

Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 17 janvier 2022

Par

MARTORELL Marine

Né(e) le 12/03/1995 à RODEZ

L'apomorphine : pharmacologie et utilisation dans les syndromes parkinsoniens

Thèse dirigée par Mme Christelle POUGET et co-dirigée par Mr Fabrice BILLET

Examineurs :

Mr Nicolas PICARD, Professeur de l'Université de Limoges	Président
Mme Christelle POUGET, Maitre de conférences de l'Université de Limoges	Juge
Mr Fabrice BILLET, Maitre de conférences de l'Université de Limoges	Juge
Mr Frédéric GHAWCHE, Docteur en Médecine	Juge

Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 17 janvier 2022

Par MARTORELL Marine

Né(e) le 12/03/1995 à RODEZ

L'apomorphine : pharmacologie et utilisation dans les syndromes parkinsoniens

Thèse dirigée par Mme Christelle POUGET et co-dirigée par Mr Fabrice BILLET

Examineurs :

Mr Nicolas PICARD, Professeur de l'Université de Limoges	Président
Mme Christelle POUGET, Maitre de conférences de l'Université de Limoges	Juge
Mr Fabrice BILLET, Maitre de conférences de l'Université de Limoges	Juge
Mr Frédéric GHAWCHE, Docteur en Médecine	Juge

Liste des enseignants

Le 02.09.2021

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Bertrand **COURTIOUX**

VICE-DOYEN :

Monsieur David **LEGER**, Maître de conférences

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Serge **BATTU**, Monsieur le Professeur Nicolas **PICARD**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COURTIOUX Bertrand	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
VIANA Marylène	PHARMACIE GALÉNIQUE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

BARRAUD Olivier	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
CHAUZEIX Jasmine	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
JOST Jérémy	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACIE GALÉNIQUE
BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LAVERDET Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LAWSON Roland	PHARMACOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
PASCAUD-MATHIEU Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
TOUBLET François Xavier	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

AUDITEAU Émilie	ÉPIDÉMIOLOGIE, STATISTIQUE, SANTÉ PUBLIQUE
------------------------	---

Remerciements

A ma directrice de thèse, Madame Christelle POUGET,

Tout d'abord, je tiens à remercier sincèrement Mme POUGET, maître de conférences à la faculté de pharmacie de Limoges, pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse, pour m'avoir aidée, accompagnée et guidée dans l'aboutissement de ma thèse. Je vous exprime ma plus sincère reconnaissance et vous remercie de m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

Au président de mon jury de thèse, Monsieur Nicolas PICARD,

Je remercie aussi Mr PICARD, professeur de l'Université de Limoges et praticien hospitalier des disciplines pharmaceutiques, pour avoir accepté de présider mon jury de thèse et je vous exprime mon plus grand respect.

Au membre de mon jury de thèse, Monsieur Frederic GHAWCHE,

Mes remerciements les plus sincères s'adressent aussi à Mr GHAWCHE, neurologue au centre hospitalier de RODEZ. Je vous exprime ma plus grande gratitude pour vos précieux conseils, votre investissement consacré à ma thèse et vous remercie de m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

A Mr Fabrice BILLET,

Je tiens aussi à remercier Mr BILLET, maître de conférences à la faculté de pharmacie de Limoges, pour m'avoir accompagnée et aidée dans le début de la réalisation de ma thèse.

A tous les enseignants des études de pharmacie,

Un grand merci à toute l'équipe enseignante de la faculté de pharmacie de Limoges ainsi qu'à tous les professeurs du Master 2 PIF2P de la faculté de pharmacie de Grenoble pour la qualité des enseignements, pour avoir permis de contribuer à l'enrichissement de mes connaissances et à ma réussite en tant que pharmacienne.

A ma famille,

Je vous remercie, mes parents et mon frère, pour votre soutien sans faille, votre aide, votre patience infinie et surtout votre amour.

Un grand merci aussi à tout le reste de ma famille pour vos encouragements et pour tous ces merveilleux moments passés avec vous.

A mes amis,

Je tiens aussi à remercier aussi Dada, Djadja, Nounou, Mathilde et Katya pour l'amitié et le soutien que vous m'avez donné pendant ces études, ayant fait de cette partie de ma vie un moment inoubliable.

A mes amis du lycée et du collège, merci pour cette amitié qui dure depuis déjà tant d'années et qui malgré la distance ne s'éteint pas. Merci pour tous les moments inoubliables que j'ai pu vivre grâce à vous.

Et je remercie aussi toutes les autres personnes m'ayant soutenue et accompagnée pendant mes études de pharmacie.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	22
I. Généralités sur l'apomorphine	23
I.1. Utilisation de l'apomorphine à travers le temps	23
I.1.1. Utilisation en tant qu'émétique.....	23
I.1.2. Utilisation dans les troubles respiratoires.....	23
I.1.3. Utilisation dans les maladies psychiatriques.....	24
I.1.4. Utilisation dans les dysfonctions érectiles.....	24
I.1.5. Utilisation dans les thérapies par conditionnement aversif.....	24
I.1.6. Utilisation dans les troubles du mouvement et comme antiparkinsonien.....	24
I.2. Présentation et structure chimique de l'apomorphine	25
I.2.1. Synthèse chimique	25
I.2.2. Identifications chimiques.....	26
I.3. Propriétés chimiques	27
I.3.1. Solubilité de l'apomorphine.....	27
I.3.2. Propriétés lipophiles	27
I.3.3. Sensibilité à l'oxydation	27
I.4. Propriétés pharmacodynamiques.....	27
I.4.1. Propriétés dopaminergiques.....	27
I.4.1.1. Structure moléculaire de l'apomorphine responsable de l'effet dopaminergique	27
I.4.1.2. Système dopaminergique et mode d'action de l'apomorphine sur le système dopaminergique	29
I.4.2. Propriétés sérotoninergiques et adrénergiques	33
I.4.2.1. Système sérotoninergique et mode d'action de l'apomorphine sur le système sérotoninergique	33
I.4.3. Système adrénergique et mode d'action de l'apomorphine sur le système adrénergique	36
I.5. Autres effets de l'apomorphine :.....	37
II. Les syndromes parkinsoniens	38
II.1. Maladie de Parkinson.....	41
II.1.1. Historique de la maladie	41
II.1.2. Physiopathologie	42
II.1.3. Etiologie et épidémiologie.....	45
II.1.4. Symptômes et évolution	46
II.1.5. Prise en charge des patients	48
II.1.5.1. Initiation du traitement.....	48
II.1.5.2. Evolution de la pathologie et du traitement.....	50
II.2. Syndromes parkinsoniens atypiques (SPA) ou syndromes parkinsoniens plus (SPP).....	53
II.3. Syndromes parkinsoniens secondaires (SPS)	54
III. Utilisation de l'apomorphine dans le traitement antiparkinsonien	56
III.1. Présentation des formes pharmaceutiques et des modes d'administration disponibles sur le marché.....	56
III.1.1. Administration sous-cutanée discontinue à l'aide d'un stylo injecteur	57
III.1.2. Administration sous-cutanée continue à l'aide d'une mini-pompe	59
III.1.3. Administration sous-cutanée continue à l'aide d'un pousse seringue.....	62

III.2. Indication de l'apomorphine chlorhydrate	63
III.3. Modalités de prescription et mise en place du traitement	64
III.4. Propriétés pharmacocinétiques de l'apomorphine chlorhydrate administrée par voie sous-cutanée	65
III.4.1. Absorption et distribution	65
III.4.2. Métabolisme et élimination	65
III.5. Mode d'action de l'apomorphine sur la maladie de Parkinson	66
III.6. Effets indésirables et leur prise en charge.....	66
III.6.1. Effets indésirables au site d'injection	67
III.6.2. Effets indésirables allergiques	67
III.6.3. Effets indésirables psychiatriques.....	67
III.6.4. Effets indésirables gastro-intestinaux	68
III.6.5. Effets indésirables vasculaires.....	68
III.6.6. Effets indésirables cardiaques.....	68
III.6.7. Effets indésirables neurologiques	69
III.6.8. Effets indésirables hématologiques	69
III.6.9. Effets indésirables généraux	69
III.7. Surdosage	69
III.8. Contre-indications	70
III.9. Interactions médicamenteuses.....	70
IV. Analyse de l'efficacité et innocuité de l'apomorphine dans les syndromes parkinsoniens.....	71
IV.1. Efficacité et innocuité de l'apomorphine dans la maladie de Parkinson	71
IV.1.1. Efficacité de l'apomorphine en polythérapie indiquée dans le traitement de la maladie de Parkinson avancée.....	71
IV.1.1.1. Efficacité de l'administration discontinuée d'apomorphine	71
IV.1.1.2. Efficacité de l'administration continue d'apomorphine.....	75
IV.1.1.3. Etudes évaluant l'efficacité de l'apomorphine sur des symptômes ou critères spécifiques.....	82
IV.1.1.3.1. Hypokinésie nocturne.....	82
IV.1.1.3.2. Hallucinations visuelles	84
IV.1.1.3.3. Troubles du sommeil.....	85
IV.1.1.3.4. Camptocormie.....	86
IV.1.1.3.5. Qualité de vie	86
IV.1.1.4. Comparaison de l'apomorphine avec la lévodopa.....	88
IV.1.1.5. Comparaison des trois techniques invasives dans la maladie de Parkinson avancée : apomorphine administrée en continu par voie SC, lévodopa-carbidopa administrée en continu par voie intra-jéjunale et stimulation cérébrale profonde.....	89
IV.1.1.5.1. Stimulation cérébrale profonde.....	89
IV.1.1.5.2. Traitement par lévodopa-carbidopa administrée en continu par voie intra-jéjunale.....	92
IV.1.1.5.3. Comparaison.....	94
IV.1.2. L'apomorphine en monothérapie dans le traitement de la maladie de Parkinson avancée ?	97
IV.1.3. L'apomorphine chez des patients jeunes ?.....	101
IV.1.4. Recommandations actuelles pour l'utilisation de l'apomorphine dans la maladie de Parkinson	101
IV.1.4.1. Recommandations pour le profil des patients	102
IV.1.4.2. Recommandations lors de l'initiation du traitement par apomorphine.....	103

IV.1.4.3. Recommandations pour favoriser la réussite du traitement.....	103
IV.1.4.4. Recommandations pour la prévention et le traitement des effets indésirables	103
IV.1.4.5. Recommandations pour éviter l'arrêt et permettre la poursuite du traitement	104
IV.2. Efficacité de l'apomorphine dans les syndromes parkinsoniens « plus » (SPP) et « secondaires » (SPS).....	104
IV.2.1. Syndromes parkinsoniens « plus ».....	104
IV.2.2. Syndromes parkinsoniens « secondaires »	105
IV.2.3. Conclusion	106
IV.3. Vers l'utilisation de nouvelles voies d'administration et de nouvelles techniques	106
Conclusion	108
Références bibliographiques	110
Annexes	123
Serment De Galien.....	140

Table des figures

<i>Figure 1 : Synthèse de l'apomorphine chlorhydrate et chlorhydrate hémihydraté à partir de la morphine et d'HCl.....</i>	<i>25</i>
<i>Figure 2 : Structure chimique de l'apomorphine.....</i>	<i>26</i>
<i>Figure 3 : Structure chimique.....</i>	<i>28</i>
<i>Figure 4 : Structure chimique de la dopamine</i>	<i>28</i>
<i>Figure 5 : S (+) - apomorphine.....</i>	<i>28</i>
<i>Figure 6 : R (-) - apomorphine</i>	<i>28</i>
<i>Figure 7 : Structure moléculaire de l'énantiomère R (-) - apomorphine.....</i>	<i>29</i>
<i>Figure 8 : Synthèse et transmission dopaminergiques entre deux neurones</i>	<i>30</i>
<i>Figure 9 : Structure moléculaire de l'énantiomère R (-) - apomorphine.....</i>	<i>33</i>
<i>Figure 10 : Synthèse de la sérotonine</i>	<i>34</i>
<i>Figure 11 : Images cérébrales obtenues par TEMP au DATscan®, A : Fixation au striatum normale du traceur dans un SP post-neuroleptique, B : Hypofixation asymétrique au niveau du striatum dans une maladie de Parkinson, C : Hypofixation majeure au niveau du striatum dans une démence à corps de Lewy.....</i>	<i>41</i>
<i>Figure 12 : A gauche : dépigmentation de la substance noire du mésencéphale et présence de corps de Lewy chez un patient atteint de la maladie de Parkinson - A droite : substance noire chez un sujet non malade.....</i>	<i>42</i>
<i>Figure 13 : Ganglions de la base.....</i>	<i>43</i>
<i>Figure 14 : Contrôle des neurones GABAergiques dans le cas normal et dans le cas de la maladie de Parkinson.....</i>	<i>45</i>
<i>Figure 15 : Description des symptômes de la Triade Parkinsonienne.....</i>	<i>46</i>
<i>Figure 16 : Symptômes pouvant se manifester dans la maladie de Parkinson</i>	<i>47</i>
<i>Figure 17 : Evolution de la maladie de Parkinson.....</i>	<i>50</i>
<i>Figure 18 : Dispositif de stimulation cérébrale profonde</i>	<i>90</i>

Table des schémas

<i>Schéma 1 : Voies dopaminergiques : la voie nigrostriée (en violet), la voie méso-cortico- limbique (en bleu) et la voie tubéro-infundibulaire (en vert)</i>	<i>31</i>
<i>Schéma 2 : Etapes de la sérotonine dans un neurone des noyaux du raphé (SNC).....</i>	<i>34</i>
<i>Schéma 3 : Boucle motrice : état normal (A) et pathologique dans la maladie de Parkinson (B).</i>	<i>43</i>
<i>Schéma 4 : Complications motrices.....</i>	<i>51</i>
<i>Schéma 5 : Stylo D-mine®</i>	<i>58</i>
<i>Schéma 6 : Stylo APOKINON®.....</i>	<i>58</i>
<i>Schéma 7 : Administration du traitement dopaminergique.....</i>	<i>59</i>
<i>Schéma 8 : Administration du traitement par apomorphine continue</i>	<i>59</i>
<i>Schéma 9 : Représentation schématique de l'utilisation de la pompe.....</i>	<i>60</i>
<i>Schéma 10 : Les sites d'injection de l'apomorphine</i>	<i>60</i>
<i>Schéma 11 : Pompe Crono Par® avec ses accessoires.....</i>	<i>61</i>
<i>Schéma 12 : Pompe D-mine® Ever Pharma avec ses accessoires.....</i>	<i>62</i>
<i>Schéma 13 : Pousse-seringue Alaris® GH.....</i>	<i>62</i>
<i>Schéma 14 : Dispositif pour l'administration du médicament DUODOPA® : la solution médicamenteuse DUODOPA® est présente dans la cassette connectée à la pompe. La pompe est reliée à une sonde externe transdermique elle-même reliée à une sonde interne intestinale (sonde GEP-J).....</i>	<i>92</i>
<i>Schéma 15 : Administration discontinue dopaminergique par voie orale</i>	<i>93</i>
<i>Schéma 16 : Administration du traitement DUODOPA®).....</i>	<i>93</i>

Table des logigrammes

<i>Logigramme 1 : Diagnostic de l'étiologie d'un syndrome parkinsonien</i>	<i>39</i>
<i>Logigramme 2 : Types d'imagerie médicale utilisés en pratique courante dans le diagnostic des syndromes parkinsoniens</i>	<i>40</i>
<i>Logigramme 3 : Logigramme de l'initiation du traitement.....</i>	<i>49</i>
<i>Logigramme 4 : Logigramme de suivi du traitement</i>	<i>52</i>

Table des diagrammes

<i>Diagramme 1 : Part de la gestion autonome du traitement par apomorphine par les patients</i>	100
--	-----

Table des tableaux

<i>Tableau 1 : Formule brute, poids moléculaire et nomenclature IUPAC de l'apomorphine, de l'apomorphine chlorhydrate et de l'apomorphine chlorhydrate hémihydraté.....</i>	<i>26</i>
<i>Tableau 2 : Localisation des récepteurs D1-like et D2-like</i>	<i>31</i>
<i>Tableau 3 : Descriptions et rôles des voies dopaminergiques centrales.....</i>	<i>32</i>
<i>Tableau 4 : Localisations principales, transduction et effets principaux des récepteurs 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C et 5-HT3.....</i>	<i>35</i>
<i>Tableau 5 : Localisation des récepteurs α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}, α_{2A}, α_{2B}, α_{2C} et principaux effets produits suite à leur stimulation.....</i>	<i>37</i>
<i>Tableau 6 : Exemples de drapeaux rouges</i>	<i>38</i>
<i>Tableau 7 : Fonctionnement de la voie directe et de la voie indirecte chez un sujet non malade et chez un sujet atteint de la maladie de Parkinson</i>	<i>44</i>
<i>Tableau 8 : Complément d'informations du Logigramme 3.....</i>	<i>49</i>
<i>Tableau 9 : Complément d'informations du Logigramme 4.....</i>	<i>52</i>
<i>Tableau 10 : Causes des SPA ou SPP et leurs symptômes caractéristiques associés.....</i>	<i>53</i>
<i>Tableau 11 : Causes des SPS et leurs symptômes caractéristiques associés).....</i>	<i>54</i>
<i>Tableau 12 : Dosage, forme et présentation des spécialités à base d'apomorphine.....</i>	<i>56</i>
<i>Tableau 13 : Associations avec l'apomorphine chlorhydrate contre-indiquées, déconseillées et à prendre en compte</i>	<i>70</i>
<i>Tableau 14 : Résumé de données d'études ouvertes évaluant l'efficacité des injections intermittentes d'apomorphine comme traitement de secours des phases « off » chez des patients parkinsoniens extraites de la revue « A Review of Intermittent Subcutaneous Apomorphine Injections for the Rescue Management of Motor Fluctuations Associated with Advanced Parkinson's Disease » de Chen et Obering.....</i>	<i>72</i>
<i>Tableau 15 : Résumé des données d'études en double aveugle évaluant l'efficacité des injections intermittentes d'apomorphine dans le traitement de la maladie de Parkinson extraites de l'article « Apomorphine - pharmacological properties and clinical trials in Parkinson's disease » de Jenner et Katzenschlager (2016)</i>	<i>73</i>
<i>Tableau 16 : Résumé des données d'études ouvertes évaluant l'efficacité de la perfusion continue d'apomorphine dans le traitement de la maladie de Parkinson extraites de l'article « Apomorphine - pharmacological properties and clinical trials in Parkinson's disease » de P. Jenner et R.Katzenschlager (2016)</i>	<i>76</i>
<i>Tableau 17 : Caractéristiques initiales de l'étude.....</i>	<i>80</i>
<i>Tableau 18 : Résultats de l'efficacité de l'apomorphine par rapport au placebo au bout de 12 semaines de traitement. Tableau extrait de l'essai TOLEDO de Katzenschlager et al (2018,« The Lancet Neurology »).....</i>	<i>81</i>
<i>Tableau 19 : Données d'administration de l'apomorphine chlorhydrate pendant l'étude</i>	<i>83</i>
<i>Tableau 20 : Amélioration des troubles moteurs après 1 an, 5 ans et 11 ans sous SCP</i>	<i>91</i>

<i>Tableau 21 : Effets indésirables très fréquents et fréquents du médicament DUODOPA®</i>	94
<i>Tableau 22 : Symptômes significativement améliorés chez les patients des trois groupes de traitements</i>	95
<i>Tableau 23 : Comparaison générale des avantages et des inconvénients entre les 3 traitements</i>	96
<i>Tableau 24 : Données des 64 patients de l'étude Manson et al (2002)</i>	97
<i>Tableau 25 : Profil des patients relevant d'un traitement à base d'apomorphine</i>	102

Table des photos

<i>Photo 1 : APOKINON® 5 mg/mL,.....</i>	<i>57</i>
<i>Photo 2 : DOPACEPTIN® 5 mg/mL.....</i>	<i>57</i>
<i>Photo 3 : Pompe Crono Par® (à gauche) et pompe So Connect® (à droite).....</i>	<i>61</i>
<i>Photo 4 : Réactions au site d'injection de l'apomorphine (nécrose et ulcération).....</i>	<i>67</i>
<i>Photo 5 : Positionnement du capteur portable au niveau du sternum.....</i>	<i>83</i>

Abréviations

- [¹²³I]-FP-CIT : [¹²³Iode]- N-omega-fluoropropyl-2β -carboxymethoxy-3β -(4-iodophenyl)tropane
- [¹⁸F]-DOPA : [¹⁸Fluor]- L-3,4-dihydroxyphénylalanine
- 5-HIAA : 5-hydroxy-indole acétique
- 5-HT : 5-hydroxytryptamine
- 5-HTP : 5-hydroxytryptophane
- AADC : Acide L-Aminé aromatique Décarboxylase
- AC : Adénylate Cyclase
- ACh : Acétylcholine
- ALDH : Aldéhyde Déshydrogénase
- AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique
- AMS : Atrophie Multisystématisée
- AMS-C : Atrophie Multisystématisée à dominante Cérébelleuse
- AMS-P : Atrophie Multisystématisée à dominante Parkinsonienne
- ATC : Anatomical Therapeutic Chemical
- ATP : Adénosine-triphosphate.
- BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
- COMT : Catéchol-O-méthyltransférase
- DAAA : Décarboxylase des Acides Aminés Aromatiques
- DAG : Diacylglycérols
- DAT : Dopamine transporter
- DCB : Dégénérescence Cortico-Basale
- DCL : Démence à Corps de Lewy
- DOPAC : 3,4-DihydroxyPhenylacetic Acid / 3,4-dihydroxyphénylacétique
- DQEL : Dose Quotidienne Equivalente de Lévodopa
- DSM-5 : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
- ECG : Electrocardiogramme
- EPPI : Eau Pour Préparations Injectables
- ex : exemple
- GPe : Globus Pallidus externe
- GPi : Globus Pallidus interne
- h : heure
- HCl : acide chlorhydrique
- HRQoL : Health-Related Quality of Life
- HSV : Herpès Simplex Virus
- ICOMT : Inhibiteurs de la Catéchol-O-MéthylTransférase
- IMAO : Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase
- IP3 : Inositol trisphosphate
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- IRS : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine
- IV : Intraveineux
- kg : kilogramme
- LCR : Liquide Céphalo Rachidien
- L-DOPA : L- 3,4-Dihydroxyphénylalanine
- LEDD : Levodopa Equivalent Daily Dose
- IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry
- MAO-A : Monoamine-Oxydase de type A
- MAO-B : Monoamine-Oxydase de type B
- MDS-UPDRS I : Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, partie 1 portant sur l'expérience non motrice dans la vie quotidienne

- MDS-UPDRS II : Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, partie 2 portant sur l'évaluation des aspects moteurs sur la vie quotidienne
- MDS-UPDRS III : Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, partie 3 portant sur l'examen moteur
- MDS-UPDRS IV : Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, partie 4 portant sur l'évaluation des complications motrices
- mg : milligramme
- mL : millilitre
- n°: numéro
- NADCS: Nocturnal Akinesia Dystonia and Cramp Scale
- NFS : Numération Formule Sanguine
- NMSS : Non-Motor Symptoms Scale
- NPI-Q : Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire
- PA : Pression Artérielle
- PDQ : Parkinson's Disease Questionnaire
- PDSS-2 : Parkinson's disease sleep scale -2
- PDSD-2 : Parkinson's disease sleeping disorders -2
- PGIC : Patient Global Impression of Change
- PLC : Phospholipase C
- PSE : Pousse Seringue Electrique
- PSP : Paralyse Supranucléaire Progressive
- QVLS : Qualité de Vie Liée à la Santé
- REM : Rapid Eye Movement
- SC : Sous Cutanée
- SCOPA-sleep : Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Sleep
- SCP : Stimulation Cérébrale Profonde
- SDD : Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique,
- SNc : Substance Noire compacte
- SNC : Système Nerveux Central
- SNr : Substance Noire réticulée
- SP : Syndrome Parkinsonien
- SPA : Syndrome Parkinsonien Atypique
- SPS : Syndrome Parkinsonien Secondaire
- STN : Noyau Subthalamique
- STN-DBS : Subthalamic Nucleus - Deep Brain Stimulation
- TEMP : Tomographie par Emission Monophotonique
- TEP : Tomographie par Emission de Positons
- TH : Tyrosine Hydroxylase
- TPH2 : Tryptophane Hydroxylase 2
- trp : tryptophane
- UPDRS-I : Unified Parkinson's Disease Rating Scale partie 1 évaluant l'état mental, l'humeur et le comportement
- UPDRS-II : Unified Parkinson's Disease Rating Scale partie 2 évaluant les activités de la vie quotidienne
- UPDRS-III : Unified Parkinson's Disease Rating Scale partie 3 évaluant l'état moteur
- UPDRS-IV : Unified Parkinson's Disease Rating Scale partie 4 évaluant les complications du traitement
- VA : thalamus antérieur ventral
- VL : thalamus ventrolatéral
- VMAT : Vesicular Monoamine Transporter

Définitions

- **Area postrema** : structure contrôlant les vomissements, composée de la zone gâchette chémoréceptrice (CTZ) et située dans le tronc cérébral, au niveau du plancher du 4^{ème} ventricule cérébral, en dehors de la barrière hémato-encéphalique. (1)
- **Barrière hémato-encéphalique** : barrière protectrice physiologique séparant le système nerveux central de la circulation sanguine permettant de réguler le milieu cérébral (homéostasie). Cette barrière à fonction de filtre très sélectif protège le système nerveux central des toxines, hormones et agents pathogènes présents dans le sang. Elle permet le passage des nutriments indispensables au cerveau et l'élimination des déchets. (2)
- **Dystonie** : contractions musculaires involontaires prolongées d'une seule ou de plusieurs parties corporelles. Elles peuvent engendrer des torsions ou distorsions des parties concernées. (3)
- **Échelle de Hoehn et Yahr** : échelle évaluant la gravité et le degré d'incapacité des symptômes pour établir le stade de 0 (normal) à 5 (grabataire) de la maladie de Parkinson. (4)
- **PDQ-39** (Parkinson's Disease Questionnaire -39) : échelle d'évaluation de la qualité de vie de la maladie de Parkinson comptant 39 items évalués par les patients sous forme d'auto-questionnaire. La PDQ-8, forme abrégée de la PDQ-39, comprend 8 items à évaluer (5)
- **Syndrome de dysrégulation dopaminergique** : Il s'agit d'une manifestation rare qui consiste en une surconsommation compulsive et excessive de médicaments dopaminergiques. Il s'agit d'une addiction aux médicaments dopaminergiques. (6)
- **Syndrome du QT long** : Il s'agit d'une pathologie génétique impliquant une altération du système électrique cardiaque visible sur l'ECG. L'intervalle entre le point Q et le point T sur l'ECG est anormalement long. Ce syndrome implique le risque de syncope, d'arythmie ventriculaire (torsades de pointe) ainsi que de mort subite. (7)
- **Syndrome malin des neuroleptiques** : syndrome se manifestant par une hyperthermie, troubles dysautonomiques (tachycardie, hypersudation...) rigidité musculaire (extrapyramidale), troubles du comportement et/ou de la conscience. (8)
- **Test de Coombs** : test sanguin permettant de détecter la présence d'anticorps fixés à la surface des globules rouges (test de Coombs direct) dirigés contre eux et susceptibles de les détruire (hémolyse) et être responsable d'une anémie hémolytique ou bien il s'agit d'un test permettant de rechercher la présence d'anticorps dirigés contre les globules rouges dans le sérum avec la mise en évidence de la spécificité de l'anticorps (test de Coombs indirect). (9)
- **Troubles axiaux** : troubles impactant l'axe du corps, résultant d'une évolution des troubles moteurs de la maladie de Parkinson apparaissant en moyenne après 10 ans d'évolution de la maladie et se manifestant par des troubles de la déglutition, de la parole, de la marche, de la stabilité posturale. (10)

Introduction

L'apomorphine possède une riche histoire clinique et des propriétés pharmacologiques variées et complexes.

L'apomorphine a été synthétisée pour la première fois par A.E ARPPE, en 1845. Dès la fin du 19^{ème} siècle et tout au long du 20^{ème} siècle, elle a été utilisée dans des indications très diverses (troubles respiratoires, maladies psychiatriques, dysfonctions érectiles, thérapie par conditionnement aversif en tant qu'émétique), toutes obsolètes actuellement. L'apomorphine s'est révélée être le premier antiparkinsonien. Cependant, son intérêt a été limité par l'importance de ses effets secondaires tels que les nausées, les vomissements, la somnolence et l'hypotension orthostatique. Et surtout, l'apomorphine s'est vue détrônée par la lévodopa, dès 1967, devenue le traitement de référence. L'épuisement des effets de la lévodopa à un stade avancé de la maladie de Parkinson avec survenue de dyskinésies et de fluctuations motrices invalidantes (phénomènes « on-off ») a fait reconsidérer l'effet de l'apomorphine.

Actuellement, elle est le plus ancien et le plus puissant des agonistes dopaminergiques connus utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson.

Depuis les années 80, de nombreuses publications ont évalué l'efficacité de l'apomorphine sur ces complications motrices, jusqu'aux études les plus récentes de référence (TOLEDO 2018-2021).

Aujourd'hui, l'apomorphine a tendance à se généraliser dans le traitement de la maladie de Parkinson avancée, en deuxième ligne en compétition avec le traitement par stimulation cérébrale profonde (SCP) et la lévodopa/carbidopa administrée en continu par voie intra-jéjunale. L'objectif de cette thèse est de préciser les nombreuses propriétés pharmacologiques de l'apomorphine, son indication, son efficacité et son innocuité dans la maladie de Parkinson à un stade avancé mais aussi ses indications dans les syndromes parkinsoniens atypiques et secondaires et ses indications plus récentes dans la maladie de Parkinson à un stade plus précoce ou en monothérapie.

I. Généralités sur l'apomorphine

I.1. Utilisation de l'apomorphine à travers le temps

L'une des premières utilisations de l'apomorphine remonte à l'époque des civilisations anciennes égyptiennes et mayas avec la consommation de nénuphars lors de certains rituels religieux, de purification, de guérison et en tant qu'aphrodisiaque et hallucinogène. De nos jours, il est connu que l'apomorphine peut être extraite des bulbes et des racines de nénuphars. C'est en 1845 que l'apomorphine a été synthétisée pour la première fois par A.E ARPPE, chimiste finlandais. Il a réussi à synthétiser de l'apomorphine à partir de la morphine en la chauffant avec de l'acide sulfurique. Puis, en 1851, T. ANDERSON a réussi à synthétiser de l'apomorphine, mais cette fois-ci à partir de la codéine, en la chauffant également avec de l'acide sulfurique. En 1869, deux chimistes anglais, A. MATTHIESSEN et C.R.A WRIGHT, ont quant à eux, synthétisé du chlorhydrate d'apomorphine (forme actuellement utilisée dans les médicaments mis sur le marché) en chauffant de la morphine avec de l'acide chlorhydrique. En 1869, suite à différentes études réalisées chez l'Homme et certains animaux, S. GEE a mis en évidence les effets physiologiques de l'apomorphine tels que les effets émétiques, sédatifs, stéréotypogènes et excitateurs et ce, avec des variabilités d'effets physiologiques intra-espèces et inter-espèces en termes de sensibilité et d'effets dose-dépendants. (11) (12) (13) (14)

I.1.1. Utilisation en tant qu'émétique

L'apomorphine a ensuite été utilisée en médecine pour ses effets émétiques rapides et efficaces dans le traitement des intoxications volontaires ou accidentelles (par exemple : champignons, alcool, opium, arsenic) et pour expulser les substances étrangères. Mais, une phase de sommeil induite par l'apomorphine succédant aux vomissements compromettrait la surveillance des symptômes de toxicité, rendant difficile en pratique l'utilisation en médecine de l'apomorphine dans cette indication. Entre les années 1950 et 1970, l'apomorphine était utilisée par voie IV comme émétique pour vider l'estomac avant une anesthésie pour éviter le risque d'inhalation pendant l'anesthésie. (12) (13) (14)

Cet effet émétisant est au cœur même du roman policier « Sad Cypress » (« Je ne suis pas coupable ») d'Agatha Christie. La coupable absorbe le poison dans du thé en même temps que ses deux victimes : elle ne peut donc être soupçonnée. A l'insu de tout le monde, la coupable utilise rapidement de l'apomorphine afin de profiter de l'effet émétisant et rejeter le poison. (15)

I.1.2. Utilisation dans les troubles respiratoires

L'apomorphine a été utilisée dans le traitement de troubles respiratoires :

- en tant qu'expectorant oral, nasal, cutané ou SC
- en tant que « relaxant » dans l'asthme et l'angine de poitrine en association avec la scopolamine (13) (14)

I.1.3. Utilisation dans les maladies psychiatriques

Pendant la première moitié du 20^{ème} siècle, l'apomorphine a été utilisée pour ses actions sédatives et hypnotiques dans les maladies psychiatriques telles que l'hystérie, l'anxiété, la démence, la paranoïa, le *délirium tremens*, l'insomnie alcoolique, la schizophrénie, l'excitation (post traumatique, post opératoire et post partum). (12) (13) (14)

I.1.4. Utilisation dans les dysfonctions érectiles

L'apomorphine agit sur les dysfonctions sexuelles en engendrant des érections chez les hommes. Dans les années 2000, l'apomorphine a été commercialisée dans le traitement des dysfonctions érectiles sous le nom d'UPRIMA[®] par les Laboratoires ABBOT et d'IXENSE[®] par les Laboratoires TAKEDA. Mais quelques années plus tard, ces médicaments ont été retirés du marché en raison des effets secondaires et de la concurrence trop importante des inhibiteurs de la PDE5. Cependant, l'apomorphine pourrait être un traitement des dysfonctions sexuelles féminines dans les années à venir. (11) (12) (13) (14)

I.1.5. Utilisation dans les thérapies par conditionnement aversif

Au cours de la première moitié du 20^{ème} siècle, l'apomorphine a été utilisée dans la thérapie par conditionnement aversif qui consistait à engendrer du dégoût en provoquant des nausées et des vomissements en même temps que l'administration de substances responsables de dépendances telle que l'alcool, le tabac, l'héroïne, la morphine par exemple. Et de manière plus choquante, la thérapie par conditionnement aversif a aussi été indiquée dans l'homosexualité, considérée à l'époque comme pathologique : les nausées et vomissements étaient induits au moment de la présentation d'images d'hommes nus. Bien entendu, actuellement, l'apomorphine n'est plus utilisée dans ces indications. (12) (13) (14)

I.1.6. Utilisation dans les troubles du mouvement et comme antiparkinsonien

L'effet bénéfique de l'apomorphine sur les troubles du mouvement a été utilisé dans de nombreuses pathologies neurologiques : mouvements choréiques, syndrome de Gilles de la Tourette, dyskinésies, hoquet incoercible, convulsions, crises épileptiques, torticolis spasmodique, tétanie et syndrome des jambes sans repos. (11) (12) (13) (14)

Dès 1884, WEILL a suggéré en premier que l'apomorphine pourrait être efficace dans le traitement des troubles moteurs dans la maladie de Parkinson. Cependant, ce n'est qu'en 1951 que le neurologue américain SCHWAB a utilisé pour la première fois l'apomorphine (injection SC) chez des patients atteints de la maladie de Parkinson avec des résultats bénéfiques, faisant donc de l'apomorphine le premier agoniste dopaminergique à être utilisé dans la maladie de Parkinson. Il avait également mentionné la courte durée d'action de l'apomorphine et ses principaux effets secondaires tels que les nausées, les vomissements, la somnolence et l'hypotension orthostatique. Malgré une action efficace de l'apomorphine sur les symptômes parkinsoniens, l'intérêt de son utilisation a peu à peu diminué du fait de ses effets secondaires trop inconfortables et surtout de la découverte de l'efficacité de la lévodopa par COTZIAS en 1967.(16) Néanmoins, en 1979, CORSINI a mis en évidence que l'administration de dompéridone permettait de maîtriser ses effets secondaires. La mise en

évidence de cette association bénéfique a permis un regain d'intérêt pour l'apomorphine dans la maladie de Parkinson. En 1987, STIBE a démontré l'efficacité de l'apomorphine en injection SC sur les patients parkinsoniens avec des fluctuations motrices invalidantes (phénomène on-off). (11) (12) (13) (14)

Actuellement, l'apomorphine est administrée par injection SC continue (pompe ou pousse seringue) ou discontinue (stylo injecteur pré-rempli), dans le traitement de la maladie de Parkinson au stade avancé avec des complications motrices apparaissant sous dopathérapie (fluctuations motrices et dyskinésies). Elle est aussi utilisée dans le diagnostic étiologique d'un syndrome parkinsonien en testant la dopa-sensibilité du patient. L'apomorphine étant administrée en SC, l'avantage en est la rapidité d'évaluation. (11) (12) (13) (14)

I.2. Présentation et structure chimique de l'apomorphine

I.2.1. Synthèse chimique

L'apomorphine est un dérivé de la morphine ou de la codéine. La molécule d'apomorphine peut être synthétisée à partir d'une molécule de morphine grâce à une réaction thermique associée à une solution acide. La réaction aboutit à une déshydratation de la molécule de morphine et un réarrangement moléculaire. L'apomorphine chlorhydrate et chlorhydrate hémihydraté (formes actuellement utilisées dans les médicaments mis sur le marché) est synthétisée à partir de morphine en utilisant de l'acide chlorhydrique (HCl) en tant que solution acide (voir Figure 1). (14) (17)

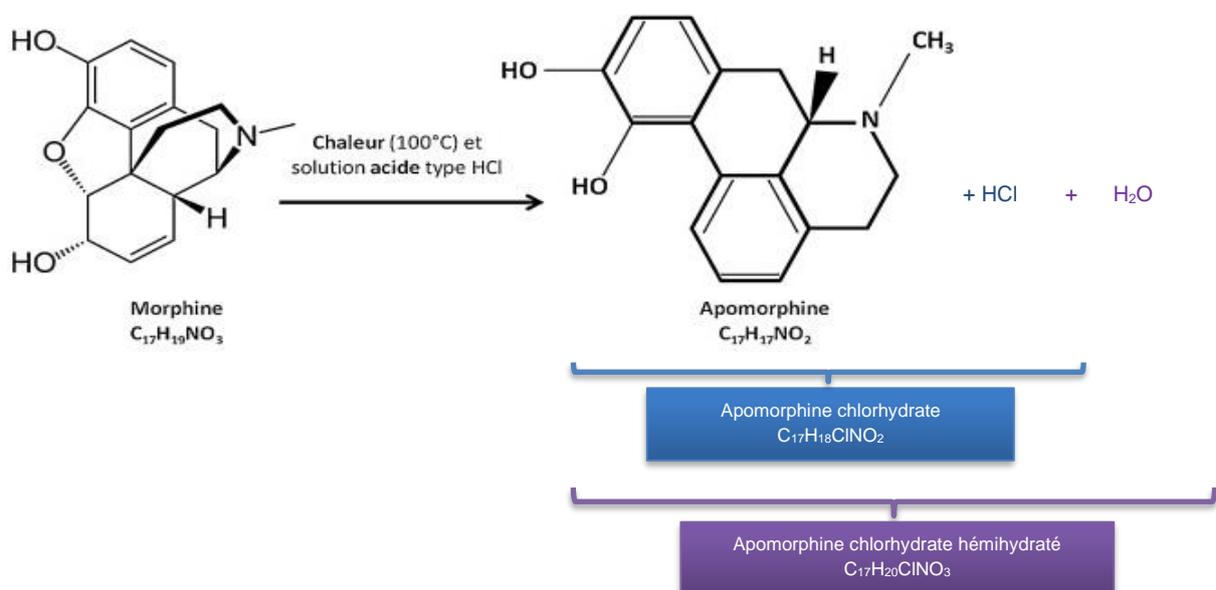


Figure 1 : Synthèse de l'apomorphine chlorhydrate et chlorhydrate hémihydraté à partir de la morphine et d'HCl. (18–20)

La molécule d'apomorphine est un alcaloïde de l'aporphine et une phényléthylamine, Elle est composée des groupements pipéridine et ortho-catechol (voir Figure 2). Cette structure chimique particulière est responsable de ses propriétés chimiques (voir partie I.3 Propriétés chimiques) et pharmacodynamiques (voir partie I.4 Propriétés pharmacodynamiques).

