

---

## Documents sauvegardés

Jeudi 20 mars 2025 à 13 h 41

1 document

---

# Sommaire

## Documents sauvegardés • 1 document

**Le Quotidien du  
Médecin**

20 mars 2025

### **Le point sur les antiparkinsoniens**

Les principaux médicaments - Lévodopa (L-dopa) : + carbidopa (Sinemet, voie orale ; Duodopa, gel intestinal) ; + carbidopa + entacapone (Stalévo ; Lecigimon, gel intestinal, nouveau) ; + bensérazide (Modopar) ; foslévodopa + foscarbidopa (Scyova, nouveau). - Inhibiteurs de la dégradation de ...

**3**

## Documents sauvegardés

**LE QUOTIDIEN**  
DU MÉDECIN

© 2025 Le Quotidien du Médecin. Tous droits réservés. Le présent document est protégé par les lois et conventions internationales sur le droit d'auteur et son utilisation est régie par ces lois et conventions.

**PubliC** Certificat émis le 20 mars 2025 à Bibliothèque-Nationale-de-France à des fins de visualisation personnelle et temporaire.  
news-20250320-SQU-3722b43a-2a35-49e3-9c0c-5cdd0145049d

<b>Nom de la source</b>	Jeudi 20 mars 2025
Le Quotidien du Médecin	
<b>Type de source</b>	Le Quotidien du Médecin • 2940 mots
Presse • Journaux	
<b>Périodicité</b>	Recommandations
Hebdomadaire	
<b>Couverture géographique</b>	
Nationale	
<b>Provenance</b>	
Issy-les-Moulineaux, Ile-de-France, France	

Pharmaco pratique

## Le point sur les antiparkinsoniens

Médicament

**Les thérapeutiques de la maladie de Parkinson, pathologie relativement fréquente, bénéficient de progrès récents, centrées préférentiellement sur des modes d'administration innovants. Une prise en charge évolutive qui nécessite un accompagnement attentif de l'équipe officinale.**

**Les principaux médicaments Mécanismes d'action Dans quelles situations cliniques ? Posologies et plans de prise Cas particuliers Grossesse et allaitement Insuffisance rénale ou hépatique Vigilance requise Contre-indications absolues Effets indésirables Interactions médicamenteuses Un traitement symptomatique évolutif Perspectives thérapeutiques**

Les principaux médicaments

**L** - **Lévodopa (L-dopa)** : + carbidopa (Sinemet, voie orale ; Duodopa, gel intestinal) ; + carbidopa + entacapone (Stalévo ; Lecigimon, gel intestinal, nouveau) ; + benserazide (Modopar) ; foslévodopa + foscarbidopa (Scyova, nouveau).

- **Inhibiteurs de la dégradation de la lévodopa** : inhibiteurs de la MAO-B (sélégiline – Déprényl ; rasagiline – Azilect) ; inhibiteurs de la COMT (entacapone – Comtan).

- **Agonistes dopaminergiques** : pramipexole (Sifrol) ; ropinirole (Réquip) ; rotigotine (Neupro) ; piriédil (Trivastal) ; dérivés de l'ergot de seigle (bromocriptine – Parlodel ; cabergoline – Dostinex) ; apomorphine (Apokion).

- **Antiglutamatergiques** : amantadine

(Mantadix).

- **Anticholinergiques** : bipéridène (Ak-inéton LP) ; trihexyphénidyle (Artane, Parkinane LP) ; tropatépine (Lepticur).

Mécanismes d'action

Rappelons que la maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative affectant préférentiellement, mais pas uniquement, une région cérébrale riche en neurones dopaminergiques, les noyaux gris centraux, entraînant de ce fait une déficience en dopamine (et en d'autres neuromédiateurs tout au long de l'évolution) qui joue notamment un rôle clé dans la motricité involontaire.

