

LES MEDICAMENTS ANTIPARKINSONIENS

DOCTEUR THOMAS EMMANUEL
CH PAYS DE MORLAIX - NEUROLOGIE

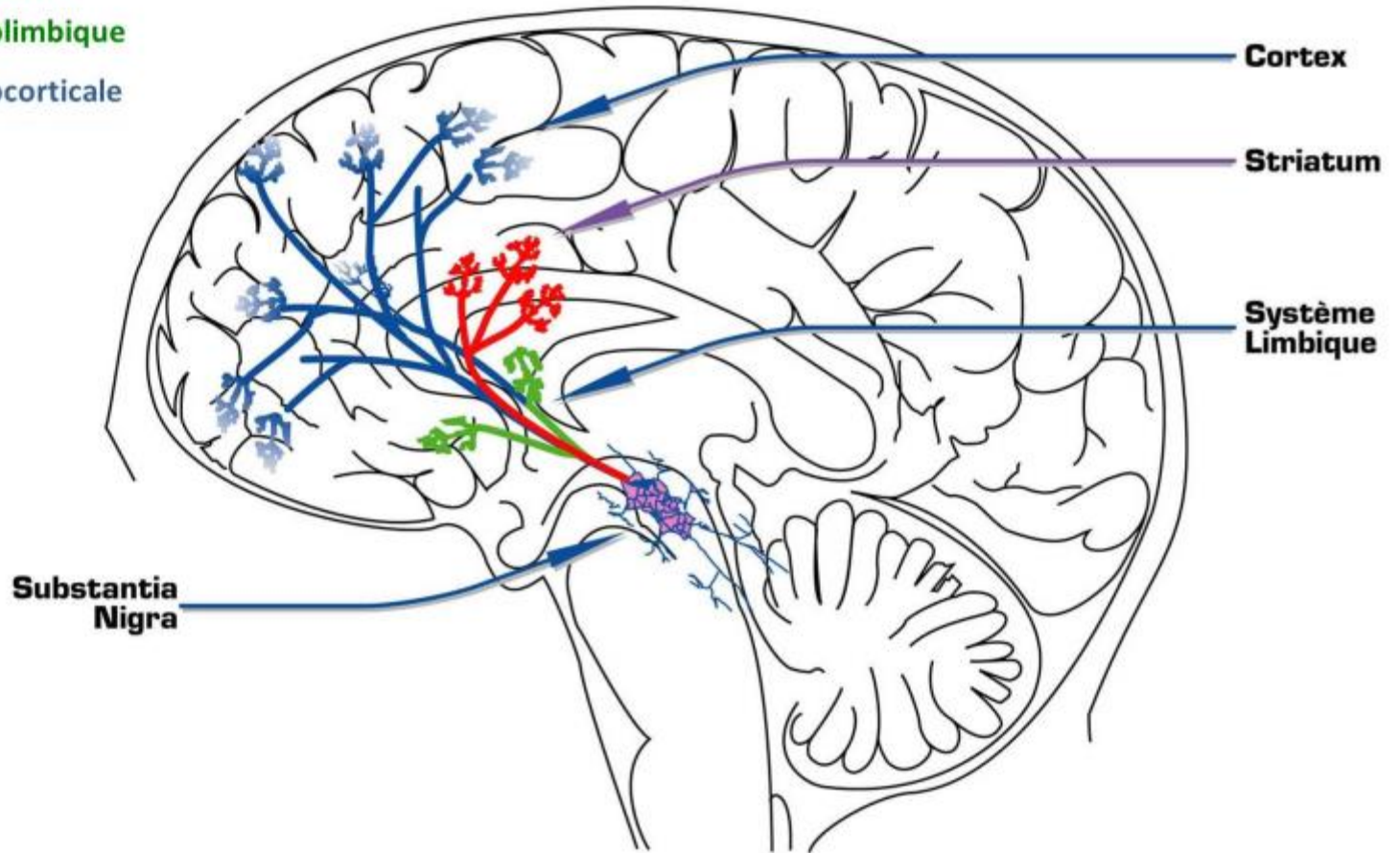


Contexte médical

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 :

