

Université de Lille  
Année Universitaire 2020/2021

Faculté de Pharmacie de Lille

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

**Soutenue publiquement le 28 octobre 2021**  
**Par M Morice Maxime**

---

**Comparaison des iatrogénies des traitements par lévodopa et par  
agonistes dopaminergiques dans la maladie de Parkinson**

---

**Membres du jury :**

**Président :** M. Gressier Bernard, Professeur des Universités Praticien Hospitalier CHU de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** M. Belarbi Karim-Ali, Professeur des Universités

**Assesseur :** Mme. Lobeau Sylvie, Pharmacien titulaire d'officine, Roncq





**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 :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
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 aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON

Assesseur à la pédagogie :  
Responsable des Services :  
Représentant étudiant :

Benjamin BERTIN  
Cyrille PORTA  
Victoire LONG

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert I ESPAGNOI
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN

M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert I ESPAGNOI
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert I ESPAGNOI
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie

M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les svstèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les svstèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert I ESPAGNOI
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les svstèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert I ESPAGNOI
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert I ESPAGNOI

Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert I ESPAGNOI
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

### ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
------	-----	--------	-------------

M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière



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 mon directeur de thèse, Professeur Karim-Ali Belarbi ;**

Professeur des Universités, laboratoire de pharmacologie, pharmacocinétique et de pharmacie clinique, Université de Lille.

Merci pour votre écoute et votre bienveillance, je suis très fier que vous ayez accepté d'être mon directeur de thèse.

### **A mon président de Jury de thèse, Professeur Bernard Gressier ;**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, laboratoire de pharmacologie, pharmacocinétique et de pharmacie clinique, Université de Lille.

Merci d'avoir accepté, cher Maître, de présider mon jury de thèse. Merci également pour vos enseignements tout au long de mon cursus, en effet, si aujourd'hui je deviens le Pharmacien que je suis c'est avant tout grâce aux enseignements que j'ai reçus, Merci.

### **Au Docteur Sylvie Lobeau-Marris ;**

Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire, Pharmacie du Blanc four - Roncq,

Quel chemin parcouru depuis plus de 2 ans à vos côtés. Je suis très fier aujourd'hui de la confiance dont vous me témoignez au quotidien et de ce que vous m'avez apporté tant sur le plan professionnel que personnel. Aujourd'hui est l'un des jours les plus importants pour moi. Vous avoir à mes côtés est une chance, merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury.

### **A mon père et ma mère :**

Merci de m'avoir donné la chance de réussir ma vie sur le plan scolaire et de m'avoir élevé avec les valeurs qui sont les vôtres.

### **À Julie :**

Je suis très fier aujourd'hui que tu m'accompagnes dans cette aventure personnelle et dans quelques jours une nouvelle histoire commencera à deux. Merci pour toute l'aide que tu m'as apporté dans l'écriture de cette thèse qui marque la fin de ma vie étudiante, mais c'est aussi celle qui me permettra de voir l'avenir avec toi.  
Je t'aime !

**A ma famille** : Merci de m'accompagner dans cette aventure, une page se tourne, une nouvelle histoire commence demain et c'est à vos côtés que je souhaite l'écrire.

**À Aurélien** : Tu fais partie de ma vie, dans les bons et les mauvais jours. Même si aujourd'hui nos emplois du temps ne nous permettent pas de se voir autant que l'on souhaiterait, tu m'as accompagné depuis le lycée, dans mes études et demain tu seras ophtalmologue, alors évidemment, je garderai toujours un œil sur toi ;).

**A Sébastien** : Que de péripéties depuis 3 ans, je suis très fier que tu sois mon ami. La raison pour laquelle que tu n'es pas là aujourd'hui me rend heureux, alors je vous souhaite beaucoup de bonheur à Alice et toi.

**A mes frelons Alexandre et Timothée, et la team pharma, Louise, Jeanne, Alice (et Gabin), Marie Clémence, Kévin, Lucas, Frédéric** : 6 ans d'études avec vous, quel chemin parcouru. Sans vous mes études auraient été différentes.

**À mes amis de tous horizons : Claire, Christelle, Éric, Servane, Tiphaine, Anne-Laure et Quentin, Alexandre et Margaux, Bérénice, Bertrand, Anaïs, Mélanie et Jean, Lorraine, Servane, Émilie, Samir, Morgane et Lionel, Églantine et Éric, Noémie, Apolline et Gautier** et tous ceux que j'ai oubliés, un grand Merci de m'avoir accompagné et de m'accompagner encore aujourd'hui. Je ne serai pas l'homme que je suis sans vous aujourd'hui.

À ma mère, je sais que tu aurais aimé être là  
et que tu aurais été la maman la plus fière.

# Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>15</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>17</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>19</b>
<b>Tableau</b> .....	<b>21</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>23</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>25</b>
<b>Partie I : La maladie de Parkinson</b> .....	<b>27</b>
<b>I. Définition et caractéristiques de la maladie de Parkinson</b> .....	<b>27</b>
1. Historique de la maladie .....	27
2. Caractéristiques de la maladie de Parkinson .....	28
<b>II. Étiologie de la maladie de Parkinson : facteurs génétiques et environnementaux</b> .....	<b>29</b>
1. Facteurs génétiques .....	30
2. Facteurs environnementaux .....	34
<b>III. Épidémiologie</b> .....	<b>35</b>
<b>IV. Symptomatologie</b> .....	<b>36</b>
1. Arguments principaux du diagnostic et investigation .....	37
2. Diagnostics différentiels.....	37
3. Caractéristiques des signes moteurs et non moteurs .....	38
<b>V. Physiopathologie de la maladie de Parkinson</b> .....	<b>40</b>
<b>VI. Physiologie de la dopamine</b> .....	<b>43</b>
1. Dopamine .....	43
2. Métabolisme.....	45
3. Catabolisme .....	48
4. Stockage/libération/recapture .....	49
5. Localisation de la dopamine .....	50
6. Récepteur à la dopamine .....	52

<b>Partie II : Prise en charge de la maladie de Parkinson .....</b>	<b>55</b>
<b>I. Traitements médicamenteux.....</b>	<b>55</b>
1. Annonce.....	56
2. Schémas thérapeutiques.....	57
<b>II. La lévodopa.....</b>	<b>58</b>
1. Association avec les inhibiteurs de DOPA-décarboxylase périphérique.....	58
2. Propriétés pharmacologiques.....	61
3. Iatrogénie de la lévodopa.....	62
<b>III. Les agonistes dopaminergiques.....</b>	<b>69</b>
1. Agonistes dopaminergiques : spécialités.....	69
2. Mode d'action pharmacologique.....	71
3. Iatrogénie des agonistes dopaminergiques.....	72
<b>Partie III : Lutte contre la iatrogénie.....</b>	<b>77</b>
<b>I. Traitement des symptômes iatrogènes moteurs.....</b>	<b>77</b>
1. Fluctuations prévisibles.....	77
2. Fluctuations imprévisibles.....	78
3. Dyskinésies.....	79
4. Dystonies de période off.....	80
5. Myoclonies.....	80
<b>II. Traitement des symptômes iatrogènes non moteurs.....</b>	<b>81</b>
1. L'hypotension orthostatique.....	81
2. Les troubles du contrôle des impulsions.....	81
3. Les troubles sexuels.....	82
4. Les troubles digestifs.....	83
5. Les troubles anxiodépressifs.....	83
6. Les troubles cognitifs.....	84
7. Les troubles du sommeil.....	84
8. Les douleurs.....	84
9. La psychose dopaminergique.....	84
10. La fibrose pulmonaire et valvulaire avec les agonistes ergotés.....	85
<b>Partie IV : Conclusion.....</b>	<b>87</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>89</b>

## Liste des figures

Figure I.I.1 : Monographie « an Essay on the Shaking Palsy ».

Figure I.III.1 : Prévalence de la maladie de Parkinson en France en 2015 par âge et par sexe.

Figure 1.IV.1 : Attitude générale en flexion.

Figure I.V.1 : Dépigmentation du locus niger dans un cas de maladie de Parkinson (a) et comparaison avec un locus niger normal (b) (d'après R. Escourolle et J. Poirier, 1977).

Figure I.VI.1 : Dopamine

Figure I.VI.2 : Actions périphériques de la dopamine.

Figure I.VI.3 : Transformation de la Phénylalanine en Acide 3-méthoxy-4-hydroxymandélique.

Figure I.VI.4 : Transformation de la tyrosine en lévodopa.

Figure I.VI.5 : Transformation de la lévodopa en dopamine.

Figure I.VI.6 : Stockage, libération et recapture de la dopamine.

Figure I.VI.7 : Dopamine transporter, appartenant à la famille des récepteurs à 12 hélices.

Figure II.I.1 : Recommandations du VIDAL de la prise en charge du parkinsonien.

Figure II.II.1 : Passage de la lévodopa per os en direction du cerveau.

Figure II.II.2 : Phase lune de miel au début de la maladie de Parkinson.

Figure II.II.3 : Complication dopa-induite survenant après plusieurs années de traitement.

Figure II.III.1 : Échelle d'Epworth

Figure III. II.1 : Pistes pour la prise en charge de la iatrogénie des traitements chez le patient parkinsonien.



## Tableau

Tableau I.3.1 : Prévalence de la maladie de Parkinson en France en 2015 par âge et par sexe



## Liste des abréviations

BHE : Barrière Hémato Encéphalique

COMT : Cathéchol-O-methyltransférase

CP : Comprimé

DCI : Dénomination commune internationale

LP : Libération Prolongée

MAO : Monoamine oxydase

MP : Maladie de Parkinson

SN : Système nerveux

SNC : Système nerveux central

TCI : Troubles du contrôle des impulsions

VAMT : Vésiculaire monoamine transporteur



## Introduction

La maladie de Parkinson (MP) est aujourd'hui la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Au cours de ces trois dernières décennies une augmentation de sa prévalence a été documentée (1). Elle touche 160 000 personnes en France. Cette maladie neurodégénérative est caractérisée par une perte des neurones dopaminergiques de la substance noire qui entraîne en premier lieu des symptômes moteurs. A ce jour les différentes revues s'accordent sur cette conception de symptômes moteurs, appelée triade parkinsonienne, unilatérale ou asymétrique et composée d'un tremblement de repos, d'une rigidité et d'une akinésie (1). Ce tableau moteur de la maladie de Parkinson doit être complété par des symptômes non moteurs tels que la dysautonomie, dysfonctionnement du système nerveux autonome, dont le polymorphisme clinique est dominé par une hypotension orthostatique, les troubles sensitifs et un désordre psychique. C'est cette idée de Purdon Martin en 1967 qui s'impose facilement.

A ce jour aucun traitement curatif n'est disponible. Les traitements pharmacologiques disponibles sont symptomatiques et visent à augmenter le tonus de la neurotransmission dopaminergique qui est diminué chez les patients atteints. Ces traitements offrent des bénéfices sur la vie du patient notamment sur les symptômes d'ordre moteurs. Si les traitements permettent ainsi au patient de préserver autant que possible sa condition socioprofessionnelle et familiale, ils seront peu efficaces sur les atteintes non-motrices de la maladie. De plus, ces traitements entraînent de nombreux effets indésirables, impactant eux-mêmes la qualité de vie du patient et, avec l'évolution de la maladie, montreront leurs limites sur la prise en charge des troubles moteurs de la maladie.

Nous sommes confrontés chaque jour en tant que Pharmacien d'officine à délivrer et conseiller ces patients. La mise en place d'un traitement est interindividuelle et va nécessiter l'interrogatoire du patient. Le traitement est choisi en fonction des symptômes du sujet, mais aussi en fonction de son âge et de sa tolérance au traitement avec une évaluation de la balance bénéfices/risques. En tant que Pharmacien d'officine, nous devons connaître la iatrogénie pour l'expliquer au

patient, et travailler avec lui sur l'importance de l'observance du traitement ainsi que sur la gestion et la surveillance des effets indésirables. Un panel de traitement est disponible en ville avec pour chacun d'eux des effets indésirables différents ou parfois communs. Connaître les effets indésirables nous permet parfois de les prendre en charge, d'en informer le médecin et lui proposer des alternatives, mais également de rassurer le patient sur le risque d'effets indésirables dus au médicament et non pas à l'évolution de la maladie.

Cette thèse s'intéresse à la iatrogénie médicamenteuse des traitements de la maladie de Parkinson. Elle comportera trois parties. La première reprend la définition de la maladie de Parkinson, sa symptomatologie, son épidémiologie, ses facteurs de risque et protecteurs, sa physiopathologie et le rôle de la dopamine. La deuxième partie présentera les traitements de la maladie de Parkinson en précisant les mécanismes d'action et comparera la iatrogénie de la lévodopa à celle des agonistes dopaminergiques qui sont largement utilisés dans la prise en charge des patients parkinsoniens. La lévodopa est le traitement le plus efficace mais le traitement présente une iatrogénie importante notamment avec l'apparition de dyskinésies. Les agonistes dopaminergiques ont quant à eux été mis sur le marché plus récemment et ont été initialement présentés comme ayant une iatrogénie moins importante. Cependant, certaines études ont depuis mis en évidence une iatrogénie significative des agonistes dopaminergiques avec notamment la mise en évidence de troubles du contrôle des impulsions. La troisième partie présentera des pistes pour trouver des solutions ou des alternatives afin de lutter contre la iatrogénie de ces traitements en fonction des symptômes des patients et in fine pour améliorer la qualité de vie des patients.

# Partie I : La maladie de Parkinson

## I. Définition et caractéristiques de la maladie de Parkinson

### 1. Historique de la maladie

En 1817, James Parkinson, médecin, fils de Pharmacien – Apothicaire, décrit dans la monographie « *An Essay on the Shaking Palsy* » avec précision une maladie neurologique chronique, qu'il définira sous le nom de « Shaking Palsy », *la paralysie agitante* (1). Il contribue notamment à affirmer la coïncidence de deux symptômes : le tremblement de repos et la démarche festinante survenant dans un contexte de réduction de force musculaire et en l'absence de déficit intellectuel (2)(3). Il décrira les principaux signes moteurs de la maladie qui sont encore considérés aujourd'hui comme les signes distinctifs de la MP : bradykinésie, rigidité et tremblements (1). Ces trois signes distinctifs sont appelés « triade parkinsonienne ».

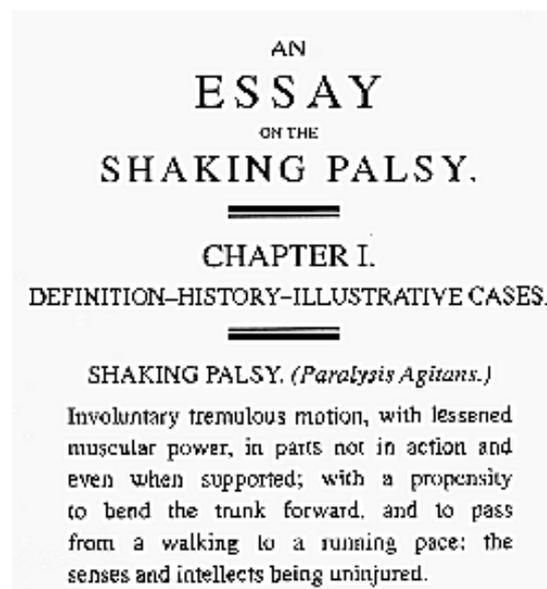


Figure I.I.1: Monographie « an Essay on the Shaking Palsy ».

Tout d'abord, il décrit précocement la maladie en affirmant « *Le début insidieux d'une sensation de gêne avec tremblement, le plus souvent localisé à un membre supérieur et diffusant en quelques mois à d'autres parties du corps, qui s'accompagne par la difficulté à maintenir une posture redressée, surtout à la marche, associée à une grande difficulté à faire des mouvements précis tel que l'écriture, avec par la suite la survenue de chutes par déséquilibre à la marche et festination incontrôlable conduisant à l'état grabataire avec hyper-salivation, troubles de la déglutition et incontinence sphinctérienne* » (4).

Par la suite, Armand Trousseau présentera une analyse clinique complémentaire avec une description de la rigidité, et une lenteur d'exécution sur l'exercice d'ouverture/fermeture de la main (5). Cette maladie sera ensuite renommée en 1872, en l'honneur de James Parkinson, « la maladie de Parkinson » par le neurologue français Jean-Martin Charcot après avoir étudié les tremblements et la paralysie, et plus spécifiquement les troubles posturaux (5).

La MP continuera d'être un concept en évolution au cours des années à venir (6).

## **2. Caractéristiques de la maladie de Parkinson**

La maladie de Parkinson se caractérise par une perte ou une dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la substance noire, un noyau du système nerveux situé au niveau du mésencéphale et du diencephale sus-jacent (7). Elle est, de plus, définie par la présence de corps de Lewy dans les neurones dopaminergiques survivants. Les corps de Lewy sont des inclusions filamenteuses cytosoliques neuronales provenant d'agrégats protéiques immunoréactifs pour l'alpha-synucléine (7). La perte progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire entraîne de façon lente et progressive une baisse du taux de neurotransmetteur dopamine au niveau du striatum (8). C'est la baisse du taux du neurotransmetteur qui est à la base des atteintes motrices caractéristiques de la MP. Le syndrome parkinsonien est donc la traduction clinique de l'atteinte de la voie dopaminergique nigro-striatale (9).

C'est l'analyse des symptômes moteurs qui permet d'orienter le diagnostic clinique. La MP correspond à un syndrome parkinsonien, asymétrique et sensible au traitement dopaminergique (9). Ces symptômes moteurs sont fréquents, et ainsi, une méta-analyse de 2019 montre que 89% des sujets présentent des symptômes de rigidité (10). D'autres symptômes, non moteurs, peuvent apparaître comme une baisse de la capacité de mémoire, un ralentissement de la pensée, des troubles de l'attention, des troubles du transit, des troubles du sommeil, et une perte de motivation pouvant mener à un état dépressif. On peut noter aussi que ces symptômes non moteurs peuvent être accompagnés de fatigue, d'une baisse de l'odorat, de constipation, et d'un amaigrissement du sujet. Certains symptômes comme l'affection des cordes vocales entraînant des troubles et un défaut de la parole peuvent être également soulevés mais aussi des troubles de la déglutition.

