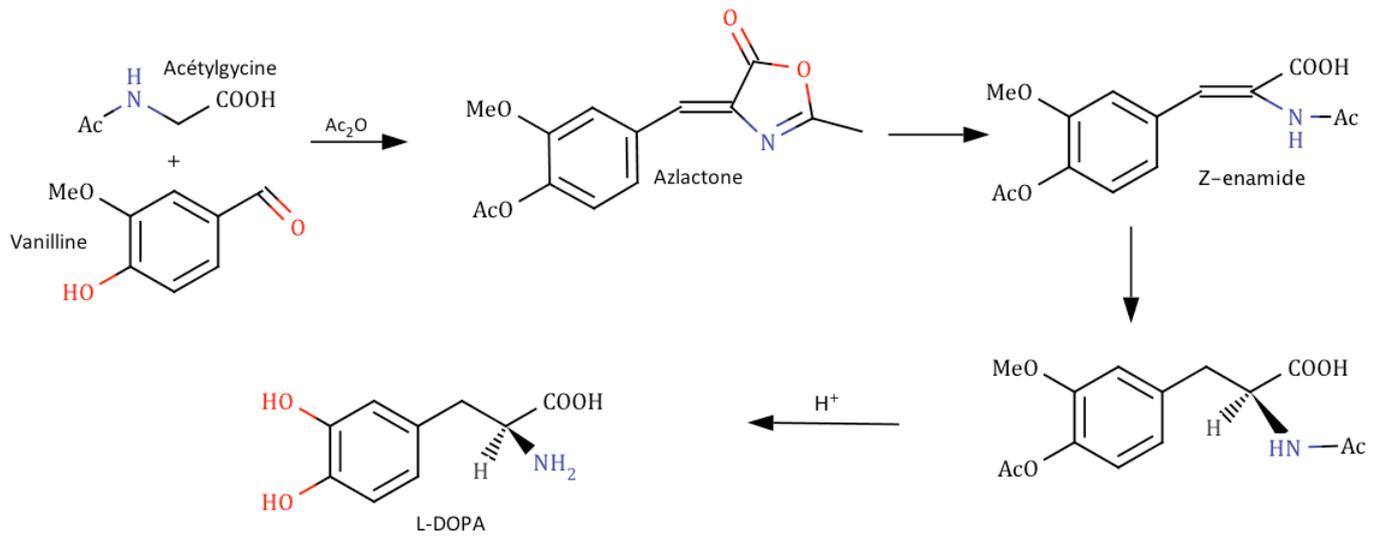
A. Synthèse de la LévoDopa

Méthode enzymatique : On part de la tyrosine → hydroxylase : LévoDopa. Mais problème est que production à échelle industrielle impossible par cette voie là.

Méthode Monsanto : utilisée à échelle industrielle.

Basée sur catalyse asymétrique. Permet de donner seulement 1 énantiomère → on oriente l'attaque d'un côté et pas de l'autre.

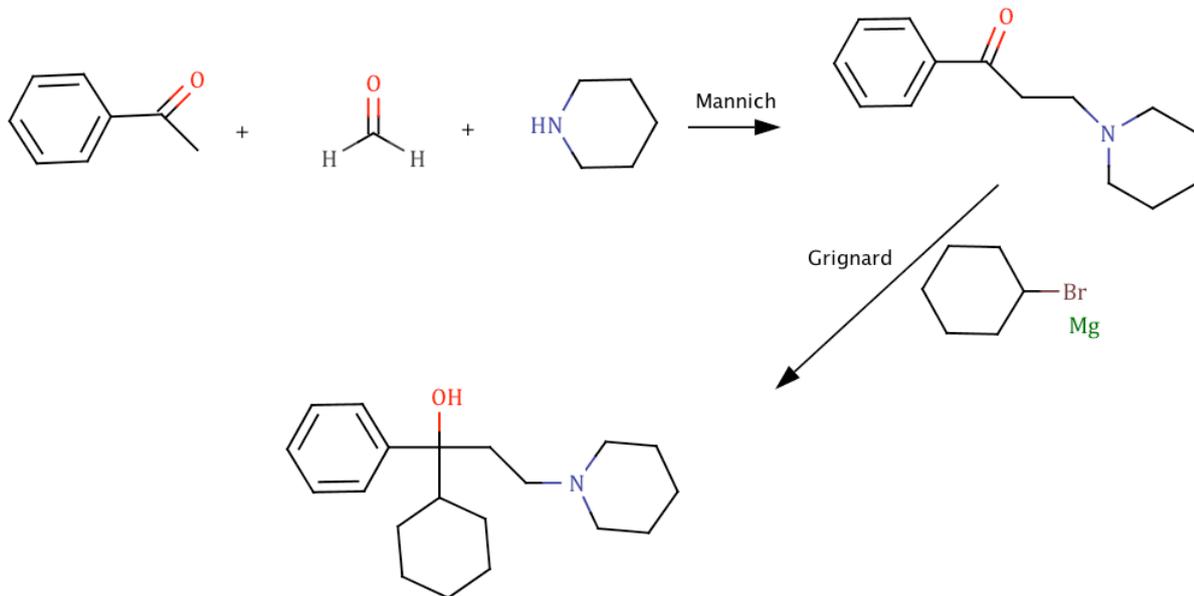
Vaniline + Acétylglycine → AC2O : Azlactone → H₂O : Z-énamide = oléfine prochirale → réduction : → L-DOPA



B. Synthèse du trihexiphénydyle

Formaldéhyde + ... + ... \rightarrow réaction de Mannich

\rightarrow Transformation de la cétone en alcool par réactif de Grignard. Carbone asymétrique mais pas séparation des énantiomères.



