

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

Soutenue publiquement le 1 juillet 2026
Par **Mme Camille DELFOSSE**

**SCYOVA®, dans la maladie de Parkinson :
optimisation du parcours patient entre l'hôpital et la ville**

Membres du jury :

Président : Docteur Nicolas LEBEGUE

Professeur des universités (Chimie-thérapeutique), Faculté de pharmacie de Lille, UFR3S

Directeur de thèse : Docteur Fanny MOREAU

Pharmacien, praticien hospitalier, CHU de Lille

Membre extérieur : Docteur Juliette DRANCOURT

Pharmacien d'officine

UFR3S – Pharmacie

Enseignants et Enseignants-chercheurs

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87

Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	

M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique



UFR3S-Pharmacie

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



REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à adresser mes plus sincères remerciements à Madame Moreau, ma directrice de thèse pour son accompagnement tout au long de ce travail. Merci pour votre disponibilité, vos conseils précieux, votre écoute ainsi que pour votre soutien durant toutes les étapes de la réalisation de cette thèse. Votre encadrement et votre confiance m'ont permis de mener ce projet à son terme dans les meilleures conditions.

Je remercie également Monsieur Lebegue, le Président du jury pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider cette thèse, ainsi que pour le temps consacré à l'évaluation de ce travail.

Un immense merci à Juliette, mon amie depuis de nombreuses années, pour son soutien indéfectible, sa présence dans les bons comme dans les moments plus difficiles, ainsi que pour tous les souvenirs, les encouragements et les moments partagés au fil des années. Merci également d'avoir accepté de participer à ce moment important de mon parcours.

Je tiens ensuite à remercier le pharmacien titulaire de la pharmacie Mivoix pour m'avoir accueillie dans le cadre de mon stage de sixième année. Je remercie tout particulièrement l'ensemble de l'équipe, qui a su rendre cette expérience bien plus agréable au quotidien grâce à sa gentillesse, sa bonne humeur et son soutien. Merci pour tous les échanges et les enseignements apportés durant ces six mois, qui ont été très enrichissants sur le plan professionnel.

De plus, je souhaite adresser mes plus sincères remerciements à toute l'équipe de la pharmacie Monier, auprès de qui j'ai eu la chance de travailler pendant plusieurs années. C'est au sein de cette officine que j'ai énormément appris, aussi bien humainement que professionnellement. Merci pour votre confiance, votre patience, votre transmission et tout ce que vous m'avez apporté au fil des années. Vous avez largement contribué à faire de moi la professionnelle que je suis aujourd'hui, et je vous en serai toujours reconnaissante.

Je souhaite également remercier Laura, Majdeline et Suzanne, rencontrées au cours de ces années d'études, et devenues bien plus que de simples amies de faculté. Merci pour votre soutien, votre présence et tous les moments partagés aussi bien à la fac qu'en dehors. Entre révisions, fous rires, voyages et souvenirs inoubliables, vous avez largement contribué à rendre ces années plus belles et plus légères. Je vous souhaite encore beaucoup de réussites, de bonheur et de nouveaux voyages à vivre ensemble.

Pour terminer, je souhaite remercier du fond du cœur ma famille. Merci pour votre amour, votre soutien sans faille, votre patience et tous les sacrifices réalisés au fil des années pour me permettre d'en arriver jusqu'ici. Vous avez toujours cru en moi, même dans les moments de doute, et vous avez été présents à chaque étape de ce parcours. Cette thèse marque l'aboutissement de nombreuses années de travail, mais elle est aussi le reflet de tout ce que vous m'avez transmis. Je ne serais pas là aujourd'hui sans vous.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

I. La maladie de Parkinson : aspects généraux.....	22
A. Histoire de la maladie et physiopathologie	22
1. Histoire de la maladie.....	22
2. Physiopathologie.....	23
a. Rôle de la dopamine	25
b. La voie nigro-striatale.....	27
c. L'α-synucléine	29
B. Epidémiologie et facteurs de risque.....	30
1. Epidémiologie	30
2. Facteurs de risques	31
C. Signes cliniques	33
1. Triade parkinsonienne.....	33
a. Bradykinésie, akinésie ou hypokinésie	33
b. Rigidité plastique.....	34
c. Tremblements au repos.....	34
2. Les autres signes moteurs	35
a. Troubles de la marche et de l'équilibre	35
b. Troubles de la posture	35
3. Les signes non moteurs.....	36
a. Hypotension orthostatique.....	36
b. Troubles de la parole.....	36
c. Troubles de l'odorat.....	37
d. Anxiété / Dépression	37
e. Troubles du sommeil.....	38
f. Constipation.....	38
D. Diagnostic de la maladie de Parkinson	39
1. Difficultés du diagnostic précoce.....	39
2. Examen clinique.....	39
3. Test thérapeutique à la Lévodopa	40
4. Examen d'imagerie - rôle du DatScan.....	40
5. Limites actuelles du diagnostic.....	40
E. Évolution de la maladie.....	41
II. Les thérapeutiques disponibles dans la maladie de Parkinson	43
A. Objectif de la prise en charge	43

B.	Les traitements de 1ère ligne.....	43
1.	Précurseur de la dopamine : la Lévodopa	43
a.	Mécanisme d'action.....	43
b.	Effets secondaires	45
c.	Interactions médicamenteuses/alimentaires	46
d.	Molécules disponibles.....	47
2.	Agonistes dopaminergiques.....	48
a.	Mécanisme d'action.....	48
b.	Effets secondaires	49
c.	Interactions médicamenteuses.....	50
d.	Molécules disponibles.....	51
3.	IMAO-B.....	52
a.	Mécanisme d'action.....	52
b.	Effets secondaires	53
c.	Interactions médicamenteuses.....	54
d.	Molécules disponibles.....	54
4.	ICOMT	54
a.	Mécanisme d'action.....	54
b.	Effets secondaires	55
c.	Interactions médicamenteuses.....	56
d.	Molécules disponibles.....	56
5.	Les anticholinergiques	56
a.	Mécanisme d'action.....	56
b.	Effets secondaires	57
c.	Interactions médicamenteuses.....	58
d.	Molécules disponibles.....	58
6.	Autres.....	59
a.	MANTADIX® Amantadine	59
1.	Mécanisme d'action.....	59
2.	Effets secondaires.....	59
3.	Interactions médicamenteuses.....	60
4.	Molécules disponibles.....	60
b.	Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.....	60
1.	Mécanisme d'action.....	60
2.	Effets indésirables	61
3.	Interactions médicamenteuses.....	61
4.	Molécules disponibles	61

C.	Les limites des traitements oraux et justification du recours aux traitements de seconde ligne ...	61
1.	Fluctuations d'efficacité.....	61
2.	Optimisation posologique	62
D.	Les traitements de 2nd ligne.....	63
1.	Stimulation cérébrale profonde.....	63
a.	Le principe.....	63
b.	Le fonctionnement	65
c.	Les effets indésirables	66
2.	DUODOPA® (Carbidopa/Lévodopa).....	67
a.	Le principe.....	67
b.	Le fonctionnement	68
c.	Les effets indésirables	68
3.	LECIGIMON® (Lévodopa/Carbidopa/Entacapone)	69
a.	Le principe.....	69
b.	Le fonctionnement	70
c.	Les effets indésirables	71
4.	APOKINON® DOPACEPTIN® (Apomorphine)	71
a.	Le principe.....	71
b.	Le fonctionnement	72
c.	Les effets indésirables	73
5.	Toxine botulinique.....	73
III.	Scyova® Foslevodopa/Foscarbidopa : lien hôpital-ville	74
A.	Présentation.....	74
1.	La pompe	74
a.	Forme pharmaceutique.....	74
b.	Identité administrative	74
c.	Conservation.....	75
d.	Indication	75
e.	Mécanisme d'action.....	75
f.	Posologie.....	76
g.	Effets indésirables	77
h.	Contre-indications.....	77
i.	Interactions	77
j.	Précaution	78
k.	Surdosage.....	78
2.	Mode d'administration	78
3.	Matériel et gestion	81

a.	Matériel nécessaire pour l'administration de SCYOVA®	81
b.	Fonctionnement de la pompe	81
c.	Transport de la pompe	82
d.	Gestion des déchets.....	83
e.	Voyager avec SCYOVA®	83
B.	Le parcours du patient parkinsonien sous Scyova® au CHU de Lille.....	84
1.	Avant l'instauration du traitement : la phase de décision et de préparation.....	84
a.	Consultation spécialisée	84
b.	Hospitalisation	85
1.	Conciliation médicamenteuse.....	85
2.	Prise de contact avec la pharmacie.....	86
3.	Commande à la pharmacie	86
4.	Prévision de la sortie.....	87
c.	Education thérapeutique initiale	88
2.	Pendant l'instauration du traitement : la mise en oeuvre hospitalière.....	89
a.	Mise en route du traitement à l'hôpital	89
1.	Calcul d'équivalence de Lévodopa	89
2.	Détermination du débit horaire de perfusion	90
3.	Détermination du volume de la dose de charge	92
4.	Optimisation et entretien.....	93
5.	Oubli de dose	94
b.	Rôle du pharmacien hospitalier	95
3.	Après la sortie : la prise en charge en ville et le suivi	95
a.	Relais hôpital-ville.....	95
b.	Rôle du pharmacien d'officine	96
1.	Dispensation.....	96
a.	Première dispensation.....	96
b.	Renouvellement.....	97
2.	Suivi à long terme	98

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Voies dopaminergiques

Figure 2 : Synthèse de la Dopamine

Figure 3 : Voie Nigro-striatale

Figure 4 : Distribution des récepteurs dopaminergiques cérébraux

Figure 5 : Posture typique du patient parkinsonien

Figure 6 : Implantation des électrodes et du stimulateur dans le corps

Figure 7 : Implantation de la sonde pour les pompes par voie gastro-intestinale

Figure 8 : Implantation de la sonde pour la pompe Lecigimon®

Figure 9 : Sites d'injection pour les pompes par voie sous-cutanée

Figure 10 : Mode d'administration de SCYOVA ®

Figure 11 : Matériel nécessaire pour l'administration de SCYOVA ®

Figure 12 : Dispositifs pour transporter la pompe

Figure 13 : Fiche explicative SCYOVA ®

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Calcul des équivalents lévodopa

Tableau 2 : Suggestion de débit horaire de perfusion initiale pour SCYOVA®

Tableau 3 : Déterminer le volume de charge

Tableau 4 : option de dose supplémentaire de SCYOVA®

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMP cyclique	Adénosine monophosphate cyclique
ATPase	Adénosine triphosphatase
BHE	Barrière hémato-encéphalique
COMT	Catéchol-O-méthyltransférase
DatScan	Imagerie du transporteur de la dopamine
DDC	DOPA-décarboxylase
DJ1	Déglycase DJ-1 (Gène PARK7)
DOPAC	Acide dihydrocyphénylacétique
EL	Équivalent lévodopa
HVA	acide homovanillique
H+	Proton hydrogène
ICOMT	Inhibiteur de catéchol-O-méthyltransférase
IDDC	Inhibiteur périphérique de la dopa-décarboxylase
IDE	Infirmier diplômé d'état
IMAO	Inhibiteur de monoamine oxydase
LAT1	L-type Amino Acid Transporter 1
L-dopa	Lévodopa
LRRK2	Leucine-rich repeat kinase 2
MAO	Monoamine oxydase
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
PARKIN	Protéine Parkin
PINK1	PTEN-induced kinase 1
Récepteur D1	Récepteur dopaminergique
SCP	Stimulation cérébrale profonde
SNCA	Gène de l'alpha-synucléine
SNpc	Substance nigra pars compacta
VPS35	Vasculolar protein sorting 35

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson représente aujourd'hui un véritable enjeu de santé publique, tant par son impact sur la qualité de vie des patients que par la complexité de sa prise en charge. L'évolution progressive de la maladie conduit fréquemment à des adaptations thérapeutiques nécessitant l'intervention de nombreux professionnels de santé, aussi bien à l'hôpital qu'en ville. Dans ce contexte, la coordination des soins et la continuité du parcours patient apparaissent comme des éléments essentiels pour garantir une prise en charge optimale.

L'arrivée récente de nouvelles thérapeutiques administrées par dispositifs médicaux, telles que (SCYOVA®), a modifié certaines modalités de prise en charge des patients parkinsoniens. Si ces innovations permettent d'améliorer le contrôle des symptômes chez certains patients, elles impliquent également une organisation rigoureuse autour de l'instauration du traitement, de l'éducation thérapeutique, du suivi du patient et du relais entre les différents acteurs de soins.

Au cours de mes expériences hospitalières et officinales, j'ai pu constater que la mise en place de ce type de traitement soulève de nombreuses problématiques pratiques et organisationnelles. La coordination entre les praticiens est indispensable, mais peut parfois être complexe. Le manque d'informations, les difficultés de communication ou encore la méconnaissance de ces nouveaux dispositifs peuvent représenter des freins à une prise en charge fluide et sécurisée du patient.

C'est dans ce contexte qu'est née l'idée de cette thèse. L'objectif est de mieux comprendre la place de SCYOVA® dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Parkinson, mais surtout d'analyser les enjeux du parcours patient entre l'hôpital et la ville. Ce travail vise ainsi à mettre en évidence le rôle des différents professionnels de santé impliqués dans cette prise en charge et l'importance d'une collaboration pluridisciplinaire afin d'optimiser le suivi et la qualité de vie des patients traités par ce dispositif.

I. La maladie de Parkinson : aspects généraux

A. Histoire de la maladie et physiopathologie

1. Histoire de la maladie

Des descriptions de symptômes ressemblant à ceux de la maladie de Parkinson figurent déjà dans certaines sources médicales anciennes.

Toutefois, c'est en 1817 que la maladie est décrite pour la première fois de manière détaillée par le médecin britannique James Parkinson (1755 - 1824) dans son ouvrage intitulé *An Essay on the Shaking Palsy*. Il décrit les principaux signes cliniques du trouble - tremblements, lenteur et rigidité - et propose le terme de "paralysie agitante" pour désigner cette affection.

Ce n'est qu'en 1872 que le neurologue français Jean-Martin Charcot (1825 - 1893) propose de donner à cette affection le nom de "maladie de Parkinson", en hommage au médecin britannique. Charcot joue un rôle majeur dans la reconnaissance de cette pathologie en tant qu'entité clinique distincte au sein des maladies du système nerveux.

Dans son essai de 1817, James Parkinson ne formule aucune recommandation thérapeutique spécifique, hormis la saignée, pratique courante à l'époque.

Quelques décennies plus tard, Charcot s'intéresse à l'aspect thérapeutique de la maladie et remarque une amélioration transitoire des symptômes chez certains patients après un trajet en train ou en carrosse.

Il en déduit que les secousses mécaniques pourraient avoir un effet bénéfique et développe le « fauteuil trépidant », un siège à dossier métallique mis en vibration.

Par la suite, soupçonnant l'origine cérébrale de la maladie, il conçoit, avec l'aide de ses élèves, un « casque vibrant » destiné à reproduire ces stimulations mécaniques.

Les recherches menées à la suite de Charcot conduisent à la découverte du premier médicament, ayant un effet symptomatique chez les patients parkinsoniens : l'hyoscine, également appelée scopolamine, un alcaloïde anticholinergique extrait de la belladone.

Pendant près d'un siècle, les anticholinergiques demeureront, les seuls traitements disponibles pour soulager les symptômes moteurs de la maladie, bien que d'autres substances aient été proposées par les successeurs de Charcot.

Une avancée majeure survient en 1961, lorsqu'un biochimiste autrichien, Oleh Hornykiewicz (1926 - 2020), démontre le rôle central du déficit dopaminergique dans la physiopathologie de la maladie. Convaincu du potentiel thérapeutique de la Lévodopa (L-Dopa), il persuade Markus Guggenheim (1855 - 1970), directeur de la recherche de la société F. Hoffmann-La Roche, d'administrer cette substance à vingt patients parkinsoniens sous forme de petites doses intraveineuses (50 à 150 mg).

Les résultats observés sont spectaculaires, avec une amélioration rapide et significative des symptômes moteurs.

Cette découverte marque une véritable révolution thérapeutique et constitue encore aujourd'hui l'un des piliers du traitement de la maladie de Parkinson.

L'histoire de la maladie de Parkinson illustre de manière exemplaire la progression du savoir médical, depuis l'observation clinique initiale de James Parkinson jusqu'à la compréhension biochimique et thérapeutique moderne de la maladie.

Chaque étape de la description de la "paralysie agitante" à l'introduction de la Lévodopa, a contribué à faire de la maladie de Parkinson, une pathologie modèle dans le champ des maladies neurodégénératives. (1)

2. Physiopathologie

De nos jours, la définition de la maladie de Parkinson s'est affinée et elle est maintenant décrite comme une maladie neurodégénérative chronique, caractérisée par la destruction de certains neurones dopaminergiques au niveau cérébral, plus particulièrement, au niveau de la voie nigro-striatale.

Cette mort neuronale, est associée à trois phénomènes essentiels :

- accumulation d'amas appelés corps de Lewy, constitués en grande partie de la protéine α -synucléine,
- une activité anormale des mitochondries, qui sont les "centrales énergétiques" des cellules,
- une inflammation du tissu cérébral, qui serait liée à plusieurs types de cellules immunitaires (les cellules microgliales de l'immunité innée et les lymphocytes T de l'immunité adaptative).

La maladie de Parkinson est définie par l'association de 3 symptômes, appelés triade parkinsonienne, souvent unilatérale (ou asymétrique) qui sont : la bradykinésie (ralentissement à l'exécution d'un mouvement et décrétement de la vitesse) associée potentiellement à une réduction d'amplitude (hypokinésie) et à un défaut d'initiation (akinésie) avec au moins une rigidité dite plastique ou un tremblement de repos.

Toutefois, le début de la maladie reste asymptomatique jusqu'à ce que 50 à 70% des neurones dopaminergiques soient détruits, car avant ça, le cerveau compense cette perte par un phénomène de plasticité.

En revanche, quelques temps avant l'apparition des signes moteurs, on peut observer l'apparition des signes pré-moteurs, qui ne sont parfois même pas apparentés à la maladie de parkinson, avant la pose d'un diagnostic.

En effet, chez certains patients, on observe l'apparition de troubles du comportement en sommeil paradoxal, notamment des mouvements brusques, voire violents, accompagnant les rêves. Mais aussi des troubles digestifs, plusieurs années avant l'atteinte motrice. Ce phénomène est expliqué par le fait que le processus neurodégénératif dépasse la voie nigrostriatale, expliquant la survenue d'autres signes moteurs et non moteurs.

En effet, dans la maladie de parkinson, les neurones qui dégènèrent massivement sont les neurones dopaminergiques présents dans la région nigrostriatale du cerveau (substance noire). Ils sont chargés de la coordination des mouvements, ce qui explique les manifestations sous forme de signes moteurs.

Malheureusement, cette dégénérescence, n'est pas restreinte aux cellules de la substance noire, mais on observe également la présence de corps de Lewy (ou synucléinopathie) dans d'autres neurones dopaminergiques cérébraux, comme par exemple au niveau du bulbe olfactif ou des voies cortico-mésolimbiques, mais aussi au niveau des neurones de l'intestin, dans le système nerveux entérique.

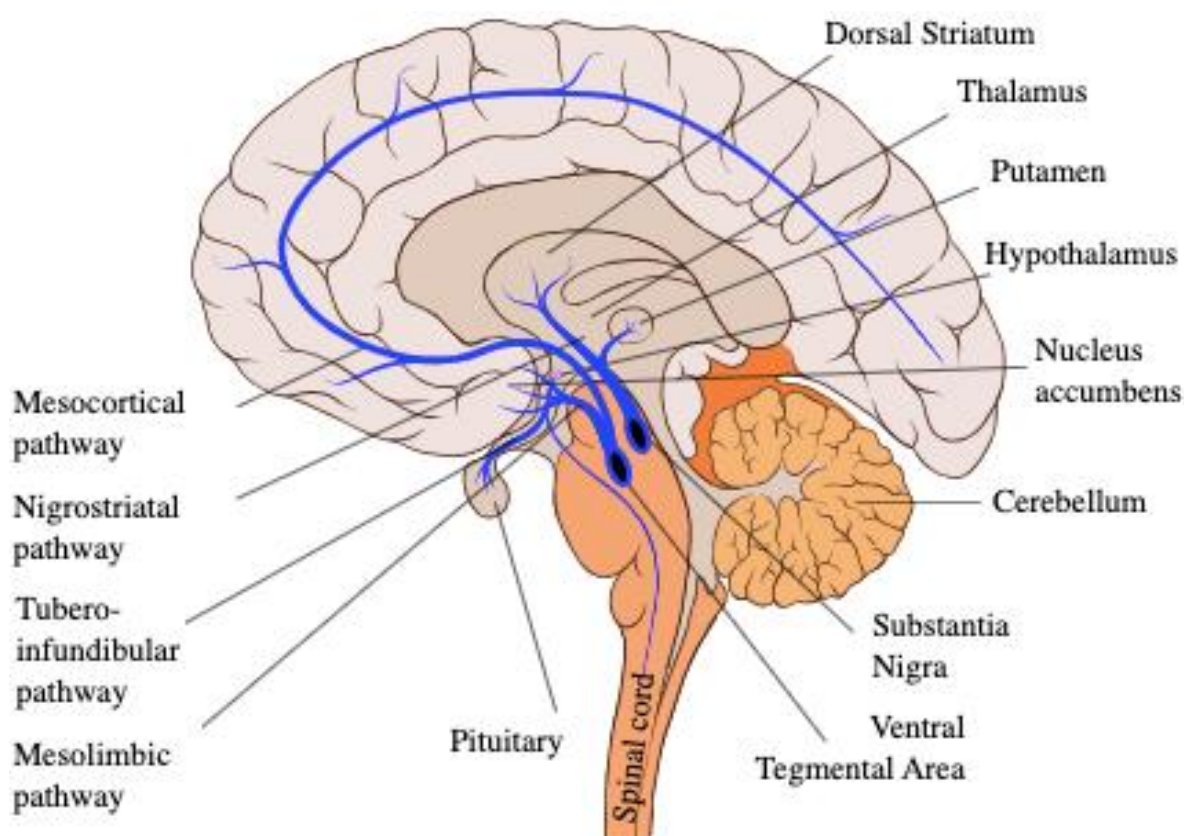


Figure 1 : Voies dopaminergiques (77)

De plus, avec l'évolution de la maladie, il est possible d'observer la dégradation des populations neuronales associées à d'autres neurotransmetteurs (sérotonine, acétylcholine ou noradrénaline), par la présence de synucléinopathie ou de dégénérescence neuronale. Ceci explique la survenue de signes non moteurs. (2,3)

a. Rôle de la dopamine

La dopamine ($C_8H_{11}NO_2$), chimiquement 3,4-dihydroxyphényéthylamine appartient à la famille moléculaire des catécholamines et des phétylamines.

Elle est synthétisée à partir de la tyrosine (Tyr) par deux étapes dans les neurones catécholamines. Tout d'abord, la tyrosine est convertie en L-DOPA (3,4-dihydroxyphénylalanine) par la tyrosine hydroxylase et par la suite, la L-DOPA est décarboxylée en dopamine par la DOPA décarboxylase.

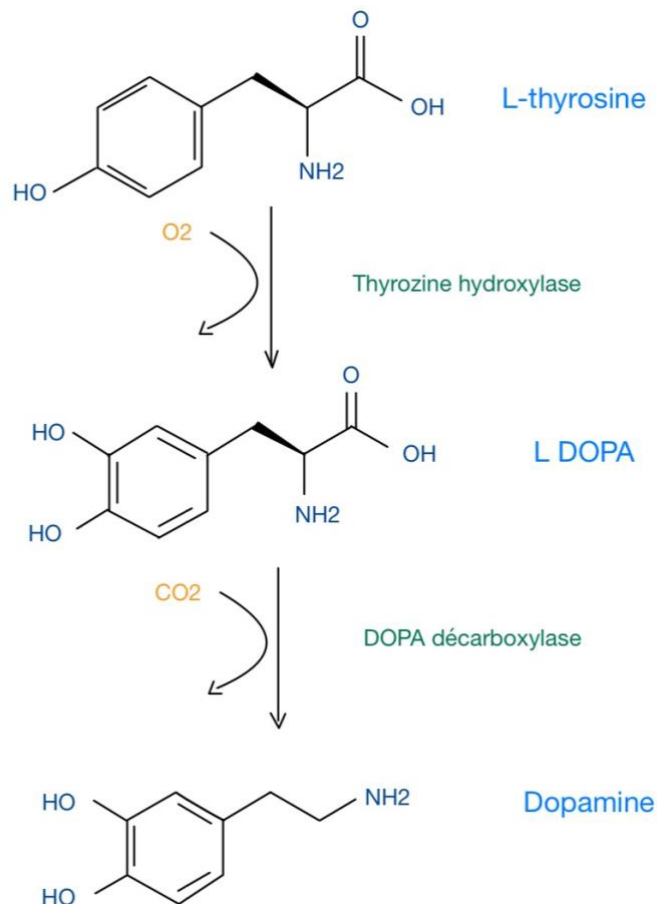


Figure 2 : Synthèse de la Dopamine

Une fois produite, la dopamine est stockée dans des vésicules synaptiques par le transporteur vésiculaire 2 de monoamine (VMAT2), dans le cytosol des neurones dopaminergiques, grâce à un gradient H^+ vésiculaire dépendant de l'ATPase.

Lors de l'activation neuronale, la dopamine est alors libérée dans la fente synaptique où elle se fixe sur des récepteurs postsynaptiques, pour la transduction du signal.

