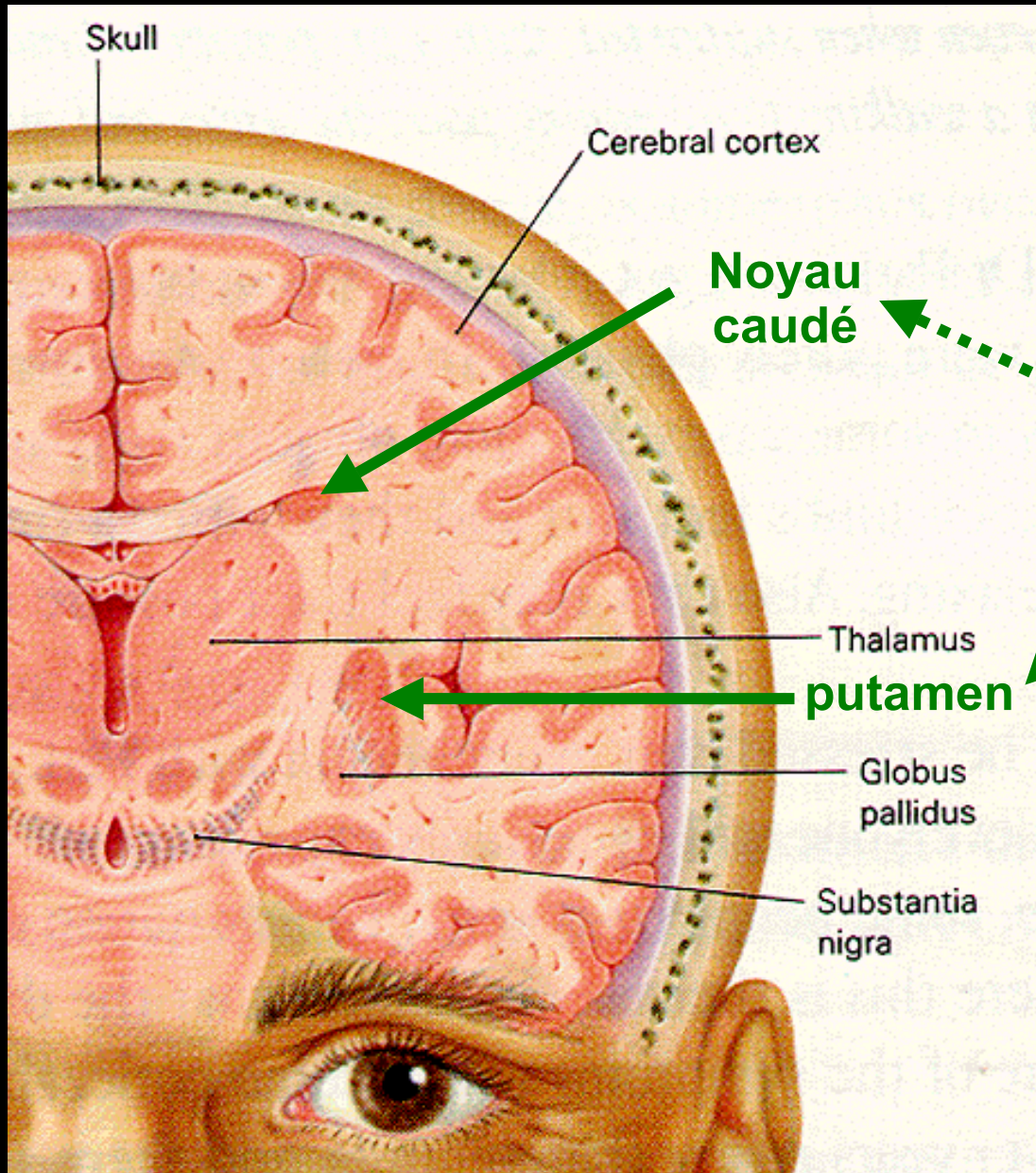


Pharmacologie du système nerveux

Chapitre 3

Les traitements des troubles moteurs





substance
noire

↓ (+/-)

striatum

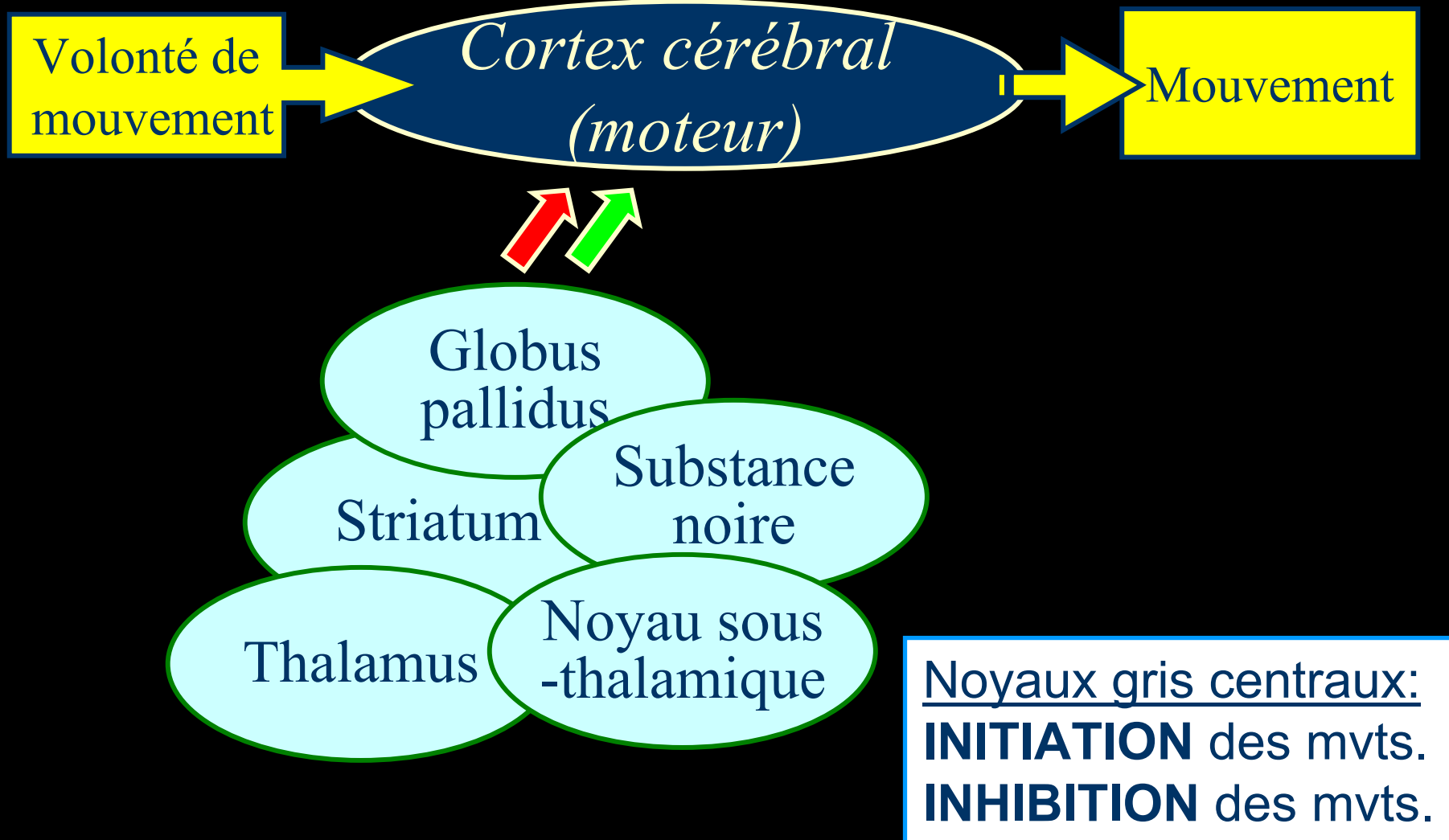
↓ (-)

globus pallidus

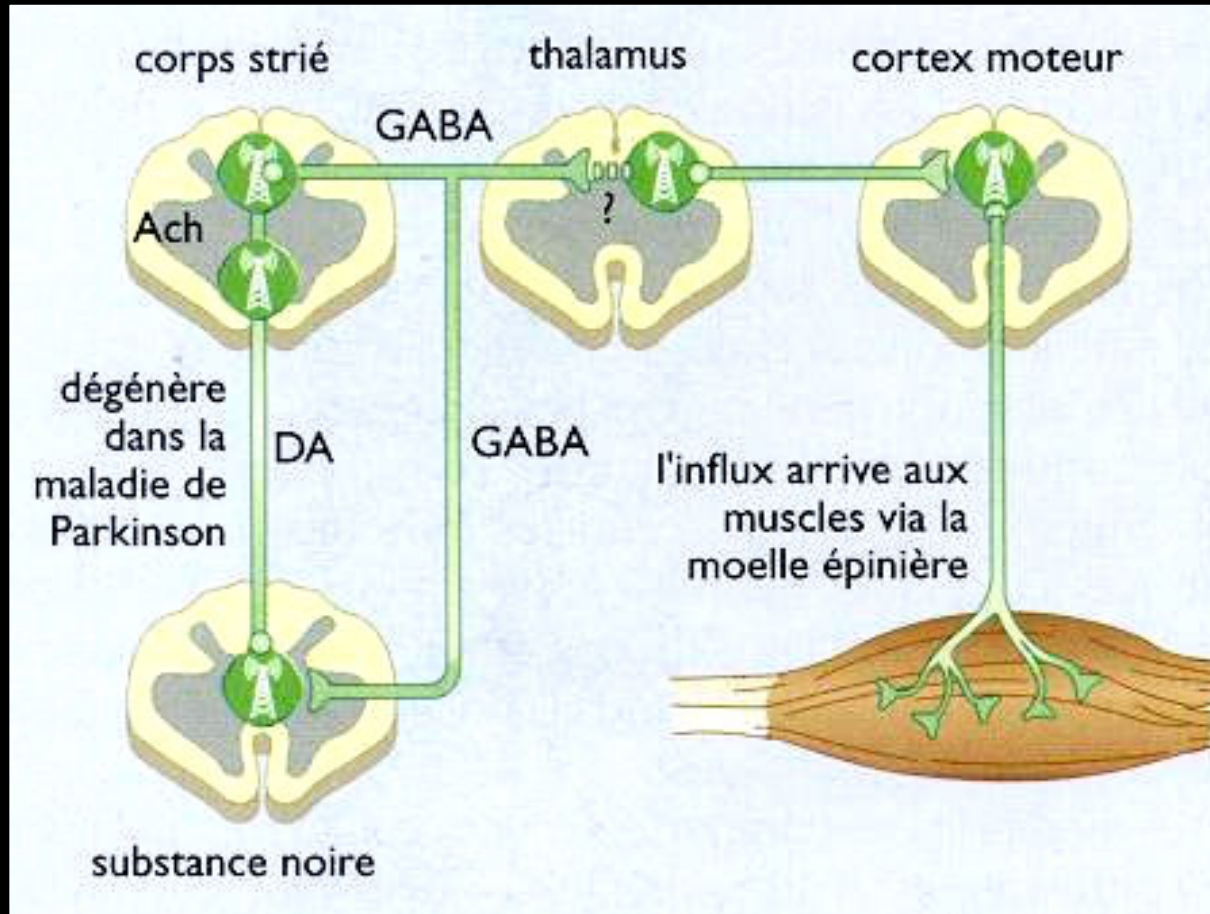
↓ (-)

cortex moteur

Noyaux gris centraux : modulateurs des activités motrices



Noyaux gris centraux : modulateurs des activités motrices



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

Les troubles moteurs :

Tremblements :

- Mouvement rythmique rapide
- Causes multiples : lésion cervelet, tronc cérébral, maladie de Parkinson, manifestation toxique (médicaments, alcool...)