Les symptômes non moteurs décrits précédemment peuvent précéder les symptômes moteurs de plus d'une décennie. Ces symptômes non moteurs deviennent gênants dans les derniers stades de la MP (11).

## **II. Étiologie de la maladie de Parkinson : facteurs génétiques et environnementaux**

L'étiologie de la maladie de Parkinson n'est pas encore élucidée, mais elle est probablement dans la grande majorité des cas multifactorielle, mettant en jeu des facteurs génétiques, environnementaux et leurs interactions (12).

L'âge est le premier facteur de risque de la maladie de Parkinson. Il faut d'ailleurs noter qu'avec le vieillissement physiologique, une réduction de la dopamine au niveau du striatum a été mise en évidence. On estime à 5% la perte neuronale physiologique par décennie (13)(14). Mais cette perte neuronale reste marginale comparativement à celle observée chez un patient parkinsonien comme l'affirme des études anatomiques (15).

La majorité des formes de la MP apparaît de manière sporadique et est d'étiologie multifactorielle puisque liée à des facteurs de risque génétiques et environnementaux et à leurs interactions. Il existe également de rares formes familiales dites monogéniques car liées à des mutations uniques affectant des gènes spécifiques. On estime que ces formes familiales rares monogéniques représentent 5 à 10% des cas (16).

## 1. Facteurs génétiques

A ce jour, 13 loci et 9 gènes ont été impliqués dans des formes familiales de la MP. Il a été décrit dans la littérature des formes autosomiques dominantes et des formes autosomique récessives de la MP (17) (18).

Les gènes impliqués dans les formes monogéniques de la maladie de Parkinson ont été classés sous la dénomination PARK (18).

Dans les **formes autosomiques dominantes**, les gènes SNCA (PARK1), PARK3, PARK4, PARK5 et LRRK2 (PARK8) sont formellement associés à la maladie de Parkinson.

Dans les **formes autosomiques récessives**, les gènes Parkine (PARK2), Pink2 (PARK6) et DJ-1 (PARK7) ont été identifiés. Les mutations de la Parkine représentent près de 50% des formes précoces de la maladie.

Nous détaillerons ci-dessous l'implication des gènes SNCA, LRRK2 et Parkine. D'autres gènes dont des mutations sont associés à un risque majoré de maladie de Parkinson sont liés aux voies mitochondriales telle que PINK1, DJ-1 et HTRA2. Nous ne les détaillerons pas dans cette thèse et nous invitons le lecteur à se référer à la revue « What Genetics Tells us About the Causes and Mechanisms of Parkinson's Disease » (19).

<b>PARK loci</b>	<b>Gene</b>	<b>Chromosome</b>	<b>Form of PD</b>	<b>Mutations</b>	<b>Origin</b>
PARK1	<i>SNCA</i>	4q21	AD	A30P, E46K, A53T	Greece and Italy
PARK2	<i>Parkin</i>	6q25.2–q27	AR J	Various mutations, exonic deletions, duplications and triplication	Japan
PARK3	Unknown	2p13	AD	–	Europe
PARK4	<i>SNCA</i>	4q21	AD	Duplication and triplication	Iowa
PARK5	<i>UCHL1</i>	4p14	AD and idiopathic	I93M and S18Y	Germany
PARK6	<i>PINK1</i>	1p35–p36	AR	G309D, exonic deletions	Italy
PARK7	<i>DJ-1</i>	1p36	AR and EO	Homozygous exon, deletion L166P	Europe
PARK8	<i>LRRK2</i>	12q12	AD and idiopathic	R1441C/G/H, Y1699C G2019S I2020T G2385R	Japan
PARK9	<i>ATP13A2</i>	1p36	Kufor–Rakeb syndrome and EO PD	Loss-of-function mutations	Jordan, Italy and Brazil
PARK10	Unknown	1p32	Idiopathic	–	Iceland

PARK loci	Gene	Chromosome	Form of PD	Mutations	Origin
PARK11	Unknown	2q36–q37	AD and idiopathic	–	North America
PARK12	Unknown	X	Familial	–	North America
PARK13	<i>HTRA2</i>	2p13	Idiopathic	A141S G399S	Germany

Tableau I. Causes génétiques de la maladie de Parkinson. AD, autosomique dominant; AR, autosomique récessif; J, juvénile; EO, apparition précoce (18).

### *i. Formes autosomiques dominantes*

- **SNCA (synuclein alpha) PARK1**

L'un des premiers gènes associés à une forme autosomique dominante de la maladie de Parkinson fut le gène SNCA (PARK1). Ce gène est localisé sur le chromosome 4q21 et code pour l'alpha-synucléine, la protéine retrouvée dans les corps de Lewy, dont la présence dans le cerveau des patients constitue un des critères de diagnostic anatomique essentiel dans la MP (20). Les agrégats immunoréactifs pour l'alpha-synucléine sont ainsi retrouvés chez les patients porteurs de mutations du gène SNCA, mais également dans les cas sporadiques de la maladie.

Des travaux plus récents suggèrent que la dopamine oxydée en quinones dans les neurones mélanisés pourrait se lier à l'alpha-synucléine, ce qui va permettre de stabiliser les oligomères d'alpha-synucléine et constituer leurs formes toxiques (21).

- **LRRK2 (leucine rich repeat kinase 2) (PARK8)**

Ce locus, PARK 8, situé sur le chromosome 12, 12p11.2-q13.1 a été décrit dans une famille japonaise qui présentait une maladie de Parkinson typique dopa-sensible à transmission autosomique dominante, avec une pénétrance incomplète (22). Ce locus contient le gène codant pour LRRK2, une protéine qui appartient à la famille Ras/GTPase. Des mutations au sein du gène LRRK2 ont ensuite été identifiées dans plusieurs familles européennes. Plus de 100 mutations ponctuelles faux-sens ont été décrites mais seules 7 ont démontré leurs causalités : N1437H, R1441C/G/H, Y16999C, G2019S, I2020T. La parkine intervient dans le processus d'ubiquitination permettant la dégradation de diverses protéines, dont l'alpha-synucléine (23).

Le phénotype clinique est celui d'une maladie de Parkinson typique. Cependant, des cas atypiques avec une dopa-résistance ont été décrits, associés à une démence précoce et une paralysie de la verticalité du regard.

*ii. Formes autosomiques récessives*

- **Parkine (PARK2)**

Une analyse de liaison a été réalisée dans les familles présentant un syndrome parkinsonien à début précoce, c'est-à-dire débutant avant l'âge de 40 ans, (représentant 10% des patients), et dans les formes juvéniles avant l'âge de 21 ans (très rares). L'étude génétique a conduit à cartographier sur le bras long du chromosome 6 un locus appelé PARK2. Le gène responsable appelé parkine, contient 12 exons, et a une taille particulièrement grande puisqu'il s'étend sur 1,5 million de paires de bases.

Le tableau clinique comporte un syndrome parkinsonien dopa-sensible, d'évolution lente sans trouble cognitif prédominant et avec une apparition précoce de dyskinésie.

La mutation du gène de la parkine est l'une des causes majeures des formes juvéniles selon l'étude de Lücking et al (24). Il en ressort que la mutation du gène est l'une des causes majeures des formes juvéniles de maladie de Parkinson aussi bien pour les formes familiales autosomiques récessives que pour les formes sporadiques (18).

## **2. Facteurs environnementaux**

D'autres travaux montrent que les facteurs environnementaux participent à la pathogénèse de la maladie de Parkinson. L'exposition aux pesticides a, en particulier, été associée à la maladie de Parkinson. D'après une méta-analyse le risque de maladie de Parkinson est environ 1,6 fois plus élevé chez les personnes exposées aux pesticides au cours de leur vie (25). De nombreuses études évoquent la possibilité d'une intoxication potentielle par des insecticides MBTP, pesticides, herbicides (26)(27).

À l'inverse, les sujets soumis à des substances comme la nicotine ou la caféine sont souvent moins atteints par la MP. Ces substances se sont avérées protectrices sans que l'on connaisse encore le mécanisme (28)(29).

L'étiologie de la maladie de Parkinson n'est pas encore élucidée. Mais elle est probablement dans la grande majorité des cas multifactorielle, mettant en jeu des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux et leurs interactions. On peut conclure que les formes génétiques sont présentes dans les cas de début précoce, et les causes environnementales dans les formes les plus tardives. Les facteurs de risque doivent être mis en balance avec l'effet protecteur de certaines substances vue précédemment.

### III. Épidémiologie

Comme nous l'avons précédemment précisé, la maladie de Parkinson est la deuxième maladie de type neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. La maladie de Parkinson atteint 160 000 personnes en France. Son incidence est d'environ 15 pour 100 000 habitants par an. Du fait de l'augmentation de l'espérance de vie de la population française, le nombre de personnes souffrant de maladie neurodégénérative augmentera dans les années à venir (30). L'âge moyen de découverte se situe entre l'âge de 44 ans et 66 ans. Le risque d'avoir la maladie augmente avec l'âge. Ainsi la maladie de Parkinson affecte 1 à 2% des adultes de plus de 65 ans et 4% des adultes de plus de 80 ans. Cependant, chez 15% des personnes atteintes de la maladie de Parkinson, la maladie a débuté avant l'âge de 40 ans (début précoce) voir avant 20 ans (début juvénile). Il faut noter également que la maladie de Parkinson est environ 1,5 fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (25). Le risque de mortalité est plus élevé chez les personnes atteintes de la MP par rapport à la population générale. L'impact de la mortalité est plus important chez les femmes comme le montre une étude sur une cohorte de 131 418 cas, suivie entre 2009 et 2015 (30).

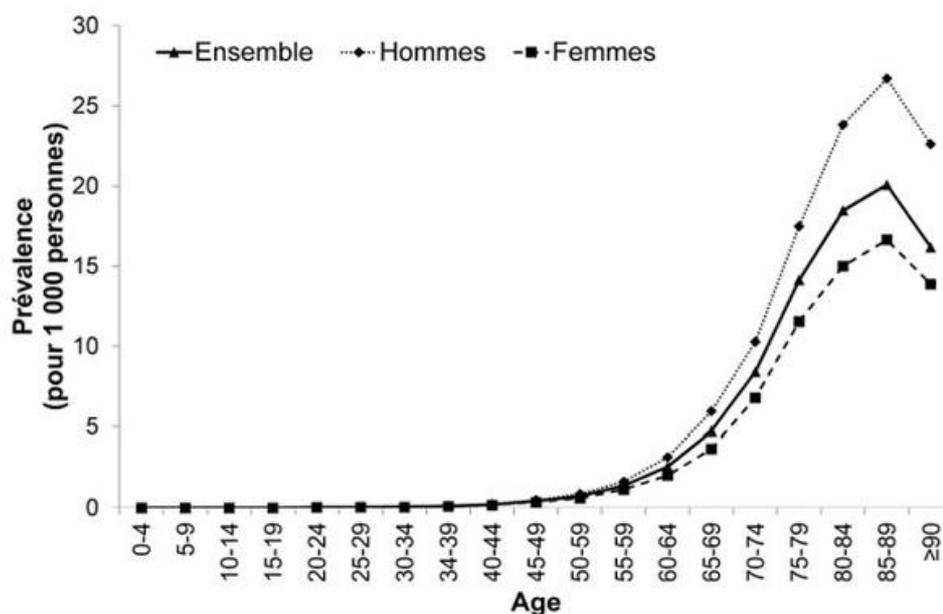


Figure I.III.1 : Prévalence de la maladie de Parkinson en France en 2015 par âge et par sexe (30).

#### IV. Symptomatologie

La conférence de consensus sur la MP, organisée par la Fédération Française de neurologie en 2000, montre l'intérêt de la démarche clinique d'observation et d'évaluation. Celle-ci reste encore déterminante en terme de qualité des résultats thérapeutiques (4).

Cette clinique se fait principalement à travers les signes moteurs que nous détaillerons, mais aussi à travers les signes non moteurs.

L'objectif de l'examen clinique est d'authentifier l'existence d'un syndrome parkinsonien asymétrique, non iatrogène, et de différencier une maladie de Parkinson d'une autre cause de syndrome parkinsonien par la recherche d'absence de réponse prolongée au traitement dopaminergique.

On observe une progression rapide avec des chutes précoces, des signes d'atteinte cognitive, d'atteinte pseudobulbaire telle que la dysarthrie et la dysphagie. On peut aussi observer des signes de dysautonomie tels qu'une incontinence urinaire, une hypotension orthostatique sévère, un syndrome cérébelleux, une atteinte pyramidale, des troubles oculomoteurs, et des signes corticaux comme l'apraxie, l'aphasie, l'astéréognosie ou encore des myoclonies.

## **1. Arguments principaux du diagnostic et investigation**

**Les arguments principaux sont :**

- L'apparition progressive d'une bradykinésie, associée à une rigidité et un tremblement de repos caractéristique ;
- Une asymétrie de la symptomatologie parkinsonienne ;
- Un examen neurologique normal ;
- Une absence de facteur iatrogène explicatif.

Le diagnostic de la maladie de Parkinson est clinique et ne nécessite pas d'examen complémentaire sauf chez des sujets de moins de 40 ans. Pour les sujets de moins de 40 ans, une IRM cérébrale et un bilan du cuivre sont faits afin d'exclure une maladie de Wilson, en cas de doute sur le diagnostic avec un tremblement essentiel, une scintigraphie au DATSCAN ou PET à la fluoro-dopa peut être indiquée. Ces examens ne sont pas justifiés devant un syndrome parkinsonien typique, ni pour évaluer le suivi. Cette indication doit être posée par le spécialiste.

Pour que le diagnostic soit confirmé, il faut observer une nette réduction des signes moteurs à l'instauration du traitement dopaminergique.

## **2. Diagnostics différentiels**

Il faut exclure le syndrome parkinsonien iatrogène, le syndrome parkinsonien dégénératif atypique, le syndrome parkinsonien vasculaire, et également la maladie de Wilson (31).

### 3. Caractéristiques des signes moteurs et non moteurs

#### *i. Signes moteurs :*

- **Tremblement**

Dès le début de la maladie, les tremblements n'apparaissent que dans certaines postures : soit lorsque qu'il y a un relâchement musculaire partiel, soit après une mobilisation du muscle ou soit pendant la marche. A contrario, la contraction musculaire entraîne un arrêt des tremblements. Il faut ajouter que le stress a une composante significative puisqu'il entraîne une aggravation des tremblements.

Les tremblements sont répartis de façon unilatérale et siègent dans la plupart des cas aux extrémités (les mains et les pieds). Le tremblement proximal quant à lui, est possible mais revêt d'un caractère plus invalidant (4).

Par la suite, on aperçoit un développement de certains troubles : troubles posturaux, émergences de déformations articulaires pseudo-rhumatismales à la main ou au pied, atteinte rachidienne possible avec cyphose et inflexion latérale, troubles de la marche plus importants ainsi que de la parole, apparition de « freezing » (blocage) ou interruption du déclenchement de la marche. Chez le parkinsonien, la marche est caractérisée par un démarrage lent avec une réduction de la longueur du pas et un corps penché vers l'avant afin de déplacer son centre de gravité (4).

- **Rigidité**

Comme les tremblements, la rigidité est également asymétrique au début de la MP. Principalement où siège le tremblement, cette rigidité va entraîner des postures dystoniques, prédominant sur les muscles fléchisseurs. La rigidité correspond à une augmentation du tonus musculaire, coexistant avec un tremblement de repos. Cette résistance est en général homogène et continue, réalisant un phénomène de « roue dentée ». Comme pour les tremblements, le stress est un facteur aggravant de la rigidité.

- **Akinésie**

Il existe également un phénomène d'akinésie, qui se traduit par des difficultés à initier les mouvements, un ralentissement et une réduction de l'amplitude des gestes (4).

- **Trouble de la posture et de la coordination posture-mouvement**

#### Modification posturale

La modification posturale résulte de l'hypertonie qui prédomine principalement sur les muscles fléchisseurs. Lors de la station debout, la tête et le tronc sont inclinés en avant, les épaules en antéposition, les avant-bras en demi-flexion et pronation, les coudes légèrement écartés, les hanches et les genoux légèrement fléchis comme nous pouvons le voir sur la photo ci-dessous (4).



Figure 1.IV.1 : Attitude générale en flexion (23).

## Trouble de la coordination posture mouvement

Les troubles de la coordination en début de pathologie sont peu marqués à l'inverse de l'écriture. On observe en début de maladie, une écriture micrographique, mais lisible, majorée si le côté atteint correspond à la main dominante. Des douleurs musculaires de l'avant-bras peuvent aussi apparaître lors de l'écriture (4).

### *ii. Signes non moteurs :*

Il est décrit des phénomènes sensitifs et douloureux, souvent liés à l'hypertonie localisée, s'exprimant sous la forme de paresthésies, de sensations de serrement entraînant parfois des douleurs musculaires de type crampes, soit de douleurs plus diffuses et continues. Ces douleurs sont plus généralement présentes dans les membres inférieurs que supérieurs. Des douleurs responsables d'une présentation « pseudo-rhumatologique » rendent son diagnostic difficile d'autant que le tremblement peut être absent. Le phénomène « des jambes sans repos » peut être inaugural caractérisé par sa survenue nocturne (4).

Un trouble olfactif peut intervenir très fréquemment en début de maladie mais constitue rarement un signal d'appel (32).

