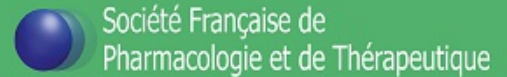


Réponses d'experts à vos questions

sur les médicaments et le COVID-19



(<https://sfpt-fr.org/covid19>).

*ANTIPARKINSONIENS : LES POINTS ESSENTIELS

RÉSUMÉ DE LA FICHE

Le principe du traitement de la maladie de Parkinson est basé sur la compensation du déficit dopaminergique et ce à travers diverses voies pharmacologiques :

- 1) en apportant de la L-dopa exogène qui sera captée par les neurones dopaminergiques cérébraux afin d'être transformée en dopamine,
- 2) en mimant l'action de la dopamine sur les récepteurs dopaminergiques par l'utilisation d'agonistes dopaminergiques (apomorphine, bromocriptine, ropinirole...) qui agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques D2 post synaptiques et ne nécessitent donc ni transformation ni métabolisme au niveau des neurones dopaminergiques,
- 3) en inhibant les enzymes du catabolisme de la dopamine comme la COMT ou la MAO-B afin d'en limiter la dégradation.

Le traitement peut aussi avoir pour objet de corriger les conséquences du déficit dopaminergique comme par exemple le développement d'une hyperactivité cholinergique ou glutamatergique. Ainsi, les antagonistes muscariniques (trihexyphénidyle) permettent de diminuer la transmission cholinergique en agissant au niveau de la synapse des interneurons cholinergiques striataux. Les antagonistes des récepteurs glutamatergiques de type NMDA (amantadine) diminuent quant à eux la transmission glutamatergique.

Tous ces médicaments exercent un effet symptomatique en améliorant les symptômes moteurs (akinésie, tremblement, rigidité) de la maladie de Parkinson. Ils peuvent aussi avoir des effets symptomatiques dans d'autres pathologies neurologiques comme le syndrome des jambes sans repos et la dystonie dopa-sensible. La plupart des effets indésirables des médicaments anti-parkinsoniens sont liés à leurs propriétés dopaminergiques périphériques et centrales.

Les effets indésirables périphériques sont principalement représentés par les nausées et les vomissements liés à l'action sur les récepteurs dopaminergiques de la paroi de l'estomac et de la zone gâchette du vomissement (area postrema) ainsi que l'hypotension orthostatique liée à la stimulation des récepteurs dopaminergiques vasculaires (vasodilatation) et rénaux.

Les effets indésirables centraux sont constitués par les fluctuations motrices et les dyskinésies dont la physiopathologie reste discutée ainsi que des effets psychiatriques secondaires à une stimulation excessive des récepteurs dopaminergiques mésocorticolimbiques et/ou d'une hyperactivité sérotoninergique.

D'autres effets indésirables centraux comprennent la sédation (sommolence excessive), les troubles du comportement (addiction au jeu etc...) et le pseudosyndrome malin des neuroleptiques à l'arrêt brutal du traitement dopaminergique.

ITEM(S) ECN

72 : Prescription et surveillance des psychotropes

104 : Maladie de Parkinson

326 : Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant :

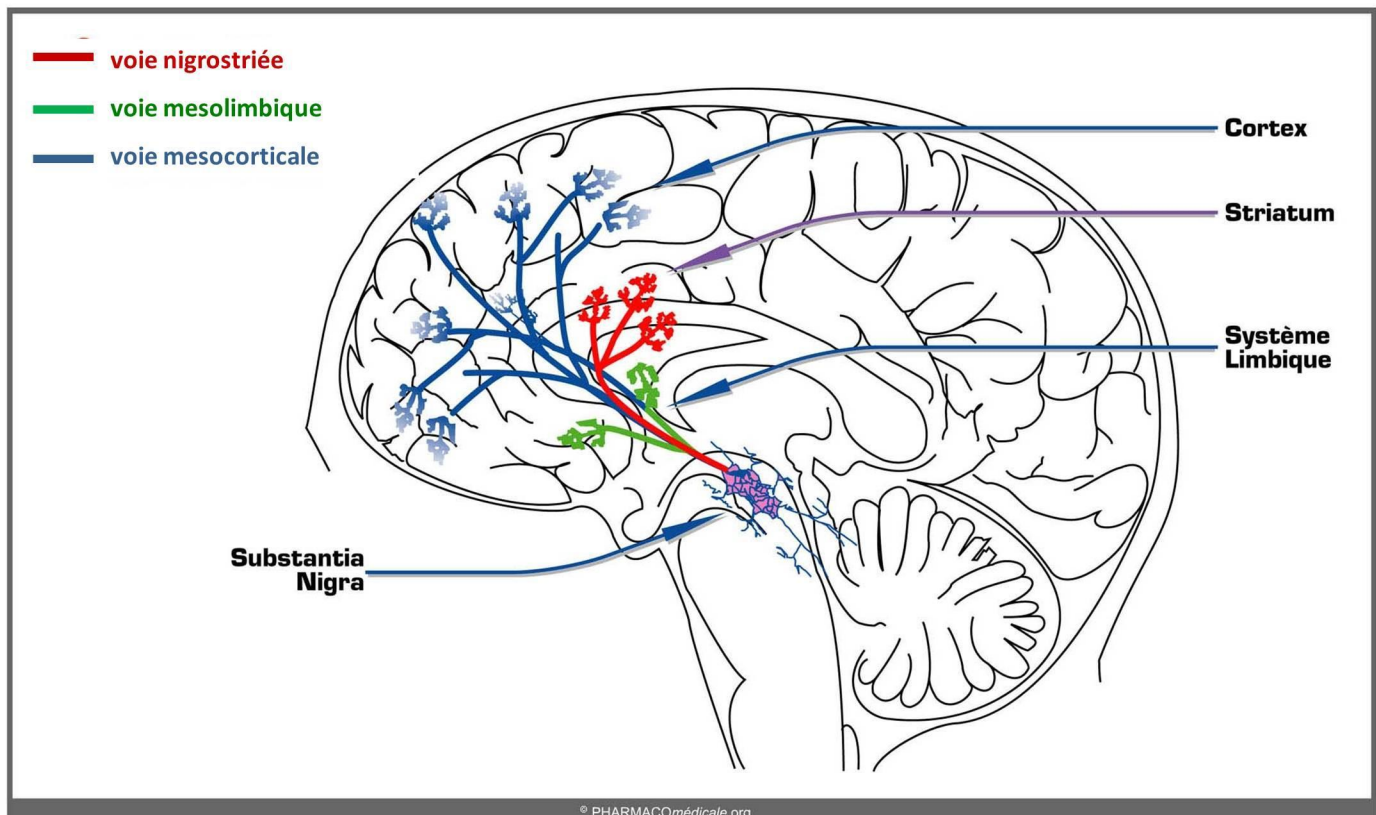
RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

Le système dopaminergique cérébral se décompose schématiquement en 3 principaux systèmes fonctionnels :

1. Les neurones dopaminergiques originaires de la substance noire (substantia nigra pars compacta) qui se projettent vers le striatum (noyau caudé et putamen) : **voie nigrostriée**, impliquée dans la coordination de la motricité
2. Les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) qui se projettent vers le système limbique (noyau accumbens, amygdale) : **voie mesolimbique**, impliquée dans la mémoire et la motivation de nos comportements (circuit de la récompense)
3. les neurones dopaminergiques de l'ATV qui se projettent vers le cortex, en particulier le cortex frontal : **voie mésocorticale**, impliquée dans la gestion de nos réactions comportementales.

A noter, une quatrième voie dopaminergique, la **voie tubéro-infundibulaire**, dont les neurones dopaminergiques se situent dans l'hypothalamus et se projettent dans l'hypophyse et qui influence la sécrétion de certaines hormones comme la prolactine.

Figure 1. Voies dopaminergiques



Actuellement, 5 différents sous-types de récepteurs dopaminergiques ont été identifiés (D1, D2, D3, D4, D5). Ils appartiennent à la superfamille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires et sont couplés à une protéine G. Ils peuvent être regroupés en deux grands types sur le plan structural : D1-like (D1 et D5) couplés positivement à l'adénylate cyclase et D2-like (D2, D3, D4) couplés négativement ou indépendants de l'adénylate cyclase.

