

ANTI-PARKINSONIENS



Claire CHAPUIS
Pôle pharmacie
CHU Grenoble

CChapuis1@chu-grenoble.fr

Objectifs généraux :

- Connaitre le mécanisme physiopathologique de la maladie pour comprendre le mécanisme d'action des différents médicaments mis en jeu.
- Connaitre l'action physiologique de la dopamine
- Comprendre le métabolisme de la L.Dopa

Objectifs opérationnels :

- Identifier les signes cliniques de la maladie pour pouvoir évaluer l'efficacité des traitements
- Expliquer le phénomène "lune de miel"
- Expliquer l'intérêt de l'apomorphine et son mode d'utilisation
- Identifier le mode d'action de la L Dopa, ses différentes formes galéniques, ses effets indésirables
- Identifier les impératifs d'administration de la L.Dopa

Objectifs opérationnels :

- Définir l'akinésie de fin de dose et l'effet on-off
- Citer les agonistes dopaminergiques, leurs modes d'action et leurs effets indésirables
- Citer les anticholinergiques, leurs effets indésirables et les 2 principales contre-indications les concernant.
- Expliquer au patient et à la famille l'intérêt de la rééducation associée
- Citer les conseils à donner en lien avec l'évolution des symptômes de la maladie

Plan

📌 **Rappels : Maladie de Parkinson (MP)**

📌 **Objectifs thérapeutiques**

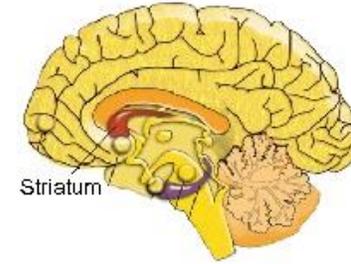
📌 **Traitements**

- **L Dopa**
- **Agonistes dopaminergiques**
- **Autres traitements**

📌 **Conclusion**

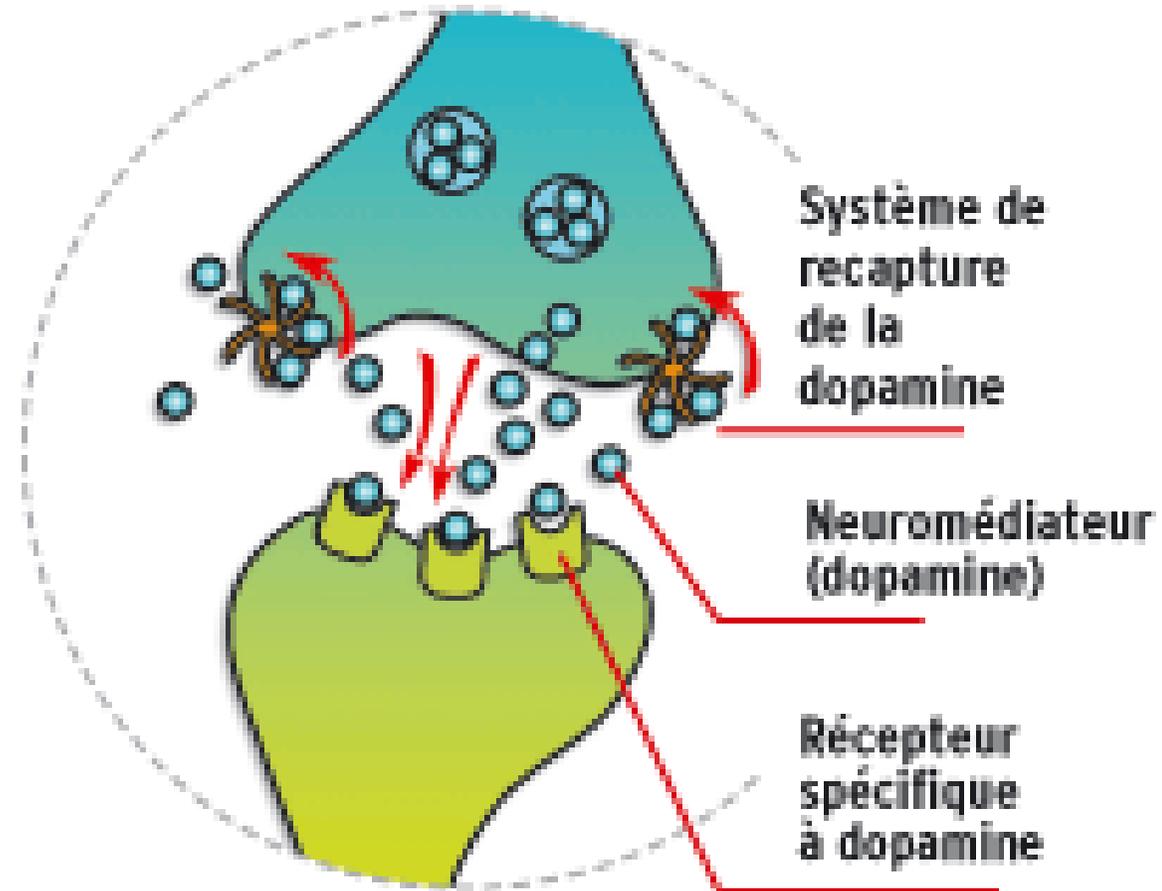
📌 **Fiche mémo**

Maladie de Parkinson



- **2 % de la population > 65 ans**
- **Affection neuro-dégénérative, chronique et évolutive (voie motrice, extrapyramidale; substance noire et faisceaux nigro-striés)**
- **Dégénérescence des neurones dopaminergiques (> 70 %)**

Synapse



Maladie de Parkinson: Clinique

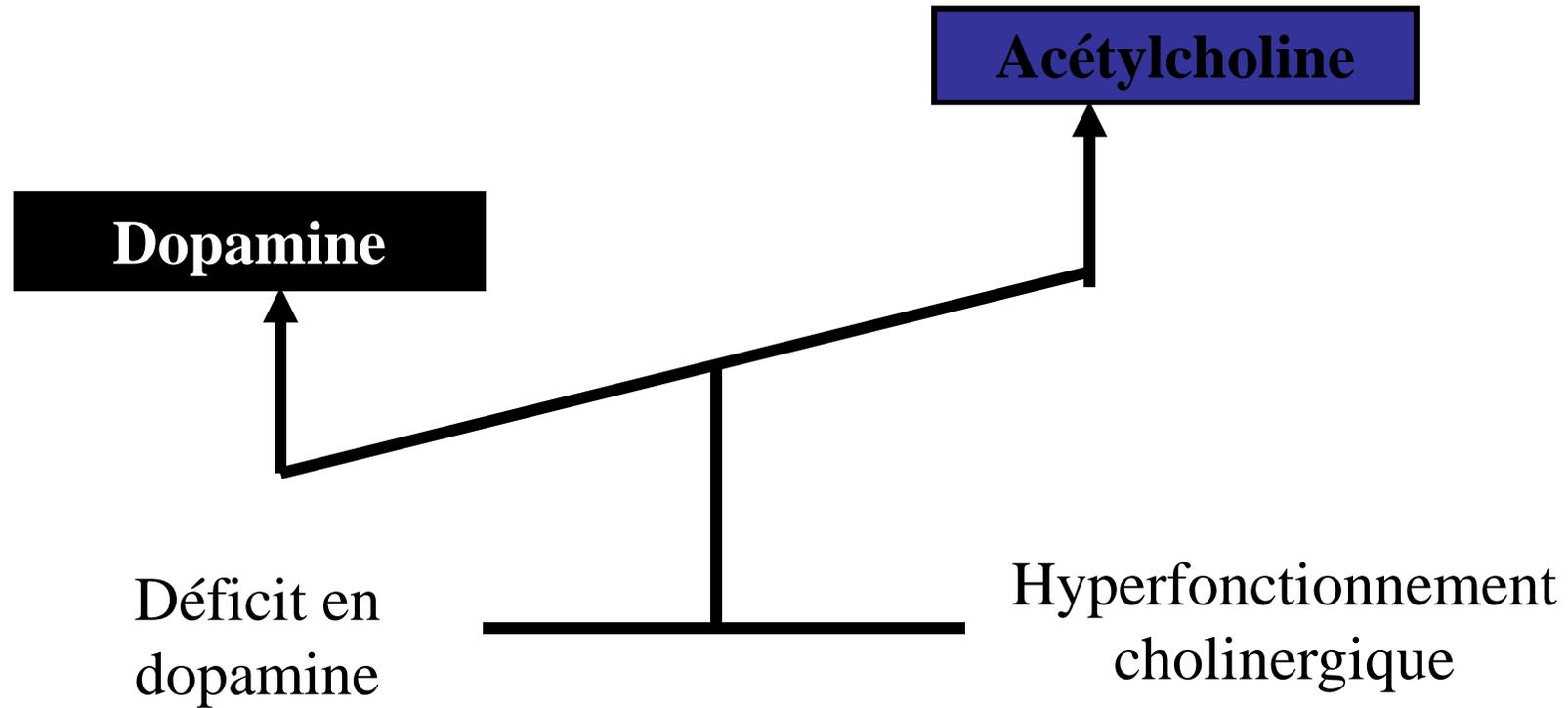


Triade clinique (signes moteurs)