Des troubles psychiques peuvent être observés en début de maladie, se caractérisant par de l'anxiété ou de la dépression (33). L'anxiété se manifeste par épisode (attaque de panique par exemple), pouvant aller jusqu'à une dépression plus permanente. Une méta-analyse estime à 50% la fréquence de dépression chez le patient parkinsonien (34). La dépression est un symptôme précoce et indépendant de l'état moteur dans la maladie de Parkinson.

## **V. Physiopathologie de la maladie de Parkinson**

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative résultant d'une dégénérescence des neurones dopaminergiques. Cette dégénérescence neuronale

est surtout observée pour certains neurones de la substance noire, qui se situe dans le tronc cérébral à la base du cerveau. Les neurones de la substance noire exercent à l'état normal une stimulation dopaminergique pulsatile sur les neurones du striatum. La dépigmentation de cette structure est visible macroscopiquement, comme cela est illustré dans la figure I.V.1. L'examen microscopique révèle quant à lui une perte neuronale associée à une gliose modérée (35).

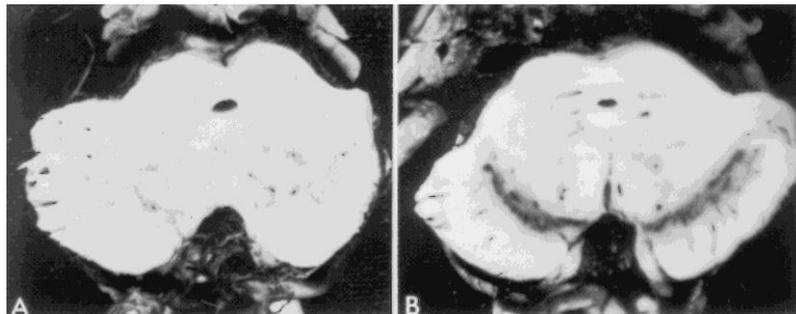


Figure I.V.1 : Dépigmentation du locus niger dans un cas de maladie de Parkinson (a) et comparaison avec un locus niger normal (b) (d'après R. Escourolle et J. Poirier, 1977) (35)

En effet, on observe des indices de stress oxydatif dans la substance noire des patients qui traduit une augmentation de la peroxydation des lipides et du taux de fer, mais aussi par une diminution du glutathion réduit et un déficit spécifique de l'activité complexe I mitochondrial (36). Là où les neurones dopaminergiques sont sensibles au stress oxydatif par la présence de mitochondrie.

Les lésions des neurones dopaminergiques prédominent dans les régions nigrales, les plus pauvres en environnement astroglial (qui contient du glutathion peroxydase, un système enzymatique de protection), mais aussi les plus riches en neuromélanine (témoin de l'auto oxydation de la dopamine) et en mitochondrie (par le risque de production de O<sub>2</sub><sup>-</sup>) et remarqué également par la présence de superoxyde dismutase (témoin de la présence de radicaux libres) (37).

Les différents neurones de ces régions sont à la base de la synthèse des catécholamines. Leurs disparitions entraînent donc une baisse de la production des catécholamines notamment de la dopamine dans le striatum. Cette baisse des catécholamines s'accompagne donc d'une augmentation des symptômes du patient.

Leurs dégénérescences entraînent une interruption progressive de la voie nigro-striée et donc une désafférentation du striatum. Les études montrent que le degré de sévérité de la maladie est corrélé avec la perte des cellules nerveuses dans cette région.

La physiopathologie de la maladie de Parkinson pourrait ainsi être résumée par le lien de causalité entre la déplétion en dopamine du striatum (putamen et noyau caudé) et l'apparition de manifestations cliniques comme la triade parkinsonienne (tremblement, rigidité, et akinésie). Cette dégénérescence des neurones est associée à la présence de corps de Lewy. Les corps de Lewy sont des amas pathogènes formés par une protéine : l'alpha-synucléine. Cette protéine, l'alpha-synucléine, est présente chez le sujet sain, mais elle se présente sous forme d'agrégats chez le sujet parkinsonien.

Dans ses zones de projection, la dopamine est active sur cinq récepteurs caractérisés en deux sous-famille (sous famille D1 et sous famille D2) en se couplant à des récepteurs membranaires spécifique qui appartiennent à la famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à une protéine G :

- La sous famille D1 comprend les récepteurs D1 et D5 ;
- La sous famille D2 comprend les récepteurs D2, D3 et D4.

Ces cinq récepteurs, D1 à D5, sont caractérisés par leurs diversités en termes de signaux de transduction, de localisation, de pharmacologie, de rôle fonctionnel et de régulation. Chaque récepteur a sa propre particularité. Cela entraîne des implications différentes en terme de physiopathologie ou de pharmacologie des affections neuro psychiatriques déterminées par des anomalies de la transmission dopaminergique (38).

## VI. Physiologie de la dopamine

### 1. Dopamine

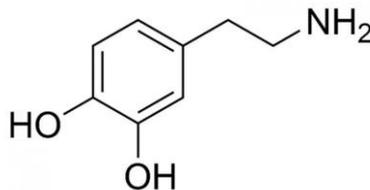


Figure I.VI.1 : Dopamine

La dopamine est une molécule appartenant à la famille des catécholamines. Les catécholamines sont des composés organiques structurés avec un noyau catéchol et une fonction amine ayant un rôle de neurotransmetteur ou de neurohormone du système nerveux autonome sympathique (39).

En thérapeutique humaine, les catécholamines sont essentiellement utilisées pour leur action sur le système cardiovasculaire ou sur le système nerveux central (SNC) (39).

La fonction de neurotransmetteur de la dopamine a été découverte en 1958 par Arrid Carlsson et Nils Ake Hillarp, bien après la première synthèse par George Barger et James Ewans en 1910. La dopamine fonctionne donc comme un neurotransmetteur impliqué dans le contrôle moteur, l'attention, les fonctions exécutives mais également dans la motivation, la récompense, et l'excitation (40). Elle joue plusieurs rôles variés notamment dans le SNC comme nous venons de le voir, mais également dans les systèmes circulatoire, rénal, digestif et immunitaire (40).

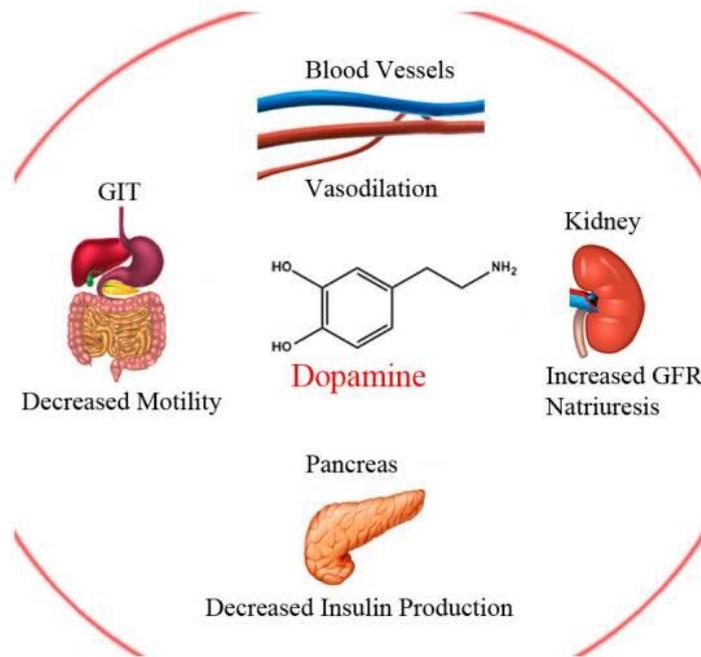
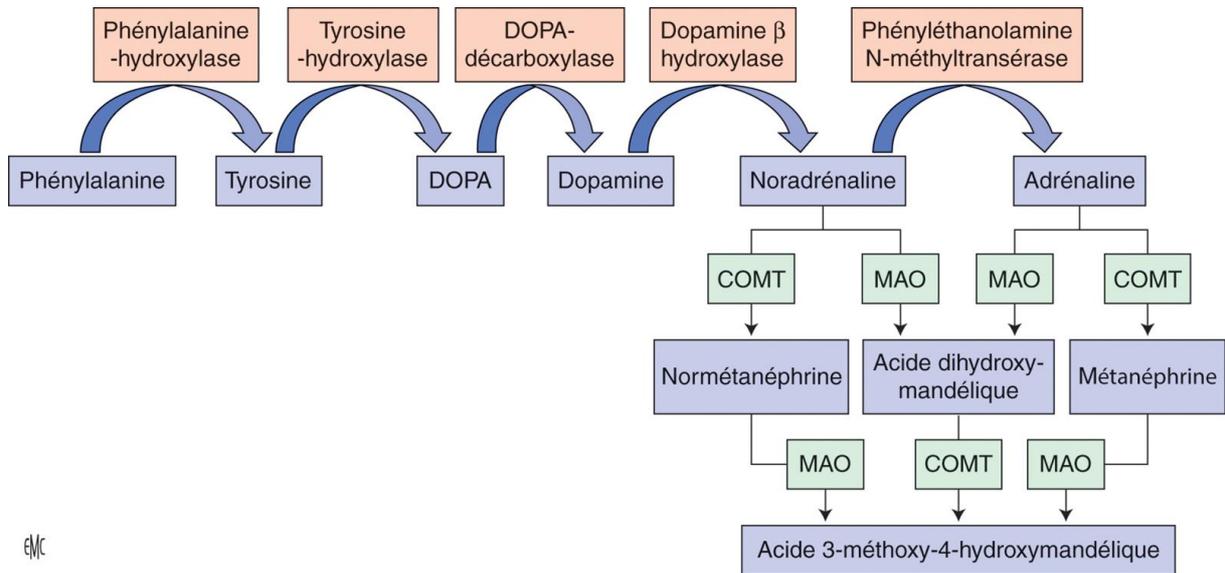


Figure I.VI.2 : Actions périphériques de la dopamine (40).

Dans le SNC, la dopamine joue le rôle de pierre angulaire dans le contrôle du mouvement et des émotions.

## 2. Métabolisme



EMC

Figure I.VI.3 : Transformation de la Phénylalanine en Acide 3-méthoxy-4-hydroxymandélique.

La synthèse de la dopamine se fait à travers la biosynthèse des catécholamines :

- Dopamine
- Noradrénaline
- Adrénaline

La synthèse des catécholamines nécessite deux acides aminés essentiels, la phénylalanine et la tyrosine. Ces deux acides aminés proviennent soit de l'alimentation, soit de la transformation de la phénylalanine en tyrosine par la phénylalanine hydroxylase (39).

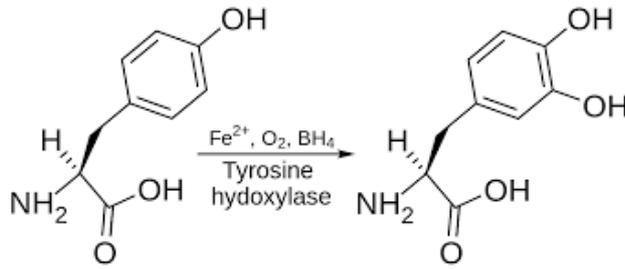


Figure I.VI.4 : Transformation de la tyrosine en lévodopa.

**La première étape** consiste en la transformation de la tyrosine en lévodopa, précurseur de la dopamine sous l'action de la tyrosine hydroxylase.

L'action de la tyrosine hydroxylase, représente l'enzyme spécifique commune à la production de l'ensemble des catécholamines, elle est exprimée par tous les neurones qui produisent et utilisent ces neurotransmetteurs. La lévodopa, produit intermédiaire, n'est pas considérée comme un neurotransmetteur, elle est obtenue par hydroxylation de la L-tyrosine en L-dihydrophénylalanine (lévodopa) par la tyrosine-hydroxylase présente dans le cerveau (41) comme nous pouvons le voir ci-dessus dans la figure VI.2.2.

C'est une réaction lente, et l'apport de tyrosine dans les compléments alimentaires n'augmente pas la sécrétion de dopamine puisque la tyrosine est en apport suffisant et la tyrosine hydroxylase est généralement saturée.

Cette réaction fait également intervenir des coenzymes comme le fer, l'oxygène et la tétrahydrobioptérine.

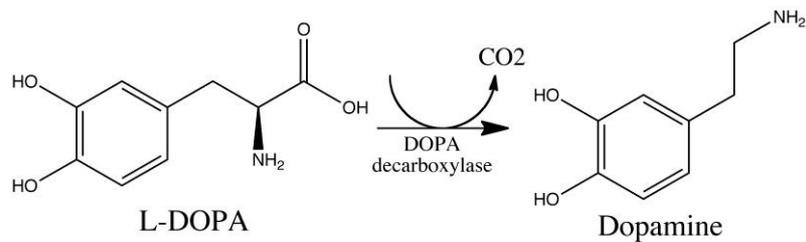


Figure I.VI.5 : Transformation de la lévodopa en dopamine.

**La deuxième étape**, elle aussi cytoplasmique, est permise grâce à la dopa-décarboxylase.

La dopa-décarboxylase, permet la décarboxylation de la lévodopa en dopamine. À la différence de la tyrosine-hydroxylase, la dopa-décarboxylase n'a pas de spécificité de substrat, elle peut, en plus de permettre la décarboxylation de la lévodopa en dopamine, permettre la décarboxylation d'autres acides aminés aromatiques (41). La dopa-décarboxylase se retrouve dans les cellules hépatique, rénales, les neurones sérotoninergiques.

Nous le verrons plus tard, mais cette étape constitue une cible pharmacologique, appelée inhibiteur de la dopa-décarboxylase. Cette cible pharmacologique permet à la lévodopa de ne pas être décarboxylée en dehors de la BHE, et donc de permettre un passage de lévodopa plus important au niveau cérébral.

Dans le traitement de la MP, la lévodopa n'est pas administrée seule. En effet la dopamine peut être métabolisée par une enzyme, la dopa-décarboxylase, présente dans différents organes. La lévodopa sera alors associée à des inhibiteurs de la dopa-décarboxylase afin de passer la BHE et sera ensuite métabolisée dans le cerveau en dopamine afin d'agir sur les récepteurs de la dopamine et avoir un effet sur les symptômes du patient (41).

Dans les neurones dopaminergiques, la cascade activatrice s'arrête là. Après la synthèse de dopamine, s'inscrivent deux étapes dans la biosynthèse des catécholamines que nous ne détaillerons pas. Une étape de beta-hydroxylation de la

dopamine en noradrénaline et une étape de N-méthylation de la noradrénaline en adrénaline (41).

### 3. Catabolisme

L'ensemble des catécholamines est inactivé par la combinaison successive de deux enzymes, la monoamine oxydase (MAO), et la cathéchol-O-méthyltransférase (COMT), et par l'action du transporteur de la dopamine (DAT). La métabolisation de la dopamine conduit à la formation d'acide homovanillique (HVA) et d'acide dihydroxyphényl acétique (DOPAC) qui sont excrétés (41).

#### - La MAO

- Cette MAO catabolise les molécules en les oxydant par la substitution de la fonction acide carboxylique.

2 types de MAO :

La MAO-A

Impliquée dans la dégradation de la noradrénaline et de l'adrénaline

La MAO-B

Impliquée dans la dégradation de la dopamine.

Ces 2 enzymes sont des cibles pharmacologiques que nous ne détaillerons pas,

- Les inhibiteurs de la MAO-A utilisés dans la dépression
- Les inhibiteurs de la MAO-B utilisés dans le traitement de la MP, comme la Sélégiline ou la Rasagiline.

#### - La COMT catalyse la méthylation de la fonction hydroxyle du cycle benzénique en méta de la chaîne carbonée.

Cette enzyme est également une cible pharmacologique que nous ne détaillerons pas,

- L'inhibiteur de la COMT, l'entacapone utilisé dans le traitement de la MP.

## 4. Stockage/libération/recapture

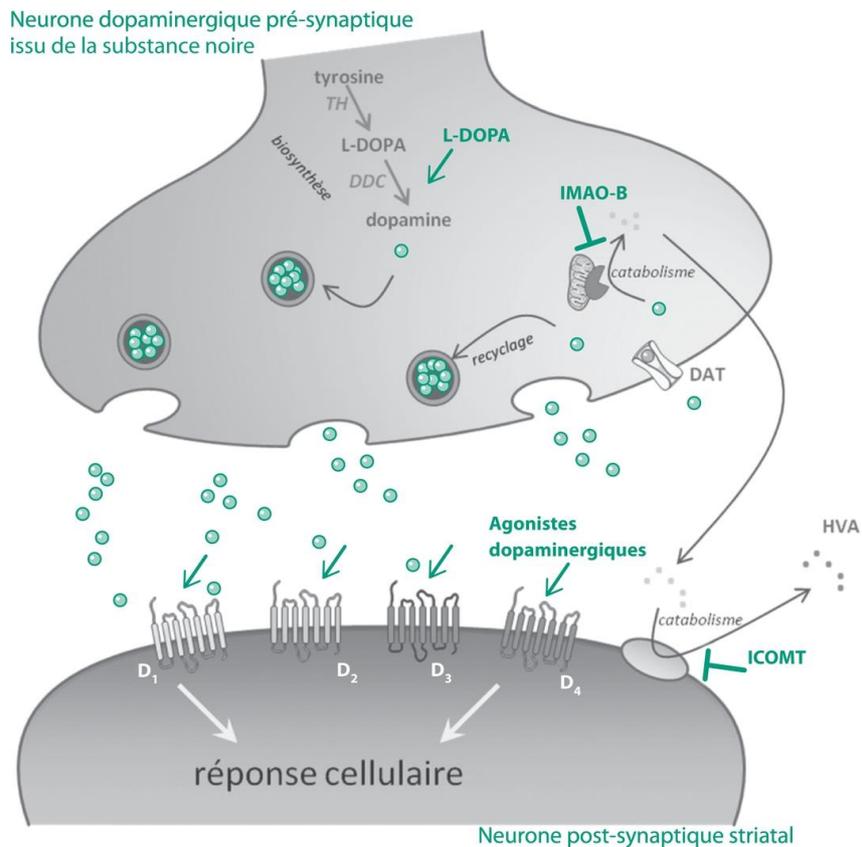


Figure I.VI.6 : Stockage, libération et recapture de la dopamine (42).

