

Neuropharmacologie: Troubles moteurs (maladie de Parkinson)

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

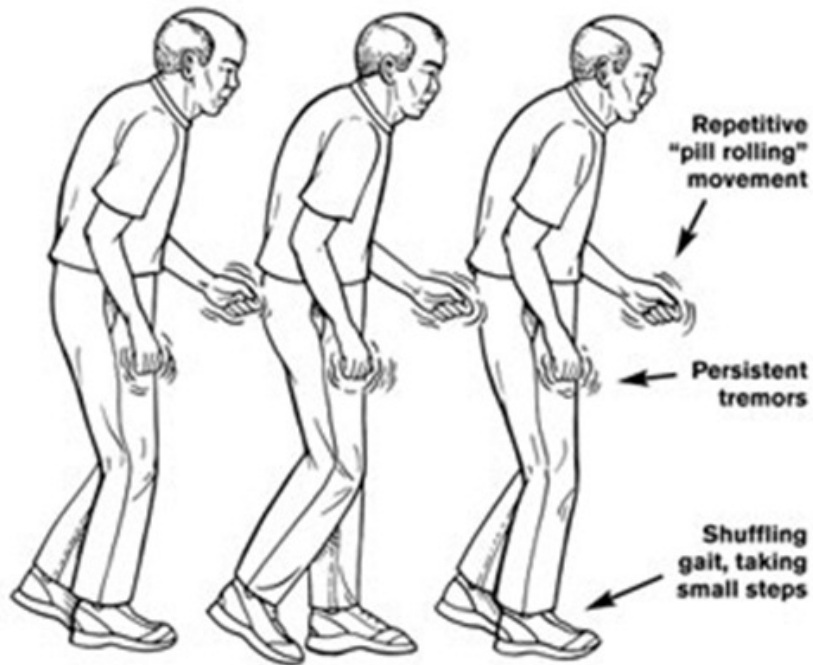
Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



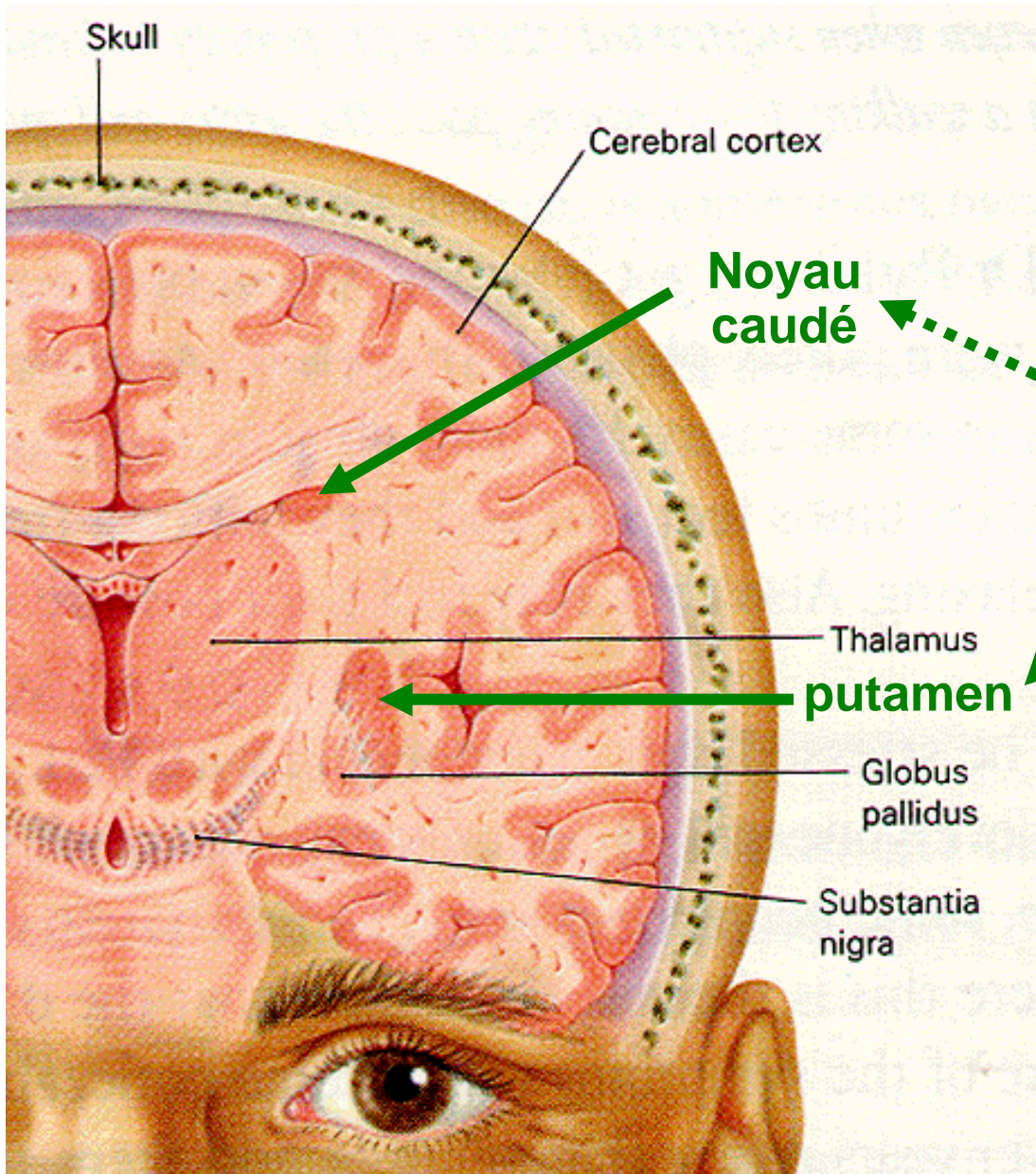
Ces diapositives sont reprises du cours donné à l'Université catholique de Louvain par le Prof. E. Hermans (plus quelques ajouts)



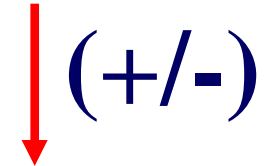
Les traitements des troubles moteurs (maladie de Parkinson)

Bonne synthèse sur la maladie de Parkinson dans les Folia Pharmacotheapeutica, 08/2012
<http://www.cbip.be/PDF/Folia/2012/P39F07B.pdf>

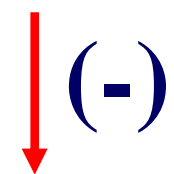
disponible



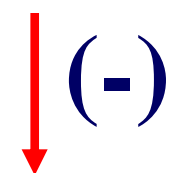
substance
noire



striatum

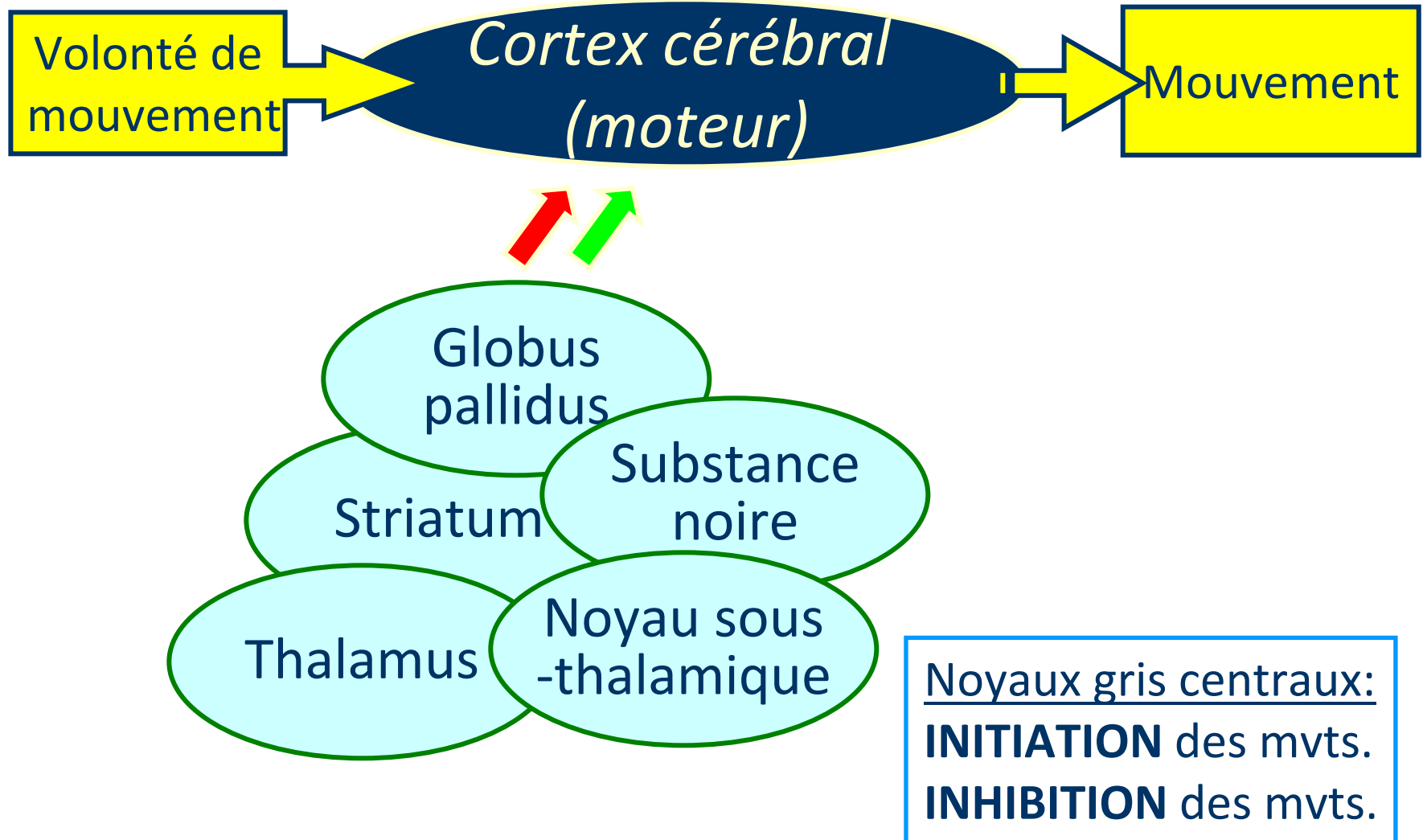


globus pallidus

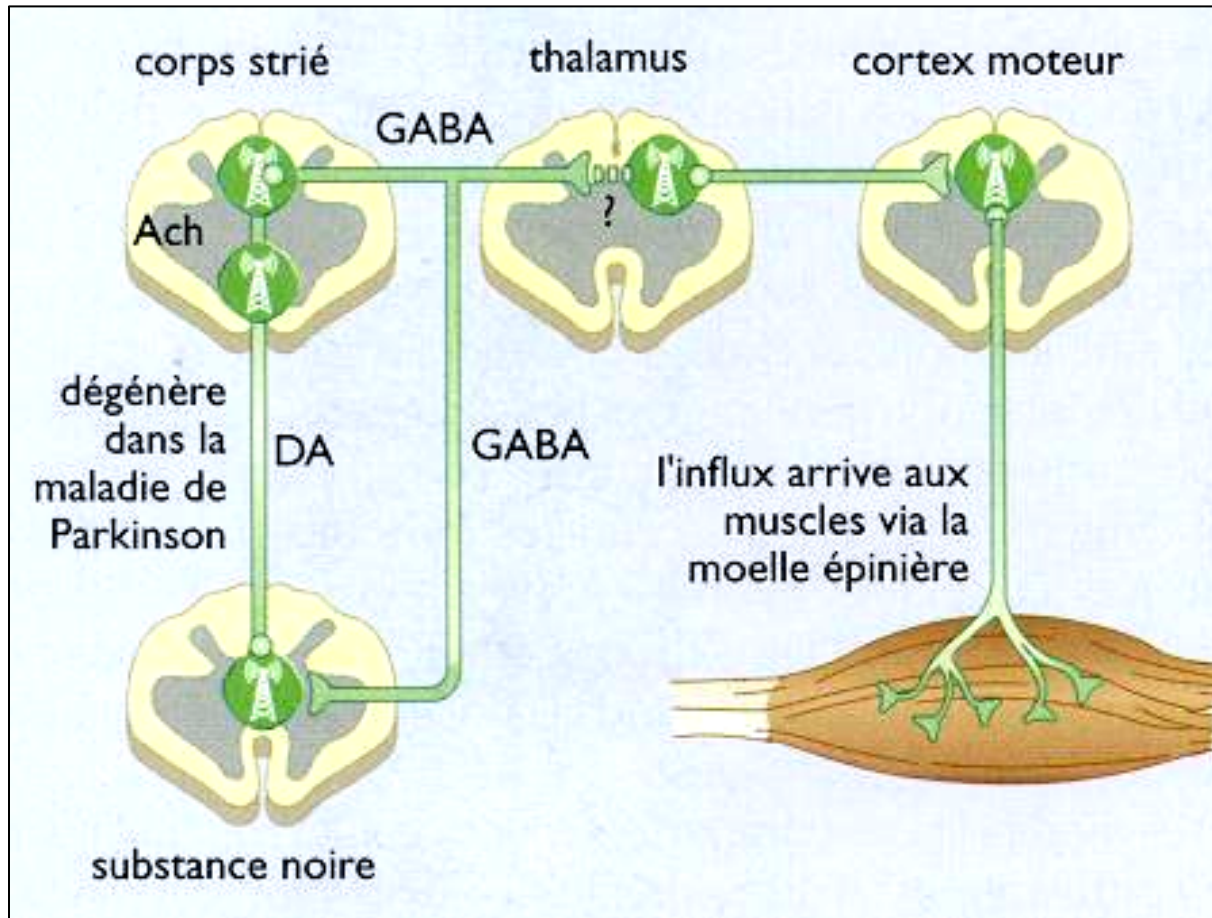


cortex moteur

Noyaux gris centraux : modulateurs des activités motrices



Noyaux gris centraux : modulateurs des activités motrices



Noyaux gris centraux:
INITIATION des mvts.
INHIBITION des mvts.