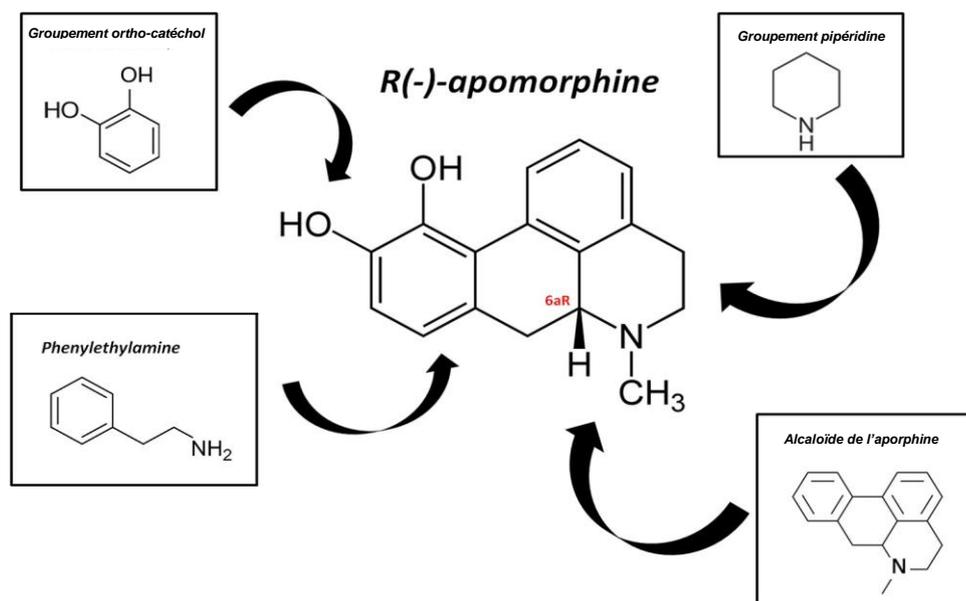


Figure 2 : Structure chimique de l'apomorphine (17)

I.2.2. Identifications chimiques

La formule brute, le poids moléculaire et la nomenclature IUPAC de l'apomorphine, de l'apomorphine chlorhydrate et de l'apomorphine chlorhydrate hémihydraté sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 : Formule brute, poids moléculaire et nomenclature IUPAC de l'apomorphine, de l'apomorphine chlorhydrate et de l'apomorphine chlorhydrate hémihydraté (17–19,21)

	Apomorphine	Apomorphine chlorhydrate	Apomorphine chlorhydrate hémihydraté
Formule brute	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂	C ₁₇ H ₁₈ ClNO ₂	C ₁₇ H ₂₀ ClNO ₃
Poids moléculaire	267.32 g/mol	303.8 g/mol	321.8 g/mol
Nomenclature IUPAC	(6aR)-6-méthyl-5,6,6 a ,7-tétrahydro-4 H -dibenzo[de,g]quinoléine-10,11-diol	(6aR)-6-méthyl-5,6,6 a ,7-tétrahydro-4 H -dibenzo[de,g]quinoléine-10,11-diol;chlorhydrate	(6aR)-6-méthyl-5,6,6 a ,7-tétrahydro-4 H -dibenzo[de,g]quinoléine-10,11-diol;hydrate;chlorhydrate

I.3. Propriétés chimiques

I.3.1. Solubilité de l'apomorphine

L'apomorphine, sous forme de poudre blanche, est très soluble dans l'alcool, le chloroforme et l'acétone mais légèrement soluble dans l'eau. (21)

I.3.2. Propriétés lipophiles

L'apomorphine est un alcaloïde de l'aporphine comme le montre la Figure 2. Cette structure polycyclique est responsable de son **caractère lipophile**. (12) (17)

I.3.3. Sensibilité à l'oxydation

A cause de son groupement catéchol, l'apomorphine est **sensible à l'oxydation** et **instable en solution aqueuse**. En effet, en présence d'air, l'apomorphine en solution devient de couleur verte. Cette oxydation entraîne la formation de quinones et donc une perte d'activité de l'apomorphine. Il est donc indispensable d'ajouter des conservateurs et antioxydants dans la formulation du médicament à base d'apomorphine. (17)

I.4. Propriétés pharmacodynamiques

L'apomorphine a des **propriétés dopaminergiques** (agonistes), **sérotoninergiques** (agonistes et antagonistes en fonction des récepteurs) et **adrénergiques**. De plus, elle aurait aussi des **propriétés neuroprotectrices**. Même si l'apomorphine est un dérivé de la morphine, elle n'a pas d'effets morphiniques car elle n'a aucune affinité avec les récepteurs opioïdes. (12)

I.4.1. Propriétés dopaminergiques

I.4.1.1. Structure moléculaire de l'apomorphine responsable de l'effet dopaminergique

En 1965, ERNST a noté la présence de nombreuses similitudes entre la structure chimique de l'apomorphine et celle de la dopamine. Deux ans plus tard, ANDEN montre que l'apomorphine a une activité dopaminergique. (13) (14)

La structure moléculaire de l'apomorphine comporte des similitudes avec la dopamine (voir Figure 3 et Figure 4). L'apomorphine est constituée du pharmacophore de la dopamine : une fonction amine (entourée en bleu dans les Figures 3 et 4) et deux groupements hydroxyyles (entourés en bleu dans les Figures 3 et 4). C'est donc une molécule qui peut mimer l'activité de la dopamine. En effet, est appelée pharmacophore la partie d'une molécule entraînant l'activité. Dans ce cas on peut parler de pharmacophore dopaminergique. Les molécules ayant une analogie de structure avec le pharmacophore de la dopamine, sont capables de mimer l'action de la dopamine. (22)

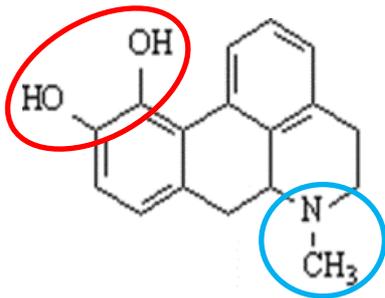


Figure 3 : Structure chimique de la dopamine (22)

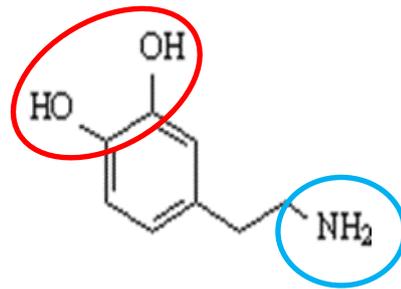


Figure 4 : Structure chimique de l'apomorphine (22)

L'apomorphine est une molécule chirale qui possède deux énantiomères : - S (+) - apomorphine et - R (-) - apomorphine (voir Figure 5 et 6) du fait du carbone asymétrique en 6a. (voir Figure 7)

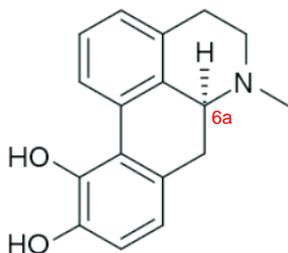


Figure 5 : S (+) - apomorphine (23)



Figure 6 : R (-) - apomorphine (23)

L'énantiomère S (+) - apomorphine est dépourvu d'activité agoniste dopaminergique contrairement à l'énantiomère R (-) - apomorphine. (14) (17)

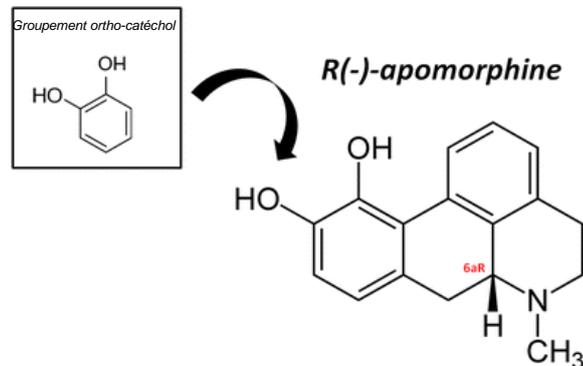


Figure 7 : Structure moléculaire de l'énantiomère R (-) - apomorphine groupement ortho-catéchol (17)

Le groupement ortho-catéchol permet l'interaction de l'apomorphine avec les récepteurs dopaminergiques (voir Figure 7). (12)

L'énantiomère R (-) - apomorphine possède une activité agoniste dopaminergique directe et puissante. Il se fixe sur les récepteurs dopaminergiques et mime le mécanisme d'action de la dopamine. C'est un agoniste dopaminergique non sélectif : il peut agir sur tous les récepteurs dopaminergiques. (12) (24)

I.4.1.2. Système dopaminergique et mode d'action de l'apomorphine sur le système dopaminergique

La dopamine (3,4-dihydroxyphényléthylamine), molécule de la famille des catécholamines garantit la transmission dopaminergique dans l'organisme. Elle est synthétisée à partir de la L-tyrosine, acide aminé capté par les neurones dopaminergiques. La L-tyrosine est tout d'abord transformée en L-DOPA (L- 3,4-dihydroxyphénylalanine) par une hydroxylation provoquée par une tyrosine hydroxylase (TH). Ensuite, la L-DOPA est à son tour transformée en dopamine par décarboxylation grâce à l'enzyme DOPA décarboxylase ou acide L-aminé aromatique décarboxylase (AADC) (voir Figure 8).(25) (26) (27)

La dopamine ainsi formée est stockée dans des vésicules situées au niveau des extrémités pré-synaptiques grâce à des transporteurs membranaires vésiculaires VMAT. (25) (26) (27)

Ensuite, l'arrivée d'un potentiel d'action au niveau de la terminaison axonale engendre une entrée de Ca^{2+} entraînant ainsi la fusion des vésicules de stockage de dopamine avec la membrane pré-synaptique, libérant ainsi la dopamine par exocytose dans la fente synaptique. La régulation de cette exocytose peut être réalisée *via* un rétrocontrôle possible grâce à des autorécepteurs pré-synaptiques. (25 - 28)

Une fois libérée dans la fente synaptique, la dopamine va se fixer sur les récepteurs dopaminergiques (pré ou post synaptiques) afin de les stimuler. (25 - 28)

La dopamine peut être inactivée en étant recyclée *via* une recapture par les terminaisons axonales des neurones dopaminergiques grâce aux transporteurs membranaires DAT. En effet, environ 80% de la dopamine libérée dans la fente synaptique est recapturée. La dopamine qui a été recapturée, a la capacité de réguler sa libération dans la fente synaptique (feed-back négatif). (25 - 28)

La dopamine peut aussi être inactivée par dégradation physiologique en étant :

- catabolisée en 3-méthoxytyramine par l'enzyme COMT (Catécholamine-O-MéthylTransférase) qui à son tour peut être dégradée en acide homovalinique par l'intermédiaire de l'enzyme mitochondriale MAO-B (Monoamine oxydase B) et l'enzyme aldéhyde déshydrogénase (ALDH).
- catabolisée en acide 3,4-dihydroxyphénylacétique (DOPAC) (par l'enzyme MAO-B et l'enzyme ALDH) qui à son tour peut être dégradé en acide homovalinique par l'intermédiaire de l'enzyme COMT. (25 - 28)
-

Les récepteurs dopaminergiques font parties de la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Deux types de récepteurs sont identifiés actuellement : D1-like et D2-like. Ils diffèrent en fonction de leur couplage à l'adénylate cyclase. Les récepteurs D1-like sont classés en 2 sous types : D1 et D5. Les récepteurs D2-like sont classés en 3 sous types : D2, D3, D4. Les récepteurs dopaminergiques possèdent des localisations centrales et périphériques. Leurs localisations majoritaires sont décrites dans le Tableau 2 et le Tableau 3. (25 - 28)

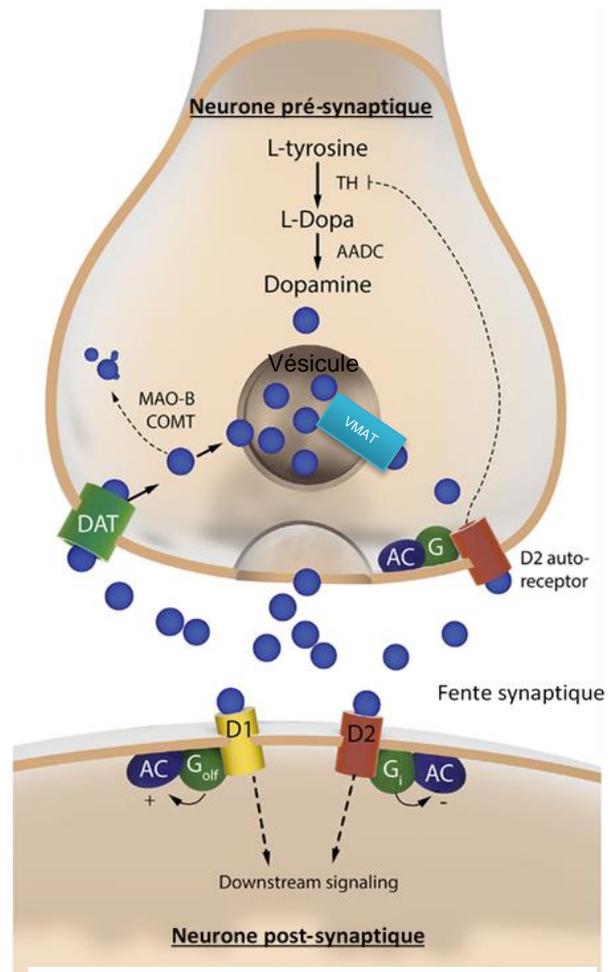


Figure 8 : Synthèse et transmission dopaminergiques entre deux neurones

Tableau 2 : Localisation des récepteurs D1-like et D2-like (25 - 27)

Type de récepteurs	Récepteur D1-like		Récepteur D2-like		
Transduction	Associés à une protéine Gs et couplés positivement à l'adénylate cyclase (activation de l'adénylate cyclase).		Associés à des protéines Gi et couplés négativement à l'adénylate cyclase (inhibition de l'adénylate cyclase)		
Localisation neuronale	Post-synaptique		Post-synaptique Pré-synaptique		
Sous type de récepteurs	D1	D5	D2	D3	D4
Localisation centrale	Striatum (noyau caudé et putamen) Noyau accumbens, Tubercules olfactifs, Cortex cérébral	Hippocampe Hypothalamus	Striatum (noyau caudé et putamen) Noyau accumbens, Tubercules olfactifs, Cortex cérébral	Tubercules olfactifs, Noyau accumbens	Cortex cérébral, Hippocampe, Amygdale
Localisation périphérique	Artères Tractus digestif Rein	Artères Tractus digestif Rein	Cellules lactotropes de l'antéhypophyse Système nerveux entérique Terminaisons synaptiques Aera postrema	Area postrema Rein	Cœur Rein

Les récepteurs possédant une localisation centrale font partie de voies centrales ou cérébrales (voir Schéma 1 et Tableau 3).

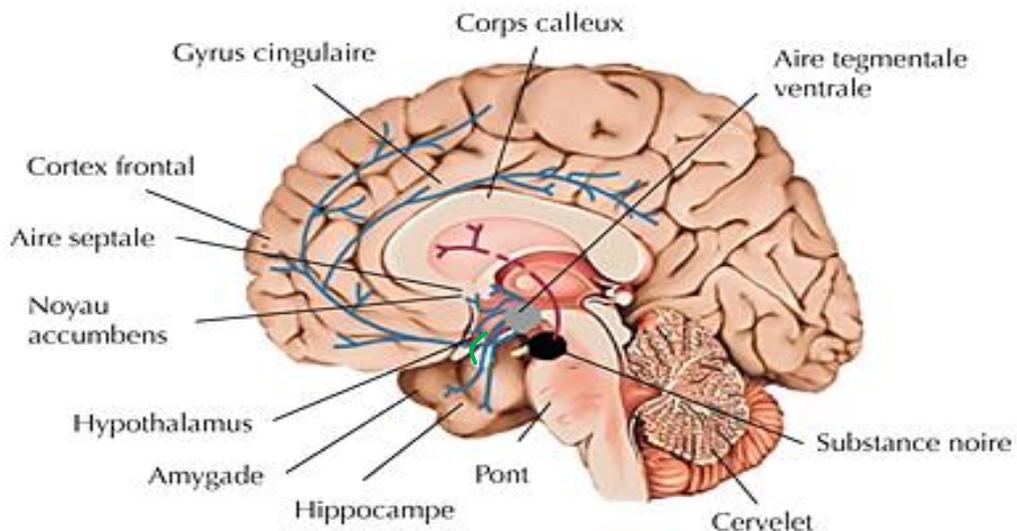


Schéma 1 : Voies dopaminergiques : la voie nigrostriée (en violet), la voie méso-cortico-limbique (en bleu) et la voie tubéro-infundibulaire (en vert).(29)

Tableau 3 : Descriptions et rôles des voies dopaminergiques centrales (25) (26) (30 - 32)

Voies dopaminergiques	Description	Rôle
Voie nigrostriée ou nigro-striatale	Cette voie est constituée de neurones dopaminergiques avec des corps cellulaires se situant dans la substance noire (mésencéphale). Ces neurones se projettent vers le striatum (putamen et noyau caudé)	Cette voie est responsable du contrôle de la motricité extrapyramidale . La dégénérescence de ces neurones est responsable des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson (akinésie, tremblements et rigidité musculaire) (voir la partie II.1.2. Physiopathologie). Une hyperstimulation des récepteurs de cette voie peut engendrer des dyskinésies (effets indésirables des agonistes dopaminergiques).
Voie méso-cortico- limbique	Cette voie est constituée de neurones dopaminergiques originaires de l'aire tegmentale ventrale qui se projettent jusqu'aux structures du système limbique (noyau accumbens, tubercules olfactifs, amygdale, septum, hippocampe) et dans des aires du cortex.	Cette voie est impliquée dans : <ul style="list-style-type: none"> - les fonctions cognitives : perception, orientation, troubles de la mémoire, troubles du langage (écrit et oral), fonctions exécutives (attention, planification, organisation, flexibilité mentale, mémoire de travail, initiation des actions, autocontrôle) - la motivation des comportements (circuit de la récompense, phénomène de dépendance) - les réactions comportementales (émotivité, anxiété). Une hyperactivité de cette voie (ex : posologie d'agoniste dopaminergique trop élevée) peut entraîner des troubles psychiatriques : hallucinations, agressivité et délires. Une hypoactivité de cette voie est responsable notamment d'apathie, de repli sur soi, de dépression et d'anxiété pouvant aller jusqu'à l'isolement social, de troubles cognitifs (ex : troubles de la mémoire et du langage, syndrome dysexécutif...).
Voie tubéro-infundibulaire	Cette voie est constituée de neurones dopaminergiques dont les corps cellulaires se situent dans l'hypothalamus et se projettent dans l'hypophyse.	La stimulation des récepteurs dopaminergiques hypophysaires entraîne une inhibition de la sécrétion de prolactine par les cellules lactotropes de l'hypophyse antérieure.

La dopamine exerce aussi des effets périphériques :

- effet natriurétique en stimulant les récepteurs dopaminergiques rénaux
- vasodilatation des artères (pouvant être responsable d'une hypotension orthostatique)
- facilitation de l'élimination au niveau du tractus digestif et diminution de la motilité intestinale
- inhibition de la sécrétion de prolactine et de la lactation en stimulant les récepteurs dopaminergiques de l'antéhypophyse
- effet émétique en stimulant les récepteurs dopaminergiques de l'*area postrema* (25) (26) (27)

Contrairement à la dopamine, l'apomorphine n'a pas besoin d'être transformée en principe actif au sein des neurones dopaminergiques présynaptiques pour pouvoir exercer son effet d'agoniste dopaminergique. En effet, le mécanisme d'action de cette molécule se fait directement par fixation sur les récepteurs dopaminergiques. L'apomorphine est un agoniste dopaminergique c'est à dire qu'elle mime l'action de la dopamine en se fixant et stimulant les récepteurs dopaminergiques décrits précédemment. C'est un agoniste dopaminergique à spectre large et non sélectif, l'apomorphine peut donc se fixer et stimuler les 5 sous-types de récepteurs dopaminergiques (D1, D2, D3, D4, D5) et avec plus ou moins d'affinité. (12) (17) (24) (26)

I.4.2. Propriétés sérotoninergiques et adrénergiques

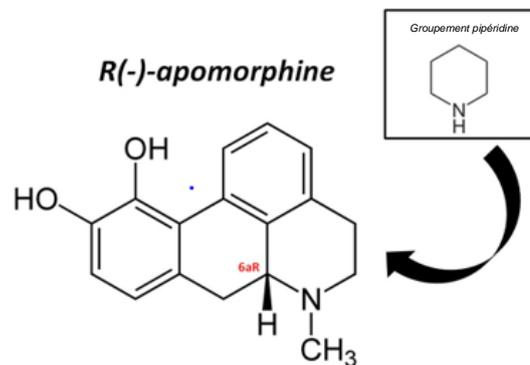


Figure 9 : Structure moléculaire de l'énantiomère R (-) - apomorphine
Groupement pipéridine (17)

Le groupement pipéridine de l'apomorphine permet à cette molécule d'interagir avec les récepteurs sérotoninergiques 5-HT (voir Figure 9). (17)

I.4.2.1. Système sérotoninergique et mode d'action de l'apomorphine sur le système sérotoninergique

C'est dans les neurones du noyau du raphé (SNC) et dans les cellules entérochromaffines intestinales que la sérotonine (5-hydroxytryptamine) est synthétisée à partir du tryptophane, acide aminé essentiel. Le tryptophane est tout d'abord transformé en 5-hydroxytryptophane par une hydroxylation grâce à une tryptophane hydroxylase. Ensuite, le 5-hydroxytryptophane est à son tour transformé en 5-hydroxytryptamine par décarboxylation grâce à l'enzyme décarboxylase des acides aminés aromatiques. (voir Figure 10 et Schéma 2) (33) (34)

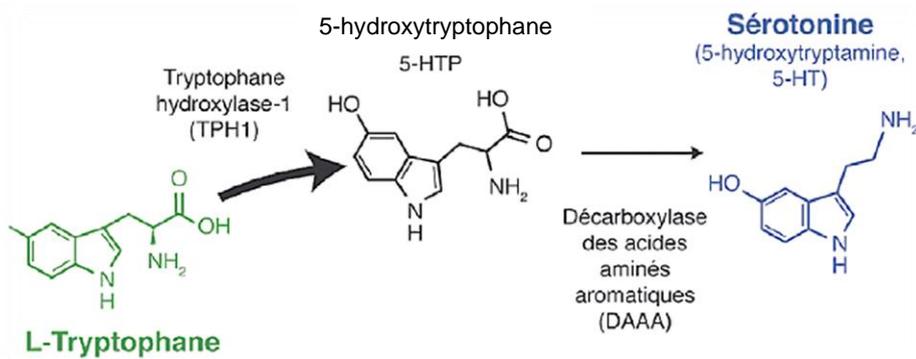


Figure 10 : Synthèse de la sérotonine (34)

Dans les neurones, la sérotonine est stockée dans des vésicules synaptiques grâce à des transporteurs vésiculaires (VMAT) puis libérée par exocytose dans la fente synaptique (dépendant de l'entrée de Ca^{2+}).

Une fois libérée dans la fente synaptique, la sérotonine va se fixer sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT afin de les stimuler et engendrer les phénomènes physiologiques décrits ci-dessous. Il existe actuellement 7 familles de récepteurs allant de 5-HT1 à 5-HT7, dont certains sont classés en sous-groupes (A,B,C...) localisés dans le système nerveux central et périphérique. (voir Schéma 2).

La sérotonine peut être recaptée à l'aide du transporteur SERT pour être stockée dans des vésicules. La sérotonine peut aussi être inactivée en étant dégradée en acide 5-hydroxyindole acétique par l'enzyme MAO-A. (voir Schéma 2) (25) (33) (34)

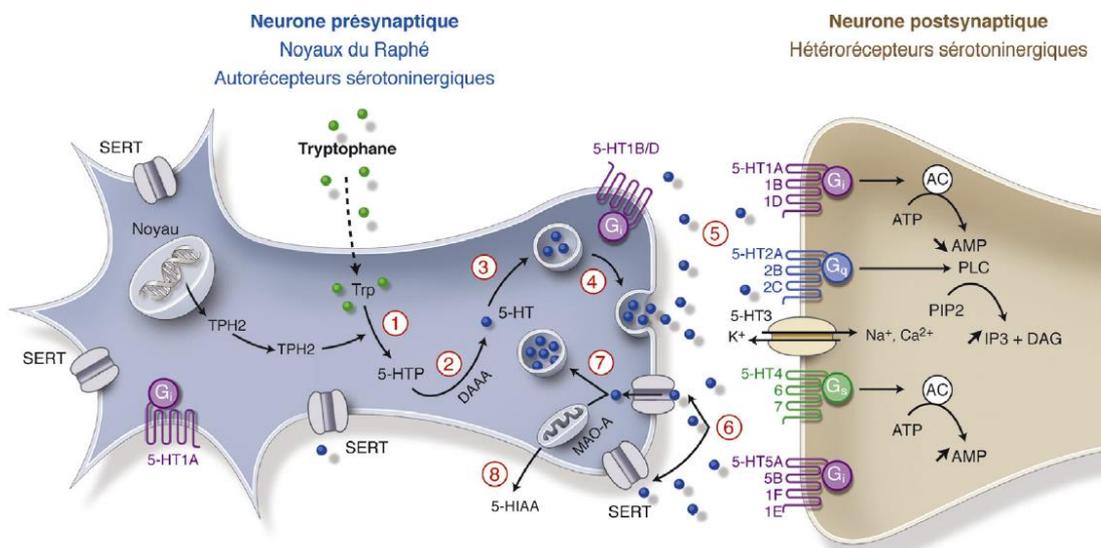


Schéma 2 : Etapes de la sérotonine dans un neurone des noyaux du raphé (SNC) (34)

Synthèse de la sérotonine dans un neurone des noyaux du raphé (SNC) (étapes 1 et 2). Stockage vésiculaire de la sérotonine (étape 3). Exocytose de la sérotonine dans la fente synaptique (étape 4). Stimulation des récepteurs sérotoninergiques par la sérotonine et processus de transduction en fonction du récepteurs (étape 5). Recapture de la sérotonine à l'aide du transporteur SERT (étape 6) et stockage de la sérotonine à nouveau dans les vésicules (étape 7) ou bien dégradation de la sérotonine par la MAO-A en 5-HIAA (étape 8).

Abréviations : Trp : tryptophane, (5-HT : sérotonine, 5-HTP : 5-hydroxytryptophane, TPH2 : tryptophane hydroxylase, DAAA : décarboxylase des acides aminés aromatiques), VMAT : vesicular monoamine transporter, MAO-A : monoamine-oxydase de type A, 5-HIAA : acide 5-hydroxyindole acétique, AMPc : adénosine monophosphate cyclique, AC : adénylate cyclase, PLC : phospholipase C, ATP : adénosine-triphosphate, IP3 : inositol trisphosphate, DAG : diacylglycérols

La sérotonine est un neuromédiateur qui agit au **niveau central** par l'intermédiaire :

- d'une **voie ascendante** composée de neurones provenant du noyau du raphé et se projetant vers le système limbique, le thalamus et le cortex cérébral. Cette voie est impliquée dans la thermorégulation, l'appétit, le sommeil, les comportements sexuels, la cognition (apprentissage, mémoire...) et le contrôle des troubles psychiques tels que la dépression, l'anxiété, les hallucinations.
- d'une **voie descendante** impliquant de neurones provenant des noyaux du raphé et se projetant dans la moelle épinière. Cette voie est impliquée dans la nociception. (25) (33) (34)

La sérotonine agit aussi au **niveau périphérique** (augmentation de la motilité intestinale pouvant impliquer des diarrhées, vasodilatation, effet émétique par la stimulation des récepteurs 5-HT₃, contractions des fibres musculaires lisses de l'utérus, des uretères et des bronches entre autres) et plaquettaire (agrégation plaquettaire). (25) (33)

L'apomorphine possède une activité antagoniste sur les récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} et agoniste sur les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT₃.(12) (17) (24)

Tableau 4 : Localisations principales, transduction et effets principaux des récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} et 5-HT₃ (33) (34) (35)

Récepteurs sérotoninergiques	Transduction (voir Schéma 2)	Localisations
5-HT_{1A} (autorécepteur)	Récepteurs couplés à des protéines Gi et couplés négativement à l'AC impliquant une diminution de l'AMPc (Activité inhibitrice)	Neurones somatodendritiques (autorécepteur) Neurones post-synaptiques
5-HT_{2A}	Récepteurs couplés à des protéines Gq couplés positivement à la phospholipase C impliquant une augmentation de l'IP ₃ et du DAG (Activité activatrice)	Neurones post-synaptiques Vaisseaux fibres musculaires lisses vasculaires
5-HT_{2B} 5-HT_{2C}	Récepteurs couplés à des protéines Gq couplés positivement à la phospholipase C impliquant une augmentation de l'IP ₃ et du DAG (Activité activatrice)	Neurones post-synaptiques Endothélium Vasculaire
5-HT₃	Récepteur impliquant un canal ionique (Activité activatrice)	Neurones post-synaptiques Area postrema Intestin

I.4.3. Système adrénérgerique et mode d'action de l'apomorphine sur le système adrénérgerique

Les neurones noradrénérgeriques se situent au niveau central (tronc cérébral) mais aussi périphérique (système nerveux sympathique au niveau des neurones postganglionnaires). (36)

La noradrénaline est synthétisée à partir de la dopamine grâce à la dopamine - β - hydroxylase (hydroxylation) dans les vésicules des neurones. La noradrénaline peut, quant à elle, se transformer en adrénaline grâce à la phényléthanolamine N-méthyltransférase (méthylation) dans le cytoplasme du neurone. (36)

Elle est ensuite libérée par exocytose des terminaisons nerveuses sympathiques (rôle de neurotransmetteur) et des médullosurrénales (rôle d'hormone). L'adrénaline, quant à elle, est libérée des médullosurrénales. La noradrénaline et l'adrénaline peuvent stimuler les récepteurs α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 mais aussi être dégradées par l'enzyme MAO (mitochondries) et COMT (fente synaptique et cytosol) ou recapturées par les neurones. (36)

L'apomorphine exerce une activité sur les récepteurs adrénérgeriques mais le type de récepteurs concernés fait l'objet de controverses scientifiques. En effet, les données concernant l'action de l'apomorphine sur les différents types de récepteurs adrénérgeriques peuvent différer suivant les auteurs : l'apomorphine exercerait une action antagoniste sur les récepteurs α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} selon certains auteurs (12). Mais selon d'autres, l'apomorphine aurait aussi des effets sur les récepteurs α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} en plus de ceux exercés sur les récepteurs α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} . (17). Pour d'autres auteurs encore, ce sont les récepteurs adrénérgeriques α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} et α_{2C} (37) ou bien uniquement les récepteurs α_{1D} , α_{2B} , α_{2C} (38).

Les localisations majoritaires de ces récepteurs ainsi que les principaux effets produits suite à leur stimulation sont décrits dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Localisation des récepteurs α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} et principaux effets produits suite à leur stimulation. (36) (39) (40)

Type de récepteurs	α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}	α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}
Transduction	Récepteurs couplés à une protéine Gq impliquant l'activation phospholipase C puis de la voie de l'inositol triphosphate (IP3)	Récepteurs associés à une protéine Gi et couplés négativement à l'adénylate cyclase (inhibition de l'AC) impliquant une diminution de l'AMPc
Localisation neuronale	Récepteurs postsynaptiques (majoritairement) Récepteurs pré-synaptiques	Récepteurs pré-synaptiques impliquant une diminution de l'exocytose de noradrénaline en cas de stimulation de ces récepteurs (majoritairement pré-synaptiques) Récepteurs postsynaptiques impliqués dans la diminution du potentiel d'action post synaptique
Localisation	Presque exclusivement périphérique : Muscles lisses des vaisseaux (vasoconstriction), Utérus (contraction) Rate (contraction) Sphincters intestinaux et vésicaux (contraction) Muscle de l'iris (mydriase) Foie (Stimulation de la glycolyse) Glande sudoripares (sécrétion) Plaquettes (facilitation de l'agrégation plaquettaire)	Localisation centrale : SNC : dépression, sédation, diminution de la vigilance, chute du tonus sympathique (ex : diminution de la tension artérielle, augmentation du tonus vagal) Système sérotoninergique central : inhibition de l'exocytose de sérotonine Localisation périphérique : Muscles lisses des vaisseaux (vasoconstriction), Bronches (bronchoconstriction) Tube digestif (diminution du péristaltisme et diminution des sécrétions), Appareil juxtaglomérulaire (diminution de la sécrétion de rénine) Pancréas (diminution de la sécrétion d'insuline) Plaquettes (facilitation de l'agrégation plaquettaire)

Actuellement, peu de données existent concernant le mode d'action de l'apomorphine sur le système sérotoninergique et adrénergique (12) (17)

I.5. Autres effets de l'apomorphine

Des études ont démontré que l'apomorphine a un effet neuroprotecteur *in vitro* et *in vivo*. A faible dose, cette molécule a un effet protecteur mais à dose élevée, elle peut provoquer une toxicité sur les neurones dopaminergiques. De plus, cette molécule pourrait posséder des propriétés antiradicalaires et protectrices contre le stress oxydant. L'apomorphine n'interagit pas et ne stimule pas les récepteurs opioïdes du fait de son absence d'affinité avec ces récepteurs, contrairement à la morphine. Enfin, l'apomorphine pourrait exercer une action inhibitrice sur les MAO, enzymes responsables du catabolisme de la dopamine, de la sérotonine, de l'adrénaline et de la noradrénaline. (12)

II. Les syndromes parkinsoniens

Un **syndrome parkinsonien** provient d'un dysfonctionnement du système extrapyramidal. Il englobe des symptômes typiques de la maladie de Parkinson tels **que la triade des symptômes moteurs** (rigidité musculaire ou hypertonie plastique, tremblements survenant au repos, troubles du mouvements akinésie, bradykinésie, hypokinésie)) et une **instabilité posturale** pouvant être responsable d'un dysfonctionnement de la marche, de l'équilibre, de la parole, de l'écriture... (voir partie II.1.4. Symptômes et évolution). (10) (41 - 45)

La maladie de Parkinson est à l'origine de la majorité des syndromes parkinsoniens. Mais un syndrome parkinsonien peut avoir une autre étiologie que la maladie de Parkinson idiopathique (voir Logigramme 1). Si aux symptômes typiques de la maladie de Parkinson s'ajoutent des symptômes cliniques atypiques dits « **drapeaux rouges** » (voir Tableau 6), le diagnostic va s'orienter vers une autre étiologie que la maladie de Parkinson, à savoir :

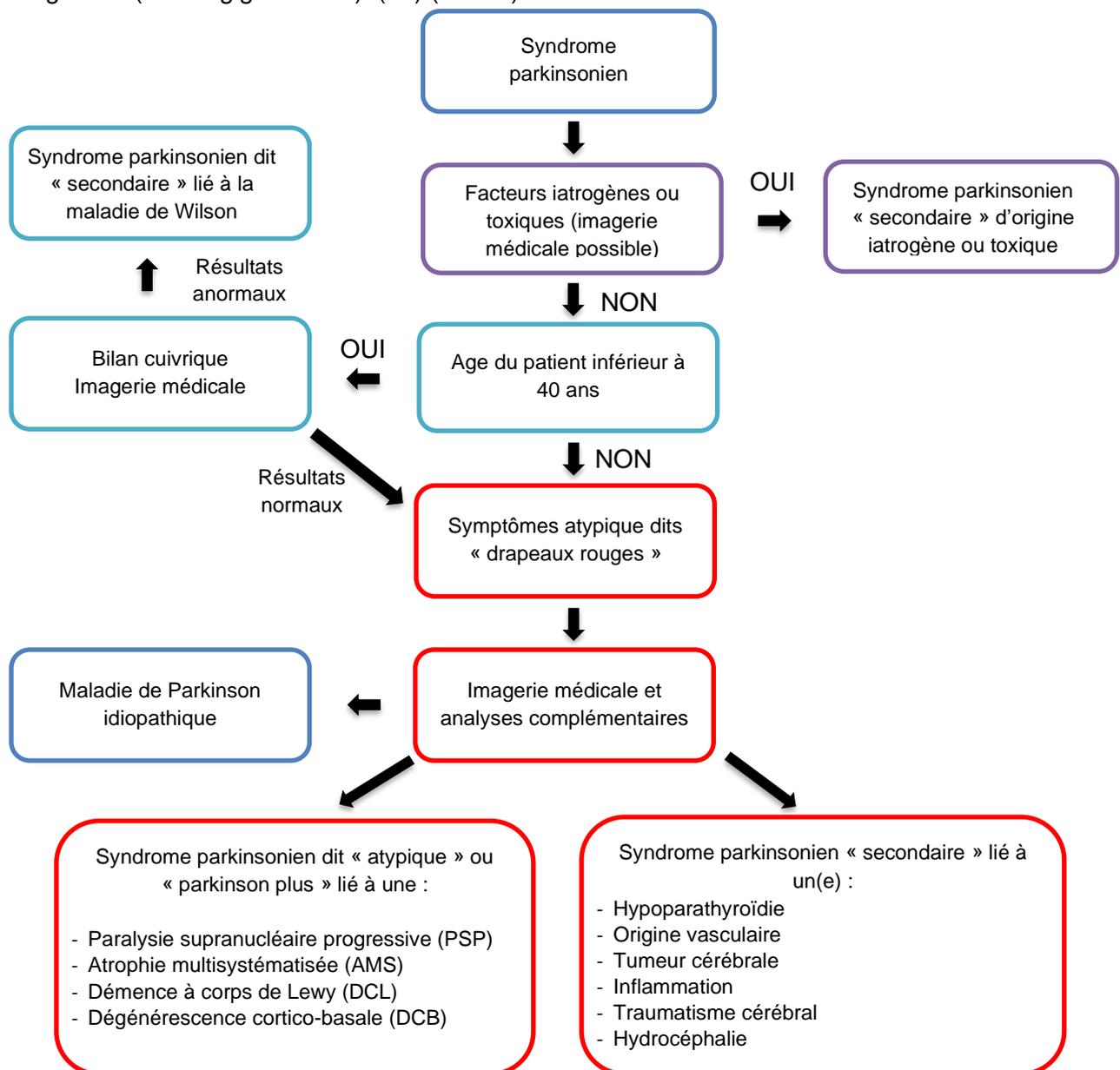
- un **syndrome parkinsonien dit « atypique » ou « plus »** dont la cause est une pathologie neurodégénérative autre que la maladie de Parkinson idiopathique, tel que la paralysie supranucléaire progressive (PSP), l'atrophie multisystématisée (AMS), la démence à corps de Lewy (DCL) et la dégénérescence cortico-basale (DCB),
- un **syndrome parkinsonien dit « secondaire »** lorsque qu'il est induit par des toxiques, des médicaments ou d'autres pathologies impliquant une perturbation, un blocage voire une détérioration définitive du système dopaminergique de la voie nigro-striée. (10) (41) (42) (43) (44) (45)

L'étiologie la plus fréquente d'un syndrome parkinsonien secondaire est médicamenteuse, ce qui explique qu'en cas de syndrome parkinsonien, une cause iatrogène ou toxique est constamment évoquée. (10) (41) (42) (43) (44) (45)

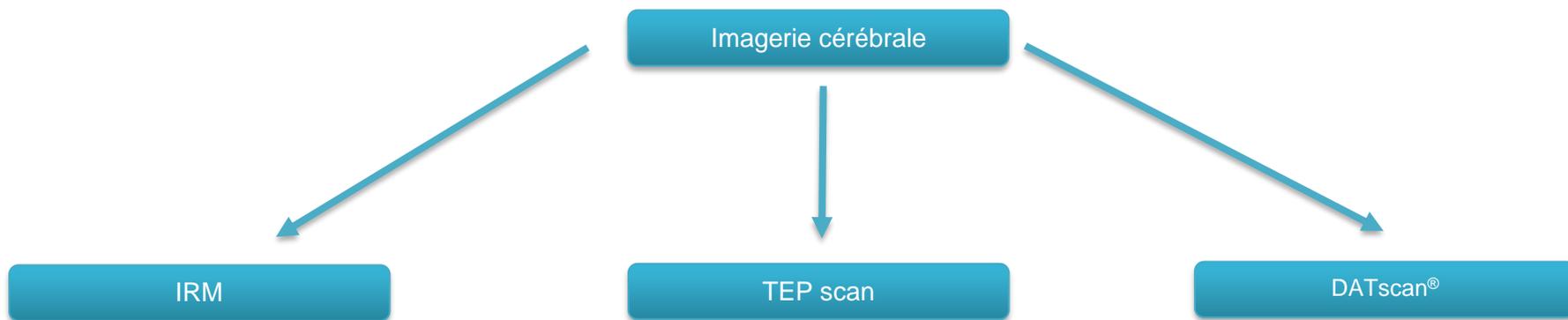
- *Tableau 6 : Exemples de drapeaux rouges (10) (41) (42) (43) (44) (45)*

Exemples de drapeaux rouges	<ul style="list-style-type: none">- Réponse courte et/ou faible au traitement dopaminergique- Absence de réponse au traitement dopaminergique- Démence précoce- Syndrome cérébelleux- Troubles oculomoteurs- Myoclonies- Atteintes cognitives précoces- Troubles dysautonomiques précoces (incontinence urinaire...)- Syndrome parkinsonien symétrique- Troubles neuropsychiatriques précoces (hallucinations, délires...)- Tremblement essentiel, tremblements d'action (affections cérébelleuses), tremblement physiologiques accentués (excès de caféine, hyperthyroïdie)- Instabilité posturale précoce
------------------------------------	--

La stratégie de diagnostic de la maladie de Parkinson idiopathique se base essentiellement sur **l'examen clinique**. Le diagnostic de cette maladie peut se révéler complexe, surtout au stade précoce de la maladie. En effet, au début de la maladie, certains symptômes sont peu, voire pas encore visibles et/ou très proches de ceux d'un syndrome parkinsonien atypique ou secondaire. Le diagnostic de la maladie de Parkinson idiopathique est donc réévalué environ tous les 6 à 12 mois avec une recherche systématique des « drapeaux rouges ». Dans le cas de la présence d'un syndrome parkinsonien d'origine neurodégénérative autre que la maladie de Parkinson, l'aggravation des symptômes est plus rapide et la durée de vie des patients atteints de ce type de syndrome parkinsonien est diminuée comparée à la maladie de Parkinson idiopathique. Cependant, lorsqu'une maladie de Parkinson est suspectée chez des malades âgés de moins de 40 ans, des examens complémentaires sont réalisés tels qu'un bilan cuivrique et/ou une imagerie médicale afin d'écarter une maladie de Wilson. En cas de doute, l'imagerie médicale aide grandement au diagnostic (voir Logigramme 2). (10) (41- 45)



Logigramme 1 : Diagnostic de l'étiologie d'un syndrome parkinsonien



But :

- 1) Mettre en évidence des anomalies de la substance noire
- 2) Etudier la localisation, l'envahissement, les dimensions et la morphologie des atteintes au niveau du cerveau
- 3) Différencier :
 - La maladie de Parkinson des SP atypiques
 - La maladie de Parkinson des SP vasculaires, liés à une maladie de Wilson, à une hydrocéphalie à pression normale, à une tumeur cérébrale, à un traumatisme cérébral

But :

- Mettre en évidence une atteinte des neurones dopaminergiques présynaptiques en étudiant la dopa-décarboxylase (et donc de la synthèse de la dopamine) en utilisant des radiotraceurs [¹⁸F]-Dopa (analogue de la L-DOPA) permettant ainsi de différencier :
- Un SP dégénératif des SP secondaires (ex : SP iatrogène, SP vasculaire)
 - Un tremblement essentiel d'un SP dégénératif

But :

- Détecter une atteinte des neurones dopaminergiques présynaptiques en étudiant la fixation des radiotraceurs [¹²³I]-FP-CIT (DATscan®) sur les sites pré-synaptiques des transporteurs de la recapture de la dopamine (DAT) permettant ainsi de différencier :
- Un SP dégénératif des SP secondaires (ex : SP iatrogène, SP vasculaire)
 - Un tremblement essentiel d'un SP dégénératif
 - La maladie d'Alzheimer d'une démence à corps de Lewy

Logigramme 2 : Types d'imagerie médicale utilisés en pratique courante dans le diagnostic des syndromes parkinsoniens (46) (47) (48)

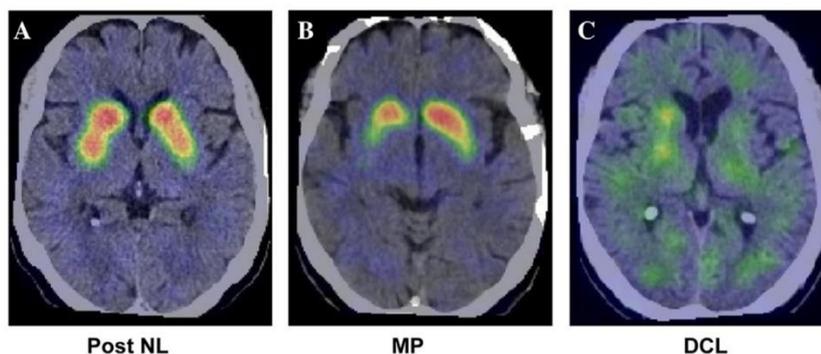


Figure 11 : Images cérébrales obtenues par TEMP au DATscan[®], A : Fixation au striatum normale du traceur dans un SP post-neuroleptique, B : Hypofixation asymétrique au niveau du striatum dans une maladie de Parkinson, C : Hypofixation majeure au niveau du striatum dans une démence à corps de Lewy (46)

II.1. Maladie de Parkinson

II.1.1. Historique de la maladie

En **1817**, J. PARKINSON (1755 - 1824), médecin anglais, écrit l'ouvrage : « An Essay on the Shaking Palsy » (Essai sur la paralysie agitante) dans lequel est répertoriée pour la première fois la maladie avec ses symptômes caractéristiques. Dans cet essai, Parkinson insiste sur les tremblements survenant au repos, déjà mis en évidence par le médecin, physiologiste et chimiste F. DE LA BOË (1614 - 1672). Parkinson y parle aussi de la silhouette courbée caractéristique, déjà notée par le médecin et chimiste H.D GAUBIUS (1705-1780) et les troubles de la marche, décrits par le médecin et botaniste F.B DE SAUVAGES (1706-1767).

En **1872**, J.M CHARCOT (1825 - 1893) a étudié les symptômes de la maladie. Il a mis en évidence que cette maladie n'était pas une paralysie proprement dite comme avait pu le décrire PARKINSON et lui donne le nom de « Maladie de Parkinson ». Les médecins A. VULPIAN, A. TROUSSEAU et J.M CHARCOT mettent en lumière la triade des symptômes de la maladie de Parkinson : tremblement de repos, hypertonie musculaire, lenteur et rareté des mouvements (bradykinésie, akinésie). H. OPPENHEIM (1857 - 1919) insiste sur la fréquence des troubles végétatifs. La maladie est classée en tant que « névrose » par J.M CHARCOT et d'autres médecins comme H. OPPENHEIM. C'est à la fin du 19^{ème} siècle qu'on l'associe à une lésion cérébrale.

En **1912**, F. LEWY met en évidence des amas spécifiques dans les neurones de la substance noire : les corps de Lewy. Ce n'est que quelques années plus tard, qu'il est définitivement établi que la maladie de Parkinson est une dégénérescence des neurones des noyaux gris centraux.

Dans les années **1950**, A. CARLSSON évoque l'implication de la dopamine dans la maladie de Parkinson.

C'est à partir de **1998** que cette pathologie fait partie des maladies dégénératives impliquant la protéine α -synucléine participant à un phénomène d'agrégation pour former les

corps de LEWY (α -synucléinopathie). Il est établi que c'est l'accumulation anormale de formes agrégées et altérées de la protéine dans les neurones qui est à l'origine de la dégénérescence des neurones dopaminergiques et donc des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. (14) (49)

II.1.2. Physiopathologie

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative qui se traduit par une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire cérébrale ou *locus niger* dans le mésencéphale. Comme expliqué dans la partie « II.1.1. Historique de la maladie », chez un patient parkinsonien, la protéine α -synucléine s'accumule de manière anormale dans les neurones sous forme altérée et agrégée constituant le composant principal des corps de LEWY. Cette accumulation anormale engendre une dégénérescence neuronale de la substance noire. Les neurones dopaminergiques contenant de la mélanine, la dégénérescence de ces neurones se traduit donc par une dépigmentation du mésencéphale (voir Figure 12). Il est important de préciser que la forme non agrégée de la protéine alpha-synucléine est présente chez les individus non malades. Ces agrégats se multiplient dans le cerveau en se propageant de neurone en neurone lésant ainsi de plus en plus de neurones fonctionnels et sains. La propagation s'étend jusqu' aux neurones du *striatum*, localisation où se projettent les neurones de la substance noire (voie nigro-striée). (10) (41) (49) (50)

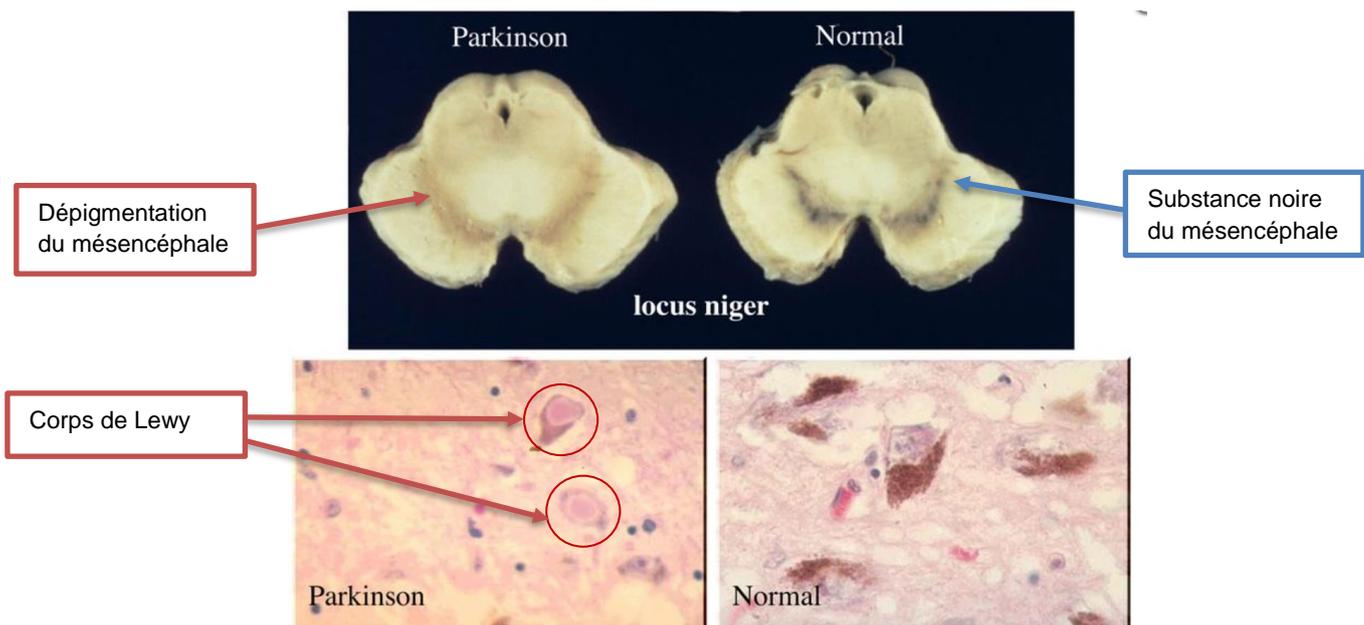


Figure 12 : A gauche : dépigmentation de la substance noire du mésencéphale et présence de corps de Lewy chez un patient atteint de la maladie de Parkinson - A droite : substance noire chez un sujet non malade (51)

La dégénérescence dopaminergique du *striatum* impacte le fonctionnement des ganglions de la base ou noyaux gris centraux (voir Figure 13) interconnectés avec le cortex cérébral et le thalamus.

