

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 30 Mars 2016
Par Melle Constance Poyer**

**LES MEDICAMENTS DOPAMINERGIQUES : INTERETS ET RISQUES DANS LA
MALADIE DE PARKINSON**

Membres du jury :

Président : Chavatte Philippe, professeur agrégé en Chimie thérapeutique, Lille 2

Assesseur(s) : Dine Thierry, professeur agrégé en Pharmacie clinique, Lille 2

Membre(s) extérieur(s) : Mascout Daniel, Pharmacien, Louvroil



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - ☒ : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric
KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPREZ
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie

M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie

Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique -

M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Information Médicale
M.	GILLOT	François	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Droit et économie Pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Pharmacie Clinique
			Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Sommaire

Remerciements.....	10
Introduction.....	11
Partie 1 : Maladie de Parkinson et aspects généraux.....	12
I. Histoire de la maladie.....	13
II. Epidémiologie.....	15
III. Etiologie.....	16
III.A Facteurs de risques génétiques.....	16
III.B Facteurs de risques environnementaux.....	16
III.B.a Exposition aux pesticides et herbicides.....	16
III.B.b Exposition aux métaux.....	17
III.C Autres facteurs de risques.....	17
III.D Facteurs protecteurs.....	17
IV. Physiopathologie.....	18
IV.A Rappels anatomophysiologiques.....	18
IV.B Dysfonctionnement neuronal chez le parkinsonien.....	21
V. Clinique.....	21
V.A Triade parkinsonienne : triade de symptômes moteurs.....	21
V.A.a Le Tremblement.....	22
V.A.b L'hypertonie.....	22
V.A.c L'akinésie / la bradykinésie.....	22
V.B Symptômes non moteurs.....	23
VI. Evolution et complications.....	23
VII. Diagnostic.....	28
VII.A Diagnostic clinique.....	28
VII.B Diagnostic différentiel.....	29
VII.B.a Tremblement d'attitude.....	29
VII.B.b Syndromes parkinsoniens.....	29
VII.B.c Maladie de Wilson.....	30
Partie 2 : Traitements médicamenteux de la maladie de Parkinson.....	32
I. Les médicaments dopaminergiques.....	33
I.A L-Dopa ou Lévodopa (dihydroxyphenylalanine).....	33
I.A.a Mécanisme d'action.....	34
I.A.b Principaux effets indésirables.....	34
I.A.c Contre-indications et interactions médicamenteuses.....	35
I.A.d Spécialités.....	35
I.B Agonistes dopaminergiques.....	37
I.B.a Mécanisme d'action.....	37
I.B.b Principaux effets indésirables.....	38
I.B.c Contre-indications et interactions médicamenteuses.....	38
I.B.d Spécialités.....	39
I.C Equivalence de doses.....	43
II. Inhibiteurs enzymatiques.....	43
II.A Inhibiteurs des monoamines-oxydases B : IMAO B.....	43
II.A.a Mécanisme d'action.....	43
II.A.b Principaux effets indésirables.....	44
II.A.c Contre-indications et interactions médicamenteuses.....	44
II.A.d Spécialités.....	45

II.B Inhibiteurs de la catéchol-o-méthyltransférase (ICOMT).....	45
II.B.a Mécanisme d'action.....	45
II.B.b Principaux effets indésirables.....	46
II.B.c Contre-indications et interactions médicamenteuses.....	46
II.B.d Spécialités.....	47
III. Anticholinergiques.....	47
III.A Mécanisme d'action.....	47
III.B Principaux effets indésirables.....	48
III.C Contre-indications et interactions médicamenteuses.....	48
III.D Spécialités.....	49
IV. Stratégie thérapeutique.....	49
IV.A Prise en charge au stade initial de la maladie.....	49
IV.A.a Gêne fonctionnelle minimale.....	49
IV.A.b Gêne fonctionnelle modérée.....	50
IV.A.c Gêne fonctionnelle importante.....	50
IV.B Prise en charge au stade évolué (fluctuations motrices).....	51
Partie 3 : Prise en charge des principaux effets indésirables des médicaments dopaminergiques...52	
I. Effets indésirables et prise en charge.....	53
I.A Désordres digestifs tels que nausées et vomissements.....	53
I.B Complications motrices.....	53
I.C La dépression.....	54
I.D Troubles psychotiques.....	55
I.E Troubles comportementaux : TCI.....	55
I.E.a Compulsion aux jeux.....	57
I.E.b Hypersexualité.....	59
I.E.c Achats compulsifs.....	60
I.E.d Troubles alimentaires.....	61
II. Conseils au patient.....	63
II.A Plan de prise et modalités d'administration.....	63
II.B Règles hygiéno-diététiques.....	64
II.C Conseils au patient et à l'entourage.....	64
Conclusion.....	66
Bibliographie.....	67

Remerciements

Monsieur le Professeur Philippe Chavatte,
Vous m'avez fait l'honneur de présider ma thèse.
Je vous adresse tous mes remerciements.
Je tiens à vous assurer de ma gratitude et de mon respect.

Monsieur le Professeur Thierry Dine,
Je vous remercie d'avoir évalué ce travail ainsi que du temps que vous y avez consacré.
Veuillez trouver l'assurance de ma profonde reconnaissance.

Monsieur Daniel Mascout,
Je te remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse.
Un grand plaisir après toutes ces années.

Mes parents,
Grâce à vous, vous m'avez donné l'envie d'exercer ce beau métier qui est le nôtre.
Merci d'avoir toujours été là pour moi,
Avec tout mon amour

Marine, Grégoire et Guillaume, mes grands-parents, ma belle-mère
Mes « frères et sœur », merci d'être vous.

Mes amis,
Merci d'avoir partagé avec moi chaque partie de ma vie, d'avoir fait que ces années
d'études restent inoubliables.
Merci pour tous les bons moments.
Petite pensée pour toi Margaux.

A toute l'équipe de la pharmacie de Desvres,
Vous m'avez toutes soutenues pendant la rédaction de ma thèse et encouragées lors des
moments de doutes.
Merci

A Nanny,
Ma grand-mère qui a vécu avec cette maladie et qui est partie trop tôt.
Je pense particulièrement à toi en ce jour ...

Introduction

La maladie de Parkinson (MP) est une pathologie d'évolution progressive, affectant le système nerveux central.

Il existe un déficit en dopamine et un excès en acétylcholine au niveau central.

C'est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente, après la maladie d'Alzheimer.

Elle affecte particulièrement la motricité et la mobilité des personnes atteintes.

C'est donc une pathologie très handicapante, aussi bien pour le patient que pour son entourage.

La MP est incurable, dont aucun traitement ne peut arrêter sa progression.

Néanmoins, il est possible d'atténuer les symptômes et d'améliorer la qualité de vie du patient.

Plusieurs traitements peuvent être mis en place, notamment les médicaments dopaminergiques. Ils ont la première place dans l'instauration d'un traitement contre la maladie de Parkinson.

Malheureusement comme tous médicaments, ils peuvent provoquer des effets indésirables pouvant entraîner de nombreux dommages, aussi bien dans la vie professionnelle que dans la vie privée et sociale du patient.

Il est donc important de bien suivre son traitement, et de bien être informer des effets secondaires que peuvent entraîner ces médicaments.

Dans une première partie, nous verrons les aspects généraux de cette pathologie : les signes cliniques, la physiopathologie, les facteurs mis en cause ...

Dans une seconde partie, nous aborderons la prise en charge médicamenteuse mis en place dans la maladie de Parkinson, avec plus en détail les médicaments dopaminergiques. Ainsi que la stratégie thérapeutique mise en place en fonction du patient.

Enfin, en troisième partie, nous détaillerons les principaux effets indésirables des effets secondaires des médicaments dopaminergiques et les différents moyens mis en œuvre pour y contrer.

Partie 1 : Maladie de Parkinson et aspects généraux

I. Histoire de la maladie

La découverte de la maladie de Parkinson remonte à longtemps, 1 000 avant Jésus-Christ.

En effet, les symptômes caractéristiques de la pathologie étaient déjà référés dans la médecine ayurvédique (médecine traditionnelle originaire de l'Inde), décrivant une diminution des mouvements, un tremblement ainsi que d'autres symptômes de la maladie de Parkinson.

Elle est traitée en utilisant des remèdes végétaux dérivés de la famille mucuna ; la *mucuna pruriens* (Pois mascate), connue aujourd'hui comme source de L-DOPA.



Figure 1 : *Mucuna pruriens* (source : Global Healing Center)

Pour ce qui est de la médecine occidentale, la maladie de Parkinson a été pour la première fois décrite par le physicien Galien, au cours du II^e siècle après J.C.

Ce dernier décrivait une maladie comportant des tremblements survenant au repos, des troubles posturaux ainsi qu'une paralysie.

Mais ce n'est qu'en 1817, que James Parkinson, médecin londonien et membre du

Collège Royal des Chirurgiens, définit la paralysie agitante dans un ouvrage intitulé « *Essay on the Shaking Palsy* ».

Il définissait alors cette pathologie comme « un mouvement trémulant involontaire, associé à une diminution de la force musculaire, survenant dans les parties du corps au repos et même soutenues, avec une propension à courber le tronc en avant, et à passer de la marche au pas de course, les sens et l'intellect restant intacts »

Cet essai fut basé sur six observations, faites au cours de sa pratique médicale.

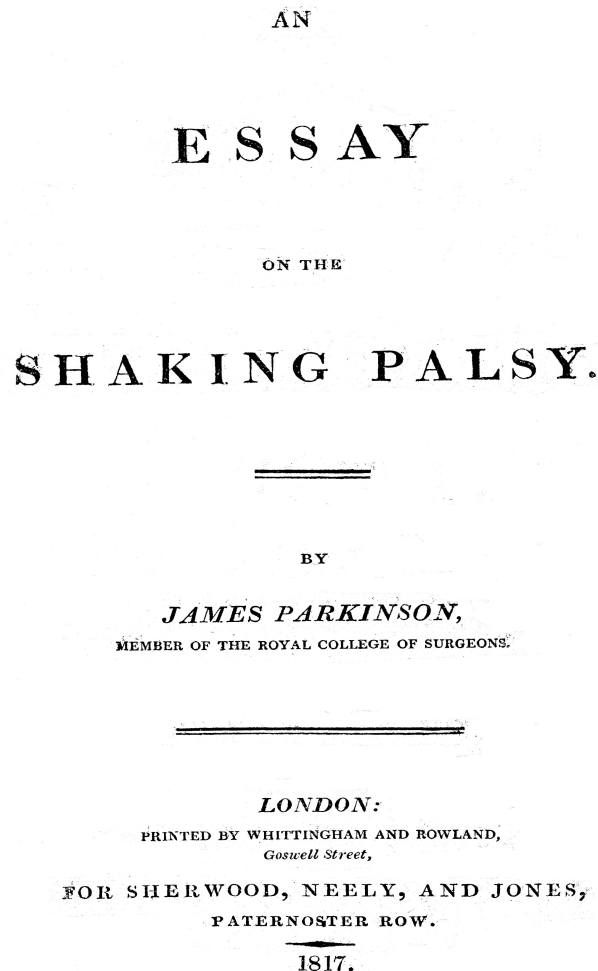


Figure 2 : Couverture du livre de J. Parkinson « *An essay on the shaking palsy* » (source : Wikipédia)

Soixante ans plus tard, Jean Martin Charcot, neurologue français, reconnut l'importance des travaux de James Parkinson et nomma alors cette pathologie « Maladie de Parkinson ».

Outre le fait de rendre hommage à celui qui a décrit cette affection, elle permet de ne pas la présenter de façon trop réductrice, il ne s'agit pas d'une paralysie.

II. Epidémiologie

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative rare chez les moins de 45 ans mais le vieillissement de la population fait que la maladie a un poids économique grandissant.

En effet, avec l'accroissement de l'espérance de vie, les individus vivent de plus en plus vieux. Ce qui tend donc à un risque plus important d'être touché par des maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson.

Or, cette maladie concerne essentiellement les personnes âgées.

Un pic épidémiologique a donc été constaté au fil des années.

La maladie de Parkinson est une pathologie qui augmente avec l'âge.

En France, la plupart des malades a autour de 70ans et touche entre 100 000 et 150 000 parkinsoniens sur son territoire.

Le risque d'être atteint augmente avec l'âge mais 15% des parkinsoniens débutent leur maladie avant 40 ans (début précoce) voire avant 20 ans (juvénile).

On recense, en France, 8 000 à 10 000 nouveaux cas par an et 300 000 nouveaux cas annuels dans le monde.

6,3 millions de personnes dans le monde sont concernées par cette maladie.

On constate alors que la maladie - est rare avant 45 ans : 2‰

- plus fréquente vers 65 ans : jusqu'à 10‰

- très fréquente au-delà de 85 ans : jusqu'à 35‰.

De manière plus générale, la prévalence (nombre de cas total dans une population donnée) est estimée à 1,6% chez les plus de 65 ans.

Elle atteint également les deux sexes, avec une prédominance pour les hommes (45 femmes pour 55 hommes).

La maladie de Parkinson, si elle est une des causes importantes de handicap moteur chez les personnes âgées, reste moins fréquente qu'une autre maladie neurodégénérative telle que la maladie d'Alzheimer (100 000 fois plus de personnes touchées).

III. Etiologie

Bien que le mécanisme d'action de cette pathologie soit connu, les causes et/ou facteurs de risques sont, quant à eux, mal connus.

Cette situation est d'autant plus éprouvante pour les malades et leur entourage, étant donné que la recherche d'une cause est une étape importante dans l'acceptation d'un événement.

Toutefois, deux principaux facteurs de risques sont mis en cause : la prédisposition génétique et les facteurs environnementaux.

L'hypothèse la plus probable, aujourd'hui, est une interaction entre ces deux facteurs.

D'autres hypothèses ont été mises en cause, comme le stress important ou un choc émotif, qui pourraient avoir une incidence sur l'apparition de la maladie, sans pour autant qu'il y ait une certitude.

A l'inverse, d'autres substances se sont avérées avoir un impact protecteur sur la maladie.

III.A Facteurs de risques génétiques

Bien que la maladie de Parkinson ait été considérée comme une maladie non génétique, les études scientifiques menées ont mises en évidence plusieurs gènes impliqués dans le développement de la pathologie.

15% des personnes ayant la maladie de Parkinson ont un proche atteint et au moins 5% des patients sont reconnus comme ayant une forme de la maladie liée à une mutation de gènes spécifiques.

Certaines mutations ont été identifiées comme la mutation du gène LRRK-2, du gène de l' α -synucléïne, ou encore du gène de la glucocérébrosidase.

Une vingtaine de mutations a été observée.

Cependant, ces mutations ne sont pas systématiquement associées au développement de la maladie.

III.B Facteurs de risques environnementaux

Il a été démontré que l'exposition répétée à diverses substances toxiques, pouvait être un facteur de risque.

III.B.a Exposition aux pesticides et herbicides

L'exposition aux pesticides et/ou herbicides augmenterait le risque de développer la maladie.