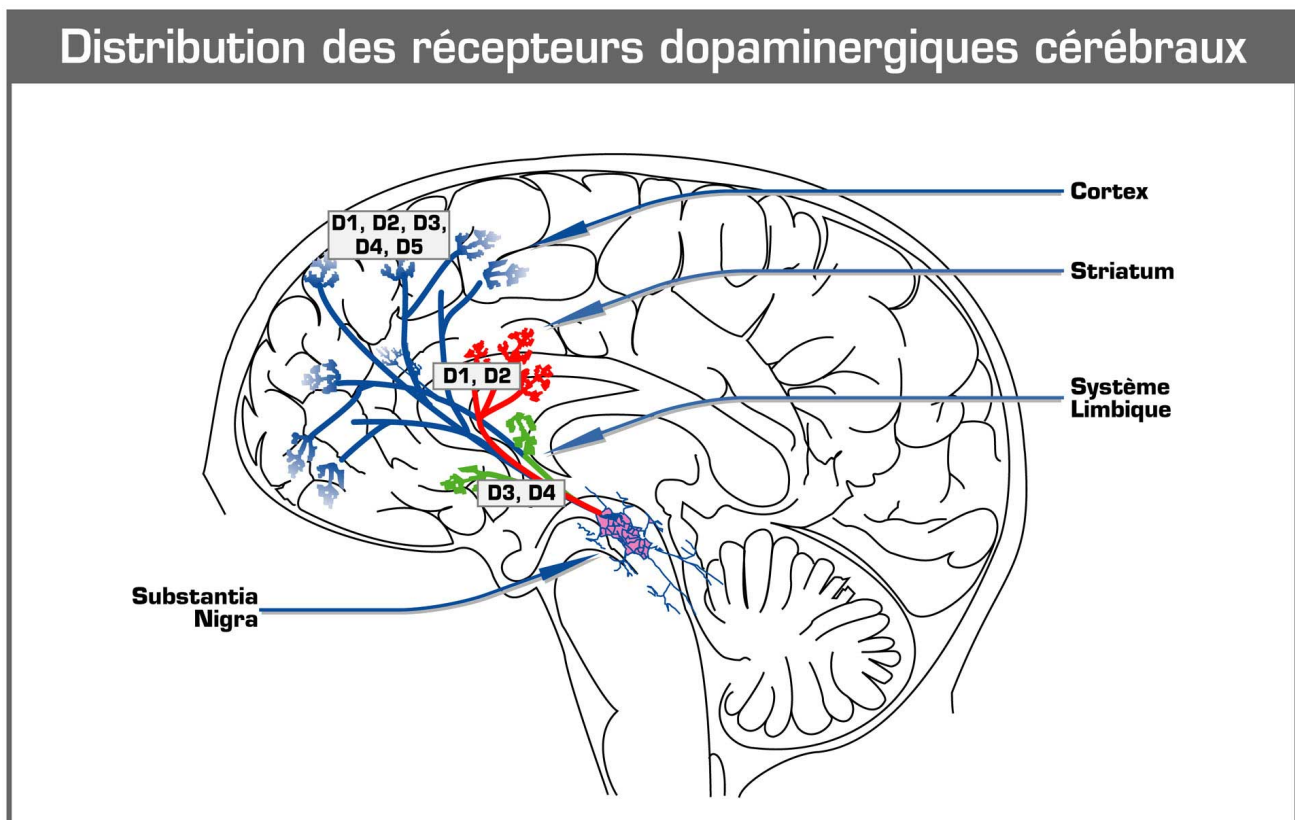
Une répartition des différents sous types de récepteurs dopaminergiques au niveau encéphalique peut être proposée. Grossièrement, les récepteurs D1 sont présents au niveau cortical et sous cortical. Les récepteurs D2 prédomineraient au niveau du striatum et les récepteurs D3 et D4 seraient localisés préférentiellement au niveau du système limbique (figure 2).

La maladie de Parkinson résulte d'une dégénérescence progressive des neurones de la voie dopaminergique nigrostriée entraînant ainsi une déplétion en dopamine dans le striatum.

Chez le sujet normal, cette projection dopaminergique nigrostriée inhibe les neurones du striatum portant des récepteurs dopaminergiques D2 (voie indirecte) et active ceux portant des récepteurs dopaminergiques D1 (voie directe). De plus, cette projection nigrostriée inhibe les interneurones cholinergiques du striatum. Ainsi, la voie dopaminergique nigrostriée assure le bon fonctionnement de la boucle motrice sous-cortico-thalamocorticale dont la résultante est l'activation corticale à l'origine du mouvement.

