

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 8 Février 2019
Par Melle Caroline Leclercq**

Traitements dopaminergiques alternatifs de la maladie de Parkinson

Membres du jury :

Président : Duriez Patrick, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie,
Lille

Directeur, conseiller de thèse : Belarbi Karim, Maître de Conférences, Faculté
de Pharmacie, Lille

Assesseur(s) : Drager Cécile, Pharmacien d'officine, Roquetoire



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNON	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur Patrick Duriez, professeur de physiologie, faculté de pharmacie de Lille. Merci d'avoir accepté de présider ce jury de thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur Karim Belarbi, maître de conférences, faculté de pharmacie de Lille. Merci d'avoir accepté de m'encadrer sur ce projet de thèse et merci pour l'intérêt que vous avez accordé à mon sujet.

A Madame Cécile Drager, pharmacien titulaire à Roquetoire. Merci d'avoir accepté de participer à ce jury, merci de m'avoir accueillie et d'avoir participé à ma formation durant mes stages, de la deuxième à la sixième année.

A toute l'équipe de la pharmacie Drager, merci de m'avoir encadrée et formée pendant toutes ces années.

A mes parents

A Christophe et Jean Philippe, mes frères

A Alexis

A Marie Lourme

A mes ami(e)s de la fac et d'ailleurs, merci pour tous ces bons moments passés et pour ceux à venir.

Sommaire

Remerciements	7
Sommaire	9
Liste des figures	13
Liste des abréviations	17
Introduction :	19
Partie 1 : la maladie de Parkinson et ses traitements standards	21
I. Généralités sur la maladie de Parkinson	21
<i>I.1 Historique, épidémiologie, étiologie et coût</i>	<i>21</i>
I.1.1 Historique	21
I.1.2 Epidémiologie et coût :	21
I.1.3 Etiologies :	22
<i>I.2 Physiopathologie</i>	<i>23</i>
I.2.1 Fonctionnement normal des noyaux gris centraux	23
I.2.1.1 Voie directe	23
I.2.1.2 Voie indirecte.....	24
I.2.2 Lésions Parkinsoniennes.....	25
I.2.2.1 Lésions dopaminergiques.....	25
I.2.2.2 Lésions non dopaminergiques.....	26
<i>I.3 Signes cliniques</i>	<i>27</i>
I.3.1 Les signes moteurs : la triade parkinsonienne	27
I.3.1.1 Tremblement au repos	27
I.3.1.2 Rigidité	27
I.3.1.3 Akinésie.....	28
I.3.2 Signes non moteurs.....	29
I.3.2.1 Syndrome dépressif	29
I.3.2.2 Douleurs et troubles sensitifs	29
I.3.2.3 Troubles du sommeil	29
I.3.2.4 Troubles gastro-intestinaux	30
I.3.2.5 Hypersialorrhée	30
I.3.2.6 Troubles sphinctériens et troubles sexuels	30
I.3.2.7 Autres symptômes.....	31
II. Les traitements standards de la maladie de Parkinson	31
<i>II.1 La dopamine, neurotransmetteur central de la maladie de Parkinson</i>	<i>31</i>
II.1.1 Métabolisme	31
II.1.2 Récepteurs dopaminergiques.....	32

II.2	<i>La dopa-thérapie</i>	32
II.3	<i>Les agonistes dopaminergiques</i>	33
II.4	<i>Les inhibiteurs enzymatiques : IMAO et ICOMT</i>	34
II.4.1	<i>Inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B : IMAO B</i>	34
II.4.2	<i>Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase : ICOMT</i>	34
II.5	<i>Les anticholinergiques</i>	34
III.	Les limites de la dopa thérapie	35
III.1	<i>Les fluctuations motrices</i>	35
III.2	<i>Les dyskinésies</i>	36
III.3	<i>Les fluctuations non motrices</i>	37
Partie 2 : Alternatives thérapeutiques : l'injection par voie sous-cutanée et l'infusion intra duodénale		39
I.	La voie sous-cutanée : injection et perfusion d'apomorphine	39
I.1	<i>Apokinon®/Dopaceptin®</i>	39
I.2	<i>Pharmacocinétique de l'apomorphine</i>	40
I.3	<i>Posologies</i>	41
I.3.1	<i>Posologie du stylo d'apomorphine</i>	41
I.3.2	<i>Posologie de la pompe à apomorphine</i>	42
I.4	<i>Mise en place et suivi du traitement</i>	42
I.4.1	<i>Mise en place</i>	42
I.4.2	<i>Suivi</i>	44
I.5	<i>Effets indésirables</i>	44
I.5.1	<i>Liés à l'apomorphine</i>	45
I.5.2	<i>Liés à l'administration en sous cutanée</i>	46
I.6	<i>Efficacité</i>	46
I.6.1	<i>Sur les signes moteurs</i>	46
I.6.2	<i>Sur les signes non moteurs et sur la qualité de vie du patient et des aidants</i>	48
I.7	<i>Coûts</i>	50
II.	L'infusion intra duodénale de lévodopa-carbidopa	51
II.1	<i>Le Duodopa®</i>	51
II.2	<i>Pharmacocinétique du Duodopa®</i>	51
II.3	<i>Posologie</i>	53
II.4	<i>Mise en place et suivi du traitement</i>	53
II.4.1	<i>Mise en place</i>	53
II.4.2	<i>Suivi</i>	55

<i>II.5 Effets indésirables</i>	55
II.5.1 Effets indésirables liés aux principes actifs	55
II.5.2 Effets indésirables liés au dispositif	55
<i>II.6 Efficacité</i>	57
II.6.1 Sur les signes moteurs	57
II.6.2 Sur les signes non moteurs et sur la qualité de vie du patient et des aidants.....	60
<i>II.7 Coûts</i>	61
Partie 3 : Comparaison des traitements	63
I. Quel traitement pour quel patient ?	63
<i>I.1 Choix du traitement</i>	63
<i>I.2 Comparaison de la mise en place des traitements</i>	64
II. Efficacité et effets indésirables	65
<i>II.1 Efficacité</i>	65
II.1.1 Traitements standards versus infusion de Duodopa®.....	66
II.1.2 Traitements standards versus apomorphine sous cutanée	67
II.1.3 Pompe à apomorphine versus Duodopa®.....	68
<i>II.2 Effets indésirables</i>	70
III. Coûts des différentes techniques	70
Discussion et conclusion :	73
Annexes	77
Bibliographie	81

Liste des figures

Figure 1 : les 2 voies de sortie du striatum chez une personne saine et chez un patient atteint de Parkinson	24
Figure 2 : coupe horizontale de mésencéphale – à gauche, pigmentation normale de la substance noire, à droite dépigmentation d’une partie de la substance noire chez un patient parkinsonien.....	25
Figure 3 : Présence d’un corps de Lewy dans la substance noire d’un patient parkinsonien	26
Figure 4 : image représentant la posture parkinsonienne caractéristique	28
Figure 5 : métabolisme de la dopamine	31
Figure 6 : comparaison entre la prise de levodopa seule et accompagnée d’un inhibiteur de dopa-d-carboxylase	33
Figure 7 : classification des dyskinésies par rapport à une prise unique de lévodopa.....	36
Figure 8 : alternative en cas d’échec des associations de lévodopa avec un agoniste dopaminergique, un IMAO ou un ICOMT.....	39
Figure 9 : comparaison de la structure chimique de l’apomorphine et de la dopamine.....	40
Figure 10 : pompe à apomorphine portée à la ceinture	43
Figure 11 : sites privilégiés pour la perfusion par pompe à apomorphine	44
Figure 12 : effet de l’apomorphine sur les signes non moteurs	48
Figure 13 : concentration plasmatique en lévodopa et carbidopa chez des patients ayant un Parkinson au stade avancé et recevant soit le traitement par Lévodopa Carbidopa Gel Intestinal (LCIG) ou soit celui par Lévodopa Carbidopa forme orale (LC-oral). Chaque couleur représente un patient différent.	52

Figure 14 : phase naso-duodénale de l'administration de Duodopa®	54
Figure 15 : composants du système lors de la phase gastro-jéjunale définitive ...	54
Figure 16 : effets indésirables rapportés par différentes études.....	56
Figure 17 : comparaison des résultats des groupes lévodopa carbidopa gel intestinal et lévodopa carbidopa forme orale après 12 semaines lors de l'étude d'Olanow et al.....	58
Figure 18 : répartition du temps passé dans les différentes phases sur une durée de 16h. Le résultat final correspond à une évaluation après 12 semaines de traitement.	59
Figure 19 : valeur du score NMSS moyen à la base et après 32,2 ± 12,4 mois sous LCIG	60
Figure 20 : Résultats de l'évaluation de la qualité de vie sous lévodopa carbidopa gel intestinal selon le score PDQ-39 et PDQ-8.....	61
Figure 21 : choix des traitements de la maladie de Parkinson	63
Figure 22 :Exemples de critères permettant d'aider aux choix du traitement le plus adapté	64
Figure 23 : cinétique de la dopamine au cours de la journée en fonction du traitement oral ou continu	66
Figure 24 : Comparaison des effets moteurs entre les traitements standards et le Duodopa®	66
Figure 25 : score UPDRS en fonction des traitements mis en place. Le trait représente la valeur médiane	67
Figure 26 : Comparaison des différents scores entre la poursuite d'un traitement standard et un traitement par pompe à apomorphine.....	68

Figure 27 : amélioration des différents scores par rapport aux traitements de base	69
Figure 28 : ressources utilisées pendant un suivi de 5 ans	71
Figure 29 : tableau comparatif des différents traitements.....	74

Liste des abréviations

ASMR	Amélioration du service medical rendu
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
ECG	Electrocardiogramme
ICOMT	Inhibiteur de la catéchol-o-méthyl-transférase
IMAO	Inhibiteur de monoamine oxydase
LC IG	Lévodopa-Carbidopa intestinal gel
LCI I	Clinical global impression improvement
LC IR	Immediate release oral Lévodopa- Carbidopa
LC oral	Lévodopa-Carbidopa oral
MAO	Monoamine oxydase
MMSE	Mini mental state examination
NMSS	Scale non motor symptoms
PDQ	Parkinson disease quotation
PEG	Gastrostomie endoscopique percutanée
SMR	Service medical rendu
UPDRS	Unified Parkinson disease rating scale
ZBI	Zarit burden interview

Introduction :

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neuro-dégénérative la plus fréquente, mais son existence remonte à bien plus longtemps.

De nombreux traitements ont vus le jour à travers les siècles, des plantes comme l'Atmagupta (pois Mascate) contenant de la lévodopa, utilisée en médecine traditionnelle Indienne¹ en passant par la belladone² utilisée en 1867, jusqu'au premier traitement par lévodopa mis en place au début des années 1970.

De nos jours, malgré les progrès et avancées médicales, le traitement de la maladie de Parkinson reste symptomatique. Il est basé sur la dopathérapie et permet surtout d'améliorer la qualité de vie des patients. Malheureusement, au fil du temps, des effets indésirables, notamment des troubles moteurs, vont apparaître et entraîner une détérioration de l'état des patients, contribuant aux causes de handicap moteur chez le sujet âgé.

Depuis plusieurs années, des traitements dopaminergiques alternatifs se développent afin d'essayer de contrer les fluctuations motrices importantes sous traitements standards. Il s'agit notamment de l'apomorphine utilisée en voie sous cutanée et de la spécialité Duodopa® utilisée en intra duodénale. Aujourd'hui, même si la maladie de Parkinson est de plus en plus connue du grand public de part sa fréquence importante, les traitements alternatifs eux le sont beaucoup moins.

Cette thèse aura pour but de faire le point sur ces traitements dopaminergiques alternatifs s'adressant aux patients souffrants de fluctuations sévères, d'analyser leurs efficacités, leurs tolérances et de les comparer aux traitements standards de la maladie de Parkinson.

Partie 1 : la maladie de Parkinson et ses traitements standards

I. Généralités sur la maladie de Parkinson

I.1 Historique, épidémiologie, étiologie et coût

I.1.1 Historique

Les premières allusions au tremblement au repos furent retrouvées dans des écrits Hindous datant de -1000 avant JC, mais ce fut Sir James Parkinson qui pour la première fois en 1817 décrit la maladie sous le nom de «paralysie agitante»³. En 1872, le neurologue français Jean-Martin Charcot approfondit les études déjà réalisées et identifie la rigidité musculaire comme un autre des symptômes de la maladie ; c'est aussi à lui que l'on doit la dénomination « maladie de Parkinson » en l'honneur de Sir Parkinson.⁴

En 1912 les progrès en matière d'histologie vont permettre la description d'inclusions neuronales dans les cerveaux atteints par la maladie, il s'agit des corps de Lewy. Puis en 1919 Konstantin Tretiakoff met en évidence le processus lésionnel dans la substance noire à l'origine de la maladie.

C'est entre 1954 et 1958, grâce aux travaux d'Arvid Carlsson que fut découverte la Dopamine et c'est, enfin, dans les années 60 que l'on mit en évidence sa diminution dans le striatum des patients atteints par la maladie de Parkinson.⁵

I.1.2 Epidémiologie et coût :

La maladie de Parkinson touche environ 1% de la population de plus de 65 ans dans le monde entier et elle serait responsable de trois quart des syndromes parkinsoniens existants.⁶ Il s'agit aussi de la deuxième maladie neuro-dégénérative après la maladie d'Alzheimer et de la deuxième cause de handicap moteur chez le sujet âgé après les accidents vasculaires cérébraux.⁷

Sa prévalence est en moyenne dans les pays occidentaux de 100 à 200 cas pour 100 000 personnes ; cette valeur étant plus faible pour les pays en voie de développement. L'incidence, elle, est de 10 à 15 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants. L'incidence tout comme la prévalence augmentent de façon importante après l'âge de 50 ans, avec notamment un pic d'incidence entre 70 et 79 ans.⁸ De la même façon elles sont toutes les deux faibles avant l'âge de 50 ans. On notera aussi que l'incidence est plus importante chez les hommes plutôt

que chez les femmes ; plusieurs hypothèses envisagent ainsi le rôle des hormones sexuelles, des gènes liés à l'X ou encore des comportements culturels différents entraînant une exposition différente aux divers facteurs de risque.⁹

L'âge moyen du début des symptômes se situe le plus souvent vers 55 ans et le diagnostic est la plupart du temps assez tardif.⁴ Au niveau de la mortalité, malgré l'évolution des traitements, elle est environ deux fois plus importante chez un patient parkinsonien que chez un sujet non atteint par la maladie d'âge et de sexe équivalent.

En France plus précisément la maladie de Parkinson touche aujourd'hui entre 100 000 et 120 000 personnes et c'est environ 8 000 nouveaux cas qui sont diagnostiqués par an.⁶ Tout cela pour, selon une enquête de l'assurance maladie réalisée sur 41,5 millions de patients en régime général, un coût annuel d'environ 5827 euros par patient soit 2 fois plus que pour un assuré du même âge et soit plus de 520 millions rien que pour l'année 2000.¹⁰

I.1.3 Etiologies :

Il existe des formes monogéniques rares de la maladie de Parkinson. L'étude de ces formes familiales rares a permis de mettre en évidence des gènes impliqués dans des formes autosomiques dominantes (tels que le gène SNCA codant l'alpha-synucléine ou le gène LRRK2 codant une protéine kinase) ou dans des formes autosomiques récessives de la maladie (gènes de la parkine, de DJ-1 ou de l'ubiquitine hydrolase UCH-L1).⁸

Toutefois ces formes restent rares et la majorité des formes de Parkinson sont sporadiques et d'origine multifactorielle. Leurs causes exactes sont encore inconnues, mettant en jeu des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux et leurs interactions.

Concernant les facteurs génétiques, des polymorphismes du gène de l'alpha-synucléine ont été associés à un risque accru de maladie de Parkinson. D'autres facteurs tels que des polymorphisme de LRRK2 ou des mutations du gène GBA1 suggèrent que des défauts des systèmes de dégradation de la cellule puissent contribuer à l'émergence de la maladie de Parkinson.¹¹

Concernant les facteurs environnementaux, une exposition certaine aux herbicides, insecticides et pesticides dont notamment le Paraquat (interdit maintenant depuis 2007 en Union Européenne) peut entraîner des syndromes parkinsoniens. Une étude canadienne a d'ailleurs démontré que la prévalence de la maladie de Parkinson augmentait dans les régions fortement agricoles et utilisant beaucoup de pesticides. Les pesticides agiraient comme des neurotoxiques, le Paraquat par exemple entraîne, après injection intra péritonéale ou parentérale chez la souris, une dégénérescence de la voie négro-striée.⁹ C'est

ainsi que depuis 2012, en France, la maladie de Parkinson est reconnue comme maladie professionnelle chez les personnes dépendantes du régime agricole.⁸

D'autres facteurs environnementaux tels que la consommation de tabac ainsi que la consommation de café sont considérés comme des facteurs plutôt protecteurs bien que ces hypothèses soient encore aujourd'hui beaucoup discutées.⁹

I.2 Physiopathologie

I.2.1 Fonctionnement normal des noyaux gris centraux

Les noyaux gris centraux sont un ensemble de noyaux reliés entre eux avec le cortex cérébral et formant notamment une boucle motrice ; ils appartiennent à ce que l'on appelle le système extra pyramidal. Ils se divisent en différentes structures :¹²

- Le striatum qui se compose du noyau caudé, du putamen et du noyau accumbens
- Le pallidum ou encore appelé le globus pallidus, avec un segment externe ainsi qu'un segment interne
- La substance noire ou locus niger qui se divise en une partie compacte et une partie réticulée
- Le noyau sous thalamique

Le striatum est considéré comme l'entrée des noyaux gris centraux, il reçoit d'ailleurs de nombreuses afférences provenant notamment du cortex cérébral et de la substance noire. Il se compose de près de 90% de neurones qui ont des projections gabaergiques et comportent de très nombreux récepteurs de natures diverses.¹³

Deux voies se dégagent à partir du striatum, la voie directe et la voie indirecte.

I.2.1.1 Voie directe

La voie directe est la voie qui part du striatum vers le pallidum interne et la substance noire pars reticula via des neurones gabaergiques inhibiteurs. Cette action gabaergique va entraîner une inhibition du pôle de sortie que forme le pallidum interne et la substance noire réticulée et va donc entraîner une activation du thalamus. Le thalamus va ensuite stimuler le cortex cérébral via des neurones glutamatergiques et donc stimuler le mouvement.⁴

Les neurones de la voie directe portent des récepteurs dopaminergiques D1 qui sont excitateurs et qui donc activent la voie directe en présence de dopamine. La présence de neuropeptides permet encore de différencier ces 2 voies puisque la

voie directe contient de la substance P ainsi que de la dynorphine alors que la voie indirecte elle contient de l'enképhaline.¹³

1.2.1.2 Voie indirecte

La voie indirecte, de la même façon part du striatum via des neurones gabaergiques inhibiteurs, mais se dirige vers le pallidum externe. Des neurones gabaergiques vont ensuite se projeter du pallidum externe vers le noyau sous thalamique et permettre son activation. Le noyau sous thalamique va ensuite via des neurones glutamatergiques stimuler le pôle de sortie à savoir le pallidum interne et la substance noire réticulé, qui va alors via des neurones gabaergiques, freiner l'activité du thalamus et donc plutôt s'opposer au mouvement.

Les récepteurs dopaminergiques présents sur la voie indirecte sont des récepteurs D2 inhibiteurs, ils vont donc inhiber la voie indirecte en présence de dopamine.

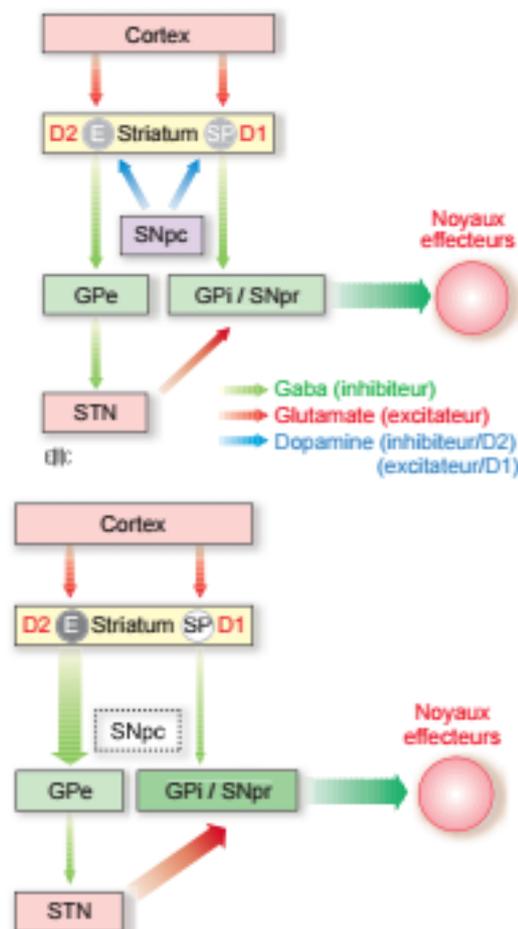


Figure 1 : les 2 voies de sortie du striatum chez une personne saine et chez un patient atteint de Parkinson¹³

La dopamine exerce donc une double action sur cette boucle motrice, elle permet en fonction du récepteur occupé d'avoir un effet excitateur de la voie directe et un effet inhibiteur sur la voie indirecte. Un subtil équilibre entre ces deux voies serait donc la clé pour une motricité normale.¹³

1.2.2 Lésions Parkinsoniennes

La maladie de Parkinson est une maladie neuro-dégénérative dont le diagnostic de certitude se fait de façon *post mortem* via une autopsie. Les lésions parkinsoniennes se caractérisent essentiellement par la perte des neurones dopaminergiques de la substance noire et par la présence de corps de Lewy dans les neurones survivants.