Les troubles moteurs :



Tremblements : <http://www.youtube.com/watch?v=jclJVrLODQA&feature=related>

- Mouvement rythmique rapide
- Causes multiples : lésion cervelet, tronc cérébral, maladie de Parkinson, manifestation toxique (médicaments, alcool...)

Maladie de Parkinson :

- **Tremblement** au repos
- **Rigidité**, instabilité posturale
- Difficulté de réaliser un mouvement volontaire (**bradykinésie**)

+ troubles psychologiques
(démences, dépression,
troubles de la mémoire)

Triade du Parkinson : akinésie - rigidité - tremblement

Autres troubles moteurs :

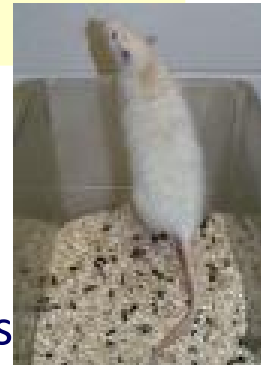
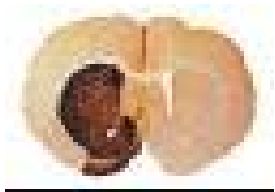
- Chorée (mouvements irréguliers, imprévisibles et incontrôlables des membres)
- Postures anormales (dystonies)
- Tics (mouvements soudains, coordonnés et répétitifs)

Maladie de Parkinson : Bases biochimiques

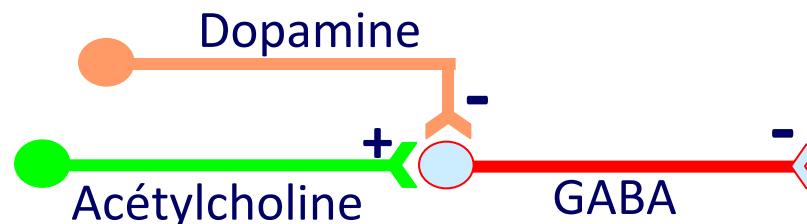


- Diminution des taux de **dopamine** dans le striatum, suite à une dégénérescence des neurones dopaminergiques (corps cellulaires dans la **substance noire**, terminaisons dans le **striatum**)

- Au terme de la maladie, la perte atteint 90%
- Une diminution de 50% est asymptomatique
- Les symptômes apparaissent si perte de 70%
- Bonne corrélation entre perte de dopamine et bradykinés

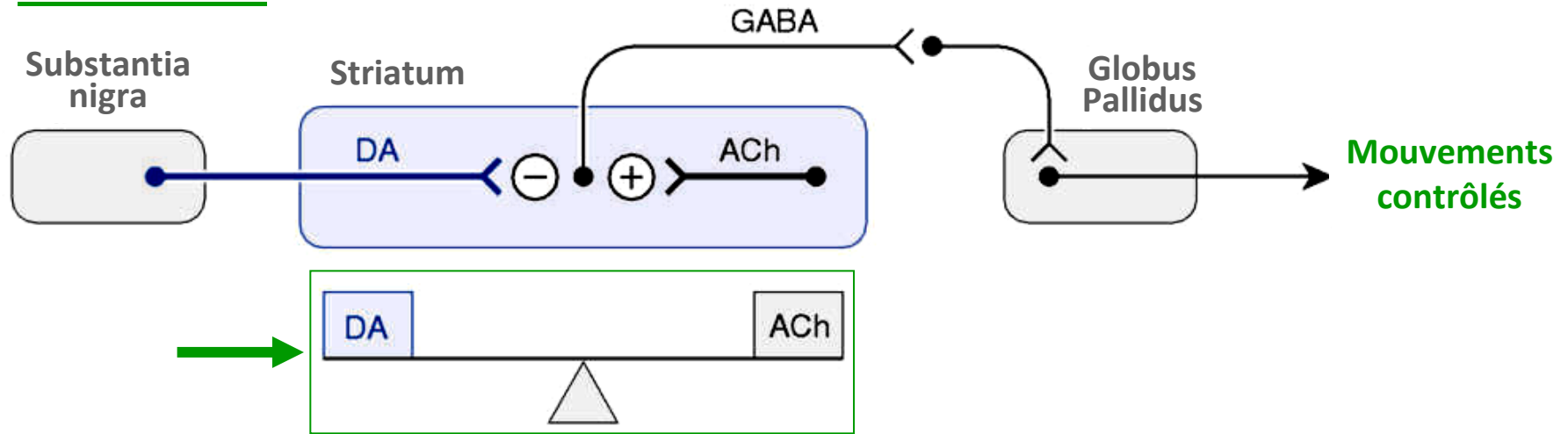


- Ces neurones dopaminergiques assurent un contrôle inhibiteur sur les neurones GABAergiques du striatum (lesquels sont sous un contrôle excitateur cholinergique)

