



NEUROLOGIE ET ANESTHÉSQUES

LES ANTIPARKINSONIENS

RAPPELS : MALADIE DE PARKINSON

Introduction	<p>2% population âgée > 65 ans Neurodégénérative, chronique et évolutive (touche les voies motrices, extrapyramidales, la substance noire et les faisceaux nigro-striés) → C'est une dégénérescence des neurones dopaminergiques.</p> <p>La dopamine est le neuroT de la voie nigro-striée A l'état physio, la dopamine libérée inhibe les neurones cholinergiques du striatum. Syndrome parkinsonien = réduction importante de l'activité des neurones dopaminergiques de la substance noire entraînant</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la dopamine - Augmentation acétylcholine 				
Clinique	<p>Triade clinique des signes moteurs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tremblement à prédominance distale : au repos, long, disparaît avec mouvements volontaires et sommeil - Akinésie : lenteur d'initiation des mouvements, trouble de la déglutition, amimie - Rigidité importante ou hypertonie = signe de la roue dentée 				
Principes	<p>Déséquilibre de la balance dopamine acétylcholine</p> <ul style="list-style-type: none"> - Déficit en dopamine et excès d'acétylcholine 				
Objectifs thérapeutiques	<p>Amélioration des symptômes moteurs et des autres symptômes (dépression, trouble du sommeil, douleur, troubles cognitifs) Amélioration du vécu de la maladie Optimisation du maintien à domicile Prévention des complications liées au ttt Recherche du meilleur rapport efficacité / effets indésirables</p>				
Ttt	A la fois médicamenteux et rééducation – neurochirurgie.				
Mécanismes d'action	<p>Rétablir une neurotransmission la plus normale possible soit par apport de L dopa = levodopa précurseur de la dopamine soit en agissant avec des anticholinergiques</p> <p>Les agonistes dopaminergiques vont agir directement sur les récepteurs post-synaptiques Dopamine sera alors transformée en métabolite inactif</p> <p>Dopamine ne franchit pas la BHE, mais son précurseur la levodopa si Une fois franchie, elle est transformée en DOPAMINE mais accompagnée par des effets indésirables.</p>				
Ttt	<p>On utilisera des précurseurs de la dopamine (L-dopa) Des agonistes dopaminergiques Inhibiteurs enzymatiques Anticholinergiques Amantadine.</p>				
Début de ttt	<p>A l'apparition du handicap fonctionnel, début du ttt Dépendant de l'âge du patient</p>				
L dopa	<p>Ttt de référence Précurseur de la dopamine Associée à un inhibiteur de la dopa décarboxylase (empêche la destruction de L dopa) Action symptomatique sur la kinésie et l'hypertonie Effet non immédiat : augmentation progressive des doses 3f/jour Période de lune de miel</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phase de bon contrôle symptomatique <p>Puis au bout de quelques années : aggravation de la maladie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Signes propres de la maladie - Complications motrices liées à la perte d'efficacité du ttt avec fluctuation de motricité et dyskinésie <table border="1" data-bbox="284 1832 1570 1968"> <thead> <tr> <th colspan="2">El de la L dopa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fluctuations motrices</td> <td> <p>Akinésie de fin de dose : à distance des prises médicamenteuses Effets on-off</p> <ul style="list-style-type: none"> - Off : épisode de blocage de mouvements, le matin, ou en fin de dose - On : disparition de cette symptomatologie </td> </tr> </tbody> </table>	El de la L dopa		Fluctuations motrices	<p>Akinésie de fin de dose : à distance des prises médicamenteuses Effets on-off</p> <ul style="list-style-type: none"> - Off : épisode de blocage de mouvements, le matin, ou en fin de dose - On : disparition de cette symptomatologie
El de la L dopa					
Fluctuations motrices	<p>Akinésie de fin de dose : à distance des prises médicamenteuses Effets on-off</p> <ul style="list-style-type: none"> - Off : épisode de blocage de mouvements, le matin, ou en fin de dose - On : disparition de cette symptomatologie 				





		Donc fractionner le nombre de prises ce qui va limiter l'akinésie en fin de dose LP : limite la fluctuation des concentrations plasmatiques et donc de la motricité → peu efficace.
	Mouvements anormaux involontaires	Facteurs déclenchants : la L dopa et donc dilemme de l'effet bénéfique contre les EI Dyskinésie <ul style="list-style-type: none"> - Mouvements anormaux involontaires (stimulation des récepteurs dopaminergiques hypersensibles) Dyskinésie choréique de milieu de dose Ou dystonique début et fin de dose (crampes) → Donc augmentation progressive des doses
	Mémo L dopa	Traitement de référence Efficace mais <ul style="list-style-type: none"> - Epuisement de l'effet au bout de quelques années - Apparition de fluctuations d'effet, d'EI (dyskinésie, hypotension, troubles digestifs et psychiques) Optimisation passe par <ul style="list-style-type: none"> - Le fractionnement des doses - Utiliser un agoniste dopaminergique

AGONISTES DOPAMINERGIQUES

Description	Analogues synthétiques de la dopamine Voie SC <ul style="list-style-type: none"> - Apokinson Orale <ul style="list-style-type: none"> - Dérivés de l'ergot de seigle ou non Efficacité : moins prononcée et moins durable que L dopa. EI : ischémie distale, fibrose rétropéritonéale, valvulopathie
EI	Digestifs (nausées), psychiatriques, et hypotension artérielle = L dopa Mais EI plus fréquents EI moteurs < au lévodopa Formes standards et prise du tt à la même heure, rythmée sur les principaux repas
Agonistes dopaminergiques apokinson = apomorphine	Voie SC <ul style="list-style-type: none"> - Pour les formes fluctuantes rebelles - Au cours des fluctuations motrices sévères devenues incontrôlables par la dopathérapie lors de la phase off Seringue pré remplie Pompe à perfusion SC quand blocage trop fréquent

AUTRES TRAITEMENTS

Anticholinergiques	Efficacité modérée sur tremblements EI atropiniques <ul style="list-style-type: none"> - Sécheresse de la bouche - Constipation - Tachycardie - Mydriase - Confusion mentale - Rétention urine CI : <ul style="list-style-type: none"> - Glaucome à angle fermé - Adénome prostatique → Sont aussi utilisés comme correcteurs du syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques
ICOMT	Augmentation du transfert de L dopa au niveau central Sont toujours associés à lévodopa : entacapone EI : dyskinésie Urine colorée orange Diarrhées
IMAO B	Inhibition dégradation dopamine cérébrale EI rare
Amantadine	Mode d'action mal élucidé (inhibiteur glutamate) Amélioration légère des symptômes

