

Université de Lille  
Faculté de pharmacie de Lille  
Année universitaire 2017-2018

**MEMOIRE  
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE**

**Soutenu publiquement le 22 juin 2018  
Par Mme Elodie Cuvelier**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990  
tient lieu de**

**THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Etat des lieux de l'utilisation de la DUODOPA<sup>®</sup>  
dans la clinique de neurologie du CHU de Lille :  
respecte-t-on le bon usage ?**

**Membres du jury :**

**Président :**

**Mr le Professeur Pascal ODOU**

Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien hospitalier  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Lille.  
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Assesseurs:**

**Mme le Docteur Fanny MOREAU**

Co-directrice de thèse  
Pharmacien - Praticien Hospitalier  
Institut de pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Mme le Docteur Eugénie MUTEZ**

Co-directrice de thèse  
Neurologue - Praticien Hospitalier  
Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON**

Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien hospitalier  
UFR de Pharmacie, Université de Picardie Jules Vernes  
Universitaire d'Amiens-Picardie



## Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Mme	LIMPA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

#### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

#### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

#### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

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

## REMERCIEMENTS

### **A Monsieur le Professeur Pascal Odou,**

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse et je vous prie de croire en mes sincères et respectueux remerciements. Merci également de m'avoir donné l'envie et de m'avoir permis de réaliser un cursus hospitalier associé à de la recherche. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et mon profond respect.

### **A Monsieur le Professeur Luc Defebvre,**

Je vous remercie de m'avoir permis de travailler sur ce sujet et d'avoir veillé à ce que tous les moyens physiques et matériels soient en ma possession pour réaliser ce travail. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

### **A Madame le Docteur Eugénie Mutez,**

Vous avez fait l'honneur de co-encadrer ce travail. Un grand merci pour votre implication, votre disponibilité et votre patience. Merci d'avoir été à l'écoute et de m'avoir conseillé dans mon travail, autant dans la thèse de pharmacie que dans la thèse de doctorat. Toujours dans la bonne humeur, j'ai beaucoup appris à vos côtés. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus sincères. Je suis très fière d'avoir pu travailler avec vous.

### **A Madame le Docteur Fanny Moreau,**

Vous m'avez fait également l'honneur de co-encadrer ce travail. Je vous remercie profondément pour l'accueil chaleureux que j'ai reçu à chaque fois que j'ai sollicité votre aide. Merci pour votre engouement pour le sujet, votre disponibilité, et vos encouragements. Grâce à vous, j'ai développé mon esprit critique et enrichi mes connaissances en pharmacologie et en pharmacie clinique. Je garderai un souvenir inoubliable de ce travail à vos côtés.

### **A Monsieur le Professeur Jean-Marc Chillon,**

Je vous remercie d'avoir participé au jugement de mon travail. Merci de me faire l'honneur de votre présence. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

### **A Monsieur le Professeur David Séguy,**

Je suis sensible à l'attention que vous portez à ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité. Votre expertise m'a permis d'approfondir mes connaissances sur les techniques de pose et sur l'évolution des pratiques de la DUODOPA<sup>®</sup>. Recevez ici toute ma gratitude.

### **A Madame le Docteur Claire Pinçon,**

Un grand merci pour votre aide, vos conseils, vos critiques et votre disponibilité en toutes circonstances. C'est une chance de pouvoir travailler dans une ambiance si agréable. Recevez ici toute ma reconnaissance.

### **A Sam**

Après ces huit années de vie commune, je te remercie infiniment d'avoir toujours été là pour moi, d'avoir été à l'écoute, et d'avoir toujours tout fait pour que je puisse réaliser au mieux mes études. Je ne te remercierai jamais assez !

### **A ma famille**

Merci à **Sylvia**, qui m'a toujours encouragée et qui a toujours été de très bon conseil. Je suis très chanceuse et très fière d'être ta sœur !

Merci à **Man**, qui m'a suggéré au lycée d'aller faire un stage en officine... Merci encore à toi et à **Hervé** de m'avoir fait confiance et de m'avoir soutenue dans mon parcours scolaire qui est presque terminé...

Merci à ma **grand-mère**, qui a toujours cru en moi !

Merci à toute ma famille, qui m'a permis d'évoluer et d'être ce que je suis aujourd'hui.

Merci à la **famille de Samuel**, toujours disponible et de bonne humeur en toutes circonstances !

### **A mes amis**

Merci à vous, d'avoir été là pour moi ou pour Sam quand j'étais absente :

Merci à **Seb**, **Anne-So**, **Jéré**, **Hélo** avec un H, **Le Mazingue** (y compris pour mes problèmes de mac et d'informatique à la PUI), **Margaux**, **Manu** et **Cha**.

Merci à vous tous et à ceux que je n'ai pas cité, avec qui j'ai passé de très bons moments et avec qui j'espère en passer bien d'autres !

**A tous les internes** de pharmacie ou de médecine que j'ai cotoyé et qui m'ont permis de faire de mon internat un souvenir inoubliable.

**Parce que l'on ne réussit jamais seul,  
je remercie infiniment toutes les personnes  
qui ont participé à ma formation,  
ainsi que toutes celles qui m'ont conseillée et encouragée  
pendant mon cursus.**

# **SOMMAIRE**

<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>12</b>
<i>I.1.</i>	<i>L'utilisation de la dopamine et son métabolisme dans la maladie de Parkinson</i>	<i>13</i>
<i>I.2.</i>	<i>Traitement de la pathologie motrice non fluctuante</i>	<i>14</i>
	La L-DOPA associée à un inhibiteur de la dopa décarboxylase (IDDC)	15
	Les agonistes dopaminergiques	15
	Les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B ou IMAO-B	16
	Le trihexyphénidyle	16
<i>I.3.</i>	<i>Traitement des troubles non-moteurs de la maladie</i>	<i>16</i>
	Prise en charge des troubles digestifs	16
	Prise en charge des troubles neuropsychiques	17
	Prise en charge des autres troubles dysautonomiques	17
<i>I.4.</i>	<i>Traitement de la pathologie motrice fluctuante</i>	<i>18</i>
	Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase ou COMT	18
	Amantadine	18
	Apomorphine en stylo	19
	Stimulation dopaminergique continue	19
	La pompe à apomorphine en administration continue par voie sous-cutanée	19
	La stimulation cérébrale profonde	19
	DUODOPA® : la L-DOPA par voie gastro-duodénale	20
<i>I.5.</i>	<i>La DUODOPA® : recommandations</i>	<i>20</i>
<b>II.</b>	<b>OBJECTIF</b>	<b>22</b>
<b>III.</b>	<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>23</b>
<i>III.1.</i>	<i>Etude au sein du CHU de Lille</i>	<i>23</i>
<i>III.2.</i>	<i>Droits des patients</i>	<i>23</i>
<i>III.3.</i>	<i>Critère d'inclusion et mode de recueil</i>	<i>23</i>
<i>III.4.</i>	<i>Critère d'exclusion</i>	<i>23</i>
<i>III.5.</i>	<i>Données récoltées</i>	<i>23</i>
	Critères épidémiologiques	23
	Critères de l'objectif principal	24
	L'indication de la pose et sa ligne thérapeutique au sein de la prise en charge globale	24
	La posologie efficace de DUODOPA®	24
	Critères de l'objectif secondaire	25
	Les thérapeutiques associées à la DUODOPA®	25
	La procédure de pose	25
	Les complications liées à la pose de DUODOPA®	25
	Les causes de l'arrêt de cette prise en charge thérapeutique	25
<i>III.6.</i>	<i>Statistiques</i>	<i>25</i>

<b>IV. RESULTATS</b>	<b>27</b>
<i>IV.1. La DUODOPA® est utilisée dans la maladie de Parkinson et dans l'atrophie multi-systématisée de type Parkinson</i>	<i>27</i>
<i>IV.2. La DUODOPA® est utilisée en dernière intention dans la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée de type P</i>	<i>28</i>
<i>IV.3. La posologie efficace de DUODOPA®</i>	<i>29</i>
<i>IV.4. L'évolution des thérapies associées à la DUODOPA®</i>	<i>31</i>
<i>IV.5. Le test par la sonde naso-jéjunale et la procédure de pose de la sonde gastro-duodénale</i>	<i>34</i>
<i>IV.6. Les complications liées à la pose de DUODOPA®</i>	<i>36</i>
<i>IV.7. La prise en charge des neuropathies et le dépistage des déficits sanguins en vitamines</i>	<i>38</i>
<i>IV.8. Les causes de l'arrêt de la L-DOPA par voie entérale</i>	<i>41</i>
<b>V. DISCUSSION</b>	<b>42</b>
<b>VI. CONCLUSION</b>	<b>49</b>
<b>VII. LISTE DES ABBREVIATIONS</b>	<b>50</b>
<b>VIII. REFERENCES</b>	<b>51</b>
<b>IX. ANNEXES</b>	<b>55</b>

## **TABLE DES FIGURES**

Figure 1 : Représentation du mode d'action des traitements antiparkinsoniens .....	13
Figure 2 : Métabolisme de la dopamine, dépendante de la vitamine B12, B9, B6 et de l'homocystéine .....	14
Figure 3 : Schéma de la prise en charge initiale des troubles moteurs de la maladie de Parkinson.....	14
Figure 4 : Représentation de la prise en charge des fluctuations motrices de la maladie de Parkinson.....	18
Figure 5 : Représentation schématique d'une sonde de DUODOPA® .....	20
Figure 6 : Détermination de la dose en équivalent L-DOPA entérale à prescrire. ....	21
Figure 7 : Evolution de la pathologie et âge des patients MP et AMS-P lors de l'initiation de la DUODOPA® .....	27
Figure 8 : Représentation de la DUODOPA® dans la prise en charge thérapeutique.....	28
Figure 9 : Evolution de la pathologie selon la ligne thérapeutique de la DUODOPA® .....	29
Figure 10 : Posologies efficaces de DUODOPA® chez les patients parkinsoniens neurostimulés .....	30
Figure 11 : Impact de l'évolution de la pathologie, de la ligne thérapeutique et de la pathologie sur l'administration nocturne de la DUODOPA® .....	31
Figure 12 : Evolution des traitements antiparkinsoniens après initiation de la DUODOPA® .....	32
Figure 13 : Classes thérapeutiques utilisées contre les troubles non-moteurs des patients sous DUODOPA® .....	33
Figure 14 : Impact des benzodiazépines sur l'évolution des doses de L-DOPA.....	34
Figure 15 : Evolution du type de sonde gastro-duodénale posé lors de l'initiation par la DUODOPA® .....	35
Figure 16 : Impact de la durée d'administration de la DUODOPA®, de la nutrition entérale, du poids et de l'évolution de la pathologie sur le nombre de complications .....	38
Figure 17 : Schéma récapitulatif la prise en charge des neuropathies et des déficits sanguins vitaminiques avant et après la mise en place de la DUODOPA® .....	39
Figure 18 : Impact d'un déficit vitaminique B6, B9, B12 et/ou d'une hyperhomocystéinémie sur la survenue de neuropathie .....	40

## **TABLE DES TABLEAUX**

Tableau I : Agonistes dopaminergiques disponibles en France en 2018 .....	15
Tableau II : Agonistes dopaminergiques disponibles en France en 2018.....	16
Tableau III : Posologies efficaces de DUODOPA® et déviation de dose selon les posologies recommandées par le fabricant .....	30
Tableau IIV : Etiologies justifiant l'arrêt de la pompe à apomorphine lors de l'initiation de la DUODOPA® .....	32

## **TABLE DES ANNEXES**

Annexe 1 : Etude du Centre Régional de Pharmacovigilance sur la cause iatrogène de la DUODOPA® sur les complications dentaires.....	55
---	----

## I. INTRODUCTION

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente dans le monde après la maladie d'Alzheimer. Plus de 150000 personnes sont atteints par cette maladie en France et plus de 6 millions de personnes à travers le monde [1].

Son diagnostic repose sur la triade parkinsonienne, qui regroupe les troubles moteurs caractéristiques de la maladie : une bradykinésie caractérisée par une lenteur dans l'exécution des mouvements, une rigidité, et un tremblement au repos. L'apparition de ces signes cliniques est associée à une perte de plus de 50% des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée.

Ainsi le traitement antiparkinsonien a pour but principal de compenser ce déficit cérébral en dopamine [2]. La posologie optimale du traitement est atteinte lorsque l'apport en dopamine permet de suppléer totalement ce déficit. Toutefois une posologie trop élevée va entraîner une saturation des capacités de stockage de la dopamine, un excès de dopamine dans l'espace synaptique et un surdosage. D'autre part, cette réponse thérapeutique évolue au cours de la maladie. En effet, avec la progression de la pathologie, les capacités de stockage en dopamine exogène et la sensibilité des récepteurs dopaminergiques diminuent. Les effets thérapeutiques deviennent dépendants des concentrations plasmatiques, la marge thérapeutique est plus étroite et des fluctuations motrices peuvent survenir. Ces fluctuations sont composées d'une alternance de périodes « on », sensation de bien-être où le traitement permet d'atteindre des concentrations cérébrales suffisantes en dopamine, et des périodes « off », correspondant à la résurgence de symptômes parkinsoniens tels que des blocages liés à un apport cérébral insuffisant en dopamine. De plus, des dyskinésies, correspondant à des mouvements anormaux involontaires, peuvent apparaître lorsque la concentration cérébrale en dopamine est supra ou infra-thérapeutique [3].

Associés à ces fluctuations motrices, des troubles non-moteurs apparaissent plus ou moins rapidement au cours de la maladie et altèrent la qualité de vie des patients. En effet, les sujets parkinsoniens peuvent présenter des troubles dysautonomiques (tels qu'une hypotension artérielle, des troubles urinaires et une constipation), des douleurs, une asthénie, des troubles du sommeil, un syndrome anxio-dépressif et une démence. Ces troubles non-moteurs impliquent les voies sérotoninergiques, adrénnergiques et cholinergiques, et répondent peu au traitement antiparkinsonien. Ainsi d'autres traitements symptomatiques sont associés afin d'améliorer la qualité de vie des malades.

## I.1. L'utilisation de la dopamine et son métabolisme dans la maladie de Parkinson

Les troubles moteurs sont améliorés par la prescription de médicaments visant à pallier le déficit dopaminergique au niveau cérébral.

La dopamine ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique (BHE) et ne peut donc être utilisée en l'état à des fins thérapeutiques. Ainsi différents traitements antiparkinsoniens, qui traversent la BHE, ont été développés. Ils agissent en mimant l'action de la dopamine ou en diminuant sa dégradation. Différentes classes thérapeutiques sont disponibles à ce jour : la lévodopa ou L-DOPA qui est un précurseur dopaminergique, les agonistes des récepteurs dopaminergiques, et les inhibiteurs du catabolisme de la dopamine (Figure 1).

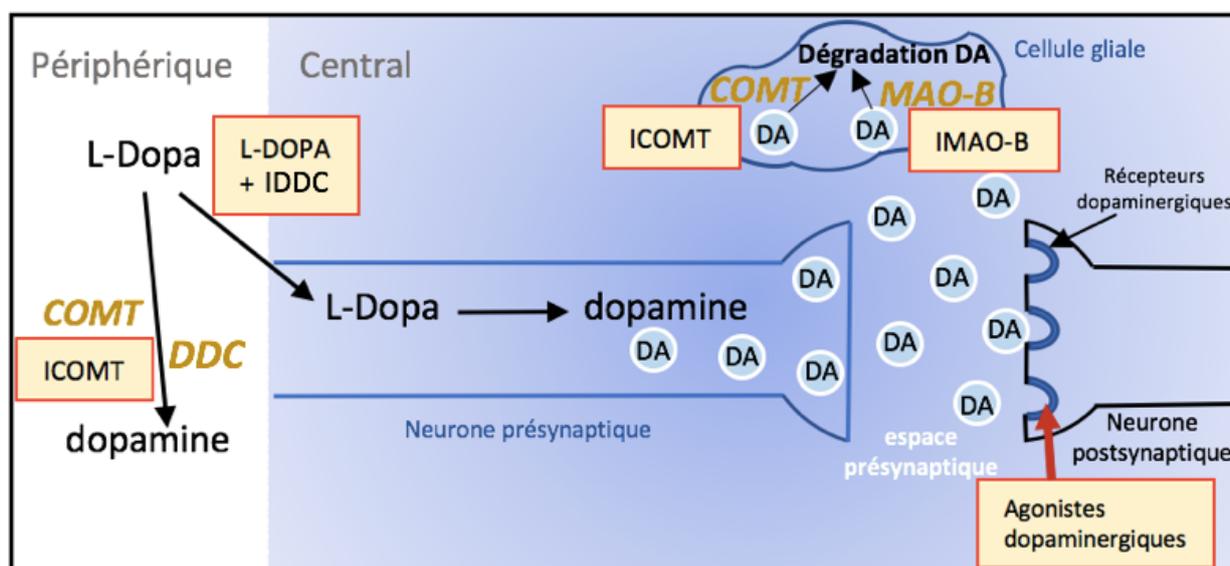


Figure 1 : Représentation du mode d'action des traitements antiparkinsoniens. IDDC = inhibiteur de la dopa-décarboxylase ; ICOMT = inhibiteur de la catéchol-O-méthyl transférase ; IMAO-B = inhibiteur de la monoamine oxydase de type B ; DA = dopamine.

Le principal traitement utilisé est la L-DOPA. C'est un précurseur de la dopamine qui, après avoir franchi la BHE, est métabolisé en dopamine au niveau cérébral et permet de compenser le déficit. La L-DOPA est transformée en dopamine par l'intermédiaire des vitamines B6, B9, B12 et de l'homocystéine (Figure 2). Ces vitamines jouent un rôle central dans cette métabolisation et leurs taux sanguins semblent dérégulés chez les sujets atteints de la maladie de Parkinson. En effet, des études suggèrent qu'une posologie élevée en L-DOPA entraînerait une augmentation du taux d'homocystéine et une diminution de la concentration plasmatique en vitamine B9. De plus, une malabsorption digestive diminuerait les concentrations des vitamines B12, vitamines nécessaires pour le métabolisme de l'homocystéine [4].

