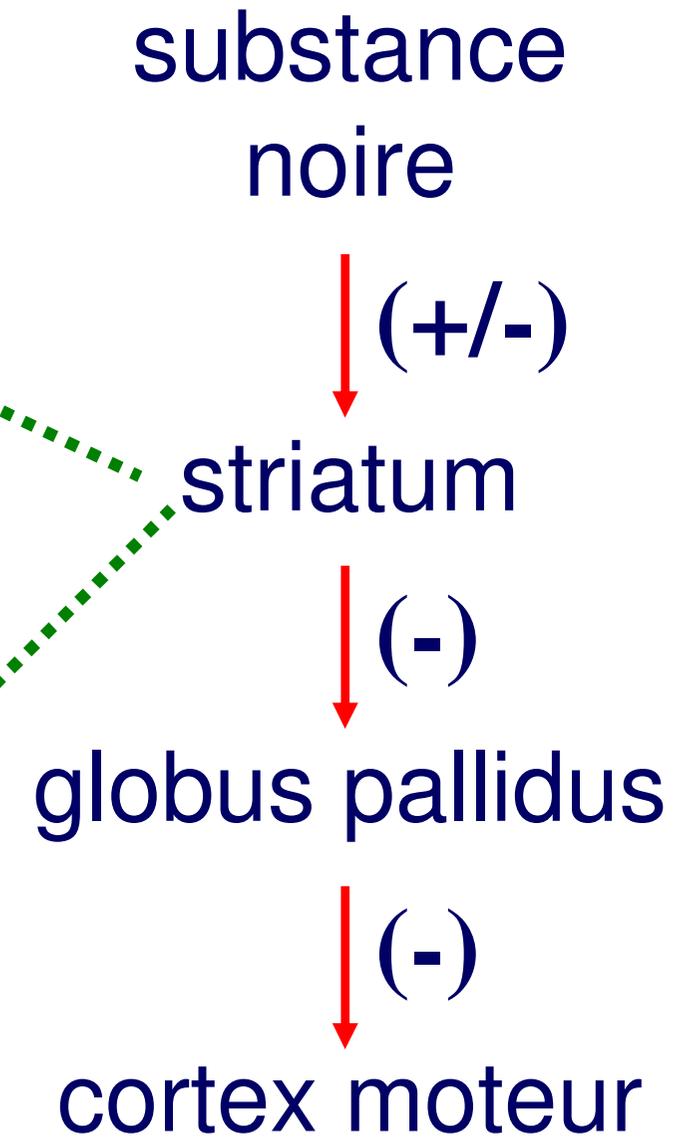
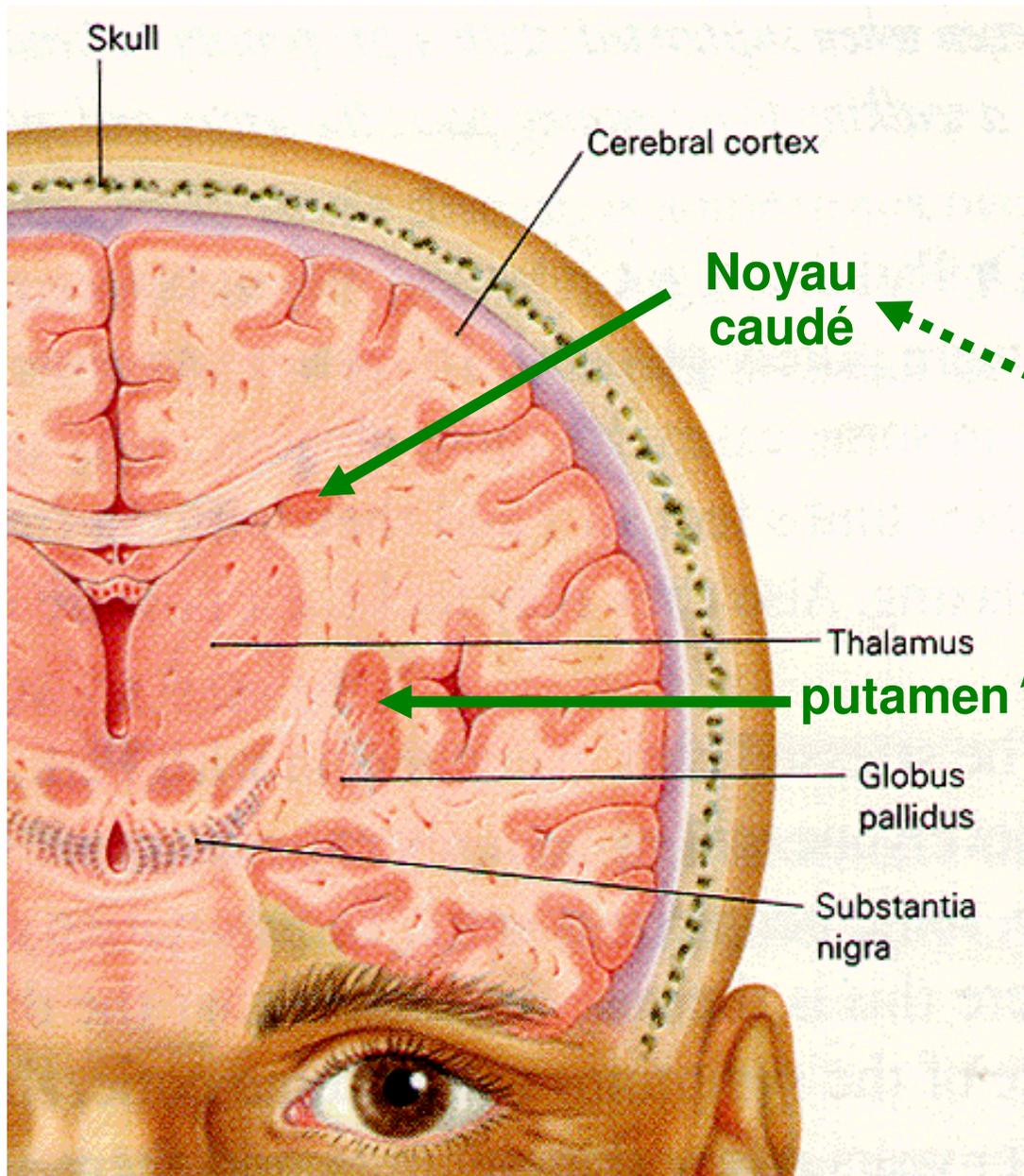


