

Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille



# **Manifestations cliniques et prise en charge thérapeutique de la Maladie de Parkinson**

Pr Luc Defebvre

Service de Neurologie et Pathologie du Mouvement, CHU Lille  
Faculté de Médecine Henri Warembourg

**Société de Médecine de Douai, 18 janvier 2010**

AN  
ESSAY  
ON THE  
SHAKING PALSY.

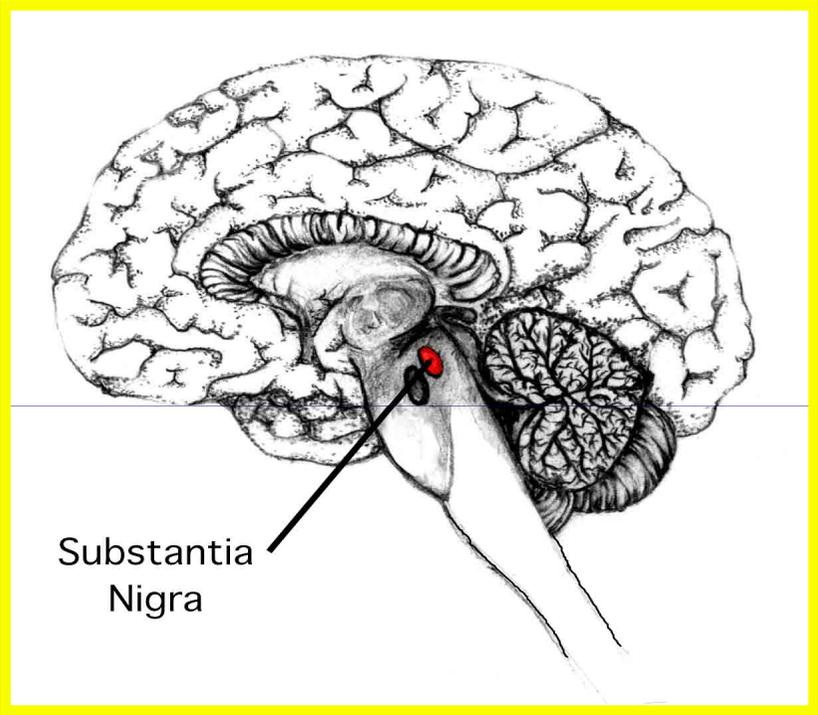
---

BY  
*JAMES PARKINSON,*  
MEMBER OF THE ROYAL COLLEGE OF SURGEONS.

---

*LONDON:*  
PRINTED BY WHETTINGHAM AND BOWLAND,  
*Cowell Street,*  
FOR SHERWOOD, NEELY, AND JONES,  
PATERNOSTER ROW.  
1817.





# Plan

---

- Epidémiologie et cause
- Rôle du généraliste
- Différentes phases de la maladie
- Aspects cliniques : aspects moteurs et non moteurs
- Prise en charge thérapeutique et éléments de surveillance

