

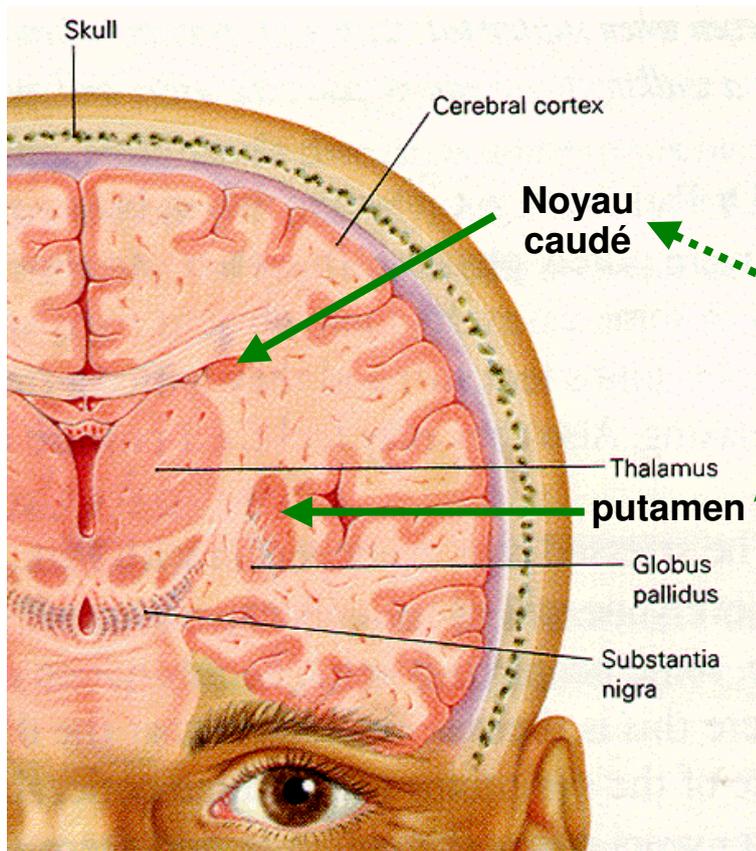
# Pharmacologie du système nerveux

## Chapitre 4



Hermans FARM2129 - 184

# Les traitements des troubles moteurs



substance  
noire

(+/-)

striatum

(-)

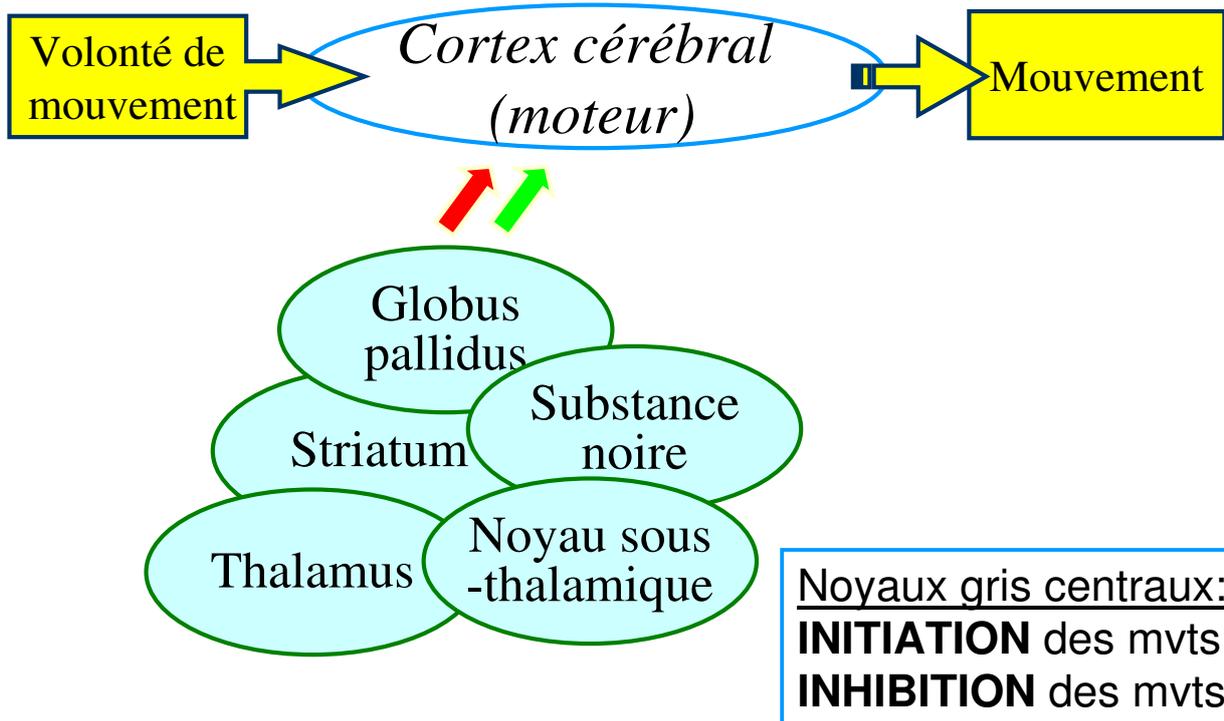
globus pallidus

(-)

