

Traitements par dispositifs médicaux de la maladie de Parkinson

À LA PHASE D'ÉTAT



Marc Vérin¹,
Valérie Fraix²

1. Centre expert Parkinson - Bretagne, service de neurologie, Pôle neurosciences, CHU Rennes
Équipe « Comportement et noyaux gris centraux », CIC-IT Inserm 1414
Équipe Cinetyks, Inserm U1099 LTSI, Université Rennes 1
Institut des neurosciences cliniques de Rennes

2. Université Grenoble Alpes, Inserm, U1216, CHU Grenoble Alpes, Grenoble Institut Neurosciences, Grenoble

Comment choisir entre les trois types de dispositifs ?

Par Marc Vérin

La classification récente de la maladie de Parkinson (MP) en trois sous-types évolutifs représente un excellent support à la prise de décision [1] : motrice pure, intermédiaire ou diffuse/maligne. En l'absence de lésion non dopaminergique (maladie motrice pure), les symptômes moteurs restant parfaitement dopa-sensibles et la cognition demeurant préservée, les trois techniques sont envisageables : stimulation cérébrale profonde (SCP), pompe à apomorphine et système Duodopa® (Fig. 1). Statistiquement, les deux premières options sont largement privilégiées en France. Dans les pays scandinaves, le système Duodopa® est proposé en priorité. C'est un fait culturel qui ne repose sur aucune donnée comparative objective. Il est de fait souhaitable de proposer systématiquement les trois solutions en présentant les avantages et inconvénients de chacune. À ce jour, aucune étude contrôlée n'a été menée visant à comparer directement l'efficacité et la tolérance respectives des trois traitements de recours. Dans cette perspective, et dans une première approche, une intéressante étude observationnelle multicentrique internationale (EuroInf 2) a été récemment menée comparant pendant les 6 mois qui suivaient la mise en place du dispositif une cohorte de 101 patients ayant eu une stimulation subthalamique bilatérale, de 39 patients ayant eu la

pose d'une pompe à apomorphine et de 33 patients traités par le système Duodopa® [2]. Les trois cohortes ont été appariées sur les données démographiques et cliniques à l'inclusion. Les comparaisons ont porté sur les données de qualité de vie et sur les aspects moteurs et non moteurs de la maladie. Dans tous les groupes, la qualité de vie, les fluctuations motrices, les dyskinésies et les symptômes non moteurs globaux se sont nettement améliorés à 6 mois. Si le bénéfice moteur est globalement identique, l'analyse exploratoire des différents domaines non moteurs a cependant révélé des profils distincts d'amélioration selon le traitement choisi :

- la **stimulation subthalamique** a amélioré plus spécifiquement les fonctions urinaires et sexuelles, l'humeur et la cognition, le sommeil et la fatigue ;
- la **pompe à apomorphine** a amélioré plus spécifiquement l'humeur et la cognition, les troubles perceptifs et les hallucinations, l'attention et la mémoire ;
- le **système Duodopa®** a amélioré plus spécifiquement l'humeur et la cognition, le sommeil et la fatigue et les symptômes gastro-intestinaux.

Cette première étude comparative, certes indirecte et non randomisée, met en lumière des profils distincts d'efficacité pour chaque option de traitement et confirme l'importance d'une évaluation holistique préalable des symptômes moteurs comme non moteurs afin de personnaliser le choix

du traitement de recours.

En présence d'un déclin cognitif modéré et de troubles moteurs axiaux dopa-résistants (maladie intermédiaire), témoignant de lésions non dopaminergiques sévères, les deux solutions reposant sur le concept de stimulation dopaminergique continue doivent être d'emblée proposées : pompe à apomorphine et système Duodopa®. La SCP reste à ce stade envisageable dès lors qu'une atrophie cérébrale n'en contre-indique pas le geste. Dans ce contexte, la cible anatomique doit être discutée. Lorsque la symptomatologie tremblante est clairement prédominante, la cible thalamique est éligible [3]. Lorsque le patient présente des dyskinésies dopa-induites sévères et prolongées, la cible pallidale est efficace et bien tolérée à court comme à long terme [4, 5]. Lorsque le déclin cognitif est sévère, s'accompagnant de symptômes psychotiques, et que les signes axiaux sont au premier plan (maladie diffuse/maligne), seul le système Duodopa® peut être proposé, la nécessité d'une sonde de gastrostomie ayant l'avantage d'autoriser le cas échéant un appoint nutritionnel entéral et l'arrêt du traitement *per os*, source de fausses routes et de défaut d'absorption. L'efficacité et la tolérance de ces trois solutions dépendent directement d'une bonne compréhension initiale des détails techniques au quotidien, mais également de la qualité du suivi médical et médico-technique. Les outils qui se mettent progressivement en place, avec le soutien récent

