



HAL
open science

Étude descriptive de la prise en charge des patients parkinsoniens traités par l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa dans le centre expert Parkinson de Rouen

Daphné Gary

► **To cite this version:**

Daphné Gary. Étude descriptive de la prise en charge des patients parkinsoniens traités par l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa dans le centre expert Parkinson de Rouen. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03788865

HAL Id: dumas-03788865

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03788865v1>

Submitted on 27 Sep 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR DE SANTE ROUEN NORMANDIE

Année 2022

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'état)

Par

Daphné GARY

Né le 30 avril 1995 à Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/09/2022

Etude descriptive de la prise en charge des patients parkinsoniens traités par l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa dans le Centre Expert Parkinson de Rouen

PRESIDENT DU JURY : Pr David Maltête

DIRECTEUR DE THESE : Pr David Maltête

MEMBRES DU JURY : Pr Rémi Varin

Pr Stéphane Derrey

Dr Romain Lefaucœur

Dr André Petit

DOYEN :

Professeur Benoît VEBER

ASSESSEURS :

Professeur Loïc FAVENNEC

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Florian CLATOT	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET (<i>disponibilité</i>)	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophthalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne

Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Damien COSTA	HCN	Parasitologie
Me Pierre DECAZES	CB	Médecine Nucléaire
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine SAULNIER	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

II – PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta AL ZALLOUHA	Toxicologie
Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mr Chervin HASSEL	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie

Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël DAOUPHARS
M. Pierre BOHN

PAU ; M. Damien **SALAUZE**

PROFESSEUR CERTIFIE : Mme Mathilde **GUERIN** Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric BARAT	Pharmacie
M. Guillaume FEUGRAY	Biochimie Générale
M. Henri GONDÉ	Pharmacie
M. Paul BILLOIR	Hématologie
M. Romain LEGUILLON	Pharmacie
M. Thomas DUFLOT	Pharmacologie
Mme Alice MOISAN	Virologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Chaïma EZZINE	Pharmacologie
M. Abdelmounaim MOUHAJIR	Parasitologie
M. Olivier PERRUCHON	Pharmacognosie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

M. Maxime GRAND	Bactériologie
------------------------	---------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Julien **BOUDIER** UFR Médecine Générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Jonathan BRETON (med)	Nutrition
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien **VALET**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbations.

Remerciements

Monsieur le Professeur David MALTETE,

Je vous remercie très sincèrement de votre enseignement et encadrement tout au long de mon internat. Je vous remercie d'avoir encadré cette thèse et de m'avoir guidée avec patience et bienveillance. Vos conseils et accompagnement ont été précieux. Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury.

Monsieur le Professeur Stéphane Derrey,

Je suis très honorée que vous ayez accepté de siéger parmi mon jury de thèse et vous remercie sincèrement de l'intérêt que vous portez au sujet de ma thèse.

Monsieur le Professeur Rémi Varin,

Je vous remercie de m'honorer par votre présence au sein du jury ; je tiens à vous assurer de ma profonde reconnaissance pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

Monsieur le Docteur Romain Lefaucheur,

Je vous remercie sincèrement de me faire l'honneur d'être présent au sein de mon jury de thèse ainsi que pour votre intérêt au sujet de ma thèse.

Monsieur le Docteur André Petit

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail et vous suis très reconnaissante pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

A l'équipe de neurologie du Havre, Omar, Adèle, Alexandre, Clémence, Laura, Adèle, Messieurs Cochin et Vaschalde, je vous remercie pour ces semestres et ce début d'internat, pour votre enseignement, votre confiance et votre sens clinique. Merci à l'équipe paramédicale pour votre accueil chaleureux.

Merci à l'équipe de Bois-Guillaume, Nicolas, Benjamin, pour ce semestre et ces moments partagés.

A l'équipe de M2I du Havre, Vincent, Laurence, Louise, Anne et Mathilde, je vous remercie pour votre accueil, votre pédagogie sans faille et votre disponibilité.

Merci à l'équipe de neurologie vasculaire, Evelyne, Aude et Ozlem, Maxime pour votre rigueur et votre enseignement.

Aux neurologues libéraux, merci pour votre accueil, cette première expérience du libéral et de la consultation et tout ce que j'ai pu apprendre.

Merci à l'équipe de neurologie polyvalente ; Guillaume, Patrick, Aline, Morgane, Bertrand, Alexandre, Benjamin. Merci pour le partage de vos connaissances, votre curiosité et votre bienveillance.

Aux chefs avec qui j'ai partagé des gardes et à ceux avec qui j'ai été en consultation ; merci pour votre patience et votre enseignement.

A mes amis et co internes sans qui la vie serait moins belle,

Aux co internes de neuro, merci pour les verres partagés le mardi soir ou autre soir, les JNLF, les J2N, les « cafés » au doppler, le partage de vos connaissances et votre amitié : Mathilde, Coline, Flora, Agathe, Matthieu, Simon, Léa, Papy Basille, la mère Dagba, VGMT, Victor, Zélie, Raphaël, Camille, Lucie, Antoine, Kenza, Florian, Audrey et Laurine, Antoine, PAF, Linda, Jean, Mathilde, Anaïs.

Aux co internes, Xavier pour mes premiers pas dans l'internat merci !, Pauline pour les tips d'hémato, Alexandre pour ton enseignement d'interniste, Louise pour ta bonne humeur,

Gabrielle pour ton ironie.

A Eléonore, Anaïs Florian, Sabah et Audrey ; merci pour les joies de la colloc.

Aux amis normands, du Havre et de Rouen ; Myriam, Emily, Manon, Xavier, Coline, Perrine, Gladys, Charlotte, Lucas, et tous les autres ainsi qu'Alix, Louise, Hélène, Blanche, Adrien, merci pour ces rencontres, ces repas, ces jeux, ces discussions ...

Aux CRs, pour les soirées, les voyages, les semaines en bateau, tous les fous rires et tous les moments partagés : Lucile, Antoine, Julien, Daphné, Victor, Siegfried, Pauline, Julien, Antoine, Corentin, Pierre, Orlando, Anthony, à bientôt pour de nouvelles aventures.

A ma sous-colle, sans qui je ne serais pas là ; Anne-Marie, Floriane, Diane, merci pour tout.

Aux autres parisiens ; Dauphine, Lucile, Estelle. A Marie-Liesse et Apolline qui ne le sont plus tellement, merci pour les projets réalisés ensemble ☺

A Juliette, merci d'être là quand il le faut et de me soutenir depuis de nombreuses années déjà

A ma famille qui m'a fait grandir et aidé en toutes circonstances,

Merci Papa

Merci Maman

Pour votre soutien, votre aide et votre compréhension. Merci infiniment <3

A Solène et Nico, les frères et sœurs presque parfaits, vous êtes beaux ;) on se revoit vite !

A Mana et Papami, que je ne vois pas assez mais qui compte beaucoup !

Serment d’Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je Jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Table des matières

Liste des abréviations	18
Liste des figures	19
Liste des tableaux	20
1. Introduction	21
2. Maladie de Parkinson.....	22
2.1 Epidémiologie	22
2.2 Diagnostic.....	23
2.3 Différentes phases de la maladie	25
2.4 Complications motrices : fluctuations et dyskinésies.....	26
2.4.1 Fluctuations motrices.....	26
2.4.2 Dyskinésies induites par la Levodopa.....	30
2.4.3 Fluctuations non motrices	32
2.5 Traitements des complications motrices	34
2.5.1 Traitement médicamenteux par voie orale	34
2.5.2 Traitements de seconde ligne.....	37
2.5.2.1 Stimulation cérébrale profonde.....	38
2.5.2.2 Pompe à apomorphine.....	40
2.5.2.3 Pompe à DUODOPA.....	42
2.5.2.3.1 Le dispositif	42
2.5.2.3.2 Les indications et contre-indications.....	45
2.5.2.3.3 Bénéfices	46
2.5.2.3.4 Complications	47
3. Procédure de prise en charge dans le Centre Expert Parkinson de Rouen	51
4. Objectifs.....	54
5. Matériels et méthodes.....	55

5.1 Patients	55
5.2 Recueil des données	55
5.3 Critères analysés.....	56
5.4 Analyses statistiques.....	57
6. Résultats	58
6.1 Flowchart (Figure 11)	58
6.2 Caractéristiques de la population étudiée	60
6.3 Analyse des indications du traitement par pompe à DUODOPA	63
6.4 Données du bilan pré-thérapeutique	64
6.5 Description de la procédure et du matériel.....	66
6.3.1 Déroulement des différentes phases (Tableau 4)	66
6.3.2 Description du matériel utilisé.....	67
6.6 Gestion du traitement médicamenteux (Tableau 5).....	68
6.7 Evolution à trois mois	70
6.7.1 Ajustement du traitement à trois mois (Tableau 6)	70
6.7.2 Analyse des effets cliniques du traitement à 3 mois (Tableau 7)	71
6.8 Complications liées à la procédure et au traitement par DUODOPA.....	72
6.9 Causes des arrêts définitifs du traitement par DUODOPA	77
7. Discussion	78
7.1- Caractéristiques des patients	78
7.2- Analyse des indications.....	80
7.3- Analyse de l'efficacité du traitement.....	81
7.4- Effets indésirables et complications.....	83
7.5 - Les arrêts de traitements.....	87
7.6 - Forces et faiblesses	88
8. Conclusion	89
9. Références bibliographiques.....	90
10. Annexes.....	99

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CHU : Centre hospitalo-universitaire

ECG : Electrocardiogramme

ENMG : Electroneuromyogramme

ET : Ecart-type

GPI : Globus pallidum interne

ETP : Education Thérapeutique du Patient

HAS : Haute Autorité de Santé

HDJ : Hôpital de jour

ICOMT : Inhibiteur de la Catéchol-O-Méthyl-Transférase

IDE : Infirmière diplômé d'état

IMAOB : Inhibiteur de la monoamine-oxydase de type B

IMC : Indice de masse corporel

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LEDD : Levodopa equivalent dose daily

NFS : Numération formule sanguine

NST : Noyau sous-thalamique

MDS : Movement Disorder Society

MDS-UPDRS : Movement Disorder Society-Unified Parkinson's disease Rating Scale

MOCA : Montreal Cognitive Assessment

MP : Maladie de Parkinson

PDQ39 : Parkinson disease questionnaire

QUIP RS : Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorder in Parkinson's Disease-Rating Scale

SCP : Stimulation cérébrale profonde

TCA : Temps de céphaline activée

TP : Temps de Quick

VIM : Noyau ventral intermédiaire du thalamus

Liste des figures

Figure n°1. Corrélation entre les fluctuations motrices et la concentration de dopamine

Figure n°2. Schéma de l'absorption de la lévodopa depuis son arrivée dans le jejunum jusque dans le cerveau

Figure n°3. Différents neurotransmetteurs impliqués dans la physiopathologie des dyskinésies

Figure n°4. Implication de différentes voies neuronales dans la MP et site d'action des différents traitements utilisés (38)

Figure n°5. Pompe à apomorphine et son cathéter sous-cutané en place

Figure n°6. Dispositif de la pompe à lévodopa

Figure n°7. Port de la pompe à lévodopa en bandoulière et en ceinture

Figure n°8. Plicature et nœud d'une sonde interne autour d'un bézoard après ablation (76).

Figure n°9. Granulome peristomial.

Figure n° 10. Métabolisme de la lévodopa impliquée dans la physiopathologie des neuropathies sous DUODOPA.

Figure n°11. Flow chart.

Liste des tableaux

Tableau 1. Caractéristiques démographiques des patients de l'étude, n = 15

Tableau n°2. Indication du traitement par pompe à DUODOPA, n = 15

Tableau n°3. Données du bilan pré-thérapeutique

Tableau n°4. Délais de la procédure d'introduction d'une pompe à DUODOPA

Tableau n°5. Traitements de sortie après la mise en place de la pompe à DUODOPA, n = 13.

Tableau n°6. Traitements 3 mois après la mise en place de la pompe à DUODOPA, n = 12.

Tableau n°7. Caractéristiques cliniques après 3 mois de traitement par DUODOPA, n = 15

Tableau n° 8. Résultats des ENMG à Baseline et 3 mois

Tableau n°9. Complications apparus chez les patients sous pompe à DUODOPA, n = 15

1. Introduction

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative fréquente. Les symptômes moteurs de la maladie (akinésie, rigidité extrapyramidale, tremblement) et non moteurs (symptômes dépressifs, hyper salivation, troubles cognitifs, troubles du sommeil, douleur, troubles vésicosphinctériens) sont responsables d'une altération de la qualité de vie, et d'un retentissement important sur l'activité professionnelle et les liens sociaux et familiaux.

La L-DOPA administrée par voie orale est le traitement symptomatique le plus efficace de la MP. Avec le temps, les symptômes de la maladie sont plus difficilement contrôlés et apparaissent des complications motrices liées à la L-DOPA. Ces complications associent fluctuations motrices et dyskinésies, parfois associés à des manifestations non motrices. Ces symptômes sont initialement traités par des combinaisons de traitements per os associant la L-DOPA et plusieurs molécules influant sur les enzymes régulatrices de la lévodopa. Lorsque l'optimisation des traitements par voie orale ne permet plus le contrôle satisfaisant des complications motrices, le recours aux traitements de seconde ligne peut être discuté. On distingue trois types de traitement : la stimulation cérébrale profonde, l'apomorphine sous-cutanée et l'administration intestinale continue de lévodopa-carbidopa.

L'administration intestinale continue de lévodopa-carbidopa est indiquée chez les patients parkinsoniens présentant des fluctuations motrices et dyskinésies sévères répondant bien à la dopa thérapie lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens oraux n'ont pas données de résultat satisfaisant et que la stimulation cérébrale profonde et la pompe à apomorphine sont contre-indiquées, inefficaces ou mal tolérées.

Ce traitement a été mis en place dans le Centre expert Parkinson de Rouen depuis janvier 2020 grâce à une collaboration entre l'équipe de gastro-entérologie et de neurologie.

L'objectif de ce travail était une analyse descriptive des patients parkinsoniens traités par pompe à DUODOPA dans le Centre Expert Parkinson de Rouen entre janvier 2020 et janvier 2022. Nous verrons quels étaient les caractéristiques des patients qui ont bénéficié de

ce traitement ; les indications des traitements de seconde ligne ; l'évolution des traitements médicamenteux des patients ainsi que l'efficacité de l'infusion intrajéjunale de DUODOPA à trois mois et enfin listeront les effets indésirables survenus au cours de ces deux années.

2. Maladie de Parkinson

2.1 Epidémiologie

La maladie de Parkinson (MP) est la plus fréquente des maladies neuro dégénératives après la maladie d'Alzheimer (1). Elle existe dans tous les pays et touche environ 1% des sujets de plus de 60 ans dans le monde (6-7millions de personnes). Sa fréquence est plus élevée en Europe et en Amérique du Nord. En France, (2) la prévalence était estimée à 2,5 personnes pour 1 000 habitants en 2015. La prévalence augmente avec l'âge à partir de 45 ans jusqu'à un pic entre 85 et 89 ans. La MP est plus fréquente chez les hommes (sex-ratio : 1.5) et débute entre 40 et 75 ans dans 80% des cas. Les études épidémiologiques récentes suggèrent une augmentation des nombres de cas prévalents (estimée à 56% entre 2015 et 2030) en raison du vieillissement de la population et à l'amélioration de l'espérance de vie, Moison et al (2).

Les symptômes moteurs et non moteurs (symptômes dépressifs, hyper salivation, troubles cognitifs, troubles du sommeil, douleur, troubles vésicosphinctériens) de la MP sont responsables d'une altération de la qualité de vie, et d'un retentissement important sur l'activité professionnelle et les liens sociaux et familiaux (3). Les patients subissent une augmentation du risque de dépendance en lien avec les complications motrices et le déclin cognitif associé à la maladie entraînant un retentissement croissant sur la qualité de vie des aidants (4). De plus, les traitements existants sont complexes, coûteux et nécessitent une expertise médicale et paramédicale afin de favoriser la meilleure prise en charge possible. Ce cumul des coûts liés à la dépendance et à la prise en charge de l'affection constitue un fardeau important sur le plan socio-économique.

L'étiologie précise de la MP demeure inconnue, cependant plusieurs facteurs de risque sont suspectés dont l'âge (facteur de risque indiscutable), le sexe masculin et des facteurs environnementaux, en particulier les pesticides (augmentation du nombre de cas en France

chez les agriculteurs et reconnaissance en maladie professionnelle dans cette population) (5) (6) . A l'inverse, le tabagisme actif serait un facteur protecteur dose dépendant (5).

Depuis l'avènement de la dopathérapie puis l'amélioration de la prise en charge et des soins de supports, l'espérance de vie en cas de MP s'est améliorée. Cependant, si la mortalité n'est pas augmentée durant la première décennie de la maladie, elle augmente nettement ultérieurement jusqu'à doubler par rapport à la population générale (7). En France, la MP est citée parmi 1,8% des décès rapportés en 2014 (6) . Les causes de décès sont plus souvent des démences, des cardiopathies ischémiques ou maladies cérébrovasculaires, des chutes et des pneumopathies d'inhalation (6). Toutefois, ces données sont limitées par le faible nombre rapporté de MP dans les certificats de décès.(6).

2.2 Diagnostic

Le diagnostic du syndrome parkinsonien repose sur des critères cliniques définis par la MDS (8) : une bradykinésie associée à au moins un symptôme moteur, soit un tremblement de repos soit une rigidité extrapyramidale. L'akinésie associe habituellement une bradykinésie (lenteur à la réalisation) et une hypokinésie (diminution de l'amplitude) mise en évidence lors de la réalisation de mouvements répétitifs. Dans la vie quotidienne, elle peut se manifester par une lenteur générale, par une micrographie, la perte du ballant d'un bras ou une voix monotone. Le tremblement est typiquement de repos, unilatéral au début de la maladie, asymétrique, lent et rythmique. Il est majoré en cas d'émotion ou de calcul mental. Il peut toucher les lèvres, la mâchoire, la langue. L'hypertonie ou rigidité est évaluée sur des mouvements lents et passifs lorsque le patient est dans une position relâchée. Elle se caractérise par une résistance en tuyau de plomb prédominant sur les muscles fléchisseurs.

Par ailleurs, la MDS définit les diagnostics établis et probables de MP d'après les critères suivants (8) :

- **Diagnostic établi** : deux critères positifs ou plus, absence de critère d'exclusion et de drapeaux rouges.
- **Diagnostic probable** : absence de critère d'exclusion, présence de drapeau rouge contre balancé par la présence de critère positif (un pour un ou deux pour deux), pas plus de deux drapeaux rouges.

Les différents critères sus-cités (critère d'exclusion, critère positifs et drapeaux rouges) sont :

Critères positifs :

- Réponse claire et bénéfique à la Dopathérapie
- Présence de dyskinésie induite par la L-dopa
- Tremblement de repos d'un membre à l'examen clinique
- Hyposmie ou dénervation sympathique par la scintigraphie MIBG

Critères d'exclusion :

- Syndrome cérébelleux
- Ophthalmoplégie supra-nucléaire de la verticalité
- Diagnostic de démence fronto-temporale probable ou d'aphasie primaire progressive dans les cinq premières années d'évolution
- Syndrome parkinsonien limité aux membres inférieurs durant plus de trois ans
- Traitements neuroleptique ou antagoniste dopaminergique pouvant expliquer les symptômes
- Absence de réponse du syndrome parkinsonien à des fortes doses de L-dopa
- Atteinte corticale
- Imagerie fonctionnelle des marqueurs pré-synaptiques normale
- Diagnostic différentiel

Drapeaux rouges :

- Progression rapide de la maladie nécessitant l'utilisation d'un fauteuil roulant dans les cinq premières années
- Absence complète de progression des symptômes moteurs après cinq ans d'évolution de la maladie
- Atteinte bulbaire précoce soit dans les cinq premières années d'évolution (dysphagie, dysphonie, dysarthrie sévère)
- Insuffisance respiratoire
- Dysautonomie sévère dans les cinq premières années d'évolution
- Chute récurrente (plus d'une par an) en lien avec une instabilité posturale dans les trois premières années d'évolution
- Antecolis disproportionné ou dystonie fixée des mains et des pieds dans les dix premières années

- Absence de symptômes non moteurs dans les cinq premières années d'évolution (troubles du sommeil, hyposmie, troubles psychiatriques, troubles dysautonomiques)
- Syndrome pyramidal non expliqué
- Syndrome parkinsonien bilatéral

2.3 Différentes phases de la maladie

La MP évolue progressivement chez un même patient. On distingue ainsi différents phases formant un continuum au cours du temps :

La phase pré-clinique. Avant même les manifestations cliniques, la MP est caractérisée par une perte neuronale dans certaines régions particulières de la substance noire ainsi que par un dépôt d'alpha synucléine (3). Cela aboutit à une perte importante de neurones dopaminergiques présente bien avant les premiers symptômes de la maladie. Cette perte neuronale se majore au fur et à mesure du temps, aboutissant aux manifestations cliniques.

La phase prodromale (9). Cette phase précoce peut associer des symptômes moteurs (élément de la triade parkinsonienne insuffisant pour poser le diagnostic) et non moteurs (troubles de l'odorat, constipation, troubles du comportement en sommeil paradoxal, somnolence diurne excessive, hypotension orthostatique, troubles de l'érection, troubles urinaires, épisode dépressif caractérisé, souvent associé à un trouble anxieux). A ce stade l'imagerie peut révéler une déperdition dopaminergique présynaptique.

La phase diagnostique. (8) Les différents symptômes et signes cliniques énoncés précédemment permettent de poser le diagnostic.

La phase initiale de la maladie. Elles concernent les premiers instants de la maladie, faisant suite au diagnostic. Les symptômes sont contrôlés par les traitements instaurés durant quelques années autorisant une vie presque normale (phase de la lune de miel) (10).

La phase des complications motrices. Au cours du temps, apparaissent progressivement des fluctuations motrices et des mouvements anormaux involontaires (dyskinésies induites par la lévodopa).

La phase tardive. Elles se caractérisent par des troubles cognitivo-comportementaux (ralentissement cognitif, troubles attentionnels et mnésiques, troubles visuospatiaux, syndrome dysexécutif, fluctuant et fréquemment associé à une psychose) et des signes axiaux (chute, freezing, festination, troubles de la posture, de la déglutition, dysarthrie) (11)(12).

2.4 Complications motrices : fluctuations et dyskinésies

La L-DOPA administrée par voie orale demeure le traitement symptomatique le plus efficace de la MP. Toutefois son administration chronique et l'évolution naturelle de la maladie dégénérative conduisent à une cascade complexe d'événements cellulaires et moléculaires qui vont nuancer progressivement les bénéfices du traitement. Le contrôle régulier des principaux symptômes moteurs laisse alors place, progressivement, à l'apparition des classiques complications motrices liées à la L-DOPA. Ainsi on estime qu'environ 30% des patients vont développer des complications motrices après 5 ans de traitement par la L-DOPA (13). Ces complications motrices associent les fluctuations motrices qui se définissent comme la résurgence des signes parkinsoniens due à la diminution de la période de temps durant laquelle le médicament procure un bénéfice clinique, et les dyskinésies induites par la L-DOPA, qui sont des mouvements anormaux involontaires. Ces symptômes moteurs sont parfois associés à des manifestations non motrices rythmées ou non par les prises de traitement dopaminergique. Ces symptômes moteurs et non-moteurs ont un retentissement important sur la qualité de vie.

2.4.1 Fluctuations motrices

Les études de cohorte estiment que la fréquence des fluctuations motrices augmente jusqu'à environ 70% après 9 ans de traitement par la L-DOPA (14). Certains facteurs de risque de développer des fluctuations motrices de manière précoce au cours de la maladie ont été identifiés (15) : des doses de L-DOPA importantes (pas d'influence de la durée de traitement en revanche), une bonne réponse thérapeutique à la dopathérapie, un âge de début de la maladie jeune, un impact important des symptômes moteurs (score UPDRS II élevé), un niveau d'éducation élevé, un syndrome anxio dépressif.

Les études ont permis d'identifier certains facteurs de risque de développer des fluctuations motrices de manière précoce au cours de la maladie. Il s'agit notamment : des doses de lévodopa importantes (pas d'influence de la durée de traitement en revanche), une bonne réponse thérapeutique à la dopathérapie, un âge de début de la maladie jeune, un impact important des symptômes moteurs (UPDRSI élevé), un niveau d'éducation élevé, un syndrome anxio dépressif.

Les fluctuations motrices peuvent être classées en 2 catégories : **les fluctuations motrices prévisibles**, rythmées par les prises médicamenteuses ou d'horaire invariable et **les fluctuations imprévisibles**. L'akinésie de fin de dose, synonyme de réapparition des symptômes parkinsoniens de plus en plus tôt après la prise du traitement, est une manifestation caricaturale des fluctuations prévisibles (16). Elle traduit le raccourcissement progressif de la réponse à court terme de la dopathérapie. Les patients ressentent alors le besoin de L-DOPA à distance des prises ; cette évolution conduit le plus souvent à rapprocher les prises médicamenteuses afin de maintenir un état de mobilité satisfaisant. L'akinésie matinale, présente au réveil, traduit la résurgence du syndrome extrapyramidal à distance de la dernière prise thérapeutique, le plus souvent la veille au soir. Elle est souvent la première fluctuation motrice constatée par le patient. De même l'akinésie nocturne est une fluctuation prévisible souvent rapportée par les patients plus âgés et dans les stades avancés de la maladie et décrite comme une difficulté pour se retourner dans son lit. Les fluctuations imprévisibles sont constatées plus tardivement dans l'évolution de la maladie et surviennent sans lien évident avec les horaires des prises du traitement antiparkinsonien. Elles peuvent être majorées ou favorisées par l'anxiété ou une situation stressante. On distingue ainsi, l'akinésie nyctémérale qui survient à horaire régulier, le plus souvent en début ou en fin d'après-midi. Les akinésies paradoxales, considérées comme imprévisibles, surviennent typiquement 10 à 20 minutes après la prise de L-DOPA et sont assimilables à un retard d'efficacité (effet delay-on). Elles sont parfois confondues avec l'akinésie de fin de dose. Enfin, les effets on/off, se caractérisent par le passage en quelques secondes à minutes, d'un état moteur normal à une akinésie pouvant être sévère.

