

Le Parkinson : diagnostic et traitements

Dr Depireux

Clinique Saint Luc Bouge



Plan

- Spectre des α -synucléinopathies
- Sémiologie au travers des différents stades de la maladie
- Actualités thérapeutiques
- Q&A

Spectre des α -synucléinopathies

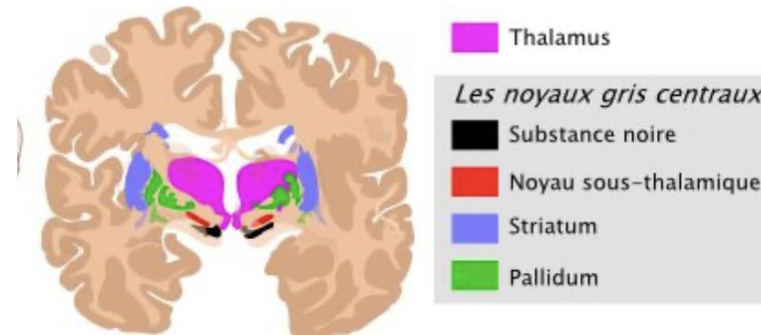
- Terme physiopathologique
 - Agrégats intracellulaires neuronaux ou gliaux d' α -synucléines = Corps de Lewy
 - Propagation de type « Prion-like »
 - Différents souches (polymorphes configurationnels)

-> différents patterns de propagation

-> différentes maladies

Spectre des α -synucléinopathies

- Spectre clinique
 - Maladie de Parkinson
 - Incidence : 2000 à 3000 cas par an
 - Age :
 - > 60 ans
 - <50 ans dans 10% des cas
 - Etiologie : sporadique et génétique (<5% des cas)
 - Atteinte initiale du locus niger
 - > manque d'activation du striatum



Spectre des α -synucléinopathies

- Spectre clinique
 - Maladie à corps de Lewy
 - 2^{ème} cause de démence après la maladie d'Alzheimer
 - Sous diagnostiquée
 - Dépôts initiaux des corps de Lewy diffusément dans des régions corticales.
 - Continuum avec la maladie de Parkinson
 - Signes non moteurs initiaux

Spectre des α -synucléinopathies

- Spectre clinique
 - Atrophie multisystémique (MSA)
 - Maladie rare essentiellement sporadique
 - 2- 5 cas/100.000 habitants
 - Diffusion multisystémique des corps de Lewy
 - Maladie rapidement progressive
 - Typiquement parkinsonisme, ataxie cerebelleuse, dysautonomie et mauvaise Dopa sensibilité.

Sémiologie de la maladie de Parkinson

- Stade prodromal
- Stade du diagnostic
- Stade des complications

Sémiologie

- Stade prodromal
 - Signes non moteurs plus de 2 ans avant le diagnostic
 - En moyenne 5 à 10 ans avec le diagnostic
 - Perte d'odorat
 - Constipation
 - Problème d'équilibre
 - HypoTA
 - Fatigue
 - Dépression
 - Anxiété
 - Dysautonomie
 - Troubles du sommeil paradoxal
 - Sialorrhée
 - Transpirations
 - Somnolence diurne
 - Douleur (60-70%)

- Nombreuses échelles validées :
 - MDS- NMS : Non-motor Rating Scale
 - NMSS : Non Motor Symptoms Scale
 - NoMoFA : Non motor fluctuation Assessment
 - **NMSQ : Non motor Symptoms Questionnaire**

PD NMS Questionnaire

Nom: Date: Âge:

Homme Femme

Les problèmes non-moteurs reliés à la maladie de Parkinson

Les symptômes de la maladie de Parkinson reliés au mouvement sont très bien connus. Par contre, d'autres problèmes peuvent parfois apparaître en raison de cette maladie ou de ses traitements. Il est important que le médecin en soit informé, particulièrement s'ils sont gênants pour vous.

Certains problèmes sont énumérés ci-dessous. S'il-vous-plaît, cochez la case « Oui » si vous avez été incommodé par ce problème **au cours du dernier mois**. Le médecin ou l'infirmière pourrait vous poser quelques questions afin de vous aider à répondre. Si vous **n'avez pas** eu ce problème au cours du dernier mois, cochez la boîte « Non ». Vous devriez répondre « Non » même si vous avez été incommodé par ce problème dans le passé, mais pas au cours du dernier mois.

