

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

**Soutenue publiquement le 24 Octobre 2019  
Par Mme Kaoutar AKOUH**

---

**Quelle prise en charge préconisée par les autorités de santé  
pour la maladie de Parkinson d'apparition précoce ?**

---

**Membres du jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Eric SERGHERAERT**, Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille

**Directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Professeur Eric SERGHERAERT**, Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille

**Assesseur(s) :**

**Madame le Docteur Anne DOUCHEZ WANSCOOR**, Docteur en Pharmacie, Pharmacien remplaçant en officine

**Madame Fatma SMAOUI**, Pharmacien d'Industrie en Affaires Réglementaires, Société Umanis, Lyon

**Monsieur Pascal DAO PHAN**, Pharmacien d'Industrie, Responsable des Opérations Cliniques, Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Loos et Professeur associé, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille



## 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 FRANJÉ
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	EI 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.	SERGHERAERT	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.	LANNOY	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

### Professeur Associé - 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 le Professeur Eric SERGHERAERT,**

Pour avoir accepté d'être mon conseiller de thèse et le Président du jury. Je vous remercie pour votre accompagnement, pour la revue de ce travail, vos conseils et votre grande disponibilité.

### **A Madame le Docteur Anne DOUCHEZ WANSCOOR,**

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie pour les années durant lesquelles nous avons travaillé ensemble au sein de votre officine : merci pour vos précieux conseils et pour la confiance que vous m'avez accordée. Vous avez grandement contribué à la Pharmacienne que je suis devenue.

### **A Monsieur Pascal DAO PHAN,**

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci infiniment pour votre parrainage durant mes années d'études : j'ai commencé ma carrière en Industrie grâce à vous. Vous avez contribué à ce que je trouve ma voie en tant que Pharmacienne d'Industrie.

**A mes amies : Houria, Manon, Mélanie, Abla, Soulafa, Fatma, Anissa et Imane,**  
Avec qui les années de lycée et/ ou de fac ont été superbes : je retiendrai les bons moments que l'on a passés ensemble, que cela continue pendant encore très longtemps. Merci à Fatma d'avoir accepté sans hésitation de faire partie de mon jury.

### **A mes parents, à mes frères et sœurs et à Youssef, mon mari,**

Merci pour votre soutien et vos encouragements, je sais que vous êtes fiers de moi et c'est la plus belle des récompenses.

## TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	9
Table des matières .....	10
GLOSSAIRE .....	11
INTRODUCTION .....	12
I) La maladie de Parkinson d'apparition précoce : caractéristiques et impacts sur la vie du patient .....	13
1) Les caractéristiques de la maladie de Parkinson d'apparition précoce .....	13
a) Historique et épidémiologie .....	13
b) Neuro-physiopathologie et métabolisme de la dopamine.....	15
c) Etiologie et caractéristiques cliniques .....	22
d) Diagnostic .....	31
2) Les impacts de la maladie de Parkinson précoce sur la qualité de vie du patient.....	36
a) L'impact de la maladie sur la vie familiale .....	36
b) L'impact de la maladie sur l'activité professionnelle.....	37
c) L'impact de la maladie sur la conduite automobile .....	38
d) L'impact de la maladie sur l'état psychologique du patient .....	38
3) Les impacts des statuts physiologiques et hormonaux sur l'évolution de la maladie de Parkinson d'apparition précoce .....	39
a) La nutrition.....	39
b) La sexualité .....	39
c) Les menstruations et la ménopause .....	40
d) La grossesse et l'allaitement .....	40
II) Les traitements préconisés par les autorités de santé pour la prise en charge de la maladie de parkinson d'apparition précoce.....	43
1) Les traitements de première intention .....	44
a) Les agonistes dopaminergiques en monothérapie .....	45
b) Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B) en monothérapie .	48
c) Les anticholinergiques en monothérapie.....	49
2) Les traitements de deuxième intention.....	50
a) La dopathérapie.....	50
b) La dopathérapie en association avec d'autres classes thérapeutiques .....	52
3) Les traitements de troisième intention .....	55
a) L'apomorphine .....	55
b) Administration intraduodénale continue de Levodopa .....	56
c) La stimulation cérébrale profonde .....	58
CONCLUSION .....	65
Références bibliographiques .....	67

## **GLOSSAIRE**

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASR : Amélioration du Service Rendu

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

COMT : Catéchol-O-méthyltransférase

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

DDC : Dopa Décarboxylase

DOPAC : 3,4-Dihydroxyphenyl acide acétique

HAS : Haute Autorité de Santé

IMAO-B : Inhibiteurs de la Monoamine oxydase

ICOMT : Inhibiteurs de la Cathéchol-O-méthyltransférase

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

L-Dopa : Levodopa

MAO : Monoamine oxydase

3-OMD : 3-O-méthyl-dopa

TEMP : Tomoscintigraphie d'émission monophotonique

TH : Tyrosine Hydroxylase

## INTRODUCTION

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative qu'on associe généralement à la vieillesse, c'est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France, après la maladie d'Alzheimer. En effet, la maladie de Parkinson touche principalement les personnes âgées de plus de 55 ans et se déclare le plus souvent vers l'âge de 70 ans.

Cependant, la maladie peut également se déclarer chez les patients avant l'âge de 40 ans, c'est ce que l'on appelle la maladie de Parkinson d'apparition précoce.

Il faut distinguer deux catégories dans la maladie de Parkinson d'apparition précoce : l'affection touchant les patients âgés de 21 à 40 ans et celle touchant les patients âgés de moins de 21 ans. Cette dernière catégorie est qualifiée de syndrome parkinsonien juvénile et est souvent d'origine génétique alors que la maladie de Parkinson survenant entre 21 et 40 ans correspond le plus souvent à une authentique maladie de Parkinson.

Nous développerons dans cette thèse d'exercice la maladie de Parkinson d'apparition précoce qui se déclare chez le patient jeune âgé de 21 à 40 ans.

Les personnes atteintes de la forme précoce de la maladie de Parkinson sont confrontées à des problèmes particuliers concernant leur vie sociale, leur activité professionnelle, leur vie familiale et conjugale, leurs finances. Elles doivent vivre avec la maladie pendant de nombreuses années. La gestion et la prise en charge de la maladie de Parkinson d'apparition précoce seront différentes de celles mises en place chez le patient âgé.

Nous allons nous intéresser aux particularités de la maladie de Parkinson d'apparition précoce (partie 1) puis à la prise en charge préconisée par les autorités de santé (partie 2).

## I) LA MALADIE DE PARKINSON D'APPARITION PRECOCE : CARACTERISTIQUES ET IMPACTS SUR LA VIE DU PATIENT

### 1) Les caractéristiques de la maladie de Parkinson d'apparition précoce

#### a) Historique et épidémiologie

On retrouve dans la littérature que des signes de la maladie de Parkinson ont été observés par le médecin grec de l'Antiquité Claude Galien (au cours du II<sup>ème</sup> siècle après Jésus-Christ). Ces signes cliniques de la maladie de Parkinson sont des tremblements apparaissant au repos, des troubles de la posture et une paralysie.

Mais c'est en 1817 que la maladie de Parkinson fut décrite pour la première fois par James Parkinson (1755-1824), médecin anglais dans un essai médical intitulé *An essay on the shaking palsy (Essai sur la paralysie agitante)*.

Dans cet ouvrage, James Parkinson décrit 6 cas qu'il a observés de la maladie : elle est souvent unilatérale, les patients éprouvent des difficultés à réaliser les mouvements et la marche devient une tâche qui « ne peut être réalisée sans une attention considérable ».

Dans cet essai médical, James Parkinson met l'accent sur les tremblements survenant au repos qu'il a observés et qui avaient déjà été décrits par le chimiste et physiologiste allemand Franz de la Boë, dit Franciscus Sylvius (1614-1672).

L'essai médical de James Parkinson n'a pas un retentissement immédiat dans la communauté scientifique.

Ce n'est que plusieurs décennies plus tard, en 1880, que le neurologue français Jean Martin Charcot (1825-1893) s'intéresse à la maladie et propose de la renommer « maladie de Parkinson » car ce n'est pas une paralysie comme l'avait décrite James Parkinson.

Par la suite, Charcot, en collaboration avec les médecins Armand Trousseau (1801-1867) et Alfred Vulpian (1826-1887), décrit la triade Parkinsonienne qui regroupe les symptômes caractéristiques de la maladie à savoir : la rigidité musculaire (hypertonie),

le tremblement de repos, la rareté et la lenteur des mouvements (akinésie et bradykinésie).

La maladie de Parkinson est subdivisée en 3 catégories :

- La forme la plus fréquente de la maladie qui apparaît au-delà de l'âge de 50 ans.
- La forme de la maladie qui apparaît en-dessous de l'âge de 21 ans, c'est le Parkinsonisme juvénile.
- La forme d'apparition précoce que nous allons développer dans cette thèse et qui atteint les personnes jeunes, à un âge compris entre 21 et 40 ans. Le seuil de 50 ans est parfois également repris dans la littérature.

La maladie de Parkinson d'apparition précoce est classifiée parmi les maladies rares, nous allons voir que cela s'explique par son épidémiologie.

Lorsqu'on parle de l'épidémiologie d'une maladie, on parle des notions suivantes :

- L'incidence
- La prévalence
- La survie
- La mortalité

L'incidence d'une maladie est le nombre de nouveaux cas qui surviennent sur une période de temps donnée.

Aux Etats-Unis, l'incidence de la maladie de Parkinson d'apparition précoce est de 0.8 pour 100 000 personnes par an pour les patients âgés de 0 à 29 ans et de 3.0 pour 100 000 personnes par an pour les patients âgés de 30 à 49 ans.

Parmi tous les patients présentant une maladie de Parkinson, 3 à 5 % d'entre eux ont vu apparaître la maladie avant l'âge de 40 ans.

En Europe, l'incidence de la maladie de Parkinson d'apparition précoce est estimée à 1.5 pour 100 000 personnes par an entre 30 et 50 ans.

Pour ce qui est de la prévalence, c'est le rapport entre le nombre de personnes atteintes par l'affection et l'effectif total d'une population à un moment donné ou pendant une période donnée (sans distinction entre les nouveaux et les anciens cas).

En Europe, la prévalence de la maladie de Parkinson d'apparition précoce est estimée à 15/100 000 personnes (ce qui équivaut à 0.3/2 000 personnes). Ce qui fait de la maladie de Parkinson d'apparition précoce une maladie rare.

En effet, le seuil pour qualifier une affection de maladie rare en Europe est d'une personne touchée sur 2000.

En France, on estime le nombre de personnes touchées par cette maladie entre 1000 et 2000.

On observe des différences liées au sexe : les hommes sont davantage touchés par la maladie de Parkinson d'apparition précoce que les femmes (rapport de 1.7 : 1) et les femmes développent la maladie 2 ans après les hommes.

Le taux de survie est favorable, la survie moyenne chez les patients jeunes atteints de la maladie de Parkinson d'apparition précoce est de 20 ans avec une variabilité qui peut aller de 10 à 40 ans.

La mortalité chez les patients jeunes atteints de la maladie de Parkinson est au moins 2 fois supérieure à celle de la population générale.

La maladie de Parkinson d'apparition précoce concerne une faible proportion de patients par rapport à la maladie de Parkinson qui apparaît chez la personne âgée. Toutefois, ces 2 types de maladies de Parkinson présentent une neuro-physiopathologie similaire.

## **b) Neuro-physiopathologie et métabolisme de la dopamine**

La maladie de Parkinson est caractérisée par la dégénérescence progressive du système neuronal dopaminergique de la voie nigro-striée (ou nigro-striatale). Ce qui a pour conséquence la destruction par apoptose des neurones à dopamine de la substance noire du cerveau (aussi appelée locus niger).

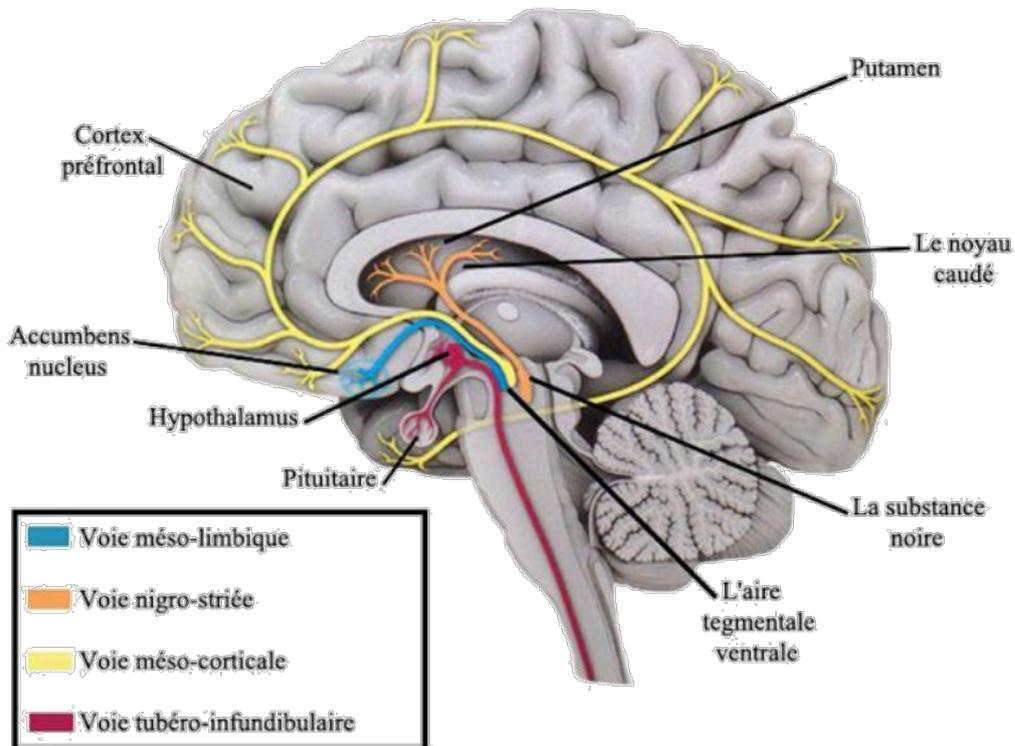
La voie nigro-striatale se projette dans le striatum (putamen et noyau caudé) et la substance noire se trouve dans le tronc cérébral.

Les neurones dopaminergiques sont en connexion avec des neurones GABAergiques et des neurones cholinergiques. Dans la maladie de Parkinson, on observe un hyperfonctionnement du système cholinergique striatal.

Le système dopaminergique est le système moteur extra-pyramidal : il contrôle la coordination des mouvements et les postures du corps. La destruction de ce système

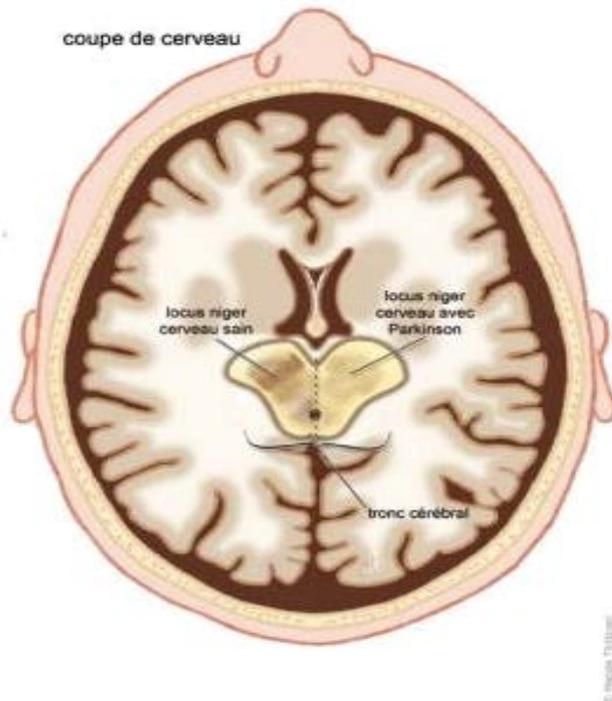
extra-pyramidal entraîne un défaut de coordination des mouvements des membres, une rigidité musculaire et des tremblements au repos.

