

Item 261: Maladie de Parkinson

Objectifs:

- Connaître la physiopathologie de la maladie de Parkinson
- Connaître les bases pharmacologiques des traitements de la maladie de Parkinson
- Savoir distinguer les différentes classes d'antiparkinsoniens sur le plan de leurs indications
- Connaître les mécanismes d'action des différentes classes d'antiparkinsoniens
- Connaître les effets indésirables
- Connaître les interactions médicamenteuses et plus particulièrement les contre-indications (par interactions médicamenteuses ou de prescription)

Plan

Introduction

1. La maladie de Parkinson

2. Les bases pharmacologiques

3. Les principaux médicaments

3.1. Les anticholinergiques

3.2. La L-DOPA

3.3. Les agonistes dopaminergiques

3.4. Les inhibiteurs enzymatiques (IMAO de type B et ICOMP)

3.5. Les autres médicaments symptomatiques

Pour vous aider à mémoriser les informations, elles sont présentées avec la mise en forme suivante

- *Information très importante*
- *Information importante*

Introduction

La maladie de Parkinson est l'une des rares atteintes dégénératives du système nerveux central accessibles à la thérapeutique médicamenteuse. Aujourd'hui encore, la L-DOPA demeure le meilleur traitement symptomatique de cette maladie, presque 30 ans après sa commercialisation. Cependant, la nécessité d'une transformation intraneuronale en dopamine en constitue le point faible puisque, au cours de la maladie, la perte cellulaire altère les possibilités de synthèse et de stockage de ce neuromédiateur à partir du précurseur que constitue la L-DOPA. Ce phénomène contribue vraisemblablement à l'émergence des fluctuations motrices DOPA-induites observées chez certains patients après quelques années de traitement. La synthèse, dans les années 70, d'agonistes dopaminergiques actifs directement sur les récepteurs post-synaptiques et possédant une durée d'action plus importante que la L-DOPA a contribué à combler cet inconvénient de la dopathérapie. La mise au point d'inhibiteurs de la monoamine - oxydase - B (MAO-B) et plus récemment d'inhibiteurs de la catéchol - O - méthyl - transférase (COMT) prolongeant la demi-vie de la L-DOPA a constitué un autre progrès.

1. La maladie de Parkinson

La pathologie est caractérisée par une triade sémiologique : Tremblements, akinésie, rigidité. Les tremblements s'observent surtout au repos et démarrent généralement aux mains. L'akinésie correspond à une diminution de la fréquence des mouvements volontaires et résulte d'une inertie du système moteur.

Les altérations de la voie dopaminergique

- Altérations anatomiques

La maladie de Parkinson atteint essentiellement les neurones des formations pigmentées du tronc cérébral, et tout particulièrement les neurones dopaminergiques à l'origine de la voie nigro-striée, situés dans la pars compacta du locus niger.

La raréfaction neuronale atteint cependant d'autres noyaux du tronc cérébral non dopaminergiques, comme le locus coeruleus, le noyau dorsal du vague, la formation réticulée mésencéphalique, le noyau basal de Meynert, rendant compte des signes de la maladie résistant à la L-DOPA.

*De façon très grossière, on peut considérer que l'activité motrice est régulée physiologiquement au sein d'un ensemble complexe de boucles intra-cérébrales incluant la substance noire, le striatum et le thalamus. Le thalamus sélectionnerait les programmes moteurs, et serait freiné dans cette tâche par le striatum. Au cours de la maladie de Parkinson, c'est l'inhibition dopaminergique provenant des neurones de la pars compacta du locus niger qui apparaît déficitaire. Certains interneurons striataux deviennent en conséquence hyperactifs, libérant le tonus glutamatergique sous-cortical. Le résultat final de ces modifications est un freinage accru du thalamus moteur et la suppression de l'influence exercée normalement par le locus niger sur les cellules du striatum d'où une hyperactivité cholinergique secondaire (voir **figure 1**).*

- Altérations biochimiques

Elles concernent essentiellement la dopamine : une lésion du locus niger abaisse le taux de dopamine dans le striatum. Les symptômes cliniques apparaissent lorsque le taux de dopamine devient inférieur à 40% du taux normal. Toutefois d'autres neurotransmetteurs sont affectés : GABA, 5HT, Noradrénaline, glutamate, substance P. on considère que l'hypokynésie proviendrait essentiellement des altérations dopaminergiques alors que la noradrénaline, le GABA et la sérotonine joueraient un rôle dans les tremblements et la rigidité.