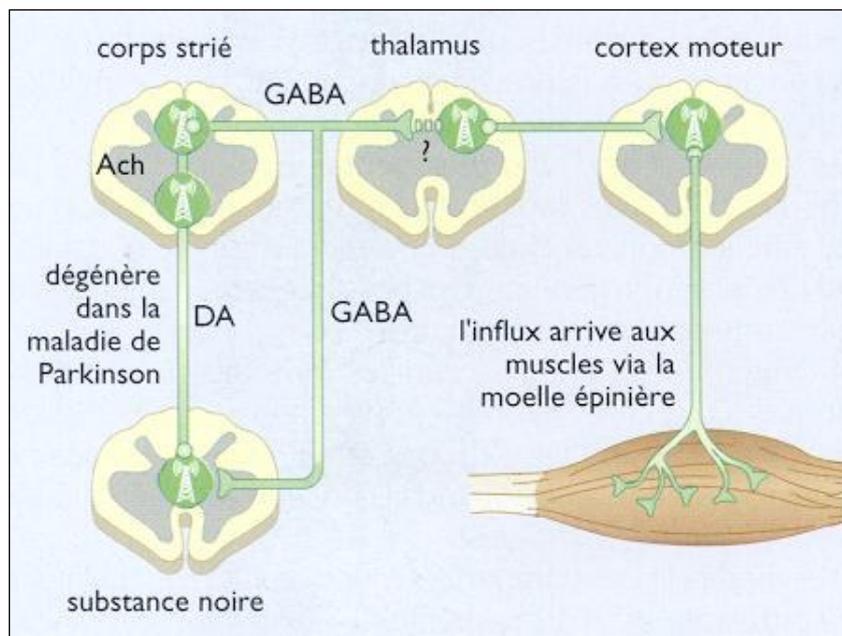
cortex moteur

Hermans FARM2129 - 185

# 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*

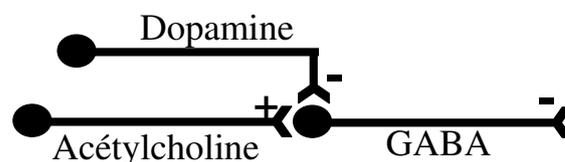
## Autres troubles moteurs :

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

Hermans FARM2129 - 188

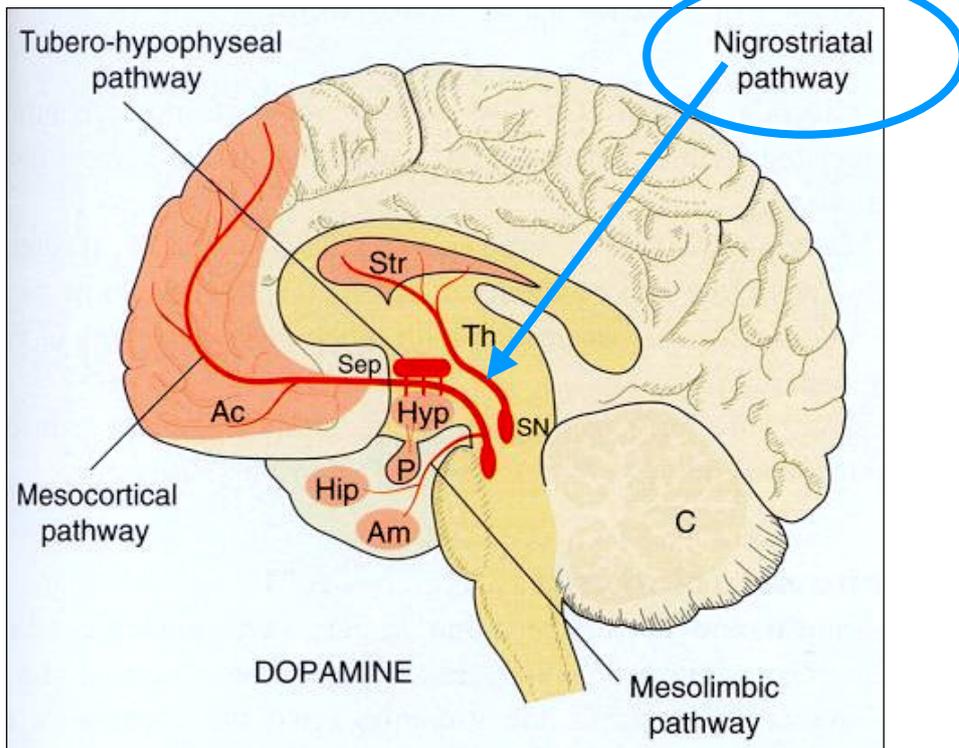
## Maladie de Parkinson : Bases biochimiques