Maladie de Parkinson :

- Tremblement au repos
- Rigidité, instabilité posturale
- Difficulté de réaliser un mouvement volontaire (**bradykinésie**)

+ troubles psychologiques
(démences, dépression,
troubles de la mémoire)

Triade du Parkinson : akinésie - rigidité - tremblement

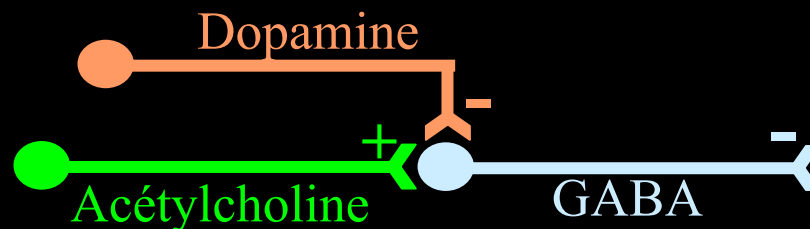
Autres troubles moteurs :

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

Maladie de Parkinson :

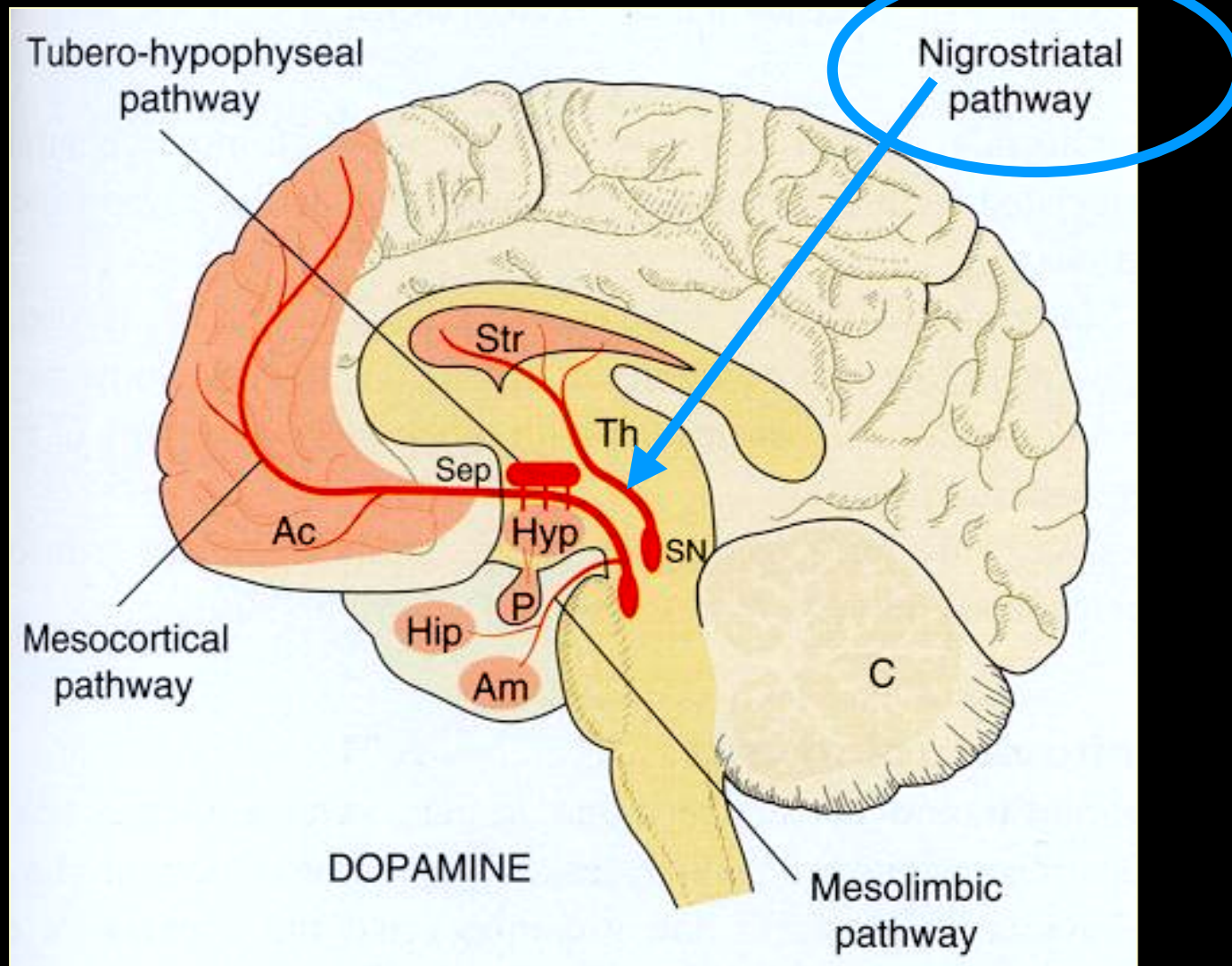
Bases biochimiques

- Diminution des taux de **dopamine** dans le striatum, suite à une dégénérescence des neurones dopaminergiques (corps cellulaires dans la **substance noire**, terminaisons dans le **striatum**)
 - Au terme de la maladie, la perte atteint 90%
 - Une diminution de 50% est asymptomatique
 - Les symptômes apparaissent si perte de 70%
 - Bonne corrélation entre perte de dopamine et bradykinésie
- Ces neurones dopaminergiques assurent un contrôle inhibiteur sur les neurones **GABAergiques** du striatum (lesquels sont sous un contrôle excitateur cholinergique)

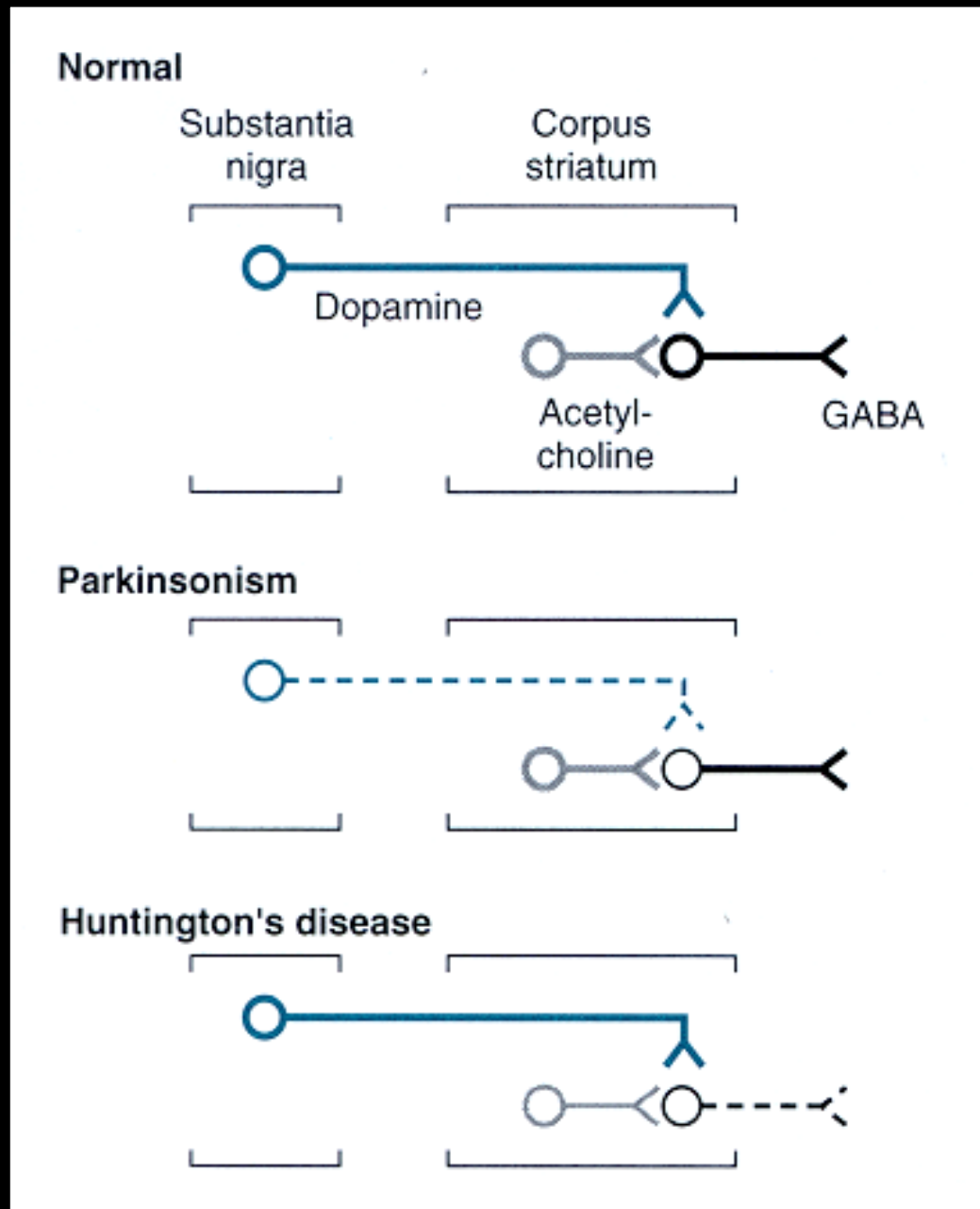


Maladie de Parkinson :