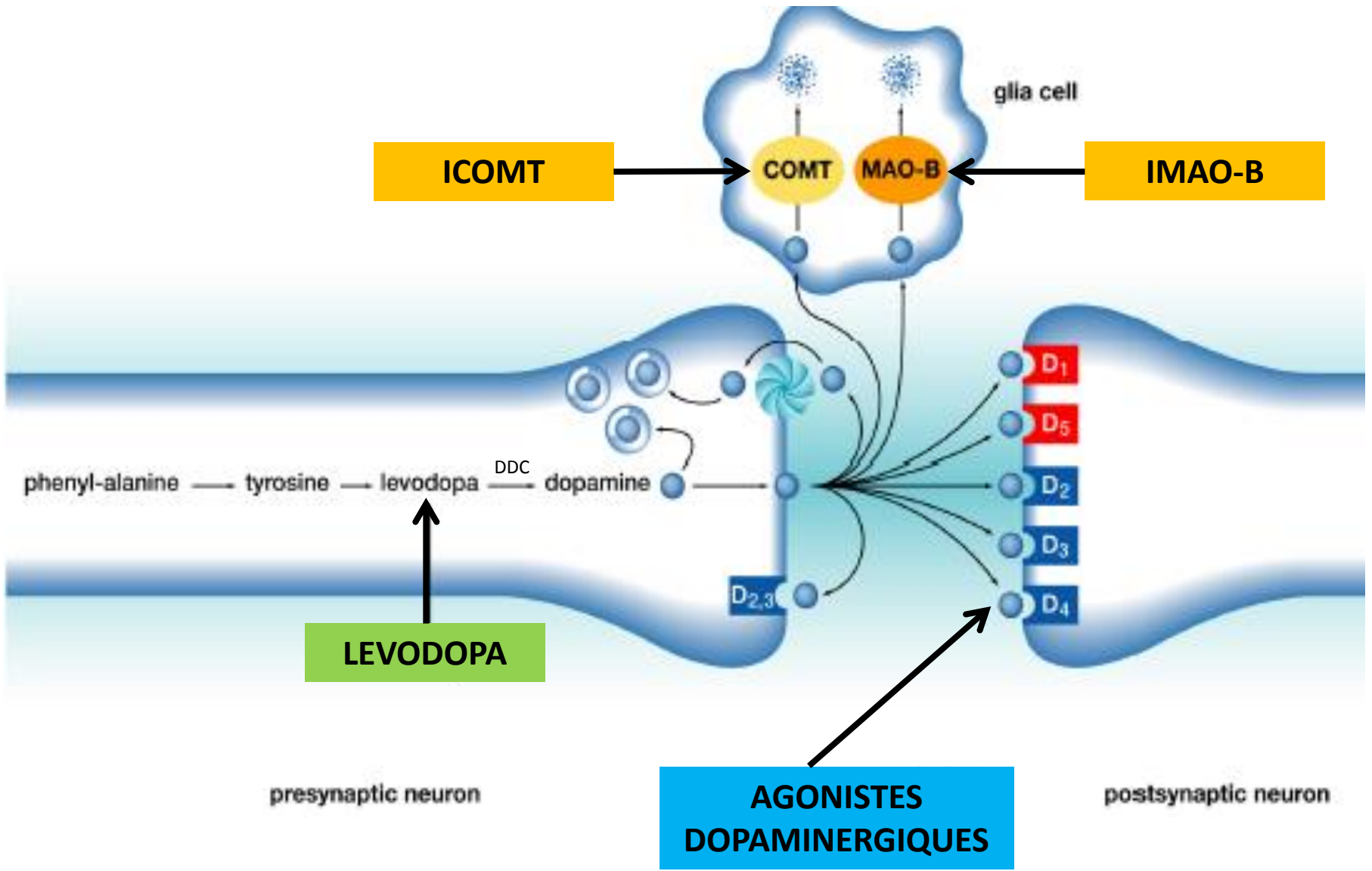
- A. en augmentant le tonus dopaminergique : on utilise des stimulants ou agonistes dopaminergiques, ou la Dopathérapie
- B. En diminuant le tonus cholinergique : on utilise les anticholinergiques