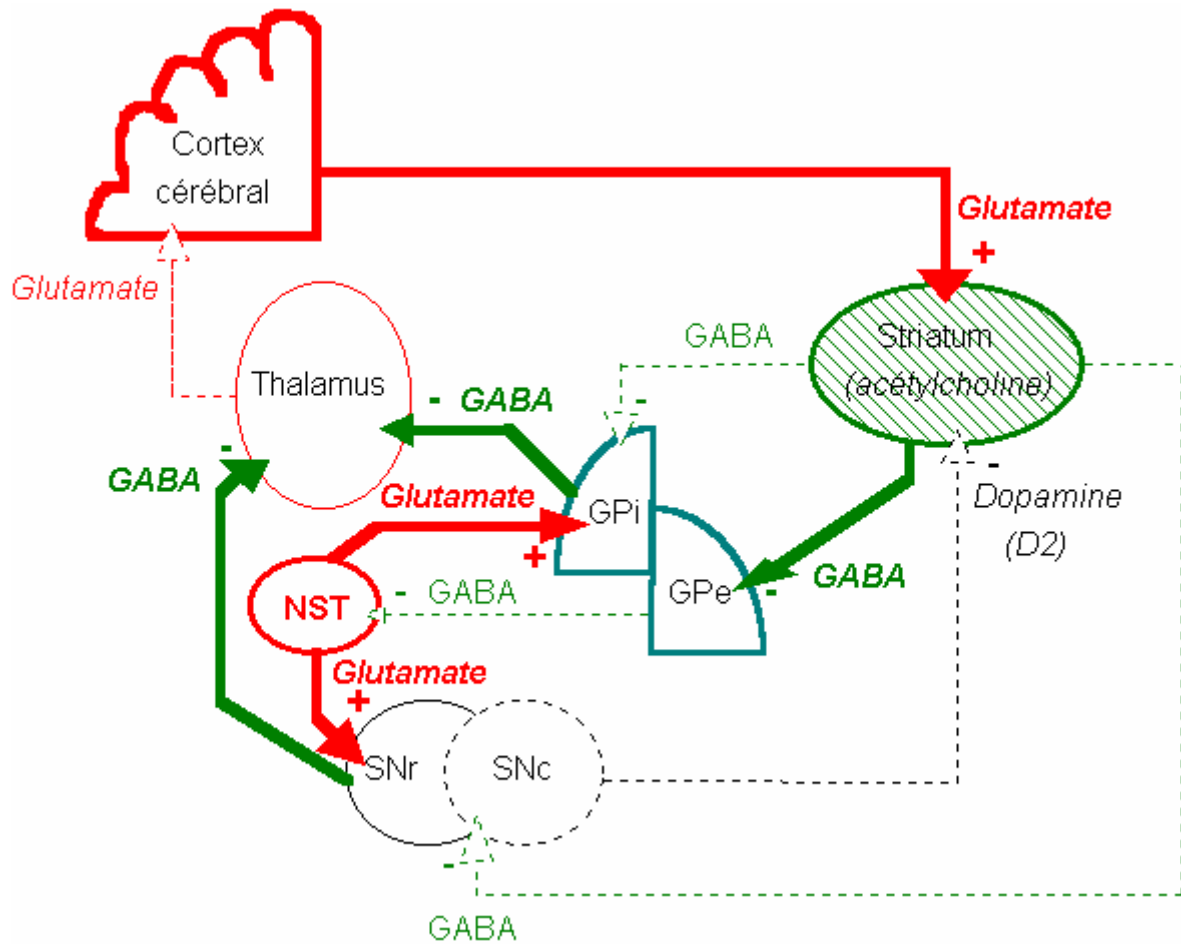
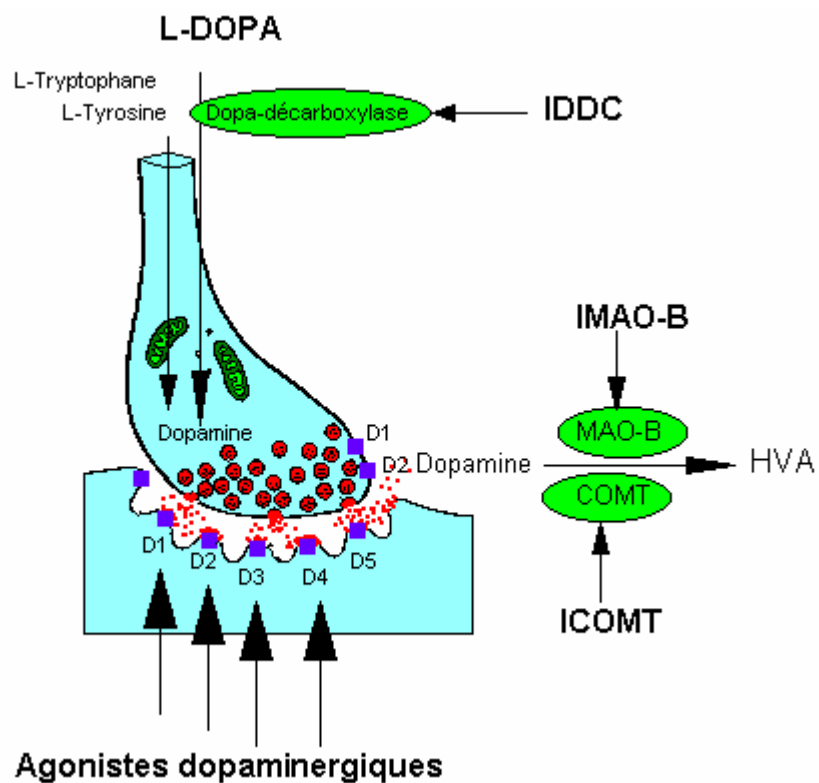