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



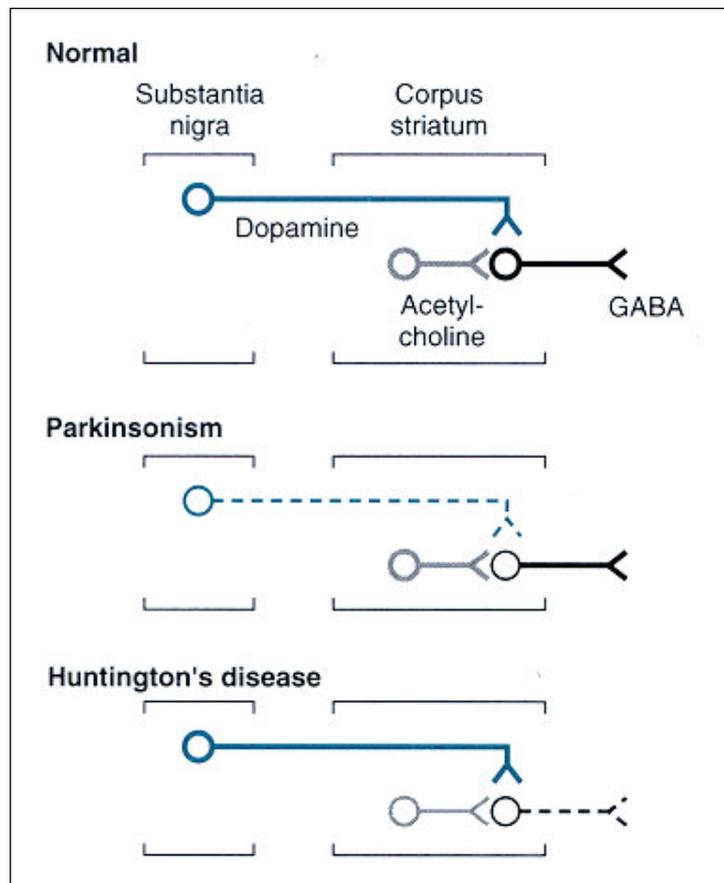
Hermans FARM2129 - 189

# Maladie de Parkinson : Bases biochimiques



Hermans FARM2129 - 190

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



Katzung, 1998

Hermans FARM2129 - 191



# 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 (MAO-B)
- 4. Anticholinergiques
- 5. Amantadine

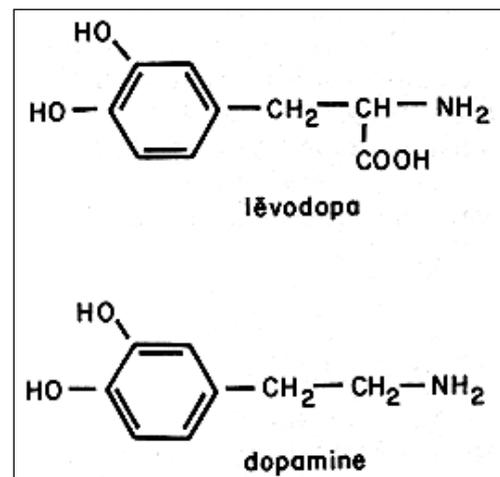
*Uniquement symptomatiques !*

Hermans FARM2129 - 194

## Augmenter la transmission dopaminergique : la L-DOPA

### 1. La L-DOPA

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



- 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!!!)

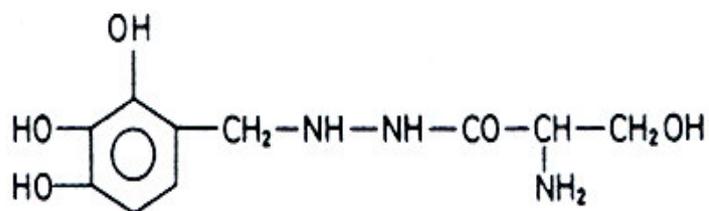
Hermans FARM2129 - 195

# L-Dopa : Pharmacocinétique

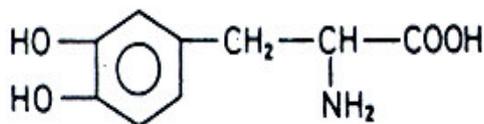
- Bonne absorption (active) au départ du tube digestif
- Doses élevées parce que seulement 1 % atteint le site d'action
- Effet de premier passage important
- Important métabolisme hépatique + autres tissus par la DOPA décarboxylase en dopamine
- L-DOPA secrétée dans les urines inchangée ou glucurono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

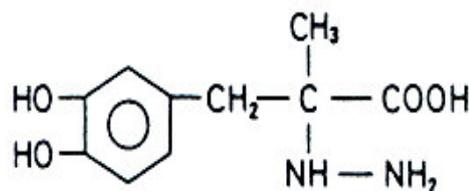
## L-DOPA et inhibiteurs de décarboxylase périphérique



bensérazide

lévodopa  
(L-dopa)