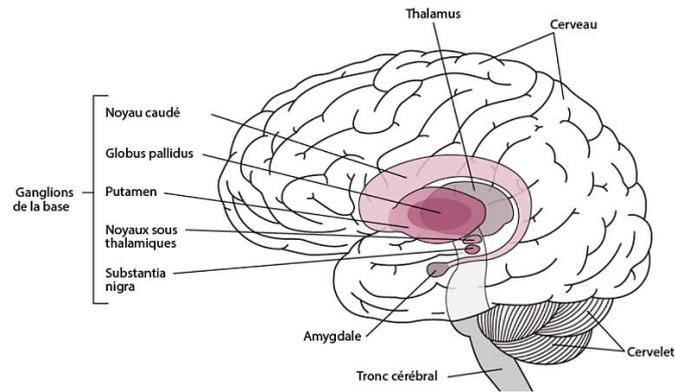


Figure 13 : Ganglions de la base

Ces structures sont paires, une unité est présente dans chaque hémisphère cérébral. La Substantia nigra (substance noire) est divisée en deux parties : une partie réticulée et une partie compacte. Le Globus pallidus est divisé en deux parties : une partie interne et une autre externe. Le noyau caudé et le putamen font partie du striatum. (52)

Ces structures sont interconnectées et forment ainsi différentes boucles cortico-sous-corticales impliquant des boucles sensori-motrices (contrôle de l'activité motrice, voir Schéma 3), limbiques (contrôle des activités motivationnelles et émotionnelles) et associatives (contrôle des activités cognitives), incluant des connexions inhibitrices et excitatrices. (27) (49) (53)

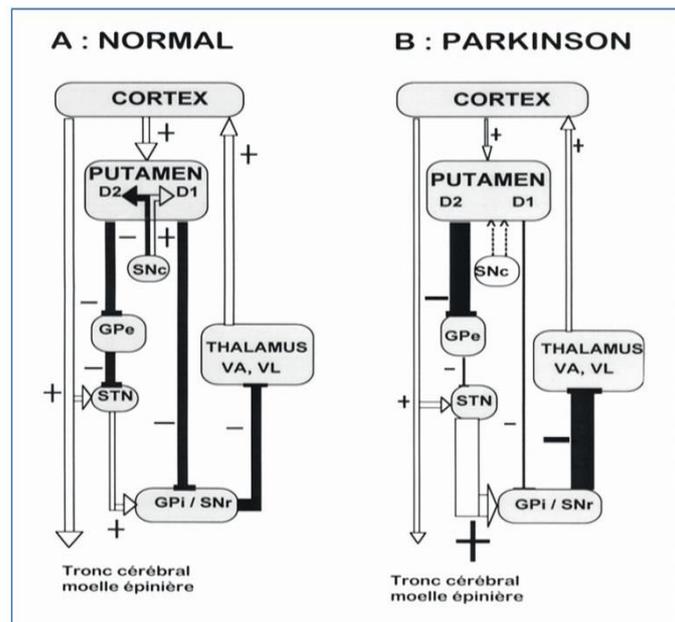


Schéma 3 : Boucle motrice : état normal (A) et pathologique dans la maladie de Parkinson (B).

Abréviations : D1 et D2 sont les 2 types de récepteurs dopaminergiques dans le striatum ; GPe : Globus Pallidus externe ; GPi : Globus Pallidus interne ; SNc : Substance Noire compacta ; SNr, Substance Noire réticulée ; STN : Noyau Subthalamique ; VA : thalamus antérieur ventral ; VL : thalamus ventrolatéral ; les connexions inhibitrices sont schématisées par une flèche noire et les excitatrices par une flèche blanche. L'épaisseur des flèches augmente avec l'activité. (49)

Le striatum est impliqué dans deux boucles motrices entraînant pour l'une, l'activation de l'activité motrice (voie directe) et pour l'autre, une inhibition de l'activité motrice (voie indirecte). C'est lorsqu'environ 70% des neurones ont dégénéré que les premiers symptômes moteurs émergent. (27) (49) (53)

Tableau 7 : Fonctionnement de la voie directe et de la voie indirecte chez un sujet non malade et chez un sujet atteint de la maladie de Parkinson (27) (49) (53)

	Sujet non malade (partie A du Schéma 3)	Sujet atteint de la maladie de parkinson (partie B du Schéma 3)
Voie directe	La dopamine libérée au niveau du striatum par les neurones de la SNC stimule les neurones striataux par l'intermédiaire des récepteurs D1 provoquant ainsi une inhibition de l'activité du GPi et de la SNr. Cela freine l'activité inhibitrice exercée sur le thalamus provoquant l'excitation du cortex moteur responsable de l'activation des mouvements moteurs.	La voie nigro-striée devient de moins en moins fonctionnelle du fait de la dégénérescence dopaminergique. La diminution de l'activité du striatum (synthèse, stockage et libération de dopamine) altère le fonctionnement de la boucle directe et indirecte impliquant les récepteurs dopaminergiques D1 et D2.
Voie indirecte	La dopamine libérée au niveau du striatum par les neurones de la SNC exerce une activité inhibitrice sur le striatum par l'intermédiaire des récepteurs D2 freinant ainsi l'activité inhibitrice du GPe sur le STN. Il s'en suit une stimulation du GPi et de la SNr puis une inhibition de l'activité du thalamus et d'une inhibition du cortex moteur responsable de l'inhibition des mouvements moteurs.	Ce phénomène va donc être responsable d'une stimulation excessive du GPi et de la SNr. L'activité du thalamus puis celle du cortex moteur va donc être anormalement inhibée.
Conséquence du fonctionnement de ces deux voies	Le bon fonctionnement de la voie nigro-striée est responsable de l'équilibre entre les deux voies permettant ainsi le contrôle des mouvements moteurs.	L'équilibre entre les activités des deux voies est compromis entraînant ainsi l'apparition de mouvements moteurs anormaux et non contrôlés

Dans le striatum, les neurones GABAergiques sont contrôlés par les neurones dopaminergiques exerçant une activité inhibitrice et les neurones cholinergiques assurant une action excitatrice (voir Figure 14). Une dégénérescence des neurones dopaminergiques va donc entraîner une diminution de l'action inhibitrice exercée sur les neurones GABAergiques, laissant place à un fonctionnement excessif et anormal des neurones cholinergiques provoquant ainsi un déséquilibre entre l'activité dopaminergique et cholinergique, donc une absence de contrôle des mouvements moteurs (notamment les tremblements).

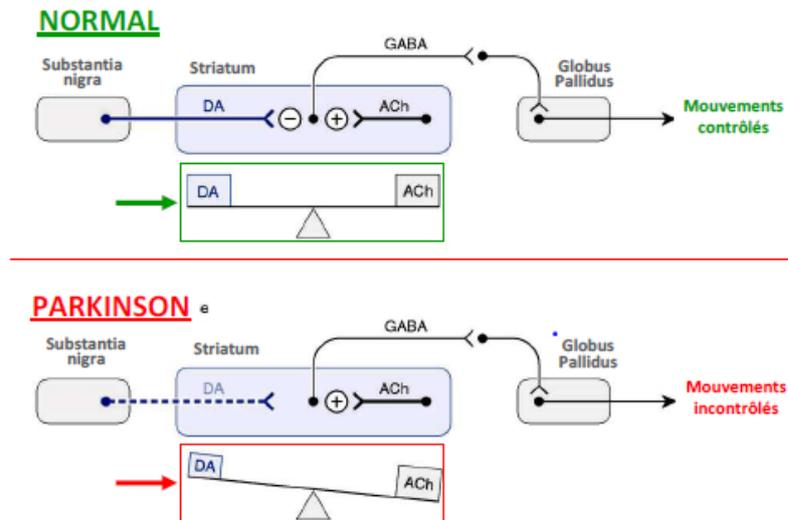


Figure 14 : Contrôle des neurones GABAergiques dans le cas normal et dans le cas de la maladie de Parkinson (54)

Avec une sévérité différente et une variabilité des symptômes selon le patient, des lésions dégénératives peuvent aussi s'étendre aux autres voies dopaminergiques ainsi qu'à d'autres types de neurones : noradrénergiques, sérotoninergiques et cholinergiques. Ces lésions non dopaminergiques sont donc responsables de symptômes non moteurs et dopa-résistants, ne pouvant donc être améliorés par un traitement dopaminergique qui ne sera aucunement efficace. (10)

II.1.3. Etiologie et épidémiologie

Cette pathologie est la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente en France juste après la maladie d'Alzheimer. C'est une maladie sporadique. Le facteur de risque le plus important est l'âge : dans 90 % des cas, la maladie de Parkinson est observée chez les individus après 50 ans et seul 17% des cas se manifestent avant 60 ans. L'environnement et la génétique sont aussi des facteurs de risque de maladie. Des facteurs environnementaux tels que l'exposition prolongée à certains polluants, pesticides ou métaux lourds augmentent le risque de développer la maladie de Parkinson. (42) (50) La fréquence d'apparition de cette maladie est plus importante en milieu rural. La « *Maladie de Parkinson provoquée par les pesticides* » appartient à la liste des maladies professionnelles du régime agricole. (55) La prédisposition génétique serait susceptible d'augmenter le risque de développer cette maladie notamment chez les formes précoces de la pathologie (formes autosomiques dominantes ou autosomiques récessives). (42) (50)

II.1.4. Symptômes et évolution

Les symptômes peuvent être différents d'un patient à l'autre et, pour un même malade, avoir une intensité différente dans le temps. En effet, la fatigue, le stress, l'anxiété et les émotions peuvent entraîner une aggravation des symptômes. La dégénérescence neuronale présente dans la maladie de Parkinson provoque l'apparition asymétrique et unilatérale de symptômes moteurs formant la triade parkinsonienne : troubles des mouvements moteurs (akinésie, bradykinésie, hypokinésie), tremblements de repos et rigidité musculaire. (10) (27) (43) (50) (56)

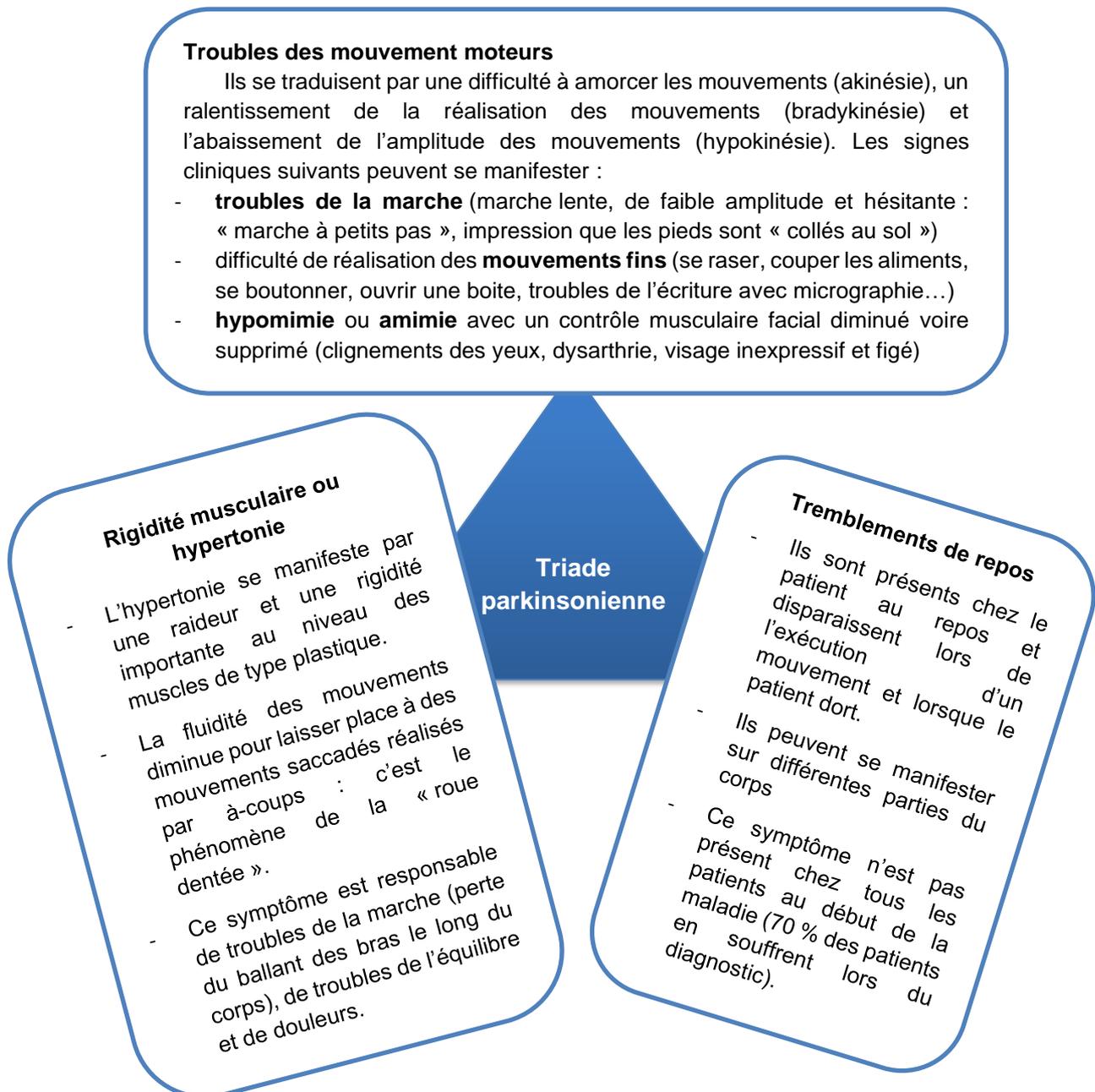


Figure 15 : Description des symptômes de la Triade Parkinsonienne (10) (27) (43) (50) (56)

Dans la maladie de Parkinson, en plus de ces symptômes formant la triade parkinsonienne, d'autres symptômes se manifestent et occupent une place importante chez un patient parkinsonien. Ces symptômes sont décrits dans la Figure 16.

Troubles cognitifs :

- troubles de la mémoire et de la pensée
- troubles du langage, de la lecture et de l'écriture
- troubles de la perception
- troubles de l'orientation
- syndrome dysexécutif (difficultés d'organisation et de planification, troubles de l'attention et de la mémoire de travail, flexibilité mentale, difficulté à initier des actions, absence de capacité d'autocontrôle)

Troubles de l'équilibre et de la posture :

- font partie des troubles axiaux
- diminution des réflexes de posture
- rigidité axiale
- camptocormie : la posture est dite « en flexion » (genoux, hanche fléchis, et tronc fléchi avec la tête et le dos penchés vers l'avant et/ou le coté)
- déformations de la posture (orteils en griffe, déviations rachidiennes...)

Troubles du sommeil :

- symptômes fréquents et précoces
- le sommeil peut être troublé par la survenue d'hallucinations, de dépression, d'anxiété, de troubles moteurs, troubles comportementaux (hyperactivité, « rêves mouvementés ») et/ou mictionnels.

Perte de la motivation et apathie

Anxiété et dépression

Hyposmie

Fatigue générale

Troubles dysautonomiques :

- hypotension orthostatique,
- troubles gastro-intestinaux (constipation, incontinence, digestion ralentie)
- troubles urinaires (pollakiurie, dysurie, incontinence)
- dysfonctionnement de la thermorégulation
- troubles sexuels

Dysarthrie hypokinétique :

- fait partie des troubles axiaux
- troubles de la voix et de l'élocution

Troubles de la déglutition :

- font partie des troubles axiaux
- se manifestent notamment par une hypersialorrhée, une dysphagie et des difficultés à mastiquer

Troubles psychotiques :

- hallucinations
- syndrome confusionnel
- crises de délire
- démence

Troubles de la marche :

- font partie des troubles axiaux
- piétinement, sensation que les pieds demeurent « collés au sol » et/ou blocage au moment de l'initiation, pendant la poursuite de la marche et devant un obstacle (freezing)
- accélération brusque de la marche (festination)
- perte du ballant des bras, demi-tours réalisés en bloc, durée de phase d'appui asymétrique due à l'altération de la posture et/ou la rigidité

Les douleurs :

- douleurs musculosquelettiques (due à l'hypokinésie et la rigidité),
- douleurs dues aux dystonies
- douleurs neuropathiques

Les dystonies :

- contractions involontaires musculaires induisant des mouvements et des postures anormaux et involontaires

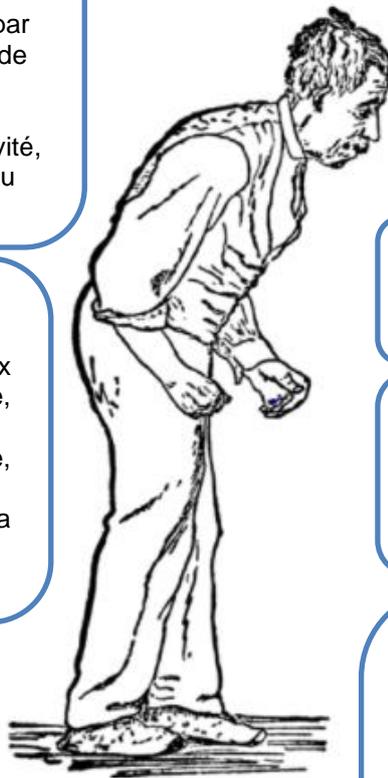


Figure 16 : Symptômes pouvant se manifester dans la maladie de Parkinson (10) (27) (43) (50) (56)

L'hypertonie, les troubles du mouvement, l'instabilité posturale ainsi que les troubles de la marche augmentent fortement le risque de chutes graves. Tout au long de la maladie, les symptômes décrits dans les Figures 15 et 16 s'aggravent et deviennent de plus en plus handicapants, entraînant un repli sur soi, un isolement du malade et une perte d'autonomie.

II.1.5. Prise en charge des patients

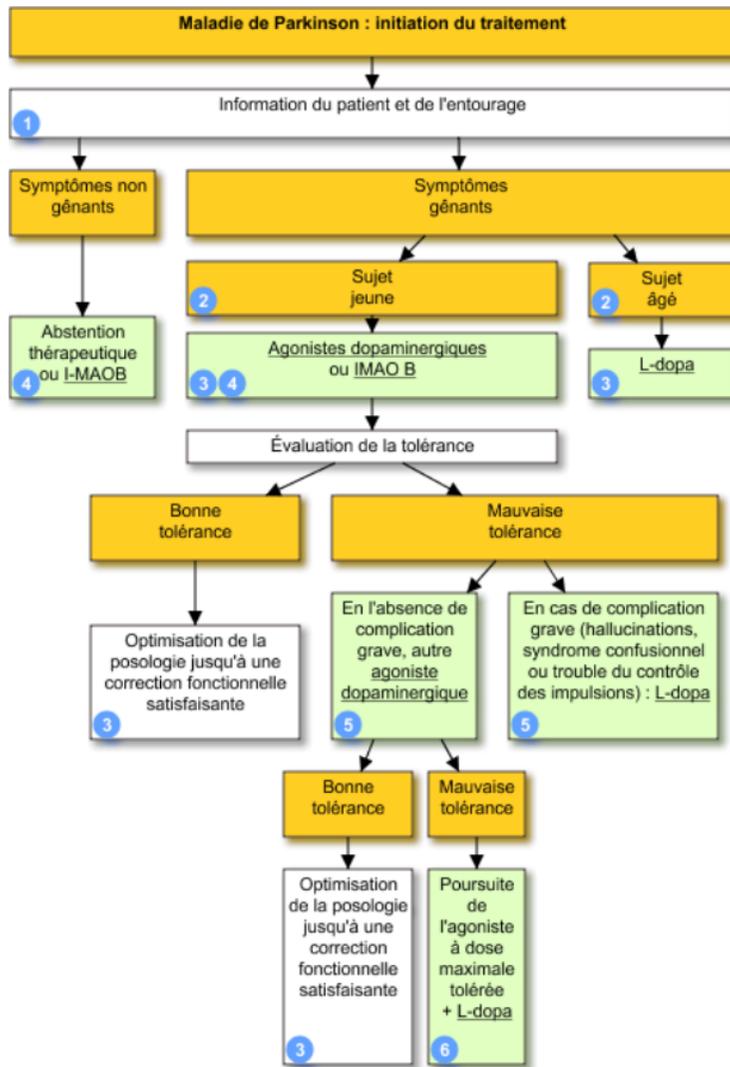
II.1.5.1. Initiation du traitement

De nos jours, il n'existe pas de traitement préventif et curatif permettant d'empêcher ou ralentir la progression de la dégénérescence des neurones dopaminergiques. Le but du traitement est symptomatique, compensant le déficit en dopamine. Il existe différents recours médicamenteux :

- **Les précurseurs de la dopamine : la L-DOPA** (L-DOPA/carbidopa : SINEMET® et ses génériques ou DUODOPA®, L-DOPA / bensérazide : MODOPAR® et ses génériques, L-DOPA / entacapone / carbidopa : STALEVO® et ses génériques)
- **Les agonistes dopaminergiques :**
 - Agoniste dopaminergique oral dérivé de l'ergot de seigle : bromocriptine (PARLODEL® et ses génériques)
 - Agonistes dopaminergiques oraux non dérivés de l'ergot de seigle : ropinirole (REQUIP® et ses génériques), pramipexole (SIFROL® et ses génériques), piribédil (TRIVASTAL® et ses génériques)
 - Agoniste dopaminergique utilisé par voie transdermique : rotigotine (NEUPRO®)
 - Agoniste dopaminergique utilisé par voie SC : apomorphine (APOKINON®, DOPACEPTIN® et ses génériques)
- **Les inhibiteurs de la dégradation de la L-DOPA et de la dopamine**
 - Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (ICOMT) : entacapone (COMTAN® et ses génériques) et tolcapone (TASMAR®).
 - Les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase-B (IMAO-B) : sélégiline (DEPRENYL® et ses génériques) et rasagiline (AZILECT® et ses génériques)
- **Les anticholinergiques :** bipéridène chlorhydrate (AKINETON®), trihexyphénidyle chlorhydrate (ARTANE® et PARKINANE LP®), tropatépine chlorhydrate (LEPTICUR®).
- **L'amantadine** (MANTADIX®) (10) (26) (41) (42) (44) (57) (58)

Le mode d'action et les effets indésirables principaux de ces médicaments sont mentionnés dans l'Annexe 1. La prise en charge du patient lors de la phase d'initiation du traitement est décrite dans le Logigramme 3 et le Tableau 8.

Maladie de Parkinson : initiation du traitement



Logigramme 3 : Logigramme de l'initiation du traitement recommandé (41)

Tableau 8 : Complément d'informations du Logigramme 3 (41)

N°	Explications
1	<p>Le traitement initial doit être mis en place par un neurologue. Il est indispensable que les informations suivantes soient connues par le malade et son entourage :</p> <ul style="list-style-type: none"> - mécanismes et symptômes de la maladie, - traitement médicamenteux (posologie, contre-indications, effets indésirables...), conséquences de l'arrêt soudain d'un médicament antiparkinsonien (syndrome équivalent à celui d'un syndrome malin des neuroleptiques ou bien akinésie aigue) - possibilité d'une prise en charge non médicamenteuse en plus du traitement médicamenteux : association de patients, kinésithérapie, ergothérapie, orthophonie... (voir l'annexe 2). <p>Le médecin généraliste doit s'assurer du suivi et de l'organisation de la rééducation du patient ainsi que veiller à ce que les complications non motrices de la pathologie soient gérées.</p>
2	<p>Le traitement est mis en place en fonction de l'âge du patient. Dans le cas de la forme typique de la maladie de Parkinson, le patient est considéré comme un sujet jeune avant l'âge de 65 ans. Les IMAO-B et les agonistes dopaminergiques sont prescrits comme traitement initial en première intention chez ces patients afin retarder la prise de Lévodopa, le but étant de retarder la survenue des complications motrices secondaires liées à la L-DOPA (dyskinésies et fluctuations motrices). Même si les médicaments à base de L-DOPA demeurent le traitement avec le meilleur rapport bénéfice/risque, ils donnent plus précocement des dyskinésies que les agonistes dopaminergiques directs. C'est pour cela que ce traitement n'est pas fréquemment prescrit en première intention chez les sujets jeunes.</p>
3	<p>Lors de la mise en place d'un traitement à base de L-DOPA ou d'agonistes dopaminergiques, la posologie introduite est augmentée de manière croissante. Concernant les agoniste dopaminergiques, le but de cette augmentation posologique croissante est d'obtenir la dose maximale efficace avec une tolérance acceptable. Quant à la L-DOPA, l'augmentation posologique est réalisée jusqu'à obtenir la dose minimale efficace avec des prises reparties de manière optimale pendant la journée, le but étant d'assurer une efficacité continue de l'effet thérapeutique de la L-DOPA.</p>
4	<p>Lorsque les symptômes sont peu gênants durant le stade initial de la maladie, les IMAO-B peuvent être introduits en monothérapie</p>
5	<p>Lorsqu'une intolérance à l'agoniste dopaminergique direct est mise en évidence (ex : somnolence diurne importante ou bien hypotension sévère), le médecin procède à un changement d'agoniste. Lorsque des effets indésirables dangereux surviennent (ex : trouble de contrôle des impulsions, hallucinations...), la prise d'agoniste dopaminergique est arrêtée et c'est la L-DOPA qui est prescrite à sa place.</p>
6	<p>Lorsqu'il y a intolérance au second agoniste dopaminergique, l'agoniste est gardé à la posologie maximale efficace et tolérée, combiné à la Lévodopa.</p>

Les symptômes autres que les symptômes moteurs peuvent être soulagés par des traitements spécifiques (résumés dans l'Annexe 2).

II.1.5.2. Evolution de la pathologie et du traitement

Suite à la mise en place du traitement initial, l'évolution de la maladie de Parkinson est variable selon les patients. L'évolution de la pathologie est suivie grâce à des outils de mesure, le plus utilisé étant le « Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale » (MDS-UPDRS).(59) Pour résumer l'évolution de la maladie, on peut distinguer 4 étapes qui s'articulent comme suit :

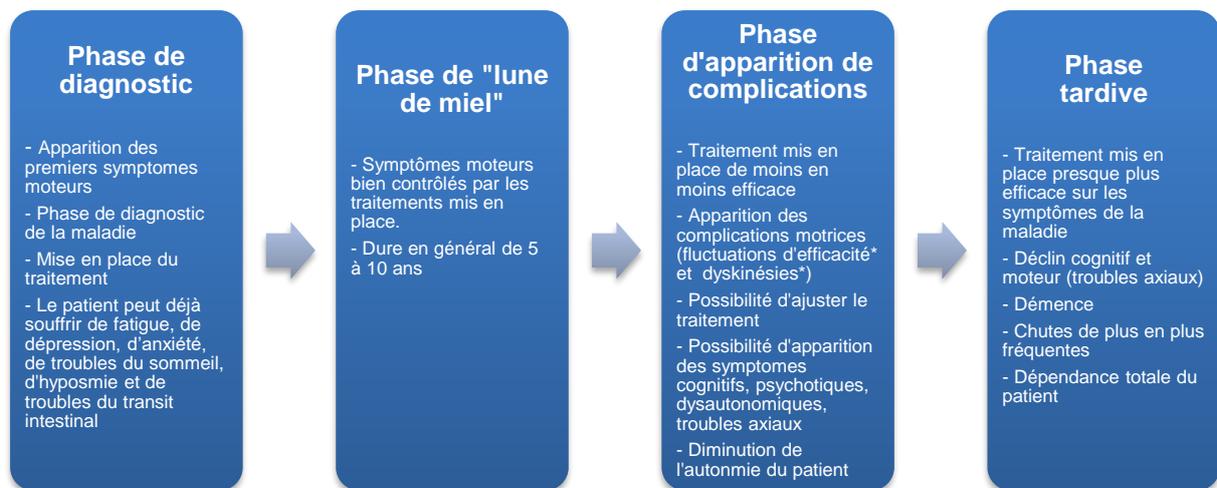


Figure 17 : Evolution de la maladie de Parkinson (10)

A cause de la dégénérescence des neurones dopaminergiques, les symptômes s'aggravent au fur et à mesure de l'évolution de la pathologie, la maîtrise des symptômes moteurs est de plus en plus complexe. En effet, la dopathérapie par voie orale est de moins en moins efficace : l'aptitude du cerveau à transformer la L-DOPA en dopamine et à stocker la dopamine diminue, laissant apparaître les complications motrices. (27) (60)

***Les fluctuations motrices d'efficacité :**

Les fluctuations motrices d'efficacité correspondent à une réapparition ou aggravation des symptômes parkinsoniens à distance des prises du traitement dopaminergique. En effet, dans la majorité des cas, la durée des effets thérapeutiques sur les symptômes moteurs diminue au fil des années de traitement. Cette diminution progressive de la durée d'action de lévodopa est due au déclin progressif de l'aptitude à la transformer en dopamine et à la stocker dans le cerveau. Ces fluctuations d'efficacité apparaissent lorsque la dose de dopamine est trop faible dans l'organisme (voir Schéma 4). (10) (27) (41) (60)

Elles se manifestent sous forme :

- **d'akinésie de fin de dose** survenant ou s'aggravant avant la prochaine prise médicamenteuse,
- **de fluctuations matinales et nocturnes** : tôt le matin ou pendant la nuit, le patient souffre de crampes, de difficultés à bouger dans le lit, de lenteur des mouvements en raison de l'éloignement de la prise médicamenteuse ayant eu lieu la veille.
- **de phénomène « on/off »** : le patient souffre d'une alternance entre une phase de bien-être dépourvue de symptômes parkinsoniens (phases « on ») et une phase de symptômes parkinsoniens sévères pouvant aller jusqu'au blocage (phases « off »). (10) (27) (41) (60)

La fréquence, la durée et la sévérité des phases « off » augmentent au fur et à mesure de l'évolution de la maladie impliquant la diminution de l'efficacité de la dopathérapie par voie orale. (10) (27) (41) (60)

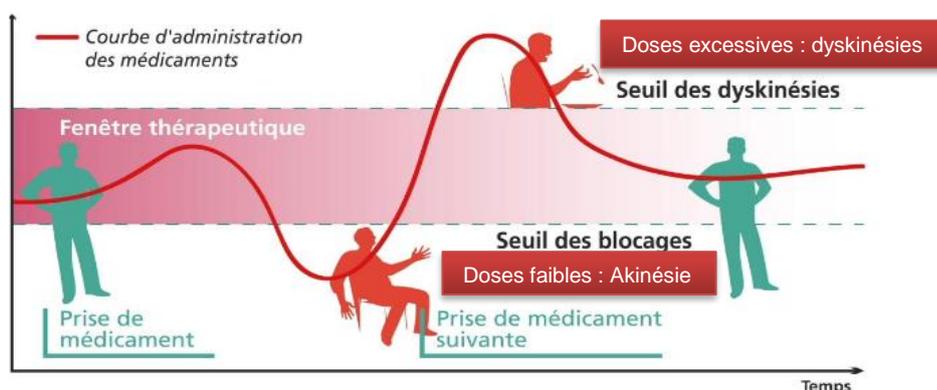
*Les dyskinésies :

Elles se manifestent par des mouvements involontaires anormaux pouvant être choréiques, dystoniques, plus ou moins rapides et brutaux. C'est un effet indésirable du traitement dopaminergique au long cours. L'intensité de ces dyskinésies varie en fonction de la concentration de L-DOPA dans le sang. Elle fluctue donc tout au long de la journée. Les dyskinésies se manifestent lorsque la concentration en dopamine est excessive (voir Schéma 4).

Elles peuvent apparaître :

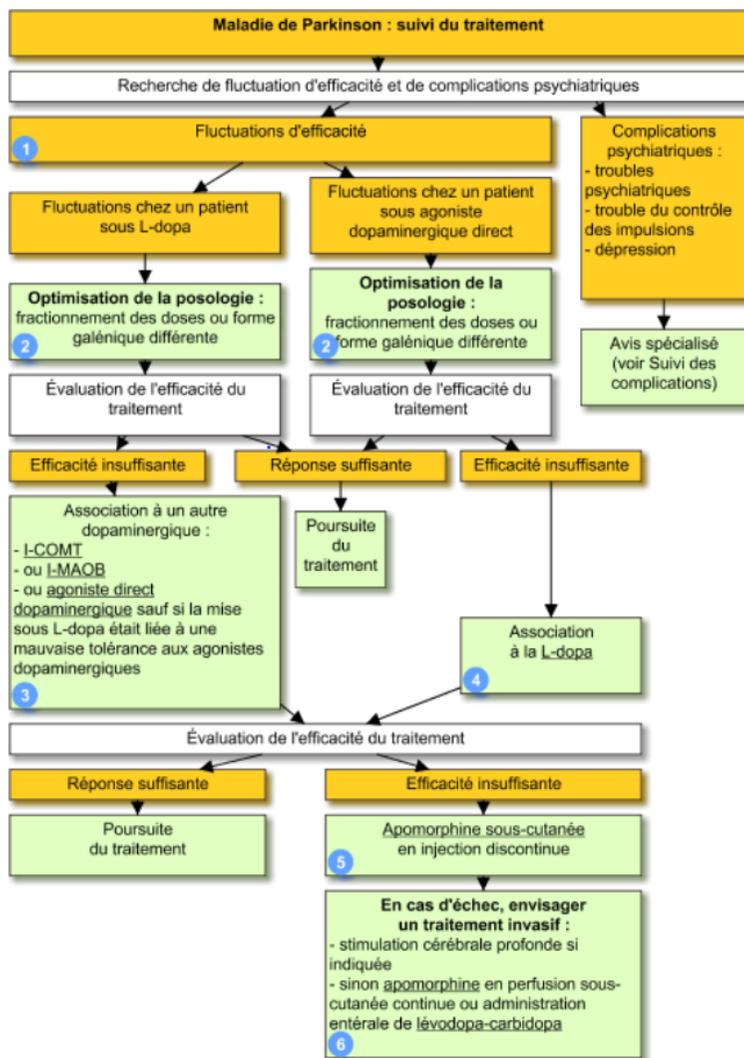
- lorsque la concentration de L-DOPA dans le sang est maximale : **dyskinésies de pic de dose** appelées aussi **dyskinésies de milieu de dose**,
- en début de dose (**dyskinésies de début de dose**), de courte durée mettant en évidence le début de l'efficacité de la L-DOPA,
- en fin de dose (**dyskinésie de fin de dose**) mettant cette fois-ci en évidence la fin de l'efficacité du traitement : dyskinésies biphasiques. (10) (27) (41) (60)

La fréquence, la durée et la sévérité des dyskinésies augmentent au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. (10) (27) (41) (60)



Des complications peuvent apparaître (complications motrices et non motrices avec notamment des troubles du contrôle des impulsions, phénomène de dépendance, aggravation de la dépression, hallucinations...). La prise en charge prise du patient lors de la phase de suivi du traitement est décrite dans le Logigramme 4 et le Tableau 9. (10) (41) (60)

Maladie de Parkinson : suivi du traitement



Logigramme 4 : Logigramme de suivi du traitement recommandé (41)

Tableau 9 : Complément d'informations du Logigramme 4 (41)

N°	Explications
1	Dans la majorité des cas, l'efficacité des effets thérapeutiques sur les symptômes moteurs diminue au fil des années d'évolution de la maladie et après des années de traitement dopaminergique. Cette diminution d'efficacité donne lieu de complications motrices : fluctuations motrices d'efficacité et dyskinésies (voir paragraphe ci-dessus) pouvant rendre difficile la prise en charge de ces fluctuations d'efficacité, les ajustements posologiques pouvant les aggraver.
2	Lorsque des fluctuations d'efficacité sont mises en évidence chez un patient sous L-DOPA ou sous agoniste dopaminergique direct, la posologie peut être ajustée : <ul style="list-style-type: none"> - en fractionnant les doses (diminution de la posologie unitaire en augmentant la fréquence des prises diminuant ainsi le risque d'apparition des fluctuations motrices de fin de dose et les phénomènes on-off même si la dose totale quotidienne demeure similaire) et/ou - en ayant recours à différentes formes galéniques pour les agonistes dopaminergiques (à libération prolongée et transdermique) et pour la L-dopa (à libération prolongée et buvable)
3	Lorsque l'efficacité de la L-DOPA seule est jugée insuffisante par le neurologue, ce dernier peut décider d'ajouter un autre dopaminergique (agoniste dopaminergique direct, ICOMT ou IMAO-B). Si l'association avec un autre dopaminergique est déjà mis en place et jugée inefficace, la posologie peut être réajustée.
4	L'ajout de la L-DOPA est recommandé lorsque : <ul style="list-style-type: none"> - l'agoniste dopaminergique procure une efficacité insuffisante - le patient est intolérant au traitement par agoniste dopaminergique nécessitant une diminution de la posologie
5	La prise d'apomorphine en administration SC discontinuée est prescrite dans le traitement des fluctuations brutales et sévères.
6	Lorsque l'efficacité du traitement par apomorphine administrée en discontinuée est jugée insuffisante ou inefficace, une stimulation cérébrale profonde (SCP) peut être envisagée. Si la SCP n'est pas envisageable, un traitement par administration intra-jéjunale (lévodopa-carbidopa) ou bien un traitement par apomorphine administrée en continu en SC peut être mis en place.

II.2. Syndromes parkinsoniens atypiques (SPA) ou syndromes parkinsoniens plus (SPP)

Les causes des SPA ou SPP ainsi que les symptômes caractéristiques associés sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Tableau 10 : Causes des SPA ou SPP et leurs symptômes caractéristiques associés.(41) (45) (62) (63) (64) (65) (67) (68)

Cause SPA	Physiopathologie	Symptômes caractéristiques
PSP	<ul style="list-style-type: none"> - La PSP correspond une accumulation anormale de la protéine TAU dans les neurones, responsable de leur dégénérescence : c'est une Tauopathie. - La dégénérescence impacte majoritairement le tronc cérébral (contrôlant les fonctions respiratoires, cardiaques et de déglutition) et les noyaux gris centraux. 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome parkinsonien asymétrique et axial - Troubles cognitifs précoces - Hypertonie musculaire du cou - Troubles précoces de l'équilibre et de la posture accompagnés de chutes - Troubles oculomoteurs : paralysie des mouvements oculaires de haut en bas voire une incapacité totale à bouger les yeux au stade terminal de la maladie
AMS	<ul style="list-style-type: none"> - Il existe deux types d'AMS : l'une à dominante cérébelleuse (AMS-C) et l'autre à dominante parkinsonienne (AMS-P) - L'AMS correspond à une accumulation anormale de la protéine α-synucléine dans le cytoplasme des cellules oligodendrogiales formant ainsi des inclusions cytoplasmiques dont la protéine est le composant majoritaire : c'est une α-synucléinopathie. - L'AMS résulte d'une dégénérescence des zones du cerveau impactées par cette accumulation anormale impliquant la voie dopaminergique nigro-striée et une atrophie des régions olivo-ponto-cérébelleuses. 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome parkinsonien asymétrique (possible chez l'AMS-C) et/ ou Syndrome cérébelleux (ataxie de membres et à la marche, dysarthrie cérébelleuse) - Troubles dysautonomiques précoces et sévères (hypotension orthostatique, troubles vésico-sphinctériens...) - Troubles précoces de l'équilibre et de la coordination accompagnés de chutes - Syndrome pyramidal possible - Aggravation plus rapide des symptômes que la maladie de Parkinson.
DCL	<ul style="list-style-type: none"> - La DCL correspond à une accumulation anormale de la protéine α-synucléine dans les neurones formant des inclusions neuronales appelées corps de LEWY dont cette protéine est le composant principal, entraînant la dégénérescence des neurones : c'est une α-synucléinopathie. - La dégénérescence peut se diffuser dans toutes les zones du cerveau (notamment le cortex, le tronc cérébral et le striatum). 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome parkinsonien asymétrique - Troubles cognitifs précoces et fluctuants - Hallucinations, délires et démence précoces - Hypersensibilité aux neuroleptiques se traduisant par une majoration du syndrome parkinsonien - La DCL comprend des symptômes de la maladie de Parkinson et de la maladie de Alzheimer, compliquant ainsi son diagnostic
DCB	<ul style="list-style-type: none"> - La DCB correspond à une accumulation anormale de la protéine TAU dans les neurones entraînant ainsi leur dégénérescence : c'est une Tauopathie. - La dégénérescence impacte différentes zones du cerveau tel que le cortex et les noyaux gris centraux, d'où le terme « cortico-basale ». 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome parkinsonien asymétrique - Myoclonies / dystonies - Astéréognosie, apraxie, aphasie - Syndrome de la main étrangère

Le diagnostic de l'étiologie d'un syndrome parkinsonien atypique se base sur l'examen clinique (anamnèse et recherche de symptômes spécifiques caractéristiques des pathologies neurodégénératives autres que la maladie de Parkinson), l'évolution des symptômes ainsi que sur l'imagerie médicale. S'agissant de maladies neurodégénératives, il n'existe aucun traitement curatif ou susceptible d'en ralentir l'évolution. Le traitement est seulement symptomatique, médicamenteux et non médicamenteux.