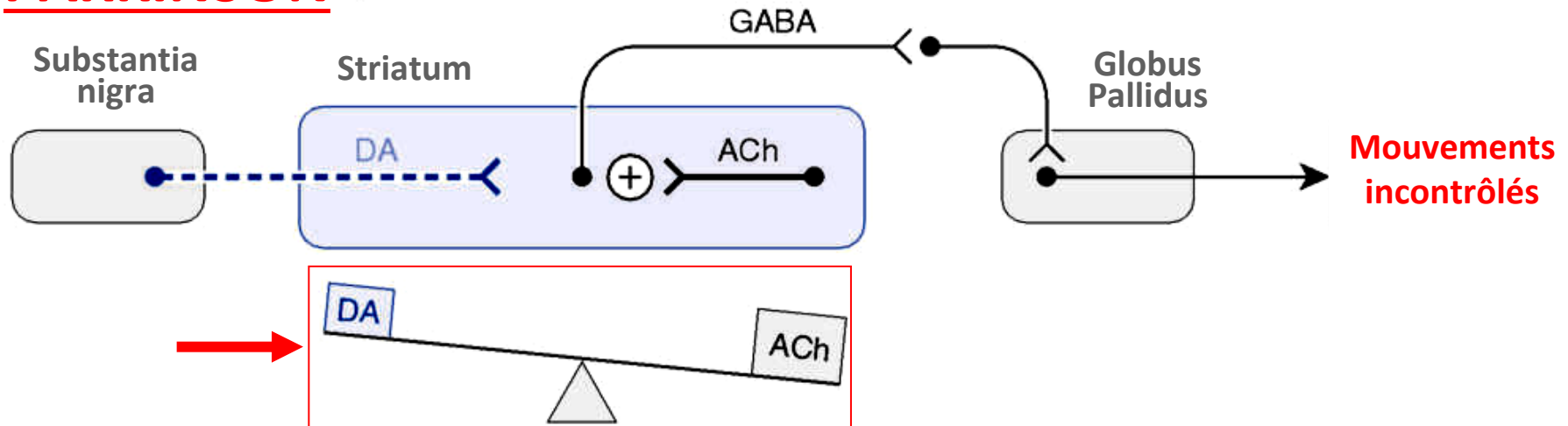


Parkinson : déséquilibre dopamine/acétylcholine

NORMAL

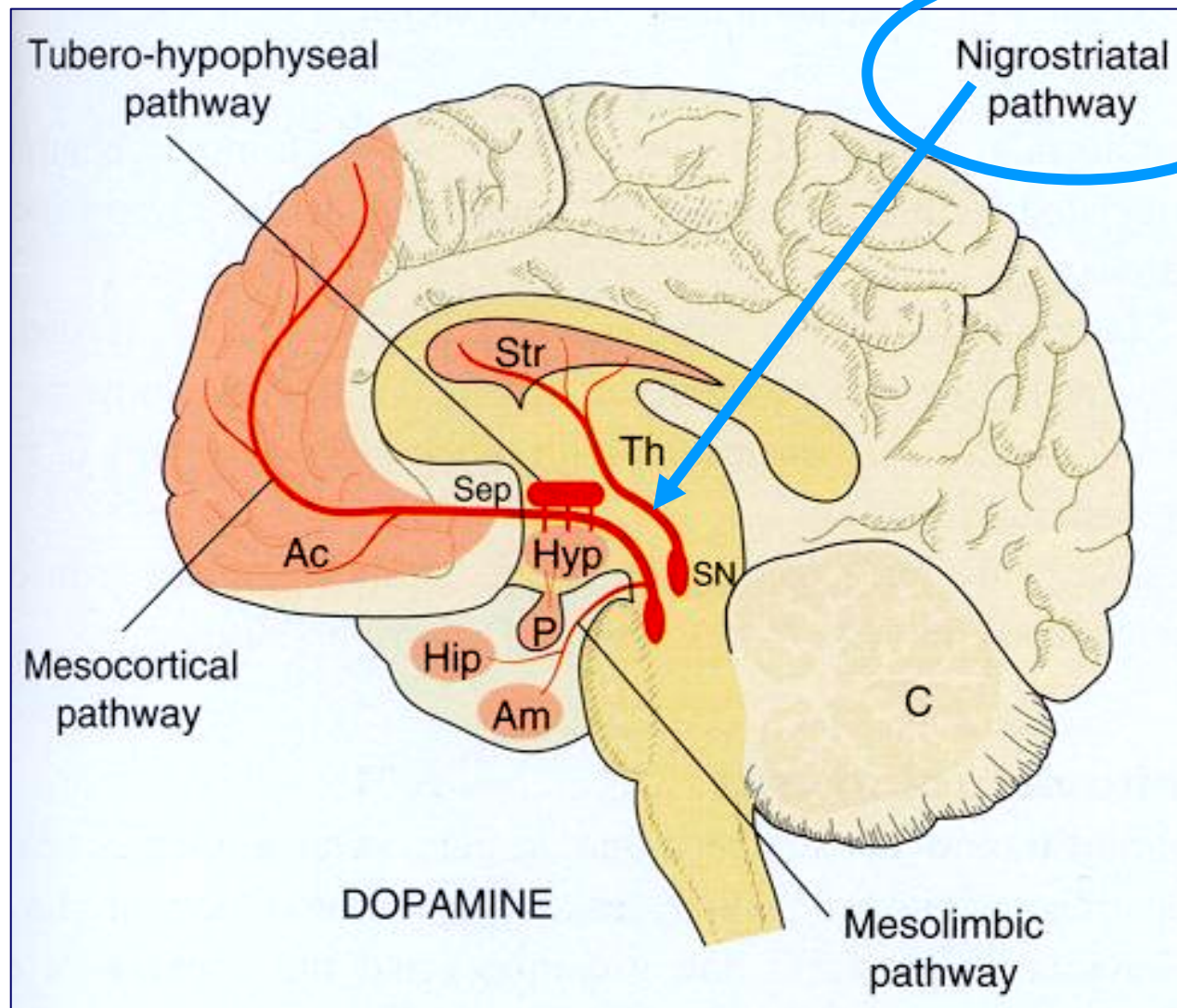


PARKINSON

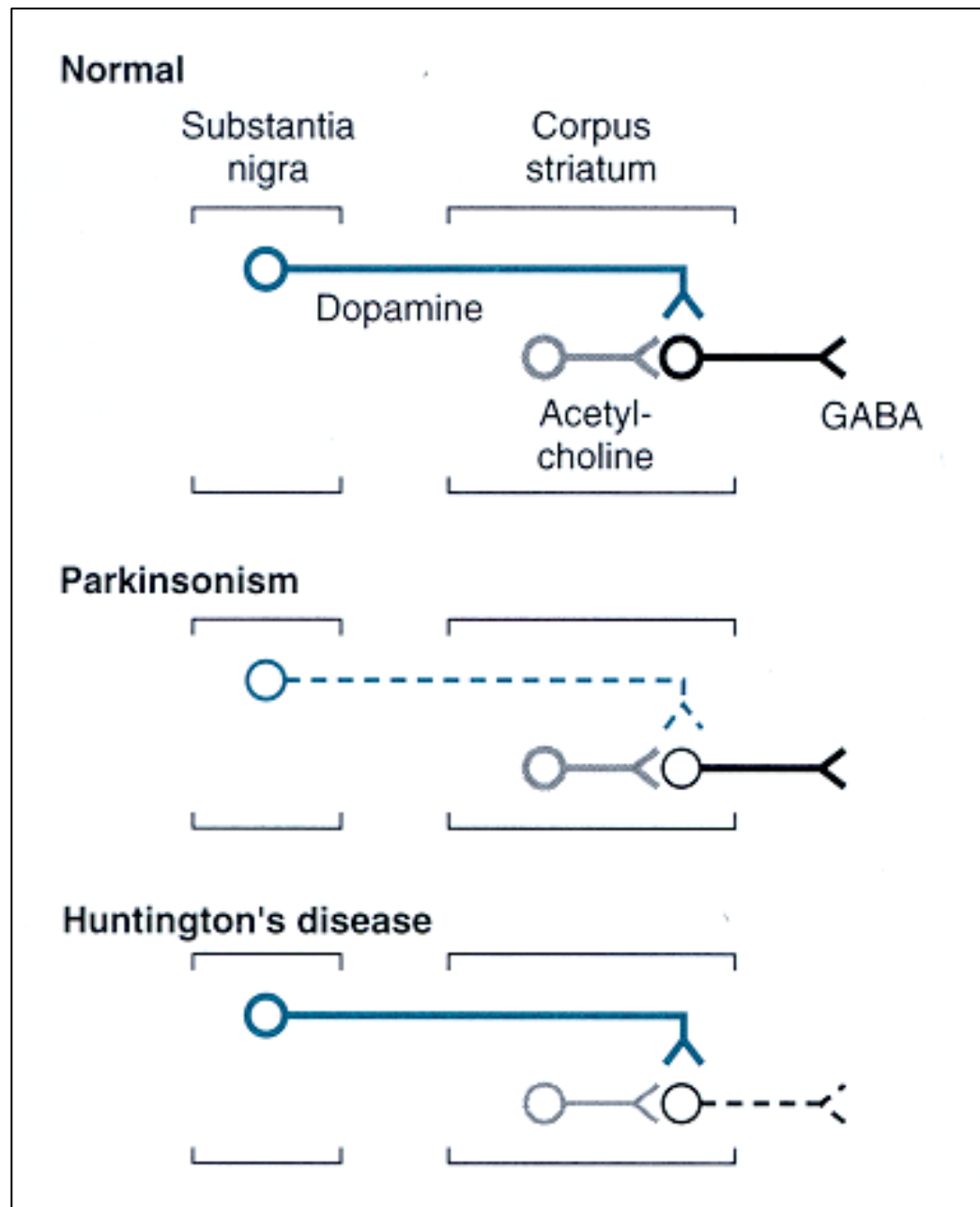


Maladie de Parkinson :

Bases biochimiques



Dégénérescence des voies dopaminergiques / cholinergiques dans la maladie de Parkinson ou la maladie de Huntington



Katzung, 1998

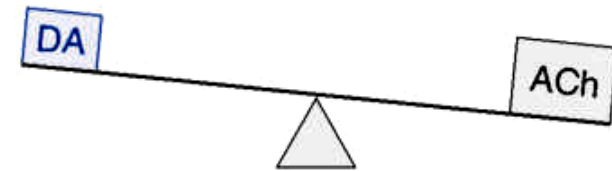
Traitement pharmacologique de la maladie de Parkinson

But

- Amélioration de la qualité de vie.
- Les traitements sont **uniquement symptomatiques**. Pas curatifs.
- Le choix du traitement et le dosage à ajuster pour chaque patient.

Stratégie

- Corriger la **balance dopamine / acétylcholine**
 - Activation directe ou indirecte de la transmission dopaminergique
 - Inhibition de l'effet de l'acétylcholine



Les classes d'agents thérapeutiques de la maladie de Parkinson

- 1. Agents dopaminergiques
 - Levodopa
 - Agonistes dopaminergiques
- 2. Inhibiteurs de la catéchol-o-méthyl transférase (COMT)
- 3. Inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B)
- 4. Anticholinergiques
- 5. Amantadine

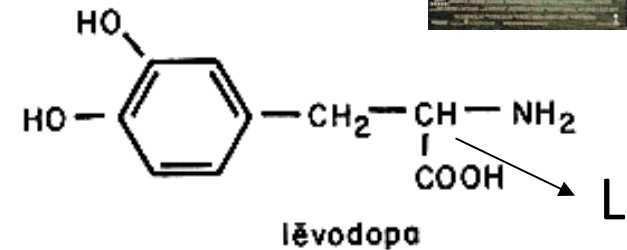
*Uniquement
symptomatiques !*

Augmenter la transmission dopaminergique : la L-DOPA

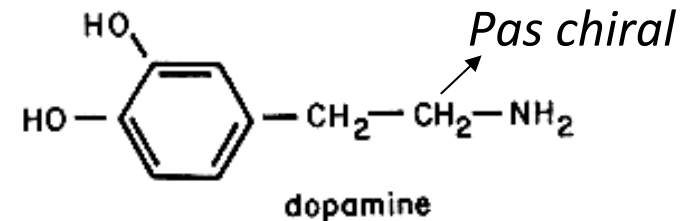
1. La L-DOPA



- L-DOPA (lévodopa) : **L-hydroxy phenylalanine** isomère L, le **précurseur** naturel de la dopamine. **PRODRUGUE**



- Développement en 1969-1970, aujourd'hui la thérapeutique la plus efficace de la maladie de Parkinson



- Administration orale. Acide aminé neutre, passage des barrières digestive et hématoencéphalique par des mécanismes de **transport actif** (transport des acides aminés aromatiques). **Saturable** et sujet à compétition (cfr protéines alimentaires!!!)

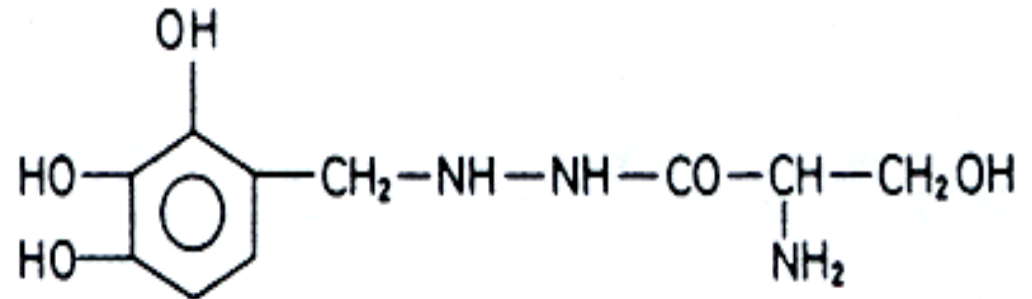


L-Dopa : Pharmacocinétique

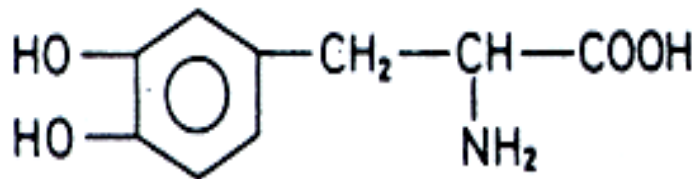
- Bonne absorption (active) au départ du tube digestif
- Doses élevées parce que seulement 1 % atteint le site d'action
- Effet de premier passage important
- Important métabolisme hépatique + autres tissus par la DOPA décarboxylase en dopamine
- L-DOPA secrétée dans les urines inchangée ou glucurono conjuguée.

La L-DOPA est donc une **Prodrogue** convertie en dopamine par **décarboxylation** enzymatique. Afin de prévenir la décarboxylation rapide dans les tissus périphériques, nécessité d'associer un **inhibiteur de décarboxylase** à activité exclusivement périphérique (**carbidopa, bensérazide**). En Belgique, la L-DOPA n'est disponible que en **association** avec inhibiteur.

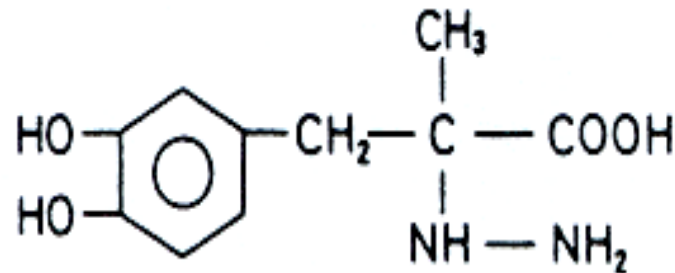
L-DOPA et inhibiteurs de décarboxylase périphérique



bensérazide

lévodopa
(L-dopa)

(L-dihydroxyphénylalanine)



carbidopa

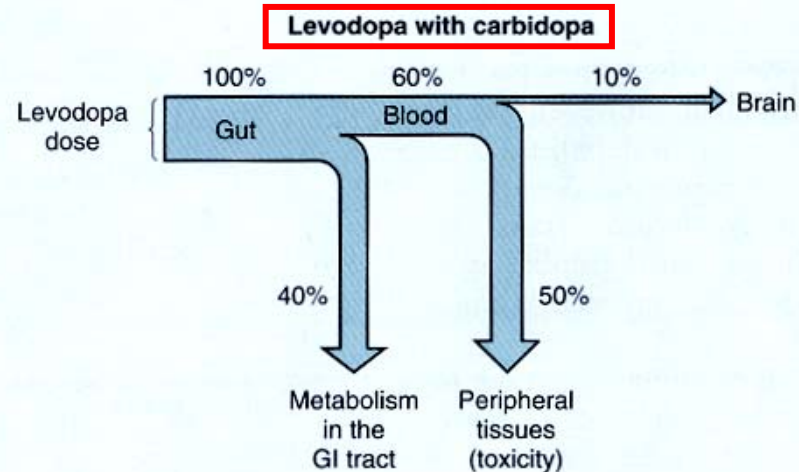
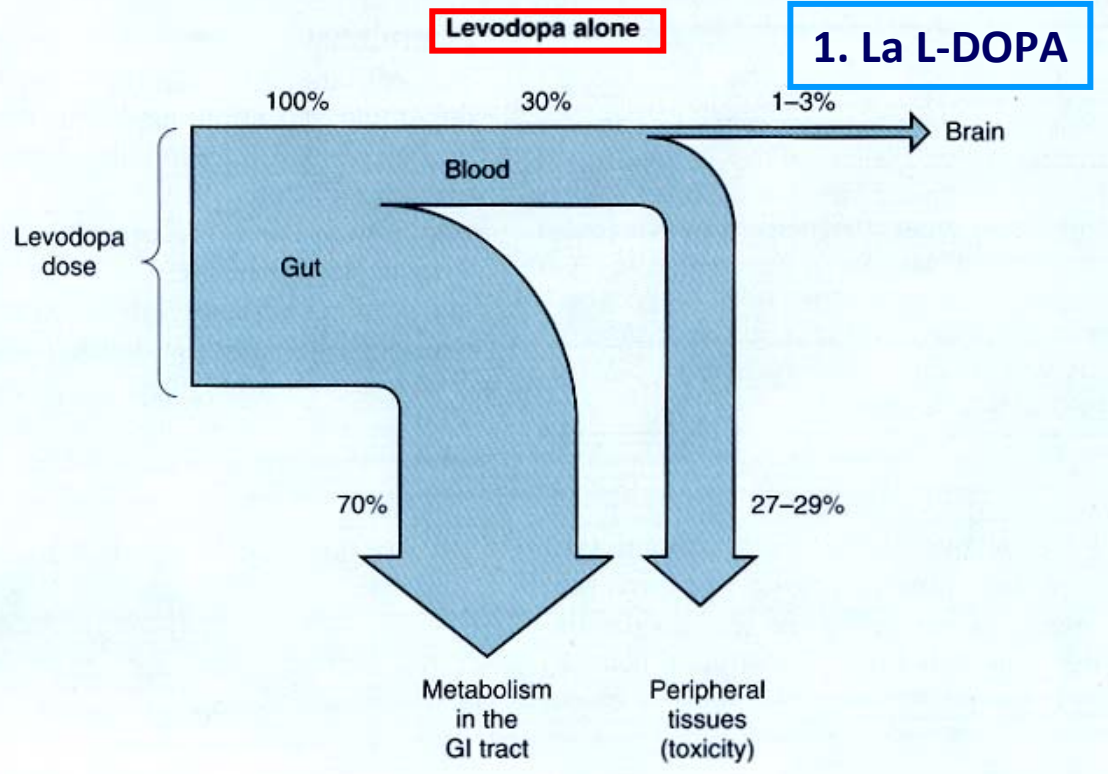
(inhibiteurs de la L-dopa décarboxylase)

Effet de la co-administration de carbidopa sur la disponibilité cérébrale de L-DOPA.