En effet, 5% des personnes étant exposées aux pesticides risqueraient de développer la maladie contre 3% pour la population générale.
Ce risque serait multiplié par trois s'il y a une association de ces pesticides.

Exemple de pesticides : organochlorés (risque jusqu'à 2,4 fois plus élevé que la normale), roténone, paraquat ...

Exemple d'herbicides : agent orange

En 2006, en France, la Sécurité Sociale a reconnu un cas de maladie de Parkinson comme maladie professionnelle pour un ancien salarié agricole.

Ce qui a entraîné, depuis le 7 mai 2012, un lien reconnu par l'Etat français entre la maladie de Parkinson et les pesticides.

III.B.b Exposition aux métaux

De même, l'exposition chronique à des métaux pourrait avoir un impact sur l'organisme.

Les métaux évoqués sont le mercure, le plomb, l'aluminium, le cuivre, le manganèse ...

III.C Autres facteurs de risques

Les traumatismes crâniens, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), le stress ou encore un choc émotif ont été associés mais ne constituent pas un facteur de risque prouvé.

III.D Facteurs protecteurs

Le tabac, le café notamment la caféine et la vitamine B6 entraîneraient une diminution du risque de développer une maladie de parkinson.

Cependant, le mécanisme de cet effet protecteur reste encore inconnu.

Les recherches sont encore en cours et toutes les réponses concernant ce domaine ne sont pas encore apportées.

IV. Physiopathologie

La maladie de Parkinson est une maladie neurologique dégénérative chronique, liée à une perte progressive des neurones dopaminergiques du locus niger (substance noire pars compacta).

IV.A Rappels anatomophysiologiques

Les noyaux gris centraux ou ganglions de base se situent au niveau du cerveau et comprennent

- le striatum, composé du noyau caudé et du putamen au niveau télencéphalique

- le pallidum, composé du globus pallidus interne et externe

- le noyau sous-thalamique

- la substance noire ou locus niger, compacte (*Substantia nigra pars compacta*) et réticulée (*substantia nigra pars reticulata*)

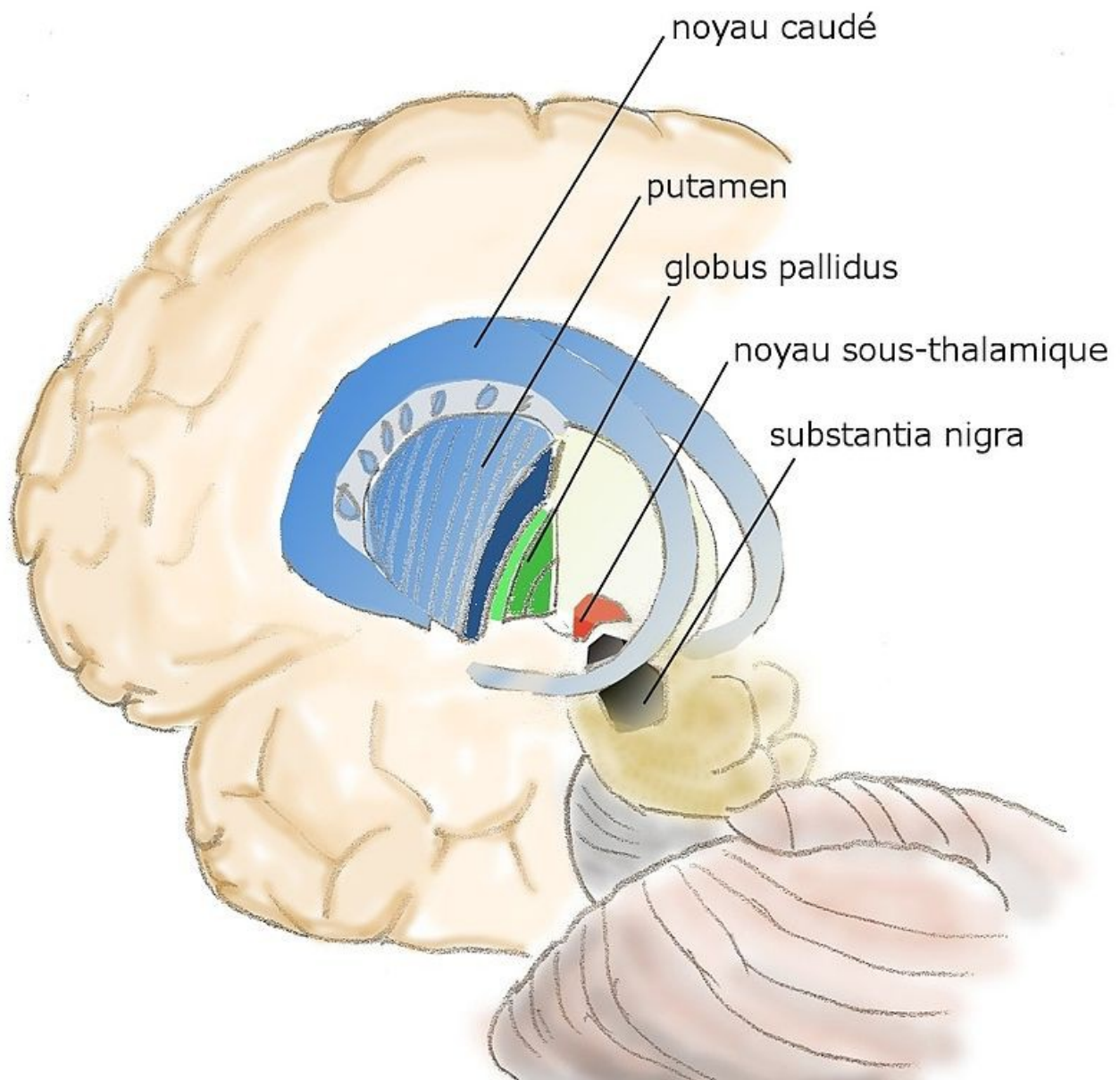


Figure n° 3: Schéma noyaux gris centraux (source : Wikipédia)

La majorité des neurones des noyaux gris centraux sont des neurones GABAergique. Ils produisent un neurotransmetteur inhibiteur : le GABA

Les neurones du noyau sous-thalamique sont des neurones glutamatergique. Ils produisent un neurotransmetteur excitateur : le glutamate.

Les neurones de la substance noire produisent de la dopamine.

En plus d'être interconnectés entre eux, ils sont connectés au cortex cérébral et au thalamus et permettent la motricité.

Le cortex moteur va stimuler le striatum grâce au glutamate.

A partir du striatum, il existe deux voies permettant la réalisation des mouvements : la voie directe et la voie indirecte.

- Voie directe

La voie directe commence au niveau du striatum qui libère le GABA, ce qui entraîne une inhibition du globus pallidus interne, qui lui même, va inhiber le thalamus grâce au GABA. Le thalamus va, quant à lui, activer le cortex cérébral grâce à l'effet excitateur, ce qui va permettre de faciliter le mouvement.

- Voie indirecte

La voie indirecte commence au niveau du striatum qui libère le GABA, ce qui entraîne une inhibition du globus pallidus externe qui lui même va inhiber le noyau sous-thalamique grâce au GABA. Le noyau sous-thalamique va stimuler le globus pallidus interne qui va inhiber le thalamus, qui va activer le cortex cérébral.

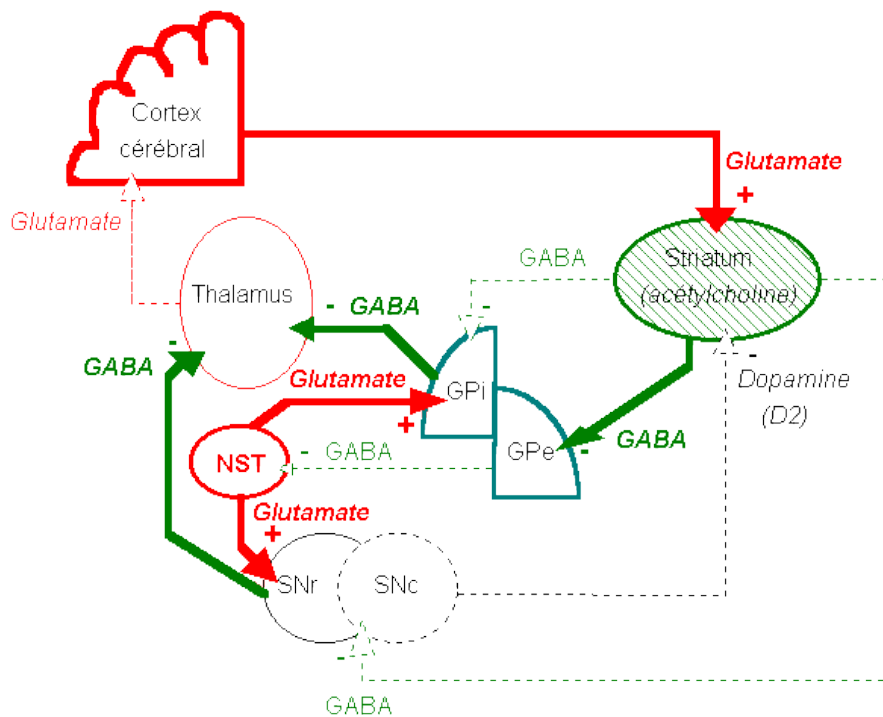


Figure n°4 : Voie directe et indirecte (source : INSERM Grenoble)

Les neurones du striatum possèdent des récepteurs dopaminergiques D1 et D2.

Les récepteurs D1 sont activateurs de la voie directe.

La voie directe est activatrice du cortex et c'est accentué par la dopamine

Les récepteurs D2 sont inhibiteurs de la voie indirecte

La voie indirecte est inhibitrice.

Physiologiquement, elle est inhibée par la substance noire pars compacta, donc cet effet ne s'observe pas.

IV.B Dysfonctionnement neuronal chez le parkinsonien

Dans la maladie de Parkinson, il y a une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire pars compacta donc il y a un déficit en dopamine ce qui entraîne une diminution de sa libération dans le striatum.

Comme il y a une diminution de la libération de dopamine, les récepteurs D1 et D2 ne sont plus occupés par leur substrat, ce qui aura donc pour conséquence

- une diminution de l'inhibition des récepteurs D2, ce qui va entraîner une action sur le thalamus encore plus poussée
- une diminution de l'activation des récepteurs D1, ce qui va entraîner une diminution de l'activation du thalamus.

Il y aura donc une inhibition plus importante du thalamus, ce qui provoque une diminution de la motricité volontaire.

De plus, il existe aussi une altération cérébrale d'autres neurones dopaminergiques. En effet, des neurones adrénérgiques, noradrénérgiques, sérotoninergiques, cholinérgiques et GABAérgiques sont également atteints.

V. Clinique

La maladie de Parkinson est une maladie chronique d'évolution lente.

Le repérage de cette pathologie est difficile car les symptômes sont d'apparition insidieuse et d'évolution intermittente.

De plus, la phase pré-clinique de la maladie, c'est-à-dire avant l'apparition des premiers symptômes, dure probablement plusieurs années.

Les patients restent asymptomatiques jusqu'à ce que 50 à 70% des neurones à dopamine soient détruits.

En effet, pendant la phase pré-clinique, le cerveau arrive à compenser la baisse de dopamine, ce qui permet alors un bon fonctionnement cérébral.

Mais à un moment donné, le cerveau n'est plus capable de compenser cette baisse, ce qui entraîne alors une destruction des neurones dopaminergiques.

V.A Triade parkinsonienne : triade de symptômes moteurs

Le tremblement, la rigidité et la lenteur à l'initiation ou à l'exécution des mouvements caractérisent la maladie de Parkinson.

Ces symptômes sont souvent unilatéraux ou asymétriques, ne touchant qu'un seul côté du corps et deviennent le plus souvent bilatéraux lorsque la maladie progresse.

Ils n'apparaissent pas forcément tous en même temps et sont présents à des degrés divers.

V.A.a Le Tremblement

Il inaugure le plus souvent la maladie mais peut-être absent jusqu'à 30% des cas au début de la maladie.

C'est un tremblement de repos, lent, qui affecte surtout le bras ou la main (ce qui peut ressembler à un mouvement d'émiettement de pain) mais peut aussi affecter la jambe, la mâchoire ...

C'est un tremblement qui diminue ou disparaît lors d'un mouvement volontaire, et qui s'amende pendant le sommeil.

Au contraire, il peut être augmenté par la fatigue, l'émotion, la concentration intellectuelle. La tête est habituellement épargnée.

V.A.b L'hypertonie

Hypertonie, ou rigidité excessive des muscles, peut toucher tous les muscles du corps, y compris le rachis.

Elle se manifeste par une résistance lors des mouvements passifs.

La rigidité cède par à coups, on parle du phénomène de la « roue dentée ».

Elle provoque notamment une posture penchée par l'avant.

V.A.c L'akinésie / la bradykinésie

L'akinésie est la difficulté d'initiation du mouvement.

La bradykinésie est la lenteur d'exécution du mouvement.

Elles interfèrent avec toutes les activités de la vie courante, y compris la marche.

Au niveau de la face, on observe une diminution de l'expression du visage ainsi qu'une raréfaction des mouvements spontanés type clignement des paupières (amimie). La parole peut être monotone et monocorde, moins bien articulée (rare en début de maladie).

Aux membres supérieurs, on peut observer une perte du ballant du bras lors de la marche.

La marche peut être aussi impliquée, comme le fait d'avoir une marche lente et hésitante.

Certaines personnes, en dépit de leur akinésie, ne peuvent rester debout immobile et piétinent debout, sur place .

C'est ce qu'on appelle l'akathisie.

De plus, il peut y avoir une difficulté dans la réalisation de mouvements fins comme le boutonnage de vêtements, le rasage ... une difficulté dans la réalisation de certains gestes alternatifs rapides comme la fermeture et l'ouverture de la main, se brosser les dents, battre des œufs ...

Le patient peut se plaindre d'une gêne à l'écriture avec de façon caractéristique une réduction progressive de la taille des lettres, la micrographie.

En plus de ces symptômes moteurs, la maladie de Parkinson se manifeste également par des symptômes non moteurs.

V.B Symptômes non moteurs

Ils peuvent accompagner voire précéder de plusieurs mois ou plusieurs années les symptômes moteurs.

Ils résultent probablement des répercussions de la maladie sur des structures cérébrales dopaminergiques.

Il peut s'agir de problèmes de sommeil (troubles du comportement en sommeil paradoxal, c'est-à-dire de mouvements brusques voire violents qui accompagnent les rêves), d'une perte d'odorat (anosmie), de dépression, de constipation, d'asthénie, de troubles cognitifs, de douleurs articulaires, de troubles de l'équilibre ...

VI. Evolution et complications

La maladie de Parkinson est une maladie lentement progressive, qui a donc spontanément tendance à s'aggraver au fil du temps.

En effet, étant une maladie neurodégénérative, elle voit son évolution marquée par une majoration progressive des différents symptômes qui l'accompagnent.