**Figure n°1 : la voie nigro-striée, voie dopaminergique impliquée dans la maladie de Parkinson**



Chez un patient atteint de la maladie de Parkinson, au niveau du tronc cérébral, on constate une diminution de la substance noire par rapport à un sujet sain puisque les neurones dopaminergiques y sont progressivement détruits.

**Figure n°2 : Coupe de cerveau, locus niger (substance noire) d'un cerveau sain et locus niger d'un cerveau atteint de la maladie de Parkinson**



Dans les neurones survivants dans la substance noire et dans d'autres zones du cerveau on retrouve des corps de Lewy. Les corps de Lewy sont des amas pathogènes dont le composant majeur est la protéine alpha-synucléine. L'alpha-synucléine est une protéine qui est également présente chez les sujets sains. Cependant, dans le cas de la maladie de Parkinson, l'alpha-synucléine s'agglomère pour former des corps de Lewy car elle présente une conformation anormale.

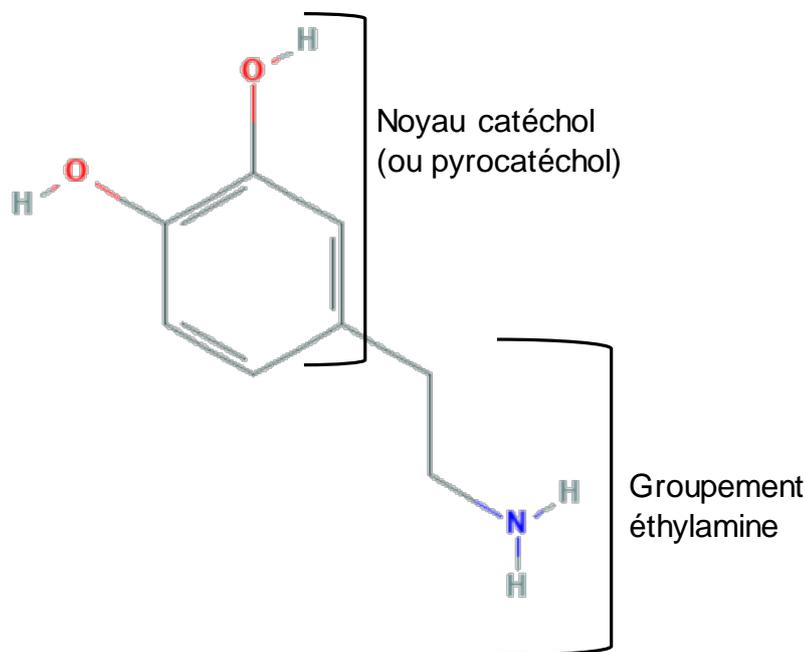
La dopamine est le neurotransmetteur qui intervient dans la voie nigro-striée. La dopamine fait partie de la famille des catécholamines qui sont des composés synthétisés à partir de l'acide aminé tyrosine. La dopamine est le composé le plus simple des catécholamines.

La molécule de dopamine possède :

- un groupement catéchol (aussi appelé pyrocatechol) qui est constitué de deux groupements hydroxyles (OH) liés au noyau benzénique,
- un groupement éthylamine qui est composé d'une chaîne de 2 carbones liés à un groupement amine (NH<sub>2</sub>).

D'un point de vue application pharmacologique pour le développement de traitements médicamenteux, toute molécule qui aura une structure analogue à la dopamine, pourra mimer son action au niveau des récepteurs dopaminergiques.

**Figure n°3 : La structure bidimensionnelle de la molécule de dopamine**



La synthèse de la dopamine se fait à partir de la tyrosine : le noyau benzénique de la tyrosine est hydroxylé par la tyrosine hydroxylase (TH), ce qui mène à la formation de la L-Dopa (dihydroxyphénylalanine). La L-Dopa est caractérisée par son noyau pyrocatechol (dihydroxy-1,2 benzène), commun aux catécholamines. La L-Dopa est ensuite décarboxylée par la Dopa-décarboxylase (DCC) et on obtient la dopamine.

La dopamine est alors libérée au niveau de la fente synaptique, elle peut ainsi se lier à des récepteurs spécifiques qui sont des récepteurs post-synaptiques ou pré-synaptiques.

Le catabolisme de la dopamine est réalisé par deux enzymes :

- La catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) :
  - ✓ Au niveau du système nerveux central, elle catalyse la méthylation d'un groupement hydroxyle et mène à la formation de 3-méthoxytyramine.
  - ✓ Au niveau du système nerveux périphérique, elle catalyse la transformation de la L-Dopa en 3-O-méthyl-dopa (3-OMD).

- La monoamine oxydase (MAO) : elle réalise l'hydrolyse du radical amine de la dopamine pour la transformer en 3,4-Dihydroxyphenyl acide acétique (DOPAC). La MAO existe sous 2 formes qui sont la MAO-A et la MAO-B. C'est la MAO-B qui prédomine dans le cerveau, la MAO-A est présente au niveau du foie et du tube digestif.

A l'action de la Catéchol-O-méthyl-transférase et de la Monoamine oxydase, s'ajoute celle d'une aldéhyde déshydrogénase, ce qui mène à la formation d'acide homovanilique à partir de la dopamine.

La voie de synthèse et le catabolisme de la dopamine sont schématisés dans les figures n°4 et n°5.

Figure n°4 : Voie de synthèse et catabolisme de la dopamine

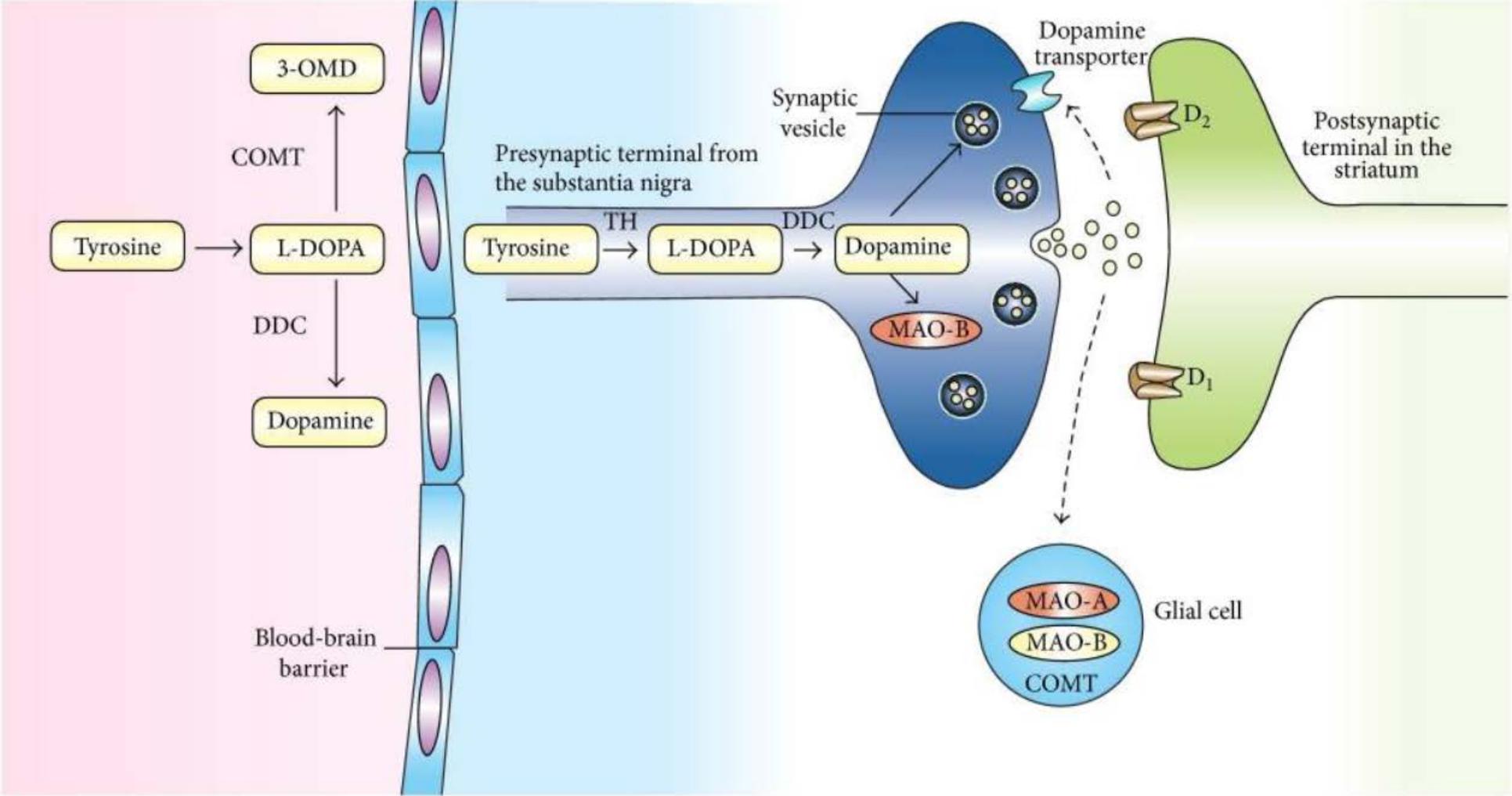
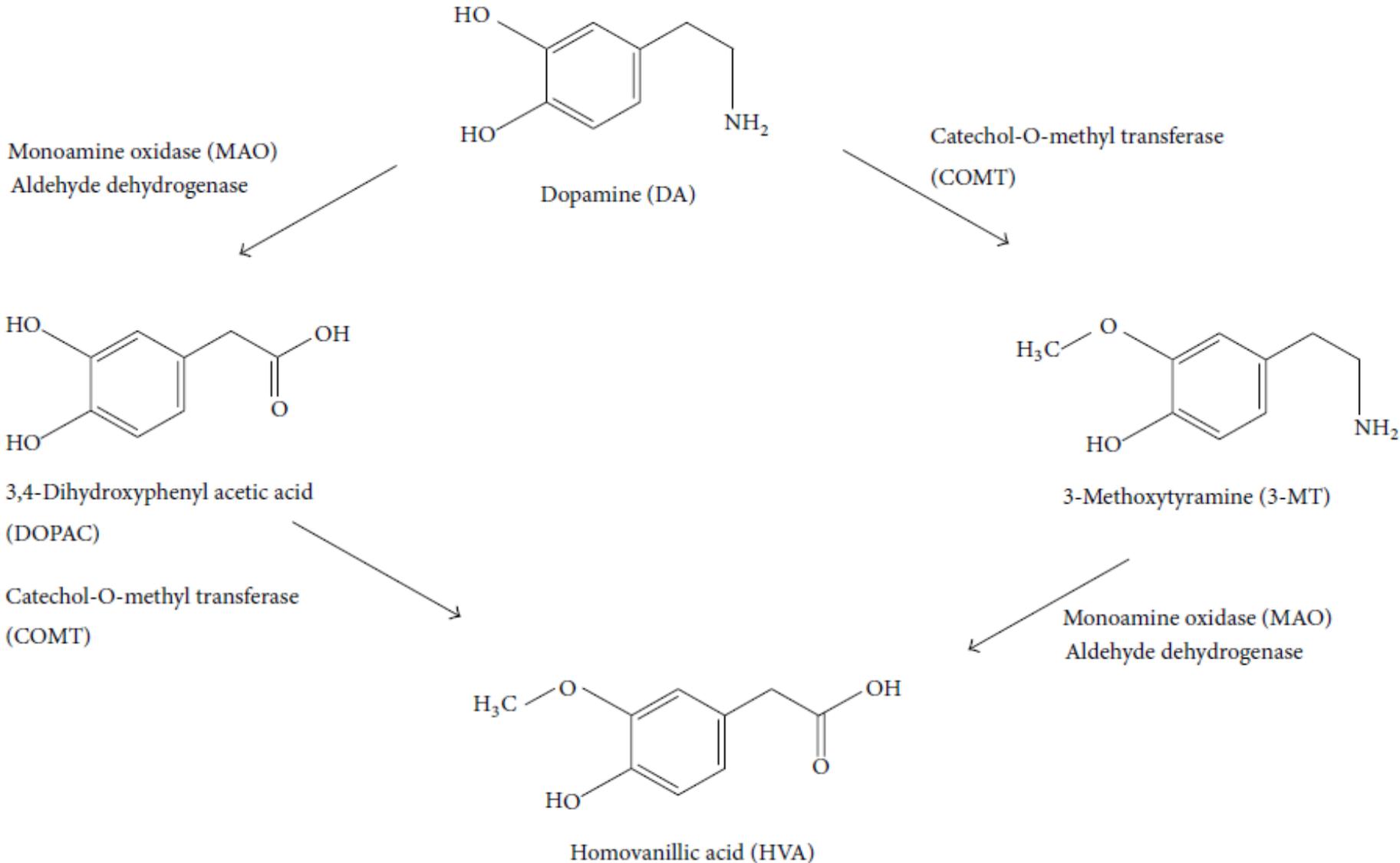


Figure n°5 : Catabolisme de la dopamine



La dopamine exerce son action en se fixant sur les récepteurs dopaminergiques. Actuellement, 2 familles de récepteurs dopaminergiques, comprenant au total 5 récepteurs dopaminergiques, ont été identifiées :

- Classe D1 : comprenant les récepteurs D1 et D5. Les récepteurs D1 sont retrouvés au niveau du striatum (noyau caudé et putamen). Les récepteurs D5 sont localisés au niveau des vaisseaux rénaux et du cœur.
- Classe D2 : comprenant les récepteurs D2, D3 et D4. On les retrouve au niveau du système limbique.

La neuro-physiopathologie de la maladie de Parkinson d'apparition précoce étant similaire à celle de la maladie de Parkinson d'apparition classique, nous allons voir ce qu'il en est des causes et des caractéristiques cliniques de cette maladie chez le patient jeune.

### **c) Etiologie et caractéristiques cliniques**

Les causes exactes de la maladie de Parkinson d'apparition précoce ne sont pas connues mais elles sont en général multiples : on parle de maladie d'origine multifactorielle.

Cependant, la première cause d'apparition de la maladie de Parkinson à un âge précoce est l'hérédité. En effet, la maladie peut être due à des mutations génétiques particulières lorsqu'elle apparaît à un jeune âge. Dans ce cas, des tests génétiques sont réalisés afin de déterminer le gène qui a subi la mutation.

Les patients jeunes ont un risque plus élevé d'avoir une forme héréditaire de la maladie par rapport aux patients âgés. Cependant, ces formes héréditaires représentent une faible proportion. Plusieurs mutations génétiques peuvent être à l'origine de la maladie de Parkinson et sont régulièrement retrouvées dans la littérature.