(L-dihydroxyphénylalanine)



carbidopa

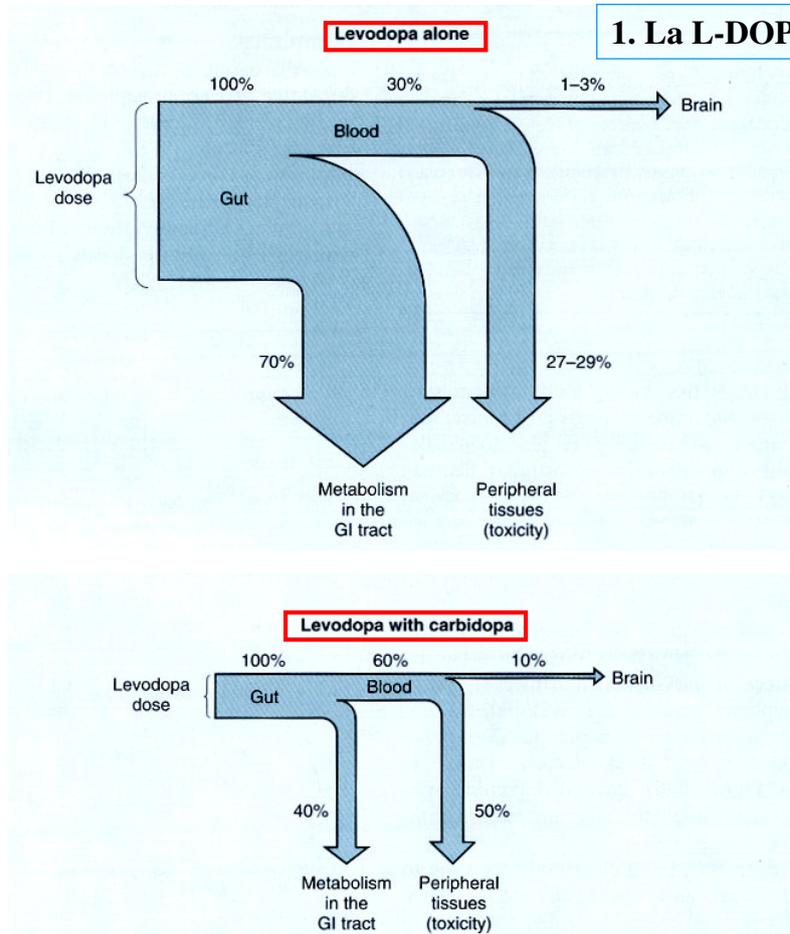
(inhibiteurs de la L-dopa décarboxylase)

# 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)

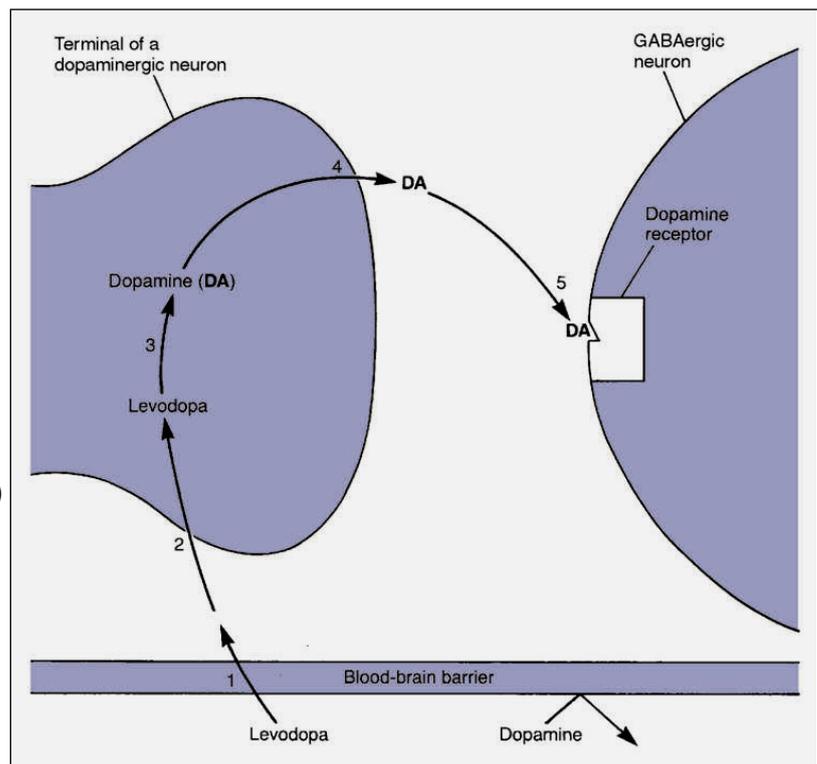
## 1. La L-DOPA



# 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 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

- 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 :
  - 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 jusque 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