1.2.2.1 Lésions dopaminergiques

La maladie de Parkinson est caractérisée par une perte neuronale hétérogène au niveau du mésencéphale et massive au niveau de la substance noire, entraînant ainsi sa dépigmentation. Cette destruction massive de plus de 75% des neurones entraîne une dénervation du striatum en dopamine, déséquilibrant complètement la boucle motrice et expliquant ainsi les principaux signes cliniques caractéristiques de la maladie.⁸



Figure 2 : coupe horizontale de mésencéphale – à gauche, pigmentation normale de la substance noire, à droite dépigmentation d'une partie de la substance noire chez un patient parkinsonien ⁸ – échelle 0,5cm

Des études effectuées sur des animaux ont montré qu'en cas de dénervation dopaminergique importante le taux de récepteurs D2 augmentait de façon importante alors que celui des récepteurs D1 restait le même, favorisant ainsi la

voie indirecte. Chez l'Homme, une analyse en TEP scan en début de maladie conclue, elle, à une plus légère augmentation des récepteurs D2 soit environ 10 à 20% de plus.¹³

De la même façon, des études ont aussi montrées que l'absence de dopamine entraînait une augmentation de la synthèse du précurseur de l'enképhaline et une diminution de ceux de la substance P, favorisant donc encore l'activité de la voie indirecte par rapport à la voie directe.

Enfin la dénervation dopaminergique entraîne des modifications au niveau de la phosphorylation de certains récepteurs comme les récepteurs glutamatergiques et entraîne donc une modification de leurs fonctionnements. Il y a donc des changements lors de la transmission des informations entre le cortex cérébral et le striatum, porte d'entrée des noyaux gris centraux.

1.2.2 Lésions non dopaminergiques

De nombreuses lésions non dopaminergiques sont aussi retrouvées dans la maladie de Parkinson, mais leurs mécanismes sont moins bien connus. Il y a notamment des lésions au niveau du système adrénérgique, sérotoninergique et cholinérgique. Ces lésions semblent avoir une part de responsabilité dans la survenue de troubles tel que les troubles cognitifs, thymiques, les troubles du sommeil ou encore de l'équilibre.

On retrouve aussi d'autres lésions il s'agit des corps de Lewy. Ce sont des inclusions sphériques, éosinophiles, homogènes, d'environ 10 microns que l'on retrouve dans le corps cellulaire des neurones. Ils sont constitués d'amas de protéines notamment d'alpha-synucléine et seraient possiblement impliqués dans la cascade d'événements moléculaires menant à la mort neuronale.⁸

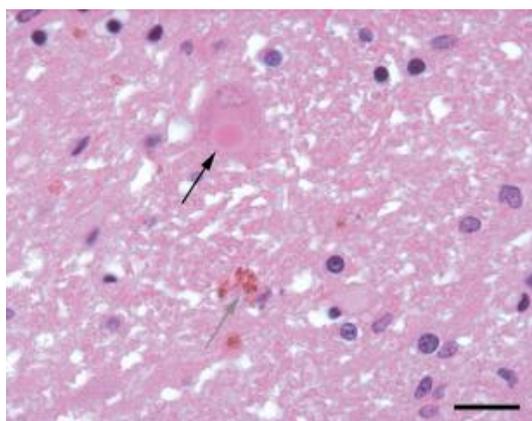


Figure 3 : Présence d'un corps de Lewy dans la substance noire d'un patient parkinsonien – coloration à l'hématéine et à l'éosine - GX40 - échelle 20 µm [8]

I.3 Signes cliniques

La clinique de la maladie de Parkinson se caractérise par ce que l'on appelle la triade parkinsonienne. Il s'agit de trois signes moteurs : le tremblement au repos, la rigidité et l'akinésie. Ils sont le plus souvent les premiers signes cliniques de la maladie et leur apparition se fait souvent de façon discrète et discontinue, néanmoins ils ne sont pas forcément tous présents chez un même patient. Toutefois, lors des premières consultations un certain nombre de symptômes non moteurs peuvent déjà y être associé, ils peuvent d'ailleurs parfois devancer les signes moteurs de quelques années.⁴

I.3.1 Les signes moteurs : la triade parkinsonienne

I.3.1.1 Tremblement au repos

Le tremblement au repos est le motif de consultation le plus fréquent en début de maladie ; il est cependant absent chez environ 30% des patients en phase initiale.¹⁴ Il s'agit d'un tremblement unilatéral, prédominant d'un côté, de rythme lent (environ 4 à 6 cycles par seconde) et de faible amplitude. Il débute généralement au niveau de la main, faisant parfois penser à un mouvement émiettement. On peut aussi le retrouver au niveau du pied avec un mouvement de pédalage ou encore au niveau du menton, des lèvres ou de la langue. La tête est le plus souvent épargnée sauf dans de rares cas. Ce tremblement apparaît ou est renforcé en cas d'émotion importante, de situation de stress, de fatigue ou encore suite à une stimulation comme le calcul mental. A l'inverse il disparaît en cas de mouvement volontaire et lors du sommeil.⁸

I.3.1.2 Rigidité

La rigidité ou hypertonie est un signe généralement non ressenti par le patient ; elle est due à une augmentation du tonus musculaire qui se traduit par une résistance aux mouvements passifs. Cette résistance est généralement homogène et continue lors de la manipulation, on parle de rigidité en « tuyau de plomb ». ⁴ Tout comme le tremblement elle est asymétrique en début de maladie. Elle peut être retrouvée au niveau de toutes articulations mais avec une prédominance au niveau de l'extrémité où se situe le tremblement et au niveau des muscles fléchisseurs. La rigidité du Parkinsonien est dite de type plastique et cède par à-coups, on parle du « phénomène de la roue dentée ». ⁴ Cette résistance peut être augmentée par la fatigue, le froid ou encore le stress et peut disparaître pendant le sommeil. Il faut donc que le sujet soit détendu lors de l'examen médical. Même si elle n'est pas en elle-même décrite comme une

manifestation gênante par le patient elle peut être à l'origine de douleurs importantes et d'une modification posturale : la tête et les épaules en avant, le dos courbé, les genoux fléchis et les coudes écartés.



Figure 4 : image représentant la posture parkinsonienne caractéristique

1.3.1.3 Akinésie

L'akinésie est la difficulté à initier un mouvement, elle est souvent associée à la bradykinésie c'est-à-dire à une lenteur d'exécution du mouvement, et à une hypokinésie, une diminution de l'amplitude lors des mouvements. Elle sera le plus souvent unilatérale en début de maladie mais elle peut aussi être directement bilatérale, elle sera dans ce cas là prédominante d'un côté. L'ensemble akinésie, bradykinésie et hypokinésie va venir perturber les mouvements automatiques et volontaires du patient, rendant certains gestes de la vie quotidienne difficile comme le rasage, le boutonnage. On notera notamment une perte du ballant automatique des bras, une diminution des mimiques du visage, une altération de la voix : qui devient monotone, d'intensité plus faible et de débit irrégulier. D'autres signes sont aussi caractéristiques comme la micrographie, c'est-à-dire une écriture qui devient petite, très étroite ; ou encore les troubles de la marche, qui devient lente et hésitante avec une réduction de l'amplitude des pas et une décomposition du demi-tour.⁸

→ Ces trois signes cliniques vont former la base du diagnostic probabiliste de la maladie de Parkinson, à laquelle peuvent s'ajouter l'absence d'autres étiologies et de signes atypiques, l'asymétrie et la réponse à la L-dopa. Toutefois le diagnostic de certitude ne pourra être donné que post-mortem après autopsie.

En cas de doute sur le diagnostic, notamment en début de maladie ou lors de son évolution, différents examens peuvent être réalisés comme l'imagerie, l'électroencéphalogramme ou encore un bilan biologique.⁴

I.3.2 Signes non moteurs

I.3.2.1 Syndrome dépressif

La dépression est un symptôme présent chez plus de 40% des patients⁸, elle est souvent associée à de l'anxiété qui peut parfois se présenter sous forme d'attaque de panique. Dans 20% des cas cette dépression apparaît sans qu'il existe d'antécédents et est résistante aux traitements.⁸ Même si elle peut être considérée comme réactionnelle à la maladie, plusieurs études ont démontrées qu'elle pouvait être un symptôme précoce de la maladie, apparaissant des années avant les premiers signes moteurs et qu'elle n'était donc pas forcément la conséquence de ces atteintes motrices.

I.3.2.2 Douleurs et troubles sensitifs

Les douleurs et les troubles sensitifs concernent une grande partie des patients parkinsoniens soit entre 40 et 70% d'entre eux.⁸ On peut distinguer les douleurs mécaniques et les douleurs neuropathiques.

- Douleurs mécaniques :

Elles correspondent aux douleurs liées aux déformations et aux douleurs des articulations. Les douleurs articulaires apparaissent le plus souvent comme pseudo rhumatismales, elles concernent surtout les épaules, le dos et les genoux et nécessitent un traitement antalgique et de la kinésithérapie. Parfois des torsions douloureuses sont observées au niveau des pieds et des orteils, elles sont résistantes aux traitements antalgiques et aux anti inflammatoires et nécessitent elles, un réajustement des traitements antiparkinsoniens.

- Douleurs neuropathiques :

Elles sont dues à modifications de perception et d'intégration des voies de la douleur. Ces douleurs sont présentes chez environ 10% des patients et sont plus importantes du côté du corps où le handicap moteur est majeur.⁸ Il s'agit notamment de paresthésie, de sensation d'étau, de crampes, de sensation de chaud et de froid au niveau des extrémités, du syndrome des jambes sans repos.

I.3.2.3 Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil font partie des symptômes précoces de la maladie de Parkinson. Il peut s'agir d'insomnie, tout comme d'un sommeil fragmenté ou encore de comportements, de rêves anormaux. Ces troubles sont fonction du handicap moteur, plus celui-ci est important plus les troubles du sommeil le seront

aussi. De plus en dehors des lésions causées sur les centres du sommeil par la maladie elle-même il existe d'autres symptômes de la maladie qui vont, eux aussi, jouer sur la qualité du sommeil comme par exemple les troubles sphinctériens et la dépression.

1.3.2.4 Troubles gastro-intestinaux

Ces troubles sont multiples, on distingue un ralentissement de la motricité digestive en général, des reflux gastro intestinaux, des nausées, des vomissements, des troubles de la déglutition et une constipation chez environ 60% des patients⁸ ; la fréquence de cette dernière augmente d'ailleurs en fonction de la sévérité de la maladie et de sa durée. Ces troubles, qui peuvent être aggravés par un faible apport alimentaire et hydrique ainsi que par l'inactivité physique, ont un impact important sur la qualité de vie et peuvent entraîner de nombreuses complications telles que des occlusions ou encore des fausses routes pouvant être fatales.

1.3.2.5 Hypersialorrhée

Elle est présente chez 80% des patients et fait, elle aussi, partie des signes précoces de la maladie.⁸ Contrairement à ce que l'on pourrait croire elle n'est pas due à une hypersécrétion de salive mais à la stase de la salive par diminution des mouvements automatiques de déglutition.

1.3.2.6 Troubles sphinctériens et troubles sexuels

Les troubles vésico-sphinctériens sont surtout présents au stade évolué de la maladie. Ils sont liés aux contractions des muscles de la vessie par défaut d'inhibition des structures de contrôle. Il s'agit souvent de pollakiurie, de nycturie (envie nocturne), de fuites urinaires et d'impériosité.

Les troubles sexuels concernent plus de 50% des patients, hommes comme femmes, sans relation avec la gravité de la maladie.⁸ On parle le plus souvent de dysfonctionnement érectile pour les hommes, pouvant à terme devenir de l'impuissance, et de vaginisme chez la femme. Dans les deux cas on retrouve aussi une diminution importante de la libido.

I.3.2.7 Autres symptômes

Encore de nombreux symptômes peuvent être présents dans la maladie de Parkinson comme l'hypotension orthostatique qui touche environ 60% des patients, les troubles respiratoires avec la plainte régulière de dyspnée, des troubles de l'odorat. Des troubles cognitifs comme un ralentissement de la pensée, des idées, et des difficultés de mémorisation sont aussi souvent rencontrés. L'amaigrissement et la fatigue font aussi partie de ces symptômes et le poids doit notamment être surveillé de façon régulière.⁸

II. Les traitements standards de la maladie de Parkinson

II.1 La dopamine, neurotransmetteur central de la maladie de Parkinson

La Dopamine est le principal neuromédiateur impliqué dans la maladie de Parkinson, elle fait partie de la famille des catécholamines tout comme l'adrénaline et la noradrénaline dont elle est un des précurseurs.

II.1.1 Métabolisme

La synthèse de la dopamine se fait à partir de la tyrosine qui, elle, provient essentiellement de l'alimentation. Tout d'abord la tyrosine passe la barrière hémato encéphalique puis elle est transformée en L dopa par la tyrosine hydroxylase. Cette étape est dite limitante car c'est la quantité de cette enzyme qui va déterminer la quantité de catécholamines produites et non le taux de tyrosine présent. Puis la L dopa est décarboxylée en dopamine par la dopa décarboxylase.

La dopamine va ensuite être stockée dans des vésicules synaptiques et sera libérée lors d'un potentiel d'action afin d'aller se fixer sur les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques. Il existe aussi des récepteurs pré-synaptiques qui vont permettre un rétrocontrôle négatif sur la libération de la dopamine.

Au niveau du catabolisme de la dopamine, celui-ci est effectué par 2 enzymes : la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et les monoamines oxydases (MAO A et B). Leurs actions permettent d'aboutir à plusieurs

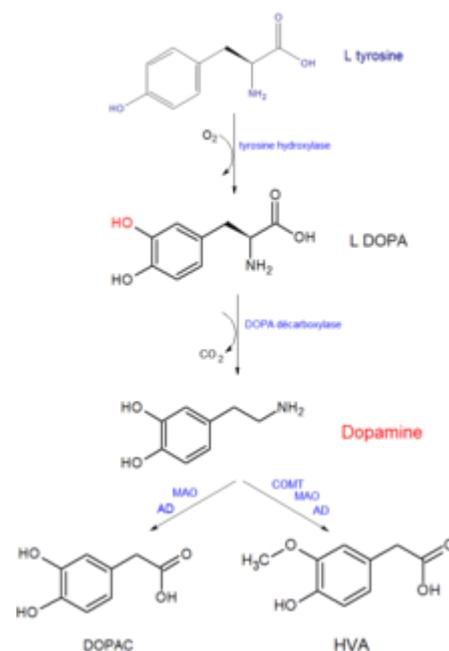


Figure 5 : métabolisme de la dopamine

métabolites, soit à l'acide dihydroxyphénylacétique (DOPAC) soit à l'acide homovanilique (HVA) qui lui est dosable dans les urines.¹⁵

II.1.2 Récepteurs dopaminergiques

Les récepteurs dopaminergiques sont au nombre de 5, classés en 2 familles distinctes :¹⁵

- La famille D1 qui comprend les récepteurs D1 et D5. Ce sont des récepteurs post synaptiques et leur activation entraîne une excitation des neurones. On les retrouve principalement au niveau du striatum, du cortex et du système limbique.
- La famille D2 elle comprend les récepteurs D2, D3 et D4. Ce sont des récepteurs pré et post synaptiques mais qui entraînent, eux, une inhibition des neurones. Leurs localisations varient : les D2 sont plutôt situés au niveau du striatum, du système limbique ou encore au niveau de l'hypophyse ; alors que les D3 et D4 sont retrouvés dans le système limbique.
-

II.2 La dopa-thérapie

La lévodopa est le traitement par voie orale de la maladie de Parkinson le plus efficace et le plus utilisé de nos jours. Elle est notamment utilisée en première intention chez les patients âgés de plus de 65 ans ou chez des patients plus jeunes mais avec une gêne fonctionnelle importante.¹⁴

La lévodopa est le précurseur de la dopamine et elle est toujours associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique : le bensérazide ou la carbidopa. Deux spécialités sont disponibles dans plusieurs dosages, il s'agit respectivement du Modopar® et du Sinemet®.¹⁶

Au niveau de la pharmacocinétique, la L-dopa est absorbée essentiellement au niveau duodéno-jéjunal, et on observe un pic plasmatique environ 1 à 2 heures après la prise. Ce pic peut toutefois être retardé par la compétition entre certains aminoacides de l'alimentation et la L-dopa. Il faudra donc préférer une prise 30 minutes avant les repas ou mettre en place un régime hypoprotidique. La demi-vie de la L-dopa est relativement courte, environ 90 minutes, toutefois des variabilités interindividuelles existent.¹⁶

Les inhibiteurs de dopa-décarboxylase ont pour but d'empêcher la décarboxylation de la L-dopa en dopamine au niveau périphérique car la dopamine contrairement à la lévodopa ne passe pas la barrière hémato-encéphalique (BHE). Ils permettent ainsi d'améliorer la disponibilité cérébrale de la L-dopa et de diminuer les effets indésirables périphériques.

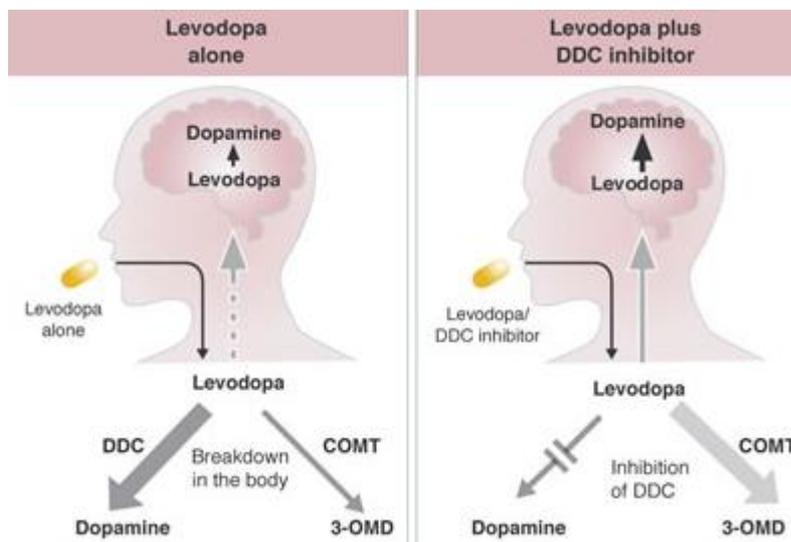


Figure 6 : comparaison entre la prise de levodopa seule et accompagnée d'un inhibiteur de dopa-d-carboxylase (DDC) ¹⁷

Une fois la BHE passée, la lévodopa est décarboxylée en dopamine et elle va être stockée dans les neurones dopaminergiques.

L'administration de la lévodopa va avoir pour effet principal l'amélioration des symptômes de la triade parkinsonienne.⁸ Mais la dopamine va aussi agir au niveau mésocorticolimbique, provoquant certains effets indésirables tels que des hallucinations, de la confusion, des addictions pathologiques notamment aux jeux. Au niveau périphérique quelques effets de la dopamine peuvent aussi être perçus comme une hypotension orthostatique, des troubles du rythme et des nausées et vomissements.

II.3 Les agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques sont des analogues structuraux de la dopamine, ils comprennent des agonistes à noyau ergoté ou non.¹⁶

- Les agonistes à noyau ergoté : ils sont issus des alcaloïdes de l'ergot de seigle et la bromocriptine, Parlodel® est le seul encore sur le marché à ce jour.
- Les agonistes non ergotés : ceux sont des molécules plus récentes, issues de synthèse. Il s'agit des molécules comme le piribédil (Trivastal®), le pramipexole (Sifrol®), le ropinirole (Requip®) ou encore la rotigotine (Neupro®), cette dernière étant utilisée par voie transdermique.

Leur mécanisme d'action consiste à stimuler les récepteurs dopaminergiques de façon directe, mais avec une affinité variable selon les molécules. Leur effet sera donc plus ou moins semblable à celui de la lévodopa avec toutefois des durées de demi-vie beaucoup plus longues et un effet sur les troubles moteurs un peu

moindre. Ils peuvent être utilisés en monothérapie chez les sujets jeunes ou alors en association avec la lévodopa.¹⁸

II.4 Les inhibiteurs enzymatiques : IMAO et ICOMT

II.4.1 Inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B : IMAO B

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B sont au nombre de deux : la sélégiline (Déprényl®) et la rasagiline (Azilect®). Par inhibition sélective de la Mao B, l'enzyme de dégradation de la dopamine au niveau nigro-striatal, ces deux molécules permettent de prolonger l'effet de la lévodopa. Ils sont utilisés soit seul en début de traitement ou en association avec la lévodopa à un stade plus avancé.¹⁴

II.4.2 Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase : ICOMT

L'entacapone (Comtan®) et le tolcapone (Tasmar®) possèdent tous les deux une structure catéchol qui va venir inhiber la catéchol-o-méthyl transférase empêchant ainsi le catabolisme de la lévodopa tant au niveau périphérique qu'au niveau central. L'ajout de ces ICOMT à la lévodopa va donc permettre d'augmenter la demi-vie de celle-ci et aussi sa biodisponibilité⁸ ; cette association sera utilisée en cas de fluctuations sous lévodopa. Une spécialité existe, il s'agit du Stalevo® qui regroupe à la fois la lévodopa, la carbidopa et l'entacapone.

II.5 Les anticholinergiques

Cette dernière classe de médicaments fut parmi les premières utilisées afin de compenser l'augmentation de l'activité des neurones cholinergiques du à la diminution des neurones dopaminergiques.¹⁶ Aujourd'hui le chlorhydrate de trihexyphenidyle (Artane®, Parkinane®), le chlorhydrate de bipéridène (Akineton®) et le chlorhydrate de tropatépine (Lepticur®) sont surtout utilisés dans les formes tremblantes débutantes ou en association aux autres thérapeutiques dans des formes plus avancées car elles sont responsables de nombreux effets indésirables comme la confusion, la rétention urinaire, la constipation ou encore la sécheresse buccale.¹⁴

III. Les limites de la dopa thérapie

Chez 60 à 80% des patients, après quelques années de traitement par dopathérapie on va observer l'apparition de complications motrices⁸ : il peut s'agir de fluctuations motrices ; soit la réapparition des symptômes de la triade ou encore il peut s'agir de ce que l'on appelle des dyskinésies ; soit des mouvements anormaux involontaires.

