



Apomorphine en perfusion sous-cutanée continue dans la maladie de Parkinson : le point de vue clinique

Apomorphine subcutaneous continuous infusion in Parkinson's disease: The clinical point of view

S. Drapier^{a,b}
M. Auffret^a
M. Vérin^{a,b}
P. Sauleau^{a,c}

^aEA 4712 « Comportement et noyaux gris centraux », université Rennes 1, INCR, 1, rue Anatole-Le-Braz, 35700 Rennes, France

^bService de neurologie, CHU de Rennes, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35000 Rennes, France

^cService de neurophysiologie, CHU de Rennes, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35000 Rennes, France

RÉSUMÉ

La perfusion continue sous-cutanée d'apomorphine est actuellement utilisée dans le traitement des fluctuations motrices et des dyskinesies dopa-induites dans la maladie de Parkinson. Son utilisation demeure encore rare malgré de nombreuses études démontrant son efficacité et une relative bonne tolérance. Cet article fait une mise au point sur les propriétés pharmacologiques de l'apomorphine, les indications de l'utilisation de la pompe, son efficacité et sa tolérance.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

SUMMARY

Apomorphine administered by subcutaneous infusion has been used efficiently in parkinsonian patients to treat severe motor fluctuations and levodopa-induced dyskinesias. Despite increasing evidence of its efficacy and its relative safety, apomorphine infusion therapy is still underused. This article reviews pharmacokinetic properties, efficacy, tolerability and indications of apomorphine infusion in Parkinson's disease.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

INTRODUCTION

Les fluctuations motrices et les dyskinésies liées à la lévodopa apparaissent de manière quasi inéluctable au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson. Elles représentent encore aujourd'hui un défi thérapeutique. La stimulation cérébrale profonde du noyau sub-thalamique ou du pallidum interne a permis de mieux prendre en charge ces complications motrices. Malheureusement, la sélection drastique préopératoire limite le nombre de patients considérés comme éligibles à ce type

de traitement. L'apomorphine en perfusion sous-cutanée continue offre une alternative thérapeutique efficace dans le traitement d'appoint de ces fluctuations mais son utilisation reste encore trop rare et méconnue [1]. L'apomorphine a pourtant un long passé pharmacologique. Elle fut synthétisée pour la première fois en 1869, à partir de la déshydratation de la molécule de morphine [2]. Initialement utilisée dans les troubles comportementaux des animaux, elle trouve sa place quelques années plus tard en médecine humaine et notamment dans la prise en charge de l'alcoolisme et de la toxicomanie

MOTS CLÉS

Maladie de Parkinson
Pompe à apomorphine
Perfusion sous-cutanée continue

KEYWORDS

Parkinson's disease
Apomorphine
Subcutaneous infusion

Auteur correspondant :

S. Drapier,
EA 4712 « Comportement et noyaux gris centraux », service de neurologie, CHU Pontchaillou, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes cedex, France.
Adresse e-mail :
sophie.drapier@chu-rennes.fr

grâce à ses propriétés émétisantes et sédatives [3]. Ce n'est qu'en 1951 que l'efficacité de l'apomorphine en injection sous-cutanée sur les symptômes parkinsoniens est observée [4]. Mais son utilisation par cette voie reste limitée compte tenu de sa courte durée d'action et de ses nombreux effets secondaires (nausées, vomissements, hypotension orthostatique et sédation). La découverte en 1979 de la dompéridone, antagoniste dopaminergique périphérique, relance les indications de l'apomorphine grâce au contrôle de ses effets indésirables [5]. C'est à partir de 1988 que l'apomorphine fait l'objet d'un regain d'intérêt dans plusieurs pays dont la France, motivé par la nécessité de développer de nouvelles stratégies pour traiter les fluctuations motrices dopa-induites par le biais d'une stimulation dopaminergique continue [6–8]. L'apomorphine comme traitement de la maladie de Parkinson a fait récemment l'objet d'une réunion de consensus afin de définir les recommandations pratiques de sélection des patients, de mise en route et de suivi de la pompe [9].