1. La L-DOPA

## – 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)

## – 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

Hermans FARM2129 - 202

# L-DOPA /inhibiteur de décarboxylase : Effets secondaires

1. La L-DOPA

## • 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

Hermans FARM2129 - 203

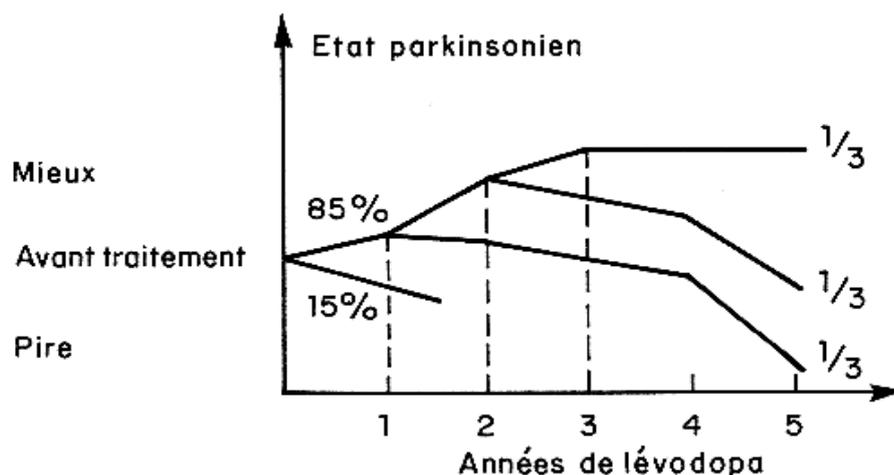
# L-DOPA :

## Contre-indications et usages difficiles

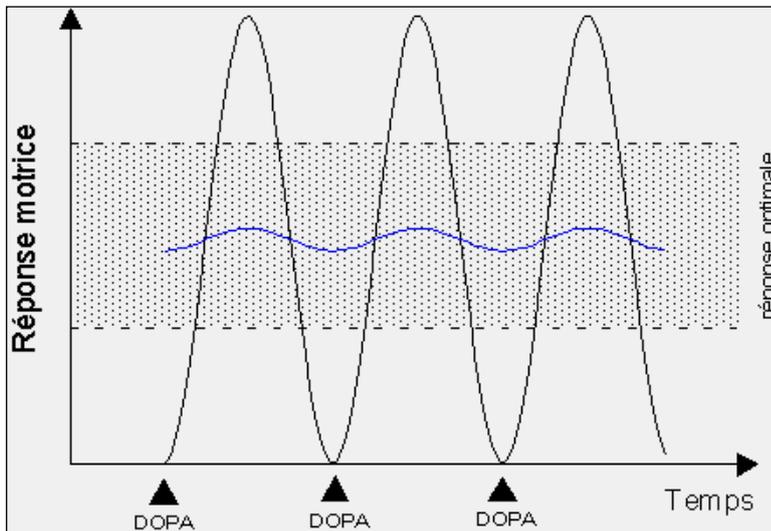
- Les patients psychotiques
- Glaucome
- Patients présentant des troubles cardiaques
- Patients présentant des risques d'ulcère gastrique
- Grossesse et allaitement
- Mélanomes, antécédents de lésions cutanées mal diagnostiquées

## 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



Hermans FARM2129 - 206

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 LDOPA. 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.