Figure 1 : Les principales anomalies fonctionnelles au cours de la maladie de Parkinson.. GPi et GPe : pallidum interne et externe ; SNr et SNc : Substance noire ; NST : noyau sous thalamique (P. Le Cavorzin et al, 1999)

Figure 2 . Les sites d'action des principaux médicaments antiparkinsoniens (P. Le Cavorzin et al, 1999)



2. Les bases pharmacologiques

Métabolisme dopaminergique

La voie naturelle de biosynthèse de la DOPA (dihydroxyphénylalanine) utilise la tyrosine. L'hydroxylation en méta du noyau benzénique de la tyrosine par la tyrosine hydroxylase produit le noyau pyrocatechol (dihydroxy-1,2 benzène), commun aux catécholamines. La décarboxylation en dopamine est ensuite réalisée par la DOPA-décarboxylase.

La dopamine est inactivée dans l'espace synaptique par deux enzymes s'attaquant aux radicaux impliqués dans son activité pharmacologique. La catéchol - O - méthyl - transférase (COMT) catalyse la méthylation du groupement hydroxyle situé en méta, tandis que la mono-amine-oxydase (MAO) réalise l'hydrolyse du radical amine primaire. Ces deux enzymes sont actives à l'égard de l'ensemble des catécholamines. La MAO participe également au catabolisme de la sérotonine. Il en existe deux formes (A et B). Le type B prédomine dans le cerveau. La COMT est très répandue dans l'organisme, (foie, rein, tube digestif et cerveau). La forme périphérique est soluble, tandis que la forme cérébrale est liée à la membrane cellulaire.

Récepteurs dopaminergiques

On dénombre actuellement 5 sous-types de récepteurs dopaminergiques, regroupés en deux formes structurelles du récepteur D1 (D1A et D5 : collectif D1) et trois formes du récepteur D2 (D2, D3, D4 : collectif D2). Il semble exister des interactions entre les sous-types de récepteurs au niveau synaptique. Par exemple, la stimulation des récepteurs D1 réduirait l'affinité des récepteurs D2 pour la dopamine, permettant un effet neuromodulateur. *En pratique, la stimulation simultanée des D1 et D2 semble synergique, comme le suggère la plus grande efficacité chez l'homme des agonistes dopaminergiques associant une activité D1 et D2 (apomorphine > pergolide > bromocriptine). Ainsi, l'agoniste dopaminergique le plus puissant parmi les dérivés de l'ergot de seigle est le pergolide, et c'est aussi celui possédant la plus forte affinité pour les récepteurs D1.*

L'ensemble de ces connaissances suggèrent clairement les différents approches pharmacologiques possibles dans la maladie de Parkinson : (figure 2)