#### **LE GENE DE L'ALPHA-SYNUCLEINE (SNCA, PARK1)**

La mutation PARK1 est une mutation sur le gène de l' $\alpha$ -synucléine situé sur le chromosome 4q. Cette mutation se transmet de manière autosomique dominante et a pour conséquence l'apparition de la maladie de Parkinson vers l'âge de 40 ans.

La mutation PARK1 a été identifiée pour la première fois dans une famille du village de Contursi dans le sud de l'Italie.

Cette mutation induit un phénotype clinique qui est similaire à celui de la maladie de Parkinson classique avec toutefois quelques caractéristiques propres telles qu'une démence, une hypoventilation et une perte de l'autonomie.

L'imagerie, quant à elle, révèle une déficience en dopamine avec une préservation des récepteurs dopaminergiques D2.

A l'autopsie, on constate des dépôts de corps de Lewy dans la substance noire du cerveau.

La mutation SNCA, également à transmission autosomique dominante, est rare. Elle mène à une surexpression de l' $\alpha$ -synucléine au niveau des vésicules synaptiques de recyclage et induit une maladie de Parkinson d'apparition précoce.

### **LE GÈNE DE LA PARKINE (PARK2)**

La mutation PARK2 est une mutation du gène de la Parkine qui est situé au niveau du chromosome 6q. Cette mutation est à transmission autosomique récessive et la maladie de Parkinson apparaît avant l'âge de 40 ans. La mutation PARK2 est la cause la plus fréquemment retrouvée chez les patients atteints de la maladie de Parkinson d'apparition précoce. En effet, environ 50% des patients chez qui la maladie est apparue avant l'âge de 40 ans et qui ont une histoire familiale de maladie de Parkinson ont des mutations sur le gène de la Parkine.

PARK2 est une protéine ubiquitine ligase de type E3 impliquée dans la dégradation du protéasome de protéines cibles. Le protéasome est un système macromoléculaire complexe permettant la dégradation de protéines endommagées. L'accumulation de ces protéines endommagées a pour conséquence une mort des neurones de la substance noire et du locus coeruleus. Cette mutation a été initialement retrouvée au Japon.

Les patients ayant cette mutation voient la maladie progresser lentement et ont des fluctuations motrices et des dyskinésies qui apparaissent tôt.

L'imagerie montre une dysfonction au niveau des terminaisons dopaminergiques présynaptiques.

### **LE GÈNE DE PTEN INDUCED PUTATIVE KINASE I (PINK 1)**

Les mutations PINK1, localisées sur le chromosome 1p et qui codent pour des protéines mitochondriales, cause une maladie de Parkinson précoce de transmission autosomique

récessive. Ces mutations induisent une maladie de Parkinson qui apparaît entre l'âge de 30 à 50 ans.

Les mutations du gène PINK 1 sont la deuxième cause de maladie de Parkinson précoce à transmission autosomique récessive après la mutation sur le gène de la Parkine.

L'imagerie montre une dysfonction des terminaisons dopaminergiques au niveau du striatum.

### **LE GENE DE DJ-1 (PARK7)**

Les mutations PARK7, localisées sur le chromosome 1p, se transmettent de manière autosomique récessive. Elles induisent des mutations de la protéine DJ-1 qui est impliquée dans la protection des cellules contre le stress oxydatif et chaperonne des protéines telles que l'alpha-synucléine. Ces mutations ont été identifiées pour la première fois dans des familles néerlandaise et italienne. La maladie est caractérisée par une progression lente, une réponse positive à la Levodopa et une grande prévalence de troubles psychiatriques et des dystonies. Les mutations du gène de DJ-1 sont plus rarement observées par rapport aux précédentes mutations.

### **LE GENE DE LA DARDARINE (LRRK2)**

Les mutations du gène LRRK2 (Leucin-Rich Repeat Kinase 2) codant pour la protéine dardarine causent une maladie de Parkinson à transmission autosomique dominante. La plupart des patients qui ont cette mutation voient la maladie apparaître après l'âge de 50 ans. Cependant, de nombreux cas de maladie de Parkinson d'apparition précoce sont associés à cette mutation. Les caractéristiques cliniques induites par ces mutations LRRK2 sont typiques de la maladie de Parkinson : on observe des tremblements asymétriques, une rigidité, une bradykinésie et une réponse positive à la Levodopa.

L'imagerie montre une réduction de la synthèse de dopamine au niveau du putamen.

**Tableau n°1 : Les formes héréditaires de la maladie de Parkinson d'apparition précoce**

Type	Protéine codée par le gène	Locus	Transmission	Rôle
<b>PARK 1 SNCA</b>	Alpha-synucléine	4q21-q23	Autosomique dominant	Apport de vésicules synaptiques au niveau des terminaisons présynaptiques
<b>PARK 2</b>	Parkin	6q25.2-q27	Autosomique récessif	Dégradation des protéines qui ne sont plus nécessaires
<b>PINK-1</b>	PTEN induced putative kinase 1	1p35-p36	Autosomique récessif	Protection des mitochondries contre le dysfonctionnement en période de stress oxydatif
<b>PARK 7</b>	DJ-1	1p36.23	Autosomique récessif	Protection des cellules contre le stress oxydatif
<b>LRKK2</b>	Dardarine	/	Autosomique dominant	Transmission de signaux entre les cellules

Cependant, ces formes héréditaires représentent une faible proportion des patients atteints de la maladie. En effet, la maladie de Parkinson d'apparition précoce est le résultat de la combinaison de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux.

Les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans l'étiologie de la maladie de Parkinson d'apparition précoce et ils sont à rechercher systématiquement chez le patient :

- Habitat en milieu industriel : exposition prolongée à des solvants organiques, à des métaux lourds comme le mercure, le plomb ou encore le cadmium.
- Habitat en milieu rural : exposition aux pesticides organochlorés, consommation d'eau de puits.

La maladie de Parkinson d'apparition précoce est caractérisée par la perte progressive des neurones dopaminergiques, lorsque cette perte atteint au moins 50 %, on voit apparaître des symptômes moteurs et non moteurs chez le patient.

Les caractéristiques cliniques chez le patient jeune sont globalement similaires à celles du patient âgé atteint de la maladie de Parkinson. Il y a cependant plusieurs caractéristiques qui semblent être particulièrement retrouvées dans la maladie de Parkinson d'apparition précoce.

On retrouve un ensemble de symptômes moteurs qui sont caractéristiques de la maladie de Parkinson.

### **LA TRIADE PARKINSONNIENNE**

Les signes de la triade parkinsonnienne se manifestent de manière unilatérale ou asymétrique. La triade parkinsonnienne regroupe l'akinésie, la bradykinésie et l'hypokinésie ainsi que les tremblements au repos et la rigidité.

### **L'AKINESIE , LA BRADYKINESIE ET L'HYPOKINESIE**

L'akinésie est caractérisée par un retard à l'initiation et l'exécution des mouvements. Les gestes deviennent lents, c'est la bradykinésie et limités en amplitude, c'est l'hypokinésie. L'akinésie atteint tous les mouvements tels que la marche, la parole, la mimique. Sans traitement, l'akinésie affecte la mobilité et la sécurité du patient et contribue aux chutes et aux fractures. En effet, le patient n'a pas la capacité de « se rattraper » à cause de la lenteur de ses mouvements.

## **LES TREMBLEMENTS AU REPOS**

Les tremblements au repos sont un signe classique de la maladie de Parkinson, ils sont présents de manière asymétrique ou unilatérale. Les tremblements disparaissent lors du mouvement, ils sont lents (4 à 6 Hz) et touchent les membres, les lèvres ou le menton.

Lorsque des patients jeunes présentent des tremblements, le diagnostic peut être orienté vers le tremblement essentiel ou vers un syndrome pseudo-parkinsonien d'origine iatrogène. Il est donc primordial qu'un diagnostic différentiel soit réalisé afin de déterminer si les tremblements au repos chez le patient sont dus à une maladie de Parkinson ou à une autre affection.

Les neurones dopaminergiques sont impliqués dans le contrôle des mouvements. On voit donc apparaître les tremblements au repos lorsque les neurones dopaminergiques sont détruits.

Les tremblements au repos peuvent causer une détresse chez le patient mais ils n'affectent ni son indépendance ni sa sécurité.

## **LA RIGIDITE**

Les patients jeunes atteints de la maladie de Parkinson peuvent présenter des crampes et des dystonies posturales (c'est-à-dire des spasmes ou des contractions musculaires involontaires causant des mouvements et des postures anormaux). Cette rigidité musculaire est présente plus fréquemment chez les patients jeunes atteints de la maladie de Parkinson par rapport aux patients âgés.

Afin de soulager ces crampes et ces contractions musculaires qui peuvent devenir douloureuses, le patient peut appliquer des dispositifs chauffants ou froids et réaliser des exercices réguliers.

## **L'INSTABILITE POSTURALE**

On observe, chez les patients atteints de la maladie de Parkinson d'apparition précoce, des problèmes d'équilibre et de posture. Le patient va ainsi être plus à risque de chuter et donc de se fracturer un membre. Certains patients peuvent développer également des dyskinésies invalidantes c'est-à-dire des mouvements anormaux involontaires. Pour limiter les chutes et les fractures, le patient peut demander à son médecin la prescription d'une canne ou d'un déambulateur.

Associés à ces troubles moteurs, il y a également des symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson d'apparition précoce.

### **LA FATIGUE**

La fatigue est un symptôme peu connu et apparaît dès le début de la maladie de Parkinson d'apparition précoce. Cette fatigue est d'autant plus grande que les patients atteints de la maladie de Parkinson d'apparition précoce sont généralement des personnes actives et la plupart d'entre elles ne peuvent pas se reposer au cours de leur journée de travail. On constate que les patients qui exercent des métiers tels que dirigeants, indépendants ou les personnes travaillant près de leur domicile sont plus enclin à se reposer au cours de la journée et ont un réel bénéfice.

Ce symptôme peut être diminué avec le traitement médicamenteux qui sera mis en place pour la maladie de Parkinson.

### **LA DEMENCE ET LES TROUBLES COGNITIFS**

La maladie de Parkinson d'apparition précoce est moins associée à un déclin cognitif par rapport aux patients âgés, du moins jusqu'à atteindre un âge avancé. Cependant, des troubles cognitifs modérés peuvent être présents dès le début de la maladie.

### **LES SYMPTOMES PSYCHOLOGIQUES**

Les patients jeunes peuvent présenter des symptômes tels que des psychoses, des confusions, et des hallucinations. Ces symptômes psychologiques augmentent avec la durée de la maladie.

La dépression est également très retrouvée chez ces patients. En effet, la dépression est corrélée à la durée de la maladie qui est longue ainsi qu'à une qualité de vie diminuée à cause des symptômes moteurs. Cette dépression est également due aux effets de la maladie sur la vie sociale, familiale et professionnelle du patient.

### **LES PARESTHESIES, LES JAMBES SANS REPOS ET LA TRANSPIRATION**

Les patients jeunes atteints de la maladie de Parkinson présentent des paresthésies, un syndrome des jambes sans repos et une transpiration excessive.

La paresthésie est une sensation anormale à la surface de la peau sans qu'il y ait un contact, cela va du fourmillement à des picotements voire une sensation de brûlure, de moiteur ou de froid. Les membres et les extrémités sont particulièrement touchés par les paresthésies.

Le syndrome des jambes sans repos est un trouble sensi-moteur caractérisé par une envie incontrôlable de bouger les jambes. Les symptômes se manifestent généralement pendant les périodes de repos ou d'inactivité et sont soulagés ou supprimés lors du mouvement.

Les patients jeunes atteints de la maladie de Parkinson peuvent également présenter une transpiration excessive. Cela est dû à une anomalie du système nerveux autonome qui participe à l'adaptation des mécanismes inconscients (tels que le rythme cardiaque, la digestion, la sudation).

Ces symptômes décrits précédemment sont largement retrouvés chez les patients jeunes atteints de la maladie de Parkinson, bien plus que chez les patients âgés.

Par ailleurs, la maladie de Parkinson d'apparition précoce est caractérisée par une évolution particulière.

En effet, le début de la maladie chez le patient jeune est caractérisé par une dystonie, c'est-à-dire une contraction ou une posture anormale, qui prédomine au niveau des membres inférieurs.

De plus, les patients jeunes ont des complications motrices qui surviennent plus rapidement, telles que :

- les dyskinésies : qui sont des mouvements involontaires anormaux et qui peuvent devenir violentes et invalidantes.
- les dystonies : elles sont souvent douloureuses et se traduisent par une contraction ou une posture anormale d'une partie du corps.
- les fluctuations motrices (ou « effet on/off »), ce sont des périodes de bien-être (« on ») qui s'alternent avec des périodes de blocage ou de mouvements involontaires (« off »). Ces fluctuations motrices peuvent être imprévisibles et sévères.

Enfin, les patients jeunes ont une progression plus lente de la maladie en comparaison aux patients âgés. En effet, les patients mettent plus longtemps à atteindre le stade 1 de l'échelle Hoehn et Yahr par rapport aux patients âgés (2.9 ans versus 1.7 ans).

L'échelle de Hoehn et Yahr évalue de 0 à 5 le stade de la maladie de Parkinson. C'est une échelle peu sensible mais fiable permettant de classer les patients en fonction de l'évolution de la maladie : phase précoce (stades 1 et 2), phase compliquée (stades 3

et 4) et phase tardive (stade 5). Au stade 3, on observe une détérioration marquée de la qualité de vie du patient.

**Tableau n°2 : Les stades de l'échelle de Hoehn et Yahr**

<b>Echelle de Hoehn et Yahr</b>	
<b>Stade 0</b>	Pas de signes Parkinsoniens
<b>Stade 1</b>	Signes unilatéraux n'entraînant pas de handicap dans la vie quotidienne
<b>Stade 2</b>	Signes à prédominance unilatérale entraînant un certain handicap
<b>Stade 3</b>	Atteinte bilatérale avec une certaine instabilité posturale, malade autonome
<b>Stade 4</b>	Handicap sévère mais possibilité de marche, perte partielle de l'autonomie
<b>Stade 5</b>	Marche impossible, malade en chaise roulante ou alité, n'est plus autonome

**Tableau n°3: Comparaison entre les symptômes observés chez les patients jeunes et les patients âgés atteints de la maladie de Parkinson**

<b>Maladie de Parkinson d'apparition précoce</b>	<b>Maladie de Parkinson du patient âgé</b>
Fluctuations motrices	Instabilité posturale
Dystonies « on/off »	Difficultés à la marche
Rigidité musculaire	Troubles cognitifs / démence
Dyskinésie	
Psychoses, confusions, hallucinations	
Dépression	
Paresthésies	
Jambes sans repos	
Transpiration	

## d) Diagnostic

Le diagnostic de la maladie de Parkinson chez un patient jeune est un réel challenge. En effet, cette pathologie est rare en-dessous de l'âge de 40 ans, de ce fait, ce n'est pas l'affection à laquelle les médecins pensent en premier lieu.

Cela peut donc induire un retard dans le diagnostic de la maladie et un retard dans la prise en charge du patient.

Le diagnostic actuel de la maladie de Parkinson repose sur des données cliniques, sur la présence ou l'absence d'une prédisposition familiale ainsi que sur une réponse positive aux traitements dopaminergiques.

Les critères diagnostics sont basés sur les quatre signes cardinaux décrits précédemment :

- Les tremblements au repos,
- La rigidité,
- L'akinésie
- L'instabilité posturale

Cependant, ces signes ne sont généralement pas tous présents chez le patient, ce qui complique le diagnostic. De plus, ces signes cliniques n'apparaissent que lorsque 50% des neurones dopaminergiques sont détruits, ce qui retarde également le diagnostic de la maladie et sa prise en charge.