Le déficit dopaminergique augmente peu à peu, ce qui se traduit par une augmentation du syndrome parkinsonien dans le temps.

Certains neurones ont déjà disparu progressivement avant même que n'apparaissent les premiers symptômes.

Même si le traitement permet de corriger les symptômes, il ne peut empêcher la

maladie d'évoluer.

C'est une maladie qui évolue à une vitesse et une manière propre à chacun. Elle compromet au fil du temps l'autonomie du patient, mais n'entraîne pas de paralysie. On peut distinguer quatre phases :

➤ L'apparition des premiers symptômes et le diagnostic de la maladie

A ce stade, la maladie s'est déjà installée depuis 5 à 10 ans, et correspond à une perte de 50 à 70% des neurones dopaminergiques. Il y a alors une adaptation de la maladie vis-à-vis de son retentissement sur la vie quotidienne, ainsi qu'une adaptation du traitement.

➤ Phase du bon contrôle moteur sous traitement : La « lune de miel »

C'est une période qui dure, environ, 3 à 5 ans. Il y a un équilibre avec la maladie et la bonne réponse au traitement.

La majorité des personnes qui débute un traitement par lévodopa, va ressentir une amélioration considérable des symptômes.

Le traitement dopaminergique limite la gêne, et la vie est presque normale. Cependant, l'effet de ces médicaments va s'estomper avec le temps, c'est pourquoi on parle de « lune de miel » en début de traitement.

C'est donc les années durant lesquelles le traitement aura une efficacité maximum avec un minimum d'effets indésirables.

➤ Phase des complications motrices du traitement dopaminergique

La maladie de Parkinson reprend le dessus. Cette étape marque la fin de la première phase de la maladie, où les symptômes étaient contrôlés. Le traitement reste efficace mais de façon discontinue, ce qui entraîne des variations de l'état psychique et physique. On distingue, parmi ces complications motrices, les fluctuations d'efficacité du traitement qui peuvent être motrices et non motrices ainsi que les mouvements involontaires appelés dyskinésies.

a) Fluctuations d'efficacité de traitement

On peut distinguer deux types de fluctuations : les fluctuations motrices où l'on peut différencier les fluctuations de « fin de dose » et les fluctuations « on-off » et les fluctuations non motrices.

a.1) Les fluctuations motrices

Les fluctuations d'efficacité du traitement surviennent le plus souvent en fin de dose, c'est-à-dire qu'elles surviennent à la fin de l'effet du précédent comprimé, avant la prise du suivant.

On parle alors de fluctuations de fin de dose.

- Fluctuations de « fin de dose »

Elle reflète la diminution de l'effet des traitements.

Le plus souvent, elles se manifestent 2 à 3 heures après la prise du traitement, par la réapparition de difficulté à la marche, d'un ralentissement général.

Le patient peut se retrouver bloqué, incapable d'avancer, jusqu'à la prise du comprimé suivant.

Ces fluctuations peuvent alors obliger le patient à fragmenter la prise de ses médicaments en prenant la même dose totale de lévodopa, par exemple, fractionner six fois la dose de lévodopa au lieu de trois fois.

- Fluctuations nocturnes et matinales

Dans la nuit, à distance de la dernière prise, des difficultés à bouger dans le lit ou à se lever peuvent apparaître.

Le matin, au réveil, les symptômes parkinsoniens peuvent être associés à des dystonies (spasmes musculaires) provoquant des postures anormales prédominantes aux pieds.

Généralement, après la première prise de traitement, ces dystonies et ces symptômes disparaissent.

Avec l'évolution de la maladie, ces fluctuations peuvent apparaître de façon anarchique.

On parle alors de fluctuations « on-off ».

- Fluctuations « on-off »

Contrairement aux fluctuations de fin de dose, elles surviennent n'importe quand, sans que rien ne puisse les annoncer.

Elles sont beaucoup moins fréquentes que les fluctuations « fin de dose ».

L'effet on-off est un passage brutal et rapide (environ une minute) d'un état parkinsonien (« off ») à une motricité quasi-normale (« on »).

a.2) Fluctuations non motrices

On observe des fluctuations au niveau neurovégétatif, ce qui se traduit par une variation de la tension, de la transpiration, des troubles urinaires ou du trouble du transit intestinal.

Elles sont assez fréquentes et peuvent aggraver l'inconfort des phases « off ».

On observe aussi des fluctuations au niveau psychique, ce qui se traduit par des variations au niveau de l'humeur, de la vigilance, de l'anxiété ou des facultés cognitives. Elles sont souvent associées aux fluctuations motrices.

Cela peut avoir un impact pour l'entourage sur le plan affectif du fait de l'impression de ne plus comprendre la personne touchée par la maladie.

Il est donc impératif de gérer ces fluctuations pour ne pas que qu'il n'y ait d'isolement.

Les fluctuations motrices ou non motrices s'expliquent essentiellement par le fait que les médicaments dopaminergiques ont une demi-vie plasmatique assez courte et que, avec l'évolution de la maladie, le cerveau du patient perd progressivement ses capacités de stockage de la dopamine exogène (apporté par le traitement).

En plus de ces fluctuations, on distingue des dyskinésies qui contrairement aux fluctuations sont involontaires.

b) Dyskinésies

Ce sont des mouvements anormaux involontaires et incontrôlés, qui se traduit par

- des mouvements non coordonnés
- des spasmes musculaires incessants
- une parésie (limitation de mouvement et de force musculaire)

On ne parle pas de symptômes spécifiques de la maladie de Parkinson, ils apparaissent chez les personnes traités à la lévodopa et aux agonistes dopaminergiques.

Elles apparaissent un jour ou l'autre chez tous les parkinsoniens après plusieurs années de traitement ; comme-ci le patient devenait trop sensible au traitement dopaminergique.

Les symptômes peuvent être très différents d'un patient à un autre, avec une localisation qui peut se différencier.

Les dyskinésies que l'on observe le plus souvent sont :

- les dystonies

Ce sont des spasmes musculaires prolongés, qui provoquent soit des mouvements répétitifs, soit des troubles de la posture, souvent en torsion.

Ces contractions se situent le plus souvent au niveau des orteils, du pied, de la cheville (contraction du pied gênant la marche, l'orteil se dresse dans la chaussure...).

Mais elles peuvent tout aussi bien concerner le visage, ce qui perturbe l'expression faciale (grimaces, pincements de lèvres, mouvements de succion, mouvements des yeux, mouvements de langue répétés c'est-à-dire langue tirée puis ramenée en arrière, rotation du cou, rejet de la tête en arrière ...)

- les chorées

Ce sont des mouvements rapides des pieds et des mains pouvant évoquer une danse d'où le terme de chorée.

Ces mouvements ne sont ni répétitifs, ni rythmiques.

Ces dyskinésies sont plus fréquentes en milieu de dose qu' en début ou fin de dose.

Elles peuvent être présentes au repos mais s'intensifient lors d'un mouvement volontaire.

- Phase du déclin moteur et du déclin cognitif : La phase d'envahissement

Elle correspond à un déclin moteur (avec de nombreux signes axiaux) et un déclin cognitif.

Les handicaps se multiplient et le sujet devra donc faire face aux situations de dépendance.

Les signes axiaux sont le plus souvent absents ou modérés au stade de début de la maladie.

- Signes moteurs axiaux

- Dysarthrie (et dysphagie)

- Troubles de la marche : enrayement cinétique (freezing) : les pieds restent « collés au sol » à l'initiation de la marche

festination : marche à petits pas puis brutal emballement de la marche qui devient incontrôlable, risque de chutes

- Troubles de la posture avec attitude en triple flexion (légère flexion du cou, du tronc et des membres), camptocormie (flexion du tronc en avant)

- Troubles de l'équilibre postural avec chutes en arrière

- Troubles cognitifs et comportementaux

- Syndrome dysexécutif, évoluant vers une démence (30% des patients, 80% des patients après 15 à 20 ans d'évolution de la maladie)

Le traitement dopaminergique peut provoquer des hallucinations voire un véritable délire.

La survenue de ces troubles peut-être indicatrice d'une évolution de la maladie vers un état démentiel.

- Dépression, apathie
- Troubles du sommeil
- Troubles de la parole s'accroissent.

Tout ceci peut entraîner un isolement social.

- Troubles dysautonomiques

Ils s'accroissent avec les temps, associant selon les cas : hypersialorrhée, constipation, hypotension artérielle orthostatique, troubles vésico-sphinctériens (impériosités mictionnelles).

VII. Diagnostic

Le diagnostic de la maladie de Parkinson est avant tout clinique.

Il n'existe aucun examen paraclinique de référence.

VII.A Diagnostic clinique

C'est un diagnostic long et difficile à donner.

Il doit être reconsidéré régulièrement, environ tous les 6 à 12 mois, et plus souvent en cas de signes cliniques atypiques.

Ce suivi régulier à long terme a plusieurs avantages :

- observer le degré de progression de la maladie
- observer une persistance d'une bonne sensibilité au traitement mis en

place.

Il repose sur l'existence des trois principaux symptômes moteurs.

Les symptômes en faveur du diagnostic de la maladie de Parkinson sont

- l'existence d'un tremblement au repos
- une asymétrie de la symptomatologie parkinsonienne
- une normalité du reste de l'examen neurologique
- une bonne réponse au traitement dopaminergique

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire lorsque ces éléments cliniques sont obtenus sauf chez le sujet de moins de 40ans où est pratiqué systématiquement une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) encéphalique et un bilan cuivre, pour suspicion de la maladie de Wilson, et chez le sujet dont il y a suspicion de syndrome parkinsonien atypique.

De plus, il peut être possible, au titre de la recherche clinique et pharmacologique, de visualiser la voie dopaminergique nigro-striée, soit par le SPECT (tomographie computerisée par émission de photons simples) ou par le PET (tomographie computerisée par émission de positons).

On utilise pour cela différentes molécules, analogues de la dopamine, marquées par un isotope radioactif.

VII.B Diagnostic différentiel

VII.B.a Tremblement d'attitude

Le tremblement d'attitude et le tremblement de repos peuvent tous les deux s'observer chez un patient atteint de la maladie de Parkinson.

Mais seul le tremblement de repos est caractéristique de cette pathologie.

Le tremblement d'attitude est typiquement rapide et il disparaît au repos vrai.

Un tremblement isolé de la tête (tremblement du chef) n'est pas parkinsonien.

VII.B.b Syndromes parkinsoniens

- Syndromes parkinsoniens iatrogènes

Ce syndrome est principalement induit par les neuroleptiques y compris les neuroleptique « cachés » (comme le métoclopramide et la métopimazine qui sont des anti-nauséeux ou comme l'alimémazine qui est un sédatif).

Certains inhibiteurs calciques de type flunarizine (traitement de fond de la migraine) et des antidépresseurs peuvent être, plus rarement, responsables de ce symptôme.

La caractéristique principale qui le diffère de la maladie de Parkinson, est le fait qu'il n'y ait pas de réponse au traitement dopaminergique mis en route.

De plus, le syndrome parkinsonien est plutôt symétrique, avec un tremblement postural plutôt qu'un authentique tremblement de repos.

- Syndromes parkinsoniens atypiques

Contrairement à la maladie de Parkinson, les signes moteurs des syndromes parkinsoniens atypiques ne répondent pas ou peu au traitement dopaminergique.

L'espérance de vie est diminuée et la progression de signes est plus rapide par rapport à la maladie de Parkinson.

Quatre entités sont distinguées :

- La paralysie supranucléaire progressive (5% des syndromes parkinsoniens)
- Les atrophies multisystématisées (10% des syndromes parkinsoniens)
- La dégénérescence corticobasale (1% des syndromes parkinsoniens)
- La démence à corps de Lewy (inclusions intracytoplasmiques éosinophiles retrouvées dans les neurones altérés)

Ces syndromes peuvent nécessiter la réalisation d'examen paracliniques comme l'IRM cérébrale, TEP (Tomographie à émissions de positons), DAT-scan (Scintigraphie cérébrale : Radiotracer injecté par voie IV permettant de visualiser la fonction dopaminergique présynaptique en tomoscintigraphie d'émission monophotonique), enregistrement des mouvements oculaires.

VII.B.c Maladie de Wilson

C'est une pathologie rare avec une transmission autosomique récessive.

Il y a une mutation du gène ATPB7 sur le chromosome 7, ce qui entraîne un déficit de l'ATPB7, transporteur intrahépatique du cuivre.

La conséquence étant alors une accumulation hépatique du cuivre.

Le transport plasmatique du cuivre est habituellement assuré par la céruléoplasmine.

Du fait du déficit de l'ATPB7, le cuivre n'est plus incorporé dans la céruléoplasmine, entraînant alors une diminution de la concentration sérique de la céruléoplasmine (90% des patients) mais aussi une diminution du taux sérique total du cuivre.

Cependant, la concentration du cuivre libre est augmentée (cuivre non lié a la céruléoplasmine).

L'accumulation du cuivre libre intéresse initialement le foie.

Une fois les capacités de stockage du foie épuisées, la libération de cuivre libre dans la circulation est responsable des atteintes extrahépatiques.

Les signes cliniques cardinaux sont :

- Atteinte hépatique : hépatomégalie, hépatite aigüe, cirrhose progressive
- Troubles neurologiques : syndrome parkinson, tremblement postural et

intentionnel (« tremblement en battement d'aile »), dystonie focale (« rire sardonique ») ou généralisée

- Troubles psychiatriques avec un changement de comportement, une altération des performances scolaires.

La surcharge de cuivre peut se poursuivre plusieurs années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques.

Le mode de présentation le plus fréquent chez l'enfant (en moyenne à l'âge de 15ans) est la manifestation par atteinte hépatique isolée.

Les formes avec troubles neuropsychiatriques se révèlent un peu plus tard (en moyenne à l'âge de 20ans).

Une manifestation tardive après 35ans est possible mais rare.

Le diagnostic de cette pathologie se fera grâce à

- Bilan du cuivre et bilan biologique
- IRM cérébrale

La biopsie hépatique pour le dosage du cuivre hépatique est à faire au cas par cas.

Tout mouvement anormal involontaire ou syndrome parkinsonien chez un patient de moins de 40ans impose la recherche d'une maladie de Wilson.

Partie 2 : Traitements médicamenteux de la maladie de Parkinson

Aujourd'hui, aucun traitement n'existe pour guérir de la maladie de Parkinson. Les traitements sont avant tout symptomatiques.

Le but de ces traitements est de soulager les symptômes de la maladie afin de permettre au patient de garder une autonomie satisfaisante et d'augmenter son espérance de vie.

La stratégie thérapeutique sera fonction de la forme clinique et du stade évolutif de la maladie.

- Le traitement vise principalement à rétablir l'activité dopaminergique
- soit par apport dopaminergique, sous forme de son précurseur, la L-dopa,
 - soit en stimulant les récepteurs dopaminergiques, les agonistes dopaminergiques,
 - soit en inhibant la destruction de la dopamine (ICOMT, IMAO-B).