- Réduire l'hyperactivité cholinergique avec des médicaments anticholinergiques
- Compenser le déficit dopaminergique
 - Par l'apport de dopamine
 - par la stimulation des récepteurs dopaminergiques
 - en empêchant le catabolisme de la dopamine par l'inhibition de la Monoamine oxydase B (MAO-B) et la Catéchol – O - transférase (COMT)
 - par l'augmentation de la libération de dopamine à partir des terminaisons nerveuses
 - en empêchant la recapture de la dopamine

3. Les principaux médicaments

1.0. Les anticholinergiques

Ils réduisent l'hyperactivité cholinergique striatale résultant de la réduction du tonus inhibiteur dopaminergique. Classiquement, ils sont sensés agir préférentiellement sur la rigidité et le tremblement.. Actuellement, ils ne sont plus guère utilisés.

Trihexyphénydile

Bipéridène

Scopolamine

Tropatépine

Artane ®

Akineton ®

Génoscopolamine®

Lepticur ®

Pharmacologie expérimentale et clinique

Ils ont tous les mêmes propriétés pharmacologiques aussi bien chez l'animal qu'en clinique où ils sont surtout actifs sur les tremblements et la rigidité et peu actifs sur l'akinésie. Ce sont des antagonistes muscariniques au niveau central et périphérique :

- effet central : l'inhibition au niveau du striatum explique l'efficacité antiparkinsonienne, l'effet au niveau cortico hypocampique pourrait expliquer les troubles de la mémoire et les syndromes confusionnels observés avec ces médicaments.
- Effets périphériques : diminution des sécrétions salivaires, lacrymales, digestives, diminution du péristaltisme digestif, diminution des capacités d'accommodation.

Pharmacocinétique

Elle est mal connue. On peut retenir que ces médicaments ont une résorption digestive rapide et complète avec un Tmax d'une heure. La demi vie d'élimination est d'environ 3 heures. Le métabolisme hépatique est partiel. Les médicaments ont passent le placenta et dans le lait maternel.

Effets indésirables

Ils sont fréquents, souvent sévères et dose-dépendants. Des effets indésirables périphériques muscariniques subsistent (sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, rétention urinaire, constipation), mais sont moins marqués qu'avec l'atropine.

Interactions médicamenteuses

Tous les psychotropes qui majorent les effets confusionnels (*précaution d'emploi*).

Maniement- contre-indications

Ne jamais commencer un traitement avec une forme LP. Ne jamais interrompre un traitement de manière brutale.

Les contre-indications actuelles des anticholinergiques sont l'adénome prostatique et le glaucome à angle fermé. Généralement, on évite ces produits chez des patients âgés. En effet, les effets indésirables centraux (confusion, troubles mnésiques) sont directement liés à l'activité muscarinique, et sont favorisés par une détérioration intellectuelle ou un âge avancé. Dans ce cas, le recours à des médicaments antihistaminiques non sélectifs ou à l'amitriptyline (Laroxyl*), possédant des propriétés anticholinergiques moindres peut être proposé.

3.2. La L-DOPA

L-DOPA (lévodopa) seule	Larodopa®
associée avec un inhibiteur de dopadécarboxylase	
benzéramide	Modopar®
carbidopa	Sinemet®

Introduction

C'est le médicament le plus utilisé car le plus actif. Il s'agit d'un précurseur de la dopamine capable de traverser la barrière hémato-encéphalique.

Elle y est *décarboxylée en dopamine et stockée à l'intérieur des neurones*. La décarboxylation périphérique interdisant le passage encéphalique et étant la source d'effets indésirables (hypotension artérielle, nausées et vomissements), l'association de la L-DOPA à des inhibiteurs de la décarboxylase périphérique (AADC ou *aromatic L-amino acid decarboxylase*) a été généralisée dans les années 70. Ces inhibiteurs (le bensérazide ou la carbidopa) ne passent pas la barrière hémocéphalique. Ils ont permis de réduire considérablement les effets indésirables liés à la formation périphérique de dopamine, et de multiplier la biodisponibilité de la dopa dans le cerveau par 10-20.