La dopamine cytosolique est concentrée dans des granules de stockage par des transporteurs appelés : vesicular monoamine transporter (VAMT).

Les VAMT sont des transporteurs communs à toutes les monoamines : les VAMT-1 et VAMT-2 qui concentrent la dopamine dans des vésicules synaptiques.

La libération de ces vésicules contenant de la dopamine vers la fente synaptique se fait par exocytose calcium dépendante. Elle est fonction des caractéristiques de décharge des neurones et de l'influence des autorécepteurs et hétérorécepteurs présynaptiques présents sur la terminaison dopaminergique.

Une fois libérée, une partie de la dopamine est recapturée par un transporteur sélectif (dopamine transporter) appartenant à la famille des récepteurs à 12 hélices,

comme illustré ci-dessous, figure VI.4.2. Jusqu'à 80% de la dopamine peut être recapturée.

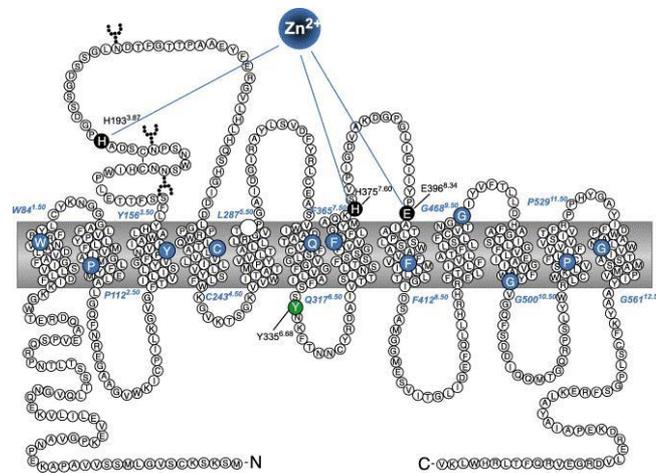


Figure I.VI.7 : Dopamine transporter, appartenant à la famille des récepteurs à 12 hélices.

## 5. Localisation de la dopamine

Il faut différencier la dopamine périphérique et la dopamine centrale :

- Au niveau central, la dopamine joue un rôle de neurotransmetteur ;
- Au niveau périphérique, la dopamine joue un rôle paracrine.

Dans les deux cas, la dopamine reste un précurseur de la noradrénaline et de l'adrénaline, à la fois dans les neurones post-ganglionnaires présents dans le système sympathique et à la fois dans les cellules chromaffines de la médullosurrénale permettant d'avoir des effets inotropes et chronotropes sur le cœur, avec une redistribution du débit sanguin selon les muscles et les organes concernés.

Au niveau du SNC, 3 groupes de neurones dopaminergiques synthétisent, stockent et libèrent de la dopamine (43) :

- **La voie nigrostriée**

La voie nigrostriée est la voie majeure, elle représente 80% des neurones dopaminergiques centraux et contrôle la motricité automatique. Les neurones partent de la pars compacta inclus dans la substance noire « nigro » et se projette dans le striatum « striée » et les ganglions de la base. Cette voie nigrostriée appartient au système extrapyramidal et intervient donc dans les fonctions motrices.

De ce fait la diminution de dopamine entraîne donc des troubles de la motricité que l'on a vu précédemment et qui définissent la triade parkinsonienne (44).

- **La voie mésocorticolimbique**

- **La voie mésolimbique**

La voie mésolimbique est formée par les projections des neurones provenant de l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale en direction de différentes régions du système limbique : le noyau accumbens, le cortex piriforme, les noyaux du septum latérale et l'amygdale. Cette voie serait à l'origine des symptômes non moteurs et interviendrait dans la régulation de la vie émotionnelle et dans le contrôle de la motivation (44).

- **La voie mésocorticale**

La voie mésocorticale est formée par les projections des neurones situés dans l'aire tegmentale en direction des cortex ventraux et frontaux. Cette voie est impliquée dans la concentration et la mémoire (44).

- **La voie tubéroinfundibulaire**

La voie tubéroinfundibulaire est formée par la projection des corps cellulaires qui proviennent de l'hypothalamus en direction de l'hypophyse. Cette voie joue un rôle

hormonal, notamment via la voie sanguine. Elle régule, en effet, la libération de prolactine par les cellules lactotropes de l'hypophyse antérieure. L'inhibition de cette voie par la dopamine empêche la lactation (44).

## 6. Récepteur à la dopamine

Comme vue précédemment, la dopamine est un agoniste de 5 sous-types de récepteurs centraux ou périphériques.

La dopamine exerce ses effets en se couplant à des récepteurs membranaires spécifiques. Ces récepteurs appartiennent à la famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires de nature hélicoïdale reliés entre eux par des domaines intra et extracellulaires, couplés à une protéine G (38).

Ces récepteurs couplés à la protéine G ont en commun l'existence de sept domaines transmembranaires, une terminaison N-terminale extracellulaire et une terminaison C-terminale intracellulaire formant trois boucles intracellulaires et trois boucles extracellulaires. L'élément structural central est constitué de sept domaines transmembranaires, ces sept domaines se présentent sous forme d'hélice, comme nous pouvons le voir sur la figure ci-dessous II.6.1. Ces domaines sous forme d'hélice adoptent une position particulière en barillet autour d'un axe central, plus ou moins profonde selon le récepteur, et qui fait partie du site de liaison aux agonistes (45).

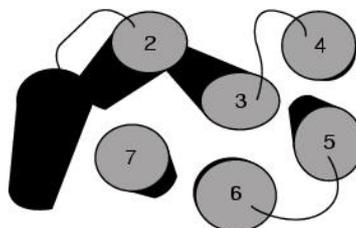


Figure I.VI.8 : Récepteur à 7 domaines transmembranaires

La deuxième et troisième boucle intracellulaires jouent un rôle clé dans l'activation des protéines G (45).

Ces récepteurs sont regroupés en famille, selon leur analogie de structure et leurs sites d'interactions avec les ligands agonistes. Les récepteurs à la dopamine appartiennent au groupe A de la famille 1.

Les boucles extracellulaires sont de taille modeste, la première et la deuxième sont reliées par un pont disulfure. Le site d'interaction entre la dopamine et le récepteur se situe au niveau des hélices au sein de la membrane. La liaison de la dopamine au récepteur entraîne une modification de la disposition des hélices transmembranaires, l'une par rapport à l'autre. C'est ce changement de conformation qui permet l'interaction du récepteur avec les protéines G trimériques et l'activation des voies de transduction.

Les récepteurs dopaminergiques ont été isolés et caractérisés en deux sous familles sur leur base de propriétés biochimique et pharmacologique,

- La sous famille D1 comprend les récepteurs D1 et D5 ;
- La sous famille D2 comprend les récepteurs D2, D3 et D4 (43).

Chaque sous-type de récepteur à la dopamine allant de D1 à D5 est codé par des gènes distincts, ils sont caractérisés par leur diversité en terme de signaux de transduction, de localisation, de pharmacologie, de rôles fonctionnels et de régulation.

Ces différences tendent à des applications différentes, en terme de physiopathologie, ou de pharmacologie, dans le traitement des anomalies neuropsychiatriques déterminées par des anomalies de la transmission dopaminergique (31).

Les récepteurs D1 stimulent l'adénylate cyclase, tandis que les récepteurs D2 l'inhibent (protéine Gi) (43)(44).

- Pour reprendre, les récepteurs D1 activés augmentent les concentrations d'AMPc, activent la phospholipase A ce qui entraîne une diminution de la conductance potassique entraînant la dépolarisation de la cellule et l'active par une dépolarisation du potentiel d'action.
- Les récepteurs D2 post-synaptiques entraînent une inhibition de l'adénylcyclase. Cette inhibition de l'adénylcyclase diminue les concentrations en AMPc, inactive donc la phosphokinase A, entraîne une augmentation de la conductance potassique et inactive la cellule par

baisse du potentiel d'action lors de l'hyperpolarisation de la cellule. Ces récepteurs D2 post-synaptiques se situent dans l'antépophyse et sont responsables de l'action inhibitrice de la dopamine sur la sécrétion de prolactine par les cellules lactotropes.

Dans les neurones dopaminergiques se trouvent également des récepteurs présynaptiques présent dans la voie nigriostriée. Les récepteurs présynaptiques jouent un rôle d'autorécepteur exerçant un rétrocontrôle négatif sur la libération de la dopamine. De la même façon, ils inactivent la phosphokinase A, entraînent une diminution de l'influx en calcium et entraînent donc une diminution de l'exocytose. Ils sont présents dans l'area postrema, dépourvue de barrière hématoencéphalique. Les agonistes dopaminergiques, lorsqu'ils sont utilisés, vont stimuler ces récepteurs et vont être responsables de nausées, vomissements.

Ces nausées et vomissements peuvent être contrôlés par l'adjonction de Dompéridone MOTILIUM\*, antagoniste dopaminergique ne sachant pas passer la BHE.

## Partie II : Prise en charge de la maladie de Parkinson

### I. Traitements médicamenteux

Comme vu précédemment, dans cette thèse nous allons nous intéresser à deux options thérapeutiques :

- Les traitements dopaminergiques par l'apport de lévodopa ;
- Les traitements par agonistes dopaminergiques.

Il est important pour le Pharmacien d'officine de connaître la iatrogénie des différents traitements afin de pouvoir prévenir, expliquer et rassurer le patient, et de faire comprendre au patient l'importance de l'observance. Le Pharmacien doit aussi expliquer au patient ces potentiels effets iatrogènes qui peuvent avoir un effet sur l'observance et la vie du patient et a fortiori de son entourage.

Le déficit en dopamine striatale a été découvert pour la première fois dans le cerveau en post mortem en 1960 chez des patients atteints de la MP (46). Cette observation fut le point de départ d'une thérapie de remplacement de la dopamine par une introduction de haute dose de lévodopa en 1969. Cette introduction de lévodopa a révolutionné le traitement de la maladie de Parkinson.

Depuis ce traitement, des tentatives sont faites pour améliorer l'efficacité de la lévodopa et de réduire les complications motrices par un apport de dopamine ou de stimulation dopaminergique (46).

Au début des années 1960, des chercheurs ont commencé à expérimenter l'introduction de lévodopa chez des patients atteints de la maladie. Et c'est en 1973 que Olivier Sacks a décrit le déblocage de ces patients lors de l'administration de doses plus importante de lévodopa (47).

Le mécanisme des principaux symptômes moteurs de la MP est l'épuisement de la dopamine striatale due à la perte de neurone dopaminergique dans le système nerveux. L'administration de dopamine a été une avancée majeure dans le

traitement de la MP. Depuis, de multiples cibles supplémentaires pour les thérapies dopaminergiques ont été identifiées. La lévodopa est le traitement de référence de la maladie de Parkinson. La plupart des patients ont recours à la lévodopa au cours de l'évolution de la maladie afin d'en diminuer les symptômes. Il est à noter que si la lévodopa est le traitement de référence, l'utilisation d'un traitement par inhibition de la dégradation de la dopamine est également utilisé (11).

La prise en charge de la MP repose donc sur le remplacement de la dopamine. Pour conclure, l'introduction de lévodopa reste le traitement de référence auquel on associe les agonistes dopaminergiques ou des inhibiteurs du métabolisme de la dopamine (48).

À ce jour, aucun traitement n'est capable de stopper ou même de ralentir la progression de la MP. Cependant, le recours à des traitements de seconde ligne peut être mis en place pour rétablir la stimulation continue de médicament dopaminergique à l'aide de dispositifs médicaux. Mais ceci n'est pas l'objet de cette thèse (48). Le traitement pharmacologique commence dès lors que les symptômes deviennent invalidants. Les traitements et leurs optimisations sont nécessaires pour retarder les complications motrices iatrogènes que nous verrons plus tard (fluctuations et dyskinésies) (48).

## **1. Annonce**

Il faut informer le patient et son entourage des différents choix thérapeutiques possibles que nous expliquerons plus tard dans ce travail. L'annonce est une étape clef sur le plan psychologique notamment, la MP étant justement perçue comme une maladie invalidante.

Il faut apporter au patient les perspectives possibles, et lui expliquer l'intérêt des traitements sur la symptomatologie. Cela permet au patient, durant la phase de *novu et lune de miel*, de connaître l'existence de la formes lente et l'épargne relative des fonctions mentales pendant les premières années après l'annonce. Cela permet ainsi au patient de conserver une qualité de vie familiale et socioprofessionnelle.

## 2. Schémas thérapeutiques

A ce jour, il n'existe pas de médicament neuro-protecteur, capable de ralentir ou de stopper l'évolution de la maladie (49). Le traitement initial vise à restaurer la transmission dopaminergique.

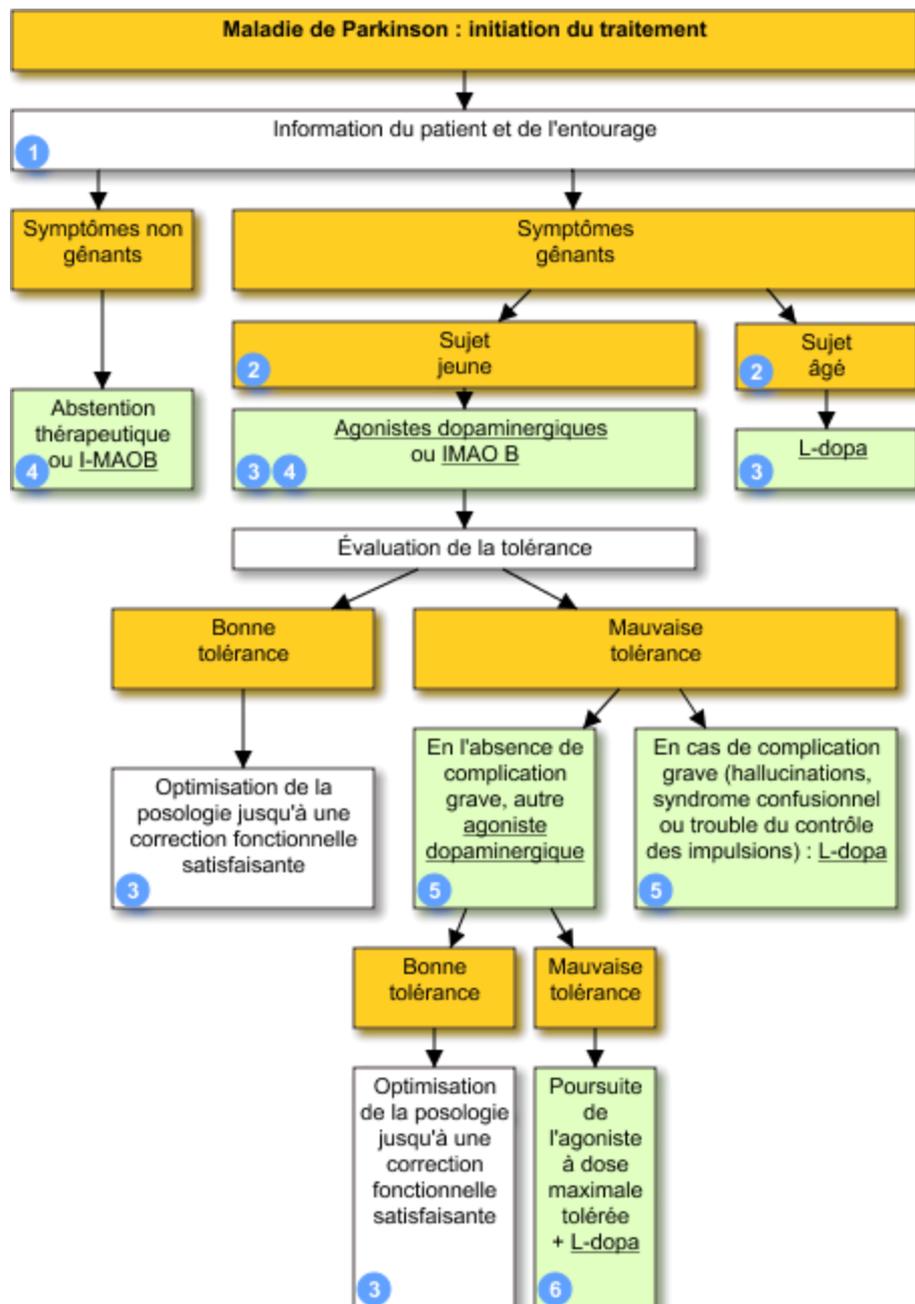


Figure II.I.1 : Recommandations du VIDAL de la prise en charge du parkinsonien.

La prise en charge thérapeutique dépend de l'âge du patient et des symptômes à contrôler. Il est, en effet, conseillé dans le choix thérapeutique de choisir la lévodopa chez le sujet de plus de 70 ans et a contrario les agonistes dopaminergiques chez les sujets de moins de 60 ans (50). Entre 60 et 70 ans, le choix thérapeutique sera variable en fonction de l'état général du patient (51).

Dans tous les cas, le choix du traitement doit se faire de manière transparente, en ayant expliqué au patient les avantages et les inconvénients de chaque stratégie. La balance bénéfices/risques mise en place pourra être modifiée progressivement en fonction de la gêne fonctionnelle. Des exercices physiques réguliers tels que la marche ou la kinésithérapie sont dans tous les cas préconisés (51).

Il faut rappeler que la maladie de Parkinson est caractérisée par une réponse bénéfique claire au traitement de la lévodopa (52).