# *Pharmacologie du système nerveux*

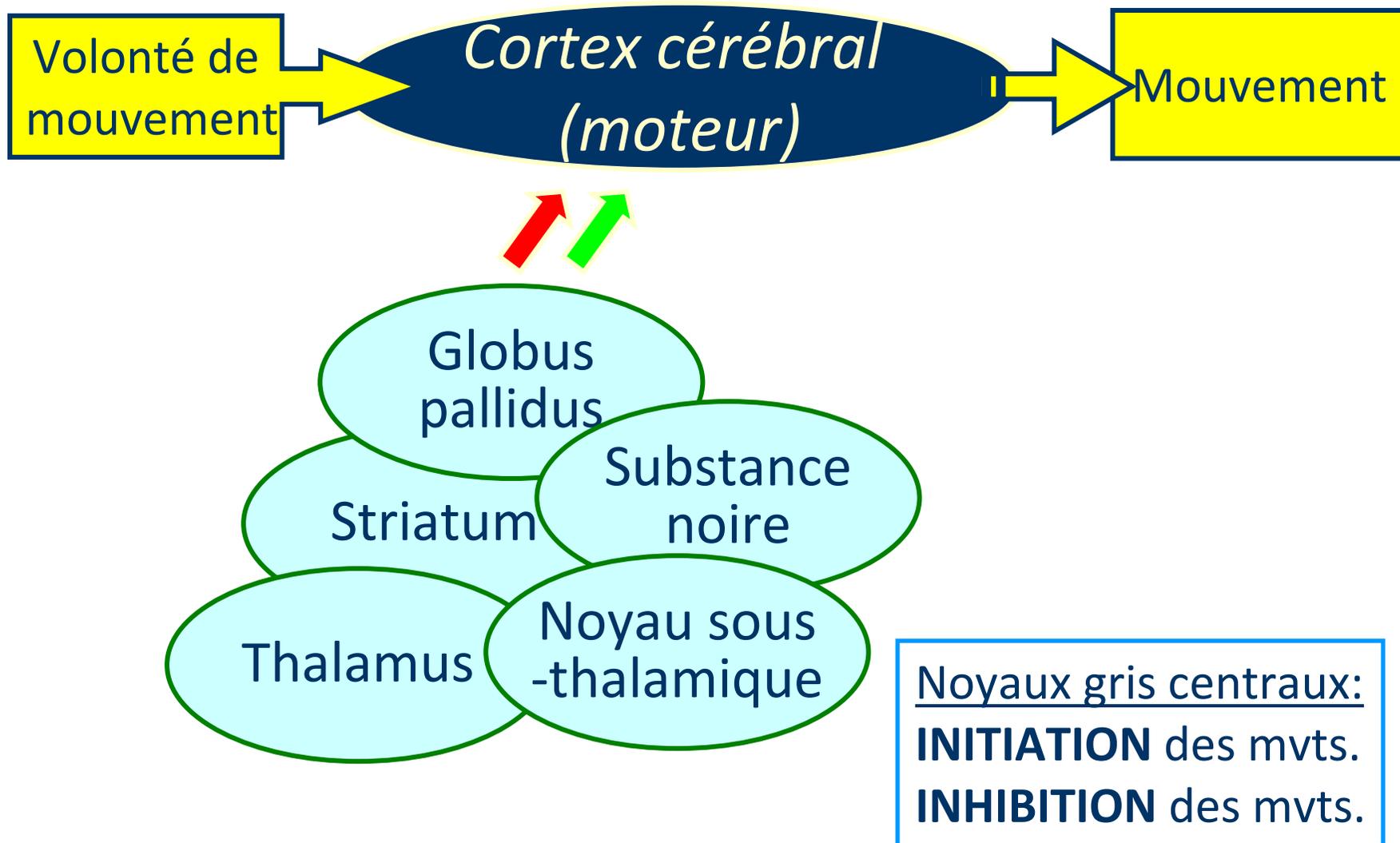
## *Chapitre 4*

# Les traitements des troubles moteurs

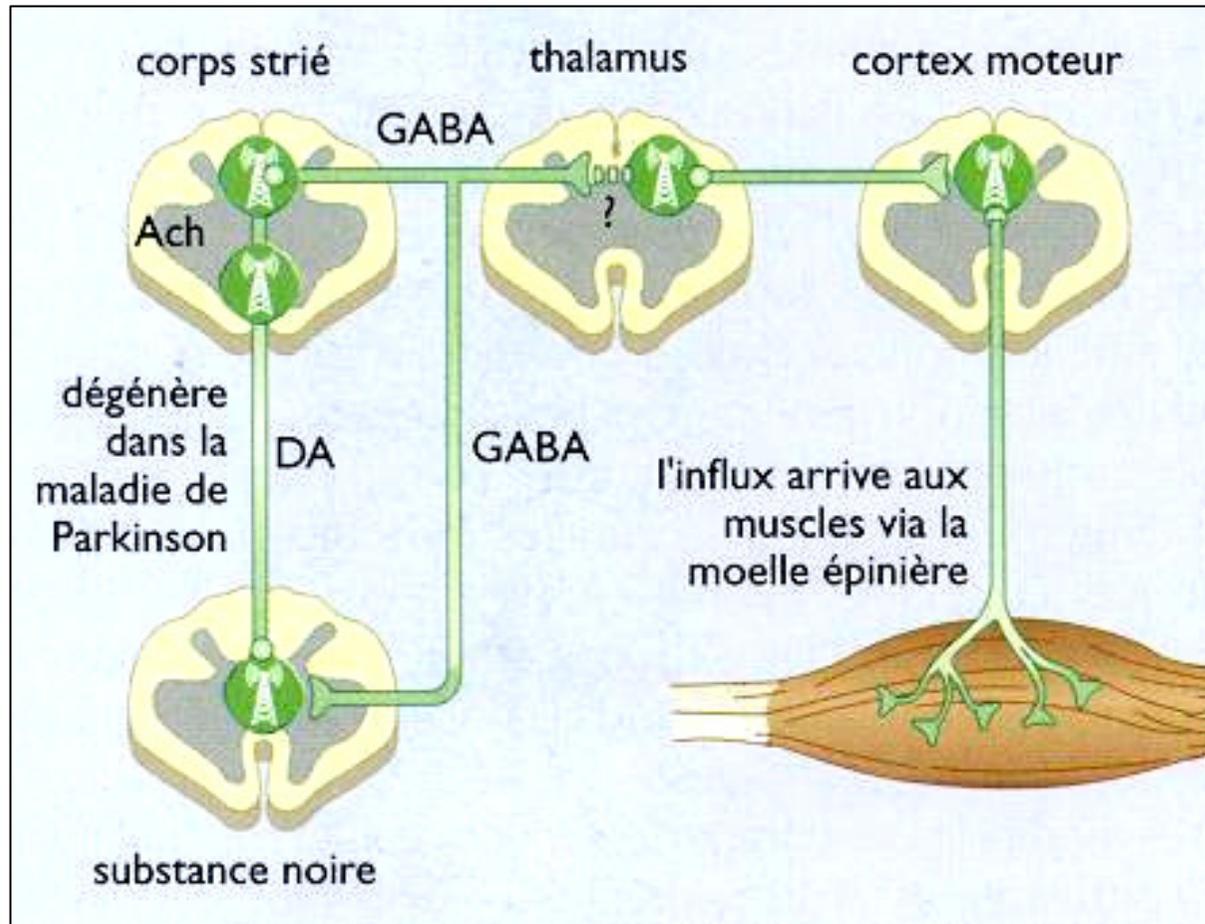




# Noyaux gris centraux : modulateurs des activités motrices



# Noyaux gris centraux : modulateurs des activités motrices



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

# Les troubles moteurs :



## Tremblements :

- 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 soudain, coordonnés et répétitifs)

# Maladie de Parkinson : Bases biochimiques



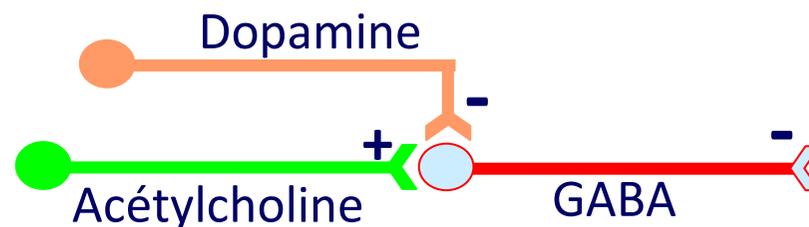
- Diminution des taux de **dopamine** dans le striatum, suite à une dégénérescence des neurones dopaminergiques (corps cellulaires dans la **substance noire**, terminaisons dans le **striatum**)



- 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

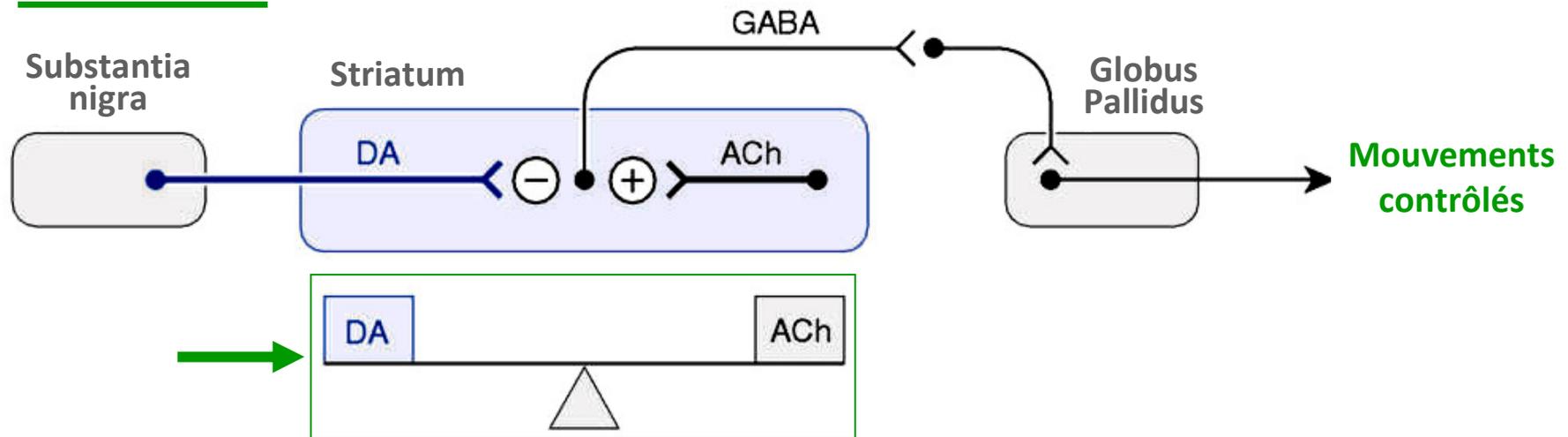


- Ces neurones dopaminergiques assurent un contrôle inhibiteur sur les neurones GABAergiques du striatum (lesquels sont sous un contrôle excitateur cholinergique)

