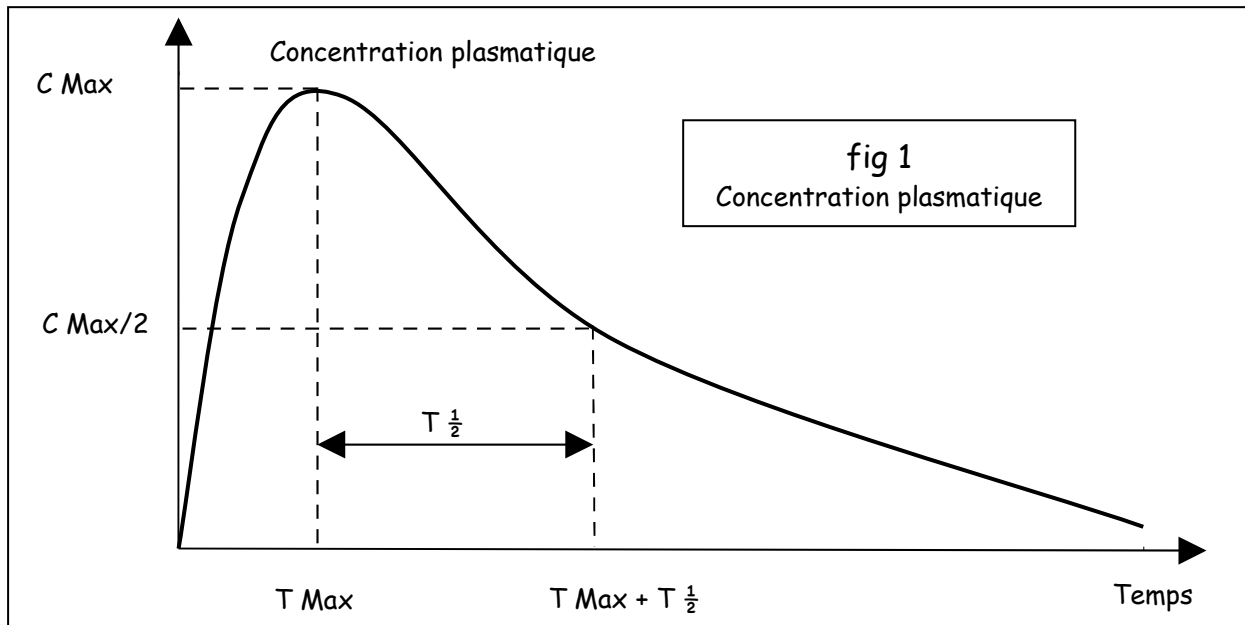


Il vaut mieux répéter les doses qu'augmenter leur valeur

1. Représentation graphique de la concentration plasmatique



La concentration du médicament dans le sang présente toujours l'allure d'une courbe en cloche : elle croît de manière parabolique jusqu'à une valeur maximale (C_{max} obtenue après un temps T_{max}) puis décroît. La décroissance est exponentielle, la concentration diminue de moitié dans un intervalle de temps caractéristique : la $\frac{1}{2}$ vie ($T_{\frac{1}{2}}$) jusqu'à devenir nulle ou négligeable.

Les temps T_{max} et $T_{\frac{1}{2}}$ varient avec les individus, entre des valeurs limites généralement données par le Vidal.

Ordre de grandeur généralement retenus pour la L-Dopa (Sinemet ou Modopar) : $T_{max} = 1 \text{ h } \frac{1}{2}$, $T_{\frac{1}{2}} = 2 \text{ h } \frac{1}{2}$.