Sa prise en charge pharmacologique fait une très grande place à une approche substitutive, autrement dit :

- À une augmentation de la synthèse centrale de la dopamine favorisée par des apports réguliers de son

précurseur, la **L-dopa** ou **lévodopa**, la dopamine ne franchissant pas la barrière hématoencéphalique (alors que la lévodopa franchit celle-ci par transport actif) ;

- À une majoration de sa libération ou encore de la réduction de son catabolisme via des inhibiteurs enzymatiques.

Cet apport de lévodopa ne compense néanmoins que transitoirement la déficience de la synthèse de dopamine.

La lévodopa améliore préférentiellement l'akinésie, la rigidité, mais un peu moins les tremblements ainsi que l'apathie.

L'apport de lévodopa ne compense que transitoirement la déficience de la synthèse de dopamine

Environ 95 % de la lévodopa étant rapidement convertie en dopamine par la L-dopa décarboxylase (dépendante de la

## Documents sauvegardés

vitamine B6) avant d'avoir pu pénétrer dans le cerveau, on comprend le grand intérêt de l'associer à un inhibiteur de cet enzyme, agissant uniquement à la périphérie. Deux représentants sont employés à cette fin : le **bensérazide** et la **carbidopa**. Ajoutons que la diminution de la production périphérique de dopamine s'accompagne d'une baisse concomitante des effets indésirables de la lévodopa.

Néanmoins, si les résultats cliniques sont atteints avec moins de lévodopa et moins d'effets indésirables périphériques, les effets indésirables centraux, comme les mouvements anormaux (dyskinésies) et les hallucinations, ne sont pas réduits.

**La foslévodopa** et la **foscarbidopa** sont des prodrogues (plus stables) de lévodopa et de carbidopa utilisées en perfusion sous-cutanée continue 24 heures sur 24.

**Les agonistes dopaminergiques**, quant à eux, stimulent directement les récepteurs à la dopamine. Les formes orales exercent un effet moins puissant que la lévodopa. Leur utilisation en début de maladie semble pouvoir retarder l'apparition des fluctuations motrices et des dyskinésies.

Le mode d'action de l' **amantadine** est incertain. On pense que celle-ci, qui possède notamment des effets antiglutamatergiques, faciliterait la libération de dopamine.

**Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase B (IMAO-B)** réduisent le catabolisme de la dopamine endogène. Outre cet effet bien démontré, il a été avancé qu'ils exerceraient peut-être également une activité neuroprotectrice, ce qui les rendrait d'autant plus intéressants au

début des symptômes. Les IMAO-B peuvent être utilisés en monothérapie ou en association avec la lévodopa.

**La catéchol-O-méthyltransférase (COMT)** est l'enzyme responsable de 80 % de la dégradation de la dopamine dans le cerveau. Les inhibiteurs de la COMT ou ICOMT (ex : entacapone) renforcent et prolongent l'effet de la dopamine au niveau central, tandis qu'au niveau périphérique, ils protègent la lévodopa de sa transformation en 3-O-méthylidopa, métabolite inactif. Effet qui entraîne, d'une part, le maintien d'une concentration plasmatique plus élevée en lévodopa, ainsi que d'autre part, une diminution de celle en 3-O-méthylidopa qui entre en compétition avec la lévodopa pour le franchissement de la barrière hématoencéphalique.

**Les anticholinergiques**, aujourd'hui peu employés en raison de leur faible activité et de leurs effets indésirables mais historiquement les premiers produits utilisés, sont des antagonistes au niveau central des effets de l'acétylcholine. L'origine de leur activité repose sur le fait qu'un déficit en dopamine conduit à une hypercholinergie centrale. Les anticholinergiques sont actifs essentiellement sur le tremblement et la rigidité, et sans effet sur l'akinésie.

Dans quelles situations cliniques ?

La maladie de Parkinson est une pathologie foncièrement évolutive, ce qui sous-tend la nécessité d'une adaptation itérative du traitement. Avec le temps, mais d'une manière différente d'un patient à l'autre, d'autres systèmes de neurotransmetteurs que celui de la dopamine peuvent être concernés et ainsi nécessiter des approches pharmacologiques complémentaires spéci-

fiques.