Bases biochimiques

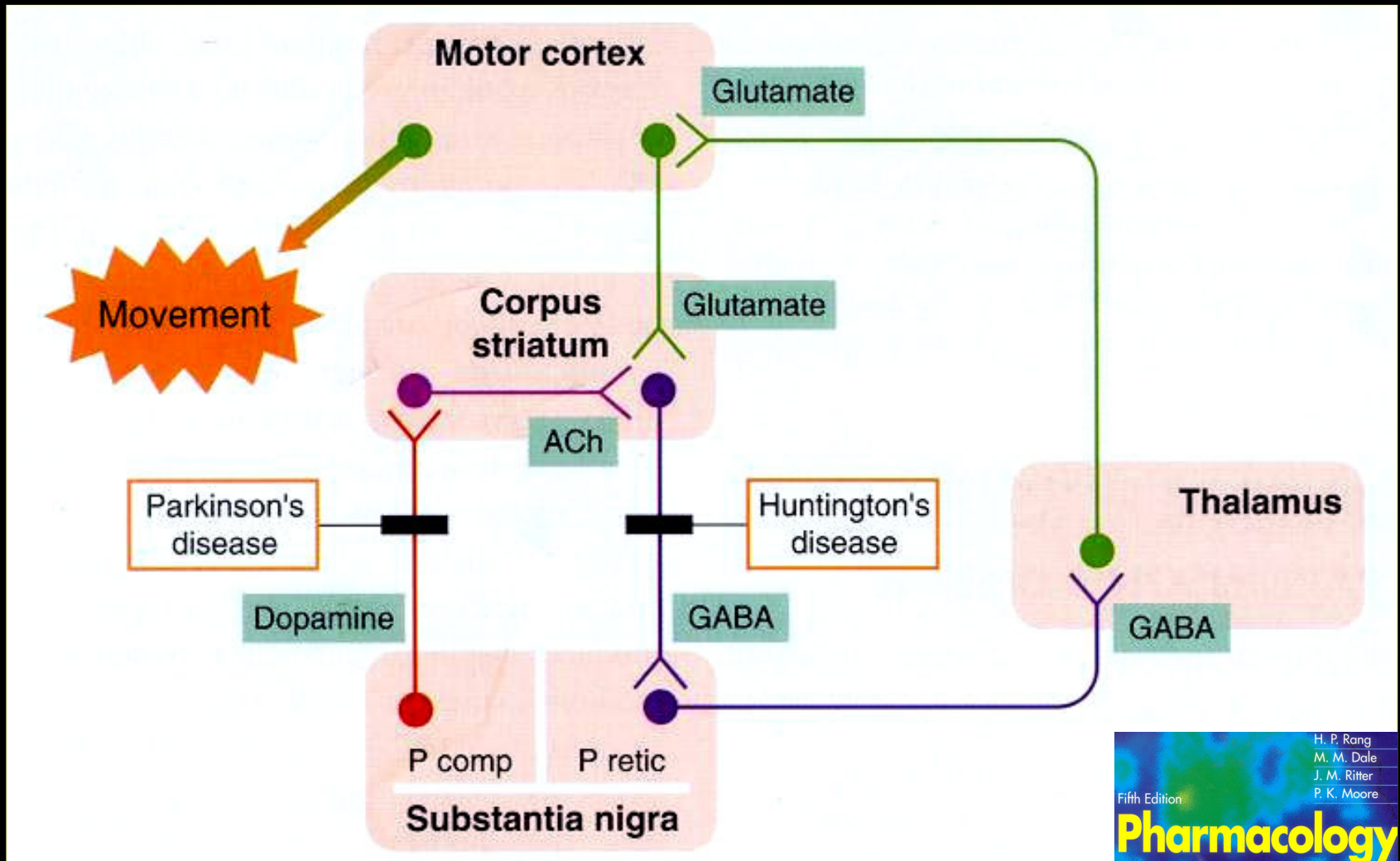


Dégénérescence des voies dopaminergiques / cholinergiques dans la maladie de Parkinson ou la maladie de Huntington



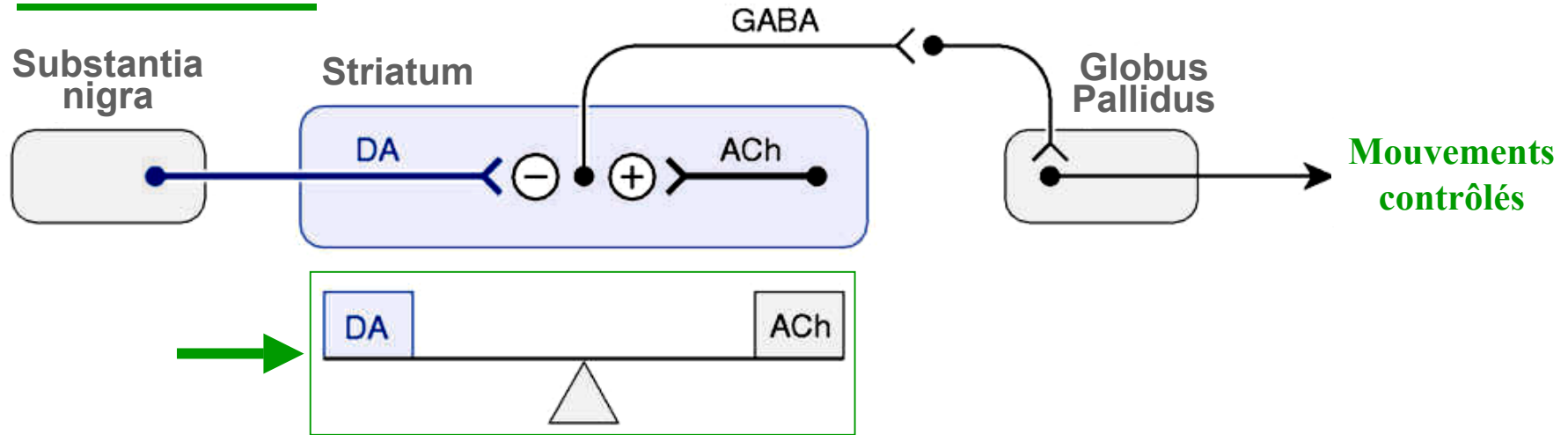
Katzung, 1998

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

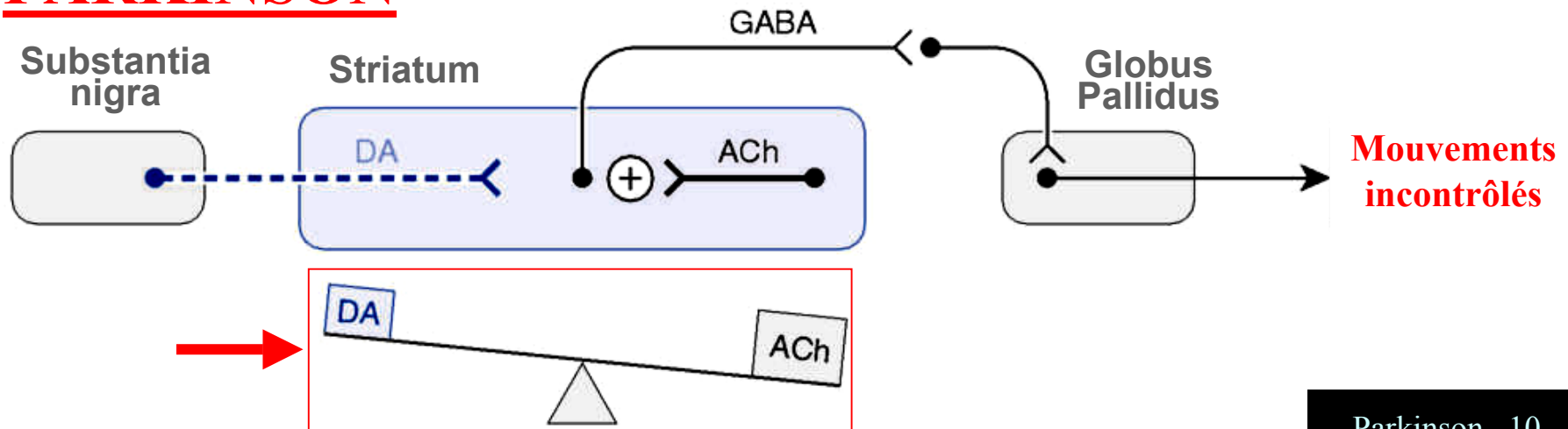


Parkinson : déséquilibre dopamine/acétylcholine

NORMAL



PARKINSON



Traitement pharmacologique de la maladie de Parkinson

But

- Amélioration de la **qualité de vie**.
- Les traitements sont uniquement **symptomatiques**. Pas curatifs.
- Le choix du traitement et le dosage à ajuster pour chaque patient.

Stratégie

- Corriger la balance dopamine / acétylcholine
 - **Activation** directe ou indirecte de la transmission **dopaminergique**
 - **Inhibition** de l'effet de l'**acétylcholine**

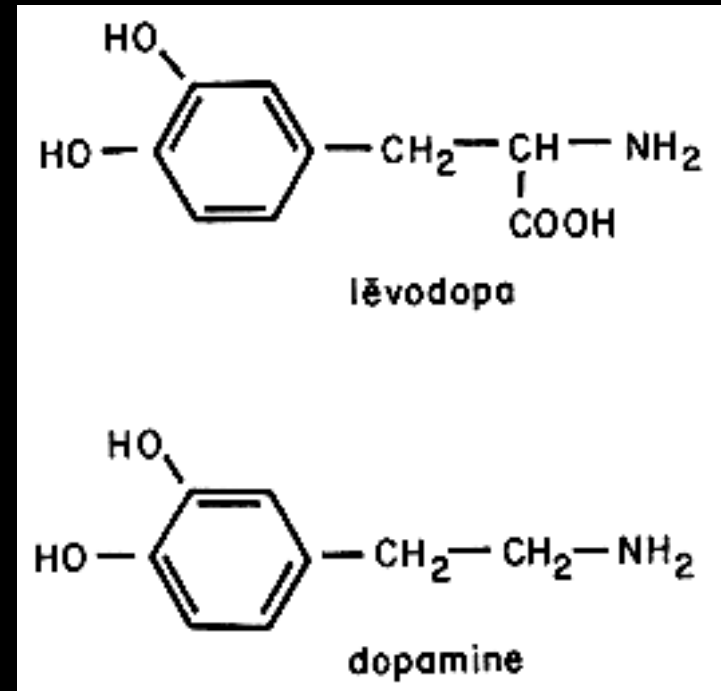
Les classes d'agents thérapeutiques de la maladie de Parkinson

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

*Uniquement
symptomatiques !*

Augmenter la transmission dopaminergique : la L-DOPA

- L-DOPA (lévodopa) : isomère L de la DOPA, le **précurseur** naturel de la dopamine
- Développement en 1969-1970, aujourd'hui la thérapeutique la plus efficace de la maladie de Parkinson
- Administration orale. Acide aminé neutre, passage des barrières digestive et hématoencéphalique par des mécanismes de **transport actif** (transport des acides aminés aromatiques). **Saturable** et sujet à compétition (cfr protéines alimentaires!!!)

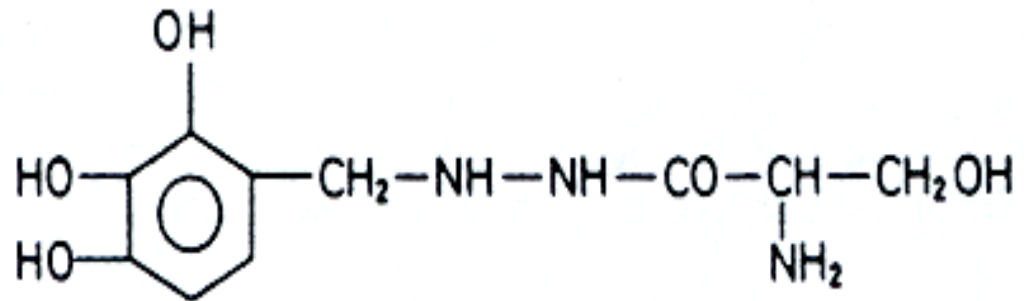


L-Dopa : Pharmacocinétique

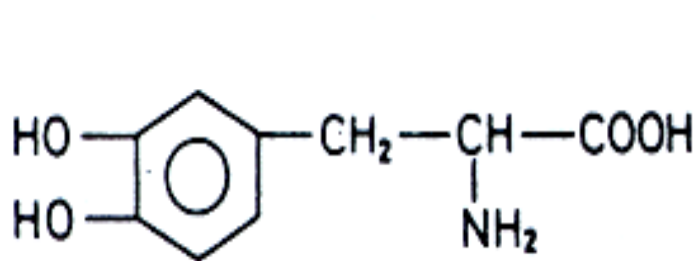
- Bonne **absorption** (active) au départ du tube digestif
- **Doses élevées** parce que seulement 1 % atteint le site d'action
- Effet de **premier passage** important
- Important **métabolisme** hépatique + autres tissus par la **DOPA décarboxylase** en dopamine
- L-DOPA secrétée dans les urines inchangée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

La L-DOPA est donc une **Prodrogue** convertie en dopamine par **décarboxylation** enzymatique. Afin de prévenir la décarboxylation rapide dans les tissus périphériques, nécessité d'associer un **inhibiteur de décarboxylase** à activité exclusivement périphérique (**carbidopa**, **bensérazide**). En Belgique, la L-DOPA n'est disponible que en **association** avec inhibiteur.