- **Tremblements** : prédominance distale , au repos, lent , disparaît avec mouvements volontaires et sommeil
- Akinésie : **lenteur** d'initiation des mouvements , troubles de la déglutition (hypersialorrhée), amimie
- **Rigidité** / hypertonie : impression de tuyau en plomb, « roue dentée »



Maladie de parkinson



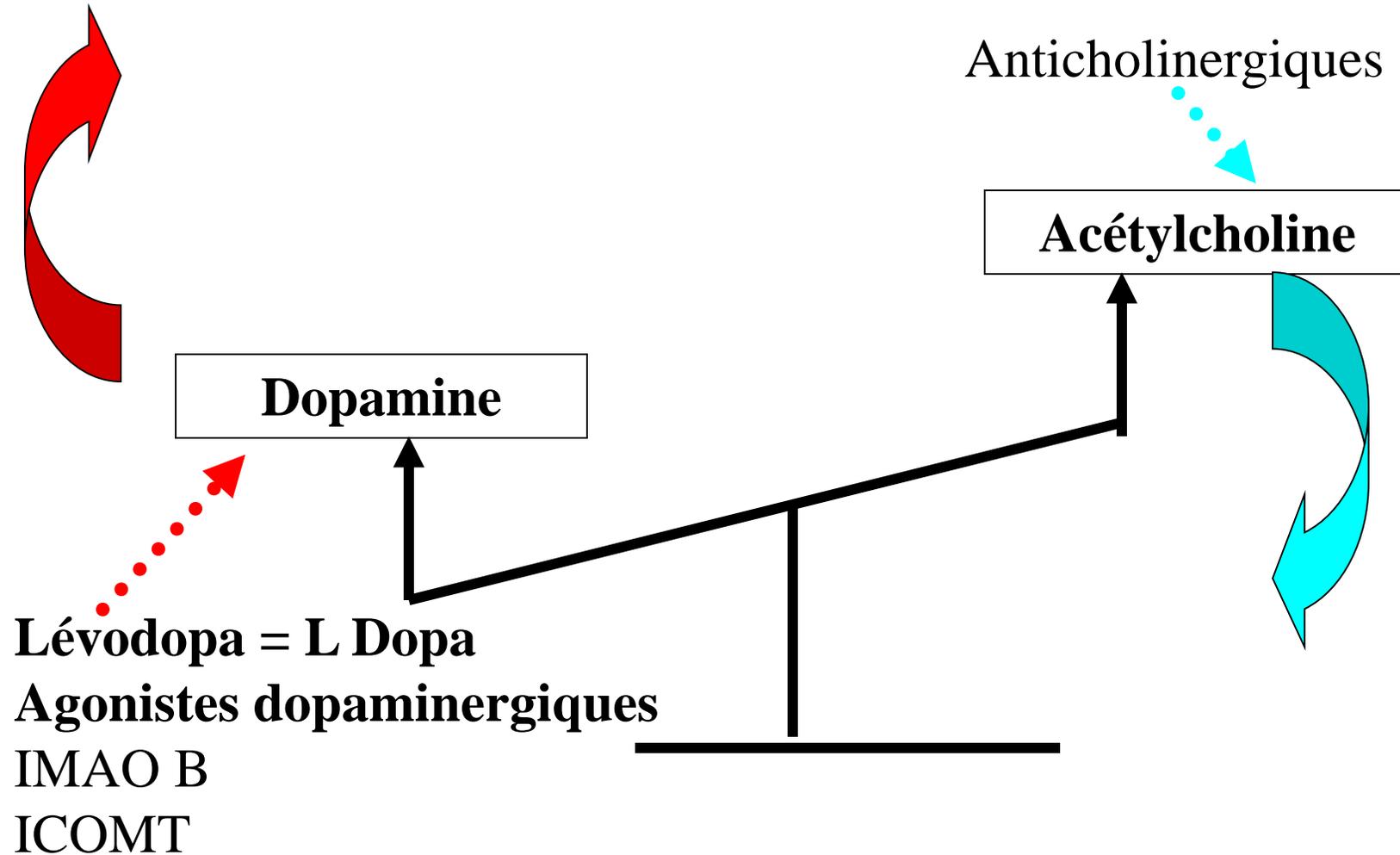
Objectifs thérapeutiques