II.3. Syndromes parkinsoniens secondaires (SPS)

Le diagnostic étiologique d'un SPS est basé sur l'examen clinique (anamnèse et recherche de symptômes spécifiques caractéristiques), l'évolution des symptômes, l'imagerie médicale ainsi que des analyses complémentaires spécifiques :

- dosage sanguin du toxique dans le diagnostic d'un SPS lié à une **exposition aux toxiques**,
- bilan biologique hépatique, bilan cuivrique, biopsie hépatique et examen oculaire (présence d'un anneau situé à la périphérie de l'iris appelé anneau de Kayser-Fleischer provoqué par l'accumulation de cuivre) dans le diagnostic de **maladie de Wilson**,
- bilan biologique (calcémie, parathormone, phosphatémie) dans le diagnostic d'une **hypoparathyroïdie**,
- bilan biologique et analyse du LCR dans le diagnostic d'une **tumeur cérébrale**,
- bilan biologique, analyse du LCR et biopsie cérébrale dans le diagnostic d'une **encéphalite**,
- analyse du LCR dans le diagnostic de **l'hydrocéphalie**. (10) (41) (62) (64) (69 - 74)

Les causes des SPS ainsi que les symptômes caractéristiques associés sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Tableau 11 : Causes des SPS et leurs symptômes caractéristiques associés (10) (41) (62) (64) (69 - 74)

Cause SPS	Physiopathologie	Symptômes caractéristiques	Traitement
SPS d'origine iatrogène	<ul style="list-style-type: none"> - Il correspond à une perturbation voire à un blocage de l'activité dopaminergique dans le cerveau par certains médicaments - Ce type de SP est déclenché principalement par : <ul style="list-style-type: none"> - les neuroleptiques typiques (ex : zuclophentixol, flupentixol chlorpromazine, halopéridol, pimozide), - les neuroleptiques atypiques (ex : amisulpride, rispéridone, zotépine, olanzapine, sertindole), - les neuroleptiques « cachés » (ex : buspirone, métopimazine, métopimazine, tiapride et plus rarement la dompéridone). Il est plus rarement provoqué par les antidépresseurs IRS, amiodarone, lithium, valproate de sodium, inhibiteurs calciques, méthylidopa anticholinestérasiques, trimétazidine. 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome parkinsonien majoritairement symétrique - Tremblement d'action ou postural dans la majorité des cas - Dyskinésies possibles 	Diminution ou arrêt du traitement médicamenteux ayant induit le syndrome parkinsonien (si possible)
SPS liés à une exposition aux toxiques	<ul style="list-style-type: none"> - Il correspond à une perturbation, voire à un blocage de l'activité dopaminergique par divers toxiques tels que le manganèse, le méthanol, le monoxyde de carbone et les métaux lourds (plomb, mercure) - Des lésions irréversibles des noyaux gris centraux sont possibles 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome parkinsonien majoritairement symétrique - Symptômes spécifiques en fonction du toxique 	Arrêt de l'exposition au toxique Traitement spécifique éventuel

Cause SPS	Physiopathologie	Symptômes caractéristiques	Traitement
Maladie de Wilson	<ul style="list-style-type: none"> - C'est une pathologie autosomique récessive impliquant la mutation du gène ATPB7 (chromosome 13) responsable d'un déficit fonctionnel du transporteur ATPB7 qui permet de transporter le cuivre dans le foie. Son déficit ne permet plus au cuivre d'être excrété dans la bile - Elle implique donc une accumulation excessive de cuivre libre dans le foie dans un premier temps puis dans des zones extra-hépatiques telles que le cerveau, lorsque les capacités de stockage du foie sont dépassées. 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome parkinsonien - Tremblements intentionnels et posturaux - Atteinte hépatique - Syndrome cérébelleux - Rire sardonique - Changement de comportement (Variation des symptômes en fonction des zones impactées)	<ul style="list-style-type: none"> - Chélateurs du cuivre tels que : <ul style="list-style-type: none"> - la trientine, - la pénicillamine - L'acétate de zinc - Possibilité de transplantation hépatique
Hypoparathyroïdie	<ul style="list-style-type: none"> - L'hypoparathyroïdie correspond à un déficit en PTH entraînant une hypocalcémie et hyperphosphatémie - L'une des complications de la pathologie est la calcification de certains organes dont le cerveau et plus particulièrement la calcification des noyaux gris centraux compromettant ainsi leur bon fonctionnement 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome parkinsonien - Crampes - Crises de tétanie - Troubles du comportement, de la concentration et de la mémoire - Troubles cardiaques 	<ul style="list-style-type: none"> - Gluconate de calcium - Calcium - Vitamine D
SPS d'origine vasculaire	<ul style="list-style-type: none"> - Il correspond à des lésions des noyaux gris centraux (multiples atteintes vasculaires) associés à des lésions de la substance blanche. 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome parkinsonien symétrique prédominant aux membres inférieurs - Troubles de la marche (freezing) et instabilité posturale précoces - Atteinte cognitive précoce 	Traitements symptomatiques
Tumeur cérébrale	<ul style="list-style-type: none"> - La tumeur proche des ganglions de la base compromet la fonctionnalité de ces derniers. 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome parkinsonien asymétrique (les tumeurs cérébrales se situant proche des noyaux gris centraux peuvent entraîner un héli-syndrome parkinsonien) 	Traitement antitumoral
Encéphalite	<ul style="list-style-type: none"> - C'est une infection cérébrale entraînant un œdème et une inflammation du cerveau (cervelet, noyaux gris centraux, tronc cérébral, hémisphères cérébraux) pouvant s'étendre à la moelle épinière. - Elle engendre généralement des lésions neuronales voire une nécrose cérébrale hémorragique dans le pire des cas (ex : grippe espagnole et HSV traité tardivement/non traité). 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome parkinsonien - Fièvre - Syndrome confusionnel - Céphalées - Convulsions / état de mal épileptique 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de l'infection (ex : Acyclovir) - Traitement symptomatique
Traumatismes cérébraux	<ul style="list-style-type: none"> - Ils peuvent impliquer des lésions neuronales, une hémorragie ou bien un œdème de certaines zones du cerveau. 	Les symptômes peuvent être différents en fonction de la zone impactée. Il est possible de retrouver : <ul style="list-style-type: none"> - syndrome parkinsonien réversible ou irréversible - pertes de connaissance - céphalées, vertiges - nausées, vomissements - pertes de la mémoire - pertes de l'équilibre - convulsions 	Traitement symptomatique
Hydrocéphalie à pression normale	<ul style="list-style-type: none"> - Cette pathologie correspond à une dilatation ventriculaire due à une accumulation de LCR dans les ventricules - La pression de LCR est normale (ou très peu élevée). 	<ul style="list-style-type: none"> - Instabilité posturale et troubles de la marche - Incontinence urinaire - Troubles cognitifs : troubles de mémoire, de la pensée, de l'attention, de la planification et organisation allant jusqu'à la démence 	Dérivation chirurgicale (shunt ventriculo-péritonéal)

III. Utilisation de l'apomorphine dans le traitement antiparkinsonien

Selon la classification ATC, l'apomorphine destinée au traitement antiparkinsonien est classée de la manière suivante :

- N : Système nerveux
- 04 : Antiparkinsoniens
- B : Dopaminergiques
- C : Agonistes dopaminergiques
- 7 : Apomorphine

Le code ATC de cette molécule est donc N04BC7. (75)

III.1. Présentation des formes pharmaceutiques et des modes d'administration disponibles sur le marché

Actuellement, les spécialités à base d'apomorphine chlorhydrate disponibles sur le marché sont l'APOKINON® du Laboratoire Aguetant et le DOPACEPTIN® du Laboratoire Ever Neuro Pharma. Plusieurs génériques existent. (76 - 84)

Tableau 12 : Dosage, forme et présentation des spécialités à base d'apomorphine (76 - 84)

Médicament	Dosage	Forme et présentation	Mode d'administration
APOKINON®	5 mg/mL	Solution injectable en ampoule de 10 mL ou en cartouche de 20 mL	SC en continu à l'aide d'une mini-pompe ou d'un pousse-seringue
	30 mg/3 mL	Solution injectable en cartouche de 3 mL	SC en discontinu à l'aide d'un stylo injecteur
DOPACEPTIN®	5 mg/mL	Solution injectable en flacon de 20 mL	SC en continu à l'aide d'une mini-pompe ou d'un pousse-seringue
	10 mg/mL	Solution injectable en cartouche de 3 mL	SC en discontinu à l'aide d'un stylo injecteur



*Photo 1 : APOKINON® 5 mg/mL,
Solution injectable d'apomorphine chlorhydrate
conditionnée en ampoule de 10 mL
(85)*



*Photo 2 : DOPACEPTIN® 5 mg/mL
Solution injectable d'apomorphine
chlorhydrate conditionnée en flacon de 20 mL
(86)*

La formulation des solutions médicamenteuses à base d'apomorphine nécessite l'utilisation d'un conservateur (métrasulfite de sodium) du fait de sa sensibilité à l'oxydation (voir partie « I.3.3. Sensibilité à l'oxydation »), d'un diluant (EPPI) et d'un excipient permettant d'ajuster le pH (Acide chlorhydrique, Hydroxyde de sodium, Chlorure de sodium).

L'apomorphine chlorhydrate peut actuellement être administrée par voie SC sous 3 modes d'administration différents :

- 1) Administration SC discontinue à l'aide d'un stylo injecteur
- 2) Administration SC continue à l'aide d'une mini-pompe
- 3) Administration SC continue à l'aide d'un pousse-seringue (76 - 84)

III.1.1. Administration sous-cutanée discontinue à l'aide d'un stylo injecteur

Le stylo injecteur pré-rempli permet une administration de solutions injectables d'apomorphine chlorhydrate.

Le but de l'utilisation de l'apomorphine à l'aide d'un injecteur pré-rempli est de favoriser l'autonomie du patient en facilitant l'injection de la posologie d'apomorphine prescrite par le médecin. La posologie définie par le médecin est réglable sur le stylo. La forme stylo est une forme multidose, permettant l'injection de plusieurs doses.

Les cartouches de la spécialité DOPACEPTIN® sont utilisées avec le stylo D-mine® (voir Schéma 5). Ce stylo n'est pas adapté pour les patients ayant besoin de posologies supérieures à 6 mg par injection. En effet, la dose maximale possible pour une injection est de 6 mg.

Les cartouches de la spécialité APOKINON® sont utilisées avec le stylo APOKINON® (voir Schéma 6). Le bouton doseur de ce stylo permettant de fixer la dose prescrite est gradué de 1 à 10. Une dose, pouvant aller de 1 mg à 10 mg, pourra donc être injectée avec ce stylo APOKINON®.(78) (80) (83) (84) (87)

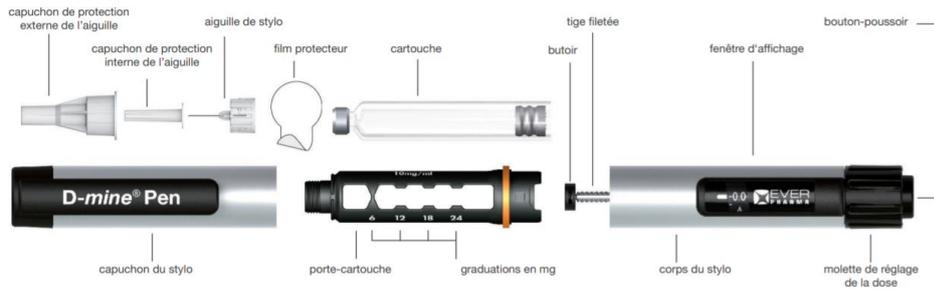


Schéma 5 : Stylo D-mine® (87)

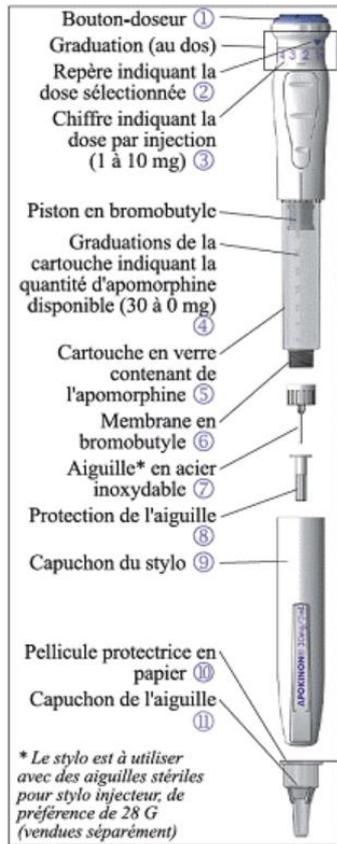


Schéma 6 : Stylo APOKINON® (83) (88)

Il est important que le patient et son entourage (au cas où le patient se retrouverait dans l'incapacité d'accomplir lui-même son injection) soient correctement informés des étapes à réaliser et des précautions à respecter en cas d'utilisation d'un stylo-prérempli. Le mode d'utilisation du stylo D-mine® est décrit dans l'annexe 3 et celui du stylo APOKINON® dans l'annexe 4, avec les étapes à suivre et les précautions à prendre pour la préparation du stylo, la réalisation de l'injection et après l'injection.

En général, la posologie quotidienne se situe entre 3 et 30 mg par jour sans dépasser 100 mg par jour avec une fréquence d'injection pouvant aller de 1 à 10 injections par jour si nécessaire, selon le patient. (78) (84)

III.1.2. Administration sous-cutanée continue à l'aide d'une mini-pompe

Les solutions injectables d'apomorphine chlorhydrate conditionnées en ampoule, flacon, cartouche, peuvent être administrées au patient par l'intermédiaire d'une mini-pompe. Le contenu du médicament est transféré dans le réservoir de la pompe. C'est une pompe portable sécurisée qui contrôle l'administration de l'apomorphine de manière automatique au cours de la journée. La pompe permet une administration continue d'apomorphine, ce qui correspond à une stimulation dopaminergique en continu. Ce moyen d'administration permet donc au patient de se situer dans la fenêtre thérapeutique (voir schéma 8) tout au long de la journée contrairement à un traitement dopaminergique administré en discontinu par voie orale correspondant à une stimulation dopaminergique discontinue (voir schéma 7). (81) (82) (89 - 94)

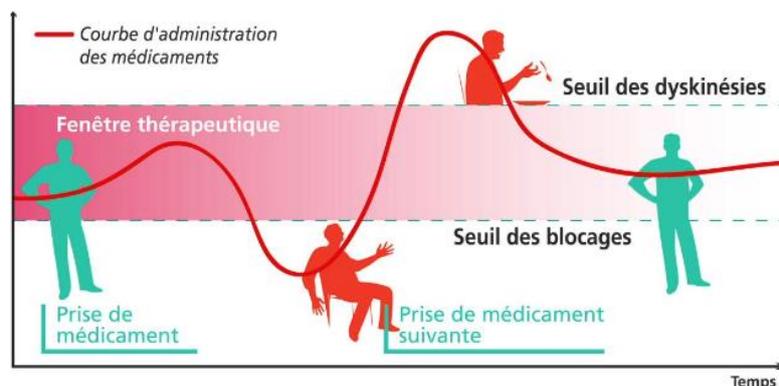


Schéma 7 : Administration du traitement dopaminergique discontinue par voie orale

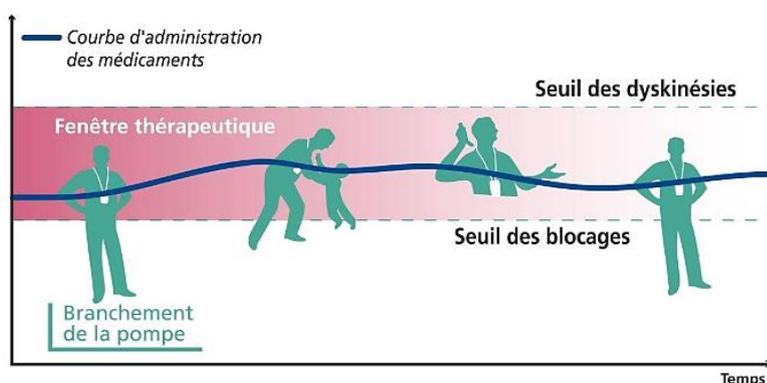


Schéma 8 : Administration du traitement par apomorphine continue grâce à l'utilisation d'une pompe (61)

Le médecin ou le patient peut également décider d'ajouter une dose ponctuelle supplémentaire (bolus) prééglée lors d'épisodes « off ». La pompe est donc un dispositif permettant une action rapide car l'effet a lieu généralement dans les dix minutes suivant l'administration du bolus. La première mise en place de la pompe au patient est réalisée en milieu hospitalier. Généralement, la pompe est mise en place le matin et enlevée avant le coucher. Cependant la pompe peut être conservée la nuit en adaptant la dose, selon la prescription du médecin. (81) (82) (89 - 95)

Des prestataires de santé existent pour former le patient et son entourage à l'utilisation de la pompe à apomorphine afin de favoriser le plus possible l'autonomie du patient. (91)

Des brochures détaillant les informations thérapeutiques ainsi que les étapes d'utilisation de la pompe sont données aux patients (voir les annexes 5 et 6). La pompe est située dans un étui porté au niveau de la ceinture ou autour du cou, reliée au patient via une tubulure et un cathéter dont l'aiguille se situe en SC comme décrit sur le Schéma 9. (81) (82) (89 - 95)

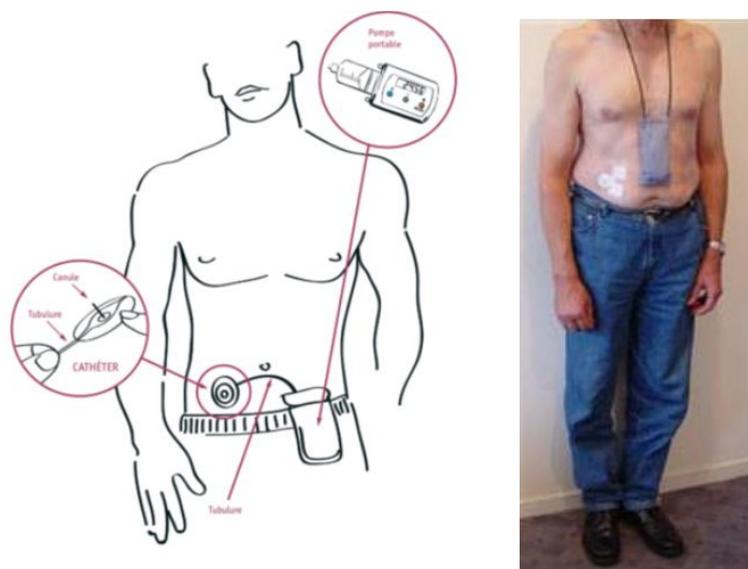


Schéma 9 : Représentation schématique de l'utilisation de la pompe.

Le réservoir de solution pour perfusion d'apomorphine vissé à la pompe, la pompe est reliée à une tubulure, elle-même reliée à un cathéter à aiguille SC (91) (95)

Les sites d'injection possibles sont les omoplates, les bras, l'abdomen et les cuisses (voir Schéma 10).

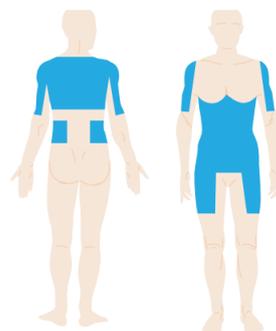


Schéma 10 : Les sites d'injection de l'apomorphine (92)

La solution pour perfusion d'APOKINON® conditionnée sous forme de cartouche est administrée au patient par l'intermédiaire d'une pompe. Les étapes à suivre et les précautions à prendre lors de l'utilisation des cartouches APOKINON® en vue d'une administration continue par l'intermédiaire d'une pompe sont disponibles dans l'annexe 5. (81)

A titre d'exemple, la pompe Crono Par® est utilisée pour administrer en continu par voie SC les solutions injectables d'apomorphine chlorhydrate (voir Schéma 11 et Photo 3). La pompe So-Connect, plus moderne, possède un écran tactile facilitant l'utilisation et le contrôle du dispositif de perfusion d'apomorphine avec un système de verrouillage de l'affichage des configurations et des paramètres favorisant la sécurité. Elle peut programmer des alarmes pour la prise des médicaments antiparkinsoniens par voie orale. Elle a la possibilité d'utiliser 3 réservoirs jetables (20 mL, 30 mL et 50 mL). Elle permet des changements de configuration des débits et des bolus pendant la perfusion et possède une connexion Bluetooth permettant la transmission de l'historique des données de perfusion. (voir Photo 3). (90) (93) (96)



Schéma 11 : Pompe Crono Par® avec ses accessoires (90)



Photo 3 : Pompe Crono Par® (à gauche) et pompe So Connect® (à droite) (90)

La spécialité DOPACEPTIN® 5 mg / mL peut être administrée en perfusion SC continue en utilisant la pompe Ever Pharma D-mine® (voir Schéma 12). Les étapes à suivre et les précautions à prendre pour préparer et utiliser la pompe sont mentionnées dans l'annexe 6. (77) (79) (94)



Schéma 12 : Pompe D-mine® Ever Pharma avec ses accessoires (94)

En général, la dose quotidienne est comprise entre 1 mg et 7 mg par heure avec une posologie maximale de 100 mg par jour à ne pas dépasser. (77) (82) (97)

III.1.3. Administration sous-cutanée continue à l'aide d'un pousse seringue

Les solutions injectables d'apomorphine chlorhydrate conditionnées en ampoule et en flacon peuvent être administrées au patient par l'intermédiaire d'un pousse seringue électrique (PSE) (voir Schéma 13). Le but de l'utilisation d'un PSE est d'assurer un débit de perfusion lent, précis et constant du médicament durant toute la durée d'administration en poussant le piston d'une seringue préalablement remplie de la solution injectable. Ce moyen d'administration permet donc au patient de se situer dans la fenêtre thérapeutique (voir Schéma 8) tout au long de la journée contrairement à un traitement dopaminergique administré en discontinu par voie orale qui correspond à une stimulation dopaminergique discontinue (voir Schéma 7). Une dose ponctuelle supplémentaire pour remédier à une phase de blocage peut être administrée. (61) (77) (79) (81) (82) (98) (99)

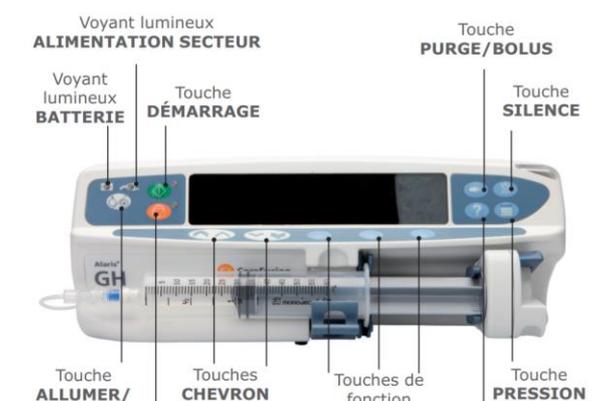


Schéma 13 : Pousse-seringue Alaris® GH (99)

Tout d'abord la seringue doit être chargée en solution de perfusion médicamenteuse, à partir des conditionnements de départ (flacon et ampoule). Une tubulure est ensuite connectée à la seringue pré-remplie. La seringue est ensuite positionnée dans le PSE. Des compléments d'informations sur la présentation d'un PSE ainsi que les étapes à suivre et les précautions à prendre pour préparer et utiliser la pompe sont disponibles dans l'annexe 7. L'installation et le suivi de l'administration par l'intermédiaire d'un pousse-seringue doivent être assurés par un professionnel de santé et ne permettent donc pas au patient d'être autonome dans la gestion de son traitement. (61) (98) (99)

En général, la dose quotidienne est comprise entre 1 mg et 7 mg par heure avec une posologie maximale de 100 mg par jour à ne pas dépasser. (77) (82) (97)

III.2. Indication de l'apomorphine chlorhydrate

L'apomorphine chlorhydrate est indiquée dans le traitement de la maladie de Parkinson afin de soulager les complications motrices qui apparaissent généralement à un stade avancé.

Elle est constamment administrée par voie SC. L'apomorphine ne doit en aucun cas être administrée par voie IV (voir partie « III.4. Propriétés pharmacocinétiques de l'apomorphine chlorhydrate administrée par voie sous-cutanée »).

L'administration SC discontinue de l'apomorphine chlorhydrate à l'aide d'un stylo injecteur est indiquée dans le traitement des fluctuations motrices brutales et sévères (phase de blocage du phénomène on-off) malgré un traitement antiparkinsonien par voie orale optimisé (voir Logigramme 4 et Tableau 9)

Si le contrôle des fluctuations motrices invalidantes n'est pas suffisant avec les injections intermittentes de bolus (administration SC discontinue à l'aide d'un stylo injecteur) ou bien si le patient nécessite des injections intermittentes trop fréquentes, le traitement peut s'orienter vers une administration SC continue de l'apomorphine chlorhydrate à l'aide d'un pousse-seringue ou d'une mini-pompe. Ce mode d'administration continu permet une diminution de la sévérité et de la fréquence d'apparition des fluctuations motrices d'efficacité tout au long de l'administration. Cependant, ce traitement par administration SC continue d'apomorphine chlorhydrate n'est prescrit seulement que si le patient a manifesté un bon effet en phase « on » durant la phase initiale du traitement. Les formes mini-pompe et pousse-seringue permettent aussi l'administration d'une dose ponctuelle supplémentaire pour remédier à une phase de blocage.

L'apomorphine chlorhydrate est aussi utilisée pour soulager les dyskinésies induites par la L-DOPA. Mais l'effet clinique direct de l'apomorphine sur les dyskinésies est controversé car la diminution des dyskinésies sous apomorphine pourrait ne provenir que de la diminution des doses de L-DOPA. (77- 84) (97) (100)

III.3. Modalités de prescription et mise en place du traitement

Dans le cadre du traitement de la maladie de Parkinson, l'apomorphine est prescrite initialement par un spécialiste (neurologue).

La mise en place du traitement commence par la détermination de la posologie optimale du patient qui est strictement individuelle. La posologie optimale est la posologie la plus faible entraînant une réponse clinique efficace sur une phase « off » en moins de 10 minutes.

La posologie optimale efficace individuelle est déterminée par titration en fonction de la réponse clinique du malade. Concernant les administrations par injection discontinue d'apomorphine (stylo injecteur pré-rempli), la posologie optimale est déterminée de la manière suivante :

- 1) Administration de 1 mg d'apomorphine (environ 15-20 microgrammes / kg) durant la phase « off » et surveillance de la réponse motrice du patient pendant une demi-heure
- 2) Si la réponse est insuffisante ou inefficace (pas de passage en phase « on » dans les dix minutes qui suivent l'administration), administration de 2 mg d'apomorphine SC et surveillance de la réponse motrice du patient pendant une demi-heure
- 3) Si la réponse n'est toujours pas efficace, augmentation des doses d'apomorphine par paliers de 1 mg jusqu'à observer une réponse clinique suffisante chez le patient, en espaçant deux administrations d'au minimum quarante minutes
- 4) Chez un même individu, une fois la posologie optimale trouvée, il n'est pas exclu, qu'en fonction du site d'administration, l'absorption puisse varier. A la mise en place du traitement, le patient est donc surveillé afin de vérifier sa réponse efficace au traitement. La posologie peut être ajustée en fonction de la réponse observée.

Concernant les perfusions continues (pompe ou pousse-seringue), la posologie optimale est déterminée de la manière suivante :

- 1) Utilisation d'une perfusion continue d'apomorphine au rythme de 0,2 mL par heure (soit 1 mg d'apomorphine par heure)
- 2) Augmentation de la dose administrée (en augmentant la vitesse de perfusion) au patient de manière progressive chaque jour jusqu'à observer un effet suffisant sur les fluctuations motrices. Cette augmentation progressive ne doit pas aller au-delà de 0,5 mg par heure. Des périodes de 4 heures sans administration doivent être respectées (l'utilisation de la perfusion 24 heures sur 24 est déconseillée).

L'administration d'apomorphine ne doit avoir lieu que dans le cas où le patient est éveillé. La dose optimale est propre à chaque patient. Elle peut être très différente d'un patient à l'autre. Une fois la dose optimale établie, elle ne varie pas ou très peu pour chacun des patients.

Une réévaluation du traitement par L-DOPA (seule ou en association) et par agoniste dopaminergique sera réalisée pour un ajustement des doses, variable d'un patient à l'autre.(41) (77) (78) (82) (84) (97)

III.4. Propriétés pharmacocinétiques de l'apomorphine chlorhydrate administrée par voie sous-cutanée

Dans cette partie, les propriétés pharmacocinétiques de l'apomorphine seront décrites dans le cas de l'administration SC actuellement utilisée.

III.4.1. Absorption et distribution

Suite à une **injection en SC**, grâce à son importante lipophilie, l'apomorphine est absorbée rapidement par les tissus SC de manière complète. Sa biodisponibilité SC est de 100%. Par voie orale, l'apomorphine subit l'effet du premier passage hépatique réduisant ainsi la biodisponibilité de l'apomorphine à moins de 4 %. La voie intraveineuse n'est pas utilisée du fait du risque de cristallisation de l'apomorphine dans le cathéter pouvant provoquer un thrombus. Actuellement, c'est donc la voie SC qui est utilisée pour administrer l'apomorphine. (12) (17)

La **diffusion** de l'apomorphine est **rapide** :

- elle se lie fortement (aux alentours de 90 % et en majorité à l'albumine) aux protéines plasmatiques, expliquant sa **diffusion rapide**.
- elle possède une **demi-vie de distribution** aux alentours de 5 minutes.
- elle traverse librement et rapidement la BHE car elle ne n'a pas besoin de transporteur pour diffuser (contrairement à la L-Dopa qui en a besoin). (17)

L'**absorption rapide et complète** ainsi que la **distribution rapide** de l'apomorphine permettent une manifestation rapide des effets cliniques (début des effets entre 2 et 12 minutes). (17) (77) (78) (82) (84) (97)

La concentration maximale plasmatique est atteinte entre 10 et 20 minutes et la concentration maximale dans le LCR est atteinte en 30 minutes environ. (101)

Il existe une **variabilité inter-individuelle** : la dose efficace, le délai d'apparition ainsi que la durée d'action de l'apomorphine sont différents en fonction du patient. Il existe aussi une **variabilité intra-individuelle** mais qui est cependant infime : il n'existe que très peu de variations pendant le traitement sous apomorphine, une fois la dose efficace individuelle atteinte. Cependant, il est important de noter que l'absorption de l'apomorphine varie notamment en fonction de la profondeur d'injection, de l'état de la peau (graisse, vascularisation et température de la peau, présence de lésions cutanées) et du site d'injection (moins bonne absorption dans la cuisse que dans la paroi abdominale). (12) (17)

III.4.2. Métabolisme et élimination

Le **métabolisme** ainsi que la **clairance** de l'apomorphine sont **rapides**. L'apomorphine a donc une **demi-vie d'élimination courte** (aux alentours de 33 - 34 minutes en moyenne). Les effets de cette molécule sont donc brefs, ils durent en moyenne entre 40 à 90 minutes. Le métabolisme de l'apomorphine chez l'humain reste mal connu. Mais les données actuelles mettent en évidence que l'apomorphine est majoritairement métabolisée par le foie sous forme

sulfonoconjuguée et glucuronoconjuguée, et excrétée rapidement dans l'urine. Les demi-vies d'élimination sont plus courtes pour les injections intermittentes. (17) (77) (78) (82) (84) (97)

III.5. Mode d'action de l'apomorphine sur la maladie de Parkinson

Contrairement à la dopamine, l'apomorphine n'a pas besoin d'être transformée en principe actif au sein des neurones dopaminergiques présynaptiques pour pouvoir exercer son effet d'agoniste dopaminergique. En effet, son mécanisme d'action se fait directement par fixation sur les récepteurs dopaminergiques. C'est un agoniste dopaminergique à spectre large et non sélectif. L'apomorphine peut donc se fixer et stimuler les 5 sous-types de récepteurs dopaminergiques (D1, D2, D3, D4, D5) et ce, avec plus ou moins d'affinité. (12) (17) (24).

L'apomorphine agit sur les récepteurs post-synaptiques de la voie nigro-striée. L'apomorphine stimule les récepteurs D1 et D2 du striatum, ce qui permet d'agir sur les mouvements moteurs anormaux et entrainer un effet antiparkinsonien. Cette stimulation permet de rétablir ou d'améliorer (en fonction de l'avancée de la maladie) l'activité dopaminergique nigro-striée, notamment en rétablissant ou en améliorant le fonctionnement de la voie directe et indirecte motrice, donc le contrôle de la motricité extrapyramidale. Cette amélioration diminue au fur et à mesure de l'avancée de la maladie du fait d'une dégénérescence de la voie nigro-striée de plus en plus importante. L'apomorphine rencontre de moins en moins de récepteurs dopaminergiques, devenant donc de moins en moins efficace pour finir par n'avoir plus aucun effet au stade terminal de la maladie. (12) (17) (24) (49) (77) (78) (82) (84) (97)

En plus d'une action sur les symptômes moteurs, l'apomorphine exerce aussi une amélioration de certains symptômes non moteurs (voir partie « IV. Analyse de l'efficacité et innocuité de l'apomorphine dans les syndromes parkinsoniens »). (102)

En plus de son action d'agoniste dopaminergique, l'apomorphine exerce une action sérotoninergique (agoniste et antagoniste en fonction des récepteurs), adrénergique et neuroprotectrice. Ces mécanismes d'action restent encore mal connus dans le cadre de la maladie de Parkinson. Mais, celle-ci étant une maladie impliquant une dégénérescence du système dopaminergique, sérotoninergique, noradrénergique et cholinergique, l'apomorphine est donc une molécule possédant un grand intérêt dans le traitement de cette maladie. (24)

III.6. Effets indésirables et leur prise en charge

Le patient doit être suivi afin de vérifier l'efficacité, la tolérance et l'observance du traitement (posologie, contre-indications, précautions à prendre, utilisation de la pompe ou stylo). Il faut bien préciser au patient qu'en cas d'oubli d'une dose, il ne doit jamais doubler la dose pour compenser la dose oubliée. La survenue d'effets indésirables inhabituels peut nécessiter une diminution des posologies voire un arrêt du traitement.

Le patient doit savoir qu'il ne doit jamais arrêter brutalement le traitement par apomorphine car, comme pour tout arrêt brutal des dopaminergiques, il risque un syndrome malin des neuroleptiques. (17) (76 - 84) (97) (100)

III.6.1. Effets indésirables au site d'injection

Les réactions au site d'injection telles que irritations, démangeaisons, érythèmes, ecchymoses, douleurs, nodules SC sont très fréquentes. Toutefois les nécroses et ulcérations au site d'injection restent peu fréquentes.



Photo 4 : Réactions au site d'injection de l'apomorphine (nécrose et ulcération) (103)

Pour prévenir les réactions au site d'injection, un changement de site est préconisé à chaque fois dans le cas d'une administration discontinue (stylo injectable pré-rempli) et toutes les 12 heures dans le cas d'une administration continue (mini-pompe et pousse-seringue). Des traitements permettant l'amélioration des effets indésirables cutanés sont utilisés tels que les ultrasons, les massages, l'application de patch de gel de silicone et de dermocorticoïdes.(76 - 84) (97) (100) (102)

III.6.2. Effets indésirables allergiques

Des réactions allergiques, anaphylactiques, de bronchospasmes peuvent survenir, notamment à cause de la présence de métrasulfite de sodium (excipient conservateur) présent dans la formulation des médicaments à base d'apomorphine. Mais cet effet indésirable reste rare (1 patient sur 1000). Comme pour tout médicament contenant du métrasulfite de sodium, l'apomorphine est contre-indiquée chez les patients allergiques aux sulfites(76 - 84) (97) (100) (102)

III.6.3. Effets indésirables psychiatriques

La prise d'apomorphine chlorhydrate peut entraîner des hallucinations et des troubles psychiques tels que les confusions. Des phases d'agressivité et d'agitation ainsi que des troubles du contrôle des impulsions peuvent aussi se manifester :

- addiction compulsive aux jeux,
- dépenses et achats compulsifs,
- hypersexualité /pulsions sexuelles incontrôlables
- prise de nourriture compulsive
- syndrome de dysrégulation dopaminergique (76 - 84) (97) (100) (102)

III.6.4. Effets indésirables gastro-intestinaux

Les nausées et les vomissements sont des effets indésirables observés fréquemment avec l'apomorphine. En stimulant les récepteurs dopaminergiques de l'*area postrema*, l'apomorphine provoque un effet émétique puissant. Un traitement à base de dompéridone est systématiquement mis en place (sauf contre-indication) afin de prévenir les nausées et vomissements induits fréquemment par l'apomorphine, pouvant entraîner un arrêt brutal de l'apomorphine par le patient lui-même. La dompéridone, antagoniste dopaminergique, exerce un effet antiémétique pouvant être donné chez un patient parkinsonien, d'autant plus que cette molécule ne traverse que difficilement la barrière hémato-encéphalique (voir la partie « Définitions »). L'effet antiémétique de la dompéridone proviendrait d'effets périphériques sur la motilité gastrique et d'une action antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques de la zone gâchette chémoréceptrice de l'*area postrema* (voir la partie « Définitions »). (76 - 84) (97) (100) (102) (104)

Des problèmes de constipation et d'hypersialorrhée peuvent survenir. (76 - 84) (97) (100) (102)

III.6.5. Effets indésirables vasculaires

Des cas d'hypotension orthostatique peuvent se manifester mais sont peu fréquemment observés. Pour prévenir l'hypotension orthostatique, le traitement par dompéridone est efficace. En outre, des mesures non pharmacologiques peuvent être prises, telles que les bas de contention, l'élévation des membres inférieurs, la surélévation de la tête de lit...(76 - 84) (97) (100) (102)

Un contrôle renforcé est nécessaire chez les patients :

- âgés,
- souffrant de maladies cardiovasculaires,
- sous médicaments vaso-actifs (ex : catécholamines, bêtabloquants, dérivés nitrés, vasoconstricteurs non catécholaminergiques) (105)

III.6.6. Effets indésirables cardiaques

L'apomorphine fait partie des médicaments torsadogènes, par augmentation du risque d'allongement de l'intervalle QT.

Une évaluation des antécédents cardiovasculaires et un ECG sont nécessaires avant la mise en place du traitement et en cours de traitement. L'apomorphine est contre-indiquée chez les patients présentant un syndrome du QT long et il est recommandé de ne pas l'associer avec des médicaments susceptibles de provoquer un allongement de l'intervalle QT.

Le risque de torsades de pointes est majoré par la prise associée de dompéridone. En effet, la dompéridone est aussi un médicament torsadogène. La prise de dompéridone doit être la plus courte possible. En fonction de la présence ou non de vomissements et/ou d'hypotension orthostatique, la prise de dompéridone doit être diminuée progressivement voire arrêtée totalement. (76 - 84)(97) (100) (102)

III.6.7. Effets indésirables neurologiques

L'apomorphine chlorhydrate peut aussi entraîner la survenue de troubles du système nerveux tels que la sédation, la somnolence, des vertiges, des accès de sommeil (fréquents) En cas d'apparition de cet effet chez un patient, la conduite de véhicules est contre-indiquée. Des cas de dyskinésies pendant les phases « on » ont été observées (peu fréquentes). La dompéridone peut aussi avoir des effets positifs sur la somnolence.

Des cas de syncopes, de céphalées et de bâillements ont également été observés durant le traitement à l'apomorphine. (76 -84) (97) (100) (102)

III.6.8. Effets indésirables hématologiques

L'apomorphine peut rarement entraîner :

- anémie hémolytique
- thrombocytopénie
- éosinophilie

Une surveillance de la NFS est recommandée pour prévenir et/ou surveiller les troubles hématologiques ainsi qu'un test de Coombs en cas d'anémie. (76 - 84) (97) (100) (102)

III.6.9. Effets indésirables généraux

Des cas d'asthénie, d'hyperhidrose, de gonflements des jambes, doigts ou pieds ont été rapportés. (76 -84) (84) (97) (100) (102)

III.7. Surdosage

Le surdosage d'apomorphine peut se manifester par des vomissements incoercibles, une bradycardie, des difficultés respiratoires, une hypotension artérielle et une somnolence excessive. Actuellement, il n'y a pas d'antidote connu de l'apomorphine. Donc, en cas de surdosage, seuls les symptômes de surdosage pourront être traités :

- la bradycardie par l'atropine
- la dépression respiratoire par la naloxone
- les vomissements excessifs par la dompéridone
- l'hypotension par la mise en place de mesures adéquates telles que la mise de bas compressifs, l'élévation des membres inférieurs...(77) (78) (82) (84) (97)

III.8. Contre-indications

L'apomorphine est contre indiquée :

- chez les patients de moins de 18 ans
- en cas d'hypersensibilité à l'apomorphine ou aux excipients
- en cas de troubles neuropsychiatriques (psychoses, démences, hallucinations, délires), car susceptible de majorer les troubles neuropsychiatriques
- dépression respiratoire
- insuffisance hépatique
- syndrome du QT long
 - chez les patients ne répondant pas à la L-DOPA et présentant des dystonies ou dyskinesies sévères malgré une administration de L-DOPA. (76 - 84)

De plus, il existe aussi des contre-indications médicamenteuses (voir partie III.9. Interactions médicamenteuses).

III.9. Interactions médicamenteuses

Les associations contre-indiquées, déconseillées et à prendre en compte avec l'apomorphine sont mentionnées dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Associations avec l'apomorphine chlorhydrate contre-indiquées, déconseillées et à prendre en compte (24) (76 - 84)

Produits	Effets	Association
Antagonistes des récepteurs 5-HT3 (ex : ondansétron, granisétron...)	Risque d'hypotension orthostatique grave et même de perte de conscience	Contre indiquée
Neuroleptiques antiémétiques passant la barrière hémato-encéphalique	Au niveau central, antagonisme réciproque de l'apomorphine et des neuroleptiques antiémétiques passant la barrière hémato-encéphalique. Il faut donc mettre en place un traitement antiémétique avec des médicaments qui ne possèdent pas d'effets extra-pyramidaux tel que la dompéridone.	Contre indiquée
Neuroleptiques antipsychotiques (sauf la clozapine)	Antagonisme réciproque entre l'apomorphine (agoniste dopaminergique) et les neuroleptiques antipsychotiques antagonistes dopaminergiques (sauf clozapine). L'apomorphine peut aggraver les troubles psychotiques.	Association déconseillée
Alcool (excipient de certains médicaments ou boisson)	L'effet sédatif de l'apomorphine est majoré	Association déconseillée
Tétrabenazine	Antagonisme réciproque entre l'apomorphine (agoniste dopaminergique) et la tétrabenazine	Association déconseillée
Médicaments augmentant l'intervalle QT (torsadogène)	Augmentation du risque d'apparition de torsades de pointes (conséquences de l'augmentation de l'intervalle QT).	Association déconseillée
Médicaments avec des effets sédatifs	La dépression centrale est majorée.	Association à prendre en compte
Dapoxétine	Cette association peut entraîner une augmentation des effets indésirables (syncopes, vertiges, malaises...)	Association à prendre en compte

IV. Analyse de l'efficacité et innocuité de l'apomorphine dans les syndromes parkinsoniens

C'est en mars 1995 que le laboratoire AGUETTANT obtient pour la première fois l'AMM de l'apomorphine. Cette dernière est commercialisée sous le nom « APOKINON® », sous la forme de solution injectable en stylo pré-rempli avec le dosage 30 mg / 3 mL. (75) L'apomorphine est utilisée dans le traitement des fluctuations motrices invalidantes chez les parkinsoniens à un stade avancé comme en témoignent les nombreuses études évaluant l'**efficacité** et l'**innocuité** de l'apomorphine dans cette indication.

IV.1. Efficacité et innocuité de l'apomorphine dans la maladie de Parkinson

IV.1.1. Efficacité de l'apomorphine en polythérapie indiquée dans le traitement de la maladie de Parkinson avancée

IV.1.1.1. Efficacité de l'administration discontinuée d'apomorphine

Plusieurs études ouvertes ont évalué l'efficacité de l'apomorphine administrée en discontinu dans la maladie de Parkinson avancée.

La revue de la littérature réalisée par **Chen** et **Obering** (2005) porte sur l'efficacité clinique et la tolérance des injections SC intermittentes d'apomorphine dans la gestion de « secours » des fluctuations motrices associées à la maladie de Parkinson avancée à partir des études publiées entre 1966 et juillet 2005. Cette revue montre que les injections SC intermittentes d'apomorphine permettent une gestion rapide et efficace des phases « off » avec une amélioration des symptômes moteurs similaire à la L-DOPA. Le délai moyen de l'apparition de l'effet était d'environ 20 minutes avec une durée moyenne d'effet bénéfique de 1 heure 40 minutes. La dose d'apomorphine était entre 2 et 6 mg. Les effets indésirables les plus fréquents (se manifestant chez ≥ 20 % des patients) étaient : une somnolence, des dyskinésies, des réactions au site d'injection, des vertiges, une rhinorrhée, des bâillements, des nausées et des vomissements. Cette revue met en évidence une efficacité de l'apomorphine dans la maladie de Parkinson à un stade avancé (voir Tableau 14).(106)

Tableau 14 : Résumé de données d'études ouvertes évaluant l'efficacité des injections intermittentes d'apomorphine comme traitement de secours des phases « off » chez des patients parkinsoniens extraites de la revue « A Review of Intermittent Subcutaneous Apomorphine Injections for the Rescue Management of Motor Fluctuations Associated with Advanced Parkinson's Disease » de Chen et Obering. (106)

Table II. Summary of open-label studies of the efficacy of intermittent subcutaneous apomorphine (apo) injections as rescue from “off” episodes in patients with Parkinson’s disease.

Study	No. of Patients Receiving Intermittent Apo	Duration, Mean	Mean Apo Dose per Injection*/ Mean Daily Dose, mg	Delay of Onset, Mean (and/or Range), min	Duration of Effect, Mean (and/or Range), min	Daily Levodopa Dose Before and After Administration of Apo, Mean, mg/d			Daily “Off” Time		
						Before	After	Difference	Before	After	Absolute Difference
Stibe et al ⁹	8	NR	NR	5–15	40–90	775	NR	NR	6 h	2.7 h	3.3 h†
Kempster et al ¹⁷	14	1 dose	2/2	7.9 (3–14)	56 (30–80)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Pollak et al ²⁰	6	6 mo	2.25/9‡	NR	NR	635	NR	-15%	4.7 h	1.7 h	3 h†
Poewe et al ²¹	7	Up to 6 mo	4.7/NR	5–15	90–150	1430	NR	NS	4.9 h	1.8 h	2.9 h†
Poewe et al ²²	17	7.2 mo	3.8/12.2	NR	NR	1013	936	-77	4.7 h	1.7 h	3 h†
Frankel et al ²³	30	13.5 mo	2.2/10.2	7.5 (3.5–12.5)	60 (20–120)	854	815	-39	6.9 h	2.9 h	4 h [§]
Hughes et al ²⁴	15	6 doses	3.4/NR	5–25	10–107	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hughes et al ²⁵	7	10 h	2.7/34.29	NR	36 (5–65)	940	940	0	NR	NR	NR
Hughes et al ²⁶	49	27 mo	2–5/11.7	NR	NR	900	839	-61	6.2 h	3.6 h	2.6 h†
Deffond et al ²⁷	7	7.7 mo	4.1/13.1	14 (5–20)	NR	NR	NR	NR	40% of waking day	18% of waking day	22% of waking day [¶]
Gervason et al ²⁸	10	2 d	81 µg/kg/NR	12.3 (6–23)	61.9 (28–87)	645	645	0	NR	NR	NR
Pietz et al ²⁹	24	22 mo	1.9/9.7	10 (3–30)	47.5 (25–90)	825	1050	+225	50.0% of waking day	29.5% of waking day	20.5% of waking day [¶]
Hardie et al ³⁰	8	2–5 d	1/NR	6	>60	NR	NR	NR	NR	NR	NR

NR = not reported or result could not be derived from available data; NS = nonsignificant.
 *Unit of measure is mg, unless otherwise reported.
 †Statistical comparison not reported.
 ‡Mean of 4 apo injections daily (2.25 mg/dose x 4 doses/d = 9 mg/d).
 §P < 0.02.
 ||Mean of 12.7 apo injections over 10 hours (2.7 mg/dose x 12.7 doses/10 h = 34.29 mg/10 h).
 ¶As recorded by staff during an 8-hour period each day.

Jenner et Katzenschlager (2016) ont analysé les données d'études en double aveugle réalisées de 1970 à 2008, apportant la preuve de l'efficacité rapide des injections intermittentes d'apomorphine sur les phases « off » soudaines dans la maladie de Parkinson. (voir Tableau 15). (101)

Tableau 15 : Résumé des données d'études en double aveugle évaluant l'efficacité des injections intermittentes d'apomorphine dans le traitement de la maladie de Parkinson extraites de l'article « Apomorphine - pharmacological properties and clinical trials in Parkinson's disease » de Jenner et Katzenschlager (2016) (101)

Table 2
Data from double-blind studies evaluating intermittent apomorphine injection for the treatment of PD.