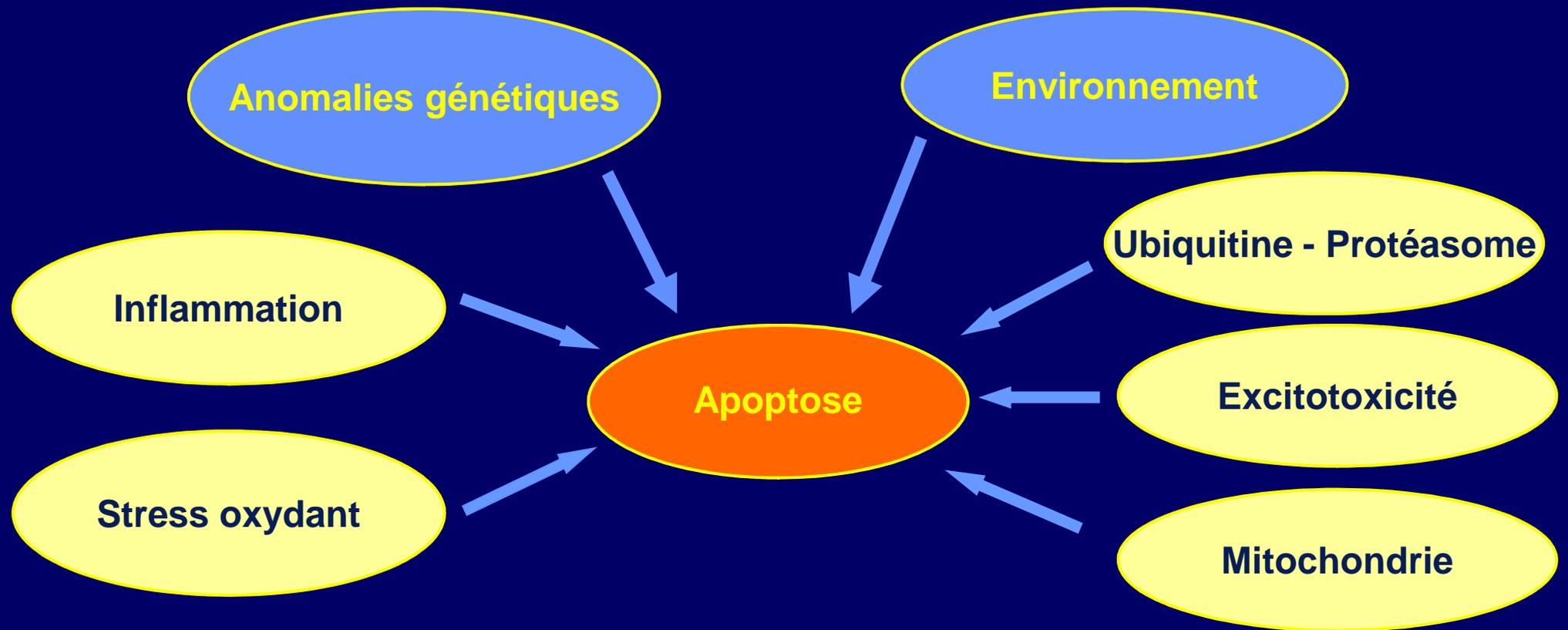
# Epidémiologie

---

- En France (données de PAQUID, 1994) :  
1,9% des plus de 65 ans (augmentation avec l'âge)
- 58 et 62 ans (80 % des cas débutent entre 40 et 75 ans)
- Rare avant 40 ans (moins de 10 % des cas), avant 20 ans (Parkinson juvénile, mutation de la Parkine, maladie de Wilson)
- Rare après 80 ans

# Mécanismes de maladie de Parkinson

---



# Facteurs toxiques

---

- Prévalence élevée zones rurales et pays industrialisés
- Bassins hydrographiques
- Vie en milieu rural / Rôle des pesticides : herbicide (paraquat MPP+) ou insecticide (roténone)
- Consommation prolongée en eau de puits
- Solvants organiques, métaux lourds (mercure, plomb, cadmium), manganèse
- Consommation de tabac est moindre chez le parkinsonien

<b>Locus</b>	<b>Chromosome</b>	<b>Transmission</b>	<b>Gène</b>
PARK 1	4q21-q22	AD	Synucléine alpha
PARK 2	6q25-q27	AR	Parkine
PARK 3	2p13	AD	?
PARK 4	4p14-16.3	AD	Duplic, triplication synuc.
PARK 5	4p14	AD	UCH-L1
PARK 6	1p35-p36	AR	Pink1
PARK 7	1p36	AR	DJ1
PARK 8	12p11.2-q13.1	AD	LLRK2 (dardarine)
PARK 9	1p36	AR	ATP13A2
PARK 10	1p32	AD?	?
PARK 11	2q36-37	AD	GIGYF2

# **Les manifestations motrices classiques**

# Troubles moteurs

## Tremblement



## Lenteur



## Raideur



## Tr Marche / Instabilité



# **La phase initiale**

# Dépister un syndrome parkinsonien et les signes inauguraux d'une MP

---



- Tremblement ++
- Akinésie et rigidité
- Dysarthrie
- Troubles de la marche
- Douleurs
- Dépression
- Micrographie
- Dystonie (sujet jeune)

# Dépister un syndrome parkinsonien et les signes inauguraux d'une MP

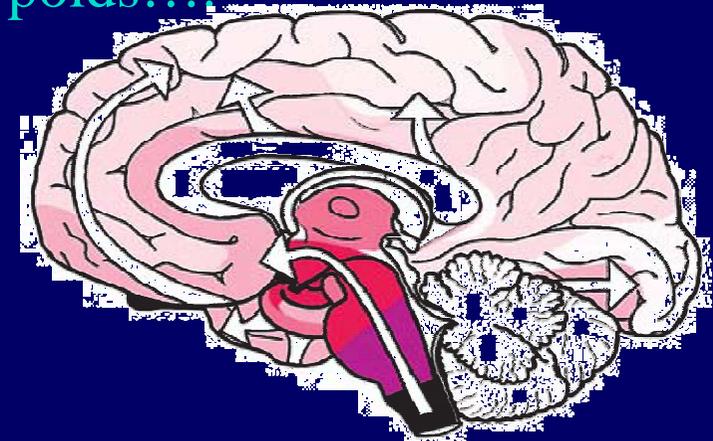
---

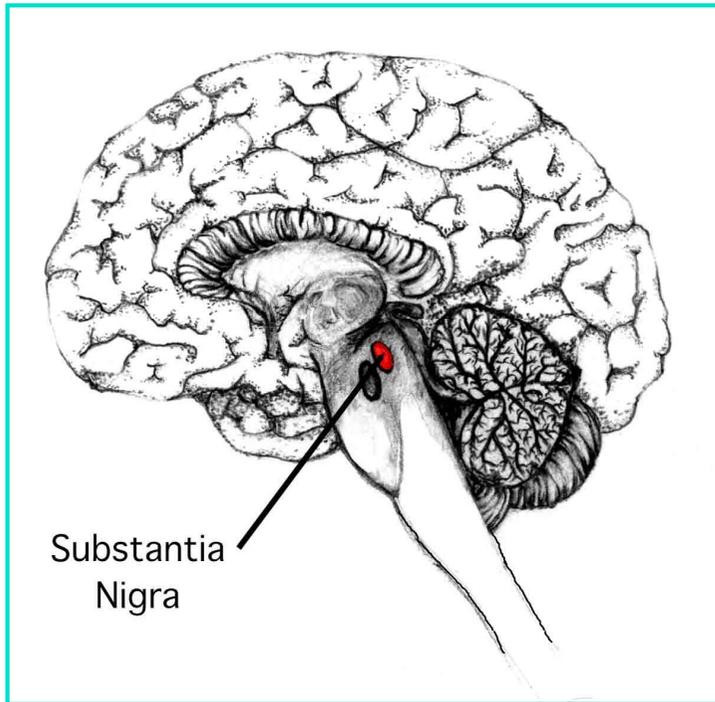


- Tremblement ++
- Akinésie et rigidité
- Dysarthrie
- Troubles de la marche
- Douleurs
- Dépression
- Micrographie
- Dystonie (sujet jeune)