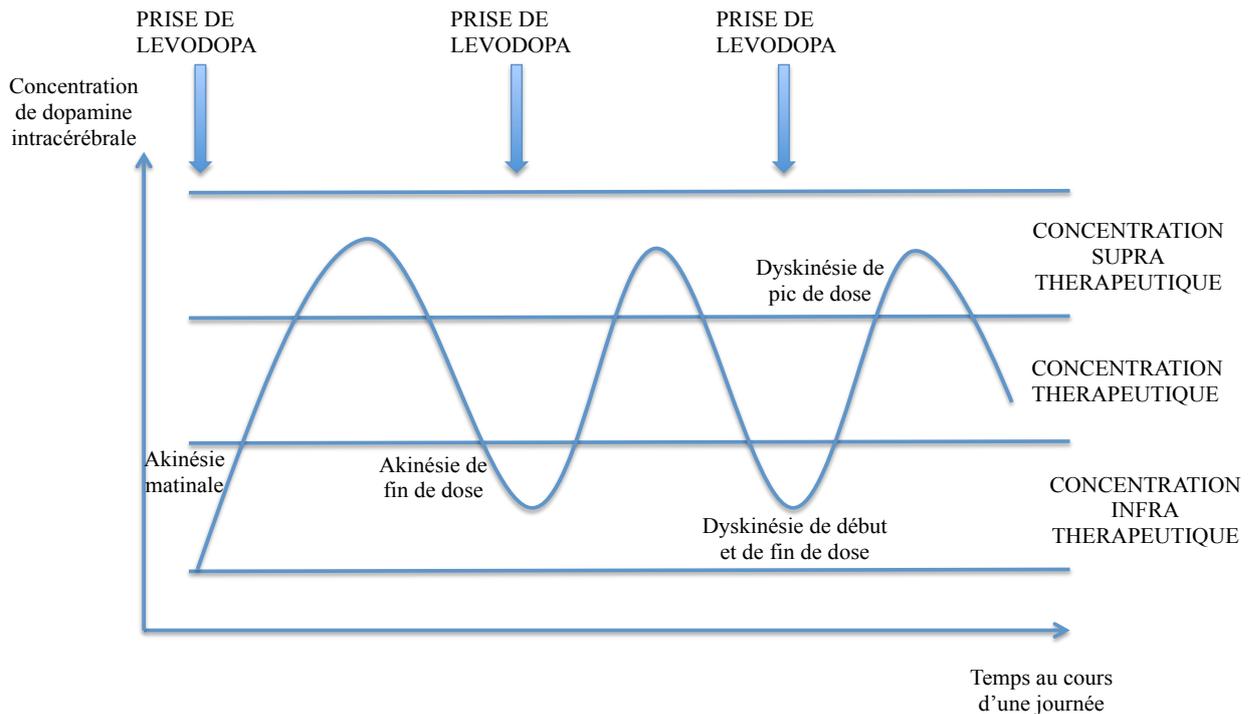


Figure n°1. Corrélation entre les fluctuations motrices et la concentration de dopamine

La physiopathologie des fluctuations motrices repose sur un ensemble de mécanismes complexes impliquant les propriétés pharmacologiques de la L-DOPA et les dysfonctionnements cellulaires consécutifs à dégénérescence de la voie nigrostriatale. (17) La pharmacocinétique plasmatique de la L-DOPA, ses capacités d'absorption au niveau intestinal, son transport jusqu'au système nerveux central et sa pharmacodynamie au niveau intra-striatal participent à la genèse des variations d'efficacité du traitement. Ainsi, l'absorption de L-DOPA qui s'effectue au niveau jéjunal dépend en premier lieu de la vidange gastrique. Les motricités gastrique et œsophagienne sont ralenties chez les patients parkinsoniens. Cette gastroparésie, présente à des degrés variables dans 100% des cas est en partie liée à la dégénérescence du noyau dorsal du vague qui entraîne un dysfonctionnement du sphincter du bas œsophage. De plus elle est accentuée par la L-DOPA qui ralentit la vidange gastrique. Ce ralentissement global retentit sur la qualité de l'absorption du traitement en différant l'arrivée de la L-DOPA sur le site jéjunal et en l'exposant de manière prolongée à l'activité de la dopa-décarboxylase. D'autre part, la L-DOPA est absorbée au moyen de cofacteurs, transporteurs de macro-molécules et notamment d'acide aminé de haut poids moléculaire (Figure). Elle entre donc en compétition avec les acides aminés de même poids moléculaire non seulement au niveau de l'absorption intra-jéjunal mais également au niveau de la barrière hémato-encéphalique. En outre, la durée de demi-vie de la L-DOPA,

oscillant entre 60 et 90 minutes, entraîne des variations de concentration plasmatique à l'origine de phénomènes de pic et de fin de dose. L'ensemble de ces phénomènes qui influencent l'absorption, le transport et la concentration plasmatique a un retentissement sur la concentration dopaminergique intrastriatale et l'état moteur du patient. La stimulation dopaminergique devient alors pulsatile. Par ailleurs, les fluctuations motrices apparaissent à un stade avancé de la maladie alors que la dénervation nigro-striée a progressé. Au début de la maladie, les neurones dopaminergiques épargnés par la dégénérescence maintiennent une stimulation dopaminergique stable, en stockant une partie de la dopamine métabolisée dans leurs vésicules terminales à partir de la L-DOPA exogène, même s'il existe des variations plasmatiques. Avec l'évolution de la maladie, synonyme de déperdition neuronale, les capacités de stockage s'amenuisent progressivement réduisant dans le même temps l'effet tampon sur la concentration dopaminergique intra-striatale. La quantité de dopamine striatale est alors directement dépendante de la prise du traitement oral. D'autre part, il ne semble pas exister de corrélations claires entre les concentrations intra-striatales de dopamine et de son transporteur et la sévérité des fluctuations suggérant des mécanismes post-synaptiques associés (17). Ainsi, le phénomène pré-synaptique serait amplifié par la perte transitoire des récepteurs synaptiques de dopamine en raison de l'activité désordonnée de la dopa décarboxylase. Ces récepteurs sont internalisés et indisponibles ce qui aggrave les fluctuations motrices.

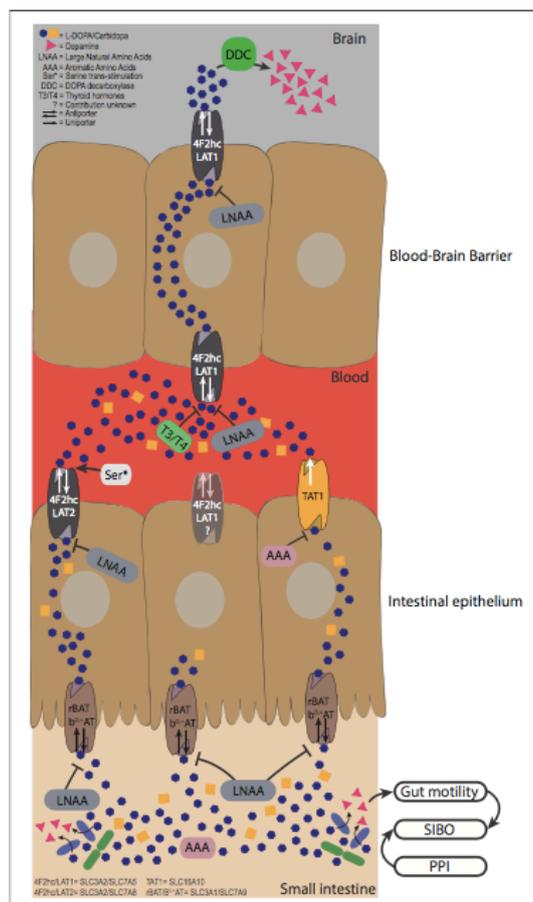


Figure n°2. Schéma de l'absorption de la lévodopa depuis son arrivée dans le jejunum jusque dans le cerveau (108).

2.4.2 Dyskinésies induites par la Levodopa

Ahlskog et al (14) évaluent la prévalence des dyskinésies au cours de la première année de traitement par lévodopa à moins de 10%. Celle-ci augmente progressivement au cours des années suivantes de la maladie jusqu'à atteindre 30-40% à 4-6 ans de traitements et quasiment 90% à 10 ans. De nombreux facteurs de risque de développer des dyskinésies ont été identifiés parmi lesquels : la dose de L-DOPA, un âge de début précoce de la maladie, un faible poids, le sexe féminin, un score UPDRSII élevé (18).

On distingue plusieurs types de dyskinésies en fonction de leur expression clinique et de leur survenue par rapport à la prise du traitement (19). **Les dystonies de la phase off** sont généralement observées au petit matin, avant la première prise de L-DOPA. Elles se caractérisent par une posture dystonique du pied, - une extension du gros orteil, pied en varus équin, flexion des orteils -, prédominant du côté inaugural de la maladie. Elles peuvent

également être présentes au niveau du tronc, du cou, des membres supérieurs ou d'un hémicorps. **Les dyskinésies de début et de fin de dose** sont typiquement rythmées par l'horaire de la prise de la L-DOPA. En début de dose, ce sont des mouvements balliques ayant un caractère stéréotypé répétitif, touchant majoritairement le membre inférieur du côté où la MP est la plus sévère. Elles peuvent se propager au membre supérieur ipsilatéral ou à la totalité du corps. Elles peuvent également s'accompagner de tachycardie, sueurs ou anxiété. Elles disparaissent en quelques minutes avec l'augmentation du taux plasmatique de L-DOPA suite à la prise médicamenteuse. En fin de dose, ce sont des mouvements dystoniques des membres inférieurs, douloureux et pouvant être prolongés. Elles sont associées à une diminution de la concentration plasmatique de L-DOPA en dessous du seuil thérapeutique. **Les dyskinésies de milieu de dose** apparaissent au pic d'activité du traitement entre deux prises et sont associées à un taux plasmatique élevé de L-DOPA. Ce sont des mouvements choréiques ou choréo-athétosiques des membres, du tronc, du cou ou plus rarement des mouvements dystoniques de l'extrémité céphalique (torticolis, blépharospasme, grimace). Peu intense initialement, présente au repos, non gênante avec une anosognosie du patient, elles peuvent s'aggraver au cours d'un mouvement et au cours du temps, devenir douloureuses et participer au handicap. D'autres dyskinésies, plus rares sont parfois décrites : les myoclonies, soit nocturnes des membres inférieurs soit spontanées d'action multifocale pouvant suivre la prise du traitement durant quelques minutes ; les dyskinésies diaphragmatiques responsables d'une gêne respiratoire ; une akathisie, une difficulté à rester immobile (pédalage incessant, balancement du tronc...) ou une tension interne avec une anxiété et un besoin irrépressible de bouger.

La physiopathologie exacte des dyskinésies demeure inconnue. Plusieurs hypothèses et implications des voies dopaminergiques ont toutefois été mises en évidence. (20). Les modèles suggèrent notamment qu'elles pourraient être liées à la stimulation pulsatile des récepteurs dopaminergiques au niveau striatal, associée à une saturation de ces récepteurs par un excès de dopamine en région pré-synaptique. L'existence d'une dissociation entre une concentration plasmatique et extracellulaire élevée de dopamine et un taux de dopamine intra striatal bas pourrait également être impliquée. Les modifications post synaptiques et de différents neurotransmetteurs (glutamatergiques, sérotoninergiques, cholinergiques, ...) qui en découlent entraînent une altération du pattern électrique et des activités oscillatoires entre les ganglions de la base (désinhibition excessive des voies thalamo-corticales) et le cortex moteur primaire (hyper-activation). En particulier, il a été mis en évidence une stimulation anormale

des récepteurs dopaminergiques D1 favorisant l'activation de plusieurs voies de signalisation pathogènes avec pour conséquence une perte d'adaptation homéostatique des voies d'excitation des neurones striataux. De plus, les voies sérotoninergiques stockent la dopamine exogène avant de la relarguer selon un mode non physiologique car non régulé par les rétrocontrôles corticaux. Enfin, les neurones glutamatergiques sont suractivés au niveau cortical. D'autres voies, cholinergique, opioïde, histaminique, adrénergique et cannabinoïde, pourraient également être impliquées.

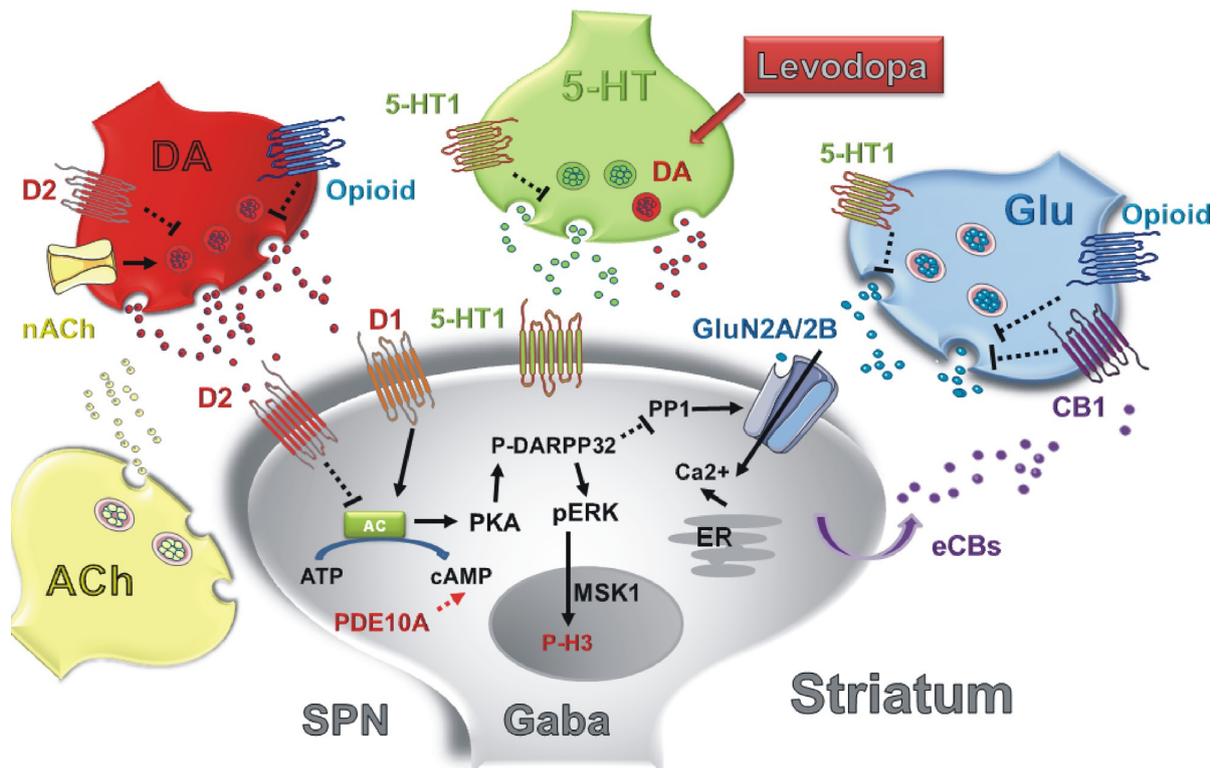


Figure n°3. Différents neurotransmetteurs impliqués dans la physiopathologie des dyskinésies (20)

2.4.3 Fluctuations non motrices

La prévalence des fluctuations non motrices varie de 20% à 100% des patients en fonction des études (21)(22). Elles se manifestent entre 10 et 20 ans après le début de la maladie, sont généralement associées aux fluctuations motrices mais peuvent également apparaître chez des patients n'ayant pas de fluctuations motrices (22). Certains facteurs de risques ont été identifiés : la durée de la maladie, la durée des traitements et la dose totale de L-DOPA administrée (22).

Les fluctuations non motrices sont polymorphes, d'intensité variable en fonction des individus, avec un retentissement majeur sur la qualité de vie parfois supérieur aux symptômes moteurs (23)(24)(21)(25). On les classe en trois catégories : **fluctuations sensitivo-douloureuses, dysautonomiques et neuro-psychiatriques** (26).

Les fluctuations sensitivo-douloureuses incluent plusieurs manifestations cliniques parmi elles : des sensations de tension interne, des phénomènes d'akathisie, de syndrome des jambes sans repos, des dysesthésies ou paresthésies, des douleurs (du cou, de la nuque, douleur neuropathique, radiculopathie, douleurs abdominale...) (26). Les fluctuations douloureuses de la MP prédominent classiquement sur l'hémicorps le plus atteint et sont soulagées par les traitements antiparkinsoniens. Elles peuvent être associées à des phénomènes dystoniques (27)(25).

Les fluctuations dysautonomiques sont généralement présentes lors de la phase off. Elles sont regroupées selon l'organe atteint : troubles cardiovasculaires, urinaires, digestifs, respiratoires, troubles de la température corporelle, troubles sexuels (26). L'hypotension orthostatique peut être à l'origine d'autres symptômes (étourdissement, faiblesse, fatigue, chute). L'hyperactivité détrusorienne responsable d'urgenterie et de pollakiurie justifie un bilan urodynamique en phase ON et OFF. Un reflux gastro-oesophagiens, des troubles de déglutition, des fluctuations de la salivation avec sécheresse buccale ont été décrites en phase off. Des dyspnées aiguës rythmées par les phases OFF peuvent être prises pour une urgence cardiovasculaire bien que la saturation d'oxygène ne soit pas affectée. Les troubles de la température corporelle se manifestent par une transpiration excessive en phase OFF.

Les fluctuations neuro-psychiatriques sont présentes en phase ON et OFF. On distingue les fluctuations de l'humeur, les fluctuations psychiatriques et les fluctuations cognitives (26). Les fluctuations de l'humeur, - attaques de panique, anxiété, symptômes dépressifs, apathie ou fatigue -, sont majoritairement décrites en phase off. Les fluctuations psychiatriques, -hallucinations, délires, paranoïa, hypomanie, confusion, agitation, psychose, troubles du contrôle des impulsions -, sont plus souvent observées en phase on. Les fluctuations cognitives se caractérisent par une bradykinésie, des difficultés de concentration et de mémorisation, un ralentissement idéatoire en phase off.

La physiopathologie de ces fluctuations non motrices reste mal connue. Le lien entre les fluctuations motrices et certaines fluctuations non-motrices (douleur, urgence, fonction cognitive) ainsi que la réponse de ces fluctuations aux traitements dopaminergiques (28)(29) suggèrent l'implication des voies dopaminergiques. Les liens entre système dopaminergique et diverses voies neuronales impliquant d'autres neurotransmetteurs (adrénaline, sérotonine, glutamate), sont également évoqués.

2.5 Traitements des complications motrices

2.5.1 Traitement médicamenteux par voie orale

Le traitement médicamenteux de la MP est purement symptomatique ; il a pour but de compenser le déficit dopaminergique afin de rétablir la transmission nigrostriatale défaillante. Les molécules sont de plusieurs natures : des précurseurs de la dopamine (Lévodopa), des agonistes dopaminergiques, des inhibiteurs des principales enzymes dégradant la dopamine (MAOB et COMT), des anticholinergiques et des anti-glutamatergiques (amantadine).

- **La lévodopa** est le traitement de référence le plus utilisé et le plus efficace. Il s'agit du précurseur de la dopamine. Elle est absorbée au niveau duodéno-jéjunal (absorption pouvant être partielle en fonction de la vidange gastrique et de la compétition avec d'autres acides aminés) et traverse la barrière hémato-encéphalique (30). La lévodopa est décarboxylée en dopamine grâce à la dopa-décarboxylase, enzyme présente en intracérébral et en périphérie. Elle est donc systématiquement conditionnée avec un inhibiteur de la décarboxylase périphérique qui ne passe pas la barrière hémato-encéphalique et permet de limiter ces effets en dehors de l'encéphale. Elle a une demi-vie d'environ 90 minutes et atteint son pic plasmatique en 1 à 2h. Elle améliore l'ensemble des symptômes moteurs de la MP et peut favoriser l'apparition de troubles cognitivo-comportementaux (hallucinations, délires, confusion, jeux pathologiques, augmentation de la libido). Ses principaux effets indésirables sont l'hypotension orthostatique, les nausées, vomissements et plus rarement des troubles du rythme. Dans les stades avancés de la MP, l'exposition à la L-DOPA favorise la survenue des dyskinésies.

- **Les agonistes dopaminergiques** sont des analogues structuraux de la dopamine qui stimulent directement les récepteurs dopaminergiques centraux et périphériques. Leurs effets

sont donc identiques à ceux de la L-DOPA. Ils ont une demi-vie plus longue que celle-ci et un risque moindre d'induire des dyskinésies à long terme (31)(32). Leurs principaux effets indésirables sont les nausées/vomissements, l'hypotension orthostatique, les hallucinations, et les troubles du contrôle des impulsions (33).

- **Les IMAOB** prolongent l'effet thérapeutique de la L-DOPA en inhibant la monoamine oxydase B qui participe à sa dégradation. La rasagiline, IMAO B le plus utilisé, traverse la barrière hémato-encéphalique, a une demi-vie d'environ 1 h et un pic d'action de 30 minutes. Elle peut être utilisée en monothérapie au début de la maladie ou en association à la L-DOPA chez les patients présentant des fluctuations motrices (34)(35). Les principaux effets indésirables sont le syndrome grippal, des malaises, des céphalées, un syndrome dépressif, des douleurs musculo-squelettiques et une conjonctivite. En association avec la L-DOPA, il peut survenir des dyskinésies, une hypotension orthostatique, des nausées, des douleurs abdominales ou une perte de poids.

- **Les ICOMT** inhibent la catécholamine O méthyl transférase et prolongent ainsi l'effet de la L-DOPA en augmentant sa biodisponibilité et sa demi-vie. L'absorption des ICOMT se fait au niveau digestif avec une demi-vie d'environ 2h. Ils sont métabolisés au niveau hépatique et éliminés par voie biliaire. L'entacapone ne passe pas la barrière hémato-encéphalique et sa prescription associée à celle de la lévodopa augmente l'efficacité de celle-ci d'environ 10 à 20% (36). La tolcapone passe la barrière hémato-encéphalique et sa prescription augmente la biodisponibilité de la lévodopa de 30% (37). Ces traitements sont indiqués chez les patients qui présentent des fluctuations motrices. Il est parfois nécessaire de réduire les doses de L-DOPA journalières en cas de dyskinésies. Les principaux effets indésirables sont : la coloration jaune-orangé des sécrétions, la diarrhée, une élévation des transaminases, une hypotension orthostatique, des dyskinésies ou des hallucinations (36)(37).

- **Les anticholinergiques** bloquent les récepteurs muscariniques périphériques et centraux. Ils s'opposent au niveau striatal à l'hyperactivité des interneurons cholinergiques induite par la baisse du tonus inhibiteur dopaminergique. Ces traitements ont un effet principalement antitremorifique et sont réservés aux sujets jeunes. Les principaux effets indésirables liés aux effets atropiniques périphériques et anticholinergiques centraux sont : la sécheresse buccale, la constipation, les troubles de l'accommodation, la rétention urinaire, les troubles mnésiques, la confusion et les hallucinations.

- **L'amantadine** possède plusieurs effets thérapeutiques : agoniste dopaminergique faible, libération de catécholamine, faible action anti cholinergique, antagoniste des récepteurs NMDA glutamatergique. Sa posologie varie entre 100 et 500mg par jour. Elle a une demi-vie d'environ 20h. Son efficacité clinique sur la triade parkinsonienne est limitée, en revanche elle possède un effet remarquable et prolongé sur les dyskinésies induites par la L-DOPA. Ses principaux effets indésirables sont : l'hypotension orthostatique, les nausées, des effets atropiniques (rétention d'urine, sécheresse buccale, insomnie, œdème des membres inférieurs) et des hallucinations.

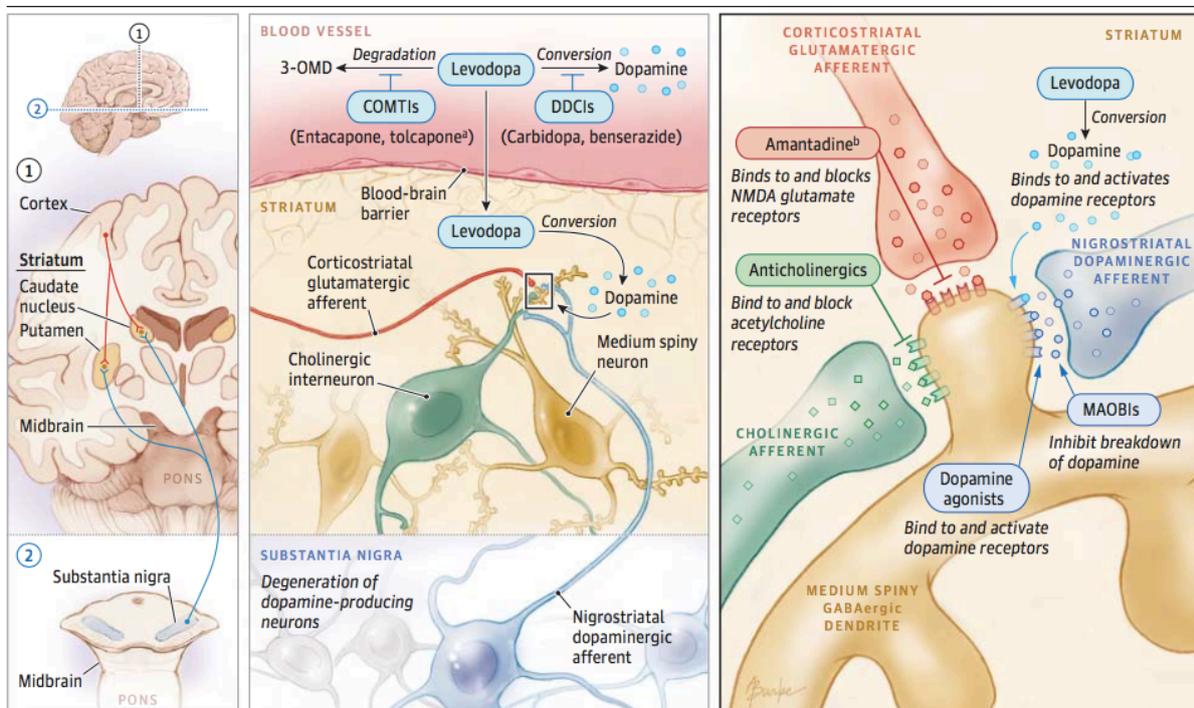


Figure n°4. Implication de différentes voies neuronales dans la MP et site d'action des différents traitements utilisés (38)

Stratégies thérapeutiques au stade des complications motrices

Afin d'améliorer la situation motrice des patients et d'adapter au mieux leur traitement, il est indispensable de connaître l'évolution de la symptomatologie sur une journée type. L'interrogatoire orienté permet ainsi de définir l'état moteur au réveil avant la première prise, de recueillir la présence d'une éventuelle dystonie matinale, de quantifier le bénéfice de chacune des prises, de préciser la durée d'efficacité du traitement entre chaque prise

(fluctuations motrices de fin de dose), d'identifier les dyskinésies induites par la L-Dopa le cas échéant. Le schéma ainsi recueilli permettra ensuite de proposer les ajustements thérapeutiques susceptibles d'améliorer les complications motrices.