Les effets indésirables de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques seront considérablement les mêmes, toutefois leur intensité peut varier.

Il est important de noter aussi que les patients traités à la fois par lévodopa et par les agonistes dopaminergiques verront leur risque de développer ses effets indésirables majoré par l'addition des deux thérapeutiques.

III.1 Les fluctuations motrices

La lévodopa a une demi-vie courte et avec l'évolution de la maladie et la perte de neurones dopaminergiques qui devient de plus en plus importante, la transformation de la lévodopa en dopamine et le stockage de celle-ci se font de moins en moins. Les variations plasmatiques de lévodopa ne vont donc plus être compensées. Les concentrations de dopamine cérébrale vont alors progressivement se rapprocher des concentrations plasmatiques de lévodopa entraînant ainsi des fluctuations motrices.¹⁹

Les fluctuations motrices sont de deux sortes, d'un côté les fluctuations dites prévisibles et celles plutôt imprévisibles.

Parmi les fluctuations motrices prévisibles on distingue :

- L'akinésie de fin de dose, c'est la fluctuation motrice la plus classique, elle correspond à la réapparition des troubles entre deux prises de lévodopa.
- L'akinésie matinale, qui se produit au réveil et qui traduit le sevrage médicamenteux de la nuit. Il s'agit souvent de l'une des premières fluctuations à apparaître.
- L'akinésie nocturne, elle correspond à des difficultés notamment pour se retourner dans le lit, elle est surtout présente chez les patients à un stade évolué de la maladie.

Les fluctuations imprévisibles, apparaissent un peu plus tardivement et ne sont pas liées à la prise médicamenteuse. Il s'agit de l'akinésie nyctémérale qui apparaît à horaire régulier, ou encore de l'akinésie paradoxale qui apparaît quelques instants après la prise de lévodopa ou encore les effets on-off, c'est à dire au passage en quelques instants d'un état de motricité normal « on » à un état parkinsonien « off ».

III.2 Les dyskinésies

Près d'un tiers des patients souffrent de dyskinésies après plusieurs années de traitement par lévodopa⁸, et leur prévalence augmente avec le temps d'exposition à la lévodopa²⁰. Les dyskinésies peuvent apparaître de façon simultanée, postérieure ou encore plus rarement avant les fluctuations motrices²⁰. Il s'agit de mouvements anormaux, dominants du côté où les lésions sont les plus sévères, et qui sont favorisés par de fortes doses de lévodopa.¹²

Les dyskinésies les plus fréquentes sont les dyskinésies de début et de fin de dose, les dyskinésies de milieu de dose ou encore les dystonies de phase off.

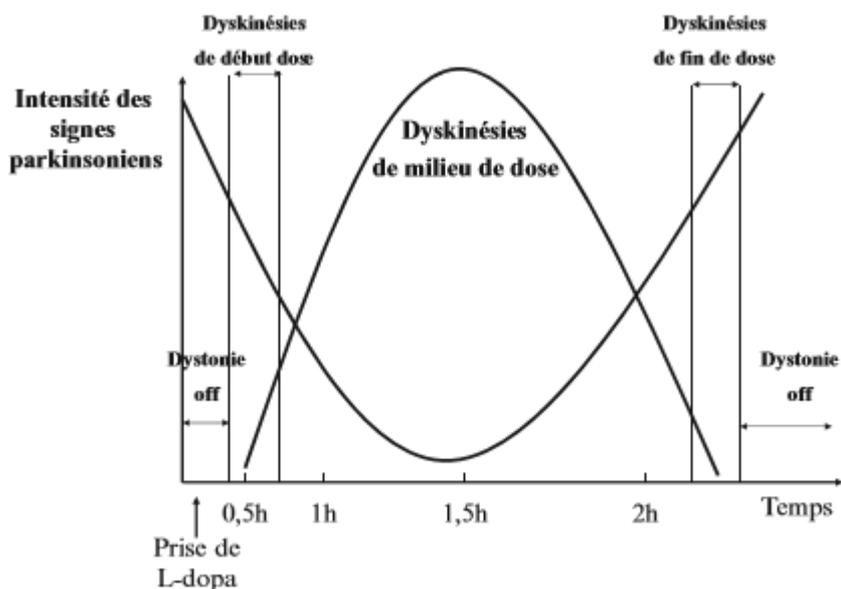


Figure 7 : classification des dyskinésies par rapport à une prise unique de lévodopa [8]

- La dystonie de phase off : c'est la forme la plus classique, qui apparaît le matin au réveil ou au lever. Il peut s'agir d'une posture du pied en varus équin ou d'une extension du gros orteil ou encore d'une flexion des orteils. Elle est généralement plus retrouvée du côté des lésions initiales et disparaît assez rapidement après la première dose matinale de lévodopa.²¹
- Les dyskinésies de début et de fin de dose : Généralement elles apparaissent lorsque les concentrations de dopamine au niveau cérébral sont aux alentours de 30%.²¹ En début de dose il s'agit de mouvements répétitifs touchant surtout les membres inférieurs. Ils sont d'une courte durée et annoncent l'efficacité thérapeutique. Les dyskinésies de fin de dose à l'inverse annoncent la fin de l'efficacité thérapeutique et donc un retour à l'état parkinsonien. Il s'agit surtout de postures dystoniques des membres inférieurs, douloureuses et durables.

- Les dyskinésies de milieu de dose : ce sont des mouvements involontaires qui apparaissent en milieu de dose au moment où le taux plasmatique de L-dopa est le plus important. Il s'agit de mouvements choréiques qui peuvent toucher les extrémités, le cou, le tronc ou encore la face.⁸

Les dyskinésies auront tendance à être moins induites par les agonistes dopaminergiques que par la lévodopa car la demi-vie étant plus longue, la stimulation dopaminergique sera plus stable.⁸

III.3 Les fluctuations non motrices

De la même façon des fluctuations non motrices peuvent apparaître soit en même temps soit indépendamment des fluctuations motrices. Elles apparaissent généralement en phase off mais aussi plus rarement en phase on.²¹ Elles sont classées en trois sous groupes : les fluctuations cognitivo-psychiques, les fluctuations dysautonomiques, et les fluctuations sensitivo-douloureuses.⁸ Les fluctuations cognitivo-psychiques se manifestent par un ralentissement des idées, des difficultés de mémorisation, de l'anxiété ou encore de l'hyperactivité voir de l'euphorie. Les fluctuations dysautonomiques sont celles que l'on rencontre le plus souvent et sont aussi les plus handicapantes, elles peuvent avoir des manifestations diverses telles que des douleurs thoraciques, des dyspnées, des douleurs abdominales. Enfin les fluctuations sensitivo-douloureuses, elles, se caractérisent par une sensation d'étau, une sensation de brûlure ou encore par des paresthésies. Environ 25% des patients atteints de Parkinson jugent que les fluctuations non motrices sont plus contraignantes que les fluctuations motrices.²¹

→ La lévodopa et les agonistes dopaminergiques sont les traitements de référence de la maladie de Parkinson, mais les complications, notamment motrices, qui découlent de ces traitements et qui concernent plus de 50% des patients après 1an et demi de thérapie, doivent nécessiter une prise en charge. Plusieurs solutions peuvent être envisagées comme une augmentation ou une fragmentation des doses, une adaptation des horaires de prises ou encore l'ajout d'autres thérapeutiques comme les IMAOB ou les ICOMT. Mais parfois ce n'est pas suffisant pour gérer ces complications sévères, d'où la mise en place de traitements dopaminergiques alternatifs.

Partie 2 : Alternatives thérapeutiques : l'injection par voie sous-cutanée et l'infusion intra duodénale

Lorsque les associations de médicaments ou même les adaptations de prises ne suffisent plus à palier aux fluctuations, certains traitements parfois plus invasifs existent. Il pourra s'agir d'injection en sous cutanée d'agoniste dopaminergique soit en discontinu pour débiter ou alors directement en continu via la mise en place d'une pompe, ou encore la mise en place d'une sonde pour injection gastroduodénale de lévodopa en dernière intention. Ces traitements alternatifs sont les derniers recours, à l'heure d'aujourd'hui, contre la maladie de Parkinson et sont encore parfois mal connus.

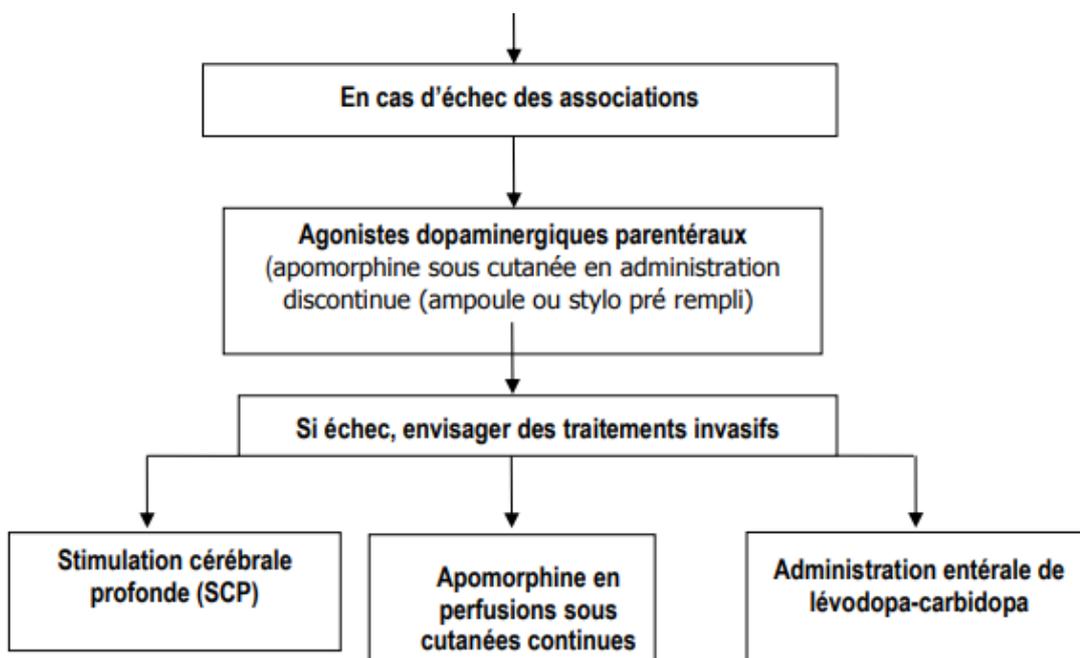


Figure 8 : alternative en cas d'échec des associations de lévodopa avec un agoniste dopaminergique, un IMAO ou un ICOMT ⁷

I. La voie sous-cutanée : injection et perfusion d'apomorphine

I.1 Apokinin®/Dopaceptin®

L'Apokinin® et le Dopaceptin® sont des spécialités composées d'apomorphine. L'apomorphine est un agoniste dopaminergique non sélectif qui stimule les deux familles et donc les cinq types de récepteurs dopaminergiques de D1 à D5, mais avec une affinité différente pour chacun d'eux. Son affinité est la plus importante pour les récepteurs D4 puis pour les D3 et D5 et enfin elle possède une affinité légèrement moindre pour les récepteurs D2 et D1.²² Toutefois

on notera que bien que la stimulation des D2 et D1 soit moindre, l'affinité pour les D1 est identique à l'affinité qu'à la dopamine pour les récepteurs D1 et l'affinité pour les D2 est supérieure, elle, par rapport à celle de la dopamine.²² L'apomorphine va également stimuler les récepteurs dopaminergiques à différents niveaux : au niveau nigrostrié, qui sera donc responsable de l'effet antiparkinsonien recherché, mais aussi au niveau de l'area postrema ce qui va provoquer de fortes nausées, effet indésirable fréquent lors du traitement.²³ En plus d'être un agoniste dopaminergique l'apomorphine est aussi un agoniste sérotoninergiques, adrénnergiques et pourrait avoir un effet inhibiteur sur les monoamines oxydases.²²

La spécialité Apokion® est un médicament qui peut se présenter sous la forme d'un stylo pré rempli pour injections intermittentes d'apomorphine ou sous la forme d'ampoule pour utilisation en injection sous cutanée en continue. Contrairement à l'Apokion® la spécialité Dopaceptin® ne peut être utilisée uniquement que pour les injections en continue.²⁴ Même si la molécule d'apomorphine est reconnue efficace depuis les années 50, son utilisation dans la maladie de Parkinson en seconde intention en tant qu'alternative lors de fluctuations motrices non maîtrisées par le traitement oral reste rare.²⁵

Le traitement par pompe c'est-à-dire par perfusion continue est possible en cas d'utilisation plus de cinq fois par jour du stylo d'apomorphine, en cas de contre indication à la forme orale des traitements, à la stimulation cérébrale profonde ou encore à la contre indication à la sonde gastroduodénale.²⁵

Les stylos sont composés d'apomorphine à 30mg/3ml et les ampoules sont elles dosées à 5mg/ml ou à 10mg/ml. L'apomorphine est un produit incolore mais qui peut s'oxyder très rapidement changeant sa couleur au vert ; il ne faut donc pas utiliser les ampoules si cette coloration est apparue. Le stylo quand à lui doit être utilisé dans un délai d'un mois après son ouverture.²⁶

I.2 Pharmacocinétique de l'apomorphine

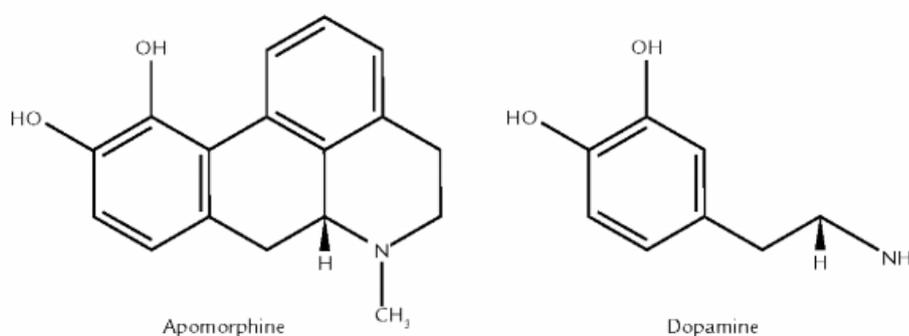


Figure 9 : comparaison de la structure chimique de l'apomorphine et de la dopamine²⁷

L'apomorphine, qui a une structure chimique proche de la structure de la dopamine, n'a qu'une très faible biodisponibilité par voie orale et subit un très important effet de premier passage hépatique ce qui a conduit à l'utilisation de celle-ci par voie sous cutanée,²² de plus sa biodisponibilité est de l'ordre de 100% après administration par voie sous cutanée.²⁷ De part sa structure hydrophobe et à l'absence de nécessité de transporteurs pour passer la barrière hémato encéphalique, l'apomorphine injectée par voie sous cutanée agit très rapidement, en moyenne entre 2 et 10 minutes et son action peut durer de quarante minutes jusqu'à un maximum de deux heures.²² Toutefois une grande variabilité interindividuelle existe et il est donc important d'adapter les doses en fonction des patients. Quand à la variabilité intra individuelle elle reste négligeable et n'entraîne donc que de très faibles variations de doses durant le suivi du traitement. Néanmoins, certains facteurs tels que la température, le site d'injection ou encore la qualité et l'épaisseur de la peau sont quand même à prendre en compte au moment de la phase d'administration.²⁷ Il est important de noter aussi que contrairement à la L-dopa, l'apomorphine ne nécessite pas d'avoir des neurones dopaminergiques fonctionnels pour pouvoir agir.

Au niveau de son métabolisme, l'apomorphine est principalement métabolisée par le foie mais très peu par les cytochromes P450, ce qui conduit à très peu d'interaction entre l'apomorphine et les autres médicaments. Pour son élimination, elle est notamment excrétée dans l'urine.²² Une attention particulière devra donc être portée aux patients insuffisants rénaux ou hépatiques de par le risque d'accumulation possible d'apomorphine.²⁷

I.3 Posologies

I.3.1 Posologie du stylo d'apomorphine

Un protocole a été mis en place pour déterminer la dose optimale, c'est-à-dire la dose qui permettra un déblocage en moins de dix minutes, que le patient doit s'injecter en cas de phase off.

Pour se faire le patient doit se trouver en phase off, être allongé et un contrôle de la tension artérielle doit être réalisé avant et dix minutes après l'injection sous cutanée.²⁸ En effet l'apomorphine peut entraîner de fortes hypotensions orthostatique, d'où la surveillance lors de l'initiation mais aussi à chaque ajustement de posologie et plus généralement tout au long du traitement.²⁷

La première injection se fait au dosage de 1mg, si le patient passe en phase on dans les dix minutes, alors la dose optimale est celle-ci. Si ce n'est pas le cas ou si l'on juge que l'effet n'est pas suffisant, on attend alors un minimum de 30 minutes puis on refait une injection en augmentant la dose de 1mg par palier. Dans un intervalle de 24h il ne faut pas faire plus de trois paliers ; si la dose

optimale n'est pas trouvée après le palier à 3mg, il faut attendre le lendemain pour reprendre les essais à 4mg.

Généralement la dose quotidienne d'apomorphine injectée est comprise entre 3 et 30mg, et correspond à un maximum d'environ 10 injections par jour. La dose maximale par injection est de 6mg²⁷ et la dose maximale journalière d'apomorphine est normalement de 100mg.²⁸

La dose optimale étant déterminée, le patient pourra donc s'injecter, ou son entourage, l'apomorphine tout en variant les sites d'injections soit au niveau de l'abdomen ou encore au niveau des cuisses.²⁶

I.3.2 Posologie de la pompe à apomorphine

Pour un patient n'ayant jamais reçu auparavant d'injection sous cutanée d'apomorphine en stylo le débit de la pompe sera au départ de 1mg par heure puis la dose sera ajustée par palier de 0,5 mg par heure en fonction de la réponse obtenue et de la tolérance du patient au traitement.²³

Par contre pour les patients passant à la pompe à apomorphine suite aux injections intermittentes par stylo, pour calculer le débit de la pompe à mettre en place on divise la dose totale journalière d'apomorphine délivrée par stylo par 12 heures.²⁹

En général le débit est compris entre 1 et 7 mg par heure mais toujours, en général, sans dépasser la dose journalière d'apomorphine de 100mg.²³

Des bolus supplémentaires peuvent parfois être nécessaires selon l'appréciation du médecin.

I.4 Mise en place et suivi du traitement

I.4.1 Mise en place

Avant la mise en route du traitement il est important de vérifier que le patient ne présente pas de contre-indication au traitement à savoir : qu'il n'a pas d'hypersensibilité à l'apomorphine, d'insuffisance hépatique ou respiratoire ou encore que le patient ne soit pas atteint de démence, de confusion mentale ou de psychose sévère.²³

La mise en place du traitement doit être faite par un médecin neurologue spécialiste de la maladie de Parkinson, soit à l'hôpital pour la mise en place de la pompe, soit en ambulatoire pour le stylo, après vérification de l'absence de contre indication, après avoir vérifié la capacité du patient à gérer le traitement

notamment pour les injections en discontinues ; le patient doit pouvoir reconnaître les signes précurseurs de la phase off et être en capacité de se faire les injections, ou son entourage.³⁰

Avant de commencer le traitement le risque de torsades de pointes doit être évalué pour le patient car l'apomorphine peut entraîner un allongement de l'espace QT, d'autant plus qu'elle est associée avec de la dompéridone, elle-même classée comme médicament torsadogène, au moins deux jours (à la dose minimale efficace et pour la durée la plus courte possible) avant le début du traitement dans le but de minimiser le risque de nausées, retrouvées fréquemment comme effet indésirable de l'apomorphine. Un ECG doit donc être réalisé avant même l'administration de la dompéridone et ensuite pendant la mise en route du traitement.²³

Au niveau du fonctionnement du stylo, celui-ci est prêt à l'emploi, il faut juste désinfecter, régler la dose à injecter, armer et injecter la dose en sous cutanée.

Pour la pompe, le montage est réalisé la plupart du temps par une infirmière. Généralement les dimensions des pompes sont de 9 x 5 x 3 cm, elles sont assez légères, entre 115 et 180 grammes³¹, dans le but d'éviter au maximum l'encombrement du patient, et elles pourront être portées par bandoulière ou au niveau de la ceinture.



Figure 10 : pompe à apomorphine portée à la ceinture²⁵

Les injections se font normalement sur des périodes de douze heures avec la pompe, il est déconseillé de l'utiliser sur une période de vingt-quatre heures, cela peut néanmoins se faire pour les personnes en ayant réellement la nécessité comme par exemple les patients avec une forte akinésie nocturne. Si l'utilisation doit se faire sur vingt-quatre heures il reste tout de même nécessaire de changer de lieu de perfusion au bout des douze heures et de diminuer le débit de la pompe²⁵.

Pour la pompe certains sites sont à privilégier : il s'agit de la face externe des bras et des cuisses, de l'abdomen et du haut du dos. Les sites d'injections doivent être changés toutes les douze heures afin d'éviter la formation de nodules ; dans le même but on pourra diluer l'apomorphine au demi ou au quart avec du sérum physiologique avant son injection.

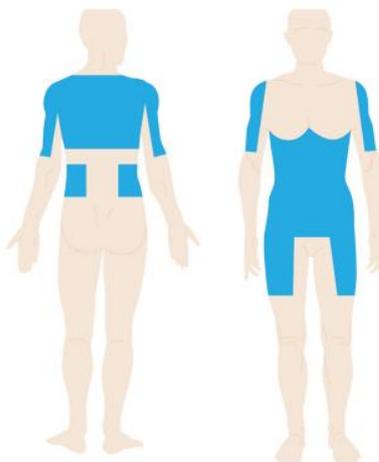


Figure 11 : sites privilégiés pour la perfusion par pompe à apomorphine ²⁵

I.4.2 Suivi

Pendant les trois mois qui suivent la mise en place de la pompe à apomorphine il est nécessaire de faire un suivi régulier, cela se fait via de courtes hospitalisations où l'on vérifiera notamment l'efficacité, la tolérance et la bonne utilisation et compréhension du traitement par le patient. La dompéridone pourra être éventuellement arrêtée, tout comme pourront être diminuée les autres traitements par voie orale ; un ECG pourra être aussi réalisé si nécessaire.