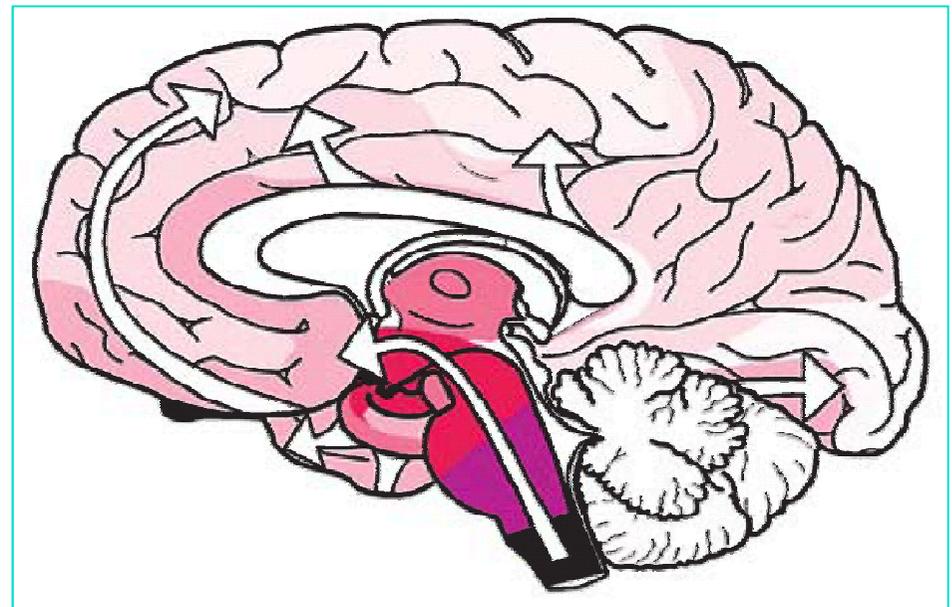
- Amaigrissement
- Troubles l'odorat
- Troubles du sommeil
- Constipation
- Perte de poids...





## Progression du processus d'apparition des lésions (Braak *et al.* 2003)

-  Stade 1
-  Stade 2
-  Stade 3
-  Stade 4
-  Stade 5
-  Stade 6



# Critères diagnostiques

---

Etape 1 : Diagnostic de syndrome parkinsonien

Etape 2. Critères d'exclusion de maladie de Parkinson

Etape 3. Critères évolutifs

- Evolution progressive, asymétrie des symptômes
- Excellente réponse à la L-Dopa (70 à 100%)
- **Mouvements choréiques sévères induits par la L-Dopa**
- **Sensibilité à la L-Dopa supérieure ou égale à 5 ans**
- Evolution clinique de 10 ans ou plus