du plan Parkinson, visent à renforcer et pérenniser ces deux aspects essentiels à la réussite des thérapeutiques de haute technicité. Les programmes d'éducation thérapeutique en sont le pilier central. S'y ajoutent le savoir-faire des sociétés prestataires de santé (pompes), la qualité du support technique des laboratoires commercialisant les dispositifs implantables, la constitution de réseaux de soins en région (suivi du patient au plus près de son domicile), complétés de consultations multidisciplinaires visant à l'établissement d'un plan personnalisé de soins intégrant le volet rééducatif/réadaptatif et social de la prise en charge. Dans le domaine de la MP aussi, le concept de médecine personnalisée, intégrant à la fois la haute technicité et la prise en charge au quotidien, prend désormais tout son sens.

La stimulation cérébrale profonde (SCP)

Par Valérie Fraix

La SCP est devenue, depuis la fin des années 1990, le traitement neurochirurgical de référence des formes sévères de la MP et des complications des traitements dopaminergiques [6].

Indications

La SCP est réservée aux 10-15 % des patients présentant une MP invalidante. Le caractère invalidant est lié soit à la persistance d'un grand tremblement, non contrôlé par un traitement médicamenteux bien mené, soit à la présence de complications motrices de la dopathérapie, fluctuations et dyskinésies, malgré un traitement optimal. Deux indications plus récentes concernent les sujets jeunes en activité, dont le handicap moteur est moindre mais pour limiter le risque de retentissement socio-professionnel péjoratif, et les sujets développant des effets secondaires psychocomportementaux des traitements dopaminergiques [7].

	Stimulation cérébrale profonde	Pompe à apomorphine	Administration intrajéjunale de lévodopa
Motrice pure 	NST	Dopa-sensibilité élevée	Forte dopa-requérance
Intermédiaire 	GPI si dyskinésies VIM si tremblement	Dopa-sensibilité élevée	Forte dopa-requérance
Diffuse 	Contre-indication	Avec précaution	Forte dopa-requérance

Légendes
 NST : noyau subthalamique ; GPI : pallidum interne ; VIM : noyau ventral-intermédiaire du thalamus.
 Dopa-sensibilité élevée : < 1 000 mg/jour de lévodopa ; forte dopa-requérance : > 1 000 mg/j de lévodopa.

Figure 1

Trois techniques de dispositifs médicaux.

La prise en charge initiale est hospitalière, assurée par un centre expert disposant d'une équipe multidisciplinaire de neurologues, neuropsychologues, neurochirurgiens stéréotacticiens, neurophysiologistes, neuroradiologues et soignants spécialisés.

Principes et techniques

La technique de stimulation implique l'implantation, dans une cible anatomique prédéfinie, d'une électrode de stimulation connectée par un câble sous-cutané à un neurostimulateur.

Le matériel de neurostimulation a fait l'objet de développements technologiques : des électrodes uni- ou pluri-directionnelles sont désormais disponibles. Les neurostimulateurs sont, ou non, rechargeables avec possibilité de recourir, à titre encore expérimental à un mode de stimulation adaptatif, modulable en fonction de l'activité neuronale de la cible anatomique [7].

Effets de la SCP

Les effets cliniques et sur la qualité de vie de la SCP ont été largement étudiés. Le globus pallidum interne (GPI) et le noyau subthalamique (NST) constituent les cibles anatomiques de référence de la SCP [8].

L'effet le plus constant de la stimulation du GPI est une réduction des dyskinésies liées à la lévodopa. L'amélioration motrice modérée du syndrome parkinsonien, ne permet généralement pas de réduire les doses quotidiennes de lévodopa.