Plusieurs stratégies peuvent être utilisées afin de diminuer les phénomènes de fin de dose: l'augmentation de la dose totale de L-DOPA journalière, l'ajout d'un agoniste dopaminergique, le fractionnement des doses de L-DOPA prises au cours de la journée (dose plus faible mais plus fréquente), l'ajout d'un IMAOB ou un ICOMT afin de prolonger l'effet de la L-DOPA (39). L'objectif de ces ajustements est de favoriser une stimulation striatale la plus continue et stable possible. Peu d'études ont comparé ces différentes stratégies entre elles. L'ajout d'un IMAO B ou d'un ICOMT ou d'un agoniste dopaminergique a montré son efficacité dans la réduction du temps passé en phase off (35)(39). L'injection d'apomorphine sous cutanée via un stylo ou la prise d'une forme dispersible de L-DOPA peut également être utilisée de manière ponctuelle afin de réduire rapidement une phase off, pour débloquer une dystonie du petit matin, un effet on-off ou une akinésie nocturne off (39). La prise en charge des dyskinésies de milieu de dose induites par la lévodopa peut consister à réduire le dosage de L-DOPA administré en fractionnant les prises ou ajouter de l'amantadine (39). Les dyskinésies de début ou de fin de dose peuvent nécessiter une augmentation du traitement parkinsonien ou une injection d'apomorphine. Lorsque les complications motrices persistent de manière invalidante en dépit d'une optimisation du traitement médicamenteux par voie orale, le recours aux traitements de seconde ligne peut être envisagé.

2.5.2 Traitements de seconde ligne

Dans les stades avancés de la MP, lorsque les traitements par voie orale conduits de manière optimisée ne permettent plus le contrôle satisfaisant des complications motrices, le recours aux traitements de seconde ligne peut être discuté. On distingue trois types de traitement : **la stimulation cérébrale profonde, l'apomorphine sous-cutanée et l'administration intestinale continue de lévodopa-carbidopa** (système Duodopa®). Dans ce chapitre, nous rappellerons succinctement les principaux critères de sélection et les résultats des traitements par la stimulation cérébrale profonde du NST et par l'apomorphine sous-cutanée. Nous détaillerons davantage les données concernant le traitement par l'administration intestinale continue de lévodopa-carbidopa.

2.5.2.1 Stimulation cérébrale profonde

Le traitement par stimulation cérébrale profonde (SCP) peut concerner trois cibles anatomiques différentes dans la MP : le noyau sous-thalamique (NST), cible la plus fréquemment choisie ; le globus pallidum interne (GPi) ; plus rarement le noyau ventral intermédiaire (VIM) du thalamus. Les résultats de la stimulation cérébrale profonde reposent principalement sur la sélection des patients, la qualité du ciblage anatomique et l'ajustement des paramètres et du traitement post-opératoire.

Les **critères de sélection** des patients pour la stimulation bilatérale des NST sont :

- MP idiopathique avec une durée d'évolution de plus de 5 ans.
- MP invalidante malgré un traitement médical optimal et bien conduit. Le caractère invalidant peut être lié à un tremblement ou à la sévérité des complications motrices (fluctuations motrices et/ou des dyskinésies) (40).
- L'âge inférieur à 70 ans (un âge au-delà constitue une contre-indication relative) (41).
- Le syndrome parkinsonien est dopa sensible (amélioration > ou égale à 50 % du score MDS-UPDRS lors d'un test pharmacologique à la L DOPA). La dopasensibilité est prédictive du résultat moteur de la SCP, y compris en cas de signes axiaux dopa-sensibles (41).

Ces critères d'éligibilité à la SCP tendent cependant à s'étendre actuellement. Des patients plus jeunes au stade des complications motrices débutantes ou présentant des signes d'hyperdopaminergie comportementale sont considérés comme d'excellents candidats potentiels à la chirurgie.

Les **principales contre-indications** sont (41) :

- La présence d'une maladie générale évolutive (cardiaque, pulmonaire, rénal, hématologique, cancéreuse).
- Un traitement anticoagulant ne pouvant être interrompu le temps de l'intervention.
- La présence de troubles cognitifs majeurs.
- La présence de troubles psychiatriques : psychose parkinsonienne, dépression sévère.
- La présence d'anomalie significative sur l'IRM cérébrale.

La stimulation bilatérale des NST a démontré son efficacité sur les symptômes moteurs de la

MP (amélioration en moyenne de 50% de la triade motrice). Elle permet de réduire de manière significative et durable les fluctuations motrices, le traitement dopaminergique et par conséquent les dyskinésies de pic de dose (40). Les symptômes non moteurs, en particulier les symptômes urinaires, la douleur, les accès de sueurs, sont également améliorés de manière significative (42)(43). Cette amélioration des symptômes moteurs et non-moteurs s'accompagne d'une amélioration significative de la qualité de vie (PDQ-39) (44).

Les complications de la stimulation cérébrale profonde peuvent être liées à la procédure chirurgicale, au matériel, à l'effet direct de la stimulation électrique et aux modifications du traitement antiparkinsonien (45)(46). Les principales complications liées à la procédure sont les hémorragies intracérébrales (suffusions, contusions ou hématome intraparenchymateux), la pneumocéphalie, des céphalées, une confusion post-opératoire, des crises d'épilepsie (45) (46). Les complications liées au matériel sont principalement d'origine infectieuse (6% des patients) au niveau des cicatrices du site opératoire et plus rarement consécutives à des migrations ou fractures du dispositif implanté (45) (46). Les complications liées à la stimulation électriques (dyskinésie, dysarthrie, paresthésies, contracture pyramidale) varient en fonction de la région anatomique affectée par le champ électrique et sont le plus souvent réversibles après ajustement des paramètres (plot, intensité) de stimulation. Une apathie postopératoire en lien avec un sevrage trop rapide et/ou trop important des traitements dopaminergiques est fréquemment observée. Elle peut s'associer à une dépression de sevrage et justifier l'augmentation ou la réintroduction d'un agoniste dopaminergique. Une prise de poids est également fréquente au décours de la SCP. Elle nécessite une information préalable du patient et une prise en charge diététique adaptée.

Le traitement chirurgical ne modifie pas le cours évolutif de la maladie. Par conséquent, l'évolution à long terme sera marquée par l'apparition des signes axiaux et cognitifs synonymes d'entrée dans la phase déclin : réduction de la fluence verbale, dysarthrie et troubles de la déglutition, syndrome dysexécutif, apathie, troubles de la marche, instabilité posturale (47).

2.5.2.2 Pompe à apomorphine

L'apomorphine est un puissant agoniste dopaminergique des récepteurs D1 et D2 dont l'efficacité sur les symptômes parkinsoniens, après administration sous-cutanée, est identique à la lévodopa par voie orale avec un délai d'action plus court (48). Cette molécule n'est pas absorbée par voie digestive et doit donc être délivrée en perfusion sous-cutanée continue par l'intermédiaire d'une mini-pompe (reliée à une tubulure et un cathéter) portée par le patient, permettant d'adapter les débits de perfusion et la dose totale.

L'apomorphine sous-cutanée est proposée aux patients parkinsoniens invalidés par des fluctuations motrices et notamment des périodes off prolongées non contrôlées par le traitement oral, des effets on-off fréquents ou des dyskinésies prolongées (49) (50). Dans cette indication, l'efficacité a été parfaitement démontrée par l'étude contrôlée TOLEDO (50). Ainsi, il est établi qu'elle permet de : réduire de manière significative le temps quotidien des périodes off (jusqu'à 2h par jour et plus) ; réduire la dose totale du traitement antiparkinsonien pris par voie orale ; améliorer l'autonomie dans les différentes activités de la vie quotidienne. Ce traitement permet également de diminuer progressivement les dyskinésies induites par la L-DOPA via une désensibilisation lente des récepteurs striataux grâce à la stimulation dopaminergique continue. L'ensemble de ces bienfaits s'accompagne d'une amélioration significative de la qualité de vie des patients (51). Le bénéfice de cette technique se maintient sur plusieurs années (49).

Les **principales contre-indications** de l'apomorphine sous cutanée sont : une anémie hémolytique, des troubles de conduction cardiaque, une cellulite au point d'injection ou autre complication locale, une hypersensibilité à l'apomorphine, ainsi que les troubles psychiatriques sévères et notamment les troubles bipolaires ou psychotiques.

La pose du dispositif peut être réalisée au cours d'une hospitalisation de quelques jours ou en ambulatoire (pratique variable en fonction des centres et souvent en fonction de l'autonomie des patients) (52). Un bilan cognitif, un contrôle de la NFS et un ECG sont généralement réalisés avant l'initiation du traitement. L'ajustement du débit est réalisé de manière progressive afin de limiter les principaux effets secondaires observés à l'instauration ou lors de l'augmentation du débit, c'est à dire les nausées, la somnolence et l'hypotension orthostatique. L'adjonction de dompéridone permet d'améliorer le rapport bénéfice tolérance.

L'apomorphine peut être administrée sur une période de 12 à 24H, avec des débits variables et d'éventuels bolus, en fonction de la sévérité et du rythme des complications motrices. Les traitements oraux sont réduits de manière concomitante en fonction du bénéfice et des éventuels effets indésirables.

L'effet indésirable le plus fréquent de la pompe à apomorphine est l'apparition de nodule sous cutanée aux sites d'injection (49) (50) (53). Certains patients développent des nodules ulcéro-nécrotiques ou une panniculite. Plusieurs facteurs sont susceptibles d'influencer la survenue des nodules : une concentration élevée d'apomorphine, une utilisation récurrente des mêmes sites d'injection, une durée d'administration longue au cours de la journée, la profondeur de l'injection. Afin de réduire ces complications cutanées, il est recommandé de changer quotidiennement le site d'injection, d'assurer une asepsie rigoureuse au moment de la pose, de masser les sites d'injection avec une pommade anti-inflammatoire. Les points d'injection possibles sont les bras, les cuisses, le dos, l'abdomen. Le site de prédilection est l'abdomen en raison d'une plus grande stabilité de l'absorption de l'apomorphine à ce niveau. Dans certain cas, il est nécessaire d'augmenter la dilution du produit. Les nausées/vomissements et l'hypotension orthostatique sont améliorés par l'administration de dompéridone. Il peut également survenir une anémie hémolytique ; il est donc nécessaire de surveiller la NFS régulièrement (49) (50) (53). Une dose de 6mg entraîne un risque d'allongement du QT. Il existe également plusieurs effets indésirables neuropsychiatriques : hallucinations, symptômes confusionnels, hypersexualité, troubles du comportement des impulsions (49) (50) (53). Une somnolence est observée dans 15% des cas et est dose-dépendante. Les fonctions supérieures ne sont en revanche pas altérées avec ce traitement (51). Cependant, l'introduction d'apomorphine sous cutanée doit être réalisée avec prudence et son débit adapté, en particulier chez les patients âgés et chez ceux présentant des troubles cognitifs. Dans ces cas particuliers, l'introduction d'un traitement par clozapine est parfois justifiée.

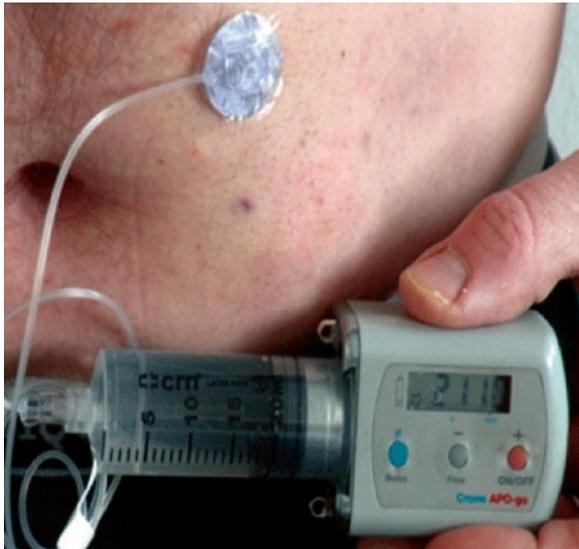


Figure n°5. Pompe à apomorphine et son cathéter sous-cutané en place

2.5.2.3 Pompe à DUODOPA

L'infusion intrajéjunale de gel de Lévodopa/carbidopa consiste en l'administration intestinale continue de Lévodopa et de carbidopa par une sonde à demeure placée dans la partie haute du jéjunum et reliée à une pompe portée par le patient. Cette technique permet de court-circuiter la vidange gastrique, de maintenir un taux plasmatique constant en lévodopa et de réduire la stimulation pulsatile dopaminergique. Ainsi, elle permet de diminuer la sévérité des complications motrices (fluctuations motrices et dyskinésies) associées au traitement par la L-DOPA.

2.5.2.3.1 Le dispositif

DUODOPA se présente sous forme de suspension en gel de couleur blanc à légèrement jaune pour une administration entérale continue. Le produit est conditionné sous la forme de sachet de 100 mL contenu dans une cassette protectrice. Le volume d'1mL de gel contient 20mg de lévodopa et 5mg de carbidopa (sous forme monohydratée), soit 2 grammes de lévodopa par cassette. Le produit peut être conservé durant 15 semaines au réfrigérateur (entre 2 et 8 degrés) s'il n'est pas ouvert et durant 16h après son ouverture (54). La lévodopa, précurseur métabolique de la dopamine, reproduit les effets de ce neurotransmetteur au niveau cérébral après décarboxylation. La carbidopa, inhibiteur de la dopa-décarboxylase extra-cérébral en réduit la dégradation périphérique et limite les effets indésirables extra-cérébraux

de la dopamine. La perfusion entérale de dose individualisée de DUODOPA permet de maintenir des concentrations plasmatiques de Lévodopa à un niveau stable à l'intérieur des fenêtres thérapeutiques individuelles et ainsi de limiter les fluctuations motrices de la maladie.

Le gel DUODOPA doit être administré directement dans le duodénum ou la partie haute du jéjunum. La mise en place d'une sonde intestinale interne et d'une sonde transabdominale externe à laquelle est branchée une pompe permettant la délivrance continue du gel est indispensable (**Figure n°6**). Cette sonde intestinale interne est placée lors d'une gastrostomie endoscopique percutanée ou radiologique, qui peut être précédée d'une phase test naso-jéjunale (naso-titration non obligatoire). Le péristaltisme gastrique déplace ensuite l'extrémité de la sonde au-delà du pylore. Plusieurs types de sondes intestinales peuvent être mis en place : une sonde AbbVie avec un diamètre de sonde de 9Fr, un diamètre de gastrostomie de 15 ou 20 Fr et une longueur jéjunale adaptable ; une sonde jéjunale MIC T ou TJ 16 Fr avec prolongement jéjunal 45cm ; ou encore un bouton transgastrique MIC-KEY16 Fr avec prolongement jéjunal de 45cm. Un ballonnet intra-gastrique permet le maintien de ces deux derniers types de sondes, plus simples d'utilisation. Le raccord à la pompe externe est plus court en cas de bouton transgastrique permettant une meilleure acceptabilité d'un point de vue esthétique. Les sondes ou bouton MIC-KEY doivent être changées tous les six mois et le volume du ballonnet doit être vérifié régulièrement par le patient ou une infirmier(e) à domicile. La sonde AbbVie est plus difficile d'utilisation, elle est maintenue en place par des collerettes interne et externe, le raccord à la pompe est plus long et son rythme de changement n'est pas clairement défini ; en général tous les ans.

La dose quotidienne de gel à administrer est calculée sur la base du traitement dopaminergique antérieur. Le traitement par voie orale est généralement totalement interrompu à l'exception des prises nocturnes ou de fin de journée qui peuvent être maintenues pour contrôler les symptômes après le retrait quotidien de la pompe.

Trois doses de gel sont programmées et adaptables : une dose matinale, une dose d'entretien, et des bolus surajoutés.

- **la dose matinale** en bolus permet d'atteindre rapidement la dose thérapeutique (délai de 10 à 30minutes). Généralement de 5-10mL, elle est calculée sur la base de la dose matinale habituelle d'équivalent DOPA prise par voie orale à laquelle s'ajoute le

volume de remplissage de la sonde (54).

- **la dose d'entretien continue** au cours de la journée définit le débit continu. Elle est calculée en fonction de la dose habituelle d'équivalent DOPA prise par voie orale au cours de la journée dont on a déduit la dose matinale. Elle est ensuite ajustée individuellement par paliers. La titration initiale est réalisée en milieu hospitalier pendant cinq à sept jours. La durée quotidienne de l'administration du traitement est en général de 12 à 16 h. Cependant, en cas de OFF nocturnes sévères insuffisamment améliorés par la prise de traitement oraux, une dose nocturne à débit plus réduit peut être ajoutée (54)(55).
- **les bolus** à administrer au cours de la journée en fonction des besoins du patient, si celui-ci présente de nouvelles fluctuations motrices (54).

Un temps d'éducation au dispositif sera consacré au patient et à l'entourage. L'implication d'un prestataire de service pour le passage d'une infirmière à domicile sera la règle pour assurer la qualité de la mise en place quotidienne, maintenir la surveillance et le bon fonctionnement de la pompe. De même, la nature du dispositif justifie un suivi conjoint au long cours par le neurologue et le gastroentérologue.



Figure n°6. Dispositif de la pompe à lévodopa

Plusieurs accessoires de port de pompe (ceinture, gilet, bandoulière,...) existent qui permettent au patient de se déplacer facilement tout en gardant sa pompe près du corps pour éviter les risques d'arrachage.

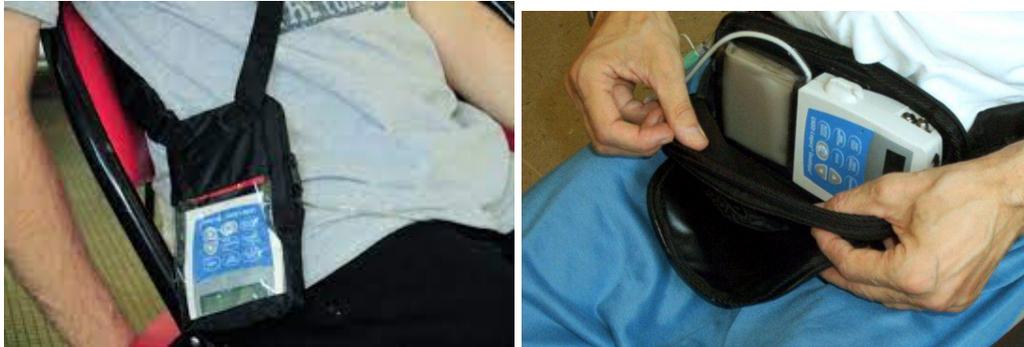


Figure n°7. Port de la pompe à lévodopa en bandoulière et en ceinture

2.5.2.3.2 Les indications et contre-indications

L'administration intestinale continue de lévodopa-carbidopa est indiquée chez les patients parkinsoniens présentant des **fluctuations motrices et dyskinésies sévères répondant bien à la dopathérapie lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens oraux n'ont pas données de résultat satisfaisant.** Elle est indiquée lorsque les patients ne sont pas éligibles à la stimulation cérébrale profonde ou que la pompe à apomorphine en perfusion sous-cutanée continue est contre-indiquée ou inefficace ou non tolérée par le patient (54). Ainsi, en France, les patients auxquels est proposé ce traitement ont souvent une durée de la maladie longue, des complications motrices sévères non contrôlées par les autres traitements de première ou de seconde ligne (SCP, pompe à apomorphine), des troubles cognitifs ou de comportement. Ce traitement est le premier choix avant la SCP et la pompe à apomorphine dans seulement 2% des cas en France (56).

Les **principales contre-indications** sont : l'hypersensibilité à la lévodopa, à la carbidopa ou à l'un des excipients du produit, le glaucome à angle fermé, l'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sévère, l'arythmie cardiaque sévère, l'accident vasculaire cérébral aigu, le phéochromocytome, le syndrome de Cushing, l'hyperthyroïdie (54). De même les inhibiteurs non sélectifs de la MAO et les inhibiteurs sélectifs de la MAO-A doivent être interrompus au moins deux semaines avant l'instauration du traitement DUODOPA.

2.5.2.3.3 Bénéfices

Les données d'efficacité et de tolérance reposent principalement sur les résultats d'études prospectives et observationnelles. Ces travaux montrent une réduction significative de 50% de la durée du temps OFF (57) pouvant atteindre 2h comparée à une population sous traitement dopaminergique oral et 4h comparée à la situation initiale du patient (58)(59)(60)(61)(72)(62)(63). Cette réduction du temps off est associée à une augmentation significative du temps ON sans dyskinésies invalidantes (57)(58) reflet de la diminution des pics de dose et d'une concentration plasmatique stable de dopamine. Il y a ainsi une diminution du temps passé en phase on avec dyskinésie et une augmentation du temps passé en phase on sans dyskinésie. L'analyse post hoc de l'étude GLORIA suggère que les patients présentant le plus grand bénéfice en terme de dyskinésie sont ceux ayant un degré de sévérité dyskinésie important à l'introduction du traitement (64).

Une amélioration des signes non moteurs, en particulier les domaines relatifs au sommeil, à la fatigue, aux sphères digestive et urinaire, et des scores de qualité de vie, a également été observée. L'effet sur les symptômes non moteurs était significatif pour les domaines relatifs au sommeil et à la fatigue, la cognition et l'humeur, et la sphère digestive (57)(65)(66)(61). Plusieurs études ont également montré une amélioration des troubles du contrôle des impulsions (réduction significative du score QUIP-RS) qui pourrait être liée à l'arrêt des agonistes dopaminergiques (67)(68). Enfin, le traitement est efficace sur les troubles de l'équilibre et le freezing à condition que ces symptômes soient dopasensibles (69) (70).

Ces bénéfices moteurs et non moteurs s'accompagnent d'une amélioration de la qualité de vie des patients (PDQ-39 diminuée jusqu'à 50% à six mois ; augmentation du score Schwab and England Activities of Daily Living de 50% à 80%) et d'un allègement de la charge des aidants (57)(65)(66)(61)(71)(72).

2.5.2.3.4 Complications

On distingue les complications liées au matériel, les complications gastro-intestinales et les complications liées à la dopathérapie.

Les complications liées au matériel sont nombreuses jusqu'à plus de 90% dans certaines études (58)(73)(74). Il peut s'agir d'une obstruction ou d'une plicature de la sonde interne ou externe. Dans ce cas, il peut alors être nécessaire : de rincer la sonde ; d'ouvrir le champ et supprimer la coudure ou les pliures visibles si elles concernent la sonde externe ; de changer la sonde soit de manière endoscopique soit par migration passive si le problème concerne la sonde interne. Le connecteur ou la sonde de gastrostomie peuvent également être défectueux nécessitant un remplacement des pièces ou changement complet de sonde. Il peut également y avoir une perte d'efficacité du traitement sans dysfonctionnement de la pompe. La sonde intestinale peut alors être perdue dans le tractus intestinal en raison d'un décrochage ou avoir migré de l'intestin vers l'estomac. Dans les deux cas, une radiographie (ASP) est nécessaire afin d'extraire le dispositif mal positionné avant une nouvelle mise en place dans le jéjunum. Un repositionnement est également nécessaire en cas d'extériorisation ou de retrait accidentel de la sonde. (57)(58)(61) (62)(65)(73)(75)(74).



Figure n°8. Plicature et nœud d'une sonde interne autour d'un bézoard après ablation (76).

Les complications gastro-intestinales peuvent être liées à la procédure. On cite notamment l'apparition de bézoard, d'un iléus post opératoire, d'une hémorragie intestinale, d'une ischémie mésentérique, d'une obstruction intestinale, d'une pancréatite aiguë, d'une péritonite, d'une perforation intestinale, d'un pneumopéritoine post gastrostomie, d'une érosion ou d'un ulcère au site d'implantation et d'une infection post opératoire de la plaie. Il

peut également survenir des douleurs abdominales ou la formation d'un granulome en regard de la gastrostomie. (57)(58)(61)(62)(65)(72)(73)(75).



Figure n°9. Granulome peristomial (107).

Les **complications liées à la dopathérapie**, peuvent être cognitivo-comportementales ou motrices. On décrit des épisodes hallucinatoires, une confusion, une insomnie, des chutes et des dyskinésies, une hypotension, des nausées (57)(58)(61)(63)(65)(72)(73)(75). Par ailleurs, plusieurs études rapportent une perte de poids de 6% à 15% (57)(63), touchant jusqu'à 60% des patients dont 27% avec une perte de poids de moins de 10kg à 4 ans de traitement (77). Cette perte de poids est plus importante chez les patients traités par pompe à levodopa que chez ceux traités par voie orale (78). Plusieurs hypothèses sont évoquées, cependant les mécanismes précis de cette perte de poids demeurent inconnus. Les hypothèses considèrent des douleurs abdominales et un inconfort liés à la gastrostomie, une augmentation des nausées liées à l'augmentation de dose de la levodopa, l'arrêt de la pompe à apomorphine qui pouvait provoquer une certaine frénésie alimentaire entraînerait une diminution des apports alimentaires dans les premiers mois après la mise en place de la pompe à levodopa (78). Une malnutrition puis une dénutrition peuvent se développer. On note ainsi que 21% des patients sous Duodopa ne présentent pas d'apport nutritionnel suffisant à 4 ans de traitement et 43% d'entre eux sont à risque de malnutrition (77). Par ailleurs, une modification de la flore intestinale consécutive à la MP et au traitement par lévodopa pourrait également être impliquée (79). De même, l'augmentation de dose de lévodopa augmente sa compétition avec certains oligoacides aminés absorbés par les mêmes transporteurs. Enfin, une augmentation des dyskinésies et donc des besoins nutritionnels est corrélée à la perte de poids (77). D'autres facteurs pourraient être impliqués : dysphagie, pneumopathie, hallucination, trouble cognitif, dépression, polyneuropathie.