La disponibilité augmente jusque 10 x, permettant de réduire de 5 à 10 x la dose administrée.

La diminution de production de dopamine en périphérie prévient l'apparition de certains effets indésirables (nausée & vomissements + activation cardio-vasc)

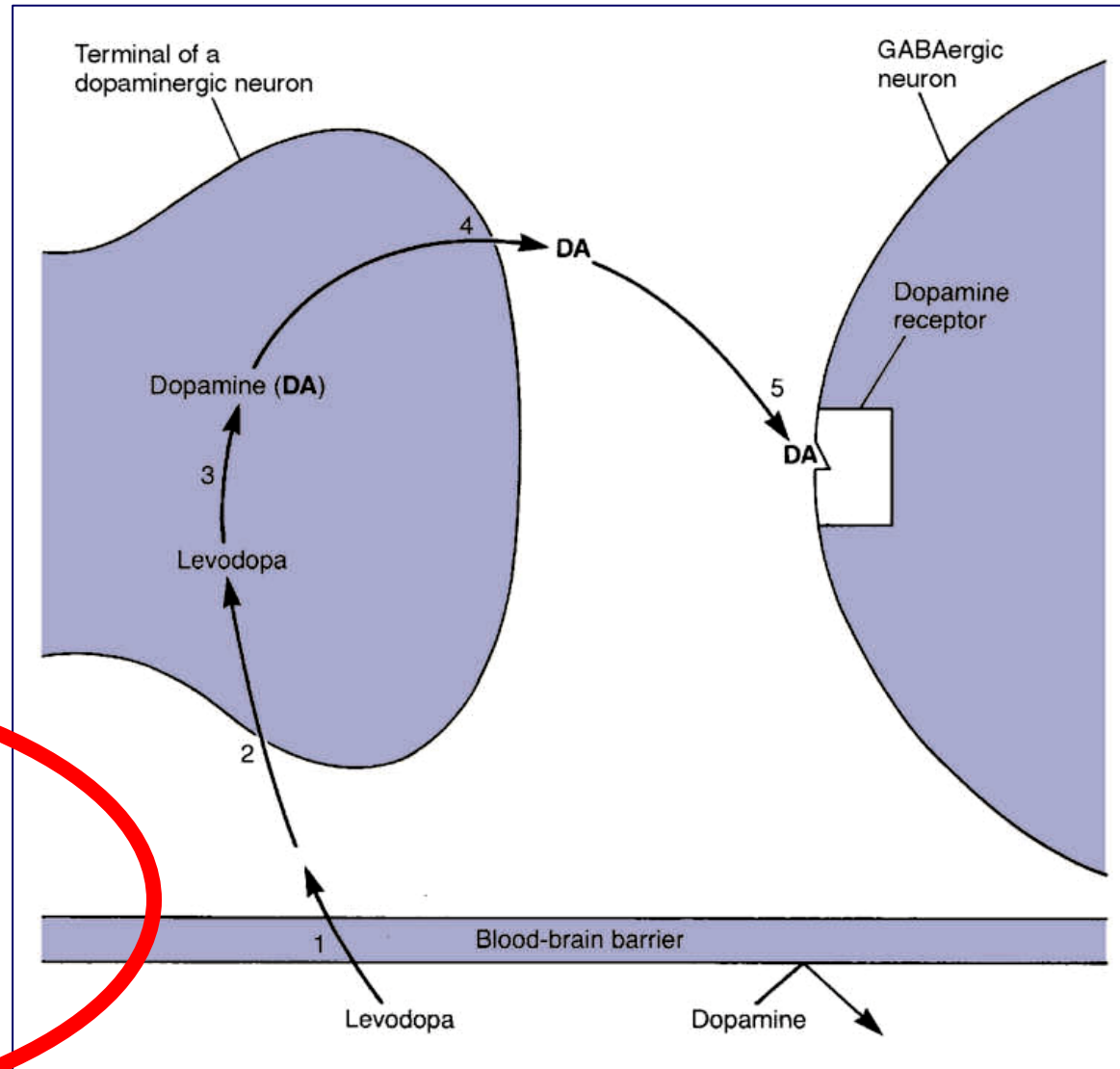
1. La L-DOPA



Levodopa : Mécanisme d'action

1. La L-DOPA

- Passe la barrière hémato-encéphalique
- Captée au niveau des terminaisons nerveuses des cellules dopaminergiques résiduelles
- Convertie en dopamine par une décarboxylase, dont l'activité est favorisée par la pyridoxine (vitamine B6)
- Nécessite une activité dopaminergique résiduelle (favorise la synthèse de dopamine dans le striatum par apport de substrat).



Effets de la L-DOPA sur les symptômes de la maladie de Parkinson

Efficace sur la plupart des symptômes moteurs :

- Effets rapides sur la bradykinésie et sur la rigidité +++
- Réduction progressive du tremblement +/-
- Moins efficace pour éliminer l'instabilité posturale. --
(implications d'autres neurotransmetteurs ?)

Effets de la L-DOPA sur le comportement

- Amélioration de l'humeur et de l'impression de bien-être chez le patient parkinsonien

L-DOPA : en pratique

1. La L-DOPA

- **L-DOPA** : demi vie : **1 à 3 heures** (pic sanguin 1 à 2 heures après 1 seule prise).
- Les inhibiteurs **benzérazide** et **carbidopa** ont une demi-vie de 2 heures
- En combinaison (TOUJOURS):
 - Les formes commerciales :
 - rapport carbidopa/L-DOPA de 1:4 ou 1:10 (mais pas en Belgique)
 - rapport benzérazide/L-DOPA de 1:4
 - Posologie initiale : 25 mg carbidopa/100 mg L-DOPA, trois fois par jours
 - Plus tard : augmentation de la dose de L-DOPA jusque 50 mg carbidopa/250 mg L-DOPA, trois à quatre fois par jour
 - Aussi : formulation prolongées. Peu justifiées au début, permettent de prévenir les fluctuations après usages prolongés.
 - HBS (Hydrodynamically Balanced System) : flotte dans l'estomac et libère les principes actifs en 6-8 heures. Prendre suffisamment d'eau!
 - CR (control Release) : matrice de polymères libère les principes actifs en 2-2,5 heures.
 - Aussi forme dispersible dans l'eau = facilité déglutition pour personnes âgées

L-DOPA /inhibiteur de décarboxylase : Effets secondaires

– Troubles gastrointestinaux :

- Pq? Stimulation du **centre du vomissement** par la dopamine
- Symptômes : (jusqu'à 80 % des patients, au début du traitement)
anorexie, nausée, vomissement
- **Prévention** : fractionner les prises (aussi formes retard), + antiacides,
prise pendant repas...
- Tolérance : ces troubles s'atténuent en quelques semaines (ou avec
dompéridone, *pas le métoclopramide, qui risque de pénétrer SNC*)

– Effets cardiovasculaires :

- Pq? Activation des récepteurs β -adrénergiques
- Symptômes : tachycardie, risque faible d'arythmie, hypertension
- Risque d'hypotension orthostatique(chez 30 % des patients)
- Prévention : Ne pose problème que chez les patients 'à risque'.
Antagoniste des récepteurs β -adrénergiques (propranolol), fractionner les prises
- Tolérance : ces troubles s'atténuent en quelques semaines

L-DOPA :

Contre-indications et usages difficiles

- Les patients **psychotiques** !!
- Glaucome
- Patients présentant des troubles cardiaques
- Patients présentant des risques d'ulcère gastrique
- Grossesse et allaitement (rares)
- Mélanomes, antécédents de lésions cutanées mal diagnostiquées

L-DOPA /inhibiteur de décarboxylase : Effets secondaires

– Endocrinien:

Inhibition de la production de prolactine (par stimulation dopaminergique au niveau de la voie tubéro-infundibulaire)

– **Dyskinésies (mouvements anormaux, souvent de la face)** : en fonction de la dose et de la durée du traitement (50% après 1 an, 75% après 5 ans). Liés aux taux élevés de dopamine et aux variations de ces taux entre les prises. Prévention : formes retard, diminuer la posologie en associant à d'autres traitements (agonistes dopaminergiques, amantadine).

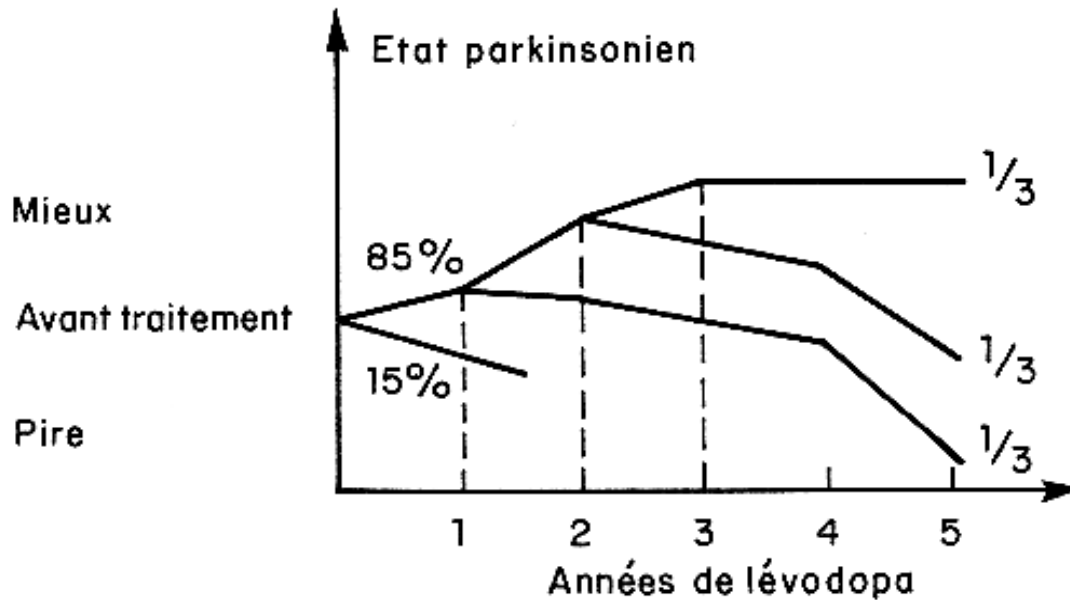
– **Akinésie (fluctuation de la réponse clinique au traitement)** : apparition en fin de dose ou très aléatoire (effet ON-OFF)

– Troubles psychiques :