Au niveau du système nerveux central (SNC), cinq sous types de récepteurs dopaminergiques ont été identifiés (D1 à D5), regroupés en deux familles :

- Récepteur D1 : ils incluent les sous types D1 et D5. Ces récepteurs sont généralement excitateurs, ce qui signifie qu'ils augmentent l'activité neuronale en augmentant le niveau d'AMP cyclique dans les cellules.
- Récepteurs D2 : ils incluent les sous types D2, D3 et D4. A l'inverse des récepteurs D1, ces récepteurs sont généralement inhibiteurs et réduisent l'activité neurale en diminuant le niveau d'AMP cyclique.

La dopamine intervient dans de nombreuses fonctions centrales comme le contrôle des mouvements volontaires, motivation, cognition et régulation de l'affectivité. Elle exerce également des effets périphériques, notamment au niveau cardiovasculaire, rénal, digestif et immunitaire.

Les principaux neurones dopaminergiques impliqués dans la motricité sont situés dans la substance noire pars compacta. Leurs projections vers le striatum (qui est composé du noyau caudé et du putamen) forment la voie nigro-striatale, essentielle à la régulation des circuits moteurs.

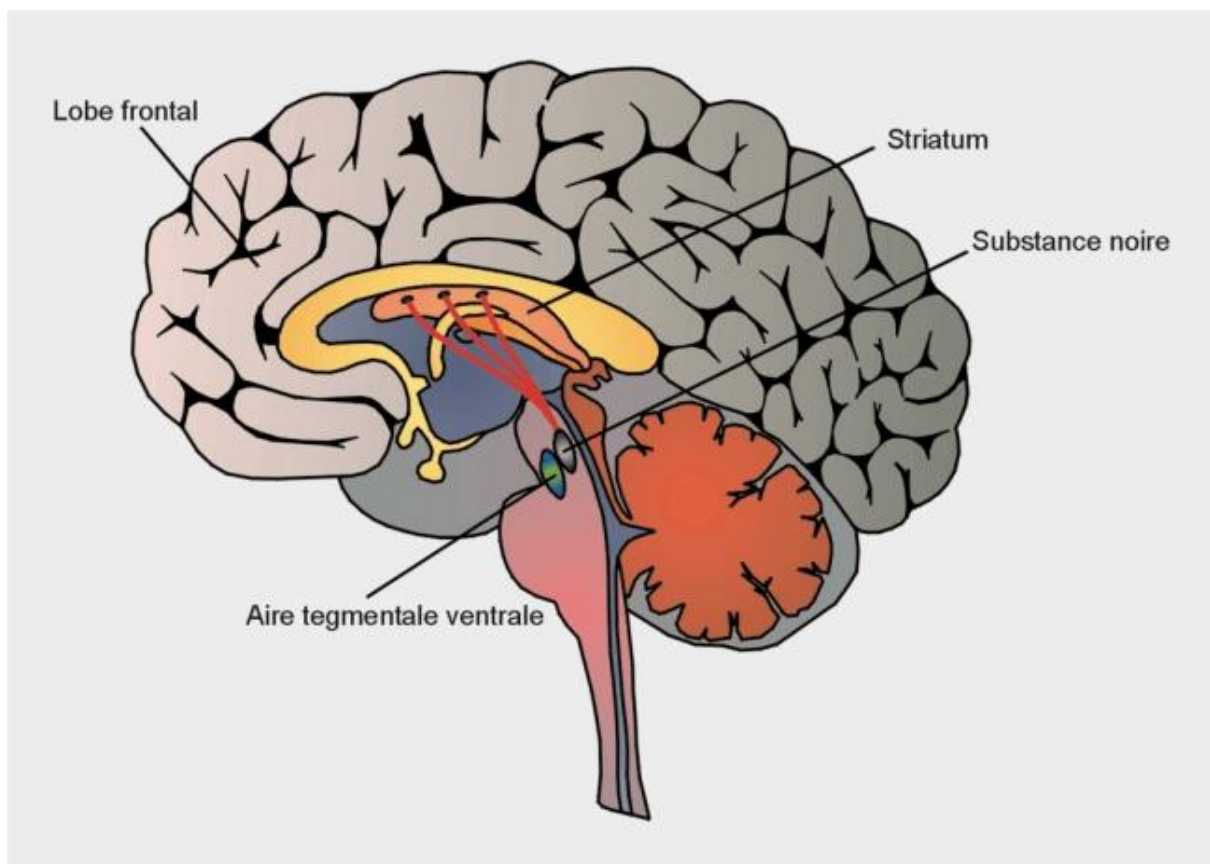


Figure 3 : Voie Nigro-striatale (78)

Dans la maladie de parkinson, la dégénérescence progressive de ces neurones entraîne une diminution de la concentration dopaminergique striatale. Ce déficit est responsable d'un déséquilibre des voies directe et indirecte des ganglions de la base, à l'origine des symptômes moteurs caractéristiques.

La dopamine est ensuite dégradée par deux voies principales.

D'une part, elle peut être métabolisée dans le milieu extracellulaire par une enzyme appelée catéchol-O-méthyltransférase (COMT).

D'autre part, elle peut être dégradée à l'intérieur du neurone par les monoamines oxydases de type A et B (MAO-A et MAO-B), des enzymes localisées dans les mitochondries.

Ces deux voies aboutissent à la formation de métabolites caractéristiques : l'acide homovanillique (HVA) via la COMT et l'acide dihydrocyphénylacétique (DOPAC) via la MAO.

La mesure des concentrations de ces métabolites dans le liquide céphalorachidien fournit un indice indirect de l'activité dopaminergique centrale.

Par ailleurs, plusieurs données expérimentales suggèrent que les anomalies de la synthèse, du stockage, du transport et du métabolisme de la dopamine favorisent la vulnérabilité neuronale.

L'oxydation de la dopamine endogène peut en particulier induire un stress oxydatif spécifique chez les neurones dopaminergiques. Cette oxydation peut se produire spontanément ou être induite par des enzymes ou des ions métalliques, produisant des sous-produits oxydatifs de dopamine délétères, contribuant ainsi à la neurodégénérescence.

La dopamine constitue par ailleurs le précurseur métabolique de la noradrénaline et de l'adrénaline, deux autres catécholamines majeures du système nerveux.

Au-delà de son rôle physiologique, plusieurs études suggèrent qu'un taux élevé de dopamine dans certaines régions cérébrales pourrait être associé à une plus grande facilité à la recherche de sensations fortes ou à la prise de risques, tels que la consommation de substances psychoactives, les jeux de hasard ou les comportements impulsifs. (4,5,6)

Après avoir décrit les caractéristiques générales de la dopamine, il convient de s'intéresser à la voie nigro-striatale, qui illustre de façon privilégiée son importance dans la motricité.

b. La voie nigro-striatale

La voie nigro-striatale est une voie qui est composée de neurones dopaminergiques qui naissent dans la substantia nigra pars compacta (SNpc). Leurs axones se projettent vers le striatum dorsal, où ils forment des synapses. Cette voie joue un rôle central dans le contrôle moteur volontaire.

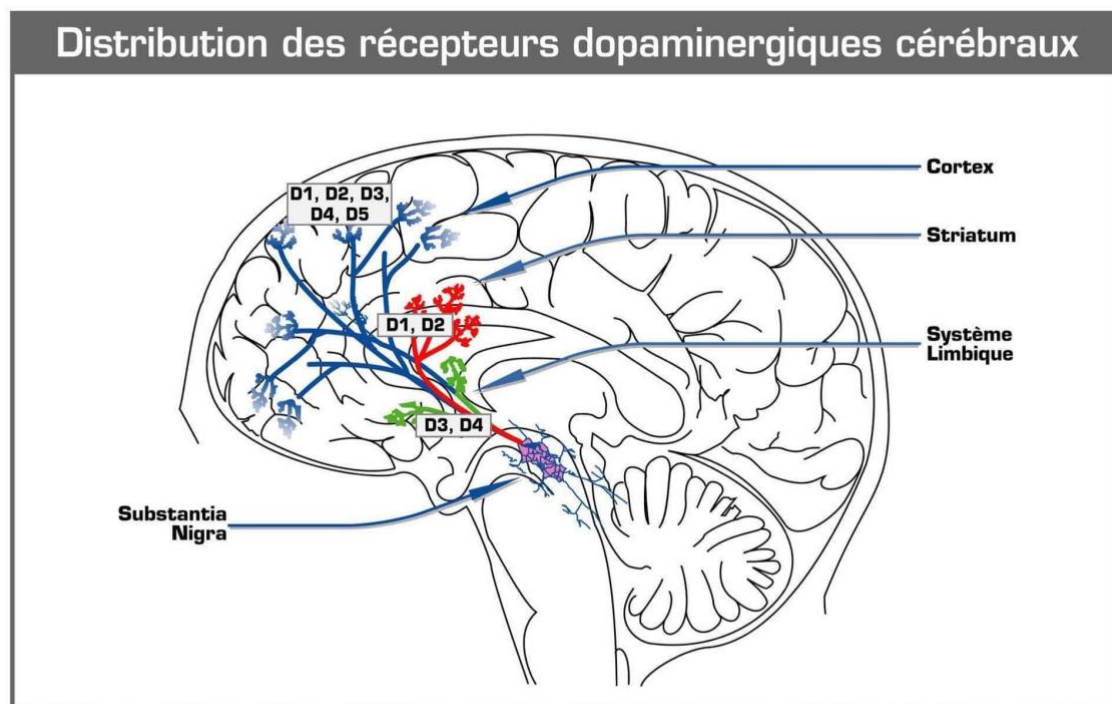


Figure 4 : Distribution des récepteurs dopaminergiques cérébraux (78)

En condition physiologique, le neurotransmetteur libéré au niveau des synapses est la dopamine. Elle est présente en grande quantité dans la substance noire et dans le striatum car elle s'accumule dans les terminaisons pré-synaptiques.

Dans la maladie de Parkinson, on observe la dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques, ce qui réduit la teneur en dopamine dans le système nerveux et notamment au niveau du striatum. Ceci déclenche l'apparition des symptômes cliniques de la maladie de Parkinson.

Anatomiquement, la substance noire est un noyau du système nerveux situé à la base du cerveau, dans une région appelée le mésencéphale. Elle est riche en neuromélanine (pigment de couleur noire), ce qui lui donne ce nom. Le striatum est une structure cérébrale regroupant le noyau caudé et le putamen. Il doit son nom à son aspect strié dû aux nombreux faisceaux de fibres qui le compose.

Chez les patients parkinsoniens, l'examen post-mortem du cerveau révèle des lésions, notamment la dépigmentation de la substance noire. Cette diminution de la pigmentation traduit la perte en neurones dopaminergiques. De plus, on peut également observer, chez les neurones restants, des inclusions arrondies, appelées corps de Lewy, qui sont caractéristiques de la maladie de Parkinson.

Dans la voie nigro-striatale, la dopamine module deux types de neurones striataux. D'une part, elle stimule les neurones porteurs des récepteurs D1, qui participent à la voie directe, où elle a un effet excitateur, qui facilite le mouvement. En parallèle, elle agit sur les neurones porteurs des récepteurs D2, impliqués dans la voie indirecte, où elle a, ici, un effet inhibiteur, qui freine l'inhibition

du mouvement. Dans les deux cas, l'effet de la dopamine est de favoriser l'initiation et l'exécution du mouvement.

En cas de déficit dopaminergique, comme dans la maladie de Parkinson, cet équilibre est rompu et on constate que la voie directe est sous-activée tandis que la voie indirecte est suractivée. Ce déséquilibre conduit à une inhibition excessive des circuits moteurs, qui est responsable cliniquement de symptômes moteurs caractéristiques de la maladie (akinésie, rigidité et tremblements).

Au-delà du déficit dopaminergique, un autre mécanisme clé de la maladie de Parkinson implique l' α -synucléine, dont l'agrégation pathologique joue un rôle majeur dans la dégénérescence neuronale. (7,8)

c. L' α -synucléine

L' α -synucléine est une protéine neuronale composée de 140 acides aminés, majoritairement localisée au niveau des terminaisons pré-synaptiques dans le cerveau.

Bien que son rôle physiologique reste incertain, l' α -synucléine est impliquée dans la régulation de la libération de neurotransmetteurs, en particulier la dopamine, ainsi que dans la plasticité synaptique.

En conditions normales, l' α -synucléine peut se lier à la membrane lipidique pour remplir des fonctions physiologiques. Dans la maladie de Parkinson, cette protéine subit un changement conformationnel pathologique, adoptant une structure tridimensionnelle enrichie en feuillets β , qui favorise sa tendance à s'agréger de manière anormale. Ces agrégats constituent les corps de Lewy, qui sont des inclusions cytoplasmiques caractéristiques, retrouvées dans les neurones des patients parkinsoniens.

Ces agrégats exercent une cytotoxicité par plusieurs mécanismes, notamment par atteinte énergétique, avec un dysfonctionnement mitochondrial, ou encore par le stress du réticulum endoplasmique, mais aussi des altérations du maintien protéique avec une altération de la protéostase, ainsi qu'une perturbation synaptique et des mécanismes pro apoptotiques et de neuroinflammation. Ce processus contribue à la dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire, au cœur de la physiopathologie de la maladie de Parkinson. (9)

La compréhension des mécanismes moléculaires permet désormais de replacer la maladie de Parkinson dans son contexte épidémiologique.

B. Epidémiologie et facteurs de risque

1. Epidémiologie

La maladie de Parkinson constitue, après la maladie d'Alzheimer, la deuxième affection neurodégénérative, la plus fréquente et représente également la deuxième cause de handicap moteur de l'adulte, après les accidents vasculaires cérébraux.

A l'échelle mondiale, plus de six millions de personnes en sont atteintes, soit 2,5 pour 1 000 habitants, et la prévalence a été multipliée par 2,5 au cours de la génération précédente. Cette progression rapide, en fait aujourd'hui, l'une des principales causes d'invalidité neurologique.

En France, selon l'Inserm, on recensait environ 167 000 patients traités pour la maladie de Parkinson en 2015, chiffre porté à 272 500 en 2024, avec près de 25 000 nouveaux diagnostics chaque année. (2)

Les projections estiment un doublement du nombre de cas, entre 2015 et 2030, traduisant le caractère croissant de cette maladie souvent qualifiée de "pandémie silencieuse".

La prévalence et l'incidence augmentent nettement avec l'âge, jusqu'à un pic autour de 80 ans. L'âge moyen du diagnostic se situe aux alentours de 58 - 60 ans.

Si la maladie débute le plus souvent après 60 ans, environ 17 % des patients sont diagnostiqués avant 50 ans, et près de 10 % avant 40 ans, ce qui souligne l'existence de formes dites "précoces".

On observe par ailleurs un net déséquilibre selon le sexe, les hommes présentent un risque environ 1,5 fois plus élevé que les femmes, avec une incidence, une prévalence et une mortalité spécifiques supérieures.

Plusieurs hypothèses sont avancées, notamment une exposition environnementale plus importante des hommes et un effet protecteur potentiel des hormones féminines. Contrairement aux maladies cardiovasculaires, ce rapport se maintient à tous les âges.

L'augmentation actuelle de la prévalence est multifactorielle. Elle s'explique en partie par l'allongement de l'espérance de vie et la baisse de la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires et autres pathologies chroniques, qui permettent aux patients de vivre plus longtemps avec leur maladie.

Mais elle reflète aussi une mortalité spécifique accrue liée aux complications de la maladie de Parkinson elle-même, ainsi que l'impact croissant de l'industrialisation.

Contrairement à d'autres maladies chroniques, la maladie de Parkinson ne présente pas de gradient socio-économique marqué : sa survenue semble toucher de manière relativement homogène l'ensemble des catégories sociales.

Au-delà de son poids clinique, la maladie de Parkinson représente également un enjeu majeur de santé publique. L'augmentation du nombre de patients entraîne un impact considérable sur les

systèmes de soins, avec des coûts directs liés aux traitements et aux hospitalisations, mais aussi des coûts indirects liés à la perte d'autonomie, à la dépendance et au besoin croissant d'aidants.

Cette charge médico-économique, appelée à s'intensifier dans les prochaines décennies, souligne l'importance de stratégie de prévention, de dépistage précoce et d'amélioration de la prise en charge. (2,10,11,12)

2. Facteurs de risques

L'étiologie de la maladie de Parkinson est multifactorielle, résultant d'une interaction entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux.

Bien que l'âge demeure le facteur de risque principal, une composante génétique est clairement identifiée. L'étude des jumeaux a permis d'estimer l'héritabilité de la maladie à environ 30%, ce qui souligne l'importance des influences environnementales, mais confirme également un rôle non négligeable de la prédisposition génétique. (12)

A ce jour, sept gènes sont reconnus comme responsables de formes monogéniques de la maladie. Quatre sont associés à une transmission autosomique dominante et à une apparition plus tardive : LRRK2, CHCHD2, VPS35 et SNCA.

Trois autres sont impliquées dans des formes précoces, à transmission autosomique récessive : PARKIN, DJ1 et PINKA.

Au-delà de ces mutations, il est probable que des variations génétiques modulent la capacité de l'organisme à métaboliser ou éliminer les toxiques, influençant ainsi la susceptibilité individuelle face aux expositions environnementales.

De plus, des facteurs intrinsèques comme le statut métabolique (par exemple un taux d'urate élevé) ou certaines comorbidités (diabète notamment) semblent interagir avec les influences extérieures.

Parmi les facteurs extrinsèques, l'exposition professionnelle ou résidentielle aux pesticides constitue l'un des risques les mieux documentés. (12)

De nombreuses études épidémiologiques ont montré que les travailleurs agricoles, mais aussi les personnes vivant à proximité de zones traitées, présentent un risque accru de développer la maladie.

Cette relation est suffisamment établie pour que la maladie de Parkinson figure, dans le régime agricole français, au tableau 58 des maladies professionnelles. (12)

Les pesticides le plus souvent impliqués comprennent le paraquat, la roténone, le 2,4-D ainsi que plusieurs organochlorés.

Ils induisent divers mécanismes biologiques délétères : dysfonctionnement mitochondrial, inflammation, perturbations épigénétiques (méthylation), altérations du microbiome. Ces processus sont considérés comme centraux dans la pathogenèse de la maladie, ils renforcent l'hypothèse d'un lien causal.

De manière plus large, la pollution atmosphérique fait également partie des déterminants environnementaux étudiés.

L'interaction entre génétique et environnement joue un rôle déterminant : des altérations génétiques affectant la capacité de détoxification peuvent accroître le risque lié à l'exposition, tandis que l'utilisation d'équipements de protection individuelle ou l'adoption d'un mode de vie sain (comme par exemple une alimentation équilibrée) semblent réduire l'impact de ces substances.

En effet, certains comportements et habitudes alimentaires modulent également le risque de maladie de Parkinson.

Premièrement, le tabagisme est associé à une diminution du risque, bien que le mécanisme demeure incertain. La nicotine pourrait jouer un rôle, mais les études avec patchs nicotiniques n'ont pas confirmé d'effet neuroprotecteur.

De plus, la consommation régulière de café et de thé est également corrélée à un risque plus faible, surtout chez les hommes. (12)

A l'inverse, une forte consommation de produits laitiers semble augmenter le risque, probablement en raison de la bioaccumulation de toxiques.

En revanche, un régime riche en fruits, légumes et céréales apparaît protecteur.

D'autres éléments jouent un rôle plus indirect, comme l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui est associée à une diminution du risque, ce qui soutient l'hypothèse du rôle central de l'inflammation dans la pathogenèse.

En parallèle, l'activité physique et l'exercice, même modérés, réduisent de façon significative, le risque de développer la maladie, avec un effet dose-réponse favorable.

Bien que ces progrès dans notre compréhension de la pathogenèse et de l'épidémiologie aient été impressionnants, la cause de la maladie de Parkinson reste énigmatique, et aucun remède ou traitement préventif n'a encore été trouvé. (12)

C. Signes cliniques

1. Triade parkinsonienne

La phase préclinique de la maladie, qui précède l'apparition des premiers symptômes moteurs, peut durer plusieurs années. Pendant cette période, le cerveau compense la perte progressive de dopamine par des mécanismes de plasticité neuronale, tels que la régulation des récepteurs dopaminergiques et le recrutement de circuits moteurs alternatifs, permettant de maintenir temporairement un fonctionnement moteur et cognitif normal.

En revanche, lorsque cette plasticité atteint ses limites, on observe l'apparition de trois symptômes moteurs emblématiques de la maladie de Parkinson, résultant de la mort progressive des neurones dopaminergiques :

- bradykinésie
- rigidité plastique
- tremblements au repos.

Ces trois symptômes ne sont pas forcément tous présents en même temps. Chacun peut être d'intensité variable, l'un ou l'autre pouvant prédominer et d'autres symptômes sont souvent associés.

a. Bradykinésie, akinésie ou hypokinésie

La bradykinésie correspond à une lenteur générale et une rareté des mouvements spontanés. L'akinésie désigne une difficulté à initier les mouvements et l'hypokinésie correspond à une diminution de l'amplitude des gestes.

Cette bradykinésie se manifeste cliniquement par, une diminution du ballant des bras, réduction de l'expression faciale (hypomimie), réduction de la gesticulation, microphagie, micrographie, rotation au lit et hypophonie.

Ces manifestations entraînent une réduction progressive de la vitesse et de l'amplitude des mouvements volontaires répétés. Le clinicien peut observer ces anomalies à travers divers tests comme, l'ouverture/fermeture du poing ou de la pince pouce-index, l'épreuve des marionnettes, battement du pied sur le sol, ou mouvement rythmique des mains. (13)

L'akinésie peut varier dans le temps et s'aggraver sous l'effet des émotions, de la fatigue ou d'obstacle visuel (comme le passage de porte).

Certaines situations peuvent déclencher des kinésies paradoxales, par exemple la festination, qui est une accélération involontaire de la marche, pouvant augmenter le risque de chute. (13)

b. Rigidité plastique

La rigidité se traduit par l'augmentation du tonus musculaire, entraînant une résistance égale, lors des mouvements passifs dans des groupes musculaires opposés (hypertonie extrapyramidale d'origine centrale, liée à la dégénérescence des neurones dopaminergiques). Si le mouvement est interrompu par un tremblement, on relate un phénomène de "roue dentée".

Elle est qualifiée de plastique, car la résistance cède par à-coups. La rigidité prédomine souvent au niveau des fléchisseurs, ce qui explique la posture typique des patients : le tronc fléchi en avant et les membres légèrement fléchis.

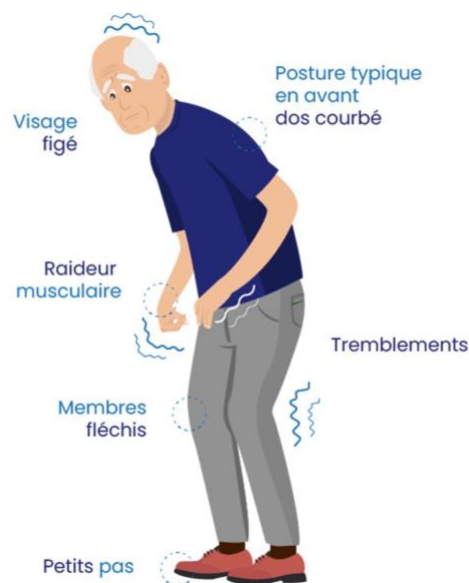


Figure 5 : Posture typique du patient parkinsonnien (79)

Cette rigidité peut se trouver douloureuse, et peut également entraîner des déformations secondaires, comme la camptocormie (flexion du tronc vers l'avant) ou des déformations des mains. (13,14)

c. Tremblements au repos

Le tremblement de repos apparaît lorsque la personne a les muscles complètement relâchés, au repos et est souvent asymétrique. Il apparaît généralement aux membres, aux lèvres, au menton, à la mâchoire et parfois à la tête. Il se caractérise par un rythme de 4 à 6 Hz et un mouvement de faible amplitude et régulier, parfois décrit comme un mouvement d'émiettements.

Contrairement aux tremblements d'action ou posturaux, son amplitude diminue ou disparaît lors de mouvements volontaires dirigés vers un objectif. Il est fréquent d'observer également un tremblement d'action léger lors de certaines présentations.

En revanche, il peut être aggravé par les émotions et le calcul mental.

Il est essentiel de distinguer le tremblement parkinsonien du tremblement d'attitude, qui survient lors de l'épreuve des bras tendus ou des index face à face. Celui-ci est plus rapide et disparaît au repos. La distinction est importante pour éviter des erreurs diagnostiques et orienter correctement la prise en charge thérapeutique. (13,14)

2. Les autres signes moteurs

a. Troubles de la marche et de l'équilibre

Normalement, la marche est automatique, en revanche, dans la maladie de Parkinson, cet automatisme est progressivement altéré, entraînant des troubles locomoteurs caractéristiques.

Le trouble de la marche le plus fréquent dans la maladie de Parkinson est le phénomène de "freezing", qui se caractérise par le gel de la marche. Il se manifeste par un blocage soudain et transitoire du mouvement, le patient ressent une sensation de blocage ou de collage des pieds au sol. Ce phénomène survient le plus souvent, à l'initiation de la marche, mais également lors des virages, au franchissement d'un obstacle ou d'un passage étroit comme une porte.

Le freezing est souvent aggravé par la fatigue, le stress ou les environnements encombrés. Certaines stratégies de compensation, comme l'utilisation de repères visuels au sol ou la marche en rythme avec un métronome, peuvent parfois aider à le surmonter.

A cela s'ajoute une altération progressive de l'équilibre, liée à la perturbation des réflexes posturaux. Cette instabilité se manifeste en station debout et à la marche, exposant les patients à un risque accru de chutes. (15)

b. Troubles de la posture

Dans la maladie de Parkinson, on observe fréquemment une attitude posturale caractéristique, marquée par une flexion antérieure du tronc.

Cette déformation peut prendre plusieurs formes, comme la camptocormie, qui est une flexion antérieure marquée du tronc, généralement réductible en position allongée.