La bonne tolérance cognitivo-comportementale de la stimulation pallidale en fait une cible de choix pour les patients présentant des dyskinésies sévères latéralisées, tolérant bien le traitement dopaminergique sur le plan comportemental ou pour les patients plus âgés, dont le statut cognitif est dans les limites des critères d'opérabilité.

La stimulation du NST permet d'améliorer l'ensemble des symptômes moteurs et axiaux dopasensibles. Elle est préconisée pour les personnes présentant un syndrome parkinsonien avec des complications motrices et/ou comportementales dopaminergiques.

Prise en charge au long cours

L'amélioration motrice rapide après traitement neurochirurgical va permettre au patient de retrouver une autonomie qui peut bouleverser l'équilibre personnel et familial qui s'était établi autour de la maladie [7].

Le suivi au long cours des patients,

est effectué en collaboration avec le neurologue traitant, qui suivra et ajustera les traitements médicamenteux selon l'évolution de la maladie, et détectera les troubles moteurs et comportementaux qui pourraient nécessiter une prise en charge spécialisée [9]. L'aggravation progressive au long cours est la conséquence de l'évolution naturelle de la maladie. Les effets de la SCP ont contribué au développement d'un nouveau phénotype de patient. La prise en charge et l'accompagnement de ces personnes et de leurs proches constituent, aujourd'hui, un nouveau défi [10].

La place respective de la SCP et des traitements dopaminergiques continus par pompes dans l'arsenal thérapeutique de la MP au stade des fluctuations doit tenir compte des caractéristiques de la maladie et des effets des traitements médicamenteux, du profil psycho-cognitivo comportemental des patients, de leurs attentes et du contexte social.

Enfin, elle doit répondre à des considérations médico-économiques.

La pompe à apomorphine

Par Marc Vérin

Bien qu'utilisée depuis plusieurs décennies, avec des données observationnelles d'efficacité très bien documentées [11, 12], ce n'est que tout récemment qu'une étude contrôlée a confirmé avec un haut niveau de preuve ce que les cliniciens savaient déjà depuis longtemps [13], préfigurant sa prochaine entrée sur le marché américain.

Indications

L'indication peut être posée chez le patient fluctuant, lorsque les phases *off* sont prolongées, que les effets *on-off* sont fréquents (nécessitant par exemple plusieurs injections d'apomorphine par stylo chaque jour) ou que les phases de dyskinesies sont prolongées. En dehors d'un trouble psychiatrique sévère tel qu'un trouble bipolaire ou des

symptômes psychotiques, il n'y a pas de réelles contre-indications à la pompe à apomorphine ; en particulier l'âge n'est pas une limitation, ni le déclin cognitif, ce qui fait de cette technique une alternative de choix en cas de contre-indication à la stimulation cérébrale profonde [14]. Il est désormais établi que plus son utilisation en est précoce, meilleurs sont les résultats en termes de qualité de vie [15].

Fonctionnement

La pompe à apomorphine délivre en permanence en sous-cutané un débit de base auquel peut s'ajouter, en appuyant sur une touche prévue à cet effet, une quantité supplémentaire d'apomorphine (bolus) en cas de blocage, une injection d'apomorphine avec un stylo pouvant également être envisagée, notamment le matin avant la mise en route de la pompe. Habituellement, la pompe est branchée le matin au lever et retirée le soir au coucher. Certains patients peuvent en bénéficier sur l'ensemble du nyctémère, du fait par exemple d'une akinésie nocturne sévère. Il est alors nécessaire de réduire le débit pendant la nuit. Des pompes avec des multidébits sont maintenant disponibles, autorisant des ajustements toujours plus fins.

Mise en place

En pratique, le plus souvent une infirmière ou une personne de l'entourage met en place la pompe, rarement le patient lui-même. Les techniques de pose et de retrait sont simples et rapides. En cas de difficultés, il est toujours possible de faire appel à l'une des sociétés prestataires de santé disponibles, qui intervient à domicile 7 jours sur 7. Les sites d'injection sont l'abdomen, les bras (partie externe), les cuisses (partie externe) et le haut du dos. Il est conseillé de changer régulièrement de site d'injection afin d'éviter la formation de nodules sous-cutanés et de favoriser la résorption sous-cutanée. Pour les mêmes raisons, la dilution de l'apomorphine est au