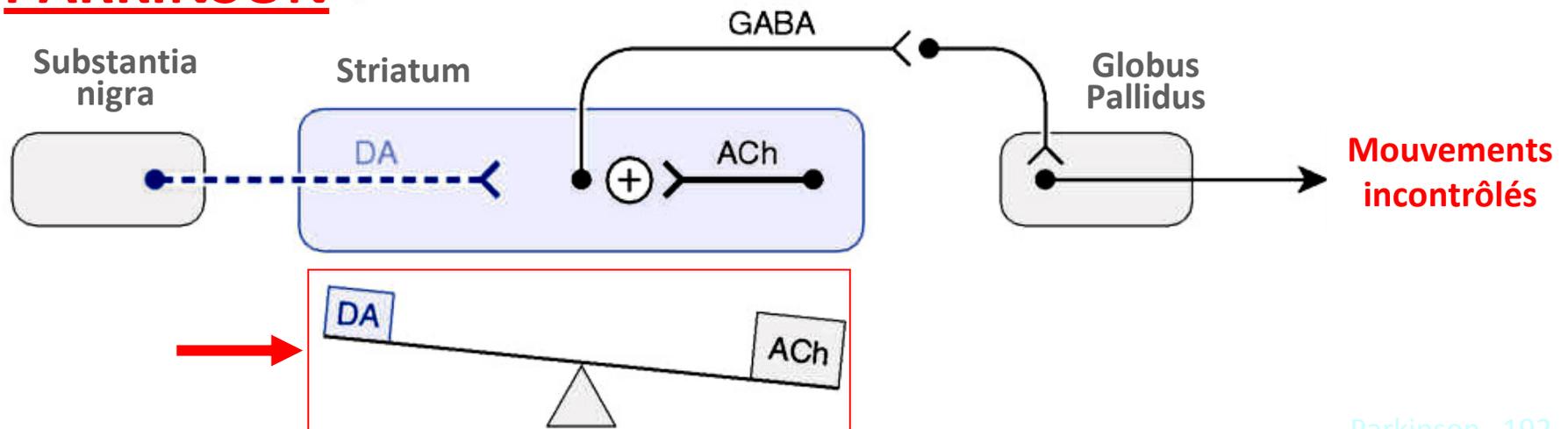


# Parkinson : déséquilibre dopamine/acétylcholine

## NORMAL

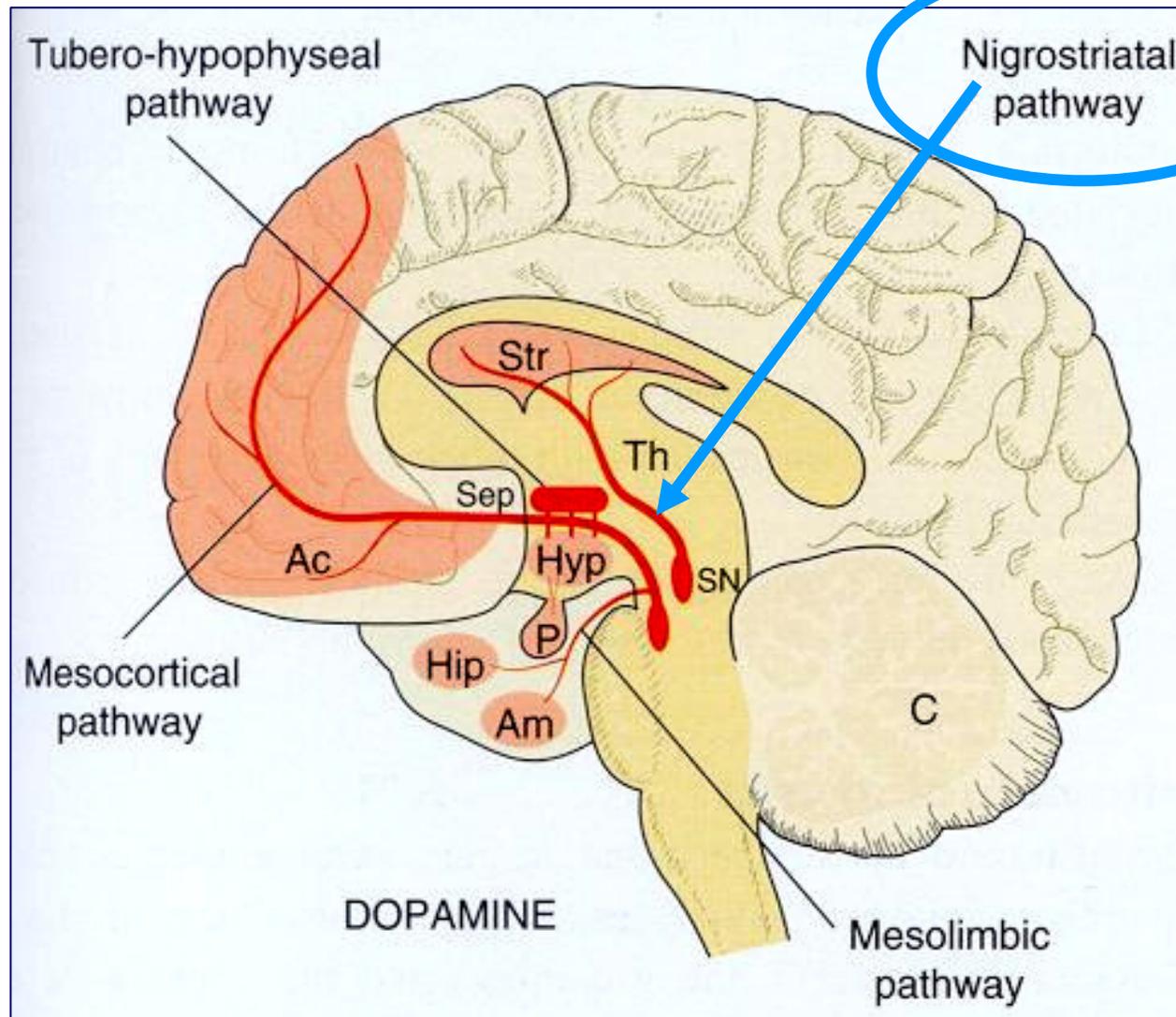


## PARKINSON

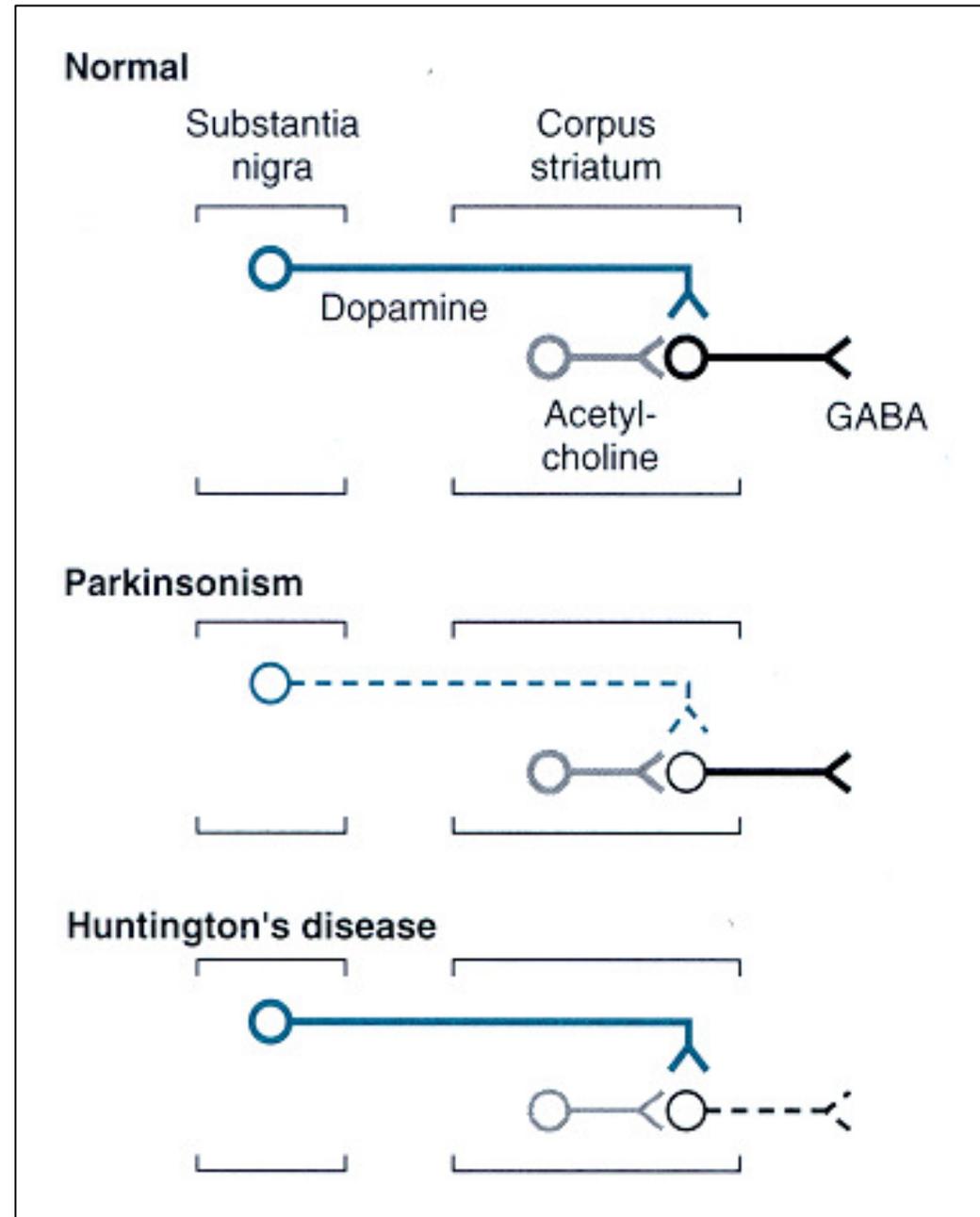


# Maladie de Parkinson :

## Bases biochimiques

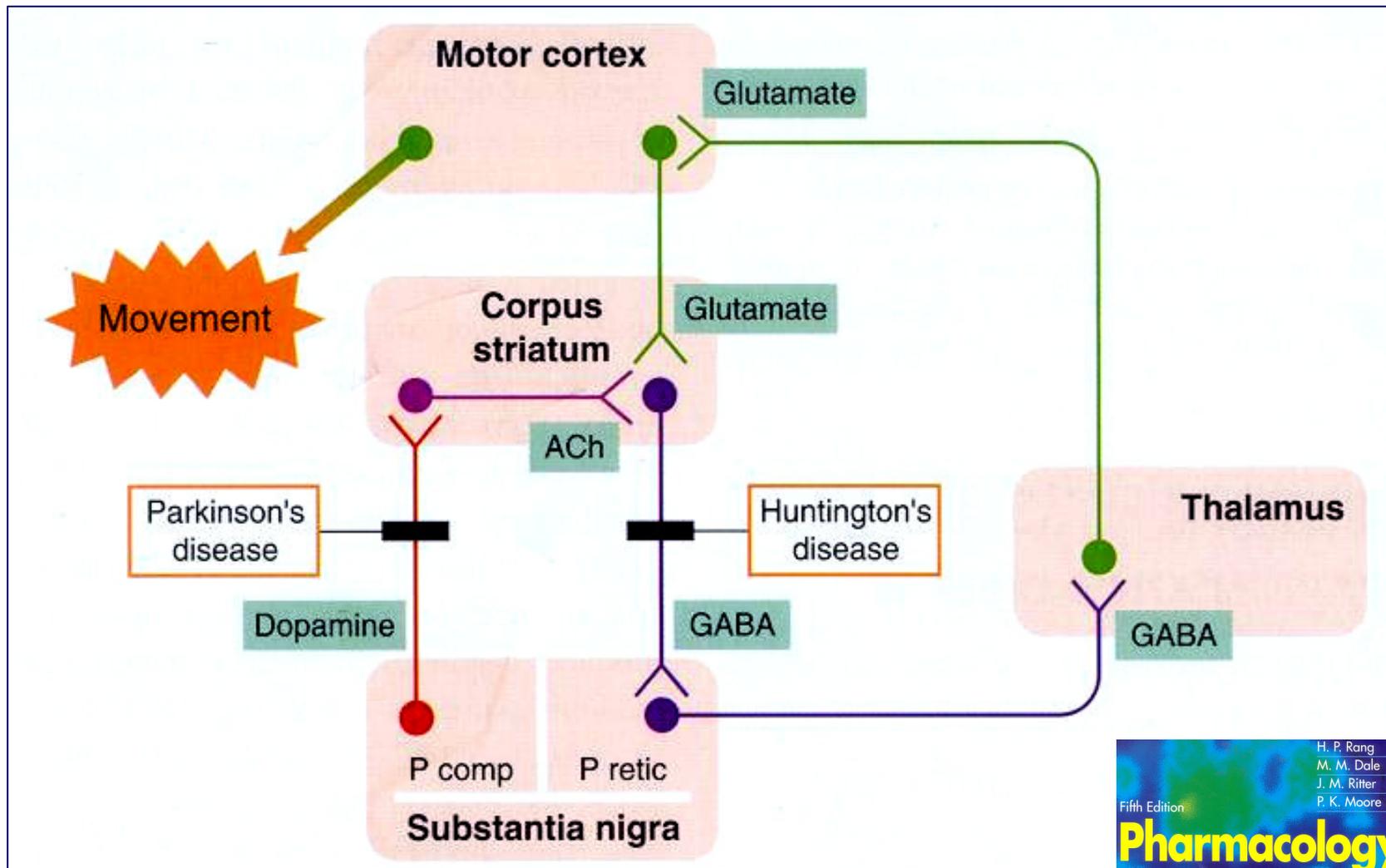


# Dégénérescence des voies dopaminergiques / cholinergiques dans la maladie de Parkinson ou la maladie de Huntington



*Katzung, 1998*

# Implication de la voie dopaminergique dans le contrôle de l'activité motrice



H. P. Rang  
M. M. Dale  
J. M. Ritter  
P. K. Moore  
Fifth Edition  
**Pharmacology**

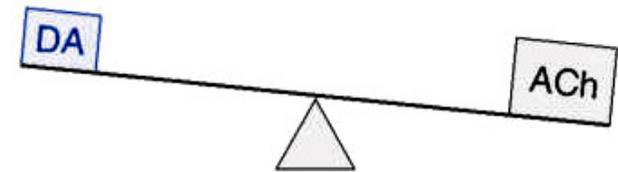
# Traitement pharmacologique de la maladie de Parkinson

## 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

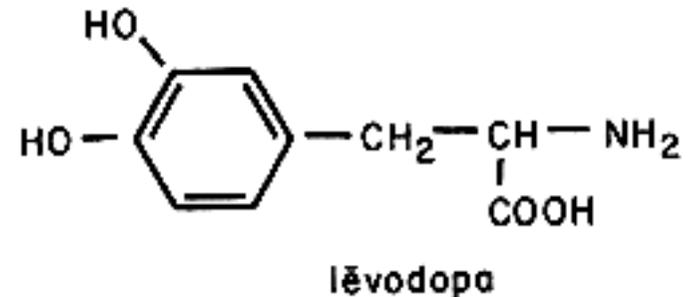
- 1. Agents dopaminergiques
  - Levodopa
  - Agonistes dopaminergiques
- 2. Inhibiteurs de la catéchol-o-méthyl transférase (COMT)
- 3. Inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B)
- 4. Anticholinergiques
- 5. Amantadine

*Uniquement  
symptomatiques !*

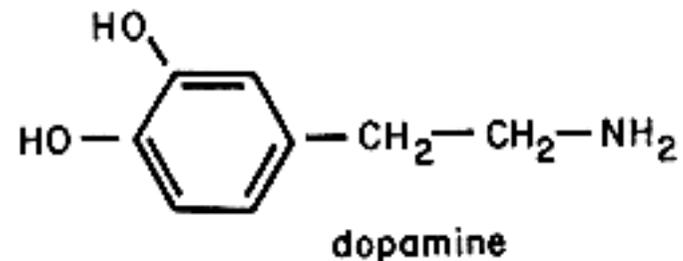