## **II. La lévodopa**

La lévodopa est le traitement de référence de la MP, soutenue par des preuves solides et des décennies de pratique clinique. Cependant, l'administration prolongée de lévodopa est associée à des complications motrices, notamment des dyskinésies et des fluctuations motrices (53).

### **1. Association avec les inhibiteurs de DOPA-décarboxylase périphérique**

Les spécialités contenant de la lévodopa sont aux nombres de quatre :

- MODOPAR®, MODOPAR LP® (Bensérazide + Lévodopa)
- CORBILTA® (Carbidopa + Entacapone + Lévodopa)
- SINEMET®, SINEMET LP® (Carbidopa + Lévodopa)
- STALEVO® (Carbidopa + Entacapone + Lévodopa)

Chaque spécialité contenant de la lévodopa est associée à un inhibiteur de la DOPA-décarboxylase.

Dénomination commune internationale DCI	Noms commerciaux	Dosage disponible	Posologie	Moment de prise
Bensérazide + Lévodopa	Modopar®	Gélules à 50/12,5 ; 100/25 et 200/50mg	Posologie progressive	30 min avant les repas ou 2h après
	Modopar® LP	Comprimé à 100/25	Si fluctuation	Ne pas croquer ni l'ouvrir
	Modopar® dispersible	Comprimé à 100/25	Posologie progressive	Dissous dans 25/50 ml d'eau. A boire dans les 30 min.
Carbidopa + Lévodopa)	Sinemet®	Comprimés à 100/10 et 250/25mg	Posologie progressive	A la fin du repas ou avec un peu de nourriture
	Sinemet® LP	Comprimés à 100/25 et 200/50mg	Si fluctuation d'activité	
	Duodopa®	Gél intestinal à 20/5 mg/mL	Si fluctuation d'activité et dyskinésie	Maximum 24h, Bolus le matin et à 16h, dose d'entretien à l'aide d'une pompe. Max : 24H
Carbidopa + Entacapone + Lévodopa	Stalevo® Corbilta®	Comprimés à 50/12,5/200 ; 75/18,75/200 ; 100/25/200 ; 125/31,25/200 ; 150/37,5/200 ; 175/43,75/200 et 200/50/200mg	Dosage par ajustement prudent de la lévodopa.	Pendant ou en dehors des repas. Le comprimé n'est pas sécable.  Maximum 1 comprimé par prise

Comme vu précédemment, la dopamine est normalement produite par les neurones dopaminergiques. Prise par voie orale, la lévodopa ne franchit que très peu la BHE à cause de l'action de la dopa-décarboxylase périphérique, la métabolisant en dopamine. Une étape importante est donc l'administration simultanée d'inhibiteur d'une DOPA-décarboxylase afin d'éviter la dégradation de la lévodopa avant son passage à travers la BHE. Ces inhibiteurs ont permis d'augmenter la dose utile de 80%. De plus, cet ajout d'inhibiteur entraîne une diminution de la dose prise et donc réduit les effets indésirables gastro-intestinaux et cardiovasculaires en même proportion (54)(55).

La lévodopa doit être convertie en dopamine par la décarboxylase contenue dans la terminaison du neurone nigrostrié. Les doses efficaces de lévodopa varient de 150 à 1500 mg/j avec des variations individuelles, et qui augmentent avec l'évolution de la maladie. Plusieurs formes galéniques existent, telles que la forme standard, la forme libération prolongée et la forme dispersible. Nous verrons plus tard l'intérêt respectif de ces différentes formes.

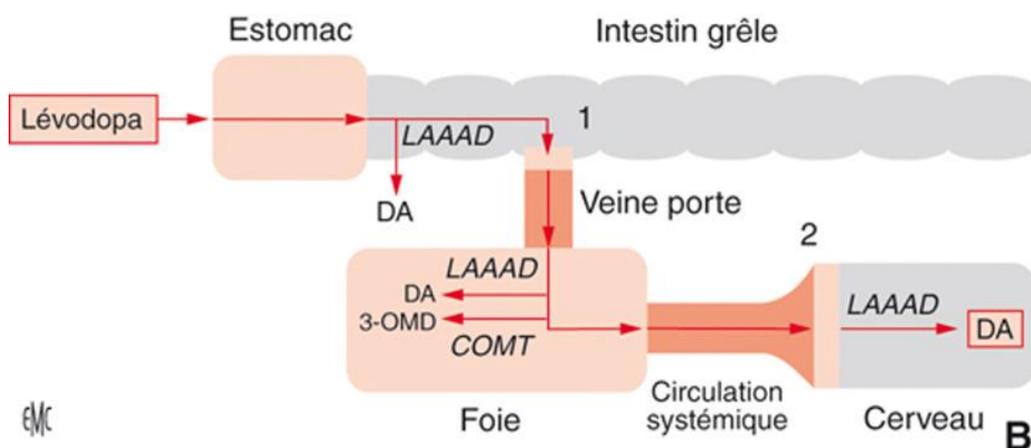


Figure II.II.1 : Passage de la lévodopa per os en direction du cerveau (56).

## 2. Propriétés pharmacologiques

### *i. Effets centraux*

L'administration de lévodopa entraîne donc une amélioration rapide des troubles moteurs de la maladie de Parkinson se traduisant par une réduction importante de l'akinésie et de l'hypertonie via les récepteurs D2 au niveau du striatum. L'efficacité sur les tremblements est quant à elle moins probante.

L'absence de réponse clinique à une dose suffisante de lévodopa pendant 4 semaines remet d'ailleurs en cause le diagnostic de la maladie de Parkinson comme discuté précédemment.

La lévodopa entraîne au niveau central des propriétés hallucinogènes et confusionnelles. La prise de lévodopa par le sujet va entraîner au niveau central insomnies via les récepteurs D2, D3 et D4 au niveau mésolimbique, ainsi que de l'hyperthermie. La prise de lévodopa entraîne également une baisse de prolactine via les récepteurs D2 au niveau hypothalamo-hypophysaire.

Enfin, certains signes de la MP sont habituellement résistants à la dopathérapie (55) : le déséquilibre et l'instabilité posturale, la survenue d'enrayages cinétiques, la dysarthrie, la dysphagie, le dysfonctionnement vésical et la constipation, l'hypotension orthostatique (par une vasodilatation via D1 et D5 artériels et D2 présynaptique induisant une baisse d'exocytose de la noradrénaline), la dépression, des troubles intellectuels, ainsi que la survenue d'hallucinations et de troubles du sommeil.

### *ii. Effets périphériques*

Au niveau périphérique, l'ajout de lévodopa peut provoquer des effets émétisants via les récepteurs D2 et D3, au niveau du centre de vomissement de l'area postrema hors de la BHE. La lévodopa entraîne également une vasodilatation. Cette vasodilatation entraîne une hypotension (via les récepteurs D1 et D5 artériels et D2 présynaptique induisant une baisse d'exocytose de la noradrénaline). On peut noter

également une augmentation de la diurèse, de la natriurèse ainsi qu'une coloration brun-noir des urines (via les récepteurs D1, D3, D4 et D5 au niveau rénal).

A forte dose de lévodopa, la transformation de la dopamine en noradrénaline par la bêta-décarboxylase peut provoquer une hypertension par effet alpha-adrénergique et des troubles du rythme par effet beta-adrénergique.

### **3. Introgénie de la lévodopa**

La principale complication du traitement par la lévodopa est le développement de dyskinésies et de fluctuations motrices et non motrices (8).

#### *i. Tableau général*

Au niveau des effets indésirables centraux il peut être décrit :

- Des mouvements anormaux ;
- Une hypersomnie ou une insomnie ;
- Une agitation ou irritabilité ;
- Des délires ou hallucinations ;
- Des troubles sexuels.

Au niveau des effets indésirables périphériques il peut être décrit :

- Des effets digestifs tels que des nausées et des vomissements ;
- Des effets cardio-vasculaires tels que des troubles du rythme, des crises hypertensives et des hypotensions orthostatiques.

#### *ii. Phases du traitement*

Après l'instauration du traitement antiparkinsonien, mis en place le plus tard possible, on peut distinguer deux phases :

- **La phase lune de miel**

Les premières années sont marquées par de bonnes réponses au traitement dopaminergique. La symptomatologie apparait donc contrôlée pendant une période plus ou moins longue, variable selon le patient. Cependant, avec la progression de la maladie et une exposition plus longue à la lévodopa, les patients développent des complications induites par le traitement (57).

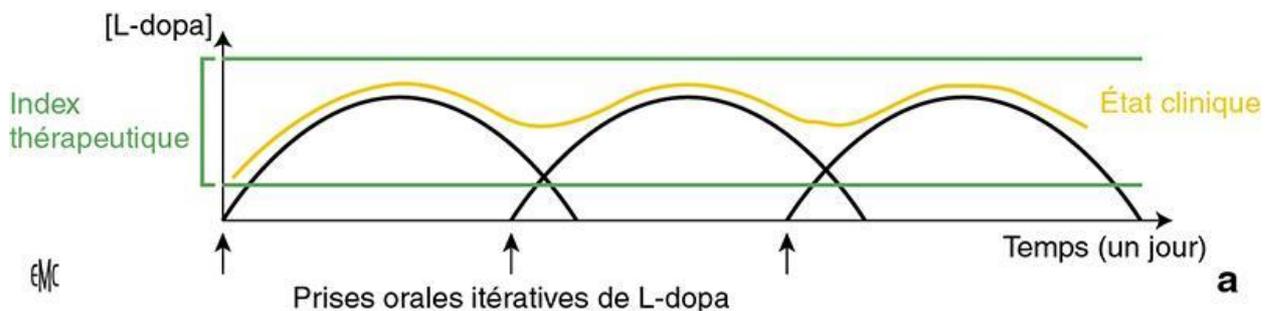


Figure II.II.2 : Phase lune de miel au début de la maladie de Parkinson (58).

Une fois le patient sous agents dopaminergiques, l'état physique du patient s'améliore, c'est ce que l'on appelle la phase lune de miel (58) comme nous pouvons le voir représenté sur la figure ci-dessus.

- **La phase de complications liées à la prise en charge par un traitement dopaminergique**

Les complications motrices sont caractérisées par des périodes de réduction de bénéfice du médicament avec l'apparition de dyskinésies induites par la lévodopa comme nous pouvons le voir représenté sur la figure ci-dessous (58).

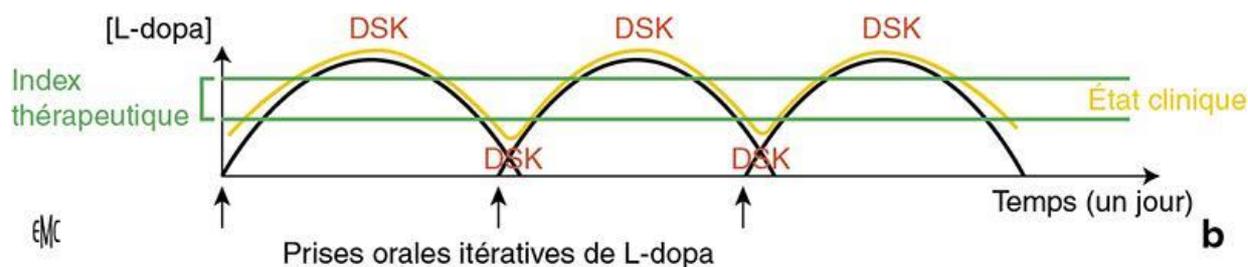


Figure II.II.3 : Complication dopa-induite survenant après plusieurs années de traitement (58).

Ces complications motrices sont accompagnées de fluctuations non motrices comme des symptômes neuropsychiatriques, autonomes et sensoriels.

Les fluctuations d'efficacité des traitements dopaminergiques sont souvent sous diagnostiquées après plusieurs années de traitement, que ce soit pour les fluctuations motrices ou les fluctuations non motrices. Ces symptômes moteurs et non moteurs sont, selon une étude auprès de 938 patients parkinsoniens, considérés comme très gênants ou perturbant leur vie quotidienne chez 70% des patients atteints de ces fluctuations. Cette détection de ces symptômes a entraîné une modification du traitement pour 76% de ces patients (59).

### *iii. Fluctuations motrices*

Les fluctuations motrices surviennent en début et en fin de dose comme nous pouvons le voir sur la figureXXX et également en milieu de dose. Des syndromes douloureux ont été rapportés lors du stade de complication motrice notamment en fin de dose pour la majorité des cas de l'ordre de 90%. Une étude sur 388 personnes atteintes de la MP dopa-sensible a montré que 67% avait des syndromes douloureux. La plupart de ces symptômes douloureux sont d'origine musculaire, suivi des douleurs ostéo-articulaires et de douleurs neurogènes (60).

Un tiers des douleurs était en relation avec les fluctuations motrices, notamment en phase off, c'est-à-dire à la réapparition des signes parkinsoniens. Elles se manifestent en fin d'efficacité de la lévodopa et avant l'action de la prise suivante.

Les résultats de cette étude montrent que :

- 94% avaient des douleurs musculaires (86% raideurs, crampes, spasmes pour 43%, myalgies diverses pour 7%) ;
- 51% avaient des douleurs ostéo articulaires, rhumatologiques (articulaires 23%, péri articulaires 3%, rachidiennes 31%) ;
- 16% avaient des douleurs neurogènes (paresthésies 6%, sensations non désagréables non définissables 6%, brûlure 2%, lourdeur 1%, démangeaisons 1%.
- Moins de 1% rapportaient des algies faciales ou des céphalées.

#### *iv. Fluctuations non motrices*

Les fluctuations non motrices sont de diagnostic et de prise en charge plus difficiles que les signes moteurs. Elles sont ressenties comme plus gênantes par les patients, et ont donc un impact important sur leur qualité de vie. Elles peuvent être liées à la dégénérescence des voies dopaminergiques ou d'autres circuits neuronaux (61).

Les fluctuations non motrices peuvent survenir de façon concomitante ou de façon indépendante aux fluctuations motrices lors de l'évolution de la MP.

Elles sont divisées en 3 sous-groupes :

- Dysautonomique, dysfonctionnement du système nerveux autonome ;
- Cognitivo-psychiques comprenant les troubles du sommeil ;
- Sensitivo-douloureuse (62).

Ces fluctuations non motrices sont essentiellement caractérisées par des fluctuations de l'état psychique qui traduisent une dénervation méso-limbique (63)(64). Pour mémoire, la voie méso-limbique transmet la dopamine du mésencéphale (plus précisément de l'aire tegmentaire ventrale) vers le striatum ventral. Le striatum

ventral joue un rôle dans le système de récompense, d'assuétude, du rire, de la peur et de l'odorat.

- **Les troubles psychiques**

Les troubles psychiques peuvent être classés en deux catégories :

- Hypodopaminergique : lié à la dénervation dopaminergique.

L'hypodopaminergie peut entraîner de l'anxiété, de la dépression et de l'apathie. L'apathie étant le trouble comportemental le plus fréquent dans la MP. Il est à noter que ce stéréotype est actuellement bousculé par une description récente de troubles comportementaux sévères et destructeurs tels que le jeu pathologique ou l'hypersexualité liés, eux, à une action dopaminergique (65).

- Hyperdopaminergique : lié au traitement dopaminergique (65).

L'hyperdopaminergie peut entraîner une hyperactivité nocturne, somnolence diurne, boulimie, créativité compulsive, comportements addictifs à certaines activités récréatives, punding (comportement stéréotypé complexe, répété, non dirigé vers un but et s'inscrivant dans la durée, caractérisé par une intense fascination ou une attirance irréversible vers des objets communs), prise de risque, achats compulsifs, jeu pathologique, hypersexualité, usage compulsif des traitements dopaminergiques (lévodopa et agonistes à action rapide) et excès motivationnel global (66).

Ces troubles d'hyperdopaminergie auraient une fréquence de 17% chez les sujets traités par agonistes dopaminergiques (67).

Les troubles du contrôle des impulsions (TCI) cités plus haut apparaissent sous agonistes dopaminergiques (nous y reviendrons plus tard), l'addiction proprement dite surviendrait, elle, exclusivement avec la lévodopa (68). Les facteurs de risques de ces TCI sont nombreux, ainsi le fait d'être un homme, célibataire, jeune lors du déclenchement de la maladie sont des facteurs favorisant l'apparition de TCI (69).

- **Les troubles psychotiques**

Les troubles psychotiques peuvent entraîner des hallucinations visuelles, auditives, somesthésiques ou olfactives. Les épisodes délirants sont plus rares et peuvent

prendre l'aspect de délire de persécution, de jalousie ou d'infidélité. Ils peuvent également entraîner une démence et des troubles du sommeil.

- **Les troubles dysautonomiques**

Les troubles dysautonomiques représentent des troubles affectant le système nerveux autonome, ils sont à prendre en compte car ils peuvent parfois mimer des urgences médicales. Ils se traduisent par des troubles digestifs comme des nausées, douleurs abdominales, ballonnement abdominal, dysphagie, pyrosis, constipation également des pâleurs de la face, flush du visage, excès de sudation, bouffées de chaleur, hyper-sialorrhée, sécheresse buccale et paresthésies. On note aussi la présence de troubles vasomoteurs avec une hyper ou une hypotension artérielle se traduisant par une hypotension orthostatique. Les troubles dysautonomiques se traduisent également par des troubles sphinctériens avec une pollakiurie, une miction impérieuse, une dysurie. Des troubles sexuels peuvent aussi être relevés avec un patient présentant une dysfonction érectile. On notera que des dyspnées, des palpitations, des accès de toux et la présence d'œdèmes fait partie du tableau clinique du syndrome dysautonomiques.

- **Les troubles sensitivo-dououreux**

Les troubles sensitivo-dououreux se manifestent principalement par des douleurs musculo-squelettique et neuropathique.

La stimulation cérébrale profonde serait sensible aux adaptations des traitements dopaminergique. Elle semble être efficace sur les fluctuations sensitivo-dououreuses, dysautonomiques et cognitives. Elle serait moins influente sur les fluctuations psychiques (62).