demi dans du sérum physiologique. La pompe est portée soit en bandoulière, soit en ceinture abdominale, reliée par une fine tubulure à une aiguille sous-cutanée mise en place pour la journée. La première mise en place de la pompe à apomorphine peut avoir lieu au cours d'une hospitalisation d'environ 10 jours (parfois plus courte), délai indispensable pour adapter le débit de la pompe à l'état moteur du patient, informer le patient et son entourage sur l'apomorphine et ses effets indésirables, les éduquer activement aux manipulations de la pompe, enfin préparer le retour à domicile en collaboration avec l'infirmière libérale la plus proche et le prestataire de santé. Celui-ci livre le matériel à domicile, renforce l'autonomie du patient et de son entourage dans la gestion de la pompe, et assure une assistance 24 heures sur 24.

> À domicile

Enseignement majeur de la crise sanitaire Covid, la mise en route peut parfaitement s'envisager désormais à domicile, avec un gain en termes de confort, de qualité de vie, et bien entendu de coût. La prise en charge au domicile, accessible aussi bien aux neurologues libéraux qu'hospitaliers, nécessite cependant le recours à un prestataire de santé particulièrement expert dans la prise en charge de la maladie de Parkinson. Dans tous les cas, la mise en route est progressive, en commençant par 1 mg par heure le premier jour. Le débit moyen est variable d'un patient à l'autre pouvant aller de 3 à 10 mg par heure en fonction de l'état moteur et de la tolérance. La pompe sera ensuite envisagée soit comme un traitement adjuvant au traitement oral (dont les doses quotidiennes seront réduites), soit en monothérapie, notamment chez les patients jeunes capables de supporter des doses élevées d'apomorphine.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nodules sous-cutanés. Ils ne

sont pas douloureux, mais empêchent une bonne diffusion de l'apomorphine. Pour les éviter, il faut changer souvent de sites d'injection, voire pratiquer une dilution supérieure (un tiers ou un quart). Les sites d'injection sont massés avec une pommade anti-inflammatoire à chaque retrait de la pompe. Les nausées et vomissements ainsi que l'hypotension orthostatique sont prévenus par la prise de dompéridone, systématique avant d'initier l'apomorphine, maintenue ensuite pendant plusieurs semaines. Le risque d'émergence d'hal-lucinations n'est pas supérieur sous apomorphine que sous dopathérapie, contrairement à ce qui est observé avec les autres agonistes. Une hypersexualité peut être induite, en particulier sous de faibles débits. Une somnolence est observée dans environ 15 % des cas, dont l'importance est dose-dépendante. Les troubles du contrôle de l'impulsivité ne sont pas plus fréquents que sous dopathérapie, contrairement à ce qui est observé avec les agonistes par voie orale ou en patch. Les fonctions supérieures ne sont pas altérées par l'utilisation de la pompe, les fonctions exécutives pouvant à l'inverse être améliorées [15, 16].

Améliorations

Une fois les précautions évoquées plus haut prises, le bénéfice thérapeutique de l'utilisation de la pompe à apomorphine est très substantiel, l'impression clinique globale d'amélioration se situant entre 50 et 90 %, tant d'après le patient que d'après son entourage [17], quel que soit le type évolutif de la maladie (Fig. 2). Les périodes de blocage sont nettement améliorées, tant en durée qu'en sévérité. Les dyskinésies diminuent progressivement au fil des mois, traduisant probablement une désensibilisation progressive des récepteurs striataux grâce à la stimulation dopaminergique continue. Les traitements antiparkinsoniens oraux sont réduits (la diminution de la dopathérapie est privilégiée afin de "lisser" l'effet thérapeutique sur la journée, et de réduire au minimum la stimulation phasique

	Objectif	Indication	Mise en route
Motrice pure 	Monothérapie	Dopa-sensibilité élevée	Domicile et autonomie
Intermédiaire 	Add-on	Dopa-sensibilité élevée	Domicile ou hôpital
Diffuse 	Faible dose/confort	Avec précaution	Domicile ou hôpital

Figure 2

Objectif thérapeutique, indication et mode de mise en route de la pompe à apomorphine en fonction du phénotype clinique de la maladie de Parkinson.

striatale), plus rarement suspendus (traitement par pompe exclusive).