	Study design	Injection dose	Efficacy findings
Cotzias et al., 1970	<ul style="list-style-type: none"> • Double-blind, placebo controlled, crossover study • 6 of 15 patients had PD 	0.25–2 mg	<ul style="list-style-type: none"> • 5 of 6 PD patients showed a rapid improvement ($\geq 20\%$ improvement) in neurologic examination
Van Laar et al., 1993	<ul style="list-style-type: none"> • Randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study • N = 5 	Mean 2.7 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Significant positive effect of apomorphine vs. placebo assessed using the CPDS ($p = 0.001$). • Latency of onset: 7.3 min • Duration of response: 96 min
Ostergaard et al., 1995	<ul style="list-style-type: none"> • Double blind, placebo controlled study • N = 22 	Mean 3.4 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Mean daily duration of OFF periods reduced by 58% vs. placebo ($p < 0.001$) • Severity of OFF was also significantly reduced
Merello et al., 1997	<ul style="list-style-type: none"> • Double-blind, active comparator (dispersible 3 mg levodopa/benserazide) crossover study • N = 12 		<ul style="list-style-type: none"> • Mean \pm SE latency to effect (assessed using a modified WRS) was 8.08 ± 3.0 with apomorphine vs 26.8 ± 12.7 with dispersible levodopa • Mean \pm SE duration of effect was 56.6 ± 13.6 with apomorphine vs 97.0 ± 35.8 with dispersible levodopa
Dewey et al., 2001	<ul style="list-style-type: none"> • Randomized, double-blind, placebo-controlled, 2- phase study • N = 29 	Mean 5.4 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Phase 1: Mean UPDRS motor scores reduced by 62% with apomorphine vs. 1% with placebo. • Phase 2: Apomorphine aborted 95% of 'off' state events vs. 23% with placebo
Pfeiffer et al., 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Randomized, double-blind, placebo-controlled, 4- arm study • N = 62 	Typically effective dose (TED) or TED +2 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Significantly greater improvement in mean UPDRS motor scores was seen with pooled apomorphine groups versus pooled placebo groups 20 min after administration (-24.2 vs. -7.4; $p < 0.0001$) • The difference was also significant at 10 min ($p < 0.0001$) • Significant difference vs placebo in WSST at 7.5 min ($p = 0.02$)
Pahwa et al., 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Dose-escalation study with randomized, double-blind, placebo-controlled crossover evaluation of a single dose • N = 56 	4-10 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Significant improvement in UPDRS motor scores with 4 mg apomorphine vs placebo at 20 min ($p = 0.0002$), 40 min ($p < 0.0001$) and 90 min ($p = 0.0229$). • Significant dose-response was seen at 20 min ($p < 0.0001$), 40 min ($p < 0.0001$) and 90 min ($p = 0.0049$) post-dose.
Stacy and Silver 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Double-blind, placebo-controlled, crossover study • N = 17 	Mean 3.91 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Significant reduction in UPDRS motor scores at 20 min by a mean of 20.0 points with apomorphine vs 3.0 with placebo ($P < 0.0001$)

CPDS: Columbia Parkinson's Disease Score; TED: typically effective dose; UPDRS Unified Parkinson's Disease Rating Scale; WRS: Webster Rating Score; WSST Webster Step Seconds Test.

Entre 2001 et 2007, des essais pivot randomisés et contrôlés placebo ont été réalisés aux Etats-Unis afin de juger de l'efficacité des injections intermittentes d'apomorphine.

Le premier essai, **AP0202 (Dewey et al, 2001)**, a été réalisé en double aveugle, contrôlé par placebo, randomisé et prospectif. Les patients inclus dans l'étude étaient atteints de maladie de Parkinson avancée, ils ne prenaient pas d'apomorphine avant le début de l'étude et comptaient au moins 2 heures d'épisodes « OFF » par jour malgré un traitement par voie orale optimisé. L'essai comportait deux phases. La première phase, réalisée à l'hôpital, a permis de déterminer la dose d'apomorphine thérapeutique efficace et de mettre en évidence un effet similaire à celui de la lévodopa. La réponse motrice des patients a dans un premier temps été évaluée sous lévodopa. Les doses d'apomorphine et de placebo ont été augmentées progressivement tout en évaluant le score UPDRS-III moteur. L'apomorphine a été initiée à 2 mg et les doses ont été augmentées par paliers jusqu'à obtenir une amélioration du score UPDRS-III moteur correspondant au moins à 90 % de la réponse enregistrée sous lévodopa. Cette dose était considérée comme la dose optimale d'apomorphine. Cette étude a été l'une des premières à mettre en évidence l'importance de la titration individuelle ainsi que la dose optimale propre à chaque patient. L'apomorphine administrée aux doses optimales a entraîné une diminution moyenne de 62 % du score UPDRS-III moteur, 20 minutes en moyenne après l'administration montrant ainsi que l'apomorphine peut avoir un effet sur les scores UPDRS-III moteur similaire à celui de la lévodopa/carbidopa. En effet, une réduction de 65% en moyenne de ces scores a été observée environ 60 minutes après l'administration de lévodopa/carbidopa. La deuxième phase s'est déroulée sur 4 semaines en ambulatoire, le but étant d'évaluer l'efficacité de l'apomorphine administrée en discontinu sur la diminution des temps en phase « off » par rapport au placebo. Le traitement par apomorphine intermittente a diminué de 95 % les épisodes « off » avec une réduction moyenne de la durée de ces épisodes de 2,0 h contre une diminution de 23 % avec le placebo avec un effet négligeable sur la durée de ces épisodes.(12) (101)

Deux autres études, les essais **APO301 (Pahwa et al, 2007)** et **APO302 (Pfeiffer et al, 2007)**, ont ensuite été réalisées afin d'évaluer l'efficacité continue des injections intermittentes d'apomorphine. L'étude APO301 a mis en évidence l'effet plus important de l'apomorphine sur les scores UPDRS-III moteur par rapport au placebo à 10, 20 et 60 minutes après l'administration. L'étude APO302 a démontré que l'ajout de 2 mg d'apomorphine à la dose habituelle n'avait aucun impact significatif sur les scores moteurs UPDRS, suggérant que les doses étaient optimales. L'étude a été effectuée sur 62 patients nécessitant au moins 2 injections d'apomorphine par jour pour soulager les épisodes « off » présents malgré un traitement oral optimisé. Il a été mis en évidence que l'apomorphine permettait une amélioration significative de la mobilité des patients dès 7,5 minutes, persistant pendant au minimum 40 minutes. (12) (101)

L'étude APO303 est une étude ouverte contrôlée par placebo ayant inclu 56 patients parkinsoniens fluctuants. Elle a confirmé l'amélioration significative de la fonction motrice avec diminution des scores UPDRS-III moteur sous apomorphine par rapport au placebo. Ces améliorations significatives se sont maintenues à 40 et à 90 minutes. Les effets les plus importants sur les scores UPDRS-III moteur par l'apomorphine ont été observés à 20 et 40 minutes après l'administration. Cette étude a mis en évidence que les améliorations de la fonction motrice étaient liées à la dose. Cependant, l'étude suggère qu'une fois la dose

optimale du patient trouvée, il n'y a pas d'avantage supplémentaire à augmenter la dose. (12) (101)

Une étude multicentrique récente de phase IV : **AM-IMPAKT** a apporté des preuves supplémentaires de l'efficacité des injections intermittentes d'apomorphine. Cette étude a évalué l'effet des injections intermittentes d'apomorphine chez les parkinsoniens atteints d'akinésie matinale prolongée malgré un traitement matinal de lévodopa et a mis en évidence une diminution moyenne d'environ 37 min du délai avant le passage en phase « on ». (12) (101)

IV.1.1.2. Efficacité de l'administration continue d'apomorphine

Depuis les années 1988, des études ouvertes ont évalué l'efficacité de l'apomorphine, administrée en perfusion SC continue dans la maladie de Parkinson avancée.

La majorité des études ont mis en évidence une diminution importante du temps passé en phase « off » avec des données cohérentes d'une étude à l'autre. Le tableau 16 montre une diminution moyenne du temps passé en phase off de 59,3%. Cependant, les résultats de l'effet de l'apomorphine sur les dyskinésies sont variables selon les études. Le tableau 16 montre que d'une étude à l'autre, le résultat de l'efficacité de l'apomorphine sur les dyskinésies est très différent allant de l'absence de changement à une amélioration des dyskinésies de 65 %. Cette différence de résultats dépendrait en partie de la capacité du patient à réduire les doses des dopaminergiques oraux à l'origine des dyskinésies. En effet, la réduction des dyskinésies est plus importante chez les patients capables de diminuer considérablement ou d'arrêter leur traitement dopaminergique oral. (101)

Tableau 16 : Résumé des données d'études ouvertes évaluant l'efficacité de la perfusion continue d'apomorphine dans le traitement de la maladie de Parkinson extraites de l'article « Apomorphine - pharmacological properties and clinical trials in Parkinson's disease » de P. Jenner et R.Katzenschlager (2016) (101)

Table 3

Data from open-label studies evaluating continuous apomorphine infusion for the treatment of PD.

Study/year	N	Follow up period (months)	Daily time in OFF (%)	Dyskinesia intensity (%)
Stibe et al., 1988	11	8	- 62	
Chaudhuri et al., 1988	7	11	- 85	- 45
Frankel et al., 1990	25	22	- 55	
Pollak et al., 1990	9	10	- 67	- 20
Hughes et al., 1993	22	36	- 59	
Stocchi et al., 1993	10	12	- 58	- 40
Poewe et al., 1993	18	20	- 58	
Kreczy-Kleedorfer et al., 1993	14	26	- 77	
Gancher et al., 1995	6	3	- 58	
Colzi et al., 1998	19	35	- 72	- 65
Pietz et al., 1998	25	44	- 50	- 14
Wenning et al., 1999	16	57	- 55	
Stocchi et al., 2001	30	60		
Kanovsky et al., 2002	12	24	- 80	
Manson et al., 2002	64	34	- 49	- 64
Di Rosa et al., 2003	12	12	- 40	- 37
Morgante et al., 2004	12	24	- 60	- 48
Tyne et al., 2004	80	25		
Katzenschlager et al., 2005	12	6	- 38	- 44
De Gaspari et al., 2006	13	12	- 51	No change
Garcia-Ruiz et al., 2008	82	20	- 80	- 32
Martinez-Martin et al., 2011	17	6	- 65	
Antonini et al., 2011	12	60	- 49	No change
Drapier et al., 2012	23	12	- 36	

Table reproduced with permission from Ref. [85].

En 2019, **Azharuddin et al** ont réalisé une méta-analyse de 7 essais randomisés contrôlés publiés entre janvier 2000 et janvier 2019 afin de juger de l'efficacité et de l'innocuité de l'apomorphine administrée en SC par rapport à un placebo, chez 312 parkinsoniens. Cette méta-analyse n'a mis en évidence aucune amélioration significative du score UPDRS total, du score UPDRS III, du score PDQ8 et de la qualité de vie. Cependant, l'analyse de la sensibilité a fait ressortir un effet significatif de l'apomorphine sur le score UPDRS par rapport au placebo, dans 2 études. Une étude a aussi relevé une réduction du temps passé en phase « off » chez les parkinsoniens sous apomorphine comparé au placebo. Des études supplémentaires de suivi à long terme s'avèreraient donc nécessaires pour confirmer ces conclusions. (107)

En 2016, **Borgemeester et al** ont publié une étude rétrospective de l'efficacité et de l'innocuité à long terme de la perfusion d'apomorphine continue sur les symptômes moteurs et non moteurs de 125 patients avec complications motrices - fluctuations motrices et dyskinésies - malgré un traitement oral optimisé (âge moyen : 65,8 +/- 9,8 ans, ancienneté de la maladie de Parkinson : 11,9 +/- 5,7 ans).

La posologie quotidienne moyenne d'apomorphine quotidienne était d'environ 66 +/- 30 mg sur une durée de 16,6 +/- 3,2 h/jour en moyenne.

L'étude a mis en évidence que :

- la dose quotidienne équivalente de lévodopa (DQEL) a **diminué d'environ 20 %**
- la perfusion continue d'apomorphine SC a donné des **effets bénéfiques sur les complications motrices** : fluctuations motrices et dyskinésies; plus la diminution des DQEL était importante, meilleur était le résultat sur les complication motrices.
- l'effet indésirable induit par l'apomorphine le plus fréquemment rencontré est l'apparition de **nodules cutanés** (50% des patients). D'autres effets indésirables ont été signalés : survenue ou aggravation d'hallucinations visuelles, œdèmes périphériques, hypotension orthostatique, nausées et vomissements, hyperventilation, tachycardie et anémie hémolytique (par ordre décroissant de fréquence).
- les trois-quarts des patients ont arrêté le traitement par perfusion d'apomorphine dans les quatre premières années, les causes principales de l'arrêt étant la réduction de l'effet thérapeutique dans la majorité des cas et la survenue d'effets indésirables.
- sur les 38 patients souffrant d'hallucinations visuelles au début de l'étude, 14 patients, ont connu sur le long terme une **diminution considérable des hallucinations visuelles** sous perfusion continue d'apomorphine SC; 9 patients ont connu une diminution moins importante et 3 patients ont eu une majoration de ce symptôme.
- le poids des patients n'a pas significativement changé et la PA a diminué sur le long terme
- sur les 34 patients souffrant de troubles du sommeil nocturne au début de l'étude, 11 ont connu une amélioration importante, 7 n'ont eu que peu d'amélioration et 2 n'ont eu aucune amélioration mais aucun n'a connu d'aggravation de ces troubles (effet rapporté sur 20 patients).

Pour conclure, cette étude a mis en évidence que l'apomorphine est un traitement efficace dans la maladie de Parkinson avancée avec un effet positif sur le long terme. Malgré cet effet bénéfique, 75% des patients ont arrêté le traitement dans les quatre ans, notamment à cause d'une diminution de l'efficacité du traitement au fur et à mesure de l'avancée de la maladie. La perfusion continue d'apomorphine en SC peut donc être prescrite aux patients présentant des

hallucinations visuelles si elle est associée à une diminution des agonistes dopaminergiques oraux et un traitement optimisé par clozapine ou inhibiteurs de l'acétylcholine estérase. 52 % des patients parkinsoniens avec troubles du sommeil ont eu une amélioration de leur sommeil suite à l'instauration de l'apomorphine SC administrée en continu. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés ont été les nodules cutanés. (108)

En 2017, **Sesar et al** ont publié une étude sur 10 ans (2006 à 2016) de l'efficacité et de l'innocuité à long terme (durée moyenne du traitement : 26,3 mois) de la perfusion d'apomorphine continue sur 230 patients parkinsoniens à un stade avancé (âge moyen : 66,8 +/- 9,3 ans (36 - 85), ancienneté de la maladie de Parkinson : 13 +/- 6,6 ans (1 - 38), 121 femmes / 109 hommes). La dose d'apomorphine administrée était de 4,6 +/- 1,4 mg/h (1 - 7,5). Le traitement était indiqué chez les patients ne pouvant prétendre à la SCP, attendant l'intervention pour l'initiation d'une SCP, ayant fait l'objet d'un retrait temporaire du dispositif de la SCP (infection, kyste, œdème...), ayant refusé une SCP, ayant un résultat sous optimal de la SCP ou une diminution de la réponse de la SCP. Cependant, ont été exclus de l'étude les patients avec des psychoses sévères, des dyskinésies invalidantes, une démence avancée, une hypotension orthostatique symptomatique et des troubles importants du contrôle des impulsions. Au début de l'étude, 132 patients étaient traités par apomorphine depuis plus d'un an. (109)

137 patients ont abandonné le traitement par apomorphine dont 82 au bout d'un an de traitement. Les causes de ces abandons ont été :

- les effets secondaires (16,1%),
- la décision du patient (10,9 %)
- le décès du patient, non lié au traitement par apomorphine (10,0%)
- l'instauration d'une SCP (7,8 %)
- la diminution ou absence d'effet de l'apomorphine (7,0%)
- l'absence de soutien des proches (3,5%)
- l'échec de la sélection des patients (2,6 %)
- le manque d'observance (0,9 %)
- l'AVC (0,9%) (109)

Un groupe de patients était toujours sous apomorphine en juin 2016 (fin de l'étude) et comptait 93 patients (52 femmes et 41 hommes, âge moyen au début du traitement par apomorphine : 67,3 +/- 8,3 ans (45,0 - 81,0), ancienneté de la maladie de Parkinson : 14,2 +/- 6,3 ans (5,0 - 32,0)). Pour ce groupe, la durée du traitement par apomorphine a été de 40,0 +/- 33,7 mois en moyenne (1,0 - 124,0) avec une dose d'apomorphine de 4,9 +/- 1,4 mg/h (2,0 - 7,0) et une administration quotidienne d'apomorphine de 78,0 +/- 27,8 mg (28,0 - 141,9) sur 16,3 +/- 3,2 h/j (12,0 - 23,0). Cette étude a mis en évidence chez ce groupe de patients :

- une diminution significative du temps passé en phase « off » d'en moyenne 4,2 h et cette diminution n'a pas changé en fonction de la durée de traitement sous apomorphine
- aucune différence significative des scores de l'UPDRS II et III, sans prendre en compte le paramètre de durée du traitement sous apomorphine
- une amélioration significative des scores UPDRS II et III de l'apomorphine sur le long terme (paramètre de durée du traitement pris en compte), cependant, ces scores s'aggravent au fil du temps (en moyenne après 39,8 mois).

- une diminution significative de la dose de lévodopa après la mise en place du traitement par apomorphine
- aucun impact significatif sur les dyskinésies et l'équilibre après traitement par apomorphine
- une aggravation significative du déclin cognitif débutant en moyenne après 15 mois de traitement par apomorphine
- une aggravation significative des hallucinations débutant en moyenne après 39,8 mois de traitement par apomorphine
- une absence d'impact significatif de l'apomorphine sur les troubles du contrôle des impulsions
- une apparition de nodules SC chez 22,6 % des patients, une hypotension orthostatique chez 15,0 % d'entre eux, des nausées dans 9,7 % des cas, une somnolence chez 2,1 % des patients et un état confusionnel chez 1,1 % des cas (109)

Pour conclure, après l'analyse de 10 ans de résultats, cette étude met en exergue que la perfusion continue d'apomorphine est une bonne option dans le traitement dans la maladie de Parkinson avancée. L'apomorphine permet une réduction importante du temps passé en phase « off ». Cet effet favorable est maintenu dans le temps. L'amélioration de certains troubles du contrôle des impulsions proviendrait de la diminution significative des dopaminergiques oraux. Les améliorations sous apomorphine se sont maintenues dans le temps mais globalement les symptômes finissent par s'aggraver. L'apomorphine ne semble pas aggraver les dyskinésies, les hallucinations et le déclin cognitif. En effet, l'aggravation cognitive et des hallucinations au bout d'un certain temps de traitement proviendrait plus de l'aggravation de la maladie plutôt que de l'apomorphine elle-même. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés étaient les nodules cutanés bien que la sévérité et la fréquence des nodules aient beaucoup diminué lorsque des mesures adéquates ont été prises. Ils étaient gérables dans de nombreux cas par ajustage de la dose médicamenteuse. Cependant, 36,5 % des malades ont abandonné le traitement par apomorphine au bout de la première année. L'inconvénient de cette étude est qu'elle est rétrospective et que les symptômes moteurs et la qualité de vie n'ont pas été évalués. (109) (110)

Katzenschlager et al (2018) a écrit un rapport dans « The Lancet Neurology » sur l'essai TOLEDO en cours à ce moment-là, premier essai randomisé, en double aveugle, contrôlé placebo et multicentrique. L'objectif de cet essai était d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la sécurité de l'apomorphine en perfusion SC par rapport à un placebo chez des patients parkinsoniens avec des fluctuations motrices non contrôlées malgré un traitement médical optimisé. Cet essai comportait 2 phases :

- une phase sur 12 semaines en groupes parallèles contrôlés placebo en double aveugle
- une phase ouverte de 52 semaines (111)

Les patients ont reçu, soit une dose optimale individuelle quotidienne d'apomorphine (n=53) (comprise entre 3 et 8 mg/h avec une durée de perfusion en moyenne de 16 h/j durant la phase d'éveil) soit une perfusion de placebo (n=53). Les caractéristiques initiales de l'étude sont disponibles dans le tableau suivant. (111)

Tableau 17 : Caractéristiques initiales de l'étude (111)

	Groupe de patients recevant l'apomorphine (n= 53)	Groupe de patients recevant le placebo (n=53)
Age moyen (années)	63,6 +/- 9,3	63,0 +/- 8,3
Femmes	19	21
Hommes	34	32
Ancienneté de la maladie de parkinson (années)	11,8 +/- 5,6	10,6 +/- 4,3
Temps en phase « off » (h/j)	6,69 +/- 2,23	6.76 +/- 2.51
Temps « on » sans dyskinésies gênantes (h/j)	8,52 +/- 2,36	8.56 +/- 2,39
Score PDQ-8	32,67 +/- 15,03	31,01 +/- 12,66
Score MDS-UPDRS Partie III	30,6 +/- 13,65	28,02 +/- 15,25
Dose quotidienne de lévodopa (mg)	920,4 +/- 518,7	989, 0 +/- 461,4
Dose quotidienne équivalente de lévodopa (mg)	1485,5 +/- 702,6	1472,6 +/- 567,9

35 patients n'ont pas terminé les 12 semaines de l'étude (12 dans le groupe apomorphine et 23 dans le groupe placebo), la raison la plus fréquente de l'arrêt étant les effets indésirables dans le groupe de patients traité par apomorphine et le manque d'efficacité dans le groupe de patients recevant le placebo. (111)

D'après les résultats de l'essai à 12 semaines, résumés dans le tableau 18 :

- la diminution du temps passé en phase « off » est significativement plus importante chez les patients sous perfusion d'apomorphine que chez les patients recevant la perfusion de placebo (diminution d'1,89 h par jour de plus en moyenne).
- Comparé aux patients du groupe placebo, les patients du groupe sous apomorphine ont été 33,4 % plus nombreux à avoir eu une diminution du temps passé en phase « off » ≥ 2 h
- les scores PGIC ont été significativement meilleurs pour les patients dans le groupe apomorphine que dans le groupe placebo
- l'augmentation du temps passé sans dyskinésie gênante est significativement plus importante dans le groupe apomorphine que dans le groupe placebo (augmentation de de 2 h de plus par jour en moyenne sous apomorphine par rapport au placebo).
- la diminution de la dose équivalente de lévodopa orale a été significativement plus importante dans le groupe apomorphine que dans le groupe placebo.
- les scores PDQ-8 et MDS-UPDRS Partie III n'ont pas été significativement différents entre les 2 groupes, probablement du fait que les patients de l'étude recevaient déjà un traitement antiparkinsonien optimisé. (111)

Tableau 18 : Résultats de l'efficacité de l'apomorphine par rapport au placebo au bout de 12 semaines de traitement. Tableau extrait de l'essai TOLEDO de Katzenschlager et al (2018, « The Lancet Neurology ») (111)

	Apomorphine (n=53)	Placebo (n=53)	Treatment difference (95% CI)	p value
Primary outcome				
Off time (h per day)	-2.47 (3.70)	-0.58 (2.80)	-1.89 (-3.16 to -0.62)	0.0025
Secondary outcomes				
Number of patients with ≥ 2 h reduction in off time	33 (62%)	15 (29%)	33.4% (15.5 to 51.4)	0.0008
PGIC score	3.23 (1.42)	4.43 (1.10)	-1.20 (-1.71 to -0.69)	<0.0001
On time without troublesome dyskinesia (h per day)	2.77 (3.26)	0.80 (2.93)	1.97 (0.69 to 3.24)	0.0008
Oral levodopa dose (mg)	-207.8 (439.5)	-94.3 (273.4)	-113.5 (-262.3 to 35.2)	0.0615
Levodopa-equivalent dose (mg)	-492.1 (618.3)	-163.7 (367.5)	-328.5 (-535.2 to -121.7)	0.0014
MDS-UPDRS Part III motor scores during on periods	-3.42 (11.69)	-0.89 (9.73)	-2.52 (-7.53 to 2.48)	0.4642
PDQ-8 score	-0.06 (14.37)	2.40 (11.83)	-2.47 (-7.62 to 2.69)	0.3971
Data are n (%) or mean (SD) unless otherwise specified. PGIC=Patient Global Impression of Change. MDS-UPDRS=Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale. PDQ-8=8-item Parkinson's Disease Questionnaire.				
Table 2: Change between baseline and week 12 in efficacy outcomes (full analysis set)				

Durant l'étude, la perfusion d'apomorphine a été globalement bien tolérée. Les effets indésirables étaient légers ou modérés. Les plus fréquents étaient les réactions cutanées au site d'injection, les nausées, les vomissements et la somnolence. 93 % des patients ont eu au moins un effet indésirable lié au traitement par apomorphine contre 57 % lié au placebo. 6 patients du groupe sous apomorphine ont arrêté le traitement suite à un évènement indésirable : hypotension orthostatique sévère, résultats des tests hématologiques anormaux, hallucinations visuelles, érythème au site de perfusion, troubles de la marche modérés et infarctus du myocarde. Tous ces évènements indésirables sauf l'infarctus du myocarde ont été considérés comme provoqués par le traitement. Cependant à l'arrêt du traitement, les effets indésirables ont été réversibles. Il est important de noter que les effets indésirables pourraient aussi être en rapport avec les agonistes dopaminergiques oraux. (111)

L'article de **Katzenschlager et al** paru en 2021 rapporte les résultats de l'étude TOLEDO, deuxième phase de suivi comprise. Le but de la phase ouverte de 52 semaines était d'observer l'efficacité et l'innocuité de l'apomorphine pour les patients sur le long terme : 40 patients sous apomorphine et 44 sous placebo ont fait partie de cette phase (âge moyen de 64,3 +/- 8,2 ans, ancienneté de la maladie de Parkinson : 10,9 +/- 5,0 ans). La dose moyenne d'apomorphine était de 4,45 mg/h en moyenne (+/- 1,41). La diminution du temps quotidien passé en phase « off » s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude, après 64 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents sont restés les réactions cutanées aux sites d'injection, les nausées, vomissements et la somnolence. Les effets indésirables sont restés globalement légers ou modérés même si 14 patients ont arrêté l'étude en raison d'effets indésirables. A noter que tous les patients ont connu une diminution de la pression artérielle systolique avec 5 cas d'hypotension orthostatique signalés. (111) (112)

A la 64^{ème} semaine :

- le temps quotidien passé en phase « off » a diminué de 3,66 heures en moyenne
- le temps passé en phase « on » sans dyskinésie gênante a augmenté de 3,31 heures en moyenne
- la dose équivalente de lévodopa orale avait encore diminué jusqu'à atteindre une diminution de 542,5 mg en moyenne par rapport aux doses à J0
- la dose de lévodopa orale a diminué de 272,7 mg en moyenne par rapport à J0
- 75 % des patients ont noté une amélioration de leur état général selon le score PGIC (112)

L'étude TOLEDO a donc démontré l'innocuité du traitement par perfusion d'apomorphine administrée SC et son efficacité sur les fluctuations motrices persistantes malgré un traitement antiparkinsonien optimisé permettant en plus, une diminution du traitement antiparkinsonien oral. (111) (112)

IV.1.1.3. Etudes évaluant l'efficacité de l'apomorphine sur des symptômes ou critères spécifiques

IV.1.1.3.1. Hypokinésie nocturne

L'étude de **Bhidayasiri et al** (2016), a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité de l'administration nocturne d'apomorphine en perfusion SC sur l'hypokinésie nocturne à l'aide de capteurs nocturnes portables. Cette étude a été réalisée sur 10 patients parkinsoniens souffrant d'hypokinésie nocturne déjà sous traitement par apomorphine continue la journée, d'âge moyen 65,4 +/- 12,35 ans (4 hommes, 6 femmes, ancienneté moyenne de la maladie de Parkinson de 9,6 +/- 3,31 ans, stade Hoehn et Yahr (voir partie « Définitions ») de 3,25 +/- 0,72, dose équivalente totale de lévodopa par jour de 488,25 mg, dose équivalente totale de lévodopa nocturne de 125,2 mg). Les données concernant l'administration de l'apomorphine pendant l'étude sont mentionnées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 19 : Données d'administration de l'apomorphine chlorhydrate pendant l'étude

Mode d'administration	Continu en SC
Forme d'administration	Pompe à perfusion portable
Posologie d'apomorphine administrée la nuit (mg / nuit)	34,8 +/- 6,5
Posologie quotidienne d'apomorphine (mg)	80,41 +/- 20,77
Débit moyen (mg/h)	5,87 +/- 1,58
Durée de l'administration diurne (heures)	14,3 +/- 1,9
Durée de l'administration nocturne (heures)	6,3 +/- 1,2
Durée journalière sans apomorphine en heures (horaire)	4 (entre 4h00 et 8h00 du matin)
Durée d'utilisation de l'apomorphine (mois)	10,6 +/- 7,6

Les paramètres mesurés par le capteur nocturne sont les suivants :

- la rotation axiale des patients dans le lit (vitesse, durée, degré, accélération),
- les sorties du lit.



Photo 5 : Positionnement du capteur portable au niveau du sternum

Par rapport aux paramètres mesurés avant et après la mise en place de la perfusion d'apomorphine nocturne, plusieurs améliorations significatives ($p \leq 0,05$) ont été observées :

- augmentation du nombre de retournements
- augmentation de la vitesse de retournement
- augmentation de l'amplitude du retournement
- diminution du score PDSS-2
- diminution du sous-score axial de l'échelle UPDRS-3, en particulier sur l'instabilité posturale
- diminution du score NADCS corrélée aux sous-scores d'akinésie et de crampes mais pas de dystonie.

Cependant, la durée moyenne de sommeil n'a pas significativement augmenté. Le nombre de sorties du lit n'a pas significativement changé (en rapport avec la nycturie). L'accélération du retournement dans le lit n'a pas non plus été significativement modifiée.

L'effet indésirable le plus fréquent est l'apparition de nodules cutanés, cependant bien contrôlés (utilisation de boules de massage, changement des sites d'administration...). Sinon, aucun effet indésirable grave n'a été relevé.

Pour conclure, cette étude met donc en évidence l'efficacité de l'apomorphine administrée en perfusion SC la nuit sur l'hypokinésie nocturne.

Cependant, il s'agit d'une étude de court terme, ne permettant pas de dire si l'amélioration de l'hypokinésie nocturne est durable. L'apomorphine a été interrompue de 4h à 8h et il n'y a pas eu de polysomnographie simultanée. Les auteurs eux-mêmes, préconisent une étude d'efficacité à long terme sur un plus grand nombre de patients.(113)

IV.1.1.3.2. Hallucinations visuelles

Près d'un tiers des parkinsoniens avec des fluctuations motrices présentent des hallucinations visuelles. Après 20 ans d'évolution, environ 60 à 75 % souffrent de ce symptôme. Les possibilités thérapeutiques sont limitées car dans ce cas, les agonistes dopaminergiques ne sont pas recommandés du fait de l'induction ou de l'aggravation des symptômes neuropsychiatriques.

Van Laar et al (2010) se sont proposé d'évaluer l'action de l'apomorphine chez des patients parkinsoniens présentant des fluctuations motrices et des hallucinations visuelles préexistantes à toute administration d'apomorphine. Cette étude a porté sur 8 patients (âge moyen : 67 ans (57 - 76), ancienneté moyenne de la maladie de Parkinson : 13 ans (8 - 22)). Ces patients présentaient des fluctuations motrices et des hallucinations visuelles sévères malgré les traitements anticholinestérasiques et antipsychotiques. La dose moyenne d'apomorphine était de 5,2 mg/h (3,5 - 7,0). Le score NPI-Q s'est significativement amélioré dès la première semaine et cette amélioration s'est maintenue à la deuxième et à la sixième semaine. La diminution du score du NPI-Q provient uniquement de la réduction significative de la sévérité des hallucinations. Cet essai suggère donc une efficacité de l'apomorphine sur les hallucinations visuelles mais, ne portant que sur 8 patients, il ne permet pas de conclure définitivement. (114)

Cette activité antipsychotique de l'apomorphine proviendrait du fait que cette molécule possède un groupement pipéridine à potentiel antipsychotique permettant à la molécule d'exercer une action antagoniste sur le récepteur 5-HT_{2A}. (114) (115)

Cependant, des résultats contradictoires ont été mis en évidence concernant l'effet de l'apomorphine sur les hallucinations visuelles et cela proviendrait du stade clinique de la maladie de Parkinson. Il semblerait que l'apomorphine n'exacerbe pas les hallucinations préexistantes chez les patients parkinsoniens, contrairement aux agonistes dopaminergiques oraux. (114) (115)

L'absence d'aggravation des hallucinations visuelles par l'apomorphine et son effet bénéfique sur les symptômes neuropsychiatriques (principalement les hallucinations visuelles) ont aussi été rapportés dans la revue de **Borgemeester et al** de 2016. (115)

Pour confirmer ces résultats préliminaires, un essai thérapeutique est en cours (T. Van Laar), randomisé en double aveugle avec contrôle placebo, pour évaluer l'efficacité de la perfusion continue d'apomorphine par rapport au placebo, chez les patients avec des hallucinations insuffisamment contrôlées par la clozapine et les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. (116)

IV.1.1.3.3. Troubles du sommeil

Jusqu'à ces dernières années, il n'y avait pas beaucoup de données sur l'effet bénéfique de l'administration continue nocturne d'apomorphine SC sur les troubles du sommeil. Or, les troubles du sommeil, plus particulièrement l'insomnie, comptent parmi les symptômes non moteurs les plus fréquents, avec une prévalence entre 66% et 96 %. La plupart des patients se réveillent 2 à 5 fois par nuit, avec des périodes d'éveil de 30 à 40 % de la nuit. (117) Ceci est d'autant plus important qu'un sommeil profond de qualité peut ralentir la progression de la maladie de Parkinson.

En 1999, une première étude (118) avait suggéré l'efficacité de l'apomorphine administrée en continu en SC la nuit sur les troubles du sommeil mais chez seulement 6 patients parkinsoniens réfractaires au traitement oral conventionnel. Ces troubles du sommeil ont été évalués à l'aide d'un journal du sommeil tenu pendant le traitement standard, puis pendant la période de traitement par perfusion nocturne d'apomorphine en SC. L'administration de l'apomorphine permettait une réduction significative des réveils mais aussi des périodes d'hypokinésie nocturne, des douleurs, des dystonies et de la nycturie. (118)

L'efficacité de la perfusion nocturne d'apomorphine en SC a aussi été évaluée par l'étude APO-NIGHT (2016) (119), sur 17 patients atteints d'une maladie de Parkinson avancée déjà sous perfusion d'apomorphine pendant la journée et présentant des troubles du sommeil attestés par les échelles SCOPA-SLEEP et PDSS. La perfusion d'apomorphine a été prolongée pendant la nuit. La perfusion nocturne d'apomorphine en SC a permis des améliorations très significatives des échelles SCOPA-SLEEP et PDSS, se maintenant à 6 semaines, ainsi que de la somnolence diurne. Ce traitement a été bien toléré et sans aucun effet indésirable majeur. (119)

Plus récemment, en 2019, **Pieroni** (120) a étudié les effets de la perfusion nocturne d'apomorphine administrée en SC pendant 8 semaines sur les troubles du sommeil en comparant un groupe de patients parkinsoniens recevant de l'apomorphine (n=10) et un groupe de patients parkinsoniens recevant un placebo (n=10). Ce traitement a apporté une amélioration des scores MDS-UPDRS (I-II-III) significative par rapport au placebo. Cette étude réalisée avec polysomnographie met en évidence la restauration de la phase REM du sommeil (sommeil paradoxal). (120)

D'autres études sont actuellement encore en cours :

- L'étude POMPRENELLE : « Effect of an Apomorphine Pump on the Quality of Sleep in Parkinson's Disease Patients » (début de l'étude : 5 septembre 2016) : essai clinique évaluant l'effet de l'apomorphine administrée en pompe par rapport à l'absence de traitement sur la qualité du sommeil chez 15 patients parkinsoniens à l'aide du score PDSD-2 . Les résultats ne sont actuellement pas publiés (117)
- L'étude APOMORPHEE : « Effect of Continuous Apomorphine During the Night on Sleep Disorders in Insomniac Patients With Parkinson's Disease » (début de l'étude : 31 janvier 2018). L'objectif de cette étude est d'évaluer les effets de la perfusion nocturne d'apomorphine par rapport au placebo sur la qualité du sommeil chez des patients parkinsoniens insomniaques à l'aide du score PDSS-2. Cette étude porte sur 45 patients parkinsoniens (35 à 90 ans) avec fluctuations motrices et répondant aux

critères d'insomnie chronique du DSM-5 (2013) avec un indice de sévérité de l'insomnie supérieur à 15. Les résultats ne sont actuellement pas publiés (121)

IV.1.1.3.4. Camptocormie

Entre 3 et 17 % des malades atteints de la maladie de Parkinson présentent une camptocormie, ce qui est très impactant sur la vie quotidienne des patients. Le traitement antiparkinsonien classique reste peu ou sans effet sur la camptocormie contrairement aux symptômes moteurs.

L'étude de **Mensšiková** (2020) portant sur 11 patients (âge moyen au moment de l'apparition de la maladie : 60,8 ans, ancienneté de la maladie de Parkinson de 8,5 ans (4 - 16)) avec l'administration de 54,5 mg/j (40 - 70) d'apomorphine en moyenne rapporte une amélioration dès le premier mois et se poursuivant sur 6 mois, avec une amélioration du score d'inclinaison de 60 % en moyenne et qui se maintient à 24 mois.

Un seul échec est noté (absence totale d'effet à un an pour un patient, il s'est avéré que le patient en question a par la suite développé un tableau clinique d'une AMS-P).

La pathogénie des camptocormies est de plus en plus rapportée dans la maladie de Parkinson à une dystonie mettant en cause le récepteur D1 et serait donc susceptible d'être amélioré par la stimulation des récepteurs du striatum. (122)

IV.1.1.3.5. Qualité de vie

L'étude cohorte prospective, ouverte et observationnelle OPTIPUMP coordonnée par **Drapier et al** (2016) (123), a eu pour objectif d'étudier l'amélioration de la qualité de vie par l'apomorphine administrée par une pompe sur 142 patients (83 femmes et 59 hommes, âges moyen : 66,7 +/- 10,8 ans et délai depuis le diagnostic de la maladie : 11,6 +/- 5,4 ans) atteints de la maladie de Parkinson associée à des fluctuations motrices et/ou des phases d'inactivité invalidantes et /ou de dyskinésies non contrôlées par un traitement par voie orale optimisé. Parmi les 142 patients, 100 patients ont terminé l'étude jusqu'à l'évaluation effectuée à 6 mois. L'étude a mis en évidence une diminution significative de 24 % des doses quotidiennes de Lévodopa. A 6 mois de traitement par perfusion d'apomorphine, sur les 100 patients restants, cette étude a montré :

- une amélioration significative de la mobilité, du bien-être émotionnel, de la stigmatisation et de l'inconfort corporel
- une amélioration de leur état signalée par 73,4 % des patients (dont 48 % une amélioration forte et très forte) et une amélioration corroborée par leur neurologue à 71,7 % (dont 43 % forte et très forte) (123)

L'étude de **Meira et al (2021)** (124) a évalué l'effet à long terme (2 ans) de la perfusion d'apomorphine sur la qualité de vie chez 110 patients parkinsoniens (55 femmes et 55 hommes, âge moyen : 62,9 +/- 9,6 ans, ancienneté de la MP : 12 +/- 6,1 ans) à l'aide du PDQ-39. Sur ces 110 patients, 71 (âge moyen : 63 +/- 9,7 ans, ancienneté de la MP : 13 +/- 5,9 ans, 39 femmes et 32 hommes) ont poursuivi le traitement jusqu'à la fin de l'étude à 2 ans et 39 ont

arrêté le traitement avant. Sur les 71 patients arrivés au terme des 2 ans de suivi, 14 patients ont été exclus de l'étude (données incomplètes mais sans différence de caractéristiques initiales entre les patients exclus et ceux conservés dans l'étude). (124)

Sur les 57 patients restants, 42 patients ont eu une perfusion continue de 24 h depuis le début de l'étude et 15 patients ont eu une perfusion uniquement sur la journée. Concernant ces 57 patients :

- la QVLS / HRQoL n'a pas changé au cours de l'étude
- une réduction des fluctuations motrices a été observée
- un effet transitoire et faible sur les dyskinésies a été mis en évidence
- le traitement a été bien toléré
- le PDQ-39 s'est amélioré chez 26 patients sur 24 mois, est resté inchangé chez un seul patient et s'est détérioré pour les autres patients
- le questionnaire d'autosatisfaction a rapporté une amélioration des fluctuations motrices, des dyskinésies de la qualité de vie, de la déglutition et de la marche (124)

Cette étude aurait mérité de préciser les caractéristiques respectives des 42 patients et des 15 patients quant à l'âge, le début de la maladie et l'ancienneté de la maladie, afin de mieux distinguer la valeur du caractère continu ou discontinu de l'apomorphine.

Le questionnaire d'autosatisfaction a rapporté une amélioration maximale à 12 mois :

- des fluctuations motrices chez 91% des patients
- de la qualité de vie chez 82%
- des dyskinésies chez 76% (124)

A 24 mois, le questionnaire a mis en évidence une amélioration :

- des fluctuations motrices chez 84% des patients
- de la qualité de vie chez 79%
- des dyskinésies chez 64% (124)

Le questionnaire d'autosatisfaction a aussi mis en évidence :

- une amélioration de 60-73 % des troubles de la déglutition et de la marche
- une bonne satisfaction générale
- un confort de l'appareil modéré (évalué comme peu douloureux) (124)

39 patients ont arrêté le traitement par apomorphine continue avant le 24^{ème} mois. Les causes de ces arrêts ont été :

- réponse insuffisante au traitement (38,5%)
- psychoses sévères ou hallucinations (18%)
- décision personnelle du patient (13%)
- SCP programmée (8 %)
- troubles du contrôle des impulsions sévères (5 % jeu pathologique et 2,5% hypersexualité)
- somnolence excessives (5 %)
- complications cutanées sévères (2,5%)
- nausées gênantes (2,5 %)
- détérioration cognitive (2,5%)
- intolérance au dispositif de perfusion (2,5%) (124)

L'amélioration de la HRQoL s'est avérée être indépendante de l'âge, de la durée de la maladie ou de la gravité des complications motrices au départ. (124)

IV.1.1.4. Comparaison de l'apomorphine avec la lévodopa

Actuellement, l'apomorphine est le seul traitement disponible pouvant donner un effet antiparkinsonien similaire à la lévodopa. De plus, elle agit plus rapidement sur les épisodes « off » comparé à la lévodopa et aux autres antiparkinsoniens. (101)

Kempster et al (1990) ont réalisé une étude chez 14 patients parkinsoniens afin de comparer les réponses motrices provoquées par des doses uniques d'apomorphine (voie SC) avec celles produites par des doses uniques de lévodopa (voie orale). Ils ont montré que la différence de qualité des réponses motrices produites entre les deux médicaments était presque indiscernable bien que l'apomorphine entraîne une réponse plus courte que la lévodopa. (125)

Merello et al (1997) ont réalisé une étude chez 12 patients parkinsoniens avec des fluctuations comparant l'effet d'une dose unique d'apomorphine administrée en SC avec celui d'une dose unique de lévodopa/benséraside sous forme dispersible (MODOPAR®) pendant 2 jours. Cette étude a montré que les amplitudes des réponses sont similaires entre les deux médicaments mais que l'apomorphine a un effet plus rapide sur les phases « off » (début d'effets obtenus au bout de 8,08 minutes en moyenne sous apomorphine contre 26,8 minutes sous lévodopa sous forme dispersible). (126)

L'étude multicentrique ouverte observationnelle **EuroInf** coordonnée par **Martinez-Martin** (2014) (127) a comparé l'effet de la perfusion d'apomorphine administrée par voie SC (groupe de 43 patients âgés de 62,3 +/- 10,6 ans en moyenne avec une durée de la maladie de 14 +/- 4,4 ans en moyenne) à celui de la perfusion de lévodopa administrée par voie intrajéjunale (groupe de 44 patients âgés 62,7 +/- 9,1 ans en moyenne avec une durée de la maladie de 16,1 +/- 6,7 ans en moyenne). Les patients inclus dans l'étude avaient une maladie de Parkinson avancée avec des complications motrices réfractaires. Même si cette étude est non randomisée, elle met en avant des résultats intéressants :

- une amélioration des symptômes moteurs avec une diminution du score UPDRS-III moteur de 43 % avec l'apomorphine et de 45 % avec la lévodopa
- une amélioration des complications motrices avec une diminution du score UPDRS-IV de 41 % avec l'apomorphine et 56 % avec la lévodopa
- une amélioration de la QVLS avec une amélioration du score PDQ-8 de 30 % avec apomorphine et de 34 % avec la lévodopa
- une amélioration des troubles du sommeil, des fonctions génito-urinaires et gastro-intestinales significativement meilleure avec la lévodopa qu'avec l'apomorphine
- une amélioration de l'humeur et de l'apathie plus importante sous apomorphine que sous lévodopa (101) (127)

IV.1.1.5. Comparaison des trois techniques invasives dans la maladie de Parkinson avancée : apomorphine administrée en continu par voie SC, lévodopa-carbidopa administrée en continu par voie intra-jéjunale et stimulation cérébrale profonde

Au stade avancé de la maladie de Parkinson, des complications motrices apparaissent. L'administration SC discontinue de l'apomorphine à l'aide d'un stylo injecteur peut alors être indiquée dans le traitement des fluctuations motrices brutales et sévères malgré un traitement antiparkinsonien par voie orale optimisé. A un stade avancé de la maladie les complications motrices (fluctuation motrices et dyskinésies) ne sont plus contrôlées malgré l'optimisation des traitements de première ligne, les traitements de deuxième ligne sont alors envisagés :

- Stimulation cérébrale profonde (SCP)
- Lévodopa-carbidopa (DUODOPA®) administrée en continu par voie intra-jéjunale
- Apomorphine administrée en continu par voie SC (41) (128)

IV.1.1.5.1. Stimulation cérébrale profonde

La SCP à haute fréquence est une technique chirurgicale qui consiste à stimuler des zones ciblées du cerveau. (129) (130)

Dans le traitement de la maladie de Parkinson, trois zones cibles à stimuler sont identifiées :

- les noyaux sous-thalamiques (NST), permettant l'amélioration des symptômes moteurs et les troubles axiaux dopa-sensibles. La stimulation de cette zone permet de réduire les doses du traitement dopaminergique (de 50 % en moyenne) induisant indirectement une diminution des dyskinésies. L'abaissement des doses de dopaminergiques entraîne la diminution des effets indésirables. (129) (130)
- le *globus pallidus internus* (GPi) : la stimulation de cette zone est efficace dans l'amélioration des symptômes moteurs et des dyskinésies de pic de dose mais ne permet pas de diminuer les doses de traitement dopaminergique. (129) (131)
- le noyau ventral intermédiaire du thalamus (Vim) : la stimulation de cette zone est efficace dans l'amélioration des tremblements mais ne permet pas l'amélioration de la rigidité musculaire et de l'akinésie. (131)

La stimulation est réalisée par l'intermédiaire de deux électrodes implantées chirurgicalement (stéréotaxie) et laissées en permanence dans le cerveau. (129) (130) (131)

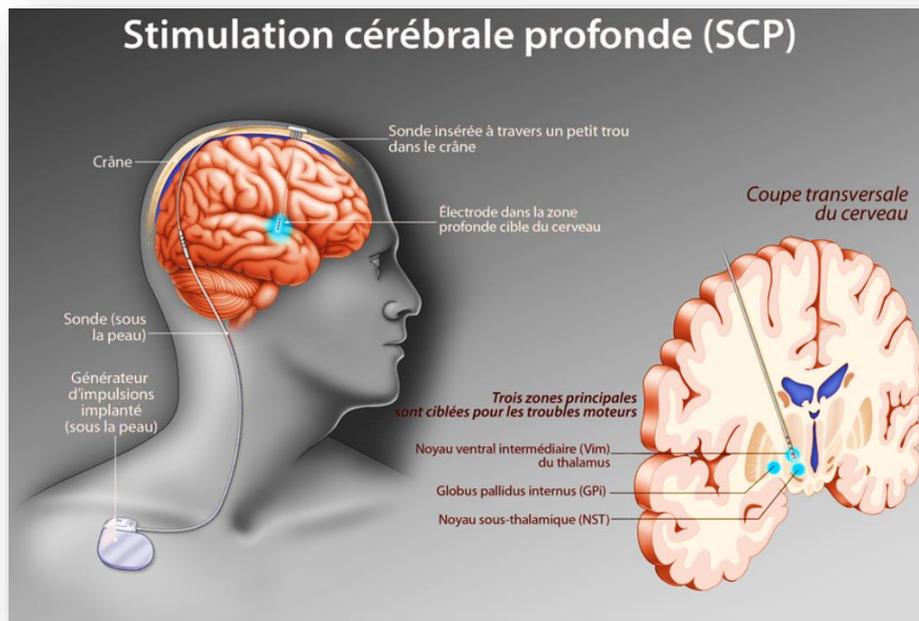


Figure 18 : Dispositif de stimulation cérébrale profonde (132)

Cette technique est utilisée chez 5 à 10 % des patients parkinsoniens. Pour avoir accès à cette technique, les patients doivent réunir les critères suivants :

- être âgés de moins de 70 ans (sauf exception)
- être atteints d'une maladie de Parkinson évoluant depuis plus de 5 ans et moins de 20 ans (sauf exception)
- présenter des complications motrices invalidantes malgré un traitement antiparkinsonien optimisé
- posséder une très bonne dopa-sensibilité (plus le malade est dopa-sensible, plus la SCP est efficace)
- ne pas avoir de contre-indications neurochirurgicales
- ne pas être atteints d'un syndrome parkinsonien d'étiologie autre que la maladie de Parkinson (syndrome parkinsonien « plus » et syndrome parkinsonien « secondaire »)
- ne pas avoir de troubles psychiatriques tels que hallucinations, démences, dépression, psychoses, troubles de la conscience
- ne pas avoir de signes axiaux dopa-résistants (129) (130) (131)

La SCP amène des améliorations significatives de la qualité de vie des patients parkinsoniens (voir Tableau 20) (129) (130) (131)

Tableau 20 : Amélioration des troubles moteurs après 1 an, 5 ans et 11 ans sous SCP (130) (131)

Symptômes Parkinsoniens	Pourcentage d'amélioration après 1ans de SCP du NST	Pourcentage d'amélioration après 5 ans de SCP du NST	Pourcentage d'amélioration après 11 ans de SCP du NST
Amélioration des tremblements	80%	75 %	69%
Durée des blocages journalier	73%	/	/
Rigidité musculaire	67%	71%	44%
Akinésie	56%	48%	28%
Marche	55%	52%	30%
Amélioration des activités de la vie quotidienne et amélioration motrice globale	60 %	54%	36%

En plus de l'améliorations des symptômes moteurs, la SCP apporte une amélioration de la qualité du sommeil, des douleurs, des troubles dysautonomiques et des fluctuations psychiques.

Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, la SCP est de moins en moins efficace sur l'amélioration des symptômes moteurs et la qualité de vie des malades.

Les effets indésirables provoqués par la SCP peuvent être :

- des dyskinésies en période immédiate après l'intervention et qui disparaissent au fur et à mesure des semaines et de la réduction des doses médicamenteuses,
- une apathie,
- une dépression,
- des problèmes d'élocution,
- une prise pondérale,
- une crise maniaque et/ou euphorique,
- un syndrome des jambes sans repos. (131)

Les effets indésirables induits par la SCP sont réversibles en arrêtant ou en ajustant la stimulation. (130)

IV.1.1.5.2. Traitement par lévodopa-carbidopa administrée en continu par voie intra-jéjunale

Ce traitement se présente sous forme de suspension de lévodopa et de carbidopa dans un gel à administration continue. Ce gel, conditionné dans des cassettes plastique, est administré directement dans la partie haute du jéjunum ou dans le duodénum à l'aide d'une pompe portable reliée à une sonde intestinale interne et une sonde transabdominale externe. Ce dispositif est mis en place lors d'une gastrostomie percutanée (Gastrostomie Endoscopique Percutanée avec sonde Jéjunale : GEP-J). Avant la réalisation de cette gastrostomie, il est intéressant de tester au préalable l'efficacité du traitement par sonde naso-jéjunale ou naso-duodénale temporaire. (133) (134)

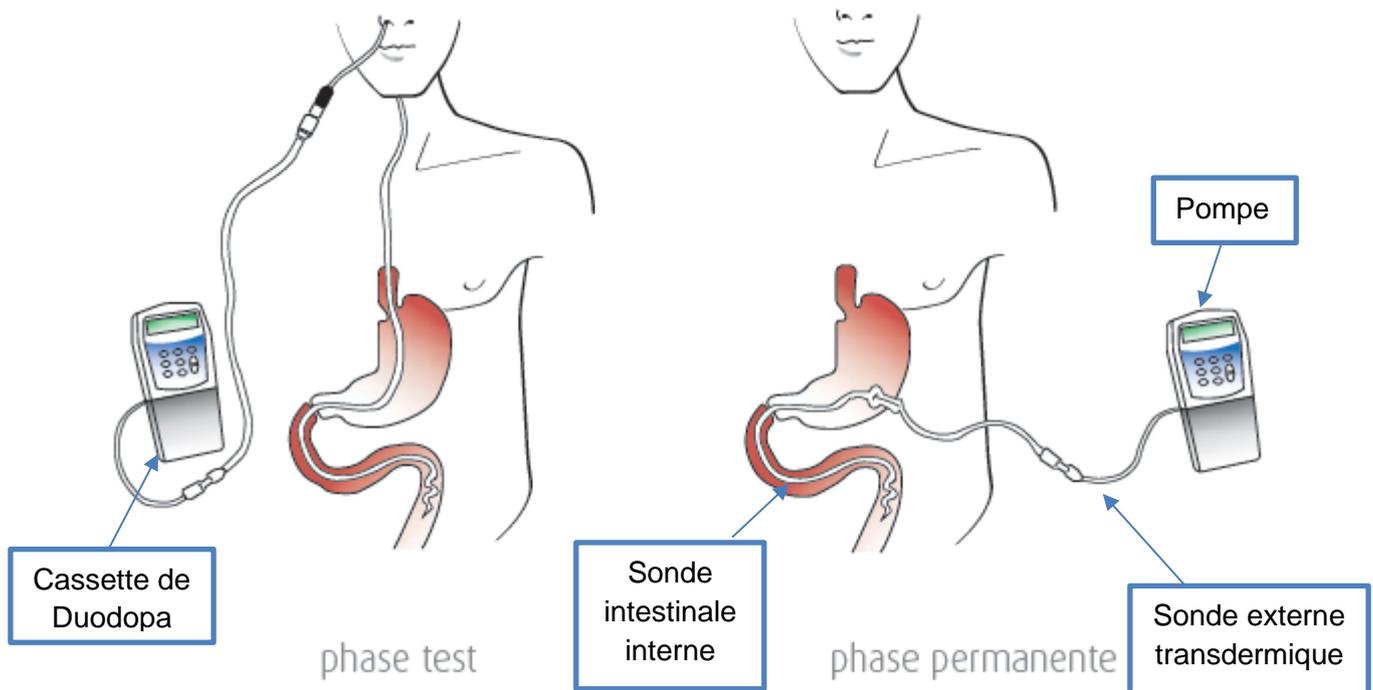


Schéma 14 : Dispositif pour l'administration du médicament DUODOPA® : la solution médicamenteuse DUODOPA® est présente dans la cassette connectée à la pompe. La pompe est reliée à une sonde externe transdermique elle-même reliée à une sonde interne intestinale (sonde GEP-J)

(134)

L'administration étant réalisée en continu, le taux plasmatique de lévodopa reste constant tout au long de l'administration, permettant ainsi une diminution significative des phases « off » et une augmentation significative des phases « on » sans dyskinésies sévères et invalidantes. (133) (134)

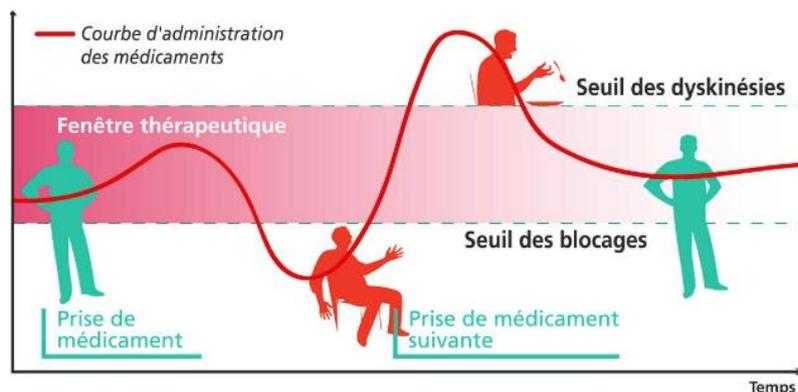


Schéma 15 : Administration discontinue dopaminergique par voie orale

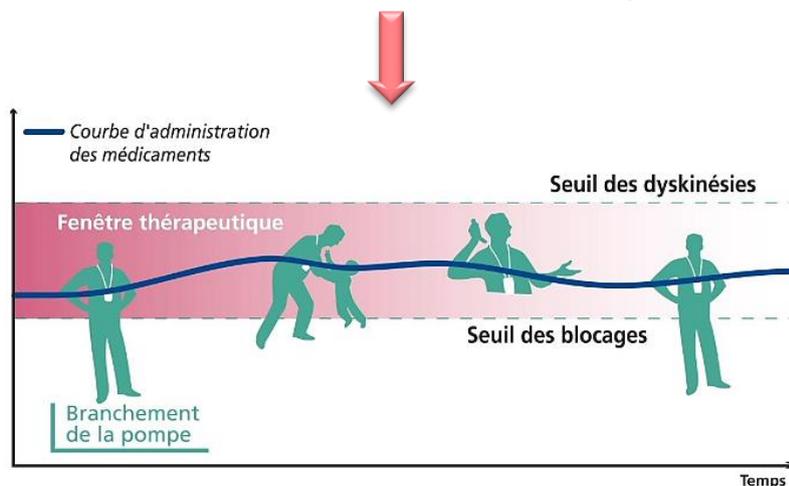


Schéma 16 : Administration du traitement DUODOPA® (134)

Les doses quotidiennes sont calculées à partir des posologies du traitement dopaminergique déjà mis en place avec une titration initiale faite à l'hôpital. Les doses de DUODOPA® sont individuelles et différentes d'un patient à l'autre. Tout d'abord, c'est la dose matinale de DUODOPA® qui est programmée afin d'obtenir le niveau thérapeutique rapidement. Ensuite la dose quotidienne d'entretien est mise en programmée : elle est généralement comprise entre 2 et 6 mL/h, soit entre 40 et 120 mg de lévodopa par heure. La dose maximale quotidienne recommandée est de 200 mL. Des doses additionnelles en bolus sont possibles avec la pompe et sont administrées en fonction des besoins (phase hypokinétique). (129) (133)

Les nombreux effets indésirables de la DUODOPA® sont recensés dans le tableau 21.

Tableau 21 : Effets indésirables très fréquents et fréquents du médicament DUODOPA® (133)

Effets indésirables très fréquents du médicament DUODOPA®	Effets indésirables fréquents du médicament DUODOPA®
<ul style="list-style-type: none"> - Perte de poids, - Insomnie, anxiété, dépression, - Dyskinésies, - Hypotension orthostatique, - Nausées, - Constipations, - Chutes, - Complications post-opératoires au niveau de la plaie (infection, érythème, douleurs...), - Douleurs abdominales, - Effets indésirables liés au dispositif (concernant la sonde naso-jéjunale : douleurs, irritation, hémorragie, distension et gêne abdominale, vomissements, dysphagie... et concernant la sonde GEP-J : flatulences, douleurs, distensions et gêne abdominale). 	<ul style="list-style-type: none"> - Prise de poids, - Hallucinations, agitation, confusion, troubles psychotiques, troubles du contrôle des impulsions, rêves étranges - Anémie, - Vertiges - Céphalées, - Somnolence, - Dystonies, tremblements, - Paresthésies, hypoesthésie, - Troubles de la pression artérielle, - Diarrhée, - Vomissements, - Dysphagie, - Dyspepsie, - Distension abdominale - Affections de la peau (dermatite de contact, prurit, rash, œdème, hyperhidrose), - Incontinence ou rétention urinaire, - Asthénie, - Cellulite au site d'injection, - Péritonite, Pneumopéritoine, - Pneumonie/pneumopathie, - Déplacement et occlusion du dispositif.

Les contre-indications de ce traitement sont les suivantes :

- Hypersensibilité aux composants du médicament DUODOPA®
- Glaucome à angle fermé
- AVC aigu
- Arythmie et insuffisance cardiaque sévère
- IMAO-A et IMAO non sélectif
- Antécédents de mélanome
- Phéochromocytome, hyperthyroïdie, hypercorticisme (133)

IV.1.1.5.3. Comparaison

L'étude de **Dafsari et al** (2019) (135) a évalué respectivement l'efficacité clinique de la STN-DBS, de la perfusion d'apomorphine par voie SC et de la lévodopa/carbidopa par voie intra-jéjunale sur les symptômes moteurs et non moteurs de 173 patients parkinsoniens (âge moyen de 62,3 ± 9,5 ans, ancienneté de la maladie : 12,1 +/- 5,3 ans).

Sur ces 173 patients :

- 101 patients ont été traités par STN-DBS (Groupe 1)
- 33 patients ont été traités par perfusion de lévodopa/carbidopa administrée en continu par voie intra-jéjunale (Groupe 2)
- 39 patients ont été traités par perfusion d'apomorphine administrée en continu par voie SC (Groupe 3) (135)

Concernant les données initiales de l'étude, il a été mis en évidence :

- une ancienneté de la maladie significativement plus courte chez les patients traités par STN-DBS par rapport aux deux autres groupes,
- une atteinte clinique globalement moins sévère chez les patients traités par STN-DBS par rapport au deux autres groupes (135)

Le suivi a été effectué sur 6 mois, mettant en évidence :

- une amélioration significative des résultats des échelles PDQ-8, NMSS et UPDRS-IV pour les trois groupes de traitement
- une diminution significative de 52 % environ de la LEDD dans le groupe de patients traités par STN-DBS et aucun changement significatif pour les patients des deux autres groupes
- une absence de différence significative d'efficacité de traitement sur les dyskinésies et les fluctuations motrices entre les trois groupes de traitement
- une amélioration des scores de l'échelle de Hoehn et Yahr observée pour les trois groupes
- une amélioration significative de certains symptômes non moteurs chez les patients des trois groupes (effets bénéfiques sur les scores NMSS) (135) (Voir Tableau 22)

Tableau 22 : Symptômes significativement améliorés chez les patients des trois groupes de traitements (135)

Symptômes significativement améliorés par le traitement STN DBS	Symptômes significativement améliorés par le traitement par perfusion intra-jéjunale de Lévodopa/carbidopa	Symptômes significativement améliorés par le traitement par perfusion d'apomorphine
Sommeil/fatigue Humeur/cognition Troubles urinaires Fonctions sexuelles Problèmes de perceptions / hallucinations Symptômes divers : douleurs, hypersudation, agueusie, anosmie.	Sommeil/fatigue Humeur/cognition Troubles gastro-intestinaux Symptômes divers : agueusie/ anosmie.	Humeur/cognition Problèmes de perceptions/ hallucinations Attention/mémoire Symptômes divers : variation de poids, hypersudation

Confirmant les études de **Van Laar et al** (2009) (114) et de **Borgemeester et al** (2016) (115), cette étude met en évidence que l'apomorphine entraîne la diminution des problèmes de perception et d'hallucinations comme c'est le cas aussi de la STN-DBS. Cette étude met aussi en évidence une amélioration de l'attention et de la mémoire (135). Dans le cadre de cette étude, le traitement par apomorphine n'a apporté aucune amélioration des symptômes

cardiovasculaires (l'hypotension orthostatique a été un effet indésirable fréquemment observé) et sur le sommeil et la fatigue (sommolence en journée plus fréquemment observée chez les patients traités par apomorphine) contrairement aux 2 autres traitements. (135) Concernant les effets indésirables graves, ils étaient moins fréquents dans le groupe de patients traités par STN-DBS. Les effets indésirables modérés et sévères non graves ont été observés plus fréquemment chez les deux groupes de patients traités par perfusion.

Dans le groupe des patients traités par perfusion d'apomorphine, l'hypotension orthostatique et la somnolence en journée ont été plus fréquemment observées. Dans le groupe des patients traités par STN-DBS, la dysarthrie est survenue plus fréquemment. (135)

La comparaison générale des avantages et inconvénients des trois traitements est résumée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 23 : Comparaison générale des avantages et des inconvénients entre les 3 traitements (128) (129)

Traitements	Avantages	Inconvénients
SCP	<ul style="list-style-type: none"> - Cible les symptômes - Fonctionnement continu (24h/24) - Pas de dispositif externe visible 	<ul style="list-style-type: none"> - Très invasif - Contre-indications nombreuses (troubles cognitifs, troubles axiaux, peu dopa-sensible) - Réversibilité difficile après la mise en place des électrodes - Risques de complications chirurgicales et post-chirurgicales (hématome intracérébral, sepsis) - Risque d'aggravation cognitive et/ou motrice
Lévodopa-carbidopa administrée en continu par voie intra-jéjunale	<ul style="list-style-type: none"> - Moyennement invasif - Peu de contre-indications - Utilisation facile et autonomie du patient possible 	<ul style="list-style-type: none"> - Retour en arrière plus ou moins facile - Dispositif contraignant (externe, plus bruyant et plus encombrant) - Effets indésirables du dispositif et de la lévodopa - Technique avec moins de recul - Fonctionnement pas en continu 24h/24
Apomorphine administrée en continu par voie SC	<ul style="list-style-type: none"> - Mise en place réversible - Peu invasif - Peu de complications liées à la mise en place du dispositif - Peu de contre-indications - Utilisation facile et autonomie du patient possible 	<ul style="list-style-type: none"> - Dispositif contraignant (dispositif externe) - Effets indésirables (complications cutanées, neuropsychiatriques, hypotension orthostatique ...) - Fonctionnement pas en continu 24h/24

Il faut remarquer que le traitement par perfusion d'apomorphine administrée en SC par l'intermédiaire d'une pompe est la technique la plus utilisée pour traiter les parkinsoniens fluctuants (technique moins invasive et mieux acceptée par les patients) (136)

La revue de la littérature réalisée par **Marsili et al (2021)** (137) a mis en évidence qu'en moyenne le traitement par perfusion d'apomorphine SC s'est avéré rentable comparé à la SCP et au traitement par perfusion de lévodopa/carbidopa administrée par voie intra-jéjunale. De ce fait, le traitement par apomorphine pourrait être un traitement alternatif aux deux autres traitements pour les patients atteints de la maladie de Parkinson avancée, du point de vue de l'économie de la santé. (138)

IV.1.2. L'apomorphine en monothérapie dans le traitement de la maladie de Parkinson avancée ?

Dès le début des années 2000, l'apomorphine a été essayée en monothérapie.

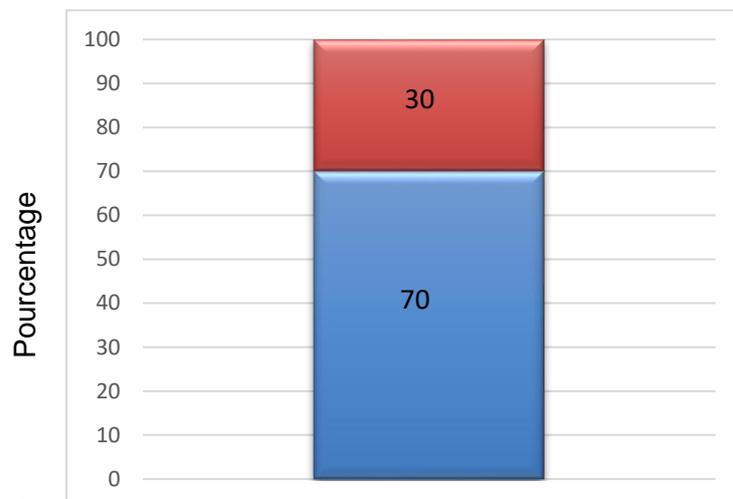
Manson et al (2002), a inclus 64 patients atteints de la maladie de Parkinson avec dyskinésies et/ou fluctuations motrices sévères malgré un traitement antiparkinsonien optimisé par voie orale réparti en deux groupes. Un premier groupe de patients (n=45) est traité en monothérapie (arrêt des médicaments antiparkinsoniens par voie orale et administration en SC de l'apomorphine en continu comme seul traitement antiparkinsonien). Un deuxième groupe de patients (n=19) est traité en polythérapie (administration d'antiparkinsoniens par voie orale associés à l'apomorphine). Le suivi a été de 33,8 +/- 24,8 mois. Pour le groupe de patients sous monothérapie, les doses d'apomorphine administrées lors de l'étude étaient de 103 mg/j en moyenne sans différence significative entre le dose moyenne lors du suivi initial (102,8 mg/j en moyenne) et du deuxième suivi (102,5 mg/j en moyenne). De la même façon pour le groupe de patients sous polythérapie, la différence de dose d'apomorphine quotidienne n'était pas significativement différente : 92,8 mg/j en moyenne (premier suivi) et 86,7 mg en moyenne (second suivi). (139)

Parmi les 64 patients :

- 45 patients ont pu arrêter les autres traitements parkinsoniens oraux et passer à un traitement par apomorphine seule sur le long terme
- 19 patients n'ont pas pu passer à l'apomorphine seule et une polythérapie a dû être maintenue. (139)

Tableau 24 : Données des 64 patients de l'étude Manson et al (2002) (139)

	Patients impliqués dans l'étude	Patients traités en monothérapie	Patients traités en polythérapie
Nombre de patients	64	45	19
Age moyen en années (âges extrêmes)	60,3 (43 - 77)	59,1 (44 - 76)	62,7 (43 - 77)
Femmes	27	18	9
Hommes	37	27	10
Age moyen à l'initiation du traitement (années)	59,4 +/- 11,4	59,3 +/- 9,2	59,8 +/- 15,6
Ancienneté moyenne de la MP lors du début de l'étude (années)	15,7 +/- 6,9	16,2 +/- 7,3	14,5 +/- 6
Age moyen début de la MP (ans)	44,3 +/- 10,8	43,4 +/- 10,2	46,1 +/- 12,1
Ancienneté moyenne du traitement sous L-DOPA (années)	14,5 +/- 5,8	14,8 +/- 6	13,6 +/- 5,6
Dose moyenne de L-DOPA (mg/j)	928 +/- 625	853 +/- 550	1115 +/- 767

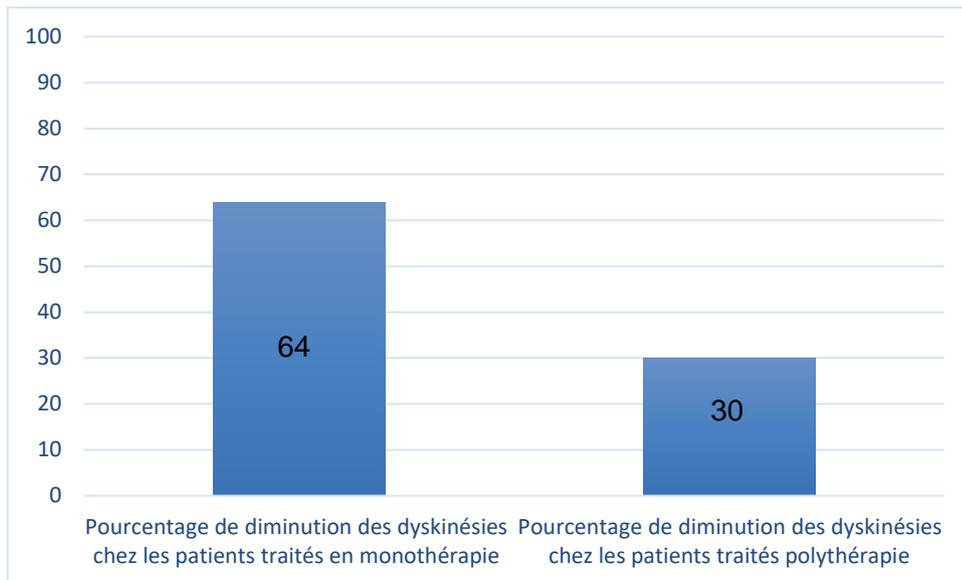


Histogramme 1 : Part des patients ayant pu passer à une monothérapie par apomorphine (en bleu) versus part des patients n'ayant pas pu passer à une monothérapie par apomorphine et traités par polythérapie (en rouge) (139)

Les facteurs ayant contribué à l'échec de la monothérapie sont :

- une hypersomnolence
- la réticence à arrêter les antiparkinsoniens oraux à cause de dystonies douloureuses
- les complications neuropsychiatriques à des doses élevées d'apomorphine
- les complications cutanées
- une mauvaise acceptation du traitement par perfusion d'apomorphine
- une aggravation de l'hypomanie
- une aggravation de la désinhibition (139)

Le délai d'adaptation à la monothérapie a été relativement long : sur les 45 patients, la durée moyenne entre la mise en place et la stabilisation de la monothérapie a été de 4,6 mois (0 - 19). Le temps moyen d'obtention d'une amélioration maximale des dyskinésies a été de 12,1 mois (0,5 - 50). La durée moyenne d'administration de l'apomorphine en SC a été de 16,5 h +/- 4,2 et 9 patients avaient une administration continue de 24h. Une diminution de 64 % des dyskinésies a été observée chez le groupe de patients sous monothérapie contre 30 % chez le groupe de patients traités en polythérapie (voir Histogramme 2). En sachant que le groupe de patients traités en polythérapie a pu réduire de 48 % en moyenne le traitement antiparkinsonien oral pendant la journée. (139)



Histogramme 2 : Comparaison de la diminution des dyskinésies respectivement chez les patients en monothérapie et chez les patients en polythérapie (139)

Les résultats de l'étude font état d'une augmentation significative du temps passé en phase « on » de 54 à 84 % pour tous les patients (2 groupes) lors du premier suivi et de 80 % lors du second suivi. (139)

Les complications cutanées ont été les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés. Ils ont été rencontrés, chez quasiment tous les patients avec une sévérité plus ou moins importante. Les complications cutanées ont été considérées comme un facteur impactant négativement l'efficacité du traitement chez 23 % des patients, responsables de l'échec en monothérapie pour 2 patients et de l'échec en polythérapie pour un patient. 35 patients ont bénéficié d'un traitement par ultrasons sur les nodules cutanés et 86 % d'entre eux ont rapporté une amélioration. Une prise significative de poids a été mise en évidence avec une augmentation de 13 +/- 8,8 correspondant, à une moyenne de 6,9 kg (1 - 22) chez les patients concernés. (139)

Plusieurs patients ont eu un test de Coombs positif mais un seul patient a développé une anémie hémolytique sévère. (139)

25 % des patients étaient totalement autonomes pour la gestion de leur traitement par apomorphine. 75 % des patients ont eu besoin de l'aide de la famille ou bien d'un professionnel de santé (voir Diagramme 1). (139)

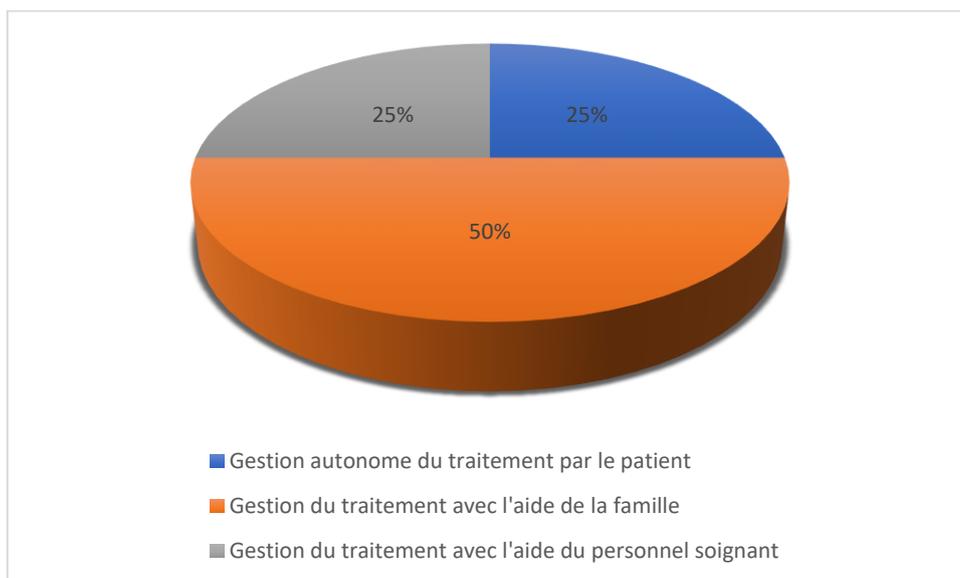
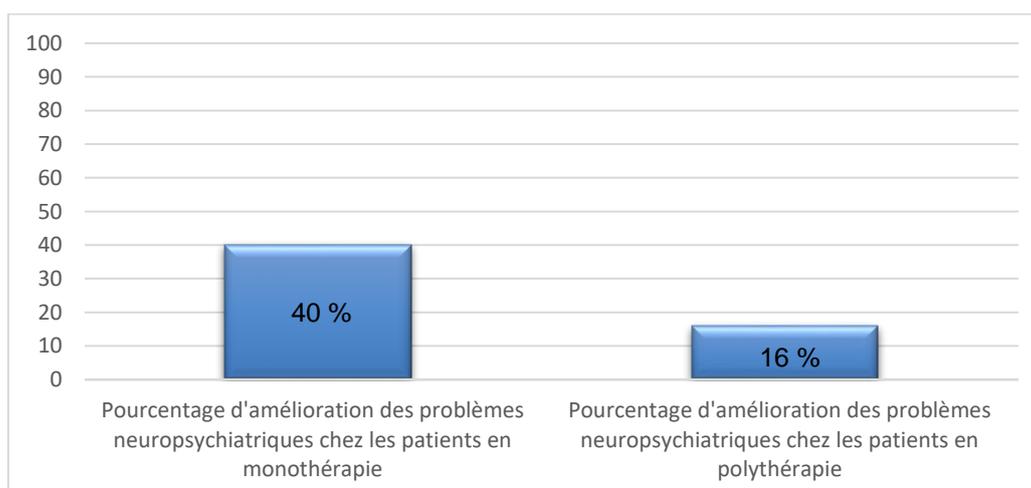


Diagramme 1 : Part de la gestion autonome du traitement par apomorphine par les patients (139)

Le taux de réussite du traitement était significativement plus élevé (81%) chez les patients autonomes ou nécessitant l'aide d'un membre de la famille. (139)

A la fin de l'étude, 47 sur les 64 patients initiaux étaient toujours sous apomorphine, dont 38 traités en monothérapie. (139)

Globalement, les symptômes psychiatriques ont diminué sous apomorphine avec notamment l'amélioration des symptômes dépressifs (voir Histogramme 3).



Histogramme 3 : Comparaison de l'amélioration des problèmes neuropsychiatriques chez les patients traités en monothérapie et en polythérapie (139)

Cette étude a donc permis de mettre en exergue l'efficacité de l'apomorphine en monothérapie sur les dyskinésies et les fluctuations motrices. (139)

Cependant, certaines études ultérieures ont montré des résultats opposés :

- **Sesar et al** (2017) : sur 93, patients aucun n'a pu atteindre un traitement en monothérapie (109)
- **Borgemeester et al** (2016) ont mis en évidence que seul un faible taux de patients (2%) a pu conserver le traitement par apomorphine en monothérapie. (108)

La controverse n'est pas terminée puisque l'étude récente de **Papuć et al** (2019) tend à montrer, à nouveau, l'intérêt de l'apomorphine en SC continue en monothérapie dans le traitement de la maladie de Parkinson avancée. Cette étude montre la diminution significative des phases « off » et que les effets indésirables sont facilement contrôlables par ajustement de la posologie. Il serait donc possible d'obtenir un excellent contrôle des symptômes avec un minimum d'effets secondaires. Cependant, la limite de cette étude est de ne comporter que 9 patients. (140)

IV.1.3. L'apomorphine chez des patients jeunes ?

Jusqu'à présent, l'apomorphine était réservée au stade avancé de la maladie de Parkinson chez des patients âgés de plus de 70 ans (en moyenne), après 10 années d'évolution de la maladie. Il pourrait cependant être intéressant de l'utiliser chez des sujets plus jeunes (avant 65 ans). L'adjonction d'apomorphine en pompe au traitement oral pourrait améliorer la qualité de vie dès l'apparition des complications motrices, en retardant l'introduction de la lévodopa.

Depuis 2017, une étude coordonnée par **Sophie Drapier** (CHU de Rennes) est en cours, multicentrique (21 centres à ce jour), comparative, randomisée en deux groupes parallèles de caractéristiques démographiques (< 65 ans) et d'ancienneté identique : un groupe sous apomorphine et un groupe sous traitement oral dopaminergique conventionnel optimisé. Cette étude a prévu d'inclure 148 patients avec une maladie de Parkinson évoluant depuis au moins 4 ans avec des fluctuations motrices et/ou des dyskinésies (manifestations récentes). A l'heure actuelle, cette étude « EARLY PUMP » n'est parvenue actuellement qu'à la moitié du recrutement attendu, principalement en raison de la difficulté d'acceptation de la pompe par des sujets plus jeunes. L'étude est donc prolongée. (141)

IV.1.4. Recommandations actuelles pour l'utilisation de l'apomorphine dans la maladie de Parkinson

Un rapport d'un groupe de consensus d'experts pour les recommandations de l'utilisation de l'apomorphine administrée en SC dans le traitement dans la maladie de Parkinson a été publié par **Trenkwalder et al** (2015). (142)

IV.1.4.1. Recommandations pour le profil des patients

Les experts recommandent le traitement par apomorphine SC chez les patients avec des fluctuations motrices et non motrices insuffisamment contrôlées par les traitements oraux. Ils précisent le profil des patients pouvant relever respectivement d'un traitement intermittent d'apomorphine (stylo) et d'un traitement continu d'apomorphine par voie SC (pompe) (voir tableau 25). (142)

Tableau 25 : Profil des patients relevant d'un traitement à base d'apomorphine (142)

Profil des patients pour initier un traitement par injection SC intermittente d'apomorphine (stylo)	Profil des patients pour initier un traitement par perfusion continue d'apomorphine SC (pompe)
<ul style="list-style-type: none">- Les patients souffrant d'épisodes « off » imprévisibles- Les patients souhaitant anticiper un épisode « off »- Les patients avec des problèmes d'absorption de la lévodopa (par voie orale) ou de vidange gastrique- Les patients souffrant d'akinésies ou de dystonies matinales	<ul style="list-style-type: none">- Les patients avec un traitement par injection SC intermittente d'apomorphine (stylo) nécessitant des injections trop fréquentes- Les patients avec une augmentation des dyskinésies- Les patients avec des contre-indications ou ne souhaitant pas adhérer au traitement par SCP ou par la lévodopa/carbidopa administrée en continue par voie intra-jéjunale. *- Les patients souffrant de périodes « off » avec des symptômes non moteurs- Les patients avec des problèmes d'absorption de la lévodopa (par voie orale) ou de vidange gastrique- Les patients nécessitant une simplification du traitement antiparkinsonien par voie orale (schémas posologiques complexes) afin d'améliorer l'observance du traitement, la commodité et la diminution des interactions médicamenteuses.

*Contrairement à la SCP, les troubles neuropsychiatriques modérés ou légers et l'âge avancé ne sont pas des contre-indications absolues à un traitement par apomorphine. Même si des hallucinations peuvent se manifester ou s'aggraver sous traitement par apomorphine, le traitement peut être bien toléré chez certains patients avec des hallucinations visuelles et souffrant de paranoïa. (142)

Le consensus met en avant l'effet bénéfique de l'apomorphine sur les symptômes non moteurs tels que la douleur, la bradypsychie et les troubles de l'humeur. (142)

IV.1.4.2. Recommandations lors de l'initiation du traitement par apomorphine

Le groupe d'experts a ensuite établi la façon dont les patients doivent débiter le traitement par perfusion SC d'apomorphine (pompe). Les experts recommandent une évaluation du patient avant l'initiation du traitement incluant un ECG pour éliminer le risque d'arythmies (torsades de pointe, fibrillation auriculaire et troubles de la contraction ventriculaire) et une NFS (anémie hémolytique). La mise en place d'un traitement par 10 mg de dompéridone trois fois par jour avant le début du traitement par apomorphine en le maintenant 3 à 7 jours au total est recommandée (ou un traitement à base de triméthobenzamide à débiter 3 jours avant le début du traitement par apomorphine et à maintenir, pour les pays n'utilisant pas la dompéridone). Le traitement par apomorphine est à initier à une dose comprise entre 1 ou 1,5 mg par jour puis augmentée de 1 ou 1,5 mg par heure (avec un intervalle minimum de 40 minutes) jusqu'à ce que la dose minimale efficace soit atteinte ou que des effets indésirables se manifestent, afin d'évaluer la plage de débit horaire requis et la tolérance. Elle peut aussi être initiée directement à des doses d'apomorphine de 0,5 ou 1 mg par heure le premier jour. A l'initiation du traitement par apomorphine, la durée du cycle de perfusion recommandée est d'environ 16 heures. La dose optimale est définie comme la dose qui permet un contrôle suffisant et efficace des fluctuations motrices et des dyskinésies avec ou sans des effets secondaires minimes. En général, les agonistes dopaminergiques oraux sont arrêtés progressivement pendant la phase de titration de l'apomorphine. L'arrêt trop rapide de ces agonistes peut provoquer un syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques. Les autres médicaments antiparkinsoniens (IMAO-B, anticholinergiques et amantadine) sont ensuite arrêtés progressivement, généralement dans les premiers jours. Il est à noter que la lévodopa est diminuée, après l'agoniste dopaminergique (en général) ou bien en même temps, notamment lors de manifestations de dyskinésies. En cas de dyskinésies, l'objectif est de diminuer le plus possible voire d'arrêter la lévodopa. (128)

IV.1.4.3. Recommandations pour favoriser la réussite du traitement

Le groupe d'experts souligne que des études ont suggéré qu'un phénomène de tolérance pourrait se développer lorsque l'apomorphine est administrée 24h sur 24 mais que ce phénomène est réversible rapidement dès l'arrêt. En cas de phénomène de tolérance, il est recommandé de diminuer les doses. Un soutien continu du patient ainsi que la motivation du patient, de l'entourage et du corps médical sont généralement indispensables à la réussite du traitement. (142)

IV.1.4.4. Recommandations pour la prévention et le traitement des effets indésirables

Le rapport détaille les recommandations pour gérer les effets indésirables de l'apomorphine, clef de son utilisation à long terme :

- Les **nodules cutanés** sont pris en charge facilement par plusieurs méthodes : changer de site de perfusion à chaque utilisation, garder une bonne hygiène cutanée, se servir

d'émollients au site de perfusion, opter pour une concentration plus faible d'apomorphine, avoir recours à des aiguilles en TEFLON®, masser le site de perfusion, utiliser des pansements en gel de silicone, ajuster l'angle d'administration (entre 45° et 90°) et réaliser des traitements par ultrasons. (142)

- L'**hypotension orthostatique** est relativement peu fréquente et peut en général être traitée par des mesures non médicamenteuses telles que : les bas de contention, le changement de position lent, la surélévation des extrémités du lit la nuit, une majoration de la consommation de liquides et de sel. Les médicaments tels que la midodrine et les minéralocorticoïdes peuvent aussi être utilisés. (142)
- Les **nausées** et les **vomissements** ne sont pas des effets secondaires graves de l'apomorphine mais gênants. Ils peuvent être anticipés par la dompéridone (ou bien triméthobenzamide, en cas d'indisponibilité de la dompéridone dans certains pays). Normalement, la dompéridone ne doit pas être indiquée pendant plus d'une semaine, notamment du fait du risque d'allongement de l'intervalle QT.
- Bien que l'**anémie hémolytique** et l'**éosinophilie** soient des symptômes rares, leur manifestation nécessite l'arrêt du traitement. (142)

IV.1.4.5. Recommandations pour éviter l'arrêt et permettre la poursuite du traitement

Le groupe d'experts insiste sur le fait qu'il arrive que des patients arrêtent un traitement à base d'apomorphine sans que cela soit vraiment nécessaire. Le traitement peut, en effet, être poursuivi dans les cas suivants :

- hypotension orthostatique légère
- déficit cognitif léger
- hallucinations légères
- manque d'efficacité (car le dosage peut ne pas être optimal)
- dyskinésies se manifestant en association avec des traitements oraux (car elles peuvent être provoquées par les traitements oraux, pouvant impliquer une modification du traitement oral).
- anémie non hémolytique
- nodules cutanés légers pouvant être contrôlés (142)

IV.2. Efficacité de l'apomorphine dans les syndromes parkinsoniens « plus » (SPP) et « secondaires » (SPS)

IV.2.1. Syndromes parkinsoniens « plus »

D'après l'article de **Ghawche et Durif** « *Traitement dopaminergique et syndromes parkinsoniens* » (2003) (143), dans la très grande majorité des cas, les pathologies à l'origine des syndromes parkinsoniens « plus » sont globalement peu sensibles au traitement dopaminergique avec une réponse à la dopathérapie de courte durée. (143)

Concernant l'atrophie multisystématisée à prédominance parkinsonienne (AMS-P), plusieurs études ont mis en évidence qu'un tiers des patients possèdent une bonne réponse à la L-DOPA. L'apomorphine en SC peut alors être prescrite en cas de complications motrices

malgré un traitement dopaminergique par voie orale optimisé. Cependant, l'effet de la dopathérapie sur l'AMS-P est plus court que sur la maladie de Parkinson. Peu de patients vont maintenir une réponse prolongée aux traitements antiparkinsoniens. En effet, l'aggravation de la maladie est globalement plus rapide que celle rencontrée dans la maladie de Parkinson idiopathique.(143) (144)

La lévodopa entraîne une amélioration significative du syndrome parkinsonien dans environ 2/3 des cas dans la démence à corps de LEWY. Dans environ 1/4 des cas de dégénérescence cortico-basale et dans des cas exceptionnels de paralysie supra-nucléaire progressive, les traitements dopaminergiques entraînent une amélioration significative du syndrome parkinsonien. Là aussi, l'apomorphine en SC peut alors être prescrite en cas de complications motrices malgré un traitement dopaminergique par voie orale optimisé. (143)

Cependant, les traitements dopaminergiques n'ont aucun effet sur les symptômes dominants et généralement précoces tels que les symptômes dysautonomiques, les symptômes neuropsychiatriques, les troubles cognitifs... L'apomorphine peut même les aggraver et peut notamment entraîner une aggravation de l'hypotension orthostatique et des troubles neuropsychiatriques (hallucinations très fréquentes, confusion mentale fréquente, phases d'agressivité, d'agitation et de troubles du contrôle des impulsions). L'apomorphine est donc contre-indiquée en cas de troubles neuropsychiatriques tels que les psychoses, les démences, les hallucinations et les délires car susceptibles d'être aggravés. (129)

En pratique, très rares sont les cas où l'apomorphine (et plus généralement la dopathérapie) apportera une amélioration significative globale de l'état du patient. (143)

IV.2.2. Syndromes parkinsoniens « secondaires »

Du fait de la physiopathologie des maladies à l'origine des SPS impliquant une perturbation, un blocage, voire une détérioration définitive du système dopaminergique, la réponse au traitement dopaminergique est rare, voire inexistante. (143)

Un traitement spécifique de la maladie elle-même suffit à améliorer le syndrome parkinsonien. En cas de SP d'origine iatrogène, l'arrêt du traitement médicamenteux en cause permet sa disparition. Aucune amélioration significative du syndrome parkinsonien suite à la mise en place d'un traitement par apomorphine n'a été mise en évidence. Les médicaments à l'origine du SP perturbent et/ou bloquent le fonctionnement dopaminergique normal empêchant ainsi l'apomorphine d'exercer son action d'agoniste dopaminergique. Cependant, dans le cas où les neurones dopaminergiques sont déjà significativement lésés, le syndrome parkinsonien est non réversible et un agoniste dopaminergique ne sera pas efficace (ex : lésions ischémiques des ganglions de la base dans les SP d'origine vasculaire).

L'apomorphine apporte très peu, voire aucune amélioration globale de l'état des patients atteints de pathologies à l'origine des SPS. (143) Au contraire, elle peut même entraîner une aggravation de certains symptômes (troubles psychiatriques, troubles dysautonomiques...) ou la survenue de nouveaux symptômes handicapants et détériorant la vie quotidienne des patients (troubles psychiatriques, hypotension orthostatique, somnolence...).