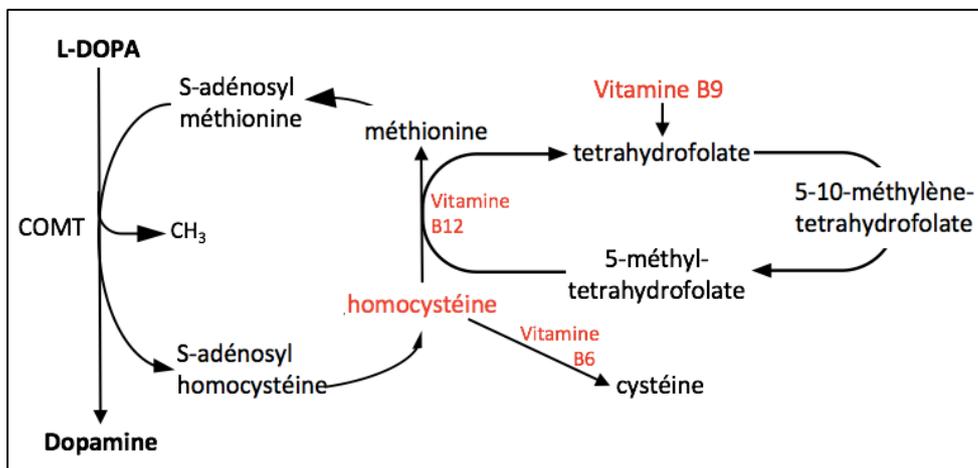


Figure 2 : Métabolisme de la dopamine, dépendante de la vitamine B12, B9, B6 et de l'homocystéine. COMT = catéchol-O-méthyltransférase.

D'autre part, ces vitamines ont d'autres rôles majeurs. En effet, la diminution sanguine des vitamines B6, B9, B12 et l'hyperhomocystéinémie peuvent entraîner des neuropathies, des troubles cognitifs et une neurodégénérescence [5-7]. Ainsi un suivi régulier des concentrations plasmatiques de ces vitamines doit être réalisé chez les patients parkinsoniens, et une supplémentation doit être mise en place en cas de déficit vitaminique.

## I.2. Traitement de la pathologie motrice non fluctuante

La figure 3 représente la prise en charge initiale de la maladie de Parkinson selon les recommandations du Vidal de 2018.

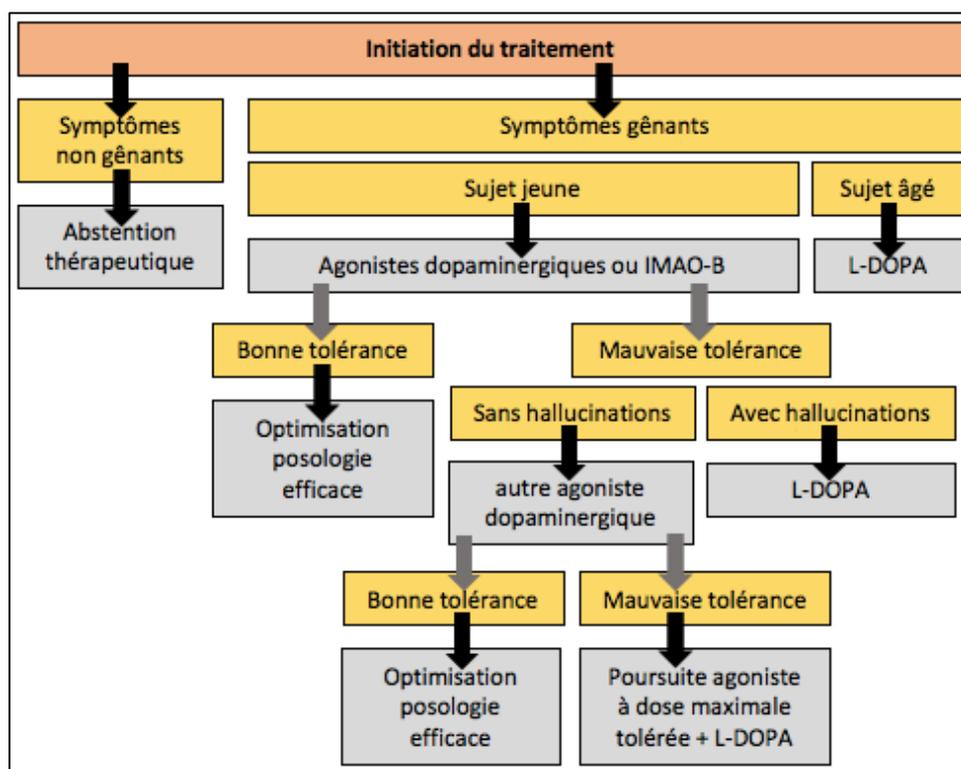


Figure 3 : Schéma de la prise en charge initiale des troubles moteurs de la maladie de Parkinson, issu des recommandations eVidal de 2018.

## La L-DOPA associée à un inhibiteur de la dopa décarboxylase (IDDC)

Le précurseur de la dopamine est toujours associé à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase afin d'empêcher la métabolisation de la L-DOPA en dopamine dans les tissus périphériques. Ce traitement permet d'éviter les effets indésirables à type de nausées et d'hypotension orthostatique, et d'augmenter la quantité de L-DOPA susceptible de traverser la BHE. Deux IDDC sont disponibles sur le marché français : la carbidopa et le benzéraside, constituant respectivement les spécialités Sinemet<sup>®</sup> et Modopar<sup>®</sup>. Aucune différence d'efficacité et de tolérance n'est observée entre ces deux principes actifs. C'est le traitement antiparkinsonien le plus efficace sur les troubles moteurs. Cependant, après 10 années de traitement, 80% des patients présentent des effets indésirables moteurs invalidants, à type de dyskinésies et d'effet on-off. Ce traitement est utilisé d'emblée chez le sujet âgé de plus de 70 ans, et chez le sujet plus jeune en cas d'intolérance ou d'échec aux agonistes dopaminergiques.

## Les agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques stimulent les récepteurs dopaminergiques D2 post-synaptiques, qui sont les principaux récepteurs présents au niveau striatal. Ils sont utilisés chez le sujet parkinsonien jeune. En effet, ce traitement présente des avantages par rapport à la L-DOPA : les effets indésirables moteurs tels que les fluctuations motrices et les dyskinésies apparaissent plus tardivement. Néanmoins, des effets indésirables psycho-comportementaux sont fréquents et peuvent limiter leur utilisation. Le tableau I présente les agonistes dopaminergiques disponibles en France à ce jour.

Tableau I : Agonistes dopaminergiques disponibles en France en 2018

DCI	Nom de spécialité	Spécificité
<b>bromocriptine</b>	<b>Parlodel<sup>®</sup></b>	Dérivé de l'ergot de seigle, il est peu utilisé car il entraîne des effets indésirables cardiaques tels que des valvulopathies
<b>ropinirole</b>	<b>Requip<sup>®</sup></b>	Disponible <i>per os</i> en libération standard et en libération prolongée (LP)
<b>pramiprexole</b>	<b>Oprymea<sup>®</sup>, Sifrol<sup>®</sup></b>	
<b>piribédil</b>	<b>Trivastal<sup>®</sup></b>	Disponible <i>per os</i> en libération standard et LP, et par voie injectable
<b>rotigotine</b>	<b>Neupro<sup>®</sup></b>	Existe sous forme patch sur 24 heures

## Les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B ou IMAO-B

Les IMAO-B sont des inhibiteurs irréversibles de la monoamine oxydase de type B, enzyme dégradant 80% de la dopamine. Ce traitement augmente la biodisponibilité de la dopamine cérébrale. Les deux IMAO-B disponibles sur le marché français sont présentés dans le tableau II.

Tableau II : Agonistes dopaminergiques disponibles en France en 2018.

DCI	Nom de spécialité	Spécificité
<b>sélégiline</b>	<b>Deprenyl<sup>®</sup></b>	Sa structure chimique est proche de la méthamphétamine, ce qui entraîne différents effets indésirables tels qu'une tachycardie et des troubles du sommeil. Son utilisation est limitée.
<b>rasagiline</b>	<b>Azilect<sup>®</sup></b>	N'a pas d'activité sympathomimétique

Des études suggèrent un bénéfice potentiel de l'utilisation précoce de la rasagiline sur le cours évolutif de la maladie [8;9]. Elle peut être prescrite en monothérapie ou en association avec de la L-DOPA.

## Le trihexyphénidyle

Cet anticholinergique a une action majeure sur les tremblements de la maladie. Sa prescription est restreinte aux formes tremblantes car il présente de nombreux effets indésirables neurologiques et dysautonomiques tels qu'une confusion, un trouble de la mémoire, une constipation, une sécheresse buccale et une dysurie. Il est commercialisé sous le nom de spécialité Artane<sup>®</sup>.

## **I.3. Traitement des troubles non-moteurs de la maladie**

### Prise en charge des troubles digestifs

Un ralentissement digestif et une constipation apparaissent fréquemment et rapidement au cours de la maladie. Dans la majorité des cas, les règles hygiéno-diététiques sont insuffisantes, et plusieurs classes de laxatifs sont prescrites.

De plus, afin de lutter contre les vomissements iatrogènes liés à la stimulation du système dopaminergique périphérique, la dompéridone est le seul neuroleptique antiémétique autorisé car cet antagoniste dopaminergique traverse peu la barrière hémato-encéphalique.

### Prise en charge des troubles neuropsychiques

Tout d'abord, près de la moitié des patients parkinsoniens présentent des troubles dépressifs. Ils peuvent survenir rapidement, avant les troubles moteurs caractéristiques de la maladie. Le traitement par agoniste dopaminergique peut être efficace sur ces troubles au début de la maladie. Puis, les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine (ISRS) ou la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) peuvent être utilisés.

Secondairement, avec l'évolution de la pathologie, des hallucinations peuvent apparaître. Elles ne peuvent être traitées par les neuroleptiques classiques car ce sont des antagonistes des récepteurs dopaminergiques et ont donc une action opposée à celle des traitements antiparkinsoniens. Cette association médicamenteuse est contre-indiquée. Le seul neuroleptique atypique autorisé est la clozapine, car il agit sur les récepteurs dopaminergiques D4, peu impliqués dans la synapse dopaminergique du système nigro-strié. Cependant, un risque fréquent d'agranulocytose suscite une surveillance obligatoire et régulière de la formulation sanguine tout au long du traitement. Si cette complication apparaît, la clozapine doit être arrêtée et la quétiapine peut être utilisée en seconde intention hors AMM [10].

Enfin, chez le sujet parkinsonien, le risque de démence est multiplié d'un facteur 2 à 6 par rapport à un sujet sain de même âge. Sa prévalence augmente avec le temps : elle est de 30% à 10 ans d'évolution et atteint 80% à 20 ans. Des études ont démontré une perte de neurones cholinergiques et une diminution importante de l'activité de l'acétylcholine transférase, enzyme principale de synthèse de l'acétylcholine, dans le cortex des patients atteints d'une démence parkinsonienne. Ainsi la classe des anticholinestérasiques peut être utilisée à des doses progressives afin de limiter la dégradation de l'acétylcholine. La rivastigmine Exelon<sup>®</sup> est le seul anticholinestérasique ayant l'AMM dans cette indication.

### Prise en charge des autres troubles dysautonomiques

Parmi les troubles dysautonomiques, les patients parkinsoniens peuvent développer une hypotension artérielle. Lorsque les règles hygiéno-diététiques et le port de bas de contention deviennent insuffisants, la dompéridone, la fludrocortisone ou la midodrine peuvent être utilisées.

Avec l'évolution de la pathologie, des troubles urinaires peuvent se manifester telles qu'une pollakiurie nocturne et des impériosités mictionnelles. Ces troubles sont atténués par les antispasmodiques urinaires. Le chlorure de trospium, la solifénacine et la fésotérodine peuvent être prescrits dans cette indication.

## I.4. Traitement de la pathologie motrice fluctuante

Les recommandations thérapeutiques des fluctuations motrices de la maladie de Parkinson est présentée dans la figure 4 selon les recommandations du Vidal de 2018.

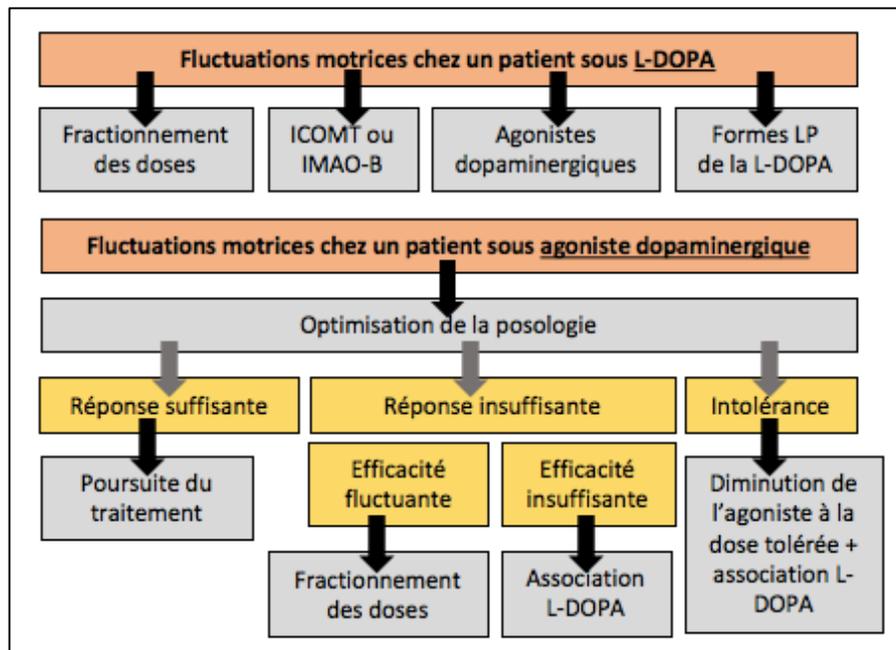


Figure 4 : Représentation de la prise en charge des fluctuations motrices de la maladie de Parkinson, données issues des recommandations eVidal de 2018.

### Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase ou ICOMT

La catéchol-O-méthyltransférase métabolise 20% de la dopamine cérébrale. Ce traitement permet de limiter le catabolisme dopaminergique et de maintenir les concentrations cérébrales en dopamine. Il est prescrit en association avec la L-DOPA lors de l'apparition de fluctuations motrices. En France, l'entacapone est le principe actif commercialisé sous le nom de spécialité Comtan<sup>®</sup>. La spécialité Stalevo<sup>®</sup> est composée de l'association L-DOPA, carbidopa et entacapone, et permet d'améliorer l'observance en diminuant le nombre de prises médicamenteuses.

### Amantadine

Son mécanisme d'action est encore peu connu à ce jour. Cet antiviral est un antagoniste des récepteurs NMDA qui module les taux de glutamate, et aurait une action sur les dyskinésies. Ce traitement est prescrit lorsque les dyskinésies sont gênantes pour le malade. Il est commercialisé sous la spécialité Mantadix<sup>®</sup>.

### Apomorphine en stylo

L'apomorphine est un agoniste des récepteurs dopaminergiques D1 et D2, qui sont les deux sous-types de récepteurs dopaminergiques dérégulés dans la maladie de Parkinson. Ce traitement agit sur les blocages résistants au traitement antiparkinsonien par voie orale. Cette forme stylo permet des injections autonomes par voie sous-cutanée, à la demande, lors des phases « off » de la maladie.

### Stimulation dopaminergique continue

Lorsque des fluctuations motrices importantes perdurent malgré l'association de thérapies présentées précédemment, une stimulation dopaminergique continue peut être envisagée. Ce sont des techniques invasives permettant une amélioration des symptômes moteurs, une réduction du nombre de traitement *per os* et une amélioration de la qualité de vie des patients.

#### *La pompe à apomorphine en administration continue par voie sous-cutanée*

L'apport continu d'apomorphine est utilisé lorsque l'emploi répété du stylo reste inefficace. En effet, cette thérapeutique permet de stabiliser les concentrations et les effets de l'agoniste dopaminergique dans le temps. C'est le traitement de stimulation dopaminergique continue le moins invasif. Une seringue contenant la solution est actionnée par une pompe portable programmable. Lors de la mise en place du traitement en milieu hospitalier, le patient est formé à la technique d'injection ce qui lui permet d'être autonome pour l'utilisation de cette pompe. Néanmoins, des complications peuvent survenir telles qu'une intolérance psycho-comportementale et des nodules sous-cutanés.

#### *La stimulation cérébrale profonde*

La neurostimulation est utilisée chez les jeunes patients atteints de complications motrices. De manière générale, une stimulation bilatérale des noyaux sub-thalamiques est réalisée, permettant notamment d'améliorer les dyskinésies. Par repérage électrophysiologique de la cible, une stimulation à haute fréquence (130 Hz) est plus souvent réalisée, permettant de synchroniser une population neuronale. Cependant, de nombreux critères doivent être requis pour cette prise en charge : un âge jeune (< 70 ans), une dopasensibilité de plus de 50%, une absence de démence, de troubles psychocomportementaux, et d'autres pathologies évolutives.