L'administration intestinale continue de lévodopa-carbidopa est également associée à

la survenue de polyneuropathies, chez 10 à 20% des patients selon les études (80)(81). La prévalence estimée selon une revue de la littérature est de 42% (82). Différentes polyneuropathies sont décrites (81)(82)(83). Il s'agit principalement de polyneuropathie sensitivo-motrice axonale subaigue (symptômes se développant sur deux mois environ) ou aiguë (en un mois). La neuropathie peut également être chronique (apparaissant en plus de deux mois) (81). Plus rarement il a été décrit la survenue de polyneuropathie démyélinisante de type Guillain-Barré. Le délai de survenue de ces neuropathies par rapport à l'introduction de la DUODOPA est très variable : de quelques semaines à quelques mois, parfois jusqu'à trois ans après, en général à plus de 4 mois de traitement. Un cas d'encéphalopathie associé à une neuropathie aiguë a également été décrit à cinq mois de traitement par l'administration intestinale continue de lévodopa-carbidopa réversible à l'arrêt du traitement (84). La physiopathologie des neuropathies n'est pas totalement élucidée. Plusieurs hypothèses ont été émises :

- Augmentation importante de la dose quotidienne de lévodopa entraînant une augmentation du risque de neuropathie (85), des neuropathies ayant été décrites sous levodopa per os.
- Perte de poids liée au dispositif et une possible malnutrition (85).
- Déficit en vitamine B12 ou B6 ou B9 et hyper homocystéine. Ces molécules sont impliquées dans les voies métaboliques (Figure 10) de la Levodopa (80)(82)(81).

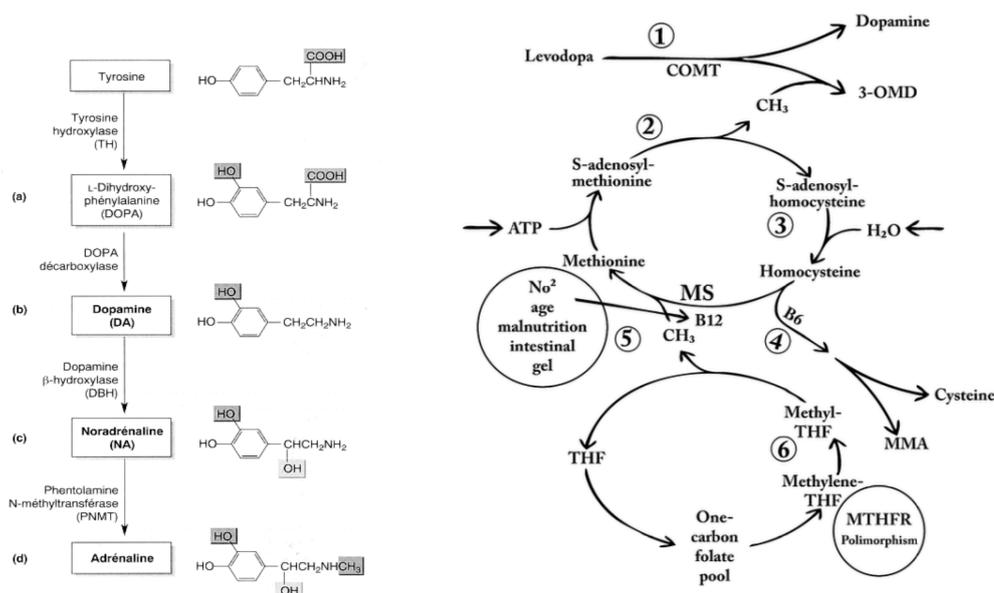


Figure n° 10. Métabolisme de la lévodopa impliquée dans la physiopathologie des neuropathies sous DUODOPA (83)

Il apparaît donc nécessaire de monitorer le taux de ces vitamines tout au long de la prise en charge chez les patients traités par l'administration intestinale continue de lévodopa-carbidopa, de les supplémenter si nécessaire et de contrôler l'ENMG afin de traiter le plus tôt possible une neuropathie pouvant apparaître et impacter la qualité de vie du patient. Certaines équipes recommandent une supplémentation en vitamine B12 mensuelle préventive.

Le traitement de ces neuropathies induites implique : une supplémentation vitaminique (B12, B6, B9), l'arrêt de la pompe en cas de neuropathie aiguë, des immunoglobines intraveineuses et/ou plasmaphérèse en cas de neuropathie aiguë. Sous traitement, la plupart de ces neuropathies se stabilisent sans réelle amélioration, en dehors des syndrome de Guillain-Barré pouvant s'améliorer après traitement et rééducation.

De manière générale, la survenue d'événement indésirables est très fréquente (jusqu'à 94% des patients) (74). Les effets indésirables graves concernent environ 20% des patients (72). Le taux de complication par année tend à diminuer au fur et à mesure du temps passé avec la pompe à DUODOPA. Le taux d'arrêt de la DUODOPA varie entre 18 et 25% selon les études (74)(86)(87)(88). L'arrêt survient chez 7,5% des patients durant la première année et atteint 22% après 3 ans d'évolution (86). L'interruption du dispositif peut être liée à la survenue d'effets indésirables, à un manque d'efficacité du traitement ou au décès du patient. De même, l'arrêt du traitement est plus fréquent chez les patients présentant des symptômes moteurs plus sévères et un déclin cognitif (87). Le taux de mortalité ne semble pas différer entre les groupes de patient ayant conservé la pompe et ceux l'ayant arrêté. En revanche, la présence de troubles cognitifs semble être un facteur favorisant de mortalité après 10 ans de traitement (86).

3. Procédure de prise en charge dans le Centre Expert Parkinson de Rouen

Le traitement par administration intestinale continue de lévodopa-carbidopa est réalisé au CHU de Rouen depuis janvier 2020. La procédure pour sa mise en place a été rédigée de manière collégiale entre les services de Neurologie et de Gastro-entérologie.

Les patients parkinsoniens au stade des complications motrices invalidantes pour lesquels un traitement par DUODOPA est pressenti sont habituellement adressés par leur neurologue habituel au Centre Expert Parkinson. Cette première consultation permet généralement d'identifier les principales contre-indications, de présenter le dispositif au patient et son entourage, de l'informer du parcours patients en détaillant le bilan pré-thérapeutique et la procédure, d'annoncer les bénéfices attendus et les principaux effets indésirables. Si le patient envisage cette option thérapeutique, une hospitalisation de jour est programmée pour réaliser **le bilan pré-thérapeutique** qui comprend :

- **ENMG** : Recherche d'une éventuelle neuropathie
- **Evaluation cognitive** : MOCA
- **Biologie** : Ionogramme, NFS, plaquettes, TP, TCA, dosage des vitamines B6, B12, homocystéinémie
- **Consultation IDE coordinatrice Centre Expert Parkinson** (Me Linda Vernon) : ETP, Remise de la lettre d'information sur le service assuré par le prestataire ELIVIE, Signature du formulaire d'adhésion au service ELIVIE
- **Consultation neurologique** : synthèse des résultats, prescription de vitamines le cas échéant, validation de l'indication

A l'issue de ce bilan, les patients pour lesquels l'indication est retenue seront adressés en **consultation de Gastro-entérologie** auprès du Dr. Lucie Thomassin qui validera la pose de la gastrojéjunostomie, délivrera des informations précises sur le déroulement de la procédure, programmera la consultation d'anesthésie et fixera la date de l'intervention dans le service d'endoscopie digestive.

La mise en place du traitement sera ensuite réalisée lors **d'une hospitalisation dans le**

service de Neurologie.

Le déroulement de cette hospitalisation est le suivant :

- **Lundi** : Arrivée du patient dans le secteur d'Hospitalisation Programmée
 - Recueil du traitement habituel
 - Calcul des doses : matinale et d'entretien continu
- **Mardi** : Préparation du patient
 - Mise à jeun à l'exception du traitement antiparkinsonien habituel
 - Vérification de l'hémostase
 - Asepsie : douche complète au savon, bétadine
 - Antibio prophylaxie 1h avant le geste
 - Mise en place de la gastrojéjunostomie : service d'endoscopie digestive
 - Retour en Neurologie : vérification du bon fonctionnement de la sonde
- **Mercredi** : Initiation du traitement par DUODOPA
 - Mise à jeun à l'exception du traitement antiparkinsonien habituel
 - Vérification de l'hémostase
- **Jours suivants** : Ajustement du traitement : durée variable en fonction des patients
 - Débit diurne, bolus
 - Traitement per os période nocturne
- **Sortie d'hospitalisation** :
 - Ordonnance soins infirmière à domicile
 - Ordonnance prestataire de service
 - Ordonnance traitement : DUODOPA et per os complémentaire
 - Ordonnance de SECOURS : traitement antérieur en cas de dysfonctionnement du dispositif
 - Organisation de la rétrocession du traitement par DUODOPA
- **Programmation du suivi** :
 - Passage du prestataire de service au domicile : à J0, J7, J30, M3, M6 puis tous les 6 mois. Suivis téléphoniques à M2, M9 puis tous les 6 mois
 - Consultation de gastro-entérologie à M1 et M6
 - Consultation de neurologie à M3 et M6

- ENMG de contrôle à 3 mois
- Changement de sonde tous les 6 mois puis tous les ans.

Le matériel remis au patient comprend : 1 pompe CADD-Legacy® ; 4 clés pour pompe à Duodopa® ; 1 lot d'adaptateurs ENfit femelle ; 1 lot d'adaptateurs pour seringues LUER

4. Objectifs

- **Principal** : Analyse descriptive des patients parkinsoniens traités par l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa dans le Centre Expert Parkinson de Rouen entre janvier 2020 et janvier 2022

- **Secondaires** :
 - Vérifier le respect des indications du traitement
 - Décrire l'évolution des pratiques au cours de la prise en charge
 - Evaluer l'efficacité du traitement sur la sévérité des complications motrices MDS UPDRS IV
 - Evaluer l'effet du traitement sur la qualité de vie (PDQ39)
 - Recenser les effets indésirables.

5. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle prospectivo-rétrospective mono centrique.

5.1 Patients

Nous avons inclus tous les patients atteints d'une maladie de Parkinson ayant une indication à la pose d'une pompe à DUODOPA ou présentant déjà une pompe à DUODOPA dans le Centre Expert Parkinson de Rouen **entre janvier 2020 et janvier 2022.**

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Maladie de Parkinson établie selon les critères de la MDS.
- Présence de complications motrices invalidantes malgré un traitement optimisé.
- Indication à la pose d'une pompe à DUODOPA établie validée par le Centre Expert Parkinson de Rouen.

5.2 Recueil des données

Les données analysées dans l'étude étaient recueillies : i) avant la mise en place du traitement par DUODOPA, c'est-à-dire au cours de la consultation initiale et du bilan pré-thérapeutique ; ii) après la mise en route du traitement par DUODOPA, c'est-à-dire au cours de l'hospitalisation programmée et lors des différentes consultations de suivi.

Les données recueillies avant la mise en place du traitement par DUODOPA étaient les suivantes :

- Caractéristiques démographiques : âge, sexe, poids, antécédents médico-chirurgicaux, durée d'évolution de la maladie, sévérité de la maladie (stade de Hoehn & Yahr) et autonomie (échelle de Schwab & England)
- Les traitements habituels : anti-parkinsoniens (calcul de la dose totale d'équivalent

- DOPA), anti-psychotiques, correcteurs de l'hypotension orthostatique, antalgiques
- Les raisons du choix du traitement de seconde ligne : contre-indication aux autres traitements de seconde ligne, échec d'un autre traitement de seconde ligne ou effet indésirable d'un autre traitement de seconde ligne, choix du patient de s'orienter vers ce traitement d'emblée
 - Sévérité des complications motrices (MDS-UPDRS IV), présence de fluctuations non motrices, présence de psychose associée à la MP
 - Evaluation cognitive : échelle de la MOCA
 - L'échelle de qualité de vie réalisée a été l'échelle de PDQ-39. Celle-ci était recueillie au cours du bilan pré-thérapeutique en hôpital de jour. Si celle-ci n'avait pas été réalisée à ce moment-là, elle était recueillie a posteriori par téléphone.
 - ENMG
 - Dosages : vitamines B6 et B12 ; Homocystéinémie

Les données recueillies après la mise en place du traitement par DUODOPA étaient les suivantes :

- Caractéristiques démographiques : poids, sévérité de la maladie (stade de Hoehn & Yahr) et autonomie (échelle de Schwab & England) à 3 mois
- L'ensemble des traitements à la sortie d'hospitalisation suite à la mise en place de la pompe à DUODOPA et à 3 mois
- Sévérité des complications motrices (MDS-UPDRS IV), présence de fluctuations non motrices, présence de psychose associée à la MP à 3 mois
- L'échelle de qualité de vie réalisée a été l'échelle de PDQ-39
- ENMG à 3 mois
- Les événements indésirables jusqu'en avril 2022

5.3 Critères analysés

L'efficacité était évaluée selon l'évolution de la partie IV du score MDS UPDRS à 3 mois de l'étude, évaluée en consultation dans le service expert parkinson de Rouen par le même évaluateur. L'évolution thérapeutique avec l'aménagement du traitement anti parkinsonien à trois mois était également évaluée.

L'évolution de la qualité de vie s'est fait par la réalisation après la pose de la pompe

de l'échelle PDQ-39. Cette échelle était recueillie par téléphone. Certains patients n'ont pas bénéficié d'une évaluation PDQ-39 avant la mise en place de la pompe en raison d'un début de l'étude postérieur à cette mesure. La collecte de cette information s'est donc faite par téléphone a posteriori de la pose de la pompe.

Les effets indésirables étaient recueillis durant l'ensemble de la période de l'étude depuis la pose de la pompe à DUODOPA et jusqu'en avril 2022. Ils étaient différenciés en quatre catégories : les effets gastro-intestinaux, les effets liés au matériel, ceux liés à la dopathérapie et enfin tout autre effet indésirable ne correspondant pas aux catégories précédemment citées. Les effets indésirables étaient considérés comme graves s'ils entraînaient une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation, s'ils entraînaient l'arrêt de la pompe à DUODOPA ou s'ils entraînaient la mort du patient. Les effets indésirables étaient considérés comme précoces s'ils survenaient dans le mois suivant l'introduction de la pompe à DUODOPA ; ils étaient considérés comme tardifs dans le cas contraire. Les motifs à l'origine des arrêts du traitement étaient précisés.

5.4 Analyses statistiques

Les données qualitatives étaient exprimées en pourcentage. Les données quantitatives étaient exprimées en moyenne et écart-type (ET).

La comparaison des moyennes des différents scores à la Baseline vs à 3 mois a été effectuée via des tests de Student sur série appariée. Les résultats sont exprimés en termes de moyenne et écart-type ; la différence des moyennes (Moyenne des Scores à M3 – Moyenne des Scores à Baseline) ainsi que leurs intervalles de confiance à 95% sont également présentés. Il y a eu différentes données manquantes à 3 mois ; une imputation a été réalisée avec les scores à la Baseline.

Le calcul du score PDQ-39 a été effectué chez 10 patients, aucune imputation n'a été réalisée pour le test sur le score PDQ-39.

Le seuil de significativité nominale était de 0,05.

Les analyses statistiques ont été effectuées via SAS*9.4.

6. Résultats

6.1 Flowchart (Figure 11)

Vingt patients, suivis régulièrement dans le Centre Expert Parkinson ou par un neurologue en ville, ont été adressés pour une consultation spécialisée afin de définir s'ils pouvaient bénéficier d'un traitement par l'infusion intrajéjunale de gel de lévodopa/carbidopa. Une patiente ne s'est pas présentée à sa convocation. Une patiente a été jugée non éligible en raison d'une mauvaise observance de son traitement médical habituel. Deux patients ont refusé la mise en place du traitement au décours de la consultation. Un bilan pré-thérapeutique a donc été réalisé pour 16 patients : 15 d'entre eux au cours d'une hospitalisation de jour (14 à Rouen et 1 à Caen) et pour l'un d'entre eux en externe sans hospitalisation. A l'issue du bilan un patient a refusé le traitement proposé. L'indication a été validée chez 14 patients qui ont bénéficié de la mise en place d'un traitement par l'infusion intrajéjunale de gel de lévodopa/carbidopa au CHU de Rouen. Un patient a été orienté vers le Centre Expert Parkinson de Caen pour la mise en place du dispositif après avoir été reçu en consultation à Rouen. En effet, ce traitement n'était pas disponible dans notre centre au moment de la consultation. Cependant ce patient a été suivi à Rouen après la pose de la pompe pour adaptation thérapeutique et poursuite de la prise en charge de sa maladie de Parkinson. Il a par conséquent été inclus dans les analyses de cette étude.

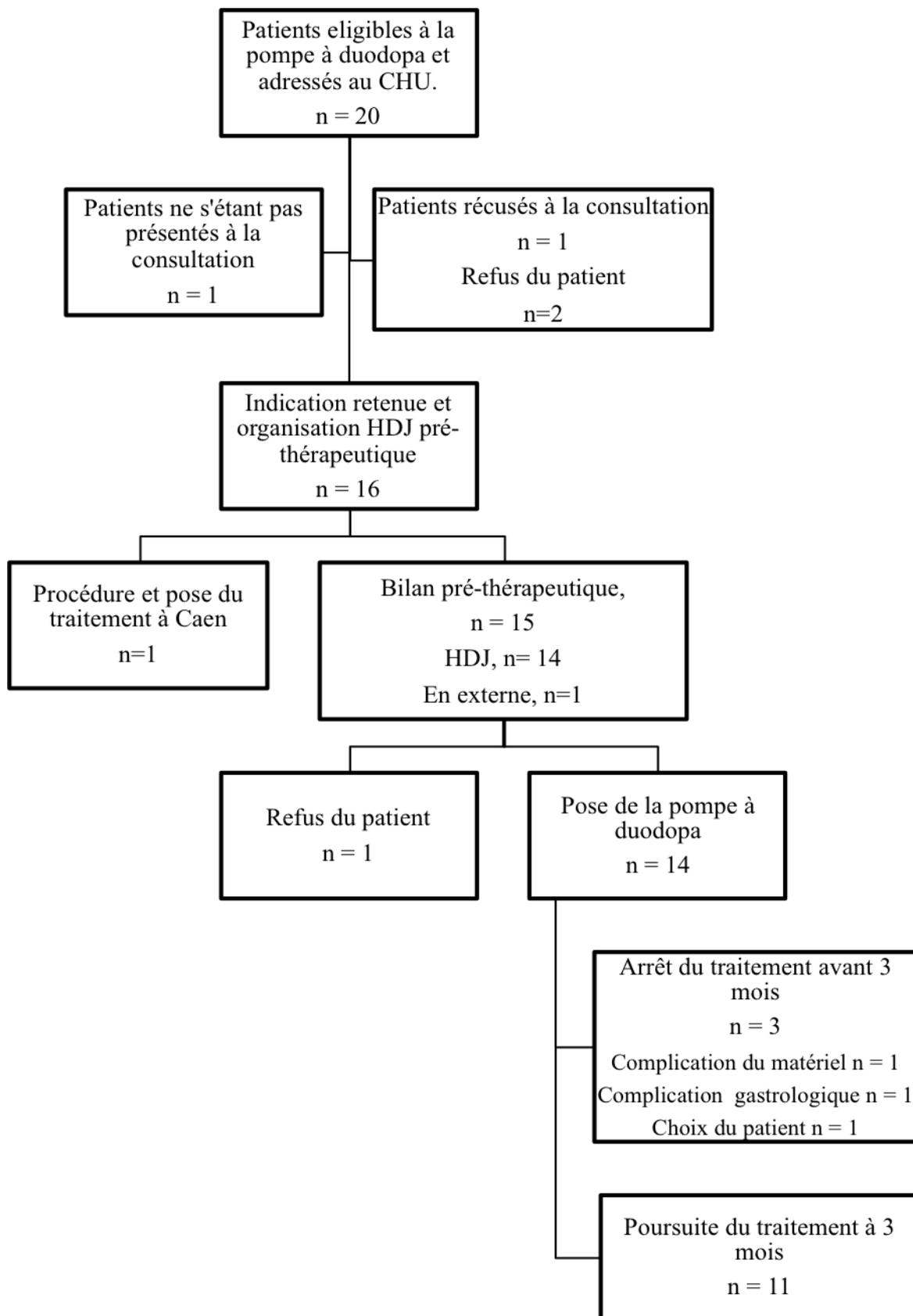


Figure n°11 : Flow chart.

6.2 Caractéristiques de la population étudiée

Quinze patients (8 hommes) âgés en moyenne de $68,1 \pm 10,0$ ans avec une durée d'évolution moyenne de la MP de $13,1 \pm 3,4$ lors de la mise en place de la pompe à DUODOPA ont été inclus dans l'étude. Le poids des patients avant la mise en place de la pompe était en moyenne de $80,1 \pm 16,6$ kg. L'IMC était de $27,8 \pm 4,7$. Une patiente présentait un état de dénutrition avant la mise en place de la pompe. Le score moyen de Schwab & England était de $63,7 \pm 12,2$. Les scores moyens de Hoehn & Yahr étaient de 3,8 en phase OFF et de 2,3 en phase ON. **L'ensemble des patients présentait des complications motrices invalidantes** : le score MDS-UPDRS partie IV était en moyenne de $7,2 \pm 1,5$ pour les fluctuations motrices, de $2,4 \pm 1,7$ pour les dyskinésies, et de $1,2 \pm 1,5$ pour les dystonies.

La majorité des patients (86,7%) présentaient des **signes axiaux** : 8 patients des troubles de la posture (instabilité posturale, camptocormie) ; 5 patients des troubles de la marche (freezing) et de l'équilibre ; 3 patients des chutes régulières ; 3 patients des troubles de la parole (dysarthrie) ; 2 patientes des troubles de déglutition.

Tous les patients présentaient également des fluctuations non motrices. **Les fluctuations non motrices dysautonomiques** (53,3%) se distribuaient de la façon suivante : 5 patients présentaient des troubles cardio-vasculaires (2 patients présentaient des palpitations et 4 des hypotensions orthostatiques) ; 5 patients présentaient des troubles urinaires (fuites urinaires, dysurie, nycturie) ; 3 patients présentaient des troubles digestifs ; 1 patiente présentait des troubles respiratoires (dyspnée, douleurs thoracique) ; 1 patiente présentait des bouffées de chaleur et sueurs ; 1 patiente présentait une hyper sialorrhée. **Les fluctuations non motrices sensitivo-douloureuses** (60,0%) concernaient des paresthésies, douleurs abdominales ou douleurs des membres supérieurs ou inférieurs. **Les fluctuations non motrices cognitivo-psychiques** étaient nombreuses (100%) : 5 patients présentaient un syndrome anxio-dépressif ; 4 patients des épisodes d'hallucination ou d'illusions en phase ON ; 2 patients des troubles du comportement ; 2 patients des troubles du contrôle des impulsions ; 8 patients des troubles du sommeil (4 une hyper somnolence diurne, 1 une asthénie, 2 une insomnie nocturne, 2 des troubles du comportement en sommeil paradoxal) ; 7 patients une plainte attentionnelle ou cognitive dont 3 sans troubles cognitifs avérés lors des explorations cognitives.

L'évaluation cognitive a été réalisée à l'aide l'échelle de la MOCA chez 11 patients révélant un score initial de $22,6 \pm 3,7$. Trois patients (27%) présentaient un score supérieur à 25 et étaient considérés exempts de trouble cognitif. Cette évaluation n'avait pas été réalisée chez les 4 premiers patients orientés vers ce traitement car le parcours de soin (avec évaluation cognitive systématique) n'était pas encore mis en place. Toutefois, ces 4 patients ne semblaient pas avoir de troubles cognitifs d'après le compte rendu de consultation avec le neurologue référent et l'interrogatoire de l'entourage du patient. Ainsi avant la mise en place du traitement, 46,7% des patients présentaient des troubles cognitifs avérés.

Par ailleurs, 12 patients (80,0%) présentaient une **psychose associée à la MP** caractérisée diversement par des phénomènes mineurs (illusions, ombre de passage) chez 20% des hallucinations visuelles ou auditives chez 46,7% ou des phénomènes délirants chez 20% des patients.

L'évaluation de la qualité de vie à partir de l'auto-questionnaire de la PDQ-39 a pu être réalisée chez 11 patients (73,3%). Le score moyen à l'initiation du traitement était de $77,4 \pm 25,2$. Cette évaluation n'avait pas été réalisée chez les premiers patients orientés vers ce traitement car le parcours de soin (PDQ-39 systématique) n'était pas encore mis en place. De plus, il était impossible de réaliser cette évaluation a posteriori chez ces mêmes patients pour différentes raison : refus du patient, troubles cognitifs trop important, patient non joignable.

La **dose moyenne quotidienne des traitements antiparkinsoniens**, exprimée en équivalent dopa, était de $1783,6 \pm 883,8$ mg. Ce traitement comportait : la lévodopa (100% des patients) ; un agoniste dopaminergique (60%) ; un ICOMT (80%) ; un IMAO B (6.8%) ; l'amantadine (33%). Par ailleurs, les patients recevaient différents traitements : correcteur de l'hypotension par midodrine (13,3%) ; antipsychotique type clozapine (20,0%) ; hypnotique/sédatif, i.e. lorazepam/alprazolam/oxazepam/bromazepam, laroxyl, zopiclone ou zolpidem (60%) ; antidépresseur, i.e. mirtazapine, mianserine, escitalopram, paroxetine, venlafaxine (40,0%) ; antalgique, i.e. lyrica, laroxyl, paracetamol, ixprim, voltarene, spafon (40,0%).