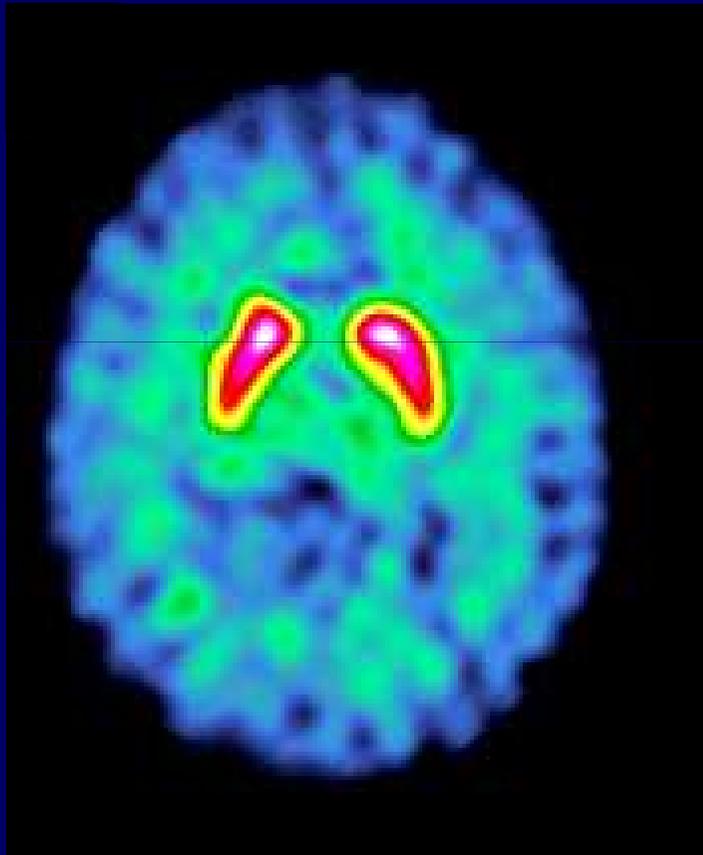


**Tout tremblement n'est pas une  
maladie de Parkinson...**

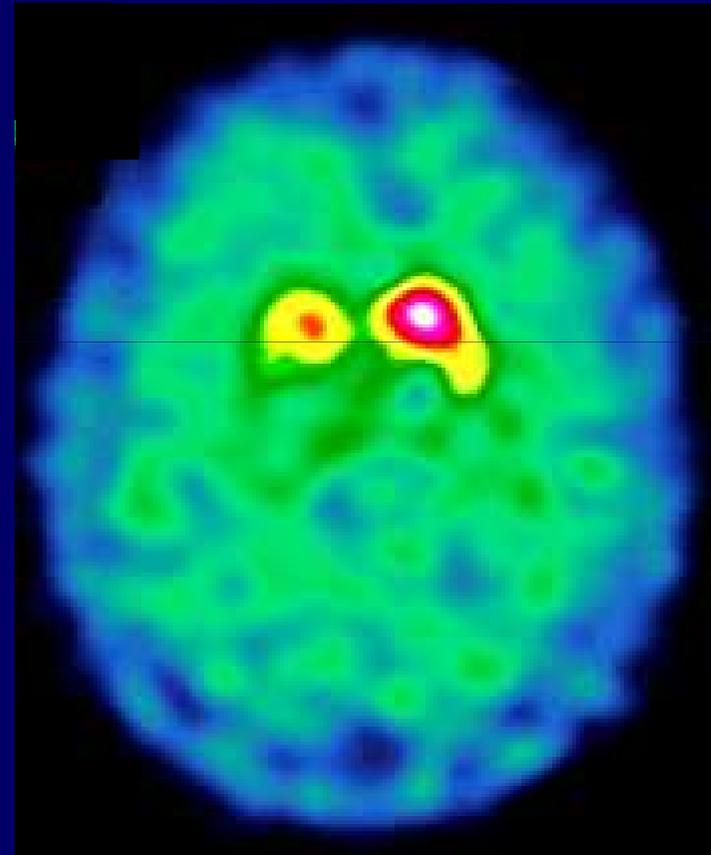


# Ligand du transporteur de la dopamine : $^{123}\text{I}$ -FP-CIT (DaTSCAN<sup>®</sup>)

---



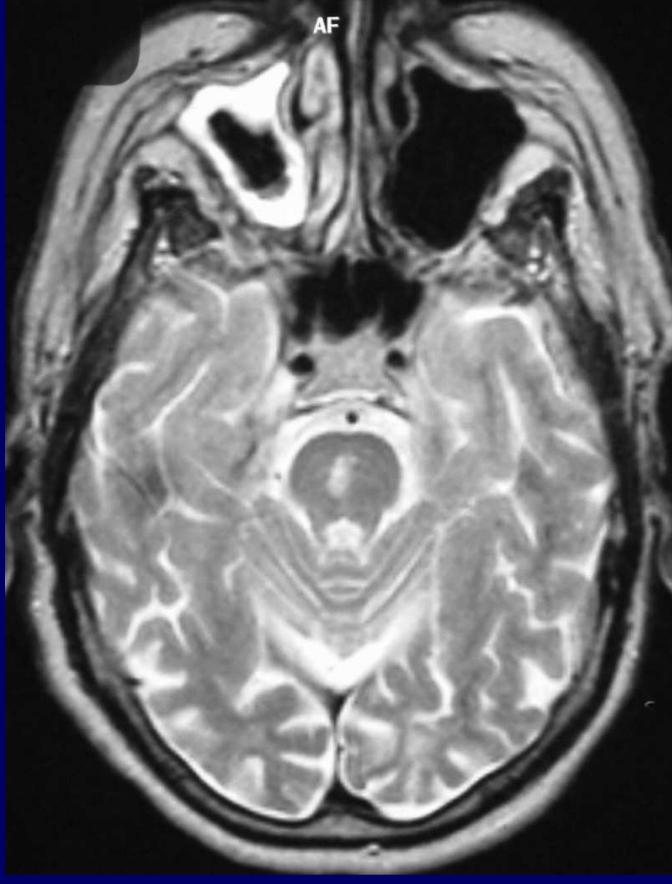
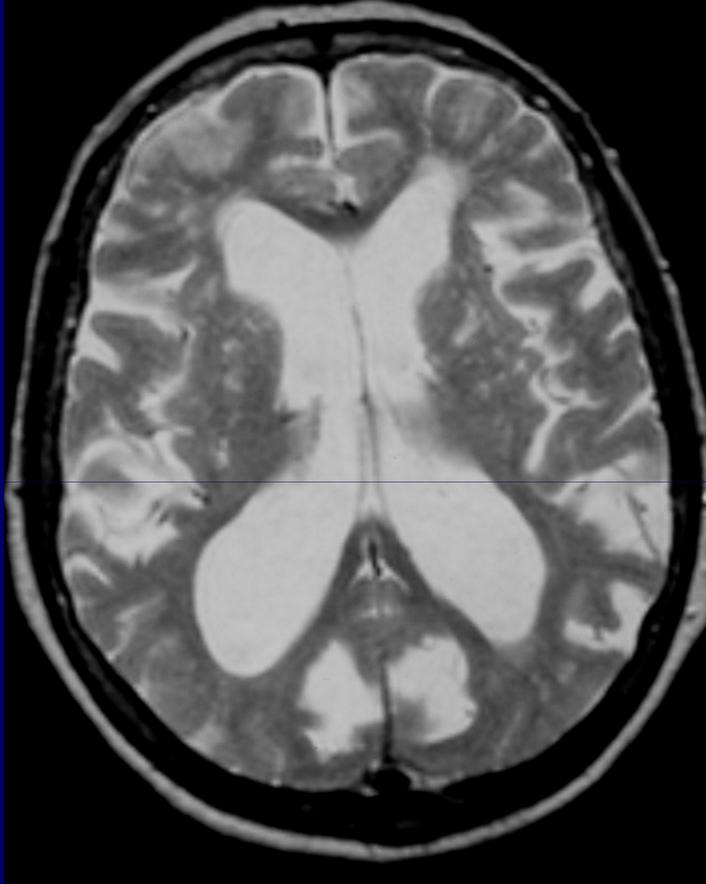
Tremblement Essentiel  
Ou Sujet normal