La dopamine stimule tous les récepteurs dopaminergiques et l'on pourrait penser que la L-DOPA constitue le médicament idéal. Ce n'est pas tout à fait le cas en termes pharmacocinétiques. En effet, la demi-vie plasmatique de la L-DOPA est courte, de l'ordre de 1,5 à 3 heures (en présence d'un inhibiteur de la dopa-décarboxylase). *Ce sont les neurones dopaminergiques survivants qui assurent l'amortissement de cette cinétique, grâce à leur capacité de stockage et de sécrétion endogène de dopamine. Lorsque la perte neuronale devient critique, la seule dopathérapie ne permet plus d'assurer une stimulation dopaminergique stable. L'état moteur du patient tend alors à suivre précisément*

l'évolution de la concentration plasmatique en L-DOPA, et des troubles moteurs nouveaux apparaissent (fluctuations motrices, dyskinésies).

Pharmacologie expérimentale - Mécanisme d'action L-DOPA

Le mécanisme d'action et les propriétés pharmacologiques de la L-DOPA sont en fait ceux de la dopamine dont elle est un précurseur.

La dopamine agit via les récepteurs dopaminergiques DA1 et DA2 pré et post synaptiques. Elle a aussi des effets sur d'autres récepteurs mais à des doses supérieures : récepteur bêta adrénergique (doses élevées), récepteur alpha adrénergiques (doses très élevées).

La dopamine a des effets périphériques liés aux récepteurs dopaminergiques ou aux autres récepteurs : ainsi en pharmacologie expérimentale on observe :

- Des effets cardio-vasculaires via les récepteurs DA : vasodilatation spécifique des artères rénales, mésentériques, cérébrales et coronaires sans baisse de la pression artérielle systémique.
- Une action rénale spécifique (via récepteur DA): augmentation du débit sanguin rénal, augmentation de la filtration glomérulaire, majoration de l'élimination de l'eau et du sodium.
- Des effets via d'autres récepteurs : effet inotrope, chronotrope et bathmotrope positifs (récepteur bêta), vasoconstriction généralisée (récepteur alpha), en plus au niveau gastro-intestinal, la dopamine diminue le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage, diminue la motricité et la pression intragastrique

Pharmacologie clinique L-DOPA – indications

Au niveau du SNC

- les effets de la dopamine au niveau de la voie nigrostriée expliqueraient la régulation des mouvements automatiques
- le contrôle des comportements affectifs passerait par la voie mésolimbique
- au niveau de la voie tubéroinfundibulaire, la dopamine entraînerait la libération d'hormones mélanotropes (LHRH, GH).
- En dehors de la barrière hémato-encéphalique, la dopamine aurait également des effets sur le bulbe dans la zone de contrôle des vomissements ce qui expliquerait ses effets émétiques.

Effets périphériques

- Chez l'homme, les effets cardio-vasculaires sont variables (fonction de la dose), ces effets sont absents en cas d'utilisation d'un inhibiteur de la décarboxylase.

Indications

Maladie de Parkinson, notamment dans les formes akinéto-hypertoniques, et chez les sujets âgés ou dont l'activité nécessite une correction maximale de leur troubles

Pharmacocinétique L-DOPA

La pharmacocinétique de la L-DOPA (seule) est complexe et peu favorable, elle est dominée par une biodisponibilité très mauvaise,

- Résorption : complète avec 50-75% de la dose décarboxylés dès le passage dans la paroi de l'estomac, par ailleurs au niveau de l'intestin, il existe une compétition avec d'autres acides aminés pour un mécanisme de transport actif qui est aussi saturable expliquant une part de la variation intra-individuelle d'activité du médicament.
- Biodisponibilité : 15 % et très sensible à tout ce qui modifie la vidange gastrique, le Tmax est atteint en 1-2 heures en moyenne avec une variabilité de 1-10 h selon les individus. On observe plusieurs pics plasmatiques
- Distribution : le passage de la barrière hémato-encéphalique se fait pas un mécanisme de transport actif d'acides aminés qui est compétitif et saturable, le taux intracérébral est mal connu, mais il existe une relation entre l'effet thérapeutique et les concentrations plasmatiques pour un malade donné

- Métabolisme : 30 métabolites connus, parmi ceux ci, la 3-O methyldopa a une demi-vie de 15-17 heures et s'accumule au cours de traitement prolongé, elle pourrait entrer en compétition avec la L-DOPA au niveau du mécanisme de transport
- *Elimination : demi-vie d'élimination : environ 1,5 heures.* Pour diminuer les fluctuations importantes qui résultent de cette courte demi-vie, des formes LP ont été développées, Il faut souligner que leur biodisponibilité n'en est pas améliorée, au contraire, et que leur maniement est délicat.