I. Les médicaments dopaminergiques

Les médicaments dopaminergiques permettent de pallier le déficit en dopamine dans les noyaux gris centraux,

- soit en apportant de la L-dopa, qui est le précurseur de la dopamine
- soit en stimulant les récepteurs dopaminergiques grâce aux agonistes dopaminergiques

I.A L-Dopa ou Lévodopa (dihydroxyphenylalanine)

La dopathérapie est le traitement de référence dans la maladie de Parkinson. C'est le traitement le plus efficace sur la symptomatologie parkinsonienne, et c'est le mieux toléré.

Le traitement doit être initié à des doses les plus faibles possibles. Une augmentation progressive par palier jusqu'à atteinte de la dose minimale efficace est nécessaire.

Les prises doivent se faire à heures fixes, en dehors d'un repas pour améliorer l'absorption ou au cours d'un repas contenant peu de protéines pour augmenter la tolérance digestive, et les prises doivent être fractionnées.

La demi-vie étant courte (1 à 2 heures, très variable selon l'individu), on peut voir apparaître d'importantes fluctuations des concentrations plasmatiques entre deux prises. Elles corrélées aux fluctuations motrices qui peuvent apparaître lors de la progression de la maladie (phénomène de « wearing-off »).

Il existe des formes LP, formes à libération prolongée, qui permettent d'améliorer les fluctuations motrices observées avec les formes standard, en prolongeant la durée d'action du médicament.

L'absorption est plus lente et le délai d'action est retardé, ce qui nécessite donc des doses plus importantes qu'avec la forme standard.

Il existe aussi une forme dispersible, où là, l'absorption est plus rapide et le délai d'action beaucoup plus réduit.

L'avantage de cette forme est qu'elle est pratique pour les personnes souffrant de troubles de déglutition et elle permet d'obtenir un effet « starter » (absorption rapide du médicament).

I.A.a Mécanisme d'action

La dopamine ne pouvant pas franchir la barrière hémato-encéphalique, il est alors nécessaire d'utiliser sa forme lévogyre : la L-dopa qui, elle, peut passer cette barrière.

Au niveau cérébral, dans le locus niger, la L-dopa est transformée en dopamine grâce à une enzyme, la dopa-décarboxylase (DDC).

Le problème est que cette enzyme est aussi présente hors du système nerveux central.

Il faut donc associer à la L-dopa, un inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique, qui ne passe pas la barrière hémato-encéphalique.

I.A.b Principaux effets indésirables

Les effets secondaires induits par ce traitement varient selon les individus.

Les principaux effets indésirables périphériques sont

- au niveau digestif : des nausées et vomissements, des diarrhées, une anorexie... qui interviennent surtout lors de l'ajustement de la posologie
- au niveau cardiaque : des troubles du rythme, une hypotension orthostatique ...

Grâce à l'association de la lévodopa avec un inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique, l'incidence de ces troubles a diminué.

Les effets indésirables centraux sont

- des accès de somnolence, avec des cas de somnolence diurne excessive et des accès de sommeil soudains pouvant causer un accident de la route donc prudence au volant !
- des cauchemars, sueurs, rhinorrhées, troubles olfactifs ...
- des troubles psychiques, avec des troubles du comportement, des hallucinations, des dépressions ainsi que des conduites addictives comme l'hypersexualité ou la compulsion au jeu d'argent
- des dystonies, essentiellement au niveau de la bouche et de la langue, pouvant atteindre les membres, le cou et la nuque.
- des fluctuations d'activité : akinésie de fin de dose ou effets « on-off »
- des mouvements anormaux involontaires tardifs, chez 50% des sujets après 5 ans.

une compulsion au jeu, une hypersexualité.

I.A.c Contre-indications et interactions médicamenteuses

Si un traitement par lévodopa est instauré, certaines contre-indications sont à prendre en compte :

- psychose grave, démence et confusion mentale
- affections cardio-vasculaires récentes (comme des troubles du rythme sévères ou un infarctus du myocarde)
- glaucome à angle fermé.

De plus, la lévodopa est contre-indiquée ou déconseillée avec :

Niveau d'interaction	Médicaments associés	Conséquence
Contre-indiqué	IMAO non sélectifs	Risque de poussée hypertensive
Contre-indiqué	Anti-émétisants de type neuroleptiques (métoclopramide, métopimazine, alizapride)	Antagonisme, ce qui entraîne une diminution de l'effet de la lévodopa
Contre-indiqué	Réserpine - Tensionorme®	Antagonisme
Déconseillé	Neuroleptiques antipsychotiques (sauf Clozapine)	Augmentation des risques de confusion mentale

A noter, qu'en cas d'anesthésie générale, il faut arrêter la lévodopa 6 à 12 heures avant l'anesthésie et la reprendre 24 heures après.

I.A.d Spécialités

La L-dopa – Larodopa® n'est plus commercialisée depuis 1995.

Aujourd'hui, la lévodopa est systématiquement associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase.

Il existe deux types d'inhibiteur de dopa-décarboxylase associé à la lévodopa : le bensérazide et le carbidopa.

Il existe donc deux types de spécialités commercialisées en fonction de l'inhibiteur utilisé. (Partie qui sera détaillée un peu plus tard)

De plus, l'administration de la lévodopa se fait par voie orale mais peut aussi se faire par voie gastro-intestinale.

Spécialités	Galénique et dosage Lévodopa / Bensérazide
Modopar® 62,5	Gélules 50 mg / 12,5 mg
Modopar® 125	Gélules ou comprimés dispersibles 100 mg / 25 mg
Modopar® 250	Gélules 200 mg / 50 mg
Modopar® 125 LP	Gélules 100 mg / 25 mg

Spécialités	Galénique et dosage Lévodopa / Carbidopa
Sinemet® 100	Comprimés 100 mg / 10 mg
Sinemet® 250	Comprimés 250 mg / 25 mg
Sinemet® 100 LP	Comprimés 100mg / 25 mg
Sinemet® 200 LP	Comprimés 200 mg / 50 mg
Duodopa®	Gel intestinal 20 mg/ml / 5 mg/ml

Duodopa® a été commercialisé en 2005, et est disponible dans les pharmacies hospitalières.

Il se présente sous forme de sachet de 100ml contenant 2000 mg de Lévodopa et 500 mg de Carbidopa.

C'est un gel pour perfusion entérale continue.

Le sachet est relié à une pompe portable permettant la délivrance du produit grâce à une sonde duodénale mise en place par gastrologie.

Les sachets sont à dosage unique et ne doivent pas être utilisés plus de 16 heures.

On utilise cette voie à un stade avancé de la maladie, lorsque les fluctuations motrices sont abondantes et les dyskinésies sévères, et que les autres formes n'ont pas abouti à une amélioration.

En effet, ce mode d'administration permet une distribution plus équilibrée du médicament.

Cette association Lévodopa + inhibiteur de la dopa-décarboxylase a pour objectif

- l'amélioration des symptômes moteurs et autres symptômes (dépression troubles du sommeil ...)
- l'amélioration de la qualité de vie du patient et de ses proches
- l'optimisation du maintien à domicile.

I.B Agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques constituent le traitement de première intention, surtout chez le sujet jeune de 65-70 ans.

Ce sont des médicaments qui vont directement stimuler les récepteurs dopaminergiques centraux.

Leur action est moins puissante que celle de la lévodopa. Cependant, l'avantage de ces agonistes dopaminergiques par rapport à la lévodopa est que leur demi-vie plasmatique est plus longue et les complications motrices sont moins fréquentes.

Les agonistes dopaminergiques comprennent deux catégories :

- les dérivés de l'ergot de seigle, catégorie la plus ancienne.

Outre leurs propriétés agonistes dopaminergiques, ils possèdent des propriétés α -adrénergiques ou sérotoninergiques, responsables d'effets indésirables : oedèmes des membres inférieurs, fibrose pulmonaire réversible, valvulopathies ...

Parmi les dérivés ergotés, on distingue la bromocriptine - Parlodel®, le lisuride - Doperpine®.

- les dérivés non ergotés, catégorie la plus récente.

Ce sont des composés synthétiques plus spécifiques des récepteurs D2 et qui présentent moins d'effets indésirables ; n'induisent pas de fibrose pulmonaire, de valvulopathies et les manifestations psychotiques type hallucinations sont plus rares. Ils sont donc préférables par rapport aux dérivés non ergotés.

Cependant, certains effets restent communs aux agonistes dopaminergiques et à la L-dopa comme les effets psychiatriques (confusions, hallucinations ...)

Parmi les dérivés non ergotés, on distingue le piribédil - Trivastal®, le ropinirole - Requip®, le pramipexole - Sifrol®, apomorphine - Apokinin®, amantadine – Mantadix®.

I.B.a Mécanisme d'action

Ils exercent tous une action sur les récepteurs dopaminergiques mais se différencient principalement par leur affinité plus ou moins importantes pour un ou plusieurs types de récepteurs dopaminergiques.

Tous les agonistes dopaminergiques stimulent les récepteurs D2, initialement considérés comme étant les seuls impliqués dans les effets moteurs de la dopamine.

Ce sont des analogues de la dopamine qui une fois absorbés, vont passer la barrière hémato-encéphalique pour se fixer sur les récepteurs dopaminergiques pré-synaptiques et post-synaptiques à dopamine du système nigrostriatal, avec un effet plus modéré que la dopamine elle-même.

De plus, ils inhibent la prolactine par action sur les récepteurs dopaminergiques au niveau de l'hypophyse et de l'hypothalamus.

Ils peuvent être utilisés soit seul ou soit en association avec la dopathérapie.
Ils sont à prendre, le plus souvent, en trois prises au cours du repas.

I.B.b Principaux effets indésirables

Les effets secondaires des agonistes dopaminergiques sont similaires à ceux de la dopathérapie mais d'intensité plus importante.

Sous traitements aux agonistes dopaminergiques ont été signalés :

- des troubles digestifs avec anorexie, nausées, vomissements
- des céphalées et vertiges
- des troubles cardiovasculaires avec hypotension orthostatique
- des accès brutaux de sommeil et somnolence diurne
- des conduites addictives, des troubles psychiques avec signes de détérioration mentale se traduisant par une excitation psychomotrice, une confusion mentale, de l'insomnie ...

Plus spécifiquement pour

- les dérivés de l'ergot de seigle : tous les effets indésirables de vasoconstriction : sécheresse buccale et oculaire, anxiété, sueurs, tachycardie, insomnie, crise de glaucome par fermeture de l'angle, hypertension artérielle et rétention urinaire fibrose péritonéale
- le pramipexole : troubles oculaires
- l'amantadine : signes anticholinergiques faibles comme la sécheresse buccale et oculaire, la constipation.

De plus, l'amantadine provoque des insomnies d'où la prise avant 17heures.

A noter que les effets secondaires varient selon les individus.

I.B.c Contre-indications et interactions médicamenteuses

Les contre-indications sont identiques à celles de la dopathérapie, du fait du mécanisme d'action de ces médicaments.

Mais plus spécifiquement, concernant

- le lisuride : troubles circulatoires artériels sévères, troubles psychiques sévères, et insuffisances coronariennes
 - le piribédil : IDM (Infarctus Du Myocarde) à la phase aigüe
 - le bromocriptine : insuffisances coronarienne, troubles psychiques sévères, et hypertension gravidique
 - le ropinirole : insuffisance hépatique, insuffisance rénale sévère
- Pour les dérivés ergotés, prudence en cas de phénomène de Raynaud.

Classe pharmacologique	Molécule	Niveau d'interaction	Médicament associé	Conséquence
Dérivés ergotés	Bromocriptine Lisuride	Contre-indiqué	Neuroleptiques anti-émétiques	Antagonisme
		Déconseillé	Macrolides sauf spiramycine	Augmentation des effets agonistes dopaminergiques
			Vasoconstricteurs dérivés de l'ergot de seigle (ergotamine dihydroergotamine)	Risque d'hypertension
Dérivés non ergotés	Piribédil Pramipexole Ropinirole Rotigotine Apomorphine	Contre-indiqué à déconseillé	Neuroleptiques	Antagonisme
		Déconseillé	Alcool	Augmentation des effets sédatifs
			Sédatifs	Augmentation des effets des antagonistes dopaminergiques et des sédatifs
Agoniste indirect	Amantadine	Déconseillé	Métoclopramide	Antagonisme

I.B.d Spécialités

➤ Agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle

Spécialités	Galénique et dosage
Bromocriptine - Parlodel® ou Bromo-kin®	Comprimé sécable 2,5mg Gélule 5mg et 10mg
Lisuride - DoperGINE®	Comprimé sécable 0,2mg et 0,5mg

- Bromocriptine - *Parlodel®

Il est utilisé en première intention en monothérapie avec un dosage de 10mg à 40mg/j ou en association précoce à la dopathérapie avec un dosage de 10mg à 25mg/j.

Il existe d'autres indications de la bromocriptine : l'hyperprolactinémie, l'inhibition de la montée laiteuse et l'arrêt de la lactation (dosage à 2,5mg).

De plus, ses contre-indications spécifiques sont les troubles psychiques sévères, l'insuffisance coronarienne et l'hypertension gravidique.

- Lisuride - DoperGINE®

Il est utilisé en association avec la lévodopa.

Il peut aussi être indiqué dans l'hyperprolactinémie et l'inhibition de la montée laiteuse.

Les troubles psychiques induits par le lisuride sont plus importants qu'avec les autres agonistes dopaminergiques.

De plus, ses contre-indications spécifiques sont les troubles circulatoires artériels sévères, les troubles psychiques sévères et l'insuffisance coronarienne.

➤ Agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle

Spécialités	Galénique et dosage
Piribédil - Trivastal®	Comprimé 20mg Comprimé LP 50mg
Ropinirole - Requip®	Comprimé 0,25mg, 0,50mg, 1mg, 2mg, 5mg Comprimé LP 2mg, 4mg, 8mg
Rotigotine - Neupro®	Dispositif transdermique 2mg/j, 4mg/j, 6mg/j, 8mg/j
Pramipexole - Sifrol®	Comprimé 0,18mg et 0,70mg Comprimé LP 0,26mg, 0,52mg, 1,25mg, 2,10mg
Apomorphine - Apokinson®	Stylo injecteur 30mg/3ml Solution injectable SC 5mg et 10mg
Amantadine - Mantadix®	Capsule 100mg

- Piribédil - Trivastal®

Il est utilisé en monothérapie avec un dosage jusqu'à 250mg/j dans les formes débutantes ou en association avec la dopathérapie avec un dosage de 80mg à 140mg/j en période de déclin de la maladie.

Il est également utilisé comme anti-ischémique du fait de son action vasodilatatrice.

Son principal effet secondaire est la possibilité d'accès soudain de sommeil diurne.

De plus, ses contre-indications spécifiques l'IDM en phase aiguë.

- Ropinirole - *Requip®

Il est utilisé en première intention en monothérapie ou en association avec la dopathérapie (en cas de fluctuations ou de diminution des effets).

Le dosage va de 3mg/j à 24mg/j en trois prises au cours de chacun des repas.