Les patients disposent après la mise en place du traitement de la possibilité de s'entretenir avec un professionnel de santé par téléphone à tout moment en cas de problème. ²⁵

I.5 Effets indésirables

Que ce soit sous la forme d'injection continue ou discontinue l'apomorphine est en règle générale bien supportée par les patients tant que la dose ne dépasse pas les 100mg/j. ³² On retrouvera néanmoins quelques effets indésirables ; et qui seront semblables quel que soit la forme utilisée.

I.5.1 Liés à l'apomorphine

Des effets indésirables systémiques, dûs aux effets dopaminergiques au niveau périphérique de l'apomorphine et des effets indésirables neurologiques, dûs eux aux effets dopaminergiques au niveau central de l'apomorphine ont été retrouvés chez les patients :

Dans les effets systémiques on va notamment avoir la survenue :

- De nausées/vomissements qui représentent environ 6% des effets indésirables³³ mais qui pourront être contrôlés par la prise de dompéridone donnée en prophylaxie. D'ailleurs un phénomène de tolérance pourra être observé et permettra, pour environ 75% des patients, un arrêt de la dompéridone dans les 4 mois après le début du traitement par apomorphine.²⁷
Toutefois, les nausées et vomissements pourront rester une cause possible d'arrêt du traitement.
- D'hypotension orthostatique, avec le même pourcentage d'apparition que les nausées et vomissement à savoir 6%. C'est aussi un effet indésirable potentiellement responsable de l'arrêt du traitement³³ ; et il nécessite la mise en place d'un suivi régulier tout au long du traitement. Il existe par ailleurs un risque d'hypotension grave avec perte de conscience lors d'utilisation concomitante d'apomorphine et des sétrons (antagonistes sérotoninergiques utilisés comme antiémétiques).
- D'anémie hémolytique auto immune : c'est un effet indésirable qui reste très rare (seulement 2% des cas) mais qui nécessite absolument un arrêt du traitement par apomorphine afin d'être réversible. Un test de Coombs doit d'ailleurs être réalisé régulièrement afin de mettre en évidence ce possible effet.³⁴

Au niveau des principaux effets indésirables neuropsychiatriques, on notera l'apparition d'effets tels que la sédation et/ou la somnolence qui sont les plus fréquents.

Pour les troubles du contrôle des impulsions, il semble d'après les études qu'il existe un risque pour les patients sous apomorphine de développer ces troubles, surtout à posologie élevée. Bien que ce risque soit faible et inférieur à celui des traitements par agoniste dopaminergique par voie orale, il n'en reste pas moins la cause d'arrêt du traitement pour 2,4% des patients.³⁵

L'apparition ou l'évolution d'hallucinations, la confusion, ou encore la psychose³⁴, elles, restent rares et semblent plus lié au déclin de la maladie en elle-même ; les études ont d'ailleurs montrées une plutôt bonne tolérance au niveau cognitif et psychiatrique de l'apomorphine.³⁴⁻³⁶

I.5.2 Liés à l'administration en sous cutanée

Le principal effet indésirable est la formation de nodules cutanés. Selon les études ils sont retrouvés chez environ 50%³³ des patients et essentiellement chez les hommes. Toutefois même s'il s'agit de l'effet indésirable le plus fréquent il n'est que très peu mis en cause lors de la décision de l'arrêt du traitement.³³ Des solutions existent pour tenter de diminuer la formation de ces nodules comme par exemple pour les plus simples : bien effectuer une rotation dans le choix des sites d'injections, avoir une bonne hygiène, et effectuer un massage de la zone après l'injection ou encore utiliser des patchs de silicone ; ou alors des solutions un peu plus complexes comme la dilution de la solution d'apomorphine et l'utilisation d'aiguilles atraumatiques pour la pompe.^{34,35}

D'autres réactions locales plus sévères sont aussi possibles mais à des fréquences beaucoup plus moindres comme les panniculites (inflammation du tissu adipeux sous cutané), les nodules nécrotiques, ulcères et abcès.³⁴

I.6 Efficacité

I.6.1 Sur les signes moteurs

Les injections d'apomorphine par stylo sont réalisées dès les premiers signes de phase off et vont permettre un déblocage rapide. Lors d'une étude réalisée contre placebo environ 95% des périodes offs ont été écourtées contre 23% seulement pour le placebo.²⁷ Plusieurs études ont par ailleurs montré que l'apomorphine entraînait un effet thérapeutique identique à la lévodopa + inhibiteur de la dopa-décarboxylase, avec une durée d'action plus courte mais surtout avec un délai d'action beaucoup plus court avec en moyenne une apparition de l'effet thérapeutique au bout de 8 minutes contre environ 30 pour le lévodopa+Inhibiteur.²⁷

En ce qui concerne la pompe à apomorphine, sur le plan moteur, toutes les études arrivent à la même conclusion, L'apomorphine en sous cutanée entraîne une amélioration des fluctuations motrices avec notamment une réduction significative de la durée des temps off et donc une augmentation des temps on.^{32,34,37,38} La méta-analyse basée sur 390 patients de F.Grandas a d'ailleurs montré une diminution des temps off dans la journée d'un peu plus de 58% après en moyenne deux ans de traitement.³⁴

En ce qui concerne les dyskinésies, les résultats varient selon les études et sont assez controversés , certaines études tendent à montrer une amélioration de ces phénomènes^{32,35,37,39} alors que d'autres études ne mettent pas en valeur d'évolution significative.^{36,38} De plus, il est intéressant de noter que ces effets

bénéfiques sur les dyskinésies sont plus souvent observés chez les patients recevant l'apomorphine en monothérapie.³⁴

Au niveau de la dose moyenne d'apomorphine, après quelques ajustements en début de traitement, elle reste globalement stable et varie peu sur le long terme. Cette dose d'apomorphine va d'ailleurs permettre de pouvoir diminuer la dose journalière de lévodopa + inhibiteur de la dopa-d-carboxylase par voie orale jusqu'à une moyenne de 45.9%.

Au vu de ces éléments la réduction des dyskinésies est donc en réalité plus due à la diminution de la posologie des traitements oraux grâce à la mise en place de la pompe plutôt qu'à la molécule d'apomorphine en elle-même³⁴ ; et comme peu de patients arrivent à utiliser l'apomorphine en monothérapie³⁴, l'amélioration des dyskinésies restera toujours plutôt limitée.

Certaines études ont évalué le score UPDRS items III et IV sur respectivement les symptômes moteurs et les fluctuations motrices. L'échelle UPDRS est un questionnaire qui permet l'évaluation de la maladie de Parkinson. Il est composé de quatre grands items sur les activités non motrices et motrices de la vie quotidienne, sur les symptômes moteurs et sur les fluctuations motrices. Ce questionnaire est complété par un professionnel lors de consultation ; plus le score est faible plus l'état du patient est bon. Ici dans ces études, les scores UPDRS III et IV sont diminués de façon significative, ce qui corrobore les résultats précédents.^{37,39,40}

Pour finir, avec l'apomorphine, on n'observe pas de phénomène de tolérance et le traitement peut être poursuivi sur de nombreuses années.

I.6.2 Sur les signes non moteurs et sur la qualité de vie du patient et des aidants

À ces effets sur les signes moteurs vont s'associer des effets non moteurs, parfois directement liés à l'amélioration de ces premiers.

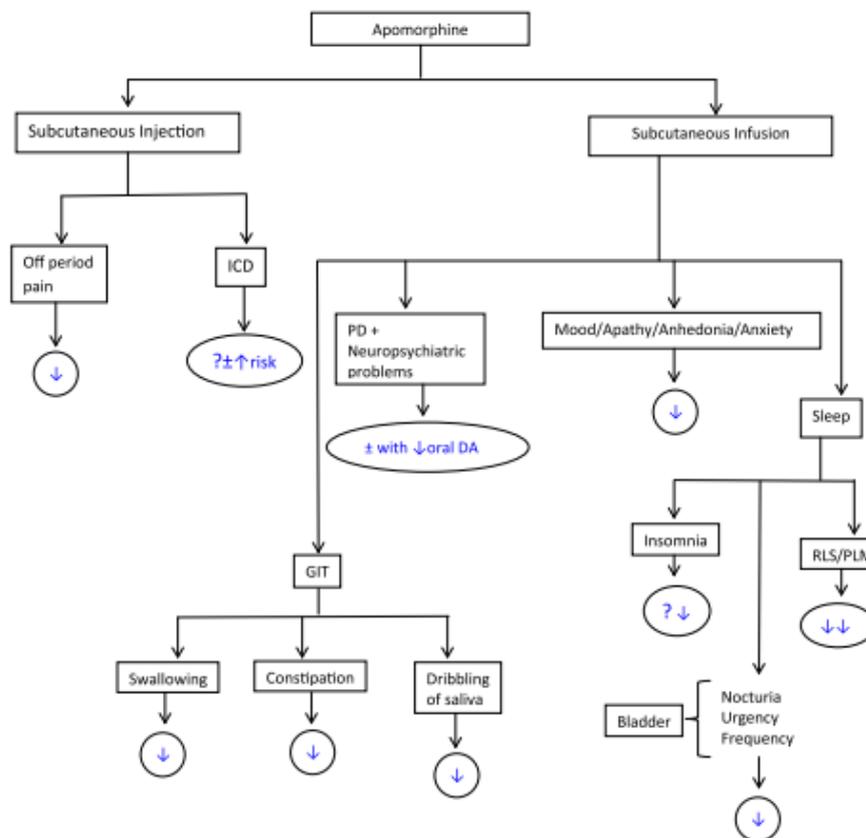


Figure 12 : effet de l'apomorphine sur les signes non moteurs - ? : effet possible - ± : possible effet bénéfique - icd : trouble du contrôle des impulsions - RLS/PLM : syndrome des jambes sans repos/mouvement périodique des jambes - GIT : troubles gastro-intestinaux - DA : agoniste dopaminergique ³⁵

➤ Effet sur les troubles cognitifs :

La structure de l'apomorphine contient une pipéridine, élément qui pourrait avoir des propriétés antipsychotiques, toutefois les études qui ont été réalisées montrent qu'il n'y a pas d'évolution au niveau cognitif lors du traitement par l'apomorphine.³⁵ Le score MMSE (mini mental state examination) qui évalue la cognition du patient n'a pas montré ni d'amélioration ni de détérioration significative lors d'études menées sur plus de 390 patients.³⁴

En ce qui concerne les hallucinations visuelles les résultats tendent à montrer une légère amélioration de ces symptômes, avec un effet positif sur la sensibilité des contrastes et une diminution de l'incidence globale.^{33,34} Mais ces résultats sont encore aujourd'hui controversés et semblent plus être dus, comme pour les dyskinésies, à la simple diminution voir à l'arrêt de certains traitements oraux.

Pour finir, il est important de noter que lors d'une maladie de Parkinson au stade avancé le risque de développer des troubles cognitifs, comme par exemple la confusion, est important et n'est pas forcément dû à la mise en place d'un nouveau traitement.

➤ Effets sur le sommeil :

Au niveau du sommeil une nette amélioration a été mise en évidence par les études, notamment une diminution de la fréquence des insomnies et réveils nocturnes, une diminution des douleurs et des crampes la nuit et une diminution de la nycturie.^{34,35,41} Dans une étude réalisée sur le long terme, 55% des patients ont jugé qu'ils ont eu une amélioration importante de la qualité de leur sommeil, 35% une amélioration certaine, seulement 10% pas d'amélioration, et surtout aucune aggravation.³³ Une amélioration assez rapide a aussi été trouvée sur le syndrome des jambes sans repos après l'utilisation d'apomorphine au coucher.³⁵

Toutes ces choses ont alors permis une amélioration nette d'un autre facteur non moteur : la fatigue ressentie par le patient.

➤ Effets gastro-intestinaux :

Peu d'études ont été réalisées sur cet aspect des signes non moteurs de l'apomorphine, et elles sont assez anciennes, néanmoins on peut surtout reconnaître une diminution du phénomène de constipation et une amélioration des troubles de la déglutition lors de l'utilisation de l'apomorphine³⁵ ; celle-ci n'est pas négligeable dans le cas de la maladie de Parkinson quand on sait que les pneumopathies d'inhalation sont une cause de décès fréquente, environ 15% des malades parkinsoniens sont décédés des suites d'une pneumopathie d'inhalation contre seulement 4% dans la population normale.⁴²

➤ Effet sur le dysfonctionnement urinaire :

L'apomorphine a un effet positif sur le dysfonctionnement urinaire mais à des degrés variables selon les patients. On va noter une augmentation du débit urinaire, une diminution des résidus fonctionnels et de la nycturie notamment nocturne.³⁵

D'autres effets non moteurs tels que l'augmentation de la motivation, de l'attention et de l'humeur ainsi qu'une diminution de l'anxiété, de l'hyperhidrose et de la fatigue ont aussi été retrouvés lors des recherches.³⁴

Au niveau de la qualité de vie des patients, celle-ci a été évaluée par les auto-questionnaires PDQ39 et PDQ 8 (sa forme abrégée reprenant uniquement les 8 items les plus représentatifs de la PDQ 39) ; à savoir que plus le résultat au questionnaire est faible, plus la qualité de vie du patient est bonne. Après la mise

en place de l'apomorphine, on va noter une diminution significative de ces deux scores et notamment une très nette amélioration par rapport aux traitements oraux standards.^{34,37,40,41} L'apomorphine permet donc bien d'améliorer la qualité de vie du point de vue du patient.

Le Clinical Global Impression Improvement (LGI-I) permet d'évaluer l'amélioration de l'état clinique du patient, il a été réalisé lors de l'étude Optipump réalisée en France, et il a montré qu'au bout de 6 mois de traitement par apomorphine, 73,6% des patients considéraient que leur état s'était amélioré et 9,6% inchangé. L'évaluation par les neurologues était plus ou moins similaire avec 71,7% d'amélioration, 15,2% inchangé et 13,1% aggravé.⁴⁰

I.7 Coûts

Le Service Médical Rendu (SMR) a été jugé important pour toutes les spécialités contenant de l'apomorphine, leurs conférant un remboursement à hauteur de 65%.^{43,44} En 2017, la commission de transparence a jugé que l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) de l'apomorphine en stylo ou en ampoule pour la spécialité Apokinon® restait important du fait de peu, ou pas pour le stylo, d'alternative thérapeutique.²⁸ La spécialité Dopaceptin®, elle, possède un ASMR IV car mise récemment sur le marché elle n'apporte pas d'amélioration par rapport à la spécialité Apokinon.®⁴³

L'étude Espagnole SCOPE a déterminé le coût annuel moyen par patient pour la pompe à apomorphine qui s'élève à 28 279 euros et un cout cumulatif moyen par patient sur une période de 5 ans de 141 393 euros.⁴⁵ Parmi ce coût total, 95% des dépenses sont liées à des coûts pharmacologiques constants à savoir l'achat régulier de cartouches d'apomorphine. Il est important de noter aussi qu'ici le prix d'acquisition du matériel et de ses composants n'est pas pris en compte car non disponible, ce qui élèverait encore un peu le prix de cette méthode.

En France on ferait état, selon le laboratoire, d'environ 400 patients qui utiliseraient le stylo pré-rempli et d'environ 1800 sous perfusion continue.⁴⁴

II. L'infusion intra duodénale de lévodopa-carbidopa

L'infusion intra-duodénale par le gel de Duodopa® est une alternative aux traitements classiques qui va être proposée aux patients aux stades avancés, souffrant de fluctuations motrices ou de dyskinésies sévères, sensibles à la dopathérapie ; la dopasensibilité doit être d'au moins 30% afin de pouvoir prétendre à la mise en place du système, et ne répondant pas suffisamment aux autres traitements.⁴⁶ C'est le traitement médicamenteux de dernière intention.

II.1 Le Duodopa®

Le Duodopa® est un médicament qui va se présenter sous la forme de cassette contenant 100 ml de gel intestinal de couleur blanc voir légèrement jaunâtre et qui se composent chacune de 2000 mg de lévodopa et de 500 mg de carbidopa.⁴⁷ Ces cassettes sont à usage unique, se conservent à l'abri de la lumière, au réfrigérateur entre 2 et 8°C avant l'ouverture et s'utilisent tout de suite après celle-ci. La stabilité physicochimique du Duodopa® est de 16h, ce qui implique que si une administration nocturne est indiquée il faudra changer la cassette et de la même façon toutes les cassettes entamées ne doivent pas être réutilisées.

Le gel Duodopa® est disponible uniquement à l'hôpital mais il fait partie de la liste des médicaments rétrocédables.

II.2 Pharmacocinétique du Duodopa®

La Duodopa® est une association de lévodopa et d'un inhibiteur de dopa-décarboxylase le carbidopa avec un rapport de 4/1. Il s'agit d'une formule gel, qui possède la même biodisponibilité que la forme orale disponible sur le marché, mais qui, elle, va être administrée par sonde directement au niveau du duodénum ou dans la partie haute du jéjunum.

L'administration via la sonde va se faire de façon continue et l'absorption du Duodopa® va se faire rapidement au niveau de l'intestin via un transport des acides-aminés de haute capacité⁴⁶. L'administration en continue va ainsi permettre de diminuer les fluctuations des concentrations plasmatiques de lévodopa et donc d'avoir une stimulation cérébrale continue en dopamine, réduisant ainsi les fluctuations motrices et permettant une certaine stabilité de l'état moteur. Les variations intra-individuelles seront faibles car l'administration en continue va aussi permettre de contrecarrer le phénomène de vidange gastrique.

Lors des essais de phase trois de l'étude Lévodopa Carbidopa Intestinal Gel Horizon, réalisés en double aveugle chez des patients Parkinsoniens au stade avancé, on a cherché à comparer les variabilités au niveau pharmacocinétique

qu'il pouvait exister entre les patients traités par lévodopa carbidopa gel intestinal et ceux traités par lévodopa carbidopa sous forme orale.

Pour se faire un groupe de trente sept patients a été traité par lévodopa carbidopa gel intestinal en perfusion continue ainsi que par des gélules placebo de lévodopa carbidopa et un deuxième groupe de trente quatre personnes lui a été traité par lévodopa carbidopa sous forme orale et par perfusion continue de placebo sur une durée de douze semaines avec des administrations de doses sur des périodes de seize heures. Ensuite dans chacun des groupes dix personnes vont voir leurs données pharmacocinétiques relevées de façon intensive.

Les résultats de cette étude vont montrer que la dose moyenne journalière de carbidopa et de lévodopa va être moindre chez les personnes traitées par lévodopa carbidopa gel intestinal comparée à celle traitée par lévodopa carbidopa forme orale : de 1004mg à 1284 mg de Lévodopa pour les patients traités par lévodopa carbidopa gel intestinal alors qu'elle est 1211mg à 1417 mg pour ceux traités par lévodopa carbidopa forme orale, et pour la dose de carbidopa elle va de 251mg à 321mg pour les patients sous lévodopa carbidopa gel intestinal à entre 303mg et 354mg pour ceux sous lévodopa carbidopa forme orale.⁴⁸ De plus cette étude va montrer que la variabilité inter et intra individuelle des concentrations plasmatiques de lévodopa et de carbidopa par gel intestinal est égale à environ un tiers de celles par lévodopa carbidopa forme orale.⁴⁸ Cette diminution des doses moyennes journalières ainsi que cette diminution des variabilités inter et intra individuelle chez les patients traités par lévodopa carbidopa gel intestinal permet de conclure à un profil pharmacocinétique amélioré de la forme infusion.

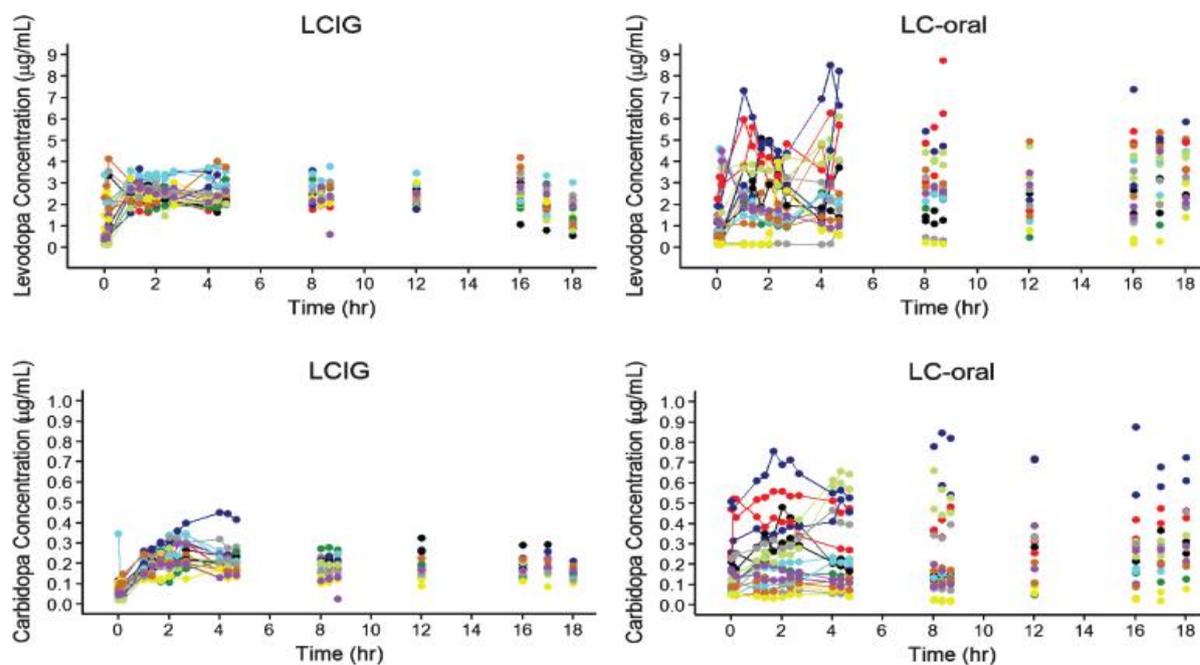


Figure 13 : concentration plasmatique en lévodopa et carbidopa chez des patients ayant un Parkinson au stade avancé et recevant soit le traitement par lévodopa Carbidopa Gel Intestinal (LCIG) ou soit celui par Lévodopa Carbidopa forme orale (LC-oral). Chaque couleur représente un patient différent.⁴⁸

II.3 Posologie

La posologie du Duodopa® va se calculer de façon quotidienne selon un schéma comportant trois doses : un bolus matinal, une dose d'entretien et si besoin d'une ou plusieurs dose(s) supplémentaire(s) en bolus en cas d'hypokinésie.⁴⁶ Ces doses vont être calculées en fonction des doses du traitement antérieur en lévodopa du patient, tout en prenant en compte les caractéristiques du système, elles seront donc individualisées.