Maladie de Parkinson

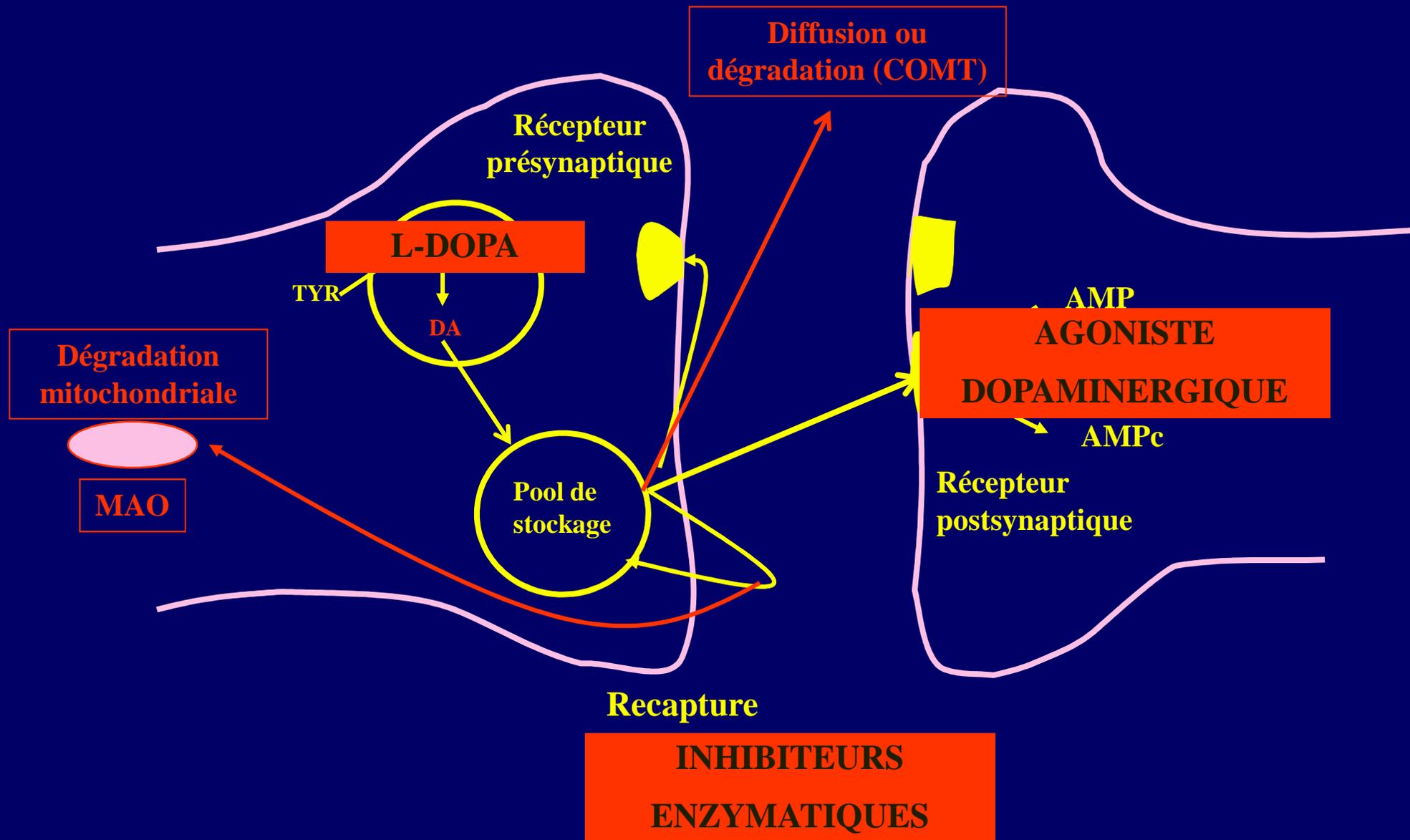
**Toute démarche à petits pas n'est  
pas une maladie de Parkinson...**

# Etat lacunaire



**Prise en charge à la phase initiale**

# Les différentes classes thérapeutiques



**Age**

- Sujet jeune : agoniste dopaminergique
- Sujet âgé : dopathérapie

**Symptômes**

**Handicap  
Fonctionnel**

**Fonctions  
Cognitives**

# Les agonistes dopaminergiques formes LP

---

- Une meilleure observance pour une efficacité de 24 heures
- **Agonistes non dérivés de l'ergot de seigle :**

Ropinirole (RequipLP®) : cp à 2, 4 et 8 mg

Pramipexole (SifrolLP®) : cp à 0,26 - 0,52 - 1,05 - 2,10 mg

Rotigotine (Neupro®) : patch 2, 4, 6 et 8 mg (4 à 16 mg)

# Agonistes : Effets secondaires

---

- Digestives, hypotension
- Complications psychiques plus fréquentes / L-Dopa :
  - ❖ Hallucinations, Troubles du contrôle des impulsions : jeux pathologiques...
- Oedèmes des MI
- Prise de poids
- SDE, Attaque de sommeil

# La dopathérapie

---

- L-dopa + bensérazide : Modopar®
  - gel : 62,5 mg, 125 mg, 250 mg, 125 mg LP
  - cp 125 mg dispersible
- L-dopa + carbidopa : Sinemet®
  - cp : 100 mg, 250 mg, 100 mg LP, 200 mg LP
- Doses : 300 mg - 1 g ou plus (sujets en excès de poids)
- Effets secondaires : dyskinésies
- CI : psychose, troubles cardiaques évolutifs