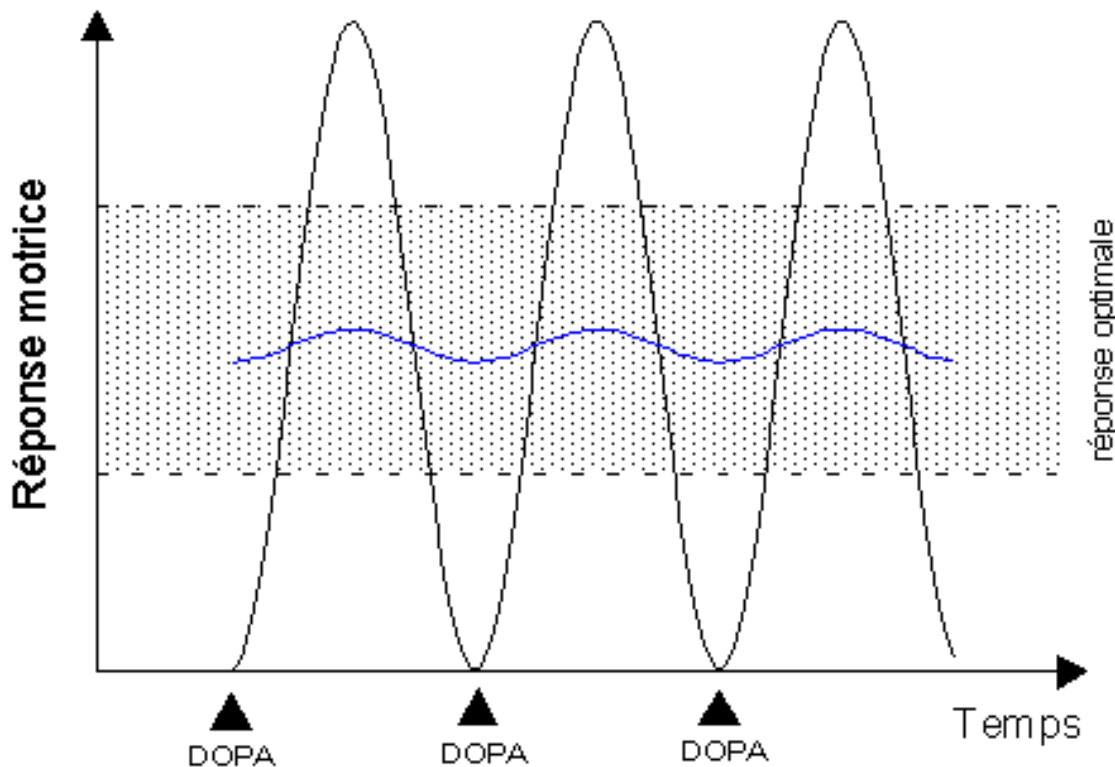
- Troubles cognitifs,
- Troubles de la personnalité psychoses, confusion, hallucination, anxiété

Évolution de la thérapie par L-DOPA

- diminution de l'efficacité
- apparition de dyskinésies
- phénomènes ON-OFF (10-15 minutes)



Fluctuations de réponses à la L-DOPA



Modification de la réponse thérapeutique au traitement par la L-DOPA selon un mode discontinu (ici 3 prises par jour), au cours de l'évolution de la maladie.

Dans les premières années, les **capacités de stockage** neuronales suffisent à amortir la cinétique plasmatique de la L-DOPA : la réponse motrice est optimale (tracé bleu).

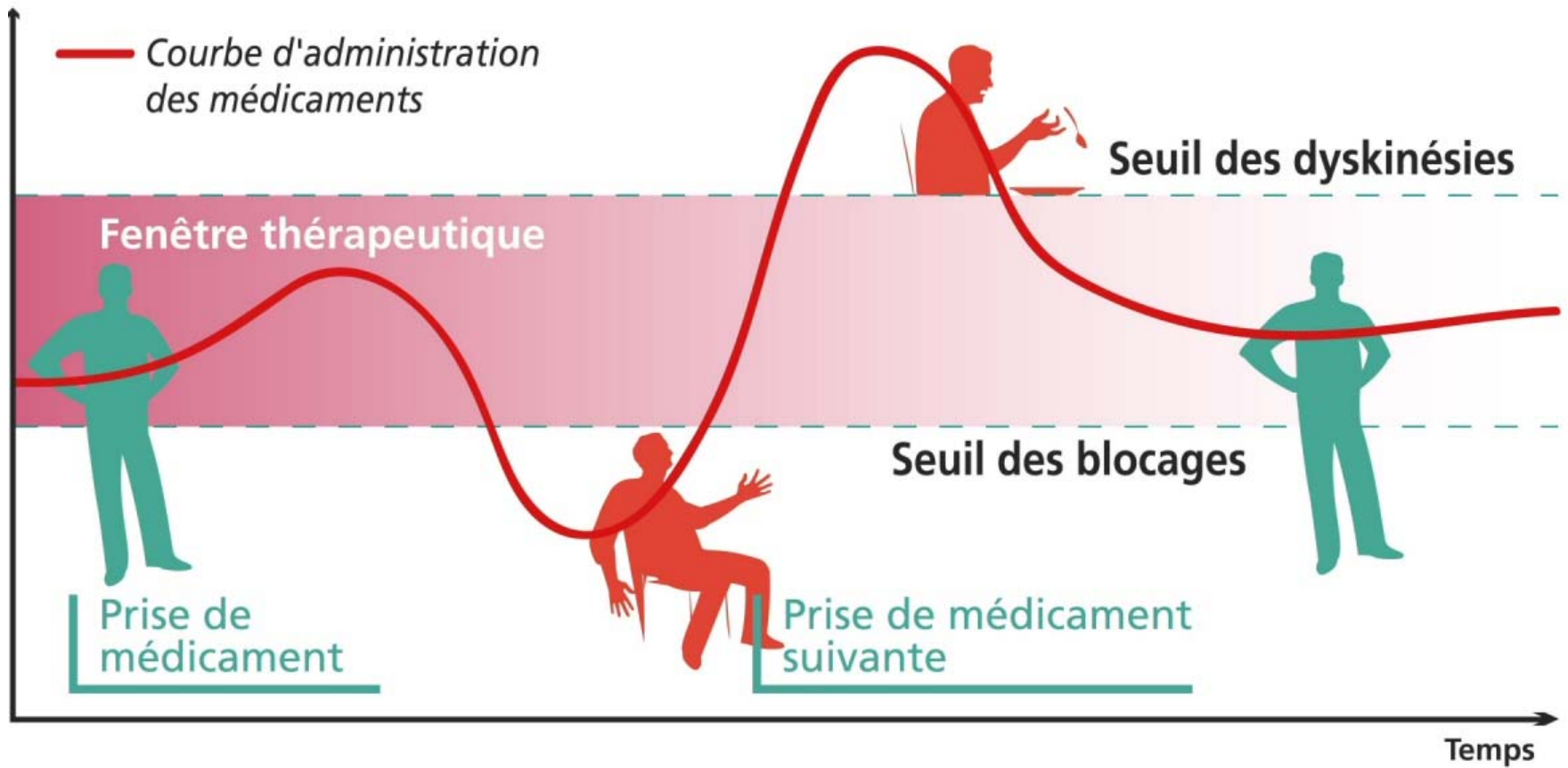
Plus tard, l'état moteur tend à suivre précisément les variations plasmatiques de L-DOPA, **oscillant** entre akinésie et dyskinésies (en noir).

Traitement des fluctuations de réponses à la L-DOPA

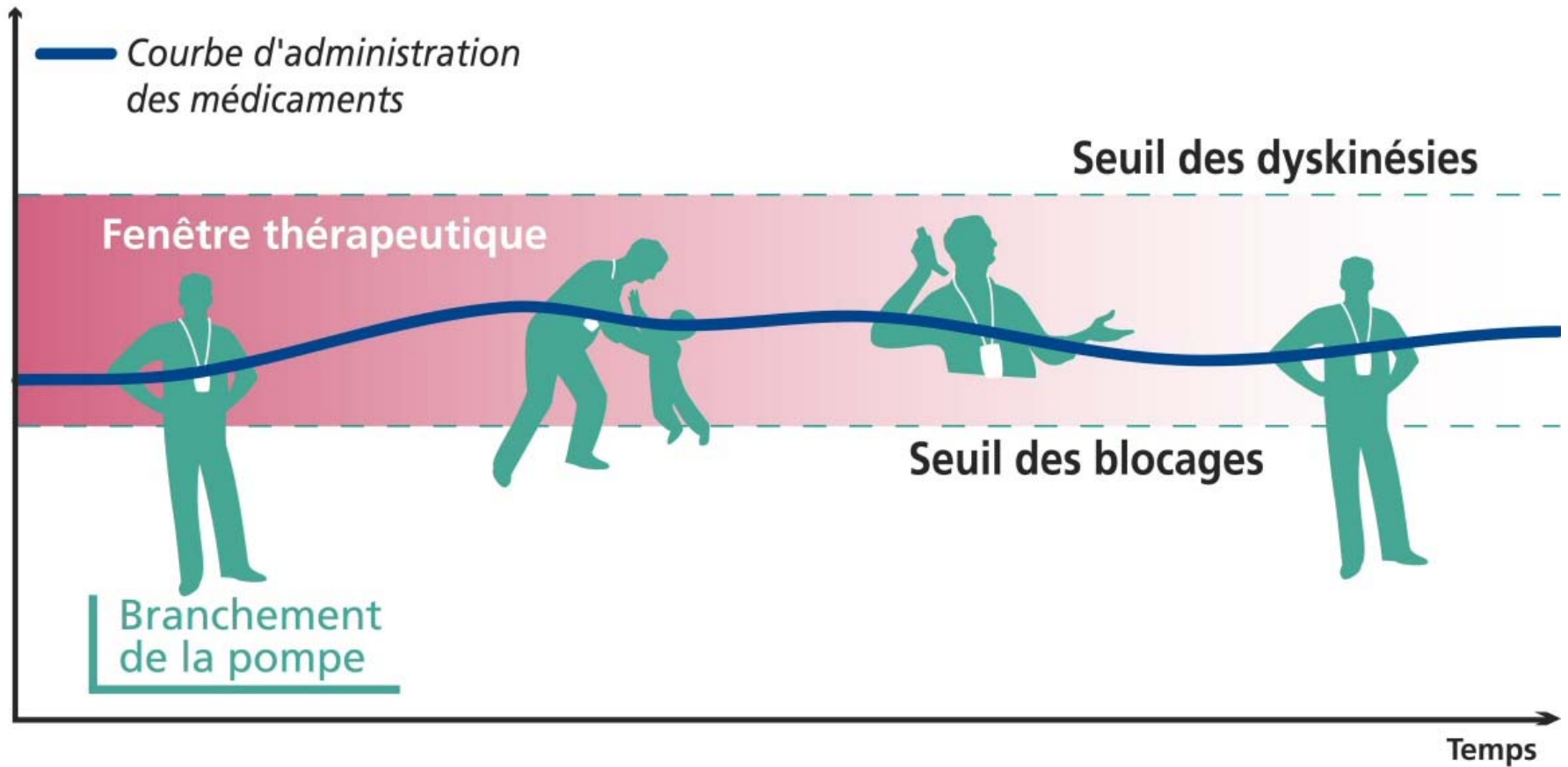
- **Fractionner les doses** : efficace sur l'akinésie de fin de dose et les mouvements anormaux involontaires
- Changer les **formes galéniques** : l'association de formes retard et rapide (dispersibles) permet d'améliorer les effets on/off
- Un **régime alimentaire** pauvre en protéines, peut chez certains patients, d'améliorer les fluctuations.
- Recourir aux **associations** :
 - Les ***agonistes dopaminergiques*** sont très employés pour renforcer et prolonger l'action de la LDOPA
 - Les ***I-COMT*** stabilisent les taux plasmatiques de la L-DOPA. Ils réduisent les akinésies de fin de dose, les effets on/off mais peuvent augmenter les mouvements anormaux involontaires.
 - Les ***IMAO-B*** ont une action agoniste dopaminergique mais leur action est faible.