Chez le sujet Parkinsonien, la dégénérescence de la voie nigrostriée déséquilibre cette boucle sous-cortico-thalamocorticale. L'activation des récepteurs D1 (voie directe) est réduite ainsi que l'inhibition des récepteurs D2 (voie indirecte). Le globus pallidus interne (GPI) reçoit donc une activation accrue via la voie indirecte et une inhibition réduite via la voie directe. Il en résulte une activité anormalement élevée des neurones du GPI dont la projection gabaergique inhibe excessivement les projections thalamiques. La boucle motrice sous-cortico-thalamocorticale voit son efférence commune moins fonctionnelle, ce qui est à l'origine du déficit moteur parkinsonien.

Figure 2. Les neurones dopaminergiques



MÉDICAMENTS EXISTANTS

La maladie de Parkinson est une des rares maladies neurodégénératives bénéficiant d'un traitement symptomatique. Ce traitement vise à compenser le déficit dopaminergique ou à corriger ses conséquences en agissant sur d'autres neurotransmetteurs (Tableau 1).

1) Pour compenser le déficit dopaminergique, il existe plusieurs recours pharmacologiques :

- apporter de la L-dopa exogène
- mimer l'action de la dopamine sur les récepteurs dopaminergiques avec des agonistes dopaminergiques
- inhiber les enzymes du catabolisme de la dopamine comme la COMT ou la MAO-B pour diminuer sa dégradation : inhibiteurs enzymatiques (ICOMT ou IMAO-B)

2) Il est aussi possible d'agir sur d'autres neurotransmetteurs :

Le déficit dopaminergique striatal déséquilibre le fonctionnement des relais des ganglions de la base situés en aval de la synapse dopaminergique. Ces relais utilisent d'autres neurotransmetteurs que la dopamine (glutamate, GABA, acétylcholine).

C'est la synapse muscarinique des interneurons cholinergiques striataux qui a constitué la première cible de cette stratégie non dopaminergique. D'autres neurotransmetteurs peuvent constituer des cibles thérapeutiques potentielles comme les récepteurs glutamatergiques de type NMDA dont l'amantadine est un antagoniste et qui en représente le chef de file.

Tableau 1

Classe médicamenteuse	Dénomination Commune Internationale
L-Dopa	L-Dopa + bensérazide (rapport 4:1mg) L-Dopa +carbidopa (rapport 10:1 mg) L-Dopa +carbidopa (rapport 4:1 mg) L-Dopa + carbidopa + entacapone
Agonistes dopaminergiques	<u>Alcaloïdes de l'ergot de seigle: 'ergopeptines'</u> Bromocriptine Lisuride <u>'Non-ergopeptines'</u> Ropinirole Pramipexole Piribédil Apomorphine Rotigotine
IMAO-B	Sélégiline Rasagiline Safinamide
ICOMT	Entacapone Tolcapone Opicapone
Anticholinergiques	Trihexyphénidyle Bipéridène Tropatépine
Autres	Amantadine

MÉCANISMES D'ACTION DES DIFFÉRENTES MOLÉCULES

Le neurone dopaminergique synthétise la dopamine à partir d'un acide aminé, la tyrosine, qui est hydroxylée par la tyrosine hydroxylase en L-Dopa. La L-Dopa est alors décarboxylée en dopamine par la dopa-décarboxylase. La dopamine, stockée dans les vésicules est alors libérée dans la fente synaptique lors de l'arrivée d'un potentiel d'action.

La dopamine peut alors :

- se fixer aux récepteurs dopaminergiques
- être dégradée par les enzymes du catabolisme : Monoamine Oxydase-B (MAO-B) et Catechol-O-Methyltransférase (COMT)
- être recaptée par un transporteur spécifique

On ne peut pas administrer directement de la dopamine exogène car elle ne peut pas traverser la barrière hématoencéphalique. On peut cependant utiliser un précurseur de la dopamine : la L-Dopa exogène. La L-Dopa exogène sera captée par le neurone dopaminergique pour être ensuite transformée en dopamine. L'adjonction d'un inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique (benzérazide ou carbidopa) permet de limiter la conversion périphérique de la L-Dopa en dopamine et ainsi de diminuer les effets indésirables périphériques (voir effets indésirables).