# Augmenter la transmission dopaminergique : la L-DOPA

## 1. La L-DOPA

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



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



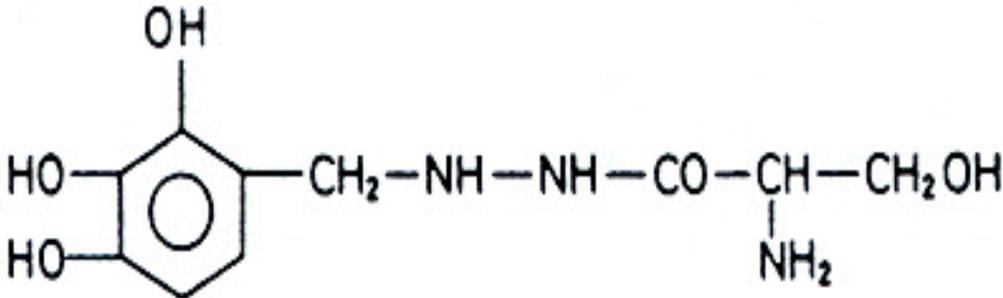
- Administration orale. Acide aminé neutre, passage des barrières digestive et hématoencéphalique par des mécanismes de **transport actif** (transport des acides aminés aromatiques). **Saturable** et sujet à compétition (cfr protéines alimentaires!!!)

# L-Dopa : Pharmacocinétique

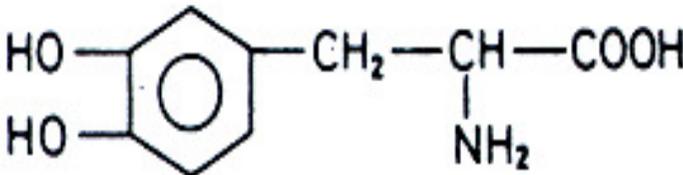
- Bonne absorption (active) au départ du tube digestif
- Doses élevées parce que seulement 1 % atteint le site d'action
- Effet de premier passage important
- Important métabolisme hépatique + autres tissus par la DOPA décarboxylase en dopamine
- L-DOPA secrétée dans les urines inchangée ou glucurono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

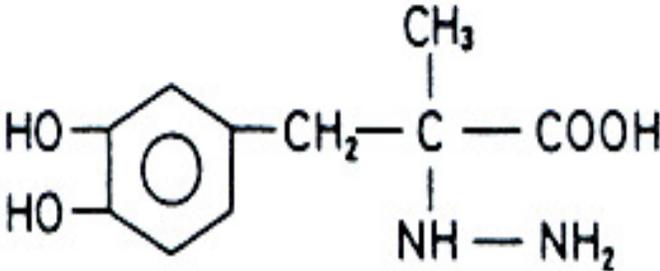
# L-DOPA et inhibiteurs de décarboxylase périphérique



bensérazide



lévodopa  
(L-dopa)  
(L-dihydroxyphénylalanine)

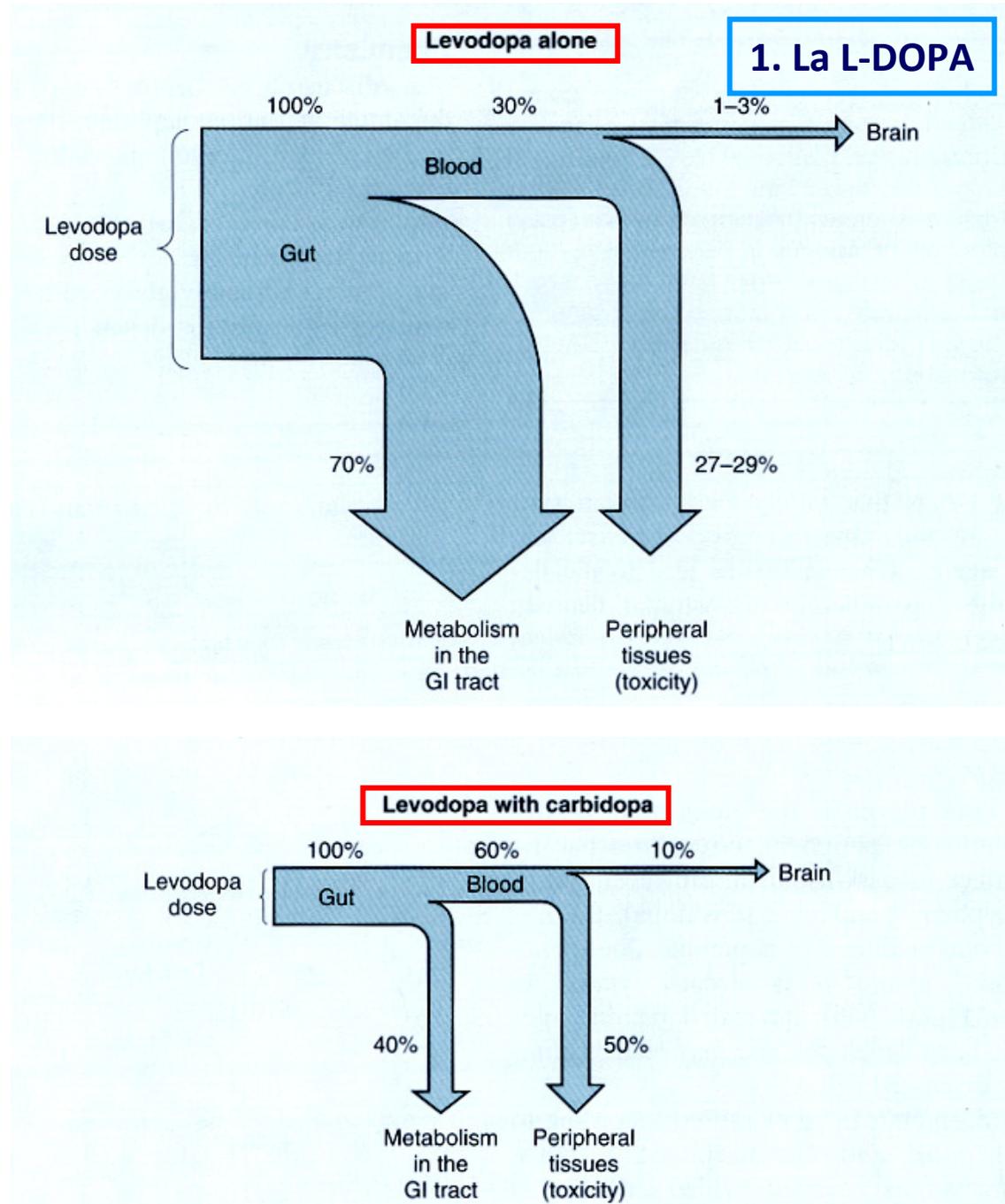


carbidopa  
(inhibiteurs de la L-dopa décarboxylase)