L-DOPA et inhibiteurs de décarboxylase périphérique

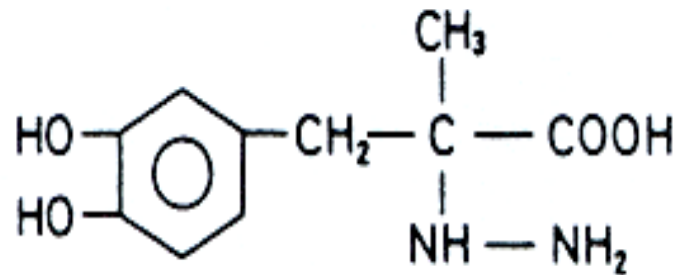


bensérazide



lévodopa
(L-dopa)

(L-dihydroxyphénylalanine)



carbidopa

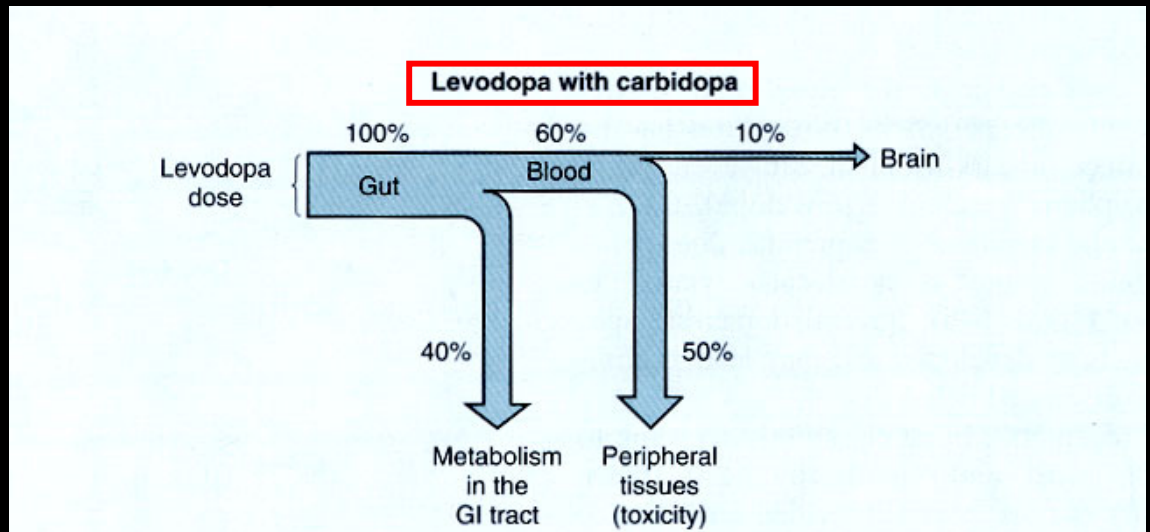
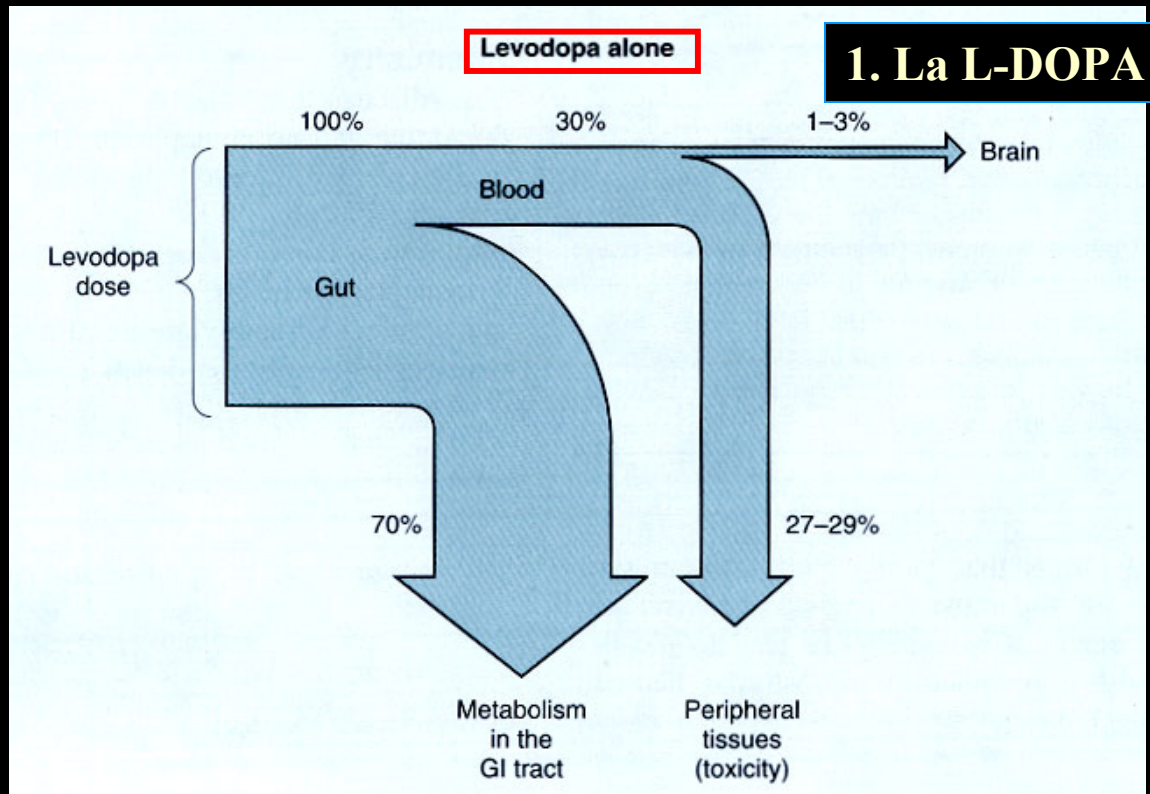
(inhibiteurs de la L-dopa décarboxylase)

Effet de la co-administration de carbidopa sur la disponibilité cérébrale de L-DOPA.

La disponibilité augmente jusque 10 x, permettant de réduire de 5 à 10 x la dose administrée.

La diminution de production de dopamine en périphérie prévient l'apparition de certains effets indésirables (nausée & vomissements)

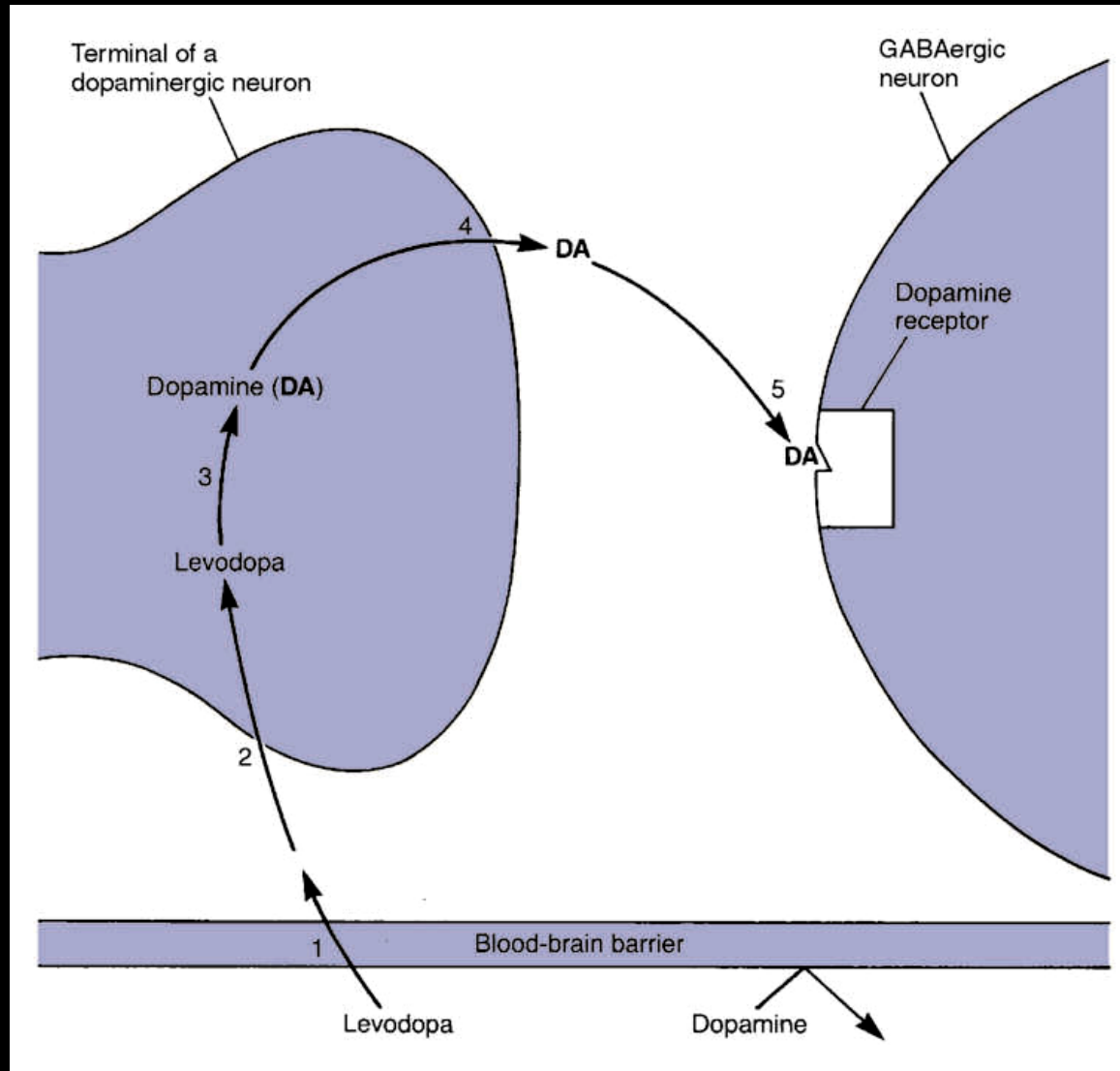
1. La L-DOPA



Levodopa : Mécanisme d'action

1. La L-DOPA

- Passe la **barrière hémato-encéphalique**
- Captée au niveau des terminaisons nerveuses des **cellules dopaminergiques résiduelles**
- Convertie en dopamine par une **decarboxylase**, dont l'activité est favorisée par la **pyridoxine** (vitamine B6)
- Nécessite une activité dopaminergique résiduelles (favorise la **synthèse** de dopamine dans le striatum par apport de substrat).