Les agonistes dopaminergiques se fixent directement sur les récepteurs dopaminergiques où ils miment l'action de la dopamine. Il existe deux principaux sous types de récepteurs dopaminergiques présents au niveau nigro-strié : les récepteurs D1 et D2. Les agonistes commercialisés actuellement se fixent tous sur les récepteurs D2. Ils agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques et ne nécessitent pas de transformation ou de métabolisation au niveau des neurones dopaminergiques nigrostriés.

Les inhibiteurs du catabolisme de la dopamine (COMT et MAO-B) prolongent les effets de celle-ci en inhibant sa dégradation enzymatique.

Certains médicaments comme l'amantadine pourraient posséder plusieurs mécanismes d'action comme une augmentation de la libération de dopamine, une inhibition de la recapture présynaptique de la dopamine et surtout un blocage des récepteurs glutamatergiques de type NMDA.

Les antagonistes muscariniques diminuent quant à eux la transmission cholinergique en agissant au niveau de la synapse des interneurons cholinergiques striataux.

EFFETS UTILES EN CLINIQUE

Tous les médicaments antiparkinsoniens exercent un effet symptomatique en améliorant les symptômes moteurs (akinésie, tremblement, rigidité).

Les médicaments antiparkinsoniens sont aussi proposés dans le traitement d'autres pathologies neurologiques :

1) Syndrome des jambes sans repos : le syndrome des jambes sans repos se manifeste par des fourmillements, picotements parfois douloureux des membres inférieurs survenant lors de l'endormissement ou lors d'une période d'inactivité, obligeant la personne à bouger ou à marcher afin de faire disparaître ces symptômes. La L-Dopa et les agonistes dopaminergiques peuvent potentiellement améliorer ce syndrome.

2) Dystonie dopa-sensible : le symptôme dystonique correspond à des contractions prolongées, involontaires des muscles d'une ou de plusieurs parties du corps entraînant souvent une torsion ou une distorsion de cette partie du corps. La dystonie dopa-sensible représente 5 à 10% des dystonies de l'enfant. Les anticholinergiques peuvent améliorer les symptômes mais le médicament de référence reste la L-Dopa. Un traitement à faible dose permet de faire disparaître, sans effets secondaires, l'ensemble des signes cliniques.

PHARMACODYNAMIE DES EFFETS UTILES EN CLINIQUE

>>>Maladie de Parkinson :

Approximativement 75% des patients présentant une maladie de Parkinson répondent bien aux médicaments dopaminergiques avec une réduction d'au moins 50% de leurs symptômes moteurs.

L'amélioration clinique se traduit par une réduction des symptômes cardinaux (akinésie, tremblement, rigidité) ce qui réduit la gêne fonctionnelle éprouvée par le patient parkinsonien. D'autres symptômes sont également améliorés par le traitement

médicamenteux tels que l'écriture, l'hypomimie, les troubles de la déglutition, le ralentissement psychique et la dépression. Par contre, certains symptômes appelés « dopa-résistants » restent insensibles à ce traitement tels que les troubles axiaux (postures, freezing), les troubles cognitifs, la dysarthrie ou la dysautonomie.

A côté de l'amélioration fonctionnelle, le traitement antiparkinsonien augmente également l'espérance de vie du parkinsonien. Cependant, après une période de franche amélioration qualifiée de « lune de miel », le malade voit apparaître les complications motrices de la dopathérapie à type de fluctuations motrices et de dyskinésies qui altèrent le pronostic fonctionnel du patient (voir effets indésirables).

>>>Syndrome des jambes sans repos :

Le traitement dopaminergique permet de réduire les signes cliniques et les mouvements périodiques des jambes souvent associés à des réveils nocturnes. Actuellement, la HAS recommande la prescription des agonistes dopaminergiques uniquement dans les formes sévères du syndrome des jambes sans repos (SJSR) car l'intérêt clinique n'a pas été démontré dans les autres formes du syndrome.

>>>Dystonie dopa-sensible : Le marqueur diagnostique de la maladie est la disparition de la dystonie lors d'un traitement par L-dopa.