#### *v. Dyskinésies*

Les mouvements anormaux et involontaires appelés dyskinésies sont les effets secondaires du traitement par la lévodopa. Les dyskinésies sont des complications majeures du traitement de remplacement par lévodopa au long dans la MP (70)(71).

L'incidence de la dyskinésie diminue avec l'âge, mais augmente avec la durée de la MP et par extension, la durée du traitement par la lévodopa (53).

Ce mouvement involontaire, induit par la lévodopa, représente une complication très invalidante du traitement. Les dyskinésies induites par la lévodopa surviennent chez 40% des patients après 4 ans de traitement, avec un risque particulièrement élevé chez les patients les plus jeunes traités avec des doses plus élevées de lévodopa. Ces dyskinésies se manifestent chez la grande majorité des patients parkinsoniens. 80 à 90% des patients après dix années de traitement par lévodopa présentent des dyskinésies (71). Les dyskinésies interviennent fréquemment aux moments où la concentration plasmatique de lévodopa est maximale ou minimale (72)(53). Selon certaines sources, le développement de la dyskinésie serait fonction de la durée de la MP, plutôt que de l'exposition cumulative de la lévodopa (73)(74).

De nombreux facteurs aident à prédire l'apparition de dyskinésies dues à la lévodopa. Certains sont modifiables comme la posologie de lévodopa et le poids corporel, d'autres comme l'âge du patient, le sexe, la durée, la progression, la gravité de la maladie et les facteurs génétiques ne le sont pas (75). Les dyskinésies sont prises en charge principalement en réduisant les doses individuelles de lévodopa et en substituant cette lévodopa par des agonistes dopaminergiques et/ou par la prise d'amantadine.

### **III. Les agonistes dopaminergiques**

Les agonistes dopaminergiques représentent la deuxième classe médicamenteuse la plus efficace après la lévodopa (76).

Les agonistes dopaminergiques présentent plusieurs intérêts. C'est un traitement simple, parfois en une prise quotidienne, qui permet de retarder la mise sous lévodopa. La prise en charge de la MP par les agonistes dopaminergiques a démontré une efficacité significative mais bien inférieure à celle par la lévodopa (50). Ce retard d'introduction de la lévodopa permet de retarder de façon prolongée l'apparition des dyskinésies (effet iatrogène de la lévodopa).

Cela étant dit, les agonistes dopaminergiques ont une mauvaise tolérance chez le patient. Nous pouvons notamment parler de la somnolence induite par le traitement. Le médecin cherchera à connaître la posologie maximale tolérée ou à réaliser un switch par un autre agoniste dopaminergique (77).

Les agonistes dopaminergiques restent une alternative incontournable chez les patients de moins de 70 ans ayant une espérance de vie encore importante et n'ayant pas de signaux axiaux non dopa-sensibles (78).

Les agonistes dopaminergiques sont classiquement divisés en deux parties, les dérivés de l'ergot de seigle, qui entraînent un risque de fibrose lors de traitements au long cours à fortes posologies et les agonistes dopaminergiques non ergotés.

#### **1. Agonistes dopaminergiques : spécialités**

Les agonistes dopaminergiques sont divisés en deux sous-groupes :

- **Les dérivés de l'ergot de seigle :**

  - Bromocriptine PARLODEL®

  - Pergolide CELANCE® *retiré du marché*

## Rotigotine NEUPRO®

### - Les dérivés non ergotés :

Ropinirole REQUIP®

Pramipexole SIFROL®

Piribédil TRIVASTAL®

Dénomination commune internationale DCI	Noms commerciaux	Dosage disponible	Posologie	Moment de prise
<b>Dérivés de l'ergot :</b>				
Bromocriptine	PARLODEL®	Comprimés à 2,5mg Gélules à 5 et 10mg	Posologie progressive	Les posologies efficaces moyennes (à répartir en 3 prises quotidiennes) sont :  En monothérapie : 10 mg à 30 mg par jour ;  En association précoce à la lévodopa : 10 mg à 25 mg par jour
Rotigotine	Neupro®	Patchs transdermiques de 2, 4, 6, 8 mg/24h	Posologie progressive	Éviter l'application du patch au même endroit au cours des 14 jours
<b>Dérivés non ergotés :</b>				
Ropinirole	Requip®	Comprimés à 0,25 ; 0,5 ; 1 ; 2 et 5mg	Posologie progressive	Au cours des repas en 3 prises
	Requip LP®			1 fois par jour à la même heure, au cours ou non du

				repas
Pramipexole	Sifrol®	Comprimés à 0,18 et 0,70 mg	Posologie progressive	En 3 prises égales
	Sifrol LP®	Comprimés à 0,26 ; 0,52 ; 1,05 et 2,1 mg		1 fois par jour à la même heure
Piribédil	Trivastal®	Comprimé de 20 mg	Posologie progressive	En plusieurs prises par jour en fin de repas.
	Trivastal LP®	Comprimé de 50 mg		

## 2. Mode d'action pharmacologique

### *i. Mécanisme d'action*

Les agonistes dopaminergiques sont des agonistes des récepteurs D2 et agonistes partiels des récepteurs D1. Ils sont moins puissants et moins constants que la lévodopa mais ils entraînent moins de risque de complications motrices. Cependant, leurs effets iatrogènes ne sont pas négligeables et sont à prendre en compte, ce que nous verrons plus tard.

Les agonistes dopaminergiques, à l'inverse de la lévodopa, ne subissent pas de conversion ou de stockage au niveau présynaptique du neurone nigro-striatal. Ils stimulent directement les récepteurs dopaminergiques sans transformation dans les neurones dopaminergiques.

### *ii. Différences d'action entre agonistes dopaminergiques*

Une méta-analyse est parue dans le NPG, en octobre 2007, sur l'efficacité en monothérapie des agonistes dopaminergiques dans le traitement de la maladie de Parkinson. Cette méta-analyse avait pour but de comparer à la fois l'efficacité et la tolérance des agonistes dopaminergiques en monothérapie chez le sujet parkinsonien. La méthode repose sur des essais randomisés, contrôlés en double-

insu versus un placebo. Cette méthode permettait d'évaluer l'efficacité des agonistes dopaminergiques en monothérapie sur la variation du score moteur UPDRS par rapport au placebo. Les résultats montrent que l'estimation globale de l'efficacité des agonistes dopaminergiques est de – 6,3 points sur le score UPDRS III (IC à 95 % : – 7,6 à – 5,1). L'effet traitement varie de – 4,7 à – 7,26 points, et se répartit de la façon suivante : ropinirole (– 4,7 pts), rotigotine (– 5,28 pts), pergolide (– 5,9 pts), pramipexole (– 6,0 pts) et piribédil (– 7,26 points). Sur la base d'un critère composite évaluant le rapport efficacité/tolérance, les agonistes dopaminergiques se classent ainsi, du plus favorable au moins favorable : piribédil, pramipexole, pergolide, rotigotine puis ropinirole.

En conclusion de cette méta-analyse, le Piribédil TRIVASTAL® apparaît comme la molécule ayant tendance à être la plus efficace sur le score moteur des patients parkinsoniens, avec un rapport entre efficacité et tolérance particulièrement avantageux (79).

### **3. Iatrogénie des agonistes dopaminergiques**

Les effets iatrogènes sont plus importants pour les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot par rapport aux agonistes dopaminergiques non ergotés. Les dérivés ergotés ont des propriétés sérotoninergiques et alpha-adrénergiques que les agonistes dopaminergiques non ergotés ne possèdent pas.

#### *i. Effets plus marqués par rapport à la lévodopa*

- **Somnolence diurne**

La somnolence est une plainte très fréquente des patients au cours de la maladie de Parkinson. Le traitement dopaminergique peut favoriser l'insomnie et/ou la somnolence en journée parfois sous formes d'attaques de sommeil (80).

Elle peut être explorée par une échelle de somnolence d'Epworth (80) qui fournit une mesure du niveau général de somnolence diurne.

Nom : ..... Prénom : .....

Date : .....

### ÉCHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

**Consigne de passation :**

Afin de pouvoir mesurer chez vous une éventuelle somnolence dans la journée, voici quelques situations relativement usuelles, où nous vous demandons d'évaluer le risque de vous assoupir. Aussi, si vous n'avez pas été récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment cette situation pourrait vous affecter.

Pour répondre, utilisez l'échelle suivante en entourant le chiffre le plus approprié pour chaque situation :

- 0 = aucune chance de somnoler ou de s'endormir
- 1 = faible chance de s'endormir
- 2 = chance moyenne de s'endormir
- 3 = forte chance de s'endormir

Situation	Chance de s'endormir
Assis en train de lire	0 1 2 3
En train de regarder la télévision	0 1 2 3
Assis, inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, réunion)	0 1 2 3
Comme passager d'une voiture (ou transport en commun) roulant sans arrêt pendant une heure	0 1 2 3
Allongé l'après-midi lorsque les circonstances le permettent	0 1 2 3
Étant assis en parlant avec quelqu'un	0 1 2 3
Assis au calme après un déjeuner sans alcool	0 1 2 3
Dans une voiture immobilisée depuis quelques minutes	0 1 2 3

**TOTAL :**

Figure II.III.1 : Échelle d'Epworth

Selon une étude parue en 2016 par le CHRU de Lille, l'introduction de traitement antiparkinsonien semble être associé à une baisse de la qualité de sommeil, et à l'apparition d'une somnolence diurne excessive dans la maladie de Parkinson débutante (81).

- **Effets indésirables digestifs**

Les troubles digestifs tels que des nausées, vomissements sont liés à la stimulation du récepteur D2 de l'area postrema, « zone gâchette du vomissement », située dans le plancher du 4<sup>ème</sup> ventricule en dehors de la BHE. Ils surviennent généralement en début de traitement lors de la progression posologique.

- **Hypotension orthostatique**

Les agonistes dopaminergiques sont responsables d'hypotension orthostatique ou peuvent aggraver l'hypotension orthostatique déjà présente chez les patients parkinsoniens (82).

- **Complications neuropsychiques chez le sujet : troubles du contrôle des impulsions (TCI)**

Les TCI correspondent à un besoin impérieux de faire une activité perçue comme agréable. Chez les patients atteints de la MP, la fréquence serait en augmentation. Ils ont un impact important sur la qualité de vie du patient et de son accompagnant (83).

Ces TCI peuvent se traduire par une hypersexualité (84), une addiction aux jeux ou à l'alcool par exemple. D'autres comportements comme le bricolage et le syndrome de dysrégulation dopaminergique sont également associés au TCI (85).

L'observation clinique montre que les TCI surviennent après le remplacement d'un traitement dopaminergique par un traitement par agoniste dopaminergique (83). Les agonistes dopaminergiques D2/D3 sont particulièrement incriminés (86).

*ii. Effets moins marqués par rapport à la lévodopa*

- **Complications motrices**

Les agonistes dopaminergiques seuls ou en association avec la lévodopa permettent de réduire les fluctuations motrices appelées dyskinésie (87) mais sans effet sur les symptômes non dopaminergiques.

- **Complications non motrices**

La complication majeure des traitements par agonistes dopaminergiques est le trouble du contrôle des impulsions (TCI) qui concerne presque 14% des patients parkinsoniens (88). Par définition, les troubles du contrôle des impulsions se caractérisent par des pulsions ou des pensées persistantes et insoutenables. Ils englobent un large éventail de symptômes tels que l'hypersexualité, l'addiction aux jeux ou encore des achats compulsifs.

Des troubles du comportement sexuel ont été décrits avec tous les agonistes dopaminergiques et avec la lévodopa dans une moindre mesure. Cette modification comportementale peut être expliquée par une stimulation des noyaux de la base. Ce trouble du comportement peut être majoré lorsque le patient a présenté des antécédents de comportement compulsif sexuel (78).



## **Partie III : Lutte contre la iatrogénie**

### **I. Traitement des symptômes iatrogènes moteurs**

#### **1. Fluctuations prévisibles**

Les dyskinésies sont dues aux concentrations plasmatiques maximales de lévodopa. L'adaptation du traitement par l'augmentation du nombre de prise de lévodopa va permettre de diminuer ces fluctuations tout en essayant de garder une fonctionnalité, une autonomie et une qualité de vie correcte. La dose quotidienne reste inchangée mais le nombre de prise quotidienne pourra être augmenté afin de réduire le délai entre les prises de lévodopa (53).

Les fluctuations de début et de fin de dose témoignent d'un sous dosage dopaminergique au moment de la prise de la dose, le traitement consiste alors à augmenter les doses d'agent dopaminergique. Dans le cas des dyskinésies de milieu de dose, qui témoignent d'un surdosage, le traitement consiste alors à réduire la dose d'agent dopaminergique (58).

Il est également possible d'avoir recours à la galénique, par exemple avec l'utilisation de formes LP. La forme LP pose, cependant, le problème d'une baisse de biodisponibilité par rapport à la forme galénique rapide. La forme galénique dispersible, quant à elle, peut être utilisée en cas d'akinésie, notamment le matin si elle est persistante.

L'ajout d'agonistes dopaminergiques à libération prolongée peut être utile s'ils n'étaient pas déjà prescrits, ou leur posologie peut être modifiée quand ils le sont déjà afin d'augmenter le taux plasmatique d'agents dopaminergiques. Dans certains cas, ils peuvent constituer une alternative à la lévodopa.

De la même manière, les inhibiteurs de la COMT peuvent être utilisés dans le traitement de l'akinésie en fin de dose en raison de l'amélioration qu'ils apportent sur la biodisponibilité de la lévodopa afin d'en prolonger l'action.

L'utilisation des IMAO-B peut être également proposée afin de réduire les périodes off, avec un risque de survenue de dyskinésie moindre qu'avec les inhibiteurs de la COMT.

Pour aller plus loin, la clozapine, neuroleptique atypique, peut être prescrite hors AMM afin d'avoir une activité antidyskinésiante (89).

## **2. Fluctuations imprévisibles**

Différentes approches sont possibles afin de lutter contre les fluctuations imprévisibles. Elles ont un point commun, celui d'améliorer la biodisponibilité du traitement antiparkinsonien.

Il est possible d'optimiser la cinétique d'absorption gastrique de la lévodopa en ajoutant des médicaments prokinétiques ayant pour effet d'accélérer la vidange gastrique, et d'améliorer la prise de lévodopa en prenant les médicaments avant le repas. Il est également possible d'optimiser cette cinétique en réduisant la quantité d'acides alimentaires ou en privilégiant la prise de protéines alimentaires le soir à la place du midi. L'utilisation de l'apomorphine en sous-cutanée permet également de court-circuiter la barrière intestinale et d'éviter la pulsativité liée à la prise de médicaments sous forme de comprimés.

En pratique, pour lutter contre les fluctuations imprévisibles, il est demandé au patient dans un premier temps de prendre ses médicaments avant le repas, afin de jouer sur la vidange gastrique et de faire une diète protéique notamment le midi. Dans un second temps, si les fluctuations persistent, il est possible d'introduire de l'apomorphine en sous cutanée à une posologie située entre 3 et 8 mg en ayant

évalué auparavant la balance bénéfiques/risques et sous couverture initiale de dompéridone à 60 mg/j.

Enfin, dans un troisième temps, il peut s'avérer nécessaire de remplacer en partie ou en totalité la prise de lévodopa par l'administration d'apomorphine à l'aide d'une pompe portable.

### **3. Dyskinésies**

Ces complications motrices peuvent influencer les choix thérapeutiques et ainsi la qualité de vie du patient. Des stratégies ont été proposées pour prévenir la dyskinésie due à la lévodopa. Le report de la lévodopa peut être envisagé, comme la restriction de la dose de lévodopa et l'utilisation d'agonistes dopaminergiques, comme nous l'avons vu précédemment. Ainsi, la prescription d'une monothérapie avec des agonistes dopaminergiques aux premiers stades de la MP retarde les effets secondaires de la lévodopa (8). Cependant, limiter ou différer le traitement par la lévodopa peut compromettre le contrôle de la maladie. Il faut, en effet, rappeler que les agonistes dopaminergiques oraux ne sont pas aussi efficaces que le traitement par la lévodopa. Nous avons également vu que les agonistes dopaminergiques ont des profils d'effets secondaires défavorables favorisant notamment la survenue de TCI et de troubles du sommeil et ils sont également susceptibles de provoquer des hallucinations (53).

#### *i. Dyskinésies de milieu de dose :*

Comme pour les fluctuations prévisibles, lorsque les dyskinésies deviennent gênantes en raison de leur intensité ou de la présence d'une douleur, les prises seront fractionnées avec éventuellement une réduction de la posologie quotidienne de lévodopa, facilitée par l'ajout ou l'augmentation de dose d'agonistes dopaminergiques. L'amantadine, qui joue le rôle d'antagoniste glutaminergique, s'est révélée efficace pour atténuer les dyskinésies.

## *ii. Dyskinésies de début ou de fin de dose :*

La prise en charge des dyskinésies de début ou de fin de doses est souvent plus difficile que les dyskinésies de milieu de dose. Elles apparaissent notamment le matin quand la concentration en lévodopa est faible. Lorsqu'elles apparaissent au cours de la journée, la première mesure est, cette fois, une augmentation de la dose quotidienne de lévodopa, avec un fractionnement plus important, c'est-à-dire une augmentation du nombre de doses dans la journée.

### **4. Dystonies de période off**

Les dystonies sont définies comme des contractures musculaires prolongées, involontaires d'un ou plusieurs muscles.

Deux prises en charge de la dystonie sont possibles en fonction de leur localisation :

- Lorsque la dystonie est localisée et stable, la toxine botulique peut être indiquée.
- Dans les autres cas, si nous sommes dans des formes non localisées, il sera alors justifié d'augmenter la posologie de lévodopa et d'essayer d'y ajouter une forme LP. L'apomorphine peut être également requise.