Avez-vous été incommodé par certains des problèmes suivants au cours du dernier mois?

	Oui	Non		Oui	Non
1. Écoulement de salive durant la journée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	15. Difficulté à se concentrer ou à garder votre attention	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Perte ou changement dans votre capacité à goûter ou à sentir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	16. Sensation de tristesse, de déprime ou diminution de l'énergie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Difficulté à avaler de la nourriture ou des liquides, ou problème d'étouffement.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	17. Sensation d'anxiété, de peur, de panique ...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Vomissements ou sensation de malaise (nausées)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	18. Avoir moins d'intérêt pour la sexualité ou plus d'intérêt pour la sexualité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Constipation (moins de trois selles par semaine) ou avoir besoin de fournir un effort soutenu afin d'évacuer une selle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19. Avoir des difficultés lors des relations sexuelles quand vous essayez	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Incontinence fécale (selle)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20. Se sentir étourdi ou faible lorsque vous êtes debout après avoir été assis ou couché..	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Sensation que votre intestin n'est pas complètement vidé après être allé à la toilette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	21. Chute	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Sensation d'urgence urinaire qui vous fait courir pour aller à la toilette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	22. Avoir de la difficulté à rester éveillé lors d'activités telles que travailler, conduire ou manger.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Se lever régulièrement la nuit pour uriner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	23. Difficulté à vous endormir la nuit ou à resté endormi durant la nuit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Douleur inexplicée (non causée par une maladie connue telle l'arthrite)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	24. Rêves intenses, d'apparence réelle ou cauchemars	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Changement inexplicé de votre poids (non causé par un changement de diète)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	25. Parler ou bouger durant votre sommeil comme si vous « actez » vos rêves	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Problème à se rappeler des choses qui se sont produites récemment ou oublier de faire des choses.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	26. Sensations désagréables dans vos jambes le soir ou lorsque vous vous reposez et une sensation que vous avez besoin de bouger ..	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Perte d'intérêt pour ce qui se passe autour de vous ou pour des activités à faire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	27. Enflure de vos jambes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Voir ou entendre des choses alors que vous savez, ou que l'on vous a dit, qu'elles ne sont pas là	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	28. Transpiration excessive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			29. Vision double	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			30. Croire que des choses vous arrivent alors que d'autres personnes vous disent que c'est faux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Toutes les informations que vous donnerez via ce questionnaire seront gardées confidentielles et seront seulement utilisées dans le but pour lequel vous avez complété ce questionnaire.

*L'utilisation du genre masculin a été adoptée afin de faciliter la lecture et n'a aucune intention discriminatoire.

Le questionnaire français a été validé par Rios Romanets et al. dans *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011

Pour plus d'information, contacter : ron.postuma@mcgill.ca

Sémiologie

- Stade du diagnostic

- = Stade des signes moteurs

1. Tremblement

2. Akinésie

3. Rigidité

Autres : troubles de la marche, troubles de la parole, ...

- Score MDS - UPDRS

- Diagnostic anamnestique et CLINIQUE

- Examens complémentaires
 - IRM cérébrale
 - Parkinsonisme
 - « Parkinson plus »
 - MSA
 - PSP
 - CBD
 - Scintigraphie
 - DAT Scan
 - Cas complexe surtout de tremblements mixtes.
 - PET FDG
 - « Parkinson plus »
 - MSA
 - PSP
 - CBD
- Réponse au traitement dopaminergique
 - Définition de la doparésistance (LEDD 2000 mg/24h?)

Sémiologie

- Stade des complications
 - Complications « médicamenteuses »
 - Complications axiales
 - Complications cognitives
 - Complications dysautonomiques

Sémiologie

- Complications « médicamenteuses »
 - Fluctuations motrices
 - Wearing OFF
 - OFF 4h après la prise (début de la maladie)
 - Dyskinésies
 - Dyskinésies de pic de dose (si 20min à 2h après la prise)
 - Dyskinésies diphasiques donc de pic et de fin de dose (surtout les MI)
 - très difficile à traiter
 - Dystonies
 - Dystonies le plus souvent de fin de dose (ex dystonies matinales)
 - Freezing qui peut être en OFF ou ON
 - Fluctuations non motrices : dysautonomiques, cognitives, sensitivodouloureuses, ...