EFFICACITÉ SUR LA MALADIE DE PARKINSON

Efficacité motrice

Depuis les années 1990, de nombreuses études non randomisées ont démontré l'efficacité de la pompe à apomorphine chez les patients parkinsoniens fluctuants [7,8,10,11]. On observait en effet dans ces études une réduction de 50 à 70 % de la durée des phases OFF, évaluées par des agendas quotidiens, à 1 an de la mise en place de la pompe. La dose moyenne d'apomorphine était comprise entre 80 et 95 mg par jour et la lévodopa était réduite de 20 à 50 %. En 1993, une étude sur 32 patients parkinsoniens a permis d'évaluer l'efficacité de la pompe sur le long terme [12]. Ainsi, 2 à 5 ans après la mise en place de la pompe, près de 80 % des patients gardaient une efficacité constante avec une réduction des heures de OFF de plus de 50 % dans la journée (de 9,5 heures à 3,9 heures). Les doses quotidiennes d'apomorphine restaient relativement constantes au fil des années (entre 80 et 90 mg par jour en moyenne). Parallèlement à la réduction des périodes de OFF, plusieurs études ont également montré une réduction de la durée et de l'intensité des dyskinésies après la mise en place d'un traitement par apomorphine en continu [13,14]. Dans l'étude de Colzi et al., les patients en monothérapie d'apomorphine bénéficiaient d'une réduction graduelle sur plusieurs mois du handicap causé par leurs dyskinésies (évaluées par l'UPDRS IV) passant d'un stade sévère à minime. Bien que moins marquée, l'amélioration des dyskinésies a également été démontrée chez les patients sous apomorphine en continu poursuivant un traitement oral par lévodopa. Dans l'étude de Manson et al. [14], la durée des dyskinésies était réduite de 64 % à 12 mois dans le groupe monothérapie par apomorphine contre 30 % dans le groupe polythérapie. Kanovsky et al. [15] ont retrouvé chez 12 parkinsoniens une réduction de la durée des dyskinésies de plus de 50 % du temps d'éveil 6 mois après la mise en route de la pompe en adjonction au traitement oral. Dans notre expérience, l'apomorphine en perfusion continue sous-cutanée apporte un réel bénéfice moteur aux patients parkinsoniens fluctuants. Nous avons en effet suivi 22 patients de façon prospective durant 6 mois [16]. La dose moyenne d'apomorphine était de 56 mg par jour sur 14 heures et la lévodopa était réduite de 29 %. L'impression globale clinique d'amélioration était chiffrée à 52 % par les patients. Sur les autocotations horaires, les

patients passaient du tiers à la moitié de leur temps d'éveil en ON et la durée des dyskinésies passait de 27 % à 11 % et ce, spécifiquement pour les dyskinésies invalidantes réduites des deux tiers 6 mois après la mise en place de la pompe. Enfin lorsque la maladie de Parkinson est au stade de déclin, il apparaît des symptômes dits non dopaminergiques tels que des signes axiaux et/ou un déclin cognitif. L'apomorphine agissant sur les symptômes moteurs dopasensibles, elle est peu efficace sur les signes axiaux comme le freezing de ON, les troubles posturaux et la dysarthrie.

Efficacité non motrice

Peu de travaux se sont intéressés aux effets de l'apomorphine sur les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson. Quelques études suggèrent une amélioration du sommeil et des douleurs liées au syndrome des jambes sans repos chez des patients traités par pompe la nuit [17]. Martinez-Martin et al. ont rapporté une efficacité significative de la pompe sur les items fatigue, anxiété, baisse de l'humeur, anhédonie, hypersalivation, hyperhydrose et dysfonction urinaire dans une étude comparant les résultats de la Non-Motor Symptom Scale sur un groupe de 17 patients traités par pompe et 17 patients traités par traitement oral seul [18].

Peu d'études ont évalué précisément l'effet de l'apomorphine sur les troubles cognitifs [19], qui plus est en administration continue [20] chez les patients parkinsoniens. Cette question est d'autant plus importante que la pompe à apomorphine est tout comme la stimulation cérébrale profonde (SCP) indiquée au stade des fluctuations motrices et que plusieurs études récentes tendent à montrer que la SCP du noyau subthalamique (NST) pourrait majorer certains symptômes cognitifs comme les troubles dysexécutifs [20–23]. Alegret et al. ont ainsi comparé les effets cognitifs de la SCP du NST et de la pompe à apomorphine en continue chez 16 patients ayant les critères d'inclusion pour être stimulés. Les 9 premiers patients de la liste d'attente étaient dans le groupe « stimulation » et les 7 autres dans le groupe « pompe ». À 6 mois, les résultats montraient une aggravation des fluences verbales et du Stroop Test dans le groupe « stimulation » alors qu'aucun changement n'était observé dans le groupe « pompe ». Dans notre série de 23 patients contre-indiqués à la stimulation du NST du fait de troubles axiaux dopa-résistants et/ou de troubles cognitifs, nous avons également constaté une stabilité des performances neuropsychologiques à 12 mois de suivi [24]. Ces résultats encourageants nécessitent confirmation sur une plus grande série de patients.

L'impact de la pompe sur la qualité de vie a été étudiée de façon rétrospective sur 18 patients extraits d'une cohorte de 81 patients sous pompe [25]. Dans cette étude, la qualité de vie n'était pas modifiée mais le caractère rétrospectif et les faibles doses d'apomorphine (3,1 mg/h) pouvaient expliquer ce résultat négatif. Plus récemment, OPTIPUMP, une étude française, observationnelle, prospective, multicentrique (30 centres impliqués) a montré l'impact positif de la pompe sur la qualité de vie [26]. Un groupe de 142 patients a ainsi été constitué, la pompe étant proposée du fait de la présence de fluctuations motrices invalidantes mal contrôlées par le traitement oral. Le critère primaire de jugement était l'évolution de la qualité de vie à 6 mois évaluée par la PDQ39 [27]. L'ensemble des effets indésirables étaient rapportés avec une attention particulière sur les comportements d'hyper- et/ou hypodopaminergie mesurés par l'échelle d'Arduin [28]. À 6 mois, la qualité

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3087067>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3087067>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)