Effets de la L-DOPA sur les symptômes de la maladie de Parkinson

Efficace sur la plupart des symptômes moteurs :

- Effets rapides sur la bradykinésie et sur la rigidité
- Réduction progressive du tremblement
- Moins efficace pour éliminer l'instabilité posturale.
(implications d'autres neurotransmetteurs ?)

Effets de la L-DOPA sur le comportement

- Amélioration de l'humeur et de l'impression de bien-être chez le patient parkinsonien

L-DOPA : en pratique

1. La L-DOPA

- **L-DOPA** : demi vie : 1 à 3 heures (pic sanguin 1 à 2 heures après 1 seule prise).
- Les **inhibiteurs** benzérazide et carbidopa ont une demi-vie de 2 heures
- **En combinaison** :
 - Les formes commerciales :
 - rapport carbidopa/L-DOPA de 1:4 ou 1:10
 - rapport benzérazide/L-DOPA de 1:4
 - **Posologie** initiale : 25 mg carbidopa/**100 mg L-DOPA**, trois fois par jours
 - **Plus tard** : augmentation de la dose de L-DOPA jusqu'à 25 mg carbidopa/**250 mg L-DOPA**, trois à quatre fois par jours
 - Aussi : **formulation prolongées**. Peu justifiées au début, permettent de prévenir les fluctuations après usages prolongés.
 - HBS (Hydrodynamically Balanced System) : flotte dans l'estomac et libère les principes actifs en 6-8 heures
 - CR (control Release) : matrice de polymères libère les principes actifs en 2-2,5 heures.

L-DOPA /inhibiteur de décarboxylase : Effets secondaires

– Troubles gastrointestinaux :

- Pq? Stimulation du **centre du vomissement** par la dopamine
- Symptômes : (jusqu'à 80 % des patients, au début du traitement)
anorexie, nausée, vomissement
- **Prévention** : fractionner les prises (aussi formes retard), + antiacides, prise pendant repas...
- **Tolérance** : ces troubles s'atténuent en quelques semaines (ou avec dompéridone)

– Effets cardiovasculaires :

- Pq? Activation des récepteurs β -adrénergiques
- Symptômes : **tachycardie, risque faible d'arythmie, hypertension**
- Risque **d'hypotension orthostatique**(chez 30 % des patients)
- **Prévention** : Ne pose problème que chez les patients 'à risque'.
Antagoniste des récepteurs β -adrénergiques (propranolol), fractionner les prises
- **Tolérance** : ces troubles s'atténuent en quelques semaines

L-DOPA /inhibiteur de décarboxylase : Effets secondaires

- **Endocrinien:**

Inhibition de la production de prolactine (par stimulation dopaminergique au niveau de la voie tubéro-infundibulaire)

- **Dyskinésies (mouvements anormaux, souvent de la face) :** en fonction de la dose et de la durée du traitement (50% après 1 an, 75% après 5 ans). Liés aux taux élevés de dopamine et aux variations de ces taux entre les prises. Prévention : formes retard, diminuer la posologie en associant à d'autres traitements (agonistes dopaminergiques, amantadine).
- **Akinésie (fluctuation de la réponse clinique au traitement) :** apparition en fin de dose ou très aléatoire (effet ON-OFF)
- **Troubles psychiques :**
 - Troubles cognitifs,
 - Troubles de la personnalité psychoses, confusion, hallucination, anxiété

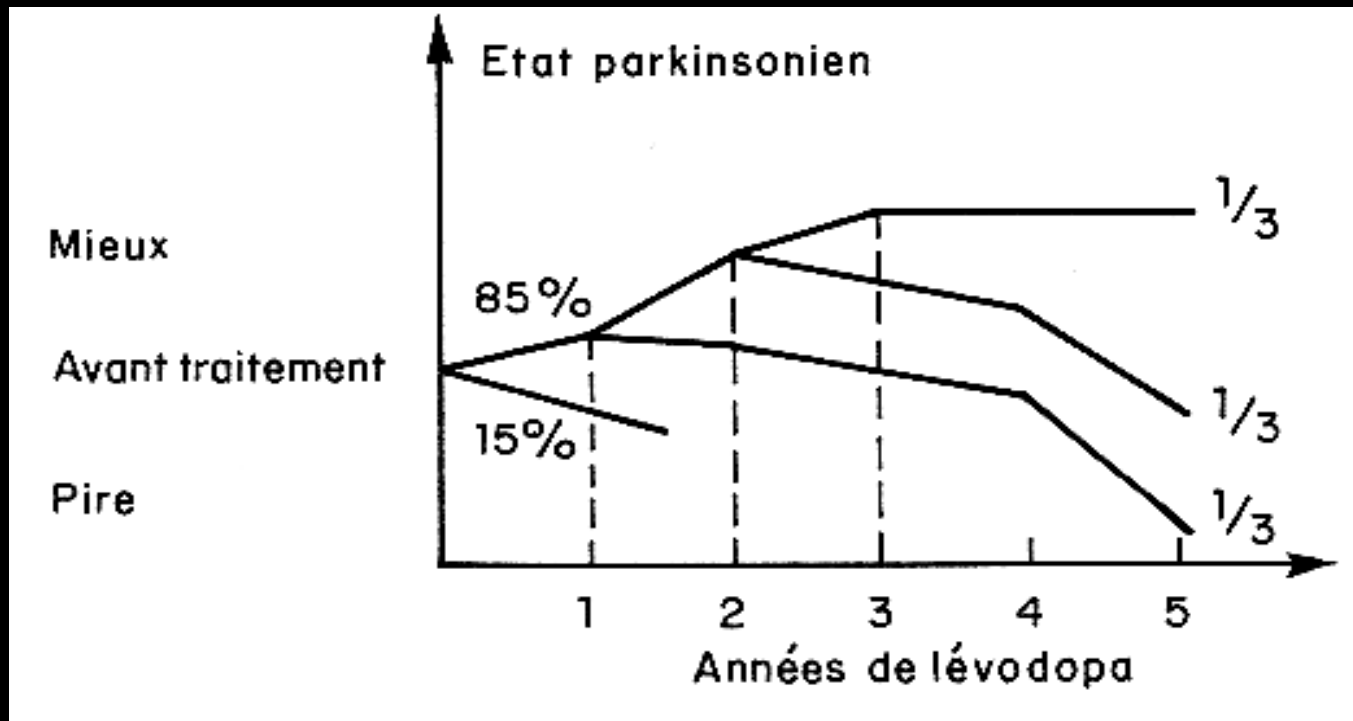
L-DOPA :

Contre-indications et usages difficiles

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

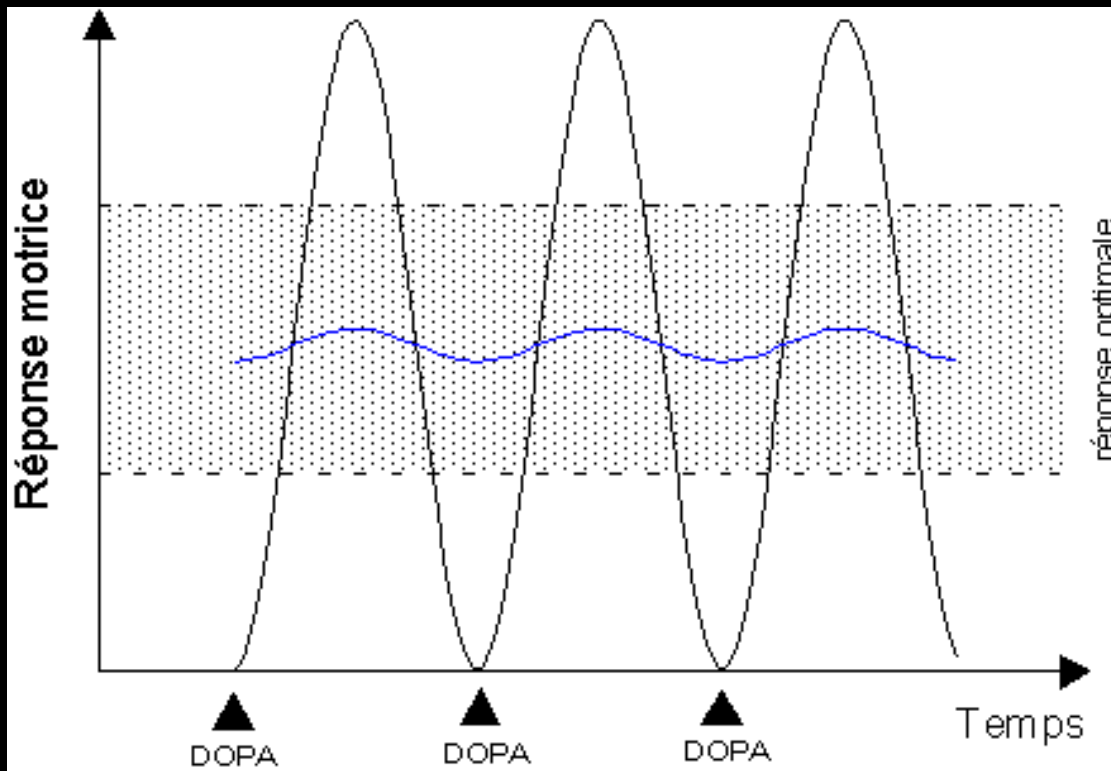
Évolution de la thérapie par L-DOPA

- diminution de l'efficacité
- apparition de dyskinésies
- phénomènes ON-OFF (10-15 minutes)



Fluctuations de réponses à la L-DOPA

Modification de la réponse thérapeutique au traitement par la L-DOPA selon un mode discontinu (ici 3 prises par jour), au cours de l'évolution de la maladie.



Dans les premières années, les capacités de stockage neuronales suffisent à amortir la cinétique plasmatique de la L-DOPA : la réponse motrice est optimale (tracé bleu).

Plus tard, l'état moteur tend à suivre précisément les variations plasmatiques de L-DOPA, oscillant entre akinésie et dyskinésies (en noir).