Par contre, pour le Requip LP, c'est une prise unique tous les jours et à la même heure. La forme LP permet donc de réduire le nombre de prises par jour. A noter que si le traitement est interrompu pendant un jour ou plus, il faut ré-instaurer le traitement selon le schéma initial.

Ropinirole possède également une deuxième indication dans le syndrome des jambes sans repos sous un autre nom de spécialité : Adartrel®.

De plus, ses contre-indications spécifiques sont l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale sévère.

- Rotigotine - Neupro®

Il est utilisé seul à un stade précoce de la maladie de Parkinson ou en association avec la lévodopa à n'importe quel stade de la maladie.

Il peut aussi être utilisé dans le syndrome des jambes sans repos modéré ou sévère.

C'est un patch qui délivre de la rotigotine en continu sur 24 heures.

Il est à appliquer une fois par jour, à la même heure, sur une peau propre, saine et sèche.

Il est à changer tous les jours avec un site d'application différent chaque jour : cuisse, abdomen, hanche, épaules ou bras.

Il faut attendre deux semaines pour pouvoir ré-appliquer le patch sur une même zone.

Il peut alors y avoir des réactions d'irritation au site d'application.

Il se conserve pendant 18 mois au réfrigérateur.

- Pramipexole - *Sifrol®

Il est utilisé en monothérapie en première intention ou en association avec la lévodopa (en cas de fluctuations ou de diminution des effets).

Il est aussi indiqué dans le syndrome des jambes sans repos.

Il est possible de switcher immédiatement de la forme à libération immédiate à la forme LP.

- Apomorphine - Apokinin®

L'apomorphine est une molécule de synthèse proche de la dopamine.

C'est le plus puissant des agonistes dopaminergiques ; elle a un délai d'action bref (45 à 90 minutes), elle parvient au cerveau en moins de 10 minutes et contrôle ainsi rapidement les symptômes parkinsoniens.

On l'utilise en auto-injection sous-cutanée (1 mg/j puis plus si besoin en fonction de la symptomatologie) ou dans les formes très évoluées, on peut l'utiliser en injection continue à l'aide d'une pompe ; c'est le principe de la stimulation dopaminergique continue.

Elle est indiquée lorsque les fluctuations sont sévères et difficile à gérer sous lévodopa.

Le point positif est qu'il n'y ait pas vraiment de contre-indication donc ça peut être une technique alternative de choix en cas de contre-indication à la stimulation cérébrale.

Comme effets secondaires spécifiques, on a des prurits au point d'injection ainsi que des nodules sous-cutanés qui ne sont pas douloureux mais qui empêchent une bonne diffusion du produit.

Il faut donc varier le site d'injection et masser ces sites d'injection avec une pommade anti-inflammatoire après chaque retrait de la pompe et on dilue le produit avec du sérum physiologique pour pouvoir améliorer la tolérance locale.

Il entraîne plus facilement des nausées et vomissements ce qui implique donc une

prise simultanée de dompéridone - Motilium® systématiquement.

De plus, il y a un risque d'altération de la vigilance ou de somnolence brutale, donc attention à la conduite.

Le stylo à apomorphine permet de faire une injection dès que les premiers symptômes de la phase « off » apparaissent (crampes, dystonies, akinésie ...)

On débute par 1 mg/j mais si au bout de 30 minutes il n'y a aucune amélioration, une deuxième injection de 1mg peut se faire et ainsi augmenter par palier de 1mg jusqu'à l'obtention du déblocage.

La dose de déblocage est variable d'un individu à un autre, sachant que la dose moyenne est de 2 à 5mg.

Le patient a besoin en moyenne de cinq injections par jour.

La pompe à apomorphine permet de délivrer en continu un débit de base d'apomorphine où peut s'ajouter en cas de blocage, une quantité supplémentaire d'apomorphine (bolus) en appuyant sur une touche prévue à cet effet.

Le plus souvent, elle est branchée le matin au lever et retirée le soir au coucher. Mais pour certaines personnes, il est nécessaire de la poursuivre la nuit.

Elle est contenue dans une seringue de 20ml et est actionnée par une pompe.

La pompe est reliée par une fine tubulure à une aiguille sous-cutanée mise en place pour la journée.

Le cathéter se trouve sur le tronc ou les membres et le site d'injection doit être changé tous les deux jours ou tous les jours.

Elle est portée soit en ceinture abdominale ou soit en bandoulière. Ce qui permet donc d'être assez discret et de permettre au patient de garder une vie sociale presque normale (il peut se déplacer et pratiquer toute activité hormis la baignade, voyage ...)

Lorsqu'il y a programmation d'une stimulation cérébrale profonde, l'attente peut s'effectuer grâce à cette pompe. Les conditions de confort sont supérieures à ce qu'apporte le traitement par voie orale.

Les traitements anti-parkinsoniens oraux sont réduits mais rarement suspendus.

- Amantadine – Mantadix®

C'est un agoniste dopaminergique dont le mécanisme d'action est encore mal connu.

En plus de ses propriétés dopaminergiques, elle possède de faibles propriétés anticholinergiques et antiglutamatergiques.

Elle est indiquée dans les formes débutantes akinéto-hypertoniques ne justifiant pas encore la prise de lévodopa.

Initialement, elle est utilisée comme antiviral en prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dûs au virus influenzae A.

Son délai d'action est d'environ deux semaines mais l'efficacité reste inconstante. De plus, on observe un épuisement thérapeutique à l'augmentation des doses après plusieurs mois de traitement.

Ses effets indésirables spécifiques sont les difficultés de concentration et les insomnies, d'où la prise avant 17h.

Aujourd'hui, l'amantadine est en rupture et donc très difficile à se procurer.

Depuis le 23 juillet 2015, il y a mise à disposition d'une spécialité comparable Amantadine AL (hémisulfate d'amantadine), initialement destinée au marché allemand.

I.C Equivalence de doses

Il existe des équivalences de doses entre les agonistes dopaminergiques, ce qui permet de passer rapidement d'un traitement à un autre, sans difficultés.

100 mg de lévodopa = 10 mg de bromocriptine = 1 mg de lisuride = 6 mg de ropinirole =
0,7 mg de pramipexole = 50 mg de piribédil = 10 mg d'apomorphine

II. Inhibiteurs enzymatiques

Les inhibiteurs enzymatiques permettent de prolonger l'effet thérapeutique de la L-dopa en inhibant les enzymes participant à sa dégradation.

Il y a alors une augmentation de la quantité de dopamine au niveau de la fente synaptique.

On différencie deux cibles enzymatiques :

II.A Inhibiteurs des monoamines-oxydases B : IMAO B

Les IMAO B sont des inhibiteurs non compétitifs, spécifiques et irréversibles de la MAO B.

Non compétitifs c'est-à-dire qu'il ne se fixe pas sur le site actif mais sur une autre partie de la molécule ce qui va alors entraîner une déformation du site actif.

Irréversibles, donc faire attention car l'effet du traitement peut persister jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement.

Ils sont indiqués en monothérapie chez les patients récemment diagnostiqués ou ils peuvent être combinés avec la lévodopa (elle-même associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique) pour les patients dont le stade de la maladie est avancé.

En association, ils permettent de limiter les fluctuations motrices associées au traitement à long terme sous lévodopa, et de prolonger la durée d'action de la lévodopa.

Les deux principaux IMAO B sont la sélégiline et la rasagiline.

II.A.a Mécanisme d'action

Les IMAO B sont des enzymes présentes au niveau cérébral qui utilisent la dopamine comme substrat.

Les IMAO B vont réduire la vitesse de dégradation de la dopamine et renforcer l'action de la L-dopa en augmentant et en prolongeant les taux de dopamine dans les synapses.

II.A.b Principaux effets indésirables

Les principaux effets secondaires spécifiques sont des troubles digestifs avec des nausées, vomissements, anorexie, des troubles du rythme cardiaque, des troubles neuropsychiques (agitation, insomnies, cauchemars, confusion mentale, hallucinations ...), hypotension orthostatique ...

On y ajoute les effets indésirables de la dopathérapie s'il y a association.

II.A.c Contre-indications et interactions médicamenteuses

Respectivement pour la sélégiline et le rasagiline, on a les ulcères duodénaux / gastriques et les insuffisances hépatiques sévères.

Molécules	Interaction	Médicaments associés	Conséquence
Sélégiline Rasagiline	Contre-indiquée	Neuroleptiques antiémétiques	Antagonisme
		Triptans métabolisés par MAO (almotriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan)	Vasoconstriction coronaire Hypertension artérielle
		Bupropion	Crises hypertensives
	Déconseillée	Antipsychotiques	Antagonisme
	A éviter	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine	Syndrome d'hyperserotoninergie Crises hypertensives
	A prendre en compte	Tramadol	Syndrome d'hyperserotoninergie avec excitation

II.A.d Spécialités

Spécialités	Galénique et dosage	Observations
Sélégiline - *Déprényl®	Comprimé sécable 5mg	10mg / j Une prise matinale ou deux prises, au petit-déjeuner et au déjeuner
Rasagiline - Azilect®	Comprimé 1mg	Une prise par jour, pendant ou hors repas.

La rasagiline aurait un effet neuroprotecteur, elle s'opposerait progressivement à la dégénérescence des neurones de la substance noire.

II.B Inhibiteurs de la catéchol-o-méthyltransférase (ICOMT)

Les ICOMT sont des inhibiteurs compétitifs, spécifiques et réversibles de la catéchol-o-méthyltransférase (COMT).

Ils permettent de limiter la dégradation de la dopamine dans l'organisme.

Ce sont des molécules qui sont toujours associées avec la L-dopa, ce qui entraîne donc une diminution de la posologie de L-dopa d'environ 30%.

Ils sont indiqués en association avec la L-dopa + inhibiteur de décarboxylase lorsque les fluctuations motrices de fin de dose ne peuvent être stabilisées par cette association.

Ce traitement va augmenter la durée des phases « on » en ralentissant la dégradation de la dopamine.

Les deux principaux ICOMT sont la tolcapone et l'entacapone.

II.B.a Mécanisme d'action

La COMT est une enzyme qui participe au catabolisme de la dopamine mais également à celui de la lévodopa.

Elle va métaboliser la L-dopa en 3-O-méthyl-dopa, métabolite inactif, présumé antagoniser la pénétration de la L-dopa dans le cerveau.

En inhibant cette enzyme, on aura une augmentation de L-dopa dans le plasma et une diminution de la 3-O-méthyl-dopa qui entre en compétition avec la L-dopa pour pénétrer dans le cerveau.

Du coup, l'augmentation de la concentration plasmatique de L-dopa et la diminution de celle de 3-O-méthyl-dopa favorise alors le passage de L-dopa dans le cerveau.

De plus, si l'inhibiteur de la COMT pénètre dans le cerveau, il ralentit l'inactivation des catécholamines, notamment celle de la dopamine, ce qui renforce et prolonge ses

effets.

L'entacapone agit au niveau périphérique seulement car il ne passe pas la barrière hémato-encéphalique alors que la tolcapone agit au niveau périphérique et central.

II.B.b Principaux effets indésirables

Ils sont comparables à ceux de la L-dopa.

Plus spécifiquement pour l'entacapone, on a des symptômes gastro-duodénaux comme les diarrhées, de rares augmentations des enzymes hépatiques ainsi qu'une coloration de l'urine en brun-rouge.

Pour la tolcapone, cette molécule a été retirée du marché en 1998 car des cas de toxicité hépatique (hépatite fulminante) et de toxicité musculaire (rhabdomyolyse) ont été diagnostiqués.

De plus, une coloration des urines en jaune intense peut apparaître.

En 2005, elle a été réintroduite sur le marché pharmaceutique mais avec des précautions d'emploi renforcées, axées sur le risque hépatique.

L'entacapone est donc à utiliser en première intention sauf si les fluctuations n'ont pas donné de réponse ou s'il y a intolérance à l'entacapone.

II.B.c Contre-indications et interactions médicamenteuses

Les contre-indications sont similaires à ceux de la dopathérapie.

On y ajoute les insuffisances hépatiques, les antécédents de syndrome malin des neuroleptiques ou de rhabdomyolyse.

Molécules	Niveau d'interaction	Médicaments associés	Conséquence
Tolcapone Entacapone	Contre-indiqué	IMAO A et B	Crises d'hypertension
		Neuroleptiques	Antagonisme
	Déconseillé	Anticoagulants	Augmentation de l'effet des anticoagulants
		Antidépresseurs imipraminiques	Augmentation des concentrations d'antidépresseurs
		Macrolides	Augmentation de l'effet des ICOMT

A noter pour l'entacapone, toute prise de fer per os doit être espacée de 2 à 3 heures pour éviter les chélation.

II.B.d Spécialités

Spécialités	Galénique et dosage	Observations
Tolcapone - Tasmar®	Comprimé pelliculé 100mg	Prescription réservée aux spécialistes en neurologie
Entacapone - Comtan®	Comprimé pelliculé 200mg	
Lévodopa + Carbidopa + Entacapone Stalevo®	Comprimé pelliculé 50 / 12,5 / 200 75 / 18,75 / 200 100 / 25 / 200 125 / 31,25 / 200 150 / 37,5 / 200 200 / 50 / 200	

III. Anticholinergiques

Utilisés en France dès 1870 par Charcot, ils sont restés pendant près d'un siècle les seuls médicaments antiparkinsoniens jusqu'à la découverte de la L-dopa.

Actuellement, ils ne sont plus beaucoup utilisés du fait de leur moindre efficacité et de leurs effets indésirables, notamment les troubles cognitifs pour les personnes de plus de 60 ans rendant leur utilisation difficile.

Ils sont parfois utilisés seuls, surtout en début de traitement.
Ils sont toutefois le plus souvent associés à la lévodopa.

Les anticholinergiques agissent préférentiellement sur la rigidité et le tremblement, avec une action quasi-nulle sur l'akinésie.

Ils peuvent aussi être indiqués comme correcteurs du syndrome parkinson induit par les neuroleptiques.

III.A Mécanisme d'action

Les anticholinergiques sont des inhibiteurs compétitifs réversibles des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine.

Ils bloquent l'action d'un autre messager chimique du cerveau : l'acétylcholine.

C'est un neurotransmetteur qui joue un rôle dans le système nerveux central où elle est impliquée dans la mémoire, l'apprentissage et dans le système nerveux autonome, notamment dans l'activité musculaire et les fonctions végétatives. Elle a une action qui s'oppose à celle de la dopamine.

Dans la maladie de Parkinson, il existe un déficit en dopamine, qui va entraîner une hyperstimulation du système cholinergique striatal. Les anticholinergiques vont occuper les récepteurs muscariniques et permettre alors de réduire l'hyperactivité cholinergique striatale résultant du tonus inhibiteur dopaminergique. Ils vont donc permettre de rétablir, dans le cerveau, l'équilibre mis à mal par la maladie entre la dopamine et l'acétylcholine.

III.B Principaux effets indésirables

Les effets secondaires sont fréquents et dose-dépendants.