2. Pour les puristes : équations mathématiques des courbes

t_p = heure de la prise

T_{Max} = Temps de montée au pic de concentration

C_{Max} = concentration maximale en équivalent L-Dopa

$T_{1/2}$ = temps de demi vie

1. $t \leq t_p$

$$C(t) = 0 \quad (\text{Concentration en fonction du temps})$$

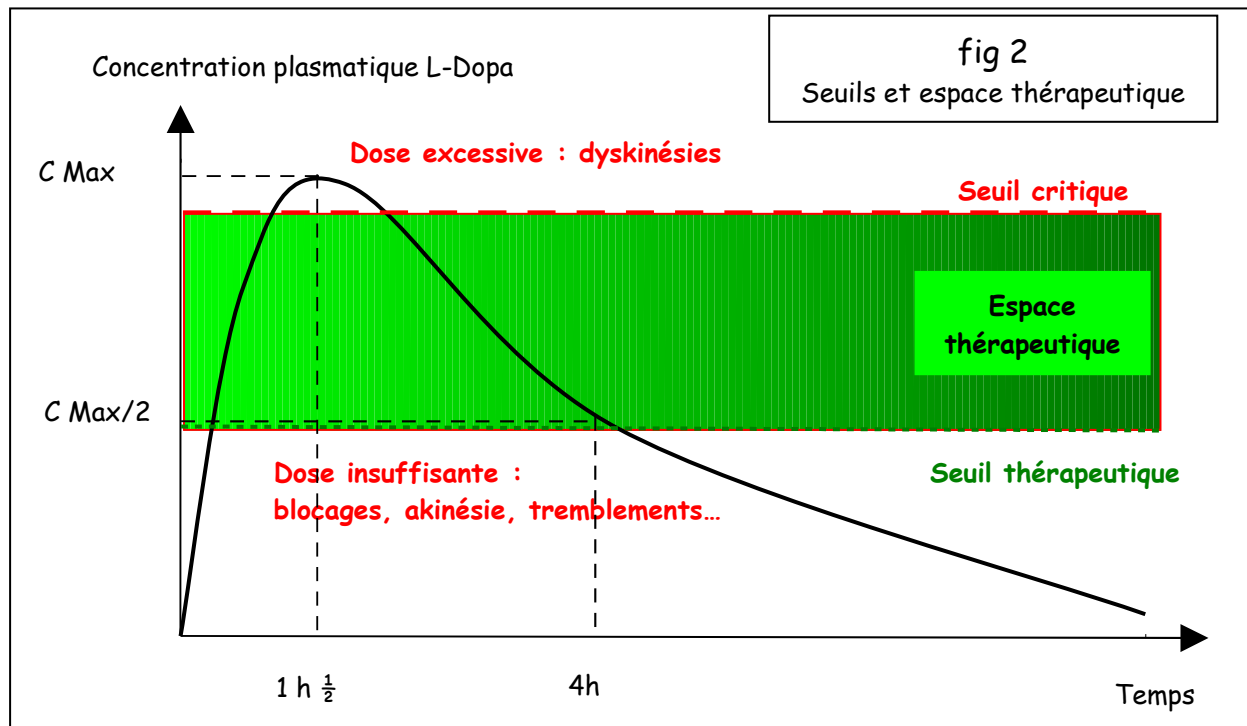
2. $t_p \leq t \leq T_{Max}$

$$C(t) = C_{Max} \left(\frac{2(t-t_p)}{T_{Max}} - \left(\frac{t-t_p}{T_{Max}} \right)^2 \right) \quad (\text{Parabole de montée au pic de concentration})$$

3. $t \geq t_p + T_{Max}$

$$C(t) = C_{Max} \times e^{-\left(\frac{t-t_p-T_{Max}}{T_{1/2}} \right) \ln 2} \quad (\text{Décroissance exponentielle})$$