Traitement des fluctuations de réponses à la L-DOPA

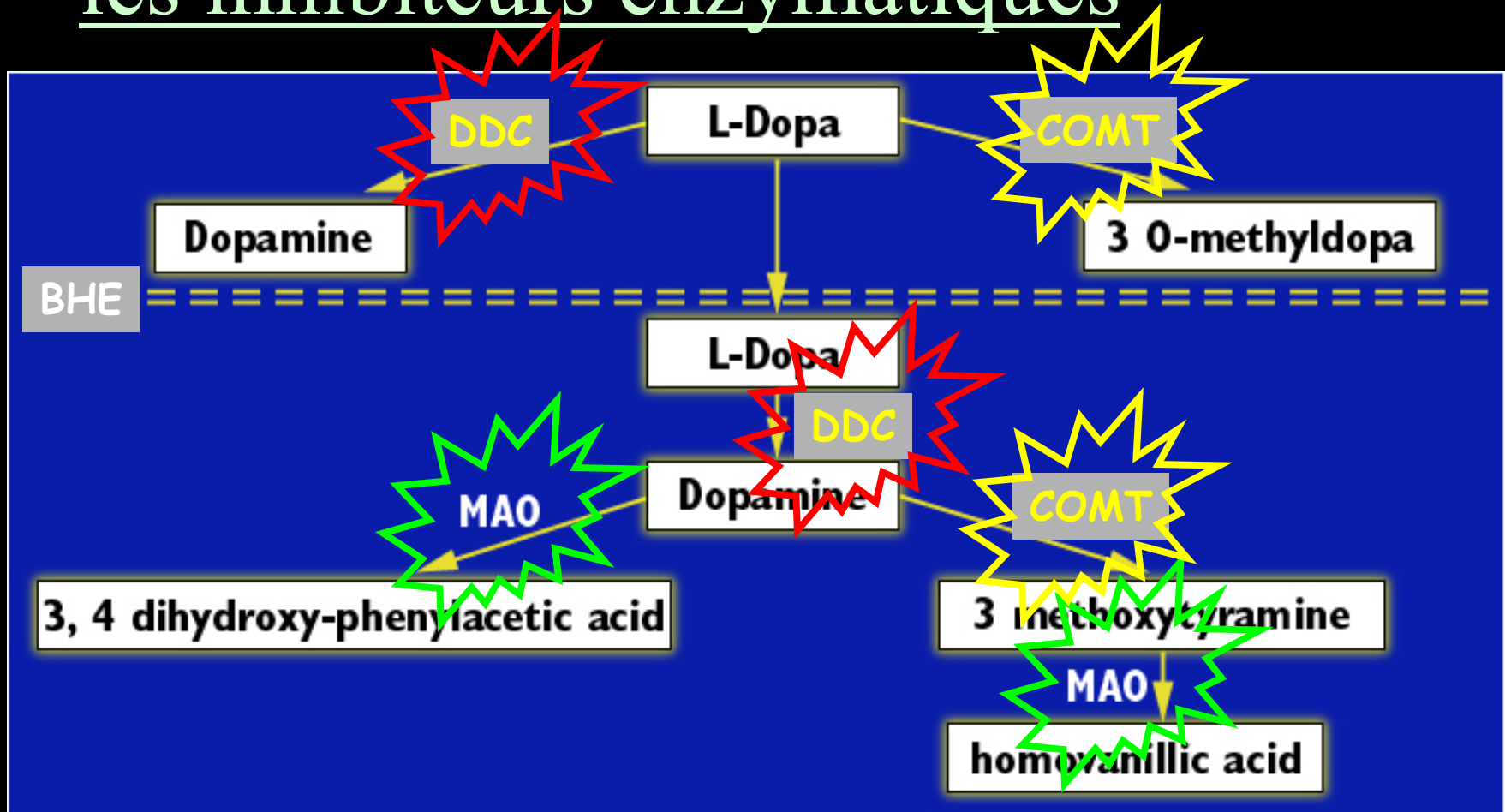
- Fractionner les doses : efficace sur l'akinésie de fin de dose et les mouvements anormaux involontaires
- Changer les formes galéniques : l'association de formes retard et rapide (dispersibles) permet d'améliorer les effets on/off
- Un régime alimentaire pauvre en protéines, peut chez certains patients, d'améliorer les fluctuations.
- Recourir aux associations :
 - Les agonistes dopaminergiques sont très employés pour renforcer et prolonger l'action de la LDOPA
 - Les I-COMT stabilisent les taux plasmatiques de la LDOPA. Ils réduisent les akinésies de fin de dose, les effets on/off mais peuvent augmenter les mouvements anormaux involontaires.
 - Les IMAO-B ont une action agoniste dopaminergique mais leur action est faible.

L-DOPA : Interactions alimentaires et médicamenteuses

- **Les neuroleptiques** : incompatibilité pharmacologique étant donné l'activité antagoniste des neuroleptiques sur les récepteurs dopaminergiques
- **Les inhibiteurs de monoamine oxydases (IMAO)** : Risque d'hypertension : La L-DOPA peut augmenter la production des autres catécholamines dont l'élimination est assurée par les MAO
- **Les anticholinergiques** : incompatibilité pharmacologique (éviter de contrôler la balance dopamine/acétylcholine des deux côtés) + ralentissement vidange de l'estomac et altération cinétique résorption L-DOPA
- **Les aliments riches en protéines** : diminution de l'absorption de L-DOPA par compétition avec certains acides aminés aromatiques au niveau du transport actif intestinal
- **Les suppléments de fer** (oxydation de la L-DOPA dans le tube digestif)
- **La vitamine B6 (Pyridoxine)** : co-facteur des décarboxylase, favorise la décarboxylation périphérique de la L-DOPA (sauf si inhibiteurs co-administrés)
- **(Résérpine** qui vide des stocks de catécholamines) antihypertenseur désuet.

2ème groupe de médicaments : les inhibiteurs enzymatiques

2. Inhib enz.



DDC : Dopa décarboxylase

MAO : Monoamine oxydase

COMT : Catéchol O-méthyl transférase

BHE : Barrière hématoencéphalique

Métabolisme de la L-DOPA

NEW

Inhibiteur de COMT

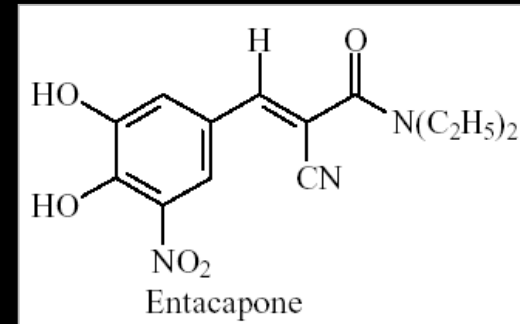
2. Inhib enzym.

(catéchol-*O*-méthyltransférase)

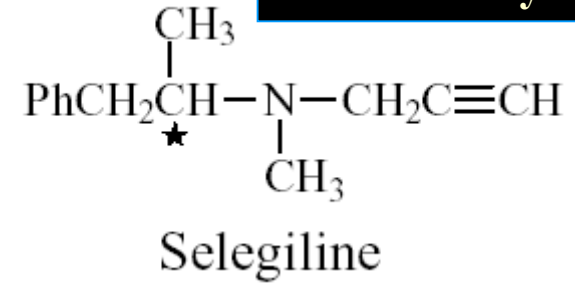
Entacapone

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

- Inhibiteur de la COMT au niveau périphérique
- Utilisé uniquement en adjuvant de la L-DOPA + inhibiteur de la décarboxylase.
- Complète l'effet des inhibiteurs de décarboxylase sur l'efficacité de la L-DOPA
- Nécessite de réduire les doses de L-DOPA (de 10 à 30 %)
- Intérêt : essentiellement chez les patients présentant des fluctuations de l'activité de la L-DOPA 'en fin de dose'
- Effets secondaires :
 - liés à la potentialisation de la transmission dopaminergique, et témoignent de la nécessité de diminuer les doses de L-DOPA (dyskinésie, nausées, anorexie)
 - troubles gastrointestinaux (diarrhée)
- Posol. 200 mg à prendre avec chaque dose de lévodopa (max. 2 g p.j.) Parkinson 27



Prévenir la dégradation de la dopamine : la sélégiline



- Inhibiteur irréversible de la **monoamine oxidase B** (MAO-B)
 rappel : MAO-B, responsable de la dégradation de la dopamine
 MAO-A, responsable de la dégradation de la sérotonine & noradrénaline
 Note : il est indispensable que l'IMAO soit spécifique des MAO-B, sinon crises hypertensives par accumulation périphérique de noradrénaline.
- Permet de **retarder** l'utilisation de L-DOPA
- Également en **association** avec L-DOPA
- Effets indésirables : Digestifs (nausées), vertiges et insomnies
- Administration orale (2 x 5 mg/j)
- Serait **neuroprotecteur** et ralentirait la progression de la maladie

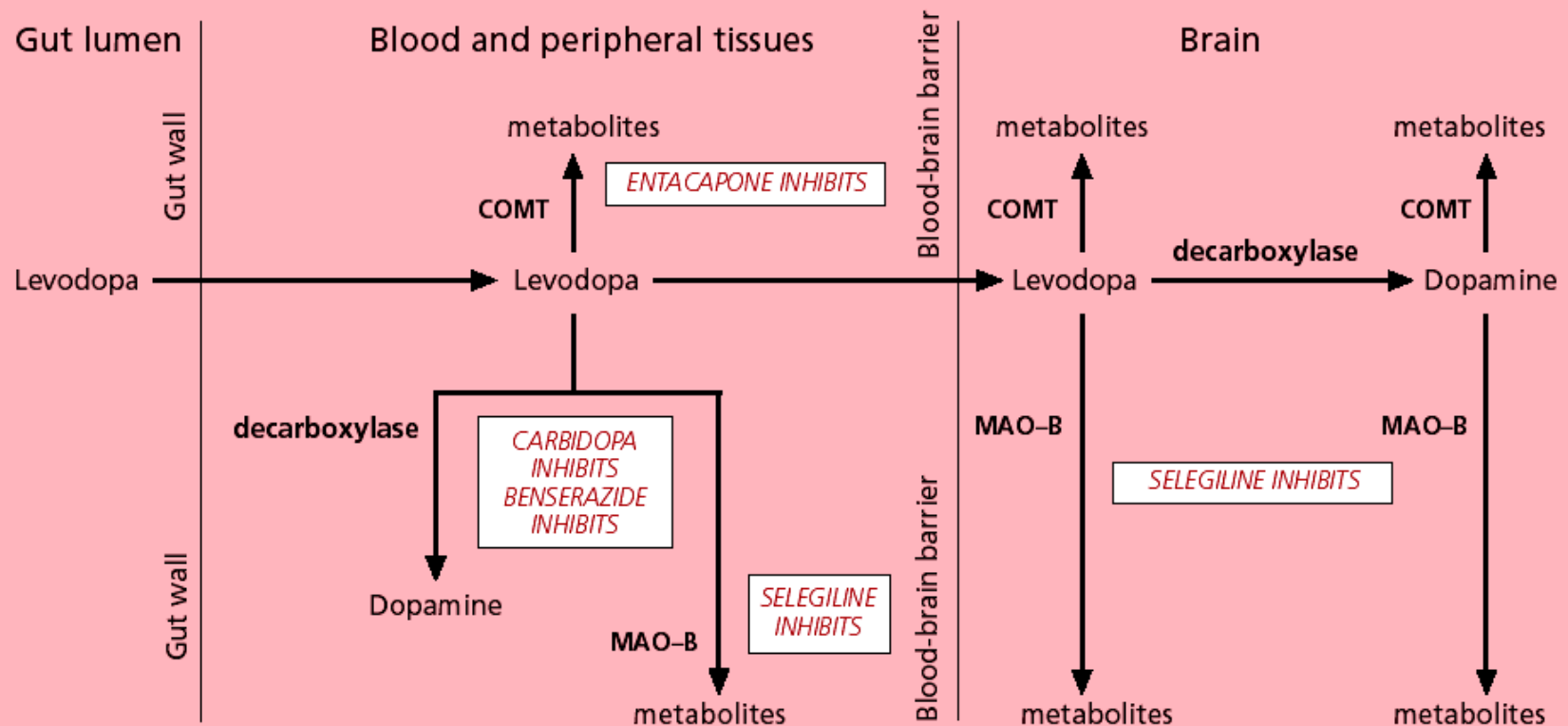
Note : L'arrêt du traitement doit se faire de manière progressive !