Actualités thérapeutiques

- Non Disease Modifying Therapies de 1^{ère} ligne
 - Dopaminergiques
 - Dopamine (+/- ICOMT)
 - Agonistes
 - IMAOB
 - (ICOMT)
 - Non Dopaminergiques
 - Anticholinergiques
 - Amantadine
 - Neuroleptiques
 - Antidépresseurs
 - Autres
- Non Disease Modifying Therapies de 2^{ème} ligne
- Disease Modifying Therapies

Actualités thérapeutiques

- Non Disease Modifying Therapies de 1^{ère} ligne
= Traitements symptomatiques

- Dopaminergiques

- Dopamine (+/- ICOMT)
- Agonistes
- IMAOB
- (ICOMT)

= No more levodopa sparing strategy !

L-Dopa equivalent daily dose (LEDD : mg/24h)

Drug	Dose(mg)	Conversion Factor	LED(mg)	Comments
Levodopa	50	1	50	
Levodopa with Entacapone	50	1.33	67	
Calculate		Total, LEDD (mg) = 117		

- Dose habituelle LEDD de 1000mg/J après plusieurs années
- Utiliser LEDD de 2000mg/J pour dire que pas Dopa sensible ?

Actualités thérapeutiques

- Dopamine = less effective dose
 - Levodopa + bensérazide = Prolopa®
 - Prolopa 125
 - Dispersible
 - typiquement au lever
 - HBS
 - typiquement au coucher
 - **Prolopa 250**
 - Formes magistrales possibles`
 - Effets secondaires : nausées, dyskinésies, orthostatisme, hallucinations, psychose and fatigue (surtout si 30 min après la prise)
 - Pas d'arrêt brutal = syndrome malin de sevrage de la lévodopa

Actualités thérapeutiques

- Levodopa + carbidopa + entacapone = Stalevo[®]
 - En cas de fluctuations motrices et ce malgré un fractionnement des doses
 - Conversion Prolopa -> Stalevo
Diminution de 30 % d'équivalent lévodopa surtout si dyskinésies
Ex : Prolopa 1/2 -> Stalevo 75 ?
 - Risque de diarrhées sous entacapone

Actualités thérapeutiques

- IMAOB
 - Rasagiline = Azilect®
 - Monothérapie ou avec Prolopa
 - 1mg 1x/J
 - CI : insuffisance hépatique sévère
 - Attention Fluoxétine, Fluvoxamine et Millepertuis (intervalle libre de quelques semaines)
 - Attention ISRS et IRSNA (pas CI formelle car risque faible de syndrome sérotoninergique)

Actualités thérapeutiques

- Safinamide = Xadago®
 - Pas en monothérapie
 - Progressivement de 50mg à 100 mg 1x/J
 - Surtout si ON/OFF non moteurs
 - Apathie et dépression
 - Surtout si dyskinésies de pic de dose afin de réduire les doses.
 - Majoration transitoire possible à 50mg 1x/J

• Sélégiline

Actualités thérapeutiques

- Agonistes = less effective dose
 - Pramipexole = Mirapexin®
 - Ropirinole = Requip®
 - Apomorphine = APO-GO-PEN® SC en rescue
 - ~~Bromocriptine~~
 - ~~Rotigotine (retiré du marché)~~

Actualités thérapeutiques

- Agonistes

- Pramipexole = Mirapexin®

START 0,26mg avec augmentation progressive toutes les 2 à 4 semaines jusque 1,05mg

Max 3,15mg 1x/J

- Ropirinole = Requip®

START 2 mg avec augmentation progressive toutes les 2 à 4 semaines (habituellement 8mg)

Max 16 à 24mg 1x/J

Start au coucher les premiers jours ensuite switch au réveil

=> forme retard 1x/J (sinon 3x/J)

Actualités thérapeutiques

- Apomorphine = APO-GO-PEN® SC en rescue
 - OFF brutaux
 - Titration hospitalière
 - ECG préalable
 - Prémédication Dompéridone
 - 1 à 10 injections par jour
 - Valable 48h après ouverture