### **5. Myoclonies**

Les myoclonies sont définies comme des contractures musculaires rapides, involontaires, de faible amplitude, d'un ou plusieurs muscles. Elles ne nécessitent que rarement d'une prise en charge thérapeutique. Cependant l'utilisation de l'amitryptiline peut, en pratique, être envisagé à des doses modérées (25mg). L'utilisation de benzodiazépine comme le clonazepam est également possible.

## **II. Traitement des symptômes iatrogènes non moteurs**

### **1. L'hypotension orthostatique**

L'hypotension orthostatique est souvent d'origine iatrogène chez le patient parkinsonien comme nous l'avons décrit précédemment.

Dans un premier temps, des conseils concernant les mesures hygiéno-diététiques tels que le contrôle des apports sodés et un apport hydrique suffisant sont utiles. Le médecin pourra également conseiller le port de bas de contention.

Dans un second temps, lorsque l'hypotension orthostatique est mal tolérée, l'utilisation d'hydrocortisone ou de sympathomimétique comme la midorine peut être nécessaire.

### **2. Les troubles du contrôle des impulsions**

La détection précoce des troubles du contrôle des impulsions est essentielle à la prise en charge de la MP. Sur une cohorte de 35 patients avec des TCI, l'arrêt, le changement ou la diminution de posologie de l'agoniste a permis la disparition des TCI dans 93,3%, 33,3% et 9,1% respectivement. Ces TCI concernent surtout des hommes jeunes dont la MP a débuté précocement. L'arrêt des agonistes dopaminergiques constitue bien sûr la manière la plus efficace dans le contrôle de ces TCI (90).

Concernant les TCI, il est important d'identifier les facteurs de risques favorisant l'apparition de ces troubles, d'adapter le traitement chez les patients les plus à risque en utilisant des doses plus faibles d'agonistes dopaminergiques et en surveillant le patient plus étroitement à travers des questionnaires validés pour le dépistage de ces troubles (69)(85).

### **3. Les troubles sexuels**

Les troubles sexuels décrits chez les patients parkinsoniens peuvent correspondre à une diminution des performances sexuelles ou à des troubles comme l'hypersexualité. Parfois même des comportements compulsifs ou des paraphilies peuvent exister.

Pour les repérer, l'interrogatoire sur la sexualité des patients doit être basé sur une anamnèse précise étant donné que le patient ne va pas en parler naturellement, par honte ou par pudeur. Des informations claires sur les conséquences sexuelles doivent être fournies au patient et à sa famille, certains cas d'hypersexualité ou de paraphilie actives pouvant entraîner des conséquences pénales (91).

Des modifications du traitement sont alors nécessaires, soit par la diminution ou soit par le changement du traitement antiparkinsonien. Une instauration de traitement par un neuroleptique atypique est possible, voire dans certains cas l'instauration d'un traitement antiandrogénique (91).

La prise en charge dans le cas de l'hypersexualité et du jeu pathologique n'est pas aisée. En effet si l'on baisse la dose d'agoniste dopaminergique, ou si on le remplace par un autre agoniste dopaminergique, cette adaptation thérapeutique s'accompagne fréquemment d'un syndrome de sevrage et de symptômes dysautonomiques et psychiatriques. Des pistes comme la stimulation cérébrale profonde et l'approche cognitivo-comportementale sont à l'étude (92).

Dans le cas de trouble d'impuissance, l'utilisation de sildenafil Viagra® peut être justifiée. La prescription de ce dernier se fait après le contrôle de la fonction cardiaque et la vérification d'autre étiologie possible comme un état dépressif ou une pathologie endocrinienne. La vérification des contre-indications par le Médecin et le Pharmacien est également nécessaire.

#### **4. Les troubles digestifs**

La constipation est le principal trouble digestif. La première règle à donner au patient est celle des mesures hygiéno-diététiques par l'apport de fibres dans l'alimentation, une hydratation suffisante et une activité physique régulière.

Si les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas, l'apport d'un traitement par un laxatif doux et l'arrêt des médicaments anticholinergiques peuvent compléter les mesures hygiéno-diététiques.

Concernant les nausées et les vomissements, ils peuvent être minorés par une augmentation progressive des posologies d'agonistes dopaminergiques. Un traitement anti-émétique tel que la Dompéridone MOTILIUM® peut être prescrit car elle va bloquer les récepteurs dopaminergiques de l'area postrema sans aggraver significativement les signes parkinsoniens puisqu'elle ne franchit pas ou très peu la BHE.

Une sialorrhée gênante par insuffisance de déglutition spontanée peut quant à elle être prise en charge par l'injection de toxine botulique dans les glandes parotides et sous-maxillaires sous contrôle échographique.

#### **5. Les troubles anxiodépressifs**

Les troubles anxiodépressifs peuvent être liés à des fluctuations on/off, dans ce cas il s'agira de fractionner les doses afin de limiter ces fluctuations. Le traitement par dopathérapie en continue (par pompe par exemple) peut également être envisagé.

Mais si les fluctuations persistent après avoir optimisé le traitement, il conviendra au médecin de prescrire des antidépresseurs associés à une prise charge psychothérapeutique, ainsi, la prescription d'antidépresseurs peut être justifiée avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine ou par un antidépresseur tricyclique.

Les antidépresseurs seront efficaces à la fois sur la dépression due aux fluctuations mais également sur la dépression caractérisée (93).

## **6. Les troubles cognitifs**

En présence de troubles cognitifs il convient de supprimer les traitements anticholinergiques. Lorsque les troubles évoluent vers la démence il est possible de prescrire un anticholinestérasique d'action centrale comme la rivastigmine.

## **7. Les troubles du sommeil**

Les troubles du sommeil n'ont pas de mécanisme bien défini, leurs causes peuvent être multiples. Chaque cas doit justifier d'une prise en charge spécifique et personnalisée (94)(95). Ces troubles du sommeil peuvent être liés à la maladie elle-même par l'atteinte des circuits de régulation de la veille et du sommeil. Cependant, comme vu précédemment, les agonistes dopaminergiques peuvent également entraîner une insomnie et une somnolence.

Des adaptations thérapeutiques, visant par exemple à rechercher la posologie maximale tolérée ou en réalisant un switch pour un autre agoniste dopaminergique, peuvent être indiquées allant jusqu'à la stimulation cérébrale profonde qui pourrait améliorer la symptomatologie (80)(87).

La littérature scientifique propose l'utilisation de l'amantadine comme molécule éveillant face à la somnolence induite par les agonistes dopaminergiques (77).

## **8. Les douleurs**

Dans le cas des douleurs, comme pour les troubles du sommeil la cause peut être multiple, la recherche d'une pathologie associée justifie une évaluation précise par le médecin.

Dans le cas des douleurs rhumatismales la prescription d'un anti-inflammatoire local peut être proposée par le médecin.

## **9. La psychose dopaminergique**

La psychose allant des hallucinations mineures contrôlées à des accès confusionnels aigus avec des troubles sévères du comportement, nécessite toujours, un bilan médical complet et la recherche de pathologies associées sous-jacentes.

Une réduction des traitements antiparkinsoniens peut s'avérer nécessaire. Dans un premier temps, il faudra réduire les médicaments anticholinergiques, la sélégiline, l'amantadine et les agonistes dopaminergiques. Dans un second temps et en fonction de la réévaluation, il peut parfois être nécessaire de réduire les doses de lévodopa.

Avec l'évolution de la maladie, la reprise de la dopathérapie étant nécessaire, l'ajout de clozapine à dose minimale peut être efficace sous surveillance hématologique (89).

## **10. La fibrose pulmonaire et valvulaire avec les agonistes ergotés**

Lorsqu'un agoniste dopaminergique est introduit, on préférera toujours l'ajout d'un dérivé non ergoté plutôt qu'un dérivé ergoté en raison du risque de fibroses lié à l'usage des agonistes ergotés (96).

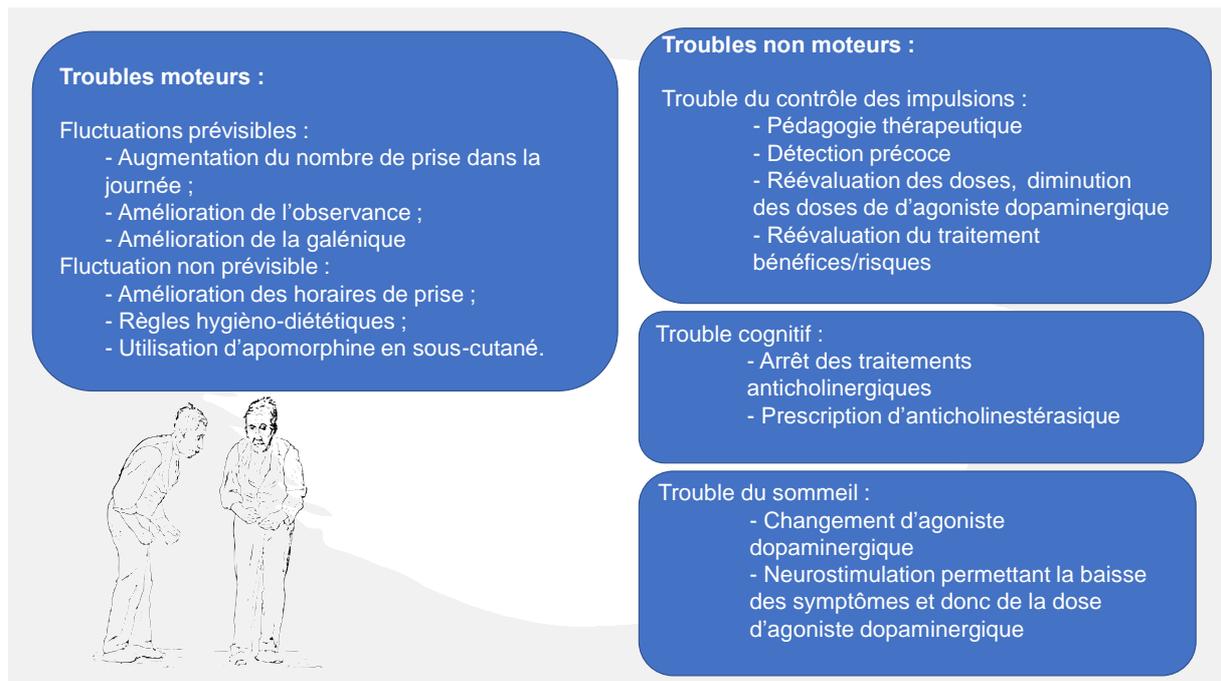


Figure III. II.1 : Pistes pour la prise en charge de la iatrogénie des traitements chez le patient parkinsonien.

## Partie IV : Conclusion

La maladie de Parkinson est l'une des maladies neurodégénératives les plus fréquentes affectant principalement la population vieillissante. La MP est associée à une morbidité et une mortalité accrue.

La connaissance des manifestations de la MP, de ses traitements et de leurs effets iatrogènes et de l'évolution progressive de la maladie est nécessaire afin d'avoir la meilleure prise en charge possible.

D'énormes progrès ont été réalisés dans la compréhension de la MP et de sa progression dans le SN. En l'absence de traitement curatif, la MP reste un trouble évolutif qui finit par entraîner une invalidité grave en raison de la progression des symptômes moteurs et non moteurs résistants aux traitements (11).

Aujourd'hui nous disposons d'un arsenal thérapeutique qui permet une amélioration de la qualité de vie du patient. Cependant, comme nous l'avons exploré tout au long de cette thèse, la prise en charge par lévodopa entraîne notamment des dyskinésies et la prise en charge par les agonistes dopaminergiques entraîne des troubles du contrôle des impulsions.

Il est important pour le patient d'avoir une observance du traitement. Ainsi notre rôle de Pharmacien prend toute sa place : accompagner le sujet afin que celui-ci adhère aux traitements et discuter à la fois avec les proches du patient et l'équipe soignante afin d'avoir la meilleure adhésion du patient à son traitement.

Dans cette thèse, des pistes ont été proposées pour améliorer la prise en charge de la iatrogénie à travers différents exemples : la galénique, le rythme des doses..., et également la prise en charge des symptômes iatrogènes si besoin.

Seuls, les médicaments ne suffisent pas. La prise en charge des patients parkinsoniens se veut multidisciplinaire et personnalisée. Le recours à la kinésithérapie à travers des assouplissements et des étirements, à de l'orthophonie en cas de troubles de l'élocution, à de l'ergothérapie afin de conserver

l'indépendance du patient et à un soutien psychologique pour lui ainsi que son entourage pourra être proposé par l'équipe soignante.

## Références bibliographiques

1. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1 mai 2002;14(2):223-36.
2. Fahn S. The history of parkinsonism. *Mov Disord*. 1989;4(S1):S2-10.
3. Pearce JM. Aspects of the history of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 1989;Suppl:6-10.
4. Viallet F, Gayraud D, Bonnefoi B, Renie L, Aurenty R. Maladie de Parkinson idiopathique : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesne17-51548* [Internet]. 20 nov 2009 [cité 26 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/232390/resultatrecherche/1>
5. Broussolle E, Danaila T, Laurencin C, Bernard É, Tremblay L, Sgambato-Faure V, et al. Évolution des idées sur les signes moteurs et psychiques de la maladie de Parkinson de 1817 à 1926. *Wwwem-Premiumcomdatarevues00353787v172s1S0035378716003799* [Internet]. 18 mars 2016 [cité 8 sept 2020]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/1040012/resultatrecherche/2>
6. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D, et al. Past, Present, and Future of Parkinson's Disease: A Special Essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. sept 2017;32(9):1264-310.
7. Dijkstra AA, Voorn P, Berendse HW, Groenewegen HJ, Rozemuller AJM, Berg WDJ van de. Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29(10):1244-51.
8. Heumann R, Moratalla R, Herrero MT, Chakrabarty K, Drucker-Colín R, Garcia-Montes JR, et al. Dyskinesia in Parkinson's disease: mechanisms and current non-pharmacological interventions. *J Neurochem*. 2014;130(4):472-89.
9. Grabli D. Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens : les signes moteurs. *Wwwem-Premiumcomdatarevues07554982unassignS0755498217300271* [Internet]. 21 févr 2017 [cité 26 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1104518/resultatrecherche/4>
10. Baiano C, Barone P, Trojano L, Santangelo G. Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Mov Disord* [Internet]. [cité 21 nov 2019];n/a(n/a). Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.27902>

11. Radhakrishnan DM, Goyal V. Parkinson's disease: A review. *Neurol India*. 3 janv 2018;66(7):26.
12. Elbaz A. Facteurs de risque et protecteurs dans la maladie de Parkinson. *Wwwem-Premiumcomdatarevues00353787v174sS1S0035378718304946* [Internet]. 27 mars 2018 [cité 28 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1205962/resultatrecherche/8>
13. Scherman D, Desnos C, Darchen F, Pollak P, Javoy-Agid F, Agid Y. Striatal dopamine deficiency in parkinson's disease: Role of aging. *Ann Neurol*. 1989;26(4):551-7.
14. Rascol A. *La maladie de Parkinson* Paris: Acanthe-Masson (1998). (246p).
15. Kubis N, Faucheux BA, Ransmayr G, Damier P, Duyckaerts C, Henin D, et al. Preservation of midbrain catecholaminergic neurons in very old human subjects. *Brain*. 1 févr 2000;123(2):366-73.
16. Cabreira V, Massano J. [Parkinson's Disease: Clinical Review and Update]. *Acta Med Port*. 1 oct 2019;32(10):661-70.
17. Defebvre L. Maladie de Parkinson : rôle des facteurs génétiques et environnementaux. Implication en pratique clinique quotidienne. *Wwwem-Premiumcomdatarevues00353787v166i10S0035378710003401* [Internet]. 24 sept 2010 [cité 7 févr 2021]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/266627/resultatrecherche/1>
18. Belin AC, Westerlund M. Parkinson's disease: A genetic perspective. *FEBS J*. 2008;275(7):1377-83.
19. Corti O, Lesage S, Brice A. What Genetics Tells us About the Causes and Mechanisms of Parkinson's Disease. *Physiol Rev*. 1 oct 2011;91(4):1161-218.
20. Masson E. Aspects génétiques de la maladie de Parkinson [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 5 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/12142/aspects-genetiques-de-la-maladie-de-parkinson>
21. Segura-Aguilar J, Paris I, Muñoz P, Ferrari E, Zecca L, Zucca FA. Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2014;129(6):898-915.
22. Maladie de Parkinson idiopathique : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S0246037810515483#highlight-3>
23. Maladies des noyaux de la base - Neurologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294714511000133#3-s2.0->

B9782294714511000133-f13-03-9782294714511

24. Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med.* 25 mai 2000;342(21):1560-7.
25. Elbaz A, Kab S, Moisan F. Épidémiologie et facteurs de risque professionnels des pathologies neuro-dégénératives. *Wwwem-Premiumcomdatarevues17758785v75i5S1775878514003580* [Internet]. 14 oct 2014 [cité 28 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/931113/resultatrecherche/4>
26. Langston JW, Ballard PA. Parkinson's disease in a chemist working with 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *N Engl J Med.* 4 août 1983;309(5):310.
27. Langston JW, Forno LS, Tetrud J, Reeves AG, Kaplan JA, Karluk D. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure. *Ann Neurol.* 1999;46(4):598-605.
28. Postuma RB, Lang AE, Munhoz RP, Charland K, Pelletier A, Moscovich M, et al. Caffeine for treatment of Parkinson disease. *Neurology.* 14 août 2012;79(7):651-8.
29. Elbaz A, Moisan F. Maladie de Parkinson: une maladie à forte composante environnementale ? *Wwwem-Premiumcomdatarevues00353787v166i10S0035378710003346* [Internet]. 24 sept 2010 [cité 28 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/266626/resultatrecherche/11>
30. Carcaillon-Bentata L, Moutengou E, Boussac-Zarebska M, Moisan F, Ha C, Elbaz A. Mortalité d'une cohorte de cas incidents de maladie de Parkinson identifiés dans les bases médico-administratives françaises. *Wwwem-Premiumcomdatarevues03987620v66sS1S0398762018300166* [Internet]. 7 mars 2018 [cité 28 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1202556/resultatrecherche/3>
31. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol.* janv 2015;14(1):103-13.
32. Montgomery J. Nickel-Catalyzed Cyclizations, Couplings, and Cycloadditions Involving Three Reactive Components. *Acc Chem Res.* 1 juill 2000;33(7):467-73.
33. Zafar S, Yaddanapudi SS. Parkinson Disease. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470193/>
34. Mayeux R, Stern Y, Rosen J, Leventhal J. Depression, intellectual impairment, and

Parkinson disease. *Neurology*. juin 1981;31(6):645-50.