- Le bolus matinal : c'est une dose généralement comprise entre cinq et dix ml soit l'équivalent de cent à deux cent mg de lévodopa ⁴⁶ qui va être administrée de façon rapide le matin afin d'arriver à la dose thérapeutique dans les trente minutes suivantes. Elle ne doit pas excéder quinze ml soit trois cent mg de lévodopa.
- La dose d'entretien : elle est administrée en continu et elle est généralement comprise entre quarante et cent vingt mg de lévodopa par heure.⁴⁶ Un ajustement par palier de deux mg par heure est par ailleurs toujours possible.
- Les doses supplémentaires sont des bolus utilisés en cas de diminution de l'activité motrice, elles sont comprises entre 0,5 et deux ml.⁴⁶ Toutefois si plus de cinq doses supplémentaires sont nécessaires par jour il conviendra de modifier la dose d'entretien en l'augmentant.

II.4 Mise en place et suivi du traitement

II.4.1 Mise en place

La mise en route du traitement se fait tout d'abord par la vérification de l'absence de contre-indications au traitement, qu'elles soient d'ordres médicamenteuses ou chirurgicales. Le traitement est en effet contre indiqué en cas d'hypersensibilité aux molécules actives ou aux excipients, en cas de glaucome à angle fermé, d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sévère, en présence d'une arythmie cardiaque importante ou d'accident vasculaire cérébrale aigu.⁴⁷

La mise en place du traitement va se faire en hôpital avec la collaboration des services de gastroentérologie et de neurologie, sur une durée d'environ 3 semaines, avec deux phases distinctes : la phase naso-duodénale et la phase gastro-jéjunale.⁴⁹ Cette initiation de traitement doit se faire dans tous les cas en monothérapie, il faut donc prévoir l'arrêt des autres traitements antiparkinsonien. Cette monothérapie pourra ensuite soit être maintenue si elle est suffisante ou alors d'autres traitements pourront être ajoutés.

La première phase va consister en la mise en place d'une sonde naso-duodénale temporaire pour une durée qui va varier entre 3 et 5 jours. Cette sonde va être reliée à une pompe portable qui va permettre d'administrer les doses. Cette première étape va surtout permettre de vérifier l'efficacité du traitement, d'ajuster les posologies et de vérifier la faisabilité (compréhension par le patient et par son entourage, implication de celui-ci). Suite à cette phase de test, le médecin et le patient pourront prendre la décision de poursuivre ou non le traitement.

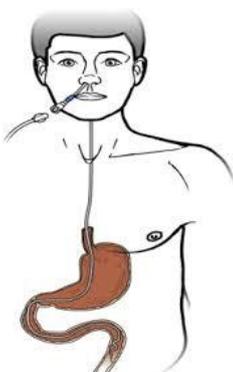


Figure 14 : phase naso-duodénale de l'administration de Duodopa ⁴⁹

La deuxième phase sera ni plus ni moins la mise en place par une gastrostomie endoscopique percutanée (PEG) de la sonde de façon définitive. Celle-ci sera donc reliée à une pompe, elle-même maintenue par un support laissé au choix du patient (différents supports existent tel que les sacoches, les systèmes ventral...) Une surveillance d'au moins 48h est nécessaire afin de surveiller le risque éventuel d'infection ou d'abcès suite à la pose ; durant cette période des antidouleurs pourront être administrés au patient pour le soulager si nécessaire. Une fois la sonde installée, la première injection de Duodopa® peut se faire la même journée, sans délai, aux posologies déterminées pendant la première phase.

Au niveau de l'entretien de la sonde gastroduodénale, un rinçage quotidien avec environ cinq à dix ml d'eau tiède est nécessaire. ⁴⁹

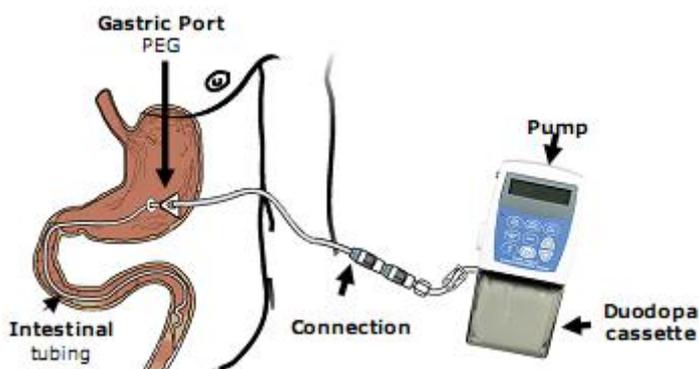


Figure 15 : composants du système lors de la phase gastro-jéjunale définitive ⁵⁰

II.4.2 Suivi

Suite à la sortie de l'hôpital, une visite de contrôle doit être obligatoirement réalisée au bout d'un mois de traitement, afin de vérifier l'efficacité, la tolérance et pour faire si nécessaire des ajustements de posologie.

Des changements brutaux de posologies ou d'efficacité doivent nécessiter un contrôle, il peut notamment s'agir d'un déplacement de la sonde, effet indésirable fréquent, qui nécessitera un repositionnement sous radioscopie. De plus le patient doit toujours avoir une ordonnance dite « de secours »⁴⁹ avec les formes orales à doses équivalentes prescrites pour le cas où le traitement par Duodopa® serait stoppé ; celle-ci sera donc donnée par l'hôpital à la sortie du patient.

II.5 Effets indésirables

Pour le gel de Duodopa® on va distinguer deux types d'effet indésirables, ceux liés au médicament en lui-même et ceux liés au dispositif.

II.5.1 Effets indésirables liés aux principes actifs

Les effets indésirables liés au lévodopa carbidopa en gel intestinal sont sensiblement les mêmes que ceux lors d'un traitement par lévodopa carbidopa oral. On retrouvera donc des troubles psychiatriques avec des insomnies, des hallucinations ou encore des cauchemars, sont fréquemment rapportés ; des troubles digestifs avec sensation de goût amer, sécheresse buccale ou encore nausées et constipation aussi, et vont nécessiter une prise en charge comme pour la forme orale de lévodopa-carbidopa. L'anorexie reste aussi un effet indésirable important, fréquent et qui augmente le risque de décès du patient. Lors de l'étude réalisée au CHU d'Helsinki, sur soixante patients atteint de parkinson avancé et traités par lévodopa carbidopa gel intestinal, environ un tiers des patients ont perdus plus de 5% de leur poids et douze personnes sur soixante en ont perdus plus de 10%.⁵¹ Le suivi du poids reste donc un point essentiel lors du traitement par lévodopa carbidopa gel intestinal. Pour finir on retrouve aussi des effets indésirables cardiaques et vasculaires tel que les palpitations, les arythmies ou encore les hypotensions et vertiges.⁴⁷

II.5.2 Effets indésirables liés au dispositif

Les effets indésirables liés à la pose de la sonde et au dispositif sont très fréquentes, et touchent plus d'un patient sur dix.⁴⁷ L'étude Gloria regroupant plusieurs résultats d'études effectuées sur une durée de 24 mois, sur 375 patients, dans plus de 18 pays différents, montre que le risque de survenue de ces effets

indésirables liés au dispositif est surtout le plus élevé dans les deux premières semaines après la pose de la sonde définitive par PEG et qu' un suivi régulier à la suite de ce placement serait nécessaire.⁵²

Le rapport d'évaluation réalisé en 2014 par le CHU de Québec a analysé 36 publications en rapport avec l'innocuité du Duodopa®, il en ressort que les effets indésirables les plus fréquents sont les dislocations, les occlusions ou encore les entortillements, les plis de la sonde et les infections au niveau de la plaie.⁵³ Une étude réalisée au CHU d'Helsinki vient renforcer les données, en effet sur un total de soixante patients c'est plus de cent cinquante six endoscopies qui ont été réalisées, soit plus de quatre vingt seize procédures en plus du au déplacement de la sonde.⁵¹ Par ailleurs, les problèmes de retrait de la sonde sont surtout retrouvés chez les patients avec un déclin cognitif important : approximativement 73% de retrait pour les patients avec une démence avancée, contre seulement 35% pour les patients sans.⁵¹ Plus rarement, mais de gravité plus importante on retrouvera des effets indésirables tel que des hémorragies, des lésions du tube digestif, ou encore des péritonites. La mortalité suite à la mise en place de la sonde représente en moyenne 0,4% des cas. Enfin, chez environ 3,5% des patients qui ont eu un ou plusieurs effet(s) indésirable(s) du au dispositif ou à l'intervention en elle-même, le traitement a été stoppé.⁵³

Événements indésirables	Cas rapportés dans l'ensemble des études (n = 895)		Cas rapportés dans quatre des études incluses sur l'efficacité (n = 320)
	n études	Prévalence n (%)	Prévalence n (%)
Événements indésirables reliés à l'intervention endoscopique nécessaire à la mise en place de la sonde			
Infection au site de la plaie	13	102 (11,4)	43 (13,4)
Granulome	4	42 (4,7)	36 (11,3)
Péritonite	8	20 (2,2)	10 (3,1)
Pneumopéritoine	5	21 (2,3)	18 (5,6)
Phlegmon (inflammation)	3	13 (1,5)	2 (0,6)
Perforation (intestinale, gastrique, hépatique)	6	6 (0,7)	----
Volvulus intestinal, iléus, obstruction intestinale	3	4 (0,4)	----
Ulcère duodénal	4	5 (0,6)	1 (0,3)
Décès	3	4 (0,4)	2 (0,6)
Hémorragie (intestinale, stomie)	1	2 (0,2)	----
Hyperthermie	2	2 (0,2)	----
Arrêt cardiaque	1	1 (0,1)	----
Événements indésirables reliés à l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa par une sonde mise en place par GEP			
Reliés à la sonde			
Dislocation de la sonde	18	131 (14,6)	37 (11,6)
Occlusion, entortillement, pli de la sonde	20	76 (8,5)	16 (5,0)
Fuite de la sonde	8	52 (5,8)	3 (0,9)
Retrait non-intentionnel de la sonde ou de la cassette de gel	10	40 (4,5)	3 (0,9)
Réimplantation de la sonde	7	33 (3,7)	----
Remplacement de la sonde	6	11 (1,2)	----
Détachement de la sonde	1	2 (0,2)	----
Pancréatite récidivante	1	1 (0,1)	----
Reflux gastro-oesophagien grave	1	1 (0,1)	----
Sonde incarceration dans le jéjunum	1	1 (0,1)	----
Érosion de l'oesophage, du ventricule et du duodénum causée par la sonde	1	1 (0,1)	----
Cholécystite	1	1 (0,1)	----
Autres			
Pompe qui ne fonctionne pas	9	39 (4,4)	12 (3,8)

Figure 16 : effets indésirables rapportés par différentes études⁵³

Il est important de noter que les effets indésirables directement en lien avec la pose de la sonde sont sensiblement les mêmes que pour toute autre gastrostomie endoscopique percutanée utilisée dans d'autres indications.⁵³

II.6 Efficacité

II.6.1 Sur les signes moteurs

Le CHU de Québec a réalisé une analyse sur l'efficacité du gel de Duodopa®. Pour se faire ils se sont appuyés sur onze publications qu'ils ont retenus avec toujours plus de vingt patients, sur une période de janvier 2000 à fin septembre 2014.⁵³

L'essai clinique randomisé d'Olanow et al⁵⁴ a été réalisé chez 71 patients parkinsoniens à un stade avancé présentant des périodes off durant plus de trois heures par jour et non contrôlées avec les traitements par voie orale. Cet essai a été réalisé en double aveugle avec un groupe recevant le gel intestinal plus des formes orales placebo et un autre groupe comparateur avec le gel placebo et la L-dopa/carbidopa par voie orale. La durée de l'essai a été de trois mois.

Après douze semaines, on constate qu'avec le traitement par lévodopa carbidopa gel intestinal on observe :

- Une diminution du temps en période off
- Une augmentation du temps en période on sans fluctuation motrice invalidante ou non
- Par contre il ne semble pas y avoir d'impact sur les périodes on avec fluctuations motrices invalidantes

	Gel intestinal Différence moyenne (erreur-type) n = 35	Forme orale à libération immédiate Différence moyenne (erreur-type) n = 31
Symptômes moteurs		
Durée des périodes OFF (heures/jour) ¹	-4,04 (0,65)	-2,14 (0,66)
Durée des périodes ON sans fluctuation motrice (heures/jour) ¹	+3,37 (1,04)	+1,09 (1,05)
Durée des périodes ON sans fluctuation motrice invalidante (heures/jour) ^{1, 2}	+4,11 (0,75)	+2,24 (0,76)
Durée des périodes ON avec fluctuation motrice invalidante (heures/jour) ¹	-0,11 (0,52)	-0,03 (0,52)

Figure 17 : comparaison des résultats des groupes lévodopa carbidopa gel intestinal et lévodopa carbidopa forme orale après 12 semaines lors de l'étude d'Olanow et al⁵³

L'efficacité du Duodopa® se confirme donc ici, de plus, la comparaison avec la forme orale montre bien une amélioration des résultats de la forme intestinale par rapport à celle-ci.

Plusieurs séries de cas étudiés par la suite ont obtenu des résultats semblables. Une diminution des périodes on avec fluctuations motrices invalidantes et avec dyskinésies gênantes a même été observée dans certaines études contrairement à l'essai d'Olanow et al ou elles restaient stables.^{53,55}

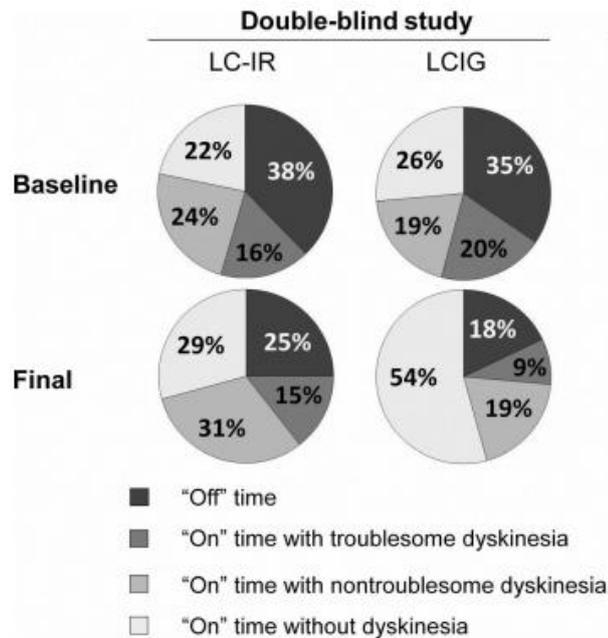


Figure 18 : répartition du temps passé dans les différentes phases sur une durée de 16h. Le résultat final correspond à une évaluation après 12 semaines de traitement.⁵⁵ LCIR : levodopa carbidopa à libération orale immédiate – LCIG : levodopa carbidopa gel intestinal

L'échelle UPDRS est un questionnaire qui permet l'évaluation de la maladie de Parkinson. Il est composé de quatre grands items sur les activités non motrices et motrices de la vie quotidienne, sur les symptômes moteur et sur les fluctuations motrices. Ce questionnaire est complété par un professionnel lors de consultation ; plus le score est faible plus l'état du patient est bon.

Les items III et IV de l'échelle UPDRS sur les symptômes moteurs et les complications motrices ont été étudié lors d'études. L'utilisation du lévodopa carbidopa gel intestinal va entrainer une diminution significative du score UPDRS IV ce qui indique donc une diminution des complications motrices. Pour ce qui est du score de l'UPDRS III sur l'examen moteur du patient, les résultats sont moins probants, en effet certaines études, réalisées sur un court terme (environ trois à six mois) tendent à montrer une amélioration du score, alors que celle réalisées sur une plus longue durée semblent plutôt montrer un maintien voir une dégradation de ce score. Par exemple lors d'une série de cas réalisée en 2013 on note un score moyen passant d'environ 23 à environ 32 points en trente six mois.⁵³ On peut alors se poser la question de savoir si cette dégradation est due à la perte d'efficacité du traitement ou à la progression de la maladie elle-même.

II.6.2 Sur les signes non moteurs et sur la qualité de vie du patient et des aidants

Plusieurs études ont cherchées à évaluer l'efficacité du Duodopa® sur les signes non moteurs et à mesurer l'impact sur la qualité de vie des patients ainsi que sur leurs aidants. Les résultats retrouvés dans ces différentes analyses semblent globalement concordants quelque soit les échelles ou méthodes utilisées.

Au niveau des symptômes non moteurs, le score de l' NMSS (non motors symptoms score) a été amélioré de façon significative notamment pour deux domaines : celui sur le sommeil et la fatigue et celui sur le système digestif après plus de trente mois sous lévodopa carbidopa gel intestinal.⁵⁶ L'amélioration du sommeil et de la fatigue pourrait par ailleurs être une conséquence directe de l'amélioration des fluctuations motrices.⁵² On note aussi une tendance à l'amélioration pour les autres catégories sauf pour celle de la fonction sexuelle. Il est important de savoir que plus le score est faible plus l'état du patient est bon.

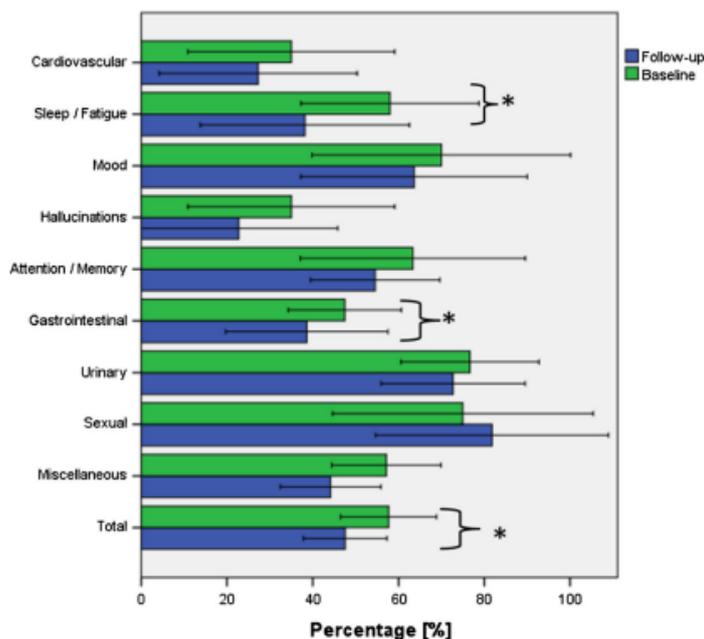


Figure 19 : valeur du score NMSS moyen à la base et après 32,2 ± 12,4 mois sous Duodopa®⁵⁶

Par contre, au niveau de la capacité à réaliser des activités de la vie quotidienne (score UPDRS II), les études discordent, certaines études montrent plutôt une dégradation sur le long terme, alors que d'autres tendent à montrer une amélioration, notamment en période off⁵³. L'indice de Barthel qui mesure, lui, l'autonomie fonctionnelle des patients reste inchangé malgré le traitement.⁵⁶ De la même façon après 3 mois de traitement sous lévodopa carbidopa gel intestinal on ne retrouve pas d'amélioration significative du score MMSE (mini mental state examination) qui évalue la cognition du patient.⁵⁷

Le sommeil ayant un impact important sur la qualité de vie, il n'est pas sans surprise de voir que les études rapportent une amélioration significative de celle-ci.^{52,56,57} La PDQ 39 et sa forme abrégée la PDQ 8 (qui va regrouper les huit items les plus représentatifs de la PDQ 39) sont des auto-questionnaires pour l'évaluation de la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie de Parkinson qui ont principalement été utilisées lors de ces études. Plus le score du questionnaire est faible, plus la qualité de vie du patient est bonne.