L-DOPA : Interactions alimentaires et médicamenteuses

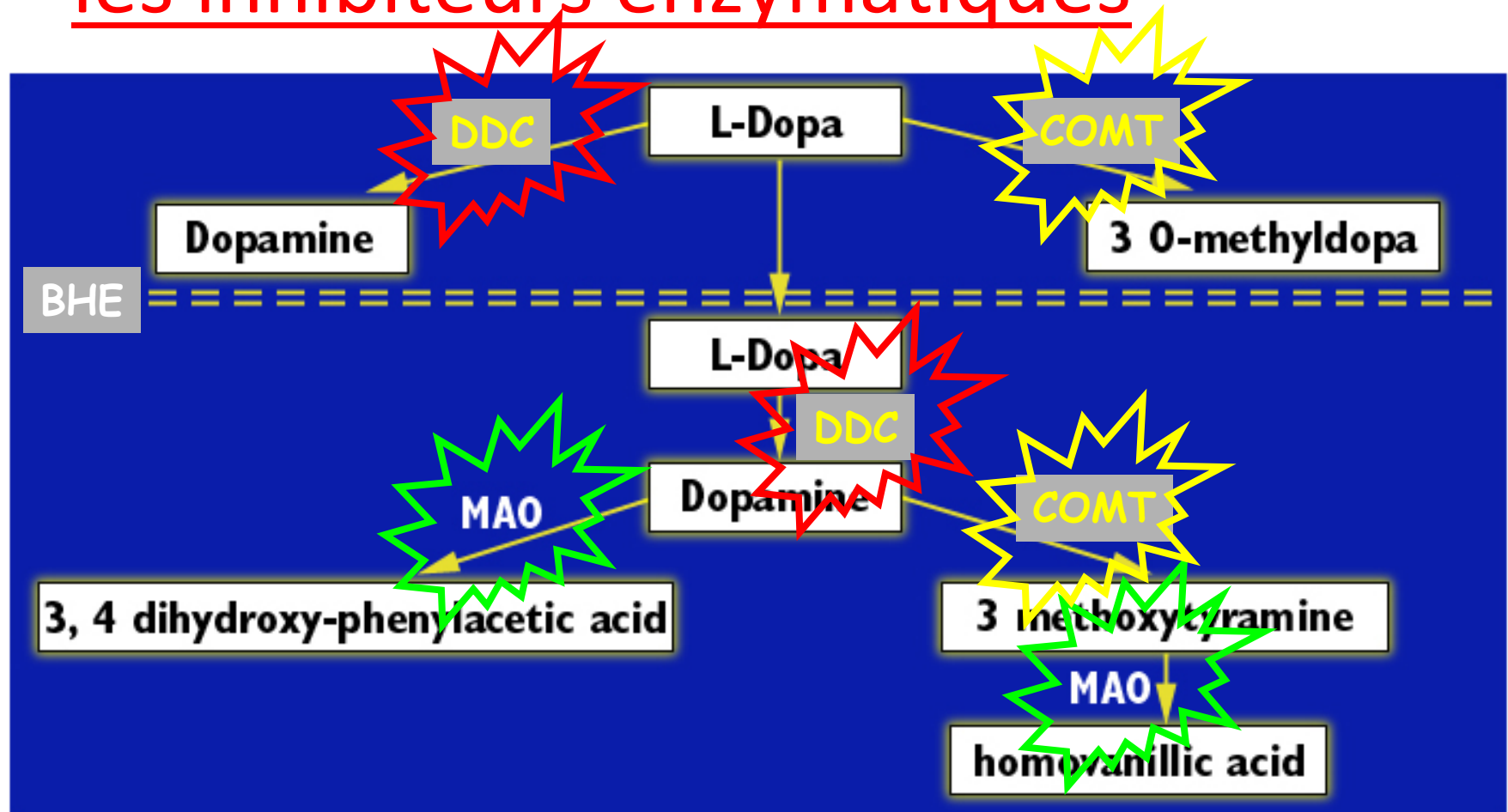
- **Les neuroleptiques** : incompatibilité pharmacologique étant donné l'activité antagoniste des neuroleptiques sur les récepteurs dopaminergiques
 - **Les inhibiteurs de monoamine oxydases (IMAO-A)** : Risque d'hypertension : La L-DOPA peut augmenter la production des autres catécholamines dont l'élimination est assurée par les MAO
 - **Les aliments riches en protéines** : diminution de l'absorption de L-DOPA par compétition avec certains acides aminés aromatiques au niveau du transport actif intestinal
 - **Les suppléments de fer** (oxydation de la L-DOPA dans le tube digestif)
 - **La vitamine B6 (Pyridoxine)** : co-facteur des décarboxylase, favorise la décarboxylation périphérique de la L-DOPA (sauf si inhibiteurs co-administrés)
 - **(Réserpine** qui vide des stocks de catécholamines) antihypertenseur désuet.
-
- **!! Les anticholinergiques** : Interaction pharmacologique (contrôler la balance dopamine/acétylcholine des deux côtés, nécessité de revoir posologies) + ralentissement vidange de l'estomac et altération cinétique résorption L-DOPA



Administration par pompe dans les cas très graves



2ème groupe de médicaments : les inhibiteurs enzymatiques



DDC : Dopa décarboxylase

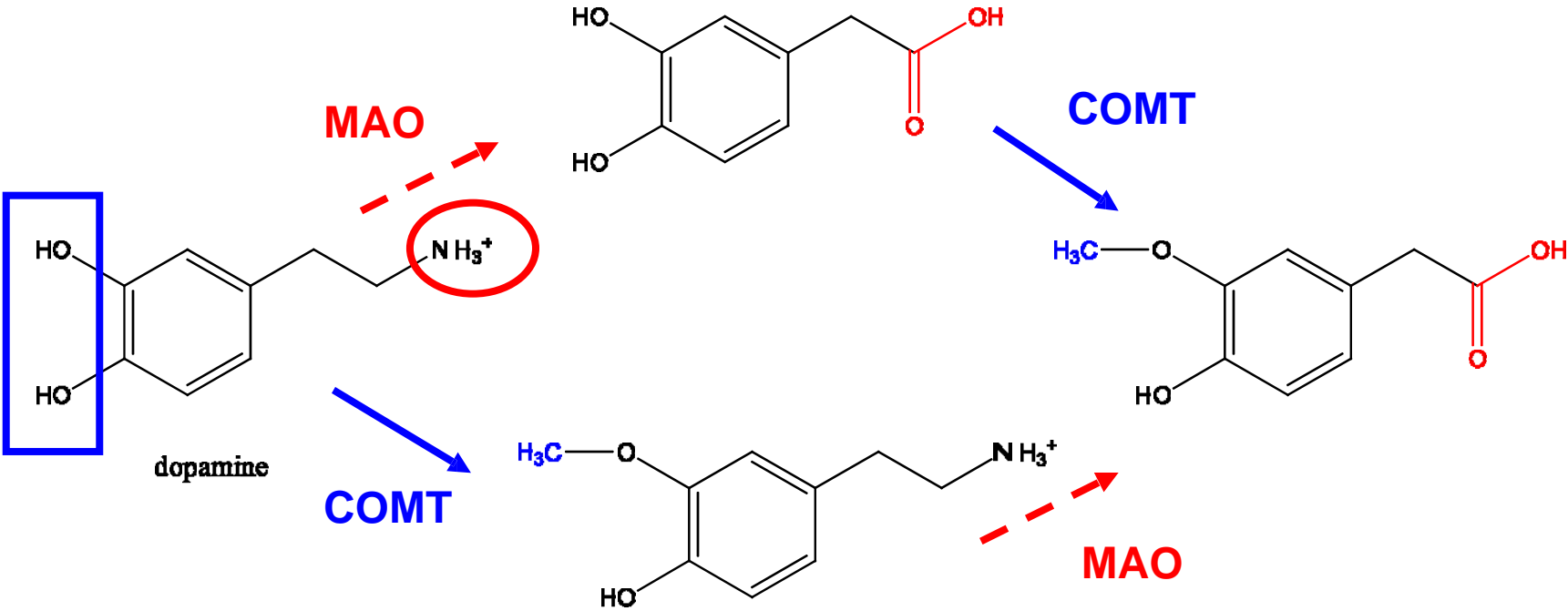
MAO : Monoamine oxydase

COMT : Catéchol O-méthyl transférase

BHE : Barrière hématoencéphalique

Métabolisme de la L-DOPA

DOPAMINE -DEGRADATION



MAO : Monoamine oxydase

COMT : Catéchol O-méthyl transférase

NEW

Inhibiteur de COMT

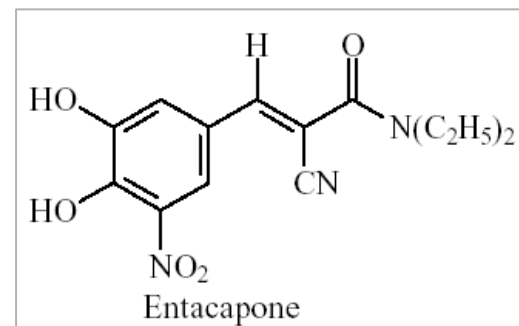
2. Inhib enzym.

(catéchol-O-méthyltransférase)

Entacapone

new : STALEVO[®] =
Carbidopa + entacapone + L-dopa

- Inhibiteur de la COMT au niveau périphérique
- Utilisé uniquement en adjuvant de la L-DOPA + inhibiteur de la décarboxylase.
- Complète l'effet des inhibiteurs de décarboxylase sur l'efficacité de la L-DOPA
- Nécessite de réduire les doses de L-DOPA (de 10 à 30 %)
- Intérêt : essentiellement chez les patients présentant des fluctuations de l'activité de la L-DOPA 'en fin de dose'
- Effets secondaires :
 - liés à la potentialisation de la transmission dopaminergique, et témoignent de la nécessité de diminuer les doses de L-DOPA (dyskinésie, nausées, anorexie)
 - troubles gastrointestinaux (diarrhée)
- Posol. 200 mg à prendre avec chaque dose de lévodopa (max. 2 g p.j.)



NEW

Inhibiteur de **COMT**

2. Inhib enzym.

(catéchol-*O*-méthyltransférase)

Entacapone

Tolcapone (autrefois utilisé, mais retiré pour cause d'hépatotoxicité d'un métabolite)

- Inhibiteur de la COMT au niveau périphérique

08-mai-2006 :

La **tolcapone** avait été retirée du marché en 1998 en raison de son hépatotoxicité, et est à nouveau disponible. Son utilisation doit, en raison de son hépatotoxicité, rester exceptionnelle chez les patients ne répondant pas ou intolérants à l'entacapone

- Effets secondaires :

- liés à la potentialisation de la transmission dopaminergique, et témoignent de la nécessité de diminuer les doses de L-DOPA (dyskinésie, nausées, anorexie)
- troubles gastrointestinaux (diarrhée)

- Posol. 200 mg à prendre avec chaque dose de lévodopa (max. 2 g p.j.)

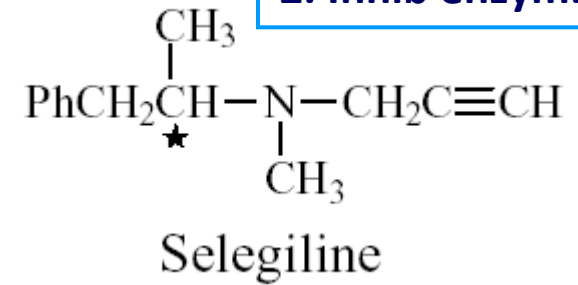
Entacapone

se.

PA

N(C₂H₅)₂

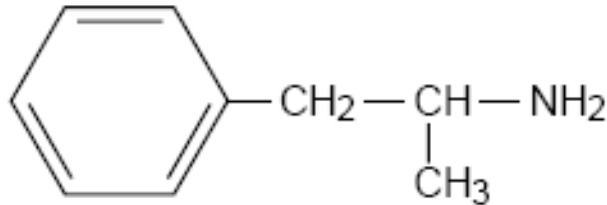
NO₂



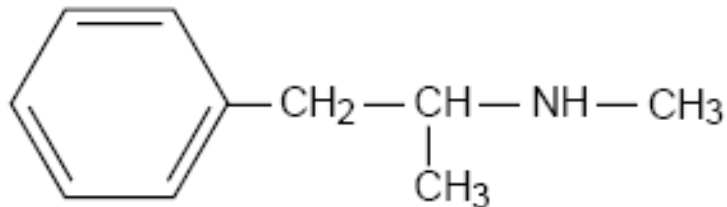
Prévenir la dégradation de la dopamine : la sélégiline

- Inhibiteur irréversible de la **monoamine oxidase B** (MAO-B)
 rappel : MAO-B, responsable de la dégradation de la dopamine
 MAO-A, responsable de la dégradation de la sérotonine & noradrénaline
 Note : il est indispensable que l'IMAO soit spécifique des MAO-B, sinon crises hypertensives par accumulation périphérique de noradrénaline.
- Permet de **retarder** l'utilisation de L-DOPA
- Également en **association** avec L-DOPA
- Effets indésirables : Digestifs (nausées), vertiges et insomnies
- Administration orale (2 x 5 mg/j)
- Serait **neuroprotecteur** et ralentirait la progression de la maladie
 Note : *L'arrêt du traitement doit se faire de manière progressive !*
- NOUVEAU : la RASAGILINE (pas de métabolite de type amphétamine)