Hermans FARM2129 - 207

# L-DOPA : Interactions alimentaires et médicamenteuses

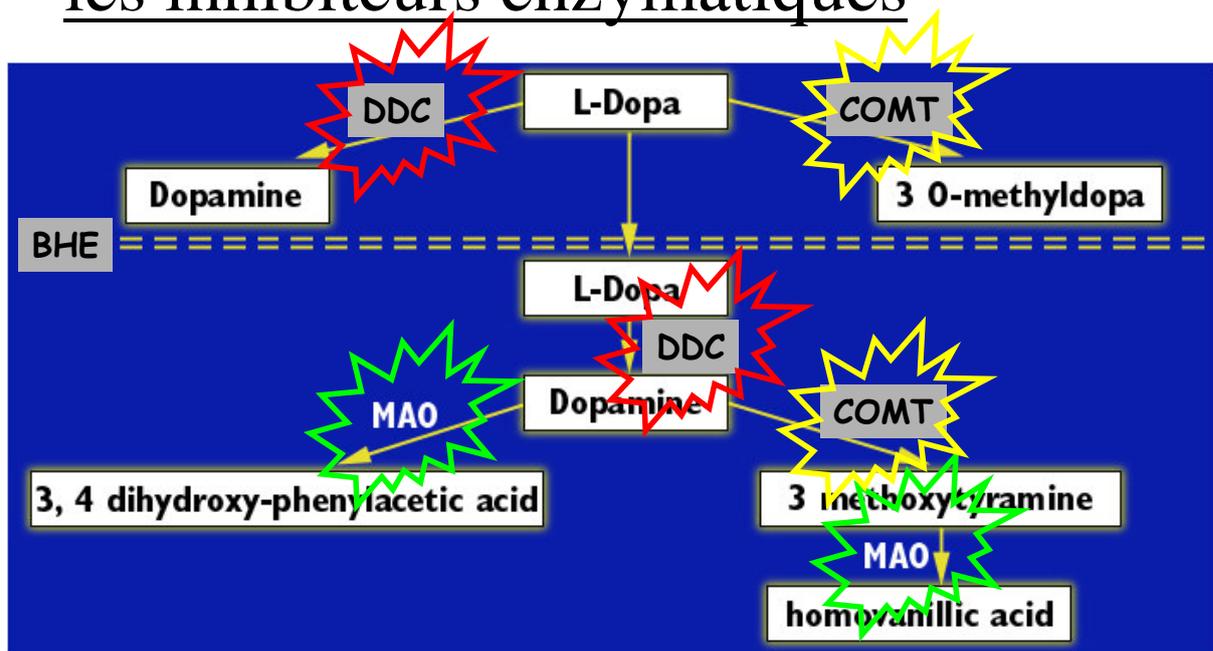
1. La L-DOPA

- **Les neuroleptiques** : incompatibilité pharmacologique étant donné l'activité antagoniste des neuroleptiques sur les récepteurs dopaminergiques
- **Les inhibiteurs de monoamine oxydases (IMAO)** : 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.

Hermans FARM2129 - 208

## 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*

Hermans FARM2129 - 209

**NEW**

# Inhibiteur de COMT

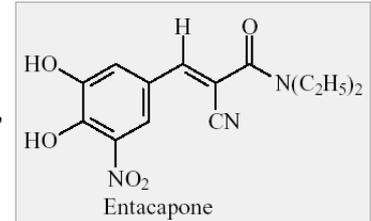
**2. Inhib enzym.**

## Entacapone

(catéchol-*O*-méthyltransférase)

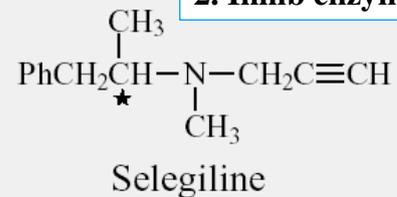
Tolcapone (autrefois utilisé, mais retiré pour cause d'hépatotoxicité d'un métabolite)

- 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.)



Hermans FARM2129 - 210

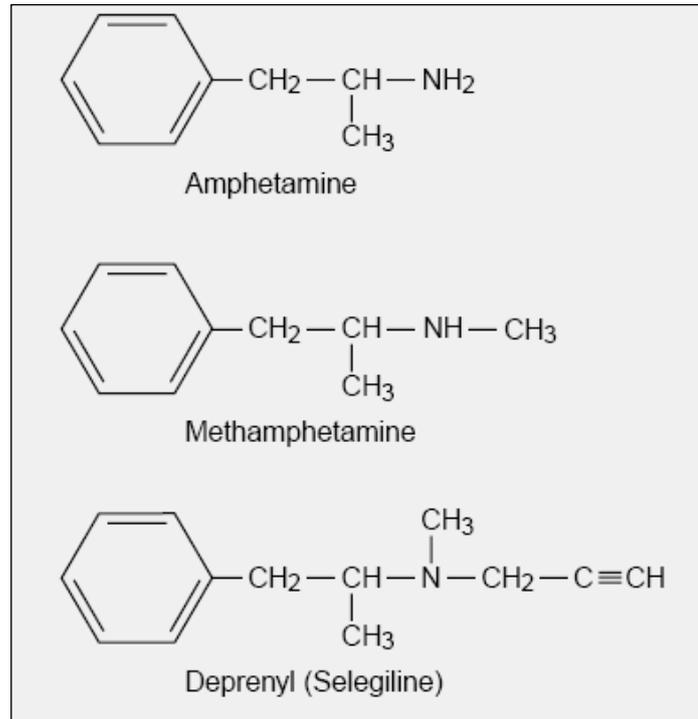
# Prévenir la dégradation de la dopamine : la sélégiline

**2. Inhib enzym.**

- 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)