CARACTÉRISTIQUES PHARMACOCINÉTIQUES UTILES EN CLINIQUE

La L-Dopa a une cinétique complexe. En effet de nombreux facteurs limitent sa résorption digestive (vitesse de vidange gastrique, décarboxylation au niveau de la paroi gastrique, phénomène de compétition lors du passage de la barrière intestinale). Sa biodisponibilité est mauvaise (50-75%). Sa demi-vie est courte (1,5 heure pour la L-dopa seule et 3 heures pour l'association L-dopa/Inhibiteur de la Dopa-décarboxylase) ce qui représente un des facteurs impliqués dans la physiopathologie des complications motrices (voir effets indésirables). Le passage de la barrière hémato-encéphalique s'effectue aussi par un transporteur commun et compétitif avec d'autres acides aminés. Ces facteurs cinétiques rendent compte pour une large part du caractère imprévisible ou variable des effets d'une prise de L-Dopa.

La cinétique des agonistes dopaminergiques est plus simple. Leur résorption digestive est rapide, sans compétition avec les acides aminés pour le passage de la barrière intestinale. Leur demi-vie est plus longue que celle de la L-Dopa. De nombreux agonistes ont une biodisponibilité faible du fait d'un effet de premier passage hépatique. C'est le cas de l'apomorphine qui de ce fait, ne peut être administrée que par voie sous cutanée.

SOURCE DE LA VARIABILITÉ DE LA RÉPONSE

>>>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Neuroleptiques/antipsychotiques : ils antagonisent l'action de tous les médicaments dopaminergiques. Il faut se méfier des nombreux neuroleptiques cachés : benzamides, anti-H1, antiémétiques ou antivertigineux.

Médicaments hypotenseurs : antihypertenseurs centraux, alpha bloquants, diurétiques ainsi que les médicaments possédant des propriétés alpha bloquantes latérales (antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques) voient leurs effets hypotenseurs majorés par l'association avec les médicaments dopaminergiques.

Psychotropes : tous les psychotropes (benzodiazépines, antidépresseurs notamment) peuvent entraîner des syndromes confusionnels et doivent être utilisés prudemment en association avec les médicaments dopaminergiques et anticholinergiques.

SITUATIONS À RISQUE OU DÉCONSEILLÉES

Troubles psychotiques

Phase aiguë de l'infarctus du myocarde (risque de troubles aigus du rythme cardiaque)

Contre-indications typiques des médicaments anticholinergiques

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Troubles cognitifs (notamment chez les personnes âgées)

Conducteur de véhicule : tout médicament dopaminergique en particulier les agonistes dopaminergiques ou la L-Dopa sont susceptibles d'entraîner des accès de sommeil ou une hypersomnolence diurne.

Hypotension orthostatique : tout médicament dopaminergique peut majorer les symptômes liés à l'hypotension orthostatique chez un patient parkinsonien atteint de dysautonomie.

Dyskinésies : l'introduction d'un inhibiteur du catabolisme (IMAO-B ou ICOMT) ou l'augmentation des doses de L-Dopa peut majorer la durée et la sévérité des dyskinésies chez un patient présentant déjà ces complications motrices. L'introduction d'un IMAO-B ou d'un ICOMT nécessite souvent la diminution des doses de L-Dopa.

EFFETS INDÉSIRABLES

La plupart des effets indésirables des médicaments antiparkinsoniens sont liés à leurs propriétés dopaminergiques périphériques et centrales.

La présence des récepteurs dopaminergiques dans des organes très divers comme le cerveau, le tube digestif ou le système cardiovasculaire, explique que tout agent dopaminergique exerce des effets sur chacun de ces organes. On distingue schématiquement des effets dits centraux (l'impact du médicament se situe à l'intérieur de la barrière hémato-encéphalique) de type neurologique et psychiatrique et des effets périphériques (l'impact du médicament se situe à l'extérieur de la barrière hémato-encéphalique) de type digestif et vasculaire.