Auteurs (années)	n	Durée du suivi (mois)	Score moyen de qualité de vie		valeur-p	Différence de score moyen (suivi – initial) ^a	Variation relative du score ^b
			initial	suivi			
PDQ-39							
Caceres-Redondo <i>et al.</i> (2014)	16	> 24	84,2 ± 18,7	74,3 ± 21,3	< 0,05	- 9,9	- 11,8 %
Fernandez <i>et al.</i> (2013)	166	3	43,2 ± 14,3	32,5 ^c	< 0,001	- 10,7	- 24,8 %
Zibetti <i>et al.</i> (2013)	17	36	59,2 ± 18,7	43,1 ± 13,9	< 0,01	- 16,1	- 27,2 %
PDQ-8							
Honig <i>et al.</i> (2009)	22	6	44,2 ± 18,4	20,7 ± 12,0	0,0003	- 23,5	- 53,2 %
Sensi <i>et al.</i> (2014)	17	24	46,3 ± 13,7	29,9 ± 17,0	0,006	- 16,4	- 35,4 %

Figure 20 : Résultats de l'évaluation de la qualité de vie sous lévodopa carbidopa gel intestinal selon le score PDQ-39 et PDQ-8⁵³

En ce qui concerne les proches aidants, leurs charges de travail et leurs qualités de vies ont aussi été évaluées par le Zarit Burden Interview (ZBI), et même si on retrouve une amélioration de 20% après trois mois de traitement lévodopa carbidopa gel intestinal elle reste non significative après un an.⁵⁷

II.7 Coûts

En France, le Service Médical Rendu (SMR) du Duodopa® est considéré comme important, toutefois son Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) a été jugé mineure par rapport aux autres médicaments. Le Duodopa® est pris en charge à hauteur de 65% et le rapport de la commission de transparence indique qu'il pourrait concerner une population cible d'environ 1000 patients en France.⁴⁶

En Europe, le cout moyen annuel d'un patient parkinsonien varie entre 10 000 et 20 000 euros et jusqu'à 30 000 euros pour un patient au stade avancé de la maladie. Le traitement par Duodopa® couterait, lui, en moyenne entre 40 000 et 80 000 euros par an selon la dose utilisée.⁵⁸ L'étude SCOPE, elle, a estimé le coût cumulé par patient pour une durée de 5 ans à 233 986 euros, comme pour l'apomorphine, ce coût est représenté à 95% par des dépenses constantes liées à l'achat des produits pharmaceutiques. De plus le coût de l'appareil et de ses composants n'est pas pris en compte.⁴⁵

Partie 3 : Comparaison des traitements

Dans cette partie, nous nous appuyons sur les données de la littérature pour comparer entre eux traitements standards, traitement par apomorphine en sous cutanée et traitement par lévodopa par perfusion intra-jéjunale.

I. Quel traitement pour quel patient ?

I.1 Choix du traitement

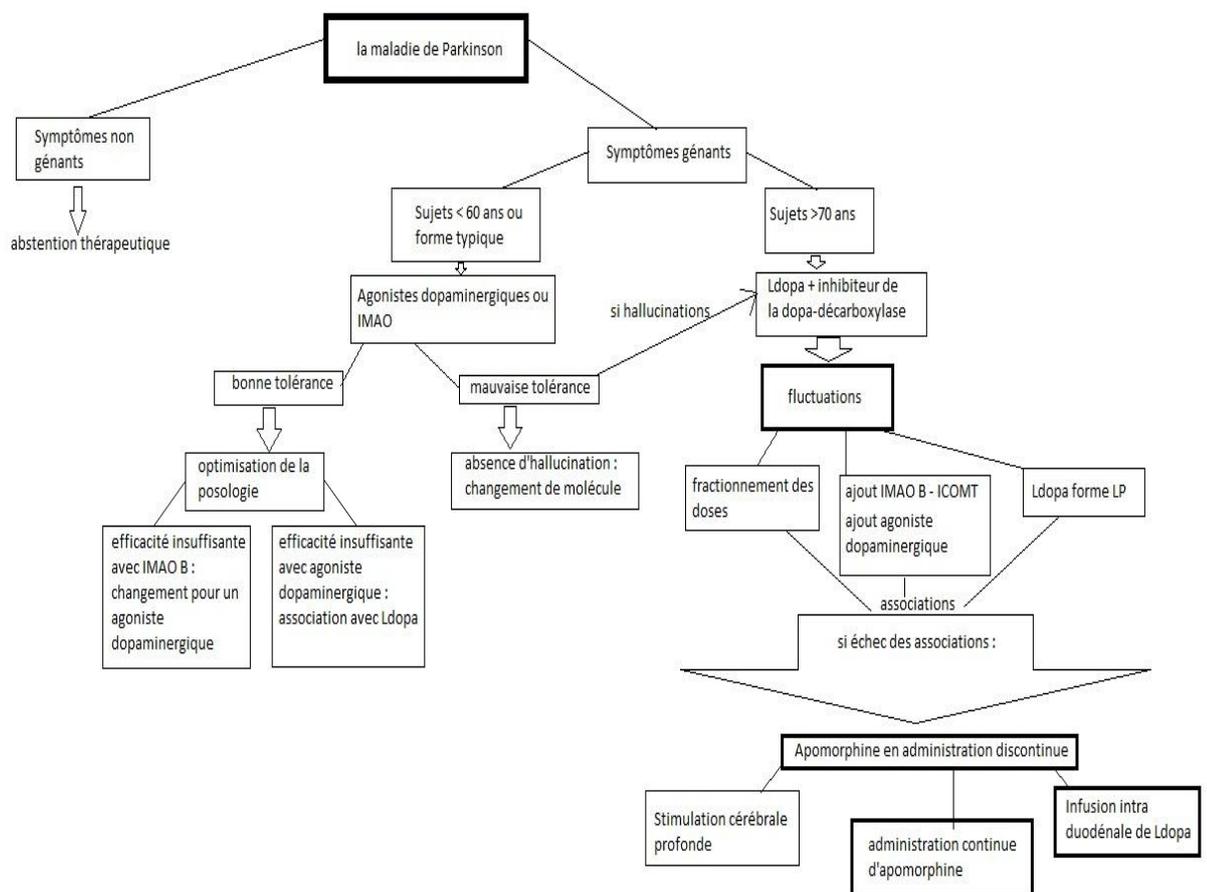


Figure 21 : choix des traitements de la maladie de Parkinson

Le choix du traitement quel qu'il soit va toujours se faire en fonction du patient. Tout d'abord, les traitements par agonistes dopaminergiques ou par IMAO ainsi que par la lévodopa orale vont être proposés en 1^{ère} intention aux patients ayant des troubles gênants de la maladie de parkinson⁵⁹, mais en tenant compte notamment de leur âge et de leur état clinique. Les traitements par apomorphine, qu'ils soient en continu ou en pompe pour administration en sous-cutanée et le

traitement de lévodopa par pompe gastro-duodénale, eux, sont des traitements de seconde intention : ils sont prescrits pour des patients au stade avancé et souffrant de fluctuations motrices et de dyskinésies non améliorées par un traitement antiparkinsonien oral optimisé^{23,26,60}. Les injections d'apomorphine en stylo sont une alternative qui peut être mise en place avant la prise en charge en continu et avant le passage à la pompe de Duodopa®.

Mais pour ces traitements des fluctuations, tous les patients ne sont pas susceptibles d'être éligibles à ces méthodes, et même si les critères de caractérisation des candidats semblent parfois encore flous⁵⁵, certains critères permettent tout de même d'aider le médecin dans le choix de la stratégie thérapeutique la plus appropriée pour le patient.

Parmi ces critères il est important de noter que les traitements par pompe à apomorphine et par pompe de lévodopa sont tous les deux contre-indiqués en cas de démence sévère, de pharmacorésistance aux molécules potentielles et en l'absence de soutien par l'entourage.³² De la même façon, il existe chez tous les deux un risque possible d'aggravation en cas de psychose déjà avérée chez le patient. Par contre, en ce qui concerne la démence légère ou modérée, alors qu'elle permet l'utilisation de la pompe à lévodopa sans problème⁶¹, la mise en place d'une pompe à apomorphine est plus controversée. A l'inverse, un patient non motivé, ne pose pas de problème pour la pompe à apomorphine, alors que la mise en place d'une pompe à Duodopa®, elle, n'est pas recommandée³².

	Apomorphine Pump	Duodopa Pump
Dementia, slight-moderate	Yellow	Blue
Dementia, severe	Red	Red
Psychosis	Yellow	Yellow
Depression, anxiety	Blue	Blue
Tremor, pharmacoresistant	Red	Red
No social support	Red	Red
Patient not determined	Blue	Yellow
Patient wants to be independent	Yellow	Yellow

Figure 22 :Exemples de critères permettant d'aider au choix du traitement le plus adapté - le rouge représente les contre-indications, le jaune un risque potentiel et le bleu une caractéristique possible³²

I.2 Comparaison de la mise en place des traitements

Concernant la mise en place des traitements, les traitements standards ne nécessitent pas le suivi d'un protocole particulier ; la mise en route du traitement est simple, il suffit généralement de commencer par la dose la plus faible et

d'augmenter très progressivement la dose en fonction de l'efficacité et de la tolérance du patient.⁶² Des fractionnements de doses sont aussi possible afin d'optimiser la réponse thérapeutique. Des équivalences de doses existent aussi, notamment pour les agonistes dopaminergiques, permettant de pouvoir changer facilement de molécules en cas d'intolérance à l'une d'elle. Par exemple : 100 mg de Ldopa sont égal à 10 mg de bromocriptine, à 6 mg de ropinirole, ou encore à 10 mg d'apomorphine.⁸

Pour ce qui concerne les perfusions d'apomorphine, même si elles sont plus compliquées que les traitements standards à mettre en place, elles restent assez simples à initier, à réaliser et à contrôler.³⁹ En effet, le protocole pour la détermination de la dose optimale reste simple et la prise en main du stylo d'apomorphine peut se faire directement en ambulatoire.

La mise en place de la pompe de lévodopa, elle, est beaucoup plus complexe⁵³ avec ces deux phases elle nécessite la réalisation d'examens comme des IRM, des radios du thorax, la coopération de plusieurs services (que ce soit la gastro-chirurgie, ou encore l'anesthésie) qu'on ne retrouve pas pour la mise en place de l'apomorphine. De plus, elle entraîne une plus longue hospitalisation du patient que pour l'apomorphine et nécessite un suivi très régulier.⁵³

Au niveau de la technique même de mise en place des pompes, pour l'apomorphine, en sous cutanée, il s'agit d'un acte d'invasion faible³⁸ alors que pour le Duodopa®, la gastrostomie endoscopique percutanée est une technique beaucoup plus invasive et beaucoup plus agressive³⁴. Toutefois, les deux méthodes restent réversibles en cas d'arrêt du traitement.³⁸

II. Efficacité et effets indésirables

II.1 Efficacité

A l'inverse des traitements oraux qui vont agir de façon pulsatiles, la pompe à apomorphine et la pompe de Duodopa® sont des modèles qui, eux, permettent des apports constants³² que ce soit respectivement d'agonistes dopaminergiques ou de lévodopa plus inhibiteur de dopa-décarboxylase, permettant de réduire les complications motrices.

Cinétique des fluctuations motrices

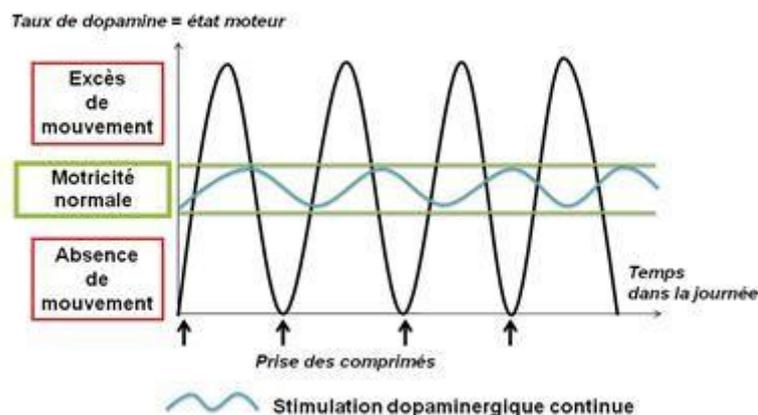


Figure 23 : cinétique de la dopamine au cours de la journée en fonction du traitement oral ou continu⁶³

II.1.1 Traitements standards versus infusion de Duodopa®

Une étude réalisée de Septembre 2002 à mars 2003 a permis de comparer chez un petit groupe de patients les traitements standards à l'infusion de Duodopa®.⁶⁴ Les résultats montrent une diminution des phases off modérées à sévères avec l'utilisation de Duodopa® chez tous les patients ; par contre peu de différence significative en ce qui concerne les dyskinésies.

	Traitement conventionnel	Lévodopa/carbidopa ID*	p
[-1; +1]	74,5 ± 24,6	90,7 ± 19,2	< 0,01
[-3 ; -2]	19,2 ± 17,9	1,8 ± 5,0	< 0,01
[+2 ; +3]	6,3 ± 14,6	7,5 ± 17,3	ns

* administration intraduodénale continu par sonde nasoduodénale

Figure 24 : Comparaison des effets moteurs entre les traitements standards et le Duodopa® - (-1;+1) = correspond à un état on satisfaisant, (-3;-2) = période off modérée à sévère (+2;+3) = période on avec dyskinésies modérées à sévères⁴⁶

Au niveau du score UPDRS on observe une diminution de ce score sous infusion de Duodopa® qui passe d'une moyenne de 53 avec les traitements oraux standards à 35 avec le Duodopa®⁶⁴ avec notamment une diminution significative des parties I et IV sur, respectivement, l'état mental et comportemental du patient et les fluctuations motrices.

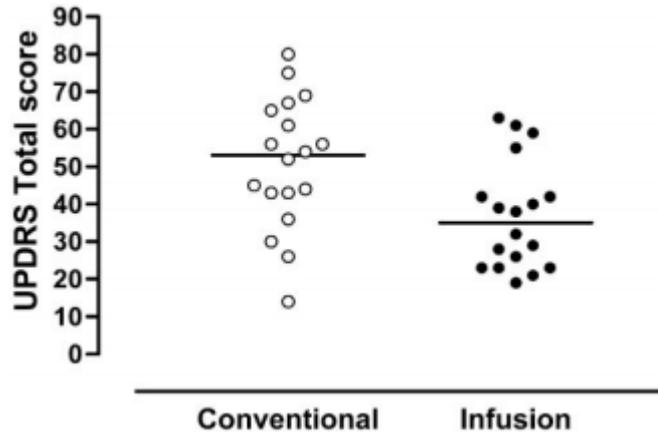


Figure 25 : score UPDRS en fonction des traitements mis en place. Le trait représente la valeur médiane⁶⁴

De la même façon, le score PDQ39 va aussi diminuer significativement passant de 35 pour les traitements conventionnels à 25 pour les patients sous infusion de lévodopa⁶⁴, signifiant une amélioration de la qualité de vie pour les patients sous Duodopa®. Par ailleurs à la fin de cette étude, 67% des patients avaient choisi de poursuivre ce traitement par Duodopa®.

II.1.2 Traitements standards versus apomorphine sous cutanée

Plusieurs études ont comparé la réponse clinique entre l'injection d'une dose d'apomorphine et la prise d'une dose de lévodopa ; la réponse suite à l'injection des deux produits est la même, l'effet est aussi puissant avec les deux molécules mais l'effet de l'apomorphine est plus rapide mais d'une durée plus courte. On notera une amélioration en moyenne de 62% du score UPDRS vingt minutes après l'injection d'apomorphine et une amélioration plus ou moins similaire de 65% du score UPDRS mais environ une heure seulement après la prise de la Lévodopa.²⁷

Une autre étude a comparé la prise de traitements dit classiques à la perfusion d'apomorphine en continu sur une durée d'environ un an. A la base, les patients sous traitements classiques avaient des scores UPDRS III, PDQ 8 et NMSS plus bas et donc meilleurs que les patients du groupe apomorphine. Au cours du suivi, l'étude montre un taux d'amélioration de ces scores beaucoup plus significatif pour les patients sous apomorphine et même une aggravation du score PDQ 8 passant d'une moyenne de 35,84 à 44,85 pour les patients sous traitements standards.⁴¹

	Control			Apomorphine		
	Baseline	Follow-up	<i>p</i>	Baseline	Follow-up	<i>p</i>
UPDRS-Motor exam	20.06 (9.68)	19.35 (12.80)	0.69	36.94 (11.42)	15.35 (8.21)	0.0003
UPDRS-Complications	7.93 (5.43)	7.00 (4.46)	0.48	10.00 (6.43)	3.53 (3.52)	0.0003
NMSS-Cardiovascular	1.29 (2.97)	1.18 (2.90)	0.45	4.65 (5.63)	2.76 (3.51)	0.03
Sleep	12.29 (9.58)	12.06 (9.32)	0.90	22.06 (11.47)	10.71 (9.63)	0.0003
Mood/apathy	8.35 (10.33)	8.06 (8.78)	0.79	22.76 (19.85)	11.29 (13.04)	0.0005
Perceptual	2.23 (5.03)	2.59 (6.26)	0.90	4.59 (6.92)	1.88 (3.35)	0.04
Attention	6.00 (8.40)	7.18 (7.76)	0.16	12.82 (9.62)	8.71 (7.75)	0.006
Gastrointestinal	5.94 (5.97)	7.12 (6.49)	0.24	7.35 (7.35)	4.41 (5.11)	0.002
Urinary	4.29 (3.57)	6.23 (4.26)	0.06	10.70 (8.93)	5.71 (6.72)	0.001
Sexual	3.12 (6.58)	3.29 (6.12)	0.97	2.53 (5.96)	2.00 (3.94)	0.42
Miscellany	4.12 (5.67)	4.29 (5.55)	0.61	18.47 (14.54)	9.47 (9.70)	0.0003
NMSS-Total score	47.65 (43.40)	52.00 (37.65)	0.22	105.94 (65.43)	56.94 (45.39)	0.0003
PDQ-8	35.84 (23.10)	44.85 (17.57)	0.02	55.70 (19.80)	32.35 (21.54)	0.001

Benjamini-Hochberg correction: $p < 0.027$; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; NMSS: Non-Motor Symptoms Scale; PDQ-8: Parkinson's Disease Questionnaire-8 items.

Figure 26 : Comparaison des différents scores entre la poursuite d'un traitement standard et un traitement par pompe à apomorphine⁴¹

De plus, alors que la dose de lévodopa équivalente (LED): c'est la dose d'un médicament nécessaire pour avoir une effet identique à la prise d'une dose de 100mg de lévodopa orale à libération immédiate) diminue avec l'apomorphine, elle augmente de façon significative au cours du suivi pour les patients de l'autre groupe (d'environ 1028 à 1154mg), alors qu'elles étaient quasiment similaires au début du suivi.⁴¹ Et enfin, une méta-analyse a montré que l'apomorphine n'entraînait, elle, pas d'effet de tolérance³⁴, pouvant être utilisée de nombreuses années sans perte d'efficacité, contrairement aux traitements par voie orale.

L'infusion d'apomorphine et le Duodopa® ont bien montré leurs efficacités supérieures face aux traitements standards, que ce soit à la lévodopa ou encore aux agonistes dopaminergiques³² mais qu'en est il entre elles ?

II.1.3 Pompe à apomorphine versus Duodopa®

Une étude comparative ouverte de six mois sur 44 patients sous Duodopa® et 43 sous infusion d'apomorphine a montré une amélioration générale de l'état moteur, sans différence significative entre UPDRS III et IV (correspondant respectivement aux items sur les symptômes moteurs et les fluctuations motrices) pour les deux traitements, et aussi une amélioration des signes non moteurs des patients pour les deux traitements.⁶⁵ Toutefois dans une autre étude sur une plus courte durée et sur un plus petit nombre de patients il apparait que le traitement par Duodopa® soit un peu plus efficace notamment pour la réduction des périodes off sévères.³⁴

	Relative Change (%)		
	I/LI	Apo	P Value ^a
UPDRS part 3	-44.79	-43.26	0.88
UPDRS part 4	-56.06	-40.84	0.15
NMSS domains			
Cardiovascular	-44.64	-35.11	0.36
Sleep/fatigue	-48.23	-23.56	0.017
Mood/apathy	-24.75	-47.00	0.030
Perceptual/hallucinations	-44.79	-53.97	0.39
Attention/memory	-25.60	-33.98	0.39
Gastrointestinal	-55.17	-25.12	0.004
Urinary	-52.36	-12.57	0.0001
Sexual functioning	-59.51	-24.61	0.001
Miscellaneous	-33.97	-31.08	0.77
NMSS total score	-41.01	-31.76	0.37
PDQ-8 summary index	-34.21	-29.75	0.66

Figure 27 : amélioration des différents scores par rapport aux traitements de base⁶⁵

Au niveau des signes non moteurs on a une plus large amélioration pour les patients sous Duodopa® avec surtout des effets très significatifs sur les signes cardiovasculaires, sur le sommeil et la fatigue, sur les signes urinaires et enfin sur les signes gastro-intestinaux.⁶⁵ Pour l'apomorphine on observe aussi une amélioration des signes non moteurs mais de façon plus modeste ; on notera toutefois qu'elle a un meilleur effet comparé au Duodopa® pour tout ce qui concerne l'humeur, l'attention, la mémoire et l'apathie.⁶⁵

Autre différence entre l'apomorphine et le Duodopa®, le Duodopa® permet une utilisation en monothérapie, alors que l'apomorphine sera peu utilisée en monothérapie car cela impliquerait des doses généralement trop élevées.

En ce qui concerne la qualité de vie, la PDQ8 a diminué chez les deux groupes de patients qu'ils soient traités par Duodopa® ou par apomorphine, augmentant donc bien la qualité de vie des patients ; on notera toutefois une amélioration légèrement supérieure pour le traitement par Duodopa®, par ailleurs confirmée par une autre étude³⁶.