Il existe également différentes techniques complémentaires telles que l'imagerie médicale, les bilans biologiques ou encore l'analyse génétique, qui permettent d'améliorer la fiabilité et la probabilité du diagnostic. Ces examens complémentaires permettent de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de maladie de Parkinson, notamment en cas de signes cliniques atypiques.

En France, avant tout traitement, le patient doit être systématiquement adressé à un neurologue pour évaluation et confirmation diagnostique.

A noter que le diagnostic de certitude de la maladie de Parkinson ne peut se faire du vivant du patient. En effet, le diagnostic de certitude de la maladie de Parkinson

d'apparition précoce est histologique et ne peut être réalisé qu'après décès du patient lors de l'autopsie (par l'identification de corps de Lewy dans le cerveau).

Lorsqu'un patient jeune présente un syndrome parkinsonien, il est important d'exclure toutes les causes secondaires qui peuvent y aboutir telles que :

- La maladie de Wilson : il s'agit d'une toxicose cuprique caractérisée par une accumulation tissulaire de cuivre libre, essentiellement hépatique, cérébrale et péri-cornéenne.
- La dystonie dopa-sensible : c'est une maladie d'origine génétique qui apparaît en général durant l'enfance, elle est responsable d'une dystonie des membres inférieurs, ce qui entraîne des troubles de la marche chez le patient. Ce type de dystonie répond au traitement par Levodopa.
- Le tremblement essentiel : c'est une affection neurologique qui induit des tremblements lors des mouvements, c'est la première cause de tremblements en France. Les tremblements peuvent toucher les patients dès l'enfance et vont avoir tendance à s'aggraver avec l'âge.
- Le syndrome parkinsonien d'origine iatrogène : il est induit par les médicaments tels que les antipsychotiques et les antiémétiques. Un historique détaillé des médicaments qui ont été pris récemment doit être systématiquement réalisé chez tous les patients jeunes présentant un syndrome parkinsonien.
- Les lésions cérébrales : ce sont des syndromes parkinsoniens qui surviennent lors d'une atteinte de la voie striatale ou de la voie nigro-striée. C'est le cas des tumeurs cérébrales, des lésions vasculaires, des hydrocéphalies, de la myélinolyse extra-pontine ou des intoxications (au monoxyde de carbone, toluène, méthanol...).

**Tableau n°4: Classes médicamenteuses pouvant causer un syndrome parkinsonien d'origine iatrogène (liste non exhaustive)**

Classe médicamenteuse	Molécules
<b>Antipsychotiques</b>	
<b>Antipsychotiques typiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fluphénazine,</li> <li>• trifluorophénazine,</li> <li>• halopéridol,</li> <li>• chlorpromazine,</li> <li>• flupentixol,</li> <li>• zuclopenthixol</li> </ul>
<b>Antipsychotiques atypiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• amisulpride,</li> <li>• aripiprazole,</li> <li>• olanzapine,</li> <li>• rispéridone,</li> <li>• sertindole,</li> <li>• zotépine</li> </ul>
<b>Antiémétiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• métoclopramide,</li> <li>• métopimazine,</li> <li>• dompéridone</li> </ul>
<b>Autres neuroleptiques cachés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tiapride (états d'agitation et d'agressivité, algies intenses et rebelles),</li> <li>• buspirone (anxiolytique),</li> <li>• flunarizine (antivertigineux)</li> </ul>
<b>Autres classes</b> (plus rarement en cause)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (antidépresseurs),</li> <li>• amiodarone (anti-arythmique),</li> <li>• lithium (trouble bipolaire),</li> <li>• inhibiteur de la cholinestérase (démence),</li> <li>• valproate de sodium (antiépileptique),</li> <li>• inhibiteurs calciques (hypertension artérielle ou insuffisance coronarienne)</li> </ul>

En parallèle du diagnostic clinique, l'imagerie cérébrale est réalisée chez le patient jeune afin de conforter le diagnostic de la maladie de Parkinson d'apparition précoce.

Il existe 2 types de techniques d'imagerie :

- L'imagerie structurelle, comme l'IRM ou le scanner, qui permet d'étudier l'anatomie du cerveau
- L'imagerie fonctionnelle, comme la tomoscintigraphie, qui permet d'étudier l'activité des zones cérébrales lors de l'exécution des tâches.

### **L'IRM CEREBRALE**

Chez les patients jeunes, l'IRM cérébrale est systématiquement réalisée. L'IRM permet de s'assurer que le syndrome parkinsonien n'est pas dû à une cause secondaire (lésionnelle ou autres maladies). Dans le cas de la maladie de Parkinson d'apparition précoce, l'imagerie structurelle est normale.

### **LE DATSCAN**

Le DaTSCAN peut permettre de conforter le diagnostic.

Le DaTSCAN (solution injectable d'loflupane [<sup>123</sup>I] 74 MBq/m) est un neurotraceur radiomarqué à l'iode 123 autorisé permettant de visualiser et d'étudier « in vivo » la fonction dopaminergique pré-synaptique en tomoscintigraphie d'émission monophotonique (TEMP).

Dans le cadre de son AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), le DaTSCAN est indiqué dans la « détection d'une perte de terminaisons neuronales dopaminergiques fonctionnelles dans le striatum. Chez les patients présentant un syndrome parkinsonien cliniquement douteux, il permet d'aider au diagnostic différentiel entre le tremblement essentiel et les syndromes parkinsoniens liés à la maladie idiopathique de Parkinson. Le DaTSCAN permet également de réaliser le diagnostic différentiel entre la maladie à corps de Lewy et la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer».

### **LES TRANSPORTEURS DE DOPAMINE**

L'imagerie des transporteurs de dopamine permettent de différencier la maladie de Parkinson du syndrome parkinsonien d'origine iatrogène ou de la dystonie dopa-sensible. L'imagerie des transporteurs de dopamine est anormale lorsque le patient est atteint de la maladie de Parkinson alors qu'elle est normale pour les deux autres

affections. L'imagerie des transporteurs de dopamine est une aide diagnostique de la maladie de Parkinson.

**Figure n°6 : Les transporteurs de dopamine chez un patient sans Parkinson (à gauche) et chez un patient atteint de la maladie de Parkinson d'apparition précoce (à droite)**

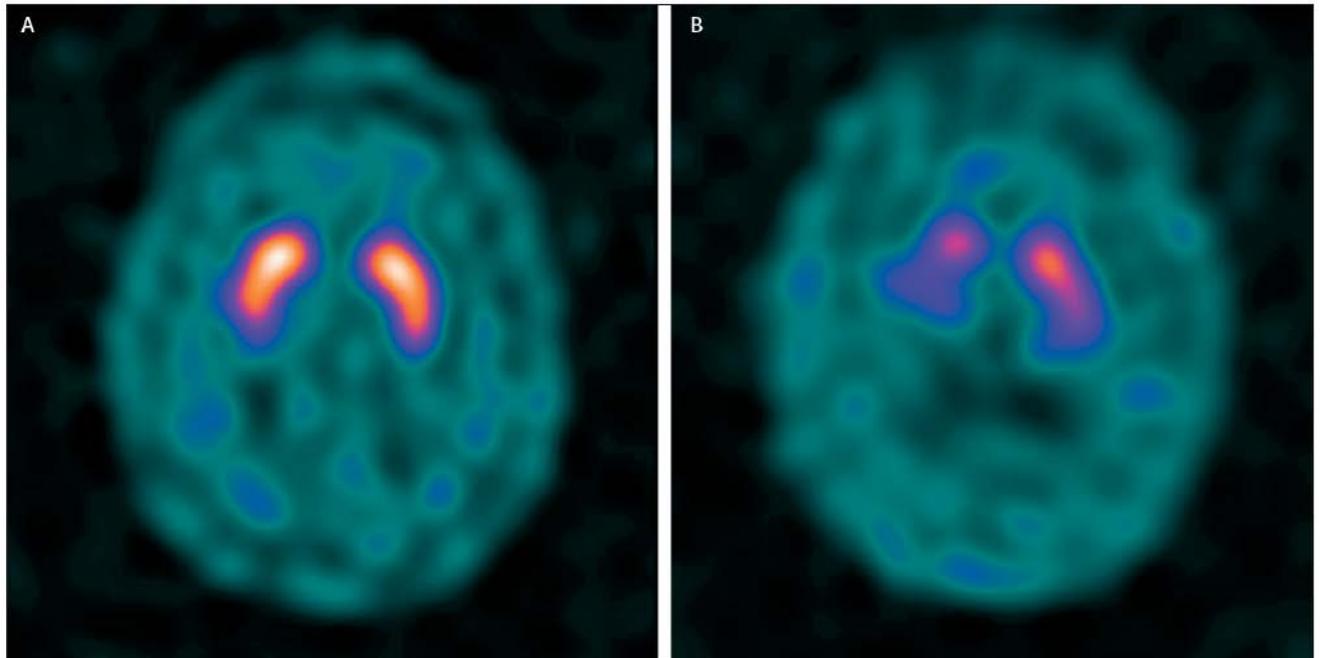


Figure: Dopamine transporter binding in a person without Parkinson's disease compared with a patient with YOPD  
Normal and symmetrical dopamine transporter binding in the striatum on dopamine transporter scan (left) and abnormal (decreased, asymmetrical) uptake in YOPD (right).

Ainsi, l'imagerie fonctionnelle révèle généralement les mêmes caractéristiques que celles des patients âgés atteints de la maladie de Parkinson : on a une dysfonction des neurones dopaminergiques nigrostriataux.

De plus, chez le patient jeune, il est primordial de réaliser un bilan biologique ainsi qu'un examen ophtalmologique afin d'exclure une maladie de Wilson.

D'un point de vue bilan biologique, un bilan cuprique doit être réalisé chez le patient jeune :

- Cuprémie : mesure du cuivre dans le sang.
- Cuprurie des 24 heures : mesure du cuivre dans les urines
- Céruléoplasminémie : la céruléoplasmine est une protéine permettant le transport du cuivre dans le sang.

Une recherche d'anneau péricornéen de Kayser-Fleischer par un examen ophtalmologique à la lampe à fente est également réalisée. Cet examen permet de

révéler la surcharge en cuivre de la membrane de Descemet et est un élément clé du diagnostic de la maladie de Wilson.

Par ailleurs, dans le cadre de la maladie de Parkinson d'apparition précoce, une recherche des mutations des gènes les plus fréquentes (Parkine puis LRRK2) peut être proposée au patient puisque la maladie peut être d'origine génétique.

Enfin, des troubles cognitifs modérés sont souvent présents dès le diagnostic de la maladie même si la démence est moins régulièrement retrouvée chez les patients jeunes par rapport aux patients âgés.

Afin de limiter ces troubles cognitifs, il est primordial de les identifier précocement et de rassurer les patients. Cette identification précoce permettra par la suite de réaliser des bilans neuropsychologiques tout au long de l'évolution de la maladie : cela permettra d'évaluer la progression de l'état neuropsychologique du patient.

## **2) Les impacts de la maladie de Parkinson précoce sur la qualité de vie du patient**

Nous avons vu précédemment que les principales caractéristiques de la maladie de Parkinson chez le patient jeune et chez le patient âgé sont globalement similaires malgré quelques spécificités retrouvées chez le patient jeune. Cependant, l'effet des troubles causés par la maladie chez les patients jeunes est différent de celui observé chez le patient âgé.

En effet, les patients jeunes atteints de la maladie de parkinson sont plus à risque de :

- rencontrer des problèmes familiaux et conjugaux,
- perdre leur emploi ou devoir cesser leur travail à cause des symptômes invalidants causés par la maladie,
- se sentir stigmatisés,
- et rencontrer des problèmes de dépression.

### **a) L'impact de la maladie sur la vie familiale**

La maladie touche le patient mais également les autres membres de sa famille : le conjoint, les enfants, les parents qui peuvent être âgés. Chacun d'eux aura, à son échelle, à faire face à la maladie de leur proche.

Pour ce qui est du conjoint, celui-ci devient le partenaire de soins de la personne jeune atteinte de la maladie de Parkinson. Il est important que les couples puissent partager leurs ressentis pour pouvoir faire face ensemble à la maladie. Le partenaire de soins devra peut-être s'occuper de certaines tâches et certains rôles dans la famille qui étaient auparavant pris en charge par la personne malade.

Le patient jeune atteint de la maladie de Parkinson peut avoir des enfants en bas âge ou des adolescents. Une multitude de défis sont donc à surmonter par le patient : il doit, par exemple, leur annoncer le diagnostic de la maladie et partager avec eux le quotidien de la maladie. Les enfants auront besoin qu'on les rassure et qu'on leur explique que la maladie de Parkinson n'est pas mortelle. Il est également important que le parent atteint de la maladie conserve son rôle de parent et de modèle même si les enfants plus âgés peuvent s'occuper de certaines tâches qui étaient auparavant prises en charge par le parent malade.

Les parents de la personne jeune atteinte de la maladie de Parkinson peuvent faire face à un grand bouleversement lorsqu'ils apprennent que leur enfant adulte est atteint d'une maladie qui est communément associée à la vieillesse. La difficulté à surmonter la nouvelle du diagnostic peut être d'autant plus grande lorsque le parent est âgé et dépend de cet enfant adulte (par exemple pour des soutiens financier, affectif, moral, médical...).

## **b) L'impact de la maladie sur l'activité professionnelle**

Le patient atteint de la maladie de Parkinson d'apparition précoce est un patient qui est en âge de travailler et à qui il reste encore plusieurs décennies d'activité professionnelle avant d'atteindre l'âge de la retraite.

L'emploi est un facteur important car il implique des considérations financières mais il a également un effet sur l'estime de soi du patient, son rôle dans la société ainsi que ses contacts sociaux.

Les patients jeunes atteints de la maladie de Parkinson peuvent continuer à travailler pendant plusieurs années, à temps plein ou à temps partiel. Le diagnostic de la maladie n'entraîne pas forcément un arrêt de l'activité professionnelle.

Lorsque les patients doivent cesser le travail de manière précoce, cet arrêt intervient en moyenne 5 ans après l'apparition des premiers symptômes d'après la littérature mais cette durée reste très variable d'un patient à l'autre. C'est pourquoi l'information

et le soutien du patient sont très importants pour que celui-ci puisse prendre une décision impliquant l'arrêt ou la poursuite de son activité professionnelle.

### **c) L'impact de la maladie sur la conduite automobile**

Les patients jeunes atteints de la maladie de Parkinson sont des personnes qui conduisent. Cela pose question lorsque le diagnostic de la maladie est posé notamment sur la sécurité du patient au volant ainsi que sur le traitement à mettre en place. Il est difficile pour les patients mais aussi pour les professionnels de santé de juger de la sécurité au volant lorsqu'on est atteint de la maladie de Parkinson.

L'arrêt de la conduite automobile a des conséquences sur l'indépendance, l'estime de soi ainsi que sur l'activité professionnelle du patient si celui-ci utilise un véhicule automobile pour exercer son activité professionnelle.

Pour ce qui est des effets indésirables du traitement médicamenteux, les agonistes dopaminergiques et la Levodopa peuvent provoquer une somnolence. Le patient doit donc être averti de cet effet indésirable lorsqu'un traitement dopaminergique est mis en place.