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

2. Inhib enzym.

Fig. 1

Drugs affecting the metabolism of levodopa



Enzymes in bold

COMT = catechol-O-methyltransferase

MAO-B = monoamine oxidase B

Drugs which alter metabolism in boxed red italics

3ème approche pour favoriser la transmission dopaminergique :

les agonistes des récepteurs dopaminergiques

- Action directe
- Importance évidente des récepteurs D2 (et peut-être D1)
- Ne dépend pas de l'activité résiduelle des neurones dopaminergiques ($> <$ L-DOPA)
- Pas de compétition de résorption (aliments)
- Monothérapie ou association (retarde ou diminue les fluctuations et les dyskinésies observées avec la L-DOPA)
- Effets secondaires : analogie avec L-DOPA

Agonistes utilisés :

1. **Apomorphine**
2. Dérivés de l'ergot : **bromocriptine** et **pergolide**
3. Non-ergot : **pramipexole** et **ropinirole**

Favoriser la transmission dopaminergique : les agonistes des récepteurs dopaminergiques

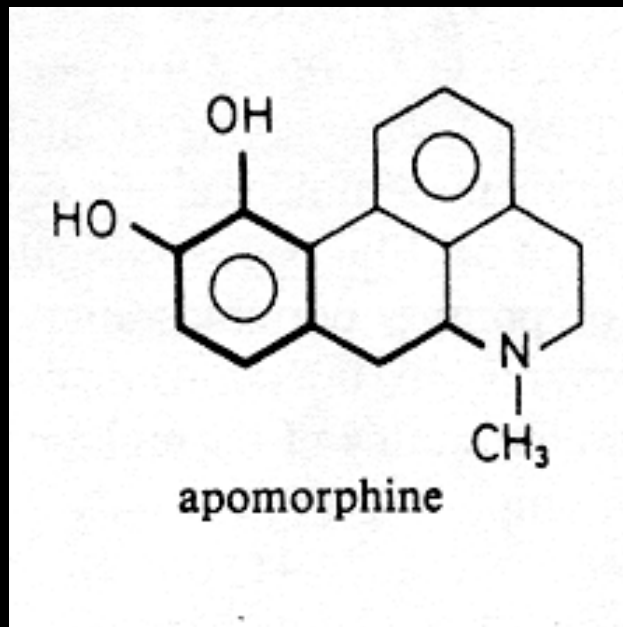
Functional role		D ₁ type		D ₂ type		
		D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
Distribution						
Cortex	Arousal, mood	+++	–	++	–	+
Limbic system	Emotion, stereotypic behaviour	+++	+	++	+	
Striatum	Motor control	+++	+	++	+	+
Ventral hypothalamus and anterior pituitary	Prolactin secretion	–	–	++	+	–



Les agonistes des récepteurs dopaminergiques

Apomorphine :

- Effet émétique et néphrotoxicité
- Faible biodisponibilité après administration orale
- Usage limité : injection s.c. dans les phases aiguës de blocage (*Off*), associée à la dompéridone



*Structure de
l'apomorphine :
analogie avec la
structure de la
dopamine*

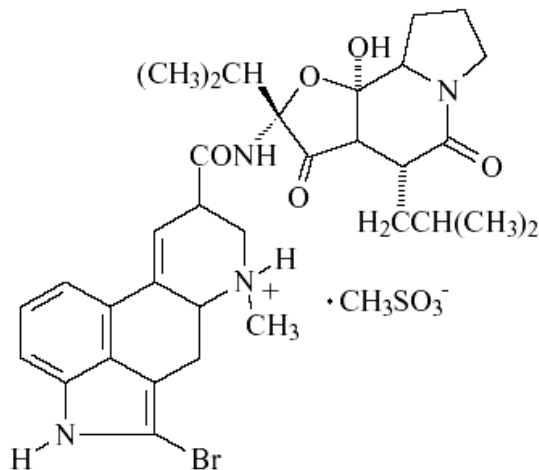
Les agonistes des récepteurs dopaminergiques

Dérivés de l'ergot :

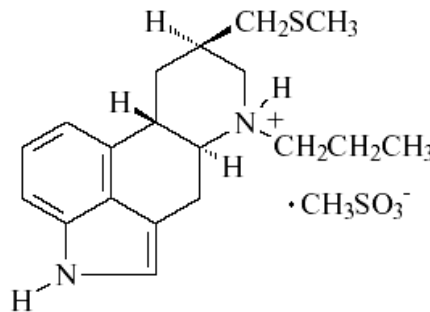
Bromocriptine

Pergolide

- **Agonistes partiels** des récepteurs dopaminergiques
- Efficaces, mais sans avantages par rapport à la L-DOPA
- **Effets indésirables** non négligeables :
 - au niveau central : dyskinésies, confusion, troubles psychiques (hallucination, délire...)
 - au niveau périphérique : nausées, vomissements, hypotension (variation inter-individuelles)
- **Indications** :
 - Usage en monothérapie afin de retarder le recours à la L-DOPA
 - substitution du traitement à la L-DOPA chez les patients mal contrôlés
 - Association avec L-DOPA afin de réduire la posologie



Bromocriptine mesylate



Pergolide mesylate

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

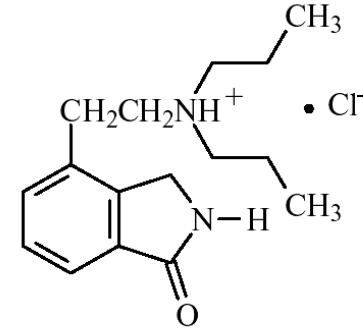
Les agonistes des récepteurs dopaminergiques

Dérivés « Non Ergot » :

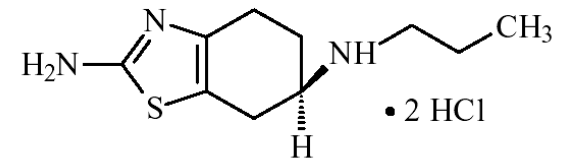
Ropinirole

Pramépixole

- **Agonistes** des récepteurs dopaminergiques.
- Sélectivité pour la famille D2
- Meilleure efficacité que les dérivés de l'ergot
- **Effets indésirables** : typiquement 'dopaminergiques'
 - au niveau central : dyskinésies
 - au niveau périphérique : nausées, vomissements, hypotension
- **Indications** :
 - Bonne efficacité en monothérapie afin de retarder le recours à la L-DOPA
 - substitution du traitement à la L-DOPA chez les patients mal contrôlés (fluctuations d'efficacité, dyskinésies)
 - Association avec L-DOPA afin de réduire la posologie
- Note : Cabergoline (agoniste dopaminergique) utilisé pour inhiber la lactation, peut aussi être utilisé en adjuvant de la L-dopa



Ropinirole HCl



Pramipexole dihydrochloride

Agonistes dopaminergique : activité sur les sous-types de récepteurs dopaminergiques

	Famille D1		Famille D2		
	D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
<i><u>Ergot</u></i>					
Bromocriptine	0	+	++	++	+
Pergolide	+	+	+++	++++	+
<i><u>Non-Ergot</u></i>					
Pramipexole	0	?	++	+++	++
Ropinirole	0	0	++	+++	+

Agonistes dopaminergiques

Effets secondaires

- Nausée, vertige, vomissements
- Somnolence, hypotension orthostatique, vertiges, maux de tête
- dyskinésie
- hallucinations, paranoïa
- Erythromélgie
- Fibrose pulmonaire et rétropéritonéale (avec les dérivés de l'ergot)
- Phénomènes de Raynaud (avec les dérivés de l'ergot)
- Des cas d'endormissement soudain ont été rapportés avec le ropinirole et le pramipexole

Agonistes dopaminergiques :

Pharmacocinétique et posologie

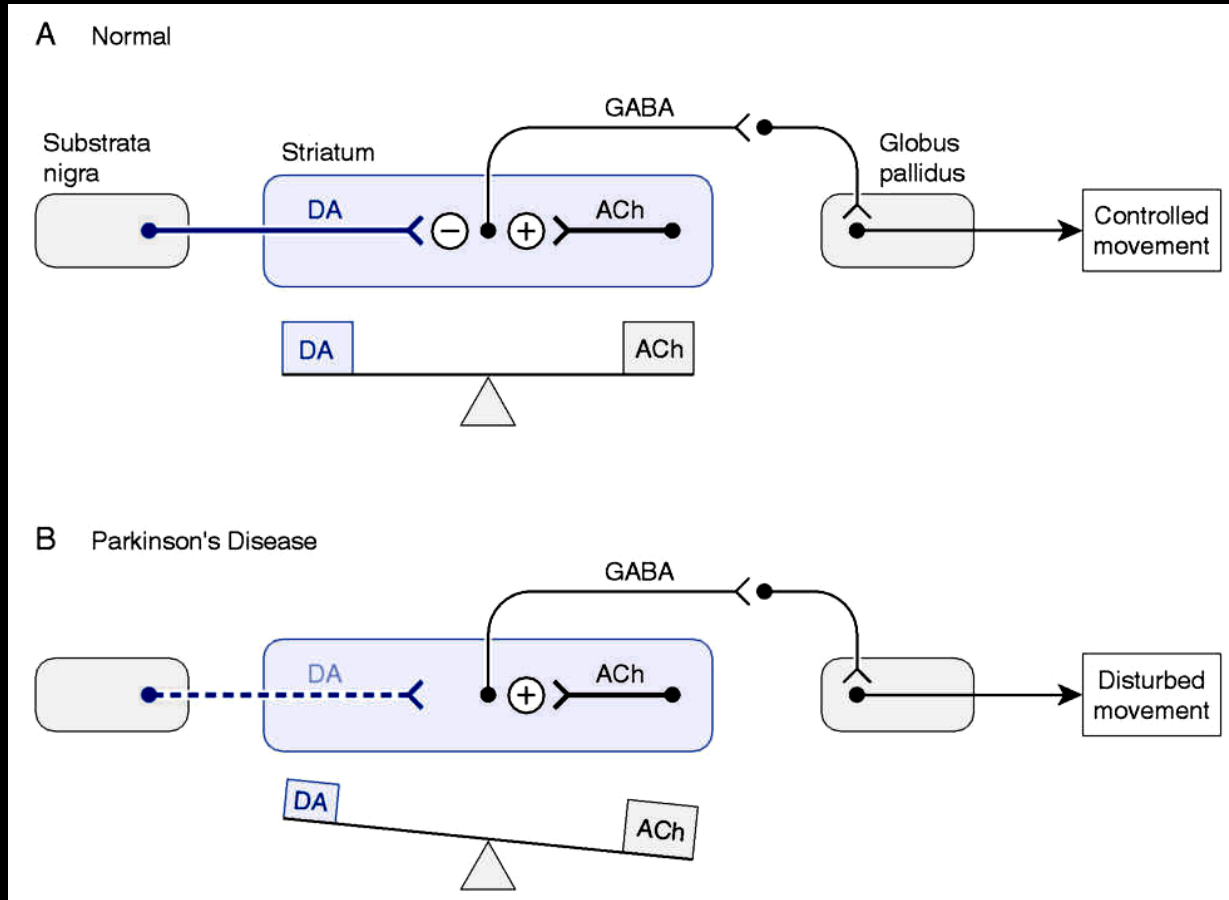
	<u>T1/2</u>	<u>posologie</u>
<i>(monothérapie)</i>		
Bromocriptine	6 hr	7.5-30 mg/jour
Cabergoline	65+ hr	2-5 mg/jour
Lisuride	2-4 hr	1-5 mg/jour
Pergolide	12-27 hr	1.5-12 mg/jour
Pramipexole	8 hr	1-4.5 mg/jour
Ropinirole	4 hr	3-24 mg/jour