Effets indésirables périphériques dopaminergiques :

Nausées et vomissements, anorexie : la dopamine agit sur les récepteurs dopaminergiques de la paroi de l'estomac et de la zone gâchette du vomissement (area postrema)

Hypotension orthostatique : stimulation des récepteurs dopaminergiques vasculaires (vasodilatation) et rénaux (natriurèse)

Effets indésirables centraux dopaminergiques :

Sédation, somnolence excessive, endormissement brusques

Troubles du comportement à type de comportement compulsifs et répétitifs tels que addiction au jeu, achats compulsifs, *punding* (comportement répétitif sans but) et hypersexualité

Troubles psychiatriques : agitation, anxiété, délire interprétatif, hallucinations visuelles et/ou auditives seraient la conséquence d'une stimulation excessive des récepteurs dopaminergiques mésocorticolimbiques et/ou d'une hyperactivité sérotoninergique (interaction dopamine-sérotinine)

Pseudosyndrome malin des neuroleptiques à l'arrêt brutal du traitement dopaminergique.

Après plusieurs années de traitement, des effets indésirables moteurs apparaissent :

les fluctuations motrices qui se définissent comme la résurgence des signes parkinsoniens. Elles peuvent être prévisibles c'est à dire rythmées par les prises médicamenteuses (akinésie de fin de doses) ou imprévisibles (effet ON/OFF).

les dyskinésies sont des mouvements anormaux involontaires parasitant les gestes de la vie quotidienne. Les dyskinésies de milieu de doses, les plus fréquents, apparaissent lorsque les taux plasmatiques de L-Dopa sont élevés.

La physiopathologie des troubles moteurs reste encore mal comprise. Toutefois, les principaux facteurs seraient la courte demi-vie d'élimination de la L-Dopa et la progression de la maladie (perte progressive des neurones dopaminergiques et ainsi des capacités de stockage et de relargage progressive de la dopamine). Ainsi, dans les premières années de la maladie, les capacités de stockage neuronales suffisent à amortir la cinétique plasmatique de la L-Dopa et la réponse motrice est optimale. Plus tard, l'état moteur tend à suivre précieusement les variations plasmatiques de la L-Dopa.

A côté des effets indésirables dopaminergiques, il existe d'autres types d'effets indésirables des médicaments antiparkinsoniens, liés au fait qu'ils possèdent alors une autre propriété pharmacodynamique, antimuscarinique par exemple pour les anticholinergiques et l'amantadine ou liés au fait qu'ils possèdent une structure chimique particulière dérivée de l'ergot de seigle pour certains agonistes.

Tableau 2. Principaux effets indésirables des antiparkinsoniens

Classe ou molécule	Nature de l'effet	Gravité	Fréquence	Pour en savoir plus
L-DOPA	Effets digestifs	Faible	Très fréquent	

	Complications motrices	Invalidante	80% des patients après 5 ans de traitement	
	Complications psychiatriques	Potentiellement grave	5-20%	
	Hypotension artérielle orthostatique	Potentiellement grave	Fréquent	Intrication avec la dysautonomie liée à la pathologie
	Syndrome malin	Mise en jeu du pronostic vital	Exceptionnel	A l'arrêt brutal du traitement
	Réactions allergiques	Potentiellement grave	Exceptionnel	
	Troubles du comportement	Potentiellement grave	Peu fréquent	
Agonistes dopaminergiques	Effets digestifs	Faible	Très fréquent	
	Complications motrices	Invalidante	Fréquent	
	Complications psychiatriques	Potentiellement grave	Fréquent	
	Hypotension orthostatique	Potentiellement grave	Fréquent	Intrication avec la dysautonomie liée à la pathologie
	Fibroses pulmonaires ou rétro-péritonéales	Grave	Rare	Avec les agonistes dérivés de l'ergot de seigle
	Accès de sommeil	Potentiellement grave	Peu fréquent	Possibles avec tous les agonistes mais principalement décrits avec le ropinirole
	Œdèmes des membres inférieurs	Invalidante	Peu fréquent	Préférentiellement avec les dérivés de l'ergot de seigle
	Troubles du comportement	Potentiellement grave	Peu fréquent	
IMAO-B	Troubles du rythme cardiaque	Potentiellement grave	Peu fréquent	Bradycardie, BAV, TR supraventriculaires
	Élévation des transaminases	Faible	Rare	Régression à l'arrêt du traitement
	Insomnie	Invalidante	Fréquent	Si médicament administré après 17h, car transformation en dérivé amphétamine-like

