**Zeitschrift:** Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de

Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera

**Herausgeber:** Parkinson Schweiz

**Band:** - (2014)

**Heft:** 114: Fokussierter Ultraschall - was ist dran? = Ultrasons focalisés :

quésaco? = Ultrasuoni focalizzati - cosa c'è di vero?

**Rubrik:** Nouvelles de la recherche

### Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

#### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

#### Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

**Download PDF: 24.11.2025** 

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

# 40 ans de Madopar® - rétrospective

Le développement de Madopar®, la combinaison de la L-dopa avec le bensérazide (inhibiteur de la décarboxylase), a révolutionné le traitement antiparkinsonien. En 2014, le lancement du plus efficace des médicaments contre le Parkinson fête ses quarante ans.



Oleh Hornykiewicz Ce pharmacologue a lancé les premiers essais thérapeutiques avec la L-dopa chez l'homme.



Arvid Carlsson a provoqué une carence en dopamine chez des souris et des lapins - déclenchant ainsi des symptômes parkinsoniens.



Walther Birkmayer En 1961, cet Autrichien a traité les premiers patients parkinsoniens par perfusion intraveineuse de L-dopa.

Il y a presque exactement un siècle, en 1913, le chimiste Torquato Torquati extrait de la fève verte une substance qu'il ne peut décrire plus précisément. Quelque temps plus tard, le chimiste suisse Markus Guggenheim (1885-1970), chef de laboratoire pour la société F. Hoffmann-La Roche à Bâle, reproduit les travaux de Torquatis. Il identifie la substance comme étant la L-3,4-dihydroxyphénylalanine (L-dopa, lévodopa) et développe une méthode de synthèse pour la molécule. Ensuite, il soumet la substance à des tests pharmacologiques poussés toutefois, sans succès retentissant.

Ultérieurement, la L-dopa demeure dans l'ombre pendant des décennies. Guggenheim lui-même la qualifie d'« orpheline sans indication identifiable » en 1951 - dans la quatrième édition de son ouvrage de 650 pages Die biogenen Amine.

Cette appréciation change fondamentalement au début des années 1960, quand le pharmacologue viennois Oleh Hornykiewicz identifie une forte carence en dopamine dans certaines régions du cerveau de patients parkinsoniens décédés. Peu de temps avant, en 1958, le Suédois Arvid Carlsson a démontré qu'une carence en dopamine déclenchée artificiellement dans le striatum de lapins et de souris entraînait des symptômes parkinsoniens. Hornykiewicz, qui connaît les travaux de Markus Guggenheim, propose au neurologue viennois Walther Birkmeyer de traiter vingt patients parkinsoniens par administration intraveineuse de L-dopa – les résultats sont fantastiques. Par la suite, les neurologues et les pharmacologues du monde entier testent la L-dopa, F. Hoffmann-La Roche en produit de plus grandes quantités et vers 1970, commercialise le remède sous le nom de Larodopa®.

#### Des doutes et un résultat surprenant

Une ère nouvelle dans le traitement antiparkinsonien commence avec la Larodopa®. Pour la première fois, un traitement médicamenteux permet d'améliorer sensiblement non seulement les tremblements, mais aussi l'akinésie (immobilité) et la rigidité.

Toutefois, les professionnels restent mitigés. Tandis que les uns sont enthousiastes, les autres expriment des réserves. Les critiques ne pensent pas que la L-dopa transformée en dopamine dans le cerveau puisse remplacer la dopamine produite par l'organisme. Certains doutent même de l'efficacité de la L-dopa et taxent les résultats positifs d'effet placebo, au mieux. Néanmoins, les partisans de la thérapie déploient d'énormes efforts pour convaincre les « sceptiques ».

Pour pallier à cette controverse, les chercheurs de F. Hoffmann-La Roche proposent ensuite d'administrer la L-dopa avec le bensérazide, inhibiteur de la décarboxylase, à titre d'essai. Hypothèse sous-jacente: le bensérazide empêcherait que la L-dopa soit transformée en dopamine - ce qui aurait pour effet de limiter fortement l'action de la L-dopa administrée, voire de l'empêcher complètement d'agir. Toutefois, c'est exactement le contraire qui se produit: l'action de la L-dopa combinée au bensérazide est nettement plus forte!

Ce qui semble de prime abord paradoxal trouve une explication grâce à d'autres recherches: contrairement à la L-dopa, le bensérazide ne peut pas passer la barrière hémato-encéphalique. Il n'agit donc qu'en périphérie (dans le sang), où il empêche la dégradation de la L-dopa administrée par voie orale. Une quantité plus importante de L-dopa parvient dans le cerveau, où elle peut être transformée en dopamine par l'organisme.

#### 1974 : enfin un tournant décisif

Ces constatations donnent lieu à une amélioration significative du traitement : grâce à la combinaison avec un inhibiteur de la décarboxylase, les doses nécessaires de L-dopa peuvent être divisées par dix pour un effet au moins équivalent. Les effets secondaires tels que les nausées, les vomissements, l'inappétence, les troubles du rythme cardiaque et les chutes de tension diminuent considérablement.