L'autonomie est nettement améliorée dans la vie quotidienne, le patient pouvant se déplacer et pratiquer toute activité (y compris la baignade, la pompe étant déconnectée, le cathéter restant en place sous protection étanche, ou placée dans un sachet imperméable). L'existence de cartouches préremplies a considérablement favorisé l'autonomie des patients. Les voyages, y compris à l'étranger, sont possibles lorsque l'autonomie pour la pose et le retrait est acquise. Le bénéfice se maintient par ailleurs plusieurs années. Lorsque la mise en place d'une stimulation cérébrale profonde est programmée, l'attente peut s'effectuer grâce à la pompe dans des conditions de confort bien supérieures à ce qu'apporte le traitement *per os* classique. Le coût quotidien de cette technique (matériel + produits + service) est de l'ordre de 80 €.

L'administration intestinale continue de lévodopa (Duodopa®, Lecigimon®)

Par Marc Vérin

L'utilisation de la lévodopa en suspension dans un gel pour administration

intestinale continue ne s'envisage qu'à un stade avancé de la maladie de Parkinson avec fluctuations motrices et dyskinésies sévères, chez un patient répondant bien à la dopathérapie, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens *per os* n'ont pas donné de résultat satisfaisant ; en cas de contre-indication, d'intolérance, d'échec à l'apomorphine en perfusion sous-cutanée continue ; enfin, chez des patients non éligibles à la SCP. Comme pour la pompe à apomorphine, bien qu'utilisée depuis une quinzaine d'années, avec des données observationnelles d'efficacité bien documentées [18], ce n'est que récemment qu'une étude contrôlée a confirmé avec un haut niveau de preuve le bénéfice du dispositif Duodopa® pour contrôler les fluctuations motrices, autorisant son entrée sur le marché nord-américain [19].

Mise en place

Sa mise en route est obligatoirement hospitalière. Elle nécessite une collaboration étroite entre les services de neurologie et de gastro-entérologie. Avant la mise en place d'une sonde permanente, une réponse clinique positive au test réalisé par l'administration *via* une sonde nasoduodénale

temporaire peut être proposée. Pour une administration à long terme, une sonde à demeure est mise en place lors d'une gastrostomie endoscopique percutanée comprenant la mise en place d'une sonde transabdominale externe et d'une sonde intestinale interne pour une administration du gel directement dans le jéjunum à l'aide d'une pompe portable. Le péristaltisme gastrique place l'extrémité de la sonde au-delà du pylore. La sonde gastroduodénale est placée à l'intérieur du tube de gastrostomie. L'étanchéité du dispositif doit être surveillée. Le patient peut porter une chemise adaptée avec une poche contenant la pompe portable. D'autres systèmes sont possibles : poche en bandoulière ou à la ceinture, sac, gilet.

Posologie

La monothérapie est privilégiée d'emblée, le plus souvent maintenue par la suite. La posologie totale quotidienne comporte trois doses adaptées à chaque patient :

- la dose matinale en bolus généralement comprise entre 100 et 200 mg de lévodopa,

- la dose d'entretien continue (habituellement comprise entre 40 et 120 mg par heure), déterminée en fonction de la prise quotidienne antérieure de lévodopa,

- enfin, les doses supplémentaires en bolus, administrées selon les besoins du patient, variant généralement de 10 à 40 mg.

Le maintien d'une dose d'entretien continue durant la nuit est envisageable si nécessaire. Le produit est fourni sous forme de cassettes de 100 ml de gel contenant 2 000 mg de lévodopa associés à 500 mg de carbidopa. La mise à disposition en France courant 2022 du nouveau système Lécigimon[®], caractérisé par une pompe multidébit de moindre taille et poids, et l'utilisation de l'association en gel lévodopa + carbidopa + entacapone (permettant de réduire la dose totale de lévodopa de 20 %) devraient permettre d'élargir les indications de l'administration intra-jéjunale [20].