Actualités thérapeutiques

- Place des agonistes
 - En monothérapie avant 50-55 ans
 - En association avec la Lévodopa pour limiter les doses et donc les complications motrices
 - = No more levodopa sparing strategy
 - Moins efficaces et beaucoup d'effets secondaires (idem Prolopa et dose dépendant)
 - **Attaque de somnolence** (attention conduite automobile)
 - Nausées et anorexie
 - Constipation
 - Orthostatisme >>
 - **Troubles du comportement** (dans 17% des cas dont "punding »)
 - Hallucinations
 - Fringales
 - **OMI**
 - unilatéraux et douloureux
- Majoration des effets secondaires avec le temps

Actualités thérapeutiques

- Autres formes médicamenteuses
 - FDA approved

- Levodopa Inhalation powder : CVT 301

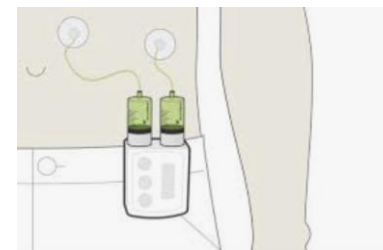


- Sublingual apomorphine : CTH 302



- Non FDA approved

- Continuous subcutaneous levodopa /carbidopa : ND 0612



Actualités thérapeutiques

- Non dopaminergiques
 - Anticholinergiques : pour les tremblements ou la dystonie
 - Artane® / Akineton® / Kemadrin®
 - Effets secondaires classiques : bouche sèche, constipation, troubles cognitifs, rétention urinaire.
 - Titration très progressive
 - CI > 70 ans

Actualités thérapeutiques

- Amantadine
 - effet dopaminergique, anti cholinergique et antiglutamatergique donc meilleur antidyskinétique!
 - Effet positif en quelques jours mais parfois uniquement quelques mois et aggravation transitoire EP à l'arrêt.
 - Nombreux effets secondaires (livedo reticularis, OMI, hallucinose visuelle)
 - 100mg 1x/J max 200mg 2x/J
 - A commander en France

Actualités thérapeutiques

- Neuroleptiques
 - Clozapine = Leponex®
 - 1 à 2% d'agranulocytose
 - Bio/15 jours
 - Quetiapine = Seroquel® (moins efficace mais plus facile à manager)
 - 12,5mg 1co 1x/J
 - (Risperidone = Risperdal®)
- Anticholinestérasiques hors remboursement
 - Donépézil®
 - Rivastigmine®
- Antidépresseurs SSRI ou Tricycliques
 - Aggravation extrapyramidale si pas de traitement antiparkinsonien concomitant
 - Mention pour le Redomex® si sialorrhée intempestive (Botox possible)

- Autres
 - Clonazepam
 - REM sleep behavioral disorder
 - 0.5mg au coucher
 - 9-Alpha-fluorohydrocortisone
 - HypoTA orthostatique
 - En cas d'échec des mesures non médicamenteuses
 - 100 à 200 ug par jour (comprimés de 50ug) le soir
 - Prescription magistrale
 - Midodrine = Gutron[®]
 - START 2,5mg 2 à 3x/J
 - Max 30mg/J
 - A commander en France

Actualités thérapeutiques

- Non Disease Modifying Therapies de 2ème ligne

- Dopaminergiques en pompe



- Duodopa (Levodopa/Carbidopa)

- en cas de fluctuations motrices et ce malgré un fractionnement des doses
- sans effet sur les dyskinésies



- Lecigimon (Levodopa/Carbidopa/entacapone)

- DBS

= pas efficace sur symptômes doparésistants SAUF le tremblement.

- Différentes cibles

- NST (noyaux sous thalamique) : parkinson
- VIM (ventral intermediate nucleus) : tremblements
- GPI (globus pallidus internes) : dystonies

Actualités thérapeutiques

- Disease Modifying Therapies = DMT's
 - Immunothérapies anti α -synucléines
 - Etudes en cours
 - ~~Cinpanemab~~
 - ~~Prasinesumab~~
 - UCB B 0599 en cours
 - Autres
 - Tomaralimab
 - Anle 138b
 - Inzomelid
 -

Q&A