Ou encore, une déviation latérale du tronc, connue sous le nom de syndrome de Pisa. Et enfin, une flexion antérieure de la tête, appelée tête tombée ou anterocolis, parfois liée à une faiblesse musculaire cervicale.

En conséquence, apparaissent souvent des phénomènes de festination, définis comme une accélération involontaire de la marche, caractérisée par des pas courts, rapides et saccadés, associés à une inclinaison du corps vers l'avant. Ce trouble augmente considérablement le risque de perte d'équilibre et de chute.

Ces troubles posturaux, liés à la rigidité axiale et aux altérations de la commande motrice, sont peu sensibles aux traitements dopaminergiques. Ils constituent donc une cause majeure de

morbidité et de perte d'autonomie dans l'évolution de la maladie, en limitant la mobilité et en compromettant les activités de la vie quotidienne.

3. Les signes non moteurs

a. Hypotension orthostatique

L'hypotension orthostatique est un symptôme non moteur fréquent de la maladie de Parkinson. Elle se manifeste par une chute soudaine de la pression artérielle lors du passage de la position couchée ou assise à la station debout, entraînant des étourdissements, une vision floue, des malaises, voire une syncope.

Ces épisodes peuvent être responsables de chutes parfois soudaines et inexplicables.

Sur le plan physiopathologique, l'hypotension orthostatique résulte de l'atteinte du système nerveux autonome. Normalement, la tension artérielle est régulée par la libération de noradrénaline, qui permet une vasoconstriction réflexe lors du changement de position.

Dans la maladie de Parkinson, ce mécanisme est déficient, ce qui empêche la pression artérielle de se normaliser rapidement.

Ce déficit est souvent aggravé par les médicaments dopaminergiques, qui entraînent une vasodilatation périphérique.

Le diagnostic repose sur le test d'hypotension orthostatique, consistant à mesurer la pression artérielle et la fréquence cardiaque, en décubitus (après 5 minutes dans cette position) puis lors du passage en orthostatisme, à la 1^{ère} minute et chaque minute, jusqu'à 7-10 minutes. Durant ce test, il convient d'observer les symptômes.

Une hypotension orthostatique est définie par une chute de la pression systolique de plus de 20 mmHg ou d'une chute de la pression diastolique de plus de 10 mmHg, dans les 3 minutes suivant le passage debout, sans augmentation de la fonction cardiaque. (16)

b. Troubles de la parole

Dans la maladie de Parkinson, les troubles de la parole sont principalement liés à une dysarthrie hypokinétique, résultant non pas d'une faiblesse musculaire isolée, mais d'un ensemble de perturbations motrices (bradykinésie, rigidité et troubles de la coordination fine), affectant les organes phonatoires.

Cliniquement, elle se traduit par une hypophonie (diminution de l'intensité de la voix), une monotonie de la hauteur et du volume, une articulation imprécise, ainsi qu'un débit de parole ralenti, parfois entrecoupé d'accéléérations soudaines.

Ces altérations rendent souvent la communication difficile et participent à l'isolement social des patients.

La prise en charge repose sur la rééducation orthophonique. Celle-ci permet au patient de renforcer les muscles et d'améliorer la parole. (17)

c. Troubles de l'odorat

Les troubles de l'odorat sont très fréquents dans la maladie de Parkinson, touchant 70 à 90 % des patients. Ils se traduisent par une perte partielle (hyposmie) ou totale (anosmie) de la capacité à percevoir les odeurs.

Ce symptôme apparaît souvent plusieurs années avant les manifestations motrices, ce qui en fait un signe prodromique majeur de la maladie.

Cliniquement, les patients ne rapportent pas toujours spontanément ces troubles, mais ils peuvent être objectivés grâce à des tests olfactifs spécifiques. La diminution de l'odorat peut également altérer la perception des saveurs, l'olfaction jouant un rôle déterminant dans l'appréciation du goût. (18)

d. Anxiété / Dépression

L'anxiété est un trouble non moteur fréquemment observé chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Les données de la littérature estiment que jusqu'à 40 % des personnes concernées présentent une anxiété chronique au cours de l'évolution de la maladie.

La progression de la pathologie peut s'accompagner d'une augmentation de la fréquence et de l'intensité des épisodes anxieux, en lien avec l'aggravation des symptômes moteurs, l'apparition de fluctuations motrices ou la perte d'autonomie. Il est donc essentiel d'identifier et de prendre en charge l'anxiété lorsqu'elle a un retentissement significatif sur la qualité de vie du patient.

L'anxiété peut se manifester par des symptômes d'ordre psychologique et/ou somatique. Elle peut prendre la forme d'un état de nervosité ou de tension permanente, de préoccupations excessives et récurrentes, ou encore d'un sentiment de peur face aux situations du quotidien. Chez certains patients, elle peut également se traduire par des attaques de panique, caractérisées par une sensation d'étouffement, une impression de crise cardiaque imminente ou un sentiment d'urgence médicale.

Dans certains cas, l'anxiété peut évoluer vers des troubles de l'anxiété sociale. Ceux-ci conduisent à un évitement des situations sociales, par crainte d'être gêné ou stigmatisé par les manifestations visibles de la maladie de Parkinson en public, telles que les tremblements ou les dyskinésies.

Des traitements efficaces de l'anxiété sont disponibles. Il est important que les patients abordent ces symptômes avec leur neurologue, car certains traitements anxiolytiques ou antidépresseurs peuvent interagir avec la thérapeutique anti-parkinsonienne.

En complément de la prise en charge médicamenteuse, des approches non pharmacologiques ont également démontré leur intérêt, notamment les thérapies cognitivo-comportementales, l'activité physique adaptée, le soutien psychologique, ainsi que les techniques de relaxation, de méditation ou de gestion du stress. (19)

e. Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil constituent une manifestation non motrice très fréquente de la maladie de Parkinson, rapportés chez 70 à 90% des patients.

Ils contribuent à une diminution de la qualité du repos nocturne, entraînent une somnolence diurne excessive et altèrent de façon significative la qualité de vie.

Chez ces patients, la durée et l'efficacité du sommeil sont réduites d'environ un tiers par rapport à la population générale.

Un trouble particulièrement caractéristique est le trouble du comportement en sommeil paradoxal, défini par la perte de l'atonie musculaire normalement présente durant le sommeil paradoxal.

Cliniquement, il se manifeste par des rêves vifs, souvent désagréables, accompagnés de comportements moteurs parfois violents (parler, crier, frapper, se lever du lit), correspondant à la mise en acte des rêves.

Ce trouble peut précéder de plusieurs années l'apparition des symptômes moteurs de la maladie et constitue un marqueur prodromique reconnu.

Outre ce symptôme, les patients peuvent présenter diverses perturbations, comme les insomnies (difficultés d'endormissement ou de maintien du sommeil), des mouvements périodiques des membres ou syndrome des jambes sans repos, des akathisies nocturnes (incapacité à rester allongé), des troubles respiratoires, tel que l'apnée du sommeil et encore, des cauchemars et hallucinations nocturnes, qui sont elles, souvent majorées par certains traitements dopaminergiques. (20)

f. Constipation

La constipation est l'un des troubles gastro-intestinaux les plus fréquents dans la maladie de Parkinson, affectant environ 60 à 80% des patients.

Elle peut se manifester plusieurs années avant les symptômes moteurs, et constitue ainsi, elle aussi, un signe prodromique reconnu de la maladie.

Sur le plan clinique, elle est définie par un nombre de selles inférieur à trois par semaine, associé à une diminution de la fréquence des selles, des difficultés d'évacuation, la présence de selles dures et fragmentées, ainsi que des sensations de ballonnements et de distension abdominale.

La physiopathologie est multifactorielle : elle résulte de la dégénérescence des plexus entériques, de dépôts d'alpha-synucléine au sein du système nerveux digestif, d'une altération des réflexes de défécation, ainsi que d'un ralentissement global de la motricité intestinale.

Les traitements antiparkinsoniens, en particulier les agonistes dopaminergiques et les anticholinergiques, peuvent aggraver ce symptôme.

A noter que le ralentissement de la vidange gastrique (gastroparésie) est également fréquent et peut perturber l'absorption de la lévodopa, compliquant la prise en charge thérapeutique. (21)

D. Diagnostic de la maladie de Parkinson

1. Difficultés du diagnostic précoce

Le diagnostic de la maladie de Parkinson demeure un véritable défi, en particulier aux stades précoces. La progression de la maladie est lente et les symptômes moteurs caractéristiques n'apparaissent que lorsque 60 à 80 % des neurones dopaminergiques de la substance noire sont déjà détruits.

De nombreux signes précurseurs, tels que la constipation, l'hyposmie, les troubles du sommeil paradoxal ou la dépression, peuvent survenir 10 à 20 ans avant l'apparition des symptômes moteurs. Pris isolément, ces signes sont peu spécifiques, mais leur association justifie une consultation neurologique. (22)

2. Examen clinique

Le diagnostic de la maladie de Parkinson est avant tout clinique, établi par un neurologue après un examen détaillé.

L'anamnèse, est un interrogatoire qui vise à retracer l'historique médical du patient et à recueillir les symptômes observés : lenteur des mouvements, raideur, tremblements, troubles de la marche ou de la parole, ainsi que les signes non moteurs (troubles du sommeil, de l'odorat, digestifs, ...).

Lors de l'examen moteur, le neurologue recherche la bradykinésie, définie comme un ralentissement et une diminution de l'amplitude des mouvements, souvent associée à : une rigidité des membres ou du tronc, un tremblement de repos typique, souvent asymétrique et des troubles de la posture et de l'équilibre.

Le caractère asymétrique des symptômes est une caractéristique clinique importante de la maladie de Parkinson.

L'évaluation inclut des tests de dextérité digitale, l'observation de la marche, de la parole et de l'écriture.

Néanmoins, le neurologue veille à écarter d'autres pathologies pouvant mimer un syndrome parkinsonien, comme : le tremblement essentiel, le parkinsonisme médicamenteux, le parkinsonisme vasculaire, l'hydrocéphalie à pression normale, ou d'autres syndromes parkinsoniens atypiques. (22)

3. Test thérapeutique à la Lévodopa

Pour renforcer le diagnostic, un test à la Lévodopa peut être réalisé.

La lévodopa, précurseur de la dopamine, améliore la motricité chez les patients atteints de la maladie de Parkinson en compensant le déficit dopaminergique striatal.

Une amélioration notable de la bradykinésie, de la rigidité ou des tremblements après plusieurs semaines de traitement est fortement évocatrice du diagnostic.

En revanche, l'absence de réponse à la Lévodopa doit amener à envisager un diagnostic différentiel et éventuellement à réaliser des examens d'imagerie.

4. Examen d'imagerie - rôle du DatScan

La scintigraphie cérébrale au DatScan permet de visualiser les transporteurs de la dopamine (DAT) dans le striatum.

Une diminution de la fixation du traceur dans cette région est compatible avec une perte neuronale dopaminergique.

Cet examen peut aider à distinguer une maladie de Parkinson vraie d'un tremblement essentiel ou un parkinsonisme médicamenteux ou vasculaire.

Cependant, dans la majorité des cas, le DatScan n'apporte pas d'information supplémentaire par rapport à l'examen clinique et n'est donc pas systématiquement indiqué.

Il n'évalue pas la progression de la maladie et n'est pas répété au cours du suivi. (22)

5. Limites actuelles du diagnostic

Malgré les progrès des techniques d'imagerie et des critères cliniques, aucun biomarqueur spécifique ou test biologique ne permet à ce jour de confirmer définitivement le diagnostic de la maladie de Parkinson.

La précision diagnostique reste imparfaite, même lorsque la présentation clinique est typique. L'identification des formes prodromiques et des sous types cliniques constitue un enjeu majeur, notamment en vue du développement de thérapies modifiant l'évolution de la maladie.

Certaines formes, dites monogéniques, font actuellement l'objet d'essais cliniques ciblant des mutations spécifiques, ouvrant la voie à une médecine personnalisée.

E. Évolution de la maladie

Dans la maladie de Parkinson, il est fréquent d'observer l'apparition de symptômes non moteurs plusieurs années, voire plusieurs décennies, avant les signes moteurs typiques. Parmi ces manifestations précoces figurent notamment la perte de l'odorat (hyposmie), la constipation, ou encore les troubles du sommeil paradoxal.

Cette période préclinique, durant laquelle les altérations neurodégénératives sont déjà présentes sans expression motrice manifeste, est aujourd'hui désignée sous le terme de phase prodromale de la maladie de Parkinson.

La maladie de Parkinson est une affection hautement hétérogène, tant dans l'âge d'apparition que dans la présentation clinique, le rythme de progression ou la réponse au traitement.

Certains patients connaissent une évolution lente et peu invalidante pendant de nombreuses années, tandis que d'autres présentent une aggravation rapide des symptômes moteurs et non moteurs.

Une fois le diagnostic établi, la mise en place d'un traitement dopaminergique, le plus souvent à base de Lévodopa, induit une amélioration spectaculaire des symptômes moteurs.

Cette période de stabilisation et d'efficacité thérapeutique était communément appelée la phase de "lune de miel".

Elle dure en moyenne 5 à 7 ans, mais peut parfois se prolonger jusqu'à une dizaine d'années, selon les patients.

Durant cette phase, la qualité de vie est nettement améliorée, les fluctuations motrices étant minimales.

Avec le temps, l'évolution naturelle de la maladie et un traitement qui ne suffit plus à celle-ci entraîne l'apparition de complications motrices. Les symptômes moteurs (tremblements, akinésie et rigidité) deviennent progressivement plus marqués.

De plus, des dyskinésies apparaissent, en lien avec la stimulation dopaminergique pulsatile.

D'autre part, l'efficacité des prises médicamenteuses s'épuise au fil de la journée, provoquant la réapparition des symptômes entre les doses.

Cette variabilité donne lieu au phénomène dit "on-off" :

- durant la phase "off" : le patient présente une akinésie marquée, une instabilité posturale, des troubles de la marche importants et un risque élevé de chutes.
- durant la phase "on" : la motricité est retrouvée, mais des dyskinésies gênantes peuvent survenir.

Ces fluctuations, imprévisibles, altèrent considérablement l'autonomie et la qualité de vie.

L'intensification des fluctuations motrices nécessite une adaptation thérapeutique individualisée. Les experts ont défini la règle des "5-2-1" pour identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement continu par dispositif :

5 : le patient prend au moins 5 doses d'antiparkinsoniens par jour, 2 : il passe au moins 2 heures cumulées en phase "off" par jour, 1 : il présente au moins 1 heure cumulée de dyskinésies gênantes par jour.

Cette règle ne constitue pas un critère absolu, mais un repère pour le neurologue, qui tiendra également compte des besoins, attentes et préférences du patient avant d'adapter la prise en charge.

Lorsque les traitements oraux ne permettent plus de contrôler efficacement les fluctuations motrices, il est possible de recourir à des traitements continus, administrés par dispositif médical (pompes à perfusion) ou à la stimulation cérébrale.

Leur administration directe, souvent par voie intestinale ou sous cutanée, permet une absorption plus régulière et une meilleure adaptation aux besoins individuels. Ces approches s'inscrivent dans une stratégie thérapeutique évolutive, adaptée à chaque étape de la maladie.

L'évolution de la maladie de Parkinson se caractérise par une succession de phases : une période prodromale silencieuse, suivie d'une phase de stabilisation efficace grâce au traitement dopaminergique, puis une période de fluctuations motrices nécessitant une adaptation thérapeutique.

Cette évolution progressive, variable d'un patient à l'autre, justifie un suivi neurologique régulier et personnalisé, afin d'ajuster le traitement et d'optimiser la qualité de vie à chaque stade de la maladie. (23,24)

Ainsi, face à l'évolution progressive de la maladie de Parkinson et à la variabilité de ses manifestations cliniques, la prise en charge thérapeutique vise à adapter les stratégies de traitement afin d'optimiser le contrôle des symptômes et de préserver au mieux la qualité de vie des patients.

II. Les thérapeutiques disponibles dans la maladie de Parkinson

A. Objectif de la prise en charge

La prise en charge de la maladie de Parkinson poursuit plusieurs objectifs essentiels :

- améliorer les symptômes moteurs (akinésie, rigidité, tremblement, ...) ainsi que les symptômes non moteurs (dépression, troubles du sommeil, douleurs, troubles cognitifs, ...)
- améliorer le vécu quotidien du patient et de ses proches
- favoriser le maintien dans la vie sociale et préserver l'autonomie
- prévenir les complications liées aux traitements et optimiser leur tolérance.

La place des différentes options thérapeutique dépend de l'âge du patient, du stade évolutif de la maladie et du retentissement fonctionnel des symptômes.

En l'absence de gêne motrice ou de retentissement significatif sur la qualité de vie, une abstention thérapeutique peut être envisagée, après discussion partagée entre le neurologue et le patient.

En revanche, lorsque la maladie devient source de handicap ou de gêne notable, il est justifié de mettre en place les traitements de première intention. (25)

B. Les traitements de 1ère ligne

1. Précurseur de la dopamine : la Lévodopa

Selon les recommandations, la Lévodopa (L-dopa) administrée par voie orale constitue le traitement de référence dans la maladie de Parkinson. Elle présente le meilleur rapport efficacité/effets indésirables, en particulier dans le traitement des symptômes moteurs (tremblements, akinésie, rigidité). (25)

a. Mécanisme d'action

Lévodopa est un acide aminé, précurseur direct de la dopamine, utilisé pour compenser le déficit dopaminergique caractéristique de la maladie de Parkinson.

Après absorption intestinale, elle traverse la barrière hémato-encéphalique (BHE) grâce à un transporteur L-type Amino Acid Transporter 1 (LAT1) spécifique et saturable.

Une fois parvenue dans le système nerveux central, elle est transformée en dopamine par la dopa-décarboxylase, au sein des neurones dopaminergiques encore fonctionnels. (26)

La dopamine ainsi produite peut ensuite se lier aux récepteurs dopaminergiques post-synaptiques D1 et D2, permettant d'améliorer les symptômes moteurs.

Elle est ensuite dégradée principalement par deux enzymes : le catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et la monoamine oxydase de type B (MAO-B).

Administrée seule, la Lévodopa est largement métabolisée en périphérie (foie, intestin, reins, cœur), ce qui limite fortement sa biodisponibilité cérébrale, seuls environ 5 % de la dose ingérée atteignent le cerveau. (26)

Pour éviter cette déperdition, elle est systématiquement associée à un inhibiteur périphérique de la dopa-décarboxylase (IDDC), tel que la carbidopa ou le benserazide.

Cette association présente plusieurs avantages, comme augmenter la quantité de Lévodopa disponible pour le cerveau, réduire la production périphérique de dopamine et de dérivés adrénergiques, limiter les effets indésirables liés à cette production extracérébrale ou encore, permettre l'utilisation de doses plus faibles de Lévodopa.

Dans certains cas, un inhibiteur de COMT (ICOMT) peut être ajouté afin de ralentir la dégradation périphérique de la Lévodopa en métabolites inactifs. Ce renfort prolonge sa demi-vie plasmatique et contribue à stabiliser l'efficacité clinique, notamment en réduisant les fluctuations motrices.

Concernant l'absorption, la Lévodopa est absorbée essentiellement dans l'intestin grêle proximal. La concentration plasmatique maximale est atteinte une heure environ après l'administration de la forme immédiate.

En revanche, les protéines animales diminuent la vitesse et le taux d'absorption de la Lévodopa, avec une absorption diminuée de 15%, une Cmax diminuée de 30% et un Tmax multiplié par 2 ou 3.

Pour éviter cet effet, il est recommandé une administration au moins ½ heure avant ou 2h après un repas contenant des protéines animales.

La demi-vie d'élimination de la Lévodopa est d'environ 1,5 heure, mais elle peut être augmentée d'environ 25% chez les patients parkinsoniens âgés (65 à 78 ans). (26)

La Lévodopa permet généralement d'obtenir une amélioration nette des tremblements, de la rigidité et de l'akinésie dès le début de la prise en charge.

Cependant, avec la progression de la maladie des complications motrices apparaissent progressivement.

Les premières complications sont souvent des phénomènes de fin de dose (*wearing-off*), au cours desquels les symptômes réapparaissent avant la prise suivante.

Par la suite, peuvent survenir des fluctuations motrices plus marquées, associées à des dyskinésies, ainsi qu'à des épisodes "on-off" imprévisibles, où le patient alterne brusquement entre un état mobile et un état akinétique.

La Lévodopa possède en outre une marge thérapeutique étroite, phénomène qui s'accroît au fil de l'évolution. Au début de la maladie, les neurones dopaminergiques restants parviennent encore à amortir les variations de dopamine, mais leur diminution progressive réduit cette capacité de régulation.

Ainsi, à faible dose, un sous dosage entraîne un contrôle insuffisant des symptômes moteurs et à dose légèrement plus élevée, apparaissent des dyskinésies invalidantes.

Cette réduction progressive de la fenêtre thérapeutique rend de plus en plus difficile le maintien d'un état moteur stable. Elle explique la nécessité d'ajuster précisément les posologies, d'avoir recours à des formes à libération prolongée, ou d'associer d'autres traitements pour optimiser la réponse clinique. (27)

b. Effets secondaires

En début de traitement, la Lévodopa peut entraîner différents effets indésirables, principalement d'ordre digestif, tels que des nausées, des vomissements, des diarrhées ou, à l'inverse, une constipation, ainsi qu'une sensation de bouche sèche.

Ces manifestations sont généralement transitoires et tendent à s'atténuer lorsque la posologie est augmentée de manière progressive.

Au cours d'un traitement prolongé, des effets indésirables plus complexes peuvent apparaître. Sur le plan neurologique, on observe fréquemment des fluctuations de la réponse thérapeutique, incluant des phénomènes de "fin de dose", des épisodes "on-off" imprévisibles ou encore des épisodes de freezing, auxquels peuvent s'ajouter des dyskinésies.

D'autres complications peuvent survenir à différents niveaux, notamment des troubles du rythme cardiaque, une hypotension orthostatique, des modifications du goût, ainsi que divers troubles psychiques tels que des hallucinations, une agitation, des troubles du comportement, une dépression ou des perturbations du sommeil.

Enfin, des anomalies biologiques peuvent également être constatées, comme des altérations de la numération formule sanguine ou une élévation des transaminases. (26)

c. Interactions médicamenteuses/alimentaires

Molécule	Type d'interaction	Molécule associée	Effets de l'interaction	Conduite à tenir
Lévodopa	Pharmacocinétique	Sulfate ferreux	Diminution de l'absorption digestive de la lévodopa	Prendre les sels de fer à distance de la lévodopa (plus de 2 heures si possible)
		Métoclopramide	Augmente la vitesse d'absorption de la lévodopa	Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux
		Dompéridone	Augmente la biodisponibilité de la lévodopa et donc peut augmenter le risque d'arythmie	Surveillance clinique
		Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants	Diminution de l'absorption de certains autres médicaments ingérés simultanément	Prendre les topiques ou antiacides, absorbants à distance de ces substances (plus de 2 heures si possible)
	Pharmacodynamique	Opioides	Inhibition de l'action	Surveillance clinique
		Antagonistes D2	Inhibition de l'action	Administration avec prudence
		IMAO non sélectifs irréversibles	Survenue de crises hypertensives	Attendre 2 semaines d'arrêt pour débiter le traitement
		IMAO-B	Potentialisation des effets dopaminergiques	Adaptation posologique
		Antihypertenseurs	Survenue d'hypotension orthostatique	Surveillance de la tension artérielle et changement de posologie si nécessaire
		Antipsychotiques dopaminergiques (sauf Clozapine)	Antagonisme des effets dopaminergiques	Association déconseillée
	Alimentaire	Protéines animales	Diminution de l'effet	Éviter ce type de repas lors de la prise du médicament
		Mucuna pruriens	Contient naturellement de la L-DOPA -> addition d'effets dopaminergiques	Risque accru de dyskinésies, hallucinations, hypotension orthostatique et nausée
		Vicia faba (fève de marais)	Contient naturellement de la L-DOPA -> addition d'effets dopaminergiques	Risque accru de dyskinésies, hallucinations, hypotension orthostatique et nausée
		Décoction de Zichan	Augmentation des effets neurologiques indésirables	Éviter la consommation

(28, 29)

d. Molécules disponibles

Voie d'administration	Molécules	Spécialités	Dosage (mg)
Per os	Lévodopa + Bensérazide	MODOPAR®	50 / 12,5 100 / 25 200 / 50 LP 100 / 25
	Lévodopa + Carbidopa	SINEMET®	100 / 10 250 / 25 LP 100 / 25 LP 200 / 50
	Lévodopa + Carbidopa + Entacapone	STALEVO®	50 / 12,5 / 200 75 / 18,75 / 200 100 / 25 / 200 125 / 31,25 / 200 150 / 37,5 / 200 175 / 43,75 / 200 200 / 50 / 200

La Lévodopa est disponible sous trois formes :

- la forme à libération immédiate (LI) gélules/comprimés

La lévodopa à libération immédiate permet une absorption rapide et un début d'action précoce. Elle est particulièrement utile pour soulager rapidement les symptômes moteurs. Cependant, sa courte demi-vie peut entraîner des fluctuations plasmatiques, favorisant le développement de phénomènes de fin de dose et de dyskinésies à long terme.

- la forme à libération prolongée (LP)

Les formes à libération prolongée permettent une libération plus lente et continue du principe actif, visant à réduire les variations de concentration plasmatique. Cette libération prolongée est active pendant 6 à 8 h. Elles sont utiles chez les patients présentant des fluctuations motrices nocturnes ou matinales. Mais leur absorption est plus variable, notamment en cas de ralentissement du transit intestinal.