IV.2.3. Conclusion

Globalement, la balance efficacité/effets indésirables de l'utilisation de l'apomorphine (et plus généralement de l'utilisation de la dopathérapie) dans le traitement des SPP et SPS est très rarement favorable. Cependant, même si cela reste très rare, dans les cas où l'amélioration clinique des symptômes parkinsoniens est suffisamment importante par rapport à la gravité des effets indésirables, un traitement dopaminergique avec l'apomorphine peut être envisagé, en particulier sur l'AMS à prédominance parkinsonienne. En pratique, la principale indication de l'apomorphine chez les patients atteints de SPP ou de SPS est **l'évaluation de la dopa-sensibilité** du patient afin d'établir le diagnostic de l'étiologie d'un syndrome parkinsonien. (143)

IV.3. Vers l'utilisation de nouvelles voies d'administration et de nouvelles techniques

D'autres voies d'administration de l'apomorphine sont actuellement explorées et développées en vue d'une administration moins invasive et nécessitant un dispositif moins encombrant et plus commode. En effet, cette voie d'administration SC peut s'avérer rédhitoire notamment pour certains patients phobiques des aiguilles et pour les patients avec des tremblements ou une bradykinésie (difficultés d'utilisation du stylo). Les complications cutanées restent des effets indésirables très fréquents. Cependant, malgré ces inconvénients, il est possible d'améliorer la technologie des pompes pour faciliter la commodité des patients (pompe plus petite, plus légère...) (12) (101)

Du fait de la faible biodisponibilité orale et du métabolisme rapide de l'apomorphine, de nombreux dérivés de cette molécule ont été synthétisés, étudiés et même brevetés en vue d'une utilisation potentielle par voie orale (esters, sulfates, amides, éthers, glucuronates, anhydrides mixtes, hémicétals, phosphonates...). Le N,n-propyl-norapomorphine est l'un des dérivés les mieux étudiés. Bien que son effet soit 10 à 20 fois plus puissant que celui de l'apomorphine, les problèmes de tolérance trop importants ont stoppé son développement. Un nouveau dérivé de l'apomorphine, le R-(-)-11- O -valéryl-N,n-propylnorapomorphine, a été étudié et a produit une inversion rapide du handicap moteur. (101)

La formulation de l'apomorphine sous forme de poudre sèche (VR040) a été développée afin d'être utilisée par inhalation pulmonaire. Trois études en double aveugle ont déjà été réalisées et ont mis en évidence une bonne tolérance du traitement. L'apomorphine sous cette forme a apporté une efficacité clinique significative avec une absorption très rapide. (12) (101)

L'utilisation de l'apomorphine par voie intranasale et transdermique est en cours de recherche. (101) Concernant la voie transdermique, la pompe patch transdermique est une nouvelle forme de délivrance de l'apomorphine qui est en cours d'étude afin d'être utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson avancée comme alternative de la perfusion SC.(145)

L'administration de l'apomorphine par voie sublinguale (APL-130277) en est déjà au stade de développement clinique comme traitement de secours lors de phases « off ». L'APL-130277, sous forme de film orodispersible est composé de 2 couches :

- une couche composée d'apomorphine
 - une couche composée d'un tampon pour contrebalancer l'acidité de l'apomorphine.
- (101) (145)

Les résultats d'une étude ont mis en évidence que APL-130277 a apporté une amélioration significative des scores MDS-UPDRS-III et aucun effet indésirable majeur n'a été signalé. 15 patients sur 19 ont été catégorisés comme répondant au traitement avec un passage en phase « on » en moins de 30 minutes. 6 d'entre eux sont passés pleinement en phase « on » en 15 minutes. (101) (145)

Une nouvelle technique sur le contrôle à distance des pompes à apomorphine a été développée. En fonction de l'état moteur du patient, un système de contrôle à distance des pompes à apomorphine en temps réel a été développé durant le projet « Home-based Empowered Living for Parkinson's disease Patients » (HELP). Il permet de détecter les symptômes moteurs et d'envoyer les données à un serveur central *via* un téléphone mobile. Les symptômes sont ensuite analysés par un expert à partir des données disponibles sur le serveur qui va réajuster en temps réel et à distance les doses d'apomorphine. Les avantages et l'efficacité possibles de cette méthode restent encore à évaluer. (146)

Une récente étude rétrospective clinique et anatomopathologique (12) a montré une diminution significative de la protéine β - amyloïde intraneuronale chez des patients parkinsoniens non-déments ayant été exposés à l'apomorphine (147). Cette étude a fait suite à une étude expérimentale sur des souris atteintes de la maladie d'Alzheimer (148) ayant mis en évidence que l'apomorphine réduisait les dépôts de protéine β - amyloïde intraneuronale et améliorait considérablement la mémoire à court terme. (147)

Ces récentes études ont suggéré que l'apomorphine pourrait avoir un rôle sur le dépôt de protéines β - amyloïde, sur l'autophagie et en tant qu'anti-oxydant. L'apomorphine pourrait donc faire partie des thérapies visant à améliorer les troubles cognitifs de la maladie de Parkinson. (12) (145)

Conclusion

Malgré certaines réticences à l'utilisation de l'apomorphine dans le traitement de la maladie de Parkinson, elle est de plus en plus utilisée, comme en témoignent les plus récentes publications (*Phokaewvarangkul et al*, octobre 2021). (149) Actuellement, l'apomorphine est le seul médicament disponible qui possède une action antiparkinsonienne similaire à celle de la lévodopa. L'apomorphine possède une activité agoniste dopaminergique directe, puissante et non sélective à large spectre ; l'apomorphine peut en effet se fixer et stimuler les 5 sous-types de récepteurs dopaminergiques. En plus d'une activité dopaminergique, l'apomorphine possède des propriétés sérotoninergiques, adrénnergiques et neuroprotectrices. Elle exerce une activité agoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A et 5-HT3 ainsi qu'une activité antagoniste sur les récepteurs 5-HT2A, 5-HT2B et 5-HT2C. Elle exerce aussi une activité adrénnergique grâce à sa capacité de fixation sur les récepteurs α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} . La maladie de Parkinson impliquant une dégénérescence du système dopaminergique, sérotoninergique, noradrénnergique et cholinergique, l'apomorphine est donc une molécule possédant un grand intérêt dans son traitement. Sa faible biodisponibilité par voie orale et la contre-indication de son utilisation par voie IV en font un traitement administré par voie SC.

Plusieurs études ont prouvé l'efficacité de l'apomorphine dans le traitement de la maladie de Parkinson afin de soulager les fluctuations motrices qui apparaissent à un stade avancé de la maladie malgré un traitement antiparkinsonien par voie orale optimisé. L'apparition de l'effet clinique de l'apomorphine est rapide, du fait de son absorption rapide et complète ainsi que de sa distribution rapide dans l'organisme (action la plus rapide parmi tous les médicaments utilisés actuellement dans la maladie de Parkinson). Le mode d'administration de l'apomorphine permet deux approches thérapeutiques différentes. L'administration de l'apomorphine par injections intermittentes (stylo), fait d'elle un médicament de secours des épisodes « off », efficace et rapide. Quant à l'administration de l'apomorphine en perfusion continue, elle permet une diminution significative du temps quotidien global passé en phase « off » et une augmentation du temps passé en phase « on ». Cette approche thérapeutique nécessitant l'utilisation d'une pompe ou bien d'un pousse seringue est une alternative efficace aux deux autres traitements de seconde ligne envisagés dans le traitement des fluctuations motrices brutales et sévères malgré un traitement antiparkinsonien par voie orale optimisé : la SCP et la lévodopa-carbidopa (DUODOPA®) administrée en continu par voie intra-jéjunale. Par comparaison, l'administration d'apomorphine en continu est une méthode peu invasive, facile d'utilisation, favorisant l'autonomie du patient, réversible, avec peu de complications liées à la mise en place du dispositif et peu de contre-indications. L'apomorphine peut aussi soulager d'autres symptômes moteurs tels que les dyskinésies induites par la Lévodopa et même des symptômes non-moteurs tels que les troubles du sommeil, l'asthénie, la douleur, l'humeur, la camptocormie et même les troubles cognitifs et les hallucinations visuelles en fonction de l'évolution de la maladie. Elle améliore donc la qualité de vie des patients. Les effets indésirables principaux sont les nodules cutanés qu'il est possible de minimiser. Les autres effets indésirables, la somnolence, l'hypotension orthostatique, les nausées et vomissements sont bien contrôlés par la dompéridone à une posologie de 10 mg trois fois par jour. L'apomorphine doit toujours être adaptée à chaque patient du fait d'une importante variabilité inter-individuelle.

Concernant les SPS et SPA, globalement, la balance efficacité/effets indésirables de l'utilisation de l'apomorphine (et plus généralement la dopathérapie) est très rarement favorable. Cependant, même si cela reste très rare, dans les cas où l'amélioration clinique des symptômes parkinsoniens est suffisamment importante par rapport à la gravité des effets indésirables, un traitement dopaminergique avec l'apomorphine peut être envisagé, en particulier sur l'AMS à prédominance parkinsonienne. En pratique, la principale indication de l'apomorphine chez les patients atteints de SPP ou de SPS est l'évaluation de la dopa-sensibilité du patient afin d'établir le diagnostic de l'étiologie du syndrome parkinsonien.

L'apomorphine reste donc une molécule d'avenir. De nouvelles recherches sont en cours afin d'explorer la possible efficacité de l'apomorphine dans la maladie de Parkinson à un stade plus précoce ou en monothérapie. De nouvelles voies d'administration sont explorées telles que les voies pulmonaire, nasale, transdermique et sublinguale. Des techniques d'administration de l'apomorphine telles que le contrôle à distance des pompes à apomorphine vont peu à peu voir le jour. Ainsi l'apomorphine est un médicament unique, connu depuis plus de 150 ans et utilisé en neurologie depuis plus de 70 ans mais qui reste d'actualité avec même des perspectives d'avenir.

Références bibliographiques

1. Gamblin DV. Physiopathologie des nausées/vomissements - traitements pharmacologiques. :19.
2. Barrière hémato-encéphalique - Définition et Explications [Internet]. Techno-Science.net. [cité 1 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Barriere-hemato-encephalique.html>
3. La dystonie [Internet]. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC). [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/le-cerveau-malade-et-ses-maladies-neurologiques/la-dystonie/>
4. Conférence de consensus La Maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques [Internet]. 2000. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/park.pdf>
5. MEYER M. Thèse Psychologie- Quelles relations existe-t-il entre le fonctionnement neurocognitif, le type de stratégie mise en place et les attentes préopératoires chez des patients parkinsoniens candidats à la stimulation cérébrale profonde, et quel est l'impact de ces facteurs en postopératoire ? - Université de UFR de lettres et de sciences humaines [Internet]. 2013. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/DDOC_T_2013_0337_MEYER.pdf
6. Masson E. Syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson [Internet]. EM-Consulte. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/152291/syndrome-de-dysregulation-dopaminergique-dans-la-m>
7. SYNDROME DU QT LONG CONGÉNITAL Des [Internet]. studylibfr.com. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/1097147/syndrome-du-qt-long-congenital-des>
8. Syndrome malin des neuroleptiques - Blessures; empoisonnement [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/blessures-empoisonnement/troubles-dus-%C3%A0-la-chaleur/syndrome-malin-des-neuroleptiques>
9. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/83-anemies-hemolytiques-auto-immunes-ahai>
10. HAS. Guide du parcours de soins – Maladie de Parkinson [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf
11. A Landmark Year for Apomorphine – Advancing Parkinson's Disease Management with New Clinical Evidence. European Neurological Review [Internet]. oct 2017 [cité 21 mai 2021]; Disponible sur: <https://touchneurology.com/parkinsons-disease/journal-articles/a-landmark-year-for-apomorphine-advancing-parkinsons-disease-management-with-new-clinical-evidence/>

12. Carbone F, Djamshidian A, Seppi K, Poewe W. Apomorphine for Parkinson's Disease: Efficacy and Safety of Current and New Formulations. *CNS Drugs*. 2019;33(9):905-18.
13. Auffret M, Drapier S, Vérin M. The Many Faces of Apomorphine: Lessons from the Past and Challenges for the Future. *Drugs R D*. juin 2018;18(2):91-107.
14. Durif F. Apomorphine et maladie de parkinson idiopathique : etude pharmacocinetique et clinique apres administration par voie intra-veineuse, sous-cutanee, sublinguale et percutanee (doctorat : pharmacologie) [Internet] [These de doctorat]. Clermont-Ferrand 1; 1997 [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/1997CLF1MM06>
15. Je ne suis pas coupable (Hercule Poirot #22) Chapitre 31 Lire le livre complet en ligne gratuitement [Internet]. Lire le livre gratuitement en ligne | Entièrement gratuit | Oui c'est vrai! [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <https://livre1.com/lis/je-ne-suis-pas-coupable-hercule-poirot-22/chapitre-31/>
16. Fahn S. The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias. *Mov Disord*. janv 2015;30(1):4-18.
17. Auffret M, Drapier S, Vérin M. Pharmacological Insights into the Use of Apomorphine in Parkinson's Disease: Clinical Relevance. *Clin Drug Investig*. 1 avr 2018;38(4):287-312.
18. PubChem. Apomorphine hydrochloride [Internet]. [cité 21 mai 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9410>
19. PubChem. Apomorphine hydrochloride hemihydrate [Internet]. [cité 21 mai 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6852399>
20. LK-01, Apomorphine – Drug Approvals International [Internet]. [cité 21 mai 2021]. Disponible sur: <http://drugapprovalsint.com/lk-01-apomorphine/>
21. PubChem. Apomorphine [Internet]. [cité 21 mai 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6005>
22. Traitements de la maladie de Parkinson et recherche — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/maladies-et-traitements/parkinson/les-traitements>
23. Narayanan S, Bhat R, Mesangeau C, Poupaert J, McCurdy C. Early development of sigma-receptor ligands. *undefined* [Internet]. 2011 [cité 24 mai 2021]; Disponible sur: </paper/Early-development-of-sigma-receptor-ligands.-Narayanan-Bhat/4b5e1fba75e8891d57a632db765004f8aee74b6a/figure/7>
24. Auffret M, Drapier S, Vérin M, Sauleau P. Apomorphine en perfusion sous-cutanée continue dans la maladie de Parkinson : le point de vue pharmacologique. *Pratique Neurologique - FMC*. 1 févr 2016;7(1):25-32.
25. Neurobiologie et étiologie | Lundbeck Institute Campus [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://institute.progress.im/fr/content/neurobiologie-et-%C3%A9tiologie>
26. Pr. N. Picard. Enseignements de Pharmacologie : Transmission dopaminergique UE5-3 (module 1). 2015.
27. Billet F. ÉTUDE NEUROCHIMIQUE ET COMPORTEMENTALE DES MODULATIONS INDUITES PAR LES RÉCEPTEURS OPIOÏDES DE TYPE δ SUR LES LIBÉRATIONS

STRIATALES DE GLUTAMATE ET DE DOPAMINE CHEZ LE RAT [Internet] [phdthesis]. Université de Rouen; 2007 [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00274404>

28. Figure 3: The two sides of a dopaminergic synapse. The drawing... [Internet]. ResearchGate. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/The-two-sides-of-a-dopaminergic-synapse-The-drawing-illustrates-components-of-the_fig2_270661853
29. Manard M, Collette F. Influence du polymorphisme nucléotidique *COMT* sur la mémoire de travail et son vieillissement. *Revue de neuropsychologie*. 1 oct 2014;6(4):219-29.
30. Les fonctions exécutives [Internet]. Site de psyenfanceado! [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.psychologue-tdah-paris.fr/precocite-intellectuelle/fonctions-executives/>
31. *Antiparkinsoniens : Les points essentiels [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiparkinsoniens-les-points-essentiels>
32. Métabolisme de la dopamine [Internet]. studylibfr.com. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/2509935/metabolisme-de-la-dopamine>
33. Pr. N. Picard. Enseignements de Pharmacologie : Transmission sérotoninergique UE 5-3 (module 1). 2015.
34. Masson E. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive [Internet]. EM-Consulte. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1061181/les-bases-de-pharmacologie-fondamentale-du-systeme>
35. Hamon M, Gozlan H. Les récepteurs centraux de la sérotonine. 9:10.
36. Pr. N. Picard. Enseignements de Pharmacologie : Transmission noradrénergiques UE 5-3 (module 1). 2015.
37. Ribarič S. The pharmacological properties and therapeutic use of apomorphine. *Molecules*. 7 mai 2012;17(5):5289-309.
38. Wenzel K, Homann CN, Fabbrini G, Colosimo C. The role of subcutaneous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. juill 2014;14(7):833-43.
39. Effets des catécholamines [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-adrenergique-dopaminergique/effets-catecholamines/>
40. Leone M, Michel F, Martin C. Sympathomimétiques : pharmacologie et indications thérapeutiques en réanimation. *EMC - Anesthésie-Réanimation*. janv 2008;5(2):1-16.
41. Recommandations Parkinson (maladie de) [Internet]. VIDAL. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/parkinson-maladie-de-1533.html>
42. Maladie de Parkinson - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-parkinson.html>

43. HAS. Maladie de Parkinson et syndromes apparentés : techniques et modalités de la prise en charge non médicamenteuse des troubles moteurs - Rapport d'élaboration [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-07/maladie_de_parkinson_et_syndromes_apparentes_-_rapport_delaboration.pdf
44. Le traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson [Internet]. VIDAL. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-parkinson/traitement.html>
45. Haute Autorité de Santé. Syndromes parkinsoniens dégénératifs ou secondaires non réversibles [Internet]. 2007. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/syndromes_parkinsoniens.pdf
46. Elsevier. Utilisation de l'imagerie cérébrale dans notre pratique face à un syndrome parkinsonien [Internet]. Elsevier Connect. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/utilisation-de-limagerie-cerebrale-dans-notre-pratique-face-a-un-syndrome-parkinsonien>
47. Bilan des troubles cognitifs : apport de l'imagerie moléculaire [Internet]. Neurologies. 2021 [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://neurologies.fr/bilan-des-troubles-cognitifs-apport-de-limagerie-moleculaire/>
48. Fichier PDF JIM2.pdf [Internet]. Fichier PDF. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.fichier-pdf.fr/2016/12/12/jim2/>
49. DUPONT J-C. La lettre des neurosciences -Maladie de Parkinson (n°53) [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.neurosciences.asso.fr/wp-content/uploads/2017/12/LET53.pdf>
50. INSERM. Parkinson (maladie de) La deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/parkinson-maladie>
51. Enseignement d'Histologie Humaine, Pr Serge Nataf - Le Tissu Nerveux (cours N°2) [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-nerveux--cours-n-2->
52. Maladie de Parkinson (MP) - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/troubles-du-mouvement/maladie-de-parkinson-mp>
53. Pourquoi « Comportement et Noyaux gris centraux » ? – INCR [Internet]. INCR Institut des Neurosciences Cliniques de Rennes. 2012 [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.incr.fr/pourquoi-comportement-et-noyaux-gris-centraux/>
54. Pharmacologie du système nerveux Chapitre 4 - Les traitements des troubles moteurs [Internet]. Disponible sur: https://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/2008-2009/Heremans/Chapitre4_Parkinson_2008BWdemi.pdf
55. RA 58. Tableau - Tableaux des maladies professionnelles - INRS [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RA%2058>

56. Quels sont les signes de la maladie de Parkinson ? [Internet]. VIDAL. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-parkinson/symptomes.html>
57. C.FAGNERE. Enseignements de Pharmacologie : Les antiparkinsoniens - UE5-3 (module 2). 2015.
58. Pr.N.Picard. Enseignements de Pharmacologie : Médicaments de la maladie de Parkinson UE5-3 (module 2). 2015.
59. MDS-UPDRS_French_Official_Translation_FINAL.pdf [Internet]. 2008. Disponible sur: https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/MDS-UPDRS-Rating-Scales/MDS_UPDRS_French_Offical_Translation_FINAL.pdf
60. Maladie de Parkinson : apparition de complications motrices [Internet]. AbbVie Care. 2020 [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.abbviecare.fr/prise-en-charge-maladie-parkinson/maladie-parkinson-complications-motrices/>
61. La maladie de Parkinson - PDF Free Download [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/123842890-La-maladie-de-parkinson.html>
62. Maladie de Parkinson [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/maladie-parkinson>
63. Syndromes parkinsoniens atypiques [Internet]. Parkinson Canada. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.parkinson.ca/fr/la-maladie/syndromes-parkinsoniens-atypiques/>
64. Parkinsonisme secondaire et atypique - Troubles neurologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/troubles-neurologiques/troubles-du-mouvement-et-troubles-c%C3%A9belleux/parkinsonisme-secondaire-et-atypique>
65. Les syndromes parkinsoniens atypiques [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.reseauparkinson-sudest.org/la-maladie-de-parkinson/la-maladie-de-parkinson-et-les-syndromes-parkinsoniens/les-syndromes-parkinsoniens-atypiques>
66. La paralysie supranucléaire progressive (PSP) : causes, mécanismes biologiques, symptômes, diagnostic, traitements [Internet]. Institut du Cerveau. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://institutducerveau-icm.org/fr/paralysie-supranucleaire-progressive/>
67. Atrophie multisystémique - Troubles neurologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/syst%C3%A8me-nerveux-v%C3%A9tatif/atrophie-multisyst%C3%A9mique>
68. La démence à corps de Lewy [Internet]. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC). [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/le-cerveau-malade-et-ses-maladies-neurologiques/la-demence-a-corps-de-lewy/>
69. Maladie de Wilson - Troubles nutritionnels [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur:

<https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-en-min%C3%A9raux-et-intoxication-par-les-min%C3%A9raux/maladie-de-wilson>

70. Hypocalcémie - Troubles endocriniens et métaboliques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/troubles-%C3%A9lectrolytiques/hypocalc%C3%A9mie>
71. Encéphalites - Troubles neurologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/infections-c%C3%A9r%C3%A9brales/enc%C3%A9phalites>
72. Lésion cérébrale traumatique - Blessures; empoisonnement [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/blessures-empoisonnement/l%C3%A9sion-c%C3%A9r%C3%A9brale-traumatique/l%C3%A9sion-c%C3%A9r%C3%A9brale-traumatique>
73. Revue Médicale Suisse - la revue médicale francophone de référence pour la formation continue des médecins. [Internet]. Revmed.ch. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-245/hydrocephalie-a-pression-normale>
74. Belin J, Benatru I, Houeto J-L. Mise au point sur le syndrome parkinsonien vasculaire. Pratique Neurologique - FMC. sept 2016;7(3):189-93.
75. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence - Avis - Apokinon - Solution injectable [Internet]. 2012. Disponible sur: https://www.aguettant.fr/fileadmin/Aguettant-France/nos_produits/apokinonstylob1etb5-amp-10mgmlb10-amp-5mgmlb10_ctrnvt_2012-06-20__1_.pdf
76. APOKINON [Internet]. VIDAL. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/apokinon-579.html>
77. Résumé des caractéristiques du produit - DOPACEPTIN 5 mg/ml, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65959832&typedoc=R>
78. Résumé des caractéristiques du produit - DOPACEPTIN 10 mg /ml, solution injectable en cartouche - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67746384&typedoc=R>
79. Notice patient - DOPACEPTIN 5 mg/ml, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65959832&typedoc=N>
80. Notice patient - DOPACEPTIN 10 mg /ml, solution injectable en cartouche - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67746384&typedoc=N>

81. Notice patient - APOKINON 5 mg/ml, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68598209&typedoc=N>
82. Résumé des caractéristiques du produit - APOKINON 5 mg/ml, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68598209&typedoc=R>
83. Notice patient - APOKINON 30 mg/3 ml (1 %), solution injectable en stylo pré-rempli - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64630264&typedoc=N>
84. Résumé des caractéristiques du produit - APOKINON 30 mg/3 ml (1 %), solution injectable en stylo pré-rempli - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64630264&typedoc=R>
85. APOKINON® ampoules, France APOKINON® ampoules, APOKINON® ampoules fabricants, France APOKINON® ampoules fournisseur [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <http://fr.toocle.com/show/8543-product-detail-24269.html>
86. Accueil Site D-mine Care | EVER Pharma [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://products.everpharma.com/fr/live/d-mine-care-login/acceuil-d-mine-care/>
87. Ever Pharma France SAS. Livret d'utilisation - injection sous cutanée - D-mine® Pen - Ever Pharma [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.d-minecare.com/fileadmin/redakteur/Dacepton/PDF/FR/DPEN_livret_utilisation_43-2019_01-2020_NEW.pdf
88. Zoom Image [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: http://upload.fr.toocle.com/?_a=mshow&url=2015/11/28/toocle/product_fr/57/56594ce7ae457_1.jpg
89. Thérapie par pompe | EVER Pharma [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.d-minecare.com/fr/patients/apomorphine/administration/pump-therapy/>
90. Parkinson : Le traitement par pompe | NHC [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.nhc.care/parkinson-le-traitement-par-pompe>
91. Traitement Parkinson par pompe à apomorphine | Orkyn' [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.orkyn.fr/mon-traitement-suivi-domicile-neurologie-parkinson/traitement-maladie-parkinson-par-pompe>
92. CHU de Rennes. Votre traitement par pompe apomorphine dans le cadre de la maladie de parkinson - Informations thérapeutiques -Pole neurosciences -Service neurologie [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.chu-rennes.fr/documents/Documents/04-Je_cherche/Services/Neurologie/CHURennes_LivInfoTherTraitementPompeApomorphineParkinson_10.2018.pdf
93. France développement électronique. So CONNECT - Pompe à perfusion ambulatoire - Notice d'utilisation (FR) Parkinson [Internet]. Disponible sur: <https://www.synapse-sante.fr/wp-content/uploads/MANUEL-UTILISATEUR-SO-CONNECT.pdf>

94. EVER pharma France. LIVRET UTILISATION POMPE D-mine® - Ever Pharma [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.d-minecare.com/fileadmin/redakteur/Dacepton/PDF/FR/DPUMP_livret_utilisation_09-2018_02-2020_NEW20200302.pdf
95. La pompe à apomorphine [Internet]. INCR Institut des Neurosciences Cliniques de Rennes. 2012 [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.incr.fr/la-pompe-a-apomorphine/>
96. Pompe à perfusion SO-CONNECT Parkinson [Internet]. So connect. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.so-connect.eu/pompe-a-perfusion-so-connect-parkinson/?lang=fr>
97. Résumé des caractéristiques du produit - APOMORPHINE MYLAN 5 mg/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63665248&typedoc=R>
98. Socle de connaissances sur la perfusion en anesthésie-réanimation [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2016/10/2016_-_socleperfusion2016-2.pdf
99. CareFusion. Pousse-seringue Alaris® GH - Notice d'utilisation condensée [Internet]. Disponible sur: <http://www.medis-sante.fr/wp-content/uploads/2016/05/2-CAREFUSION-Manuel-simplifie.pdf>
100. Notice patient - APOMORPHINE MYLAN 5 mg/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63665248&typedoc=N>
101. Jenner P, Katzenschlager R. Apomorphine - pharmacological properties and clinical trials in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* déc 2016;33 Suppl 1:S13-21.
102. Henriksen T. Clinical insights into use of apomorphine in Parkinson's disease: tools for clinicians. *Neurodegener Dis Manag.* 2014;4(3):271-82.
103. Dadban A, Bessis D, Luong M-S, Portet F, Guillot B. Nécroses cutanées localisées aux points d'injection d'apomorphine. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie.* 1 nov 2010;137(11):730-5.
104. Dompéridone : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 1 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/domperidone-1308.html>
105. Barraud D. Médicaments inotropes et vasoactifs. :24.
106. Chen JJ, Obering C. A review of intermittent subcutaneous apomorphine injections for the rescue management of motor fluctuations associated with advanced Parkinson's disease. *Clin Ther.* nov 2005;27(11):1710-24.
107. The Efficacy and Safety of Subcutaneous Apomorphine in Patients with Parkinson's Disease: A Meta-Analysis Randomized Controlled Trials [Internet]. MDS Abstracts. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.mdsabstracts.org/abstract/the-efficacy-and-safety-of-subcutaneous-apomorphine-in-patients-with-parkinsons-disease-a-meta-analysis-randomized-controlled-trials/>

108. Borgemeester RWK, Drent M, van Laar T. Motor and non-motor outcomes of continuous apomorphine infusion in 125 Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* févr 2016;23:17-22.
109. Sesar Á, Fernández-Pajarín G, Ares B, Rivas MT, Castro A. Continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease: 10-year experience with 230 patients. *J Neurol.* mai 2017;264(5):946-54.
110. Continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease: 10-year experience with 230 patients - PubMed [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28364292/>
111. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* sept 2018;17(9):749-59.
112. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. Long-term safety and efficacy of apomorphine infusion in Parkinson's disease patients with persistent motor fluctuations: Results of the open-label phase of the TOLEDO study. *Parkinsonism & Related Disorders.* 1 févr 2021;83:79-85.
113. Bhidayasiri R, Sringean J, Anan C, Boonpang K, Thanawattano C, Ray Chaudhuri K. Quantitative demonstration of the efficacy of night-time apomorphine infusion to treat nocturnal hypokinesia in Parkinson's disease using wearable sensors. *Parkinsonism & Related Disorders.* 1 déc 2016;33:S36-41.
114. van Laar T, Postma AG, Drent M. Continuous subcutaneous infusion of apomorphine can be used safely in patients with Parkinson's disease and pre-existing visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord.* janv 2010;16(1):71-2.
115. Borgemeester RWK, Lees AJ, van Laar T. Parkinson's disease, visual hallucinations and apomorphine: A review of the available evidence. *Parkinsonism Relat Disord.* juin 2016;27:35-40.
116. Parkinson's Disease, Hallucinations, Visual Trial in Groningen (Apomorphine, Placebo) | ClinCosm [Internet]. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.clincosm.com/trial/parkinsons-disease-hallucinations-visual-groningen-apomorphine>
117. Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild. Effect of an Apomorphine Pump on the Quality of Sleep in Parkinson's Disease Patients (POMPREENELLE). [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 mars [cité 1 juill 2021]. Report No.: NCT02688465. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02688465>
118. Reuter I, Ellis CM, Ray Chaudhuri K. Nocturnal subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand.* sept 1999;100(3):163-7.
119. Fernández-Pajarín G, Sesar Á, Ares B, Castro A. Evaluating the Efficacy of Nocturnal Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion in Sleep Disorders in Advanced Parkinson's Disease: The APO-NIGHT Study. *J Parkinsons Dis.* 19 oct 2016;6(4):787-92.
120. Pieroni MA. Investigation of apomorphine during sleep in Parkinson's: Improvement in UPDRS Scores. *Neurol Int.* 29 nov 2019;11(4):8207.

121. Clinique Beau Soleil. Double Bind Randomized Placebo-controlled Cross-over Study to Evaluate Effect of Continuous Apomorphine During the Night on Sleep Disorders in Insomniac Patients With Parkinson's Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 févr [cité 1 juill 2021]. Report No.: NCT02940912. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02940912>
122. Menšíková K, Kaiserová M, Vašík M, Nevrlý M, Kurčová S, Kaňovský P, et al. The long-term effect of continuous subcutaneous apomorphine infusions on camptocormia in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 1 juin 2020;75:14-6.
123. Drapier S, Eusebio A, Degos B, Vérin M, Durif F, Azulay JP, et al. Quality of life in Parkinson's disease improved by apomorphine pump: the OPTIPUMP cohort study. *J Neurol*. juin 2016;263(6):1111-9.
124. Meira B, Degos B, Corsetti E, Doulazmi M, Berthelot E, Virbel-Fleischman C, et al. Long-term effect of apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease: a real-life study. *npj Parkinsons Dis*. 11 juin 2021;7(1):1-11.
125. Kempster PA, Frankel JP, Stern GM, Lees AJ. Comparison of motor response to apomorphine and levodopa in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 1990;53(11):1004-7.
126. Merello M, Pikielny R, Cammarota A, Leiguarda R. Comparison of subcutaneous apomorphine versus dispersible madopar latency and effect duration in Parkinson's disease patients: a double-blind single-dose study. *Clin Neuropharmacol*. avr 1997;20(2):165-7.
127. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord*. avr 2015;30(4):510-6.
128. Krystkowiak P, Aubignat M. Les traitements de seconde ligne dans la maladie de Parkinson à un stade avancé : à quel moment ? Pour quels patients ? *Pratique Neurologique - FMC*. 1 avr 2019;10(2):55-60.
129. Maladie de Parkinson au stade avancé : indication aux traitements complexes [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 2 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2018/revue-medicale-suisse-604/maladie-de-parkinson-au-stade-avance-indication-aux-traitements-complexes>
130. La stimulation cérébrale profonde - VIDAL [Internet]. [cité 2 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-parkinson/stimulation-cerebrale-profonde.html>
131. Stimulation cérébrale profonde lors de maladie de Parkinson et autres troubles du mouvement : indications, résultats et complications [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 2 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-472/stimulation-cerebrale-profonde-lors-de-maladie-de-parkinson-et-autres-troubles-du-mouvement-indications-resultats-et-complications>
132. Stimulation cérébrale profonde | HealthPlexus.net [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.healthplexus.net/fr/iTherapies/stimulation-c%C3%A9r%C3%A9brale-profonde>

133. DUODOPA 20 mg/ml + 5 mg/ml gel intestin [Internet]. VIDAL. [cité 2 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/duodopa-20-mg-ml-5-mg-ml-gel-intestin-85407.html>
134. CHU de Rennes. TRAITEMENT PAR POMPE DUODOPA DANS LE CADRE DE LA MALADIE DE PARKINSON - informations thérapeutiques [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.chu-rennes.fr/documents/Documents/04-Je_cherche/Services/Neurologie/CHURennes_LivInfoTherTraitementPompeDuodopaParkinson_10.2018.pdf
135. Dafsari HS, Martinez-Martin P, Rizos A, Trost M, Ghilardi MG dos S, Reddy P, et al. EuroInf 2: Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2019;34(3):353-65.
136. Masson E. Enquête observationnelle sur la prise en charge par Apomorphine en perfusion sous cutanée des patients parkinsoniens fluctuants au sein des Centres Hospitaliers Généraux (CHG) en France en 2018 [Internet]. EM-Consulte. [cité 2 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1283789/article/enquete-observationnelle-sur-la-prise-en-charge-par>
137. Marsili L, Bologna M, Miyasaki JM, Colosimo C. Parkinson's disease advanced therapies - A systematic review: More unanswered questions than guidance. *Parkinsonism Relat Disord*. févr 2021;83:132-9.
138. Walter E, Odin P. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease in the UK and Germany. *J Med Econ*. févr 2015;18(2):155-65.
139. Manson AJ, Turner K, Lees AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord*. nov 2002;17(6):1235-41.
140. Papuč E, Trzciniecka O, Rejdak K. Continuous subcutaneous apomorphine monotherapy in Parkinson's disease. *Ann Agric Environ Med*. 22 mars 2019;26(1):133-7.
141. EARLY PUMP [Internet]. France Parkinson. 2019 [cité 2 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/early-pump-une-nouvelle-etude-se-propose-devaluer-limpact-sur-la-qualite-de-vie-de-la-pompe-a-apomorphine-en-comparaison-au-traitement-oral-conventionnel-optimise-a-un-stade-precoc/>
142. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ, LeWitt P, Katzenschlager R, Sixel-Döring F, et al. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease--Clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat Disord*. sept 2015;21(9):1023-30.
143. Masson E. Traitement dopaminergique et syndromes parkinsoniens [Internet]. EM-Consulte. [cité 2 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/104647/traitement-dopaminergique-et-syndromes-parkinsonien>
144. ATROPHIE MULTISYSTEMATISEE (AMS) - Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) - Centre de référence maladie rare AMS [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/pnds_-_atrophie_mutisystematisee.pdf

145. Titova N, Chaudhuri KR. Apomorphine therapy in Parkinson's and future directions. *Parkinsonism Relat Disord.* déc 2016;33 Suppl 1:S56-60.
146. Rodríguez-Molinero A, Pérez-Martínez DA, Gálvez-Barrón C, Hernández-Vara J, Martínez-Castrillo JC, Álvarez R, et al. Remote control of apomorphine infusion rate in Parkinson's disease: Real-time dose variations according to the patients' motor state. A proof of concept. *Parkinsonism Relat Disord.* août 2015;21(8):996-8.
147. Yarnall AJ, Lashley T, Ling H, Lees AJ, Coleman SY, O'Sullivan SS, et al. Apomorphine: A potential modifier of amyloid deposition in Parkinson's disease? *Mov Disord.* mai 2016;31(5):668-75.
148. Himeno E, Ohyagi Y, Ma L, Nakamura N, Miyoshi K, Sakae N, et al. Apomorphine treatment in Alzheimer mice promoting amyloid- β degradation. *Ann Neurol.* févr 2011;69(2):248-56.
149. O.Phokaewvarangkul et Al. Early factors for predicting discontinuation to subcutaneous Apomorphine infusion in Parkinson's disease: A prospective analysis of the Thai Apomorphine Registry Flux. *Parkinsonism and Related Disorders -Volume 91; 2021.*
150. SINEMET 100 mg/10 mg cp [Internet]. VIDAL. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/sinemet-100-mg-10-mg-cp-15059.html>
151. Résumé des Caractéristiques du Produit - LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE ARROW 125 mg/31,25 mg/200 mg, [Internet]. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0271631.htm>
152. COMTAN [Internet]. VIDAL. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/comtan-11990.html>
153. TASMAR [Internet]. VIDAL. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/tasmar-10092.html>
154. Résumé des caractéristiques du produit - DEPRENYL 5 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60498751&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
155. AZILECT 1 mg cp [Internet]. VIDAL. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/azilect-1-mg-cp-69654.html>
156. Entacapone : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/entacapone-18467.html>
157. Thésaurus des interactions médicamenteuses - ANSM [Internet]. [cité 29 déc 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
158. AKINETON [Internet]. VIDAL. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/akineton-50840.html>
159. LEPTICUR [Internet]. VIDAL. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/lepticur-5476.html>

160. ARTANE [Internet]. VIDAL. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/artane-665.html>
161. MANTADIX 100 mg caps [Internet]. VIDAL. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/mantadix-100-mg-caps-10545.html>

Annexes

Annexe 1. Traitements antiparkinsoniens (2 pages)	124
Annexe 2. Traitements des principaux symptômes non-moteurs (10).....	126
Annexe 3. Mode d'utilisation du stylo D-mine (3 pages)	127
Annexe 4. Mode d'utilisation du stylo APOKINON® (2 pages).....	130
Annexe 5. Mode d'utilisation de la perfusion avec la cartouche APOKINON®.....	132
Annexe 6. Présentation de la pompe D-mine®	133
Annexe 7. Pousse seringue Alaris® GH	136

Annexe 1. Traitements antiparkinsoniens (2 pages)

	Précurseur de la dopamine : L-DOPA ou lévodopa	Agonistes dopaminergiques	Inhibiteurs de la dégradation de la L-DOPA et de la dopamine
Spécialité et principe actif	<p>Lévodopa associée à un inhibiteur de la dopadécarboxylase au niveau périphérique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - carbidopa : SINEMET® et ses génériques (150) ou DUODOPA®, administrée par une pompe en intra-jéjunal en continu sous forme de gel (133) - bensérazide : MODOPAR® et ses génériques (qui ne traverse pas la barrière hématoencéphalique et qui empêche en partie sa dégradation au niveau périphérique) <p>Lévodopa associée à un inhibiteur de la COMT : entacapone et carbidopa : STALEVO® et ses génériques. (151)</p>	<p>Agonistes dopaminergiques oraux dérivés de l'ergot de seigle : Bromocriptine (PARLODEL® et ses génériques)</p> <p>Agonistes dopaminergiques oraux non dérivés de l'ergot de seigle : Ropinirole (REQUIP® et ses génériques), Pramipexole (SIFROL® et ses génériques), Piribédil (TRIVASTAL® et ses génériques)</p> <p>Agoniste dopaminergique utilisé par voie transdermique : Rotigotine (NEUPRO®)</p> <p>Agoniste dopaminergique utilisé par voie sous cutanée : Apomorphine (APOKINON®, DOPACEPTIN® et ses génériques) (44)</p>	<p>Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (ICOMT) : Entacapone (COMTAN® et ses génériques) (152) Tolcapone (TASMAR®).(153)</p> <p>Inhibiteurs de la monoamine-oxydase-B (IMAO-B) : Sélégiline (DEPRENYL® et ses génériques) (154) Rasagiline (AZILECT® et ses génériques) (155)</p>
Mode d'action	<p>Le précurseur de la dopamine est la L-DOPA. Elle est changée en dopamine par décarboxylation (grâce à l'enzyme dopadécarboxylase ou acide L-aminé aromatique décarboxylase) au niveau du cerveau après avoir passée la barrière hématoencéphalique comblant ainsi le déficit en dopamine. (133) (150) (151)</p>	<p>Les agonistes dopaminergiques comblent le déficit en dopamine, en mimant les effets de la dopamine par stimulation des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques. (44)</p>	<p>Les ICOMT bloquent l'enzyme COMT empêchant ainsi la dégradation de la L-DOPA en 3-O-méthylidopa. Cette inhibition permet une hausse de la concentration de lévodopa et donc de dopamine dans le cerveau, permettant ainsi une prolongation de l'action thérapeutique de la L-DOPA. (152) (153) (156)</p> <p>La rasagiline est un inhibiteur de la MAO-B empêchant ainsi la dégradation de la dopamine par l'enzyme MAO-B. La sélégiline est un inhibiteur spécifique de la MAO-B et inhibiteur de la recapture des catécholamines. Ces activités inhibitrices permettent une hausse de la concentration de dopamine dans le cerveau. (154) (155)</p>
El principaux	<ul style="list-style-type: none"> - Hypotension orthostatique, troubles du rythme cardiaque - Psychose, troubles de la mémoire et de l'attention, dépression - Délire, hallucinations, insomnie, confusion, - Somnolence voire accès de sommeil - Syndrome de dysrégulation dopaminergique - Diarrhée, nausées, vomissements, perte de poids - Dyskinésies, dystonie, fluctuations motrices - Troubles du contrôle des impulsions (addiction aux jeux, hypersexualité, achats et prises alimentaire excessifs et compulsifs...) (133) (150) (151) 	<ul style="list-style-type: none"> - Nausées et vomissements, - Hallucinations, délire, confusion - Hypotension orthostatique, - Accès de sommeil, somnolence - Syndrome de dysrégulation dopaminergique - Troubles du contrôle des impulsions (addiction aux jeux, hypersexualité, achats et prises alimentaire excessifs et compulsifs) - Œdèmes périphériques, - Dyskinésies (44) 	<p>Concernant les ICOMT, il est difficile de mettre en évidence des EI spécifiques car ils sont toujours associés à la L-DOPA. (152) (153) (156)</p> <p>Pour la rasagiline : céphalées, dépression, hallucinations, réactions allergiques, leucopénies, carcinome cutané, syndrome grippal, conjonctivite, vertiges, angine de poitrine, myalgies et arthralgies, pollakiurie, rhinite</p> <p>Pour la sélégiline : vertiges, céphalées, bradycardie, nausées, élévation légère du taux d'enzymes hépatiques. (154) (155)</p>
Informations complémentaires (157)	<p>Contre-indication avec les neuroleptiques antiémétiques ainsi qu'avec les médicaments à base de réserpine.</p> <p>Association déconseillée avec les neuroleptiques antipsychotiques sauf la clozapine. (133) (150) (151)</p>	<p>Contre-indications avec les neuroleptiques antiémétiques</p> <p>Association déconseillée avec les neuroleptiques antipsychotiques sauf la clozapine. (44)</p>	<p>Les ICOMT sont toujours prescrits en association avec L-DOPA, en association avec un/des inhibiteur(s) de la dopadécarboxylase (carbidopa, bensérazide), les interactions médicamenteuses seront celles de la Lévodopa. (152) (153) (156)</p> <p>L'utilisation de la sélégiline et de la rasagiline est contre-indiquée avec les IMAO, les neuroleptiques antiémétiques, le Bupropion, les triptans, les ISRS et le tramadol. (154) (155)</p>

Les anticholinergiques :

Ils empêchent l'acétylcholine d'agir, ce qui permet une diminution de l'activité cholinergique excessive provoquée par une activité dopaminergique diminuée (voir Figure 14). L'acétylcholine est un messager chimique qui a une action contraire à celle de la dopamine. Parmi les médicaments anticholinergiques prescrits dans la maladie de Parkinson : le Bipéridène chlorhydrate (AKINETON®), Trihexyphénidyle chlorhydrate (ARTANE® et PARKINANE LP®), Tropatépine chlorhydrate (LEPTICUR®). (44) (158) (159) (160)

Les anticholinergiques sont peu prescrits pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson du fait de leur moindre efficacité sur les symptômes et de leurs effets indésirables : constipation, nausées, sécheresse buccale, troubles mictionnels, somnolence, troubles de l'accommodation, glaucome à angle fermé et syndrome confusionnel. (44) (158) (159) (160)

L'amantadine (MANTADIX®) :

Cette molécule formulée sous forme de comprimé, possède une action antiparkinsonienne en agissant sur les symptômes de la triade parkinsonienne et surtout sur l'akinésie. Les principaux effets indésirables de cette molécule sont : vertiges, nervosité, insomnie, confusion, anxiété, dépression, céphalées, constipation, nausées, perte de poids, hypotension orthostatique, sécheresse buccale, œdèmes des membres inférieurs, lésions cornéennes. (161)

L'association de l'amantadine avec les neuroleptiques antiémétiques est contre indiquée car l'utilisation d'un neuroleptique antiémétique peut en annuler les effets. Il est déconseillé de l'associer avec un neuroleptique antipsychotique (sauf la clozapine). (161)

Prise en charge non médicamenteuse :

Le traitement non médicamenteux peut consister en :

- La réalisation d'activités physiques régulières notamment grâce à la kinésithérapie et l'ergothérapie afin de préserver le plus longtemps possible la souplesse articulaire, une activité musculaire et une stabilité posturale, le but étant de ralentir l'aggravation des troubles moteurs.
- La prise en charge par l'ergothérapeute consiste à apprendre au patient à réaliser les activités quotidiennes malgré son handicap, à apprendre à s'adapter à son environnement ou adapter celui-ci, pour préserver le plus longtemps possible son autonomie : aménagement du domicile afin de prévenir les chutes, techniques de maîtrise de la marche et de l'équilibre, apprentissage du contrôle des chutes et de la mobilité, techniques de retournement dans le lit...
- La prise en charge par un orthophoniste afin de rééduquer les troubles de l'écriture (micrographie) et du langage (dysarthrie hypokinétique). (10) (41) (44)

Annexe 2. Traitements des principaux symptômes non-moteurs (10)

Symptômes	Traitements
Troubles psychotiques	- Clozapine (LEPONEX®)
Démence	- Rivastigmine (EXELON®)
Anxiété / dépression	- Anxiolytiques - Antidépresseurs - Activités relaxantes (ex : sophrologie, yoga, hypnose) - Thérapies cognitivo-comportementales - Activité physique régulière - Suivi psychologique
Syndrome dysexécutif	- Psychomotricien
Troubles du sommeil	- Hypnotiques - Mélatonine - Traitement dopaminergique à longue durée d'action avant le coucher pour lutter contre les troubles moteurs nocturnes - Activités relaxantes (ex : sophrologie, yoga, hypnose) - Thérapies cognitivo-comportementales - Activité physique régulière
Troubles gastro - intestinaux	- Laxatifs osmotiques (ex : macrogol) - Mesures hygiéno-diététiques (activité physique, hydratation, nourriture adaptée...) avec l'aide d'un(e) diététicien(ne)
Troubles de la parole	- Orthophonie
Troubles de la déglutition	- Mesures hygiéno-diététiques (nourriture adaptée...) avec l'aide d'un(e) diététicien(ne) - Orthophonie - Gastrostomie
Hypotension orthostatique	- Dompéridone - Bas compressifs, - Régime plus riche en sel - Ceinture abdominale - élévation des membres inférieurs - Surélévation de la tête de lit...
Troubles sexuels	- Traitement des troubles de l'érection (ex : inhibiteur de la phosphodiesterase du type 5, pompe à vide...)
Douleurs	- Antalgiques de différents paliers
Apathie, perte de la motivation	- Agonistes dopaminergiques

Annexe 3. Mode d'utilisation du stylo D-mine® (3 pages)

(80)

Où et comment injecter DOPACEPTIN

- Lavez-vous tout d'abord les mains.
- Avant d'utiliser le stylo, munissez-vous de lingettes chirurgicales et d'une aiguille dans son étui protecteur.
- Les instructions contenues dans le manuel du stylo doivent être respectées.