Comme principaux effets secondaires, on distingue les signes anticholinergiques (= atropiniques) classiques : tarissement des sécrétions avec sécheresse buccale, lacrymale, rétention urinaire, constipation, tachycardie, trouble de l'accommodation visuelle, troubles cognitifs avec risque de confusion mentale voire d'hallucinations.

Attention, l'interruption brutale du traitement peut entraîner un risque de syndrome de sevrage avec déshydratation, confusion importante, désorientation spatio-temporel).

III.C Contre-indications et interactions médicamenteuses

Les principales contre-indications sont le glaucome par fermeture de l'angle et la rétention urinaire liée à des troubles urétrorostatiques (adénome prostatique).

Molécules	Interaction	Médicament associé	Conséquence
Bipéridène Trihexyphénidyle Tropatépine	Déconseillée	Dompéridone Métoclopramide	Inhibition des effets de la dompéridone et du métoclopramide sur la motricité digestive
		Anticholinestérasiques	Antagonisme
		Neuroleptiques	Syndrome confusionnel
		Autres anticholinergiques (anti-dépresseurs imipraniques, anti-H1)	Augmentation des effets indésirables

III.D Spécialités

Spécialité	Galénique et dosage
Bipéridène - Akineton®	Comprimé à LP 4mg
Trihexyphénidyle - Artane®	Comprimé à 2mg et 5mg Injectable à 10mg/5ml Solution buvable 0,4% à 0,1mg par goutte
Trihexyphénidyle - Parkinane®	Gélule à LP 2mg et 5mg
Tropatépine - Lepticur®	Comprimé à 5mg et 10mg Injectable à 10mg/2ml

IV. Stratégie thérapeutique

La stratégie est déterminée par plusieurs critères :

- L'âge : - pour le sujet jeune : très sensible à la L-dopa donc il est peu exposé aux effets indésirables mais grand risque de complications motrices.
- pour le sujet âgé : moins sensible à la L-dopa donc moins exposé aux complications motrices mais il y a un risque plus grand d'effets indésirables ou cardiovasculaires graves.
- Les symptômes dominants ainsi que les signes cliniques et leur sensibilité aux traitements
- La gêne fonctionnelle et le handicap
- Le profil psychologique du malade, la qualité de l'environnement familial et ou social. Il est donc important de faire le tour de l'entourage familiale, des aidants à domicile ...

La stratégie médicamenteuse est différente en phase initiale de traitement et celle au stade évolué de la maladie.

IV.A Prise en charge au stade initial de la maladie

Deux facteurs sont à prendre en compte pour le choix thérapeutique à la phase initiale : l'âge du sujet et le degré de la gêne fonctionnelle.

IV.A.a Gêne fonctionnelle minimale

Si le patient ne ressent pas de gêne fonctionnelle dans sa vie quotidienne, il n'y a

pas d'intérêt à ce qu'un traitement soit mis en route, afin de retarder l'échéance des complications iatrogènes.

On préférera l'abstention thérapeutique.

Par contre, on pourra traiter et corriger les signes associés avec des traitements symptomatiques, par exemple, la prise d'antalgiques ou de psychotropes (anxiolytiques, antidépresseurs).

On pourra recommander de faire de l'exercice physique régulièrement comme par exemple la natation, la marche à pied ...

L'activité physique permet d'assouplir les muscles et les articulations, et elle permet aussi de retarder la mise en route du traitement.

IV.A.b Gêne fonctionnelle modérée

Si le patient ressent une gêne fonctionnelle modérée, on pourra alors mettre un traitement en place.

En fonction de l'âge et du symptôme prédominant, on pourra proposer un traitement en particulier avec un IMAO B, plus précisément avec la sélégiline, ou par un agoniste dopaminergique ou encore par un anticholinergique, en monothérapie.

A rappeler que les anticholinergiques ont une efficacité sur les tremblements mais doivent être utilisés avec prudence chez les personnes âgées.

L'objectif étant de retarder au maximum la prise de lévodopa et / ou d'agonistes dopaminergiques.

IV.A.c Gêne fonctionnelle importante

Enfin, si le patient ressent une gêne fonctionnelle importante, le traitement proposé sera fonction de l'âge du patient :

➤ **Sujet de moins de 60 ans :**

On préférera les agonistes dopaminergiques, en monothérapie.

Il sera utilisé à la dose maximale tolérée par le patient avant d'associer la lévodopa.

Même si l'efficacité est moindre que la L-dopa, on préférera utiliser d'abord un agoniste dopaminergique afin de retarder le développement des dyskinésies et des fluctuations motrices.

Afin d'assurer une bonne tolérance digestive, il est conseillé d'associer la dompéridone - Motilium® (60 mg/j), à débiter trois jours avant la mise en route du traitement.

A noter que l'efficacité d'un agoniste dopaminergique en monothérapie est limitée dans le temps, environ trois ans. On pourra donc y associer la lévodopa.

➤ **Sujet entre 60 ans et 70 ans :**

Le traitement va dépendre essentiellement de l'état cognitif du malade. Si le sujet est actif, avec un bon état général et cognitif, on privilégiera les agonistes dopaminergiques en monothérapie. Par contre, si le sujet est peu autonome avec des antécédents plus ou moins lourds et des troubles cognitifs, on privilégiera la dopathérapie.

➤ Sujet de plus de 70 ans

Il est préférable d'utiliser en première intention la L-dopa car même si elle développe des dyskinésies, le risque est moins important que d'utiliser un agoniste dopaminergique contenu des effets indésirables qu'il peut engendrer (confusions, hallucinations), surtout chez une personne âgée.

On débutera avec de faibles doses de lévodopa, de 50 à 100 mg, à prendre trois fois par jour, de préférence trente minutes avant le repas.

On augmentera par palier de 50 mg jusqu'à obtention de l'efficacité obtenue.

La dompéridone est, là aussi, associée.

IV.B Prise en charge au stade évolué (fluctuations motrices)

Ces complications apparaissent environ cinq à dix ans après l'instauration du traitement.

Tout d'abord, on va pouvoir

- fractionner les doses, environ cinq à six prises par jour, pour obtenir une stimulation dopaminergique régulièrement

- choisir une forme galénique adaptée comme par exemple la forme dispersible, à privilégier le matin pour accélérer le déverouillage matinal ou la forme LP, à privilégier le soir pour atténuer les blocages nocturnes et les akinésie nocturnes ou les akinésies matinales de fin de doses.

En plus de ces différents moyens mis en œuvre, on peut associer la lévodopa avec un IMAO B pour diminuer les akinésies de fin de dose ou avec un ICOMT / agonistes dopaminergiques pour diminuer les doses de L-dopa.

Si malgré tout, il y a un échappement thérapeutique et les complications deviennent de plus en plus sévère, le patient pourra avoir recours à l'apomorphine sous-cutanée (soit sous forme de stylo auto-injecteur soit sous forme de pompe portable) ou à l'administration de Duodopa® à l'hôpital.

**Partie 3 : Prise en charge
des principaux effets
indésirables des
médicaments
dopaminergiques**

I. Effets indésirables et prise en charge

I.A Désordres digestifs tels que nausées et vomissements

Ces troubles sont dus à la stimulation des récepteurs D2 de l'area postrema dans la chemo receptive trigger zone (CTZ).

En général, ils surviennent en début de traitement, lors de la progression de la posologie.

Pour éviter ces effets indésirables, plusieurs moyens ou traitements sont possibles.

- Diminution de l'alimentation
- augmentation progressive des posologies
- anti-émétique

Comme anti-émétique, on va utiliser des antagonistes dopaminergiques.

En effet, comme la dopamine a un effet émétique et inhibant la contraction digestive, on va utiliser des antagonistes pour obtenir l'effet inverse provoqué par le médicament dopaminergique.

Ces derniers vont bloquer les récepteurs dopaminergiques de l'area postrema.

On aura alors une action anti-émétique, stimulatrice de la motricité gastro-intestinale en augmentant la vidange gastrique, ce qui permet alors d'obtenir une action anti-reflux gastro-oesophagienne.

Attention, tous ne peuvent pas être utilisés.

En effet, seule la dompéridone-Motilium® est à utiliser car elle bloque les récepteurs dopaminergiques sans aggraver les signes parkinsoniens, car elle ne passe pas la barrière hémato-encéphalique.

En revanche, les autres antagonistes dopaminergiques utilisés comme anti-émétiques comme le métoclopramide-Primpéran® ou la métopimazine-Vogalène® sont contre-indiqués car ils passent la barrière hémato-encéphalique et bloquent les récepteurs dopaminergiques empêchant l'agoniste d'agir.

Donc attention à l'automédication !

I.B Complications motrices

Comme vu précédemment, il existe deux types de complications motrices : les fluctuations motrices et les dyskinésies.

Les fluctuations motrices sont observées chez environ 10% des patients par année de traitement.

Les dyskinésies sont observées après 4 à 6 ans de traitement.

Il faut savoir qu'un parkinsonien sur deux souffrira de complications motrices donc de fluctuations motrices et / ou dyskinésies à partir de la cinquième année de traitement.

Les complications motrices ne sont observées seulement si il y a eu au préalable un traitement par lévodopa.
Un traitement en monothérapie par agoniste dopaminergique en première intention n'entraîne pas de complications motrices.

Les moyens mis en œuvre pour la prise en charge de ces complications sont

- de réduire les doses de lévodopa et de fragmenter les doses
- utiliser une forme à libération prolongée
- associer un traitement adjuvant : IMAO B ou ICOMT pour les akinésies de fin de dose, Amantadine pour les dyskinésies.

I.C La dépression

La dépression est l'un des principaux troubles psychologiques provoqués par la maladie.

40 à 50% des parkinsoniens présentent un symptôme dépressif.

Il est important de bien différencier la cause.

Elle peut être réactionnelle au handicap provoquée par la maladie chronique mais également endogène avec un changement brusque entre un état dépressif et un état euphorique, qui peut être semblable aux fluctuations motrices.

En effet, elle peut être due à un déficit dopaminergique causé par un sous-dosage des traitements prescrits.

Elle est le plus souvent associée à une anxiété et une apathie (état d'indifférence à l'émotion, la motivation ou la passion). Mais ce sont des symptômes cliniques indépendants.

L'apathie est, le plus souvent, difficile à être diagnostiquée au profit de la dépression. En effet, elle est difficile à diagnostiquer car tant que le patient est dans un contexte stimulant, il se comporte normalement, il n'y a pas de valeur affective, comparé à la dépression.

Les patients atteints de la dépression parkinsonienne sont plus tristes et pessimistes pour l'avenir, avec une irritabilité et une anxiété mais ils souffrent moins de culpabilité, de sentiments d'échec et de sentiments d'infériorité.

Les parkinsoniens atteints de dépression sont le plus souvent mal ou non diagnostiqués. Pourtant, elle est importante à évaluer car elle peut induire un risque suicidaire.

Dans la plupart des cas, le ré-équilibrage du dosage du traitement mis en route suffit. La prescription d'anti-dépresseurs n'est donc pas nécessaire.

I.D Troubles psychotiques

Elles concernent environ 40% des patients qui sont sous médicaments dopaminergiques.

Elles se traduisent par des hallucinations visuelles, auditives, olfactives...
Les épisodes délirants sont par contre eux beaucoup moins fréquents (environ 5%).
Les agonistes entraînent plus de psychoses que la L-dopa.

Avant toute première chose, il faut vérifier qu'il n'y ait pas d'autres causes, en dehors de la maladie de Parkinson, pouvant engendrer ces complications telles que les maladies intercurrentes comme une infection ou une déshydratation, des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques comme les antispasmodiques, les bronchodilatateurs, les antitussifs, les anti-émétiques, les neuroleptiques ...
le syndrome dysexécutif qui évolue vers une démence pour plus de 40% des malades.

Après avoir exclue toute autre cause, il faut alors diminuer progressivement voir arrêter le médicament mis en cause, et introduire un antipsychotique atypique tel que la clozapine (surveillance de la NFS car risque d'agranulocytose) si échec de la thérapeutique habituelle.

I.E Troubles comportementaux : TCI

On parle de troubles du contrôle des impulsions (TCI).

Ces TCI concernent l'ensemble des traitements dopaminergiques avec une forte prédominance pour les agonistes dopaminergiques puis ensuite la L-Dopa et de façon très exceptionnelle les IMAO B.

14% des patients traités possède un TCI.

Une étude a montré que les patients les plus touchés par ces troubles sont ceux dont le début des symptômes parkinsoniens est arrivé précocement, dont l'utilisation d'agonistes dopaminergiques est à trop haute dose ainsi que ceux possédant des antécédents personnels de TCI et d'alcoolisme.

Tous les parkinsoniens ne sont pas égaux face à ce risque de développer des troubles du comportements impulsifs. Il existe des facteurs individuels de vulnérabilité sélective au TCI.

On peut observer un addiction aux jeux (5%), une compulsion au sexe (2,6% - 7,2%), des achats compulsifs (5,7%), ainsi que des troubles du comportement alimentaire (4,3%).

3,9% de ces patients présentent plusieurs TCI.

Le risque est dose-dépendant.

A noter qu'il est possible aussi, chez certaines personnes, qu'à faible dose, ces TCI se développent.

Il serait rapporté qu'une prédisposition génétique est mise en cause. En effet, il pourrait y avoir des petites variations dans la séquence ADN de certains gènes.

On parle d'une « overdose » dopaminergique.

En effet, les doses d'agonistes dopaminergiques sont trop élevées ; le système dopaminergique est donc trop stimulé ce qui entraîne alors une libération trop excessive de dopamine.

Comme vu précédemment, les principales cibles des médicaments dopaminergiques sont les récepteurs D2 et D3 de la dopamine.

Ces récepteurs se trouvent dans différentes zones.

De nombreux récepteurs D2 sont impliqués dans les structures permettant la motricité. Tandis que les récepteurs D3 peuvent se retrouver dans différentes structures, notamment dans la voie cortico-méso-limbique.

Cette voie appartient au système limbique qui joue un rôle important dans le comportement et en particulier dans diverses émotions : la récompense, le plaisir, l'émotion.

Les TCI pourraient être une stimulation trop excessive, par les médicaments dopaminergiques, des récepteurs D3.