- la forme dispersible

Les formes dispersibles permettent une action brève et rapide. (25)

2. Agonistes dopaminergiques

a. Mécanisme d'action

Les agonistes dopaminergiques sont des substances actives capables de stimuler directement les récepteurs dopaminergiques en mimant l'action de la dopamine endogène.

Leur structure et leur activité pharmacologique leur permettent de se fixer sur les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques et d'en provoquer l'activation, compensant ainsi le déficit dopaminergique observé dans la maladie de Parkinson.

En reproduisant l'effet de la dopamine au niveau striatal, ils contribuent à réduire l'intensité des principaux symptômes moteurs tels que les tremblements, la rigidité et l'akinésie.

Contrairement à la lévodopa, les agonistes dopaminergiques agissent directement sur les récepteurs sans nécessiter de transformation préalable en dopamine par les neurones dopaminergiques nigrostriés. Leur efficacité ne dépend donc pas de l'intégrité des neurones dopaminergiques restants.

On distingue deux grandes classes d'agonistes dopaminergiques :

- les dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle (bromocriptine),
- les agonistes non dérivés de l'ergot (apomorphine, ropinirole, pramipexole, piribédil, rotigotine).

Les dérivés de l'ergot possèdent une affinité non seulement pour les récepteurs dopaminergiques, mais également pour certains récepteurs sérotoninergiques et alpha-adrénergiques, ce qui explique la survenue de certains effets indésirables spécifiques.

Les différentes molécules présentent par ailleurs des profils d'affinité variable vis-à-vis des sous-types de récepteurs dopaminergiques (notamment D2, D3 et D4), ce qui peut influencer leur profil clinique et leur tolérance.

Au stade précoce de la maladie, les agonistes dopaminergiques permettent un contrôle satisfaisant des symptômes moteurs et présentent l'intérêt de diminuer la posologie, réduisant ainsi d'environ la moitié, le risque de survenue des complications motrices à long terme.

Aux stades plus avancés, ils sont fréquemment utilisés en association avec la lévodopa afin d'optimiser la réponse thérapeutique, de diminuer les fluctuations motrices et de limiter les dyskinésies, notamment grâce à la réduction des doses de lévodopa qu'ils permettent.

A ce jour, aucune molécule n'a démontré une supériorité nette par rapport aux autres au sein de cette classe.

La prise est généralement recommandée à distance des repas afin d'optimiser l'absorption, bien qu'elle puisse être réalisée au cours des repas en cas de troubles digestifs.

De plus, on constate que leur demi-vie d'élimination et leur durée d'action sont plus longues que celle de la L-dopa :

<u>Agonistes dopaminergiques</u>	<u>Demi-vie (heures)</u>
Bromocriptine	3-8
Ropinirole	6
Pramipexole	7-9
Piribédil	21

Enfin, certaines particularités pharmacocinétiques doivent être prises en compte comme par exemple, la demi-vie d'élimination du ropinirole qui est prolongée chez les patients de plus de 65 ans et chez les insuffisants rénaux. (30, 31, 32)

b. Effets secondaires

Les agonistes dopaminergiques exposent à des effets indésirables principalement liés à leur stimulation des récepteurs dopaminergiques, similaires à ceux observés avec la lévodopa. Toutefois leur profil de tolérance diffère en partie, s'ils induisent moins fréquemment des dyskinésies lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie en début de maladie, ils sont en revanche associés à un risque plus élevé de troubles psychiatriques.

Sur le plan général, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont digestifs et neurovégétatifs, notamment des nausées, des vomissements, des vertiges ou une hypotension orthostatique, particulièrement marquée au lever. Une somnolence diurne est également possible, parfois accompagnée d'accès de sommeil soudains, ce qui peut contre-indiquer la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Des manifestations neuropsychiatriques peuvent également survenir, telles que des hallucinations, des épisodes confusionnels ou délirants, en particulier chez les sujets âgés.

Les agonistes dopaminergiques peuvent induire des troubles du contrôle des impulsions. Ceux-ci se traduisent par des modifications comportementales parfois marquées, comme une hypersexualité, une hyperphagie, des achats compulsifs ou addiction au jeu. Des fluctuations de l'humeur et une agitation peuvent également être observées.

En raison de ce risque, une surveillance attentive est recommandée, notamment lors de l'instauration du traitement et des phases d'ajustement posologiques, un accompagnement psychologique peut s'avérer pertinent chez certains patients.

Les dérivés de l'ergot de seigle présentent des risques spécifiques liés à leur affinité pour d'autres récepteurs, en particulier sérotoninergiques. Un usage prolongé peut être associé à des complications fibreuses, notamment des atteintes valvulaires cardiaques ou des fibroses pleuro-pulmonaires ou rétropéritonéales, ce qui limite aujourd'hui leur utilisation.

Chaque molécule possède par ailleurs un profil de tolérance particulier. La bromocriptine peut entraîner des céphalées, des vertiges, une somnolence, une congestion nasale et des troubles digestifs. Le ropinirole peut être à l'origine de syncopes, de dyskinésies ou de somnolence. Le pramipexole expose fréquemment à des nausées, des sensations vertigineuses, une somnolence, des dyskinésies ainsi qu'à des troubles du comportement de type psychiques et des manifestations digestives.

Ainsi, le choix d'un agoniste dopaminergique doit tenir compte non seulement de son efficacité clinique, mais également de son profil de tolérance et des caractéristiques propres au patient. (30, 31, 32)

Molécule	Type d'interaction	Molécule associée	Effets de l'interaction	Conduite à tenir
Bromocriptine	Pharmacocinétique	Macrolides	Augmentation des concentrations plasmatiques	Prudence et surveillance clinique
		Topiques intestinaux, résines chélatrices	Diminution de l'absorption digestive	Respecter un intervalle de plus de 2 heures
	Pharmacodynamique	Neuroleptiques antiémétiques	Antagonisme réciproque de l'effet dopaminergique	Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux
		Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine)	Diminution de l'effet	Association déconseillée
		Antihypertenseurs	Majoration du risque d'hypotension orthostatique	Surveillance tensionnelle
	Alimentaire	Alcool	Majoration des effets indésirables	Eviter la consommation d'alcool

c. Interactions médicamenteuses
(33, 34, 35, 36, 37, 38)

Molécule	Type d'interaction	Molécule associée	Effets de l'interaction	Conduite à tenir
Ropinirole Pramipexole Piribédil	Pharmacocinétique	Traitement hormonal substitutif	Augmentation des concentrations plasmatiques	Prudence lors de l'introduction ou de l'arrêt
		Antivitamines K	Déséquilibre possible de l'INR	Renforcer la surveillance biologique de l'INR
	Pharmacodynamique	Neuroleptiques antiémétiques	Antagonisme réciproque	Utiliser un antiémétique sans effet extrapyramidal
		Antihypertenseurs	Majoration du risque d'hypotension orthostatique	Surveillance tensionnelle
	Autre	Tabac	Induction enzymatique du CYP1A2	Réadapter les dose en cas d'arrêt ou de reprise du tabac
		Gingembre (Ropinirole)	Baisse de la tension	Surveillance clinique

Molécule	Type d'interaction	Molécule associée	Effets de l'interaction	Conduite à tenir
Rotigotine	Pharmacodynamique	Neuroleptiques antipsychotiques	Antagonisme réciproque	Association déconseillée
		Neuroleptiques antiémétiques	Antagonisme réciproque	Utiliser un antiémétique sans effet extrapyramidal
		Levodopa	Potentialisation des effets dopaminergiques	Ajustement posologique

d. Molécules disponibles

Voie d'administration	Molécules	Spécialités	Dosage (mg)
Per os	Bromocriptine	PARLODEL®	2,5 / 5 / 10
	Ropinirole	REQUIP® ADARTREL®	0,25 / 0,5 / 1 / 2 / 5 LP 2 / 4 / 8 0,25 / 0,5 / 2
	Pramipexole	SIFROL® OPRYMEA®	0,18 / 0,26 / 0,52 / 0,7 / 1,05 / 2,1 0,18 / 0,26 / 0,52 / 0,7 / 1,05 / 2,1
	Piribédil	TRIVASTAL®	20 LP 50
Dispositif transdermique	Rotigotine	NEUPRO®	2 mg / 24 h 4 mg / 24 h 6 mg / 24 h 8 mg / 24 h

3. IMAO-B

La monoamine-oxydase (MAO) est une enzyme impliquée dans le métabolisme de la dopamine au niveau cérébral. Plus spécifiquement, la MAO de type B (MAO-B) participe de manière significative à la dégradation de la dopamine dans le striatum. L'inhibition sélective de cette enzyme permet ainsi d'augmenter la disponibilité synaptique de la dopamine et de potentialiser la transmission dopaminergique résiduelle chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Les inhibiteurs sélectifs de la MAO-B comprennent notamment la rasagiline, la sélégiline et le safinamide.

La rasagiline et la sélégiline peuvent être prescrites en monothérapie au stade précoce de la maladie, lorsque la symptomatologie motrice est peu invalidante. Elles peuvent également être utilisées en association avec la lévodopa au stade des fluctuations motrices afin d'en prolonger l'effet et de réduire les périodes "off".

En revanche, le safinamide ne dispose pas d'indication en monothérapie. Il est exclusivement indiqué en association à une dose stable de lévodopa, seule ou combinée à d'autres antiparkinsoniens, chez les patients présentant des fluctuations motrices. (32,39, 40)

a. Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase de type B exercent leur effet en bloquant sélectivement l'enzyme MAO-B, responsable d'une part importante de la dégradation de la dopamine au niveau cérébral.

Cette inhibition, essentiellement irréversible pour certaines molécules de la classe, concerne la MAO-B intra- et extra-neuronale et entraîne une diminution du catabolisme de la dopamine. Il en résulte une augmentation des concentrations extracellulaires de dopamine dans le striatum et une amélioration de la transmission dopaminergique.

En réduisant également la dégradation centrale (et dans une moindre mesure périphérique) de la lévodopa, les IMAO-B potentialisent son effet et prolongent sa disponibilité cérébrale. Tout toutefois, leur action ne se limite pas à un simple effet adjuvant, en inhibant la MAO-B cérébrale, ils permettent d'augmenter la dopamine endogène résiduelle, ce qui explique leur efficacité symptomatique antiparkinsonienne même en l'absence d'administration concomitante de L-dopa, notamment aux stades précoces de la maladie.

Au stade des fluctuations motrices, les IMAO-B jouent un rôle important dans le prolongement de l'effet de la L-dopa, en particulier en fin de dose. Cliniquement, cela se traduit par une diminution des épisodes d'akinésie de fin de dose (wearing-off). En revanche, l'augmentation de la stimulation

dopaminergique peut favoriser l'apparition ou l'aggravation de dyskinésies, ce qui impose souvent un ajustement à la baisse des doses de L-dopa.

La durée d'action prolongée de certains IMAO-B s'expliquent par le caractère irréversible de l'inhibition enzymatique, la récupération de l'activité de la MAO-B nécessite la synthèse de nouvelles enzymes, processus qui peut prendre plusieurs semaines.

Sur le plan pharmacocinétique, la sélégiline est bien absorbée par voie orale mais présente une faible biodisponibilité en raison d'un important effet de premier passage hépatique. Elle est métabolisée en plusieurs dérivés, dont certains appartiennent à la famille des amphétamines, susceptibles de contribuer à son effet clinique mais également à certains effets indésirables.

La Rasagiline est rapidement absorbée, subit un métabolisme hépatique important, puis est éliminée sous forme de métabolites principalement par voie rénale.

Le safinamide présente une biodisponibilité élevée après administration orale. Il est lui aussi rapidement absorbé et majoritairement éliminé par voie rénale sous forme métabolisée. (32,39)

b. Effets secondaires

Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase de type B potentialisent l'activité dopaminergique en augmentant la disponibilité de la dopamine dans le striatum. A ce titre, leurs effets indésirables sont en grande partie liés à une stimulation dopaminergique excessive et s'apparentent à ceux observés avec la L-dopa. On peut ainsi observer une majoration des dyskinésies, des hallucinations, des troubles du comportement ou encore des nausées. Dans ce contexte, une réduction de la posologie de L-dopa permet souvent d'atténuer ces effets secondaires.

Les effets indésirables peuvent également varier selon la molécule utilisée. La rasagiline a été associée à des cas de leucopénie et de conjonctivite. Le safinamide peut être à l'origine de troubles oculaires, notamment de cataracte. Quant à la sélégiline, elle peut entraîner une bradycardie ainsi qu'une légère élévation des enzymes hépatiques.

Par ailleurs, des troubles neuropsychiatriques, en particulier des épisodes confusionnels, constituent des effets indésirables fréquemment rapportés avec cette classe thérapeutique, notamment chez les patients âgés ou fragiles. (39, 41, 42, 43)

c. Interactions médicamenteuses

Molécule	Type d'interaction	Molécule associée	Effets de l'interaction	Conduite à tenir
Rasagiline Safinamide	Pharmacocinétique	Inducteur du CYP1A2 (Rasagiline)	Diminution des concentrations plasmatiques	Réévaluation de la posologie
	Pharmacodynamique	Antidépresseurs sérotoninergique	Risque d'interaction sérotoninergique	Association à éviter
		Dextrométhorphane	Interaction sérotoninergique	Association déconseillée
		Neuroleptiques antiémétiques (Sélégiline)	Antagonisme réciproque entre la dopamine et le neuroleptique	Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux

(41, 42, 43)

d. Molécules disponibles

Voie d'administration	Molécules	Spécialités	Dosage (mg)
Per os	Rasagiline	AZILECT®	1
	Safinamide	XADAGO®	50 / 100
	Sélégiline	DEPRENYL®	5
Dispositif transdermique	Sélégiline	EMSAM®	6 mg / 24 h 12 mg / 24 h

4. ICOMT

a. Mécanisme d'action

La catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) est une enzyme impliquée dans le métabolisme de la dopamine et de la L-dopa. Elle joue un rôle majeur dans leur dégradation, représentant environ 80 % du catabolisme de la dopamine selon certaines estimations.

Les inhibiteurs de la COMT (ICOMT) agissent en bloquant cette enzyme, ce qui permet de ralentir la dégradation de la L-dopa et de la dopamine et ainsi de prolonger leur action.

Après son passage de la barrière hémato-encéphalique, la L-dopa est convertie en dopamine au sein du striatum. La dopamine libérée dans la fente synaptique est ensuite inactivée notamment par la COMT. En inhibant cette enzyme, les ICOMT augmentent la durée de disponibilité de la dopamine au niveau des récepteurs dopaminergiques, ce qui prolonge l'effet moteur.

Les ICOMT ne possèdent pas d'efficacité symptomatique en monothérapie. EN revanche, en association avec la L-dopa et un inhibiteur périphérique de la dopa-décarboxylase (IDDC), ils permettent d'allonger significativement la durée du temps "on", de réduire les épisodes de fin de dose et de diminuer les posologies de L-dopa de l'ordre de 15 à 30 %.

Parmi les molécules disponibles, l'entacapone et la tolcapone sont des inhibiteurs sélectifs et réversibles de la COMT périphérique. La tolcapone pourrait également exercer une action inhibitrice au niveau cérébral.

Sur le plan pharmacocinétique, l'entacapone présente un faible volume de distribution en raison de sa forte liaison à l'albumine plasmatique. Leur métabolisme repose principalement sur des mécanismes de glucuronoconjugaison avant élimination.

ICOMT	Biodisponibilité	Tmax	Demi-vie
Entacapone	35 %	1 heure	0,4 à 2 heures
Tolcapone	65 %	1 heure	2 heures
Opicapone	20 %	1 à 2,5 heures	94 à 122 heures

(44)

b. Effets secondaires

Les inhibiteurs de la COMT, lorsqu'ils sont administrés en association avec la L-dopa, peuvent majorer les effets indésirables liés à la stimulation dopaminergique, en dehors des fluctuations motrices qu'ils contribuent justement à réduire. Cette potentialisation est liée à l'augmentation de la biodisponibilité de la L-dopa.

L'entacapone est principalement associée à la survenue de nausées et de dyskinésies. Une coloration orangée des urines peut également être observée, phénomène bénin mais pouvant inquiéter le patient s'il n'est pas prévenu.

La tolcapone peut entraîner des troubles digestifs, une anorexie, des sensations vertigineuses, des troubles du sommeil, des épisodes confusionnels ainsi que des troubles orthostatiques. Des dyskinésies peuvent également apparaître ou s'aggraver sous traitement.

L'opicapone est surtout associée à la survenue ou à l'exacerbation de dyskinésies.

De manière générale, les effets indésirables de cette classe comprennent des diarrhées, des mouvements involontaires et, plus rarement, une élévation des enzymes musculaires. Une surveillance clinique adaptée est donc nécessaire, en particulier lors de l'introduction ou de l'ajustement du traitement. (44, 45, 46, 47)

c. Interactions médicamenteuses

Molécule	Type d'interaction	Molécule associée	Effets de l'interaction	Conduite à tenir
Entacapone Tolcapone Opicapone	Pharmacocinétique	IMAO irréversibles	Potentialisation des effets pharmacologiques vasopresseurs	Association contre-indiquée
		Antivitamines K	Déséquilibre possible de l'INR	Renforcer la surveillance biologique de l'INR
		Fer	Formation de chélates	Respecter un intervalle de plus de 2 heures
	Pharmacodynamique	Lévodopa	Augmentation et prolongation de l'effet dopaminergique	Ajustement des posologies
		Sélégiline	Potentialisation dopaminergique	Ne pas dépasser 10 mg/j de Sélégiline
		Neuroleptiques antiémétiques	Antagonisme réciproque entre la dopamine et le neuroleptique	Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux

(45, 46, 47)

d. Molécules disponibles

Voie d'administration	Molécules	Spécialités	Dosage (mg)
Per os	Entacapone	COMTAN®	200
	Tolcapone	TASMAR®	100
	Opicapone	ONGENTYS®	50

5. Les anticholinergiques

a. Mécanisme d'action

Dans la maladie de Parkinson, la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire entraîne une diminution de la dopamine au niveau du striatum. Cette perte perturbe l'équilibre physiologique entre les systèmes dopaminergique et cholinergique au sein des noyaux gris centraux.

En situation normale, la dopamine exerce un effet inhibiteur modulateur sur les interneurons cholinergiques striataux. La diminution de la transmission dopaminergique supprime ce frein

physiologique, conduisant à une hyperactivité cholinergique relative. Ce déséquilibre entre déficit dopaminergique et excès cholinergiques participe à la genèse des troubles moteurs, notamment la rigidité et le tremblement de repos.

Les anticholinergiques utilisés dans la maladie de Parkinson agissent comme des antagonistes compétitifs des récepteurs muscariniques centraux de l'acétylcholine. En bloquant ces récepteurs au niveau striatal, ils diminuent l'hyperactivité cholinergique et contribuent à rétablir un équilibre fonctionnel entre les deux systèmes neurotransmetteurs.

Ces médicaments ne corrigent pas le déficit dopaminergique en lui-même, mais compensent indirectement ses conséquences fonctionnelles. Leur efficacité est surtout observée sur le tremblement parkinsonien et, dans une moindre mesure, sur la rigidité. En revanche, leur effet sur l'akinésie et les troubles de la marche demeure limité, ce qui explique leur place restreinte dans la stratégie thérapeutique actuelle.

Ils exercent donc un effet antiparkinsonien modéré, prédominant sur le tremblement. Sur le plan pharmacocinétique, leur absorption est rapide, avec un T_{max} d'environ 1 heure et une demi-vie d'élimination proche de 3 heures. (48, 49)

b. Effets secondaires

Les effets indésirables des anticholinergiques sont directement liés au blocage des récepteurs muscariniques et relèvent d'un profil dit "atropinique".

Au niveau central, ils peuvent entraîner des troubles cognitifs tels qu'une confusion, des épisodes délirants, des hallucinations ou encore des troubles de la mémoire. Ces manifestations sont particulièrement fréquentes et sévères chez le sujet âgé, en raison de sa plus grande vulnérabilité aux effets anticholinergiques centraux.

Sur le plan périphérique, les effets atropiniques se traduisent principalement par une sécheresse buccale, une constipation, des troubles de l'accommodation visuelle avec mydriase, ainsi que des troubles urinaires pouvant aller jusqu'à une rétention aiguë d'urines. (48)

c. Interactions médicamenteuses

Molécule	Type d'interaction	Molécule associée	Effets de l'interaction	Conduite à tenir
Trihexyphénidyle	Pharmacocinétique	Topiques intestinaux, résines chélatrices	Diminution de l'absorption digestive	Respecter un intervalle de plus de 2 heures
	Pharmacodynamique	Médicaments atropiniques	Addition des effets atropiniques	Prudence et surveillance clinique
		Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergique	Majoration des troubles neuropsychiatriques	Surveillance clinique et biologique régulière
		Morphiniques	Risque d'akinésie colique et constipation sévère	Surveillance clinique
	Alimentaire	Alcool	Majoration des troubles de vigilance, confusion et sédation	Eviter l'alcool

Molécule	Type d'interaction	Molécule associée	Effets de l'interaction	Conduite à tenir
Biperidene	Pharmacodynamique	Médicaments atropiniques	Addition des effets atropiniques	Prudence et surveillance clinique
		Lisuride	Risque d'apparition de confusion mentale	Surveillance clinique

Molécule	Type d'interaction	Molécule associée	Effets de l'interaction	Conduite à tenir
Tropatepine	Pharmacodynamique	Médicaments atropiniques	Addition des effets atropiniques	Prudence et surveillance clinique
		Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergique	Majoration des troubles neuropsychiatriques	Surveillance clinique et biologique régulière

(50, 51, 52)

d. Molécules disponibles

Voie d'administration	Molécules	Spécialités	Dosage (mg)
Per os	Trihexyphénidyle	ARTANE® PARKINANE®	2 / 5 LP 2 / 5
	Biperidene	AKINETON®	LP 4
	Tropatepine	LEPTICUR®	10

6. Autres

a. *MANTADIX® Amantadine*

1. Mécanisme d'action

L'amantadine présente un mécanisme d'action complexe et encore partiellement élucidé, reposant sur plusieurs effets complémentaires au niveau du système nerveux central.

Son principal mécanisme repose sur une modulation du système glutamatergique par antagonisme des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) du glutamate. Dans la maladie de Parkinson, la déplétion dopaminergique s'accompagne d'une hyperactivité des voies glutamatergiques au sein des noyaux gris centraux. Cette hyperstimulation participe aux troubles moteurs et joue un rôle majeur dans la physiopathologie des dyskinésies induites par la lévodopa. En exerçant un blocage partiel des récepteurs NMDA, l'amantadine réduit cette hyperactivité glutamatergique, ce qui contribue à l'amélioration des symptômes moteurs et explique surtout son efficacité sur les dyskinésies.

Par ailleurs, l'amantadine possède un effet dopaminergique indirect. Elle favoriserait la libération pré-synaptique de dopamine et pourrait en inhiber la recapture, augmentant ainsi sa disponibilité dans la fente synaptique. Toutefois, cet effet reste modéré comparativement à celui de la lévodopa.

Un faible effet anticholinergique a également été suggéré, susceptible de participer de manière marginale à son activité antiparkinsonienne.

Ainsi, l'amantadine agit à la fois sur les systèmes glutamatergiques et dopaminergiques, ce qui lui confère un profil thérapeutique particulier, son efficacité sur les symptômes moteurs classiques est modeste, mais elle occupe une place importante dans la prise en charge des dyskinésies induites par la lévodopa, pour lesquelles elle constitue l'un des principaux traitements pharmacologiques disponibles.

Sur le plan pharmacocinétique, le T_{max} est d'environ 4 heures et la demi-vie d'élimination moyenne est de l'ordre de 15 heures. (53, 54)

2. Effets secondaires

Les effets indésirables sont les vertiges, l'insomnie et la nervosité. (53)

3. Interactions médicamenteuses

Molécule	Type d'interaction	Molécule associée	Effets de l'interaction	Conduite à tenir
Amantadine	Pharmacodynamique	Neuroleptique antiémétique	Antagonisme réciproque de l'effet dopaminergique	Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux
		Neuroleptique antipsychotique (sauf clozapine)	Diminution de l'effet	Association déconseillée

(55)

4. Molécules disponibles

Voie d'administration	Molécules	Spécialités	Dosage (mg)
Per os	Amantadine	MANTADIX®	100

b. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

1. Mécanisme d'action

La démence associée à la maladie de Parkinson s'accompagne notamment d'un déficit cholinergique cortical, caractérisé par une diminution de l'activité des neurones cholinergiques impliqués dans les fonctions cognitives.

L'acétylcholine, neurotransmetteur essentiel à la mémoire et à l'attention, est physiologiquement hydrolysée dans la fente synaptique par l'acétylcholinestérase. L'inhibition de cette enzyme par les anticholinestérasiques entraîne une augmentation des concentrations synaptiques d'acétylcholine, ce qui prolonge et potentialise son action sur les récepteurs muscariniques et nicotiniques, impliqués dans les processus cognitifs.

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase permettent ainsi à une amélioration modérée des performances cognitives dans les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. Parmi ces molécules, la rivastigmine est le seul anticholinestérasique à avoir obtenu une extension d'indication dans la démence associée à la maladie de Parkinson.

La rivastigmine est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et de la butyl cholinestérase appartenant à la famille des carbamates. En ralentissant la dégradation de l'acétylcholine libérée par les neurones cholinergiques encore fonctionnels, elle facilite la neurotransmission cholinergique. Elle est ainsi susceptible d'exercer un effet bénéfique sur les déficits cognitifs dépendants de ces voies, tant dans la maladie d'Alzheimer que dans la démence parkinsonienne.