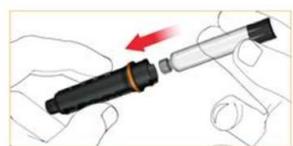
Préparation du stylo / changement de cartouche



Sortir le stylo de son étui et ôter le bouchon.



Retirer la gaine de la cartouche en la tournant dans le sens horaire.



Insérer une nouvelle cartouche dans la gaine de la cartouche.



Insérer une nouvelle cartouche dans la gaine de la cartouche.

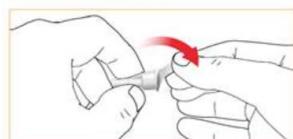


Poussez la tige filetée complètement en arrière. Il est préférable d'utiliser le bout de votre doigt.



Poussez la gaine de la cartouche dans le boîtier et tourner dans le sens inverse des aiguilles d'une montre pour verrouiller.

Fixation de l'aiguille au stylo



Suivez les instructions pour l'utilisation de votre aiguille de stylo. Retirez le film protecteur.



Cliquez / tournez l'aiguille du stylo sur la gaine de la cartouche.



Retirez le capuchon de protection externe de l'aiguille. Gardez le capuchon de protection externe pour éliminer et jetez en toute sécurité l'aiguille du stylo après utilisation.



Retirez et jetez le capuchon de protection interne.

Amorçage / contrôle de fonctionnement



Tout air restant dans la cartouche doit être retiré avant utilisation. Sélectionnez la dose test en tournant le sélecteur de dose. Vérifiez la dose sélectionnée en regardant verticalement et non pas avec un certain angle sur l'écran, de sorte que le symbole "▲" soit clairement affiché. Cette étape est appelée «amorçage» et est importante car elle vous assure d'obtenir une dose complète lorsque vous utilisez le stylo.

Pour le contrôle de fonctionnement, tenez le stylo vers le haut et tapotez doucement la gaine de la cartouche, pour que l'air atteigne le sommet.



Appuyez sur le bouton-poussoir.



Quelques gouttes de solution sortent de la pointe de l'aiguille du stylo. Si aucune goutte ne sort, répétez l'étape.

Réglage de la dose

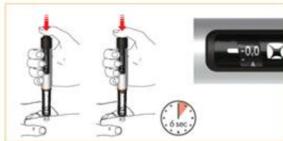


Sélectionnez la dose requise en tournant le sélecteur de dose dans le sens horaire. Corrigez la dose en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

Injection

- À l'aide d'une lingette chirurgicale, la peau doit être nettoyée au niveau et autour du site d'injection.
- DOPACEPTIN doit être injecté dans l'abdomen ou sur la face extérieure des cuisses sous la peau (sous-cutanée).
- Utilisez la technique d'injection recommandée par votre médecin et / ou professionnel de la santé.

Appuyez à fond sur le bouton-poussoir pour l'injection. Maintenez le bouton-poussoir à fond pendant l'injection du médicament. Une fois l'injection terminée, attendez 6 secondes, puis retirez lentement l'aiguille et le stylo. Vous pouvez soit garder le bouton-poussoir enfoncé ou le relâcher pendant les 6 secondes. Vérifiez que l'écran est à la position "0,0" pour confirmer l'administration de la totalité de la dose.



- Le site d'injection doit être changé chaque fois que DOPACEPTIN est utilisé. Cela permettra de diminuer les risques d'avoir une réaction cutanée au site d'injection. DOPACEPTIN ne doit pas être injecté dans une zone de peau qui est douloureuse, rouge, infectée ou abîmée.
- Le stylo ne doit jamais être injecté directement dans une veine (par voie intraveineuse) ou d'un muscle (intramusculaire).

Retrait de l'aiguille du stylo après chaque injection



L'aiguille doit être enlevée et jetée après chaque injection.

Fixez avec précaution le capuchon de protection externe sur l'aiguille du stylo.



Dévissez l'aiguille du stylo en tournant le capuchon extérieur dans le sens horaire et l'ôter correctement.

Optionnel:



Placez le capuchon de protection externe de l'aiguille du stylo dans l'encoche gauche appropriée de votre étui de transport. L'ouverture du capuchon d'aiguille doit être dirigée vers le haut. Insérez délicatement l'aiguille (attaché au stylo) dans l'ouverture du boîtier. Sans tenir sur le boîtier, appuyez fermement et tournez dans le sens antihoraire pour dévisser l'aiguille du stylo.



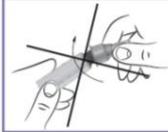
Fixez le capuchon du stylo après chaque utilisation.

- La cartouche reste dans le stylo.
- Une nouvelle cartouche peut être utilisée durant maximum 15 jours (pour plus d'informations voir rubrique 5 "Comment conserver DOPACEPTIN, solution injectable en cartouche")
- S'il n'y a pas assez de solution pour la prochaine dose, la cartouche doit être enlevée et jetée.
- Jetez l'aiguille en toute sécurité, tel que décrit dans les instructions pour l'utilisation du stylo.

Annexe 4. Mode d'utilisation du stylo APOKINON® (2 pages) (84)

PREMIERE UTILISATION D'APOKINON stylo

I – MISE EN PLACE DE L'AIGUILLE

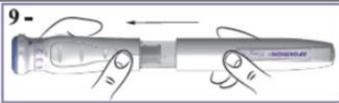
<p>1 - Poser sur une surface propre une aiguille, un morceau de coton et de l'alcool. Prendre un stylo</p> <p>2 - Oter le capuchon du stylo (9).</p>	 <p>2 -</p>
<p>3 - Désinfecter la membrane (6) avec un coton imbibé d'alcool.</p>	 <p>3 -</p>
<p>4 - Prendre une aiguille (11)</p>	
<p>5 - Enlever la pellicule protectrice en papier (10)</p>	 <p>5 -</p>
<p>6 - En tenant le stylo, visser l'aiguille à fond sur la membrane (6)</p>	 <p>6 -</p>
<p>L'aiguille doit impérativement être introduite bien dans l'axe du stylo.</p>	

II – REGLAGE DE LA DOSE

<p>La dose à injecter est indiquée par des chiffres (3) allant de "1" (soit 1 mg) à "10" (soit 10 mg)</p> <p>Appuyer et tourner simultanément le bouton doseur (1) dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à amener le repère mauve (2) en face du chiffre correspondant à la dose (3) prescrite par votre médecin.</p> <p>Vérifier le dosage sélectionné. Les "clics" sonores indiquent que le repère mauve (2) est bien en face du chiffre (3) sélectionné.</p>	
<p>IMPORTANT :</p> <p>Lors de la première utilisation du stylo, si la dose prescrite est de 1 mg (dose "1") et uniquement dans ce cas, ne pas injecter cette première dose, mais vider celle-ci (par exemple : dans un papier absorbant).</p> <p>Si vous dépassez la dose à sélectionner, il vous suffit de continuer à tourner le bouton doseur (1) toujours dans le même sens, de façon à revenir à la dose désirée.</p>	

III – INJECTION

<p>1 - Armer le stylo en tirant doucement le bouton-doseur (1) jusqu'en butée. Le trait de la graduation correspondant à la dose choisie apparaît en limite du corps</p>	 <p>1 -</p>
<p>2 - Ne jamais essayer de modifier la dose lorsque le stylo est en position « armé ». En cas d'erreur dans la sélection de la dose, éliminer la dose erronée, par exemple dans un papier absorbant, puis sélectionner la dose correcte comme décrit au paragraphe « réglage de la dose ».</p>	

3 - Désinfecter la peau à l'endroit où vous allez pratiquer l'injection.	
4 - Oter le capuchon de l'aiguille (11)	
5 - Oter la protection de l'aiguille (8).	
6 - Piquer dans le lieu d'injection selon la méthode préconisée par votre médecin. Pour injecter, appuyer sur le bouton doseur (1) à fond jusqu'en butée, de préférence avec le pouce. Une fois en butée, compter jusqu'à 3 avant de retirer le stylo du lieu d'injection.	
7 - Remettre le capuchon de l'aiguille (11) sur l'aiguille utilisée.	
8 - Dévisser le tout dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, en tenant fermement le stylo, puis jeter l'aiguille avec son capuchon.	
9 - Remettre le capuchon du stylo (9)	

UTILISATIONS SUIVANTES D'APOKINON stylo

I – REGLAGE DE LA DOSE

En général, la dose sélectionnée pour la première utilisation du stylo n'est pas à modifier pour les utilisations suivantes, sauf avis contraire de votre médecin. Vous pouvez vérifier une nouvelle fois que le repère mauve (2) est bien en face du chiffre correspondant à la dose (3) prescrite par votre médecin.

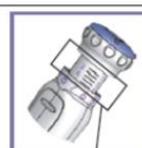
II – INJECTION

Tirer doucement le bouton doseur (1) jusqu'en butée : si la dose à injecter est disponible, le trait de la graduation correspondant à la dose choisie apparaît en limite du corps. Mettre alors l'aiguille en place, se reporter à ce qui a été décrit pour la première utilisation (paragraphes I.2 à I.6)

Si la dose à injecter n'est pas disponible, le trait de la graduation correspondant à la dose choisie n'apparaît pas en limite du corps.

Remettre alors le capuchon du stylo (9). Jeter le stylo.

Utiliser alors un autre stylo pour injecter la dose prescrite.



Graduation
(au dos)

Annexe 5. Mode d'utilisation de la perfusion avec la cartouche APOKINON®

(81)

Comment réaliser la perfusion avec la cartouche Apokinon ?

Avant de commencer, assurez-vous d'avoir les dispositifs suivants :

- Une cartouche Apokinon de 20 ml
- Une pompe à perfusion
- Un dispositif d'adaptation : un manchon

Mode d'emploi pour la réalisation de la perfusion :

	1. Accrocher la tubulure à l'extrémité du manchon
	2. Retirer la capsule de protection de la cartouche Apokinon.
	3. Insérer la cartouche dans le manchon en plastique jusqu'à la butée.
	4. Clipser le manchon en plastique à l'embout de la pompe, en effectuant une petite rotation.

Se reporter ensuite aux instructions du mode d'emploi de la mini-pompe.

La cartouche peut également être administrée à l'aide de pompes de 20, 30, ou 50 ml en remplissant les réservoirs à l'aide d'un set de transfert approprié.

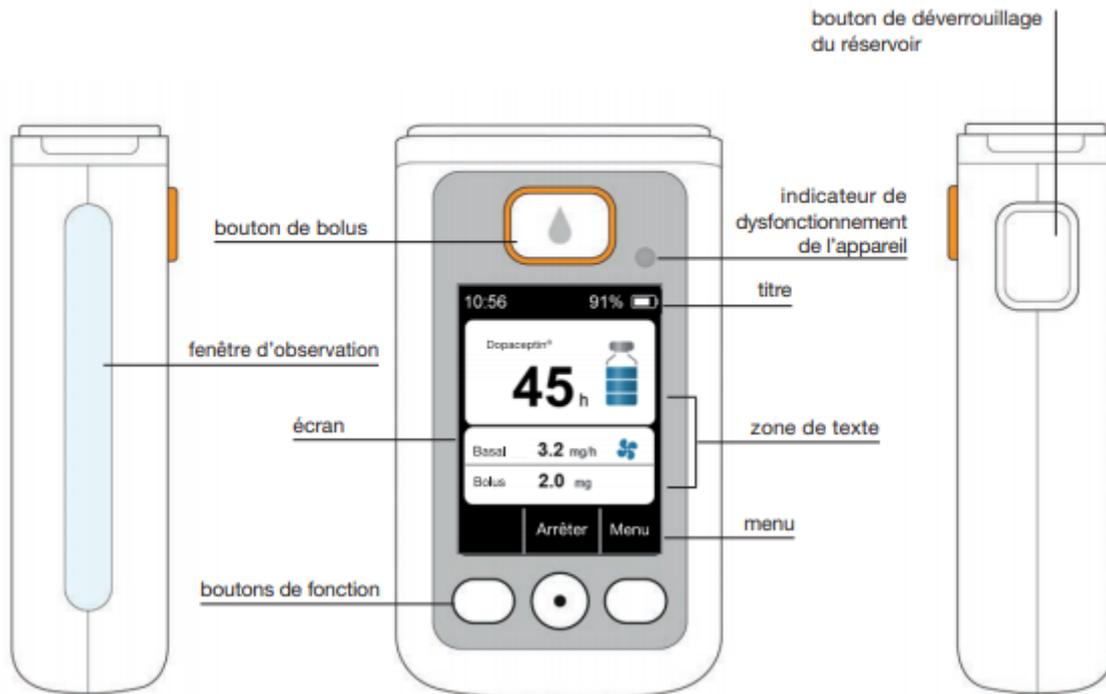
Lors d'une conservation du médicament après ouverture (voir rubrique 5), les manipulations doivent strictement respecter les conditions d'hygiène et d'asepsie.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmière.

Annexe 6. Présentation de la pompe D-mine®

(94)

PRÉSENTATION DE LA POMPE D-mine®



ÉCRAN PRINCIPAL

La pompe dispose d'un écran couleur rétro-éclairé qui fournit des informations importantes. Le **titre** indique des informations générales, telles que l'heure et l'état de charge de la batterie. Pendant que la pompe est utilisée, l'appareil indique la progression de l'injection.

Dans les **deux zones de texte**, les informations les plus importantes sur le fonctionnement et le contrôle de la pompe sont affichées.

La **zone de boutons de fonction** dans la partie inférieure indique la signification des touches de fonction.

BOUTON DE BOLUS

Le bouton de bolus permet l'administration rapide d'un bolus.

BOUTONS DE FONCTION

Trois boutons de fonction sont disponibles pour commander la pompe. Ceux-ci sont situés en-dessous de l'écran. La signification des trois boutons de fonction change selon les commandes nécessaires pour la fonction sélectionnée.

BOUTON DE DÉVERROUILLAGE DU RÉSERVOIR

Lors de l'insertion du réservoir dans la pompe, un clic audible indique qu'il est correctement enclenché. Le réservoir peut être déverrouillé et retiré en appuyant sur le bouton de déverrouillage situé sur le côté droit de la pompe.

PRÉPARATION DE LA POMPE D-mine®

Avant de commencer la perfusion, la pompe doit être remplie avec le médicament.

I. VÉRIFICATIONS D'USAGE

Sur l'écran principal, à l'aide des indications affichées, vérifiez les points suivants :

- l'heure réglée est correcte
- l'appareil ne présente pas de dysfonctionnement
- les paramètres de délivrance affichés sont corrects
- l'administration du médicament est arrêtée (la zone de texte de l'écran est grisée)

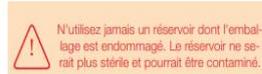
II. PRÉPARATION DU MATÉRIEL

- un nouveau flacon de Dopaceptin® 5 mg/ml, solution pour perfusion
- un nouveau réservoir D-mine®
- un nouveau set de perfusion
- la station d'accueil pour placer la pompe verticalement
- des compresses désinfectantes et un pansement

III. CONNEXION ET REMPLISSAGE DU RÉSERVOIR

1. Préparation d'un nouveau réservoir D-mine®

Lavez-vous soigneusement les mains avant de manipuler les éléments stériles.



Retirez le réservoir de l'emballage stérile.



2. Insertion du réservoir dans la pompe

Insérez le réservoir, muni de son adaptateur, dans l'ouverture de la pompe, comme illustré. Le réservoir s'enclenche avec un clic audible.



La pompe identifie la présence du réservoir, mais ne détecte pas s'il est vide. Si le réservoir est nouveau, il doit d'abord être rempli avec de l'apomorphine.

Assurez-vous que l'adaptateur soit bien serré au réservoir avant de démarrer le processus de remplissage.

3. Préparation du flacon

Prenez un nouveau flacon Dopaceptin® 5 mg/ml, solution pour perfusion et retirez le bouchon de protection orange.

Placez le flacon dans le logement prévu à cet effet dans la station d'accueil.



4. Mise en place de la pompe munie du réservoir et de l'adaptateur sur le flacon

Placez la pompe munie du réservoir et de l'adaptateur verticalement sur le haut du flacon, comme illustré. L'adaptateur s'enclenche sur le flacon avec un clic audible.



5. Remplissage

Retournez la pompe avec le flacon posé dessus et placez-la dans la station d'accueil.

La pompe doit toujours rester verticale pendant toute la durée de remplissage.

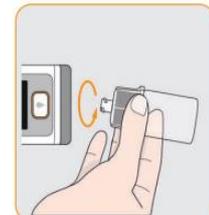


Appuyez sur pour démarrer le remplissage. L'appareil va prélever le médicament du flacon vers le réservoir.

6. Retrait du flacon

La pompe vous avertit par un signal sonore lorsque le réservoir est plein. Assurez-vous que c'est le cas et appuyez sur .

Saisissez le flacon au niveau de l'adaptateur et retirez l'ensemble en dévissant vers la droite et en tenant la pompe horizontalement.



Jetez les éléments conformément aux instructions du flacon.

Si vous souhaitez poursuivre directement avec le raccordement d'un set de perfusion appuyez sur .

IV. AMORÇAGE ET DÉBUT DE LA PERFUSSION

1. Connexion du set de perfusion

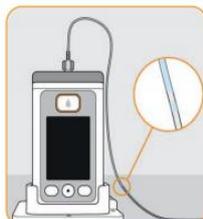
Retirez de l'emballage un set de perfusion adapté et raccordez-le au réservoir de la pompe.

Assurez-vous que le set de perfusion soit bien serré.



2. Mise en place de la pompe avec le set de perfusion sur la station d'accueil

La pompe doit rester verticale pour que l'air puisse être évacué du réservoir.



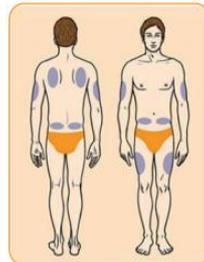
3. Démarrage de la procédure d'amorçage de la pompe

Appuyez sur . L'appareil va prélever le médicament du réservoir vers le set de perfusion.

Le liquide sera visible dans la tubulure quelques secondes après.

4. Préparation du site d'injection

Les sites d'administration recommandés pour l'administration d'apomorphine sont les suivants :



Il est recommandé de changer de site d'injection après chaque perfusion pour éviter toute irritation de la peau.

Mise en place du set de perfusion :

- désinfectez le site d'injection avec une compresse désinfectante
- retirez la bande adhésive du cathéter
- retirez la protection de l'aiguille
- pincez la peau et insérez l'aiguille du cathéter
- appuyez sur l'adhésif pour fixer le set de perfusion sur la peau
- vous pouvez fixer la tubulure sur la peau avec un pansement en faisant une boucle



5. Démarrage ou arrêt de l'administration du médicament

Démarrez et arrêtez l'administration du médicament à l'aide des touches de fonction.

Pour démarrer la perfusion, appuyez pendant environ 3 secondes sur .

Pour arrêter la perfusion, appuyez pendant environ 3 secondes sur .

6. Retrait et rechargement de la pompe

Retirez le set de perfusion du corps.

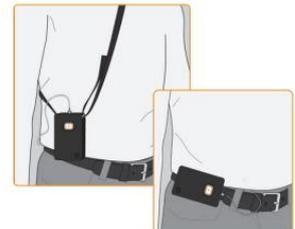
Ensuite, déconnectez-le du réservoir et jetez-le.

Placez la pompe dans la station d'accueil. L'écran de l'appareil s'allume et confirme avec un message que la pompe est en cours de chargement.



7. Comment porter la pompe

Placez la pompe dans la sacoche dédiée. La sacoche permet de porter la pompe en toute commodité en bandoulière au niveau du buste ou à la taille.



V. PROCÉDURES DE PARAMÉTRAGE

1. Réglage du débit de base

Vous pouvez programmer jusqu'à cinq différents débits de base (5 plages horaires).

Dans le menu **paramètres de délivrance**, sélectionnez « **débit basal : détails** ».

Appuyez jusqu'à ce que l'heure de base souhaitée s'affiche. Appuyez sur **Modifier** et entrez le code de validation.

Confirmez l'heure de début et l'heure de fin de chaque période basale en appuyant sur **OK**.

Réglez le débit basal de chaque période basale puis validez en appuyant sur **OK**.

Après validation de l'ensemble des périodes de débit basal, un graphique en 24 h apparaît à l'écran.



Il est recommandé de noter également les données paramétrées dans un tableau (cf tableau ci-après).

Débit basal de la période basale 1	Début ... h ...	Fin ... h ...	Débit basal mg/h
Débit basal de la période basale 2	Début ... h ...	Fin ... h ...	Débit basal mg/h
Débit basal de la période basale 3	Début ... h ...	Fin ... h ...	Débit basal mg/h
Débit basal de la période basale 4	Début ... h ...	Fin ... h ...	Débit basal mg/h
Débit basal de la période basale 5	Début ... h ...	Fin ... h ...	Débit basal mg/h

2. Réglage du bolus

Le bolus dispose de trois réglages :

- la dose de bolus
- le nombre de bolus maximal autorisé par jour
- le temps de verrouillage minimal après administration d'un bolus

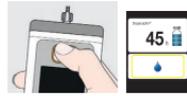
Dans le menu, accédez aux paramètres de délivrance puis, sélectionnez bolus puis appuyez sur **OK**. Appuyez sur **Modifier** et entrez le code de validation.

Effectuez les réglages de la même manière que pour la préparation précédant la première utilisation.



3. Administration d'un bolus

Pour administrer un bolus, appuyez sur le bouton dédié et maintenez-le enfoncé jusqu'à ce que le signal sonore « OK » soit émis puis relâchez le bouton.



La pompe indique la fin de l'administration du bolus en affichant « 100 % » et en émettant le signal sonore « Terminé ».

La fonction de bolus est verrouillée :

- lorsque le temps de verrouillage entre 2 bolus réglé n'est pas encore terminé
- lorsque le nombre de bolus limité/autorisé a déjà été atteint
- lorsque la quantité d'apomorphine disponible ne suffit pas pour un bolus

Dans ces cas, la pompe affiche le symbole à côté de la quantité de bolus.



VI. NETTOYAGE ET STOCKAGE

1. Nettoyage

Lors du nettoyage de la pompe D-mine® :

- essayez la pompe avec un chiffon humide et avec le réservoir installé

VII. SYMBOLES ET AVERTISSEMENTS

	Réservoir Niveau de remplissage 100 %		Batterie ok		Alarme
	Réservoir Niveau de remplissage 75 %		Batterie en charge		Remarque
	Réservoir Niveau de remplissage 50 %		Avertissement Batterie presque vide		Message d'avertissement
	Réservoir Niveau de remplissage 25 %		Alarme Batterie vide		Bolus déverrouillé
	Réservoir (pas lors du remplissage) Niveau de remplissage 25 %				Bolus verrouillé
	Alarme Réservoir vide				Administration en cours
	Pas de réservoir Réservoir en cours de remplissage Niveau de remplissage 0 %				

VIII. CARACTÉRISTIQUES TECHNIQUES

Dimensions (avec réservoir, sans adaptateur)	longueur	114,3 mm
	largeur	61,4 mm
	épaisseur	29,9 mm
Poids	pompe	140 g
	réservoir vide	22 g
Température	en service (chargement de la batterie compris)	de +5 à +40 °C
	conservation (transport compris)	de -25 à +70 °C
Humidité de l'air	en service	de 15 à 90 % d'humidité relative
	conservation	jusqu'à 93 % d'humidité relative
Pression atmosphérique	en service	de 700 à 1 060 hPa
	conservation	sans objet
Alimentation	batterie rechargeable	Lithium-polymère CP5/26/54 3,7 V 650 mAh 2,4 Wh
	station d'accueil	100-240 V 50-60 Hz 2,4 Wh
Durée de vie d'une batterie	fonctionnement classique avec un chargement	7 jours
	nombre de chargements	300 cycles
Historique	affichage	3 jours 800 saisies/jour
	lecture	125 jours max. 12 500 saisies

IX. RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

Classe	CLADIMED	Code GMDN	Code article	Conditionnement	Fabricant
Classe IIb	C54D A99	61514	64014FR-01	1 boîte contenant : 1 pompe, 1 station d'accueil, 2 batteries rechargeables	EVER Neuro Pharma GmbH

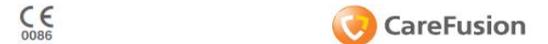
Distribution en France
EVER pharma France
27 rue Joannès Carret, 69009 Lyon
Tél. 09 72 58 65 09
Mail. info.fr@everpharma.com

Plateforme logistique
Eurodep Pharma
Rue Copernic - ZAC de Mitry-Compans
77290 Mitry-Mory

Les données personnelles collectées et traitées par EVER Pharma France dans le cadre de ses relations avec les professionnels de santé sont enregistrées et réservées à l'usage du ou des services concernés. Vous pouvez vous adresser au Directeur des Affaires Pharmaceutiques de EVER Pharma France par courrier AR pour obtenir communication et, le cas échéant, rectification ou suppression des informations personnelles vous concernant.

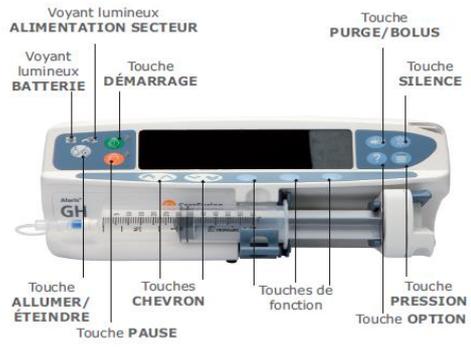
EVER Pharma France s'engage à respecter les règles déontologiques et les principes énoncés dans la Charte et le référentiel de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion du médicament, l'interdiction de remettre des échantillons ainsi qu'à procurer les avantages aux professionnels de santé.

Annexe 7. Pousse seringue Alaris® GH (99)



• Cette notice prend en charge le pousse-seringue Alaris® GH, ici appelé pousse-seringue.
 • Cette notice ne présente pas les consignes exhaustives sur l'installation et l'utilisation du pousse-seringue.
 • Avant d'utiliser le pousse-seringue Alaris® GH, les utilisateurs doivent se reporter au Mode d'emploi pour connaître le détail des précautions d'emploi, des avertissements et des instructions pour le fonctionnement et l'utilisation du pousse-seringue.

Commandes



1000QR00024 Édition 2 2/10

Commandes :

Symbole	Description
	Touche ALLUMER/ÉTEINDRE - Appuyer une fois pour allumer l'appareil. Maintenir la touche appuyée pendant 3 secondes pour éteindre l'appareil.
	Touche MARCHÉ - Appuyer sur cette touche pour démarrer la perfusion. Le voyant lumineux vert clignote pendant la perfusion.
	EN ATTENTE - Appuyer sur cette touche pour arrêter momentanément la perfusion. Le voyant lumineux orange est allumé lorsque l'appareil est en pause.
	SILENCE - Appuyer sur cette touche pour éteindre l'alarme pendant deux minutes (réglable). L'alarme se remet ensuite à sonner. Appuyer et maintenir la touche appuyée jusqu'à entendre 3 bips pour prolonger le délai de rappel d'alarme de 15 minutes.
	PURGE/BOLUS - Appuyer sur cette touche pour accéder aux touches de fonction PURGE et BOLUS . Pour mettre en marche, appuyer et maintenir les touches enfoncées. PURGE permet de purger le prolongateur pendant la configuration. <ul style="list-style-type: none"> Le pousse-seringue est en attente Le prolongateur est débranché du patient Volume perfusé (VP) n'est pas ajouté BOLUS - soluté ou médicament administré à un débit accéléré. <ul style="list-style-type: none"> Le pousse-seringue perfuse Le prolongateur est branché au patient Le VP est comptabilisé
	OPTION - Appuyer sur cette touche pour accéder aux options.
	PRESSION - Utiliser cette touche pour afficher la pression de pompage et le niveau d'alarme.
	CHEVRONS - Doubles ou simples pour augmenter/diminuer rapidement ou lentement les valeurs affichées à l'écran.
	TOUCHES DE FONCTION VIDES - Utiliser ces touches en fonction des instructions qui s'affichent à l'écran.

Voyants lumineux :

Symbole	Description
	Voyant lumineux BATTERIE - Lorsque ce voyant s'allume, le pousse-seringue est alimenté par sa batterie interne. Lorsqu'il clignote, la batterie est faible et il reste moins de 30 minutes d'utilisation.
	Voyant lumineux SECTEUR CA - Lorsque ce voyant est allumé, le pousse-seringue est branché sur le secteur et la batterie se charge.

1000QR00024 Édition 2 3/10

Avertissement : pour charger correctement et confirmer une seringue, suivre scrupuleusement les étapes ci-dessous. Ne pas charger une seringue correctement pourrait provoquer une non-identification de la seringue. Si elle est confirmée de façon incorrecte, cela peut entraîner une inexactitude importante du débit de perfusion et cela peut également avoir des conséquences sur les performances du pousse-seringue. Pour une liste complète des types de seringues reconnues, consulter le mode d'emploi, si nécessaire.

Mise en place de la seringue

1000QR00024 Édition 2 4/10



1. Mettre la pompe sur et **EFFACER PROG? OUI** ou **NON**.
2. **EFFACER PROG?** apparaît :
 - **OUI** pour effacer les données précédentes.
 - **NON** pour conserver les données antérieures.
3. Charger la seringue selon la procédure décrite dans cette notice.
4. Vérifier que le prolongateur est connecté à la seringue, mais déconnecté du patient.



5. S'assurer que le type et la taille de seringue correspondent à ceux affichés, puis appuyer sur **CONFIRMER**. Si nécessaire, appuyer sur la touche de fonction **TYPE** pour modifier la marque de la seringue.



6. Appuyer sur pour accéder à l'écran de purge, puis appuyer et maintenir la touche de fonction **PURGE** pour purger le set d'extension.
7. Saisir ou ajuster le débit à l'aide des touches , si nécessaire.
8. Appuyer sur la touche pour démarrer la perfusion.

1000QR00024 Édition 2 5/10

Démarrage du pousse-seringue

Mains actives Bolus uniquement



1. Pendant la perfusion, appuyer une fois sur la touche pour afficher le **MENU BOLUS**.
2. Utiliser les touches pour programmer la vitesse de bolus, si nécessaire.
Remarque : le débit peut être restreint par la taille de la seringue et le **DÉBIT BOLUS MAX**.
3. Pour administrer le bolus, maintenir appuyée la touche de fonction **BOLUS**. Une fois le volume de bolus nécessaire ou la limite de volume atteint, relâcher la touche.

• L'alarme sonore VAP atteint retentit si le VAP est atteint pendant l'administration d'un bolus.

Bolus Mains libres et Mains actives

1. Pendant la perfusion, appuyer une fois sur la touche pour afficher le **MENU BOLUS**.
2. Appuyer sur **OUI** pour atteindre l'écran bolus **MAINS LIBRES** ou appuyer sur **MAINS ACTIVES**.
3. Utiliser les touches pour programmer la **DOSE** de bolus, si nécessaire. Si nécessaire, appuyer sur **DÉBIT** pour régler le débit d'administration du bolus.
4. Appuyer une fois sur la touche clignotante **BOLUS** pour commencer l'administration du bolus.
5. Pour arrêter l'administration d'un bolus, appuyer sur la touche **ARRÊT**. L'administration du bolus s'arrête et la perfusion continue au débit réglé. Appuyer sur la touche pour arrêter l'administration du bolus et mettre le pousse-seringue sur pause.

REMARQUE : lorsque le volume de bolus atteint la limite programmée, l'administration du bolus s'arrête et le pousse-seringue reprend la perfusion au débit programmé.

• L'alarme sonore VAP atteint retentit si le VAP est atteint pendant l'administration d'un bolus.

1000QR00024 Édition 2 6/10

Bolus

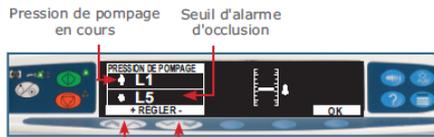
Volume à perfuser (VAP)

1. Appuyer sur la touche **VAP** sur l'écran principal pour accéder à l'écran du volume à perfuser.
2. Saisir le volume à perfuser à l'aide des touches et appuyer sur la touche **OK** pour confirmer.
3. Régler le **FIN DÉBIT** en utilisant les touches . Appuyer sur **OK** pour confirmer.

Réglage du VAP sur un temps

1. Arrêter la perfusion. Appuyer sur la touche pour accéder au menu options.
2. Sélectionner l'option **RÉGLER VAP POUR PERFUSSIONS TEMPORISÉES** à l'aide des touches et appuyer sur **OK**.
3. Modifier le volume à perfuser à l'aide des touches .
4. Appuyer sur **OK** pour confirmer.
5. Saisir la durée de perfusion du volume à l'aide des touches . Le débit de perfusion sera calculé automatiquement.
6. Appuyer sur **OK** pour valider la valeur ou sur **RETOUR** pour retourner au VAP.
7. Régler le **FIN DÉBIT** en utilisant les touches . Appuyer sur **OK** pour confirmer.

Niveau de pression



1. Pour vérifier et modifier le niveau de pression, appuyer sur la touche .
2. Appuyer sur les touches pour augmenter ou diminuer le seuil d'alarme. La nouvelle limite sera indiquée sur l'écran.
3. Appuyer sur **OK** pour confirmer la nouvelle limite et quitter l'écran.

1000QR00024 Édition 2 7/10

Fonctions

Alarmes

Alarme	Action
CHARIOT DÉBRAYÉ Le chariot a été débrayé en cours de perfusion.	• Vérifier la position des pinces du chariot et de la seringue.
OCCLUSION Pression excessive mesurée sur le piston de la seringue dépassant la limite d'alarme.	• Identifier et éliminer la cause de l'occlusion avant de redémarrer la perfusion.
VÉRIFIER LA SERINGUE La taille de la seringue est inadaptée, la seringue est mal positionnée ou la seringue a été déplacée en cours de perfusion.	• Vérifier l'emplacement et la position de la seringue.
BATTERIE FAIBLE La charge de la batterie est faible, il ne reste que 30 minutes de fonctionnement.	• Brancher l'appareil sur une alimentation secteur pour charger la batterie interne et poursuivre la perfusion.
BATTERIE DÉCHARGÉE La batterie interne est trop faible pour faire fonctionner l'appareil.	• Brancher immédiatement le pousse-seringue sur le secteur et le remettre en marche pour reprendre la perfusion.
PRÉ-FIN DE PERFUSSION La perfusion est presque terminée.	• Préparer la perfusion suivante, si nécessaire.
FIN DE PERFUSSION La perfusion est terminée.	• Préparer la perfusion suivante, si nécessaire.
TITRATION NON CONFIRMÉE Le débit de perfusion a été changé mais pas confirmé, une période de 2 minutes s'est écoulée avec l'appareil inactif.	<ul style="list-style-type: none"> • Appuyer sur la touche pour couper l'alarme, puis sur ANNULER pour annuler ce message. • Vérifier le débit de perfusion et confirmer en appuyant sur la touche ou sur la touche pour revenir au débit précédent. • Appuyer sur QUITTER pour annuler la titration et conserver le débit original.
VAP ATTEINT Le volume à perfuser prédéfini a été perfusé.	• Préparer la perfusion suivante, si nécessaire.

1000QR00024 Édition 2 8/10

Alarme	Action
COUPURE D'ALIMENTATION L'appareil a été débranché du secteur et le pousse-seringue fonctionne sur batterie.	<ul style="list-style-type: none"> Rebrancher l'appareil sur la prise électrique ou appuyer sur  pour couper l'alarme et laisser l'appareil fonctionner sur sa batterie. L'alarme s'éteindra automatiquement dès que l'appareil sera rebranché au secteur.
Message d'erreur avec code de panne Le système d'alarme a détecté un dysfonctionnement interne.	<ul style="list-style-type: none"> Noter le code de panne. Arrêter toute utilisation du pousse-seringue pour le faire examiner par un technicien qualifié.
Attention (avec « 3 bips ») Pompe laissée en pause pendant 2 minutes sans démarrage de la perfusion.	<ul style="list-style-type: none"> Revoir réglage de la pompe. Démarrer la perfusion ou éteindre la pompe.

Alarmes suite



carefusion.com



1000QR00024 Édition 2 9/10

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

[L'apomorphine : pharmacologie et utilisation dans les syndromes parkinsoniens]

Depuis sa découverte, l'apomorphine a été utilisée dans de nombreuses indications. Elle est le plus ancien des antiparkinsoniens et utilisée actuellement par voie sous cutanée, dans le traitement de la maladie de Parkinson avancée avec des dyskinésies et fluctuations motrices (phénomènes « on-off ») malgré un traitement antiparkinsonien par voie orale optimisé. Elle est administrée sous forme d'injections intermittentes (stylo) en tant que médicament de secours des épisodes « off » ou de perfusion continue afin de diminuer le temps passé en phase « off » et augmenter celui passé en phase « on » (pompe, pousse seringue). Avec ses propriétés dopaminergiques, sérotoninergiques, adrénnergiques et neuroprotectrices, elle possède un grand intérêt dans ce traitement. Elle peut soulager d'autres symptômes : dyskinésies induites par la L-DOPA, troubles du sommeil, asthénie, douleur, humeur, camptocormie, troubles cognitifs et hallucinations visuelles, améliorant la qualité de vie des patients. Ses effets indésirables principaux : nodules cutanés, nausées, vomissements, somnolence et hypotension orthostatique peuvent être bien contrôlés. Rarement, elle peut être utilisée dans le traitement des syndromes parkinsoniens atypiques et secondaires lorsque l'amélioration clinique des symptômes parkinsoniens est suffisamment importante par rapport à la gravité des effets indésirables. Elle reste principalement utilisée dans l'évaluation de la dopa-sensibilité du patient afin d'établir l'étiologie du syndrome parkinsonien.

L'apomorphine, connue depuis plus de 150 ans, reste une molécule d'avenir avec des recherches explorant actuellement de nouvelles voies et techniques d'administration et son efficacité dans la maladie de Parkinson à un stade plus précoce ou en monothérapie.

Mots-clés : Perfusion continue d'apomorphine, Injection intermittente d'apomorphine, Agoniste dopaminergique, Maladie de Parkinson, Syndromes parkinsoniens atypiques, Syndromes parkinsoniens secondaires, Dyskinésies, Fluctuations motrices

[Apomorphine: pharmacology and use in parkinsonian syndromes]

Since its discovery, Apomorphine has been used in many indications. It is the oldest of the antiparkinsonian drugs and is currently used subcutaneously in the treatment of advanced Parkinson's disease with dyskinesias and motor fluctuations ("on-off" phenomena) despite optimized oral antiparkinsonian therapy. It is administered in intermittent injections form (pen) as a rescue medication for "off" episodes or as a continuous infusion in order to decrease in the "off" phase time and increase the "on" phase time (pump, syringe pump). It is a great interest in this treatment in view of its dopaminergic, serotonergic, adrenergic and neuroprotective properties. It may relieve other symptoms: L-DOPA-induced dyskinesias, sleep disorders, asthenia, pain, mood, camptocormia, cognitive disorders and visual hallucinations, improving patients' quality of life. Its main side effects: skin nodules, nausea, vomiting, somnolence and orthostatic hypotension can be well controlled. Rarely, it can be used in the treatment of atypical and secondary parkinsonian syndromes when the clinical improvement of parkinsonian symptoms is sufficiently important compared to the severity of the side effects. It is still mainly used in the evaluation of the patient's dopa-sensitivity to establish the etiology of the parkinsonian syndrome.

Apomorphine, known for more than 150 years, remains a molecule of the future with new research currently exploring new routes and techniques of administration and its efficacy in Parkinson's disease in an earlier stage or as monotherapy.

Keywords : Continuous apomorphine infusion, Intermittent apomorphine injection, Dopaminergic agonist, Parkinson's disease, Atypical parkinsonian syndromes, Secondary parkinsonian syndromes, Dyskinesias, Motor fluctuations

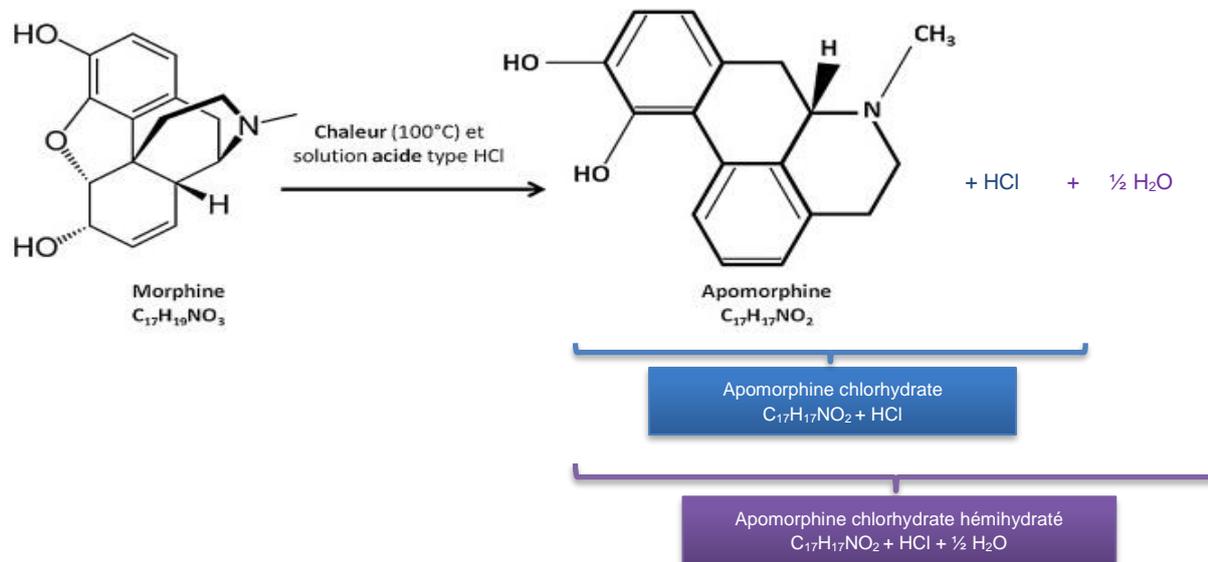




Corrections :

Page 25, I.2.1. Synthèse chimique, Figure 1 :

Prendre en compte la figure ci-dessous :



Page 28, I.4.1.1 Structure moléculaire de l'apomorphine responsable de l'effet dopaminergique, Figure 3 et Figure 4 :

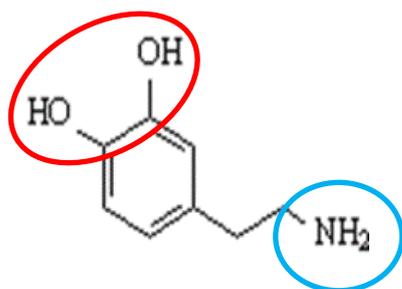


Figure 3 : Structure chimique de la dopamine (22)

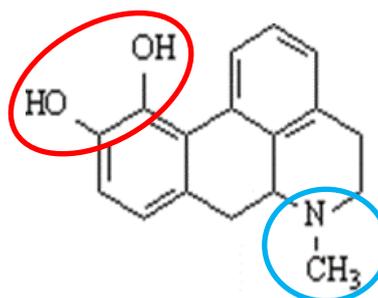


Figure 4 : Structure chimique de l'apomorphine (22)

Page 120, Partie « Références bibliographiques », Référence n° 136 :

Mention des auteurs : « Bannier S, Ellie E, De Broucker T »

Page 120, Partie « Références bibliographiques », Référence n° 143 :

Mention des auteurs : « Ghawche F, Durif F »