### **d) L'impact de la maladie sur l'état psychologique du patient**

Les patients atteints de la maladie de Parkinson d'apparition précoce peuvent rencontrer des problèmes liés à la famille et à l'activité professionnelle, ce qui a pour conséquence une qualité de vie diminuée.

Les troubles de l'humeur et la dépression sont beaucoup plus fréquents chez les patients jeunes atteints de la maladie de Parkinson en comparaison aux patients plus âgés avec un degré égal de sévérité de la maladie. La dépression est le facteur qui a le plus d'impact sur la diminution de la qualité de vie du patient.

La maladie de Parkinson d'apparition précoce a des impacts sur la vie familiale et professionnelle, sur l'état psychologique du patient ainsi que sur son indépendance.

Nous allons voir que les états physiologiques et hormonaux du patient ont un impact sur la maladie et son évolution.

### **3) Les impacts des statuts physiologiques et hormonaux sur l'évolution de la maladie de Parkinson d'apparition précoce**

#### **a) La nutrition**

Le statut nutritionnel des patients jeunes atteints de la maladie de Parkinson n'a pas d'impact majeur sur la personne jeune atteinte de la maladie de Parkinson. Cependant, les professionnels de santé peuvent conseiller à leurs patients de continuer ou de commencer un régime alimentaire sain et équilibré, d'essayer de maintenir un poids stable et de s'assurer qu'ils aient des taux de calcium et de vitamine D suffisants afin d'éviter une ostéoporose à un âge plus avancé.

Un nutritionniste peut aider les patients à initier ou à maintenir un régime alimentaire sain et équilibré. Les patients peuvent également se référer à ce nutritionniste avant d'initier des changements dans leur alimentation ou avant de prendre des compléments alimentaires puisque cela peut avoir un impact sur l'évolution de la maladie.

#### **b) La sexualité**

La maladie de Parkinson d'apparition précoce atteint des patients jeunes qui sont donc actifs sexuellement.

Le conjoint peut être perturbé par les caractéristiques cliniques de son partenaire atteint de la maladie de Parkinson (c'est-à-dire les tremblements, la rigidité, les dyskinésies). Ces caractéristiques cliniques peuvent donc également avoir un impact, sur l'estime de soi et la confiance en soi du patient atteint par la maladie.

De nombreux facteurs causent des échecs en terme de sexualité tels que la fatigue, le contrôle insuffisant des symptômes de la maladie ainsi que la perte d'autonomie, la dépression et l'inactivité professionnelle.

Chez les hommes, ces facteurs ont pour conséquence la dysfonction érectile. Le Citrate de Sildénafil permet de traiter cette dysfonction érectile chez le patient atteint de la maladie de Parkinson. Mais ce traitement médicamenteux peut provoquer des effets indésirables tels qu'une hypotension artérielle. De ce fait, des mesures de la pression artérielle doivent être réalisées avant la prescription du Sildénafil chez les patients jeunes atteints de la maladie de Parkinson.

Le Tadalafil, due à sa longue durée d'action (demi-vie : 17.5 heures) peut provoquer des effets indésirables qui seront également de longue durée, il n'est donc pas recommandé chez les jeunes hommes atteints de la maladie de Parkinson.

Chez les femmes, il y a également les facteurs tels que l'anxiété ou la peur de l'incontinence urinaire qui peuvent conduire à une vie sexuelle insatisfaisante.

La sexualité des patients jeunes atteints de la maladie de Parkinson doit être prise en compte et évoquée par les professionnels de santé avec leurs patients. Cependant, certains patients éprouvent des difficultés ou refusent d'aborder les sujets liés à leur intimité et à leur sexualité, ce qui doit également être pris en compte.

### **c) Les menstruations et la ménopause**

Les femmes jeunes atteintes de la maladie de Parkinson peuvent voir augmenter leurs symptômes ou les effets indésirables des traitements médicamenteux lors de la période précédant les menstruations ou durant les menstruations.

Pour faire face à ces problèmes hormonaux, le traitement antiparkinsonien peut être adapté durant cette période de menstruations pour les patientes qui ont des cycles menstruels réguliers.

Les femmes en pré-ménopause et ménopause peuvent ressentir des symptômes qui aggravent leur maladie de Parkinson. Dès lors, les traitements hormonaux substitutifs peuvent être utilisés à court terme lorsque les patientes atteintes de la maladie de Parkinson voient leur maladie s'aggraver avec les symptômes de la ménopause.

### **d) La grossesse et l'allaitement**

Une grossesse chez les patientes jeunes atteintes de la maladie de Parkinson n'a été que très rarement observée. De ce fait, les données et connaissances disponibles sont insuffisantes pour pouvoir juger de l'effet d'une grossesse sur la maladie de Parkinson et inversement. De plus, les essais cliniques chez la femme enceinte, afin de connaître les effets des traitements médicamenteux, sont impossibles à réaliser d'un point de vue éthique.

Les données disponibles sont donc insuffisantes concernant :

- La sécurité et l'efficacité d'utilisation des traitements médicamenteux antiparkinsoniens chez la femme enceinte.
- Les effets de la grossesse et de la période post-partum sur la maladie de Parkinson et inversement.
- La capacité de la patiente à s'occuper d'un enfant durant les années suivant l'accouchement.

La grossesse peut temporairement ou définitivement aggraver la maladie de Parkinson ainsi que son évolution.

Des grossesses chez des patientes atteintes de la maladie de Parkinson ont été décrites dans la littérature :

- Shulman et al. a rapporté le cas d'une femme enceinte traitée avec l'association Levodopa/ Carbidopa : une aggravation des symptômes moteurs a été constatée pendant la grossesse et qui ont perduré pendant 15 mois après l'accouchement.
- Muchiut et al. a rapporté le cas d'une femme enceinte traitée avec du Pramipexole : les symptômes de la patiente se sont aggravés et elle a dû être mise sous Levodopa. Cependant, il n'est pas certain que la grossesse soit l'unique responsable de l'aggravation de la maladie, cela peut être dû aussi à une progression « classique » de la maladie de Parkinson.

Les médicaments antiparkinsoniens ne sont pas repris dans la base de données du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), ce qui montre le peu de données disponibles sur ces molécules chez la femme enceinte. Les seules données disponibles sont celles sur l'animal ou des cas rapportés dans la littérature.

De ce fait, le neurologue doit décider de mettre en place un traitement sur base de ces données très limitées et de son expérience.

Dans la littérature, on retrouve des données sur la sécurité d'utilisation de certaines molécules :

- La Levodopa serait sans risque pendant la grossesse et pendant l'allaitement mais cela ne peut pas être affirmé de manière certaine.
- L'Amantadine et la Sélégeline sont déconseillées avant la conception, pendant la grossesse et pendant l'allaitement.

Lorsqu'une femme atteinte de la maladie de Parkinson décide de débiter une grossesse, celle-ci doit tenir compte de l'impact que cette grossesse peut avoir sur la maladie et son évolution, de l'impact de la maladie sur la grossesse, ainsi que sa capacité physique à s'occuper d'un enfant en bas âge.

Ainsi, la maladie de Parkinson d'apparition précoce présente des caractéristiques cliniques, une évolution ainsi que des impacts sur la qualité de vie du patient bien spécifiques. Afin d'améliorer la qualité de vie des patients, de nombreux traitements pharmacologiques et chirurgicaux existent, nous allons étudier dans la seconde partie de cette thèse quelle prise en charge est préconisée par les autorités de santé en France pour la maladie de Parkinson d'apparition précoce.

## **II) LES TRAITEMENTS PRECONISES PAR LES AUTORITES DE SANTE POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE PARKINSON D'APPARITION PRECOCE**

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) est une autorité publique indépendante à caractère scientifique. Elle a pour missions d'évaluer les produits de santé, les pratiques professionnelles, l'organisation des soins et la santé publique.

Nous allons donc nous intéresser aux préconisations émises par la HAS concernant les traitements de la maladie de Parkinson d'apparition précoce.

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif capable de réduire la progression de la maladie de Parkinson d'apparition précoce. Les traitements disponibles actuellement sont uniquement à visée symptomatique.

Avant de mettre en place un traitement chez un patient atteint de la maladie de Parkinson, plusieurs questions se posent :

- à quel moment faut-il débiter le traitement ?
- quel type de traitement faut-il initier?

Plusieurs facteurs sont à prendre en compte pour l'initiation du traitement :

- le type de symptômes (moteurs, non moteurs) et la sévérité de la maladie
- les comorbidités et les risques liés à la poly médication
- le retentissement des symptômes sur l'incapacité du patient
- l'ampleur du handicap dans la vie quotidienne et la qualité de vie
- les attentes personnelles du patient
- l'activité professionnelle du patient
- le handicap psychosocial

Nous avons vu précédemment que les patients vivent très longtemps avec la maladie, qu'elle évolue très lentement et que les complications motrices apparaissent rapidement. La prise en charge doit avoir pour buts, en plus de réduire les symptômes et d'améliorer la qualité de vie, de retarder et de minimiser les effets des complications motrices.

De plus, la maladie étant d'évolution lente, la mise en place d'un traitement peut être retardée. Cela permet de retarder le développement des effets indésirables liés aux traitements. Cependant, la décision de ne pas initier de traitement médicamenteux

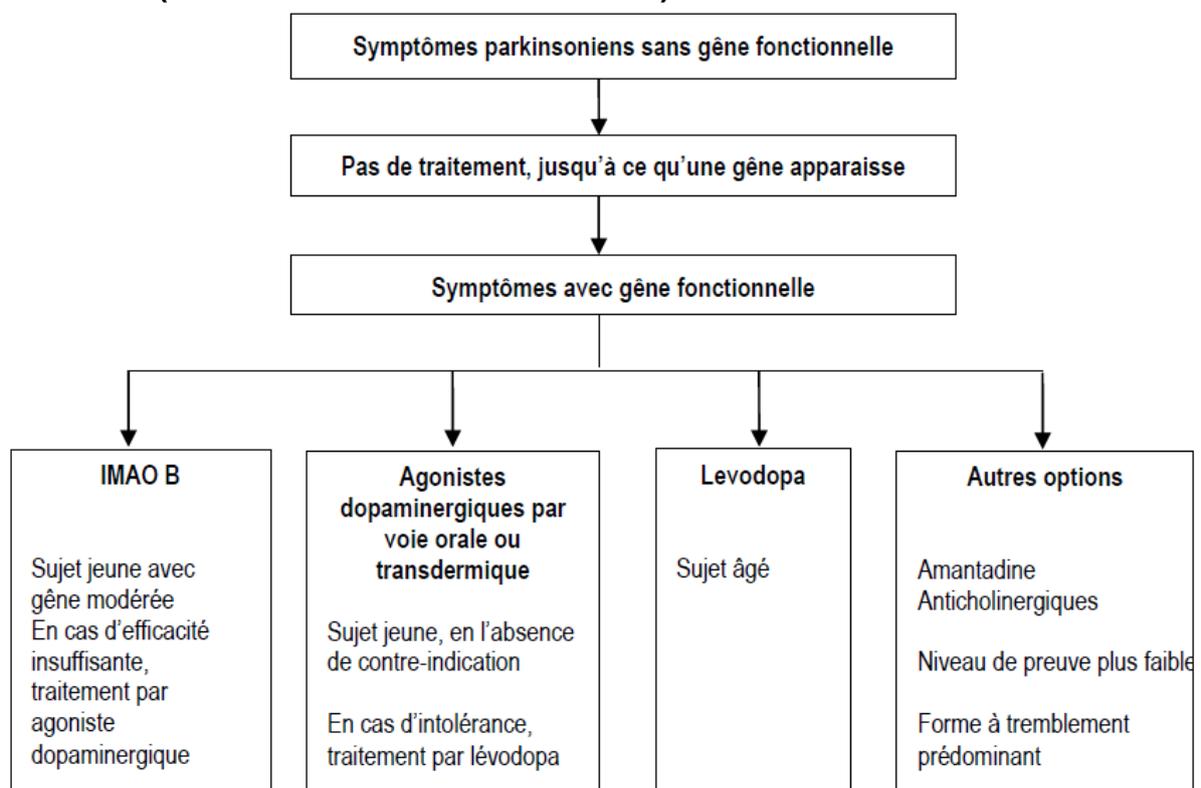
exige une étroite surveillance médicale et le patient doit être en mesure de poursuivre sa vie familiale et sa vie professionnelle sans traitement.

Nous verrons qu'il existe des traitements pharmacologiques et chirurgicaux qui peuvent être utilisés chez le patient atteint de la maladie de Parkinson d'apparition précoce.

Les traitements pharmacologiques ont pour but de restaurer la transmission dopaminergique striatale selon trois modes d'action différents : les agonistes dopaminergiques, la dopathérapie, les inhibiteurs enzymatiques. Les anticholinergiques peuvent également être utilisés dans certains cas. Les traitements chirurgicaux, quant à eux, permettent de stimuler électriquement une zone précise du cerveau.

### 1) Les traitements de première intention

**Figure n°6 : Traitements médicamenteux de première intention de la maladie de Parkinson (selon la Haute Autorité de Santé)**



Chez le patient jeune atteint de la maladie de Parkinson, les traitements de première intention préconisés par la HAS sont les suivants :

- Les agonistes dopaminergiques par voie orale ou transdermique sont le traitement de première intention.
- Les Inhibiteurs de la Monoamine oxydase (IMAO-B)
- Les anticholinergiques
- L'amantadine

### a) Les agonistes dopaminergiques en monothérapie

Les agonistes dopaminergiques sont les traitements de première intention à privilégier chez le patient jeune atteint de la maladie de Parkinson, ils sont utilisés en monothérapie et le plus longtemps possible.

Les agonistes dopaminergiques agissent par stimulation directe des récepteurs dopaminergiques du striatum et ne nécessitent pas de métabolisme en principe actif par les neurones dopaminergiques nigrostriés. Les agonistes dopaminergiques sont des molécules lipophiles, elles peuvent donc passer la barrière hématoencéphalique et ont une action centrale.

Il existe deux classes d'agonistes dopaminergiques : les dérivés de l'ergot de seigle et les non dérivés de l'ergot de seigle.

Les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle agissent également sur les récepteurs alpha-adrénergiques et sérotoninergiques, ce qui est responsable de plusieurs effets indésirables.

Les différents types d'agonistes dopaminergiques :

- La classe la plus ancienne est celle des dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle, ce sont les ergopeptines administrés par voie orale :
  - ✓ Bromocriptine (Parlodel®) : c'est l'agoniste le plus ancien, il stimule les récepteurs dopaminergiques D2.
  - ✓ Lisuride (Dopergine®) : c'est un agoniste dopaminergique des récepteurs D2.
  - ✓ Pergolide : c'est un agoniste dopaminergique puissant, il agit sur les récepteurs D1, D2 et D3. A noter que le Pergolide a été retiré du marché en France en 2011 pour cause de cas de pharmacovigilance.
- Les non dérivés de l'ergot de seigle : il en existe plusieurs spécialités commerciales
  - ✓ Per os en plusieurs prises (existe également sous forme à libération prolongée) :
    - Piribédil (Trivastal®) : il stimule les récepteurs dopaminergiques et les voies dopaminergiques cérébrales.
  - ✓ Per os sous forme retard, en prise unique :

- Ropinirole (Requip®) qui est un agoniste dopaminergique des récepteurs D2 et D3.
  - Pramipexole (Sifrol®) qui est agoniste dopaminergique des récepteurs D2 et D3.
- ✓ Sous forme de dispositif transdermique
- Rotigotine (Neupro®) qui est agoniste dopaminergique des récepteurs D1, D2, D3, D4 et D5.