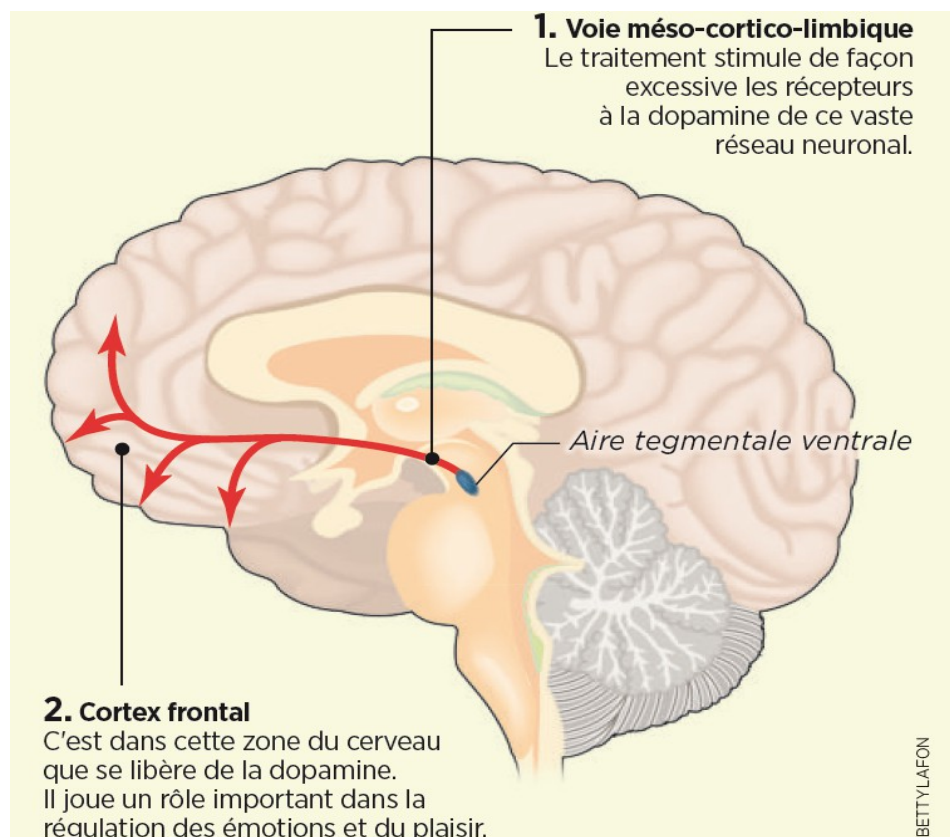


Figure n°5 : Localisation de la voie méso-cortico-limbique (Source : Magazine Science et Avenir)

Les symptômes peuvent débuter relativement tôt après l'instauration du traitement, environ trois mois, ou plus tard, un ou deux ans après la mise en route du traitement ou bien lors d'une augmentation de posologie.

Le diagnostic de ces TCI est malheureusement difficile. En effet, il est rare que le patient évoque sa dépendance avec le médecin ou son entourage.

Parfois même, le patient n'est pas conscient de la présence de ces troubles. Il minimise le plus souvent ces troubles par rapport à d'autres effets indésirables provoqués par le traitement.

Ces troubles restent alors le plus souvent masqués jusqu'à être révélés par des conséquences néfastes.

Il est alors indispensable d'avertir le patient mais aussi l'entourage du risque d'apparition de ces troubles avant toute instauration du traitement.

L'information est un point clé dans le dépistage de ces TCI. On remarque que ces troubles sont encore sous-évalués. Il existe encore trop peu d'études sur ces TCI et les informations ne sont pas assez transmises au patients ainsi qu'aux professionnels de santé.

Un interrogatoire est systématiquement recommandé lors des visites de contrôles par le neurologue.

I.E.a Compulsion aux jeux

Cas n°1 (Revue médicale suisse, 2008)

Mr Z, comptable de 35 ans, en excellente santé et indemne de toute affection psychiatrique, développe progressivement un syndrome akinéto-rigide de l'hémicorps gauche pour lequel un diagnostic de MP est rapidement posé.

Il est initialement traité par pergolide (Permax) 4 x 1 mg/j (aujourd'hui, retiré du marché), à quoi est ajoutée la lévodopa/carbidopa trois ans plus tard sous la forme de Sinemet CR 3 x 125 mg/j.

En raison de fluctuations motrices précoces, le ropinirole (Requip) 3x2 mg/j est ensuite introduit en complément aux deux autres molécules.

Quelques mois plus tard, il commence à présenter un intérêt, tout à fait nouveau mais rapidement croissant, pour divers jeux de société puis pour différentes formes de jeux payants de type loterie ou jeux de grattage. Il commence à fréquenter un puis plusieurs casinos des environs où ses mises et ses pertes financières sont ascensionnelles. Il quitte son emploi et obtient une rente de l'assurance invalidité (AI). Comme ses revenus ne suffisent plus à assurer ses dépenses de jeux, il entame ses économies, fait des emprunts à diverses banques ainsi qu'à sa famille et à ses amis, avec lesquels il se brouille. Il cesse de payer ses impôts ainsi que ses factures et fait l'objet de poursuites judiciaires. Il passe la majeure partie de son temps à jouer au casino, il est exclu de certains établissements. Le JP intentionnellement caché à son médecin, va ainsi durer pendant plus de quatre ans, sa perte financière dépassant probablement les CHF 100 000 (plus de 90 000€).

Durant cette période, sa MP continue de s'aggraver sous la forme de fluctuations motrices on-off sévères et imprévisibles, de dyskinésies généralisées et de troubles de la marche. L'évaluation de ses fonctions cognitives ne révèle aucune démence. Finalement, la relation causale entre JP et utilisation simultanée de deux agonistes dopaminergiques (AD) étant suspectée, les traitements de pergolide puis de ropinirole sont progressivement interrompus. En raison de la sévérité des fluctuations motrices sous lévodopa (LD) seule, une stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique bilatérale est réalisée. L'amélioration spectaculaire du tableau neurologique permet de réduire drastiquement ses

doses de LD. Le JP disparaît complètement et, à ce jour, définitivement.

Selon une étude menée au début des années 2000, un traitement par médicament dopaminergique expose à un risque de jeu pathologique.

Cette pratique devient pathologique lorsqu'elle répond aux critères du DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Morder Disorders).

Ce manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux est un écrit de référence, publié par la société américaine de psychiatrie (APA), et qui décrit et classe les troubles mentaux.

Selon le DSM-IV, le jeu pathologique se définit comme suit : Pratique inadaptée, persistante et répétée du jeu, comme en témoignent au moins cinq des manifestations suivantes :

- la préoccupation par le jeu (remémoration d'expériences de jeu passées ou prévisions de tentatives prochaines, ou moyens de se procurer de l'argent pour jouer) ;
- le besoin de jouer avec des sommes d'argents croissantes pour atteindre l'état d'excitation désiré ;
- des efforts répétés mais infructueux pour contrôler, réduire ou arrêter la pratique du jeu ;
- une agitation ou irritabilité lors des tentatives de réduction ou d'arrêt de la pratique du jeu ;
- jouer pour échapper aux difficultés ou pour soulager une humeur dysphorique ;
- la contrainte de rejouer pour recouvrer ses pertes ;
- l'organisation mensongère (mentir à sa famille, thérapeute ou à d'autres personnes pour dissimuler l'ampleur réelle de ses habitudes de jeu) ;
- le passage aux actes illégaux et délictueux (tels que des falsifications, fraudes, vols ou détournements d'argent pour financer la pratique du jeu) ;
- la mise en jeu affective (mettre en danger ou perdre une relation affective importante) ;
- la mise en danger d'ordre familial, professionnel et financier
- compter sur les autres pour obtenir de l'argent et se sortir de situations financières désespérées dues au jeu.

Cette addiction affecte environ 1% de la population générale mais environ 5% des patients traités par ces médicaments.

Les patients atteints sont souvent de jeunes patients (de 55 ans à 69 ans) et de sexe masculin. Ils ne possèdent généralement pas d'antécédents de jeu pathologique.

Il s'agit d'un pratique inadaptée, persistante et répétitive de jeux d'argent entraînant d'importantes répercussions sur la vie familiale, professionnelle ou personnelle du patient.

Le jeu n'est plus que le seul centre d'intérêt du parkinsonien.

Cette compulsions peut entraîner des vols, des emprunts non remboursés jusqu'à aller à la tentative de suicide.

Le patient est conscient de la perte causée par ce trouble mais il ne peut s'empêcher de jouer de manière quotidienne et continue alors ce comportement.

Cette pathologie concerne le plus souvent des jeux de casino, à gratter ou en ligne ainsi que les courses de chevaux.

I.E.b Hypersexualité

Cas n°2 (Revue médicale suisse, 2008)

Mr Y, 53 ans, marié et père de famille, en excellente santé, développe insidieusement un tremblement de repos de la main droite pour lequel un diagnostic de MP est posé deux ans plus tard, suite au développement d'une rigidité et d'une bradykinésie.

Initialement traité avec succès par bromocriptine (Parlodel) 3x5 mg/j et trihexyphénidyle (Artane) 3x2 mg/j, une aggravation rapide du syndrome parkinsonien nécessite l'introduction de lévodopa/carbidopa sous forme de Sinemet 3x125 mg/j.

Il part en retraite anticipée après cinq ans de maladie et bénéficie d'une rente AI. A la même époque, il commence à quitter son domicile de manière répétée et prolongée, surtout la nuit, pour fréquenter des bars et des cabarets où il lui arrive de passer la nuit. Il y entretient des liaisons amoureuses, fugaces mais multiples, avec diverses partenaires féminines incluant des prostituées. Les relations comprennent des contacts corporels et des discussions à orientation sexuelle, mais ne s'accompagnent que rarement d'un acte sexuel complet en raison d'une impuissance qui s'aggrave.

Parallèlement, il cesse toute relation intime avec son épouse et d'importants conflits conjugaux et familiaux résultent de ses errances nocturnes et des dépenses élevées qu'elles entraînent. Il ne présente aucune évidence de détérioration cognitive, juge son propre comportement adéquat et refuse de le modifier et ne signale que de rares hallucinations visuelles élémentaires parfaitement critiquées.

Ce comportement d'hypersexualité dure plus de six ans, au cours desquelles sa MP continue de s'aggraver sous la forme de fluctuations motrices extrêmement abruptes et sévères, l'obligeant à fractionner et augmenter ses doses de LD, et de dyskinésies majeures. Ses troubles comportementaux sont finalement verbalisés et un lien avec son traitement antiparkinsonien est suspecté.

La bromocriptine est stoppée et la MP est stabilisée avec une association de LD à doses fréquentes et d'un inhibiteur de la cathé-chol-O-méthyltransférase (COMT).

Conjointement, l'hypersexualité s'atténue et disparaît complètement après quelques semaines.

Selon les études menées au début de l'année 2015, 2,6% à 7,2% des patients sous traitement dopaminergique sont affectés par ces troubles sexuels.

Tous les traitements dopaminergiques sont considérés comme des « éveillants sexuels », en particulier sous agonistes dopaminergiques.

Les troubles sexuels peuvent être de deux types :

- mécaniques

Ce sont des troubles qui sont en partie dépendants du système nerveux autonome. Ce qui se manifeste alors par des troubles de l'érection.

➤ Compulsifs

Il s'agit d'hypersexualité.

L'hypersexualité touche particulièrement les hommes.

L'hypersexualité repose sur une augmentation importante de la libido entraînant alors une augmentation du désir. Il y a une augmentation des sollicitations du parkinsonien pour un rapport sexuel, plusieurs fois par jour.

De plus, il peut y être associé un intérêt important pour les sites internet et / ou la lecture à caractères pornographiques, les sex shops, les prostituées ...

Dans les cas les plus sévères, elle peut entraîner de graves conséquences.

Il peut y avoir des conséquences judiciaires si le patient commet des actes de frotteurisme c'est-à-dire facilité à toucher les organes intimes d'une autre personne de manière à ce que la chose paraisse accidentelle, des actes d' exhibitionnisme, de zoophilie, de violences sexuelles ...

Mais aussi des conséquences au niveau privé. C'est un trouble qui peut avoir des résultats dévastateurs au sein du couple, parfois allant même jusqu'à la séparation ou le divorce du couple.

Il a été montré que les patient souffrant de cette hypersexualité ne sont pas forcément conscients de présenter ce trouble. Ils minimisent voire nient complètement avoir un comportement sexuel changé.

I.E.c Achats compulsifs

Ce trouble touche environ 5,7% des parkinsoniens.

Il s'agit d'un propension incontrôlée à faire des achats.

Ce sont des achats répétitifs, incontrôlés et excessifs pouvant conduire à des conséquences négatives financières importantes mais aussi au niveau familial et social.

Le patient éprouve une envie irrésistible d' acheter des choses non indispensables.

Malgré sa connaissance des conséquences, il continue ses achats avec possibilités d'actes illégaux.

Ces achats, une fois accomplis, sont peu ou pas utilisés et l'état d'excitation avant l'achat passe à un état de déception et de mal être après l'achat.

Ils sont, le plus souvent, sans intérêts et disproportionnés par rapport aux besoins du patient (vêtements à la mode, bijoux, électronique, cadeaux envers autrui ...).

De plus, il n'existe pas de limites de prix. La personne achète au delà de son budget, entraînant des pertes financières importantes où un sentiment de honte s'installera.

C'est donc un cercle vicieux, plus la personne achète plus elle ressent un mal être et moins elle sera enclin à parler de son problème.

Le plus souvent, ces patients souffrent de troubles de l'humeur, de troubles anxieux avec une difficulté de contrôle de l'impulsivité.

I.E.d Troubles alimentaires

Cas n°3 (Revue médicale suisse, 2008)

Mr X, 59 ans présente depuis six ans une MP akinéto-rigide et trémulante prédominant à l'hémicorps droit. Une association de lévodopa/carbidopa (Sinemet CR) 3x125 mg, puis 3x250 mg/j et pramipexole (Sifrol) 3x0,5 mg, puis 3x1 mg/j permet une excellente maîtrise du syndrome parkinsonien et le patient est stable durant toute la journée sous réserve d'un déblocage matinal prolongé. Il n'a aucun effet secondaire du traitement mais, depuis deux ans, il note un appétit accru et il grignote fréquemment entre les repas avec un enclin particulier pour les sucreries. La faim devient quasi permanente, il se réveille la nuit en raison d'un besoin impérieux de manger et il lui arrive de passer plusieurs heures dans sa cuisine à consommer d'importantes quantités d'aliments de toute sorte, de manière compulsive sans ressentir de satiété. D'un poids habituel de 70 kg pour 169 cm, il avait perdu 5 kg au début de sa MP. Depuis deux ans, il a pris 17 kg et son surpoids s'accompagne de difficultés à se déplacer, d'une dyspnée d'effort et, tout récemment, d'une aggravation du parkinsonisme. Il a dû changer sa garde-robe. Une réduction récente des doses de Sifrol a entraîné une légère diminution de sa boulimie mais pas de son poids.

Généralement, la MP s'accompagne d'une perte pondérale, qui peut chez certaines personnes évoluer vers la cachexie (diminution importante de l'état général d'une personne en rapport avec une dénutrition importante).
L'origine de cette perte n'a pas été réellement élucidée et de nombreuses hypothèses ont été proposées.

Pourtant, un ensemble de patients peut développer un trouble comportemental alimentaire entraînant une prise de poids.
Ces troubles alimentaires représentent environ 4,3% des personnes atteints de la MP.

Ils se caractérisent par un appétit exacerbé avec une recherche compulsive et excessive de nourriture s'accompagnant d'une prise de poids relativement importante.
La prise de poids peut être importante, allant de 5 Kg jusque parfois 20 Kg.