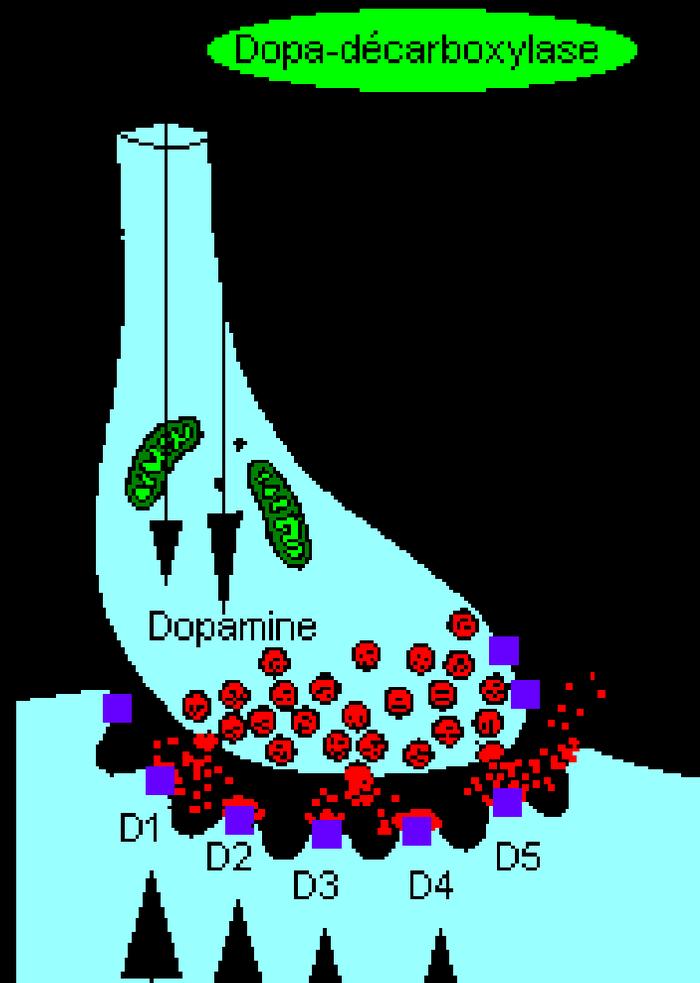
- ▶ Amélioration des symptômes moteurs (rigidité, tremblements) et des autres symptômes (dépression, troubles du sommeil, douleurs, troubles cognitifs)
- ▶ Amélioration du vécu de la maladie (patient et entourage)
- ▶ Optimisation du maintien à domicile
- ▶ Prévention des complications liées au traitement
- ▶ Recherche du meilleur rapport efficacité/effets indésirables