VIII. Bilan

Drug	Advantages	Disadvantages
Levodopa (L-dopa) + dopa decarboxylase inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> Probably the most potent dopaminergic drug for symptom relief Generally well tolerated 	<ul style="list-style-type: none"> Motor complications (cumulative risk 10% per annum)
Catechol-O-methyl transferase inhibitors, for example, entacapone, tolcapone	<ul style="list-style-type: none"> Increase levodopa half-life Reduce "off" time 	<ul style="list-style-type: none"> Tolcapone can cause liver damage. Diarrhoea
Ergot dopamine agonists (for example, bromocriptine, pergolide, cabergoline) Non-ergot dopamine agonists for example, pramipexole, ropinirole, rotigotine	<ul style="list-style-type: none"> Good efficacy Delay onset of motor complications Generally well tolerated Once-a-day preparations available with some Transdermal patch for rotigotine Theoretical neuroprotective action Some antidepressant action with pramipexole 	<ul style="list-style-type: none"> Increased risk of somnolence, confusion, hallucinations, peripheral oedema and behavioural changes Cardiac valve fibrosis with ergot drugs
Monoamine oxidase B inhibitor; selegiline; rasagiline	<ul style="list-style-type: none"> Improve motor features in early and late disease Easy to use, once-a-day Well tolerated Theoretical neuroprotective effect 	<ul style="list-style-type: none"> Relatively mild efficacy Selegiline metabolized to amphetamines — potential cognitive effects
Amantadine	<ul style="list-style-type: none"> Mild anti-Parkinsonian effect Improves dyskinesias 	<ul style="list-style-type: none"> Cognitive disturbances Peripheral oedema Livedo reticularis
Anticholinergics	<ul style="list-style-type: none"> Mild anti-Parkinsonian effect 	<ul style="list-style-type: none"> Limited by side effects such as confusion

IX. Médicaments contre-indiqués chez le parkinsonien

- Neuroleptiques
- Antagonistes calciques
- Antiépileptiques
- Antiarythmiques
- Opioïdes
- Antihypertenseurs
- Sédatifs/anxiolytiques
- Antidépresseurs
- Cholinomimétiques

X. Schémas thérapeutiques et suivi du patient

A. Traitement à la phase initiale de la MPI

- Traitement instauré après explications au patient et son accord
- Choix thérapeutique : âge de début et importance de la gêne fonctionnelle
- Début du traitement par L-dopa : retardé au maximum
- En absence de retentissement moteur, traitements médicamenteux antiparkinsoniens pas nécessaires
- D'autres médicaments peuvent être nécessaires

En cas de gêne minime, sont utilisés en fonction de l'âge et des symptômes prédominants :

- Agonistes dopaminergiques
- Inhibiteurs de MAO B (sélégiline)
- Anticholinergiques

En cas de retentissement fonctionnel, l'âge du patient conditionne le traitement :

- Ago. dopaminergiques privilégiés chez le patient jeune
- L-dopa peut être utilisée en 1ère intention chez le sujet âgé

B. Traitement à la phase évoluée de la MPI

- Aggravation de la situation clinique après la « lune de miel »
- Traitement des complications motrices du traitement dopaminergique :
 - Perpétuel ajustement des doses et des horaires de prise
 - Réajustement considérant des signes non moteurs de la maladie (fluctuations thymiques, des troubles du comportement liés au traitement, de la fatigue, des troubles sensoriels et douloureux)
- Types de complications motrices :
 - Fluctuations motrices
 - blocages moteurs
 - dystonies
 - dyskinésies (de milieu de dose ou de début et fin de dose)

C. Suivi du patient

Evaluation de l'efficacité du traitement anti-parkinsonien

- . Adaptation du traitement antiparkinsonien
- . Evaluation de la tolérance du traitement
- . Evaluation de l'observance
- . Evaluation de l'évolution de la maladie
- . Evaluation de l'amélioration des connaissances du patient sur sa maladie
- . Poursuite de l'éducation et de l'accompagnement du patient et de l'entourage
- . Recherche du développement d'une éventuelle comorbidité

D. Réajustement thérapeutique

Avant réajustement :

- Envisager la responsabilité éventuelle
 - de la qualité de la prescription médicale et de son respect par le patient
 - des médicaments associés susceptibles d'aggraver les complications motrices et non motrices :
- . Pour les périodes off
- . Pour les dyskinésies
- Faire un bilan quotidien minutieux de l'évolution motrice
- Optimiser la dopathérapie pour une stimulation dopaminergique régulière

Ajout d'autres traitements à la dopathérapie :

- . Agonistes dopaminergiques
- . Inhibiteurs de COMT

E. Traitement des SPD autres que la MPI

- Troubles moteurs des SPD autres que MPI :
 - mêmes médicaments dopaminergiques et non dopaminergiques que ceux proposés dans la MPI
 - efficacité temporaire et limitée et tolérance moindre
 - traitement par L-dopa d'emblée
 - Prise en charge médicamenteuse des troubles non moteurs identique à celle de la MPI

XI. Autres stratégies thérapeutiques

Chirurgie de la MPI

Greffes cellulaires

Lutte contre le stress oxydant

CCL :

Arsenal thérapeutique bien développé.

Traitement reste symptomatique, retarde l'apparition des manifestations

Association avec Tocophérol (ex : étude DATATOP, pour effet antioxydant)

Pas de réel traitement causal.