## DUODOPA® : la L-DOPA par voie gastro-duodénale

Un gel de L-DOPA est administré en perfusion continue par voie entérale à l'aide d'une gastrostomie percutanée endoscopique ou GPE. Cette thérapie permet de limiter les périodes off et les dyskinésies en court-circuitant la vidange gastrique fluctuante [11]. Le traitement par DUODOPA® est utilisé en dernière intention dans les stades avancés de la maladie de Parkinson. En effet, il est indiqué chez les patients qui présentent des fluctuations motrices sévères malgré l'association de traitements antiparkinsoniens et qui répondent à la L-DOPA (sensibilité >30%). Ces patients sont non éligibles, intolérants ou insuffisamment stabilisés par les autres traitements de stimulation dopaminergique continue. La pose de GPE permet également d'associer une nutrition entérale afin de limiter une perte de poids importante et un risque de dénutrition. Les psychoses et les pathologies empêchant le geste chirurgical (troubles sévères de l'hémostase, péritonite, pancréatite aiguë, anomalie de la paroi gastrique) contre-indiquent l'utilisation de cette thérapeutique.

### I.5. La DUODOPA® : recommandations

Un millilitre de gel de DUODOPA® contient 20 mg de L-DOPA et 5 mg de carbidopa [12].

Avant la prise en charge chirurgicale, un test par sonde naso-jéjunale peut être réalisé afin de s'assurer de l'efficacité de la L-DOPA par voie entérale. Si ce test est un succès, ce gel sera alors administré par l'intermédiaire d'une pompe portable et d'une sonde gastro-duodénale (Figure 5).

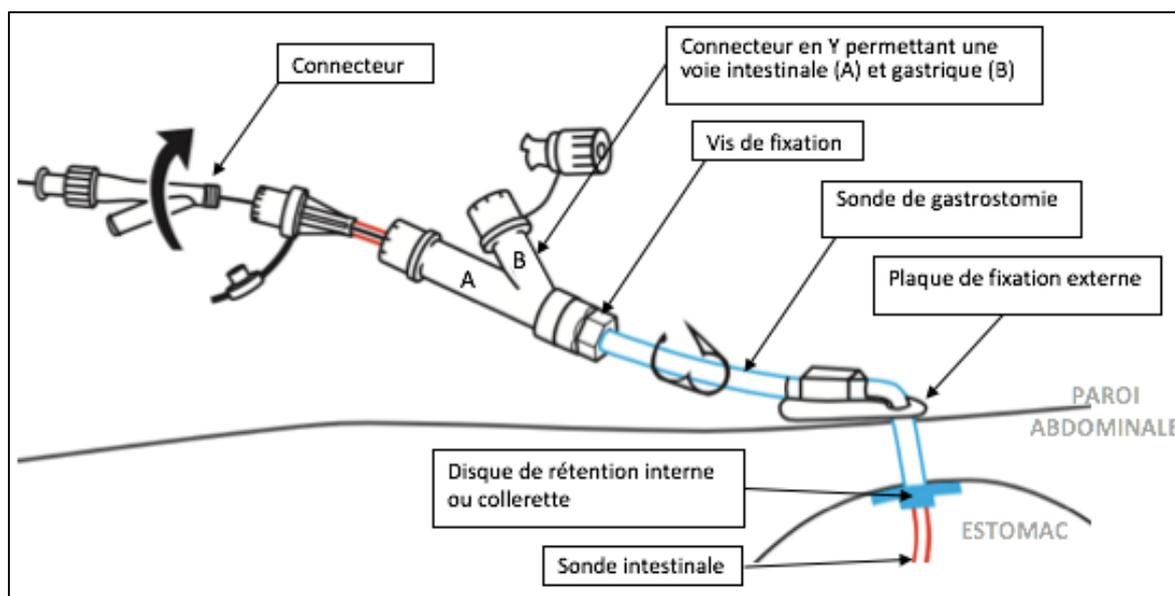


Figure 5 : Représentation schématique d'une sonde de DUODOPA®. Schéma issu de la notice d'utilisation Abbvie™ J pour sonde intestinale.

La sonde gastro-duodénale est posée par trans-illumination ou gastrostomie. Le laboratoire fabriquant la DUODOPA® recommande l'utilisation de la sonde mono-lumière FREKA® et la sonde bi-lumière BOSTON®, devenues ABBVIE® en 2014. Les sondes bi-lumières sont préconisées par le fabricant car elles permettent l'administration concomitante de nutrition entérale.

La posologie est personnalisée afin d'obtenir une réponse clinique optimale. Trois doses sont calculées : la dose matinale, la dose d'entretien administrée sur 10 à 24h, et le bolus pouvant être utilisé plusieurs fois par jour en cas de blocage. La dose matinale et la dose journalière sont calculées en considérant les traitements antiparkinsoniens prescrits le matin et la journée selon la méthode de calcul recommandée par le fabricant (Figure 6) [13].

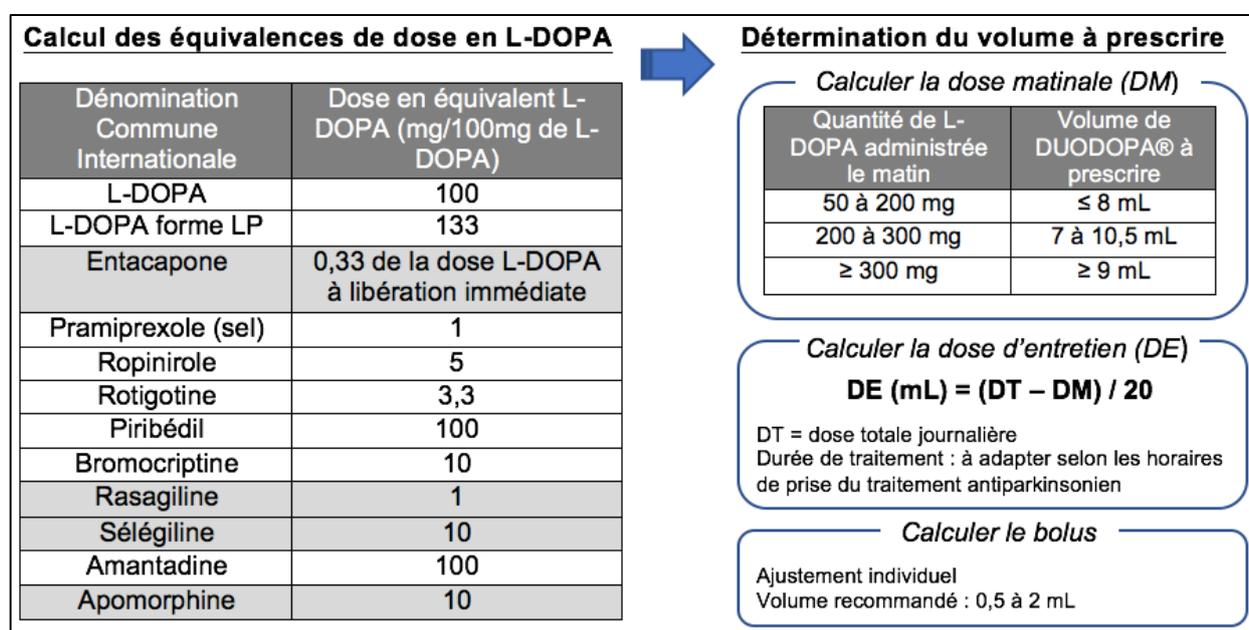


Figure 6 : Détermination de la dose en équivalent L-DOPA entérale à prescrire.

## II. OBJECTIF

L'objectif principal de ce travail est de réaliser un état des lieux de l'utilisation de la DUODOPA<sup>®</sup> au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille, par l'analyse de l'indication et de la posologie prescrite, afin de déterminer si la clinique de neurologie du CHU respecte le bon usage de cette thérapeutique.

Puis, l'objectif secondaire est d'analyser la prise en charge associée, les procédures de pose et les complications liées à l'utilisation de la DUODOPA<sup>®</sup>.

## **III. MATERIELS ET METHODES**

### **III.1. Etude au sein du CHU de Lille**

Cette étude rétrospective monocentrique est réalisée au sein du CHU de Lille, qui possède un centre expert Parkinson. Ce centre coordonne la prise en charge de la pathologie au niveau régional et soigne également les cas les plus complexes. C'est pourquoi, l'initiation et le suivi des patients sous DUODOPA<sup>®</sup> dans la région Nord-Pas de Calais sont principalement réalisés au CHU de Lille.

### **III.2. Droits des patients**

Une déclaration de la consultation des données a été effectuée informatiquement auprès du CNIL du CHU de Lille, sous la référence de dossier DEC16-350.

### **III.3. Critère d'inclusion et mode de recueil**

Les identités des patients ont été obtenues à partir d'un fichier regroupant tous les patients traités par DUODOPA<sup>®</sup> au CHU de Lille. Puis les dossiers patients informatisés ont été consultés en utilisant le logiciel d'aide à la prescription Sillage<sup>®</sup>, à partir des documents issus des différentes consultations et hospitalisations réalisées avant mars 2018.

Les données ont été codées et saisies dans un tableau Excel protégé (Microsoft, *Paris*).

### **III.4. Critère d'exclusion**

Tout d'abord, les patients parkinsoniens qui n'ont pas bénéficié de la pose de la sonde gastro-duodénale au CHU de Lille ont été exclus.

De plus, un suivi après cette pose de plus de 3 mois était nécessaire pour évaluer les complications. Le recueil de données étant réalisé jusqu'en mars 2018, toutes les poses de DUODOPA<sup>®</sup> effectuées après novembre 2017 ont été exclues.

### **III.5. Données récoltées**

#### Critères épidémiologiques

Différentes caractéristiques ont été reportées telles que le sexe, l'âge du patient lors du diagnostic, lors de l'apparition des premières fluctuations motrices et lors de la pose de la sonde DUODOPA<sup>®</sup>. Ces résultats ont permis de calculer le délai entre le diagnostic et l'apparition des premières fluctuations motrices, et le délai entre le diagnostic et la pose de sonde gastro-duodénale.

### Critères de l'objectif principal

#### *L'indication de la pose et sa ligne thérapeutique au sein de la prise en charge globale*

Le type de pathologie traité par la L-DOPA par voie entérale a été répertorié. De plus, en fonction des traitements de stimulation dopaminergique continue utilisés avant la DUODOPA<sup>®</sup>, la ligne thérapeutique a été déterminée :

- le traitement sera considéré de première ligne si uniquement un traitement *per os* a été prescrit avant la pose de DUODOPA<sup>®</sup>
- le traitement sera de deuxième ligne si le patient a reçu un traitement *per os* et une stimulation cérébrale profonde ou une administration continue d'apomorphine avant la pose de DUODOPA<sup>®</sup>
- le traitement sera de troisième ligne si le patient a reçu un traitement *per os*, une stimulation cérébrale profonde et une administration continue d'apomorphine avant la pose de DUODOPA<sup>®</sup>

#### *La posologie efficace de DUODOPA<sup>®</sup>*

Le patient est suivi régulièrement pendant les premiers mois de la thérapie afin d'optimiser la posologie de la DUODOPA<sup>®</sup>. Dans notre étude, la posologie efficace correspond à la posologie prescrite 3 mois après la pose de la sonde gastro-duodénale, car à cette date, tous les patients ont bénéficié d'au moins une consultation avec réévaluation de la posologie.

Après avoir calculé les doses de DUODOPA<sup>®</sup> recommandées selon la figure 6, une déviation de dose a été calculée en tenant compte de la dose efficace prescrite chez le patient à 3 mois.

Concernant la dose matinale, une déviation de dose est considérée lorsque le volume efficace n'est pas dans les normes recommandées selon l'abaque de référence.

Puis, un volume divergent de plus ou moins 10% du volume recommandé a été considéré comme une déviation de dose pour la dose d'entretien.

Enfin, pour le bolus, une déviation de dose est estimée lorsque le volume prescrit n'était pas dans la norme recommandée (entre 0,5 et 2 mL).

L'administration nocturne a été analysée mais n'a pas été prise en compte dans le calcul de la déviation de dose, afin de respecter les recommandations du fabricant.

## Critères de l'objectif secondaire

### *Les thérapeutiques associées à la DUODOPA®*

Dans un premier temps, l'évolution des traitements antiparkinsoniens suite à l'initiation de la DUODOPA® a été analysée.

Puis l'association de la DUODOPA® à une nutrition entérale a été recherchée, ainsi que les traitements visant les symptômes non-moteurs de la maladie, répertoriés par classe thérapeutique.

### *La procédure de pose*

La pose d'une sonde naso-jéjunale et la réussite de ce test ont été recherchées dans les dossiers patients.

Puis, lors de la pose de la sonde gastro-duodénale, les types de pose et de sonde utilisés ont été notifiés, ainsi que la réussite de cette prise en charge chirurgicale. Egalement, l'évolution de la prise en charge (changement de sonde, mise en place d'un bouton) a été analysée.

### *Les complications liées à la pose de DUODOPA®*

Toutes les complications liées à la pose de DUODOPA® annoncées dans les dossiers patients ont été répertoriées en différentes catégories : les complications locales, générales et digestives, les complications secondaires au dispositif médical et au patient.

Un focus a été réalisé sur le dépistage des déficits vitaminiques et la recherche de neuropathie chez ces patients par :

- la réalisation d'électromyogramme (EMG)
- le dosage sanguin des vitamines B6, B9, B12 et de l'homocystéine
- les protocoles de supplémentation vitaminique mis en place

### *Les causes de l'arrêt de cette prise en charge thérapeutique*

Lorsque la DUODOPA® a été suspendue avant mars 2018, la cause, la posologie de la L-DOPA à l'arrêt et le traitement substitutif mis en place ont été recherchés.

## **III.6. Statistiques**

Les résultats quantitatifs sont présentés par la médiane et les quartiles Q1 et Q3, et les résultats qualitatifs en ratio et pourcentage.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel Prism® version 7.

L'effectif de certains groupes étant inférieur à 10 patients, des tests non paramétriques ont été réalisés.

Concernant les tests statistiques, un test de corrélation de Spearman a été réalisé pour étudier deux variables continues. Le test de Fisher a permis de déterminer si une différence significative existait entre une variable qualitative et une variable quantitative. Les tests de Mann et Whitney et de Kruskal-Wallis ont été utilisés pour étudier les différences entre deux ou plus de deux groupes présentant une variable continue. Les résultats sont statistiquement significatifs si la plus-value est inférieure à 0,05.

## IV. RESULTATS

De 2004 à novembre 2017, 69 patients traités par DUODOPA<sup>®</sup> ont été suivis au CHU de Lille. Un patient a été exclu car la thérapie a été débutée au CHU d'Amiens. Parmi les 68 patients étudiés, le ratio homme/femme est de 1,9, avec 45 hommes et 23 femmes traités.

### IV.1. La DUODOPA<sup>®</sup> est utilisée dans la maladie de Parkinson et dans l'atrophie multi-systématisée de type Parkinson

La DUODOPA<sup>®</sup> a été débutée chez 61 (90%) patients atteints de la maladie de Parkinson (MP) et 7 (10%) patients atteints d'atrophie multi-systématisée de type Parkinson ou AMS-P. Pour ces deux groupes, les patients présentaient des fluctuations motrices sévères malgré l'association de traitements antiparkinsoniens, et étaient sensibles à la L-DOPA.

Respectivement, pour la maladie de Parkinson et l'AMS de type P, le diagnostic a été réalisé à un âge moyen de 52 [45 ;57] ans et de 57 [49 ;59] ans. Puis, les fluctuations motrices sont apparues à 58 [50 ;65] et 60 [51 ;64] ans. Le délai moyen entre le diagnostic et l'apparition des premières fluctuations motrices est de 6 [3 ;9] et 4 [3 ;5] ans. Enfin, le traitement par DUODOPA<sup>®</sup> a été débuté 15 [11 ;18,5] et 7 [6 ;8] ans après le diagnostic chez les patients MP et AMS-P.

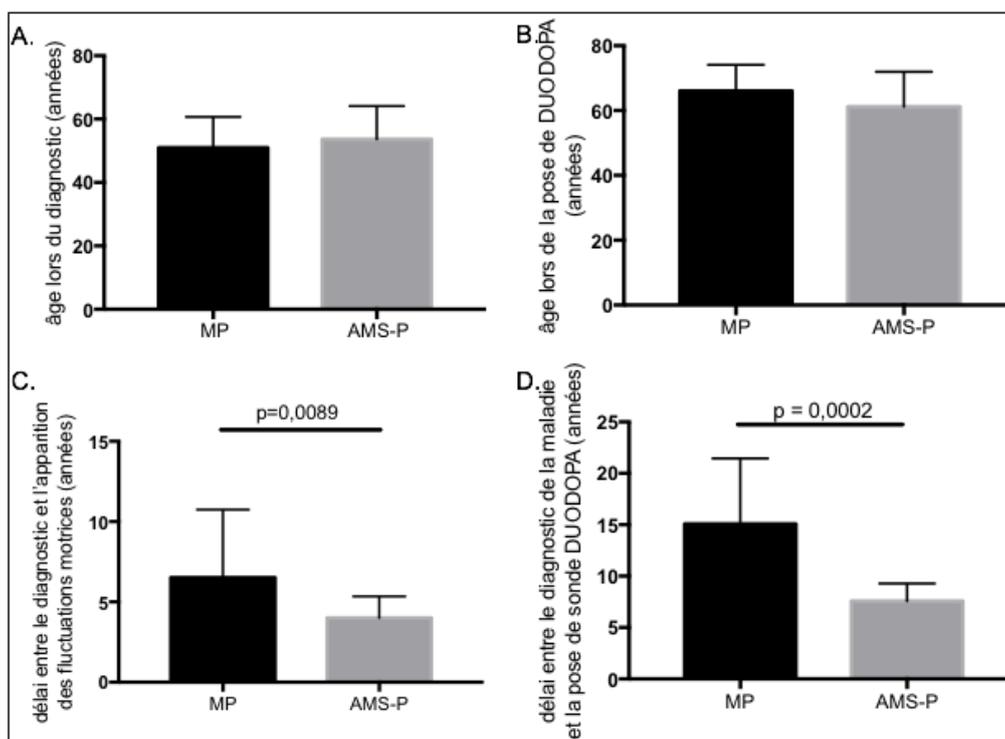


Figure 7 : Evolution de la pathologie et âge des patients MP et AMS-P lors de l'initiation de la DUODOPA<sup>®</sup>. Test de Mann-Whitney.