Traitements

- **Médicaments**
- **Rééducation-Neurochirurgie**

Mécanismes d'actions

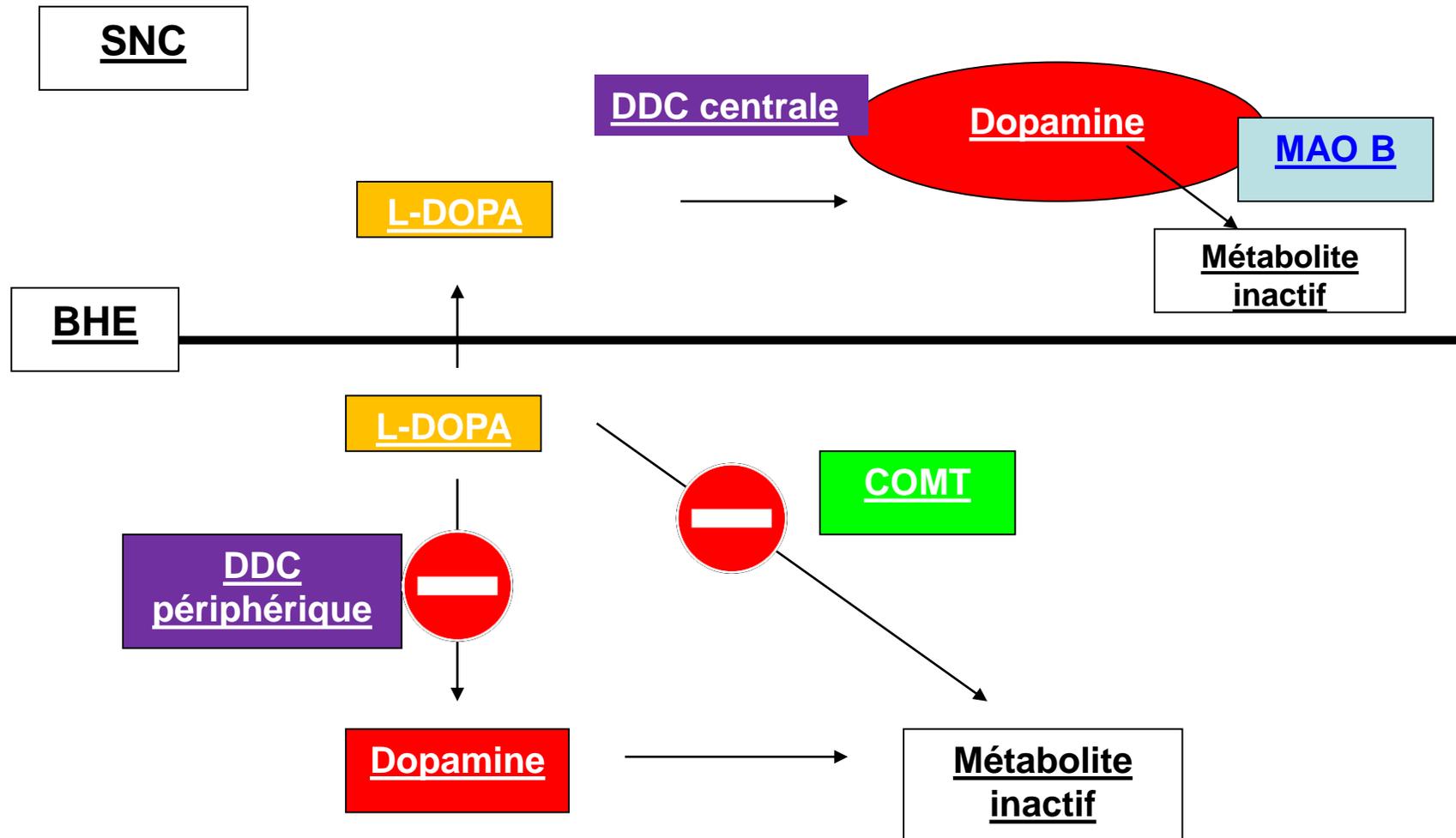




MAO-B

COMT

Mécanismes d'actions



Traitements

■ Précurseurs de la dopamine (L-dopa)

■ Agonistes dopaminergiques

■ Inhibiteurs enzymatiques : COMT, MAO B

■ Anticholinergiques

■ Amantadine

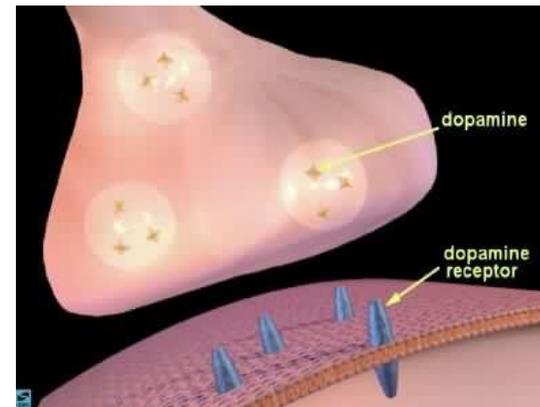
Début de traitement

- **Quand démarrer le traitement ?**
 - A l'apparition du handicap fonctionnel
- **Débuter le traitement** (fonction de l'âge)
 - Par un Agoniste Dopaminergique
 - Si <60 ans
 - Ou >65ans mais sans troubles cognitifs, ni pathologie associée sévère
 - Sinon par lévodopa

Lévodopa = L Dopa

- Traitement de **référence**
- Précurseur dopamine
- Toujours associée à **inhibiteur dopa-décarboxylase** (empêche la destruction de L dopa)

- MODOPAR®
- SINEMET®



L Dopa



- Action symptomatique sur l'akinésie et hypertonie
- Effet non immédiat : augmentation des doses progressivement
- Prise 3/jour, parfois plus souvent en cas de fluctuation des performances motrices

L Dopa : Lune de miel

- Période de « lune de miel » = phase de bon contrôle symptomatique
- Puis au bout de quelques années....**aggravation** de la maladie
 - **Signes propres** de la maladie
 - **Complications motrices** liées perte d'efficacité du traitement
 - **1) fluctuations de motricité**
 - **2) dyskinésies**

El de la L Dopa : Fluctuations motrices

- **Akinésie de fin de dose** : à distance des prises médicamenteuses
- **Effets On -Off** :
 - Période OFF : épisode de blocage des mouvements le matin, ou en fin de dose,
 - Période ON : disparition de cette symptomatologie

L Dopa : Fluctuations motrices (1)

Conduite A Tenir

- **Fractionner le nombre de prises**
et la posologie globale,
 - T1/2 L dopa brève
 - Limite l'akinésie de fin de dose