Pharmacocinétique L-DOPA + inhibiteur de dopadécarboxylase

L'addition d'un inhibiteur de décarboxylase n'a pas comme seule conséquence de diminuer les effets indésirables périphériques de la L-DOPA mais aussi de modifier sa biodisponibilité globale qui est multipliée par deux. Au niveau central, les taux sont multipliés par 10-20. La concentration périphérique est diminuée ce qui contribue à la diminution des effets indésirables périphériques.

Effets indésirables

- Centraux : psychoses avec délires et hallucinations, extrapyramidaux (apparaissent lors de traitement à moyen terme et constitue une des difficultés majeures de la prise en charge à long terme car 50% des patients en souffrent)
- Périphériques (réduits si L-DOPA + inhibiteur de dopadécarboxylase) : apparaissent surtout lors de la mise en route du traitement et de l'ajustement posologique nausées, vomissements, anorexie, hypotension orthostatique, hypertension (si doses élevées), troubles du rythme
- Perte d'efficacité thérapeutique : apparaît après plusieurs années de traitement, elle nécessite l'augmentation des doses ou l'adjonction d'un traitement complémentaire
- Fluctuations de la performance : l'effet thérapeutique est plus long à se mettre en place et disparaît plus rapidement (« épuisement de fin de dose »). Dans certains cas on voit également le patient passer brutalement d'un effet de déblocage (phase ON) à un effet de blocage (OFF), cet effet indésirable est encore appelé effet ON-OFF. Il semble être corrélé avec les prises de L-DOPA mais on considère surtout que l'évolution de la maladie entraîne une diminution de la capacité de stockage de la dopamine au niveau du striatum et que les effets thérapeutiques deviennent très dépendants des concentrations plasmatiques. Pour faire face à cet effet, il est possible d'utiliser une forme LP ou d'ajouter de la sélégiline ou un agoniste dopaminergique.

Ces deux derniers effets concernent 80% des patients traités après 10 ans.

- Mouvements anormaux associés soit au « milieu de dose » (mouvement pseudochoréiques des extrémités) : ils résultent d'une hypersensibilité des terminaisons dopaminergiques (avec augmentation du nombre de récepteurs), soit liés au début et à la fin de doses, ces derniers restent mal expliqués.

Interactions médicamenteuses

contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> + Neuroleptiques (sauf clozapine) = antagonisme réciproque de l'effet pharmacologique + Pyridoxine (vit B6) (si L-DOPA utilisée seule) = inhibition de l'activité de la L-DOPA + réserpine = inhibition des effets de la L-DOPA
---------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Maniement

La L-DOPA est le traitement le plus efficace dans la maladie de Parkinson . Toutefois, il existe une discussion non clairement tranchée pour le moment entre les partisans d'une mise en route immédiate de la dopathérapie et ceux, qui en raison d'une éventuelle neurotoxicité de la L-DOPA, préfèrent une mise en route différée.

3.3. Les agonistes dopaminergiques

Introduction

Tous les agonistes dopaminergiques stimulent les récepteurs D2, initialement considérés comme étant seuls impliqués dans les effets moteurs de la dopamine. On distingue deux classes parmi ces produits. Les plus anciens sont dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle ou "ergopeptines". Ils possèdent, outre des propriétés agonistes dopaminergiques, des propriétés alpha - adrénergiques ou sérotoninergiques, responsables d'effets indésirables (vasospasme, œdème des membres inférieurs, fibrose pulmonaire ou rétropéritonéale). Les agonistes plus récents sont des composés synthétiques plus spécifiques des récepteurs D2, présentant moins d'effets indésirables. Certains effets adverses restent cependant communs aux agonistes dopaminergiques et à la L-DOPA, en particulier les effets psychiatriques (confusion, hallucinations).

Les médicaments

<i>Apomorphine</i>	<i>Apokinson</i> ®
<i>Bromocriptine</i>	<i>Pardorel</i> ®, <i>Bromo-kin</i> ®
<i>Péribédil</i>	<i>Trivastal</i> ®
<i>Lisuride</i>	<i>Dopergine</i> ®, <i>Arolac</i> ®
<i>Ropinirol</i>	<i>Requip</i> ®