# 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.

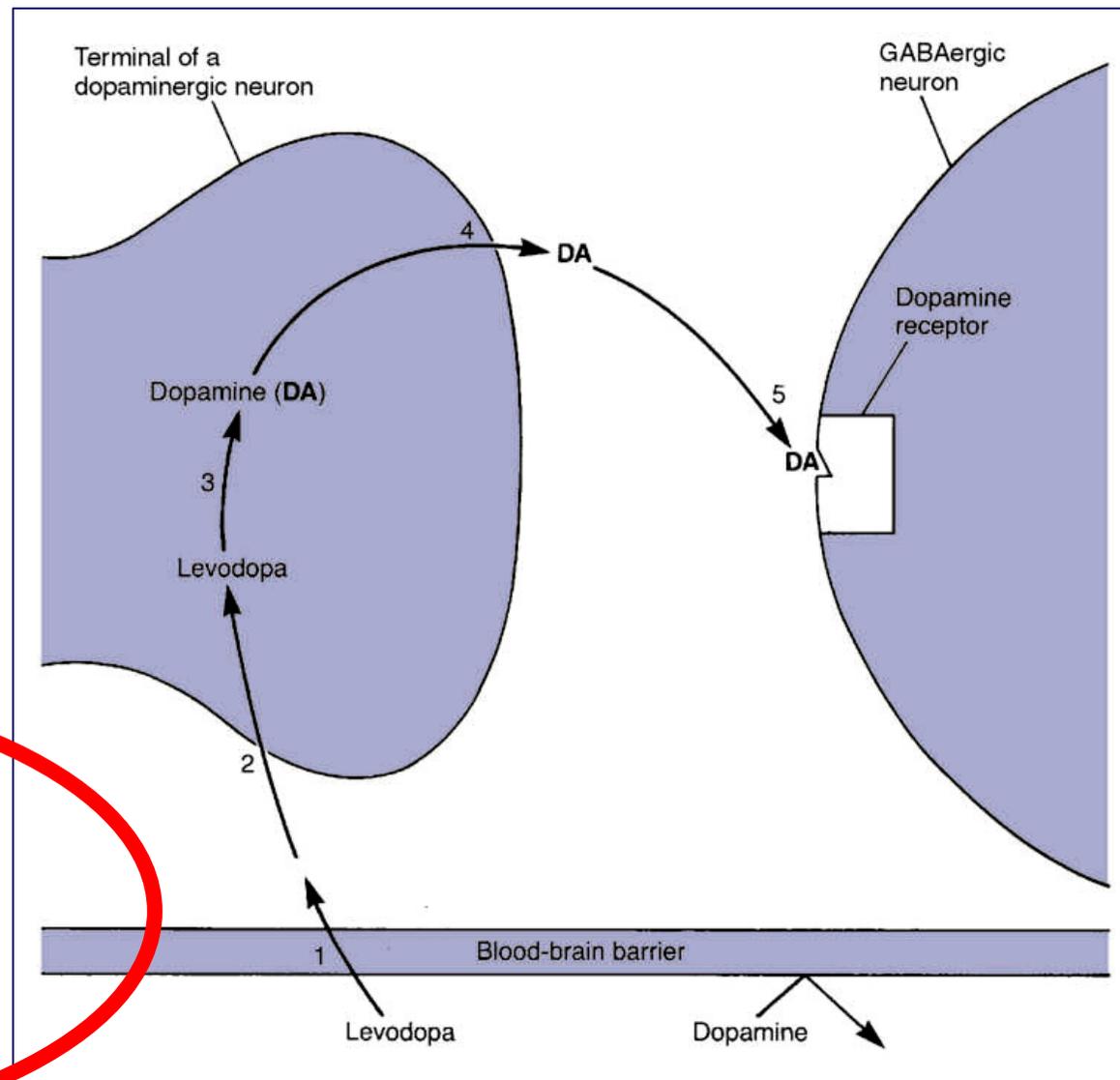
La diminution de production de dopamine en périphérie prévient l'apparition de certains effets indésirables (nausée & vomissements + activation cardio-vasc)



# 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 decarboxylase, dont l'activité est favorisée par la pyridoxine (vitamine B6)
- Nécessite une activité dopaminergique résiduelles (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
    - 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 jusqu'à 25 mg carbidopa/250 mg L-DOPA, trois à quatre fois par jours
  - 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
    - CR (control Release) : matrice de polymères libère les principes actifs en 2-2,5 heures.

# 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 (rare)
- 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 (amantadine).

## – Akinésie (fluctuation) : apparition en fin de dose

## – Troubles psychiques

- Troubles cognitifs
- Troubles de la personnalité



## – Hallucination, anxiété

# 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).

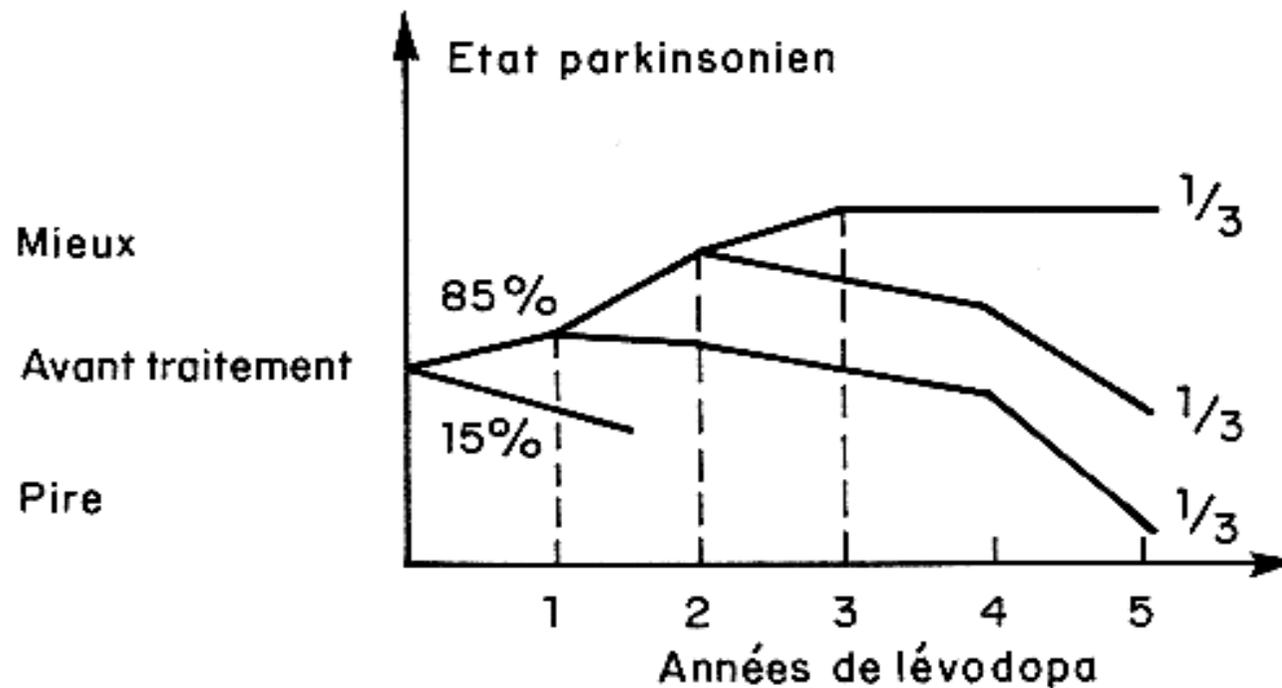
– **Akinésie (fluctuation de la réponse clinique au traitement)** : apparition en fin de dose ou très aléatoire (effet ON-OFF)