Les caractéristiques démographiques sont résumées dans le **Tableau 1**.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques des patients de l'étude, n = 15

Caractéristiques	Valeurs
Sexe	
Homme (%)	57,1
Femme (%)	42,9
Age à l'introduction de la pompe à DUODOPA (année), moyenne \pm ET	68,1 \pm 10,0
Durée d'évolution de la MP (année), moyenne \pm ET	13,1 \pm 3,4
Score Schwab et England, moyenne \pm ET	63,7 \pm 12,2
Score Hoehn et Yahr, moyenne \pm ET	
OFF	3,8 \pm 0,7
ON	2,3 \pm 0,5
Score MDS-UPRS IV, moyenne \pm ET	10,8 \pm 2,8
Dyskinésies	2,4 \pm 1,7
Fluctuations motrices	7,2 \pm 1,5
Dystonies	1,3 \pm 1,4
Fluctuations non motrices	
Dysautonomie (%)	53,3
Sensitivo-douloureuse (%)	60,0
Cognitivo-psychiques (%)	100,0
Signes axiaux (%)	86,7
Psychose parkinsonienne (%)	80,0
Score MOCA, moyenne \pm ET	22,6 \pm 3,7
>25, (%)	26,7
22-25, (%)	26,7
<22, (%)	20,0
PDQ39	77,4 \pm 5,2
Poids (kg), moyenne \pm ET	80,1 \pm 16,6
IMC, moyenne \pm ET	27,8 \pm 4,7
LEDD (mg), moyenne \pm ET	1783,6 \pm 883,8
Traitements anti parkinsoniens	
Lévodopa (%)	100
Agoniste dopaminergique (%)	60,0
Entacapone (%)	80,0
Rasagiline (%)	6,7
Amantadine (%)	33,3
Autres traitements	
Correcteur hypotensif (%)	13,3
Clozapine (%)	20,0
Hypnotique (%)	60,0
Antidépresseurs (%)	40,0
Antidouleurs (%)	40,0

MP : maladie de Parkinson ; MDS-UPDRS : Movement Disorders Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale ; LEDD : Dose équivalente dopaminergique journalière – ET : écart-type

6.3 Analyse des indications du traitement par pompe à DUODOPA

Les **15 patients** orientés pour le bilan pré-thérapeutique avaient l'indication d'un traitement par l'infusion intrajéjunale de gel de lévodopa/carbidopa (**Tableau 2**). Ils présentaient tous des fluctuations motrices invalidantes malgré un traitement médical optimal bien conduit.

La majorité d'entre eux, soit **14 patients (93,3%), présentaient une contre-indication à un traitement par stimulation cérébrale profonde** : un âge supérieur à 70 ans (57,1%), la présence de lésions vasculaires à l'IRM cérébrale (35,7%), des troubles psychiatriques sévères (35,7%) (2 syndromes anxio-dépressifs sévères et 3 psychoses parkinsoniennes sévères avec troubles délirants), des troubles cognitifs (50%). D'autre part, **5 patients (33,3%) présentaient une contre-indication à un traitement par pompe à apomorphine** : la présence d'un trouble du contrôle des impulsions (60%) : actif pour 1 patient et ancien mais sévère chez 2 patients ; la présence d'une psychose associée à la maladie de Parkinson chez 3 patients (60%).

Par ailleurs, 8 patients (53,3%) avaient bénéficié d'un traitement par pompe à apomorphine avant l'introduction d'un traitement par l'infusion intrajéjunale de gel de lévodopa/carbidopa. Parmi ces 8 patients, deux l'avaient arrêté avant et 6 étaient toujours traités au moment de la mise en place de la pompe à DUODOPA. Les motifs ayant conduit à arrêter la pompe à apomorphine étaient une inefficacité (31,3%) ou une intolérance du traitement, i.e. apparition de nodules ulcérés ou douloureux dans (50%), d'hallucinations mal tolérées (37,5%) et d'un épisode délirant avec hétéro-agressivité (12,5%).

Enfin, 2 patientes présentaient une contre-indication à la stimulation cérébrale profonde mais ne présentaient pas de contre-indication à la pompe à apomorphine. Ces deux patientes ont préféré la pompe à DUODOPA à la pompe à apomorphine et leur choix a été respecté.

Tableau n°2. Indication du traitement par pompe à DUODOPA, n = 15

Indications et contre-indications	n	Pourcentage
Fluctuations motrices et non motrices	15	100
Stimulation cérébrale profonde	0	0,0
Non éligibilité	14	93,3
Age > 70ans	8	57,1
Lésions vasculaires à l'IRM cérébrale	5	35,7
Troubles psychiatriques sévères	5	35,7
Troubles cognitifs	7	50,0
Refus du patient	1	6,7
Pompe à apomorphine	8	53,3
Mauvaise tolérance :	8	100,0
Nodules sous-cutanées	4	50,0
Hallucinations	3	37,5
Trouble psychiatrique sévère	1	12,5
Inefficacité	3	37,5
Non éligibilité à la pompe à apomorphine :	5	33,3
Troubles du comportement des impulsions	3	60,0
Psychose associée à la maladie de Parkinson	3	60,0
Choix du patient	2	13,3

IRM : imagerie par résonance magnétique

6.4 Données du bilan pré-thérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique a été réalisé en hôpital de jour pour 13 patients à Rouen, 1 patient à Caen (en dehors de l'ENMG réalisé à Rouen) et 1 patient en externe (**Tableau 3**).

L'ENMG réalisé chez tous les patients était normal dans 86,7% des cas. Une poly neuropathie discrète des 4 membres a été retrouvée chez 1 patient : potentiel sensitif : ulnaire à 1,3 μ V-1,2 μ V gauche-droite, musculo-cutanée à 8,6 μ V-3,4 μ V gauche-droite, saphène externe à 5,7 μ V-5,4 μ V gauche-droite. Une atteinte L5 bilatérale en rapport avec une discrète radiculopathie a été retrouvée chez un patient (atteinte neurogène discrète du muscle pédieux).

Le dosage de la vitamine B12 réalisé chez tous les patients révélait une valeur moyenne de 282,4 pmol/L. 2 patients présentaient une carence, cependant 4 patients ont été supplémentés en vitamine B12. **Le dosage de vitamine B6** réalisé chez 11 patients révélait une valeur moyenne de 23,9 ng/mL. Seul 1 patient présentait une carence mais 2 patients ont été supplémentés en vitamine B6. **Le dosage de vitamine B9** chez 11 patients révélait une valeur moyenne de 16,9 nmol/L. Les 3 patients qui présentaient une carence ont été supplémentés. Parmi l'ensemble des patients supplémentés (quelle que soit la vitamine), deux ont eu un contrôle du dosage vitaminique lors de la pose de la pompe à DUODOPA : le dosage était normalisé pour l'un et amélioré pour le second avec persistance d'une très légère carence. Les autres patients n'ont pas eu de contrôle.

Le dosage de l'homocystéine plasmatique réalisé chez tous les patients révélait une valeur moyenne de 18,2 μ mol/L. Neuf patients (60,0%) présentaient une homocystéinémie élevée. Six d'entre eux ont bénéficié d'une supplémentation vitaminique : vitamine B9, B12 ou B1, B6. Trois patients n'ont pas bénéficié de supplémentation malgré un chiffre d'homocystéinémie modérément élevée (2 patients) ou intermédiaire (1 patient), devant l'absence d'anomalie des dosages vitaminiques.

A l'issue du bilan pré-thérapeutique l'indication a été validée chez l'ensemble des patients. Le patient présentant une poly neuropathie des 4 membres n'a pas été récusé car sa maladie de Parkinson était jugée sévère et sans autre recours thérapeutique. En outre, ce patient était récusé pour la stimulation cérébrale profonde et avait présenté une mauvaise tolérance du traitement par apomorphine sous cutanée.

Tableau n°3. Données du bilan pré-thérapeutique

Caractéristiques	Valeurs
ENMG	
Normal (%)	86,7
Poly neuropathie des 4 membres discrète (%)	6,7
Atteinte L5 bilatérale discrète (%)	6,7
Vitamine B6 (ng/mL) moyenne ± ET	23,9 ± 12,0
Patients supplémentés en vitamine B6 initialement (%)	13,3
Vitamine B9 (nmol/L) moyenne ± ET	16,9 ± 10,7
Patients supplémentés en vitamine B9 initialement (%)	20,0
Vitamine B12 (pmol/L) moyenne ± ET	282,4 ± 70,8
Patients supplémentés en vitamine B12 initialement (%)	26,7
Homocystéine (µmol/L) moyenne ± ET	18,2 ± 8,2
Homocystéine normal	40,0
Hyper homocystéinémie modérée entre 15 et 30 µmol/L (%)	46,7
Hyper homocystéinémie intermédiaire entre 30 et 100 µmol/L (%)	13,3
Hyper homocystéinémie sévère > 100 µmol/L (%)	0

ENMG : Electro-neuro-myogramme – ET : écart-type

6.5 Description de la procédure et du matériel

6.3.1 Déroulement des différentes phases (Tableau 4)

Le délai moyen entre la première consultation dans le Centre Expert Parkinson de Rouen et la réalisation du bilan pré-thérapeutique était de 116 jours (environ 4 mois). Le délai moyen le bilan pré-thérapeutique et la consultation avec la gastroentérologue était de 94 jours (environ 3 mois). Deux patients ont bénéficié de la consultation de gastroentérologie avant leur bilan pré-thérapeutique : un patient qui présentait un antécédent de péritonite ou d'occlusion sur bride ; une patiente en raison d'un antécédent de sleeve gastrique nécessitant un avis de gastro-entérologie avant d'envisager ce traitement (suspicion de contre-indication). Le délai moyen entre la consultation avec la gastroentérologue et la mise en place de la pompe à DUODOPA était de 55 jours (environ 2 mois). **Au total, le délai moyen entre la première consultation et la mise en place du dispositif était de 250 jours (environ 8 mois).**

Quatorze patients ont bénéficié de la pose d'une pompe à DUODOPA au CHU de Rouen. La durée d'hospitalisation était en moyenne de $17,9 \pm 29,8$ jours. Une patiente a été hospitalisée pendant 4 mois en raison de complication grave suite à la pose de la gastrostomie et de la pompe à DUODOPA ayant conduit à l'arrêt de celle-ci au cours de l'hospitalisation. En retirant cette patiente des analyses, la durée d'hospitalisation moyenne était de $10,3 \pm 4,4$ jours. Trois patients (21,4%) ont bénéficié d'une permission le week-end entre les deux semaines d'hospitalisation.

Tableau n°4. Délais de la procédure d'introduction d'une pompe à DUODOPA

Caractéristiques	Valeurs
1 ^{ère} consultation - HDJ bilan (jours), moyenne \pm ET	116,4 \pm 92,3
HDJ bilan – consultation de gastrologie (jours), moyenne \pm ET	94,1 \pm 60,2
Consultation gastrologie - pose pompe DUODOPA (jours), moyenne \pm ET	55,1 \pm 28,2
Consultation neurologie - pose pompe DUODOPA (jours), moyenne \pm ET	250,5 \pm 120,5
Durée hospitalisation pose pompe à DUODOPA (jours), moyenne \pm ET	17,9 \pm 28,8

HDJ : hôpital de jour - ET : écart-type

6.3.2 Description du matériel utilisé

Le matériel choisi pour la mise en place du dispositif a varié au cours de l'étude en tenant compte de l'expertise du gastro-entérologue réalisant l'endoscopie digestive. Dans un premier temps, ce sont les sondes gastro-jéjunales à ballonnet MIC T ou TJ 16 Fr qui ont été privilégiés en raison de leur facilité d'utilisation. Cependant, ces dispositifs présentaient l'inconvénient de devoir être changés tous les six mois. Par conséquent, à partir du mois de juin 2021, l'équipe de gastro-entérologie a décidé : 1) de remplacer l'ensemble des dispositifs précédents par des sondes AbbVie chez les patients déjà traités ; 2) de privilégier la pose de sondes AbbVie pour tous les nouveaux patients. Ainsi, 4 patients ont bénéficié de la mise en place d'une sonde AbbVie en première intention tandis que les 10 autres ont d'abord bénéficié de la mise en place d'une sonde à ballonnet puis d'un changement pour une sonde AbbVie en juin/juillet 2021.

Au total, 31 changements de sonde ont été réalisés : 13 à titre systématique pour respecter la durée d'utilisation avec remplacement par une sonde à ballonnet entre 2019 et

juin 2021 (n=4) puis par une sonde AbbVie (n=9) à partir de juin 2021. Dix-huit remplacements de sonde ont été réalisés en raison de la survenue d'effets indésirables ; avec remplacement par une sonde à ballonnet (n=15) ou par une sonde AbbVie (n=3).

Par ailleurs, les remplacements de sonde étaient initialement effectués dans le service d'hospitalisation de gastro-entérologie quelle que soit l'indication de ce changement (effets indésirables ou changement prévu). Ainsi sur les 31 changements de sonde, 21 ont bénéficié d'une hospitalisation en gastro-entérologie. A partir de juin 2021, suite à une ré-organisation, il a été jugé préférable que les patients soient hospitalisés dans le service de neurologie. Par conséquent, 10 changements de sonde ont été effectués dans le service de neurologie, principalement en raison d'un effet indésirable.

6.6 Gestion du traitement médicamenteux (Tableau 5)

A la sortie d'hospitalisation, la dose quotidienne d'équivalent dopa était en moyenne de 1604 mg \pm 498,5. Cette dose quotidienne comportait 1405,4mg \pm 466,4 administrée par voie intra-jéjunale et 198,6 \pm 182,7 administrée par voie orale. La dose quotidienne d'équivalent dopa administrée par voie intra-jéjunale se distribuait de la manière suivante : une dose matinale moyenne de 225,4 mg \pm 37,2 mg ; une dose quotidienne de 1151,0mg \pm 435,2 mg. La durée moyenne d'administration du traitement était de 12,9 \pm 1,1 heures. Le débit moyen était de 4,0 \pm 1,3 mg/h. Deux patients (15,4%) recevaient des bolus complémentaires (1 à 3 par jour) d'une dose moyenne de 77,7 mg. La dose quotidienne d'équivalent dopa reçue par voie orale à Baseline était réduite de 179,6 mg en moyenne.

Les traitements antiparkinsoniens par voie orale ont été totalement interrompus chez 3 patients (23%) et réduits chez 10 patients. Les traitements maintenus se distribuaient de la manière suivante : Lévodopa (69,2%), agonistes dopaminergiques (38,5%) et ICOMT (53,8%). Les traitements par IMAO B, amantadine et apomorphine ont été totalement interrompus chez tous les patients.

Par ailleurs, différents traitements ont été ajustés. La découverte d'une hypotension orthostatique chez 3 patients (23,1%) a conduit à l'introduction d'un traitement par Midodrine. Un traitement par Buspirone a été introduit chez une patiente (7,7%). Les

traitements antalgiques ont pu être arrêtés chez 2 patients (15,4%). Le traitement antidépresseur a pu être interrompu chez un patient (7,7%). Le traitement par Clozapine a été réduit chez 2 patients (15,4%). Chez les autres patients, soit 6 d'entre eux (46,2%), le traitement non dopaminergique n'a pas été modifié.

La pompe à DUODOPA a pu être posée chez 14 patients au CHU de Rouen. Ce traitement a été arrêté chez une patiente avant la sortie d'hospitalisation en raison de complication infectieuse suite à la pose de la gastrostomie.

Tableau n°5. Traitements de sortie après la mise en place de la pompe à DUODOPA, n = 13.

Caractéristiques	Valeurs
LEDD DUODOPA (mg), moyenne ± ET	1405,4 ± 466,4
Dose matinale (mg), moyenne ± ET	225,4 ± 37,2
Durée journalière (heures), moyenne ± ET	12,9 ± 1,1
Dose journalière (mg), moyenne ± ET	1151,0 ± 435,2
Bolus (%)	15,4
Nombres de bolus possible par jour, moyenne ± ET	2,0 ± 1,4
Quantité de DUODOPA par bolus (mg), moyenne ± ET	77,7 ± 47,1
LEDD traitement per os, moyenne ± ET	198,6 ± 182,7
Lévodopa (%)	69,2
Agoniste dopaminergique (%)	38,5
Entacapone (%)	53,8
Amantadine (%)	0
LEDD total, moyenne ± ET	1604,0 ± 498,5
Modification du traitement autre que le traitement dopaminergique	
Introduction d'un correcteur hypertensif (GUTRON) (%)	23,1
Introduction de Buspirone (%)	7,7
Arrêt du traitement anti douleurs (%)	15,4
Arrêt du traitement anti dépresseur (%)	7,7
Modification du dosage de Clozapine (%)	15,4
Traitement non modifié (%)	46,2

ET : écart-type - LEDD : Dose équivalente dopaminergique journalière

6.7 Evolution à trois mois

6.7.1 Ajustement du traitement à trois mois (Tableau 6)

Douze patients ont poursuivi le traitement par DUODOPA sur la période de 3 mois. A la fin de cette période la dose quotidienne d'équivalent dopa était en moyenne de $1963,7 \pm 938,3$ mg. Cette dose quotidienne comportait $1718,9 \pm 876,9$ mg administrée par voie intra-jéjunale et $244,8 \pm 167,0$ mg administrée par voie orale. La dose quotidienne d'équivalent dopa administrée par voie intra-jéjunale se distribuait de la manière suivante : une dose matinale moyenne de $244,2 \text{ mg} \pm 73,9 \text{ mg}$; une dose quotidienne journalière de $1387,5 \text{ mg} \pm 695,7 \text{ mg}$. La durée moyenne d'administration du traitement était de $14,2 \pm 3,4$ heures. Le débit moyen était de $4,2 \pm 1,4$ mg/h. Cinq patients (41,7%) recevaient des bolus complémentaires (en moyenne 1,8 par jour) à la dose moyenne de 177,6 mg. Au total, la dose quotidienne d'équivalent dopa était augmentée d'environ 16 %.

Ainsi, nous retrouvons une augmentation de la dose équivalente dopaminergique quotidienne avec une augmentation moyenne de 180,1 mg par rapport à la LEDD Baseline et une augmentation moyenne de 359,7 mg par rapport à la LEDD en sortie d'hospitalisation suite à la pose de DUODOPA.

Les traitements antiparkinsoniens par voie orale ont été maintenus chez 7 patients avec la distribution suivante : Lévodopa (53,8%), agonistes dopaminergiques (50%), ICOMT (50%) et Amantadine (8,3%). Par ailleurs, un traitement par Buspirone a été introduit chez 1 patient et un antidépresseur chez 2 patients.

Tableau n°6. Traitements 3 mois après la mise en place de la pompe à DUODOPA, n = 12.

Caractéristiques du traitement médicamenteux	Valeurs
Arrêt de la pompe à DUODOPA (%)	20,0
LEDD DUODOPA (mg), moyenne ± ET	1718,9 ± 876,9
Dose matinale (mg), moyenne ± ET	244,2 ± 73,9
Durée journalière (heures), moyenne ± ET	14,2 ± 3,4
Dose journalière (mg), moyenne ± ET	1387,5 ± 695,7
Bolus (%)	41,7
Nombres de bolus possible par jour, moyenne ± ET	1,8 ± 1,1
Quantité de DUODOPA par bolus (mg), moyenne ± ET	177,6 ± 56,6
LEDD traitement per os (mg), moyenne ± ET	244,8 ± 167,0
Lévodopa (%)	58,3
Agoniste dopaminergique (%)	50,0
Entacapone (%)	50,0
Rasagiline (%)	0
Amantadine (%)	8,3
LEDD total (mg), moyenne ± ET	1963,7 ± 938,3
Modification du traitement autre que le traitement dopaminergique	
Introduction de Buspirone	9,1
Introduction d'un anti déprimeur	18,2
Traitement non modifié	72,7

ET : écart-type - LEDD : Dose équivalente dopaminergique journalière

6.7.2 Analyse des effets cliniques du traitement à 3 mois (Tableau 7)

L'évaluation clinique réalisée à 3 mois révèle une réduction de la sévérité des complications motrices, diminution du score MDS-UPDRS partie IV de 10,8 à 5,33. Cette amélioration concerne l'ensemble des items, i.e. fluctuations motrices, dyskinésies et dystonies. Elle est statistiquement significative ($p < 0,0001$). De même, la différence est statistiquement significative pour chacun des différents sous-score de la MDS-UPDRS IV : fluctuations motrices ($p < 0,0001$), dystonies ($p = 0,019$) et dyskinésies ($p = 0,003$). On observe une amélioration du score Hoehn & Yahr en phase ON et une amélioration du score de Schwab & England, non significative. Par ailleurs, on note une réduction significative du score de la PDQ-39 (105,0 vs 89,6) suggérant une tendance de l'amélioration de la qualité de vie. On rappelle que l'évaluation de la qualité de vie n'a été réalisée que chez 10 patients. Enfin, on note une perte de 2,5 kgs en moyenne sur une période de 3 mois correspondant à

3% du poids corporel initial en moyenne. Cette perte de poids concerne 7 patients soit 46,7%.
A l'inverse 2 patients ont pris du poids à 3 mois.

Tableau n°7. Caractéristiques cliniques après 3 mois de traitement par DUODOPA, n = 15

	Baseline	3 mois	Variation Baseline – M3	Intervalle de confiance à 95%	P value
Poids	80,13 (16,59)	77,67 (16,16)	-2,47	[-5,23 ; 0,29]	0,076
IMC	27,82 (4,67)	27,61 (1,14)	-0,21	[-1,92 ; 1,50]	0,800
LEDD	1783,55 (883,80)	1793,07 (910,02)	9,52	[-344,50 ; 363,50]	0,955
Hoehn & Yard OFF	3,8 (0,68)	3,87 (0,74)	0,07	[-0,08 ; 0,21]	0,334
Hoehn & Yard ON	2,33 (0,49)	1,93 (1,10)	-0,40	[-0,86 ; 0,06]	0,082
Schwab & England	67,33 (12,23)	70,67 (15,34)	3,33	[-5,71 ; 12,38]	0,442
MDS- UPDRS IV	10,87 (2,75)	5,33 (2,13)	-5,53	[-7,58 ; -3,48]	<0,0001
Fluctuation motrice	7,2 (1,47)	3,53 (2,42)	-3,67	[-5,11 ; -2,22]	<0,0001
Dystonie	1,27 (1,44)	0,27 (0,46)	-1,00	[-1,81 ; -0,19]	0,019
Dyskinésie	2,4 (1,68)	1,53 (1,46)	-0,87	[-1,37 ; -0,36]	0,003
PDQ39*	76,9 (26,51)	55,3 (25,21)	-21,6	[-38,56 ; -4,64]	0.018

MDS-UPDRS : Movement Disorders Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale ; PDQ 39 : Parkinson disease quotation ; LEDD : Dose équivalente dopaminergique journalière

**Analyses réalisés chez 10 patients*

6.8 Complications liées à la procédure et au traitement par DUODOPA

Nous avons recensé **au moins 1 complication chez 14 patients (93,3%)** et 51 complications au total. Dix-huit événements indésirables sont survenus de manière précoce dans le premier mois suivant la mise en place du dispositif. Seul 1 patient (6,7%) n'a eu aucun effet indésirable. Les complications liées à la procédure et au traitement par DUODOPA sont renseignées dans le **Tableau 9**.

Vingt-deux complications liées au matériel ont été recensées chez 11 patients (73,3%). Les causes les plus fréquentes étaient les désadaptations ou chute de la sonde (46,7% des patients) soit par maladresse (3 patients) soit de manière spontanée (4 patients). Chez 3 patients, cette complication a eu lieu plus d'une fois. On dénombre également 2 obstructions de sonde chez une patiente (l'une avec une sonde à ballonnet et l'autre avec une sonde AbbVie), 3 migrations de sonde, 3 dysfonctions du connecteur, 1 dislocation de la sonde intestinale et 1 extériorisation de la sonde. Ces différents événements indésirables survenaient le plus souvent au-delà d'un mois après la mise en place du dispositif. Dix-neuf événements indésirables ayant conduit à une hospitalisation ont été considérés graves.

Dans la majorité des cas (15/18), les complications liées au matériel ayant motivé un changement de sonde concernaient une sonde à ballonnet. Les sondes AbbVie ont toutes été posées à partir de juin 2021. Par conséquent, il n'y a eu aucun changement systématique de ces sondes dont la durée de renouvellement est fixée entre 1 et 2 ans. Cependant, 3 sondes AbbVie ont dû être remplacées chez 2 patients en raison d'effets indésirables (obstruction, descellement et dislocation interne). Seuls 4 patients n'ont eu aucun événement indésirable lié au matériel.

Vingt complications gastro-intestinales ont été recensées chez 10 patients (66,7%). Les douleurs abdominales, fuites ou écoulement autour de la gastrostomie et inflammation responsable d'un bourgeon charnu étaient les effets indésirables les plus fréquents. Un patient a présenté un pneumopéritoine et une distension abdominale dans les suites immédiates de la pose de la gastrostomie, d'évolution rapidement favorable. Un patient a présenté un abcès de paroi au décours de gastrostomie ayant justifié un traitement par soins locaux et antibiothérapie (Augmentin pendant 10 jours) avec une évolution favorable. Une oesophagite traitée par IPP a été découverte à l'endoscopie lors du changement de sonde de gastrostomie chez un patient. Par ailleurs, 2 complications gastro-intestinales ont été considérées graves : d'une part, une recto-sigmoïdite responsable d'un sepsis sévère ayant nécessité l'ablation de la gastrostomie, une antibiothérapie prolongée et ayant entraîné une dégradation sur le plan de l'autonomie de la patiente ; d'autre part, une occlusion intestinale par fécalome avec migration secondaire de la sonde intestinale ayant entraîné une prolongation de l'hospitalisation et une endoscopie secondaire afin de repositionner la sonde. Finalement, seuls 5 patients n'ont eu aucune complication gastro-intestinale.