270 000 c'est le nombre de patients atteints de la maladie de Parkinson en France Posologies et plans de prise

Dans tous les cas, sauf en ce qui concerne les inhibiteurs enzymatiques, il est essentiel d'augmenter **très progressivement** les doses, jusqu'à atteindre la dose maximale tolérée.

### Associations à base de lévodopa :

- Lévodopa + carbidopa : le traitement débute habituellement par la dose 50 mg/5 mg ou 125 mg/12,5 mg (lors des repas ou avec un peu de nourriture), puis la posologie est augmentée par paliers progressifs de l'un ou l'autre de ces dosages tous les jours ou tous les deux jours, jusqu'à ce que la posologie optimale soit atteinte. Chez la plupart des patients, la posologie d'entretien peut varier de 3 à 6 comprimés dosés à 250 mg/25 mg par jour, sans dépasser 8 comprimés par jour.

### Agonistes dopaminergiques :

- Apomorphine : en perfusion par minipompe (sauf exception seulement durant les périodes d'éveil), la dose initiale recommandée est de 1 mg/h, puis est augmentée progressivement (par incrémentation maximale de la vitesse de perfusion de 0,5 mg/h avec des intervalles d'au moins 4 heures) en fonction de la réponse individuelle. L'apomorphine est également utilisable à la demande, grâce à un stylo.

- Pramipexole LP : augmentation progressive des doses, en une seule prise par jour, en commençant par 0,26 mg/j (exprimé en base) jusqu'à 3,15 mg/j, par paliers de 5 à 7 jours.

## Documents sauvegardés

- Ropinirole LP : dose initiale de 2 mg par jour en une seule prise, pouvant être augmentée à 4 mg une fois par jour.

- Rotigotine : 1 dispositif transdermique par 24 heures ; 4 dosages disponibles (2, 4, 6 et 8 mg/24 heures).

### Inhibiteurs enzymatiques :

- Entacapone : 200 mg à chaque prise de lévodopa.

- Rasagiline : 1 mg, 1 fois par jour.

- Sélégiline : 5 à 10 mg par jour, au moment des repas, en 1 prise le matin ou en 2 prises, matin et midi.

### Anticholinergiques :

- Biperidène LP : 4 mg, 1 ou 2 comprimés en prise matinale unique, en dehors des repas.

- Trihexyphénidyle : 4 à 15 mg par jour en 2 à 3 prises.

### Cas particuliers Grossesse et allaitement

Par prudence, l'association lévodopa/inhibiteur de la L-dopa décarboxylase, les anticholinergiques, les agonistes dopaminergiques, dont l'apomorphine, les IMAO-B et les inhibiteurs de la COMT sont déconseillés au cours de la grossesse et de l'allaitement.

La rasagiline et les agonistes dopaminergiques peuvent inhiber la lactation.

### Insuffisance rénale ou hépatique

La posologie de certains produits doit parfois être adaptée en fonction de l'état de la fonction rénale, comme en ce qui concerne par exemple le pramipexole.

Prudence également en cas d'insuffisance hépatique grave.

Vigilance requise  
Contre-indications absolues

La lévodopa ne doit pas être utilisée en cas d'accident cardiaque avec angor et trouble du rythme récents, de psychose grave, de confusion mentale ou de glaucome à angle fermé.

Les anticholinergiques sont contre-indiqués en cas de risque de glaucome à angle fermé, de rétention urinaire (adénome prostatique) ou de maladie cardiaque grave (cardiopathies décompensées).