3. Espace thérapeutique et effets de la L-Dopa



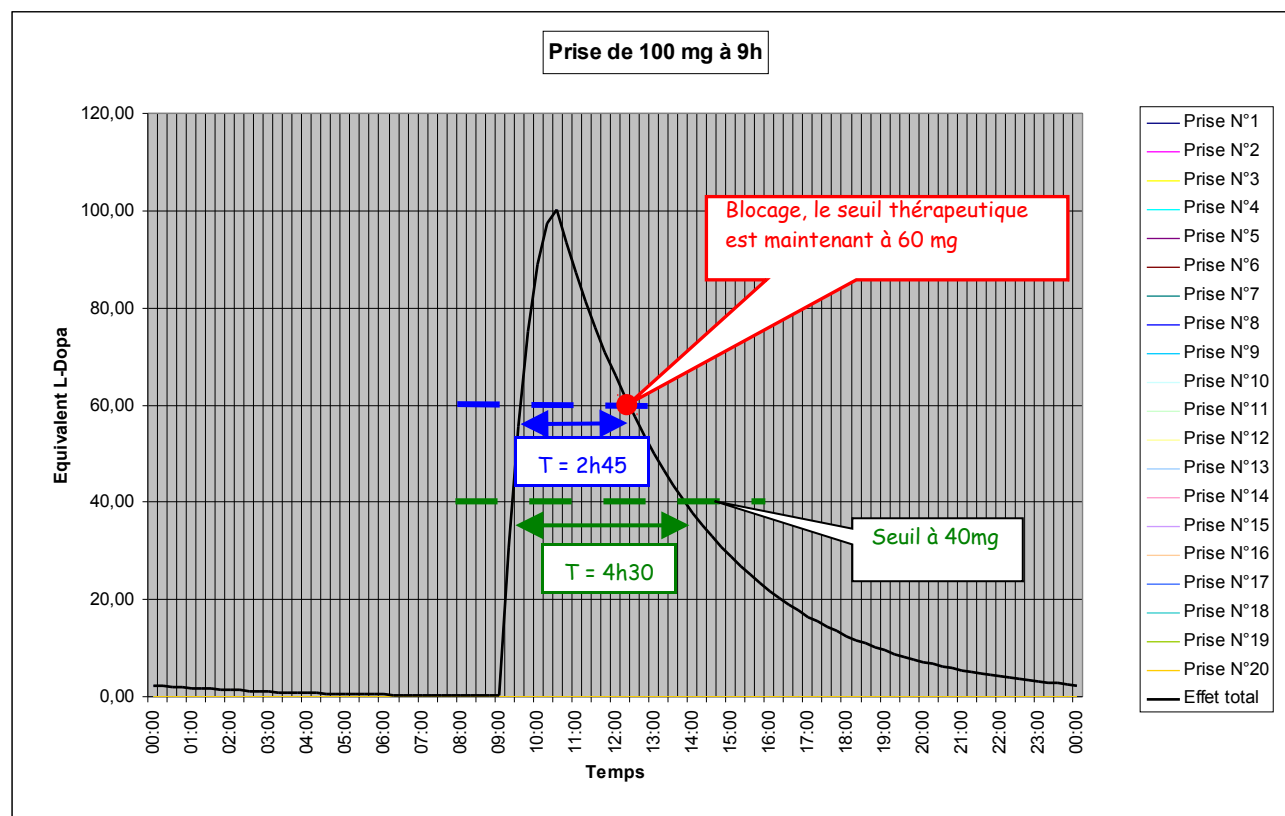
L'effet thérapeutique d'un médicament est généralement en grande partie lié à la valeur des concentrations plasmatiques (dans le sang). On peut observer :

- un seuil « plancher » dit thérapeutique (en dessous duquel aucun effet n'est obtenu)
- un seuil « plafond » dit critique (au delà duquel apparaissent des effets indésirables, notamment les dyskinésies)
- entre les deux, un intervalle thérapeutique dans lequel les concentrations sont actives et non toxiques. La dose adoptée doit être telle que la concentration maximum soit située dans cet intervalle.

4. Exposé du problème

Un malade traité avec du Sinemet 100 ou du Modopar 125 (Comme tout le monde le sait, Sinemet 100 = Modopar 125 = 100mg de L-Dopa) toutes les quatre heures s'aperçoit que pour une prise donnée, ses symptômes réapparaissent environ 1 heure avant l'heure de la prise suivante, le seuil thérapeutique qui était de l'ordre de 40 mg de Dopa est passé maintenant à 60 mg.

Est-il préférable de doubler la dose (200mg) ou de donner une prise supplémentaire de 100 mg lorsque la concentration plasmatique arrive au niveau de 60 mg ?