Quatorze complications liées à la dopathérapie ont été recensées chez 9 patients (60,0%). Ces manifestations survenaient de manière plus tardive par rapport à la mise en place du traitement. Cinq patients ont présenté une aggravation de symptômes en rapport avec une psychose parkinsonienne. Un traitement par Clozapine a dû être introduit pour un patient, augmenté pour deux patients. La pompe à DUODOPA a dû être interrompue pour un patient en raison de ces troubles du comportement en rapport avec sa psychose parkinsonienne. Ces cinq patients avaient déjà présentées des symptômes de psychose parkinsonienne par le passé à type d'hallucination pour tous et de délires pour deux d'entre eux. Ils ont nécessité une hospitalisation devant des troubles du comportement et même l'arrêt de la pompe à DUODOPA chez l'un d'entre eux. Cinq patients ont développé une hypotension orthostatique ayant conduit à la prescription de Midodrine pour 3 d'entre eux ainsi qu'une hospitalisation pour 2 d'entre eux en raison de chute et de malaise survenus à domicile. La chute d'un de ces patients s'est compliquée d'une fracture humérale gauche non déplacée non opérée et d'une fracture de la base de P1 intra articulaire du 4^{ème} doigt de la main gauche traitée par syndactylie intrinsèque. Enfin, on note une perte de poids importante supérieure à 10 kg chez 3 patients ; cette perte de poids correspondant à plus de 10% de leur poids initial ; ces trois patients ont donc présenté un état de dénutrition à 3 mois de la pose de la pompe à DUODOPA. Celle-ci s'est accompagnée d'une embolie pulmonaire chez 1 patient conduisant à suspecter une néoplasie sous-jacente (investigations en cours). Nous n'avons observé aucun cas de poly neuropathie sur l'ENMG de contrôle à 3 mois. Les valeurs moyennes d'amplitudes et de vitesse des nerfs fibulaire commun, des amplitudes des nerfs musculo-cutané, sural et radial sont rapportées dans le **Tableau n°8**. On retiendra que 3 ENMG n'ont pas été réalisés à 3 mois en raison d'un arrêt de traitement pour deux patients et de la réalisation d'un ENMG pour un canal carpien pour une patiente.

Tableau n° 8. Résultats des ENMG à Baseline et 3 mois

		Paramètres	Baseline	M3
Nerf moteur	Fibulaire commun	Amplitude (mV)	3,79 ± 2,24	3,78 ± 2,32
	Fibulaire commun	Vitesse (m/s)	44,87 ± 4,9	45,13 ± 4,47
	Tibial	Amplitude (mV)	6,6 ± 4,44	5,55 ± 4,63
Nerf sensitif	Musculo-cutanée	Amplitude (µV)	9,28 ± 7,69	10,98 ± 9,37
	Sural	Amplitude (µV)	10,63 ± 6,25	14,89 ± 11,58
	Radial	Amplitude (µV)	34,99 ± 14,35	32,87 ± 10,95

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type

Neufs complications inclassables dans les 3 catégories précédentes ont également été recensées. Trois patients ont présenté une embolie pulmonaire : 1 patient dans les 15 jours suivants une chirurgie, 1 patient au décours d'une chute et 1 patiente dans un contexte d'amaigrissement important. Quatre patients ont présentés un épisode infectieux : 1 pyélonéphrite et 3 pneumopathies. Une patiente a développé un trouble du goût (notion de goût amer) accompagné d'un amaigrissement important. Enfin 1 patient a été opéré d'un angiomyxome superficiel récidivant.

Tableau n°9. Complications apparus chez les patients sous pompe à DUODOPA, n = 15

Effets indésirables	Nombres d'évènements	Nombres de patients (%)	Survenue précoce (<1mois)	Survenue tardive (>1mois)	EIG
Gastro-intestinaux					
Fuite	7	7 (46,7)	3	4	0
Douleurs abdominales	5	5 (33,3)	4	1	0
Bourgeon	3	3 (20,0)	1	2	0
Abcès de paroi	1	1 (6,7)	1	0	0
Recto sigmoïdite	1	1 (6,7)	1	0	1
Occlusion intestinale	1	1 (6,7)	1	0	1
Oesophagite	1	1 (6,7)	0	1	0
Pneumopéritoine	1	1 (6,7)	1	0	0
TOTAL	20	10 (66,7)	13	7	2
Liés au matériel					
Désadaptation/Chute de la sonde	11	7 (46,7)	0	11	10
Externalisation de la sonde	1	1 (6,7)	0	1	1
Obstruction de sonde	2	1 (6,7)	0	2	2
Dysfonction du connecteur	3	2 (13,3)	0	3	1
Dislocation de la sonde interne	1	1 (6,7)	0	1	1
Migration de la sonde	3	3 (20,0)	2	1	3
Dysfonction de la pompe	1	1 (6,7)	0	1	1
TOTAL	22	11 (73,3)	2	20	19
Liés à la dopathérapie, en dehors des dyskinésies					
Confusion	5	5 (33,3)	1	0	0
Hallucination	3	3 (20,0)	1	2	0
Troubles délirants	2	2 (13,3)	1	1	2
Troubles du comportement	2	2 (13,3)	0	2	1
Hypotension orthostatique	5	5 (33,3)	2	2	2
Perte de poids importante (>10kg)	3	3 (20,0)	0	3	0
TOTAL	14	9 (60,0)	3	10	5

EIG : événement indésirable grave

6.9 Causes des arrêts définitifs du traitement par DUODOPA

Le dispositif a été retiré définitivement chez 4 patients au cours de l'étude. Cet arrêt a été décidé immédiatement après la pose du matériel chez 1 patient en raison de la survenue d'une recto-colite infectieuse traitée par antibiothérapie. Le retrait du dispositif a été réalisé dans le premier trimestre chez 2 patients : le premier ayant arraché sa sonde par maladresse a refusé la remise en place jugeant le dispositif trop lourd ; le second a souhaité interrompre le traitement qu'il estimait inefficace. Le traitement a été suspendu chez le dernier patient car il présentait une psychose et des troubles du comportement rendant le maintien du traitement périlleux.

7. Discussion

Dans ce travail nous avons analysé les résultats et les complications observés chez 15 patients parkinsoniens ayant une indication à la pose d'une pompe à DUODOPA pris en charge dans le Centre Expert Parkinson de Rouen entre janvier 2020 et janvier 2022. L'ensemble de la population étudiée présentait une indication validée pour l'infusion intra-jéjunale de lévodopa/carbidopa, i.e. des fluctuations motrices et dyskinésies sévères répondant bien à la dopathérapie ainsi qu'une contre-indication à la SCP ou une contre-indication, une inefficacité et/ou mauvaise tolérance de la pompe à apomorphine. L'évaluation réalisée après 3 mois de traitement, montrait une efficacité significative du traitement sur les complications motrices avec une réduction de la sévérité des fluctuations motrices, des dyskinésies et de la dystonie. Cette évolution s'accompagnait d'une amélioration de la qualité de vie (PDQ-39). De façon concomitante, la majorité des patients (93,3%) ont présenté au moins une complication. Ces effets indésirables étaient liés au matériel (73,3% des cas), d'ordre gastro-entérologique (66,7% des cas) ou liés à la dopathérapie (60% des cas).

7.1- Caractéristiques des patients

La population des patients traités par DUODOPA dans notre centre était âgée d'environ 68 ans avec une durée d'évolution moyenne de la MP de 13 ans. Ces patients présentaient une forme sévère caractérisée par un score moyen de Schwab & England de 63,7 et un score moyen de Hoehn & Yahr en phase OFF de 3.8. Ces différentes valeurs sont assez proches de celles décrites dans la littérature puisque l'âge moyen des patients traités par DUODOPA varie entre 72,8 et 73,7 ans (58)(89) avec une durée d'évolution de la MP située entre 10 et 18 ans (58)(70). De même, les scores de Schwab & England varient entre 60 et 85 (61)(81) et les scores de Hoehn & Yahr entre 3 et 4 en phase ON – (65)(57) - et 2,0 et 3,0 en phase OFF – (74)(68). L'ensemble de nos patients présentait des complications motrices invalidantes avec un score global MDS-UPDRS IV de 10,4 distribué comme suit : 7,2 pour les fluctuations motrices, 2,4 pour les dyskinésies et 1,2 pour les dystonies. Les études antérieures rapportent un score global MDS UPDRS-IV identique à (10,8) (61) sans détailler les items respectifs des fluctuations ou des dyskinésies. Par ailleurs, plusieurs études évaluent

le temps passé en phase OFF, i.e. item du score UPDRS IV ou du score MDS UPDRS IV des fluctuations motrices. La valeur de cet item estimée à 50% du temps éveillé de la journée soit environ 6h est concordante avec nos résultats (57)(58)(90).

Tous les patients de notre série présentaient également des fluctuations non motrices. La fréquence des fluctuations non motrices sensitivo-douloureuses (60%) et dysautonomiques (53%) est similaire à celle des populations décrites auparavant. En revanche, la proportion des patients avec des fluctuations non motrices cognitivo-psychiques est supérieure à celle qui a été rapportée : 100% vs 60% (62). De même, la fréquence des patients qui présentaient une psychose associée à la MP (80%) et recevaient un traitement par clozapine (20%) dans notre population paraît très élevée. En effet, une étude précédente rapporte des troubles psychiatriques à type de trouble du comportement chez 40% de leurs patients (90) tandis qu'une autre rapporte des hallucinations chez 19% d'entre eux (91). Plusieurs études rapportent l'utilisation de clozapine chez 27% (92) ou encore 17,8% des patients (93). Ainsi, si la présence d'une psychose associée à la MP semble plus importante dans notre étude, ses conséquences en termes de traitement sont similaires. On retiendra par ailleurs que les performances cognitives de nos patients sont comparables à celles rapportées avec une valeur moyenne de la MOCA aux alentours de 21-22 (61)(89).

Le score de qualité de vie PDQ-39 avant la mise en place d'un traitement par DUODOPA varie beaucoup selon les études, entre 35 et 84,2 (58)(75). Il reste toutefois inférieur à 60 dans la majorité d'entre elles. Il est de 77,4 dans notre série témoignant d'une qualité de vie très altérée par les symptômes de la MP. Cette valeur semble cohérente si on considère que la majorité des patients (86,7%) de notre série présentaient des signes axiaux.

La dose quotidienne d'équivalent dopa reçue par nos patients était de 1783 mg avant initiation de la DUODOPA. Cette dose se situe dans l'intervalle de ce qui est habituellement rapporté puisque les valeurs oscillent entre 1457 mg et 4440 mg (75) (94)(95). De plus, la distribution des différents traitements est comparable à celle décrite dans la littérature.

En résumé, la population de nos patients est globalement similaire à celle des études précédentes à l'exception d'une fréquence plus élevée de psychose associée à la MP. Ces patients présentent des complications motrices sévères ayant un retentissement majeur sur le handicap et la qualité de vie.

7.2- Analyse des indications

La majorité de nos patients éligibles à la pompe à DUODOPA présentaient une contre-indication à autre traitement de seconde ligne ou bien avaient reçu un traitement de seconde ligne qui s'était avéré inefficace ou mal toléré. Seuls deux patients ont choisi un traitement par pompe à DUODOPA en refusant l'alternative de la pompe à apomorphine. Ces résultats sont comparables à ceux des études antérieures (56).

A l'exception d'un patient qui avait refusé l'alternative chirurgicale, aucun n'était éligible à la SCP dans notre centre. Cette situation est habituelle dans la majorité des publications ; de plus, les patients sont récusés pour les mêmes motifs : troubles cognitifs ou psychiatriques et âge trop avancé (56). Toutefois, certains auteurs rapportent le cas de patients orientés vers la DUODOPA après avoir été traités par SCP, 2,1% (68), 15,8% (90), 13%(56). Dans ces cas, plus rares, les motifs du recours à la DUODOPA étaient une inefficacité ou des complications de la SCP.

La moitié de nos patients avait été traité par pompe à apomorphine avant l'introduction d'une pompe à DUODOPA. Le changement était proposé en raison d'une inefficacité ou des effets indésirables. Nous retrouvons plus d'inefficacité de la pompe à apomorphine chez nos patients comparé à une étude précédente. Nous faisons l'hypothèse que ces patients avaient besoin d'une dose plus élevée d'équivalent dopa quotidienne plus facile à dispenser sans augmenter les effets indésirables via la DUODOPA (56). Concernant les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt de l'apomorphine chez nos patients orientés vers la DUODOPA, nous retrouvons une fréquence plus élevée de complications cutanées et l'absence d'hypotension orthostatique contrairement à ce qui a pu être rapporté (56). Par ailleurs, la principale raison ayant conduit à contre indiquer la pompe à apomorphine chez nos patients était la présence d'une psychose associée à la MP. Cet élément explique probablement la fréquence élevée de psychose dans la population étudiée. Enfin, certains patients n'ont pas eu accès à la pompe à apomorphine en raison de troubles du contrôle des impulsions invalidants.

En résumé, les patients traités par l'administration intra-jéjunale de gel de lévodopa/carbidopa dans le Centre Expert de Rouen respectaient l'AMM et les recommandations de l'HAS. Par ailleurs, la moitié d'entre eux avait déjà reçu un traitement de seconde ligne par apomorphine reléguant la pompe à DUODOPA au rang de traitement de troisième ligne.

7.3- Analyse de l'efficacité du traitement

L'évaluation réalisée après 3 mois de traitement par l'administration intrajéjunale de gel de lévodopa/carbidopa révèle une réduction significative d'environ 50% de la sévérité des fluctuations motrices, des dyskinésies et de la dystonie mesurées par le score MDS-UPDRS IV.

L'amélioration prédomine sur le score des fluctuations motrices avec une diminution de 3,7 points. Ces résultats corroborent les publications précédentes. En effet, l'efficacité de ce traitement est parfaitement démontrée dans plusieurs études qui rapportent une réduction du temps quotidien passé en phase OFF entre 50 et 66% (diminution de 4h environ) (57)(58)(60)(68). De même, une étude montre une diminution de 3,1 points du score MDS UPDRS partie IV à un an (61). D'autres études qui ont évalué les complications motrices par le score UPDRS IV rapportent une amélioration entre 2 et 6 points (68)(96)(70)(75). Dans la littérature, cette amélioration motrice se maintient à un an puis à deux ans de traitement (68)(96)(70)(75).

La réduction des sous-scores de dyskinésies et de dystonies est plus modérée mais demeure significative : diminution de 0,9 point du score MDS-UPDRS IV concernant les dyskinésies (items 4.1 et 4.2). Ces résultats sont comparables à ceux des principales études antérieures qui ont utilisé différentes modalités d'évaluation des dyskinésies. L'une d'entre elle retrouve une amélioration significative des items 4.1 du score MDS UPDRS IV de 0,7 point ainsi qu'une amélioration du score UDysRS plus spécifique des dyskinésies (61). D'autres études retrouvent une diminution significative du temps passé en phase ON avec des dyskinésies invalidantes d'environ 25% (57) ou entre 1,19h et 2,7h (63)(97). Cette amélioration s'accompagne d'une augmentation du temps passé en phase ON sans dyskinésie invalidante d'environ 0,55 heures (57)(58)(63)(97). D'autres auteurs rapportent une diminution du score des items de l'UPDRS IV. La réduction de la sévérité des dyskinésies serait principalement liée à l'administration continue plus physiologique de lévodopa synonyme de diminution de la pulsativité. Cependant, quelques études suggèrent que l'amélioration des dyskinésies est variable en fonction de leur sévérité à l'introduction du traitement par DUODOPA. Ainsi, une réduction de la sévérité des dyskinésies est attendue lorsqu'elles sont présentes plus de 4h par jour ou plus de 50% de temps éveillé alors qu'une aggravation est décrite pour des durées de moins de 4h par jour ou moins de 50% du temps

éveillé (64)(62). En outre, certaines études ont rapporté des arrêts de la pompe à DUODOPA chez des patients qui avaient développé des dyskinésies invalidantes (98)(99). Par conséquent, des études comparatives contrôlées apparaissent nécessaires pour affirmer le rôle anti dyskinétique de la pompe à DUODOPA.

Par ailleurs, nous avons observé une tendance à l'amélioration des scores de Hoehn & Yahr et de Schwab & England. Ces résultats non significatifs sont comparables à ceux d'une méta analyse qui suggère une tendance à l'amélioration du score Hoehn & Yahr (63) et à ceux d'une étude qui retrouve une amélioration non significative de 7,4 points du score Schwab & England à 1 an (61). Dans notre travail, les résultats doivent être interprétés au regard du faible effectif, de la sévérité du handicap dans la population étudiée et de la courte durée de suivi.

Concernant la qualité de vie, nous avons mis en évidence une amélioration significative de 22 points du score global de la PDQ-39. Dans la littérature, l'amélioration rapportée oscille entre 6,9 et 24 points et n'atteint pas toujours le seuil de la significativité (57)(58)(60)(68)(89)(96). Cette évolution est liée à l'amélioration des symptômes moteurs, des troubles de l'humeur, au gain d'une plus grande indépendance des patients ainsi qu'à la compliance au traitement (89). Elle est présente très tôt après l'introduction du traitement et persiste à deux ans (100). De plus, il a été montré qu'elle impactait de manière positive sur le fardeau et la qualité de vie des aidants (71)(58)(96). Dans notre travail tous les patients ont estimé être améliorés par le traitement. Cependant, les résultats concernant la qualité de vie doivent être nuancés pour deux raisons : premièrement, les données étaient manquantes pour 1/3 des patients ; deuxièmement, le recueil des données a été fait a posteriori dans la moitié des cas.

D'autre part, nous avons observé une diminution initiale de 179,6 mg de la dose quotidienne d'équivalent dopa reçue par voie orale dans les suites immédiates de l'hospitalisation. Cette réduction suggère un effet supérieur de l'administration intrajéjunale de lévodopa en lien avec une stabilisation des taux sanguins de dopamine et une réduction de la pulsativité. Cependant, ces mécanismes sont transitoires puisqu'une augmentation progressive de la dose quotidienne d'équivalent dopa est requise par la suite. Ainsi, nous avons majoré cette dose d'environ 360 mg par rapport à la dose de sortie d'hospitalisation et d'environ 180 mg par rapport à la dose de la baseline. Cette augmentation de dose

quotidienne d'équivalent dopa à trois mois est décrite dans d'autres études (57) ; ainsi Olanov et al retrouve une augmentation de 249 mg en moyenne de dose quotidienne d'équivalent dopa à trois mois (58) tandis que Merola et al retrouvent une augmentation de 267 mg à trois ans. Ces ajustements liés à l'évolution naturelle de la maladie permettent de consolider l'état moteur sans détérioration des complications motrices grâce à l'administration continue intra-jéjunale de gel de lévodopa/carbidopa permettant une stabilisation des concentrations sanguines de lévodopa.

Suite à la pose de la pompe à DUODOPA, il est généralement possible de diminuer voire d'arrêter le traitement per os ; cela concerne 15,3% de nos patients à trois mois versus environ 25% dans la littérature (60). En effet, 69% des patients sous pompe à DUODOPA présentaient un traitement par lévodopa per os à trois mois de la pose de la pompe versus entre 3 et 25% dans la littérature (60)(68). Les prises de lévodopa concernaient majoritairement une prise nocturne destinée à contrôler la recrudescence des symptômes faisant suite au retrait de la pompe à DUODOPA en fin de journée.

Plusieurs études ont évoqué des facteurs prédictifs de meilleure réponse au traitement par pompe à DUODOPA : l'âge jeune, l'absence de comorbidités psychiatriques ou de troubles du comportement, des complications motrices plus importantes et une bonne réponse à la lévodopa per os (90)(99). L'étude de facteurs prédictifs n'était pas envisageable dans notre série compte tenu de l'effectif limité.

7.4- Effets indésirables et complications

A l'instar de ce qui a été publié, la grande majorité de nos patients (93,3%) a expérimenté au moins un effet indésirable suite à la mise en place de la pompe à DUODOPA (58)(92).

Les complications les plus fréquentes, liées au matériel, concernaient environ 75% de notre effectif alors qu'elles ont été rapportées jusqu'à 92% dans des études antérieures (58). Ainsi, nous avons observé une fréquence élevée (46,7%) des désadaptations de sonde comparable à celle qui est décrite (92)(102). A l'inverse, nous rapportons une fréquence moindre des obstructions de sonde 6,7% versus 22 à 35% (72)(102). Ce résultat pourrait être

le reflet du passage quotidien d'une infirmière à domicile pour effectuer les soins de sonde chez tous nos patients (à l'exception d'un patient dont les soins de sondes étaient effectués par le conjoint). De même, nous rapportons moins d'externalisation de sonde que dans la littérature 6,7% versus 29,7% des patients (72). Les taux de migration de sonde et dislocation de sonde interne, respectivement 20 et 6,7% demeurent concordants avec les données précédemment rapportées (72)(102). Nous avons également observé une dysfonction de la pompe chez un patient (6,7%) ; la fréquence de cette complication varie entre 2,9% et 24,3% (61)(72). Toutes ces complications ayant nécessité un changement de sonde gastro-jéjunale en endoscopie ont été considérées comme des complications graves. Nous ne réalisons pas ces procédures de changement de sonde en ambulatoire mais au cours d'une hospitalisation en gastroentérologie ou neurologie devant le risque de telles procédures chez des patients avec plusieurs comorbidités. Devant le nombre important de telles complications ainsi que la nécessité de changer les sondes MIC KEY tous les six mois, il a été envisagé avec l'équipe de gastro-entérologie de modifier le type de sonde gastro-jéjunale utilisée. Les sondes AbbVie ont été posées à partir de juin 2021. Depuis leur initiation, seules 3 complications liées au matériel ont été constatées. Toutefois, le faible effectif de patients dans notre série et le faible recul avec ce type de sonde (durée de suivi inférieure à 1 an) nous incitent à la prudence avant de conclure. Un suivi à long terme paraît indispensable afin d'analyser les conséquences de ce changement de procédure. Enfin nous avons recensé une dysfonction du connecteur chez 13,3% de nos patients alors que cet événement a été rapporté dans 27% des cas chez 37 patients après 10 ans de suivi (72).

Par ailleurs, nous avons observé une complication d'origine gastro-entérologique chez 66,7% de nos patients de manière similaire à ce qui est habituellement rapporté (92). Une fuite ou écoulement autour de la gastrostomie est la complication digestive la plus fréquemment retrouvée dans notre étude (46,7%). Ces complications sont rarement décrites dans les études ou dans une proportion bien moindre, entre 5 et 27% (72)(92). Les fuites péri stomiales sont classiquement favorisées par : un retard de cicatrisation, des soins locaux corrosifs, une acidité gastrique trop importante, une mycose, une infection, un mauvais positionnement de la collerette externe ou un ballonnet sous gonflé. Dans notre série la fréquence élevée de cette complication pourrait être principalement liée à l'utilisation des sondes à ballonnets ; cependant, nous n'avons pas assez de recul pour comparer la survenue de ces événements chez les patients porteurs d'une sonde AbbVie. Ces fuites nécessitent un traitement local spécifique et une attention particulière en raison de leur risque d'évolution

vers une infection locale requérant un traitement par antibiotique (72). Plusieurs études font également mention d'infection ou d'inflammation locales sans plus de précision concernant environ 20% des patients (58)(73)(74). Nous avons recensé un abcès de paroi chez un de nos patient ayant nécessité une antibiothérapie ; cette complication concerne généralement entre 8 et 14% des patients (92)(102). Par ailleurs, 20% de nos patients ont présenté un granulome, ce qui est comparable aux données de littérature entre 11% et 37,8% (72)(90). Cette complication tardive nécessite des soins locaux (nitrate d'argent, désinfection) afin d'éviter la fuite et l'infection locale. Nous avons également observé un cas de pneumopéritoine (6,7% versus 12,7% dans les études antérieures) (92). Cet événement, probablement sous-estimé en absence de recherche systématique, doit faire l'objet d'une attention particulière puisqu'il peut être révélateur d'une péritonite. En l'occurrence, nous avons décrit un sepsis grave en lien avec une recto-sigmoïdite et probable péritonite chez un de nos patients. Cette complication survient le plus souvent en péri-opératoire (61)(92). Nous avons également rapporté un cas d'obstruction intestinale en lien avec un fécalome d'évolution favorable après traitement par laxatifs. Les obstructions intestinales sont généralement dues à un ileus intestinal post opératoire (92). Enfin une œsophagite de découverte fortuite a été retrouvée au cours du suivi ; des observations similaires ont été décrites (103).

Parmi les effets indésirables liés à la dopathérapie, nous avons observé une aggravation des symptômes de psychose parkinsonienne chez 5 patients, soient 33,3% ; cette évolution était précoce dans plus de la moitié des cas (3 patients sur 5). La présence de symptômes en lien avec une psychose associée à la MP chez les patients porteurs d'une pompe à DUODOPA varie dans la littérature entre 13,6 et 35% (72)(103). Ce sont généralement des complications tardives (92). La fréquence élevée de cette complication dans notre série pourrait être liée à : i) la présence d'une psychose associée à la MP préexistante à la mise en place de la pompe chez la majorité de nos patients (80%) ; ii) l'augmentation importante et régulière des doses quotidiennes d'équivalent dopa dans les premiers mois ; iii) l'évolution naturelle de la MP chez des patients présentant une forme sévère. Chez ces patients, la prise en charge a consisté à réduire les doses de DUODOPA et à ajouter de la clozapine comme cela a pu être décrit auparavant (103) ainsi que par l'arrêt de la pompe chez un patient.

De plus, 33,3% des patients ont présenté une hypotension orthostatique suite à la mise en place du dispositif. Ces résultats, plus fréquents que ceux rapportés dans la littérature (entre 13,5 et 20%), pourraient être liés à l'évolution naturelle de la maladie et/ou à la majoration de

la dose quotidienne de lévodopa (72)(92). En outre, deux patients présentaient un diabète et une insuffisance rénale chronique susceptible d'aggraver cet effet indésirable. Par ailleurs, les données de la littérature concernant l'hypotension orthostatique sont contradictoires. En effet, des auteurs rapportent une amélioration paradoxale des symptômes d'hypotension orthostatique (104). Dans notre série, tous les patients présentant une hypotension orthostatique ont été traités avec succès par midodrine et port de bas de contention.