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

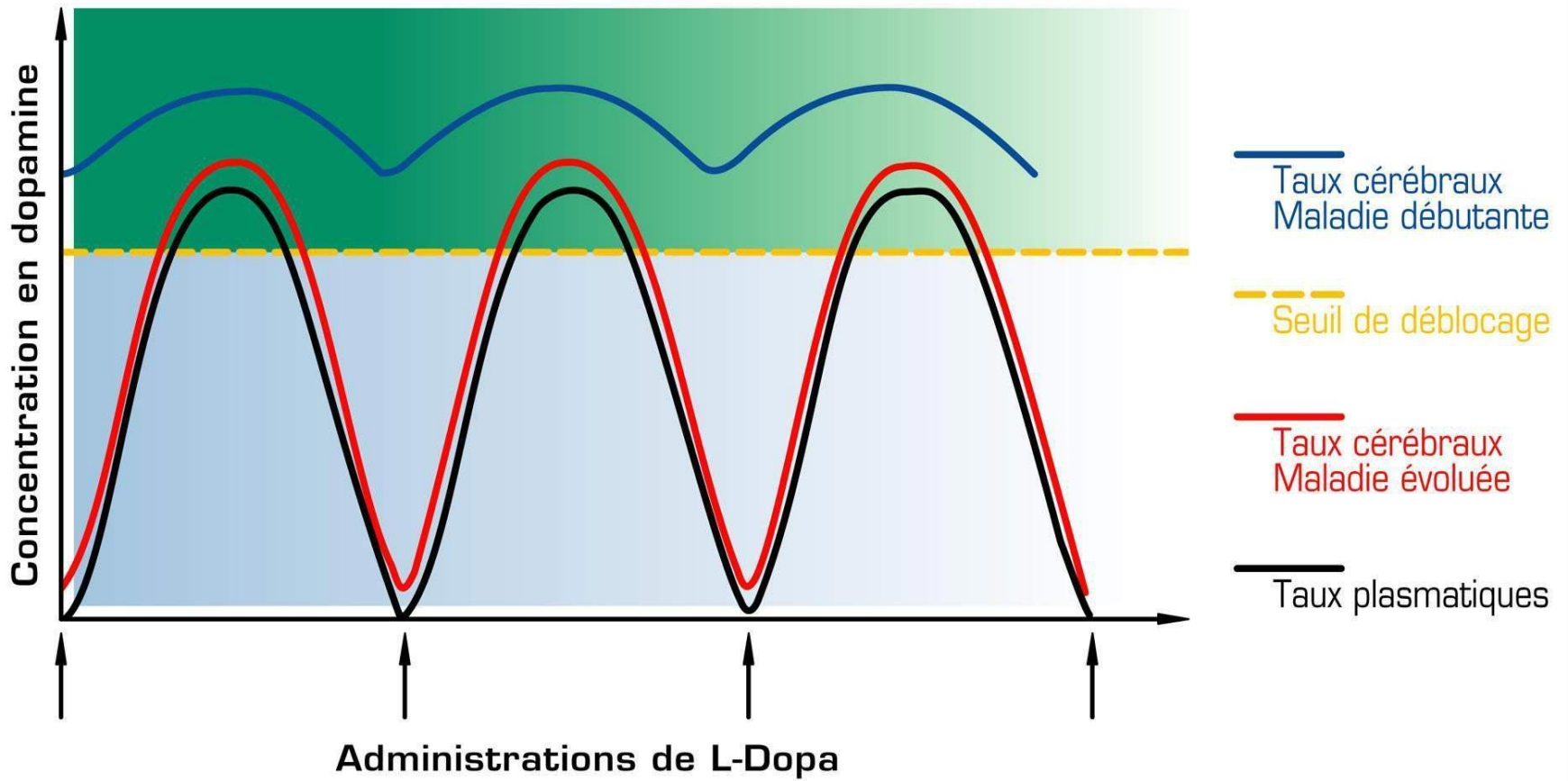
A.1. L-dopa: Effets secondaires « centraux »