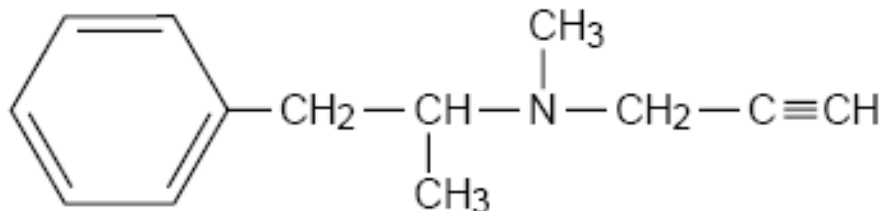
La sélégiline.... et métabolisme en amphétamine



Amphetamine



Methamphetamine



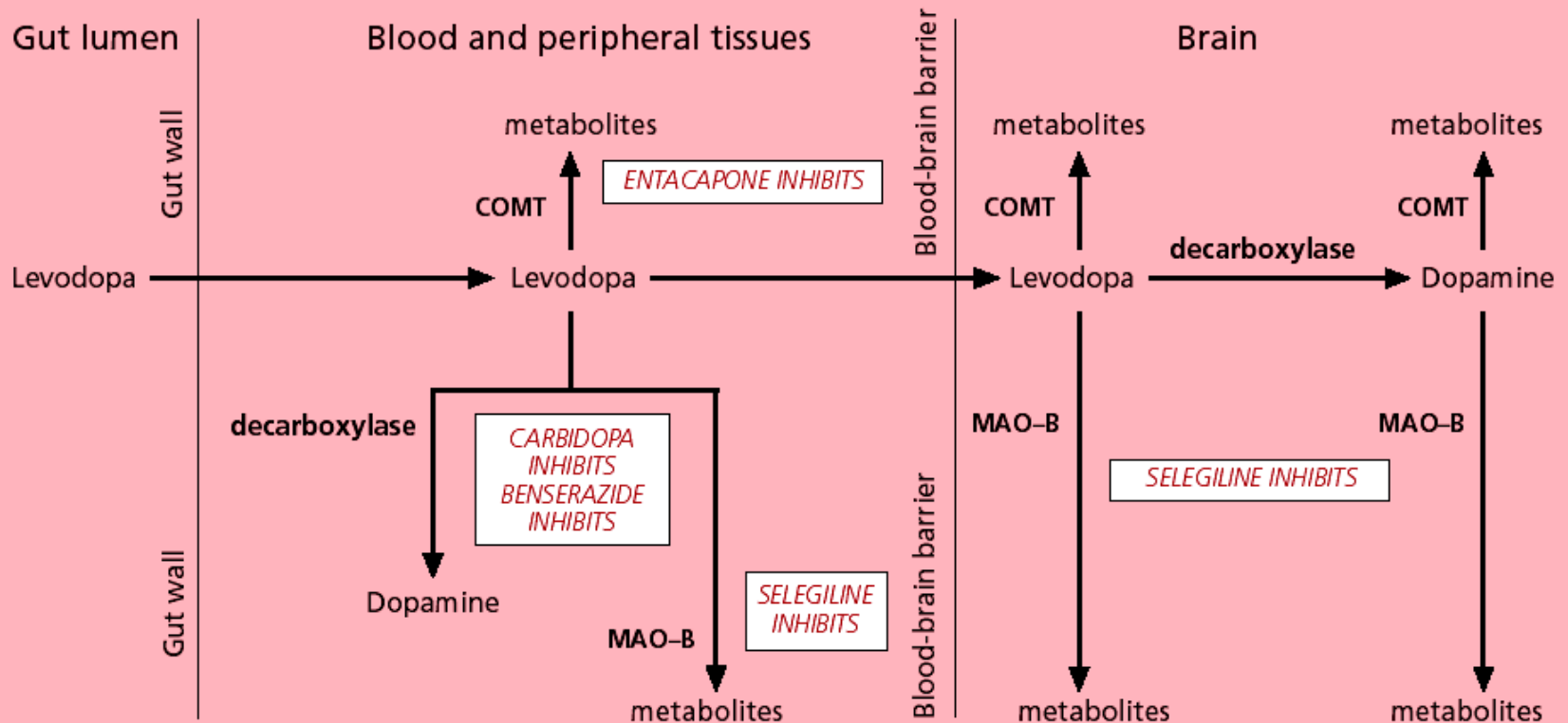
Deprenyl (Selegiline)

Propriétés
stimulantes/excitantes
Ne pas prendre le soir!

En résumé : L'inhibition enzymatique et traitement L-DOPA

Fig. 1

Drugs affecting the metabolism of levodopa



Enzymes in bold

COMT = catechol-O-methyltransferase

MAO-B = monoamine oxidase B

Drugs which alter metabolism in boxed red italics

3ème approche pour favoriser la transmission dopaminergique :

les agonistes des récepteurs dopaminergiques

- Action directe *1^{er} choix chez les patients > 60 ans*
- Importance évidente des **récepteurs D2** (et peut-être D1)
- **Ne dépend pas de l'activité résiduelle** des neurones dopaminergiques (> < L-DOPA)
- Pas de compétition de résorption (aliments)
- **Monothérapie** ou **association** (retarde ou diminue les fluctuations et les dyskinésies observées avec la L-DOPA)
- Effets secondaires : analogie avec L-DOPA

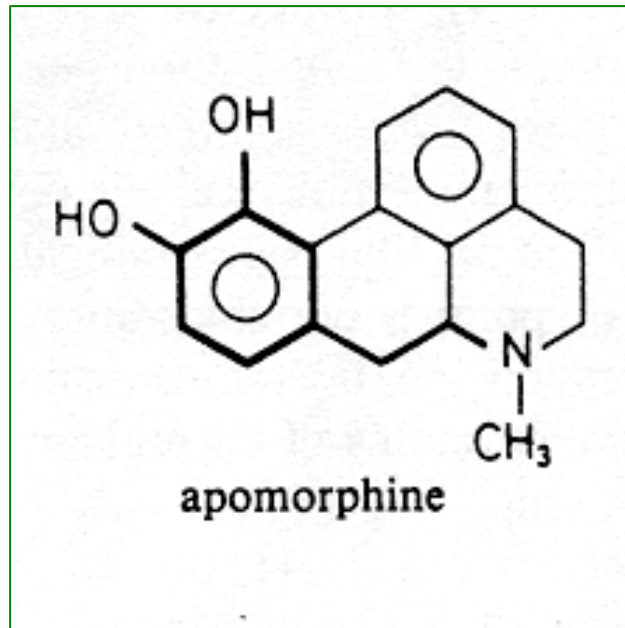
Agonistes utilisés :

1. Apomorphine
2. Dérivés de l'ergot : bromocriptine et pergolide
3. Non-ergot : pramipexole et ropinirole

Les agonistes des récepteurs dopaminergiques

Apomorphine :

- Effet émétique et néphrotoxicité
- Faible biodisponibilité après administration orale
- Usage limité : **injection s.c.** dans les phases aiguës de blocage (*Off*), associée à la dompéridone



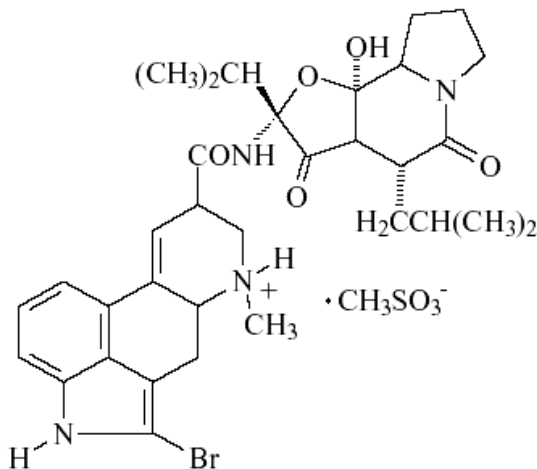
Structure de l'apomorphine : analogie avec la structure de la dopamine

Les agonistes des récepteurs dopaminergiques

Dérivé de l'ergot :

Bromocriptine

- **Agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques**
- Efficace, mais sans avantages par rapport à la L-DOPA
- Effets indésirables non négligeables :
 - au niveau central : dyskinésies, confusion, troubles psychiques (hallucination, délire...)
 - au niveau périphérique : nausées, vomissements, hypotension (variation inter-individuelles)
- Indications :
 - Usage en **monothérapie** afin de retarder le recours à la L-DOPA
 - **substitution** du traitement à la L-DOPA chez les patients mal contrôlés
 - **Association** avec L-DOPA afin de réduire la posologie



Bromocriptine mesylate

Anciennement, le pergolide était prescrit (intérêt parce que longue demi-vie), mais trop de cas de fibroses.
Retiré en 2011.

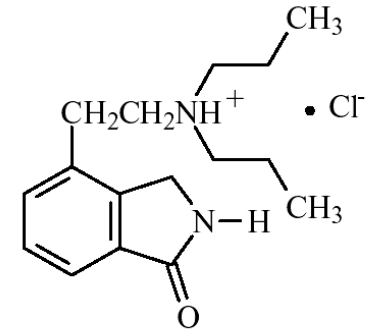
Les agonistes des récepteurs dopaminergiques

Dérivés « Non Ergot » :

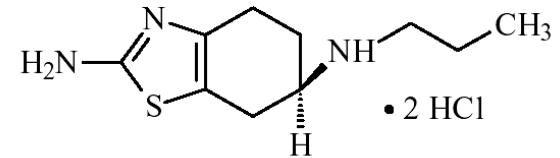
Ropinirole

Pramipexole

- Agonistes des récepteurs dopaminergiques.
- Sélectivité pour la famille **D2**
- Meilleure efficacité que les dérivés de l'ergot
- Effets indésirables : typiquement 'dopaminergiques'
 - au niveau central : dyskinésies
 - au niveau périphérique : nausées, vomissements, hypotension
- **Indications** :
 - Bonne efficacité en **monothérapie** afin de retarder le recours à la L-DOPA
 - **substitution** du traitement à la L-DOPA chez les patients mal contrôlés (fluctuations d'efficacité, dyskinésies)
 - **Association** avec L-DOPA afin de réduire la posologie



Ropinirole HCl



Pramipexole dihydrochloride

- Note : Cabergoline (agoniste dopaminergique) utilisé pour inhiber la lactation, ou dans la prise en charge préop des prolactinomes
peut aussi être utilisé en adjuvant de la L-dopa

Agonistes dopaminergique : activité sur les sous-types de récepteurs dopaminergiques

	Famille D1		Famille D2		
	D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
<u>Ergot</u>					
Bromocriptine	0	+	++	++	+
Pergolide	+	+	+++	++++	+
<u>Non-Ergot</u>					
Pramipexole	0	?	++	+++	++
Ropinirole	0	0	++	+++	+



New : Rotigotine, système transdermique, 24h
(évite premier passage hépatique)
(agoniste non-ergot).



Agonistes dopaminergiques

Effets secondaires

3. Ago. dopam.

- Nausée, vertige, vomissements
- Somnolence, hypotension orthost., vertiges, maux de tête
- dyskinésie
- hallucinations, paranoïa (cfr psychose & dopamine)
- Erythromélgie
- Fibrose pulmonaire et rétropéritonéale (avec les dérivés de l'ergot)
- Phénomènes de Raynaud (avec les dérivés de l'ergot)
- Des cas d'endormissement soudain ont été rapportés avec le ropinirole et le pramipexole
- Favorise la mise en place de comportement addictifs (jeux?)