Nous n'avons observé aucune polyneuropathie alors qu'elles sont rapportées entre 3,4% et 35,1% (61)(72). Cette complication peut survenir de manière aiguë, subaiguë ou différée après 6 mois de traitement. Dans notre centre, un ENMG était réalisé systématiquement au moment du bilan pré-thérapeutique et trois mois après la pose de la pompe à DUODOPA. Par conséquent, nous ne pouvons conclure que sur la période précoce suivant l'administration du traitement et nous devons rester vigilants aux symptômes évocateurs d'une neuropathie qui pourraient justifier la réalisation d'un ENMG en urgence. Les carences vitaminiques sont souvent mises en cause dans la physiopathologie de ces neuropathies. Chez nos patients toutes les carences vitaminiques ont été supplémentées en début de prise en charge. Il n'y a toutefois pas eu de contrôle vitaminique après supplémentation. Un contrôle plus fréquent des dosages vitaminiques pourrait être envisagé afin de prévenir toute survenue de neuropathie même à distance de la pose de la pompe à DUODOPA.

Enfin, nous avons observé une perte de poids d'environ 2,5 kgs (3% du poids corporel initial) chez 46,7% de nos patients ; chez 3 d'entre eux cet amaigrissement était supérieur à 10 kgs. Dans la littérature, la perte de poids peut concerner jusqu'à 60% des patients (77). L'amaigrissement est estimé entre 6 à 15% et peut être supérieur à 10 kgs dans 27% des cas (57)(63). Dans notre étude, l'évaluation réalisée seulement 3 mois après l'initiation du traitement versus 2 ou 4 ans dans les travaux précédents, pourrait expliquer l'observation d'un amaigrissement moins sévère (57)(77). D'autre part, les patients qui ont présenté un amaigrissement supérieur à 10 kgs dans notre série répondaient à la définition d'une dénutrition (perte de poids de plus de 10 kgs en trois mois). En outre, l'un d'entre eux a présenté une embolie pulmonaire faisant suspecter une néoplasie sous-jacente. Cependant, aucun d'entre eux n'a bénéficié d'une évaluation nutritionnelle. Par conséquent, nous envisageons de renforcer la surveillance régulière du poids chez les patients traités par pompe à DUODOPA afin d'adapter les apports nutritionnels. Il faut noter également qu'une nutrition entérale peut être proposée via la sonde mise en place en cas de besoin.

Un étude suggère que les effets indésirables seraient plus sévères chez les patients considérés non répondeurs c'est-à-dire chez ceux ayant présenté moins de 3H d'amélioration par jour du temps passé en OFF (66).

7.5 - Les arrêts de traitements

Le traitement par l'administration intrajéjunale de gel de lévodopa/carbidopa a été interrompu chez 4 patients (26,7%) dans notre série. Ces résultats sont superposables à ceux des autres centres qui rapportent des arrêts de la pompe à DUOODPA chez 19% à 32% des patients (92)(98). Les interruptions de traitement au cours des 3 premiers mois étaient liées à une infection post opératoire chez 1 patient et à une inefficacité chez 2 autres. Le dernier patient a interrompu son traitement après 1 an. Plusieurs études s'accordent à dire que les arrêts ont majoritairement lieu au cours de la première année en raison d'une inefficacité du traitement (98)(99). De même, des arrêts peuvent être décidés en raison de la survenue d'effets indésirables ou en faveur d'un autre traitement de seconde ligne (101). Des arrêts liés à une infection post opératoire au cours de la première année ainsi que des arrêts plus tardifs au-delà d'un an sont également décrits (92)(98). Les facteurs prédictifs d'arrêt de la pompe à DUODOPA ne sont liés ni à l'âge, ni à la durée d'évolution de la MP ; les patients avec une durée d'évolution plus courte arrêteraient le traitement plus tôt (101). Enfin, les études avec un suivi prolongé de 10 ans estiment le taux de décès à 34,7% chez les patients bénéficiant de ce traitement. Le taux de mortalité serait corrélé au déclin cognitif initial (105). L'évaluation à 3 mois explique vraisemblablement que nous n'avons rapporté aucun décès dans notre travail.

7.6 - Forces et faiblesses

Dans ce travail, nous avons mené une analyse globale de la prise en charge des patients traités par l'infusion intrajéjunale de lévodopa/carbidopa dans le Centre Expert Parkinson rouennais. Nous avons pris en compte tous les éléments organisationnels (parcours du patient), techniques (description du matériel et de la procédure) et humains (implications respectives des équipes de neurologie et de gastro-entérologie) en interaction ayant contribué à la mise en place de cette alternative thérapeutique. Nous avons recensé l'ensemble des complications survenues sur la période des 3 premiers mois suivant l'instauration du traitement. A ce titre, ce travail constitue une véritable revue de morbidité et de mortalité pour une activité récemment mise en place dans notre établissement. Par conséquent, il peut servir de support pour la mise en œuvre et le suivi d'actions destinées à améliorer la prise en charge des patients et la sécurité des soins. En particulier, nous avons souligné la nécessité d'être attentif au suivi du poids et au contrôle des suppléments d'éventuelles carences. De plus, nous avons observé que le choix du matériel était susceptible d'influencer la fréquence des complications. Une évaluation à long terme paraît indispensable pour confirmer cette impression clinique. Par ailleurs, ce retour d'expérience constitue un enseignement qui pourra être diffusé aux neurologues qui orientent les patients vers ce traitement.

Les limites de ce travail reposent principalement sur le faible effectif, la courte durée de suivi et le caractère rétrospectif et incomplet du recueil de certaines données.

8. Conclusion

En dépit, de notre effectif limité, nous avons constaté une amélioration clinique importante à trois mois en terme de fluctuations motrices et dyskinésies chez les patients traités par pompe à DUODOPA. Ces résultats corroborent les données de la littérature qui ont démontré l'efficacité remarquable de ce traitement au stade des complications motrices de la MP. Cette prise en charge est toutefois pourvoyeuse d'un nombre important d'effets indésirables qu'il importe de connaître. Une équipe pluri disciplinaire associant neurologue, gastro-entérologue et infirmière spécialisée, est indispensable pour optimiser la gestion de ces complications et du traitement. L'éducation thérapeutique des patients et des aidants principaux est également essentielle.

D'autre part, nous avons observé que cette alternative thérapeutique est généralement proposée en dernière ligne de prise en charge conformément à l'AMM lorsque la stimulation cérébrale profonde et la pompe à apomorphine se sont montrées inefficaces/mal tolérées/non indiquées. Par conséquent, elle concerne des patients plus âgés, avec une durée d'évolution de la MP plus longue, présentant souvent des troubles cognitifs et une psychose parkinsonienne. Cependant, des auteurs suggèrent que ce traitement pourrait être proposé à un stade plus précoce afin de réduire les effets indésirables tout en améliorant l'efficacité (106).

9. Références bibliographiques

1. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet*. août 2015;386(9996):896-912.
2. Moisan F, Wanneveich M, Kab S, et al. Fréquence de la maladie de Parkinson en France en 2015 et évolution jusqu'en 2030. *Bull Epidemiol Hebd* 2018;8-9: 128-40.
3. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primer*. 21 déc 2017;3(1):17013.
4. Rajiah K, Maharajan MK, Yeen SJ, Lew S. Quality of Life and Caregivers' Burden of Parkinson's Disease. *Neuroepidemiology*. 2017;48(3-4):131-7.
5. Breckenridge CB, Berry C, Chang ET, Sielken RL, Mandel JS. Association between Parkinson's Disease and Cigarette Smoking, Rural Living, Well-Water Consumption, Farming and Pesticide Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 7 avr 2016;11(4):e0151841.
6. Marie Vidailhet. Surveillance épidémiologique de la maladie de Parkinson en France. *Bull Epidemiol Hebd* 2018;8-9: 125-26.
7. Macleod AD, Taylor KSM, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1615-22.
8. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591-601.
9. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease: MDS Criteria for Prodromal PD. *Mov Disord*. oct 2015;30(12):1600-11.
10. Fahn S. et al. Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 9 déc 2004;351(24):2498-508.
11. Debû B, De Oliveira Godeiro C, Lino JC, Moro E. Managing Gait, Balance, and Posture in Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. mai 2018;18(5):23.
12. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*. 20 déc 2007;22(16):2314-24.
13. Scott NW, Macleod AD, Counsell CE. Motor complications in an incident Parkinson's disease cohort. *Eur J Neurol*. févr 2016;23(2):304-12.
14. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. mai 2001;16(3):448-58.
15. Kelly MJ, Lawton MA, Baig F, Ruffmann C, Barber TR, Lo C, et al. Predictors of

- motor complications in early Parkinson's disease: A prospective cohort study. *Mov Disord.* août 2019;34(8):1174-83.
16. Fox SH, Lang AE. Levodopa-related motor complications-Phenomenology: Levodopa-Related Motor Complications. *Mov Disord.* 2008;23(S3):S509-14.
 17. Ray Chaudhuri K, Poewe W, Brooks D. Motor and Nonmotor Complications of Levodopa: Phenomenology, Risk Factors, and Imaging Features: L -Dopa Motor and Nonmotor Complications in PD. *Mov Disord.* juill 2018;33(6):909-19.
 18. Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M, et al. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* juill 2013;28(8):1064-71.
 19. P. Derkinderen, M. Vidailhet. Dyskinésies provoquées par la L-DOPA. *Revue neurologique* 2002. Vol 158 - N° 122 P. 92-101.
 20. Espay AJ, Morgante F, Merola A, Fasano A, Marsili L, Fox SH, et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: Current and evolving concepts. *Ann Neurol.* déc 2018;84(6):797-811.
 21. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: Frequent and disabling. *Neurology.* 13 août 2002;59(3):408-13.
 22. Brun L, Lefaucheur R, Fetter D, Derrey S, Borden A, Wallon D, et al. Non-motor fluctuations in Parkinson's disease: Prevalence, characteristics and management in a large cohort of parkinsonian outpatients. *Clin Neurol Neurosurg.* déc 2014;127:93-6.
 23. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, on Behalf of the NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease: Nms and HRQ O L in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 15 févr 2011;26(3):399-406.
 24. Storch A, Schneider CB, Wolz M, Sturwald Y, Nebe A, Odin P, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: Severity and correlation with motor complications. *Neurology.* 26 févr 2013;80(9):800-9.
 25. NoMoFlu-PD study group, Storch A, Schneider CB, Klingelhöfer L, Odin P, Fuchs G, et al. Quantitative assessment of non-motor fluctuations in Parkinson's disease using the Non-Motor Symptoms Scale (NMSS). *J Neural Transm.* déc 2015;122(12):1673-84.
 26. Bayulkem K, Lopez G. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: Clinical spectrum and classification. *J Neurol Sci.* févr 2010;289(1-2):89-92.
 27. Quinn NP. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology.* 1 août 1998;51(Issue 2, Supplement 2):S25-9.
 28. Ossig C, Sippel D, Fauser M, Gandor F, Jost WH, Ebersbach G, et al. Timing and Kinetics of Nonmotor Fluctuations in Advanced Parkinson's Disease. *J Park Dis.* 16 mai

2017;7(2):325-30.

29. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* mai 2009;8(5):464-74.
30. Olanow CW. Levodopa is the best symptomatic therapy for PD: Nothing more, nothing less. *Mov Disord.* juin 2019;34(6):812-5.
31. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A Five-Year Study of the Incidence of Dyskinesia in Patients with Early Parkinson's Disease Who Were Treated with Ropinirole or Levodopa. *N Engl J Med.* 18 mai 2000;342(20):1484-91.
32. Holloway R et al, Parkinson Study Group. Pramipexole vs Levodopa as Initial Treatment for Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 18 oct 2000;284(15):1931.
33. Ceravolo R, Rossi C, Del Prete E, Bonuccelli U. A review of adverse events linked to dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 1 févr 2016;15(2):181-98.
34. Schwid SR et al. Parkinson Study Group. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Rasagiline in Levodopa-Treated Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: The PRESTO Study. *Arch Neurol.* 1 févr 2005;62(2):241.
35. Rascol O, Brooks D, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *The Lancet.* mars 2005;365(9463):947-54.
36. Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J, The Nomecomt Study Group*. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. *Neurology.* 1 nov 1998;51(5):1309-14.
37. Kurth MC, Adler CH, St. Hilaire M, Singer C, Waters C, LeWitt P, et al. Tolcapone Improves Motor Function and Reduces Levodopa Requirement in Patients with Parkinson's Disease Experiencing Motor Fluctuations: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Neurology.* 1 janv 1997;48(1):81-7.
38. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA.* 23 avr 2014;311(16):1670.
39. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 11 avr 2006;66(7):983-95.
40. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-Year Follow-up of Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 13 nov 2003;349(20):1925-34.

41. Pollak P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease – patient selection. In: *Handbook of Clinical Neurology*. 2013;116:97-105
42. Dafsari HS, Reddy P, Herchenbach C, Wawro S, Petry-Schmelzer JN, Visser-Vandewalle V, et al. Beneficial Effects of Bilateral Subthalamic Stimulation on Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Brain Stimulat.* janv 2016;9(1):78-85.
43. Dafsari HS, Silverdale M, Strack M, Rizos A, Ashkan K, Mahlstedt P, et al. Nonmotor symptoms evolution during 24 months of bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease: 24 months nonmotor effects of STN-DBS in PD. *Mov Disord.* mars 2018;33(3):421-30.
44. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 31 août 2006;355(9):896-908.
45. Fenoy AJ, Simpson RK. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance: Clinical article. *J Neurosurg.* janv 2014;120(1):132-9.
46. Boviatsis EJ, Stavrinou LC, Themistocleous M, Kouyialis AT, Sakas DE. Surgical and hardware complications of deep brain stimulation. A seven-year experience and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien).* déc 2010;152(12):2053-62.
47. Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain.* 1 sept 2010;133(9):2664-76.
48. 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.
49. García Ruiz PJ, Sesar Ignacio Á, Ares Pensado B, Castro García A, Alonso Frech F, Álvarez López M, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: A multicenter study. *Mov Disord.* 15 juin 2008;23(8):1130-6.
50. 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.
51. 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.
52. Bowron A. Practical considerations in the use of apomorphine injectable. *Neurology.* 23 mars 2004;62(Issue 6, Supplement 4):S32-6.
53. Tyne HL, Parsons J, Sinnott A, Fox SH, Fletcher NA, Steiger MJ. A 10 year retrospective audit of long-term apomorphine use in Parkinson's disease. *J Neurol.* nov 2004;251(11):1370-4.

54. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit. Mis à jour 2017.
55. Morales-Briceño H, Mahant N, Ha AD, Chang FCF, Kim SD, Griffith J, et al. Long-term safety and efficacy of 24-hour levodopa-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease. *Mov Disord.* nov 2019;34(11):1747-8.
56. Devos D, for the French DUODOPA Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: Duodenal Levodopa Infusion in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 15 mai 2009;24(7):993-1000.
57. Antonini A, Poewe W, Chaudhuri KR, Jech R, Pickut B, Pirtošek Z, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat Disord.* déc 2017;45:13-20.
58. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* févr 2014;13(2):141-9.
59. Zibetti M, Merola A, Artusi CA, Rizzi L, Angrisano S, Reggio D, et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience. *Eur J Neurol.* févr 2014;21(2):312-8.
60. Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, Lang AE, Fung VSC, Klostermann F, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: Final 12-month, open-label results. *Mov Disord.* avr 2015;30(4):500-9.
61. Juhász A, Aschermann Z, Ács P, Janszky J, Kovács M, Makkos A, et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel can improve both motor and non-motor experiences of daily living in Parkinson's disease: An open-label study. *Parkinsonism Relat Disord.* avr 2017;37:79-86.
62. Buongiorno M, Antonelli F, Cámara A, Puente V, de Fabregues-Nebot O, Hernandez-Vara J, et al. Long-term response to continuous duodenal infusion of levodopa/carbidopa gel in patients with advanced Parkinson disease: The Barcelona registry. *Parkinsonism Relat Disord.* août 2015;21(8):871-6.
63. Wang L, Li J, Chen J. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 30 juill 2018;9:620.
64. Poewe W, Chaudhuri KR, Bergmann L, Antonini A. Levodopa-carbidopa intestinal gel in a subgroup of patients with dyskinesia at baseline from the GLORIA Registry. *Neurodegener Dis Manag.* févr 2019;9(1):39-46.
65. Krüger R, Lingor P, Doskas T, Henselmans JML, Danielsen EH, de Fabregues O, et al. An Observational Study of the Effect of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel on Activities of Daily Living and Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease Patients. *Adv Ther.* juill 2017;34(7):1741-52.

66. Standaert DG, Rodriguez RL, Slevin JT, Lobatz M, Eaton S, Chatamra K, et al. Effect of Levodopa-carbidopa Intestinal Gel on Non-motor Symptoms in Patients with Advanced Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* nov 2017;4(6):829-37.
67. Catalan MJ, Molina-Arjona JA, Mir P, Cubo E, Arbelo JM, et al on behalf of the EDIS Study Group. Improvement of impulse control disorders associated with levodopa-carbidopa intestinal gel treatment in advanced Parkinson's disease. *J Neurol.* juin 2018;265(6):1279-87.
68. Lopiano L, Modugno N, Marano P, Sensi M, Meco G, Solla P, et al. Motor and non-motor outcomes in patients with advanced Parkinson's disease treated with levodopa/carbidopa intestinal gel: final results of the GREENFIELD observational study. *J Neurol.* sept 2019;266(9):2164-76.
69. Rispoli V, Golfrè Andreasi N, Penna G, Preda F, Contini E, Sensi M. Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel Infusion Therapy: Focus on Gait and Balance: A Longitudinal Long-Term Study on FOG. *Mov Disord Clin Pract.* sept 2018;5(5):542-5.
70. Fabbri M, Pongmala C, Artusi CA, Romagnolo A, Rizzone MG, Zibetti M, et al. Long-term effect of levodopa-carbidopa intestinal gel on axial signs in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* août 2019;140(2):157-61.
71. Tessitore A, Marano P, Modugno N, Pontieri FE, Tambasco N, Canesi M, et al. Caregiver burden and its related factors in advanced Parkinson's disease: data from the PREDICT study. *J Neurol.* mai 2018;265(5):1124-37.
72. De Fabregues O, Dot J, Abu-Suboh M, Hernández-Vara J, Ferré A, Romero O, et al. Long-term safety and effectiveness of levodopa-carbidopa intestinal gel infusion. *Brain Behav.* août 2017;7(8):e00758.
73. Fernandez HH, Boyd JT, Fung VSC, Lew MF, Rodriguez RL, Slevin JT, et al. Long-term safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: Long-Term Safety and Efficacy of LCIG. *Mov Disord.* juill 2018;33(6):928-36.
74. Lang AE, Rodriguez RL, Boyd JT, Chouinard S, Zadikoff C, Espay AJ, et al. Integrated safety of levodopa-carbidopa intestinal gel from prospective clinical trials. *Mov Disord.* avr 2016;31(4):538-46.
75. Cáceres-Redondo MT, Carrillo F, Lama MJ, Huertas-Fernández I, Vargas-González L, Carballo M, et al. Long-term levodopa/carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *J Neurol.* mars 2014;261(3):561-9.
76. Negreanu LM, Lucian NM, Popescu BO, Ovidiu PB, Babiuc RD, Doina BR, et al. Cutting the Gordian knot: the blockage of the jejunal tube, a rare complication of Duodopa infusion treatment. *J Med Life.* juin 2010;3(2):191-2.
77. Fabbri M, Zibetti M, Beccaria L, Merola A, Romagnolo A, Montanaro E, et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion and weight loss in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* mars 2019;26(3):490-6.
78. Fernández-Rodríguez B, Dupouy J, Harroch E, Fabre-Delcros MH, Barthélémy C,

Loubière P, et al. Body mass index variations in patients with Parkinson's disease treated with levodopa-carbidopa intestinal gel infusion: A case control study versus standard of care and subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Rev Neurol (Paris)*. oct 2021;177(8):919-23.

79. Hill-Burns EM, Debelius JW, Morton JT, Wissemann WT, Lewis MR, Wallen ZD, et al. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome: PD, Medications, and Gut Microbiome. *Mov Disord*. mai 2017;32(5):739-49.

80. Rispoli V, Simioni V, Capone JG, Golfrè Andreasi N, Preda F, Sette E, et al. Peripheral neuropathy in 30 duodopa patients with vitamins B supplementation. *Acta Neurol Scand*. déc 2017;136(6):660-7.

81. Merola A, Romagnolo A, Zibetti M, Bernardini A, Cocito D, Lopiano L. Peripheral neuropathy associated with levodopa-carbidopa intestinal infusion: a long-term prospective assessment. *Eur J Neurol*. mars 2016;23(3):501-9.

82. Romagnolo A, Merola A, Artusi CA, Rizzone MG, Zibetti M, Lopiano L. Levodopa-Induced Neuropathy: A Systematic Review. *Mov Disord Clin Pract*. 8 nov 2018;6(2):96-103.

83. Uncini A, Eleopra R, Onofri M. Polyneuropathy associated with duodenal infusion of levodopa in Parkinson's disease: features, pathogenesis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 2015;86(5):490-5.

84. Manca D, Cossu G, Murgia D, Molari A, Ferrigno P, Marcia E, et al. Reversible encephalopathy and axonal neuropathy in Parkinson's disease during duodopa therapy: Letter to the Editor. *Mov Disord*. 15 nov 2009;24(15):2293-4.

85. Jugel C, Ehlen F, Taskin B, Marzinik F, Müller T, Klostermann F. Neuropathy in Parkinson's Disease Patients with Intestinal Levodopa Infusion versus Oral Drugs. *Heimesaat MM, éditeur. PLoS ONE*. 20 juin 2013;8(6):e66639.

86. Artusi CA, Balestrino R, Imbalzano G, Bortolani S, Montanaro E, Tuttobene S, et al. Beyond 10 years of levodopa intestinal infusion experience: Analysis of mortality and its predictors. *Parkinsonism Relat Disord*. juill 2020;76:98-103.

87. Viorelia Adelina Constantin, József Attila Szász, Károly Orbán-Kis, Elena Cecilia Rosca, Maria Popovici, Amalia Cornea, et al. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Infusion Therapy Discontinuation: A Ten-Year Retrospective Analysis of 204 Treated Patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020 Jul 28;16:1835-1844

88. Harmen R. Moes JWMJGL b,1 Martje Drent,a Gerrit Tissingh,b and Teus van Laara. Predictors of Time to Discontinuation of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Infusion: A Retrospective Cohort Study. *J Park Dis* 2020;10(3):935-944

89. Ciurleo R, Corallo F, Bonanno L, Lo Buono V, Di Lorenzo G, Versaci R, et al. Assessment of Duodopa® effects on quality of life of patients with advanced Parkinson's disease and their caregivers. *J Neurol*. sept 2018;265(9):2005-14.

90. Valldeoriola F, Grandas F, Santos-García D, Regidor I, Catalán MJ, Arbelo JM, et al. Long-term effectiveness of levodopa-carbidopa intestinal gel in 177 Spanish patients with

advanced Parkinson's disease. *Neurodegener Dis Manag.* août 2016;6(4):289-98.

91. Tessitore A, Marano P, Modugno N, Pontieri FE, Tambasco N, Canesi M, et al. Caregiver burden and its related factors in advanced Parkinson's disease: data from the PREDICT study. *J Neurol.* mai 2018;265(5):1124-37.

92. Blaise AS, Baille G, Carrière N, Devos D, Dujardin K, Grolez G, et al. Safety and effectiveness of levodopa-carbidopa intestinal gel for advanced Parkinson's disease: A large single-center study. *Rev Neurol (Paris).* mai 2020;176(4):268-76.

93. Sensi M, Preda F, Trevisani L, Contini E, Gragnaniello D, Capone JG, et al. Emerging issues on selection criteria of levodopa carbidopa infusion therapy: considerations on outcome of 28 consecutive patients. *J Neural Transm.* juin 2014;121(6):633-42.

94. Chang FCF, Kwan V, van der Poorten D, Mahant N, Wolfe N, Ha AD, et al. Intraduodenal levodopa-carbidopa intestinal gel infusion improves both motor performance and quality of life in advanced Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* mars 2016;25:41-5.

95. Bohlega S, Abou Al-Shaar H, Alkhairallah T, Al-Ajlan F, Hasan N, Alkahtani K. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Infusion Therapy in Advanced Parkinson's Disease: Single Middle Eastern Center Experience. *Eur Neurol.* 2015;74(5-6):227-36.

96. Ehlers C, Timpka J, Odin P, Honig H. Levodopa infusion in Parkinson's disease: Individual quality of life. *Acta Neurol Scand.* sept 2020;142(3):248-54.

97. Timpka J, Fox T, Fox K, Honig H, Odin P, Martinez-Martin P, et al. Improvement of dyskinesias with L -dopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* juin 2016;133(6):451-8.

98. Calandrella D, Romito LM, Elia AE, Del Sorbo F, Bagella CF, Falsitta M, et al. Causes of withdrawal of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 21 avr 2015;84(16):1669-72.

99. Sensi M, Cossu G, Mancini F, Pilleri M, Zibetti M, Modugno N, et al. Which patients discontinue? Issues on Levodopa/carbidopa intestinal gel treatment: Italian multicentre survey of 905 patients with long-term follow-up. *Parkinsonism Relat Disord.* mai 2017;38:90-2.

100. Standaert DG, Patel V, Snedecor SJ, Thakkar S, Jalundhwala YJ, Kukreja P, et al. Impact of carbidopa-levodopa enteral suspension on quality of life and activities of daily living in patients with advanced Parkinson's disease: Results from a pooled meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* mai 2021;86:52-7.

101. Moes HR, Groenendal-Laurensse JWMJ, Drent M, Tissingh G, van Laar T. Predictors of Time to Discontinuation of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Infusion: A Retrospective Cohort Study. *J Park Dis.* 28 juill 2020;10(3):935-44.

102. Udd M, Lyytinen J, Eerola-Rautio J, Kenttämies A, Lindström O, Kylänpää L, et al. Problems related to levodopa-carbidopa intestinal gel treatment in advanced Parkinson's disease. *Brain Behav.* juill 2017;7(7):e00737.