Utilisation d'un ICOMT ou d'un IMAO B

Utilisation d'un agoniste dopaminergique ou augmentation de sa dose

L Dopa : Fluctuations motrices (2)

Conduite A Tenir

Formes galéniques :

- ***LP*** : limite fluctuations des concentrations plasmatiques et donc de motricité – peu efficace
- **Alimentation influence biodisponibilité**
 - Aliments protidiques diminuent la biodisponibilité de la L Dopa
 - A prendre en dehors des repas
 - Régime hypoprotidique

L Dopa : Fluctuations motrices (2)

Conduite A Tenir

Formes galéniques :

- **LP** : Cp dispersible de Modopar : sécable
 - Cp Sinemet LP: ne pas couper, ni broyer
 - Mais effet retardé ½ h
- **Standard** : ouvrir gélule ou broyer cp
 - Sinemet : cp sécable, peuvent être broyés
 - Modopar : gélules ne doivent pas être ouvertes : sinon oxydation et perte d'efficacité
- **Dispersible** : si difficulté à la déglutition
 - A boire dans un délai de 30 min

EI de la L Dopa :

Mouvements anormaux involontaires

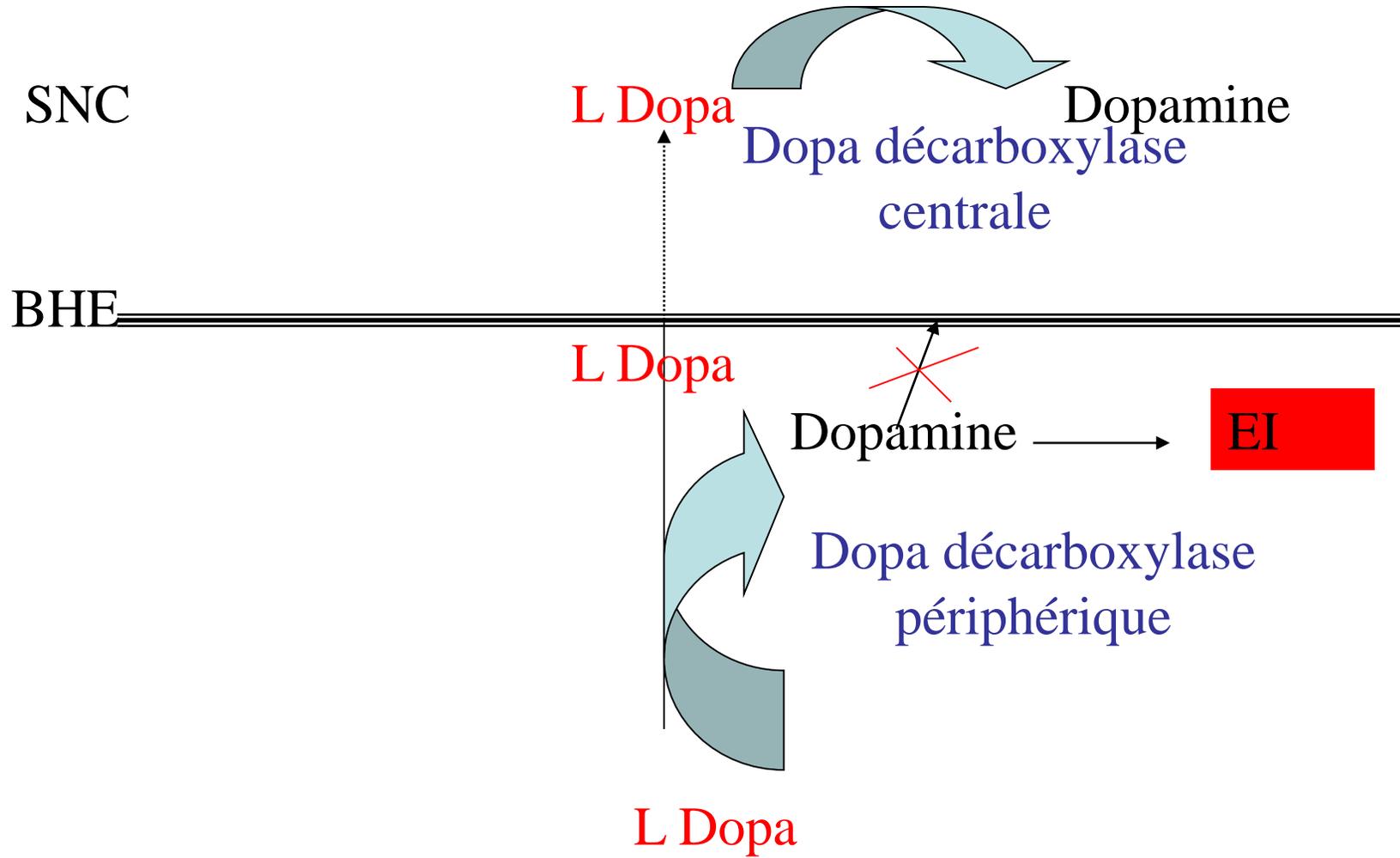
- Facteur déclenchant : L dopa
- Dilemme : effet bénéfique contre EI
- Dyskinésie
 - Mouvements anormaux involontaires (stimulation des récepteurs dopaminergiques hypersensibles)
- Deux types de dyskinésie
 - Type choréique de milieu de dose,
 - Type dystonique début et de fin de dose (crampes douloureuses)