Mécanisme d'action

Apomorphine	<u>Il stimule intensément les récepteurs D1 et D2 comme la dopamine et possède de nombreuses activités accessoires envers d'autres neuromédiateurs cérébraux. Agoniste DA1 + DA2</u>
Bromocriptine	<u>C'est un agoniste D2 et un antagoniste D1.</u> Il possède également des propriétés alpha-adrénolytique et agoniste sérotoninergique.
Péribédil	<u>c'est un agoniste D2 et D3.</u> Il est de plus faiblement agoniste D1 par l'un de ses métabolites, le S-584, possédant une analogie de structure avec la dopamine. Agoniste DA1 + DA2
Lisuride	C'est un <u>puissant agoniste D2 et 5HT2</u> , un antagoniste D1 partiel.
Ropinirol	C'est un <u>agoniste D2, mais aussi D3 et D4.</u> Il serait plus efficace que la bromocriptine

Pharmacologie clinique – indications

Apomorphine	Traitement d'appoint des fluctuations sévères de l'activité de la dopathérapie au cours de la maladie de Parkinson
Bromocriptine	Maladie de Parkinson traitement de première intention seul traitement de première intention associé à la lévodopa association en cours d'évolution de la maladie en cas de : - diminution de l'effet de la L-dopa - fluctuations de l'effet de la L-dopa - apparition de dyskinésies, dystonies
Péribédil	Maladie de Parkinson: formes tremblantes
Lisuride	Maladie de Parkinson - association précoce à la dopathérapie - association en cours d'évolution de la maladie
Ropinirole	Maladie de Parkinson en monothérapie en 1 ^{ère} intention (pour différer la mise sous dopathérapie) ou en association à la lévodopa (en cas de diminution ou

Pharmacocinétique

DA agoniste	Résorption	Biodisponibilité	Métabolisme	Élimination	Demi-vie
Apomorphine	/ (uniquement forme IV)	/	hépatique	rénale	35 min
Bromocriptine	intestin grêle, 30-100%, Tmax=1-3h	6 % <u>premier passage hépatique+ forte liaison aux protéines plasmatiques</u>	hépatique	rénale	3 heures
Péribédil	bonne ,Tmax 3h	<u>très faible, premier passage hépatique</u>	hépatique	rénale	1-6 heures
Lisuride	rapide et complète tmax=80 min	<u>10-20 % premier passage hépatique</u>	hépatique	rénale	2-3 heures
Ropinirol	Rapide Tmax = 90 min	50 % faible fixation aux protéines plasmatiques	hépatique	rénale	6 heures

Effets indésirables

- Apomorphine *locaux: prurit au point d'injection, nodules sous-cutanés inflammatoires*
nausées, vomissement,
hypotension orthostatique
troubles psychiques
- Bromocriptine *en début de traitement: troubles digestifs, hypotension orthostatique*
hypertension, infarctus du myocarde, AVC
à fortes posologies: troubles psychiques (confusion, hallucinations)
- Péribédil *Nausées, vomissements, flatulence*
- Lisuride *Troubles digestifs (au début du traitement)*
hypotension orthostatique
troubles psychiques (fortes posologies)
baisse de la vigilance
sécheresse de la bouche
constipation
œdème des membres inférieurs
- Ropinirol *En monothérapie : nausées, vomissements, somnolence, œdèmes des*
membres inférieurs, douleurs abdominales,
En association avec la L-DOPA : dyskinésies, nausées, hallucinations,
confusion mentale, hypotension orthostatique

Interactions médicamenteuses

Elles relèvent des associations déconseillées ; et sont souvent liées à des antagonismes de type pharmacodynamique (interactions sur les mêmes récepteurs) ou pharmacocinétiques (inducteur, inhibiteur, compétition au niveau des cytochromes P450)

- Voir les interactions médicamenteuses sur le site de l'AFSSaPS : Sécurité sanitaire et vigilances les interactions médicamenteuses mise à jour décembre 2004
<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/iam/indiam.htm>

3.4. Les inhibiteurs enzymatiques (IMAO de type B, ICOMT)

3.4.1. Inhibiteur de la MAO-B

Le concept sous-jacent au développement de ces médicaments était de prolonger l'effet thérapeutique de la L-DOPA en inhibant les enzymes participant à sa dégradation. La MAO a été la première cible pharmacologique dans ce domaine, aboutissant à la commercialisation en Europe dans les années 70 de la sélégiline, un inhibiteur non compétitif sélectif de la MAO-B.