- **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

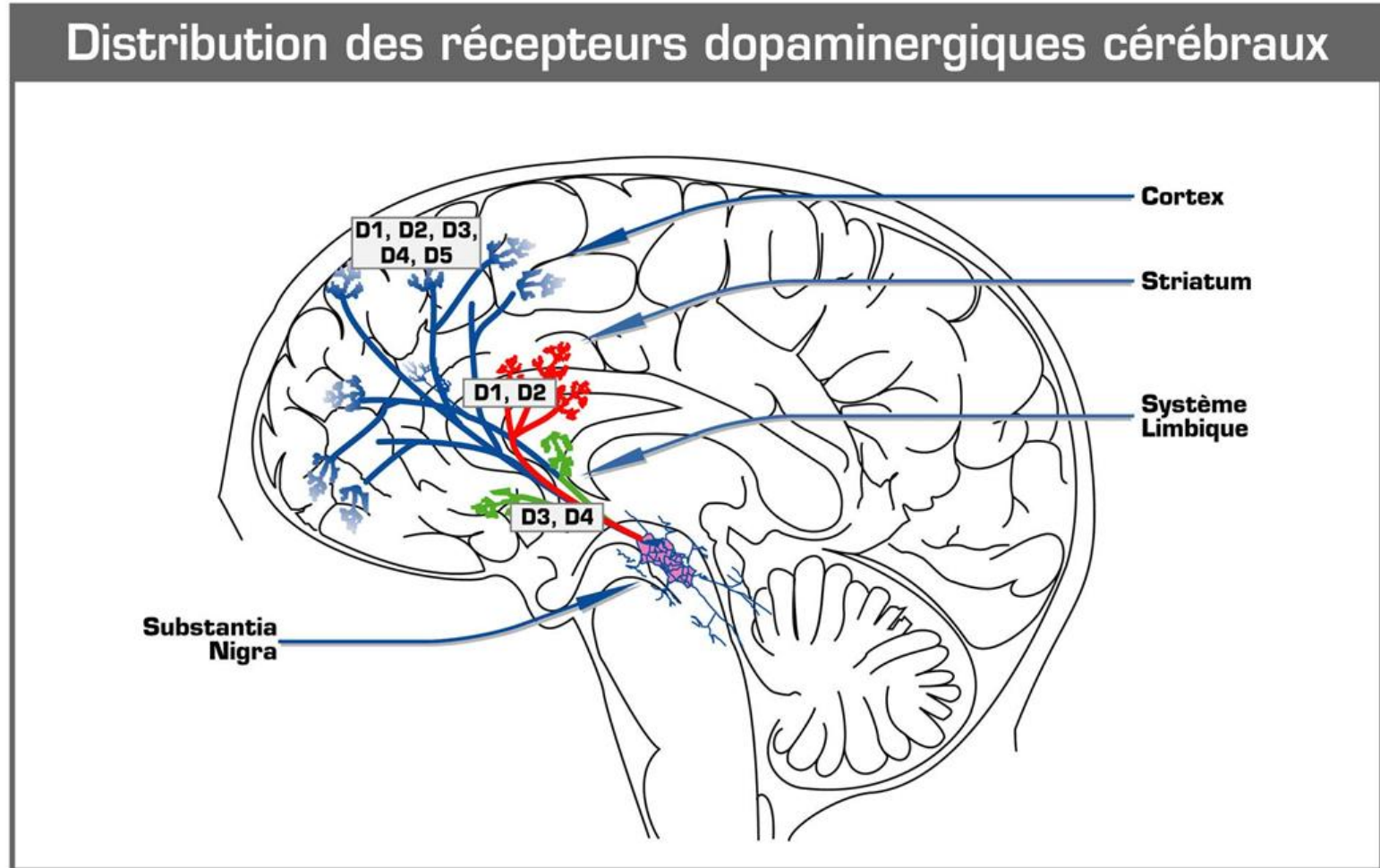
- Agonistes dopaminergiques
 - Action directe sur les récepteurs dopaminergiques sans passer par la synthèse de dopamine
 - Un peu moins puissants la L-dopa et moins bien tolérés
 - Introduit au début de la maladie → retarder la survenue des complications motrices