Ils peuvent être de deux types :

➤ La boulimie

Elle se caractérise par une ingestion compulsive, et sur un court laps de temps, d'une quantité de nourriture supérieure à celle que la plupart des gens peuvent absorber sur une période de temps équivalente.

La personne va alors recourir à plusieurs stratagèmes afin de limiter ou d'éviter la prise de poids : vomissements, laxatifs en excès, exercices physiques intenses, jeûne pendant 2-3 jours ...

➤ L'hyperphagie compulsive ou « binge eating »

Elle a les mêmes caractéristiques que la boulimie sauf sur un point : la personne ne va pas avoir un comportement de compensation pour éviter la prise de poids.

De plus, il existe un sentiment de perte de contrôle sur la nourriture lorsque ces

troubles alimentaires apparaissent en pleine crise.

Les crises peuvent apparaître, en moyenne, au moins deux fois par semaine.

De même, il a été mentionné que la quantité de nourriture est largement augmentée, hors crises.

Il existe une modification de la nourriture avec une utilisation abusive de sucreries.

Les patients décrivent même une tendance compulsive à s'alimenter pendant la nuit, alors qu'il n'y a aucune sensation de faim.

Ces troubles entraînent un sentiment de honte et de culpabilité, ce qui persuade le patient à garder ça secret.

L'arrêt ou la diminution du dosage du médicament mis en cause permet de diminuer ces troubles alimentaires, entraînant donc une perte de poids.

Un ré-équilibre alimentaire, ainsi qu'un suivi alimentaire par une diététicienne est recommandé.

Chacun de ces TCI peut donc provoquer de nombreux dégâts dans la vie du patient.

Ils peuvent être parfois bénéfiques pour la personnes comme une frénésie créatrice et artistique mais ils peuvent parfois entrainer de graves conséquences.

Un sentiment de honte empêche le patient de rapporter à son neurologue ou à son médecin traitant les symptômes décrits.

Il est donc important, face à ces troubles, de parler à son médecin et neurologue. Ce dernier va pouvoir ré-adapter le traitement.

Le ré-ajustement se fait de façon très minutieuse.

Si les troubles sont gênants mais restent raisonnables, le neurologue va réduire les doses. Parfois cela peut suffire à améliorer les troubles.

Par contre, si les troubles causent des dommages importants au niveau professionnel, privé ou social, comme par exemple, des pertes financières importantes ou des actes sexuels, l'arrêt du médicament en cause est obligatoire.

Ces TCI nécessitent donc une surveillance et une prudence dans la gestion du traitement.

II. Conseils au patient

La maladie de Parkinson est une maladie évolutive, il est donc important d'adapter le traitement médicamenteux tout au long de son évolution.

Chaque dosage et chaque nombre de prise de médicament est propre à chaque patient.

Le traitement mis en place est fonction des signes que le patient décrira au neurologue.

De plus, le neurologue adaptera le traitement en fonction du rythme de vie du patient : horaires du lever et du coucher, description des activités faites dans la journée ...

II.A Plan de prise et modalités d'administration

La bonne observance conditionne l'efficacité du traitement. Les horaires de prises sont donc très importants.

Au tout début de la maladie, les horaires de prises peuvent être moins strictes.

A contrario, dès que les complications motrices débutent, il est impératif de respecter les horaires de prises pour obtenir la meilleure mobilité possible.

De plus, il est important d'éviter l'automédication.

L'installation d'un traitement est progressive, il ne faut donc jamais interrompre un traitement sans avis médical, même si au début du traitement, l'effet bénéfique de ce dernier ne se fait pas sentir.

En cas d'oubli, il ne faut pas doubler la dose pour rattraper celle oubliée.

Ils sont à prendre à distance d'un repas excepté en cas d'intolérance digestive.

Les formes LP sont utilisées pour diminuer la fréquence d'administration, ce qui améliore l'observance, mais surtout pour avoir des taux plasmatiques de médicaments le plus linéaire possible.

Il ne faut ni ouvrir les gélules et ni mâcher les comprimés pour respecter les pharmacocinétiques de chaque traitement.

Il est possible d'utiliser des formes dispersibles en cas de troubles de la déglutition.

II.B Règles hygiéno-diététiques

Des règles hygiéno-diététiques sont à mettre en place afin d'optimiser au maximum l'effet bénéfique du traitement.

Ainsi, il est recommandé

- d'éviter la perte de poids
- de répartir les apports protéiques sur la journée
- de maintenir une activité physique adaptée : marche, natation ...
- de maintenir une activité cognitive et sociale

II.C Conseils au patient et à l'entourage

Un pilulier est à recommander pour faciliter la prise des médicaments.

Effectivement, cela permet d'organiser les prises et d'éviter les oublis.

Il existe même des piluliers électroniques, plus particulièrement pour les parkinsoniens dont les capacités cognitives sont affectées. Ils permettent une programmation simple de prises de médicaments avec une sonnerie forte pour ne pas oublier de prendre la dose prescrite.

Un carnet de surveillance est pratique pour y noter tout les désagréments dûs aux traitements avec l'heure de survenue, le type d'effet indésirable, la durée ...

Ce carnet sera ensuite donné au neurologue lors de la prochaine visite pour permettre s'il le faut un ré-ajustement.

Il est nécessaire d'adapter l'habitation afin

- de favoriser l'autonomie comme par exemple au niveau de la salle de bain, mettre une barre d'appui et / ou un tapis anti-dérapant ou utiliser un fauteuil avec des accoudoirs à la place du canapé qui est le plus souvent mou donc difficile à se relever
- d'éviter les obstacles à la marches pour éviter les chutes comme marquer les nez des marches, enlever les tapis, les meubles gênant un trajet ...

On peut proposer différentes aides :

- une aide à la marche

Le patient peut commencer par une canne qui permet, en plus, de rythmer la marche.

Lorsque la maladie se fait plus handicapante, un déambulateur peut être conseillé.

- une aide à l'habillage : il est préférable d'utiliser des vêtements amples où le boutonnage est facile. Il existe des enfile-bas, enfile-boutons ...

De plus, il est préférable d'utiliser des chaussures ne comportant pas de lacets mais plutôt d'utiliser des chaussures munies d'élastiques.

Le but étant que les patients ne se sentent pas diminués, qu'ils puissent être autonomes le plus longtemps possible.

Au fil des mois, l'évolution de la maladie progresse, les patients deviennent de plus en plus dépendants.

Du matériel médical peut alors être proposé afin d'aider le patient et aussi l'entourage pour qui le patient devient difficile.

Il peut y être proposé un lit médical lorsque le patient ne pourra plus monter les escaliers, une chaise percée, un élévateur pour la baignoire ...

Conclusion

Le Parkinson, maladie neurologique dégénérative, est en constante augmentation au vu de la croissance de la population vieillissante.

La maladie de Parkinson est incurable ; avec une progression au fil du temps. Aucun traitement, à ce jour, ne permet de stopper la progression de la maladie.

En revanche, grâce aux médicaments et notamment les médicaments dopaminergiques, la qualité de vie du patient est en nette amélioration, surtout durant les cinq à dix premières années.

Ils permettent aussi de réduire l'impact de la maladie sur l'espérance de vie. En effet, l'espérance de vie d'un patient souffrant de cette pathologie est très proche de celle de la population générale.

A contrario, de nombreux effets indésirables peuvent se manifester, notamment les troubles du comportements, phénomène encore trop peu connu.

Le profil physiopathologique est donc important avant d'instaurer un traitement : s'il s'agit d'un sujet plutôt jeune ou au contraire plutôt âgé, si la personne est plutôt stable dans sa vie ...

Chaque traitement mis en route est propre à chaque patient.

Malheureusement, le plus souvent, il est rare que le patient parle de ces troubles du comportement à son médecin, dû à un manque de connaissance ou tout simplement par honte. Ce qui peut parfois se révéler par des conséquences néfastes voire irrémédiables comme le vol, les tentatives de suicide, la faillite ...

C'est pourquoi il est important que le patient traité soit bien informé et n'hésite pas à parler avec son neurologue.

Il peut se tourner vers des associations, telle que France Parkinson, aussi bien pour s'informer, que pour connaître au mieux cette pathologie qui lui plus souvent est difficile à accepter pour le parkinsonien, de permettre au patient de ne pas se sentir seul et donc se replier sur lui même en dialoguant avec d'autres personnes atteintes.

C'est une maladie plutôt « complexe » qui est dure à accepter pour la personne atteinte.

Nous, en tant que pharmaciens, pouvons aussi aider le parkinsonien à la prise en charge de cette pathologie. Au fil des mois, nous allons être confrontés à l'évolution de la maladie. Etre à l'écoute du patient, l'aider à accepter sa maladie et à mieux vivre au quotidien font partie de notre devoir vis-à-vis de notre patient.

Cette accompagnement est au cœur de notre métier de pharmacien.

Bibliographie

- Le parkinsonien indépendant n°20 – Mars 2005
- Global healing center. Photo de mucuna pruriens
<http://www.globalhealingcenter.com/natural-health/mucuna-pruriens-and-brain-health/>
- Histoire des sciences médicales – Tome XXX – n°2 – 1996
Histoire de la maladie de Parkinson par Richard Khalil. 215 – 220 - 225
- Wikipédia. Page de garde du traité de J. Parkinson
https://fr.wikipedia.org/wiki/Histoire_de_la_maladie_de_Parkinson
- France Parkinson
<http://www.franceparkinson.fr>
- Defebvre L. et Verin M., La maladie de Parkinson, Masson. 2007 1-215
- Wikipédia. Schéma des noyaux gris centraux
https://fr.wikipedia.org/wiki/Ganglions_de_la_base
- Le moniteur des pharmacies – n°2874 – Mars 2011
- Institut du cerveau et de la moelle épinière – Journée mondiale de la maladie de Parkinson – Avril 2012
- Defebvre L. et Verin M., La maladie de Parkinson, Masson. 2007 1-215
- Institut national de la santé et de la recherche médicale – Février 2015
Jean-Christophe Corvol et Stéphane Hunot
<http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/maladie-de-parkinson>
- Wikipédia
https://fr.wikipedia.org/wiki/Maladie_de_Parkinson
- Haute Autorité de Santé – Guide du parcours des soins – Maladie de Parkinson – Juin 2014
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_parkinson.pdf
- Collège des enseignants de neurologie – Maladie de Parkinson
- Defebvre L. et Verin M., La maladie de Parkinson, Masson. 2007 1-215
- K. Dujardin et L. Defebvre, Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés, Masson. 2007

- Defebvre L. et Verin M., La maladie de Parkinson, Masson. 2007, 45-60
- Collège des enseignants de neurologie – Maladie de Parkinson
- GSK – La maladie de Parkinson
- Vidal recos – 5e édition, Recommandation en pratique – 2014, 1720 – 1733
- Anti-parkinsoniens, Le moniteur des pharmacies – n°3006 – Novembre 2013
- Thériaque, Banque de données sur le médicament
<http://www.theriaque.org>
- Cours de troisième et quatrième année de Pharmacie – 2011 – 2012 – 2013
- Cours de pharmacologie clinique en ligne, Les antiparkinsoniens – Strasbourg – 2008
http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap8-Antiparkinsoniens_2008.pdf
- Faculté de médecine de Strasbourg, module de pharmacologie clinique – Les Anti-parkinsoniens – 2004 / 2005
http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap8-Antiparkinsoniens_2008.pdf
- Willoquet G, Talbert M, Gervais R, Guide pharmaco, 6e édition. Edition Lamarre, 2006
- Fabienne Ory-Magne, Christine Brefl-courbon, Olivier Rascol, Les agonistes dopaminergiques – Volume 1 n°5 – Septembre 2009
http://www.jle.com/fr/revues/nro/e-docs/les_agonistes_dopaminergiques_282546/article.phtml?tab=texte
- Instituts des neurosciences cliniques de Rennes – Maladie de Parkinson en 2015
- Le moniteur des pharmacies n° 3006 – Anti-parkinsoniens, Novembre 2013
- France Parkinson
<http://www.franceparkinson.fr>
- RCP des médicaments dopaminergiques étoffés : Risque de troubles compulsifs – Revue Prescrire, Avril 2013
- Association des groupements parkinsoniens de la Loire – Maladie de Parkinson et sexualité – Novembre 2012
<http://agpls.fr/2012/11/02/maladie-de-parkinson-et-sexualite/>

- Bonnet, A.M Hergueta, La maladie de Parkinson au jour le jour. 2007
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM),
Médicaments dopaminergiques – Mise à disposition d'un dépliant d'information
destiné eux patients et à leur entourage – Avril 2011
<http://www.anism.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Medicaments-dopaminergiques-Mise-a-disposition-d-un-depliant-d-information-destine-aux-patients-et-a-leur-entourage-Communique>
- Revue neurologique – Volume 168 n°2, Février 2012 (143 – 145)
- Institut Fédératif des Addictions Comportementales
<http://www.ifac-addictions.fr>
- D. Maltête, Le trouble du contrôle des impulsions : Prévenir et dépister
précocément – Volume 15 n°147, Avril 2012
- J. Boutillier, Troubles alimentaires
<http://www.troublesalimentaires.org>
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM),
Troubles du comportement observés avec des médicaments dopaminergiques
indiqués essentiellement dans la maladie de Parkinson ou le syndromes des
jambes sans repos – Point d'information – Juillet 2009.
- Vidal d'Officine – La maladie de Parkinson
<http://www.vidalofficine.fr>
- D. Vital Durand, C. Le Jeune, Guide pratique des médicaments Dorosz - 2015

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : Poyer
Prénom : Constance

Titre de la thèse : Les médicaments dopaminergiques : Intérêts et risques dans la maladie de Parkinson.

Mots-clés : tremblement, dopamine, fluctuations motrices, médicaments dopaminergiques, jeu pathologique, dépression

Résumé :

La maladie de Parkinson est une pathologie neurodégénérative, d'évolution progressive. C'est une pathologie qui au fil du temps devient de plus en plus invalidante, que ce soit au niveau physique ou mental.

Pour palier à ce handicap et permettre un meilleur confort dans la vie du patient, les médicaments dopaminergiques interviennent dans la mise en place du traitement.

Cependant, des troubles du comportement peuvent se développer brusquement chez les patients atteints de cette maladie. Jeu pathologique, hypersexualité, achats compulsives ou encore troubles alimentaires ont été rapportés.

Ces troubles du contrôle de l'impulsion sont le plus souvent sous-évalués et peuvent avoir des conséquences néfastes sur la vie du patient. Ils sont réversibles après ajustement thérapeutique.

Il est donc primordial de tenir compte du traitement médicamenteux afin d'améliorer les symptômes moteurs mais aussi les troubles du comportement.

Membres du jury :

Président : Chavatte Philippe, professeur agrégé en Chimie thérapeutique, Lille 2

Assesseur(s) : Dine Thierry, professeur agrégé en Pharmacie clinique, Lille 2

Membre(s) extérieur(s) : Mascout Daniel, pharmacien, Louvroil