## – Troubles psychiques :

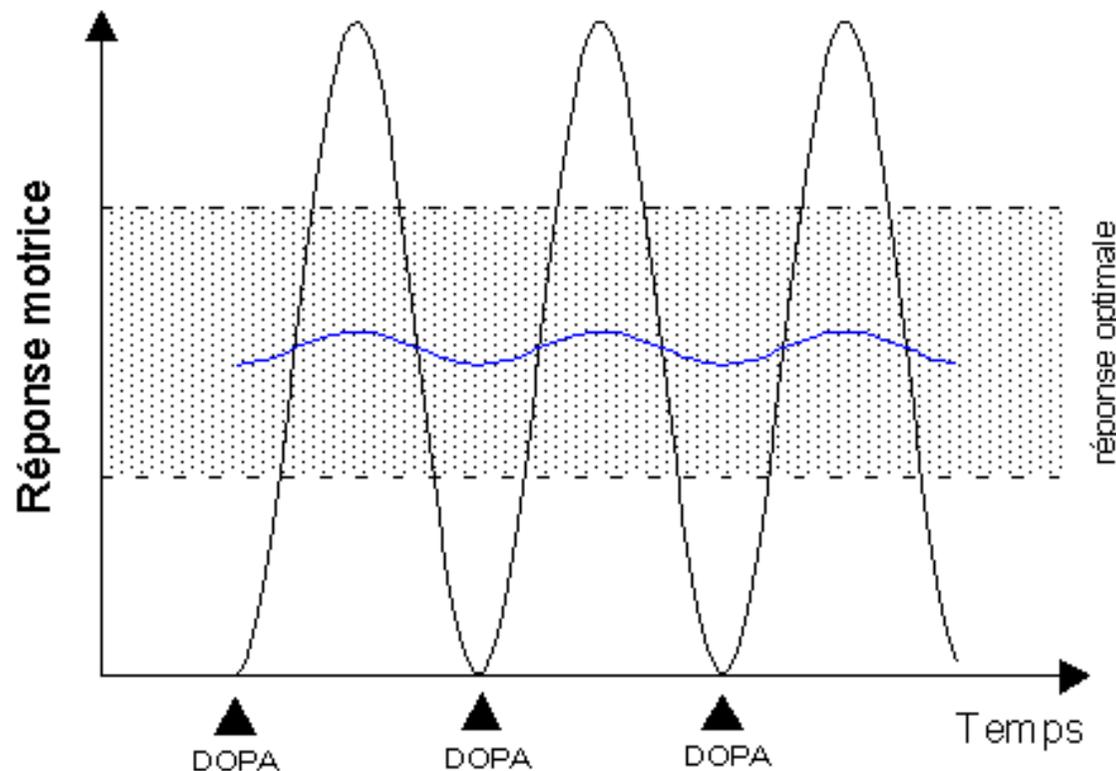
- Troubles cognitifs,
- Troubles de la personnalité psychoses, confusion, hallucination, anxiété

## Évolution de la thérapeutique 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

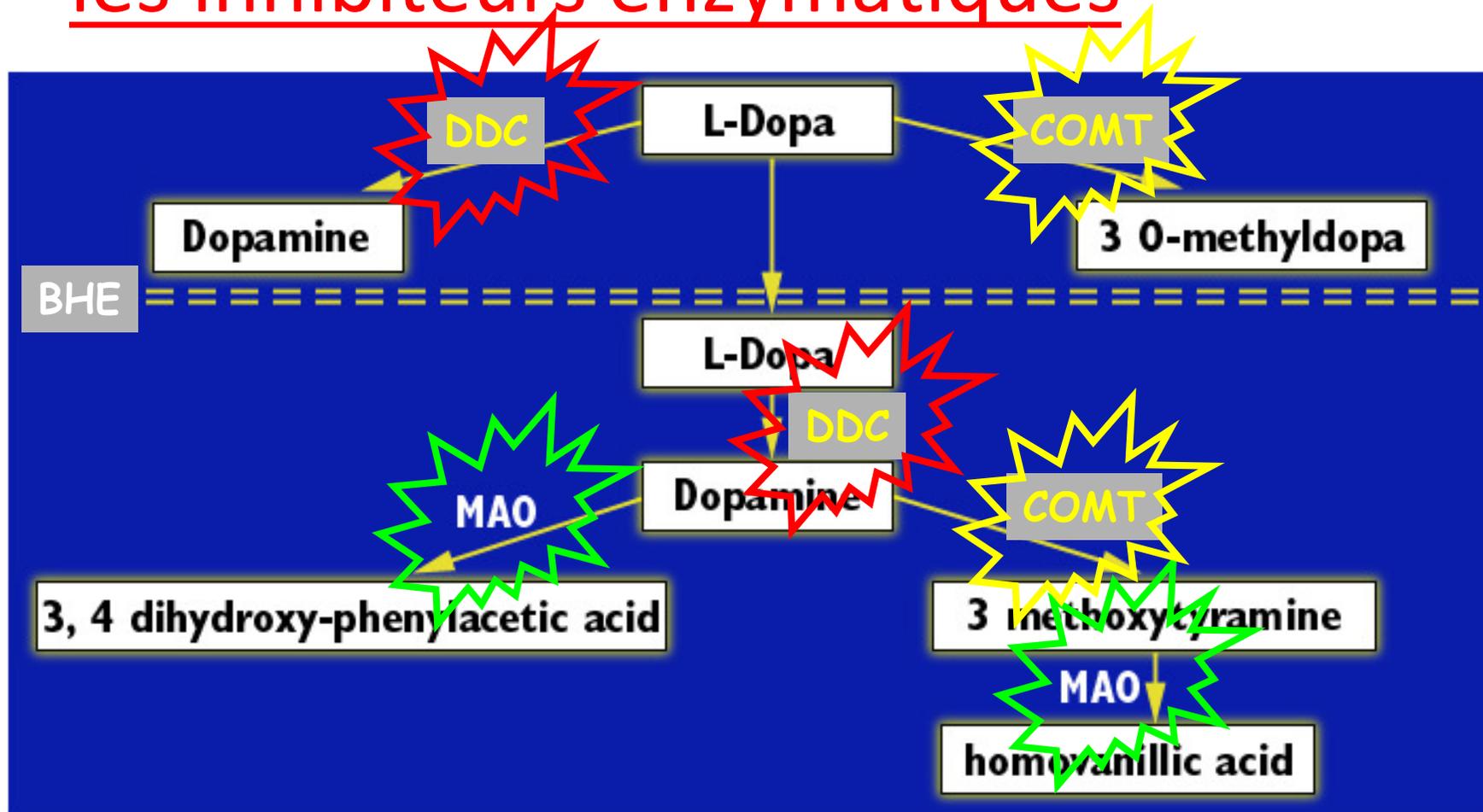
- Fractionner les doses : efficace sur l'akinésie de fin de dose et les mouvements anormaux involontaires
- Changer les formes galéniques : l'association de formes retard et rapide (dispersibles) permet d'améliorer les effets on/off
- Un régime alimentaire pauvre en protéines, peut chez certains patients, 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 anticholinergiques** : incompatibilité pharmacologique (éviter de contrôler la balance dopamine/acétylcholine des deux côtés) + ralentissement vidange de l'estomac et altération cinétique résorption L-DOPA
- **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.

# 2ème groupe de médicaments : les inhibiteurs enzymatiques

2. Inhib enzym.



*DDC : Dopa décarboxylase*  
*MAO : Monoamine oxydase*  
*COMT : Catéchol O-méthyl transférase*  
*BHE : Barrière hématoencéphalique*

## Métabolisme de la L-DOPA

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.) Parkinson 213

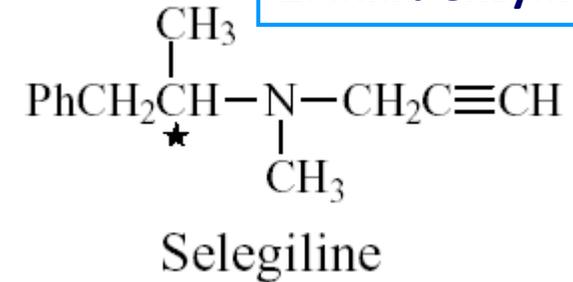
se.

PA

N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>

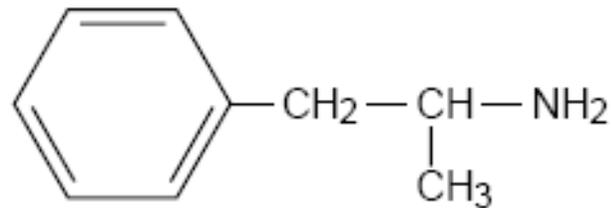
Entacapone

# Prévenir la dégradation de la dopamine : la sélégiline

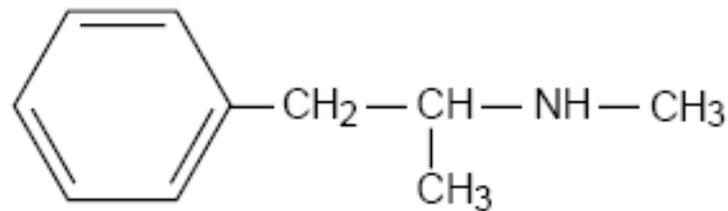


- Inhibiteur irréversible de la **monoamine oxidase B** (MAO-B)  
 rappel : MAO-B, responsable de la dégradation de la dopamine  
 MAO-A, responsable de la dégradation de la sérotonine & noradrénaline  
 Note : il est indispensable que l'IMAO soit spécifique des MAO-B, sinon crises hypertensives par 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)

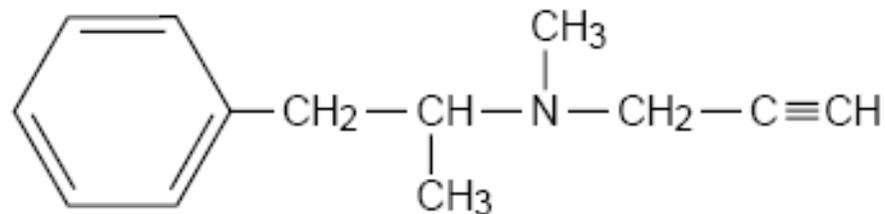
# La sélégiline.... et métabolisme en amphétamine