Intérêt des demi vies longues permettant la stabilité du traitement

4ème voie : l'approche anticholinergique

4. Antago. cholin.

Bipéridène
Trihexyphénidyle
Orphénadrine
Procyclidine
Dexétimide



centrale

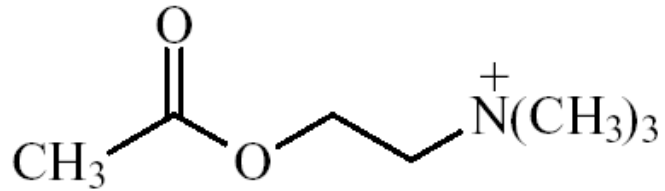
et la rigidité. Peu

début de traitement
(système)

trage progressif)

- Autres indications : traitement des dystonies aiguës et effets extrapyramidaux induits par les **neuroleptiques**.

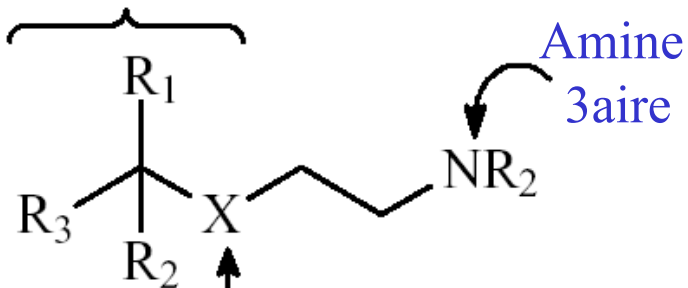
Les dérivés anticholinergiques



Acétylcholine



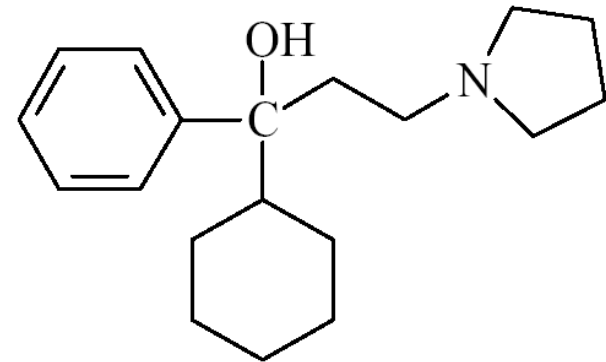
groupe
hydrophobe



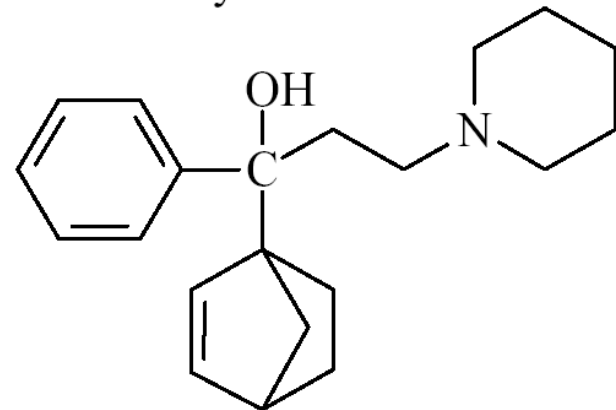
Amine
3aire

groupe
polaire

Antagoniste à visée centrale



Procyclidine



Biperiden

Les dérivés anticholinergiques

Effets indésirables

Classiques des anticholinergiques :

- Sécheresse de la bouche,
- Troubles digestifs (nausées, constipation)
- Troubles oculaires (défaut d'accommodation, mydriase)
- Troubles urinaires (rétention)
- Parfois troubles cardiaques (tachycardie, arythmie)
- Troubles centraux (confusion, agitation).

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

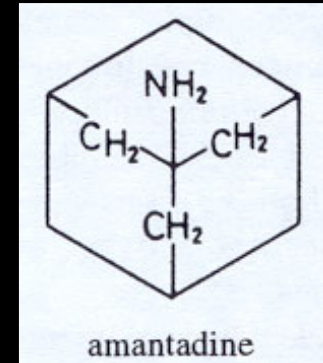
Les anticholinergiques sont **contre-indiqués** en cas de glaucome à angle fermé et de troubles prostatiques.

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

Amantadine

Propriétés

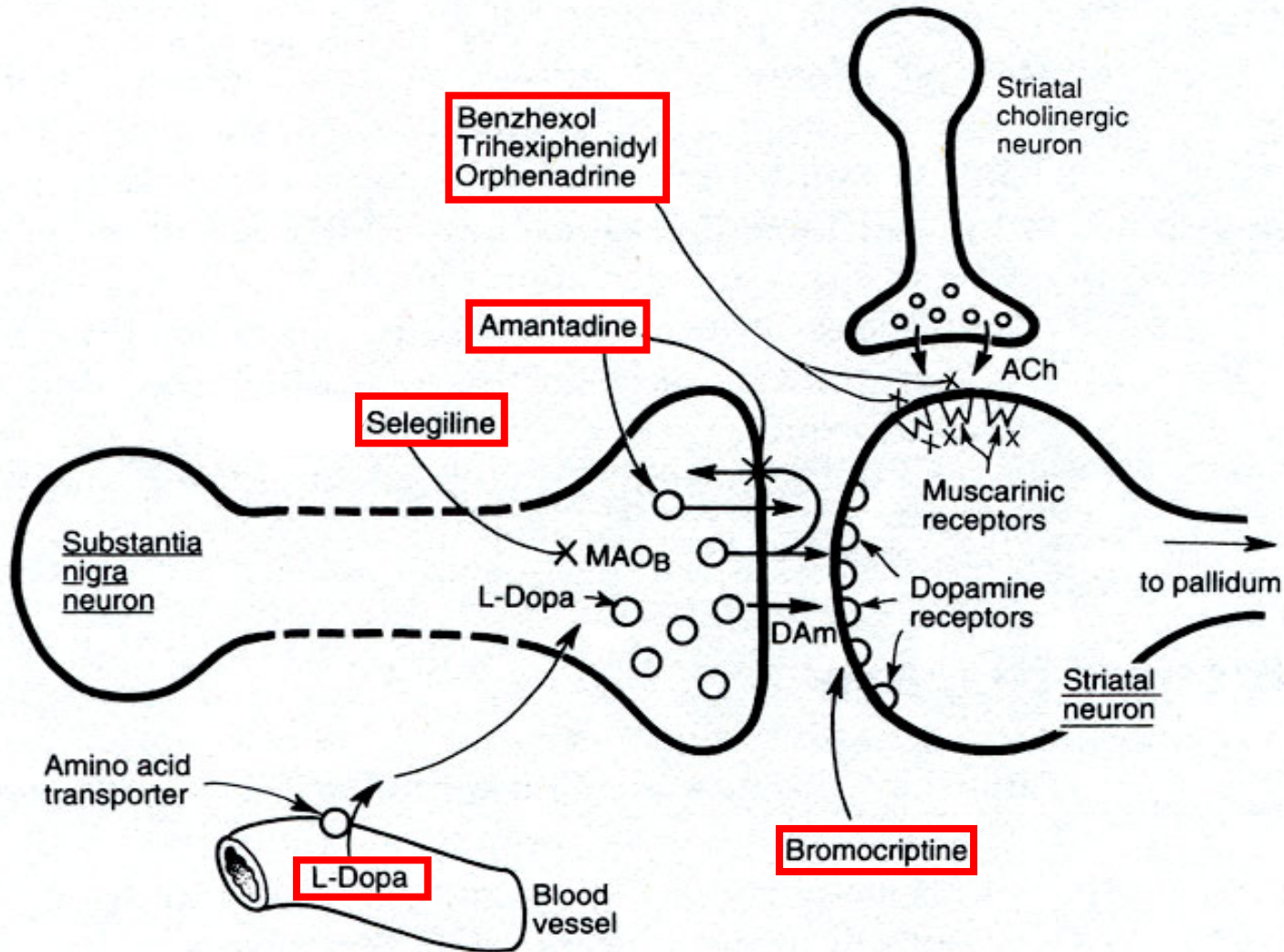
- Composé **antiviral**
- Intérêt comme anti-parkinsonien découvert accidentellement
- Mécanisme incertain. Favorise la **libération** de dopamine endogène
- Efficacité (limitée) sur le **tremblement**, la **rigidité** ET la **bradykinésie**
- Effet **de courte durée**
- Usage au début du traitement ainsi que plus tardivement, en **association** à la L-DOPA pour corriger les fluctuations, dyskinésies et phénomènes "on-off".



Effets indésirables

- SNC : irritabilité, dépression, insomnie, confusion
- Autres effets variables : céphalées, troubles gastro-intestinaux, réactions cutanées,...

En résumé, au niveau central :



Pharmacothérapie de la maladie de Parkinson

- **L-DOPA** : le plus efficace...**MAIS**....
- Efficacité est améliorée (et effets indésirables atténués) en association avec un **inhibiteur de décarboxylase** périphérique et éventuellement de la **COMT**.
- Cependant, l'efficacité diminue au cours du temps, des fluctuations de réponses apparaissent.
- En outre, variations de tolérance/réponses individuelles
- *Solutions* :
 - Retarder le recours à la L-DOPA
(avec l'amantadine ou les agonistes DA ou les antagonistes cholinergiques)
 - Diminuer la L-DOPA et tenter les associations :
 - L-DOPA (incl carbidopa) + agoniste DA
 - L-DOPA (incl carbidopa) + antagoniste cholinergique

Chapitre 3 en résumé :

L'arsenal thérapeutique de la maladie de Parkinson

L-DOPA

Inhibiteurs enzymatiques

- de la DOPA décarboxylase : *benzérazide, carbidopa*
- de la monoamine oxydase B : *sélégéline*
- de la catéchol-O-méthyltransférase : *entacapone*

amantadine

Agonistes dopaminergiques

apomorphine
bromocriptine
pergolide
pramipexole
ropinirole

Antagonistes cholinergiques

bipéridène
trihexyphénidyle
orphénadrine
procyclidine
dexétimide