# Précocité du traitement

---

Un ICOMT Rasagiline : Azilect® 1 mg

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

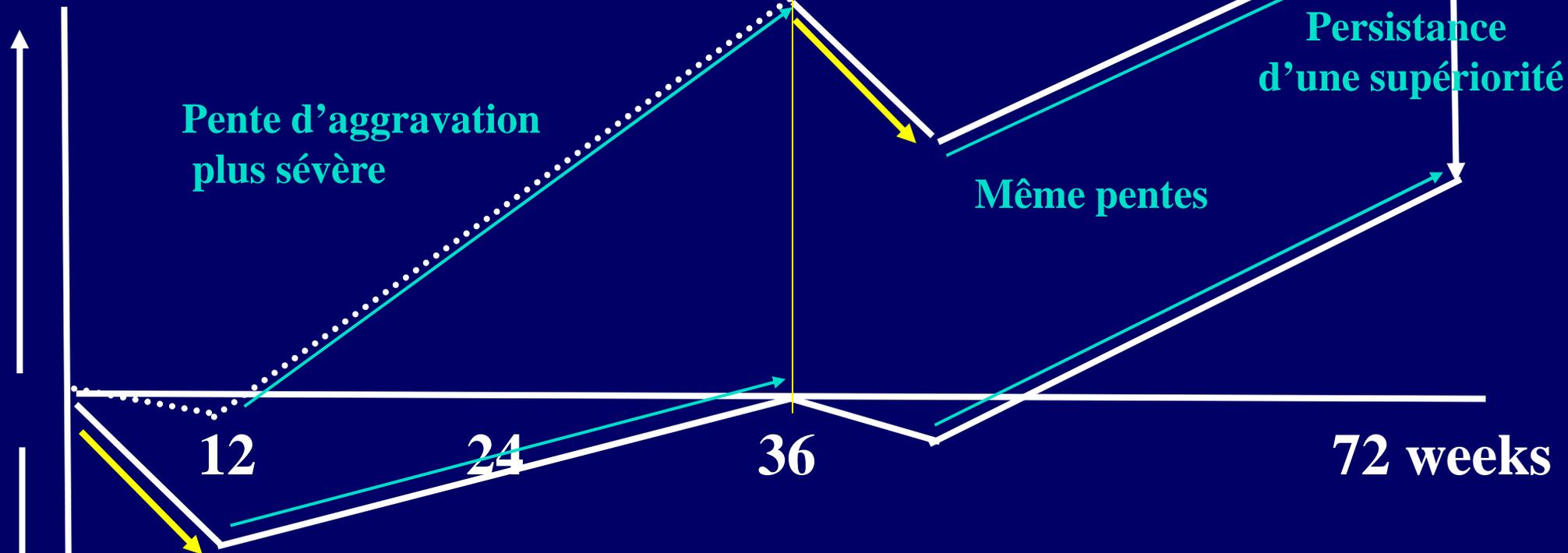
ORIGINAL ARTICLE

## A Double-Blind, Delayed-Start Trial of Rasagiline in Parkinson's Disease

C. Warren Olanow, M.D., Olivier Rascol, M.D., Ph.D., Robert Hauser, M.D.,  
Paul D. Feigin, Ph.D., Joseph Jankovic, M.D., Anthony Lang, M.D.,  
William Langston, M.D., Eldad Melamed, M.D., Werner Poewe, M.D.,  
Fabrizio Stocchi, M.D., and Eduardo Tolosa, M.D.,  
for the ADAGIO Study Investigators\*

# ADAGIO : Rasagiline 1 mg

Aggravation



Amélioration

- Début précoce de rasagiline
- ..... Début retardé de 36 sem de rasagiline (placebo puis rasagiline)
- Effet symptomatique
- Effet neuroprotecteur

Effet disease modifying?

# Rasagiline (Azilect)

---

- Une seule prise, une seule titration 1 mg
- Bonne acceptabilité
- Efficacité modérée mais démontrée
- Effet neuroprotecteur potentiel
- Monothérapie ou en association en cas de fluctuations
- 1<sup>er</sup> intention puis agoniste puis L-Dopa
- Seconde intention après agoniste ?
- Switch du jour au lendemain avec Sélégiline (Déprenyl ®)