Sur le plan pharmacocinétique, sa biodisponibilité orale est satisfaisante, bien que légèrement diminuée par la prise alimentaire. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures, ce qui justifie une administration biquotidienne. (56, 57, 58)

2. Effets indésirables

Les effets indésirables de la Rivastigmine sont l'anorexie, les vertiges et les troubles digestifs et les troubles cardiaques (bradycardie, tachycardie, fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire).

3. Interactions médicamenteuses

Molécule	Type d'interaction	Molécule associée	Effets de l'interaction	Conduite à tenir
Rivastigmine	Pharmacodynamique	Myorelaxant de type succinylcholine	Potentialisation du bloc neuromusculaire lors de l'anesthésie	Informar l'anesthésiste
		Anticholinergiques	Antagonisme pharmacologique	Eviter l'association
		Bêtabloquants	Majoration du risque de bradycardie	Surveillance clinique
		Médicaments allongeant le QT	Risque de torsade de pointe	SURveillance clinique

(58)

Voie d'administration	Molécules	Spécialités	Dosage (mg)
Per os	Rivastigmine	EXELON®	1,5 / 3 / 4,5 / 6
Dispositif transdermique	Rivastigmine	EXELON®	4,6 / 24h 9,5 / 24h

4. Molécules disponibles

C. Les limites des traitements oraux et justification du recours aux traitements de seconde ligne

1. Fluctuations d'efficacité

Au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, le traitement doit être régulièrement réévalué et adapté en fonction de l'évolution clinique, des besoins du patient et de sa tolérance aux effets indésirables.

Avec le temps, des fluctuations de l'efficacité thérapeutique peuvent apparaître, souvent en lien avec les prises médicamenteuses. Ces variations se traduisent par l'alternance de périodes où le traitement est efficace "phase on" et de périodes de réapparition des symptômes moteurs "phase off". Leur prise en charge peut nécessiter une complexification du schéma thérapeutique, associant par exemple la lévodopa à un agoniste dopaminergique et/ou à un inhibiteur de la COMT, ou encore une augmentation du fractionnement des prises au cours de la journée, voire de la nuit.

Ces fluctuations s'expliquent en partie par la progression de la dégénérescence nigrostriée. A mesure que la maladie évolue, la capacité du cerveau à stocker et à libérer la dopamine diminue, rendant la réponse à la lévodopa plus dépendante de ses concentrations plasmatiques. La fenêtre thérapeutique se réduit alors progressivement, augmentant le risque de fluctuations motrices et de dyskinésies.

A ces stades, un suivi médical rapproché est indispensable. Une consultation annuelle peut suffire chez un patient stable sans fluctuations. En revanche, en cas de fluctuations d'efficacité ou de complications motrices, deux à quatre consultations par an sont généralement nécessaires, notamment pour ajuster finement le traitement dopaminergique.

Lorsque les fluctuations deviennent invalidantes et ne peuvent plus être contrôlées par les adaptations thérapeutiques conventionnelles, le recours à des thérapies dites "avancées" doit être envisagé. (59)

2. Optimisation posologique

La prise en charge médicamenteuse de la maladie de Parkinson est individualisée et évolutive. Elle repose sur une adaptation continue du traitement en fonction de l'évolution clinique et du ressenti du patient. Les symptômes décrits lors des consultations orientent le neurologue dans le choix des molécules, des dosages, des formes galéniques et du rythme d'administration.

L'optimisation posologique constitue la première étape en cas de contrôle insuffisant des symptômes. Elle repose initialement sur un fractionnement des doses, le nombre de prises quotidiennes est augmenté tandis que la dose unitaire peut être diminuée, de manière à maintenir une dose totale journalière globalement stable. Cette stratégie permet de lisser les concentrations plasmatiques et de limiter les fluctuations motrices. Dans un second temps, si nécessaire, les doses unitaires peuvent être majorées afin d'obtenir un meilleur contrôle symptomatique.

L'adaptation peut également passer par une modification des formes galéniques. Pour la lévodopa, le recours à des formes à libération prolongée peut être envisagé afin d'améliorer la stabilité de la réponse clinique. Concernant les agonistes dopaminergiques, l'utilisation de formes

transdermiques ou à libération prolongée permet d'obtenir une stimulation dopaminergique plus continue.

Lorsque des fluctuations motrices apparaissent chez un patient traité par agoniste dopaminergique seul, elles traduisent souvent la nécessité d'introduire la lévodopa, ce qui permet généralement de restaurer un meilleur contrôle des symptômes. Chez les patients déjà traités par lévodopa, plusieurs stratégies peuvent être discutées, comme l'ajout d'un agoniste dopaminergique, l'introduction d'un inhibiteur de la dégradation de la lévodopa ou en faisant recours à des formes de lévodopa à libération prolongée. (60, 61, 62)

D. Les traitements de 2nd ligne

Au stade avancé de la maladie de Parkinson, lorsque apparaissent des fluctuations motrices invalidantes et des dyskinésies liées aux variations de la stimulation dopaminergique cérébrale, le recours à des traitements de seconde ligne peut être envisagé. Ces stratégies visent à assurer une stimulation dopaminergique plus continue et plus stable.

Parmi les options thérapeutiques disponibles figurent l'administration sous-cutanée continue d'apomorphine par pompe, l'infusion continue de gel intestinal de lévodopa par sonde de jéjunostomie, l'infusion continue de gel intestinal de Lévodopa, Carbidopa et Entacapone, l'administration sous-cutanée continue de Foslévodopa et Foscarbidopa ainsi que la stimulation cérébrale profonde. Le choix de l'une ou l'autre de ces techniques dépend du profil clinique du patient, de son âge, de son autonomie, de son environnement, ainsi que des éventuelles contre-indications médicales.

Ces traitements ne modifient pas l'évolution neurodégénérative de la maladie. En revanche, ils permettent une amélioration significative du contrôle des fluctuations motrices et des dyskinésies, avec un impact favorable sur la qualité de vie.

La décision thérapeutique repose sur une évaluation multidisciplinaire approfondie. Celle-ci comprend notamment l'analyse de la réponse à la lévodopa, le dépistage de troubles cognitifs ou psychiatriques associés, ainsi qu'une imagerie cérébrale (IRM) lorsque cela est nécessaire. Cette évaluation permet d'orienter le patient vers la stratégie la plus adaptée à sa situation clinique. (63)

1. Stimulation cérébrale profonde

a. Le principe

La stimulation cérébrale profonde (SCP) constitue une option thérapeutique continue dans la prise en charge des formes avancées de la maladie de Parkinson.

Elle repose sur l'administration d'impulsions électriques de faible intensité délivrées par des électrodes implantées de manière permanente dans des structures cérébrales ciblées. L'objectif est de moduler l'activité neuronale anormale responsable des troubles moteurs et d'améliorer la fluidité des mouvements.

La technique consiste en l'implantation bilatérale d'électrodes au niveau de noyaux profonds, le plus souvent les noyaux subthalamiques. Ces électrodes sont reliées à un générateur d'impulsions placé sous la peau, généralement au niveau thoracique ou abdominal. Les paramètres de stimulation (intensité, fréquence, amplitude) sont programmables et ajustables afin d'adapter le traitement aux besoins évolutifs du patient. La stimulation est continue, modulable et réversible.

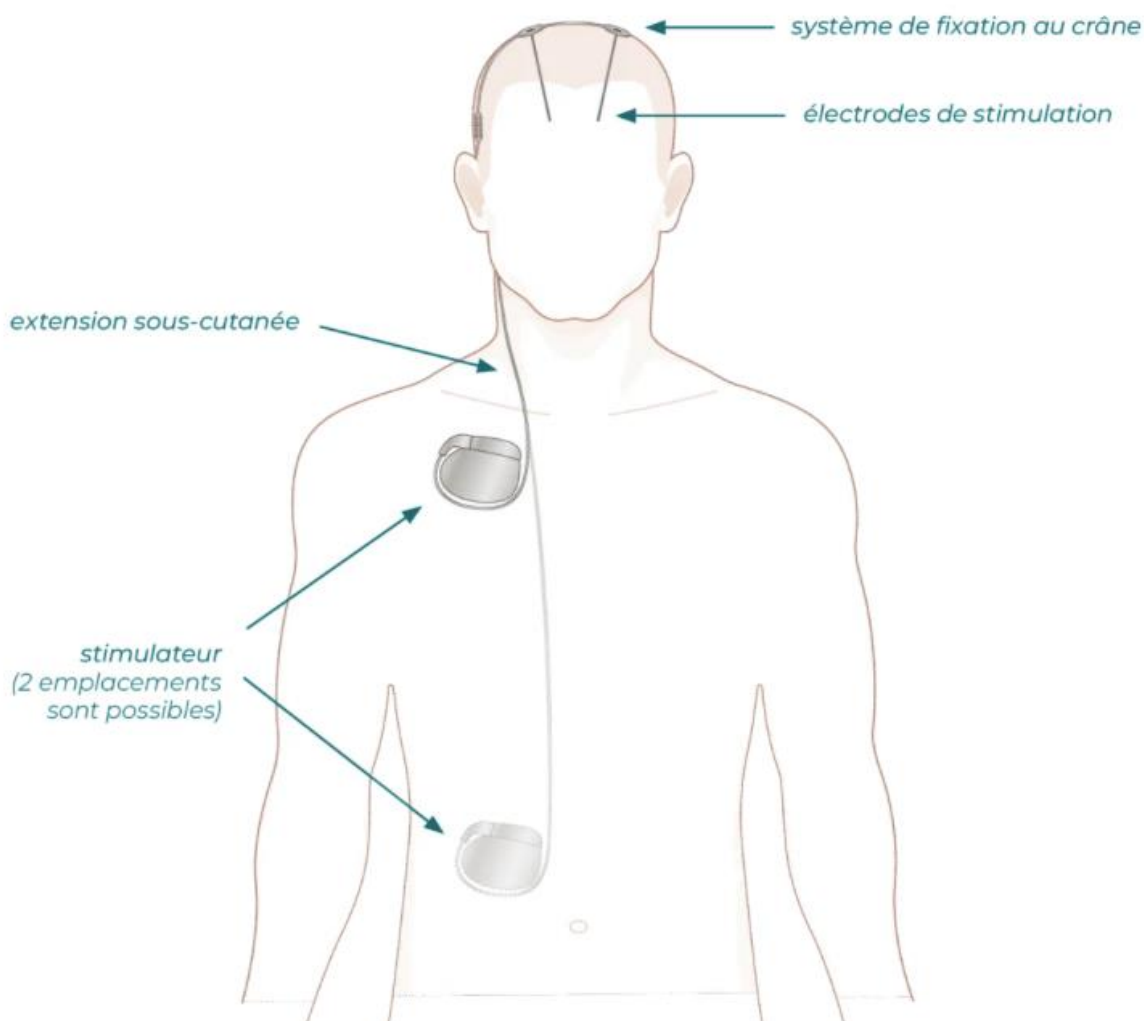


Figure 6 : Implantation des électrodes et du stimulateur dans le corps (65)

La SCP est indiquée chez des patients présentant des fluctuations motrices et/ou des dyskinésies invalidantes malgré un traitement médicamenteux optimisé, en particulier lorsque la réponse à la lévodopa reste significative. En effet, une bonne sensibilité à la lévodopa constitue un facteur prédictif majeur de l'efficacité de la stimulation. Environ 5 à 10 % des patients atteints de maladie de Parkinson peuvent être concernés par cette stratégie thérapeutique.

Toutefois, cette technique n'est pas adaptée à l'ensemble des patients. Elle s'adresse aux personnes atteintes d'une forme typique de la maladie de Parkinson, évoluant depuis plusieurs années, avec une amélioration motrice d'au moins 50 % sous lévodopa, mais présentant un handicap persistant lié aux fluctuations ou aux effets indésirables des traitements dopaminergiques.

L'absence de troubles cognitifs sévères, de démence ou de pathologie psychiatrique majeure est indispensable. Une imagerie cérébrale normale, l'absence de contre-indication à la neurochirurgie, un âge généralement inférieur à 70 ans, ainsi qu'un contexte socio-familial favorable et une forte motivation du patient constituent également des critères déterminants dans la sélection.

L'intervention est réalisée lors d'une hospitalisation d'environ une à deux semaines. Le temps opératoire est long, pouvant atteindre plusieurs heures, et est effectué par un neurochirurgien spécialisé, sous anesthésie locale ou générale selon les cas.

Le générateur d'impulsions, appelé stimulateur, peut être rechargeable ou non, avec des batteries à durée de vie variable selon les modèles et les paramètres de stimulation, nécessitant un remplacement chirurgical périodique pour les dispositifs non rechargeables. (64, 65)

b. Le fonctionnement

La mise en place de la stimulation cérébrale profonde repose sur une technique de repérage anatomique très précise, fondée sur la stéréotaxie et l'imagerie cérébrale. Cette méthode permet de positionner avec exactitude les électrodes au sein des noyaux subthalamiques droit et gauche.

Chaque électrode comporte plusieurs contacts indépendants (généralement quatre), offrant la possibilité d'ajuster finement la zone et l'intensité de stimulation afin d'optimiser le contrôle des symptômes tout en limitant les effets indésirables.

Les électrodes sont reliées, par des extensions passées sous la peau, à un ou deux générateurs d'impulsions implantés en région sous-claviculaire. Ces dispositifs délivrent en continu des impulsions électriques de faible intensité (en moyenne 2 à 3 volts) à haute fréquence (environ 130 Hz). La stimulation module l'activité neuronale des noyaux subthalamiques et permet de corriger, de manière fonctionnelle, les conséquences du déficit dopaminergique. Il en résulte une amélioration significative des symptômes moteurs, notamment des tremblements, de la rigidité, de l'akinésie, ainsi que des dyskinésies et des fluctuations motrices. Les paramètres de stimulation sont personnalisés et ajustés progressivement afin d'obtenir le meilleur compromis entre efficacité clinique et tolérance.

Dans les semaines suivant l'intervention, le stimulateur peut rester temporairement inactif. L'amélioration clinique initiale observée est alors liée à l'effet lésionnel, correspondant à la réaction transitoire du tissu cérébral au passage des électrodes. Cet effet est variable et s'estompe progressivement. Les premiers réglages du stimulateur interviennent généralement quelques semaines après l'intervention, puis sont espacés dans le temps en fonction de l'évolution clinique.

Le traitement médicamenteux antiparkinsonien est habituellement maintenu après l'implantation, mais à des doses nettement réduites, souvent diminuées d'environ 50 % par rapport aux posologies antérieures.

Il est important de souligner que la stimulation cérébrale profonde ne modifie pas l'évolution naturelle de la maladie. Les symptômes dits axiaux (troubles de l'équilibre chutes, freezing, troubles de la parole et de la déglutition, troubles sphinctériens) peuvent continuer à progresser avec le temps, de même que certains troubles cognitifs.

Néanmoins, les bénéfices cliniques observés sont significatifs et durables chez les patients bien sélectionnés. Une amélioration marquée des activités de la vie quotidienne est rapportée dès la première année, avec une réduction importante des tremblements, de la rigidité, de l'akinésie, des épisodes de blocage moteur et des fluctuations. Les patients décrivent également une amélioration du sommeil, une diminution des douleurs et une meilleure stabilité psychique. Ces bénéfices persistent à long terme, bien qu'ils tendent à s'atténuer progressivement au fil des années en raison de l'évolution intrinsèque de la maladie. (64)

c. Les effets indésirables

Chez certains patients, la stimulation cérébrale profonde peut s'accompagner d'effets indésirables.

Sur le plan neurologique et psychiatrique, une majoration des troubles de l'élocution peut être observée, ainsi que des modifications de l'humeur telles qu'un épisode dépressif, une apathie ou, plus rarement, des manifestations d'allure maniaque et une augmentation de l'impulsivité. Une prise de poids est également rapportée chez certains patients, de même que, dans certains cas, l'apparition ou l'aggravation d'un syndrome des jambes sans repos.

La plupart de ces effets peuvent être atténués par un ajustement des paramètres de stimulation, une adaptation du traitement médicamenteux ou la mise en place d'un accompagnement spécifique, notamment sur le plan nutritionnel ou psychologique.

Par ailleurs, comme pour toute procédure neurochirurgicale, il existe des risques plus rares mais potentiellement graves, notamment la survenue d'une hémorragie intracérébrale ou d'une infection liée au matériel implanté. Ces complications demeurent peu fréquentes mais nécessitent une surveillance attentive. (64, 65, 66)

En cas d'échec des stratégies thérapeutiques précédentes et lorsqu'une stimulation cérébrale profonde n'est pas indiquée ou contre-indiquée, il est possible d'envisager un traitement dopaminergique administré de manière continue. Cette approche repose sur différentes modalités d'administration, notamment la perfusion sous-cutanée continue d'apomorphine, l'administration intra-jéjunale de lévodopa/carbidopa, ou encore la perfusion sous-cutanée continue de

foslévodopa/foscarbidopa, afin d'assurer une stimulation dopaminergique plus stable et de limiter les fluctuations motrices.

2. DUODOPA® (Carbidopa/Lévodopa)

a. Le principe

La perfusion intestinale de lévodopa (DUODOPA®) constitue une modalité de traitement continue de la maladie de Parkinson. Elle repose sur l'administration d'un gel de lévodopa/carbidopa directement dans l'intestin grêle, au moyen d'une sonde gastro-intestinale reliée à une pompe externe portable. Le médicament est ainsi délivré de façon continue sur la journée, selon un débit programmable.

Ce mode d'administration permet d'assurer une stimulation dopaminergique plus stable, en contournant les aléas de la vidange gastrique et les troubles de l'absorption digestive fréquemment observés dans la maladie de Parkinson.

L'objectif est de réduire les fluctuations motrices et les périodes "off" en maintenant des concentrations plasmatiques plus régulières de lévodopa.

Les paramètres de perfusion (débit de base et bolus supplémentaires) sont ajustables individuellement afin de répondre au mieux aux besoins du patient. Le traitement reste réversible et peut être interrompu si son efficacité ou sa tolérance ne sont pas jugées satisfaisantes.

La mise en place du dispositif nécessite une hospitalisation en service de neurologie. L'implantation de la sonde, généralement réalisée sous anesthésie générale par un gastro-entérologue, s'effectue le plus souvent par gastrostomie endoscopique percutanée avec extension jéjunale. (67)

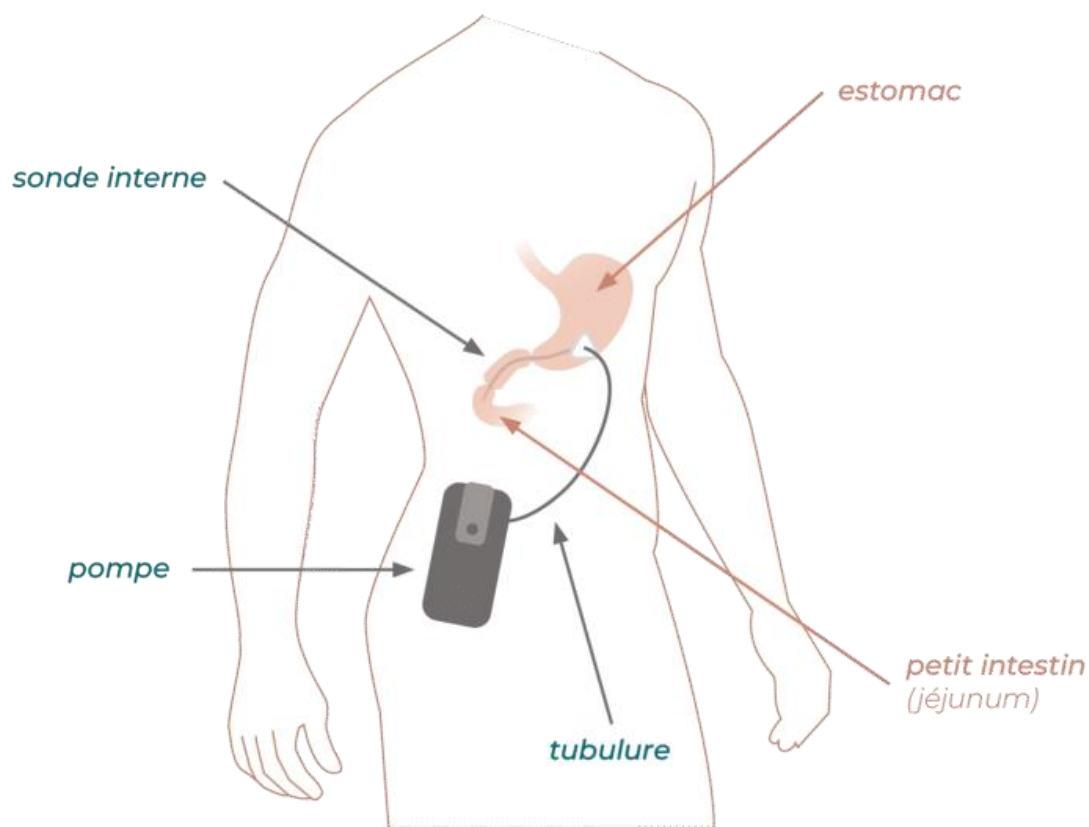


Figure 7 : Implantation de la sonde pour les pompes par voie gastro-intestinale (67)

b. Le fonctionnement

La lévodopa est un précurseur métabolique de la dopamine. Après son passage dans la circulation sanguine et sa traversée de la barrière hémato-encéphalique, elle est convertie en dopamine au niveau cérébral, où elle stimule les récepteurs dopaminergiques impliqués dans la régulation de l'initiation, de la fluidité et de la coordination des mouvements.

Lorsqu'elle est administrée directement dans l'intestin grêle par l'intermédiaire d'une sonde, son absorption est plus rapide, plus constante et plus prévisible que par voie orale. Ce mode d'administration permet d'obtenir des concentrations plasmatiques plus stables et, par conséquent, une stimulation dopaminergique cérébrale plus régulière. (67)

c. Les effets indésirables

Les effets indésirables observés avec l'administration de lévodopa par sonde intestinale sont globalement comparables à ceux rapportés avec la voie orale. Ils correspondent

principalement aux effets dopaminergiques classiques : nausées, hypotension orthostatique, somnolence, hallucinations et plus rarement, la survenue de neuropathies périphériques.

A ces effets systémiques s'ajoutent des complications spécifiques liées au dispositif et à la sonde gastro-intestinale. La mise en place du tube peut entraîner des manifestations locales ou générales telles que des paresthésies des membres inférieurs, une perte de poids et plus rarement, des complications plus sévères comme une péritonite ou une hémorragie digestive.

Des signes d'irritation cutanée au niveau de l'orifice de stomie peuvent également être observés.

Enfin, le port quotidien de la pompe constitue une contrainte pour le patient. Celle-ci doit être retirée lors de la douche ou de la baignade, puis reconnectée ensuite, ce qui peut représenter une gêne dans la vie quotidienne. (67)

3. LECIGIMON® (Lévodopa/Carbidopa/Entacapone)

a. Le principe

Le Lecigimon® associe trois principes actifs, la lévodopa, la carbidopa et l'entacapone, sous forme de gel intestinal administré en continu à l'aide d'une pompe portable.

A l'instar du Duodopa®, ce traitement peut être proposé chez des patients non éligibles à la stimulation cérébrale profonde, ou en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec de l'apomorphine en perfusion sous-cutanée continue.

Sa mise en place nécessite une hospitalisation en service de neurologie. L'implantation du dispositif repose sur la pose d'une sonde de gastrojéjunostomie, généralement réalisée sous anesthésie générale par un gastro-entérologue, permettant l'administration directe du traitement dans l'intestin grêle. (70)

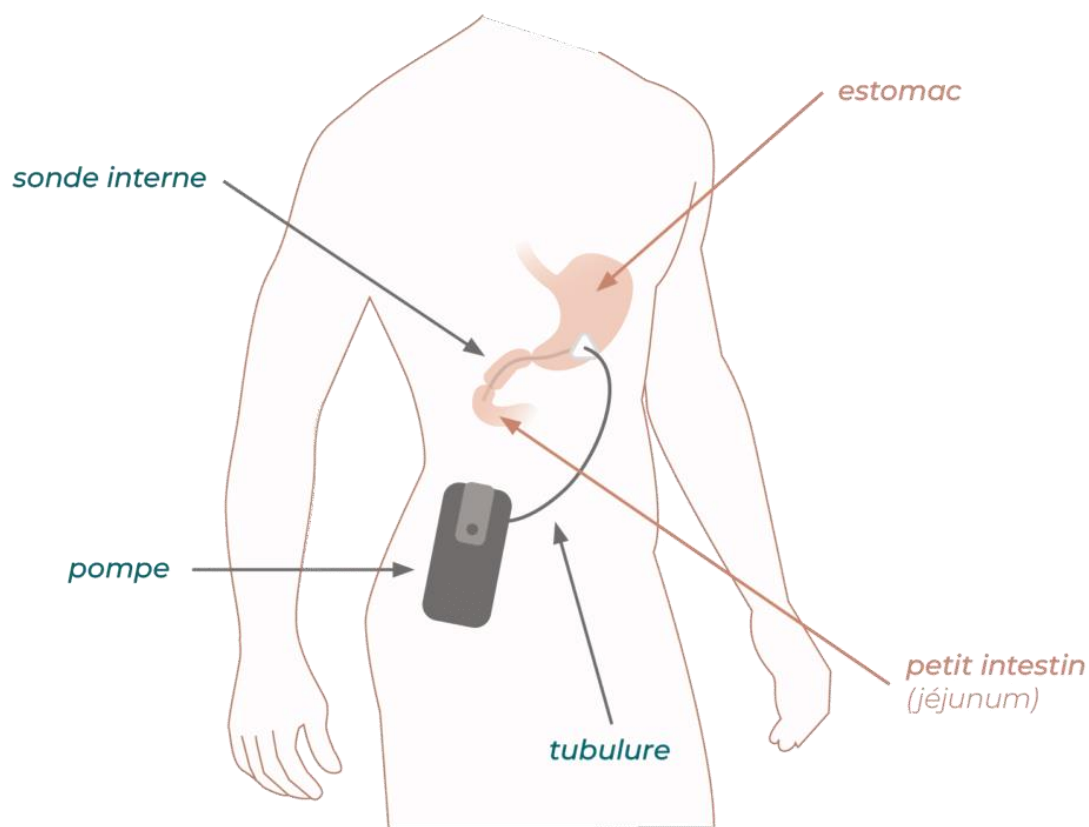


Figure 8 : Implantation de la sonde pour la pompe Lecigimon® (70)

b. Le fonctionnement

Le fonctionnement du Lecigimon repose sur le même principe que celui du Duodopa, avec toutefois l'ajout d'entacapone, un inhibiteur de la COMT, qui permet de limiter la dégradation de la lévodopa et d'en prolonger l'effet.