Effets indésirables

L'administration en continu permet de réduire les périodes *off* aussi bien que les dyskinésies [21]. Parmi les effets indésirables, outre ceux communs à la

dopothérapie, les complications liées au dispositif sont malheureusement fréquentes (supérieures à 10 %) : le déplacement, l'occlusion ou la coudure de la sonde, se traduisant par la réapparition des fluctuations motrices. Les infections locales autour de l'orifice de stomie sont possibles, traitées par désinfectants locaux, voire par antibiothérapie. Il existe un risque, certes rare, de péritonite chimique liée à la diffusion du liquide gastrique dans la cavité abdominale par le biais de la stomie. Des cas de neuropathies, parfois subaiguës, sont également décrits et justifient leur recherche systématique avec un dosage sanguin régulier des vitamines B6-B12 et de l'homocystéine. Enfin, il existe une limitation liée au coût quotidien de cette technique, de l'ordre de 100 €. ■

✱ Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Mots-clés :

Fluctuations, SCP, Noyau subthalamique, Globus pallidum interne, Pompe à apomorphine, Lévodopa



Bibliographie

1. Fereshtehnejad SM, Romanets SR, Anang JB et al. New clinical subtypes of Parkinson Disease and their longitudinal progression: A prospective cohort comparison with other phenotypes. *JAMA Neurol* 2015 ; 72 : 863-73.
2. Dafsari HS, Martinez-Martin P, Rizos A et al. EuroInf 2: Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019 ; 34 : 353-65.
3. Putzke JD, Wharen Jr RE, Wszolek ZK et al. Thalamic deep brain stimulation for tremor-predominant Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003 ; 10 : 81-8.
4. Rouaud T, Dondaine T, Drapier S et al. Pallidal stimulation in advanced Parkinson's patients with contraindications for subthalamic stimulation. *Mov Disord* 2010 ; 25 : 1839-46.
5. Bonenfant J, Drapier S, Houvenaghel JF et al. Pallidal stimulation in Parkinson's patients with contraindications to subthalamic target: A 3 years follow-up. *Parkinsonism Relat Disord* 2017 ; 34 : 20-5.
6. Fox SH, 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. *Mov Disord* 2018 ; 33 : 1248-66.
7. Krack P, Martinez-Fernandez R, Del Alamo M et al. Current applications and limitations of surgical treatments for movement disorders. *Mov Disord* 2017 ; 32 : 36-52.
8. Peng L, Fu J, Ming Y et al. The long-term efficacy of STN vs GPI deep brain stimulation for Parkinson disease: A meta-analysis. *Medicine* 2018 ; 97 : e12153.
9. Limousin P, Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2019 ; 15 : 234-42.
10. Dietrichs E, Odin P. Algorithms for the treatment of motor problems in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2017 ; 136 : 378-85.
11. Ruiz PJG, Ignacio AS, Pensado BA et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations a multicenter study. *Mov Disord* 2008 ; 23 : 1130-6.
12. Auffret M, Drapier S, Vérin M. Pharmacological insights into the use of Apomorphine in Parkinson's disease: Clinical relevance. *Clin Drug Investig* 2018 ; 38 : 287-312.
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. *Lancet Neurol* 2018 ; 17 : 749-59.
14. Drapier S, Gillioz AS, Leray E et al. Apomorphine infusion in advanced Parkinson's patients with subthalamic stimulation contraindications. *Parkinsonism Relat Disord* 2012 ; 18 : 40-4.
15. Fernandez-Pajarin G, Sesar A, Jimenez Martin I et al. Continuous subcutaneous apomorphine infusion in the early phase of advanced Parkinson's disease: A prospective study of 22 patients. *Clin Parkinsonism Relat Disorders* 2022 ; 6 : 100129.
16. Auffret M, Le Jeune F, Maurus A et al. Apomorphine pump in advanced Parkinson's disease: Effects on motor and nonmotor symptoms with brain metabolism correlations. *J Neurol Sci* 2017 ; 372 : 279-87.
17. Auffret M, Drapier S, Vérin M. Management with apomorphine in Parkinson's disease. In *Diagnosis and Management in Parkinson's Disease. Neuroscience of Parkinson's* ; 2020 ; 1 : 461-75.
18. Devos D. French Duodopa Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009 ; 24 : 993-1000.
19. Olanow CW, 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. *Lancet Neurol* 2014 ; 13 : 141-9.
20. Öthman M, Widman E, Nygren I, Nyholm D. Initial Experience of the Levodopa-Entacapone-Carbidopa Intestinal Gel in Clinical Practice. *J Pers Med* 2021 ; 11 : 254.
21. Nyholm D, Nilsson Remahl AIM, Dizdar N et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005 ; 64 : 216-23.