# Eléments de surveillance

---

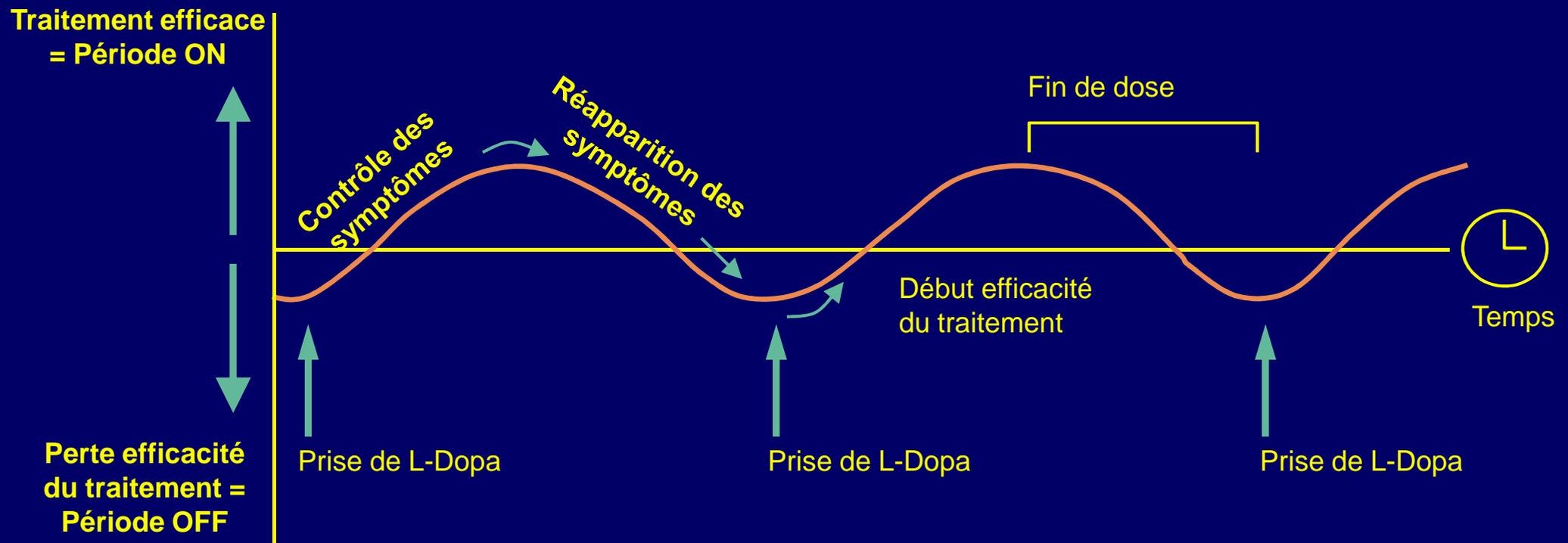
- Troubles digestifs
- Hypotension Orthostatique
- Troubles psychiques (hallucinations, TCI)
- Somnolence et attaque de sommeil
- Prise de poids & OMI
- Les mouvements involontaires

**AGONISTE  
DOPAMINERGIQUE**

**L-DOPA**

# **La phase de complications motrices**

# Identifier les fluctuations et les dyskinésies



# Les Fluctuations Motrices

---

- Akinésie de fin de dose
- Akinésie matinale
- Akinésie nocturne
- Akinésie circadienne (l'AM)
- Akinésie paradoxale
- Akinésie résistante ou insensible
- Akinésie imprévisible
- Effet On – Off, « Yo-Yo »-ing

# Fréquence des fluctuations

---

- 50 % des patients après 5 ans de traitement
- Chiffres à retenir Fluctuations & Dyskinésies :
  - 50 % et 28 % à 18 mois Etude prospective (DATATOP, 1989)
  - 30 % et 16 % à 10 mois de traitement (Fahn et al, 2004)

# Les fluctuations non motrices : 3 groupes

---

- Sensitives et douloureuses
- Dysautonomiques
- Psychiques et cognitives

# Les fluctuations non motrices douloureuses

---

- Phase Off
- Akathisie
- Douleurs diverses : brûlures, paresthésies, myalgies, étoux, douleurs diffuses, douleurs pseudo-rhumatismales

# Fluctuations dysautonomiques (1)

---

- Dyspnée +
- Stridor
- Accès de toux sèche
- Précordialgie, oppression
- Oedèmes
- Palpitations
- Hypertension, hypotension
- Dysurie
- Mictions impérieuses
- Pollakiurie
- Dysphagie +, éructations
- Ballonnement abdominal
- Douleurs abdominales
- Flatulences
- Constipation +
- Pyrosis
- Nausées
- Hypersalivation
- Sécheresse buccale
- Sensation de faim
- Ténésme, anisme

# Fluctuations dysautonomiques (2)

---

- Accès de transpiration +
- Bouffées de chaleur +
- Flush visage +
- Pâleur faciale
- Troubles visuels
- Troubles vasomoteurs +

# Fluctuations psychiques & cognitives

---

- Ralentissement idéatoire
- Difficulté de mémorisation
- Vide mental
- Défilement rapide la pensée
- Anxiété
- Tristesse, lassitude
- Fatigue (précoce)
- Dépression, mutisme
- Attaque de panique, idées suicidaires, mort imminente
- Irritabilité
- Agressivité
- Euphorie, excitation
- Hyperactivité, hypomanie
- Hallucinations, confusion, psychoses
- Troubles sexuels