Note : "restless legs syndrome (RLS)", ou syndrome des jambes sans repos

Intérêt potentiel des agonistes dopaminergiques (e.a. Rotigotine patches)

les dosages actuellement disponibles et le fait que les dispositifs transdermiques ne peuvent pas être découpés ne

permettent pas l'utilisation de la rotigotine selon la posologie recommandée dans le « restless legs syndrome »

Agonistes dopaminergiques :

Pharmacocinétique et posologie

	<u>T1/2</u>	<u>posologie</u>
<i>(monothérapie)</i>		
Bromocriptine	6 hr	7.5-30 mg/jour
<i>Cabergoline</i>	<i>65+ hr</i>	<i>2-5 mg/jour</i>
Lisuride	2-4 hr	1-5 mg/jour
Pergolide	12-27 hr	1.5-12 mg/jour
Pramipexole	8 hr	1-4.5 mg/jour
Ropinirole	4 hr	3-24 mg/jour

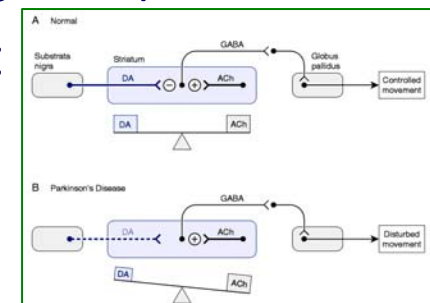
Intérêt des demi vies longues permettant la stabilité du traitement

4ème voie : l'approche anticholinergique

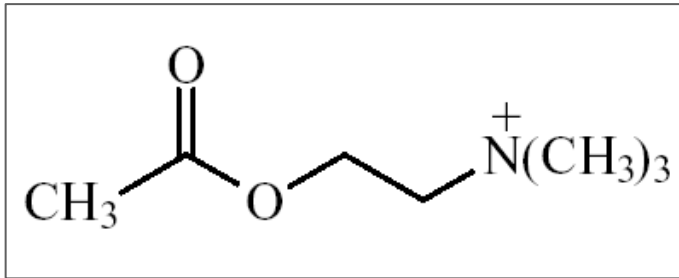
Usage des anticholinergiques

- **Corriger** la balance dopamine/acétylcholine
- Uniquement les **anticholinergiques à action centrale**
- Surtout efficace pour traiter le tremblement et la rigidité. Peu efficace contre la bradykinésie
- Efficacité limitée en monothérapie (sauf en début de traitement dans certaines formes mineures de parkinsonisme)
- **Quasi toujours en association avec L-DOPA**
- Installer le traitement progressivement (+sevrage progressif)
- Autres indications : traitement des dystonies aiguës et effets extrapyramidaux induits par les neuroleptiques.

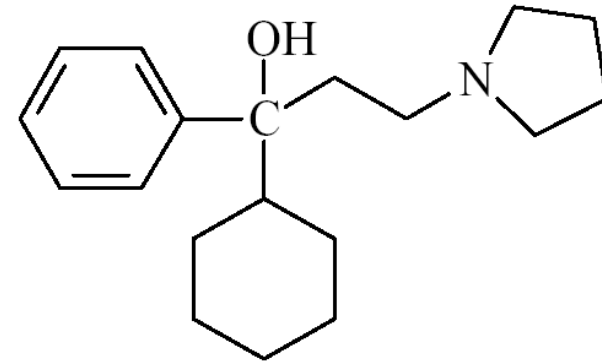
Bipéridène
Trihexyphénidyle
Orphénadrine
Procyclidine
Dexétimide



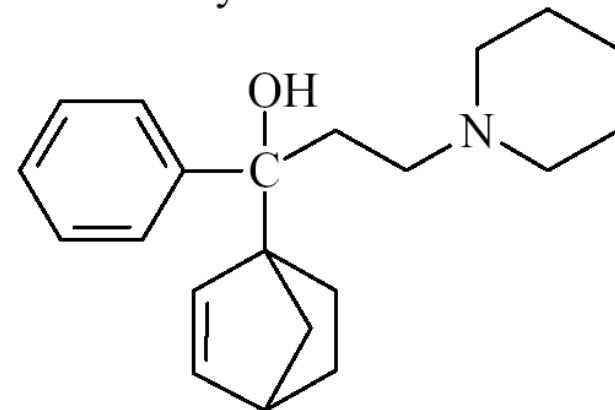
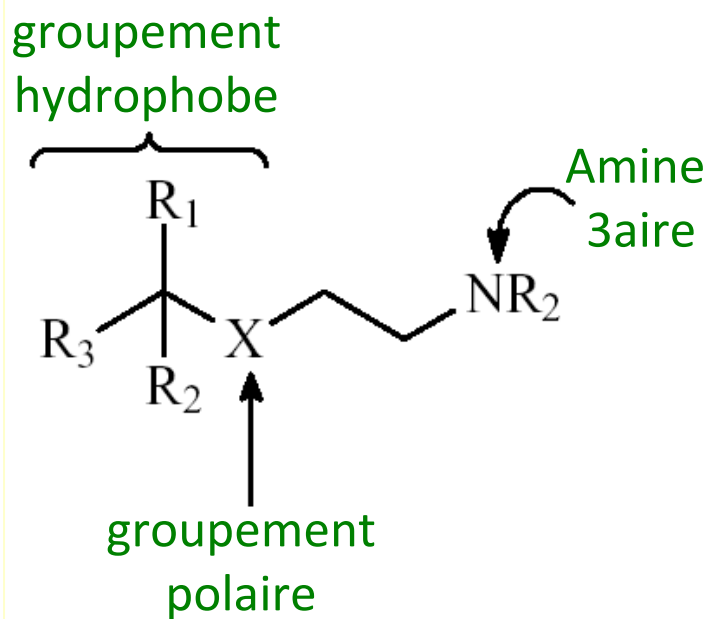
Les dérivés anticholinergiques



Acétylcholine



Procyclidine



Biperiden

Antagoniste à visée centrale

Les dérivés anticholinergiques

Effets indésirables

Classiques des **anticholinergiques** :

- Sécheresse de la bouche,
- Troubles digestifs (nausées, constipation)
- Troubles oculaires (défaut d'accommodation, mydriase)
- Troubles urinaires (rétention)
- Parfois troubles cardiaques (tachycardie, arythmie)
- Troubles centraux (confusion, agitation, troubles cognitifs/Alzheimer).

Étant donné leur efficacité modérée, peu ou pas de dyskinésies dopaminergiques

Les anticholinergiques sont contre-indiqués en cas de glaucome à angle fermé et de troubles prostatiques.

➤ Usage peu approprié chez le patient âgé (troubles cholinergiques et déficits cognitifs)

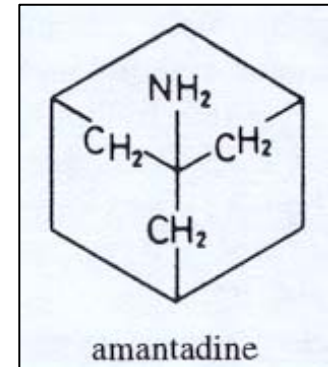
Amantadine

5. Amantadine

N'est plus disponible en Belgique (2011), mais bien dans les pays voisins

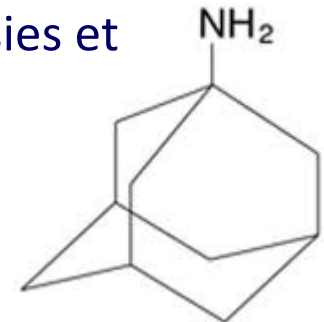
Propriétés

- Composé antiviral
- Intérêt comme anti-parkinsonien découvert accidentellement
- Mécanisme double: favorise la libération de dopamine endogène et exerce des effets antimuscariniques
- Efficacité (**limitée**) sur le tremblement, la rigidité ET la bradykinésie
- Effet de **courte durée**
- Usage au début du traitement ainsi que plus tardivement, en association à la L-DOPA pour corriger les fluctuations, dyskinésies et phénomènes "on-off".

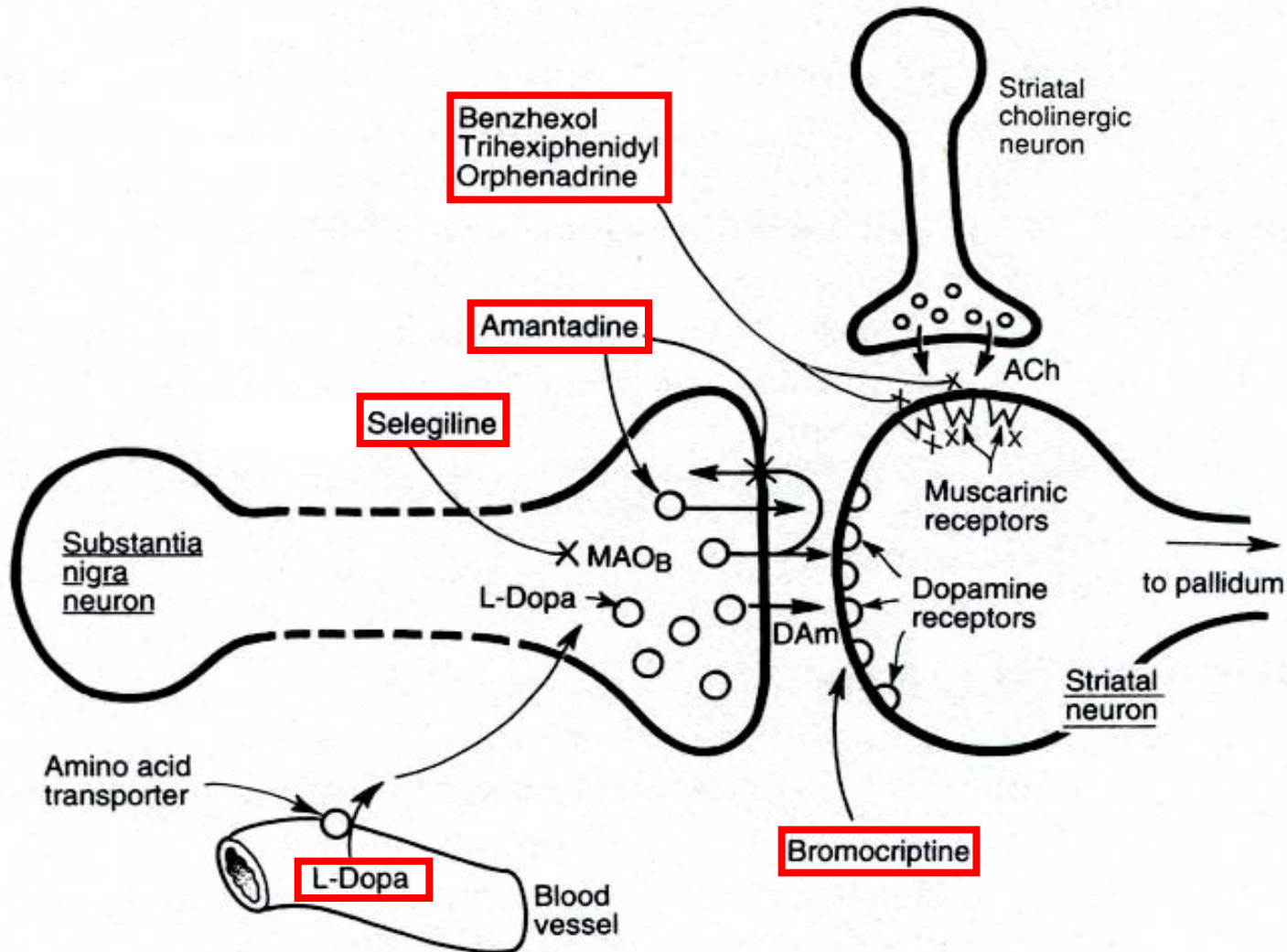


Effets indésirables

- SNC : irritabilité, dépression, insomnie, confusion
- Autres effets variables : céphalées, troubles gastro-intestinaux, réactions cutanées,...



En résumé, au niveau central :



Pharmacothérapie de la maladie de Parkinson

- **L-DOPA** : le plus efficace...MAIS....
- Efficacité est améliorée (et effets indésirables atténués) en **association** avec un inhibiteur de décarboxylase périphérique et éventuellement de la COMT.
- Cependant, l'efficacité diminue au cours du temps, des fluctuations de réponses apparaissent.
- En outre, variations de tolérance/réponses individuelles
- Solutions :
 - **Retarder le recours** à la L-DOPA chez les patients jeunes. (avec les agonistes DA ou les antagonistes cholinergiques)
 - Diminuer la L-DOPA et tenter les associations :
 - L-DOPA (incl carbidopa) + agoniste DA
 - L-DOPA (incl carbidopa) + antagoniste cholinergique

Attention :
maladie de Parkinson =
personnes âgées =
terrain difficile (cœur,
glaucome, prostate,
troubles cognitifs &
autres médicaments)

CBIP/FOLIA 2012:
Traitement de
première ligne :
<60 ans : ago DA
>60 ans : L-DOPA

Chapitre 4 en résumé :

L'arsenal thérapeutique de la maladie de Parkinson

L-DOPA

Inhibiteurs enzymatiques

- de la DOPA décarboxylase : *benzérazide, carbidopa*
- de la monoamine oxydase B : *sélégiline*
- de la catéchol-O-méthyltransférase : *entacapone*

amantadine

Agonistes dopaminergiques

apomorphine
bromocriptine
pramipexole
Ropinirole
Rotigotine

Antagonistes cholinergiques

bipéridène
trihexyphénidyle
procyclidine