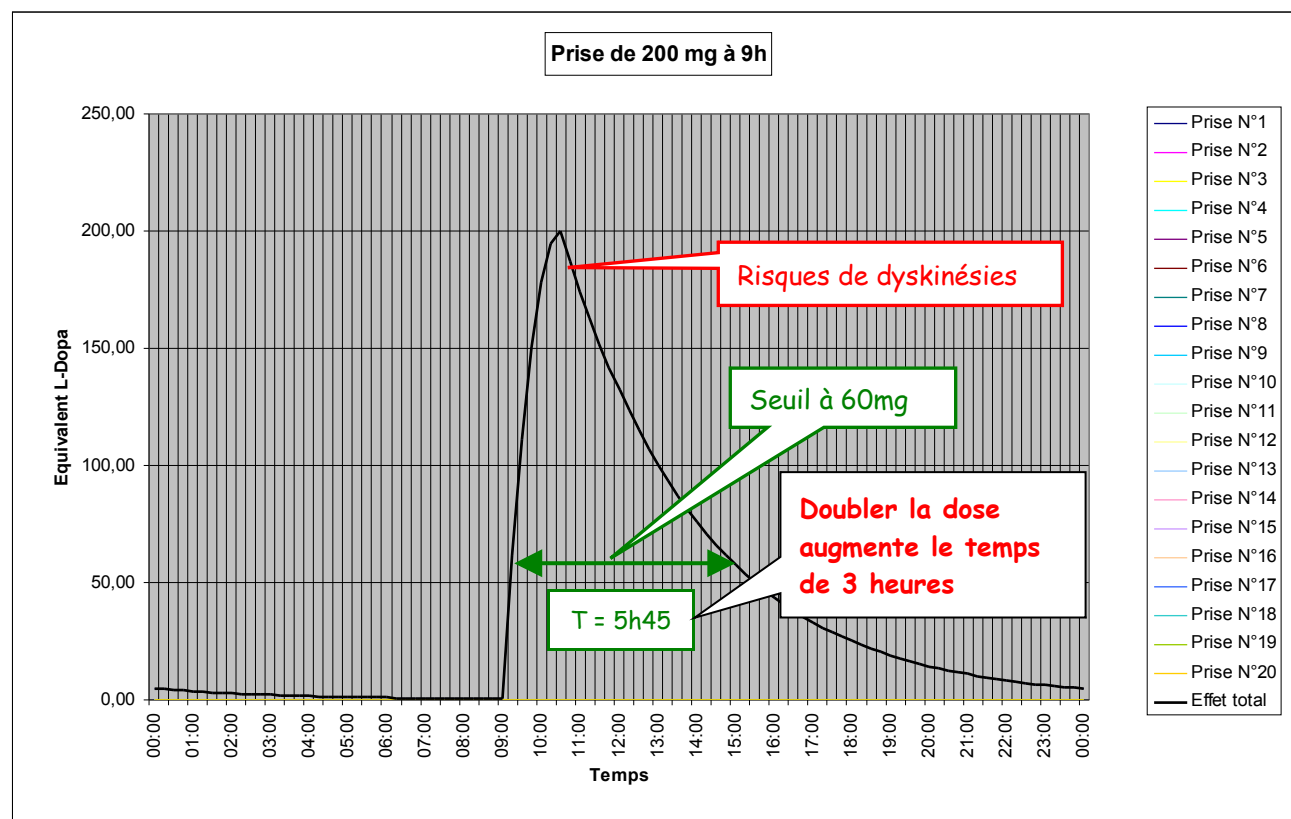


Avec un seuil thérapeutique de 40 mg équivalent dopa, le temps d'efficacité d'une prise dure 4h30, une prise toutes les quatre heures permet donc une bonne efficacité du traitement.