En 1974, F. Hoffmann-La Roche commercialise la préparation combinée Madopar® (bensérazide et L-dopa dans un rapport de 4:1). Parallèlement, l'inhibiteur de la décarboxylase carbidopa est développé aux États-Unis. Il est introduit dans le traitement antiparkinsonien quelque temps après le lancement de Madopar® sous forme de Sinemet® (carbidopa et L-dopa dans un rapport de 10:1).

Avec ces deux préparations, on dispose alors d'une possibilité thérapeutique véritablement efficace, également bien tolérée par les patients. Bien sûr, se posent les problèmes du traitement à long terme tels que les fluctuations, les dyskinésies et la posologie souvent complexe avec plusieurs prises quotidiennes, conséquence de la courte demi-vie de la L-dopa. De plus, une perte d'efficacité du traitement se manifeste avec le temps. Cependant, et bien que d'autres méthodes thérapeutiques aient été développées entretemps, la L-dopa combinée à un inhibiteur de la décarboxylase reste l'étalon-or du traitement antiparkinsonien, à l'aune duquel toutes les autres méthodes sont mesurées. Hans-Peter Ludin



# Nouvelle étude sur la perfusion de Duodopa®

La perfusion de Duodopa® par voie entérale améliore les symptômes moteurs aux stades avancés du Parkinson. Un groupe international de neurologues fait part de ses conclusions dans The Lancet Neurology.

Dans le cadre d'une étude menée par des neurologues allemands, néo-zélandais et américains, 71 patients parkinsoniens ont été examinés pour voir si, au stade avancé de la maladie, la perfusion de Duodopa® par voie entérale était plus efficace que l'administration orale de L-dopa. Pour ce faire, tous les sujets ont subi une intervention chirurgicale permettant la pose d'une sonde dans l'intestin grêle à travers la paroi abdominale et l'estomac (sonde JET-PEG). Ils ont ensuite été répartis dans deux groupes. Le premier a reçu Duodopa® par l'intermédiaire de la sonde et un placebo oral, l'autre a reçu un placebo par la sonde et de la L-dopa par voie orale. Résultat : dans le groupe traité par Duodopa®, la phase «off» motrice a diminué de 4,04 heures en moyenne par jour, contre 2,14 heures par jour dans le groupe témoin. La phase «on» sans dyskinésies gênantes a augmenté en moyenne de 4,11 heures sous Duodopa®, contre 2,24 heures en cas de médication orale. Le raccourcissement des phases «off» et la réduction des dyskinésies étaient accompagnés d'une amélioration considérable de la qualité de vie et d'une augmentation de l'activité quotidienne.

Parallèlement à ces avantages, des risques existent: douze des 71 patients ont été victimes de problèmes liés à la sonde JET-PEG. La sonde a dû être retirée chez trois d'entre eux. Pendant les deux premières semaines suivant la pose de la sonde,

de nombreux patients se sont plaints de douleurs abdominales, de constipation ou de vomissements. De plus, des troubles du système de perfusion ont été constatés sporadiquement (déplacement ou obstruction de la sonde, dysfonctionnement de la pompe).

L'étude parvient donc à la conclusion que la perfusion entérale de Duodopa® en cas de Parkinson avancé offre de réelles opportunités, mais comporte également des risques, notamment de nature technique. Elle requiert donc – comme la stimulation cérébrale profonde – une sélection minutieuse des patients et un suivi intensif, de préférence dans une clinique spécialisée.

Source : Olanow CW et al., Lancet Neurol. fév. 2014; 13(2): 141-9

### **TECHNIQUE MÉDICALE**

## La haute technologie au service de l'efficacité de la SCP

Quand les symptômes moteurs typiques des stades avancés du Parkinson ne peuvent plus suffisamment être soulagés par voie médicamenteuse, la stimulation cérébrale profonde (SCP) est une option efficace. Malgré une longue expérience, le développement de cette thérapie n'est pas encore terminé. Les progrès techniques permettent à de toutes nouvelles méthodes de stimulation de voir le jour. Elles améliorent l'efficacité de la SCP et limitent ses effets secondaires (Ann Neurol 2013; 74:

449). C'est ce qu'a présenté le Professeur Alois Schnitzler, vice-président de la Société allemande de neurophysiologie clinique et d'imagerie fonctionnelle (DGKN), à l'occasion de la journée mondiale du Parkinson 2014 à Düsseldorf : « D'une part, on essaie d'obtenir de meilleurs résultats grâce à des durées d'impulsion plus courtes. D'autre part, un nouveau stimulateur cérébral capable d'adapter les impulsions électriques à l'activité cérébrale est testé. Ce nouvel appareil ne se

contente pas d'envoyer des stimuli au cerveau. Il mesure aussi l'activité des neurones.» L'objectif de cette recherche consiste à développer un stimulateur adaptatif qui n'assure plus une stimulation durable régulière – comme avant – mais une stimulation dynamique adaptée à l'activité des neurones malades. Plusieurs centres testent cette technique dans le monde. La plupart d'entre eux se trouvent en Allemagne, pionnière dans le développement de la SCP actuellement. *jro*