### Effets indésirables

- **Lévodopa** : rappelons que la dopamine exerce notamment un effet émétique (activation de la zone chémoréceptrice située en dehors de la barrière hématoencéphalique) et freine la motricité digestive. Il convient de distinguer entre les effets indésirables périphériques de la lévodopa (hypotension, mais parfois hypertension, tachycardie, anorexie, nausées/vomissements, élévation des transaminases, coloration brun-noir des urines – sans gravité) et les effets indésirables centraux (mouvements involontaires anormaux, expliqués par le développement avec le temps d'une hypersensibilité de certains types de récepteurs à la dopamine, insomnie, agitation, parfois délire de types psychotique, effets « on-off » - variations des effets au cours de la journée -, hyperthermie). Attention au risque d'accès de sommeil d'apparition soudaine (conduite automobile).

- **IMAO-B** : sécheresse de la bouche, insomnie ; majoration des effets indésirables de la lévodopa, notamment l'hypotension orthostatique.

- **Agonistes dopaminergiques** : hyper-

sexualité, troubles des conduites alimentaires, somnolence, prise de poids, hallucinations, œdèmes des membres inférieurs, addictions comportementales au jeu. Les produits dérivés de l'ergot de seigle, quant à eux, peuvent en emploi prolongé, être à l'origine d'atteintes des valves cardiaques ou de réactions inflammatoires de type fibrose.

- **Apomorphine** : hypotension, hallucinations, livedo (érythème violacé formant des mailles plus ou moins marquées et régulières sur la peau). Risque d'accès de sommeil d'apparition soudaine (conduite automobile).

- **Anticholinergiques** : sécheresse buccale, diminution des sécrétions lacrymales, troubles de l'accommodation, rétention urinaire, glaucome aigu à angle fermé, constipation, confusion mentale ou excitation chez le sujet âgé.

### Interactions médicamenteuses

- **Lévodopa** : pour une raison évidente (antagonisme pharmacologique réciproque), il est contre-indiqué d'associer un neuroleptique antiémétique franchissant la barrière hématoencéphalique. Association déconseillée, pour la même raison, avec les neuroleptiques antipsychotiques, sauf la clozapine. La prise de fer peut diminuer l'absorption digestive de la lévodopa (les sels de fer doivent être pris à distance : plus de 2 heures). La prise conjointe d'un IMAO-B expose à une majoration du risque d'hypotension orthostatique.

- **Agonistes dopaminergiques** : avec le ropinirole, augmentation du risque hémorragique des antivitamines K ; à l'inverse, augmentation de la concentration plasmatique du ropinirole (par diminution de son métabolisme hépatique) avec

## Documents sauvegardés

certaines fluoroquinolones (ciprofloxacine) et la fluvoxamine.

- **Apomorphine** : contre-indiquée avec les sétrons en raison d'un risque d'hypotension sévère, pouvant aller jusqu'à une perte de connaissance.

- **ICOMT (entacapone)** : baisse de l'absorption digestive par les sels de fer (formation de chélates).

- **IMAO B** : ceux-ci ne doivent pas être associés au bupropion (Zyban), aux triptans (risque d'hypertension artérielle et de vasoconstriction artérielle coronaire). Prudence avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ex : fluoxétine, fluvoxamine) et du tramadol – risque de syndrome sérotoninergique.

Un traitement symptomatique évolutif

La prise en charge de la MP est complexe en raison de la grande variété des signes. En l'absence actuelle de traitement curatif, elle dépend de la forme et du stade de la maladie et vise à compenser le déficit dopaminergique et doit être régulièrement réévaluée.

**Le traitement de première ligne** repose sur les agonistes dopaminergiques et/ou la lévodopa associée à un inhibiteur de la L-dopa décarboxylase. En respectant toujours une progressivité dans les doses.

En pratique, plusieurs facteurs doivent être pris en compte au moment d'initier le traitement : âge, type de symptômes, degré de handicap, état cognitif et psychique, risque d'effets indésirables.