Amphetamine



Methamphetamine



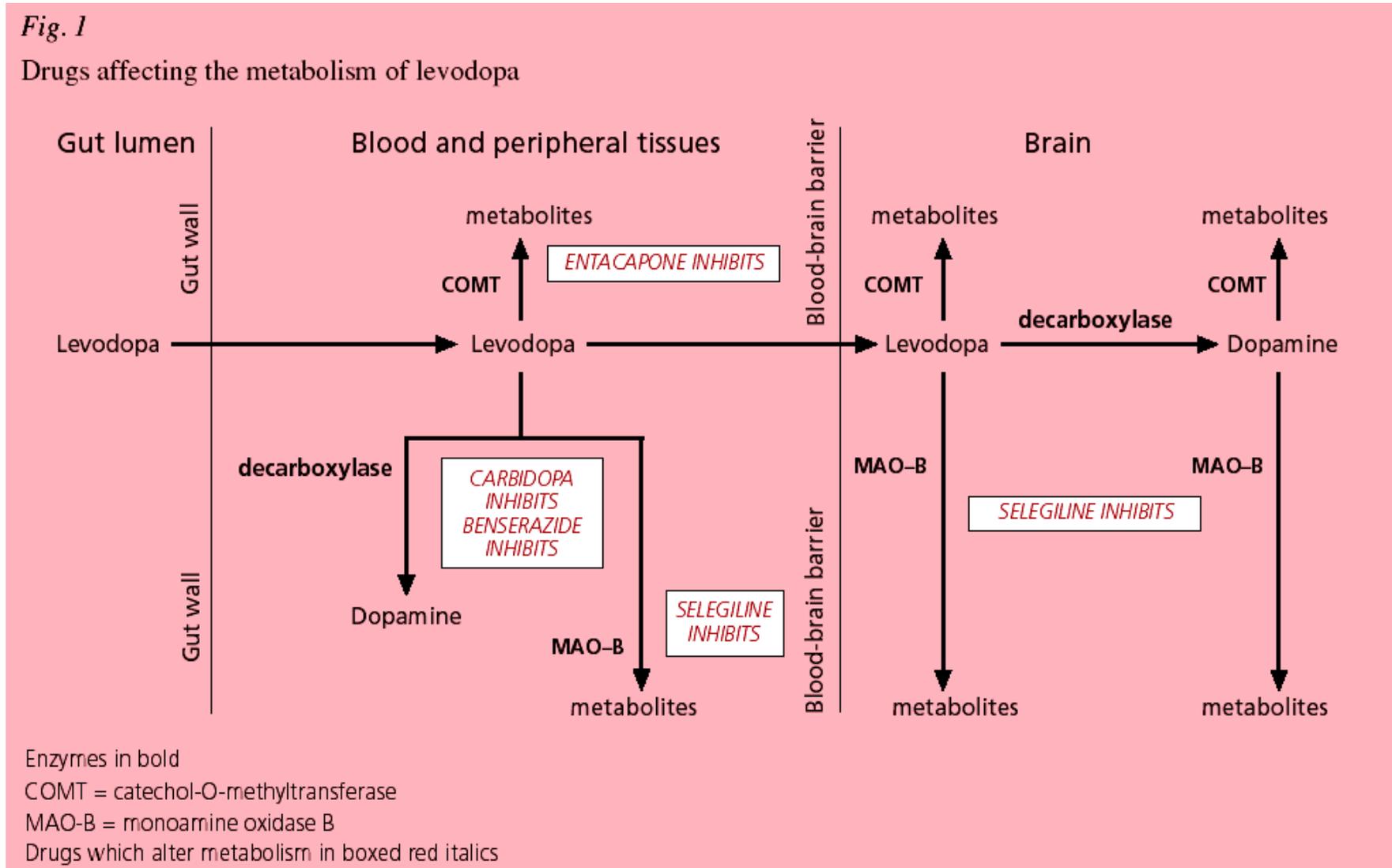
Deprenyl (Selegiline)

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

2. Inhib enzym.

Fig. 1

Drugs affecting the metabolism of levodopa



## 3ème approche pour favoriser la transmission dopaminergique :

### les agonistes des récepteurs dopaminergiques

- Action directe
- 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

# Favoriser la transmission dopaminergique : les agonistes des récepteurs dopaminergiques

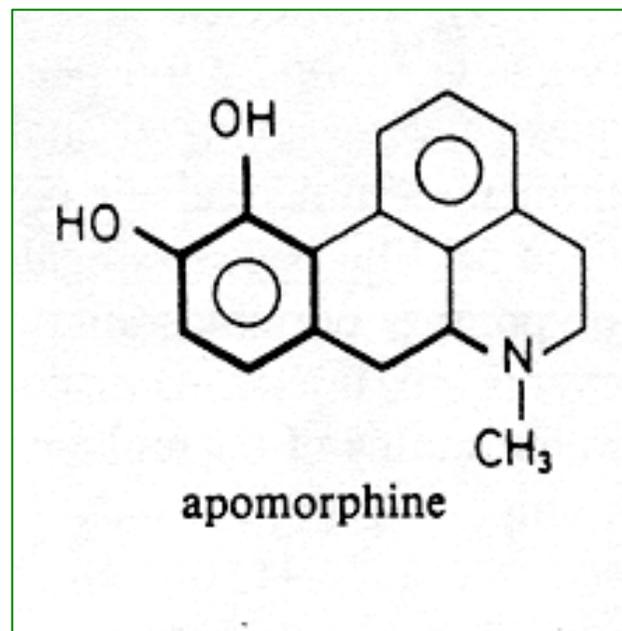
Functional role		D <sub>1</sub> type		D <sub>2</sub> type		
		D <sub>1</sub>	D <sub>5</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>
<b>Distribution</b>						
Cortex	Arousal, mood	+++	-	++	-	+
Limbic system	Emotion, stereotypic behaviour	+++	+	++	+	
Striatum	Motor control	+++	+	++	+	+
Ventral hypothalamus and anterior pituitary	Prolactin secretion	-	-	++	+	-



## 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*

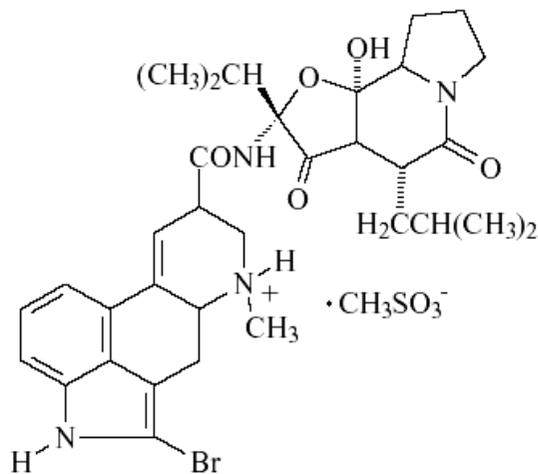
# Les agonistes des récepteurs dopaminergiques

## Dérivés de l'ergot :

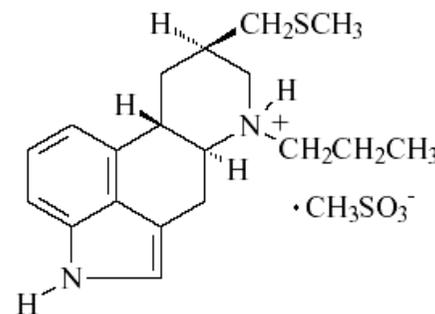
### Bromocriptine

### Pergolide

- **Agonistes partiels des récepteurs dopaminergiques**
- Efficaces, 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



Pergolide mesylate

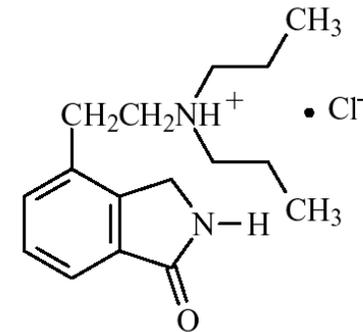
*Pergolide :*  
*propriétés analogues à la*  
*bromocriptine, mais demi-*  
*vie plus longue, assurant*  
*une meilleure stabilité du*  
*traitement*

# Les agonistes des récepteurs dopaminergiques

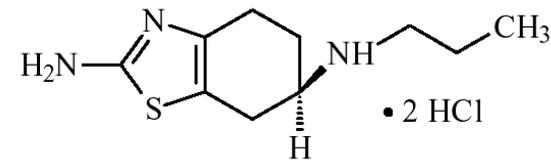
Dérivés « Non Ergot » :

**Ropinirole**

**Pramipexole**



Ropinirole HCl



Pramipexole dihydrochloride

- 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

• Note : Cabergoline (agoniste dopaminergique) utilisé pour inhiber la lactation, 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 <sub>1</sub>	D <sub>5</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>
<u>Ergot</u>					
Bromocriptine	0	+	++	++	+
Pergolide	+	+	+++	++++	+
<u>Non-Ergot</u>					
Pramipexole	0	?	++	+++	++
Ropinirole	0	0	++	+++	+

# Agonistes dopaminergiques

## Effets secondaires

- 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?)

# 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

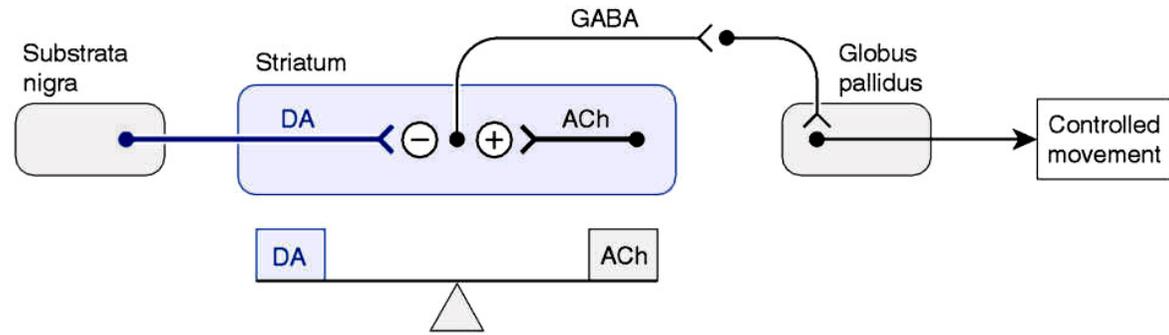
## 4. Antago. cholin.

Bipéridène  
Trihexyphénidyle  
Orphénadrine  
Procyclidine  
Dexétimide

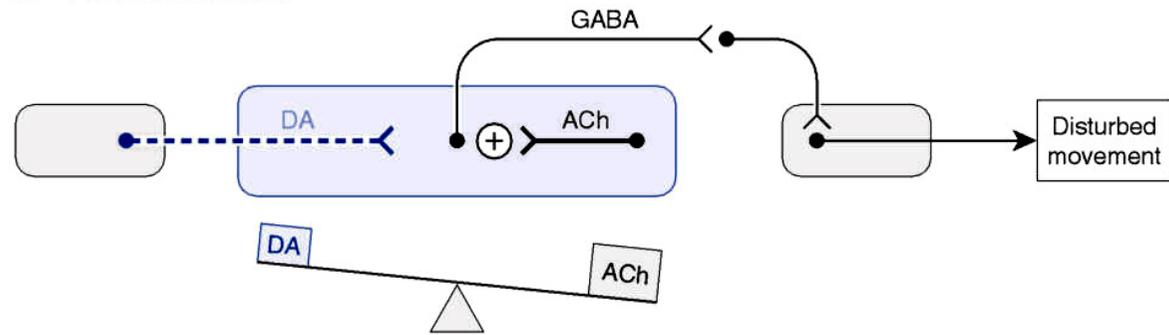
## Usage des anticholinergiques

- **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.

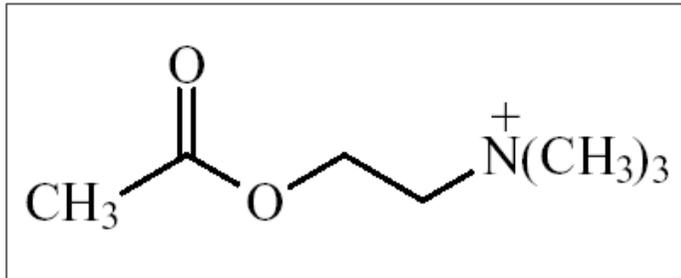
A Normal



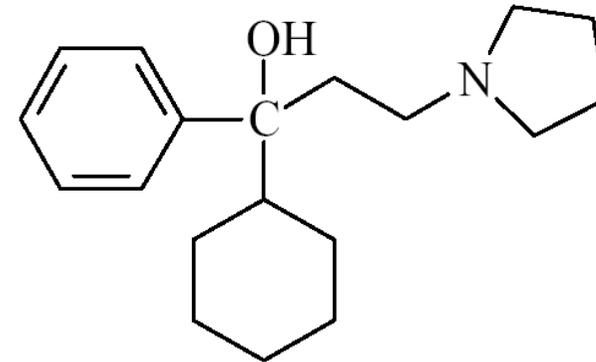
B Parkinson's Disease



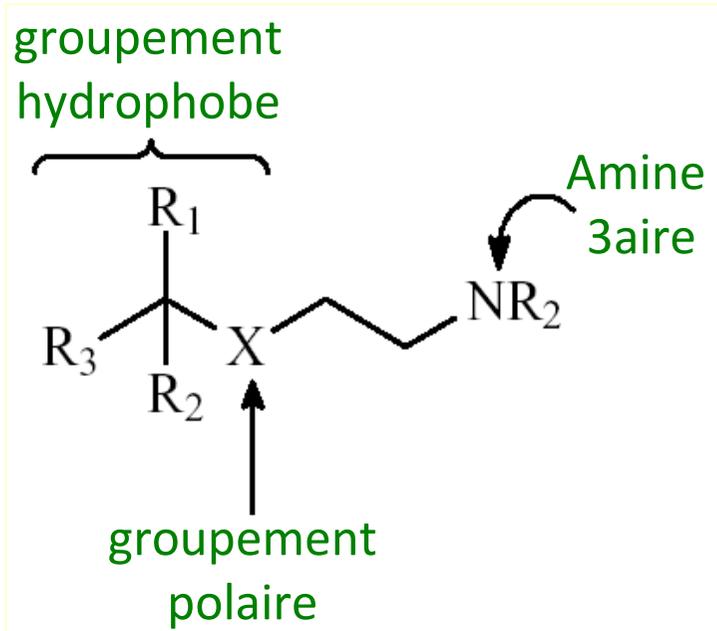
# Les dérivés anticholinergiques



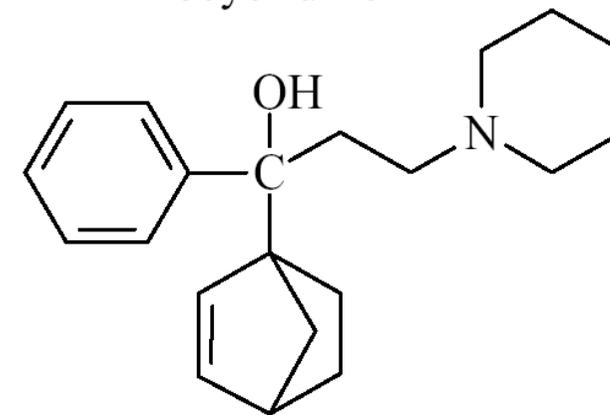
Acétylcholine



Procyclidine



Antagoniste à visée centrale



Biperiden

# 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).

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.

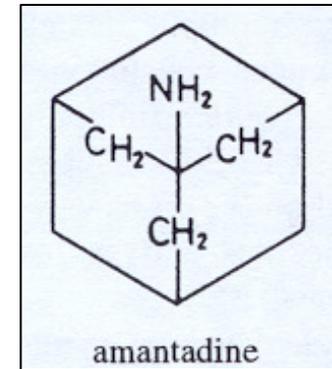
➤ Usage peu approprié chez le patient âgé (troubles cholinergiques et déficits cognitifs)

# Amantadine

## 5. Amantadine

### Propriétés

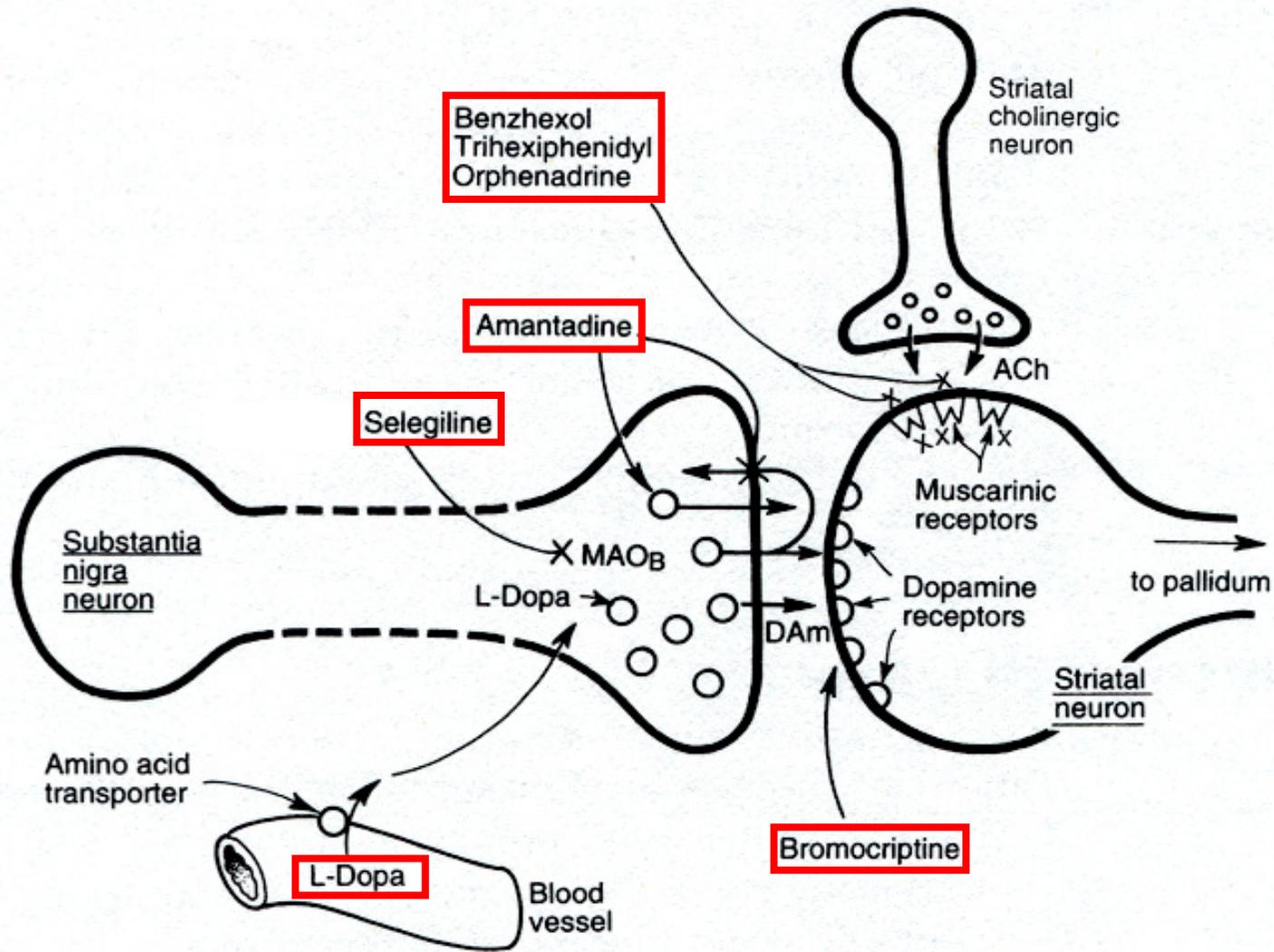
- Composé antiviral
- Intérêt comme anti-parkinsonien découvert accidentellement
- Mécanisme double: favorise la libération de dopamine endogène et exerce des effets antimuscariniques
- Efficacité (**limitée**) sur le tremblement, la rigidité ET la bradykinésie
- Effet de **courte durée**
- Usage au 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  
(avec l'amantadine ou 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)**

# 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  
pergolide  
pramipexole  
ropinirole*

## Antagonistes cholinergiques

*bipéridène  
trihexyphénidyle  
orphénadrine  
procyclidine  
dexétimide*