Alors que l'âge du diagnostic et de la pose de la sonde gastro-duodénale sont similaires entre les groupes (Figure 7A et 7B), les patients du groupe AMS-P présentent des fluctuations motrices plus rapidement après le diagnostic. Cette évolution engendre un délai plus court entre le diagnostic de la maladie et la pose de sonde gastro-duodénale chez ces patients.

## IV.2. La DUODOPA<sup>®</sup> est utilisée en dernière intention dans la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée de type P

La majorité des parkinsoniens soit 37 patients (60% des cas) ont bénéficié d'une pose de DUODOPA<sup>®</sup> en première ligne. D'autre part, cette thérapeutique est utilisée en deuxième ligne chez 6 (10%) patients parkinsoniens neurostimulés, et chez 15 (25%) patients traités auparavant par une pompe à apomorphine. Pour la majorité de ces cas, la DUODOPA<sup>®</sup> a été débutée car la neurostimulation et/ou l'administration continue d'apomorphine étaient contre-indiquées (Figure 8). Enfin, le traitement de troisième ligne concernait 3 patients soit 5% de la population parkinsonienne étudiée.

Concernant le groupe AMS-P, la DUODOPA<sup>®</sup> est utilisée en première ligne chez 3 (43%) patients. Et le traitement était de deuxième ligne pour les autres patients (soit 4 (57%) patients), après une pose de pompe à apomorphine (Figure 8). La stimulation cérébrale profonde n'étant pas indiquée dans cette pathologie, la DUODOPA<sup>®</sup> ne pouvait être utilisée en troisième ligne de traitement dopaminergique continu.

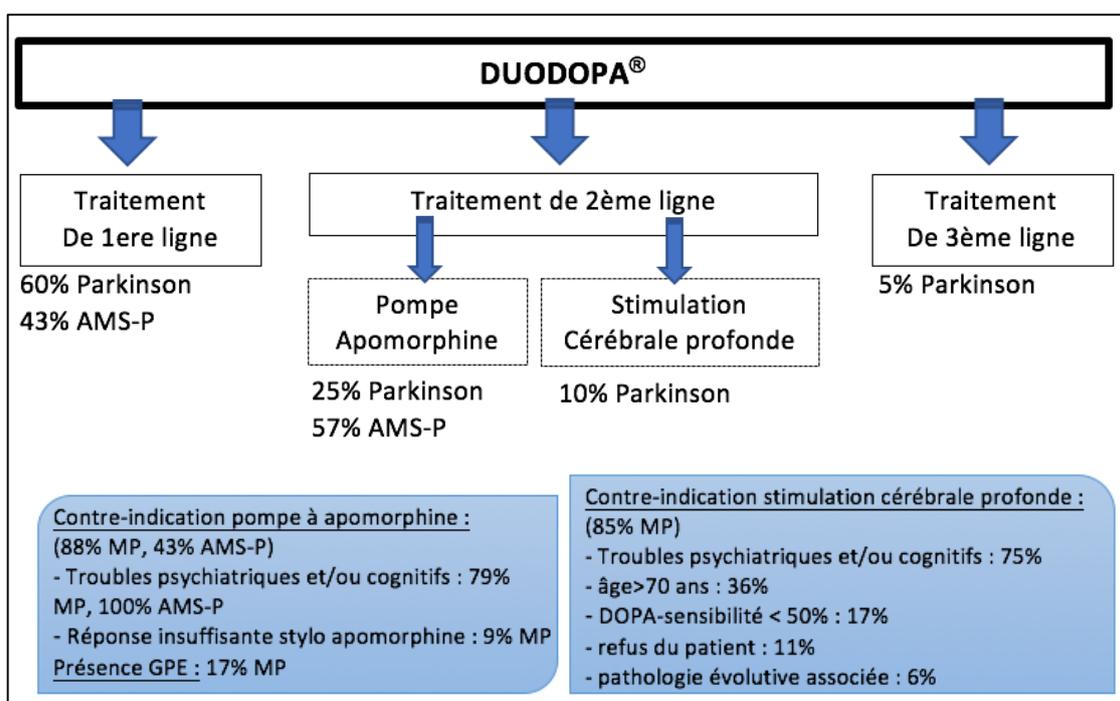


Figure 8 : Représentation de la DUODOPA<sup>®</sup> dans la prise en charge thérapeutique.

Des liens ont été recherchés entre la ligne thérapeutique de la DUODOPA<sup>®</sup> et l'évolution de la pathologie. Les différences significatives observées concernent les patients parkinsoniens neurostimulés traités en deuxième ligne par la DUODOPA<sup>®</sup>. Ces patients présentent les signes moteurs de la maladie et des fluctuations motrices plus rapidement que les patients traités par DUODOPA<sup>®</sup> en première ligne (âge diagnostic : 38 [23,5 ;47] vs 55 [47 ;61] ans ; âge fluctuations : 47 [42 ; 52] vs 62 [54 ;66] ans) (Figure 9A). Cependant, le délai entre le diagnostic et la pose de la sonde gastro-duodénale est plus important chez ces patients neurostimulés (délai : 26 [15 ;30,5] vs 13 [8 ;16] ans) (Figure 9B) et aucune différence d'âge lors de la pose de la DUODOPA<sup>®</sup> n'est observée entre les groupes (Figure 9C).

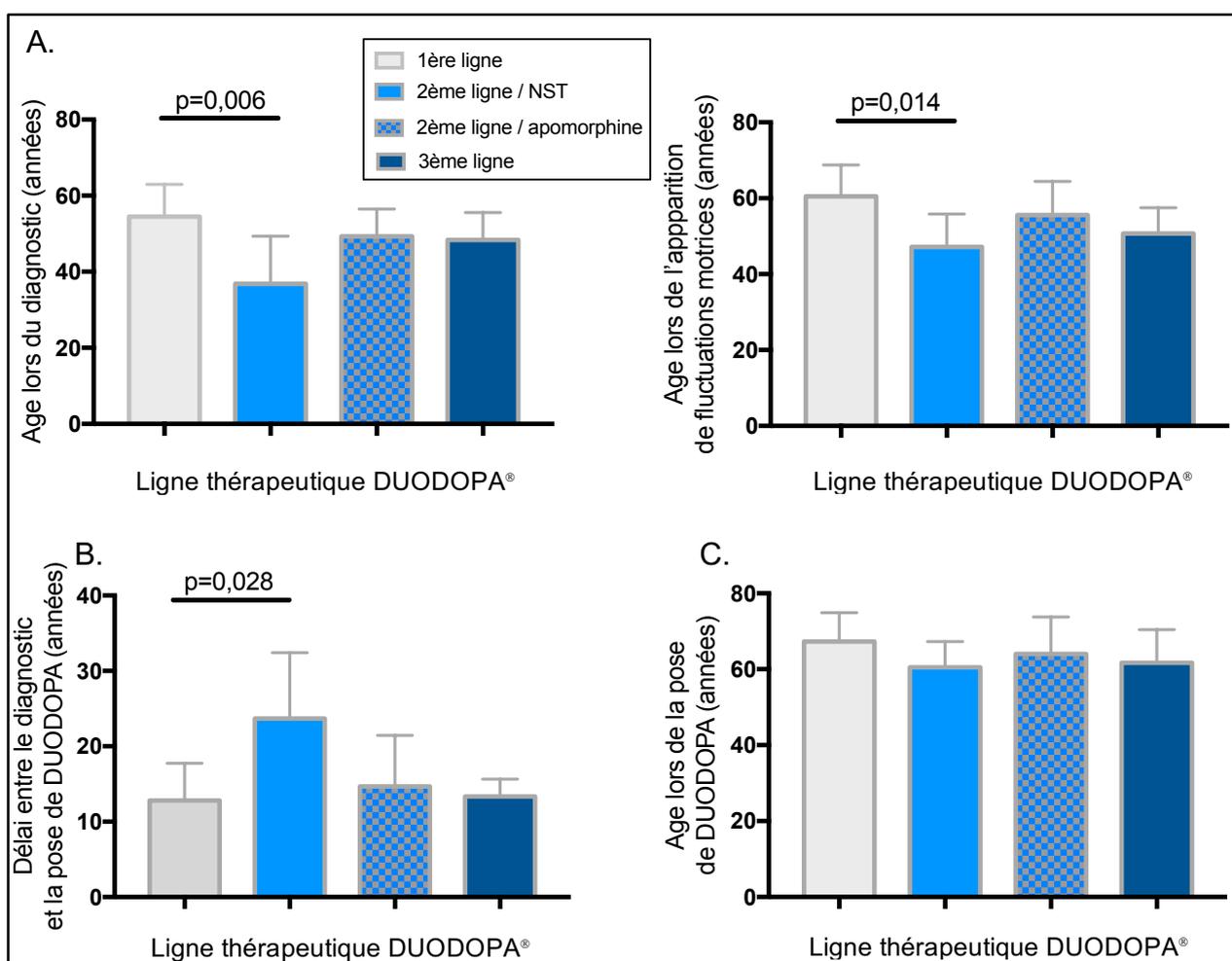


Figure 9 : Evolution de la pathologie selon la ligne thérapeutique de la DUODOPA<sup>®</sup>. Test de Kruskal-Wallis. NST = neurostimulation des noyaux sub-thalamiques.

### IV.3. La posologie efficace de DUODOPA<sup>®</sup>

L'équivalent moyen de la dose journalière en L-DOPA est similaire entre les groupes, atteignant 1358 [1342 ; 1375] mg pour les patients du groupe MP, et 1368 [1332 ; 1378] mg pour les patients du groupe AMS-P.

Les doses matinales, d'entretien et les bolus moyens efficaces sont présentés dans le tableau III. Les déviations de dose présentées dans le tableau III sont similaires entre les groupes MP et AMS-P, et ne sont pas significativement différentes des doses calculées lors de l'initiation du traitement par voie entérale.

Tableau III : Posologies efficaces de DUODOPA® et déviation de dose selon les posologies recommandées par le fabricant. Test Mann-Whitney.

	Posologie moyenne		Déviation de dose	
	Groupe MP	Groupe AMS-P	Groupe MP	Groupe AMS-P
Dose matinale (mL)	6 [5 ; 8]	7 [5 ; 13]	1 [1 ; 1]	1 [1 ; 1,2]
Dose d'entretien moyenne sur 24 heures (mL et mL/h)	58 [37 ; 75] mL 4 [2,6 ; 5,2] mL/h	60 [44 ; 107] mL 4 [2,5 ; 8,9] mL/h	1 [0,6 ; 1,3]	1 [0,7 ; 1,8]
Bolus (mL)	2 [1 ; 3]	2 [1 ; 3]	1 [1 ; 1,5]	1 [1 ; 1,5]

Dans le groupe MP, une étude des doses efficaces a été réalisée chez les patients bénéficiant d'une stimulation cérébrale profonde.

La dose d'entretien tend à être plus faible pour les patients neurostimulés que pour le groupe contrôle (33,6 [27,9 ; 65] mL vs 60,1 [44,6 ; 84,7] mL) (Figure 10).

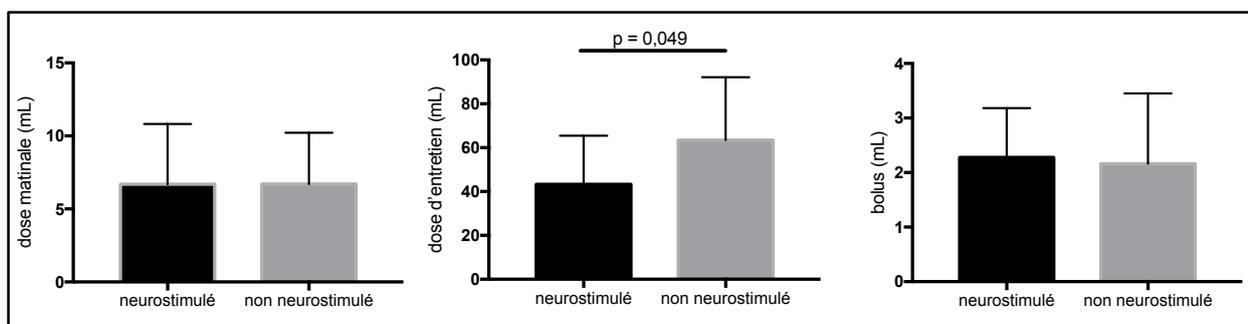


Figure 10 : Posologies efficaces de DUODOPA® chez les patients parkinsoniens neurostimulés. Test de Mann-Whitney.

Concernant la durée d'administration de la dose d'entretien, la DUODOPA® était prescrite uniquement en phase diurne dans la majorité des cas (49 cas étudiés soit 75% des malades), avec une durée journalière moyenne de 12,9 heures.

Une administration nocturne a été réalisée dès l'initiation du traitement pour 8 parkinsoniens et 1 AMS-P. Et une administration sur 24 heures a été réalisée plus tard, à la suite d'une réévaluation de la thérapeutique, pour 4 patients parkinsoniens et 2 patients AMS-P.

Peu de paramètres influencent l'administration nocturne de DUODOPA®. En effet, l'âge du diagnostic et des premières fluctuations motrices n'ont significativement pas d'impact (Figure 11A), ainsi que la prescription antérieure de stimulation dopaminergique continue (Figure 11B). Cependant, un impact de la pathologie est observé : le groupe AMS-P a une administration nocturne (43%) significativement plus importante que le groupe MP (22%) (Figure 11C).

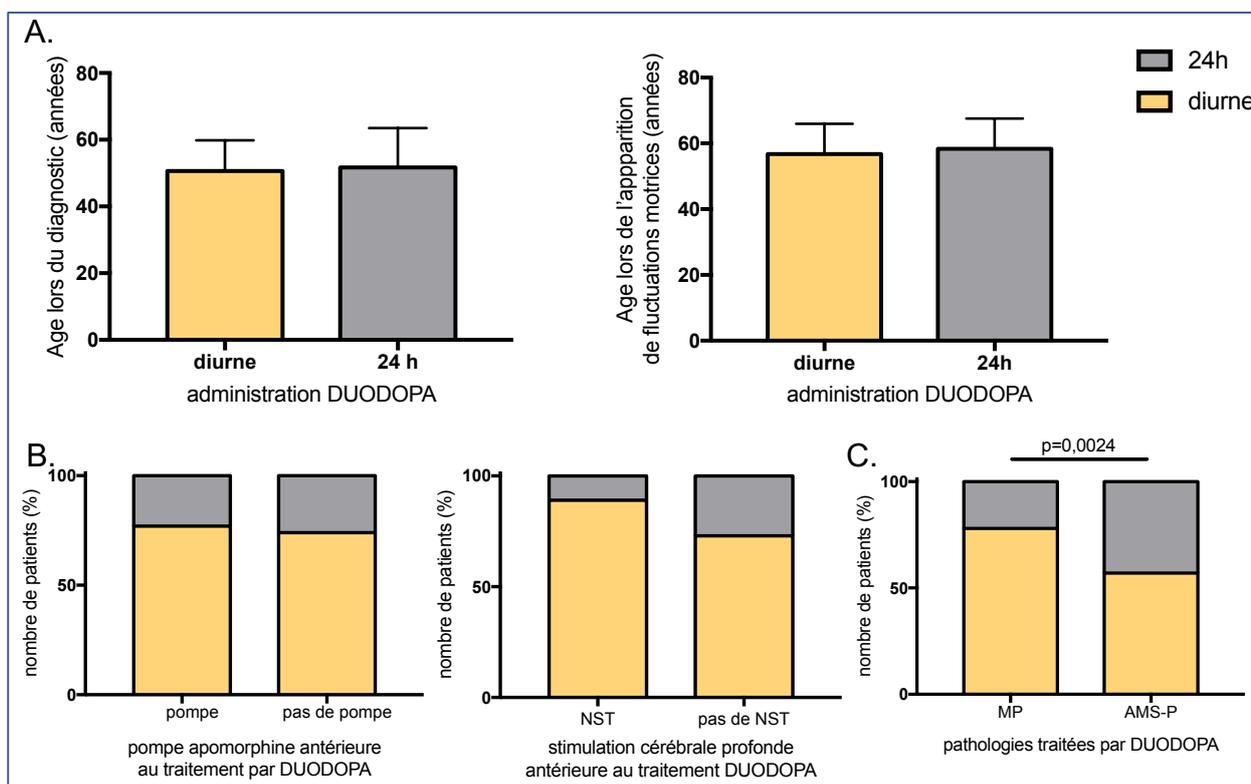


Figure 11 : Impact de l'évolution de la pathologie, de la ligne thérapeutique et de la pathologie sur l'administration nocturne de la DUODOPA®. Test de Mann-Whitney (A) ; test de Fisher (B,C).

#### IV.4. L'évolution des thérapies associées à la DUODOPA®

Avant l'initiation de la DUODOPA®, toutes les classes médicamenteuses antiparkinsoniennes ont été prescrites selon les fréquences suivantes :

- l'association L-DOPA et IDDC était prescrite chez tous les patients de l'étude
- un ICOMT était associé chez 29 (47,5%) patients MP et 5 (71%) patients AMS-P
- l'IMAO-B et l'amantadine sont co-prescrits à la même fréquence chez les deux groupes : 13 (21%) patients MP et 2 (28,5%) patients AMS-P
- les agonistes dopaminergiques sont utilisés chez 5 (8%) patients du groupe MP et 1 (14%) patient du groupe AMS-P
- le stylo à apomorphine est prescrit uniquement dans le groupe MP (3 patients soit 5% des cas).

Une diminution significative du nombre de traitements antiparkinsoniens est observée pour les 2 groupes de patients (Figure 12 ; test de Wilcoxon,  $p=0,031$ ). De plus, 9 (16%) patients parkinsoniens et 1 (14%) patient AMS-P n'avaient plus aucun traitement antiparkinsonien associé suite à l'instauration de la DUODOPA®.

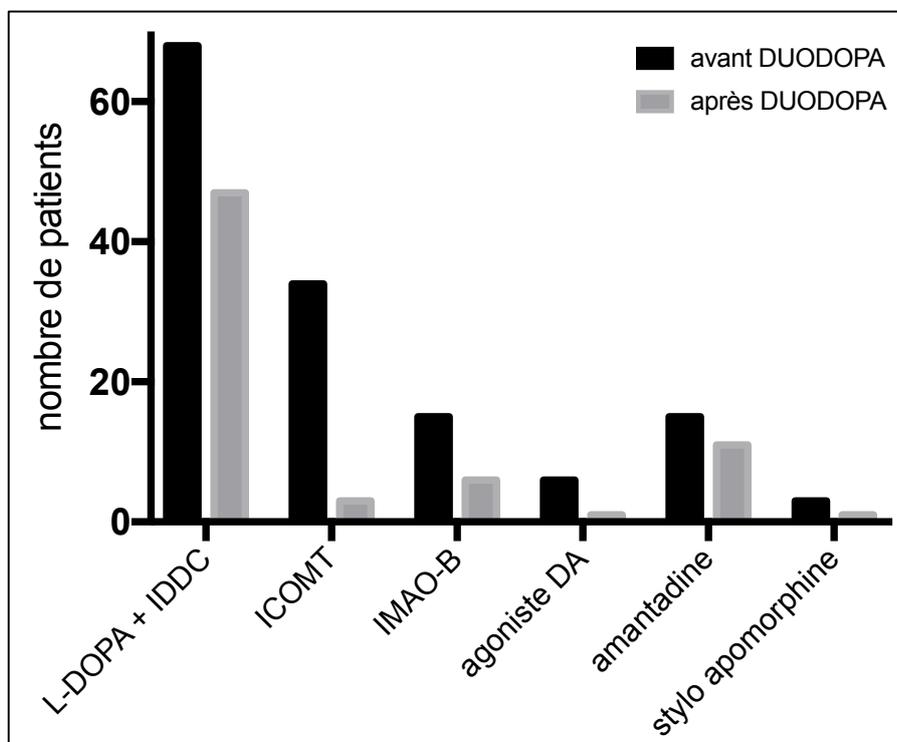


Figure 12 : Evolution des traitements antiparkinsoniens après initiation de la DUODOPA®.

Secondairement, l'évolution des thérapeutiques de stimulation dopaminergique continue a été analysée. Sur les 9 patients parkinsoniens neurostimulés, 6 (67%) ont poursuivi ce traitement après initiation de la DUODOPA®. Les autres patients (33%) ont arrêté ce traitement à cause d'une infection du matériel. De plus, aucun patient de l'étude n'a poursuivi le traitement par pompe à apomorphine pour les raisons énumérées dans le tableau IV.

Tableau IV : Etiologies justifiant l'arrêt de la pompe à apomorphine lors de l'initiation de la DUODOPA®.

Causes de l'arrêt du traitement continu d'apomorphine	Groupe MP	Groupe AMS-P
Intolérance psychique	11 (61%)	3 (75%)
Inefficacité du traitement liée à l'évolution de la pathologie	4 (22%)	1 (25%)
Intolérance cutanée	5 (28%)	0%
Intolérance (toux)	1 (5,6%)	0%

Puis, les traitements associés à la DUODOPA<sup>®</sup> visant les troubles non-moteurs de la maladie ont été étudiés (Figure 13).

Cinq classes thérapeutiques représentent plus de 10% des traitements utilisés contre ces troubles non-moteurs dans notre étude : les benzodiazépines (16% de ces traitements), les anti-dépresseurs (15%), les laxatifs (11%), les neuroleptiques atypiques (11%) et la dompéridone (10%).

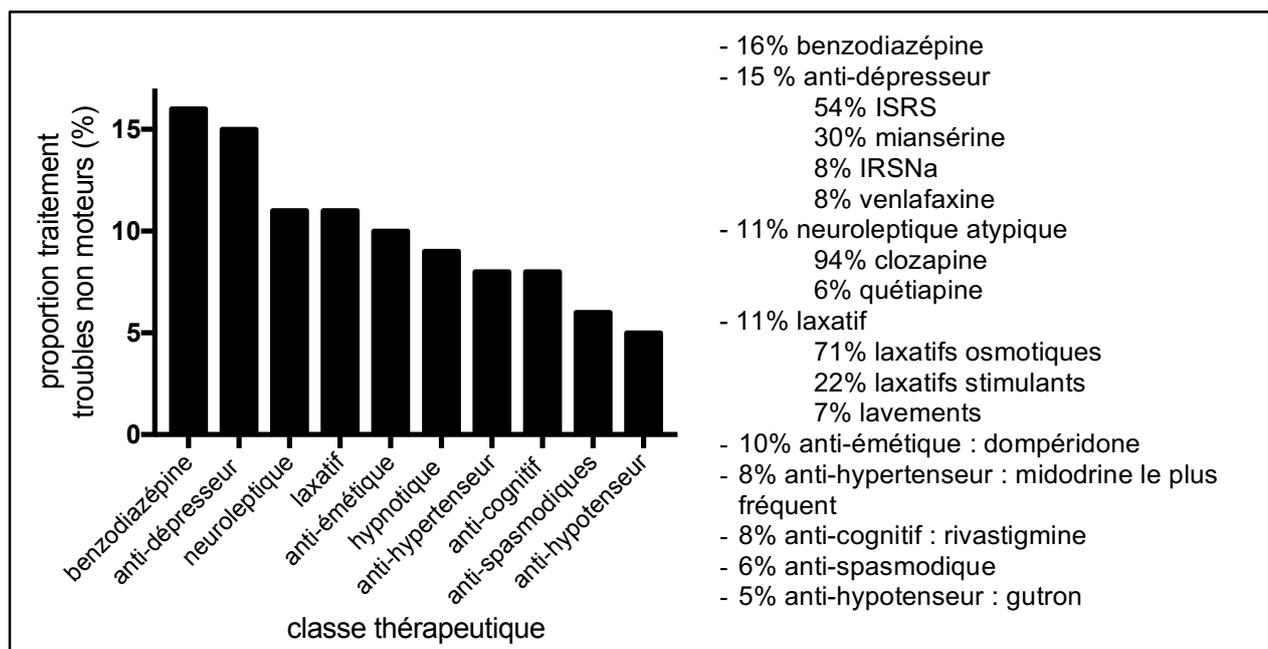


Figure 13 : Classes thérapeutiques utilisées contre les troubles non-moteurs des patients sous DUODOPA<sup>®</sup>.

Dans cette étude, deux classes thérapeutiques peuvent interagir avec la DUODOPA<sup>®</sup> :

- les anti-hypertenseurs (20% de co-prescription) peuvent engendrer une hypotension orthostatique. Cependant, aucune association d'anti-hypertenseur et de midodrine n'est observée.

- les benzodiazépines (BZD) (44% de co-prescription) peuvent réduire les effets thérapeutiques de la DUODOPA<sup>®</sup> par antagonisme des récepteurs dopaminergiques. Néanmoins, la posologie de L-DOPA est similaire chez les patients traités par DUODOPA<sup>®</sup> et BZD et sans BZD (Figure 14).

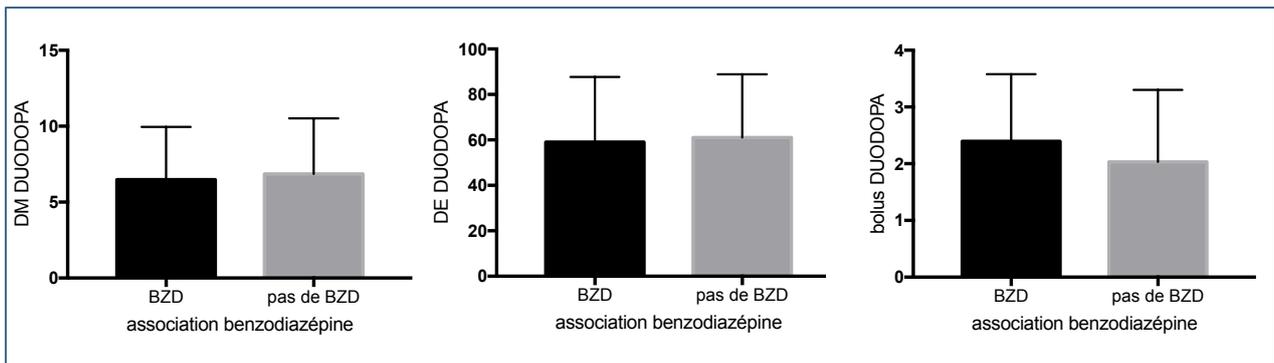


Figure 14 : Impact des benzodiazépines sur l'évolution des doses de L-DOPA. Test de Mann-Whitney.

Enfin, aucune nutrition entérale n'a été prescrite chez 37 (61%) parkinsoniens et 3 (43%) patients AMS-P. Les 7 (11%) patients parkinsoniens possédant une GPE avant le traitement par DUODOPA® ont bénéficié en amont d'une nutrition entérale. Pour les autres patients, 8 (13%) parkinsoniens et 1 (14%) AMS-P ont bénéficié d'une nutrition entérale lors de l'initiation de la DUODOPA® ; et 9 (15%) parkinsoniens et 3 (43%) patients atteints d'AMS-P en ont bénéficié plus tard suite à l'évolution de la pathologie.

#### IV.5. Le test par la sonde naso-jéjunale et la procédure de pose de la sonde gastro-duodénale

Le test par la sonde naso-jéjunale a été réalisée chez tous les patients de l'étude, sauf pour les 7 parkinsoniens possédant une GPE avant l'initiation de la DUODOPA®.

Dans les dossiers, le nombre de pose de sonde naso-jéjunale n'est pas référencé pour 17 patients du groupe MP et 2 du groupe AMS-P. Dans la majorité des cas, une seule pose de sonde naso-jéjunale était suffisante (22 (59%) parkinsoniens et 4 (80%) atteints d'AMS-P) et les patients ont toléré cette sonde (41 (95%) MP et 5 (83%) AMS-P). Lorsque la pose de SNJ a été un succès (chez 43 (88%) cas du groupe MP et 6 (86%) cas du groupe AMS-P), tous les parkinsoniens ont répondu au traitement ainsi que 5 patients AMS-P (83%).

Tous ces patients ont bénéficié d'une pose de sonde gastro-duodénale. Pour le patient AMS-P n'ayant pas obtenu de bénéfice important du traitement par voie entérale, la GPE a été tout de même réalisée car une NE devait être débutée.

La sonde gastro-duodénale a été posée par trans-illumination chez tous les patients du groupe AMS-P (7) et 49 (91%) patients du groupe MP. Les 5 (9%) autres parkinsoniens ont bénéficié d'une gastrostomie.

Lors de cette pose, les sondes utilisées ont été renseignées pour tous les patients du groupe AMS-P et 53 patients parkinsoniens :

- la sonde ABBVIE® a été posée chez 27 (51%) patients du groupe MP et 4 (57%) du groupe AMS-P
- la sonde BOSTON® a été utilisée chez 18 (34%) du groupe MP et 3 (43%) du groupe AMS-P
- la sonde FREKA® a été posée chez 8 (15%) patients parkinsoniens

Le type de sonde utilisé initialement est similaire entre les groupes MP et AMS-P.

Ainsi, 8 (15%) patients ont des sondes monolumière et 52 (85%) patients des sondes bilumière.

La figure 15 représente l'évolution du type de sonde utilisé en fonction du temps. L'information était manquante dans 7 dossiers de patients parkinsoniens qui correspondent aux poses les plus anciennes, en 2004 et 2006. La majorité des sondes utilisées sont les sondes BOSTON® et ABBVIE®, avec un remplacement des sondes BOSTON® et FREKA® par les sondes ABBVIE® dès 2015.

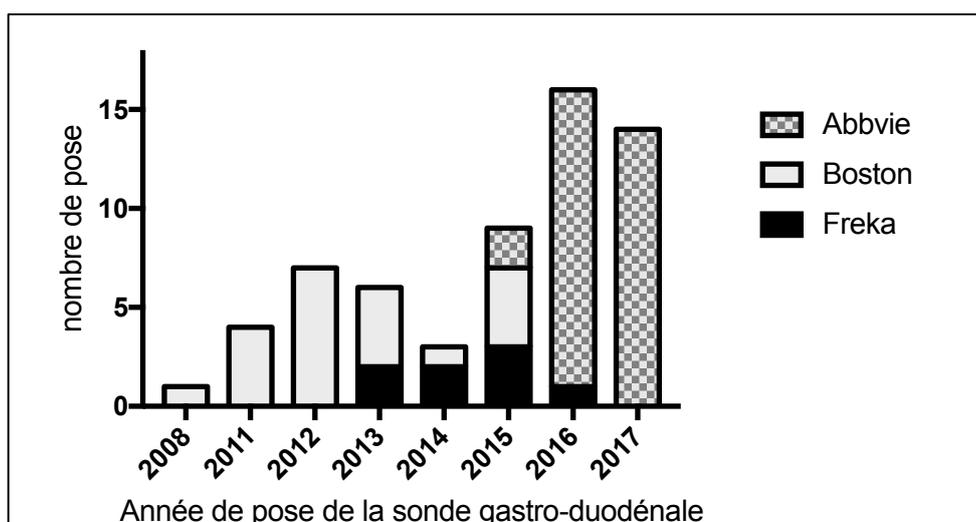


Figure 15 : Evolution du type de sonde gastro-duodénale posé lors de l'initiation par la DUODOPA®.

Toutes les poses ont été une réussite, ainsi que le traitement par la GPE. Le traitement par GPE a été également un succès chez le patient AMS-P n'ayant pas répondu au traitement par voie naso-jéjunale. Seulement un patient AMS-P n'a pas accepté la GPE, interrompant la thérapie 1 mois après l'initiation et relayant le traitement par de la lévodopa *per os*.

Suite à la survenue de complications au cours de la thérapie, la pose de la sonde gastro-duodénale a été modifiée : une gastrostomie a été réalisée après la trans-illumination chez 3 (6%) patients du groupe MP et 1 (14%) du groupe AMS-P ; une gastropexie a été

effectuée chez 3 (5%) parkinsoniens. De plus, un bouton de gastrostomie a été mis en place chez 9 (15%) patients du groupe MP et 1 (14%) du groupe AMS-P.

#### IV.6. Les complications liées à la pose de DUODOPA®

Toutes les complications liées au traitement DUODOPA® ont été notifiées et classées. Etant donné que les fréquences d'apparition de ces complications sont semblables entre les groupes MP et AMS-P, la fréquence globale est indiquée dans le tableau V.

*Tableau V : Complications chez les patients bénéficiant de la DUODOPA®.*

<b>Complications locales n=134, concerne 51 patients (78% des cas)</b>	
Inflammation	27 (40%)
Douleur	19 (28%)
Bourgeon	27 (40%)
Fuites	33 (48%)
Ulcère orificiel	11 (16%)
Infection péri-orificielle	15 (22%)
Buried bumper syndrome	2 (3%)
<b>Complications générales n=9, concerne 9 patients (14% des cas)</b>	
Hyperthermie	3 (4%)
Sepsis	5 (7%)
Choc septique	1 (1,5%)
<b>Complications digestives n=28, concerne 18 patients (28% des cas)</b>	
Ulcère gastro-duodéal	1 (1,5%)
Bezoard	2 (3%)
Saignements intestinaux	4 (6%)
Hémorragies	2 (3%)
Collection abdominale, distension digestive	3 (4%)
Eventration	2 (3%)
Péritonites, cellulites	8 (12%)
Occlusions intestinales, perforations coliques	6 (9%)
Pneumopéritoine	5 (7%)
<b>Effets indésirables liés au patient n=32, concerne 26 patients (40% des cas)</b>	
Sonde coupée	3 (4%)
Sonde retirée accidentellement	26 (38%)

Inconfort (gonflement abdominal, lourdeur de la pompe)	3 (4%)
<b>Effets indésirables liés au dispositif médical n=66, concerne 41 patients (63% des cas)</b>	
Extériorisation de la sonde	8 (12%)
Obstruction	25 (37%)
Migration	7 (10%)
Désadaptation	18 (26%)
Dysfonctionnement de la pompe, du boîtier ou de la caissette	5 (7%)
Sonde percée	3 (4%)
<b>Autres effets indésirables n=70, concerne 40 patients (61% des cas)</b>	
<b>Précoces</b> Hypotension artérielle	2 (3%)
Douleurs des membres inférieurs	2 (3%)
Anxiété	2 (3%)
Agressivité	3 (4%)
<b>Tardifs</b> Sensation oppression thoracique	4 (6%)
Hypotension artérielle	9 (14%)
Perte de poids	24 (37%)
Déchaussement dentaire	4 (6%)
Hallucinations	10 (15%)
Agressivité	5 (8%)
Troubles de dysrégulation dopaminergique	5 (8%)

La recherche de différents facteurs pouvant être impliqués dans la survenue de ces complications est présentée dans la figure 16.

Tout d'abord, les effets bénéfiques potentiels de la DUODOPA<sup>®</sup> en continu sur 24 heures et de la nutrition entérale ont été étudiés. L'administration nocturne de DUODOPA<sup>®</sup> n'influe pas sur le nombre de complications (Figure 16A), mais, à l'inverse, le nombre de complications et la perte de poids sont significativement plus importants chez les sujets sous NE (Figure 16B et C).

De plus, l'âge du diagnostic et de l'apparition des fluctuations motrices ne semblent pas avoir de lien avec le nombre de complications (Figure 16D).

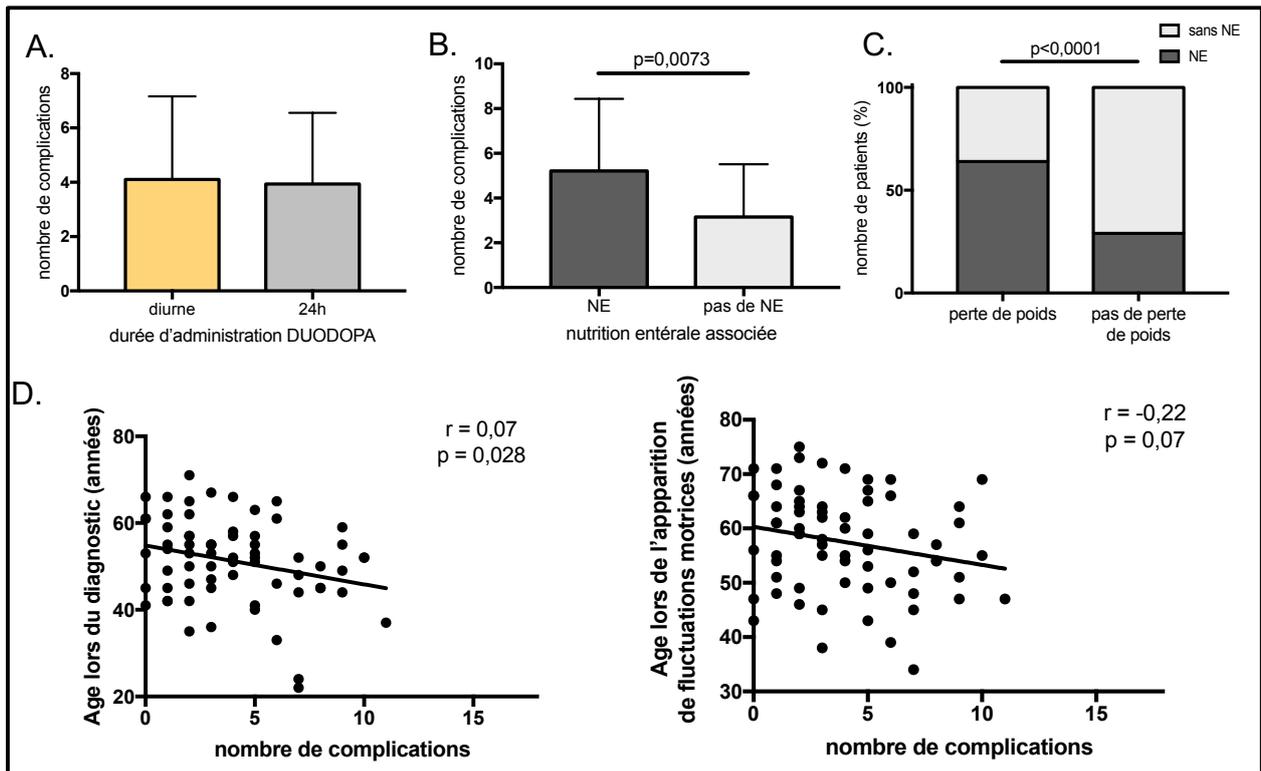


Figure 16 : Impact de la durée d'administration de la DUODOPA<sup>®</sup>, de la nutrition entérale, du poids et de l'évolution de la pathologie sur le nombre de complications. Test de Mann-Whitney (A,B), de Fisher (C) et corrélation de Spearman (D).

#### IV.7. La prise en charge des neuropathies et le dépistage des déficits sanguins en vitamines.

Un déficit en vitamines B6, B9, B12 et une hyperhomocystéinémie peuvent influencer la survenue de neuropathies. La figure 17 représente la prise en charge globale des neuropathies sans discerner les groupes MP et AMS-P car les résultats sont similaires entre ces pathologies.

Le nombre d'EMG réalisé avant et après le traitement par DUODOPA<sup>®</sup> est similaire. La présence en amont d'une neuropathie n'influe pas sur la réalisation d'un EMG après initiation de la DUODOPA<sup>®</sup>.

Parmi les 11 neuropathies diagnostiquées par les signes cliniques du patient et l'EMG, un déficit vitaminique a été recherché chez 10 (91%) patients. Au moins un déficit vitaminique a été découvert chez 9 (90%) de ces patients.

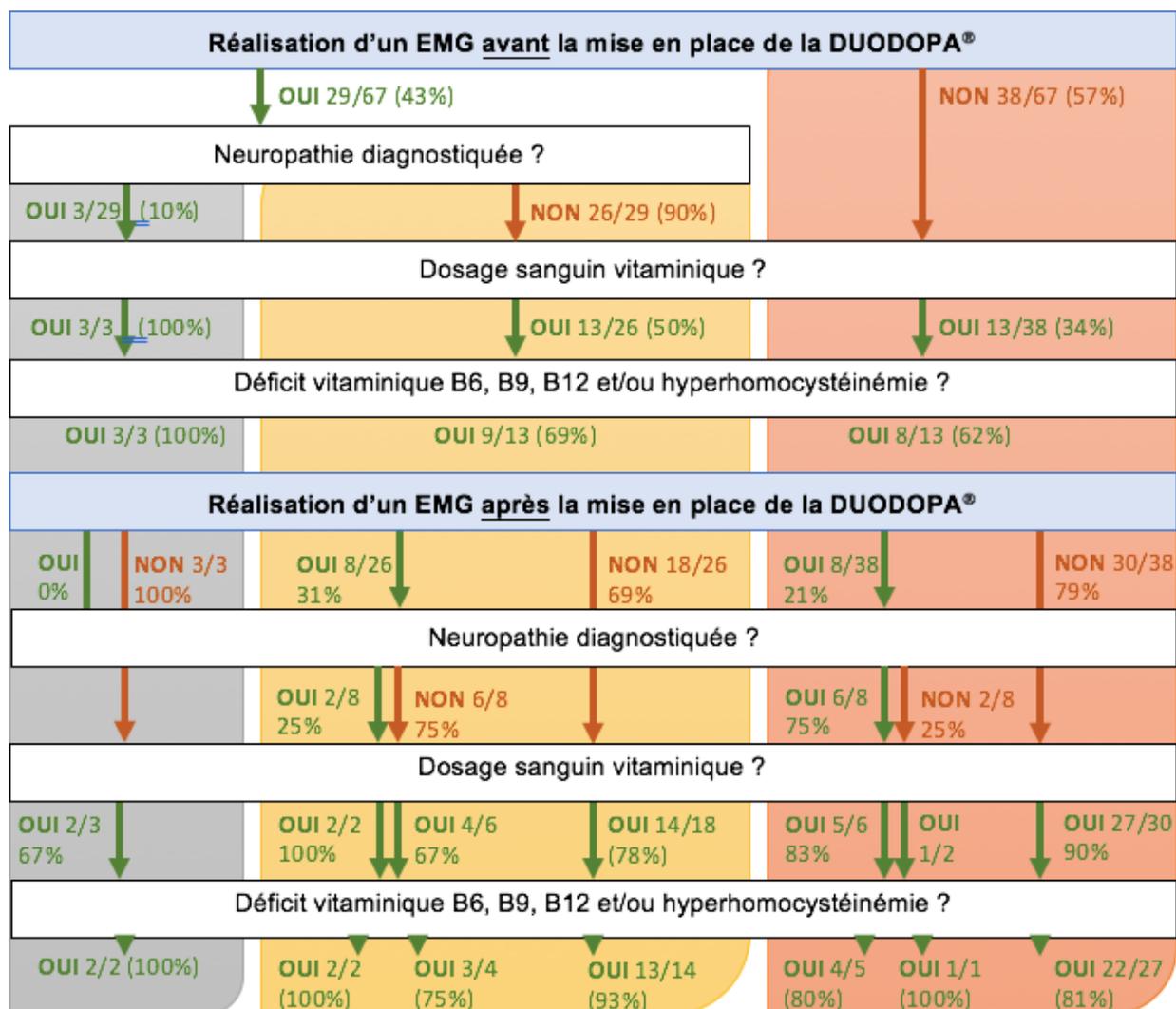


Figure 17 : Schéma récapitulant la prise en charge des neuropathies et des déficits sanguins vitaminiques avant et après la mise en place de la DUODOPA®.

De plus, une recherche de déficit vitaminique a été réalisée avant le traitement par DUODOPA® chez 29 (43%) patients, où 20 (67%) troubles du bilan ont été découverts. Enfin, parmi les 55 (82%) dosages réalisés lors de la prise en charge de la DUODOPA®, 47 (85%) déficits ont été constatés : les patients sous DUODOPA® présentent significativement plus de déficit vitaminique (test de Fisher,  $p=0,003$ ).

Un lien entre l'apparition de neuropathie et un déficit vitaminique a été recherché. Un impact significatif est observé uniquement lorsque le patient est déficitaire en vitamine B6 : ce déficit augmente significativement la survenue de neuropathies (Figure 18B).

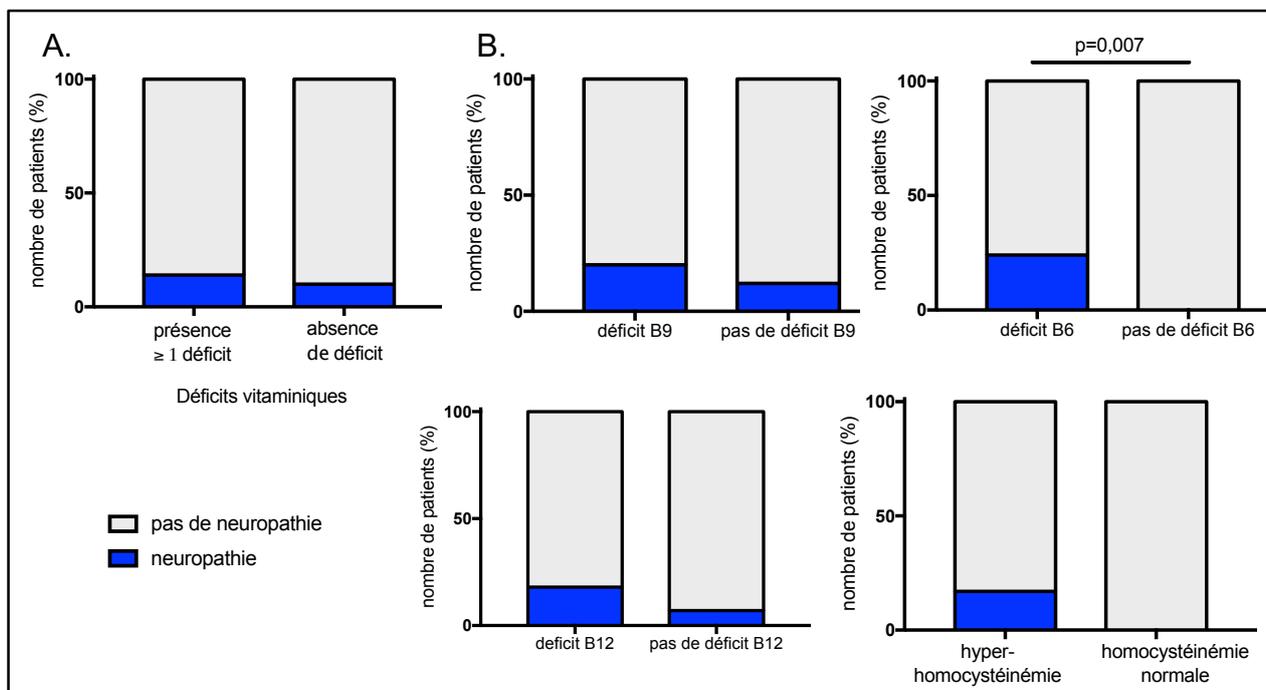


Figure 18 : Impact d'un déficit vitaminique B6, B9, B12 et/ou d'une hyperhomocystéinémie sur la survenue de neuropathie. Test de Fisher.

Différents protocoles ont été mis en place selon le type de déficit vitaminique observé. Lors d'une hyperhomocystéinémie isolée (la norme étant inférieure à 14  $\mu\text{mol/L}$ ), une surveillance plus fréquente des déficits vitaminiques est réalisée à chaque consultation. En effet, l'hyperhomocystéinémie peut apparaître avant les déficits vitaminiques (cycle présenté à la figure 2). Chez six patients présentant une hyperhomocystéinémie isolée moyenne de 25  $\mu\text{mol/L}$ , une prescription de vitamine B12 a été réalisée. An cas de déficit en vitamine B12, plusieurs schémas de supplémentation sont observés :

- 1 mg/jour pendant 2 jours puis 1 mg tous les 10 jours
- 1 mg/jour pendant 10 à 15 jours par voie orale. La voie IM est utilisée avant le relai *per os* dans certains cas, à la même posologie, tous les 2 jours, ou 1 injection par semaine.

Lors d'un déficit en vitamine B6, 50mg de vitamine B6 est prescrit 1 à 3 fois par jour. Et en cas de déficit plus sévère (plus de 5 nmol/L), une posologie de 250mg peut être envisagée.

Lors d'un déficit en vitamine B9, 5 mg journalière d'acide folique est ajouté.

Une surveillance du dosage plasmatique de ces vitamines est réalisée fréquemment (tous les 3 mois) afin d'optimiser la durée de la prescription. Le traitement dure le plus souvent entre 10 jours et 1 mois.

## IV.8. Les causes de l'arrêt de la L-DOPA par voie entérale

Dans cette étude, 3 patients parkinsoniens n'ont pas bénéficié de L-DOPA par la GPE car ils sont décédés 3, 15 et 30 jours après la pose de la sonde. Pour les 2 patients dont la cause est connue, le décès est lié à une pneumopathie d'inhalation.

Pendant l'étude, 16 (28%) parkinsoniens et 5 (71%) patients AMS-P ont arrêté la DUODOPA®. La durée moyenne du traitement par DUODOPA® est similaire entre les deux groupes et avoisine les 31 [17,5 ; 43,5] mois.

Lors de l'arrêt de la thérapie, la posologie journalière de DUODOPA® était identique à celle prescrite lors de la pose chez 4 (27%) parkinsoniens et 1 (20%) AMS-P, atteignant une posologie moyenne de 1110 mg de L-DOPA. La posologie était augmentée pour 3 (20%) patients parkinsoniens et 4 (80%) patients AMS-P, et diminuée pour 8 (53%) sujets parkinsoniens.

Les différentes causes de l'arrêt sont :

- Le décès, qui est la cause majoritaire de l'arrêt de cette thérapie (13 (81%) sujets MP et 3 (60%) sujets AMS-P). Uniquement pour un (6%) patient parkinsonien, le décès pourrait être potentiellement liée à la sonde.
- Le refus de continuer le traitement par sonde gastro-duodénale (1 (20%) AMS-P)
- L'efficacité supérieure du traitement antiparkinsonien *per os* pour 1 (20%) patient AMS-P et 2 (13%) patients parkinsoniens
- L'état grabataire (1 (20%) patient MP)

Mis à part pour un (33%) patient parkinsonien où la DUODOPA® a été remplacée par la L-DOPA, un IDDC et un ICOMT, les autres patients (2 sujets du groupe MP soit 67% et les 2 sujets du groupe AMS-P soit 100%) ont reçu uniquement de la L-DOPA associée à un IDDC.

## V. DISCUSSION

Ce travail a permis d'étudier 68 patients traités par la DUODOPA<sup>®</sup> entre 2004 et 2017. Ce traitement dopaminergique continu est très utilisé au CHU de Lille, et constitue la plus importante cohorte française à ce jour. Cette étude a donc permis de réaliser un état des lieux des pratiques chez une population importante de patients traités par DUODOPA<sup>®</sup>. Néanmoins, certaines informations n'ont pas été retranscrites dans le logiciel Sillage<sup>®</sup>, notamment pour les dossiers les plus anciens. Ce biais d'information entraîne une analyse sur un effectif plus réduit de patients pour certains items. De plus, cette étude, réalisée à partir d'une base de données énumérant les patients traités par la DUODOPA<sup>®</sup>, ne permet pas d'analyser la prise en charge des patients récusés pour la DUODOPA<sup>®</sup> avant cette pose de GPE. Enfin, cette étude rétrospective n'évalue pas la qualité de vie des patients et ne permet pas de conclure sur le rapport bénéfice/risque de ce traitement.

La DUODOPA<sup>®</sup> est utilisée chez des patients atteints d'une maladie de Parkinson sévère selon l'indication recommandée par l'AMM. De plus, elle est utilisée chez les patients atteints d'atrophie multisystématisée de type P, sensible à la L-DOPA et présentant des fluctuations motrices insuffisamment contrôlées par les thérapeutiques disponibles.

L'atrophie multisystématisée de type P est une maladie neurodégénérative caractérisée par un syndrome parkinsonien et des troubles dysautonomiques. La forme la plus fréquente est l'AMS de type P ou parkinsonienne, où les symptômes prépondérants sont semblables à ceux observés dans la maladie de Parkinson. Cette pathologie apparentée est plus sévère que la maladie de Parkinson. En effet, la progression des symptômes moteurs est plus rapide : 50% des patients ont recours à un fauteuil roulant après 5 ans d'évolution, et la durée de vie moyenne des patients est de 9 ans. La sensibilité à la L-DOPA est faible et ne concerne qu'un tiers des malades, permettant notamment de différencier l'AMS-P de la maladie de Parkinson [14]. De plus, un épuisement est observé à long terme, avec une efficacité de la L-DOPA conservée uniquement pendant 3 à 5 ans.

Chez ces patients Dopa-sensibles, la L-DOPA et l'amantadine peuvent être utilisés [15]. Dans la littérature, aucune bibliographie n'a été retrouvée concernant l'usage de la DUODOPA<sup>®</sup> chez des patients atteints d'AMS-P.

Cependant la prise en charge et le nombre de complications sont similaires entre ces 2 pathologies dans notre étude. Une analyse de la qualité de vie et de l'efficacité de ce

traitement pourrait ainsi démontrer un intérêt potentiel de la DUODOPA<sup>®</sup> chez ces patients AMS-P fluctuants sensibles à la L-DOPA.

Le traitement par DUODOPA<sup>®</sup> est le plus souvent utilisé en dernière intention, lorsque des troubles cognitifs et/ou psychotiques contre-indiquent les autres traitements de stimulation dopaminergique continue. Ces troubles neuropsychiatriques représentent les principales contre-indications lors de l'étude rétrospective multicentrique réalisée en France en 2009, engendrant une prise en charge en dernière intention par la DUODOPA<sup>®</sup> dans 98% des cas [16]. Cependant, les patients traités dans notre étude par la DUODOPA<sup>®</sup> sont plus jeunes que dans l'étude réalisée en 2009 (65 ans versus 73 ans), malgré une posologie moyenne en L-DOPA similaire (1359 mg [1341 ; 1376] versus 1388 mg [500 ; 3300]). Ainsi on observe une évolution de la prise en charge au CHU de Lille, où les cas les plus sévères sont pris en charge par la DUODOPA<sup>®</sup>. En effet ce traitement par voie entérale est utilisé chez des malades plus jeunes, atteints de troubles neuropsychiatriques et d'une pathologie plus sévère.

D'autre part, le diagnostic et l'apparition des premières fluctuations motrices sont observés plus précocément chez les sujets parkinsoniens neurostimulés. Cette prise en charge est conforme aux recommandations : la stimulation cérébrale profonde est proposée chez le patient jeune fluctuant à index thérapeutique étroit. L'étude EARLYSTIM démontre que les patients présentant des complications motrices précoces ont un bénéfice majeur de la neurostimulation par rapport aux patients contrôles traités par antiparkinsonien *per os* [17 ;18]. Cette efficacité pourrait expliquer le délai plus important entre le diagnostic et la pose de la sonde gastro-duodénale et la dose journalière efficace en L-DOPA plus faible chez ce groupe de patients parkinsoniens.

En effet, lorsque l'indication est posée, la posologie initiale de DUODOPA<sup>®</sup> est calculée afin de débiter la thérapie. Dans cette étude, elle est déterminée à partir des abaques recommandés par le fabricant, et la posologie efficace à 3 mois de traitement est similaire à cette posologie calculée. L'utilisation de cette méthode de calcul semble pertinente et justifiée afin d'obtenir la posologie efficace en L-DOPA par voie entérale. De plus, le laboratoire fabricant préconise une administration journalière moyenne de 16 heures. La majorité des patients parkinsoniens de notre étude reçoivent la L-DOPA par voie gastro-duodénale en phase diurne, comme dans la littérature [16 ;19]. A l'inverse, les patients AMS de type P ont davantage un traitement sur 24 heures. Dans une étude, la prise fractionnée de L-DOPA *per os* chez certains patients AMS-P paraît bénéfique car elle permettrait de diminuer la progression de la maladie chez 31% malades étudiés [20]. Ainsi cette étude suggère un bénéfice potentiel d'un apport continu chez ces

patients AMS-P dopa-sensibles, et donc une administration de la DUODOPA<sup>®</sup> sur 24 heures.

Cette administration de L-DOPA par voie entérale a permis de diminuer la prise de traitement *per os* visant les troubles moteurs de la maladie, et même d'arrêter totalement ces traitements chez 20% des patients étudiés. Ces résultats suggèrent un bénéfice du traitement et une amélioration de la qualité de vie notamment par la diminution du nombre de thérapeutiques à gérer. En effet, une revue de la littérature de 2017 démontre une amélioration de la qualité de vie après 12 semaines de traitement par DUODOPA<sup>®</sup> en utilisant l'échelle de qualité de vie PDQ-39, ainsi qu'un retentissement sur les activités de la vie quotidienne lors de l'évaluation par l'échelle UPDRS II [21].

Associés aux traitements antiparkinsoniens, des traitements sont utilisés afin de traiter les troubles non-moteurs de la maladie. Les traitements prescrits sont connus dans la littérature et sont le plus souvent recommandés. Selon le RCP, des interactions médicamenteuses peuvent apparaître en cas de co-prescription de la DUODOPA<sup>®</sup> avec un BZD ou un antihypertenseur. Néanmoins, aucun effet n'a pu être mis en évidence dans cette étude.

Ainsi les thérapeutiques utilisées contre les troubles moteurs et non-moteurs sont optimisés et conformes aux recommandations de la prise en charge globale de la maladie.

Lors de l'initiation du traitement par voie entérale, un test par sonde naso-jéjunale est le plus souvent réalisé. Suite au succès de la pose et du traitement, la sonde gastro-duodénale est posée par trans-illumination, de façon similaire à la littérature, en utilisant une sonde recommandée par le fabricant [22].

Suite à la pose de la GPE, des effets indésirables sont fréquemment constatés, notamment des effets indésirables peu ou modérément sévères. Dans ce sens, une étude internationale réalisée sur 192 patients parkinsoniens traités par DUODOPA<sup>®</sup> montre que 87,5% des cas présentent au moins un effet indésirable léger ou modéré [23]. Nos résultats sont similaires : 82% des patients présentent au moins un effet indésirable léger ou modéré.

Dans la littérature, les complications liées au dispositif médical représentent les complications non sévères majeures, impliquant 91,9% des patients [11].

Ces complications regroupent les complications locales, liées au dispositif médical et liées au patient dans le tableau VI, qui atteignent 84% des patients de notre étude.

Parmi ces complications, le nombre de patients se plaignant de douleurs péri-orificielles semblent moins fréquentes (28% vs 31 à 58% dans la littérature).

Le nombre de cas atteints d'une infection péri-orificielle est comparable à celui de la littérature (22% contre 10 à 20% des cas), ainsi que la survenue de bourgeonnements (40% vs 35%) [19 ; 23-24]. De plus, la fréquence des retraits de sondes est la même que celle de la littérature, atteignant 38% des patients [16 ;19].

Par contre, les sondes sont davantage obstruées dans notre étude (37% vs 16 à 22% dans la littérature) [16 ;19]. Les inflammations péri-orificielles (40% vs 3,3 à 20%), la survenue de fuites (48% vs 6 à 20%), et les désadaptations de sondes (26% vs 1,6 à 8%) atteignent également plus de patients dans cette étude [16 ;19 ;23]. Ces complications peuvent être expliquées par la méthode de fixation de la sonde au niveau de la paroi abdominale, et par une traction importante de la sonde accidentelle ou volontaire. En effet, dans la littérature, le retrait de sonde est lié dans 17,5% des cas à un trouble cognitif ou de troubles moteurs sévères du patient [16].

Les problèmes techniques (dysfonctionnement, sonde percée) sont observés chez 12% des patients de notre étude contre 5% des patients dans la littérature, malgré le bon usage des techniques de pose et du type de sonde utilisés [19].

Dans la littérature, 31% des patients traités par DUODOPA<sup>®</sup> ont subi des complications graves [20], contre 38% dans notre étude. Ces complications graves représentent les effets indésirables engendrant une hospitalisation avec un risque vital potentiel. Ainsi sont comptabilisées les complications générales et digestives énumérées dans le tableau VI, la migration de sonde, et le buried bumper syndrome.

Le buried bumper syndrome est une complication survenant à la pose d'une GPE, où la collerette interne de la gastrostomie s'enfouit progressivement dans la muqueuse gastrique. Cette complication, rare et grave, est retrouvée à une fréquence similaire dans la littérature (3% contre 1 à 12% dans la littérature) [19; 24].

D'autres complications graves sont observées à la même fréquence que dans la littérature, telles que la migration de la sonde (18% contre 20,8% dans la littérature), les hémorragies digestives (3% vs 3,8% dans la littérature), la survenue d'un pneumopéritoine (7% vs 4 à 15% dans la littérature) et d'une collection abdominale (4% vs 6% dans la littérature) [16; 23; 24; 26]. De plus, la présence d'un bézoard chez 2% des patients, est cité dans certaines études de cas de patients traités par DUODOPA<sup>®</sup> [25]. D'autres complications sévères ont été observées à une fréquence plus importante dans notre étude, notamment la survenue de sepsis (7% vs 1,8% dans la littérature), de choc septique (1,5% vs 0,5%), de péritonite (12% contre 0 à 4% dans la littérature) et d'occlusion intestinale (9% contre 1 à 6% dans la littérature) [16; 21; 23-24 ; 26-28].

La sévérité des patients pris en charge par la DUODOPA<sup>®</sup> au CHU de Lille peut expliquer le nombre important des effets indésirables présentés dans cette étude.

Les analyses de la littérature supposent que les patients présentant des comorbidités ont un risque plus important de développer des complications, quelque soit l'âge du patient [28 ;29].

De plus, l'utilisation de la sonde FREKA<sup>®</sup> entraînerait une survenue plus importante de migration de sonde et de péritonite. En effet, son extrémité coudée prédispose à faire des nœuds et la plaque de fixation externe triangulaire n'est pas optimale et peut entraîner une migration de la sonde engendrant une péritonite [26]. Dans notre étude, la pose de sonde FREKA<sup>®</sup> n'est pas associée à un nombre plus important de complications (résultats non présentés).

Des évolutions du protocole de pose et de prise en charge de la GPE sont proposées dans la littérature afin de limiter la survenue de ces complications, notamment pour limiter la survenue de pneumopéritoine : un maintien de la sonde lors des 72 premières heures après la pose permettrait de limiter son mouvement et faciliter la cicatrisation, l'insufflation au gaz carbonique lors de la pose par trans-illumination car il est moins oxydant que l'oxygène, l'utilisation prophylactique d'antibiotiques avec un retrait de sonde en cas de bactérie résistante pourrait limiter les infections, et le maintien de la sonde par l'intermédiaire de pansement la nuit par exemple pourrait éviter les forces de traction accidentelles [26].

Au CHU de Lille, une évolution de la prise en charge est observée. Pour les patients ayant de nombreuses complications, le mode de fixation de la sonde et/ou la pose d'un bouton sont réalisés. Pour les dernières poses de GPE lors de l'étude, le gaz carbonique est utilisé lors de la pose par trans-illumination, et une gastropexie est de plus en plus réalisée car elle permet de fixer davantage le dispositif à la paroi abdominale.

Etudier l'apparition des complications spécifiquement après ces évolutions de technique permettrait de mieux répondre à l'impact de la procédure de pose sur les complications de la DUODOPA<sup>®</sup>.

Cependant, d'autres effets indésirables, similaire à la littérature, apparaissent avec ce traitement tels qu'une anxiété (3% vs 10,4% dans la littérature), une hypotension artérielle (3% vs 5 à 13%), et une agressivité (4% vs 1 à 10% selon le RCP) [11 ; 21 ; 23]. Des effets indésirables potentiellement liés à la stimulation dopaminergique représentent 7% des complications : oppression thoracique, syndrome de dérégulation dopaminergique. De plus, un déchaussement dentaire est décrit chez 4 (3%) patients. Une étude réalisée au Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille n'identifie pas de lien iatrogène entre ces troubles dentaires et la DUODOPA<sup>®</sup> (annexe 1).

Une perte de poids est observée chez 24 patients (19%), incidence similaire à celle de la littérature (8,3 à 30% des cas) [19 ; 21 ; 23 ; 30]. Cette perte de poids est également

un symptôme non-moteur de la maladie qui peut entraîner une altération de l'état général. Ainsi la surveillance du poids est essentielle, afin de ne pas sous-estimer une malnutrition et une survenue de complications.

Dans notre étude, le poids est régulièrement surveillé. Lorsque les patients perdent du poids, des compléments alimentaires sont proposés. Puis une nutrition entérale est réalisée si une perte de poids persiste malgré l'association à ces compléments alimentaires. Ainsi des cas plus sévères peuvent être inclus dans le groupe NE, ce qui peut expliquer la baisse de poids et la survenue d'un nombre plus important de complications. Dans notre étude, la nutrition entérale est prescrite dans de nombreux cas, chez 24 (39%) parkinsoniens et 4 (57%) patients AMS-P.

Deux cas de douleurs de membres inférieurs sont observés et sont associés à une hyperhomocystéinémie, un déficit en vitamine B6 et B12. Ces troubles vitaminiques sont retrouvés dans le RCP de la DUODOPA®. Les douleurs des membres inférieurs peuvent être un signe de neuropathie, mais aucun diagnostic a pu être posé suite à l'électromyogramme réalisé chez ces patients.

Dans notre étude, un EMG est réalisé en fonction des signes cliniques du patient et ne dépend pas de la pathologie (MP ou AMS-P). Trois (4%) et huit neuropathies chroniques (11,9%) ont été diagnostiquées respectivement avant et après l'initiation de la DUODOPA®. Cette augmentation d'incidence chez les sujets présentant une GPE est connue dans la littérature et peut atteindre 20 à 71% des patients. Le mécanisme associé est peu connu mais un déficit vitaminique (notamment la vitamine B12), une hyperhomocystéinémie, un âge plus avancé et une dose élevée de L-DOPA pourraient augmenter l'apparition de neuropathie [31; 32 ; 33].

Dans notre étude, un déficit vitaminique était observé chez 90% des patients atteints de neuropathies mais aussi chez 77% des patients n'ayant pas de neuropathie. Dans la littérature, le déficit sanguin en vitamine B12 et l'hyperhomocystéinémie sont corrélés avec la gravité des neuropathies observées [32]. Et dans notre étude, la présence d'une neuropathie est associée à une diminution sanguine de la vitamine B6. Ainsi le dosage sanguin des vitamines B6, B9, B12 et l'homocystéine semblent nécessaire dans cette pathologie, et d'autant plus chez les patients traités par DUODOPA®.

En cas de déficit vitaminique, la supplémentation est peu protocolisée dans la littérature. Une étude a supplémenté pendant 10 jours des patients neuropathiques sous DUODOPA® de la manière suivante : 5 µg/j de vitamine B12, 400µg/j de vitamine B9, 3mg/j de vitamine B6 et 2,4 mg/j de vitamine B2 [34]. Cette supplémentation a permis de stabiliser la neuropathie périphérique.

Cette prise en charge est peu protocolisée également au sein du CHU de Lille. Ainsi, de par l'importance de ce dépistage, un schéma peut être préconisé.

Tout d'abord, Un EMG pourrait être réalisé systématiquement lors de l'initiation de la DUODOPA®. Puis, un EMG devrait être effectué de nouveau si des signes cliniques de neuropathie surviennent.

De plus, suite à la fréquence importante des déficits vitaminiques dans notre étude, un dosage sanguin des vitamines B6, B9, B12 et de l'homocystéine pourrait être également réalisé systématiquement dès l'initiation du traitement par DUODOPA®.

En cas d'anomalie de ce bilan vitaminique, voici le schéma proposé :

- En cas de déficit en vitamine B9 : 5 mg d'acide folique par jour *per os*
- En cas de déficit en vitamine B6 : 50 mg de vitamine B6, 3 fois par jour *per os*
- En cas de déficit en vitamine B12 : 1mg de vitamine B12 par jour *per os* pendant 10 jours puis 1mg par semaine. En cas d'hospitalisation, le patient pourrait bénéficier d'une administration par voie IM de la vitamine B12 les premiers jours de traitement.
- En cas d'une hyperhomocystéinémie de plus de 25  $\mu\text{mol/L}$ , un apport vitaminique de B12 *per os* peut être apporté selon le schéma précédent.

Un traitement de 10 jours à 1 mois peut être réalisé avec une réévaluation de la supplémentation par dosage sanguin mensuel de ces vitamines. Le protocole vitaminique peut être renouvelé en cas de déficit vitaminique prolongé, ou un apport par voie parentérale peut être réalisé. Si le déficit est compensé, une surveillance régulière des vitamines (tous les 3 mois, puis tous les 6 mois si le bilan est stable) pourrait être réalisée.

## VI. CONCLUSION

L'étude permet de constater que le CHU de Lille respecte le bon usage de la DUODOPA<sup>®</sup>, sauf pour l'indication en partie. En effet cette thérapeutique est utilisée également dans les cas sévères d'atrophie multisystématisée de type P, sensibles à la L-DOPA et insuffisamment contrôlés par les thérapeutiques disponibles. Ce traitement, similaire entre les deux groupes, semblent avoir un effet bénéfique sur la pathologie par la diminution voire l'arrêt des traitements antiparkinsoniens *per os*.

Le test par sonde naso-jéjunale, les protocoles de pose de la sonde gastro-duodénale et le choix du type de sonde sont réalisés selon les recommandations du fabricant.

Malgré le respect de ces recommandations, de nombreuses complications sont observées dans les mêmes proportions que celles relevées dans la littérature, voire dans des proportions supérieures pour les fuites, les désadaptations, les infections et les péritonites. La fréquence importante de ces effets indésirables peut être expliquée par la prise en charge de cas sévères au CHU de Lille, par la technique de pose et le type de sonde utilisé.

Cette analyse permet de mettre en évidence l'intérêt majeur de l'évolution des pratiques de pose de GPE réalisée actuellement au CHU de Lille afin de limiter les effets indésirables graves mais aussi les complications liées au dispositif médical. De plus, la surveillance du poids et la recherche d'une dénutrition pourraient limiter les complications de la maladie, en associant si besoin une nutrition entérale par la gastrostomie. Enfin, un protocole systématique de dépistage de déficit et de supplémentation en vitamine B6, B9 et B12 doivent être mis en place afin d'éviter l'apparition potentielle de neuropathies.

## VII. LISTE DES ABBREVIATIONS

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

AMS-P = Atrophie Multisystématisée de type P

BHE = Barrière Hémato-Encéphalique

BZD = Benzodiazépine

CHU = Centre Hospitalo-Universitaire

CNIL = Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

DE = Dose d'Entretien

DM = Dose Matinale

EMG = Electromyogramme

GPE = Gastrostomie Percutanée Endoscopique

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

IDDC = Inhibiteur de la Dopa-Décarboxylase

IM = Intramusculaire

IMAO-B = Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase de type B

IRSNa= Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

ISRS = Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

L-DOPA = Lévodopa

LP = Libération Prolongée

MP = maladie de Parkinson

NE = Nutrition Entérale

NMDA = N-méthyl-D- aspartate

RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit

VO = Voie Orale

## VIII. REFERENCES

- [1] Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Jan;172(1):14-26.
- [2] Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C; European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2006 Nov;13(11):1170-85.
- [3] Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001 May;16(3):448-58.
- [4] Santos-García D, de la Fuente-Fernández R, Valldeoriola F, Palasí A, Carrillo F, Grande M, Mir P, De Fabregues O, Casanova J. Polyneuropathy while on duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease patients: we must be alert. *J Neurol*. 2012 Aug;259(8):1668-72.
- [5] Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and neuropsychiatric disorders. *Nutr Rev*. 1996 Dec;54(12):382-90.
- [6] Müller T, van Laar T, Cornblath DR, Odin P, Klostermann F, Grandas FJ, Ebersbach G, Urban PP, Valldeoriola F, Antonini A. Peripheral neuropathy in Parkinson's disease: levodopa exposure and implications for duodenal delivery. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 May;19(5):5017; discussion 501.
- [7] Dos Santos EF, Busanello EN, Miglioranza A, Zanatta A, Barchak AG, Vargas CR, Saute J, Rosa C, Carrion MJ, Camargo D, Dalbem A, da Costa JC, de Sousa Miguel SR, de Mello Rieder CR, Wajner M. Evidence that folic acid deficiency is a major determinant of hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease. *Metab Brain Dis*. 2009 Jun;24(2):257-69.
- [8] Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, Langston W, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E; ADAGIO Study Investigators. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009 Sep 24;361(13):1268-78.
- [9] Leegwater-Kim J, Bortan E. The role of rasagiline in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Interv Aging*. 2010 May 25;5:149-56.
- [10] Schneider RB, Iourinets J, Richard IH. Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management. *Neurodegener Dis Manag*. 2017 Dec;7(6):365-376.

[11] Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanaganas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh J, Lenz RA, Antonini A; LCIG Horizon Study Group. 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.* 2014 Feb;13(2):141-9.

[12] Rectificatif de l'AMM française du 22/02/2018.

[13] Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 Nov 15;25(15):2649-53.

[14] Damon-Perrière, Meissner W, Tison F. Atrophie multisystématisée : nouveaux critères diagnostiques. *La Lettre du Neurologue.* 2009 Nov ; 13 (10) :315-353.

[15] Maaß S, Levin J, Höglinger G. Current Treatment of Multiple System Atrophy. *Curr Treat Options Neurol.* 2016 Dec;18(12):51.

[16] Devos D; French DUODOPA Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 May 15;24(7):993-1000.

[17] Deuschl G, Schüpbach M, Knudsen K, Pinski MO, Cornu P, Rau J, Agid Y, Schade-Brittinger C. Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's disease: concept and standards of the EARLYSTIM-study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 Jan;19(1):56-61.

[18] Lhommée E, Wojtecki L, Czernecki V, Witt K, Maier F, Tonder L, Timmermann L, Hälbig TD, Pineau F, Durif F, Witjas T, Pinski M, Mehdorn M, Sixel-Döring F, Kupsch A, Krüger R, Elben S, Chabardès S, Thobois S, Brefel-Courbon C, Ory-Magne F, Regis JM, Maltête D, Sauvaget A, Rau J, Schnitzler A, Schüpbach M, Schade-Brittinger C, Deuschl G, Houeto JL, Krack P; EARLYSTIM study group. Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. *Lancet Neurol.* 2018 Mar;17(3):223-231.

[19] Udd M, Lyytinen J, Eerola-Rautio J, Kenttämies A, Lindström O, Kylänpää L, Pekkonen E. Problems related to levodopa-carbidopa intestinal gel treatment in advanced Parkinson's disease. *Brain Behav.* 2017 Jun 5;7(7):e00737.

[20] Wenning GK, Geser F, Krismer F, Seppi K, Duerr S, Boesch S, Köllensperger M, Goebel G, Pfeiffer KP, Barone P, Pellecchia MT, Quinn NP, Koukouni V, Fowler CJ, Schrag A, Mathias CJ, Giladi N, Gurevich T, Dupont E, Ostergaard K, Nilsson CF, Widner H, Oertel W, Eggert KM, Albanese A, del Sorbo F, Tolosa E, Cardozo A, Deuschl G, Hellriegel H, Klockgether T, Dodel R, Sampaio C, Coelho M, Djaldetti R, Melamed E, Gasser T, Kamm C, Meo G, Colosimo C, Rascol O, Meissner WG, Tison F, Poewe W;

European Multiple System Atrophy Study Group. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol.* 2013Mar;12(3):264-74.

[21]. Virhammar J, Nyholm D. Levodopa-carbidopa enteral suspension in advanced Parkinson's disease: clinical evidence and experience. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017 Mar;10(3):171-187

[22] Lim AH, Schoeman MN, Nguyen NQ. Long-term outcomes of direct percutaneous endoscopic jejunostomy: a 10-year cohort. *Endosc Int Open.* 2015 Dec;3(6):E610-4.

[23] Fernandez HH, Vanagunas A, Odin P, Espay AJ, Hauser RA, Standaert DG, Chatamra K, Benesh J, Pritchett Y, Hass SL, Lenz RA. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease open-label study: interim results. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 Mar;19(3):339-45.

[24] Cheron J, Deviere J, Supiot F, Ballarin A, Eisendrath P, Toussaint E, Huberty V, Musala C, Blero D, Lemmers A, Van Gossum A, Arvanitakis M. The use of enteral access for continuous delivery of levodopa-carbidopa in patients with advanced Parkinson's disease. *United European Gastroenterol J.* 2017 Feb;5(1):60-68.

[25]. Negreanu LM, Popescu BO, Babiuc RD, Ene A, Andronescu D, Băjenaru OA. Cutting the Gordian knot: the blockage of the jejunal tube, a rare complication of Duodopa infusion treatment. *J Med Life.* 2010 Apr-Jun;3(2):191-2.

[26]. Epstein M, Johnson DA, Hawes R, Schmulewitz N, Vanagunas AD, Gossen ER, Robieson WZ, Eaton S, Dubow J, Chatamra K, Benesh J. Long-Term PEG-J Tube Safety in Patients With Advanced Parkinson's Disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016 Mar 31;7:e159.

[27]. Klostermann F, Jugel C, Bömelburg M, Marzinzik F, Ebersbach G, Müller T. Severe gastrointestinal complications in patients with levodopa/carbidopa intestinal gel infusion. *Mov Disord.* 2012 Nov;27(13):1704-5.

[28]. Cagin YF, Atayan Y, Erdoğan MA, Bilgic Y. Relationship of percutaneous endoscopic gastrostomy-related mortality and morbidity rates and effectiveness with advancing age. *Acta Gastroenterol Belg.* 2015 Jul-Sep;78(3):292-8.

[29]. Oh DJ, Kim B, Lee JK, Kang HW, Kim JH, Lim YJ, Koh MS, Lee JH. Can percutaneous endoscopic gastrostomy be carried out safely in the elderly? *Geriatr Gerontol Int.* 2016 Apr;16(4):481-5.

[30]. Sensi M, Cossu G, Mancini F, Pilleri M, Zibetti M, Modugno N, Quatrone R, Tamma F, Antonini A; ITALIAN LEVODOPA CARBIDOPA INTESTINAL GEL WORKING GROUP. Which patients discontinue? Issues on Levodopa/carbidopa intestinal gel treatment: Italian multicentre survey of 905 patients with long-term follow up. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 May; 38:90-92.

[31]. Rispoli V, Simioni V, Capone JG, Golfrè Andreasi N, Preda F, Sette E, Tugnoli V, Sensi M. Peripheral neuropathy in 30 duodopa patients with vitamins B supplementation. *Acta Neurol Scand.* 2017 Dec;136(6):660-667.

[32]. Rajabally YA, Martey J. Neuropathy in Parkinson disease: prevalence and determinants. *Neurology.* 2011 Nov 29;77(22):1947-50.

[33]. Ceravolo R, Cossu G, Bandettini di Poggio M, Santoro L, Barone P, Zibetti M, Frosini D, Nicoletti V, Manganelli F, Iodice R, Picillo M, Merola A, Lopiano L, Paribello A, Manca D, Melis M, Marchese R, Borelli P, Mereu A, Contu P, Abbruzzese G, Bonuccelli U. Neuropathy and levodopa in Parkinson's disease: evidence from a multicenter study. *Mov Disord.* 2013 Sep; 28(10):1391-7

[34]. Rispoli V, Simioni V, Capone JG, Golfrè Andreasi N, Preda F, Sette E, Tugnoli V, Sensi M. Peripheral neuropathy in 30 duodopa patients with vitamins B supplementation. *Acta Neurol Scand.* 2017 Dec;136(6):660-667.

## IX. ANNEXES

Annexe 1 : Etude du Centre Régional de Pharmacovigilance sur la cause iatrogène de la DUODOPA® sur les complications dentaires.



### CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Ligne directe : 03.20.96.18.18  
Poste C.H.R.U : 46864 : 35641  
Fax : 03.20.44.56.87  
Mail : [pharmacovigilance@chru-lille.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-lille.fr)

Jacques CARON  
Régis BORDET  
Sophie GAUTIER  
Sylvie DEHEUL  
Jöelle DEKEMP

Secrétariat : Jackie PAMART

Lille, le 22 janvier 2018,

Réf. CRPV : 180054

Cher Confrère,

Nous vous remercions de nous avoir fait part du cas de l'un de vos patients, [REDACTED] né le 21/03/1944. Pour rappel, ce patient aux antécédents de maladie de parkinson est actuellement traité par Duodopa® (lévodopa, carbidopa) gel intestinal administré via une jéjunostomie depuis mai 2017 (il était auparavant sous Sinemet®) supplémenté en vitamine B12, et par rivastigmine 4,6mg/24h, Gutron® (midodrine) 2,5mg/j, Modopar® (lévodopa, bensérazide) LP 125mg, miansérine 10mg/j, paroxétine 20mg/j, Neurontin® (gabapentine) 5mg x2/j et paracétamol 2cp 3/j. Il présente une chute des dents depuis la fin de l'année 2017. Le bilan dentaire était normal l'an passé.

Vous nous interrogez sur une responsabilité médicamenteuse dans la survenue de cette chute dentaire, en particulier celle du Duodopa®.

Concernant le **Duodopa®**, ses monographies mentionnent seulement un risque de glossodynie et de coloration de la salive et des dents. En effet, la DOPA s'auto-oxyde *in vitro* en un métabolite de couleur noire, phénomène qui est également décrit *in vivo* avec la lévodopa, pouvant provoquer une coloration noire des urines, ainsi qu'une pigmentation de la peau et des dents.

Dans la littérature médicale, on retrouve une étude s'intéressant à l'autopsie de quatorze patients ayant présenté une pigmentation du cartilage osseux [2]. Douze de ces patients avaient été traités par lévodopa pour une maladie de Parkinson pendant au moins six ans et deux par méthylidopa en raison d'une hypertension artérielle depuis dix-neuf ans. La lévodopa était retrouvée par chromatographie dans le cartilage des patients parkinsoniens.

Il semblerait de plus que la lévodopa puisse entraîner selon certains auteurs des troubles de la résorption osseuse avec des troubles du processus alvéolaire sans pouvoir écarter une influence propre de la pathologie sous-jacente à l'origine d'altérations mécaniques au niveau des dents par des stress chroniques répétés [1].

Nous ne retrouvons néanmoins pas de cas semblable à celui de votre patiente avec le Duodopa® dans la littérature ou la Base Nationale de Pharmacovigilance.

Nous retrouvons dans la Base Nationale de Pharmacovigilance un cas de perte de l'émail et des dents et un cas de dents cassés spontanément chez des patients traités dans le premier cas par Modopar® et dans le deuxième cas par Modopar® et rivastigmine. Dans le premier cas le passage de la forme dispersible de Modopar® à la forme gélule permettait une régression des troubles.

Ainsi, nous nous sommes intéressés à l'effet de l'acidité sur la corrosion de l'émail et notamment de l'acide citrique, qui est utilisé comme excipient dans certains médicaments et notamment dans le Modopar® en suspension buvable. L'acidité augmenterait l'usure mécanique des dents. Il n'est cependant pas contenu dans la forme gélule (forme prise par votre patiente) ni dans le Duodopa®.

Concernant la **gabapentine**, la monographie française mentionne un risque fréquent d'anomalies dentaires et de gingivite. Dans la littérature, nous ne retrouvons pas de cas de chute des dents ou de troubles de la dentition avec cette molécule.

Dans la base nationale de pharmacovigilance, nous retrouvons deux observations d'hypertrophie gingivale sous gabapentine, survenant 7 et 8 mois après le début du traitement (l'évolution est inconnue dans les deux cas). Ces troubles n'étaient pas associées à une chute des dents.

Les autres molécules prises par ce patient ne sont pas connues dans leurs monographies, dans la littérature ou dans la Base Nationale de Pharmacovigilance pour être à l'origine d'une chute des dents.

**Au total**, au vu des quelques données retrouvées, une responsabilité des antiparkinsoniens à base de lévodopa ne peut être écartée au vu du probable tropisme de cette molécule pour les cartilages, en dehors de toute autre étiologie que vous auriez recherchée.

**Ce cas sera enregistré dans la Base Nationale de Pharmacovigilance sous le numéro LL201800249.**

Nous espérons avoir répondu à votre attente. Restant à votre disposition pour tout renseignement complémentaire, nous vous prions de recevoir, cher Confrère, l'assurance de nos sentiments les meilleurs.

Johana Béné  
Pharmacien

Sophie Gautier  
MCU-PH

[1] Rausing A, Rosén U. Black cartilage after therapy with levodopa and methyldopa, Arch Pathol Lab med. 1994; 118: 531-5.

[2] Walter DC, Barbeau A. Parkinson's disease: the effect of levodopa therapy on the dentition: report of case. J Am Dent Assoc. 1972;85:133-8.

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
**(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)**  
Année Universitaire 2017/2018

**Nom : Cuvelier**  
**Prénom : Elodie**

**Titre du mémoire / thèse :** Etat des lieux de l'utilisation de la DUODOPA<sup>®</sup> dans la clinique de neurologie du CHU de Lille : respecte-t-on le bon usage ?

**Mots-clés :**  
DUODOPA<sup>®</sup>, bon usage, étude rétrospective

---

**Résumé :**

La DUODOPA<sup>®</sup> est indiquée dans les stades avancés de la maladie de Parkinson, chez les patients présentant des fluctuations motrices répondant à la lévodopa, malgré une association de traitements antiparkinsoniens.

Une étude monocentrique rétrospective a été réalisée au CHU de Lille sur les patients traités par DUODOPA<sup>®</sup>. Cet état des lieux a été effectué dans le centre expert Parkinson possédant la plus importante cohorte française de patients traités par DUODOPA<sup>®</sup> depuis 2004.

La DUODOPA<sup>®</sup> est utilisée chez 61 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade sévère, mais également hors AMM chez 7 sujets atteints d'atrophie multi-systématisée de type P sensible à la L-DOPA et fluctuant malgré une optimisation thérapeutique. La prise en charge thérapeutique et la tolérance au traitement sont similaires entre ces groupes de malades, suggérant un intérêt potentiel de cette thérapeutique dans la maladie d'AMS-P.

Lors de l'initiation de la thérapie, la posologie de L-DOPA par voie entérale est calculée selon les recommandations. Cette méthode semble efficace pour obtenir les posologies réellement efficaces chez les patients. Le test par SNJ, le protocole de pose et la sonde gastro-duodénale sont aussi réalisés selon les recommandations du fabricant.

De plus, les traitements associés contre les troubles non-moteurs de la maladie n'interagissent pas avec la L-DOPA par voie entérale.

Malgré le bon usage de la prise en charge globale sous DUODOPA<sup>®</sup>, différentes complications apparaissent et sont connues dans la littérature. Une évolution du protocole de pose permettrait de réduire les complications liées au dispositif médical, qui constituent les complications les plus fréquentes de ce traitement. D'autre part, un protocole de surveillance et de supplémentation vitaminique est proposé afin d'harmoniser la prise en charge des neuropathies chez le sujet parkinsonien traité par DUODOPA<sup>®</sup>.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Pr Pascal ODOU, Pharmacien PU-PH, Université de Lille, CHU Lille

**Assesseurs :**

**Dr Fanny Moreau**, Co-directrice de thèse, Pharmacien PH, CHU Lille

**Dr Eugénie Mutez**, Co-directrice de thèse, Neurologue PH, CHU Lille

**Pr Jean-Marc Chillon**, Pharmacien PU-PH, Université de Picardie Jules Verne, CHU Amiens-Picardie