**Dans les formes débutantes avant 65 à 70 ans**, le traitement repose sur un agoniste dopaminergique LP, un IMAO-B, voire une association de ces deux types

de produits. Prudence en cas d'antécédents d'addiction en ce qui concerne les agonistes dopaminergiques. Il est également possible de débiter par une association lévodopa/inhibiteur de la L-dopa décarboxylase, surtout en cas de handicap moteur et d'altération de la qualité de vie. En cas de nausées/vomissements (effet indésirable fréquent lors de la titration initiale), la prise de **dompéridone** (antidopaminergique périphérique antivomitif ne franchissant pas la barrière hématoencéphalique, à l'inverse du métoclopramide), en l'évitant en cas d'allongement de l'intervalle QT et de préférence pour une durée de 7 jours au maximum.

**Dans les formes débutant après 65 à 70 ans**, il est conseillé de recourir à la lévodopa seule ou associée à un IMAO-B.

**Par la suite**, au bout de quelques années, au stade des fluctuations motrices, la première stratégie consiste à optimiser la dopathérapie en fragmentant les prises sur la journée et/ou en ajoutant une prise de lévodopa à libération prolongée pour la nuit, voire à ajouter un IMAO-B et/ou un ICOMT.

En cas de dyskinésies invalidantes, l'amantadine a prouvé son efficacité (mais attention à ses effets indésirables), tandis que les périodes « Off » de survenue brutale ou les dystonies douloureuses peuvent bénéficier d'injections sous-cutanées discontinues d'apomorphine présentée sous forme de stylo ou en perfusion continue (éventuellement complétée par des bolus intermittents) grâce à une mini-pompe.

Enfin, lorsque les fluctuations motrices deviennent difficiles à gérer, on peut passer aux thérapies de recours : pom-

pes sous-cutanées à apomorphine (sur 12 ou 24 heures) ou dopamine en gel administrée au moyen d'une pompe jéjunale.

**En cas de psychose parkinsonienne** (confusion, hallucinations, délire), il est nécessaire d'arrêter les anticholinergiques, agonistes dopaminergiques et IMAO-B/ICOMT en maintenant seulement la lévodopa à posologie réduite. Une limitation du traitement, qui majore le handicap moteur, pouvant néanmoins être évitée en recourant à la clozapine (Leponex), un antipsychotique atypique.

La dépression, les troubles du sommeil et les troubles sphinctériens (constipation, mictions impérieuses), justifient une prise en charge spécifique.

Chez les patients remplissant des critères très précis, la stimulation cérébrale profonde peut être proposée dans environ 10 % des cas.

Perspectives thérapeutiques

Les résultats de l'étude de phase I/II DIVE-1 (Dopamine IntraVentricular-1) qui viennent d'être publiés le 7 janvier dans « Nature Medicine » ouvrent des perspectives très intéressantes dans la prise en charge des formes avancées de la maladie de Parkinson. L'étude s'appuie sur deux avancées technologiques clés : la mise au point d'une préparation de **dopamine stabilisée**, dite A-dopamine (dopamine anaérobie), stable plusieurs semaines, y compris à 37 °C, et un **système d'infusion continue** par voie intracérébroventriculaire (3e ventricule) au plus près du striatum, en déficit de dopamine dans la MP. Cela grâce à un dispositif rechargeable logé en position intra-abdominale. C'est la première fois qu'un neurotransmetteur est directement administré au sein même

## Documents sauvegardés

du cerveau.

Une titration très progressive (jusqu'à 200 mg/j) a été réalisée pendant environ 14 semaines. Les patients (moins de 75 ans et à un stade de fluctuations motrices et non motrices sévères) ont bénéficié d'une importante réduction du temps passé chaque jour avec un contrôle inadéquat de la symptomatologie motrice : 4,4 heures en plus de contrôle parfait et 6,6 heures en plus de bonne autonomie. Auquel il convient d'ajouter une diminution moyenne de la dose quotidienne des antiparkinsoniens oraux d'environ 60 %, une bonne tolérance et un excellent profil de sécurité.