Dans la maladie de Parkinson d'apparition précoce, les agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle sont utilisés en première intention car ils permettent de bien contrôler les symptômes moteurs.

Cette approche permet également de retarder la mise en place d'un traitement par Levodopa et donc de retarder l'apparition des complications motrices c'est-à-dire les fluctuations motrices et les dyskinésies causées par la dopathérapie.

Des études sur le long-terme ont montré que les patients traités avec les agonistes dopaminergiques développent moins de dyskinésies et de fluctuations motrices par rapport aux patients sous Levodopa.

Les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle, sont moins utilisés à cause des effets indésirables de l'ergot qu'ils induisent (épanchements pleuraux et péricardiques, fibroses pleuropulmonaires, péricardites constrictives, œdèmes des membres inférieurs, syndrome de Raynaud).

Les deux classes d'agonistes dopaminergiques ont cependant des effets indésirables communs tels que :

- Des troubles digestifs : nausées, vomissements. Ces troubles sont liés à la stimulation des récepteurs dopaminergiques D2 de l'area postrema, zone du cerveau qui contrôle les vomissements, en dehors de la barrière hématoencéphalique.

La prise en charge de ces troubles digestifs comprend la prise des agonistes au moment des repas, l'augmentation progressive des doses et la prescription d'un traitement antiémétique. La dompéridone est l'unique traitement antiémétique qui peut être utilisé chez le patient Parkinsonien. En effet, la dompéridone passe très peu la barrière hématoencéphalique, elle ne bloque donc que les récepteurs dopaminergiques de la zone du cerveau qui contrôle les vomissements. Les autres

antiémétiques comme le métoclopramide ou la métopimazine sont contre-indiqués car ils passent la barrière hématoencéphalique et bloquent les récepteurs dopaminergiques centraux, ce qui empêche l'action de l'agoniste dopaminergique utilisé pour traiter la maladie de Parkinson.

- Des troubles psychiatriques et du comportement : délires, agitation, hallucinations, prise de risques, addictions aux jeux, aux achats, hypersexualité.

Ces troubles seraient liés à la stimulation excessive des récepteurs dopaminergiques méso-cortico-limbiques. Ces troubles sont limités en diminuant au maximum les doses prescrites d'agonistes dopaminergiques.

Une évaluation psychiatrique et comportementale chez le patient doit toujours être réalisée avant le début du traitement. De plus, si le patient présente des addictions comportementales, il faudra réaliser une surveillance régulière et étroite de celui-ci. Ces effets indésirables sont réversibles lorsque les doses d'agonistes dopaminergiques sont diminuées ou lorsque le traitement est arrêté.

- Hypotension orthostatique : c'est une diminution de la pression artérielle systolique lorsque le patient passe de la position couchée à la position debout.

Elle peut se manifester de différentes manières : le patient peut perdre connaissance, des chutes, des troubles visuels ou encore une fatigue peuvent survenir. L'éducation thérapeutique du patient est indispensable, pour lui apprendre les moyens simples permettant de prévenir les symptômes, notamment éviter le lever rapide, la station debout prolongée, la prise de boissons alcoolisées, l'exposition aux températures élevées, à reconnaître les symptômes associés à l'hypotension orthostatique, et à appliquer les « mesures de secours » à l'apparition des symptômes. Ces mesures de secours consistent, par exemple, à serrer fortement une petite balle dans la main, incliner le buste en avant ou encore boire un grand verre d'eau.

- Autres effets indésirables : les agonistes dopaminergiques peuvent également provoquer une somnolence, des attaques de sommeil, des œdèmes des membres inférieurs et une prise de poids.

Ces effets indésirables peuvent mener à une perte de confiance de la part du patient dans le traitement et dans son médecin.

Pour atteindre une efficacité comparable à celle de la Levodopa ; les agonistes dopaminergiques doivent être utilisés à des doses élevées. Ces doses élevées peuvent augmenter l'apparition des effets indésirables psychiatriques. De ce fait, le traitement est initié et les doses sont progressivement augmentées jusqu'à atteindre une efficacité optimale.

Pour permettre une bonne observance du traitement par le patient, il est primordial que celui-ci soit informé par son médecin et son pharmacien des bénéfices mais également des effets indésirables qui peuvent survenir. En effet, un patient qui n'est pas suffisamment informé sur son traitement et chez qui surviennent des effets indésirables aura des difficultés à observer son traitement car il pensera que c'est un échec.

Les agonistes dopaminergiques sont les médicaments de première intention préconisés chez le patient atteint de la maladie de Parkinson d'apparition précoce. Cependant, lorsque le patient ressent une gêne modérée liée à la maladie, d'autres médicaments peuvent être mis en place tels que les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B), les anticholinergiques ou l'Amantadine. Cela permet de garder les agonistes dopaminergiques pour plus tard.

#### **b) Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B) en monothérapie**

Les IMAO-B réduisent la dégradation de la L-Dopa en bloquant sélectivement et de manière irréversible la monoamine oxydase B intra et extra neuronale.

De plus, les IMAO-B posséderaient aussi une action inhibitrice sur la MAO-B cérébrale, ce qui permet de corriger une partie de la déficience dopaminergique par l'augmentation du taux de dopamine au niveau du striatum. Cette propriété expliquerait leur effet antiparkinsonien même en l'absence d'administration de L-Dopa.

Les IMAO-B sont efficaces en monothérapie avec des effets bénéfiques sur la qualité de vie au début de la maladie. Ils sont alors utilisés lorsque la gêne fonctionnelle est minime. Les IMAO-B en monothérapie permettent de retarder la prescription de la L-Dopa.

Nous verrons par la suite que les IMAO-B peuvent également être utilisés en association avec la L-Dopa à un stade plus avancé de la maladie.

Les spécialités disponibles sont : Rasagiline (Azilect®) et Sélégiline (Déprényl®).

Les IMAO-B sont moins efficaces que les agonistes dopaminergiques mais ils sont mieux tolérés.

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés avec ces IMAO-B sont les vertiges, les insomnies, les céphalées, les nausées, l'exacerbation des dyskinésies, les hallucinations, on peut également observer une augmentation des transaminases (ASAT et ALAT) et les troubles du rythme supraventriculaire. En association avec la L-Dopa, les IMAO-B exacerbent les effets indésirables de la L-Dopa (sauf les fluctuations motrices).

### **c) Les anticholinergiques en monothérapie**

Les anticholinergiques agissent en bloquant les récepteurs muscariniques au niveau du striatum. Dans la maladie de Parkinson, le déficit dopaminergique lève l'inhibition au niveau des neurones cholinergiques, ce qui conduit à une hyperactivité cholinergique striatale.

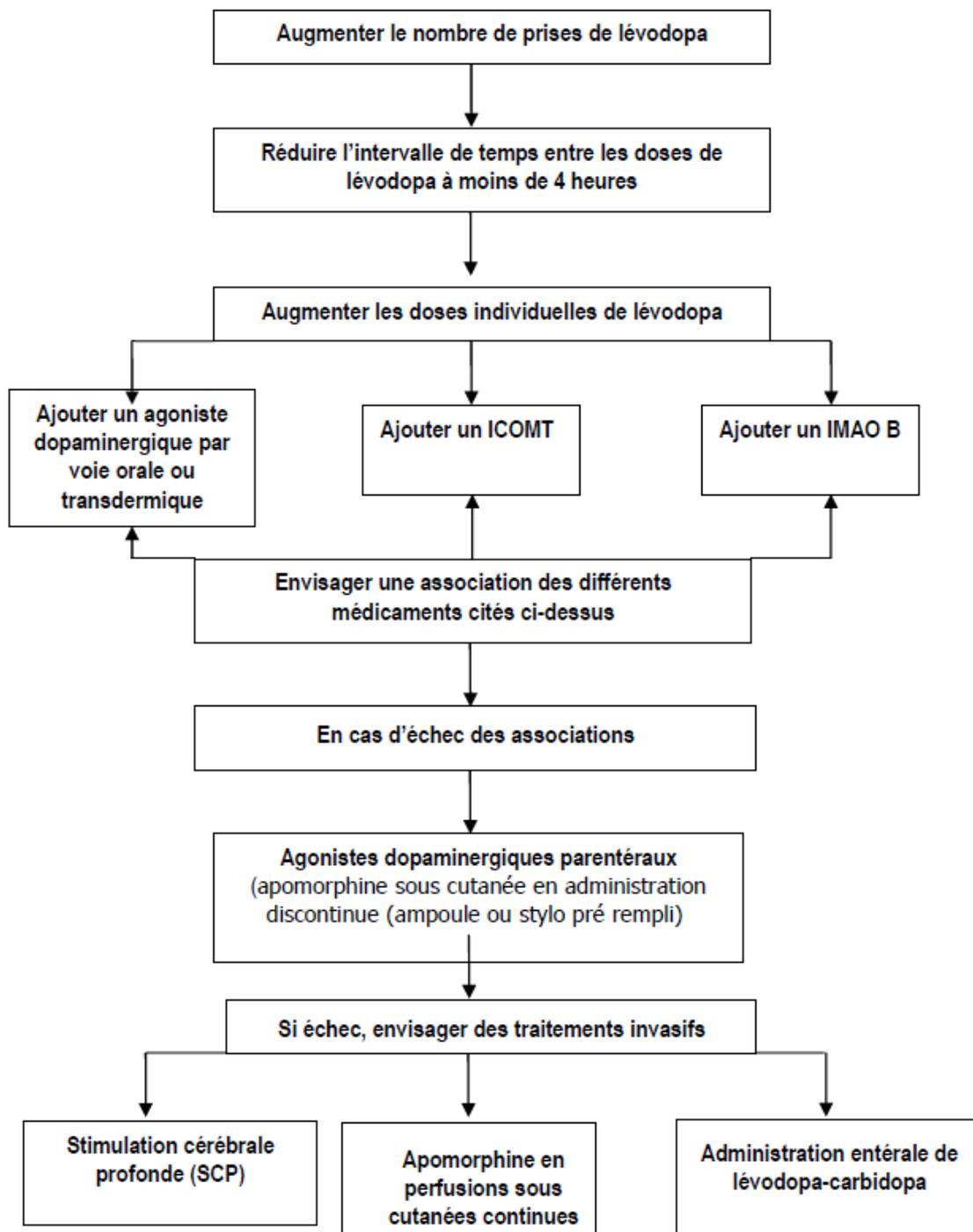
Les antagonistes muscariniques diminuent la transmission cholinergique en agissant au niveau de la synapse des interneurons cholinergiques striataux.

Les anticholinergiques sont plus rarement utilisés dans la maladie de Parkinson d'apparition précoce à cause de leurs effets indésirables. Les effets indésirables des anticholinergiques sont dus au blocage des récepteurs cholinergiques périphériques (sécheresse buccale, constipation, dysurie, mydriase et troubles de l'accommodation) et centraux (confusion, délire, hallucinations et troubles mnésiques surtout chez le sujet âgé).

Les anticholinergiques ont un effet uniquement sur les tremblements. Cela permet de garder les médicaments plus puissants, tels que les agonistes dopaminergiques ou la dopathérapie pour plus tard. Cependant, les effets indésirables des anticholinergiques sont nombreux par rapport aux bénéfices.

## 2) Les traitements de deuxième intention

Figure n°7 : Traitements de deuxième et troisième intention de la maladie de Parkinson (Haute Autorité de Santé)



### a) La dopathérapie

Au niveau cérébral et au niveau périphérique, la Levodopa est transformée en dopamine par la dopa-décarboxylase (DDC). La Levodopa est le précurseur direct de la dopamine.

Pour éviter la formation de dopamine au niveau périphérique, la Levodopa est associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique ; cet inhibiteur ne passe pas la barrière hématoencéphalique.

L'association de la Levodopa à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase a un double objectif :

- Éviter la formation de dopamine en périphérie, ce qui permet de limiter les effets indésirables tels que les nausées, les vomissements et l'hypotension.
- Augmenter la quantité de dopamine disponible dans le système nerveux central.

Différentes spécialités à base de Levodopa associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase sont disponibles sur le marché :

- Levodopa + Bensérazide (Modopar®)
- Levodopa + Carbidopa (Sinemet®)

Ces traitements nécessitent plusieurs prises par jour en raison d'une demi-vie courte (1.5 heure pour la L-Dopa associée au Bensérazide et de 1 à 3 heures pour la L-Dopa associée à la Carbidopa). Il existe cependant des formes à libération prolongée qui permettent d'augmenter leur durée d'action.

La dopathérapie est un traitement très efficace pour réduire les symptômes de la maladie de Parkinson.

Cependant, les patients jeunes sous Levodopa développent des complications motrices (fluctuations motrices et dyskinésies) plus rapidement par rapport aux patients âgés.

Parmi les complications motrices de la Levodopa, on retrouve les effets secondaires dyskinétiques ainsi que les fluctuations motrices liées à la dose, comme l'épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose et l'effet dit de mobilité-immobilité (ou on-off). Les effets on-off sont caractérisés par l'apparition brutale et imprévisible de phases d'amélioration (« on ») où les mouvements et la parole sont fluides et des phases de régression, de blocage (« off »).

A ces complications motrices, s'ajoutent également des effets indésirables dopaminergiques périphériques et centraux :

- Périphériques : nausées, vomissements dus à la stimulation des récepteurs dopaminergiques de l'area postrema (qui n'est pas protégée par la barrière hématoencéphalique).
- Centraux : troubles psychiques tels que des confusions ou une irritabilité.

Du fait de ces complications motrices et de ces effets indésirables, la Levodopa n'est ajoutée au traitement chez le patient jeune atteint de la maladie de Parkinson que lorsque les médicaments de première intention ne permettent pas un contrôle suffisant des symptômes.

## **b) La dopathérapie en association avec d'autres classes thérapeutiques**

### **LA L-DOPA ASSOCIEE AUX AGONISTES DOPAMINERGIQUES**

Deux cas de figures sont possibles :

- Lorsque l'agoniste dopaminergique mis en place en première intention n'est plus suffisamment toléré, il peut être remplacé par un autre agoniste dopaminergique jusqu'à la dose maximale tolérée et on peut y associer de la Levodopa.
- Lorsque la Levodopa est mise en place en traitement de deuxième intention mais son efficacité devient insuffisante : on y associe un agoniste dopaminergique, un IMAO-B ou un ICOMT comme nous allons le voir par la suite.

### **LA L-DOPA ASSOCIEE AUX INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE B (IMAO-B)**

Nous avons vu précédemment que les IMAO-B peuvent être utilisés en monothérapie pour le traitement de première intention lorsque la gêne est minime chez le patient.

Les IMAO-B peuvent être également utilisés à un stade plus avancé de la maladie, en association avec la L-Dopa.

En association avec la L-Dopa, les IMAO-B permettent de diminuer les doses de L-Dopa administrées, de prolonger son efficacité au stade de fluctuations motrices de fin de dose et donc de réduire l'incapacité physique dont souffre le patient.

### **LA L-DOPA ASSOCIEE AUX INHIBITEURS DE LA CATECHOL-O-METHYLTRANSFERASE (ICOMT)**

Les ICOMT sont des inhibiteurs compétitifs, c'est-à-dire qu'ils se fixent sur le site actif de l'enzyme, qui agissent sur la catéchol-O-méthyltransférase périphérique et/ ou

centrale. Les inhibiteurs de la Catéchol-O-méthyltransférase sont systématiquement utilisés en association avec la L-Dopa.