- 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



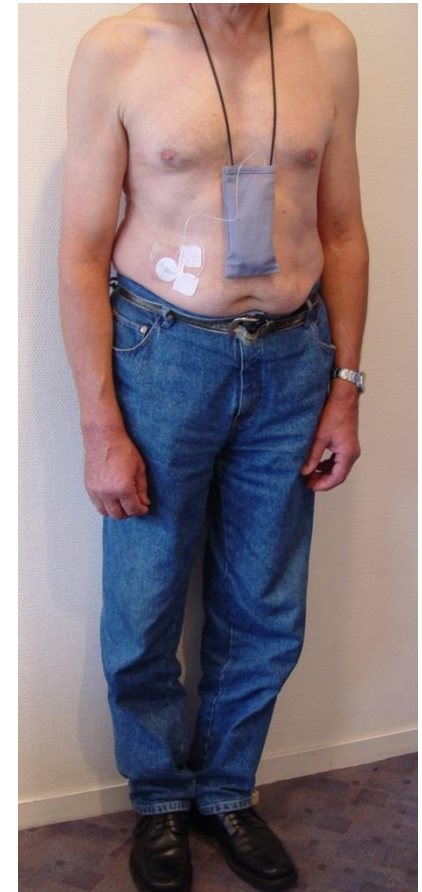
A.2. Agonistes dopaminergiques

- **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

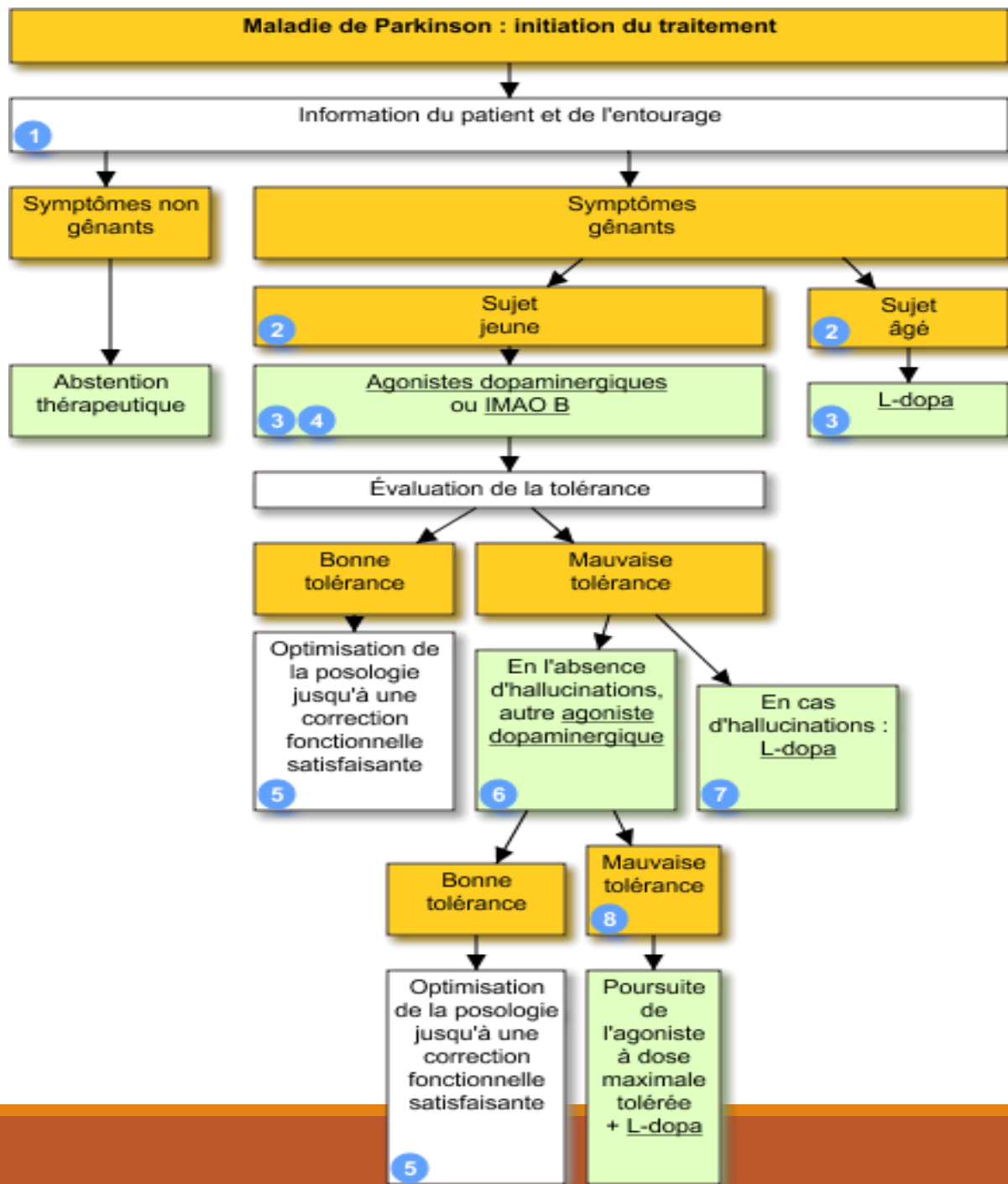
Stratégie thérapeutique

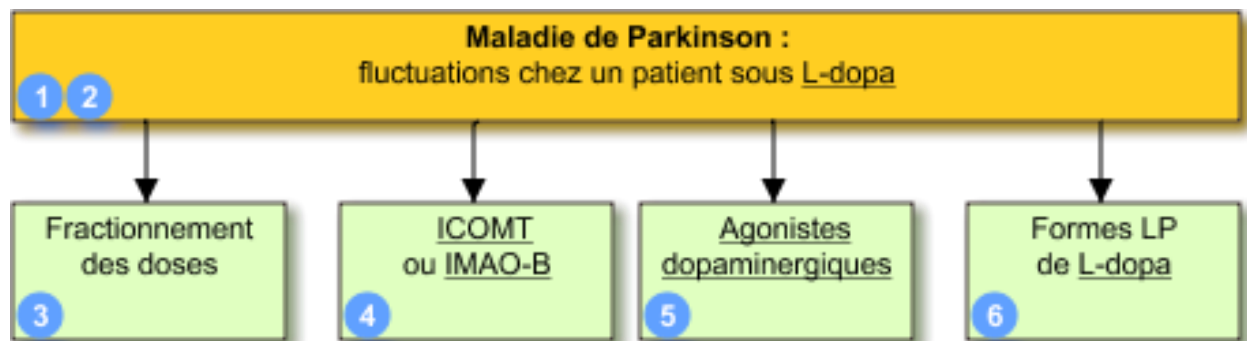