Sélégiline

Deprenyl ® Inhibiteur sélectif et irréversible

Pharmacologie clinique - Indications

Ce produit possède un léger effet symptomatique propre et prolonge effectivement la durée d'action de la L-DOPA. L'effet thérapeutique est prolongé, puisque lié au *turn-over* de la MAO, voisin de 10 jours.

Indications

- traitement de la maladie de Parkinson en monothérapie au début de l'affection (où la sélégiline permet de retarder de quelques mois le recours à la L-DOPA)
- traitement de la maladie de Parkinson en association à la L-DOPA afin de renforcer son action et diminuer sa posologie
- traitement de la maladie de Parkinson en association avec la L-DOPA au stade des fluctuations de fin de dose afin de prolonger son action

Pharmacocinétique

Sa demi-vie plasmatique est longue, de l'ordre de 40 heures. Son métabolisme est hépatique avec des métabolites apparentés aux amphétamines.

Effets indésirables

Ceux sont les mêmes que ceux de la L-DOPA qu'ils renforcent et prolongent. De plus : élévation modérée des transaminases, troubles du rythme supra-ventriculaire.

Interactions médicamenteuses

Contre-indications	+ péthidine, tramadol = syndrome sérotoninergique, pouvant aller jusqu'au coma + sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan = hypertension artérielle, vasoconstriction coronaire
---------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3.4.2. Inhibiteurs de la COMT

Entacapone

Comtan ® Inhibiteur sélectif et réversible de la COMT

Pharmacologie – mécanisme d'action

Tous les médicaments de cette classe pharmacologique sont des inhibiteurs compétitifs sélectifs de la COMT.

L'Entacapone agit essentiellement au niveau *périphérique* (tube digestif, foie et plasma), en inhibant la transformation par la COMT de la L-DOPA en 3-O-méthyl-dopa (3-OMD), un métabolite inactif présumé antagoniser la pénétration de la L-DOPA dans le cerveau.

Pharmacologie clinique – indications

Les ICOMT augmentent la biodisponibilité de la L-DOPA (au minimum doublement de l'aire sous la courbe) et sa demi-vie plasmatique. L'effet thérapeutique peut être considéré comme un lissage des

concentrations plasmatiques en L-DOPA. Ces molécules ont montré une activité dans le traitement des fluctuations d'effet d'intensité modérée (augmentation de la durée des périodes "on").

Indications

Adjuvant au traitement standard par L-DOPA/inhibiteur de décarboxylase chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de dose qui ne peuvent être stabilisés avec cette association.

Effets indésirables

Ils sont tout d'abord liés à l'augmentation de l'activité dopaminergique, ceux ci se produisent le plus souvent en début de traitement.

Plus spécifiquement pour l'entacapone :

- symptômes gastro-duodénaux : diarrhée
- De rares augmentations cliniquement significatives des enzymes hépatiques ont été rapportées.

Interactions médicamenteuses

Contre-indications	+ inhibiteurs MAO A et B
---------------------------	--------------------------

3.5. Autres médicaments symptomatiques

L'amantadine (Mantadix®)

Son usage reste marginal. C'est un agent antiviral dont les propriétés antiparkinsoniennes ont été découvertes fortuitement en phase IV. Le mécanisme d'action est mal connu (inhibition de la recapture de la dopamine et effet dopamimétique direct post-synaptique, antagoniste des récepteurs NMDA, effet antimuscarinique).

L'effet antiparkinsonien qui s'exerce surtout sur l'akinésie et l'hypertonie, est modéré et s'épuise en quelques mois. Le délai d'action est d'environ deux semaines et l'efficacité est inconstante.

Indications

Maladie de Parkinson (formes débutantes akinéto-hypertoniques ne justifiant pas encore la L-DOPA), association avec L-DOPA

Pharmacocinétique

La résorption digestive est rapide, pas de métabolisme, élimination urinaire augmentée par l'acidification des urines. Demi-vie de 20 heures doublée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min)

Effets indésirables

Ils sont dose-dépendants :

- *troubles neuro psychiques, insomnie (30% des cas, éviter la prise d'amantadine après 17 heures), difficultés de concentration,*
- *troubles digestifs : anaorexie, nausées, douleurs abdominales, vomissement*
- *œdèmes des membres, dyspnées, toux, hypotension orthostatique*

Maniement

- *en raison des propriétés antivirales : ne pas prescrire chez un sujet déjà grippé (risque d'émergence de virus résistants.*
- Diminution de la posologie si la clairance de la créatinine est inférieure à 50ml/min.