Au niveau périphérique, les ICOMT permettent de stabiliser les concentrations plasmatiques de Levodopa en réduisant sa transformation métabolique en 3-O-methyldopa (3-OMD). La quantité de Levodopa disponible pour le cerveau est donc augmentée. L'Entacapone (Comtan®) agit exclusivement sur la COMT périphérique, elle réduit donc la dégradation de la L-Dopa en périphérie, augmente sa biodisponibilité et sa durée d'action.

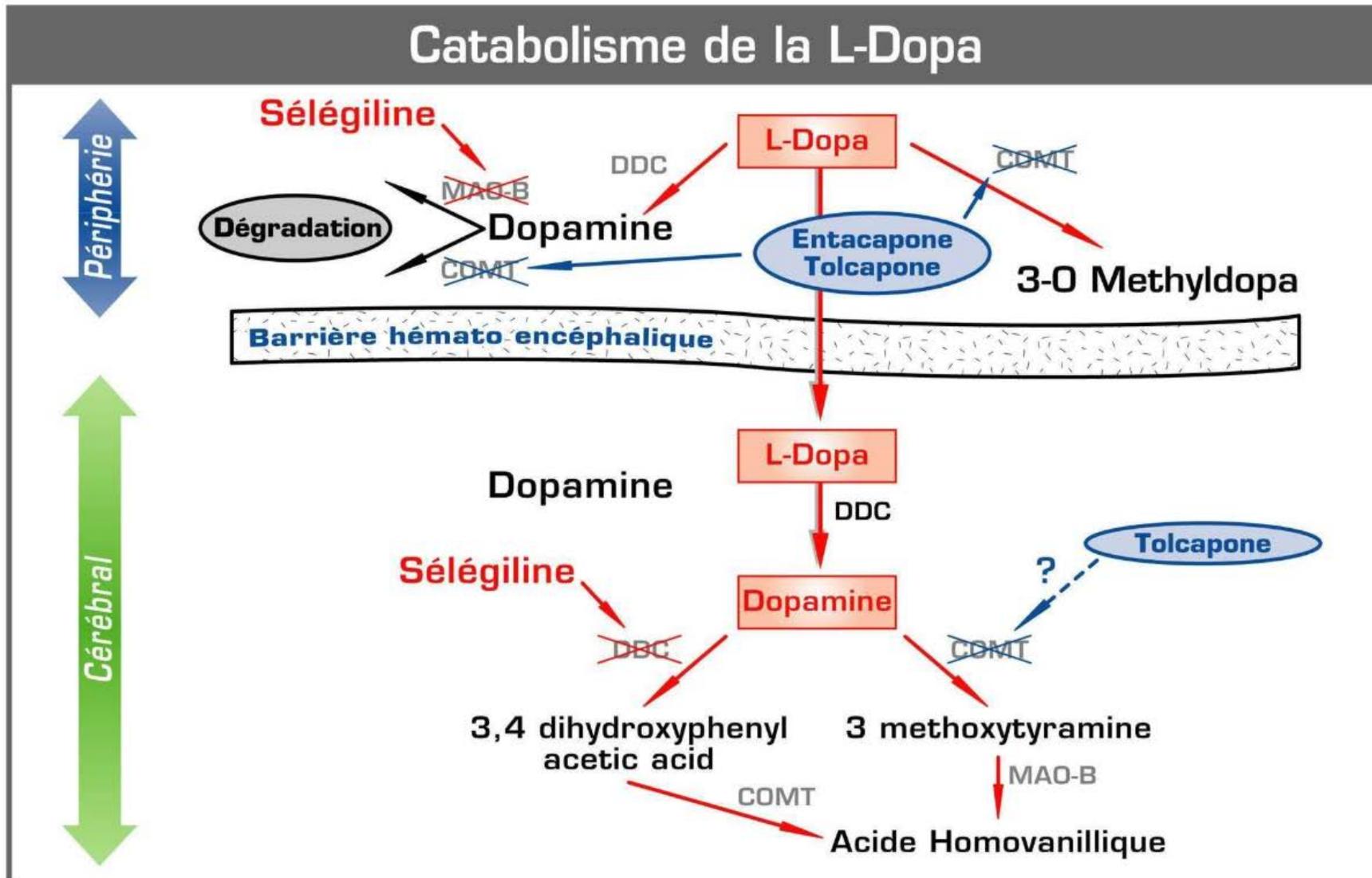
La Tolcapone (Tasmar®) est un ICOMT qui a une action périphérique et également une action centrale. La Tolcapone bloque la COMT cérébrale, ce qui permet de bloquer la transformation de la dopamine en 3-méthoxytyramine et donc d'augmenter la quantité de dopamine disponible dans le cerveau.

Contrairement à l'IMAO-B, l'ICOMT ne peut pas être prescrit en début de maladie car il doit être systématiquement associé à la L-Dopa, il permet alors de traiter les fluctuations motrices de fin de dose.

Les ICOMT peuvent provoquer des effets indésirables tels que les dyskinésies, les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales).

La fonction hépatique (ASAT et ALAT) est à surveiller en cas de traitement avec la Tolcapone car elle peut provoquer une insuffisance hépatique aiguë.

Figure n°8 : L'inhibition des enzymes responsables du catabolisme de la L-Dopa



Lorsque les fluctuations motrices et les dyskinésies deviennent invalidantes et qu'elles ne peuvent plus être contrôlées par les traitements pharmacologiques précédemment décrits : des traitements invasifs peuvent être mis en place. Ce sont l'apomorphine, l'administration intra-duodénale de L-dopa ou encore la stimulation cérébrale profonde.

### **3) Les traitements de troisième intention**

#### **a) L'apomorphine**

L'apomorphine (Apokinin®) est un agoniste dopaminergique mais ne fait pas partie des traitements de première intention, c'est un puissant agoniste des récepteurs D1 et D2 dopaminergiques.

L'indication reprise dans l'AMM de l'apomorphine est le « contrôle des fluctuations motrices (phénomènes on/ off) chez les patients atteints de la maladie de Parkinson insuffisamment contrôlés par un traitement antiparkinsonien par voie orale ».

L'apomorphine est inactive par voie orale en raison de l'effet de premier passage hépatique important, c'est-à-dire qu'elle est totalement détruite par le foie. Elle est donc administrée par voie injectable sous-cutanée. L'apomorphine est disponible sous forme de stylo ou de pompe pour perfusion sous-cutanée.

La pompe à apomorphine sous-cutanée délivre pendant 12 heures une dose continue d'apomorphine. Une administration continue pendant 24 heures est déconseillée et elle ne doit se faire que lorsque le patient est en éveil, l'administration doit être arrêtée la nuit.

La dose d'apomorphine débutera à 1 mg par heure puis elle sera augmentée quotidiennement en fonction des besoins du patient. Lorsque la dose optimale est mise en place, elle reste en générale constante.

L'apomorphine étant un agoniste dopaminergique puissant, on surveillera les effets indésirables des agonistes dopaminergiques :

- Les nausées et vomissements induits par la stimulation des récepteurs dopaminergiques de l'area postrema, elle peut donc être associée à la dompéridone.
- L'hypotension artérielle.

- Les hallucinations, les troubles psychiques et les troubles du contrôle des impulsions. L'utilisation de l'apomorphine se fera avec précaution en cas de troubles psychiques après administration d'antiparkinsoniens et les patients doivent être étroitement surveillés pour identifier toute apparition de ce type de troubles.
- Une somnolence et un accès de sommeil.

L'apomorphine peut augmenter le risque d'allongement de l'espace QT, elle doit donc être administrée avec prudence chez les patients présentant un risque d'arythmie type torsade de pointe ou d'affections cardiovasculaires récentes et sévères. Les patients doivent signaler à leur médecin tout symptôme cardiaque tels que les palpitations ou les syncopes.

Avec l'apomorphine, on surveillera également les réactions au point d'injection comme l'apparition de nodules sous-cutanés inflammatoires, un prurit, un érythème, ce qui implique de changer chaque jour le site d'injection.

L'apomorphine est contre-indiquée en cas de troubles psychotiques, de confusion mentale, d'insuffisance hépatique ; de dépression respiratoire ou encore de démence.

#### **b) Administration intraduodénale continue de Levodopa**

Duodopa<sup>®</sup> est un dispositif associant la Levodopa à la Carbidopa qui se présente sous forme de suspension dans un gel. La Levodopa est transformée en dopamine au niveau central et également au niveau périphérique. Pour limiter la transformation de la Levodopa en dopamine au niveau périphérique, celle-ci est associée à la Carbidopa, un inhibiteur de la Dopa Décarboxylase périphérique (enzyme responsable de la transformation de la Levodopa en dopamine au niveau périphérique).

L'indication de l'AMM est le traitement de la maladie de Parkinson « à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésies ou dyskinésies sévères et répondant à la Levodopa, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants ».

La Duodopa<sup>®</sup> est utilisée en monothérapie dans un premier temps puis associée à un antiparkinsonien par voie orale si le neurologue le juge nécessaire.

La Duodopa® est administrée par gastrostomie, via une sonde introduite directement dans la partie haute du jéjunum ou dans le duodénum. Le contrôle des administrations se fait par le patient à l'aide d'une pompe portable.

Avant la mise en place de la sonde, une phase de test peut être proposée. Cette phase de test permet d'évaluer l'efficacité du traitement et la tolérance du patient : une sonde naso-gastro-jujénale est alors mise en place pendant quelques jours.

L'administration des doses se fait en 3 phases au cours de la journée :

- La dose matinale est administrée en bolus, elle est la plupart du temps comprise entre 5 et 10 ml.
- Au cours de la journée, une dose d'entretien continue est administrée, elle doit être comprise entre 1 et 10 ml par heure.
- Des doses supplémentaires en bolus peuvent être administrées en fonction de l'état du patient au cours de la journée. La dose est comprise entre 0.2 et 5 ml.

Les effets indésirables de la Duodopa® sont ceux de la dopathérapie auxquels s'ajoutent les effets liés au dispositif. Parmi les effets liés au dispositif et les plus fréquemment observés, on retrouve : une infection de la plaie post-opératoire, une douleur abdominale et des complications liées à l'insertion du dispositif (occlusion, déplacement de la sonde).

Au cours du traitement par Duodopa®, un certain nombre de précautions d'emploi sont à prendre en compte dans les cas suivants :

- Le patient présente une maladie cardiovasculaire, pulmonaire, hépatique, rénale, endocrinienne. Une évaluation régulière des fonctions hépatique, hématologique, cardiovasculaire et rénale doit être réalisée.
- Administration concomitante de Duodopa® et d'autres médicaments pouvant induire une hypotension orthostatique (antihypertenseurs).
- Administration concomitante de Duodopa® et de neuroleptiques antagonistes des récepteurs dopaminergiques : cela peut induire une perte de l'effet antiparkinsonien ou une aggravation des symptômes parkinsoniens.

La Duodopa® est contre-indiquée en cas de glaucome à angle fermé, d'insuffisance cardiaque sévère, d'arythmie cardiaque sévère, d'accident vasculaire cérébral aigu, ou de mélanome.

Lorsque les traitements décrits précédemment atteignent leurs limites et ne permettent plus d'assurer une bonne qualité de vie au patient atteint de la maladie de Parkinson d'apparition précoce, des traitements chirurgicaux peuvent être envisagés.

### **c) La stimulation cérébrale profonde**

Les avancées scientifiques et les techniques en neuro-imagerie ont permis le développement de traitements chirurgicaux dont les bénéfices cliniques peuvent être significatifs pour les patients atteints de la maladie de Parkinson d'apparition précoce. Les traitements chirurgicaux sont proposés aux sujets jeunes, en activité et dont le handicap moteur est moindre. Les traitements neurochirurgicaux, de la même manière que les traitements pharmacologiques, ne sont pas curatifs et n'arrêtent pas la progression de la maladie.

La stimulation cérébrale profonde est une technique chirurgicale approuvée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM).

La technique consiste à appliquer un courant électrique au niveau du cerveau grâce à l'implantation d'électrodes.

Cette technique chirurgicale peut induire des effets indésirables qui sont réversibles une fois la stimulation terminée.

Les mécanismes d'action de cette stimulation cérébrale profonde ne sont pas totalement connus. Cependant, il a été observé que la technique est efficace dans les troubles du mouvement et notamment dans la maladie de Parkinson.

Il existe des critères de sélection pour bénéficier de la stimulation cérébrale profonde :

- Présenter une maladie de Parkinson qui évolue depuis au moins 5 ans.
- Présenter une sensibilité à la Levodopa : en effet, une dopasensibilité peut présager d'une bonne réponse à la stimulation cérébrale.
- Présenter un état physiologique correct : le patient ne doit pas être atteint d'une maladie cardiaque, pulmonaire, rénale, hématologique ou cancéreuse.

- Présenter un état cutané du cuir chevelu satisfaisant pour éviter tout risque d'infection locale lors de l'intervention.
- Si le patient est sous traitement anticoagulant par anti-vitamine K ou antiagrégant plaquettaire (aspirine, anti inflammatoire non stéroïdien) et que ce traitement ne peut pas être interrompu, la stimulation cérébrale profonde est alors contre-indiquée dans ce cas.
- Le patient doit être âgé de moins de 70 ans : en effet, plus le sujet est jeune plus la stimulation cérébrale profonde lui sera bénéfique. Un âge supérieur à 70 ans augmente le risque de complications intracérébrales hémorragiques ainsi que les troubles cognitifs et comportementaux.
- Absence de troubles cognitifs ou psychiatriques.

Les différentes étapes de la procédure chirurgicale :

- La première étape consiste à repérer la cible en utilisant une IRM cérébrale. La cible peut être le noyau ventral intermédiaire du thalamus, le pallidum interne ou le noyau subthalamique.
- La seconde étape consiste à implanter l'électrode au niveau de la cible choisie. Lors de la procédure chirurgicale, plusieurs microélectrodes peuvent être utilisées afin d'analyser et de suivre la progression des électrodes jusqu'à la cible choisie.

Les électrodes peuvent être implantées au niveau de trois cibles :

- Le noyau ventral intermédiaire du thalamus (Vim) : cette cible permet de traiter les tremblements.
- Le pallidum interne : cette cible permet de traiter les dyskinésies.
- Le noyau sous-thalamique : permet de traiter l'ensemble des signes les plus retrouvés dans la maladie de Parkinson.

L'implantation des électrodes peut être pratiquée sous anesthésie locale ou générale. Dans le cas d'une anesthésie locale, cela permet d'évaluer au cours de l'intervention les bénéfices cliniques ainsi que les effets secondaires des différentes électrodes. Par cette évaluation des bénéfices et des effets secondaires, le chirurgien va pouvoir déterminer la trajectoire pour l'implantation définitive de l'électrode de stimulation.

Les électrodes vont ensuite être reliées à un neurostimulateur grâce à un câble de connexion sous cutané. Le neurostimulateur est implanté dans la région sous-claviculaire. Cette connexion entre les électrodes et le neurostimulateur peut être réalisée pendant l'intervention ou quelques jours après celle-ci.

La durée de vie d'un neurostimulateur est de 5 à 7 ans, cette variabilité est due aux paramètres électriques de stimulation choisis.