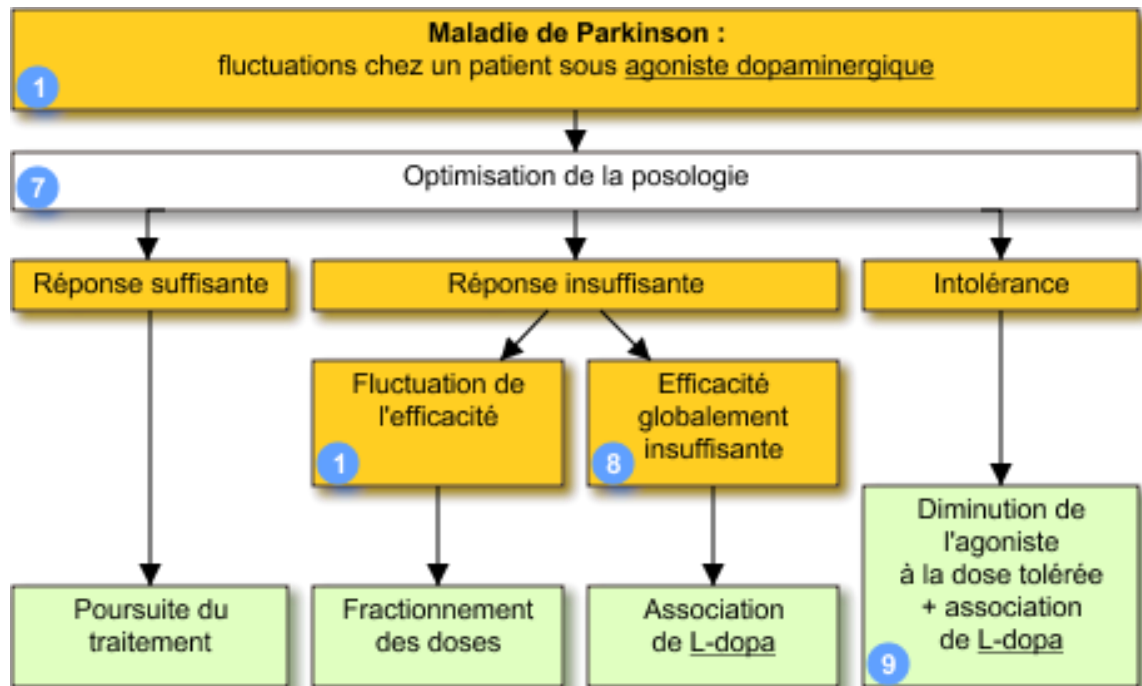
Avant 65–70 ans

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

FORM@PARKINSON
Formation à distance



> Cliquez ici pour commencer

Adh

Rapports d'activité et comptes

Espace presse

On en parle - Actualités

66% des sommes sont déductibles de votre impôt