ICOMT	Complications motrices	Invalidante	Très fréquent à fréquent	Dyskinésies, en association à la L-DOPA. L'introduction d'ICOMT nécessite souvent une réduction d'environ 30% des doses de L-Dopa
	Troubles psychiatriques	Potentiellement grave	Fréquent	Insomnie, hallucinations, confusion, rêves anormaux
	Effets digestifs	Faible	Fréquent	Nausée, diarrhée
	Effets cutanés	Modérée	Rare	Rash ou urticaire d'origine allergique
	Effets urinaires	Nulle	Très fréquent	Coloration orangée des urines avec l'entacapone
Anticholinergiques	Effets atropiniques	Faible à modérée	Très fréquent	Sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, troubles mictionnels
	Confusion mentale	Potentiellement grave	Fréquent	Survient particulièrement chez le sujet âgé, en particulier si détérioration cognitive
Amantadine	Troubles psychiatriques	Invalidante	Peu fréquent à fréquent	Confusion, hallucinations visuelles, agitation
	Hypotension artérielle orthostatique	Potentiellement grave	Peu fréquent	
	Livedo reticularis et œdèmes des membres inférieurs	Faible	Peu fréquent	En cas de traitement très prolongé

SURVEILLANCE DES EFFETS

La surveillance des effets souhaités repose essentiellement sur l'examen clinique moteur du patient et l'évaluation du score moteur à l'aide d'une échelle validée, l'UPDRS.

La surveillance des effets indésirables repose sur l'interrogatoire et sur l'examen clinique. L'interrogatoire doit parfois être poussé afin de déceler d'éventuels effets indésirables psychiatriques à type de délire ou d'hallucinations ou troubles du comportement souvent cachés par le patient.

En terme d'efficacité, il n'y a aucun intérêt à réaliser des dosages plasmatiques (par exemple de la dopamine) car le taux de dopamine plasmatique ne reflète pas le taux de dopamine intracérébrale.

IMPRIMER LA FICHE

* Antiparkinsoniens : Les points essentiels

les- Résumé de la fiche

Le principe du traitement de la maladie de Parkinson est basé sur la compensation du déficit dopaminergique et ce à travers diverses voies pharmacologiques (mp-compensat=1).

- 1) en apportant de la L-dopa exogène qui sera captée par les neurones dopaminergiques cérébraux afin d'être transformée en dopamine,
- 2) en mimant l'action de la dopamine sur les récepteurs dopaminergiques par l'utilisation d'agonistes dopaminergiques (apomorphine, bromocriptine, ropinirole...) qui agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques D2 post synaptiques et ne nécessitent donc ni transformation ni métabolisme au niveau des neurones dopaminergiques,
- 3) en inhibant les enzymes du catabolisme de la dopamine comme la COMT ou la MAO-B afin d'en limiter la dégradation.

Le traitement peut aussi avoir pour objet de corriger les conséquences du déficit dopaminergique comme par exemple le développement d'une hyperactivité cholinergique ou glutamatergique. Ainsi, les antagonistes muscariniques (trihexphénidyle) permettent de diminuer la transmission cholinergique en agissant sur le niveau de synthèse des médiateurs cholinergiques et interne. Les antagonistes des récepteurs glutamatergiques de type NMDA (amantadine) diminuent quant à eux la transmission glutamatergique.

Tous ces médicaments exercent un effet symptomatique en améliorant les symptômes moteurs (akinésie, tremblement, rigidité) de la maladie de Parkinson. Ils peuvent aussi avoir des effets symptomatiques dans d'autres pathologies neurologiques comme le syndrome des jambes sans repos et la dystonie dopa-sensible. La plupart des effets indésirables des médicaments anti-parkinsoniens sont liés à leurs propriétés dopaminergiques périphériques et centrales.

Les effets indésirables périphériques sont principalement représentés par les nausées et les vomissements liés à l'action sur les récepteurs dopaminergiques de la paroi de l'estomac et de la zone gâchette du vomissement (area postrema) ainsi que l'hypotension orthostatique liée à la stimulation des récepteurs dopaminergiques vasculaires (vasodilatation) et rénaux.

Les effets indésirables centraux sont constitués par les fluctuations motrices et les dyskinésies dont la physiopathologie reste discutée ainsi que des effets psychiatriques secondaires à une stimulation excessive des récepteurs dopaminergiques mésocorticolimbiques et/ou d'une hyperactivité sérotoninergique.

D'autres effets indésirables centraux comprennent la sédation (sommolence excessive), les troubles du comportement (addiction au jeu