Après la chirurgie, il y a une période d'adaptation thérapeutique qui dure entre 3 et 6 mois en fonction des patients. Durant cette période postopératoire, les paramètres électriques du neurostimulateur sont adaptés avec pour objectifs de diminuer les symptômes moteurs et de limiter au maximum les effets indésirables.

En effet, les patients qui bénéficient d'une stimulation cérébrale profonde peuvent observer une diminution de leurs symptômes moteurs et donc une amélioration de leur qualité de vie.

Les patients présentent moins de dyskinésies et la durée des périodes off est réduite. De plus, on constate que les doses de médicaments sont réduites après la chirurgie.

Cependant, en parallèle de ces bénéfices, la stimulation cérébrale profonde présente également des risques : hémorragie intracérébrale (1 à 2 %), infection du matériel implanté (3 à 4 %), complications mécaniques liées au matériel implanté telles que des fractures ou des déconnexions des électrodes.

On peut également retrouver des troubles psychiques et du comportement tels que l'apathie, l'addiction aux jeux, l'hypersexualité, la dépression, l'anxiété, les psychoses, les hallucinations ou encore le risque de suicide. Les causes de ces effets secondaires d'ordre psychique restent encore mal connues. Ces troubles devront être détectés par l'équipe médicale et une prise en charge spécialisée devra être mise en place.

Avec la stimulation cérébrale profonde, il n'a pas été constaté d'effet secondaire sur les capacités cognitives des patients.

Il existe différents dispositifs médicaux de stimulation cérébrale profonde disponibles sur le marché :

- Activa® : dont l'ASR est majeure (ASR de niveau I) dans les formes invalidantes de la maladie de Parkinson.

- Libra<sup>®</sup> : dont l'ASR est insuffisant (ASR de niveau V) par rapport au système Activa<sup>®</sup>.

Les patients porteurs de ces dispositifs de stimulation cérébrale profonde seront suivis sur le long terme par l'équipe médicale. Ce suivi aura pour objectifs d'ajuster les traitements médicamenteux associés et également de détecter des complications.

Les patients porteurs de ces dispositifs ne devront pas :

- être exposés aux ondes électromagnétiques
- réaliser d'IRM
- utiliser des appareils de physiothérapie

Le bon fonctionnement du neurostimulateur devra être régulièrement vérifié.

Si les symptômes du patient réapparaissent brutalement, il sera nécessaire de vérifier que le neurostimulateur fonctionne convenablement. En revanche, si les symptômes réapparaissent progressivement, les paramètres de stimulation seront alors augmentés.

**Tableau n° : Les bénéfices et les risques liés aux traitements pharmacologiques et chirurgicaux de la maladie de Parkinson d'apparition précoce**

Classe thérapeutique	Bénéfices	Effets indésirables
<p><b>Agonistes dopaminergiques non ergotés :</b></p> <p><b>Ropinirole hydrochloride (ReQuip®)</b></p> <p><b>Pramipexole dihydrochloride (Sifrol®)</b></p> <p><b>Piribédil (Trivastal®)</b></p> <p><b>Rotigotine (Neupro®)</b></p>	<p>Utilisés en traitement de première intention.</p> <p>Améliorent les symptômes moteurs et les activités quotidiennes.</p> <p>Permet de retarder l'apparition de dyskinésies.</p> <p>Utilisation possible en association avec la Levodopa.</p>	<p>Nausées, vomissements, hypotension orthostatique, hallucinations, confusions, troubles du contrôle des impulsions (addictions aux jeux, aux achats, conduites à risque, hypersexualité), somnolence.</p> <p>Difficile d'avoir des bénéfices significatifs sans apparition d'effets indésirables.</p>
<p><b>Agonistes dopaminergiques ergotés</b></p> <p><b>Bromocriptine (Parlodel®)</b></p> <p><b>Pergolide (Celance®) : supprimé</b></p> <p><b>Lisuride (Dopergine®)</b></p>	<p>Moins utilisés à causes des effets indésirables liés à l'ergot.</p>	<p>Effets indésirables identiques aux agonistes dopaminergiques non ergotés ainsi que des effets indésirables plus rares telles que l'érythromyalgie, la fibrose pulmonaire (bromocriptine) et maladie de la valve cardiaque (pergolide).</p>
<p><b>Inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B)</b></p> <p><b>Selegiline (Deprenyl®)</b></p> <p><b>Rasagiline (Azilect®)</b></p>	<p>Utile pour supprimer les dyskinésies.</p> <p>Léger effet sur les symptômes, léger effet antidépresseur.</p> <p>Utilisés en première intention seuls ou en association avec la Levodopa.</p>	<p>Insomnies, augmente les effets indésirables de la Levodopa.</p> <p>Céphalées, syndrome grippal, troubles musculo-squelettiques, perte de poids, vomissements, anorexie, hallucinations et exacerbation des dyskinésies.</p>

<p><b>Anticholinergiques</b>  <b>Trihexyphenidyl (Artane®)</b>  <b>Bipéridène (Akineton® LP)</b></p>	<p>Aident à réduire les tremblements.</p>	<p>Effets centraux : confusions, troubles de la mémoire.  Effets périphériques : sécheresse buccale, vision trouble, rétention urinaire, constipation, troubles de l'accommodation.</p>
<p><b>Levodopa + inhibiteur de la Dopa Decarboxylase</b>  <b>Levodopa + Carbidopa (Sinemet®)</b>  <b>Levodopa + Benserazide (Modopar®)</b></p>	<p>Utilisés en seconde intention.  Amélioration de la mobilité et des activités quotidiennes.  Utilisés en combinaison avec inhibiteur de la Catechol-O-méthyltransférase et/ ou d'un agoniste dopaminergique.</p>	<p>Nausées, perte d'appétit, hypotension, dyskinésies, dystonies douloureuses, effet on/off, à des doses élevées sur le long terme apparition d'oscillations entre mobilité et rigidité, cauchemars, hallucinations à des doses élevées.</p>
<p><b>Inhibiteurs de la Catéchol-O-méthyltransférase (ICOMT)</b>  <b>Entacapone (Comtan®)</b>  <b>Tolcapone (Tasmar®)</b></p>	<p>Ils sont utilisés systématiquement en association avec la L-Dopa, ils permettent d'augmenter son action.</p>	<p>Précipite les effets indésirables de la Levodopa, en particulier les dyskinésies.  L'Entacapone modifie la coloration des urines (orangée).  La Tolcapone requiert des analyses biochimiques régulières (enzymes hépatiques ASAT et ALAT) car elle peut causer des hépatites fulminantes.</p>
<p><b>Levodopa + Entacapone + Carbidopa (Stalevo®)</b></p>	<p>Utilisé pour augmenter les bénéfices de la Levodopa et réduire les effets on/ off</p>	<p>Précipite les effets indésirables de la Levodopa, en particulier les dyskinésies</p>

<b>Apomorphine (Apokinin®)</b>	Traitement des fluctuations motrices (phénomène on-off).	On retrouve les effets indésirables des agonistes dopaminergiques : hallucinations, somnolence, nausées, vomissements, hypotension artérielle.
<b>Levodopa + Carbidopa par perfusion intraduodénale (Duodopa®)</b>	Permet de limiter les fluctuations motrices et les hyperkinésies ou les dyskinésies sévères.	Effets indésirables de la Levodopa et liés au dispositif (infection de la plaie post-opératoire, douleur abdominale, occlusion, déplacement de la sonde).
<b>Stimulation cérébrale profonde</b>	Efficace sur les troubles du mouvement chez le patient jeune.	Hémorragie intracérébrale, infection du matériel implanté, complications mécaniques liées au matériel implanté telles que des fractures ou des déconnexions des électrodes.  Troubles psychiques et du comportement (apathie, addiction aux jeux, hypersexualité, dépression, anxiété, psychoses, hallucinations, risque de suicide).

## CONCLUSION

Ainsi, la maladie de Parkinson d'apparition précoce présente des similitudes avec la maladie de Parkinson du patient âgé au niveau de la neuro-physiopathologie et des caractéristiques cliniques. Cependant, la maladie de Parkinson d'apparition précoce présente des caractéristiques propres : la maladie progresse lentement, les patients développent des complications motrices rapidement, ils sont moins sujets à la démence et plus sujets à la dépression.

De plus, le diagnostic de cette pathologie est un réel challenge car elle est communément associée à la vieillesse et de nombreux syndromes parkinsoniens doivent être exclus avant de poser le diagnostic de la maladie de Parkinson. Par ailleurs, le fait que la maladie apparaisse à un âge très jeune, entre 21 et 40 ans, celle-ci a des impacts majeurs sur la vie sociale, professionnelle et familiale du patient. En effet, le patient est dans la vie active et il peut avoir des enfants en bas âge ou des adolescents. Pour ce qui est des femmes, celles-ci peuvent avoir des projets de grossesse à cet âge, ce qui peut impacter l'évolution de la maladie.

Du fait de ces particularités, la stratégie thérapeutique préconisée par les autorités de santé en France (Haute Autorité de Santé) est spécifique. Nous avons pu voir que l'arsenal thérapeutique disponible est vaste. La prise en charge préconisée par la HAS chez le patient jeune est de débiter par des traitements pharmacologiques en première intention tels que les agonistes dopaminergiques, les IMAO-B ou encore les anticholinergiques. On aura tendance à utiliser ces molécules le plus longtemps possible chez le patient jeune atteint de la maladie de Parkinson.

Lorsque ces traitements deviennent moins efficaces, la dopathérapie peut être mise en place, celle-ci est utilisée le plus tardivement possible car les patients vont rapidement développer des complications motrices liées à la Levodopa. La dopathérapie, pour augmenter son efficacité, peut être associée à différentes molécules : les agonistes dopaminergiques, les IMAO-B ou encore les ICOMT.

Enfin, lorsque ces traitements pharmacologiques ne sont plus bien tolérés ou s'ils ne sont plus suffisamment efficaces, il est possible de mettre en place des traitements invasifs tels que l'apomorphine, l'administration intraduodénale de Levodopa ou encore la stimulation cérébrale profonde. Les patients jeunes sont de bons candidats

pour bénéficier de la stimulation cérébrale, elle est efficace sur la symptomatologie parkinsonienne. Cependant, malgré toutes ces thérapeutiques disponibles, la maladie de Parkinson reste encore une pathologie dont on ne sait pas ralentir la progression et que l'on ne sait pas guérir à ce jour.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. DUPONT Jean-Claude, La maladie de Parkinson : histoire et valeur heuristique d'une maladie, La lettre des neurosciences, automne-hiver 2017, numéro 53. Disponible sur : <<https://www.neurosciences.asso.fr/wp-content/uploads/2017/12/LET53.pdf>>.
2. Abdul Qayyum Rana, Ishraq Siddiqui, Muhammad Saad Yousuf, Challenges in diagnosis of young onset Parkinson's disease, Journal of the Neurological Sciences, Numéro 323, Septembre 2012.
3. A.W Willis, M. Schootman, N. Kung, B.A Racette, Epidemiology and neuropsychiatric manifestations of Young Onset Parkinson Disease in the United States, Parkinsonism and Related disorders, Numéro 19, Septembre 2012.
4. Raja Mehanna, Suzanne More, Comparing clinical features of young onset, middle onset and late onset Parkinson's disease, Parkinsonism and related disorders, Numéro 20, Février 2014.
5. Anette Schrag, Jonathan M Schott, Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early onset Parkinsonism, Lancet Neurology, Volume 5, 2006.
6. N. Klepac et al, An update on the management of young-onset Parkinson's disease, Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease, 2013:3, pages 53 à 62.
7. Susan M. Calne, Young onset Parkinson's disease. Practical management of medical issues, Parkinsonism and Related Disorders 14 (2008), pages 133 à 142
8. Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques, Les cahiers d'Orphanet, Série Maladies Rares, Janvier 2019, Numéro 2 : Classement par prévalence décroissante ou par nombre de cas publiés. Disponible sur : <[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence\\_des\\_maladies\\_rares\\_par\\_prevalence\\_decroissante\\_ou\\_cas.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf)>.
9. Orphanet, le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. Disponible sur : <[https://www.orpha.net/consor/cgibin/Education\\_AboutRareDiseases.php?Ing=FR](https://www.orpha.net/consor/cgibin/Education_AboutRareDiseases.php?Ing=FR)>.
10. ANSM, Résumés des Caractéristiques du produit : Apokinin 5mg/mL, solution injectable, Duodopa 20 mg/mL.
11. L. Defebvre, C. Moreau, Traitements médical et chirurgical de la maladie de Parkinson, Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens, Mars 2017, pages 218 à 224.
12. Guide du parcours de soins – Maladie de Parkinson, HAS, Septembre 2016.

13. Actes et prestations affection de longue durée, maladie de Parkinson, HAS, Novembre 2017.
14. Synthèses d'avis de la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé : ACTIVA et LIBRA, systèmes pour stimulation cérébrale profonde.
15. H.J Olguin et al, The role of dopamine and its dysfunction as a consequence of oxidative stress, Oxidative Medicine and Cellular Longevity, Août 2015.
16. eVidal Medicaments. Disponible sur : < <https://www.vidal.fr/Medicament/> >.
17. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/parkinson-maladie> Disponible sur : < <https://www.cen-neurologie.fr/deuxi%C3%A8me-cycle%20/maladie-parkinson> >.
18. CHRU de Lille, Dossier, Syndrome Parkinsonien à début précoce, quel bilan et à quel moment ?, Neurologies, Mars 2015, Volume 18, Numéro 176.
19. Caractéristiques physiques et chimiques de la dopamine. Disponible sur : < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/dopamine#section=Structures> >.
20. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. Disponible sur : < <https://pharmacomedicale.org> >.

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2019/2020

**Nom :** AKOUH  
**Prénom :** Kaoutar

**Titre de la thèse :** Quelle prise en charge préconisée par les autorités de santé pour la maladie de Parkinson d'apparition précoce ?

**Mots-clés :**

Maladie de Parkinson d'apparition précoce  
Patient jeune  
Autorités de santé  
Prise en charge médicale

---

**Résumé :**

La maladie de Parkinson d'apparition précoce survient chez le patient jeune âgé de 21 à 40 ans. Cette pathologie est globalement similaire à la maladie de Parkinson que l'on retrouve chez le patient âgé en terme de neuro-physiopathologie et des principales caractéristiques cliniques. Cependant, la maladie de Parkinson d'apparition précoce présente des spécificités et elle impacte de manière majeure la vie familiale, sociale et professionnelle du patient. La stratégie thérapeutique qui est donc préconisée par les autorités de santé en France diffère de celle chez le patient âgé. Le traitement est débuté par des agents pharmacologiques tels que les agonistes dopaminergiques, les IMAO-B ou les ICOMT. La dopathérapie est utilisée le plus tardivement possible car les patients jeunes développent rapidement des complications motrices. En cas d'intolérance ou de manque d'efficacité de ces traitements, des traitements invasifs peuvent être envisagés tels que l'apomorphine, le Duodopa® ou encore la stimulation cérébrale profonde.

**Membres du jury :**

**Président et Directeur de Thèse :** Monsieur le Professeur Eric SERGHERAERT, Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille

**Assesseur(s) :**

**Madame le Docteur Anne DOUCHEZ WANSCOOR**, Docteur en Pharmacie, Pharmacien remplaçant en officine

**Madame Fatma SMAOUI**, Pharmacien d'Industrie en Affaires Réglementaires, Société Umanis, Lyon

**Monsieur Pascal DAO PHAN**, Pharmacien d'Industrie, Responsable des Opérations Cliniques, Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Loos et Professeur associé, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille