Les traitements de seconde ligne dans la maladie de Parkinson à un stade avancé : à quel moment ? Pour quels patients ?

P. Krystkowiak, M. Aubignat

► To cite this version:

P. Krystkowiak, M. Aubignat. Les traitements de seconde ligne dans la maladie de Parkinson à un stade avancé : à quel moment ? Pour quels patients ?. Pratique Neurologique - FMC, 2019, 10, pp.55 - 60. 10.1016/j.praneu.2019.01.009 . hal-03486526

HAL Id: hal-03486526

<https://hal.science/hal-03486526>

Submitted on 20 Dec 2021

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

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

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial| 4.0 International License

Les traitements de seconde ligne dans la maladie de Parkinson à un stade avancé : À quel moment ? Pour quels patients ?

Second-line treatments for advanced Parkinson's disease: when, for whom ?

P. Krystkowiak¹, M. Aubignat¹.

¹Service de neurologie, CHU d'Amiens-Picardie, place Victor Pauchet, 80000 Amiens,
France

*Auteur correspondant :

Pierre Krystkowiak, Service de neurologie, CHU d'Amiens-Picardie, place Victor Pauchet,
80000 Amiens, France

e-mail : krystkowiak.pierre@chu-amiens.fr

tel : 0322668240

fax : 0322668244

Résumé

L'évolution de la maladie de Parkinson est marquée par l'apparition de fluctuations motrices et non motrices ainsi que de dyskinésies, le tout dégradant gravement la qualité de vie et l'autonomie fonctionnelle du patient. Quand ces complications ne deviennent plus contrôlables malgré l'adaptation des traitements de première ligne, les traitements de seconde ligne doivent être proposés. Dans cet article nous présentons le concept de stimulation dopaminergique continue puis passons en revue les trois principaux traitements de seconde ligne que sont la stimulation cérébrale profonde, les pompes à apomorphine transcutanée et à Lévodopa/carbidopa intra-intestinale. Enfin nous discutons les indications des différents traitements de seconde ligne et le bon moment pour les proposer.

Mots clés : stimulation dopaminergique continue, fluctuations motrices et non motrices, stimulation cérébrale profonde, pompe à apomorphine, infusion intra-intestinale de Lévodopa-carbidopa.

Abstract

Advanced Parkinson's disease is characterized by the appearance of dyskinesias, motor and non-motor fluctuations seriously degrading quality of life and functional autonomy of patient. When these complications become unmanageable despite adaptation of first-line treatments,

Abstract

Advanced Parkinson's disease is characterized by the appearance of dyskinesias, motor and non-motor fluctuations seriously degrading patients' quality of life and functional autonomy. When these complications become unmanageable despite adaptation of first-line treatments, second-line treatments must be offered to patients. In this article we present the concept of continuous dopaminergic stimulation and then review the three main second-line treatments that are: deep brain stimulation, apomorphine subcutaneous infusion and infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel. Finally, we discuss indications of different second-line treatments and the right time to propose them.

Key words : continuous dopaminergic stimulation, motor and non-motor fluctuations, deep brain stimulation, apomorphine pump, Levodopa-carbidopa intra-intestinal infusion.

Introduction

Une fois le choc de l'annonce diagnostique d'une maladie de Parkinson (MP) passé et ses traitements de première ligne débutés, le patient perçoit souvent une période plus ou moins longue de « *lune de miel* » associée à la diminution des symptômes et l'amélioration de sa qualité de vie. Malheureusement l'efficacité des traitements de première ligne finit par s'estomper et la « croisière » se termine par l'apparition à un stade avancé de dyskinésies, fluctuations motrices et non motrices dégradant gravement la qualité de vie et l'autonomie fonctionnelle du patient [1]. Initialement, des stratégies d'adaptation des traitements de première ligne peuvent être tentées tel que l'ajout d'inhibiteurs enzymatiques (inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyl-Transférase tel que l'entacapone ou la tolcapone, inhibiteurs de la Mono-Amine-Oxydase de type B tels que la rasagiline ou le safinamide), antagonistes des récepteurs NMDA tels que l'amantadine, le fractionnement des prises ou encore l'utilisation d'agonistes dopaminergiques « standard » ou à libération prolongée (AD) [2]. Mais que faire quand les fluctuations ne deviennent plus contrôlables malgré l'adaptation des traitements de première ligne ? Quels traitements de seconde ligne proposer ? A quel moment et pour quel patient ?

Complications motrices et non motrices de la Lévodopa

Depuis son introduction à la fin des années 1960, la L-DOPA reste le traitement de référence dans la MP [3]. Cependant l'utilisation de L-DOPA au long cours s'accompagne de l'apparition de fluctuations motrices, de dyskinésies et de fluctuations non motrices (manifestations dysautonomiques, cognitivo-psychiques, sensitivo-douloureuses) [1, 4]. On estime ainsi qu'après 10 ans de traitement par L-DOPA presque 100 % des patients présentent des fluctuations motrices [5]. Le mécanisme exact de ces fluctuations n'est pas totalement élucidé. Elles seraient secondaires à l'administration pulsatile de L-DOPA qui engendrerait des modifications moléculaires et neurophysiologiques dans les circuits neuronaux des ganglions de la base. En effet plusieurs études chez l'homme et chez l'animal montrent que les taux de dopamine plasmatiques et striaux d'un sujet sain restent globalement stables (toniques) au cours du temps (*Figure 1a*), ce qui n'est pas le cas chez les sujets malades prenant des traitements de manière espacés dans le temps et chez qui ces concentrations deviennent irrégulières avec la présence de pics (phasiques) [1, 6, 7] (*Figure 1b*).

Concept de stimulation dopaminergique continue

Basé sur ces hypothèses, le concept de stimulation dopaminergique continue (SDC) a émergé et est devenu central dans la prise en charge des fluctuations de la MP. L'idée est d'administrer un traitement à la dose la plus stable possible pour se rapprocher de la sécrétion physiologique de dopamine et éviter les pics de concentration qui seraient en partie à l'origine des fluctuations plasmatiques, striatales et in-fine cliniques. Ce concept de SDC expliquerait également en partie l'intérêt des AD à la phase initiale de la MP. En effet ceux-ci ayant une demi-vie plus longue que la L-DOPA, ils sont à l'origine d'une moindre fluctuation des taux de dopamine et auraient par conséquent un risque inférieur de développement des fluctuations. En revanche les AD s'avèrent intrinsèquement moins efficaces que la L-DOPA sur les symptômes parkinsoniens, ce qui explique assez rapidement la nécessité d'une *add-on* thérapie de L-DOPA, et leur utilisation est limitée par leur profil de tolérance et leurs effets indésirables notamment psychiatriques [7]. Plusieurs tentatives ont été faites pour améliorer l'administration des traitements tels que des comprimés à libération prolongée ou des patchs transdermiques, de demi-vie encore plus longue. Malheureusement, les essais contrôlés randomisés n'ont révélé aucune différence entre ces formulations et la L-DOPA standard en termes de risque de dyskinésies à long terme [8].

Au-delà de ces considérations préventives sur les fluctuations, un certain nombre d'approches visant à appliquer le concept de SDC chez les patients fluctuants a été proposé : fractionnement ou augmentation des doses de L-DOPA, L-DOPA à libération prolongée, inhibiteurs de la COMT ou IMAO-B, utilisation d'AD notamment de demi-vie longue mais toutes ces approches n'ont fait que se rapprocher du concept de SDC, sans le satisfaire totalement. Certains auteurs ont même tenté l'utilisation de perfusions de L-DOPA intraveineuse. Cette stratégie s'est avérée efficace mais peu utilisable en pratique courante du fait principalement des contraintes liées à une voie veineuse et à l'instabilité de la L-DOPA.

En pratique, comment vraiment appliquer le concept de SDC chez les patients fluctuants ?

De fait, afin de réellement appliquer le concept de SDC chez les patients fluctuants, plusieurs solutions ont été développées [2, 7]. Les 3 plus utilisées sont : la stimulation cérébrale profonde (SCP), la pompe à apomorphine transcutanée (PA) et la pompe intra-intestinale à Lévodopa-Carbidopa (PLC). En l'état actuel des connaissances, les 3 techniques ont montré

leur efficacité mais aucune donnée ne permet de montrer la supériorité d'une technique par rapport à une autre en l'absence de grandes études randomisées comparant ces 3 traitements.

Stimulation cérébrale profonde

La SCP consiste en l'implantation d'électrodes par technique de stéréotaxie dans certains noyaux cérébraux pouvant être : le Noyau Sous Thalamique (NST), le Pallidum Interne (GPi) ou le noyau Ventral Intermédiaire Médian (VIM) du thalamus. Ces électrodes sont ensuite reliées à un générateur électrique d'impulsions électriques placé au niveau sous-claviculaire. Une console portable permet ensuite de régler les différents paramètres de stimulation de chaque électrode selon un protocole clinique bien établi [9], ce qui en fait une technique modulable, non lésionnelle, réversible, s'adaptant à l'évolution de la maladie. La pose tout comme la programmation des paramètres de la SCP ont une place centrale dans la réussite ou l'échec de la technique et doivent par conséquent être réalisées par une équipe multidisciplinaire entraînée. La SCP a démontré sa sûreté et son efficacité sur la diminution des symptômes moteurs et non moteurs de la MP au long cours [2, 7, 10-11]. Le choix de la cible à stimuler est fonction des caractéristiques du patient. Le NST est la cible de choix permettant la meilleure amélioration des fluctuations motrices et la plus grande réduction du traitement dopaminergique. Le GPi est privilégié chez les patients très dyskinétiques, éventuellement plus âgés et/ou avec un discret déclin cognitif incitant à éviter le NST [12]. Le VIM est principalement proposé chez des patients non fluctuants présentant un tremblement dominant largement le tableau clinique mais répondant imparfaitement au traitement dopaminergique. La SCP est une technique sûre et efficace mais la sélection des patients doit y être drastique, notamment pour le NST, afin d'éviter des catastrophes post opératoires. Par conséquent les patients présentant une dopa-sensibilité globale < 50%, des troubles de la marche ou de l'équilibre médiocrement dopa-sensibles, un déclin cognitif, un âge > 70 ans, des comorbidités psychiatriques ou des comorbidités cliniques empêchant une anesthésie générale doivent être recusés pour la SCP du NST. Si la sélection des patients est bien effectuée, les complications post-opératoires sont plus rares (cf *tableau 1*).

Pompe à apomorphine (PA)

La PA consiste en la délivrance d'apomorphine en transcutané par une pompe laissée en place 12 ou parfois 24 h. L'efficacité sur les dyskinésies, les symptômes moteurs et non moteurs de la MP a été démontrée par de nombreuses études [2, 7, 13]. La sûreté et l'efficacité sur l'amélioration de la qualité de vie au long terme ont également été démontrées [14]. Les

contre-indications à la PA sont finalement peu fréquentes (cf *tableau 1*). En particulier le déclin cognitif ne constitue pas une limitation, ce qui en fait une alternative de choix en cas de contre-indication à la SCP du NST. La PA est également indiquée chez les patients en attente de SCP et chez les patients ayant une impossibilité temporaire à la prise des médicaments *per os*. Les principaux effets indésirables, en dehors des nodules sous-cutanés, sont ceux d'un agoniste dopaminergique (cf *tableau 1*). La PA peut être posée lors d'une hospitalisation conventionnelle mais des solutions alternatives ambulatoires apparaissent de plus en plus. L'ajustement du débit se fait sur plusieurs jours par palier de 0,5 à 1 mg/h en fonction de l'efficacité et de la tolérance [15]. Parallèlement les traitements dopaminergiques *per os* sont diminués.

Pompe intra-intestinale de Lévodopa-Carbidopa (PLC)

La PLC consiste en l'administration de L-DOPA associée à la Carbidopa (inhibiteur de DOPA décarboxylase) directement dans le jéjunum grâce à une pompe reliée à un tube de gastrostomie. Cette technique est de découverte plus récente que les deux précédentes puisque développée dans les années 2000. Les études ont démontré son efficacité sur les symptômes moteurs, non moteurs, les dyskinésies ainsi que sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de MP [2, 7, 16-18]. Les contre-indications à la PLC sont rappelées dans le *tableau 1*. Elle peut, au même titre que la PA, être une alternative intéressante chez les patients ayant une contre-indication à la SCP du NST. Les principaux effets indésirables sont principalement liés au dispositif. Des cas de polyneuropathies ont également été décrits imposant des dosages vitaminiques du groupe B, notamment la B12 [19]. Une fois le dispositif posé il peut être géré au domicile avec l'aide de professionnels formés.

Bénéfices et inconvénients

Le *tableau 1* résume les principaux bénéfices et inconvénients de chaque technique.

Autres solutions

Ces dernières années de nouvelles techniques ont vu le jour, permettant d'agir en lésant certains noyaux cérébraux sans opérer le patient par différentes méthodes : radiations (Gammaknife et Cyberknife), et de façon plus expérimentale, ultrasons guidés par IRM ou encore laser guidé par IRM [7, 20-21]. Leur place reste pour le moment encore réservée aux contre-indication opératoires de la SCP et doivent encore faire l'objet d'évaluations cliniques.

Quand proposer ces traitements de seconde ligne ? « Tôt ou tard » ?

Actuellement, en dehors de la SCP du VIM, certains auteurs ont tenté de définir plus précisément le moment où il convenait de proposer les traitements de seconde ligne chez les patients fluctuants handicapés dont la qualité de vie est altérée, c'est à dire ni trop tôt, mais surtout ni trop tard : ≥ 1 h de dyskinésies par jour, ≥ 2 h de période OFF par jour, ≥ 5 prises de L-DOPA par jour, chutes fréquentes ou difficultés dans les actes de la vie quotidienne [22-23]. De nombreuses années d'expérience avec les traitements de SDC suggèrent cependant que les complications motrices ne sont pas complètement réversibles. Ce qui suggère que les changements dans la plasticité synaptique et la connectivité neuronale ne peuvent pas être facilement défaits une fois établis. Par ailleurs, plus la maladie est avancée, plus l'impact des lésions des systèmes non dopaminergiques, sur lesquelles les techniques de SDC n'ont que peu voire pas d'impact, sera délétère. En conséquence, il serait peut-être souhaitable de proposer ces traitements de seconde ligne plus tôt dans la maladie. Ceci a notamment été suggéré par les résultats positifs de l'étude EARLYSTIM ayant comparé le traitement habituel versus une SCP chez des patients après seulement 4 ans d'évolution de la maladie avec des fluctuations débutantes [24]. Une étude multicentrique française : EARLYPUMP (ClinicalTrials NCT02864004) est actuellement en cours pour évaluer l'intérêt de la PA à un stade précoce des fluctuations de la MP, versus le traitement conventionnel. Au-delà de la justification physiopathologique, l'on peut également considérer qu'il est plus intéressant de proposer ces techniques à des patients encore bien insérés sur le plan social et professionnel, même si cela reste encore à démontrer.

A quel type de patient proposer les traitements de seconde ligne ?

Au final, en excluant de la discussion la SCP du VIM qui tient une place particulière, quel traitement proposer et à quel patient au stade avancé des fluctuations ? En l'état actuel des connaissances aucune donnée ne permet de répondre clairement à cette question et aucune donnée ne permet de démontrer la supériorité d'une technique par rapport à une autre. Les différentes recommandations de la HAS [25] et des autres sociétés savantes [2, 7] ne tranchent pas clairement entre SCP, PA ou PLC. Devant ce manque de données, si le patient est éligible aux 3 techniques, il est donc du devoir du neurologue de présenter clairement et loyalement de façon répétée les différentes techniques à son patient et de faire le choix avec lui en fonction des différentes indications et contre-indications de chaque technique, mais aussi et surtout en fonction des dimensions socio-professionnelles, esthétiques, culturelles voire

philosophiques du patient, sans oublier un autre paramètre fondamental : l'expertise et l'empirisme, parfois teinté de parti-pris du neurologue... Très schématiquement, en l'absence de lésions non dopaminergiques, les symptômes moteurs restant parfaitement dopa-sensibles, et en l'absence de déclin cognitif, les trois techniques sont envisageables. Toujours de façon schématique, en présence d'un déclin cognitif et de troubles moteurs axiaux médiocrement dopa-sensibles, dopa-résistants, témoignant de lésions non dopaminergiques marquées, la SCP du NST est contre-indiquée et les deux pompes (PA et PLC) peuvent être proposées, avec la place de la SCP du GPi qui reste encore à préciser. Lorsque le déclin cognitif est sévère, s'accompagnant de symptômes psychotiques, et que les signes axiaux sont au premier plan, seule la PLC peut éventuellement être proposée, sans en attendre de « miracle » sur le plan moteur, en s'assurant de la place de l'aidant pour limiter les risques que la sonde soit arrachée par le patient. L'âge est également un paramètre important à prendre en compte : au-dessous de 70 ans, les 3 techniques sont possibles mais après 70 ans, le choix se restreint : SCP du VIM, parfois du GPi, sinon PA ou PLC.

Enfin, même si un patient n'est pas une bonne indication à un traitement de seconde ligne sur un plan moteur, il peut néanmoins dans certains cas mûrement réfléchis par une équipe expérimentée tirer bénéfice d'une technique de SDC notamment lorsque les fluctuations non motrices sont au premier plan de la gêne fonctionnelle.

Conclusion

Les dyskinésies, les fluctuations motrices et non motrices de la MP altèrent gravement la qualité de vie ainsi que l'autonomie fonctionnelle des patients. Leur prise en charge et la prescription des traitements de deuxième ligne (SCP, PA, PLC) est complexe, nécessitant dans l'idéal l'intervention d'une équipe multidisciplinaire entraînée. Actuellement, devant le manque de données scientifiques, le choix entre ces traitements et le moment auquel les débiter reste difficile et majoritairement empirique. D'autres études restent nécessaires pour comparer l'efficacité des traitements de seconde ligne entre eux et déterminer le bon moment d'initiation de ces thérapeutiques. Dans tous les cas il faut penser assez tôt à la possibilité de proposer ces techniques afin d'éviter l'écueil d'une perte de chance potentielle pour certains patients.

Conflits d'intérêts

Le Pr Krystkowiak a reçu des bourses d'études, des honoraires d'orateur ou de consultant de la part de Merz Pharma, Allergan, Ipsen Pharma, Zambon, Medtronic, Aguettant, Orkyn, Abbvie, Homeperf, Elivie, Lundbeck, TEVA, UCB.

Le Dr Aubignat n'a aucun conflit d'intérêt.

Points essentiels

- Aucune technique de stimulation dopaminergique continue (SDC) n'a démontré, selon les critères de l'evidence-based medicine, qu'elle était plus efficace qu'une autre chez le même type de patient.
- En revanche, les techniques de SDC se différencient plus volontiers par la praticité du dispositif et une typologie d'effets indésirables.
- De fait, un patient éligible à toutes les techniques devrait pouvoir bénéficier d'une information objective exhaustive lui permettant d'orienter son choix, même si, en l'absence de données comparatives concluantes, l'expertise et l'empirisme du neurologue traitant restent encore des paramètres déterminants.
- Les indications de la stimulation cérébrale profonde (SCP) du NST restent plus restrictives que celles des autres techniques (SCP du GPi, pompe à apomorphine, pompe intra-intestinale de Lévodopa-Carbidopa)
- Les indications des techniques de SDC ne doivent plus se cantonner à un paradigme purement moteur, à savoir celui du tremblement et des complications motrices liées à la Lévodopa, mais doivent désormais également investiguer le terrain des fluctuations non motrices.
- Les techniques de SDC pourraient être proposées plus précocement dans l'histoire naturelle de la maladie.

Références

- [1] Ray K, Poewe W, et Brooks, D. Motor and Non motor Complications of Levodopa: Phenomenology, Risk Factors, and Imaging Features. *Movement Disorders*, 2018, vol. 33, no 6, p. 909-919.
- [2] Fox H, Katzenschlager R, Lim SY, *et al.* International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2018.
- [3] Olanow W. The scientific basis for the current treatment of Parkinson's disease. *Annu. Rev. Med.*, 2004, vol. 55, p. 41-60.
- [4] Classen J, Koschel J, Oehlwein C, *et al.* Nonmotor fluctuations: phenotypes, pathophysiology, management, and open issues. *Journal of Neural Transmission*, 2017, vol. 124, no 8, p. 1029-1036.
- [5] Ahlskog E et Muentner D. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 2001, vol. 16, no 3, p. 448-458.
- [6] Metman L, Kontsiotis, S, et Chase T. Pathophysiology of motor response complications in Parkinson's disease: hypotheses on the why, where, and what. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 2000, vol. 15, no 1, p. 3-8.
- [7] Antonini A, Moro E, Godeiro C, *et al.* Medical and surgical management of advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2018.
- [8] Antonini A, Chaudhuri R, Martinez-Martin P, *et al.* Oral and infusion levodopa-based strategies for managing motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS drugs*, 2010, vol. 24, no 2, p. 119-129.
- [9] Volkmann J, Moro E, et Pahwa R. Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 2006, vol. 21, no S14, p. S284-S289.
- [10] Kurtis M, Rajah T, Delgado L, *et al.* The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the current evidence. *npj Parkinson's Disease*, 2017, vol. 3, p. 16024.
- [11] Dafsari S, Silverdal M, Strack M, *et al.* Nonmotor symptoms evolution during 24 months of bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2018, vol. 33, no 3, p. 421-430.
- [12] Ramirez-Zamora A et Ostrem JL. Globus pallidus interna or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson disease: a review. *JAMA neurology*, 2018, vol. 75, no 3, p. 367-372.
- [13] Katzenschlager, R, Poewe W, Rascol O, *et al.* Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 2018, vol. 17, no 9, p. 749-759.
- [14] Drapier S, Eusebio A, Degos B, *et al.* Quality of life in Parkinson's disease improved by apomorphine pump: the OPTIPUMP cohort study. *Journal of neurology*, 2016, vol. 263, no 6, p. 1111-1119.

- [15] Trenkwalder C, Chaudhuri K, Ruiz P, *et al.* Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease—Clinical practice recommendations. *Parkinsonism & related disorders*, 2015, vol. 21, no 9, p. 1023-1030.
- [16] Nyholm D, Remahl N, Dizdar, N, *et al.* Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology*, 2005, vol. 64, no 2, p. 216-223.
- [17] Olanow W, Kieburtz K, Odin P, *et al.* Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *The Lancet Neurology*, 2014, vol. 13, no 2, p. 141-149.
- [18] Antonini A, Poewe W, Chaudhuri R, *et al.* Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism & related disorders*, 2017, vol. 45, p. 13-20.
- [19] Fernandez H, Boyd J, Fung V, *et al.* Long-term safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2018.
- [20] Krack P, Martinez-Fernandez R, Del Almo M, *et al.* Current applications and limitations of surgical treatments for movement disorders. *Movement Disorders*, 2017, vol. 32, no 1, p. 36-52.
- [21] Harris M, Steele J, Willams R, *et al.* MRI-guided laser interstitial thermal thalamotomy for medically intractable tremor disorders. *Movement Disorders*, 2018.
- [22] Antonini A, Stoessl J, Kleinman S, *et al.* Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach. *Current medical research and opinion*, 2018, vol. 34, no 12, p. 2063-2073.
- [23] Martinez-Martin P, Kulisevsky J, Mir P, *et al.* Validation of a simple screening tool for early diagnosis of advanced Parkinson's disease in daily practice: the CDEPA questionnaire. *npj Parkinson's Disease*, 2018, vol. 4, no 1, p. 20.
- [24] Schuepbach M, Rau J, Knudsen K, *et al.* Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *New England Journal of Medicine*, 2013, vol. 368, no 7, p. 610-622.
- [25] Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins: Maladie de Parkinson. Septembre 2016. Available at : [/www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201204/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201204/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf)

Figure 1 : Représentation schématique du lien entre le mode de prise des médicaments et le développement des fluctuations. A) Prise du médicament en continu permettant une sécrétion tonique, physiologique de L-DOPA. B) Prise du médicament de manière discontinue entraînant une sécrétion phasique, non physiologique de L-DOPA à l'origine de fluctuations et de dysrégulation d'autres neurotransmetteurs comme le GABA, le NMDA, l'adénosine....

Tableau 1 : Bénéfices et inconvénients des traitements de seconde ligne dans la MPI. SCP : stimulation cérébrale profonde ; PA : pompe à apomorphine ; PLC : pompe intra-intestinale de Lévodopa-Carbidopa

	SCP	PA	PLC
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Cibles en fonction de la symptomatologie - Fonctionnement 24h/24h - Pas de dispositif externe (esthétique) 	<ul style="list-style-type: none"> - Peu invasif - Peu de contre-indication - Peu de complications - Ablation facile - Programmation facile 	<ul style="list-style-type: none"> - Peu de contre-indication - Programmation facile - Ablation +/- facile
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection drastique des patients - Risque opératoire - Retour en arrière difficile une fois les électrodes implantées - Risque d'aggravation motrice et cognitif en cas de mauvaise sélection des patients 	<ul style="list-style-type: none"> - Dispositif externe - Bien souvent traitement 12h/24h 	<ul style="list-style-type: none"> - Dispositif externe lourd et bruyant - Traitement 12h/24h - Moins de recul qu'avec les deux autres techniques
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles cognitifs - Troubles axiaux - Perte de la dopa sensibilité < 50% - Comorbidités psychiatriques - Comorbidités cliniques empêchant une anesthésie générale - Traitement anticoagulant ne pouvant être 	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles psychiatriques - Insuffisance hépatique - Grossesse - Allaitement 	<ul style="list-style-type: none"> - Psychose - Cardiopathie évolutive - Glaucome - Insuffisance hépatique ou rénale sévère - Varices œsophagiennes - Troubles de la coagulation - Paroi abdominale

	interrompu		pathologique ou multi opérée - Iléus paralytique, obstruction intestinale - Immunodépression
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie cérébrale - Infections - Dysfonctionnement du dispositif - Dysarthrie - Apraxie des paupières - Prise de poids - Troubles de l'humeur - Décompensation de troubles cognitifs - Décompensation de troubles axiaux - Apathie 	<ul style="list-style-type: none"> - Nodules aux points d'injection - Nausées - Hypotension - Troubles du contrôle des impulsions - Décompensations de troubles psychiatriques - Hyperéosinophilie, anémie hémolytique 	<ul style="list-style-type: none"> - Désadaptation de la sonde de gastrostomie ou du tube jéjunale - Infection locale - Hémorragie - Polyneuropathie

A) Taux plasmatique de L-DOPA

B) Taux plasmatique de L-DOPA