L Dopa: Mouvements anormaux involontaires

Conduite A Tenir

- **Augmentation progressive des doses**
- **Si de milieu de dose**
 - diminuer la dose quotidienne et la fractionner pour écrêter les pics trop élevés
- **Si de fin de dose**
 - Accroissement de la dose vespérale
 - Avancement de la 1ère dose matinale
 - Accompagnées d'une prise nocturne

L Dopa : Métabolisme



EI de la L Dopa: EI classiques

- **Troubles digestifs**
 - Nausées, voire vomissements liés à action pharmacologique
 - EI soumis à tolérance
 - Introduction progressive du médicament
 - Adjonction anti-émétique (dompéridone MOTILIUM®)
- **Hypotension** en particulier orthostatique à faible dose (adjonction midodrine GUTRON®, fludrocortisone)
- **Troubles psychiques** : Confusion, troubles du sommeil, hallucinations (transmission dopaminergique centrale) (prescription de clozapine LEPONEX®)

Mémo : L Dopa

- Traitement de référence
- Efficace mais
 - Epuisement de l'effet au bout de quelques années
 - Apparition de fluctuations d'effet, d'EI (dyskinésies, hypotension, troubles digestifs et psychiques)
- Optimisation
 - fractionnement des doses
 - Utiliser agonistes dopaminergiques, ICOMT ou IMAO B
 - Autre thérapeutique : association Apomorphine SC
 - Adjuvants pour lutter contre les EI: domperidone, midodrine et fludrocortisone, clozapine

Agonistes dopaminergiques



Agonistes dopaminergiques

- Analogues synthétiques de la Dopamine
- **Voie SC**
Apokinon®
- **Voie orale**
 - ***Dérivés de l'ergot de seigle****: Bromocriptine Parlodel®, lisuride DoperGINE®, pergolide Celance®,
 - ***Non dérivés ergot de seigle***: ropinirole Requip®, pramipexole Sifrol®, piribédil Trivastal®
- **Efficacité** moins prononcée et moins durable que L dopa

* EI: ischémie distale, fibrose rétropéritonéale, valvulopathies
IM: macrolides

Agonistes dopaminergiques (VO)

- **EI**
 - EI digestifs (nausées) et psychiatriques et hypotension artérielle = L Dopa.
 - Mais EI plus fréquents
 - EI Moteurs <lévodopa
- Formes standards
- Prise du traitement à la même heure rythmée sur les principaux repas

Agonistes dopaminergiques Apokinin = Apomorphine

- **Voie Sous cutanée**
 - Pour formes fluctuantes rebelles
 - au cours des fluctuations motrices sévères devenues incontrôlables par la dopathérapie lors de la phase off
- Seringues pré-remplies
- Pompe à infusion SC quand blocages trop fréquents

Autres traitements

Anticholinergiques

- **Efficacité modérée sur tremblement**

- Tropatépine Lepticur®, bipéridène Akineton®, trihexyphénidyle Artane® et Parkinane®

- **EI atropiniques**

- Sécheresse de la bouche
- Constipation
- Tachycardie
- Mydriase
- Confusion mentale, surtout chez sujet âgé : EI le + gênant
- Rétention aigue d'urine



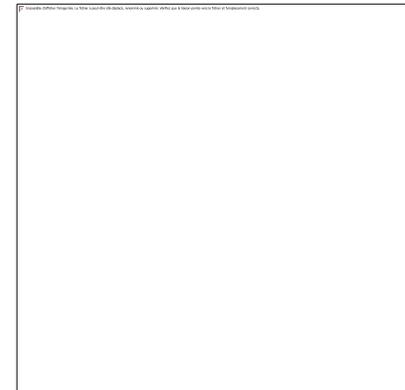
Anticholinergiques

- **vérifier CI**
 - Glaucome à angle fermé
 - Adénome prostatique

- NB : sont utilisés comme correcteurs du syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques

ICOMT

- Augmentation du transfert de LDopa au niveau central
- **Toujours associés** à Lévodopa : entacapone Comtan®, tolcapone Tasmar ®
- EI :
 - Dyskinésies (liée à L dopa)
 - Urines colorées en orange foncé
 - Diarrhée



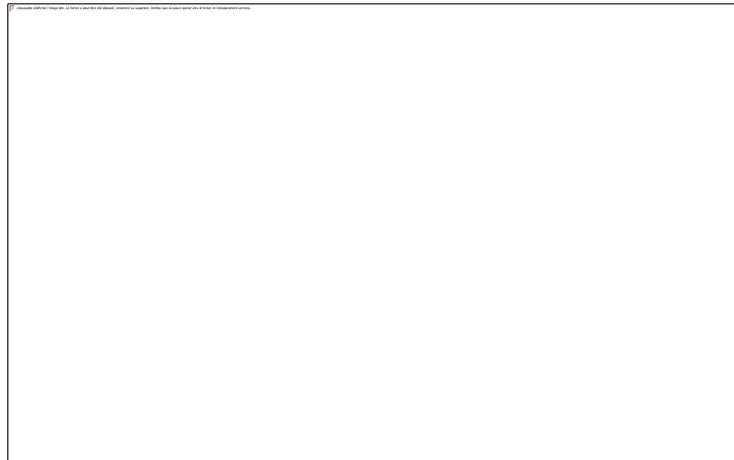
IMAO B

- Inhibition dégradation Dopamine cérébrale
- Sélégiline Deprenyl®
 - monothérapie au début : effet modeste
 - Association à Ldopa ++
 - Effet neuroprotecteur
- EI rares (bradycardie, augmentation transaminases)

Amantadine

Mode d'action mal élucidé (inhibiteur glutamate)

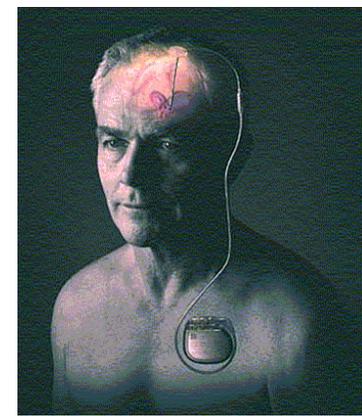
- Amélioration légère des symptômes
 - Surtout sur dyskinésies provoquées par L Dopa



Fiche mémo : Principaux EI

	L Dopa	Ago dopa	Anti cholinergique
EI moteurs	+++	-	-
Psychiques	+	+++	+++
Végétatifs	+++ N, V	+++ N, V	

Neurochirurgie- Rééducation



- 2 types :
 - Neurostimulation continue dans les noyaux subthalamiques (électrodes dans structures profondes du cerveau reliées au stimulateur)
 - Dans formes dopaminergiques pures insuffisamment contrôlées par le traitement médicamenteux

Anesthésie locale

bénéfice fonctionnel +++

- Recherche : greffes de neurones embryonnaires
- Kinésithérapie (maintien de l'autonomie) orthophonie (conserver motricité, parole, déglutition)
- Soutien psychologique

Conseils infirmiers

- Tenue d'un agenda des symptômes
- Prise du traitement à heures fixes régulières
- Observance (pilulier)
- Forme galénique à respecter
- Reconnaître EI
- Maintien d'une activité physique, sociale
- Expliquer aux aidants lorsque cela devient nécessaire la possibilité des troubles psychiques

Fiche mémo : à retenir

- ⊛ Malgré ses EI, la L dopa reste le traitement le plus efficace de la MP (voir fiche memo L Dopa)
- ⊛ les agonistes dopaminergiques oraux ont une demi vie plus longue et provoquent moins de dyskinésies, mais sont moins bien tolérés (même profil d'EI que la L Dopa); 1^{ère} intention chez le sujet jeune
- ⊛ apomorphine: SC, cas sévères et fluctuations
- ⊛ amantadine: intérêt potentiel dyskinésies
- ⊛ ICOMT et IMAO B: utiles au stade des fluctuations, prolongent l'effet de la L Dopa
- ⊛ anticholinergiques: utilisés plutôt pour syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques

Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées aux Instituts de Formation en Soins Infirmiers de la région Rhône-Alpes.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits dans les Instituts de Formation en Soins Infirmiers de la région Rhône-Alpes, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.