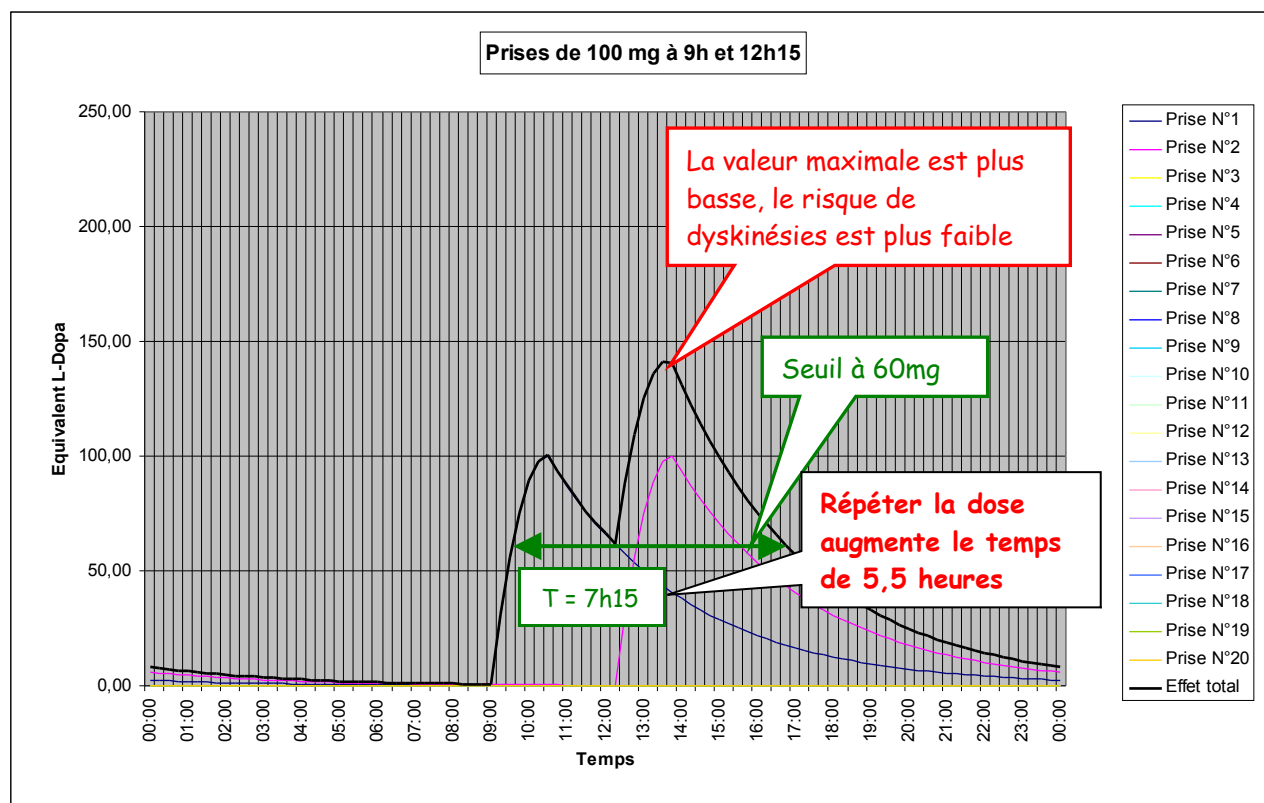
Les symptômes réapparaissent un peu moins de trois heures après ingestion de la prise de 9 heures, le seuil thérapeutique est maintenant de l'ordre de 60mg.

Nous allons examiner les deux hypothèses suivantes prises dans l'optique d'une même dose quotidienne :

1. Doubler la dose de 9 heures
2. donner une dose supplémentaire de 100mg lorsque la concentration plasmatique descend en dessous de 60 mg soit 12h15



Avec une prise de 200 mg à 9 heures, la prise suivante peut être donnée à 14h30, le temps d'effet passe de 2h45 à 5h45 soit un gain de 3 heures par rapport à la prise de 100 mg à 9 heures



Il vaut mieux répéter la dose qu'augmenter sa valeur, en effet doubler la dose augmente le temps de 3 heures alors que la répéter l'augmente de 5,5 heures.

Pour une même dose quotidienne, le gain est de 2,5 heures, ce qui est très important au cours d'une journée active de 16 heures.

Les dyskinésies qui sont majoritairement le fait de valeurs trop élevées de la concentration de la L-Dopa sont le risque majeur du traitement des Jeunes Parkinsoniens et tout doit être fait pour limiter ce risque notamment en répétant les doses plus qu'en les augmentant.