103. Pålhagen SE, Sydow O, Johansson A, Nyholm D, Holmberg B, Widner H, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) treatment in routine care of patients with advanced Parkinson's disease: An open-label prospective observational study of effectiveness, tolerability and healthcare costs. *Parkinsonism Relat Disord.* août 2016;29:17-23.
104. Stanková S, Straka I, Košutzká Z, Valkovič P, Minár M. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Improves Symptoms of Orthostatic Hypotension in Patients with Parkinson's Disease—Prospective Pilot Interventional Study. *J Pers Med.* 29 avr 2022;12(5):718.
105. Artusi CA, Balestrino R, Imbalzano G, Bortolani S, Montanaro E, Tuttobene S, et al. Beyond 10 years of levodopa intestinal infusion experience: Analysis of mortality and its predictors. *Parkinsonism Relat Disord.* juill 2020;76:98-103.
106. Dafsari HS, Martinez-Martin P, Rizos A, Trost M, Santos Ghilardi MG, Reddy P, et al. EuroInf 2: Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord.* mars 2019;34(3):353-65.
107. Arab et al. Complications des gastrostomies percutanées. *Nutrition clinique et métabolique*25 (2011) 190-195.
108. Van Kessel S.P. et al. Contributions of Gut Bacteria and Diet to Drug Pharmacokinetics in the Treatment of Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology.* 15 oct 2019.

10. Annexes

Annexe 1 : MDS – UPDRS Partie IV : Complications motrices

PARTIE IV : COMPLICATIONS MOTRICES	
<p>Vue d'ensemble et instructions : Dans cette section, l'évaluateur utilise une information historique et objective pour évaluer deux complications motrices, les dyskinésies et les fluctuations motrices incluant la dystonie en état OFF. Utilisez toutes les informations venant du patient, de l'aidant, et de l'examen pour répondre aux 6 questions qui résument la fonction au cours de la semaine précédente incluant aujourd'hui. Comme dans les autres sections, cotez seulement avec une note entière (pas de demi-points autorisés) et ne laissez pas de scores manquants. Si l'item ne peut être évalué, notez NE pour Non Evaluable. Vous aurez besoin de choisir des réponses fondées sur des pourcentages, et de ce fait vous aurez besoin d'établir combien d'heures sont généralement des « heures éveillées » et vous utiliserez ce chiffre comme dénominateur pour le temps OFF et les dyskinésies. Pour la « dystonie OFF », le temps total en « OFF » sera le dénominateur. Définitions opérationnelles pour l'usage de l'examinateur.</p> <p><u>Dyskinésies</u> : Ce sont des mouvements involontaires au hasard. Les mots que les patients utilisent souvent pour les dyskinésies sont : « secousses irrégulières, dandinement, mouvements saccades ». <u>Il est essentiel de bien montrer au patient la différence entre les dyskinésies et le tremblement, une erreur commune quand les patients évaluent les dyskinésies.</u></p> <p><u>Dystonie</u> : Posture déformée, avec souvent une composante en torsion. Les mots que les patients utilisent souvent pour la dystonie sont : « spasmes, crampes, posture ».</p> <p><u>Fluctuation motrice</u> : Réponse variable aux médicaments antiparkinsoniens. Les mots que les patients utilisent souvent pour fluctuation motrice sont : « épuisement de l'effet ou de la réponse, effet de montagne russe, ON/OFF, effet de médicaments inégaux ».</p> <p><u>OFF</u> : Etat fonctionnel type durant lequel les patients ont une mauvaise réponse malgré la prise de médicaments ou réponse fonctionnelle type quand les malades ne prennent AUCUN traitement pour le Parkinson. Les mots que les patients utilisent souvent sont : « baisse de régime, période difficile, période de tremblement, période ralentie, période où mes remèdes ne marchent pas ».</p> <p><u>ON</u> : Etat fonctionnel type durant lequel les patients sont traités et ont une bonne réponse. Les mots que les patients utilisent souvent sont : « bonne période, période de marche, période où mes remèdes marchent ».</p>	

A – DYSKINESIES [à l'exclusion de la période OFF de dystonie]	SCORE
<p>4.1 TEMPS PASSE AVEC DES DYSKINESIES</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Déterminez les heures habituelles d'éveil pendant la journée et puis les heures de dyskinesies. Calculez le pourcentage. Si le patient a des dyskinesies durant la consultation, vous pouvez les lui signaler comme référence pour vous assurer que les patients et les aidants comprennent ce qu'ils sont en train d'évaluer. Vous pouvez aussi utiliser vos propres compétences d'interprétation pour représenter les mouvements dyskinétiques que vous avez vu précédemment chez le patient, ou leur montrer des mouvements dyskinétiques types vus sur d'autres patients. Excluez de cette question la dystonie douloureuse du matin et de la nuit.</p> <p><u>Instructions au patient [et à l'aidant]</u> : <i>Au cours de la semaine précédente, combien d'heures dormez vous habituellement sur une base quotidienne, en incluant le sommeil nocturne et la sieste diurne ? D'accord, si vous dormez ___ heures, vous êtes éveillé(e) ___ heures. Durant ces heures d'éveil, combien d'heures au total avez-vous de dandinement, de mouvements saccadiques ou avec secousses ? Ne comptez pas les périodes où vous avez des tremblements, qui est une secousse régulière d'arrière en avant, ou les périodes vous avez des crampes douloureuses au pied ou des spasmes tôt le matin, ou pendant la nuit. Je vous demanderai de m'en parler plus tard. Concentrez-vous seulement sur ces types de dandinement, de mouvements saccadiques ou avec secousses. Additionnez toutes les heures éveillées pendant la journée durant lesquelles ceux-ci surviennent habituellement. Combien d'heures ___ (utilisez ce nombre pour votre calcul).</i></p> <p>0 : Normal : Pas de dyskinesies.</p> <p>1 : Minime : ≤ 25% du temps éveillé dans la journée.</p> <p>2 : Léger : De 26% à 50% du temps éveillé dans la journée.</p> <p>3 : Modéré : 51 à 75 % du temps éveillé dans la journée.</p> <p>4 : Sévère : > 75 % du temps éveillé dans la journée.</p> <p style="text-align: right;">1 - Total des heures éveillées _____ 2 - Total des heures avec dyskinesies _____ 3 - % de dyskinesies = ((2/1)*100) : _____</p>	<input style="width: 30px; height: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/>

4.2 RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DES DYSKINESIES	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Déterminez le degré de retentissement que les dyskinesies ont sur la fonction quotidienne du patient en terme d'activités et d'interactions sociales. Utilisez la réponse du patient et de l'aidant à vos questions et vos propres observations pendant la visite en consultation pour arriver à la meilleure réponse.</p> <p><u>Instructions au patient [et à l'aidant]</u> : <i>Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des problèmes en faisant des choses ou en étant avec des gens lorsque ces mouvements saccadés apparaissent ? Vous ont-ils empêché de faire des choses ou d'être avec des gens ?</i></p> <p>0 : Normal : Pas de dyskinesies ou pas de retentissement des dyskinesies sur les activités et les interactions sociales.</p> <p>1 : Minime : Les dyskinesies retentissent sur quelques activités, mais le patient effectue habituellement toutes les activités et participe à toutes les interactions de la vie sociale pendant les périodes dyskinétiques.</p> <p>2 : Léger : Les dyskinesies retentissent sur beaucoup d'activités, mais le patient effectue habituellement toutes les activités et participe à toutes les interactions de la vie sociale pendant les périodes dyskinétiques.</p> <p>3 : Modéré : Les dyskinesies retentissent sur les activités au point que le patient ne peut effectuer habituellement certaines activités ou ne peut habituellement pas participer à certaines activités sociales pendant les épisodes dyskinétiques.</p> <p>4 : Sévère : Les dyskinesies retentissent sur la fonction au point que le patient ne peut effectuer la plupart des activités ou participer à la plupart des interactions sociales pendant les épisodes dyskinétiques.</p>	<input style="width: 30px; height: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/>

B- FLUCTUATIONS MOTRICES	SCORE
<p>4.3 DUREE DES PERIODES OFF</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Utilisez le nombre d'heures éveillées provenant de 4.1 et déterminez les heures passées en condition OFF. Calculez le pourcentage. Si le patient a un épisode OFF durant la consultation, vous pouvez vous appuyer sur cet état comme référence. Vous pouvez aussi utiliser votre connaissance du patient pour décrire une période OFF typique. De plus, vous pouvez aussi utiliser vos propres compétences d'interprétation pour représenter une période OFF déjà vue auparavant chez le patient, ou leur montrer la fonction OFF typique d'autres patients. Notez le nombre type d'heures OFF, car vous aurez besoin de ce nombre pour compléter le 4.6.</p> <p><u>Instructions au patient [et à l'aidant]</u> : Certains patients atteints de la maladie de Parkinson retirent un bon effet de leurs médicaments pendant les heures éveillées et nous appelons cela la période ON. D'autres patients prennent leurs médicaments mais ont encore quelques heures de baisse de régime, de période mauvaise, ralentie ou période de tremblement. Les médecins appellent ces mauvaises périodes, période OFF. Au cours de la semaine précédente, vous m'avez dit auparavant que vous êtes généralement éveillé ____ heures par jour. Durant ces heures éveillées, combien d'heures au total avez-vous habituellement ce type de baisse régime ou épisode OFF ____ (utilisez ce nombre pour vos calculs).</p> <p>0 : Normal : Pas de période OFF.</p> <p>1 : Minimale : ≤ 25% du temps éveillé dans la journée.</p> <p>2 : Léger : 26% à 50% du temps éveillé dans la journée.</p> <p>3 : Modéré : 51 à 75 % du temps éveillé dans la journée.</p> <p>4 : Sévère : > à 75 % du temps éveillé dans la journée.</p> <p style="text-align: right;">1 - Total des heures éveillées ____ 2 - Total des heures avec OFF ____ 3 - % de OFF = ((2/1)*100) : ____</p>	<input style="width: 30px; height: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/>

4.4 RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DES FLUCTUATIONS	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Déterminez le degré de retentissement que les fluctuations motrices ont sur le fonctionnement quotidien du patient en terme d'activités et d'interactions sociales. Cette question se concentre sur la différence entre l'état ON et l'état OFF. Si le patient n'a pas de période OFF, l'évaluation doit être 0, mais si les patients ont de très légères fluctuations, il est encore possible de coter 0 sur cet item s'il n'y a pas de retentissement sur leurs activités. Utilisez la réponse du patient et de l'aidant à votre question et votre propre observation pendant la visite en consultation pour arriver à la meilleure réponse.</p> <p><u>Instructions au patient [et à l'aidant]</u> : Réfléchissez à quel moment ces baisses de régime ou périodes OFF sont survenues au cours de la semaine précédente. Avez-vous habituellement plus de problème à faire les choses ou à être avec des gens par rapport au reste de la journée lorsque vous sentez que vos médicaments marchent bien ? Y-a-t-il certaines choses que vous faites habituellement pendant une bonne période, qui vous posent des problèmes ou que vous arrêtez de faire pendant une période de baisse de régime ?</p> <p>0 : Normal : Pas de fluctuation ou pas de retentissement des fluctuations sur l'accomplissement des activités ou des interactions sociales.</p> <p>1 : Minimale : Les fluctuations retentissent sur quelques activités, mais pendant la période OFF, le patient accomplit habituellement toutes les activités et participe à toutes les interactions sociales qui surviennent typiquement pendant la période ON.</p> <p>2 : Léger : Les fluctuations retentissent sur beaucoup d'activités, mais pendant la période OFF, le patient accomplit encore habituellement toutes les activités et participe à toutes les interactions sociales qui surviennent typiquement pendant la période ON.</p> <p>3 : Modéré : Les fluctuations retentissent sur la réalisation des activités pendant la période OFF au point que le patient n'accomplit habituellement pas certaines activités ou ne participe pas à certaines interactions sociales qui sont effectuées durant les périodes ON.</p> <p>4 : Sévère : Les fluctuations retentissent sur le fonctionnement au point que durant la période OFF le patient n'accomplit habituellement pas la plupart des activités, ni ne participe à la plupart des interactions sociales qui sont effectuées pendant les périodes ON.</p>	<input style="width: 30px; height: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/>

4.5 COMPLEXITE DES FLUCTUATIONS MOTRICES	SCORE
<p>Instructions à l'investigateur : Déterminez la prévisibilité habituelle des épisodes OFF, qu'ils soient dus à la dose, au moment de la journée, à la prise de nourriture ou à d'autres facteurs. Utilisez l'information fournie par le patient et les aidants et complétez avec vos propres observations. Vous demanderez si le patient peut s'attendre à ce qu'elles arrivent toujours à une période précise, survenant la plupart du temps à un moment particulier (dans ce cas là, vous évaluez d'avantage pour séparer minime de léger), ou à ce qu'elles arrivent quelquefois à un moment précis ou si elles sont totalement imprévisibles ? En réduisant le pourcentage, vous obtiendrez la réponse correcte.</p> <p>Instructions au patient [et à l'aidant] : Pour certains patients, les périodes mauvaises ou OFF arrivent à certains moments de la journée ou quand ils sont engagés dans des activités comme manger ou faire de l'exercice. Au cours de la semaine précédente, savez-vous habituellement quand vos périodes mauvaises vont survenir ? En d'autres mots, est-ce que vos baisses de régime apparaissent <u>toujours</u> à un moment donné ? Apparaissent-elles <u>le plus souvent</u> à un moment donné ? Apparaissent-elles <u>seulement quelquefois</u> à un moment donné ? Vos baisses de régime sont-elles <u>totalement imprévisibles</u> ?</p> <p>0 : Normal : Pas de fluctuation motrice.</p> <p>1 : Minime : Les périodes OFF sont prévisibles tout ou presque tout le temps (> à 75 %).</p> <p>2 : Léger : Les périodes OFF sont prévisibles la plupart du temps (51-75%).</p> <p>3 : Modéré : Les périodes OFF sont prévisibles quelquefois (26-50%).</p> <p>4 : Sévère : Les périodes OFF sont rarement prévisibles (≤ à 25 %).</p>	<input style="width: 40px; height: 40px;" type="text"/>

C- DYSTONIE OFF	SCORE
<p>4.6 DYSTONIE DOULOUREUSE EN ETAT OFF</p> <p>Instructions à l'investigateur : Pour les patients qui ont des fluctuations motrices, déterminez dans quelle proportion des épisodes OFF comprennent habituellement une dystonie douloureuse ? Vous avez déjà déterminé le nombre d'heures en période OFF (4.3). Parmi ces heures, déterminez combien d'entre-elles sont associées à une dystonie et calculez le pourcentage. S'il n'y a pas de période OFF, notez 0.</p> <p>Instructions au patient [et à l'aidant] : Dans une question que je vous ai posé(e) précédemment, vous dites avoir généralement ____ d'heures de période mauvaise ou de temps « OFF » quand votre maladie de Parkinson est mal contrôlée. Pendant ces périodes mauvaises ou OFF, avez-vous habituellement des crampes ou des spasmes douloureux ? Sur un total de ____ heures de cette période mauvaise, si vous ajoutez tous les moments de la journée durant lesquels ces crampes douloureuses apparaissent, combien d'heures cela ferait-il ?</p> <p>0 : Normal : Pas de dystonie ou PAS DE PERIODE OFF.</p> <p>1 : Minime : ≤ 25% du temps en état OFF.</p> <p>2 : Léger : 26% à 50% du temps en état OFF.</p> <p>3 : Modéré : 51 à 75 % du temps en état OFF.</p> <p>4 : Sévère : > à 75 % du temps en état OFF.</p> <p style="text-align: right;"> 1 - Total des heures OFF _____ 2 - Total des heures OFF avec dystonie _____ 3 - % de dystonie OFF = ((2/1)*100) : _____ </p>	<input style="width: 40px; height: 40px;" type="text"/>
<p>Résumé exposé au patient : A LIRE AU PATIENT.</p> <p>Ceci complète mon évaluation de votre maladie de Parkinson. J'ai conscience que les questions et les tâches ont pris plusieurs minutes, mais je voulais être complet et couvrir toutes les possibilités. En faisant cela, j'ai pu vous interroger sur des problèmes que vous n'avez jamais eu et j'ai pu en mentionner que vous ne développerez jamais. Tous les patients ne développent pas tous ces problèmes, mais parce qu'ils peuvent survenir, il est important de poser toutes les questions à chaque patient. Merci de votre temps et de votre attention en complétant cette échelle avec moi.</p>	

Annexe 2 : Echelle d'activité de la vie quotidienne Schwab et England

100 % : totalement indépendant. Est capable d'effectuer toutes les activités sans lenteur, difficulté ou gêne. Tout à fait normal, n'ayant conscience d'aucune difficulté.

90 % : complètement indépendant. Est capable d'effectuer toutes les activités avec un certain degré de lenteur, de difficulté, de gêne. Peut mettre deux fois plus de temps. Commence à avoir conscience de ses difficultés.

80 % : complètement indépendant dans la plupart des activités. Met deux fois plus de temps. Conscient de ses difficultés et de sa lenteur.

70% : pas complètement indépendant. Beaucoup de difficultés pour certaines activités. Trois ou quatre fois plus lent dans certaines d'entre elles. Peut passer une grande partie de la journée pour les activités de base.

60 % : partiellement dépendant. Peut effectuer un certain nombre d'activités, mais très lentement et avec beaucoup d'efforts, fait des erreurs : certaines activités sont impossibles.

50 % : est plus dépendant. Doit être aidé dans la moitié des activités, plus lent. Difficultés pour chaque chose.

40 % : très dépendant. Peut effectuer toutes les activités avec aide, mais peu d'entre elles seul.

30 % : effectue seul peu d'activités, avec effort, mais ne fait que les commencer seul. Plus d'aide est nécessaire.

20 % : ne fait rien seul. Peut légèrement aider pour certaines activités. Invalidités sévère.

10 % : totalement dépendant, ne peut aider en rien, complètement invalide.

0%: certaines fonctions végétatives telles que la déglutition, les fonctions urinaires et les fonctions intestinales sont altérées. Alité.

Annexe 3 : Stades de Hoehn et Yahr

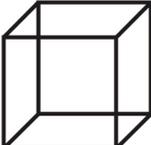
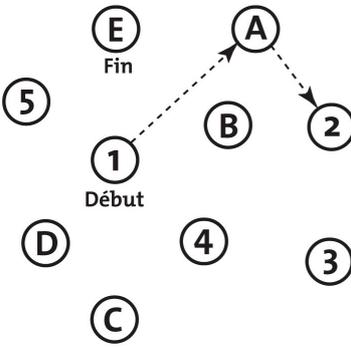
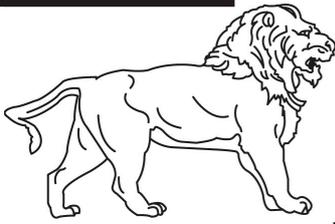
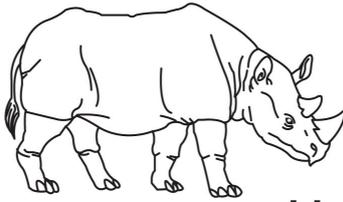
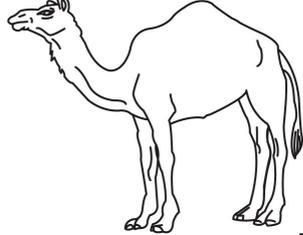
Stade 0	Pas de signes parkinsoniens
Stade I	Signes unilatéraux n'entraînant pas de handicap dans la vie quotidienne
Stade II	Signes à prédominance unilatérale entraînant un certain handicap
Stade III	Atteinte bilatérale avec une certaine instabilité posturale, malade autonome
Stade IV	Handicap sévère mais possibilité de marche, perte partielle de l'autonomie
Stade V	Malade en chaise roulante ou alité, n'est plus autonome

Annexe 4 : Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Version 7.1 **FRANÇAIS**

NOM :
Scolarité :
Sexe :

Date de naissance :
DATE :

VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF				Copier le cube	Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points)	POINTS			
		[]		[]		[] / 5			
DÉNOMINATION									
[]		[]		[]		___/3			
MÉMOIRE		Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Pas de point
		1 ^{er} essai							
		2 ^{ème} essai							
ATTENTION		Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.). Le patient doit la répéter. [] 2 1 8 5 4 Le patient doit la répéter à l'envers. [] 7 4 2						___/2	
Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB								___/1	
Soustraire série de 7 à partir de 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt								___/3	
LANGAGE		Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable. [] L'argument de l'avocat les a convaincus. []						___/2	
Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min [] ____ (N≥11 mots)								___/1	
ABSTRACTION		Similitude entre ex : banane - orange = fruit [] train - bicyclette [] montre - règle						___/2	
RAPPEL		Doit se souvenir des mots SANS INDICES [] [] [] [] [] []		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Points pour rappel SANS INDICES seulement
Optionnel		Indice de catégorie [] [] [] [] [] []							
		Indice choix multiples [] [] [] [] [] []							
ORIENTATION		[] Date	[] Mois	[] Année	[] Jour	[] Endroit	[] Ville	___/6	
© Z.Nasreddine MD		www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL		___/30	
Administré par : _____								Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans	

Annexe 5 : PDQ39 Questionnaire qualité de vie

A cause de votre MALADIE DE PARKINSON combien de fois avez-vous vécu les situations suivantes, au cours du mois précédent ?

		Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours ou ne peut jamais faire
1	Avez-vous eu des difficultés dans la pratique de vos loisirs ?					
2	Avez-vous eu des difficultés à vous occuper de votre maison : ménage, cuisine, bricolage, ...					
3	Avez-vous des difficultés à porter des sacs de provision ?					
4	Avez-vous eu des problèmes pour faire 1km à pied ?					
5	Avez-vous eu des problèmes pour faire 100m à pied ?					
6	Avez-vous eu des problèmes à vous déplacer chez vous aussi aisément que vous l'auriez souhaité ?					
7	Avez-vous eu des problèmes à vous déplacer dans les lieux publics ?					
8	Avez-vous eu besoin de quelqu'un pour vous accompagner quand vous sortez ?					
9	Avez-vous eu peur ou avez-vous été inquiet(e) à l'idée de tomber en public ?					
10	Avez-vous été confiné(e) chez vous plus que vous ne l'auriez souhaité ?					
11	Avez-vous eu des difficultés pour vous laver ?					
12	Avez-vous eu des difficultés pour vous habiller ?					
13	Avez-vous eu des difficultés pour boutonner vos vêtements ou pour lacer vos chaussures ?					

14	Avez-vous eu des difficultés pour écrire lisiblement ?					
15	Avez-vous eu des difficultés pour couper la nourriture ?					
16	Avez-vous eu des difficultés pour tenir un verre sans le renverser ?					
17	Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?					
18	Vous êtes-vous senti(e) isolé(e) et seul(e) ?					
19	Vous êtes-vous senti(e) au bord des larmes ou avez-vous pleuré ?					
20	Avez-vous ressenti(e) de la colère ou de l'amertume ?					
21	Vous êtes-vous senti(e) anxieux (se) ?					
22	Vous êtes-vous senti(e) inquiet(e) pour votre avenir ?					
23	Avez-vous ressenti(e) le besoin de dissimuler aux autres votre maladie de Parkinson ?					
24	Avez-vous évité des situations où vous deviez manger ou boire en public ?					
25	Vous êtes-vous senti(e) gêné(e) en public à cause de votre maladie de Parkinson ?					
26	Vous êtes-vous senti(e) inquiet(e) des réactions des autres à votre égard ?					
27	Avez-vous eu des problèmes dans vos relations avec vos proches ?					
28	Avez-vous manqué du soutien dont vous aviez besoin, de la part de votre époux(se) ou conjoint(e) (si pas de conjoint, cochez la case prévue à cet effet) ?					
29	Avez-vous manqué du soutien dont vous aviez besoin, de la part de votre famille ou de vos ami(e)s proches ?					
30	Vous êtes-vous endormi(e) dans la journée de façon inattendue ?					

31	Avez-vous des problèmes de concentration, par exemple en lisant ou en regardant la télévision ?					
32	Avez-vous senti(e) que votre mémoire était mauvaise ?					
33	Avez-vous fait de mauvais rêves ou eu des hallucinations ?					
34	Est-ce difficile pour parler ?					
35	Vous êtes vous senti(e) incapable de communiquer normalement avec les autres ?					
36	Vous êtes-vous senti(e) ignoré(e) par les autres ?					
37	Avez-vous eu mal ou avez-vous eu des douleurs dans les articulations ou dans le corps ?					
38	Avez-vous eu la sensation désagréable de chaud ou de froid ?					
	Score total					

RESUME

INTRODUCTION : L'infusion intrajéjunale de gel de lévodopa/carbidopa est indiquée chez les patients parkinsoniens présentant des fluctuations motrices et dyskinésies sévères répondant bien à la dopathérapie lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens oraux n'ont pas donné de résultats satisfaisants et que la stimulation cérébrale profonde et la pompe à apomorphine sont contre-indiquées, inefficaces ou mal tolérées. Ce traitement, efficace sur les complications motrices est proposé à Rouen depuis janvier 2020. Dans ce travail, nous avons mené une analyse descriptive de la prise en charge des patients traités par l'infusion intrajéjunale de lévodopa/carbidopa dans le Centre Expert Parkinson rouennais.

METHODES : Cette étude observationnelle prospectivo-rétrospective monocentrique concernait l'ensemble des patients parkinsoniens ayant une indication à la pose d'une pompe à DUODOPA pris en charge dans le Centre Expert Parkinson de Rouen entre janvier 2020 et janvier 2022. Les caractéristiques démographiques, de sévérité de la maladie, de qualité de vie, électromyographiques, biologiques, les indications, les ajustements et les effets indésirables du traitement ont été analysés.

RESULTATS : 15 patients ont été inclus. Tous présentaient une contre-indication à la stimulation cérébrale profonde ; 33,3% n'était pas éligible à la pompe à apomorphine tandis qu'elle était inefficace ou mal tolérés chez 53,3%. L'évaluation clinique réalisée à 3 mois révèle une réduction significative de la sévérité des complications motrices, i.e. diminution du score MDS-UPDRS partie IV de 5,53 points ainsi qu'une augmentation de la dose quotidienne d'équivalent dopa. La majorité des patients (93,3%) a expérimenté une complication : liée au matériel (73,3%), gastro-intestinales (66,7%) ou à la dopathérapie (60%). Le traitement a été totalement suspendu chez quatre patients au cours de la période de suivi.

CONCLUSION : L'infusion intrajéjunale de gel de lévodopa/carbidopa permet une amélioration clinique des fluctuations motrices et des dyskinésies des patients parkinsoniens au stade des complications motrices. Elle entraîne toutefois des effets secondaires importants qu'il importe de connaître et de prendre en charge au sein d'une équipe pluridisciplinaire.