Au niveau du score ZBI moyen, évaluant la qualité de vie et la charge de travail des aidants, l'étude PREDICT ne révèle que peu de différence entre le Duodopa® (score moyen de 29,6), l'apomorphine (35,8) et même les traitements oraux(31,4) ; il existe uniquement une légère réduction de la charge pour les patients sous Duodopa® par rapport aux autres traitements.⁶⁶

II.2 Effets indésirables

Les effets indésirables observés avec la pompe de Duodopa® et avec l'apomorphine utilisée en sous cutanée sont globalement les mêmes que ceux qu'on retrouve avec les traitements standards par voie orale. Toutefois pour l'apomorphine, l'utilisation de la voie sous cutanée permet une meilleure tolérance au niveau des hallucinations visuelles et au niveau de l'hypotension orthostatique³⁸ que lors des traitements par agonistes dopaminergiques. De la même façon, il a été montré que les troubles du contrôle des impulsions semblent moins fréquents avec la pompe à apomorphine qu'avec les traitements standards.^{35,65}

De nouveaux effets indésirables sont apparus à la suite de la mise en place de ces alternatives que sont le Duodopa® et l'apomorphine. Il s'agit en réalité d'effets indésirables liés aux techniques d'administration des produits : avec l'apparition d'effets locaux à savoir notamment des nodules pour l'apomorphine et essentiellement des problèmes de dislocation, d'occlusion et de plis de la sonde pour le Duodopa®. Ces effets indésirables du Duodopa® seront d'ailleurs considérés comme généralement plus graves que ceux apparaissant avec l'apomorphine, nécessitant parfois des hospitalisations. De ce fait, l'apomorphine semble être considérée comme plus sûre par rapport au Duodopa®.⁶⁵

III. Coûts des différentes techniques

Le coût moyen d'un patient atteint de la maladie de Parkinson pour un an, sous traitement standard, est généralement compris entre 10 000 et 20 000€ en Europe. Les traitements par apomorphine et par Duodopa® sont des traitements beaucoup plus coûteux avec environ 30 000 € pour l'Apomorphine et environ 50 000€ pour le Duodopa®.⁴⁵ Une étude réalisée en Norvège pendant une année a montré que le coût des médicaments en eux même correspondait à environ 6,4% du coût total pour un traitement standard par voie orale alors qu'il était estimé à environ 45% pour un traitement par Duodopa®.⁶⁷ Dans l'étude SCOPE, ce pourcentage apparait encore plus important car il correspond à 95% du coût mais pour une période de cinq ans⁴⁵ ; dans tous les cas on peut en conclure que le coût du aux médicaments est très largement supérieur avec les traitements par apomorphine et par Duodopa®. Le coût important des techniques alternatives est dû surtout au coût de mise en place des traitements avec notamment les coûts de l'anesthésie, de la chirurgie, des examens radiologiques et IRM pour le Duodopa®.⁴⁵

Resource use	DBS	CDLCl	CSAI	Resource use	DBS	CDLCl	CSAI
<i>Average number of medical visits</i>				<i>Average resources related to surgery (hours)</i>			
Surgeon	0.00	0.14	0.00	Operating room	10.20	0.00	0.00
Gastroenterologist	0.00	2.47	0.00	Endoscopy room	0.00	2.80	0.00
Psychiatrist	0.14	0.14	1.17	Anaesthesiologist	13.70	2.05	0.00
Nurses	2.37	26.35	17.53	Gastroenterologist	0.00	3.58	0.00
Anaesthetist	0.71	0.43	0.00	Surgeon/Neurosurgeon/ Neurologist	26.61	0.00	1.00
Neuropsychologist	0.86	0.86	3.67	Radiologist	0.00	0.14	0.00
Dermatologist	0.00	0.00	1.31	Nurse	14.18	7.69	1.00
Neurosurgeon	12.17	0.31	0.00	Endoscopist	0.00	1.34	0.00
Neurologist	19.98	24.75	28.71	Neurophysiologist	1.57	0.57	0.00
Emergency room	0.09	1.68	1.07	Surgeon's Assistant	1.11	0.00	0.00
<i>Average hospitalization days</i>				Psychologist	0.86	0.00	0.00
Neurology unit	5.46	12.73	6.41	<i>Therapy: number of items required on average</i>			
Neurosurgery unit	5.04	1.02	0.11	Duodopa: number of cartridges (cartridge 0.5/2 g/100 ml)	0.00	1752.26	0.00
Outpatient care unit	0.00	1.71	0.00	Apomorphine: number of ampoules (ampoules 50 mg/5 ml)	0.00	0.00	3038.49
Intensive care unit	0.93	0.06	0.00	DBS neurostimulator	1.70	0.00	0.00
<i>Average number of diagnostic tests</i>				Electrodes	2.00	0.00	0.00
Blood tests	3.43	3.99	2.08	Extensions	2.00	0.00	0.00
Electrocardiography	2.00	2.31	0.59	Days of antiparkinsonian treatment ³⁸	985.74	903.15	1123.46
Computerized tomography (abdominal + head)	1.84	0.14	0.00	Silicone patches	0.00	0.00	1.70
Endoscopy	0.00	0.21	0.00	<hr/>			
Abdominal X-ray	2.12	7.56	0.11	DBS, deep brain stimulation; CDLCl, continuous duodenal levodopa-carbidopa infusion; CSAI, continuous subcutaneous apomorphine infusion.			
Thorax X-ray	0.00	0.57	0.00				
MRI	1.51	0.29	0.00				
Coombs Test	0.00	0.00	0.67				
<i>Type of anaesthesia: number of times required on average</i>							
Local anaesthesia	0.94	0.44	0.00				
General anaesthesia	2.00	0.20	0.00				
Sedation	0.86	0.82	0.00				

Figure 28 : ressources utilisées pendant un suivi de 5 ans⁴⁵

Toutefois ces coûts, même s'ils sont beaucoup plus importants que pour les traitements classiques par voie orale, ne prennent pas en compte les possibles économies qui pourront être réalisées par la suite, notamment en diminuant le nombre de patient institutionnalisé.⁶⁷ Par exemple, une étude comportant à la base 45 patients non autonomes a montré qu'à la fin du suivi, sur 16 patients encore sous apomorphine, 9 patients (soit un peu plus de 50% des patients) avaient pu retourner vivre chez eux.³⁸

Discussion et conclusion :

La maladie de Parkinson est une maladie complexe, d'origine encore mal connue, et qui touche aujourd'hui de plus en plus de personnes avec le vieillissement de la population et l'augmentation de l'espérance de vie.

La lévodopa utilisée par voie orale est encore aujourd'hui le traitement de référence de la maladie de Parkinson, mais elle entraîne à long terme des fluctuations motrices et des dyskinésies. D'autres traitements comme les agonistes dopaminergiques, les IMAO, les ICOMT ou encore les anticholinergiques sont autant d'alternatives ou de compléments à la lévodopa orale, mais qui ne suffisent plus aux stades sévères de la maladie de Parkinson. C'est pourquoi des alternatives ont été mises en place sur le marché afin d'optimiser la prise en charge des complications.

Ces alternatives que sont l'apomorphine en sous cutané et les infusions de Duodopa®, vont donc être prescrites pour les patients ayant des fluctuations motrices importantes malgré un traitement oral optimisé mais elles vont aussi pouvoir servir d'étape avant le passage à la stimulation cérébrale profonde, traitement chirurgical de dernière intention dans la maladie de Parkinson.

Leurs efficacités ont bien été démontrées par de nombreuses études, tant sur les complications motrices que sur les signes non moteurs, parfois considérés comme encore plus gênants par le patient, et finalement sur la qualité de vie.

Le traitement par Duodopa® semble légèrement supérieur en termes d'efficacité par rapport à l'apomorphine en sous cutanée, bien que peu d'études comparatives avec un nombre important de patients existent. Cependant le Duodopa® reste un traitement invasif, qui ne peut pas être mis en place pour tout patient, avec un coût de prise en charge élevé et des effets indésirables parfois graves. De son côté, l'apomorphine reste une bonne alternative puisque même si un peu moins efficace, elle présente l'avantage d'avoir une très bonne tolérance et d'être plus facile à mettre en place ; de plus son coût est réduit par rapport aux infusions de Duodopa®.

	Traitements oraux		Infusion de Duodopa		Apomorphine en SC	
	avantages	inconvénients	avantages	inconvénients	avantages	inconvénients
Choix du patient	++			A évaluer au cas par cas, critères parfois mal définis		A évaluer au cas par cas, critères parfois mal définis
Mise en place	++			Procédure complexe, méthode invasive	Assez facile à initier et à suivre	
Type d'apport		Discontinu, présence de pics plasmatiques	Continu		Continu avec la pompe	
Délai d'action		Environ 30min + prendre en compte l'alimentation	De 10 à 30 min en moyenne		Rapidité d'action de 2 à 10 min	
Fluctuations motrices		++ De plus en plus fréquente avec l'évolution de la maladie	++ Diminution des périodes OFF Augmentation des temps ON		+ Diminution des périodes OFF Augmentation des temps ON	
Dyskinésies			±		±	
Signes non moteurs		++	++ surtout sur sommeil/fatigue et l'appareil digestif		+ Surtout sur l'anxiété, l'humeur, l'attention	
Tolérance		Nombreux effets indésirables		Dislocation, pli, occlusion fréquents. Potentiels EI graves	Bonne tolérance notamment cognitive	
Qualité de vie		Dégradation progressive	Amélioration significative		Amélioration significative	
Charge des aidants		+	Légère réduction à court terme			Pas de réelle amélioration par rapport aux traitements oraux
Coût	++			++		+

Figure 29 : tableau comparatif des différents traitements

Au niveau du coût de ces traitements dopaminergiques alternatifs il apparaît très nettement supérieur aux traitements dopaminergiques classiques. Cependant, il n'existe pas d'étude prenant en compte l'économie potentielle réalisée, intégrant par exemple celle liée au retardement de la mise en institution des patients.

Même si ces traitements dopaminergiques alternatifs représentent une avancée dans la prise en charge du patient parkinsonien au stade sévère de la maladie, en soulageant les symptômes et donc en améliorant sa qualité de vie, aucun traitement ne permet encore aujourd'hui d'arrêter la progression de la maladie.

Des thérapies géniques et cellulaires sont à l'essai et représentent des pistes de traitement de la maladie de Parkinson.

Annexes

Annexe 1 : échelle UPDRS

I. État mental, comportemental et thymique

1. Affaiblissement intellectuel

0 = absent.

1 = léger. Manque de mémoire habituel avec souvenir partiel des événements, sans autre difficulté.

2 = perte mnésique modérée, désorientation et difficultés modérées de faire face à des problèmes complexes. Atteinte légère mais indiscutable des capacités fonctionnelles avec besoin d'une incitation occasionnelle de l'entourage.

3 = déficit mnésique grave avec désorientation dans le temps et souvent dans l'espace. Handicap grave face aux problèmes.

4 = perte mnésique sévère avec uniquement préservation de sa propre orientation. Incapacité de porter des jugements et de résoudre des problèmes, demande d'aide pour les soins personnels, ne peut plus être laissé seul.

2. Troubles de la pensée (en rapport avec la démence ou une intoxication médicamenteuse)

0 = aucun.

1 = rêves animés.

2 = hallucinations bénignes critiquées.

3 = hallucinations occasionnelles ou fréquentes ou idées délirantes non critiquées, pouvant gêner les activités quotidiennes.

4 = hallucinations continues, idées délirantes ou psychose expansive, incapacité de prendre soin de soi.

3. Dépression

0 = absente.

1 = périodes de tristesse ou sentiment de culpabilité excessif ne persistant pas plusieurs jours ou semaines.

2 = dépression durable (une semaine ou plus).

3 = dépression durable avec symptômes végétatifs (insomnie, anorexie, perte de poids, perte d'intérêt).

4 = dépression durable avec troubles végétatifs, pensées ou intentions suicidaires.

4. Motivation – initiative

0 = normale.

1 = moins franche que d'habitude, plus passif.

2 = perte d'initiative et désintérêt pour certaines activités non routinières.

3 = perte d'initiative ou désintérêt dans les activités quotidiennes routinières.

4 = absence d'initiative, perte totale d'intérêt.

II. Activités dans la vie quotidienne (à déterminer en période *on* et en période *off*)

5. Parole

0 = normale.

1 = légèrement perturbée, pas de difficultés à être compris.

2 = modérément perturbée. On doit lui demander occasionnellement de répéter.

3 = gravement perturbée. On doit lui demander fréquemment de répéter.

4 = incompréhensible la plupart du temps.

6. Salivation

0 = normale.

1 = légère, mais excès habituel de salive dans la bouche, peut baver la nuit.

2 = hypersialorrhée modérée, peut baver un peu.

3 = hypersialorrhée nette avec un peu de bave.

4 = écoulement habituel de bave nécessitant en permanence un mouchoir.

7. Déglutition

0 = normale.

1 = s'étrangle rarement.

2 = s'étrangle occasionnellement.

3 = nécessite une alimentation semi-liquide.

4 = nécessite une alimentation par sonde gastrique ou une gastrectomie.

3 = peut commencer le geste mais n'arrive pas à se retourner ou à arranger les draps seul.

4 = dépendant.

8. Écriture

0 = normale.

1 = légèrement ralentie ou micrographique.

2 = nettement ralentie ou micrographique, tous les mots sont lisibles.

3 = gravement perturbée, tous les mots ne sont pas lisibles.

4 = la majorité des mots est illisible.

9. S'alimenter et manipuler les couverts

0 = normal.

1 = un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé.

2 = peut se débrouiller seul pour la plupart des aliments mais lent et maladroit.

3 = a besoin d'une aide pour les repas mais peut encore s'alimenter lentement.

4 = on doit lui donner à manger.

10. Habillage

0 = normal.

1 = un peu lent mais ne doit pas être aidé.

2 = aide occasionnelle pour boutonner ou enfiler une manche.

3 = a besoin d'être très aidé mais peut faire seul certaines choses.

4 = totalement dépendant.

11. Hygiène

0 = normale.

1 = un peu lent mais n'a pas besoin d'aide.

2 = nécessite une aide pour la douche ou le bain, très lent dans les soins hygiéniques.

3 = nécessite une aide pour se laver, se brosser les dents, se coiffer, se baigner.

4 = sonde urinaire ou autres aides mécaniques.

12. Se retourner dans le lit, arranger draps et couvertures

0 = normal.

1 = un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé.

2 = peut se retourner seul ou arranger les draps mais avec une grande difficulté.

13. Chute non liée au piétinement

0 = aucune.

1 = chutes rares.

2 = chutes occasionnelles mais moins d'une fois par jour.

3 = en moyenne une chute par jour.

4 = chutes pluriquotidiennes.

14. Piétinement lors de la marche

0 = aucun.

1 = rare, peut avoir une hésitation au départ.

2 = piétinement occasionnel lors de la marche.

3 = piétinement fréquent entraînant occasionnellement des chutes.

4 = chutes fréquentes dues au piétinement.

15. Marche

0 = normale.

1 = difficultés légères, peut balancer les bras, traîne les pieds.

2 = difficultés modérées mais ne demande que peu ou pas d'aide.

3 = difficultés importantes nécessitant une aide.

4 = ne peut marcher du tout même avec aide.

16. Tremblement

0 = absent.

1 = léger et rarement présent.

2 = modéré, gênant le patient.

3 = important gênant certaines activités.

4 = marqué, gênant la plupart des activités.

17. Troubles subjectifs sensitifs liés au parkinsonisme

0 = aucun.

1 = occasionnellement, engourdissement, picotements, douleurs légères.

2 = engourdissement, picotements, douleurs fréquentes, pas gênant.

3 = sensations douloureuses fréquentes.

4 = douleurs très vives.

III. Examen moteur

18. Parole

0 = normale.

<p>1 = légère perte d'expression, de la diction et/ou du volume vocal.</p> <p>2 = voix monotone, bredouillée mais compréhensible, altération modérée.</p> <p>3 = altération marquée, difficile à comprendre.</p> <p>4 = incompréhensible.</p> <p>19. Expression faciale</p> <p>0 = normale.</p> <p>1 = hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible.</p> <p>2 = diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale.</p> <p>3 = hypomimie modérée, lèvres souvent entrouvertes.</p> <p>4 = masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale : lèvres entrouvertes (0,6 cm ou plus).</p> <p>20. Tremblement de repos</p> <p>0 = absent.</p> <p>1 = léger et rarement présent.</p> <p>2 = tremblement de faible amplitude mais persistant. Ou d'amplitude modérée mais présent seulement de façon intermittente.</p> <p>3 = tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps.</p> <p>4 = tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps.</p> <p>21. Tremblement d'action ou tremblement postural des mains</p> <p>0 = absent.</p> <p>1 = léger : présent lors de l'action.</p> <p>2 = modéré en amplitude, présent lors de l'action.</p> <p>3 = Modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action.</p> <p>4 = amplitude marquée : gêne l'alimentation.</p> <p>22. Rigidité (évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations avec un malade relâché, en position assise. Ne pas tenir compte de la roue dentée)</p> <p>0 = absent.</p> <p>1 = minime ou apparaissant lors des manœuvres de sensibilisation.</p> <p>2 = légère à modérée.</p> <p>3 = Marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément.</p> <p>4 = sévère, les mouvements sont effectués difficilement.</p>	<p>23. Tapotement des doigts (le malade fait les mouvements rapides et de large amplitude du pouce sur l'index)</p> <p>0 = normal.</p> <p>1 = ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude.</p> <p>2 = modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement.</p> <p>3 = sévèrement perturbé. Hésitation fréquente au démarrage du mouvement.</p> <p>4 = peut à peine effectuer le mouvement.</p> <p>24. Mouvements des mains (le malade ouvre et ferme rapidement les mains avec la plus grande amplitude possible, chaque main séparément)</p> <p>0 = normal.</p> <p>1 = ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude.</p> <p>2 = modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement.</p> <p>3 = sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement.</p> <p>4 = peut à peine effectuer la tâche.</p> <p>25. Mouvements alternatifs rapides (mouvements de pronosupination des mains verticalement ou horizontalement, avec la plus large amplitude possible, les deux mains simultanément)</p> <p>0 = normal.</p> <p>1 = ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude.</p> <p>2 = modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement.</p> <p>3 = sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement.</p> <p>4 = peut à peine effectuer la tâche.</p> <p>26. Agilité de la jambe (le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant tout le pied ; l'amplitude doit être d'environ 7,5 cm) (en position assise)</p> <p>0 = normal.</p> <p>1 = ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude.</p>
<p>2 = modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement.</p> <p>3 = sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement.</p> <p>4 = peut à peine effectuer la tâche.</p> <p>27. Se lever d'une chaise (le patient essaye de se lever d'une chaise à dos droit en bois ou en métal, les bras pliés devant la poitrine)</p> <p>0 = normal.</p> <p>1 = lentement ou a besoin de plus d'un essai.</p> <p>2 = se pousse sur les bras du siège.</p> <p>3 = tend à tomber en arrière et doit essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide.</p> <p>4 = incapable de se lever sans aide.</p> <p>28. Posture</p> <p>0 = normalement droite.</p> <p>1 = pas tout à fait droite, posture légèrement fléchi; cette attitude peut être normale pour une personne plus âgée.</p> <p>2 = posture modérément fléchi, nettement anormale : peut être légèrement penché d'un côté.</p> <p>3 = Flexion sévèrement fléchi avec cyphose : peut être modérément penché d'un côté.</p> <p>4 = Flexion marquée avec posture très anormale.</p> <p>29. Stabilité posturale (réponse à un déplacement postérieur soudain produit par une poussée sur les épaules alors que le patient est debout les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés. Le patient doit être prévenu)</p> <p>0 = normale.</p> <p>1 = rétropulsion mais l'équilibre est rétabli sans aide.</p> <p>2 = absence de réponse posturale : peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examineur.</p> <p>3 = très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément.</p> <p>4 = incapable de se tenir debout sans aide.</p> <p>30. Démarche</p> <p>1 = Marche lentement, peut traîner les pieds et faire de petits pas, mais sans <i>fatination</i> ni propulsion.</p>	<p>2 = marche avec difficultés, mais nécessite peu ou pas d'aide; peut avoir un peu de <i>fatination</i>, des petits pas ou une propulsion.</p> <p>3 = perturbations sévères de la marche, nécessitant une aide.</p> <p>4 = ne peut pas marcher du tout, même avec une aide.</p> <p>31. Bradykinésie corporelle ou hypokinésie (combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant des bras, l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général)</p> <p>0 = aucune.</p> <p>1 = lenteur minime, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normal pour certaines personnes. Possibilité d'une réduction d'amplitude.</p> <p>2 = degré léger de lenteur et de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal. De plus, une certaine réduction d'amplitude.</p> <p>3 = lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement.</p> <p>4 = lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement.</p> <p>IV. Complications du traitement (au cours de la dernière semaine)</p> <p>A. Dyskinésies</p> <p>32. Durée : durant quelle proportion de la journée, les dyskinésies sont-elles présentes ? (Information tenue par l'interrogatoire)</p> <p>0 = aucune.</p> <p>1 = 1 à 25 % de la journée.</p> <p>2 = 26 à 50 % de la journée.</p> <p>3 = 51 à 75 % de la journée.</p> <p>4 = 76 à 100 % de la journée.</p> <p>33. Incapacité : quelle incapacité entraîne les dyskinésies ?</p> <p>0 = aucune.</p> <p>1 = légère.</p> <p>2 = modérée.</p> <p>3 = sévère.</p> <p>4 = complète.</p>

34. Douleur : les dyskinésies entraînent-elles des douleurs ?

- 0 - aucune.
- 1 - légère.
- 2 - modérée.
- 3 - sévère.
- 4 - complète.

35. Présence d'une dystonie matinale précoce (information obtenue à l'interrogatoire)

- 0 - oui.
- 1 - non.

B. Fluctuations cliniques

36. Y a-t-il des périodes off dont on peut prédire le moment après une prise médicamenteuse ?

- 0 - oui.
- 1 - non.

37. Y a-t-il des périodes off dont on ne peut pas prédire le moment après une prise médicamenteuse ?

- 0 - oui.
- 1 - non.

38. Est-ce que certaines des périodes off viennent soudainement, c'est-à-dire en quelques secondes ?

- 0 - oui.
- 1 - non.

39. Quelle est la proportion de la journée durant laquelle le patient est en situation off ?

- 0 - aucune.
- 1 - 1 à 25 % de la journée.
- 2 - 26 à 50 % de la journée.
- 3 - 51 à 75 % de la journée.
- 4 - 76 à 100 % de la journée.

C. Autres complications

40. Le patient a-t-il de l'anorexie, des nausées, des vomissements ?

- 0 - oui.
- 1 - non.

41. Le patient a-t-il des troubles du sommeil (insomnie, hypersomnolence) ?

- 0 - oui.
- 1 - non.

42. Le patient a-t-il une hypotension orthostatique symptomatique ?

- 0 - oui.
- 1 - non.