Des travaux s'intéressent aussi à la possibilité de freiner voire d'arrêter la progression du processus pathologique en développant des neuroprotecteurs : modulateurs de l'insuline, anticorps dirigés contre l'alpha-synucléine (la protéine dont des agrégats conduisent à la dégénérescence des neurones dopaminergiques), des régulateurs de gènes, des chélateurs du fer (impliqué également dans le « suicide » des neurones dopaminergiques)...

Par ailleurs, la recherche est très active dans l'identification de marqueurs précoces de la maladie de Parkinson.

### Le patient type

Le nombre de patients atteints de maladie de Parkinson (MP) est estimé à environ 270 000 en France. C'est la 2e maladie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer. C'est aussi la 2e cause de handicap moteur d'origine neurologique chez le sujet âgé, après les accidents vasculaires cérébraux.

Bien que pouvant survenir à tout âge (10 % des cas avant 40 ans), la MP

débuté généralement vers 60 ans et est un peu plus fréquente chez les hommes. Sa fréquence augmente avec le vieillissement. 5 % des cas seraient d'origine génétique, débutant alors volontiers précocement et revêtant des formes sévères. Le rôle de certains facteurs environnementaux a été reconnu, parmi lesquels l'exposition aux pesticides.

Une atteinte dopaminergique... mais pas que : la majorité des symptômes signe la mort lente et progressive des neurones de la substance noire responsable d'une dénervation dopaminergique du striatum et notamment de la voie nigrostriée impliquée dans le contrôle des fonctions motrices et tout particulièrement la motricité involontaire. Les troubles s'étendent aussi dans les systèmes nerveux périphériques et entériques ainsi que dans d'autres circuits : sérotoninergiques, noradrénergiques et cholinergiques. Aux phases les plus avancées, les aires corticales sont également affectées, contribuant à l'aggravation des troubles cognitifs.

« Triade parkinsonienne » : le diagnostic est clinique et, sauf exception, ne nécessite pas d'examen complémentaires. Les trois piliers, signes initiaux les plus fréquents, sont représentés par : le tremblement de repos, l'akinésie et la rigidité.

Toute une gamme de symptômes non moteurs peut être responsable d'une altération de la qualité de vie : troubles de l'olfaction, troubles gastro-intestinaux, troubles du sommeil dus à une perte de l'atonie musculaire durant le sommeil paradoxal, somnolence diurne conséquence d'un sommeil de mauvaise qualité, douleurs pouvant être musculosquelettiques, symptômes neuropsychiatriques.

La MP évolue lentement, avec des différences d'un patient à l'autre.

Testez-vous

1. Quelle est la proportion de lévodopa convertie en dopamine avant d'avoir pu franchir la barrière hématoencéphalique ?

- a) 50 % ;
- b) 75 % ;
- c) 95 %.

2. Quelle est l'affirmation vraie concernant la lévodopa ?

- a) Elle expose à un risque d'hypotension ;
- b) Elle peut entraîner de la constipation ;
- c) Elle peut provoquer des nausées/vomissements.

3. Citez un effet indésirable des agonistes dopaminergiques :

- a) Hypersexualité ;
- b) Sécheresse buccale ;
- c) Addictions comportementales.

Réponses : 1. c) ; 2. a), b) et c) ; 3. a) et c).

### À retenir

- La prise en charge est complexe en raison de l'évolutivité fondamentale de la pathologie et de la grande variété de signes, à la fois moteurs et non moteurs.

- Le traitement, qui doit être toujours initié progressivement, doit prendre aussi en compte les risques d'effets indésirables nombreux et divers.

## Documents sauvegardés

- Le traitement initial repose sur les agonistes dopaminergiques et/ou la lévodopa, voire parfois seulement un IMAO-B.

- Au stade des fluctuations motrices, la première option est d'optimiser la dopathérapie ; en associant éventuellement un IMAO-B ou un ICOMT.

- Par la suite peuvent être mis à profit l'administration sous-cutanée d'apomorphine ou de lévodopa, ou jéjunale de lévodopa.