Le gel est administré en continu directement dans le duodénum ou la partie proximale du jéjunum via une sonde intestinale reliée à une pompe portable.

Celle-ci utilise des cartouches à usage unique, destinées à être utilisées sur une période de 24 heures.

Une fois la cartouche installée, la pompe peut être portée sur soi pendant la journée, généralement jusqu'à 16 heures. En cas d'administration nocturne, elle est plutôt déposée à proximité du patient, par exemple sur une table de nuit.

La posologie quotidienne est individualisée et comprend une dose matinale initiale, un débit continu d'entretien ainsi que des bolus supplémentaires si nécessaire. Le traitement est plus

souvent limité à la période d'éveil, mais peut être adapté jusqu'à une administration sur 24 heures selon les besoins du patient. (70)

c. Les effets indésirables

Le Lecigimon® expose à des effets indésirables similaires à ceux observés avec la lévodopa administrée par voie orale, notamment des nausées, une hypotension orthostatique, une somnolence ou encore des hallucinations.

A ces effets peuvent s'ajouter des complications liées au dispositif de gastro-jéjunostomie, telles que des irritations au niveau du point d'insertion cutané, une perte de poids, des paresthésies, et plus rarement des complications sévères comme des péritonites ou des hémorragies digestives.

Ce traitement impose également certaines contraintes, en particulier le port d'un dispositif externe pouvant être gênant au quotidien, notamment lors des activités comme la toilette ou la baignade, nécessitant le retrait temporaire de la pompe. Sa mise en place repose par ailleurs sur un geste chirurgical. Enfin, la dispensation du traitement étant en rétrocession, elle implique des déplacements réguliers du patient ou de son aidant pour son approvisionnement. (70)

4. APOKINON® DOPACEPTIN® (Apomorphine)

a. Le principe

La pompe à apomorphine constitue une option thérapeutique continue dans la prise en charge de la maladie de Parkinson. Elle permet l'administration sous cutanée et prolongée d'apomorphine, un agoniste dopaminergique, au moyen d'un dispositif de perfusion portable.

Ce mode d'administration assure une stimulation dopaminergique continue, contournant la variabilité d'absorption digestive et les difficultés liées à la vidange gastrique. Il vise ainsi à réduire les fluctuations motrices observées avec les traitements oraux et à améliorer la stabilité clinique du patient.

Les paramètres de perfusion sont individualisés et ajustables en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. Le traitement reste réversible et peut être interrompu si nécessaire.

La pompe doit toutefois être retirée lors de la douche ou de la baignade, puis reconnectée par la suite, ce qui peut constituer une contrainte au quotidien.

L'instauration du traitement peut être réalisée en hospitalisation ou à domicile, selon l'organisation retenue. L'apomorphine est administrée via un cathéter sous-cutané relié à la pompe. Le

médicament est dispensé en pharmacie de ville, sous forme de flacons ou de cartouches préremplies adaptées au dispositif. (68)

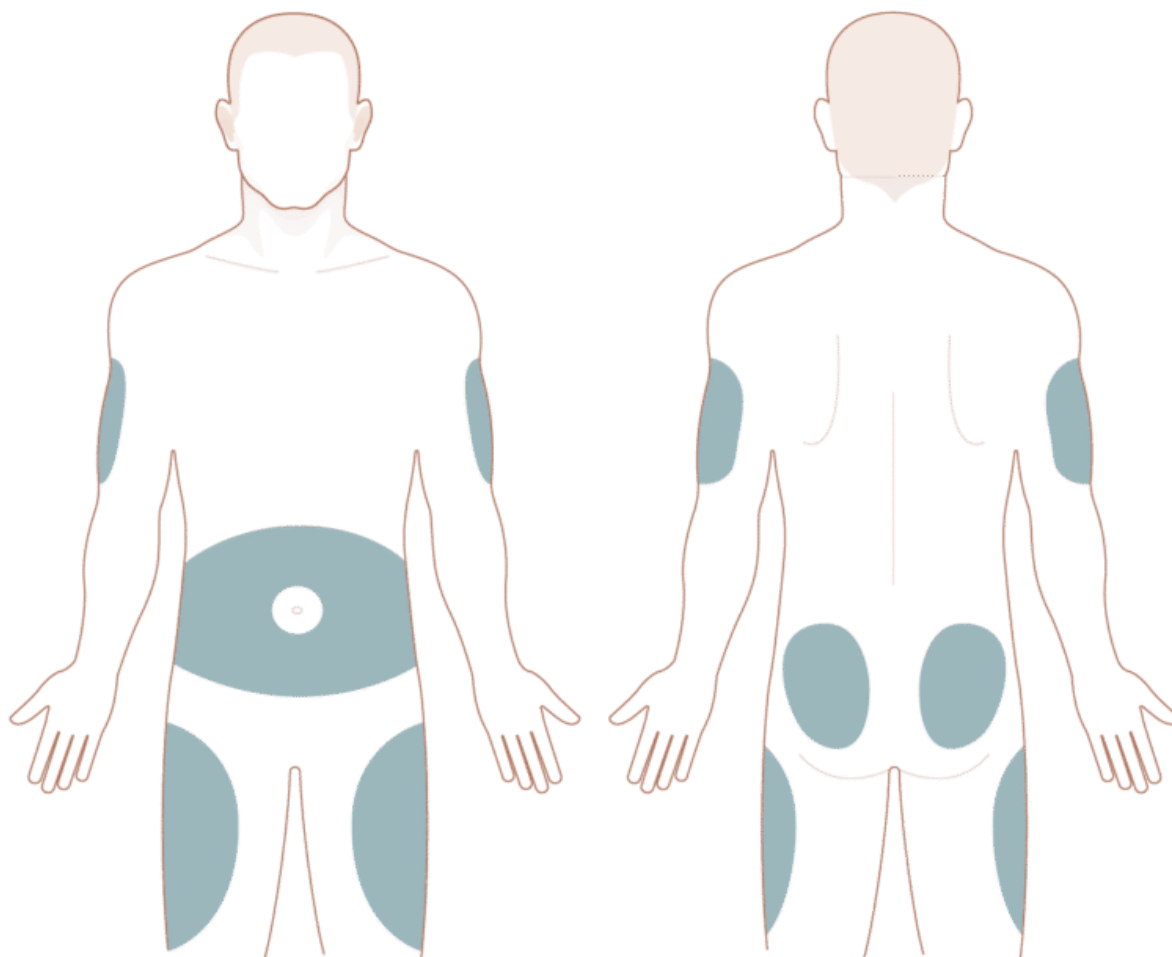


Figure 9 : Sites d'injection pour les pompes par voie sous-cutanée (68)

b. Le fonctionnement

L'apomorphine est un agoniste dopaminergique, c'est-à-dire une molécule dont la structure et l'activité sont proches de celles de la dopamine. Elle agit en se liant aux récepteurs dopaminergiques cérébraux D1 et D2 et en les activant, reproduisant ainsi les effets de la dopamine endogène.

En stimulant ces récepteurs, elle favorise la transmission de l'influx nerveux impliqué dans le contrôle moteur, contribuant ainsi à améliorer la fluidité et la précision des mouvements. (68)

c. Les effets indésirables

L'apomorphine peut entraîner différents effets indésirables, en particulier des réactions allergiques, des nausées, une hypotension orthostatique, une somnolence ou encore des hallucinations.

Comme les autres agonistes dopaminergiques, elle peut également être associée à des troubles du contrôle des impulsions, tels qu'une augmentation des dépenses, des conduites de jeu pathologiques, une hypersexualité ou une hyperactivité.

Par ailleurs, l'administration par voie sous cutanée peut provoquer des réactions locales au point d'injection, notamment la formation de nodules sous-cutanés ou des irritations cutanées. (68)

5. Toxine botulinique

La toxine botulique possède des propriétés thérapeutiques reconnues lorsqu'elle est administrée localement à très faibles doses. Utilisée depuis plusieurs années par certaines équipes en France, elle constitue une option efficace dans la prise en charge des dystonies focales.

Son action repose sur un blocage partiel et transitoire de la transmission neuromusculaire en empêchant la libération de l'acétylcholine par exocytose au niveau de la terminaison neuronale, au niveau du muscle injecté, ce qui permet de réduire durablement les contractions musculaires involontaires et soutenues.

Elle peut également être proposée en cas d'hypersialorrhée, par injection au niveau des glandes salivaires afin de diminuer la production excessive de salive. L'administration se fait par voie intramusculaire ou sous-cutanée, parfois avec guidage électromyographique ou échographique pour optimiser la précision du geste.

L'effet clinique apparaît généralement dans la semaine suivant l'injection, correspondant au délai nécessaire pour induire l'affaiblissement musculaire. L'amélioration obtenue dure en moyenne trois à quatre mois, ce qui conduit le plus souvent à renouveler les injections environ trois fois par an. Les patients rapportent en priorité une diminution des douleurs liées à la dystonie, puis une amélioration du handicap fonctionnel.

En dehors d'une douleur modérée au point d'injection, comparable à celle de toute injection intramusculaire, la tolérance est habituellement bonne. Néanmoins, cette approche doit rester une option ciblée, réservée aux patients insuffisamment soulagés par les traitements conventionnels et présentant un retentissement fonctionnel persistant et significatif. (69)

Ainsi, malgré les bénéfices apportés par ces différentes stratégies de seconde ligne, leurs limites en termes d'invasivité, de tolérance ou de contraintes pratiques soulignent l'intérêt de nouvelles alternatives thérapeutiques ; c'est dans ce contexte que s'inscrit SCYOVA®, détaillé ci-dessous.

III. Scyova® Foslevodopa/Foscarbidopa : lien hôpital-ville

A. Présentation

1. La pompe

a. Forme pharmaceutique

Scyova® se présente sous la forme d'une solution injectable destinée à une perfusion sous-cutanée continue. Elle contient de la foslévodopa à la concentration de 240 mg/ml et de foscarbidopa à la concentration de 12 ng/ml.

La foslévodopa et la foscarbidopa sont des prodrogues, correspondant respectivement à environ 170 mg de lévodopa et 9 mg de carbidopa par millilitre de solution. Chaque flacon de Scyova contient un volume total de 10 ml.

Parmi les excipients à effet notoire, la solution contient 42,4 mg de sodium par millilitre.

Sur le plan physico-chimique, Scyova® est une solution limpide à légèrement opalescente, conditionnée dans un flacon en verre. La solution doit être exempte de particules visibles. Sa couleur peut varier d'incolore à jaune, voire brun, et présenter parfois une teinte violette ou rouge. Ces variations chromatiques sont attendues et n'altèrent pas la qualité du produit. Une coloration plus foncée peut apparaître après la perforation du bouchon du flacon ou lorsque la solution est transférée dans la seringue.

Le pH de la solution est d'environ 7,4. Son osmolarité est généralement comprise entre 2 200 et 2 500 mOsmol/kg, pouvant atteindre jusqu'à 2 700 mOsmol/kg.

Les dispositifs nécessaires à l'administration, comme la seringue, le set de perfusion et l'adaptateur de flacon, sont fournis séparément. Ces composants stériles, à usage unique, sont approuvés pour l'utilisation avec la pompe Vyafuser®, dédiée à l'administration continue de Scyova®. (71, 72)

b. Identité administrative

Liste I

AMM : CIP 3400930279083 (boîte de 7 flacons de 10 ml).

Prix : 519,34 euros

Remboursé par la sécurité sociale à 65%

(71, 72)

c. Conservation

Avant ouverture, Scyova® doit être conservé entre 2 et 8°C, au réfrigérateur, dans son emballage d'origine, pour une durée maximale de 20 mois. Le médicament ne doit pas être congelé.

Il peut également être conservé à température ambiante, sans dépasser 30°C, pendant une période de 28 jours. Une fois que le produit a été conservé à température ambiante, il ne doit pas être replacé au réfrigérateur.

Avant administration, lorsqu'il a été au réfrigérateur, le flacon doit être laissé à température ambiante, à l'abri de la lumière directe du soleil, pendant environ 30 minutes avant utilisation. Le réchauffement du produit ne doit se faire que naturellement, à température ambiante. Il est formellement déconseillé d'utiliser toute autre méthode de réchauffement, notamment au micro-onde ou par immersion dans l'eau chaude. (71, 72)

d. Indication

Scyova® est indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé, chez les patients présentant des fluctuations motrices importantes, associées à une hyperkinésie ou des dyskinésies sévères, tout en restant répondeurs à la lévodopa.

Ce traitement est envisagé lorsque les associations d'antiparkinsoniens disponibles n'ont pas permis d'obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes moteurs. (71, 72)

e. Mécanisme d'action

La foslévodopa et la foscarbidopa sont des prodrogues qui sont rapidement converties in vivo en lévodopa et carbidopa, respectivement. Cette conversion est assurée par les phosphatases alcalines, permettant une libération rapide des principes actifs.

La lévodopa ainsi formée traverse la barrière hémato-encéphalique, où elle est décarboxylée en dopamine, neurotransmetteur déficitaire dans la maladie de Parkinson, entraînant une amélioration des symptômes moteurs.

La carbidopa, qui ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, agit en inhibant la décarboxylation extracérébrale de la lévodopa en dopamine. Cette inhibition permet d'augmenter la quantité de lévodopa disponible pour le transport cérébral et sa conversion ultérieure en dopamine au niveau central.

Sur le plan métabolique, la lévodopa est principalement transformée par la DOPA-décarboxylase (DDC) et par la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). D'autres voies métaboliques, telles que la transamination et l'oxydation, interviennent de manière plus marginale.

En l'absence d'un inhibiteur enzymatique, la décarboxylation par la DDC constitue la voie prédominante. La O-méthylation de la lévodopa par la COMT conduit à la formation du 3-O-méthylidopa.

Lorsqu'elle est administrée en association à la carbidopa, la demi-vie d'élimination de la lévodopa est d'environ 1,5 heures.

La carbidopa est métabolisée en deux métabolites principaux, l'acide α -méthyl-3-méthoxy-4-hydroxyphénylpropionique et l'acide α -méthyl-3,4-dihydroxyphénylpropionique, qui sont majoritairement éliminés par voie urinaire, sous forme inchangée ou glucuronoconjuguée.

La carbidopa inchangée représente environ 30% de l'excrétion urinaire totale, et sa demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Sur le plan pharmacocinétique, les concentrations plasmatiques de lévodopa et de carbidopa deviennent détectables dans les 30 minutes suivant l'administration. Lors d'une administration de Scyova® comprenant une dose de charge suivie d'une perfusion continue, l'état d'équilibre est atteint en environ 2 heures. (71, 72)

f. Posologie

Scyova® est administré par perfusion sous-cutanée continue, sur une durée de 24 heures par jour, à l'aide d'un dispositif de perfusion dédié.

Le débit de perfusion initial recommandé est déterminé à partir de la dose quotidienne de lévodopa précédemment administrée par voie orale, exprès en équivalent lévodopa (EL). Cette dose est ensuite ajustée afin de tenir compte d'une administration continue sur 24 heures.

La posologie est individuelle et peut être modifiée progressivement en fonction de la réponse clinique, dans le but de maximiser le temps "on" fonctionnel et de réduire la fréquence et la durée des périodes "off", ainsi que des épisodes "on" associés à des dyskinésies gênantes.

La dose quotidienne maximale recommandée de foslévodopa est de 6 000 mg, correspondant à 25 ml de Scyova par jour, soit environ 4 260 mg de lévodopa. (71, 72)

g. Effets indésirables

<u>Classe de système d'organe</u>	<u>Effets indésirables</u>
Infections et infestations	cellulite ou érythème au site de perfusion, infection au site de perfusion, infection des voies urinaires
Affections psychiatriques	anxiété, dépression, hallucinations
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	chute

(71, 72)

h. Contre-indications

Scyova® est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients du médicament. Son utilisation est également proscrite en cas de glaucome à angle fermé, d'insuffisance cardiaque sévère, d'accident vasculaire cérébral aigu ou d'arythmie cardiaque sévère.

Son association avec des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (IMAO) ou des inhibiteurs de la MAO-A est contre-indiquée. Ces traitements doivent être interrompus au moins deux semaines avant l'instauration de Scyova®.

En revanche, l'administration concomitante avec un inhibiteur sélectif de la MAO-B, tel que le chlorhydrate de sélégiline, est possible aux doses recommandées par le fabricant.

Scyova® ne doit pas être utilisé dans les situations où les substances adrénergiques sont contre-indiquées, notamment en présence d'un phéochromocytome, d'une hyperthyroïdie ou d'un syndrome de Cushing.

Enfin, en raison de la capacité de la lévodopa à activer un mélanome malin, Scyova® est contre-indiqué chez les patients présentant des lésions cutanées suspectes non diagnostiquées ou des antécédents de mélanome. (71, 72)

i. Interactions

L'association de Scyova® avec des antihypertenseurs peut entraîner la survenue d'une hypotension orthostatique symptomatique, en particulier lorsque la lévodopa associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase est introduite chez des patients déjà traités par des médicaments antihypertenseurs. Dans ce contexte, une adaptation de la posologie du traitement antihypertenseur peut s'avérer nécessaire afin de limiter ce risque.

L'administration concomitante de Scyova® avec certains antidépresseurs, notamment les antidépresseurs tricycliques tel que la trimipramine, a été associée à la survenue d'effets indésirables, incluant des élévations tensionnelles et des dyskinésies.

Par ailleurs, l'utilisation simultanée de Scyova® avec des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), tels que la tolcapone, l'entacapone ou l'opicapone, peut conduire à une augmentation de la biodisponibilité de la lévodopa. Cette interaction pharmacocinétique peut nécessiter un ajustement de la dose Scyova® afin d'optimiser l'efficacité clinique tout en limitant les effets indésirables. (71, 72)

j. Précaution

Scyova® est susceptible d'altérer de manière significative l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

En effet, la lévodopa et la carbidopa peuvent induire des étourdissements ainsi qu'une hypotension orthostatique, exposant le patient à un risque accru de malaise ou de chute. Dans ce contexte, la conduite automobile et l'utilisation de machines doivent être abordées avec prudence, en particulier lors de l'instauration du traitement ou lors des ajustements posologiques.

Récemment, une évolution réglementaire impose aux patients atteints de la maladie de Parkinson de se soumettre à une évaluation par un médecin agréé dans le cadre du maintien ou du renouvellement du permis de conduire. (71, 72)

k. Surdosage

En cas de surdosage par Scyova®, la perfusion doit être interrompue immédiatement. La prise en charge d'un surdosage aigu repose sur les mêmes principes que ceux appliqués lors d'un surdosage en lévodopa. Il convient toutefois de préciser que la pyridoxine ne possède aucun effet antagoniste sur l'action de Scyova®.

Une surveillance électrocardiographique est recommandée afin de détecter précocement la survenue d'éventuelles arythmies cardiaques, qui devront être prises en charge par un traitement antiarythmique adapté si nécessaire.

Une attention particulière doit également être portée à la surveillance de la pression artérielle, en raison du risque d'hypotension. Enfin, la possibilité d'une association à d'autres médicaments doit être systématiquement envisagée lors de l'évaluation clinique du patient. (71, 72)

2. Mode d'administration

Scyova® est administré par voie sous-cutanée, de préférence au niveau de l'abdomen, en évitant une zone circulaire d'environ 5 cm autour de l'ombilic.

La préparation et l'administration du médicament doivent être réalisées selon une technique aseptique rigoureuse. Le set de perfusion, comprenant la canule, peut rester en place pendant une durée maximale de trois jours lors d'une perfusion continue. Il est recommandé de changer régulièrement le site de perfusion et d'utiliser un nouveau set de perfusion au moins tous les trois jours, en veillant à ce que les nouveaux sites soient situés à une distance minimale de 2,5 cm des sites utilisés au cours des douze jours précédents. Le médicament ne doit pas être perfusé dans des zones cutanées sensibles, contusionnées, érythémateuses ou indurées.

L'administration de Scyova® doit être réalisée exclusivement à l'aide de la pompe Vyafuser®, en utilisant des composants stériles et à usage unique spécifiquement approuvés, comprenant la seringue, le set de perfusion et l'adaptateur de flacon.

Les patients doivent être formés à l'utilisation correcte du médicament et de l'ensemble du système d'administration, incluant la pompe, le flacon de solution, l'adaptateur de flacon, la seringue, le set de perfusion, les accessoires de transport, la batterie rechargeable et le chargeur, avant l'instauration du traitement, puis rééduqués si nécessaire au cours du suivi.

Une fois le contenu d'un flacon transféré dans la seringue, la solution doit être administrée dans un délai maximal de 24 heures. Les flacons et seringues usagés doivent être éliminés conformément à la filière des déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI).

Il est recommandé d'éviter toute interruption brutale ou déduction rapide des doses de Scyova® sans relais par un autre traitement dopaminergique. Le traitement peut toutefois être interrompu sans mesure particulière pendant de courtes périodes, par exemple lors de la toilette. En cas d'interruption supérieure à une heure, un nouveau set de perfusion doit être mis en place sur un site différent. Lorsque l'interruption excède trois heures, le patient peut, si cette option a été activée par le professionnel de santé, s'administrer une dose de charge afin d'établir rapidement le contrôle des symptômes moteurs.

Si le traitement par Scyova® est interrompu pendant une période prolongée supérieure à 24 heures ou de manière définitive, la mise en place d'un traitement dopaminergique alternatif approprié, tel qu'une association lévodopa/carbidopa par voie orale, doit être décidée par le professionnel de santé. Le traitement par Scyova® peut être repris à tout moment en suivant les mêmes modalités que celles définies lors de l'instauration initiale. (73)

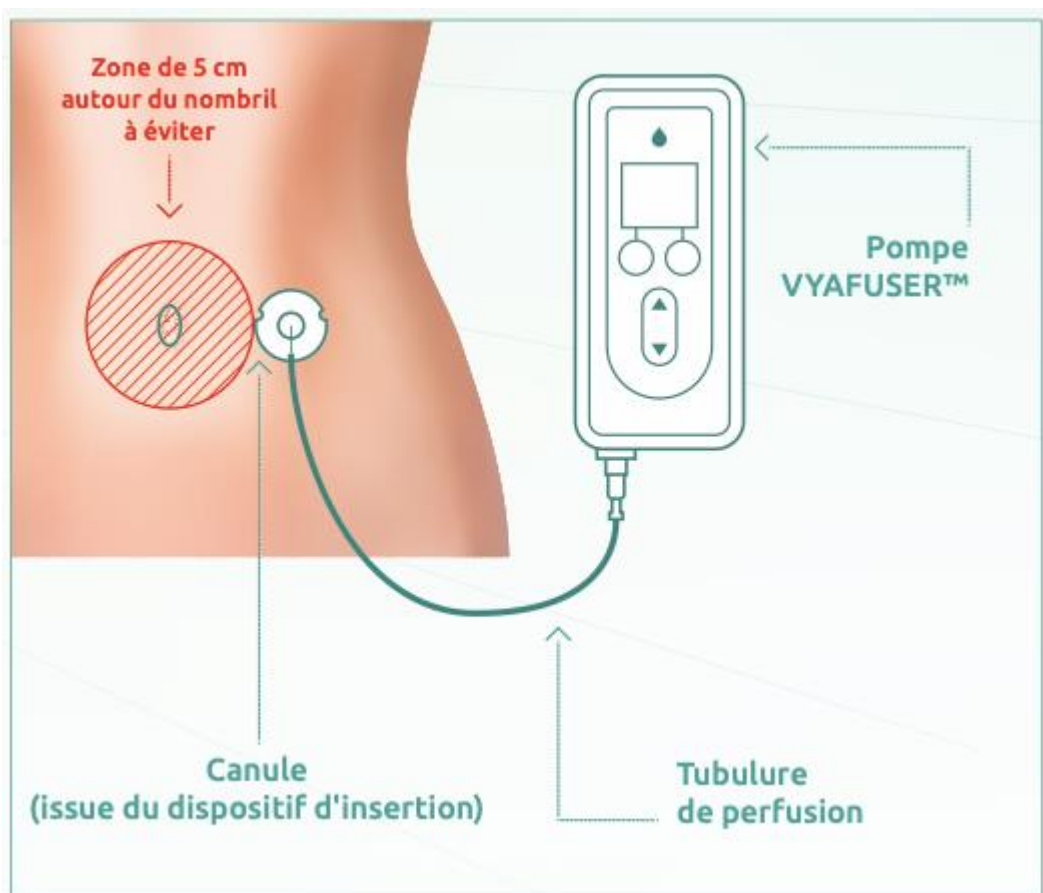


Figure 10 : Mode d'administration de SCYOVA® (73)

3. Matériel et gestion

a. Matériel nécessaire pour l'administration de SCYOVA®

		
✓ Flacon de solution	✓ Adaptateur de flacon	✓ Seringue
		
✓ Pompe VYAFUSER™	✓ Dispositif d'insertion (canule incluse)	✓ Tubulure de perfusion
		
✓ Papier*	✓ Tampon/comresse alcoolisé(e)*	

Figure 11 : Matériel nécessaire pour l'administration de SCYOVA® (73)

Le dispositif d'insertion de la canule, la tubulure de perfusion et l'adaptateur de flacon peuvent différer de ceux illustrés ci-dessus. (73)

b. Fonctionnement de la pompe

La pompe permet l'administration continue de Scyova® au moyen du matériel de perfusion associé, assurant un apport régulier du traitement par voie sous-cutanée. Elle constitue un élément central du dispositif thérapeutique, garantissant la précision et la stabilité du débit de perfusion.