V. Stade de Hoehn et Yahr

Elle évalue la sévérité globale du syndrome parkinsonien selon cinq stades :

- Stade 1 - maladie unilatérale.
- Stade 1,5 - maladie unilatérale avec atteinte axiale.
- Stade 2 - maladie bilatérale sans trouble de l'équilibre.
- Stade 2,5 - maladie bilatérale légère avec retentissement lors du test de la poussée.
- Stade 3 - maladie bilatérale légère à modérée, certaine instabilité posturale, physiquement autonome.
- Stade 4 - handicap sévère, toujours capable de marcher ou de se tenir debout sans aide.
- Stade 5 - malade en chaise roulante ou alité, n'est plus autonome.

VI. L'échelle de Schwab et England

Elle apprécie globalement le degré d'autonomie du patient :

- 100 % : totalement indépendant ;
- 90 % : indépendant mais plus lent ;
- 80 % : indépendant mais conscient de sa lenteur ;
- 70 % : pas tout à fait indépendant, trois à quatre fois plus lent ;
- 60 % : partiellement dépendant ;
- 50 % : aidé dans 50 % des activités ;
- 40 % : très dépendant ;
- 30 % : peu d'activités effectuées seul ;
- 20 % : ne fait rien seul, aide légèrement ;
- 10 % : alité, totalement dépendant ;
- 0 % : alité, troubles végétatifs.

Annexe 2 : PDQ 39 et PDQ 8

PDQ-39

À cause de votre maladie de Parkinson, combien de fois avez-vous vécu l'une des quelconques situations suivantes au cours du mois précédent? Veuillez cocher une case pour chaque réponse.

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours ou totalement incapable
1. Avez-vous eu des difficultés dans la pratique de vos loisirs?	<input type="checkbox"/>				
2. Avez-vous eu des difficultés à vous occuper de votre maison, par exemple : bricolage, ménage, cuisine?	<input type="checkbox"/>				
3. Avez-vous eu des difficultés à porter vos sacs de provisions?	<input type="checkbox"/>				
4. Avez-vous eu des problèmes pour faire 1 km à pied?	<input type="checkbox"/>				
5. Avez-vous eu des problèmes pour faire 100 m à pied?	<input type="checkbox"/>				
6. Avez-vous eu des problèmes à vous déplacer chez vous aussi aisément que vous l'auriez souhaité?	<input type="checkbox"/>				
7. Avez-vous eu des problèmes à vous déplacer dans les lieux publics?	<input type="checkbox"/>				
8. Avez-vous eu besoin de quelqu'un pour vous accompagner lors de vos sorties?	<input type="checkbox"/>				
9. Avez-vous eu peur ou vous êtes-vous senti(e) inquiet(e) à l'idée de tomber en public?	<input type="checkbox"/>				
10. Avez-vous été confiné(e) chez vous plus que vous ne l'auriez souhaité?	<input type="checkbox"/>				
11. Avez-vous eu des difficultés pour vous laver?	<input type="checkbox"/>				
12. Avez-vous eu des difficultés pour vous habiller?	<input type="checkbox"/>				
13. Avez-vous eu des problèmes pour boutonner vos vêtements ou lacer vos chaussures?	<input type="checkbox"/>				

14. Avez-vous eu des problèmes pour écrire lisiblement?	<input type="checkbox"/>				
15. Avez-vous eu des difficultés pour couper la nourriture?	<input type="checkbox"/>				
16. Avez-vous eu des difficultés pour tenir un verre sans le renverser?	<input type="checkbox"/>				
17. Vous êtes vous senti(e) déprimé(e)?	<input type="checkbox"/>				
18. Vous êtes vous senti(e) isolé(e), seul(e)?	<input type="checkbox"/>				
19. Vous êtes vous senti(e) au bord des larmes ou avez-vous pleuré?	<input type="checkbox"/>				
20. Avez-vous ressenti de la colère ou de l'amertume?	<input type="checkbox"/>				
21. Vous êtes vous senti(e) anxieux(se)?	<input type="checkbox"/>				
22. Vous êtes vous senti(e) inquiet(e) pour votre avenir?	<input type="checkbox"/>				
23. Avez-vous ressenti le besoin de dissimuler aux autres votre maladie?	<input type="checkbox"/>				
24. Avez-vous évité des situations où vous deviez manger ou boire en public?	<input type="checkbox"/>				
25. Vous êtes vous senti(e) gêné(e) en public à cause de votre maladie de Parkinson?	<input type="checkbox"/>				
26. Vous êtes vous senti(e) inquiet(e) des réactions des autres à votre égard?	<input type="checkbox"/>				
27. Avez-vous eu des problèmes dans vos relations avec vos proches?	<input type="checkbox"/>				
28. Avez-vous manqué du soutien dont vous aviez besoin de la part de votre époux(se) ou conjoint(e)?	<input type="checkbox"/>				
29. Avez-vous manqué du soutien dont vous aviez besoin de la part de votre famille ou de vos amis proches?	<input type="checkbox"/>				
30. Vous êtes vous endormi(e) dans la journée de façon inattendue?	<input type="checkbox"/>				

31. Avez-vous eu des problèmes de concentration, par exemple en lisant ou en regardant la télévision?	<input type="checkbox"/>				
32. Avez-vous senti que votre mémoire était mauvaise?	<input type="checkbox"/>				
33. Avez-vous eu de mauvais rêves ou des hallucinations?	<input type="checkbox"/>				
34. Avez-vous eu des difficultés pour parler?	<input type="checkbox"/>				
35. Vous êtes vous senti(e) incapable de communiquer normalement avec les autres?	<input type="checkbox"/>				
36. Vous êtes vous senti(e) ignoré(e) par les autres?	<input type="checkbox"/>				
37. Avez-vous eu des crampes ou des spasmes musculaires douloureux?	<input type="checkbox"/>				
38. Avez-vous eu mal ou des douleurs dans les articulations ou dans le corps?	<input type="checkbox"/>				
39. Avez-vous eu la sensation désagréable de chaud ou de froid?	<input type="checkbox"/>				

Mobilité : questions 1 à 10; **Activités de la vie quotidienne** : questions 11 à 16; **Bien-être affectif** : questions 17 à 22; **Gêne psychologique** : questions 23 à 26; **Soutien social** : questions 27 à 29; **Troubles cognitifs** : questions 30 à 33; **Communications** : questions 34 à 36; **Inconfort physique** : questions 37 à 39.

PDQ 8

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
Mobilité : avez-vous des difficultés à vous déplacer dans les lieux publics?	0	1	2	3	4
Activités de la vie quotidienne : avez-vous eu des difficultés à vous habiller?	0	1	2	3	4
Bien-être affectif : vous êtes-vous senti(e) déprimé(e)?	0	1	2	3	4
Gêne psychologique : vous êtes-vous senti(e) gêné(e) en public à cause de votre maladie de Parkinson?	0	1	2	3	4
Soutien social : avez-vous manqué du soutien dont vous aviez besoin de la part de votre famille ou de vos amis proches?	0	1	2	3	4
Troubles cognitifs : avez-vous eu des problèmes de concentration, par exemple en lisant ou en regardant la télévision?	0	1	2	3	4
Communication : vous êtes-vous senti(e) incapable de communiquer normalement avec les autres?	0	1	2	3	4
Inconfort physique : avez-vous eu des crampes ou des spasmes musculaires douloureux?	0	1	2	3	4

Bibliographie

1. Manyam, B. V. Paralysis agitans and levodopa in "Ayurveda": Ancient Indian medical treatise. *Movement Disorders* 5, 47–48 (1990).
2. Aperçu historique | Association Parkinson - Ensemble bien plus forts ! [cité le 30 Octobre 2018]. Disponible sur : <https://www.parkinsonasbl.be/apercu-historique/>.
3. Parkinson, J. (2002). An Essay on the Shaking Palsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(2), 223–236.
4. Viallet, F., Gayraud, D., Bonnefoi, B., Renie, L., & Aurenty, R. (2010). Maladie de Parkinson idiopathique : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. *EMC - Neurologie*, 7(2), 1–30.
5. Historique de la maladie de Parkinson — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre. [cité le 29 Août 2017]. Disponible sur : <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/maladies-et-traitements/parkinson/historique>.
6. Maladie de Parkinson, inserm. [cité le 2 Septembre 2017]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/maladie-de-parkinson>.
7. HAS. guide du parcours de soins - Maladie de Parkinson - (2016). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf
8. Defebvre, V. *La maladie de parkinson*, elsevier masson, 2015. ISBN : 9782294742323.
9. Elbaz A ; Damier P. Epidemiologie de la maladie de parkinson. *la lettre du neurologue* vol 8, 13–15 (2004).
10. Ameli - Revue Médicale de l'Assurance Maladie 2005 n°2. [cité le 2 Septembre 2017]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sante-publique-pratiques-et-organisation-des-soins/les-articles-de-la-revue/revue-medicale-de-l-assurance-maladie-2005-n-2/prevalence-de-la-maladie-de-parkinson.php>.
11. Michel, P. P., Hirsch, E. C., & Hunot, S. (2016). Understanding Dopaminergic Cell Death Pathways in Parkinson Disease. *Neuron*, 90(4), 675–691
12. A. Hadj Tahar, E Bezard, R Grondin, C.E Gross & P.J Bédard. physiopathologie et modalités thérapeutiques des dyskinésies induites à la L-Dopa. *revue neurologique* 159, 1125–1142 (2003).
13. Damier, P. Aspects neurochimiques de la maladie de Parkinson. *EMC - Neurologie* 1, 1–9 (2004).
14. Le moniteur des pharmacies - cahier formation, la maladie de Parkinson n°3143 du 17 Septembre 2016
15. Jacques Dangoumau, pharmacologie générale. (2006). Isbn : 290917624X. Disponible sur : http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/documents/enseignements/poly_pharmacologie_generale.pdf

16. F.Gimenez, J. Calop, S. Limat, C. Fernandez, Pharmacie clinique et thérapeutique 3eme édition, 2008, ISBN : 9782294062346
17. Acercádonos al Párkinson. [cité le 14 Juin 2018]. Disponible sur : http://www.aparkinson.com/tratamientos_convencionales.html.
18. Parkinson (maladie de) - Traitements - VIDAL- eVIDAL. [cité le 14 Juin 2018]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/recos/details/1533/parkinson_maladie_de/traitements#d1320e282.
19. Damier, P. (2016). Que faire au stade initial des fluctuations ? Pratique Neurologique - FMC, 7(2), 126–130.
20. Ray Chaudhuri, K., Poewe, W., Brooks, D. (2018). Motor and Nonmotor Complications of Levodopa: Phenomenology, Risk Factors, and Imaging Features. *Movement Disorders*, 33(6), 909–919
21. L Defebvre. Les complications motrices de la dopathérapie chez le malade parkinsonien : sémiologie clinique et modalités d'évaluation. *therapie* 59, 93–96 (2004).
22. M. Auffret, S. Drapier, M.Vérin & P.Sauleau. Apomorphine en perfusion sous-cutanée continue dans la maladie de Parkinson : le point de vue pharmacologique. *pratique neurologique - FMC* 7, 25–32 (2016).
23. Rcp Apokion ampoule. [cité le 18 mai 2018].
24. DOPACEPTIN : nouvelle spécialité d'apomorphine dans la maladie de Parkinson au stade avancé. VIDAL. [cité le 26 Septembre 2017].
Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/21160/dopaceptin_nouvelle_specialite_d_apomorphine_dans_la_maladie_de_parkinson_au_stade_avance/.
25. S. Drapier, M.Auffret, M. Verin & P;Sauleau. Apomorphine subcutaneous continuous infusion in Parkinson's disease : the clinical point of view. *pratique neurologique - FMC* 7, 33–39 (2016).
26. RCP Apokion stylo. [cité le 18 mai 2018]
27. Chen, J. J., & Obering, C. (2005). A review of intermittent subcutaneous apomorphine injections for the rescue management of motor fluctuations associated with advanced Parkinson's disease. *Clinical Therapeutics*, 27(11), 1710–1724.
28. Brochure Apokion stylo. [cité le 18 Mai 2018]
29. V. Fraix. traitement de la maladie de parkinson par perfusion sous cutanée continue d apomorphine. *la lettre du neurologue* IX, (2005).
30. Fiche pratique Apokion. [cité le 18 Mai 2018]
31. La pompe à apomorphine, INCR. [cité le 3 Juin 2018]. Disponible sur : https://www.incr.fr/les_maladies/pompe-a-apomorphine/.
32. Antonini, A., & Odin, P. (2009). Pros and cons of apomorphine and l-dopa continuous infusion in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15, S97–S100.
33. Borgemeester, R. W. K., Drent, M. & van Laar, T. Motor and non-motor outcomes of continuous apomorphine infusion in 125 Parkinson's disease patients. *Parkinsonism & Related Disorders* 23, 17–22 (2016).

34. Francisco Grandas. Subcutaneous infusions of apomorphine: a reappraisal of its therapeutic efficacy in advanced Parkinson's disease. *experts review*, 1343–1353 (2013).
35. Todorova, A., & Ray Chaudhuri, K. (2013). Subcutaneous apomorphine and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 19(12), 1073–1078.
36. Rambour M et al. le traitement par apomorphine en perfusion continue sous-cutanée dans la maladie de parkinson : analyse rétrospective d'une série de 81 patients. *revue neurologique* 205–215 (2014).
37. Manon Auffret et al. Apomorphine pump in advanced Parkinson's disease: Effects on motor and nonmotor symptoms with brain metabolism correlations. *Journal of the Neurological Sciences* 279–287 (2017).
38. Borgemeester, R. W. K., & van Laar, T. (2017). Continuous subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease patients with cognitive dysfunction: A retrospective long-term follow-up study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 45, 33–38.
39. Pedro J. Garcí'a Ruiz et al. Efficacy of Long-Term Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion in Advanced Parkinson's Disease with Motor Fluctuations: A Multicenter Study. *Movement Disorders* 23, 1130–1136 (2008).
40. Sophie Drapier et al. Quality of life in Parkinson's disease improved by apomorphine pump: the OPTIPUMP cohort study. *Journal of Neurology* 1111–1119 (2016).
41. Pablo Martinez-Martin et al. Chronic Subcutaneous Infusion Therapy with Apomorphine in Advanced Parkinson's Disease Compared to Conventional Therapy: A Real Life Study of Non Motor Effect. *Journal of Parkinson's Disease* 197–203 (2011).
42. C. Ha, C Quintin, A Elbaz, L Carcaillon Bentata. Mortalité et causes de décès dans la maladie de parkinson : analyse des certificats de décès en France, 2000-2014 (2017). Disponible sur : http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/8-9/pdf/2018_8-9_2.pdf
43. Avis de la commission de transparence dopaceptin - HAS. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16508_DOPACEPTIN_inj_QD_INS_Avis2_CT16508.pdf.
44. Avis de la commission de transparence apokinon - HAS. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15624_APOKINON_PIS_RI_Avis2_CT15624.pdf
45. Puig-Junoy, J., Francesc Valldeoriola & Ruth Puig-Peiro. Cost analysis of the treatments for patients with advanced Parkinson's disease: SCOPE study. *Journal of Medical Economics* 1–11 (2012).
46. Avis de la commission de transparence duodopa - HAS. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/duodopa.pdf>
47. RCP Duodopa - ANSM (2013). Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222222.htm>

48. Othman, A. A., Rosebraugh, M., Chatamra, K., Locke, C. & Dutta, S. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Pharmacokinetics: Lower Variability than Oral Levodopa-Carbidopa. *J Parkinsons Dis* 7, 275–278
49. C. Moreau A. Annic D. Devos L. Defebvre. comment gérer un traitement par duodopa dans la maladie de parkinson évoluée ? *pratique neurologique - FMC* 4, 22–27 (2013).
50. What Duodopa is used for and how to use it. [cité le 22 Mars 2018] Disponible sur : <http://www.imedez.com/drugs/duodopa/Consumer-Medicine-Information.html>.
51. Udd, M. *et al.* Problems related to levodopa-carbidopa intestinal gel treatment in advanced Parkinson's disease. *Brain Behav* 7, (2017).
52. Antonini, A., Poewe, W., Chaudhuri, K. R., Jech, R., Pickut, B., Pirtošek, Z., ... Bergmann, L. (2017). Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism & Related Disorders*, 45, 13–20
53. CHU de Quebec. Evaluation de l'administration continue d'un gel intestinal de levodopa/carbidopa pour le traitement de la maladie de parkinson de stade avancé. (2014). Disponible sur : https://www.chudequebec.ca/getmedia/a5f49695-35df-479a-9042-9534d942f5aa/RAP_12_14_Levodopa_carbidopa_VF.aspx
54. Olanow, C. W. *et al.* Double-Blind, Double-Dummy, Randomized Study of Continuous Intrajejunal Infusion of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Advanced Parkinson's Disease. *Lancet Neurol* 13, 141–149 (2014).
55. Antonini, A. *et al.* Effect of levodopa-carbidopa intestinal gel on dyskinesia in advanced Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 31, 530–537 (2016).
56. Cáceres-Redondo, M. T. *et al.* Long-term levodopa/carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 261, 561–569 (2014).
57. De Fabregues, O. *et al.* Long-term safety and effectiveness of levodopa-carbidopa intestinal gel infusion. *Brain Behav* 7, (2017).
58. Sydow, O. (2008). Parkinson's disease: recent development in therapies for advanced disease with a focus on deep brain stimulation (DBS) and duodenal levodopa infusion. *FEBS Journal*, 275(7), 1370–1376.
59. Prise en charge maladie de Parkinson - VIDAL eVIDAL. [cité le 23 Octobre 2018]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/recos/details/1533/parkinson_maladie_de/prise_en_charge
60. ANSM. RCP Duodopa. [cité le 22 Mars 2018]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64757532&typedoc=R&ref=R0222222.htm>.
61. Annic, A., Devos, D., Seguy, D., Dujardin, K., Destée, A., & Defebvre, L. (2009). Intérêts de la stimulation dopaminergique continue par Duodopa® dans la maladie de Parkinson évoluée : efficacité et tolérance. *Revue Neurologique*, 165(8-9), 718–727.
62. RCP levodopa carbidopa teva 250 mg/25 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments. [cité le 23 Octobre 2018].

Disponible sur : <http://base-donnees->

[publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61721132&typedoc=R](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61721132&typedoc=R)

63. La pompe à Apomorphine. *Oniric, programme maladies neurologiques en Bretagne*. [cité le 24 Octobre 2018]. Disponible sur : <http://www.neurobretagne-oniric.com/la-pompe-a-apomorphine.php>.
64. Nyholm, D., Nilsson Remahl, A. I. M., Dizdar, N., Constantinescu, R., Holmberg, B., Jansson, R., ... Askmark, H. (2005). Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology*, 64(2), 216–223.
65. Martinez-Martin, P., Reddy, P., Katzenschlager, R., Antonini, A., Todorova, A., Odin, P., ... Chaudhuri, K. R. (2014). EuroInf: A Multicenter Comparative Observational Study of Apomorphine and Levodopa Infusion in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 30(4), 510–516.
66. Tessitore, A., Marano, P., Modugno, N., Pontieri, F. E., Tambasco, N., Canesi, M., ... Antonini, A. (2018). Caregiver burden and its related factors in advanced Parkinson's disease: data from the PREDICT study. *Journal of Neurology*, 265(5), 1124–1137.
67. Lundqvist, C., Beiske, A. G., Reiertsen, O. & Kristiansen, I. S. Real life cost and quality of life associated with continuous intraduodenal levodopa infusion compared with oral treatment in Parkinson patients. *J Neurol* 261, 2438–2445 (2014).



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : LECLERCQ Caroline.....INE : 09.020.314.00.N

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 10 12 2018 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Cuie

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : BELARBI.....

Prénom : Karim.....

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 20/12/2018

Signature: 

Avis du président du jury

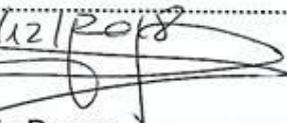
Nom : DURIEZ.....

Prénom : Patrick.....

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 20/12/2018

Signature: 

Décision du Doyen

- Favorable
 Défavorable



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : Leclercq
Prénom : Caroline

Titre de la thèse : Traitements dopaminergiques alternatifs de la maladie de Parkinson

Mots-clés : parkinson, Duodopa® gel intestinal, apomorphine, lévodopa, fluctuations motrices, dyskinésies

Résumé :

La maladie de Parkinson est une maladie fréquente, d'étiologie multiple et résultante d'une perte de dopamine striatale massive. A ce jour, son traitement est symptomatique et essentiellement basé sur la dopathérapie par voie orale. Cette prise en charge standard est notamment limitée par l'apparition au cours du temps de fluctuations motrices et ce malgré les associations de médicaments et les adaptations posologiques.

Les administrations continues en sous-cutanée d'un agoniste dopaminergique (apomorphine ; Apokinin®) et en infusion intra-duodénale de lévodopa (Duodopa®) sont des alternatives aux traitements standards. Les études scientifiques supportent leur efficacité, tant sur le plan moteur que sur le plan des symptômes non moteurs considérés comme parfois les plus gênants par les patients. Ils vont être prescrits en priorité, chez les patients au stade avancé de la maladie, avec des fluctuations importantes résistantes à un traitement oral optimisé, sans démence sévère et avec un soutien primordial de l'entourage. De nouveaux effets indésirables vont toutefois apparaître, liés aux dispositifs d'administration et à la mise en place des médicaments, mais peu entraîneront l'arrêt du traitement.

Encore trop peu utilisés aujourd'hui à cause de leurs méthodes plus invasives, plus complexes, ainsi qu'à cause de leurs coûts plus importants, l'apomorphine en sous cutanée et le Duodopa® représentent une réelle avancée dans le traitement symptomatique de la maladie de Parkinson au stade avancé. Une plus large prescription pourrait en ce sens permettre une amélioration de la qualité de vie de patients parkinsoniens.

Membres du jury :

Président : Duriez Patrick, Professeur, Faculté de Lille

Assesseur(s) : Belarbi Karim, Maître de Conférences, Faculté de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Drager Cécile, Pharmacien d'officine, Roquette