35. Maladies des noyaux de la base - Neurologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294714511000133#f0015>
36. Maladie de Parkinson - Neurologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294749544000126#hl0000746>
37. Maladie de Parkinson idiopathique : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S0246037810515483#hl0001665>
38. Bordet R. Les récepteurs dopaminergiques centraux : Aspects généraux (Partie I). *Wwwem-Premiumcomdatarevues00353787v160i8-9S003537870471067X* [Internet]. 6 oct 2017 [cité 26 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1151556/resultatrecherche/3>
39. Chhor V, Cholley B. Catécholamines et autres sympathomimétiques directs. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesc011-66559* [Internet]. 5 mars 2018 [cité 28 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1201265/resultatrecherche/2>
40. Haddad F, Sawalha M, Khawaja Y, Najjar A, Karaman R. Dopamine and Levodopa Prodrugs for the Treatment of Parkinson's Disease. *Mol J Synth Chem Nat Prod Chem* [Internet]. 25 déc 2017 [cité 8 avr 2021];23(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5943940/>
41. Nieoullon A. Neurobiologie cellulaire et moléculaire. *Wwwem-Premiumcomdatatraitescne17-52663* [Internet]. 11 mars 2010 [cité 28 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/245660/resultatrecherche/23>
42. Médicaments du système nerveux central - Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B978229473518900006X#3-s2.0-B978229473518900006X-f06-09-9782294735189>
43. Chhor V, Cholley B. Catécholamines et autres sympathomimétiques directs. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesc011-66559* [Internet]. 5 mars 2018 [cité 27 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ->

[lille.fr/article/1201265/resultatrecherche/8](http://lille.fr/article/1201265/resultatrecherche/8)

44. Catécholamines et autres sympathomimétiques directs - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1166456818665593#51-s2.0-S1166456818665593-gr1>
45. Assié G, Rosenberg D, Clauser E, Bertherat J. Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action: récepteurs membranaires. Wwwem-Premiumcomdatatraitesgn10-25922 [Internet]. [cité 28 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/28570/resultatrecherche/29>
46. Kim HJ, Jeon BS, Jenner P. Chapter Eleven - Hallmarks of Treatment Aspects: Parkinson's Disease Throughout Centuries Including l-Dopa. In: Bhatia KP, Chaudhuri KR, Stamelou M, éditeurs. International Review of Neurobiology [Internet]. Academic Press; 2017 [cité 25 mars 2020]. p. 295-343. (Parkinson's Disease; vol. 132). Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074774217300065>
47. Barnett R. Parkinson's disease. The Lancet. 16 janv 2016;387(10015):217.
48. Corvol J-C. Optimisation des traitements classiques et nouvelles perspectives thérapeutiques dans la maladie de Parkinson\*. Wwwem-Premiumcomdatarevues00014079unassigns5S0001407919351362 [Internet]. 16 nov 2019 [cité 26 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1332438/resultatrecherche/3>
49. Susan K. Chase EdD R, Robin Whittemore RN P, RN NC, RN DF, RN PH, MD TJP. Living With Chronic Venous Leg Ulcers: A Descriptive Study of Knowledge and Functional Health Status. J Community Health Nurs. 1 mars 2000;17(1):1-13.
50. Cesaro P, Defebvre L. Traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson à la phase précoce (de novo et «lune de miel»). Wwwem-Premiumcomdatarevues00353787v170i4S0035378714007607 [Internet]. 26 avr 2014 [cité 26 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/891099/resultatrecherche/6>
51. Thobois S, Broussolle E. Traitement initial de la maladie de Parkinson. Wwwem-Premiumcomdatarevues0755498200361-C286 [Internet]. 1 mars 2008 [cité 26 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/103209/resultatrecherche/10>
52. Ursino M, Magosso E, Lopane G, Calandra-Buonaura G, Cortelli P, Contin M. Mathematical modeling and parameter estimation of levodopa motor response in patients with

parkinson disease. *PloS One*. 2020;15(3):e0229729.

53. Turcano P, Mielke MM, Bower JH, Parisi JE, Cutsforth-Gregory JK, Ahlskog JE, et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease. *Neurology*. 11 déc 2018;91(24):e2238-43.

54. Viallet F, Gayraud D, Bonnefoi-Kyriacou B, Dupel-Pottier C, Aurenty R. Aspects cliniques et thérapeutiques de la maladie de Parkinson. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesne17-27523* [Internet]. [cité 11 juin 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/2449/resultatrecherche/30>

55. Zuber M. Maladie de Parkinson. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesmgm-17684* [Internet]. [cité 11 juin 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/2657/resultatrecherche/9>

56. Maladie de Parkinson idiopathique : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S0246037810515483#51-s2.0-S0246037810515483-gr4b>

57. Aquino CC, Fox SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord*. 2015;30(1):80-9.

58. Syndromes parkinsoniens - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S163469391652300X#highlight-5>

59. Azulay J-P, Durif F, Rogez R, Tranchant C, Bourdeix I, Rerat K. Étude Précoce : évaluation d'un autoquestionnaire de dépistage et prise en charge précoces des fluctuations dans la maladie de Parkinson. *Wwwem-Premiumcomdatarevues003537870164000408000933* [Internet]. 28 avr 2008 [cité 26 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/152295/resultatrecherche/6>

60. Giuffrida R, Vingerhoets FJG, Bogousslavsky J, Ghika J. Syndromes douloureux de la maladie de Parkinson. *Wwwem-Premiumcomdatarevues0035378701610004407* [Internet]. 1 mars 2008 [cité 26 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/105478/resultatrecherche/3#N104F1>

61. Azulay J-P, Witjas T, Eusebio A. Les signes non moteurs de la maladie de Parkinson. *Wwwem-Premiumcomdatarevues07554982v46i2sP1S0755498216303888* [Internet]. 28 mars 2017 [cité 26 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1109000/resultatrecherche/15>

62. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP. Les fluctuations non motrices de la maladie de Parkinson. Wwwem-Premiumcomdatarevues00353787016308-9846 [Internet]. 26 avr 2008 [cité 26 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/151958/resultatrecherche/1>
63. Thobois S, Ardouin C, Schmitt E, Lhommée E, Klingner H, Xie J, et al. Maladie de Parkinson : de la physiopathologie des troubles psychiques à la maîtrise du traitement dopaminergique. Wwwem-Premiumcomdatarevues00353787v166i10S0035378710003322 [Internet]. 24 sept 2010 [cité 26 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/266635/resultatrecherche/11>
64. Aissi M, Douma R, Narjas M, Rrafik M, Younes S, Frih AM. Fluctuations non motrices au cours de la maladie de Parkinson. Wwwem-Premiumcomdatarevues00353787v172sS1S0035378716002630 [Internet]. 18 mars 2016 [cité 26 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1039885/resultatrecherche/7>
65. Ardouin C, Chéreau I, Llorca P-M, Lhommée E, Durif F, Pollak P, et al. Évaluation des troubles comportementaux hyper- et hypodopaminergiques dans la maladie de Parkinson. Wwwem-Premiumcomdatarevues00353787v165i11S0035378709003439 [Internet]. 9 nov 2009 [cité 26 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/231254/resultatrecherche/13#N104D8>
66. Béreau M, Fleury V, Bouthour W, Castrioto A, Lhommée E, Krack P. Hyperdopaminergic behavioral spectrum in Parkinson's disease: A review. *Rev Neurol (Paris)*. nov 2018;174(9):653-63.
67. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse Control Disorders in Parkinson Disease: A Cross-Sectional Study of 3090 Patients. *Arch Neurol*. 1 mai 2010;67(5):589-95.
68. Damier P. Aspects neurochimiques de la maladie de Parkinson. Wwwem-Premiumcomdatatraitene17-27522 [Internet]. [cité 27 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/15999/resultatrecherche/9>
69. Marques A, Fantini ML, Durif F. Troubles du contrôle des impulsions dans la maladie de Parkinson : spectre clinique, physiopathologie et prise en charge. Wwwem-Premiumcomdatarevues18787762unassignS1878776220300224 [Internet]. 13 févr 2020 [cité 27 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1349459/resultatrecherche/27>

70. Zheng C, Xu Y, Chen G, Tan Y, Zeng W, Wang J, et al. Distinct anti-dyskinetic effects of amantadine and group II metabotropic glutamate receptor agonist LY354740 in a rodent model: An electrophysiological perspective. *Neurobiol Dis.* 21 févr 2020;139:104807.
71. Bastide MF, Bézard E. Les dyskinésies L-dopa induites dans la maladie de Parkinson. *Wwwem-Premiumcomdatarevues00014079v199i2-3S000140791930963X* [Internet]. 28 juin 2019 [cité 27 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1302083/resultatrecherche/51>
72. Vijayakumar D, Jankovic J. Drug-Induced Dyskinesia, Part 1: Treatment of Levodopa-Induced Dyskinesia. *Drugs.* 1 mai 2016;76(7):759-77.
73. Tahar AH, Bézard E, Grondin R, Gross CE, Bédard PJ. Physiopathologie et modalités thérapeutiques des dyskinésies induites à la L-Dopa. *Wwwem-Premiumcomdatarevues00353787015900121125* [Internet]. 1 mars 2008 [cité 27 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/104521/resultatrecherche/22>
74. Espay AJ, Morgante F, Merola A, Fasano A, Marsili L, Fox SH, et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: Current and evolving concepts. *Ann Neurol.* 2018;84(6):797-811.
75. Tran TN, Vo TNN, Frei K, Truong DD. Levodopa-induced dyskinesia: clinical features, incidence, and risk factors. *J Neural Transm.* 1 août 2018;125(8):1109-17.
76. RDP\_2005 parkinson 261.pdf [Internet]. [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: [http://ecn.bordeaux.free.fr/ECN\\_Bordeaux/Maladies\\_et\\_Grands\\_syndromes\\_files/RDP\\_2005%20parkinson%20261.pdf](http://ecn.bordeaux.free.fr/ECN_Bordeaux/Maladies_et_Grands_syndromes_files/RDP_2005%20parkinson%20261.pdf)
77. Gérard P. Place des agonistes dopaminergiques dans le traitement de la maladie de Parkinson. *Wwwem-Premiumcomdatarevues162748300007003734* [Internet]. 18 févr 2008 [cité 27 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/84018/resultatrecherche/35>
78. THOBOIS S, BROUSSOLLE E. La place du ropinirole parmi les agonistes dopaminergiques. *Wwwem-Premiumcomdatarevues162748300004002439* [Internet]. 18 févr 2008 [cité 27 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/83865/resultatrecherche/17>
79. Krack P, Peyrieux\* J-C. Approche méta-analytique de l'efficacité en monothérapie des agonistes dopaminergiques dans le traitement de la maladie de Parkinson. *Wwwem-Premiumcomdatarevues162748300007004123* [Internet]. 30 mars 2008 [cité 7 juill 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/83865/resultatrecherche/17>

[lille.fr/article/133658/resultatrecherche/8](http://lille.fr/article/133658/resultatrecherche/8)

80. Cock VCD, Dauvilliers Y. Comment prendre en charge la somnolence associée à la maladie de Parkinson ? Wwwem-Premiumcomdatarevues00353787v166i10S0035378710003413 [Internet]. 24 sept 2010 [cité 6 juill 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/266632/resultatrecherche/10>

81. Plomhause L, Dujardin K, Ketrroussi M, Silini A, Defebvre L, Derambure P, et al. Effet des traitements anti-parkinsoniens sur les paramètres respiratoires du sommeil et la somnolence dans la maladie de Parkinson. Wwwem-Premiumcomdatarevues17694493v13i1S1769449316000893 [Internet]. 5 mars 2016 [cité 8 juill 2020]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/1037321/resultatrecherche/4>

82. Bléry O, Marroun I. Hypotension orthostatique : mécanismes, étiologies et principes de traitement. Wwwem-Premiumcomdatatraitestmtm-59290 [Internet]. 20 déc 2013 [cité 11 août 2020]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/859380/resultatrecherche/3>

83. Villa C, Pascual-Sedano B, Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Impulse control disorders and dopaminergic treatments in Parkinson's disease. Wwwem-Premiumcomdatarevues00353787v167i11S0035378711002062 [Internet]. 11 nov 2011 [cité 7 sept 2020]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/670512/resultatrecherche/3>

84. Grandgenevre P, Warembourg F, Carrière N, Vaillant A, Defebvre L, Vaiva G. Prise en charge de l'hypersexualité dans la maladie de Parkinson. Intérêt de la présence de l'entourage lors de l'évaluation médicale. Wwwem-Premiumcomdatarevues07554982v44i3S0755498214006009 [Internet]. 13 mars 2015 [cité 7 sept 2020]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/961519/resultatrecherche/4>

85. Marques A, Fantini ML, Durif F. Troubles du contrôle des impulsions dans la maladie de Parkinson : épidémiologie et facteurs de risque. Wwwem-Premiumcomdatarevues00353787v174sS1S0035378718304934 [Internet]. 27 mars 2018 [cité 7 sept 2020]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/1205963/resultatrecherche/3>

86. Carrière N, Kreisler A, Dujardin K, Destée A, Defebvre L. Troubles du contrôle des impulsions associés à la maladie de Parkinson : étude d'une cohorte de 35 patients. Wwwem-Premiumcomdatarevues00353787v168i2S0035378711003754 [Internet]. 1 mars 2012 [cité 7 sept 2020]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/695692/resultatrecherche/2>

87. Gérard P. Place des agonistes dopaminergiques dans le traitement de la maladie de Parkinson. Wwwem-Premiumcomdatarevues162748300007003734 [Internet]. 18 févr 2008

- [cité 6 juill 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/84018/resultatrecherche/1>
88. Traitement chirurgical de la maladie de Parkinson - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S0246037814219592#highlight-1>
89. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *The Lancet*. 12 juin 1999;353(9169):2041-2.
90. Carrière N, Kreisler A, Dujardin K, Destée A, Defebvre L. Troubles du contrôle des impulsions associés à la maladie de Parkinson : étude d'une cohorte de 35 patients. *Wwwem-Premiumcomdatarevues00353787v168i2S0035378711003754* [Internet]. 1 mars 2012 [cité 27 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/695692/resultatrecherche/3>
91. Scheiber-Nogueira MC. Sexualité et troubles du comportement sexuel dans la maladie de Parkinson. *Wwwem-Premiumcomdatarevues00353787v164s4S0035378708740980* [Internet]. 11 juin 2014 [cité 27 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/901360/resultatrecherche/34>
92. Voon V, Napier TC, Frank MJ, Sgambato-Faure V, Grace AA, Rodriguez-Oroz M, et al. Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Wwwem-Premiumcomdatarevues14744422v16i3S1474442217300042* [Internet]. 15 mars 2017 [cité 27 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1107322>
93. Maladie de Parkinson et dépression - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S0246037818858286#hl0000723>
94. Susan K. Chase EdD R, Robin Whittemore RN P, RN NC, RN DF, RN PH, MD TJP. Living With Chronic Venous Leg Ulcers: A Descriptive Study of Knowledge and Functional Health Status. *J Community Health Nurs*. 1 mars 2000;17(1):1-13.
95. Pal PK, Calne S, Samii A, Fleming JAE. A review of normal sleep and its disturbances in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 1 avr 1999;5(1):1-17.
96. Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, Rascol O. Les agonistes dopaminergiques. *Neurologie.com*. 1 sept 2009;1(5):145-8.
97. Chen L, Xie J. Dopamine in Parkinson's Disease: Precise Supplementation with Motor Planning. *Neurosci Bull*. 18 juin 2018;34(5):873-4.
98. Tripp G, Wickens JR. Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*. 1 déc

2009;57(7):579-89.





Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2020/2021

**Nom : Morice**

**Prénom : Maxime**

**Titre de la thèse :** Comparaison des iatrogénies des traitements par lévodopa et par agonistes dopaminergiques dans la maladie de Parkinson

**Mots-clés :** parkinson, iatrogénie, dopamine, agoniste dopaminergique, lévodopa

---

**Résumé :** La maladie de Parkinson est aujourd'hui la deuxième maladie neurodégénérative, elle touche 160 000 personnes en France. La maladie de Parkinson affecte les neurones dopaminergiques entraînant des symptômes moteurs et non moteurs. Aucun traitement curatif n'existe à ce jour. Cependant, un arsenal thérapeutique permet de diminuer les symptômes du patient mais ils entraînent de nombreux effets indésirables. Deux options thérapeutiques majeures existent : le traitement dopaminergique et le traitement par agoniste dopaminergique avec pour chacun d'entre eux une iatrogénie spécifique. On observe le développement de dyskinésies avec la lévodopa et des troubles du contrôle des impulsions avec les agonistes dopaminergiques. Dans cette thèse nous nous intéressons à la lutte des symptômes iatrogènes.

---

**Membres du jury :**

**Président :** M. Gressier, Bernard, Professeur des Universités Praticien Hospitalier  
CHU de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** M. Belarbi, Karim-Ali, Professeur des Universités

**Assesseur :** Mme. Lobeau, Sylvie, Pharmacien titulaire d'officine, Roncq