Hermans FARM2129 - 211

# La sélégiline.... et métabolisme en amphétamine



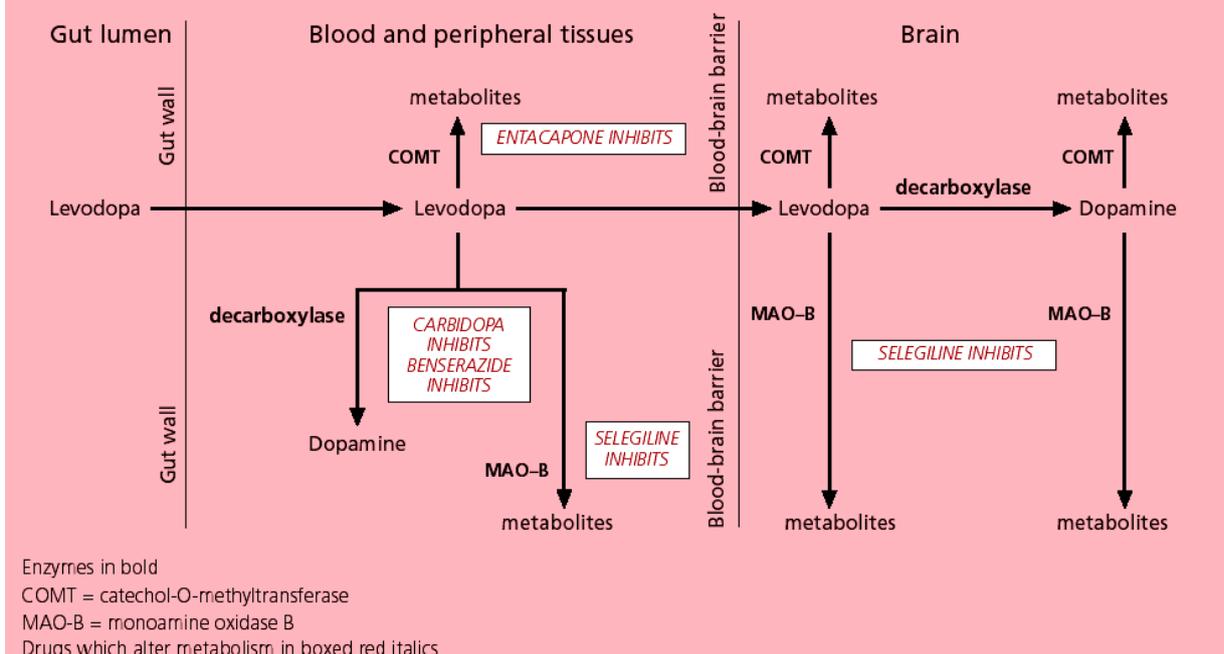
Hermans FARM2129 - 212

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

2. Inhib enzym.

Fig. 1

Drugs affecting the metabolism of levodopa



Hermans FARM2129 - 213

## 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

Hermans FARM2129 - 214

## Favoriser la transmission dopaminergique : les agonistes des récepteurs dopaminergiques

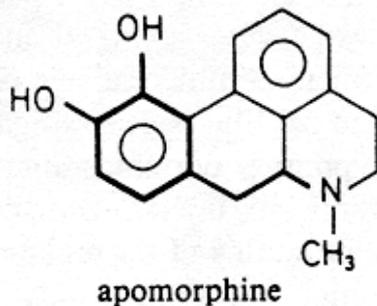
|   | Functional role                | D <sub>1</sub> type |                | D <sub>2</sub> type |                |                |
|---|--------------------------------|---------------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|
|   |                                | 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 | +++                 | +              | ++                  | +              |                |
| <b>Striatum</b>                             | <b>Motor control</b>           | <b>+++</b>          | <b>+</b>       | <b>++</b>           | <b>+</b>       | <b>+</b>       |
| 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*

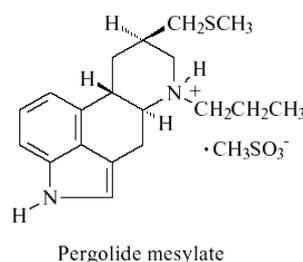
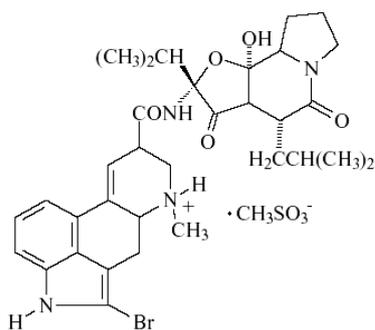
## Les agonistes des récepteurs dopaminergiques

### 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



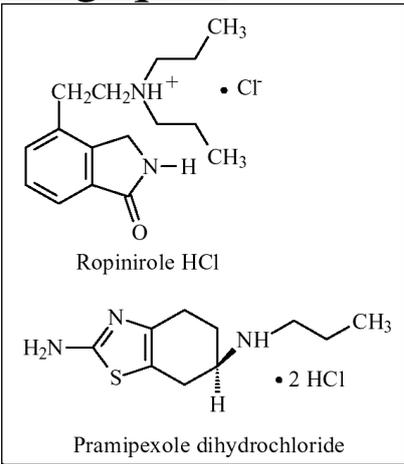
***Pergolide :**  
propriétés analogues à la bromocriptine, mais demi-vie plus longue, assurant une meilleure stabilité du traitement*

# Les agonistes des récepteurs dopaminergiques

Dérivés « Non Ergot » :

Ropinirole

Pramépixole



- 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> |
| <i>Ergot</i>     |                |                |                |                |                |
| Bromocriptine    | 0              | +              | ++             | ++             | +              |
| Pergolide        | +              | +              | +++            | ++++           | +              |
| <i>Non-Ergot</i> |                |                |                |                |                |
| Pramipexole      | 0              | ?              | ++             | +++            | ++             |
| Ropinirole       | 0              | 0              | ++             | +++            | +              |

# Agonistes dopaminergiques

## Effets secondaires

- Nausée, vertige, vomissements
- Somnolence, hypotension orthostatique, vertiges, maux de tête
- dyskinésie
- hallucinations, paranoïa
- 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   |
| Cabergoline           | 65+ hr      | 2-5 mg/jour      |
| 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*

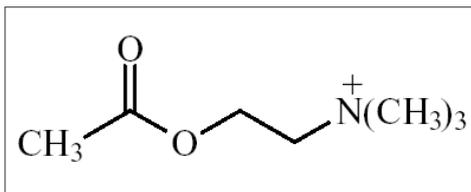
# 4ème voie : l'approche anticholinergique

Bipéridène  
Trihexyphénidyle  
Orphénadrine  
Procyclidine  
Dexétimide

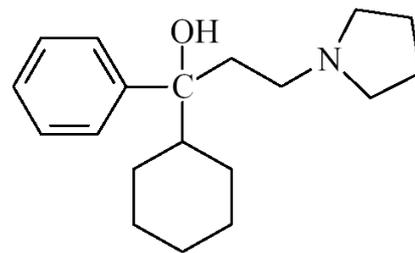
## Usage des anticholinergiques

- 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.

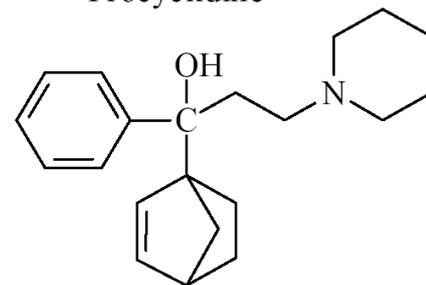
## Les dérivés anticholinergiques



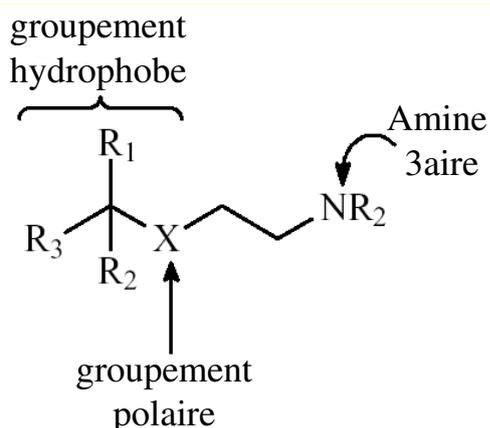
Acétylcholine



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).

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

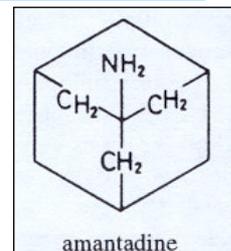
Les anticholinergiques sont contre-indiqués en cas de glaucome à angle fermé et de troubles prostatiques.

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

Hermans FARM2129 - 224

## Amantadine

### 5. Amantadine



## Propriétés

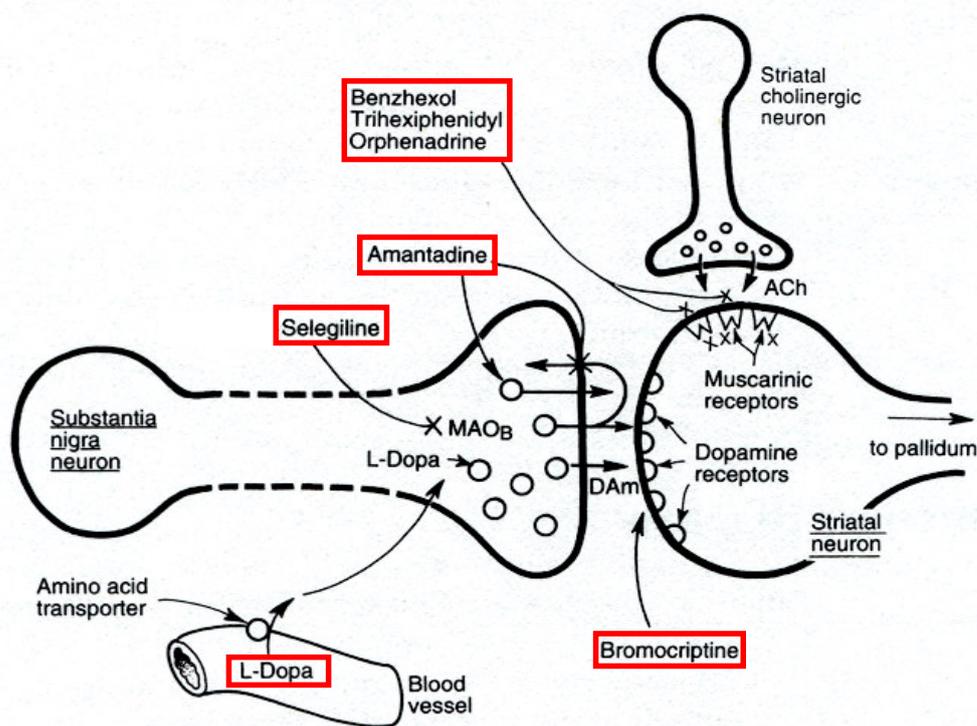
- Composé antiviral
- Intérêt comme anti-parkinsonien découvert accidentellement
- Mécanisme incertain. Favorise la libération de dopamine endogène
- Efficacité (limitée) sur le tremblement, la rigidité ET la bradykinésie
- Effet de courte durée
- Usage au début du traitement ainsi que plus tardivement, 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,...

Hermans FARM2129 - 225

## En résumé, au niveau central :



Hermans FARM2129 - 226

## 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

Hermans FARM2129 - 227

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*