Le fonctionnement de la pompe repose sur une alimentation par batteries, qui fournissent l'énergie nécessaire à son utilisation continue. Le dispositif est fourni avec deux batteries rechargeables,

conçues pour être remplacées quotidiennement afin d'assurer une perfusion ininterrompue. Pendant qu'une batterie est en cours d'utilisation, la seconde doit être mise en charge, de manière à être immédiatement disponible lors du changement. Cette alternance permet de maintenir le fonctionnement optimal de la pompe et de prévenir toute interruption involontaire du traitement. (73)

c. Transport de la pompe



Figure 12 : Dispositifs pour transporter la pompe (73)

Différents accessoires de transport sont mis à disposition afin de permettre le port de la pompe au quotidien et de faciliter la mobilité du patient lors de l'administration continue de Scyova®.

Lorsque la seringue est installée dans la pompe et que la tubulure de perfusion est connectée au site d'injection, il est impératif de respecter certaines contraintes de positionnement. En particulier, aucune partie de la seringue ne doit se situer à plus de 20 cm au-dessus du point de perfusion ni à plus de 55 cm en dessous, afin de garantir un fonctionnement optimal du dispositif et une perfusion régulière.

Il convient de souligner que les accessoires de transport ne sont pas étanches et ne protègent donc pas la pompe contre les projections d'eau, que ce soit lors de la douche, sous la pluie ou en cas de déversement accidentel de liquides. En cas de contact avec l'eau, la pompe doit être séchée immédiatement à l'aide d'une serviette en papier.

Si un dysfonctionnement est constaté après un tel incident, il est recommandé de contacter sans délai le prestataire logistique en charge du dispositif. (73)

d. Gestion des déchets

Après utilisation, les flacons de solution usagés, accompagnés de leur adaptateur, doivent être éliminés dans la filière des déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI), conformément à la réglementation en vigueur. Les conteneurs DASRI destinés aux patients en auto-traitement sont mis gratuitement à disposition par les pharmacies, sur présentation d'une ordonnance.

Ces conteneurs sont spécifiquement conçus pour la collecte des objets piquants, coupants et tranchants. Dans le cadre du traitement par Scyova®, ils peuvent notamment être utilisés pour éliminer le dispositif d'insertion, la canule ainsi que la tubulure de perfusion. Le délai de stockage de ces boîtes est limité et ne doit pas excéder trois mois, même si le conteneur n'est pas entièrement rempli.

Une fois la boîte arrivée à sa capacité maximale, sans dépasser le niveau de remplissage autorisé, ou à l'issue du délai de trois mois, elle doit être fermée définitivement puis rapportée dans un point de collecte agréé. Ces points de collecte comprennent les pharmacies et les déchèteries appartenant au réseau DASRI, assurant ainsi une élimination sécurisée et conforme des déchets liés au traitement. (73)

e. Voyager avec SCYOVA®

Les patients traités par Scyova® peuvent voyager, à condition d'anticiper l'organisation du traitement pendant toute la durée du séjour. Il est recommandé d'emporter une quantité suffisante de médicament couvrant l'intégralité du déplacement, dans la limite d'un usage personnel, correspondant soit à la durée du traitement prévue par l'ordonnance médicale, soit, à défaut, à une durée maximale de trois mois.

Il est indispensable de se munir des documents nécessaires au suivi et à la continuité du traitement, notamment l'ordonnance de Scyova® permettant un éventuel renouvellement sur le lieu de séjour, la notice du médicament, le mode d'emploi de la pompe ainsi que le guide patient/aidant.

En cas de voyage en avion, ces documents doivent être complétés par un certificat de transport de dispositif médical et de médicament, facilitant l'embarquement et les contrôles de sécurité.

Lors des vols de longue durée, l'utilisation du réfrigérateur de l'avion peut être envisagée pour la conservation des flacons, si cette possibilité est offerte par la compagnie aérienne.

Le respect de la chaîne du froid, entre 2 et 8 °C, est essentiel lors du transport des flacons de Scyova®. A cet effet, il est recommandé de les conserver dans une sacoche isotherme et, lors d'un déplacement en avion, de les garder en cabine afin d'éviter tout risque de congélation en soute.

Enfin, le patient doit veiller à emporter l'ensemble du matériel nécessaire à l'administration du traitement, à l'entretien quotidien du dispositif et à la recharge des batteries de la pompe.

Les médicaments de secours prescrits par le médecin en cas de défaillance du système d'administration doivent également être prévus, afin d'assurer la continuité du traitement dans toutes les situations. (73)

B. Le parcours du patient parkinsonien sous Scyova® au CHU de Lille

1. Avant l'instauration du traitement : la phase de décision et de préparation

a. Consultation spécialisée

La mise en place d'un traitement par Scyova® ne concerne pas l'ensemble des patients atteints de la maladie de Parkinson et repose sur une sélection rigoureuse des candidats susceptibles de tirer un bénéfice clinique significatif de cette stratégie thérapeutique.

En pratique, certains critères orientent vers la discussion d'une thérapeutique de seconde ligne, notamment la nécessité d'environ cinq prises quotidiennes de lévodopa ou plus, la présence d'au moins deux heures cumulées de périodes "off" par jour, ou encore d'une heure ou plus de dyskinésies gênantes.

Au-delà de ces critères quantitatifs, l'impact de la maladie sur la qualité de vie constitue également un élément déterminant dans la décision thérapeutique. Chez certains patients, notamment les sujets jeunes, actifs professionnellement ou impliqués dans des symptômes qui doivent être pris en compte, mais également leur retentissement fonctionnel dans la vie quotidienne.

Chez un patient présentant des fluctuations, une question simple peut aider à orienter la réflexion clinique : “Êtes-vous limité dans vos activités à cause des symptômes parkinsoniens ? En d’autres termes, pouvez-vous faire tout ce que vous souhaitez dans votre vie quotidienne ?”. La réponse à cette interrogation permet d’apprécier concrètement le retentissement fonctionnel de la maladie.

La décision d’instaurer un traitement par Scyova® est prise de manière collégiale. Cette discussion associe généralement neurologues spécialisés, pharmaciens hospitaliers (non obligatoire), infirmiers experts et, selon les situations, d’autres professionnels impliqués dans la prise en charge (tel que les neurochirurgiens). Elle permet d’intégrer l’ensemble des données cliniques, thérapeutiques et sociales afin d’orienter le patient vers la stratégie la plus adaptée à sa situation.

Cette étape constitue un moment clé du parcours de soins, car elle permet d’orienter le patient vers la stratégie thérapeutique la plus adaptée à sa situation clinique et personnelle. (74)

b. Hospitalisation

1. Conciliation médicamenteuse

Lors d’une mise en place du traitement par hospitalisation, le patient intègre le service de neurologie.

Sa prise en charge débute par une conciliation médicamenteuse d’entrée qui est effectuée par un externe en pharmacie (étudiant en 5^e année du doctorat de pharmacie). Cette étape permet d’établir un bilan exhaustif des traitements habituels du patient, de repérer d’éventuelles interactions, redondances ou omissions thérapeutiques, et de sécuriser la future prise en charge médicamenteuse.

Cette conciliation constitue un temps clé pour adapter le schéma thérapeutique antiparkinsonien lors du passage à une perfusion continue de lévodopa.

Mais elle peut heurter à des contraintes organisationnelles. En effet, bien que les patients éligibles à ce type de traitement soient identifiés comme prioritaires, il peut arriver que plusieurs patients nécessitent simultanément une prise en charge, ce qui peut retarder l’intervention de l’externe de pharmacie. Ce délai peut impacter l’anticipation du relais ville-hôpital et la préparation de la sortie.

De plus, elle doit être exhaustive et rigoureuse afin d’éviter toute interaction médicamenteuse ou incohérence thérapeutique. Une attention particulière doit être portée à l’arrêt ou à l’adaptation des autres traitements antiparkinsoniens, afin d’éviter un surdosage dopaminergique ou des effets indésirables.

Pour améliorer ce point essentiel dans la prise en charge du patient, il semble pertinent de proposer une formation spécifique aux externes de pharmacie, centrée sur la prise en charge des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé et sur les particularités des traitements par perfusion continue. Cette formation permettrait d’harmoniser les pratiques et de mieux préparer les étudiants à identifier les éléments essentiels à recueillir. Dans cette optique, la mise en place

d'un modèle standardisé de conciliation spécifique à Scyova pourrait constituer un outil structurant, facilitant le recueil des informations nécessaires, limitant les oublis et optimisant l'anticipation de la sortie. L'hospitalisation des patients pour instauration de Scyova® est de courte durée donc nécessite une certaine réactivité.

2. Prise de contact avec la pharmacie

A l'issue de cette conciliation, l'externe en pharmacie prend contact avec la pharmacie habituelle du patient afin d'anticiper la continuité du traitement après la sortie d'hospitalisation. Les coordonnées nécessaires sont recueillies, en privilégiant une adresse de messagerie sécurisée pour l'envoi de l'ordonnance, ou à défaut un numéro de fax. Ce contact précoce permet également d'évaluer l'expérience de l'officine avec les traitements innovants et dispositifs médicaux associés, et d'identifier d'éventuels besoins d'accompagnement.

Par ailleurs, le contact avec la pharmacie d'officine du patient représente aussi une étape clé mais parfois complexe. Certains patients ne disposent pas de pharmacie habituelle ou ont recours à plusieurs officines de manière non régulière, ce qui complique l'identification d'un interlocuteur référent. Cette absence de point d'ancrage en ville peut fragiliser l'organisation du relais et retarder la mise à disposition du traitement. La désignation d'une pharmacie référente dès l'hospitalisation pourrait constituer un levier d'amélioration.

En outre, la communication avec les pharmacies d'officine représente un enjeu majeur du parcours de soins, c'est pourquoi il existe une fiche qui est systématiquement envoyée à l'officine avec l'ordonnance.

3. Commande à la pharmacie

Une fois la décision thérapeutique confirmée, l'interne en pharmacie rattaché au service de neurologie transmet l'ordonnance de Scyova® à la pharmacie d'officine, accompagnée d'une fiche explicative sur le traitement et les modalités de commande. L'officine doit alors commander le médicament directement auprès du laboratoire ABBVIE, Scyova® n'étant pas distribué via le circuit habituel des grossistes-répartiteurs.

Ce mode d'approvisionnement spécifique nécessite une anticipation rigoureuse afin de garantir la disponibilité du traitement avant la sortie du patient. Cependant, certaines difficultés peuvent persister malgré le contact préalable avec l'officine. En effet, la méconnaissance du médicament et de son circuit de distribution peut compliquer la prise en charge, certaines pharmacies ne procédant pas immédiatement à la commande faute d'informations suffisantes ou d'habitude avec ce type de traitement.

Dans ce contexte, tout retard dans la transmission, la validation ou la livraison de la commande peut entraîner un report de sortie voire une interruption de traitement, particulièrement à risque chez les patients atteints de la maladie de Parkinson avancée. La mise en place d'un suivi

systématique des commandes, associé à une confirmation active de leur prise en compte par l'officine, apparaît donc indispensable pour sécuriser la continuité des soins.



SCYOVA®

Fiche à destination des pharmaciens d'officine

Qu'est-ce que SCYOVA® ?

SCYOVA®, indiquée dans la maladie de **Parkinson**, est une solution pour perfusion contenant de la *Foslevodopa* et de la *Foscarbidopa*.

Ce médicament s'administre en continu par perfusion sous-cutanée à l'aide d'une pompe (le matériel nécessaire à l'administration est fourni au patient par l'entreprise AbbVie).



Conditionnement :

SCYOVA® 240 mg/mL + 12 mg/mL, solution pour perfusion
Chaque boîte contient 7 flacons de 10mL

Avant ouverture : conservez entre 2° et 8° jusqu'à date de péremption

Après ouverture : conservez à température ambiante pendant 28 jours

Commande :

N° vert commande directe : 0800 001 289

Livraison en 24/48h (absence de livraison le samedi)

Service client ABBVIE® :

clients@abbvie.com

En cas de besoin :

Standard CHU de Lille : 03.20.44.59.62

MOREAU Fanny, pharmacien poste 29772

fanny.moreau@chu-lille.mssante.fr

fanny.moreau@chu-lille.fr

Figure 13 : Fiche explicative SCYOVA®

4. Prévion de la sortie

Dans les jours précédant la sortie du patient, l'interne en pharmacie s'assure de la bonne réception du traitement à la pharmacie et vérifie que l'ensemble des conditions nécessaires à la poursuite du traitement à domicile sont réunies.

Cette vérification inclut la disponibilité du médicament, ainsi que possiblement la compréhension du traitement par la patient et l'aidant, ainsi que la coordination avec l'équipe médicale. Cette étape est essentielle pour garantir une transition sécurisée entre l'hospitalisation et le retour à domicile.

La coordination avec les prestataires de santé à domicile constitue également un point de vigilance. La mise à disposition de la pompe, du matériel de perfusion et l'organisation des interventions infirmières doivent être parfaitement synchronisées avec la sortie du patient. Tout

défaut de coordination peut compromettre la continuité des soins. Cette partie est gérée par le cadre du service et les médecins.

Tout au long de ces étapes, il semble judicieux de tenir un tableau de suivi au sein du service, accessible également aux médecins, permettant de consigner les informations clés telles que la date de transmission de l'ordonnance, la confirmation de la commande par la pharmacie et la réception effective du traitement. Ce dispositif est complété par des appels systématiques à l'officine, à distance de l'envoi de l'ordonnance puis à l'approche de la sortie du patient, afin de s'assurer du bon déroulement du processus. Une telle organisation permet d'anticiper rapidement les éventuelles difficultés et de sécuriser la continuité des soins.

c. Education thérapeutique initiale

Avant l'instauration du traitement, le patient et/ou son aidant doivent être formés à la manipulation du médicament ainsi qu'à l'utilisation de la pompe de perfusion.

Cette formation est généralement mise en place au cours de l'hospitalisation ou par un passage d'un IDE à domicile, sous forme de séances d'éducation thérapeutique. Elle vise à permettre une prise en charge sécurisée et autonome du traitement dès la mise en place de la pompe.

L'objectif principal est de développer chez le patient (ou son aidant) les compétences nécessaires pour assurer une utilisation correcte du dispositif, garantir la sécurité du traitement et favoriser une bonne observance sur le long terme.

Ces séances portent notamment sur la compréhension du traitement (objectif, mode d'action, intérêt de la perfusion continue), la manipulation de la pompe et du matériel associé, la gestion des situations courantes ou des incidents (alarme de la pompe, interruption de perfusion, oubli de dose), ainsi que la reconnaissance des effets indésirables nécessitant une vigilance particulière. Elles incluent également des conseils pratiques sur l'hygiène, le choix et la rotation des sites d'injection, ainsi que sur l'organisation du traitement au quotidien (gestion des consommables, anticipation des besoins).

L'éducation thérapeutique peut être assurée par une équipe pluridisciplinaire comprenant des infirmiers, des pharmaciens hospitaliers et des neurologues.

Elle peut être adaptée au profil du patient (capacités cognitives, environnement social, présence d'un aidant) et faire l'objet d'une réévaluation régulière afin de renforcer les acquis et corriger d'éventuelles difficultés.

2. Pendant l'instauration du traitement : la mise en oeuvre hospitalière

a. Mise en route du traitement à l'hôpital

L'instauration de Scyova® s'effectue lors d'une consultation spécialisée de neurologie à l'hôpital ou en ville, ou, possiblement, au cours d'une hospitalisation dans un service de neurologie, afin de permettre une évaluation clinique étroite et un ajustement progressif du traitement.

L'instauration du traitement repose sur une procédure en plusieurs étapes, visant à adapter précisément la posologie aux besoins du patient. Elle débute par le calcul des équivalents lévodopa (EL) à partir des traitements contenant de la lévodopa administrée durant la période d'éveil. A partir de ces données, le débit horaire de perfusion de Scyova est ensuite déterminé. Enfin, le volume de la dose de charge nécessaire à l'obtention rapide de concentrations efficaces est calculé, permettant la mise en route de la perfusion continue. (75)

1. Calcul d'équivalence de Lévodopa

Le calcul des équivalents lévodopa (EL) repose sur la conversion des doses de lévodopa issues de l'ensemble des formulations contenant cette molécule administrée au cours de la période d'éveil du patient, généralement estimée à 16 heures par jour.

Chaque formulation est convertie en EL à l'aide du facteur de multiplication approprié, puis les différentes valeurs obtenues sont additionnées afin d'obtenir la dose totale journalière en équivalents lévodopa.

Dans ce calcul, seules la lévodopa et les associations comprenant des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) doivent être prises en compte. La lévodopa utilisée en traitement de secours, ainsi que les autres traitements antiparkinsoniens, ne doivent pas être intégrés, de même que les médicaments administrés en dehors de la période d'éveil, notamment lors des prises nocturnes.

Lorsque des inhibiteurs de la COMT sont administrés sur une période de 24 heures, indépendamment de la dose utilisée, un facteur de correction doit être appliqué à la somme totale des équivalents lévodopa, conformément aux recommandations présentées dans le tableau de référence suivant :

Formulation de lévodopa	Facteur de multiplication de dose
Libération immédiate, y compris la suspension entérale	1
Libération prolongée, libération contrôlée ou libération continue ^a	0,75
Si un inhibiteur de la COMT est utilisé, multipliez la somme des EL calculés ci-dessus par 1,33 ^a	
^a La lévodopa contenue dans les formulations combinées de LD/CD/inhibiteur de la COMT est considérée comme à libération immédiate et doit être ajoutée aux EL de toutes les autres sources de lévodopa avant de multiplier la somme par le facteur de correction des inhibiteurs de la COMT (c'est-à-dire, ne pas appliquer le facteur de correction COMT à un seul EL). CD = carbidopa ; LD = lévodopa ; COMT = catéchol-O-méthyl-transférase ; EL = équivalents lévodopa.	

Tableau 1 : Calcul des équivalents lévodopa (75)

2. Détermination du débit horaire de perfusion

La détermination du débit horaire initial de perfusion de Scyova® s'appuie sur les équivalents lévodopa calculée lors de l'étape précédente. Des valeurs de référence sont proposées dans le tableau suivant correspondant, permettant d'orienter le choix du débit de perfusion initial en fonction des EL obtenus.

Le débit horaire indiqué dans ce tableau est établi sur la base d'une période d'éveil standard de 16 heures par jour. Lorsque les EL ont été calculés à partir d'une période d'éveil différente, plus courte ou plus longue, une correction est nécessaire, afin de les ramener à la période de référence. Cette adaptation consiste à diviser les EL par le nombre d'heures d'éveil habituel du patient, puis à multiplier le résultat par 16. Une fois cette correction effectuée, le débit de perfusion initial approprié peut être sélectionné à partir du tableau suivant.

EL ₁₆ (EL de tous les médicaments par voie orale contenant de la lévodopa pris sur une période d'éveil de 16 heures [mg])	Suggestion de débit horaire de perfusion initial pour SCYOVA (mL/h) ^a administré sur 24 heures
< 400	0,15
400-499	0,15-0,17
500-599	0,17-0,20
600-699	0,20-0,24
700-799	0,24-0,27
800-899	0,27-0,30
900-999	0,30-0,34
1 000-1 099	0,34-0,37
1 100-1 199	0,37-0,40
1 200-1 299	0,40-0,44
1 300-1 399	0,44-0,47
1 400-1 499	0,47-0,51
1 500-1 599	0,51-0,54
1 600-1 699	0,54-0,57
1 700-1 799	0,57-0,61
1 800-1 899	0,61-0,64
1 900-1 999	0,64-0,68
2 000-2 099	0,68-0,71
2 100-2 199	0,71-0,74
2 200-2 299	0,74-0,78
2 300-2 399	0,78-0,81
2 400-2 499	0,81-0,84
2 500-2 599	0,84-0,88
2 600-2 699	0,88-0,91
2 700-2 799	0,91-0,94
2 800-2 899	0,94-0,98
2 900-2 999	0,98-1,01
3 000-3 099	1,01-1,04
> 3 100	1,04
^a Le débit horaire de perfusion peut être calculé à l'aide de la formule suivante, où X est le nombre d'heures pendant lesquelles le patient est éveillé, utilisé pour déterminer les EL (par exemple, X = 16, dans le Tableau ci-dessus). Débit horaire de perfusion (mL/h) = [(EL · 0,92 · 1,41)/240]/X	

Hypothèses utilisées pour déterminer la « Suggestion de débit horaire de perfusion initial pour SCYOVA » : • Le total quotidien d'EL sur 16 heures est augmenté de 50 % pour prendre en compte l'administration sur 24 heures • La biodisponibilité de la foslévodopa sous-cutanée est 8 % plus élevée que celle de la lévodopa absorbée par voie entérale • Le rapport de poids moléculaire entre la foslévodopa et la lévodopa est de 1,41:1 • Un millilitre de SCYOVA contient 240 mg de foslévodopa et 12 mg de foscabidopa • La plupart des patients atteints de la maladie de Parkinson sont traités à l'aide d'antiparkinsoniens oraux pendant leur période d'éveil (généralement une période de traitement de 16 heures par jour) ; une fois que la quantité de foslévodopa requise sur une période de 16 heures a été calculée, celle-ci est divisée par 240 mg afin de déterminer le nombre de millilitres nécessaires sur une période de 16 heures, puis divisée par 16 pour établir le débit horaire de perfusion EL = équivalents lévodopa ; LD = lévodopa.
--

Tableau 2 : Suggestion de débit horaire de perfusion initiale pour Scyova® (75)

Une méthode alternative repose sur le calcul direct du débit horaire de perfusion à l'aide de la formule présentée sous le tableau, dans laquelle le nombre d'heures d'éveil quotidiennes du patient est présentée par la variable X.

Le débit horaire de perfusion obtenu à l'issue de cette étape correspond au débit de base, qui devra être programmé sur la pompe de perfusion, conformément aux instructions fournies dans le mode d'emploi du dispositif. (75)

3. Détermination du volume de la dose de charge

Lors de l'instauration du traitement par Scyova®, une dose de charge peut être administrée immédiatement avant le début de la perfusion continue afin d'obtenir un contrôle rapide des symptômes moteurs, notamment lorsque le traitement est initié en phase "off" ou lorsque la perfusion a été interrompue pendant plus de trois heures.

Cette dose de charge peut être délivrée soit directement via la pompe de perfusion, soit par voie orale au moyen de comprimés de lévodopa/carbidopa à libération immédiate.

Les volumes recommandés de la dose de charge de Scyova®, exprimés en millilitres, ainsi que les doses équivalentes de lévodopa à libération immédiate, exprimées en milligrammes, sont représentées dans le tableau suivant.

Ces recommandations s'appliquent indépendamment de l'inhibiteur périphérique de la DOPA-décarboxylase utilisé en association, qu'il s'agisse de la carbidopa ou du bensérazide. Le volume de la dose de charge retenu doit ensuite être programmé dans la pompe, conformément aux indications figurant dans le mode d'emploi du dispositif.

Volume recommandé de la dose de charge (mL) devant être programmé dans la pompe	Quantité correspondante approximative de lévodopa (mg)
0,6	100
0,9-1,2	150-200
1,5-1,8	250-300
2,0	350
0,1 mL de SCYOVA contient 24 mg de foslévodopa (correspondant à environ 17 mg de lévodopa). La pompe est capable de fournir une dose de charge allant de 0,1 mL à 3,0 mL maximum, par paliers de 0,1 mL.	

Tableau 3 : Déterminer le volume de dose de charge (75)

4. Optimisation et entretien

Après l'instauration du traitement, le professionnel de santé peut procéder à des ajustements du débit horaire initial de perfusion afin d'obtenir une réponse clinique optimale adaptée aux besoins du patient. Le débit horaire est administré de manière continue sur une période de 24 heures. Si nécessaire, il est possible de programmer et d'activer deux débits horaires alternatifs, dits "faible" et "élevé", permettant une modulation du traitement en fonction des situations cliniques.

Les débits de perfusion peuvent être ajustés progressivement par paliers de 0,01 ml/h, correspondant à environ 1,7 mg de lévodopa par heure, sans dépasser un débit maximal de 1,04 ml/h, soit environ 4 260 mg de lévodopa par jour, correspondant à 6 000 mg de foslévodopa par jour.

La pompe de perfusion intègre un système de sécurisation de l'accès aux paramètres, empêchant toute modification non autorisée des débits préprogrammés ou de la fonction de dose supplémentaire par le patient.

La pompe permet également la mise à disposition de deux options de débits alternatifs préalablement programmés par le professionnel de santé et activables par le patient. Ces débits peuvent être utilisés pour s'adapter à des variations des besoins fonctionnels, telles qu'une diminution de la dose pendant la nuit ou une augmentation transitoire lors d'activités prolongées nécessitant un effort physique accru.

Lorsque le professionnel de santé l'autorise, le patient peut s'administrer de manière autonome une dose supplémentaire afin de gérer des épisodes aigus de phase "off" survenant au cours de la perfusion continue. Le volume de cette dose supplémentaire est sélectionné parmi plusieurs options prédéfinies. L'administration est limitée à une dose supplémentaire par heure. En cas de recours fréquent à cette fonctionnalité, défini par l'utilisation de cinq doses supplémentaires ou plus sur une période de 24 heures, une réévaluation et un ajustement du débit de perfusion de base doivent être envisagés.