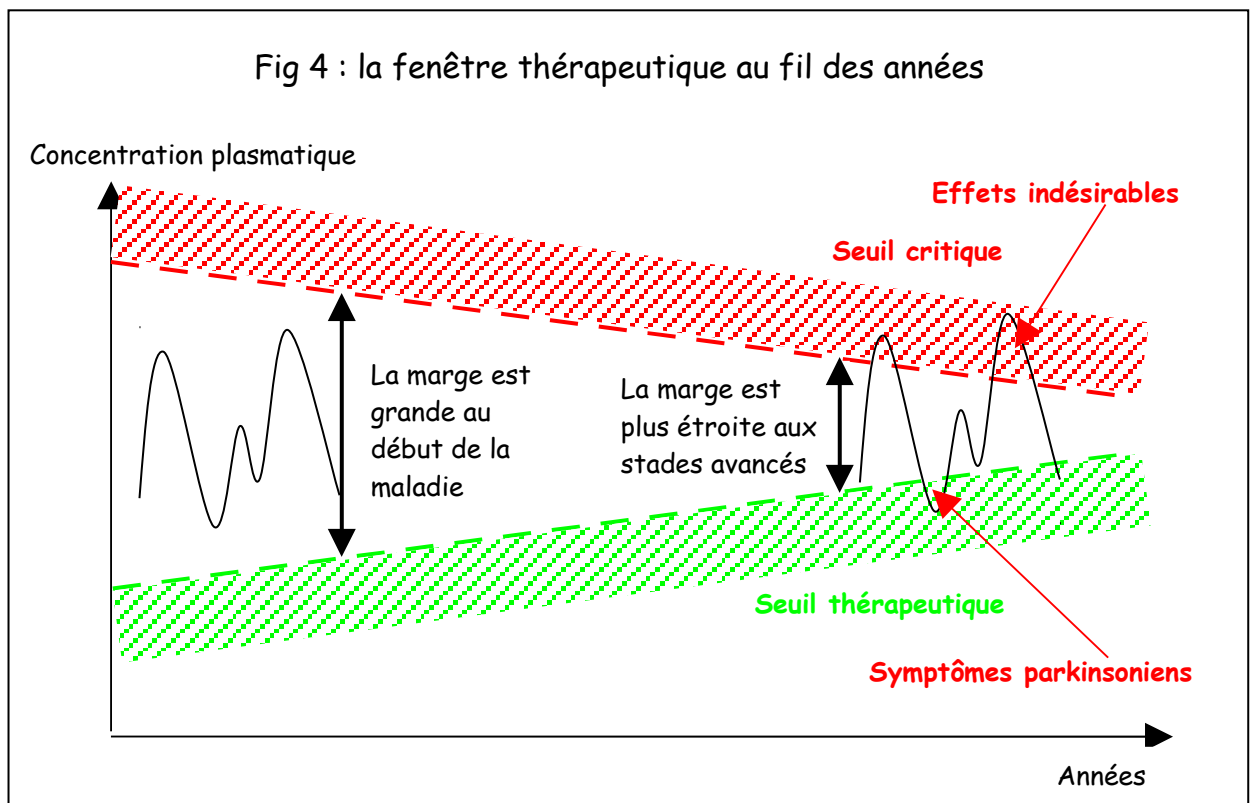
4. Evolution de la fenêtre thérapeutique au fil des années (fig 4)

L'équilibre obtenu avec une dose unitaire adaptée et une fréquence d'administration adéquate n'est pas définitif.

Au fil des années, la fenêtre thérapeutique se referme :

- a) le seuil thérapeutique augmente (accoutumance au médicament, modification des paramètres pharmacocinétiques de la L-Dopa par rapport au malade, perte plus importante des neurones dopaminergiques...)
- b) le seuil critique s'abaisse et les excès de la L-Dopa, tolérés au début du traitement, génèrent des complications nouvelles :
 - fluctuations d'effet : quand la couverture thérapeutique n'est plus assurée, le patient ressent à nouveau les symptômes parkinsoniens, tremblements, akinésies, hypertonie et son confort devient discontinu (maaises en début et fin de dose)
 - effets indésirables : les excès de dosage, inutiles mais sans sanctions immédiates en début de traitement par la L-Dopa, engendrent des complications très pénalisantes (dyskinésies) après quelques années (au voisinage du maximum de concentration plasmatique, au milieu de dose).

L'ajustement du traitement doit prendre en compte ces deux difficultés.



Conclusions (Tout ça pour ça !)

Sans doute beaucoup d'entre vous seront déçus dans leurs attentes, par cet exposé difficile, qui ne débouche pas sur une solution rapide, valable à très long terme et leur demande une participation exigeante, pas toujours compatible avec leur état de forme.

Pourtant c'est à ce prix que l'on peut arriver à mieux connaître sa maladie et à mieux se soigner en apportant son concours à son médecin.

Diminuer l'inconfort et ralentir la survenue des handicaps c'est aussi ménager l'avenir et garder l'espoir de bénéficier des progrès que la Recherche médicale nous promet.

Pierre Lemay

Emile Rainon