Les paramètres relatifs à l'activation de cette fonction ainsi que l'intervalle minimal entre deux doses supplémentaires sont déterminés par le professionnel de santé et ne peuvent être modifiés par le patient.

Volume de SCYOVA (mL)	Equivalents lévodopa (mg)
0,10	17
0,15	25,5
0,20	34
0,25	42,5
0,30	51

Tableau 4 : Option de dose supplémentaire de Scyova® (75)

5. Oubli de dose

En cas d'oubli du traitement, la perfusion doit être reprise dès que possible en redémarrant la pompe avec le débit habituel, sans modification de la posologie programmée.

Lorsqu'une interruption temporaire de la perfusion est nécessaire, la conduite à tenir dépend de sa durée. Si l'interruption est inférieure à une heure, le traitement peut être suspendu puis repris sans changement du matériel, la tubulure pouvant être conservée.

Lorsque la durée d'interruption est comprise entre une et trois heures, il est recommandé d'utiliser un nouveau set de perfusion, comprenant la tubulure et la canule, implanté sur un site de perfusion différent.

En revanche, si l'interruption dépasse trois heures, l'administration d'une dose de charge peut être envisagée avant la reprise de la perfusion continue, afin de rétablir rapidement le contrôle des symptômes moteurs. (75)

b. Rôle du pharmacien hospitalier

Dans la prise en charge de la maladie de Parkinson à un stade avancé, le pharmacien hospitalier occupe un rôle essentiel au sein de l'équipe pluridisciplinaire.

Son rôle porte plusieurs missions essentielles comme l'analyse pharmaceutique et la sécurisation des prescriptions, la gestion et la dispensation du traitement, ainsi que l'accompagnement des équipes médicales et paramédicales.

Il participe également à l'éducation thérapeutique du patient et de son aidant, afin de favoriser le bon usage du traitement et l'autonomie dans la gestion du dispositif de perfusion. Enfin, le pharmacien hospitalier contribue à la pharmacovigilance et à la promotion du bon usage des médicaments, dans le but de garantir la sécurité et l'efficacité de la prise en charge.

3. Après la sortie : la prise en charge en ville et le suivi

a. Relais hôpital-ville

L'un des objectifs majeurs du traitement par Scyova® est de permettre une prise en charge en ambulatoire, en favorisant l'autonomie du patient dans la gestion de son traitement, que ce soit de manière indépendante ou avec l'aide de son entourage.

A l'issue de la phase d'instauration, réalisée en consultation spécialisée ou au cours d'une hospitalisation, le patient peut bénéficier d'une éducation thérapeutique spécifique. Celle-ci porte sur l'utilisation du dispositif de perfusion, la manipulation du matériel, ainsi que sur la reconnaissance des situations nécessitant une adaptation ou une vigilance particulière. Lorsque cela est nécessaire, un aidant est également formé afin d'assurer la continuité de l'administration du traitement à domicile.

Malgré cette formation, certains patients peuvent ne pas être en mesure de gérer seuls leur traitement. Dans ce cas, une prise en charge par un infirmier diplômé d'Etat (IDE) est mise en place, avec des passages réguliers à domicile, notamment pour la réalisation des gestes techniques tels que le changement du site de perfusion ou la gestion du dispositif.

Ce relais entre l'hôpital et la ville constitue une étape essentielle dans le parcours de soins, garantissant la continuité et la sécurité de la prise en charge. Il repose sur une coordination étroite entre les différents professionnels de santé impliqués, notamment le neurologue, le médecin traitant, le pharmacien d'officine et les infirmiers libéraux.

Le matériel nécessaire à l'administration du traitement, c'est à dire les dispositifs de perfusion, sont délivrés par le prestataire. En revanche, les flacons de Scyova® sont délivrés par la pharmacie d'officine habituelle du patient.

Ainsi, le relais hôpital-ville s'inscrit dans une démarche globale de coordination des soins, visant à sécuriser l'utilisation d'un traitement complexe tout en favorisant le maintien à domicile et l'amélioration de la qualité de vie du patient.

b. Rôle du pharmacien d'officine

1. Dispensation

a. Première dispensation

La première dispensation de Scyova® en officine constitue une étape clé dans la prise en charge des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé. Elle intervient dans un contexte particulier, marqué par la complexité du traitement, l'utilisation d'un dispositif médical associé et la nécessité d'assurer une continuité optimale entre l'hôpital et la ville. Dans ce cadre, le pharmacien d'officine occupe une place centrale dans l'accompagnement du patient et de son entourage dès l'initiation du traitement.

En amont de cette première dispensation, une coordination est généralement établie avec l'équipe hospitalière afin d'anticiper la mise à disposition du traitement. Cette organisation permet au pharmacien de procéder à la commande de Scyova® auprès du laboratoire, de vérifier les délais d'approvisionnement et de garantir la disponibilité du médicament dès le retour du patient à domicile.

Lors de la dispensation initiale, le pharmacien réalise une analyse pharmaceutique rigoureuse de l'ordonnance. Il s'assure de la pertinence de l'indication, de la cohérence de la posologie et du débit de perfusion, ainsi que la présence éventuelle d'une dose de charge ou de doses supplémentaires. Il vérifie également l'absence de contre-indications et d'interactions médicamenteuses, en portant une attention particulière aux traitements associés.

Le pharmacien joue également un rôle majeur dans l'information et l'éducation thérapeutique. Il veille à la bonne compréhension, par le patient et son aidant, des objectifs du traitement et de ses modalités d'administration. Il rappelle les règles de conservation du médicament, en insistant sur

le respect de la chaîne du froid entre 2 et 8°C, les conditions de conservation à température ambiante et les délais d'utilisation à ne pas dépasser. Il sensibilise également à l'importance de ne pas interrompre brutalement le traitement et de respecter les modalités de perfusion prescrites.

Cette première dispensation constitue aussi un moment privilégié pour aborder la gestion du matériel associé. Le pharmacien s'assure que le patient dispose de l'ensemble des dispositifs nécessaires au bon déroulement du traitement à domicile, notamment le matériel de perfusion, les batteries de la pompe et les accessoires de transport. Il informe également sur la gestion des déchets, en particulier l'utilisation des conteneurs DASRI pour l'élimination des dispositifs piquants ou coupants, ainsi que sur les modalités de retour dans les filières de collecte adaptées.

Enfin, le pharmacien d'officine instaure une relation de confiance avec le patient et son entourage, en se positionnant comme un interlocuteur de proximité. Il reste disponible pour répondre aux questions, accompagner en cas de difficultés d'utilisation du dispositif ou identifier précocement d'éventuels effets indésirables. Il rappelle les situations nécessitant un avis médical et oriente, si besoin, vers le neurologue ou le service hospitalier référent. Cette première dispensation marque ainsi le début d'un suivi pharmaceutique régulier, essentiel pour garantir l'efficacité et la sécurité du traitement. (76)

b. Renouvellement

Après la première dispensation, le pharmacien d'officine assure un suivi régulier visant à garantir l'efficacité, la tolérance et la bonne observance du traitement. A chaque renouvellement, il vérifie la cohérence de la prescription, l'absence de surdosage et l'adaptation du traitement à l'évolution clinique du patient, tout en restant attentif aux éventuelles interactions médicamenteuses liées aux traitements associés.

Il s'assure également de la tolérance du traitement en recherchant la survenue d'effets indésirables (notamment moteurs, cardiovasculaires ou neuropsychiatriques) et oriente le patient vers le neurologue en cas de besoin. Parallèlement, il évalue l'observance et le bon usage du dispositif, en réexpliquant si nécessaire les modalités d'administration et les conduites à tenir en cas de problème.

Le pharmacien joue aussi un rôle clé dans l'accompagnement thérapeutique : il rappelle l'importance du respect des horaires, met en garde contre l'arrêt brutal du traitement et peut proposer des outils d'aide à la prise (pilulier, schéma de prise). Il reste vigilant face à l'automédication et aux risques d'interactions, en s'appuyant notamment sur le dossier pharmaceutique.

Enfin, il anticipe les commandes afin d'éviter toute rupture de traitement et participe à la coordination avec les professionnels de santé impliqués. Par cette vigilance continue, il contribue à sécuriser et optimiser la prise en charge du patient au long cours. (76)

2. *Suivi à long terme*

Le suivi à long terme des patients traités par Scyova® représente un élément clé de la prise en charge, compte tenu du caractère évolutif de la maladie de Parkinson et de la complexité d'un traitement par perfusion continue. Dans ce contexte, le pharmacien d'officine assure un rôle de vigilance et d'accompagnement complémentaire au suivi spécialisé.

Au cours de l'évolution de la maladie, les besoins thérapeutiques peuvent se modifier. Le pharmacien peut identifier des signes de perte d'efficacité, comme l'augmentation des phases "off", l'apparition ou l'aggravation des dyskinésies, ou encore une diminution de l'autonomie. Il est également attentif aux troubles non moteurs (cognitifs, comportementaux, du sommeil) pouvant impacter l'adhésion au traitement, et relaie ces informations aux professionnels de santé concernés.

Il participe aussi à la surveillance de la tolérance à long terme, en repérant d'éventuels effets indésirables persistants ou tardifs, qu'ils soient généraux ou liés au site de perfusion. Cette vigilance permet une prise en charge précoce et limite le risque de complications.

Avec la progression de la maladie, une réévaluation de l'autonomie du patient dans la gestion du dispositif peut s'avérer nécessaire. Le pharmacien contribue alors à adapter l'accompagnement, en impliquant davantage l'aidant, en renforçant les conseils d'utilisation ou en orientant vers des aides appropriées.

Enfin, il participe à la coordination des soins entre la ville et l'hôpital, facilite la transmission d'informations utiles et s'inscrit dans une démarche de bon usage et de pharmacovigilance, contribuant ainsi à sécuriser et à optimiser durablement le traitement.

CONCLUSION

La maladie de Parkinson est une pathologie neurodégénérative chronique dont l'évolution progressive complexifie, au fil du temps, la prise en charge thérapeutique des patients. Si les traitements dopaminergiques permettent initialement un contrôle satisfaisant des symptômes moteurs, l'apparition des fluctuations motrices et des complications liées à l'évolution de la maladie conduit parfois à envisager des thérapeutiques de seconde ligne reposant sur une administration continue des traitements.

Dans ce contexte, Scyova® représente une innovation thérapeutique récente offrant une alternative dans la prise en charge des patients présentant une maladie de Parkinson avancée. Grâce à l'administration continue sous-cutanée de foslévodopa/foscarbidopa, ce traitement permet d'améliorer la stabilité dopaminergique et de réduire certaines fluctuations motrices responsables d'une altération importante de la qualité de vie.

Cependant, au-delà de l'aspect purement pharmacologique, l'instauration d'un traitement par Scyova® nécessite une organisation rigoureuse et une coordination étroite entre les différents professionnels de santé impliqués dans le parcours du patient. La réussite de cette prise en charge repose autant sur l'efficacité du traitement que sur la qualité du lien entre l'hôpital et la ville.

Le neurologue occupe une place centrale dans l'évaluation de l'indication et le suivi clinique du patient, tandis que le pharmacien hospitalier intervient dans la sécurisation du traitement, la gestion du dispositif et l'accompagnement de l'instauration thérapeutique. Après la sortie d'hospitalisation, le relais avec les professionnels de ville devient essentiel. Le pharmacien d'officine, les infirmiers libéraux et les prestataires de santé à domicile participent pleinement à la continuité des soins, au bon usage du traitement, à la surveillance des effets indésirables ainsi qu'à l'accompagnement quotidien du patient et de ses proches.

Cette thèse met ainsi en évidence l'importance d'une prise en charge pluridisciplinaire et coordonnée dans la maladie de Parkinson, particulièrement lors de l'introduction de traitements complexes comme Scyova®. L'optimisation du parcours patient entre l'hôpital et la ville constitue un enjeu majeur afin de sécuriser les soins, favoriser l'adhésion thérapeutique et améliorer la qualité de vie des patients.

Enfin, l'évolution constante des thérapeutiques dans la maladie de Parkinson laisse entrevoir de nouvelles perspectives de prise en charge. Le développement des traitements toujours plus personnalisés et l'amélioration des dispositifs d'accompagnement renforceront probablement, dans les années à venir, la nécessité d'une collaboration étroite entre tous les acteurs du parcours de soins.

BIBLIOGRAPHIE

- 1.Histoire de la maladie de Parkinson et de Parkinson Suisse, fondation [Internet]. [cité 8 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.parkinson.ch/fr/maladie-de-parkinson/histoire-de-la-maladie>
- 2.Maladie de Parkinson · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 13 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/parkinson-maladie/> @
- 3.Qu'est-ce que la maladie de Parkinson ? [Internet]. France Parkinson. [cité 9 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/comprendre-la-maladie-de-parkinson/quest-ce-que-la-maladie-de-parkinson/>
- 4.Cramb KML, Beccano-Kelly D, Cragg SJ, Wade-Martins R. Impaired dopamine release in Parkinson's disease. *Brain*. 2 mars 2023;146(8):3117-32.
- 5.Zhou ZD, Yi LX, Wang DQ, Lim TM, Tan EK. Role of dopamine in the pathophysiology of Parkinson's disease. *Transl Neurodegener*. 18 sept 2023;12:44.
- 6.Church FC. Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Biomolecules*. 20 avr 2021;11(4):612.
- 7.Aramise - AMS-P ou AMS-C / L'AMS-P [Internet]. [cité 15 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.ams-aramise.fr/articles.php?lng=fr&pg=1480&tconfig=2>
- 8.Aspects biologiques — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 15 juill 2025]. Disponible sur: <https://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/maladies-et-traitements/parkinson/causes>
- 9.Du X yu, Xie X xiu, Liu R tian. The Role of α -Synuclein Oligomers in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 17 nov 2020;21(22):8645.
- 10.Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. mai 2021;20(5):385-97.
- 11.Les référentiels des collèges : Neurologie. Elsevier Masson;
- 12.Ben-Shlomo Y, Darweesh S, Llibre-Guerra J, Marras C, Luciano MS, Tanner C. The epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet*. 20 janv 2024;403(10423):283-92.
- 13.Geny C. VIDAL. 2024 [cité 25 sept 2025]. Poser le diagnostic d'une maladie de Parkinson en médecine générale. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30644-poser-le-diagnostic-d-une-maladie-de-parkinson-en-medecine-generale.html>
- 14.Syndrome parkisonien | www.cen-neurologie.fr [Internet]. [cité 25 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/semiologie-analytique/syndrome-parkisonien>
- 15.Les troubles de la marche dans la maladie de Parkinson [Internet]. France Parkinson. [cité 30 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/symptome/les-troubles-de-la-marche-parkinson/>
- 16.L'hypotension orthostatique dans la maladie de Parkinson [Internet]. France Parkinson. [cité 30 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/symptome/lhypotension-orthostatique-parkinson/>

17. La dysarthrie dans la maladie de Parkinson [Internet]. [cité 3 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/symptome/la-dysarthrie-parkinson/>
18. L'odorat dans la maladie de Parkinson [Internet]. [cité 3 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/symptome/odorat-parkinson/>
19. L'anxiété [Internet]. France Parkinson. [cité 29 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/symptome/lanxiete/>
20. Les troubles du sommeil dans la maladie de Parkinson [Internet]. [cité 6 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/symptome/les-troubles-du-sommeil-parkinson/>
21. La constipation et la maladie de Parkinson [Internet]. [cité 6 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/symptome/la-constipation/>
22. La pose du diagnostic de la maladie de Parkinson [Internet]. France Parkinson. [cité 8 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/comprendre-la-maladie-de-parkinson/la-pose-du-diagnostic-de-la-maladie-de-parkinson/>
23. Parkin'Suite - Comprendre l'évolution de la maladie de Parkinson avant le traitement [Internet]. Parkin'Suite. [cité 20 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.parkinsuite.fr/avant-le-traitement-comprendre-levolution-de-la-maladie-de-parkinson/>
24. Symptômes, diagnostic et évolution de la maladie de Parkinson | ameli.fr | Assuré [Internet]. [cité 20 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/hainaut/assure/sante/themes/maladie-parkinson/symptomes-diagnostic-evolution>
25. Geny C. VIDAL. 2024 [cité 19 nov 2025]. Prise en charge de la maladie de Parkinson en 2024. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30656-prise-en-charge-de-la-maladie-de-parkinson-en-2024.html>
26. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 17 juill 2025]. Disponible sur: <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0239972.htm>
27. Dietrichs E, Alves G, Benjaminsen E, Johansen KK, Tysnes OB. Treatment of motor symptoms in Parkinson's disease. Tidsskrift for Den norske legeforening [Internet]. 5 mai 2023 [cité 27 août 2025]; Disponible sur: <https://tidsskriftet.no/en/2023/05/clinical-review/treatment-motor-symptoms-parkinsons-disease>
28. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 17 mai 2026]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/60660790/extrait#tab-rcp>
29. Parkinson A avec. Les aliments qui interagissent avec les médicaments | [Internet]. [cité 17 mai 2026]. Disponible sur: <https://www.avanceravecparkinson.fr/parkinson-les-6-aliments-qui-interagissent-avec-vos-medicaments/>
30. Agonistes dopaminergiques [Internet]. [cité 12 févr 2026]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/agonistes-dopaminergiques>
31. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 15 févr 2026]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/61506592/extrait#tab-rcp>
32. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 15 févr 2026]. Le traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-parkinson/traitement.html>

- 33.VIDAL [Internet]. [cité 15 févr 2026]. Bromocriptine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/bromocriptine-4022.html>
- 34.VIDAL [Internet]. [cité 15 févr 2026]. Lisuride : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/lisuride-11260.html>
- 35.Ropinirole : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. [cité 15 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ropinirole-16959.html>
- 36.VIDAL [Internet]. [cité 15 févr 2026]. Pramipexole : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/pramipexole-18477.html>
- 37.VIDAL [Internet]. [cité 15 févr 2026]. Piribédil : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/piribedil-2809.html>
- 38.VIDAL [Internet]. [cité 15 févr 2026]. Piribédil : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/piribedil-2809.html>
- 39.IMAO B comme antiparkinsonien [Internet]. [cité 15 févr 2026]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/imao-b-comme-antiparkinsonien>
- 40.Traitement par inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) Hospices Civils de Lyon [https://www.chu-lyon.fr › traitement-par-inhibiteurs-de-...](https://www.chu-lyon.fr/traitement-par-inhibiteurs-de-...)
- 41.VIDAL [Internet]. [cité 15 févr 2026]. Rasagiline : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/rasagiline-22819.html>
- 42.Safinamide : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. [cité 15 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/safinamide-24659.html>
- 43.VIDAL [Internet]. [cité 15 févr 2026]. Sélégiline : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/selegiline-13485.html>
- 44.ICOMT [Internet]. [cité 16 févr 2026]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/icomt>
- 45.VIDAL [Internet]. [cité 16 févr 2026]. Entacapone : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/entacapone-18467.html>
- 46.VIDAL [Internet]. [cité 16 févr 2026]. Tolcapone : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tolcapone-18207.html>
- 47.VIDAL [Internet]. [cité 16 févr 2026]. Opicapone : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/opicapone-25075.html>
- 48.Anticholinergiques [Internet]. [cité 16 févr 2026]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticholinergiques-2>
- 49.Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 16 févr 2026]. Table:Anticholinergique : définition. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/multimedia/table/anticholinergique-définition>
- 50.VIDAL [Internet]. [cité 16 févr 2026]. Trihexyphénidyle : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/trihexyphenidyle-6890.html>

- 51.VIDAL [Internet]. [cité 16 févr 2026]. Bipéridène : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/biperidene-8396.html>
- 52.VIDAL [Internet]. [cité 16 févr 2026]. Tropatépine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tropatepine-14124.html>
- 53.Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 16 févr 2026]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/67703803/extrait#tab-rcp>
- 54.Amantadine [Internet]. [cité 16 févr 2026]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/amantadine>
- 55.VIDAL [Internet]. [cité 16 févr 2026]. Amantadine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/amantadine-15537.html>
- 56.Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 22 févr 2026]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/63268887/extrait#tab-rcp>
- 57.Anticholinestérasiques [Internet]. [cité 22 févr 2026]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticholinesterasiques>
- 58.VIDAL [Internet]. [cité 22 févr 2026]. Rivastigmine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/rivastigmine-18201.html>
- 59.Anamorphik. Maladie de Parkinson [Internet]. FFN. 2024 [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.ffn-neurologie.fr/maladies/maladie-de-parkinson/>
- 60.VIDAL [Internet]. 2023 [cité 23 févr 2026]. Comment évolue le traitement de la maladie de Parkinson ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-parkinson/evolution.html>
- 61.Les traitements médicamenteux dans la maladie de Parkinson [Internet]. France Parkinson. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/agir-sur-la-maladie/traitements-medicaments/maladie-de-parkinson-quels-traitements-medicamenteux/>
- 62.VIDAL [Internet]. 2024 [cité 23 févr 2026]. Recommandations Parkinson (maladie de). Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/parkinson-maladie-de-1533.html>
- 63.Anamorphik. Maladie de Parkinson [Internet]. FFN. 2024 [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.ffn-neurologie.fr/maladies/maladie-de-parkinson/>
- 64.VIDAL [Internet]. 2023 [cité 23 févr 2026]. La stimulation cérébrale profonde. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-parkinson/stimulation-cerebrale-profonde.html>
- 65.Parkin'Suite - Stimulation cérébrale profonde [Internet]. Parkin'Suite. [cité 26 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.parkinsuite.fr/stimulation-cerebrale-profonde/>
- 66.Anamorphik. Maladie de Parkinson [Internet]. FFN. 2024 [cité 26 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.ffn-neurologie.fr/maladies/maladie-de-parkinson/>
- 67.Parkin'Suite - Pompe à lévodopa (Duodopa®) [Internet]. Parkin'Suite. [cité 25 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.parkinsuite.fr/pompe-a-levodopa/>
- 68.Parkin'Suite - Pompe à apomorphine [Internet]. Parkin'Suite. [cité 25 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.parkinsuite.fr/pompe-a-apomorphine/>

69. Les traitements médicamenteux dans la maladie de Parkinson [Internet]. France Parkinson. [cité 2 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/agir-sur-la-maladie/traitements-medicaments/maladie-de-parkinson-quels-traitements-medicamenteux/>
70. Parkin'Suite - Pompe à levodopa-entacapone (Lecigimon®). Parkin'Suite [Internet]. [cité 30 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.parkinsuite.fr/pompe-a-levodopa-entacapone/>
71. AbbVie – laboratoire de recherche et d'innovation [Internet]. [cité 22 oct 2025]. Scyova. Disponible sur: <https://www.abbvie.fr/qui-sommes-nous/nos-traitements/nos-produits/Scyova.html>
72. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 22 oct 2025]. SCYOVA 240 mg/mL + 12 mg/mL sol p perf. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/scyova-240-mg-ml-12-mg-ml-sol-p-perf-248204.html>
73. <https://www.abbvie.fr/content/dam/abbvie-com2/fr/produits/scyova/PARKOUR-SCYOVA-Bon-usage-2023-Brochure-de-perfusion-patient.pdf>
74. frames.php?specid=67588742&typedoc=R&ref=R0411871.htm [Internet]. [cité 12 mars 2026]. Disponible sur: <https://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67588742&typedoc=R&ref=R0411871.htm>
75. VIDAL [Internet]. 2026 [cité 23 mars 2026]. SCYOVA 240 mg/mL + 12 mg/mL sol p perf. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/scyova-240-mg-ml-12-mg-ml-sol-p-perf-248204.html>
76. https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/201204/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf
77. Voie dopaminergique. In: Wikipédia [Internet]. 2025 [cité 18 mai 2026]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Voie_dopaminergique&oldid=225128129
78. L'AMS-P [Internet]. [cité 18 mai 2026]. Disponible sur: <https://www.ams-aramise.fr/articles.php?lng=fr&pg=1480&tconfig=2>
79. Parkinson. Reseda [Internet]. [cité 18 mai 2026]. Disponible sur: <https://reseda-bfc.fr/maladie/parkinson/>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : Delfosse
Prénom : Camille

Titre de la thèse : SCYOVA®, dans la maladie de Parkinson : optimisation du parcours patient entre l'hôpital et la ville

Mots-clés : Scyova®, maladie de Parkinson, Foslévodopa/Foscarbidopa, parcours patient, coordination hôpital-ville, traitement continu dopaminergique, pompe sous-cutanée, fluctuations motrices, pharmacien hospitalier, pharmacien d'officine, éducation thérapeutique et prise en charge pluridisciplinaire.

Résumé : La maladie de Parkinson est une pathologie neurodégénérative chronique dont l'évolution entraîne progressivement des complications motrices impactant la qualité de vie des patients. Lorsque les traitements oraux deviennent insuffisants, des thérapeutiques continues peuvent être proposées, notamment Scyova®, traitement par perfusion sous-cutanée continue de foslévodopa/foscarbidopa.

Cette thèse présente la maladie de Parkinson, ses principales stratégies thérapeutiques ainsi que la place de Scyova® dans la prise en charge des formes avancées. Elle met en évidence les enjeux organisationnels liés à l'instauration de ce traitement et souligne l'importance de la coordination entre l'hôpital et la ville. Le rôle des différents professionnels de santé, notamment des pharmaciens, apparaît essentiel afin d'assurer la continuité des soins, la sécurisation du traitement et l'accompagnement optimal du patient.

Membres du jury :

Président : Docteur Nicolas LEBEGUE
Professeur des universités (Chimie-thérapeutique), Faculté de pharmacie de Lille, UFR3S

Directeur de thèse : Docteur Fanny MOREAU
Pharmacien, praticien hospitalier, CHU de Lille

Membre extérieur : Docteur Juliette DRANCOURT
Pharmacien d'officine