-  
Off

On  
+

**Fluctuations non motrices  
psychiques & cognitives :  
risque de conduites addictives**

**Douleurs**

**C. Motrices**

**Dysautonomie**

**Patient**

**et**

**Famille**

**Tr. Psychiques  
et Cognitifs**

**Tr. sommeil**

**Signes moteurs  
tardifs**

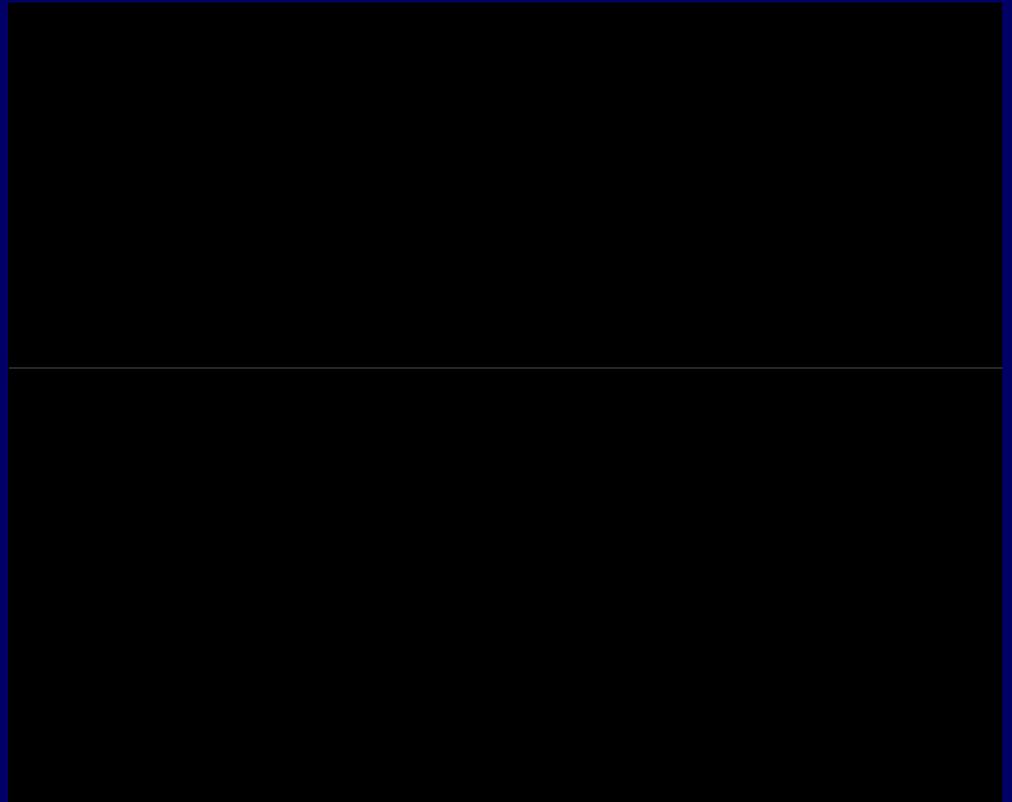
# Sommeil et vigilance

---

- Constants : akinésie, hypertonie, dystonie, douleurs, t. sphinctériens
- Insomnie :
  - Insomnie initiale (25%) : anxiété, iatrogène (Sélégiline, Amantadine, L-dopa)
  - Insomnie 2è partie de nuit (syndrome dépressif)
  - Fragmentation du sommeil (76%), cause de somnolence diurne
- Mouvements anormaux nocturnes :
  - Myoclonies (L-dopa)
  - Mouvements périodiques du sommeil / syndrome des jambes sans repos
  - Dystonie
- Somnolence diurne et attaque de sommeil (iatrogène)
- Troubles du comportement en SP : confusion, hallucinations (lien avec les hallucinations diurnes)
- Apnée du sommeil (50%)

# Dyskinésies ou mouvements involontaires

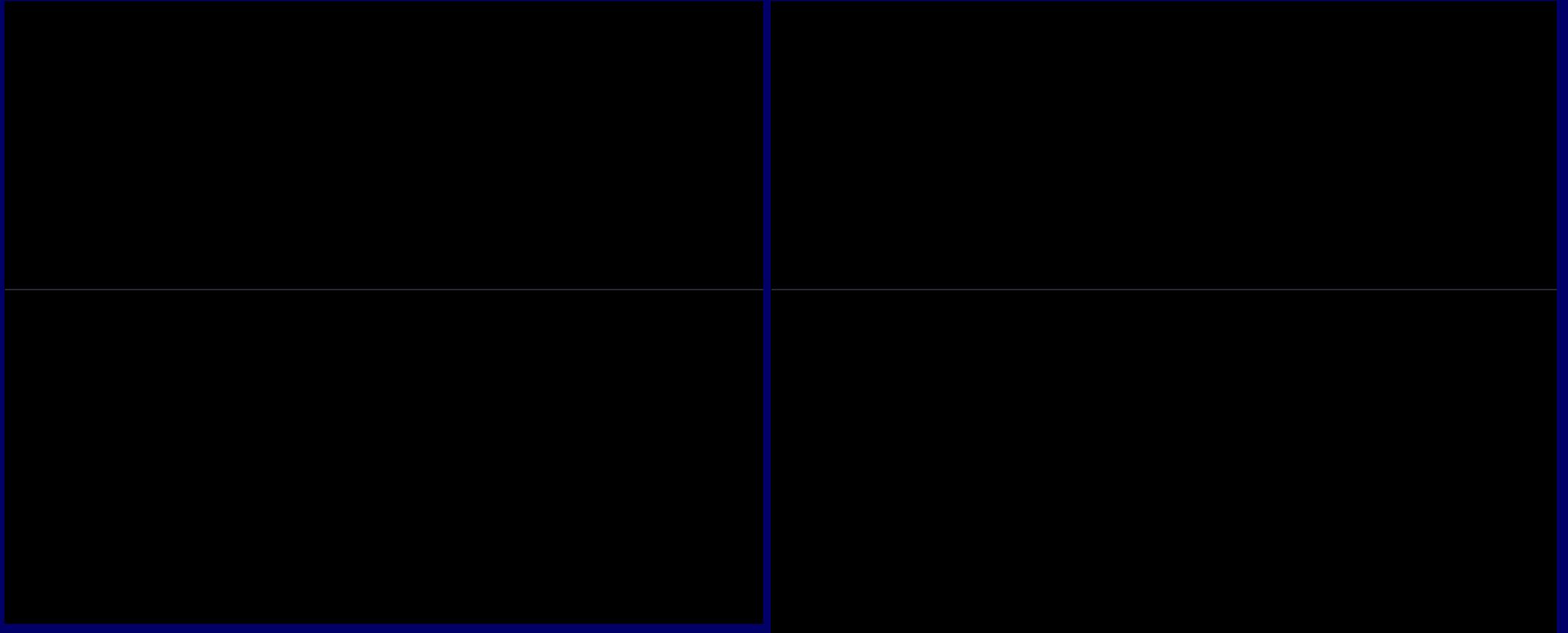
---



**Dystonie**

# Dyskinésies ou mouvements involontaires

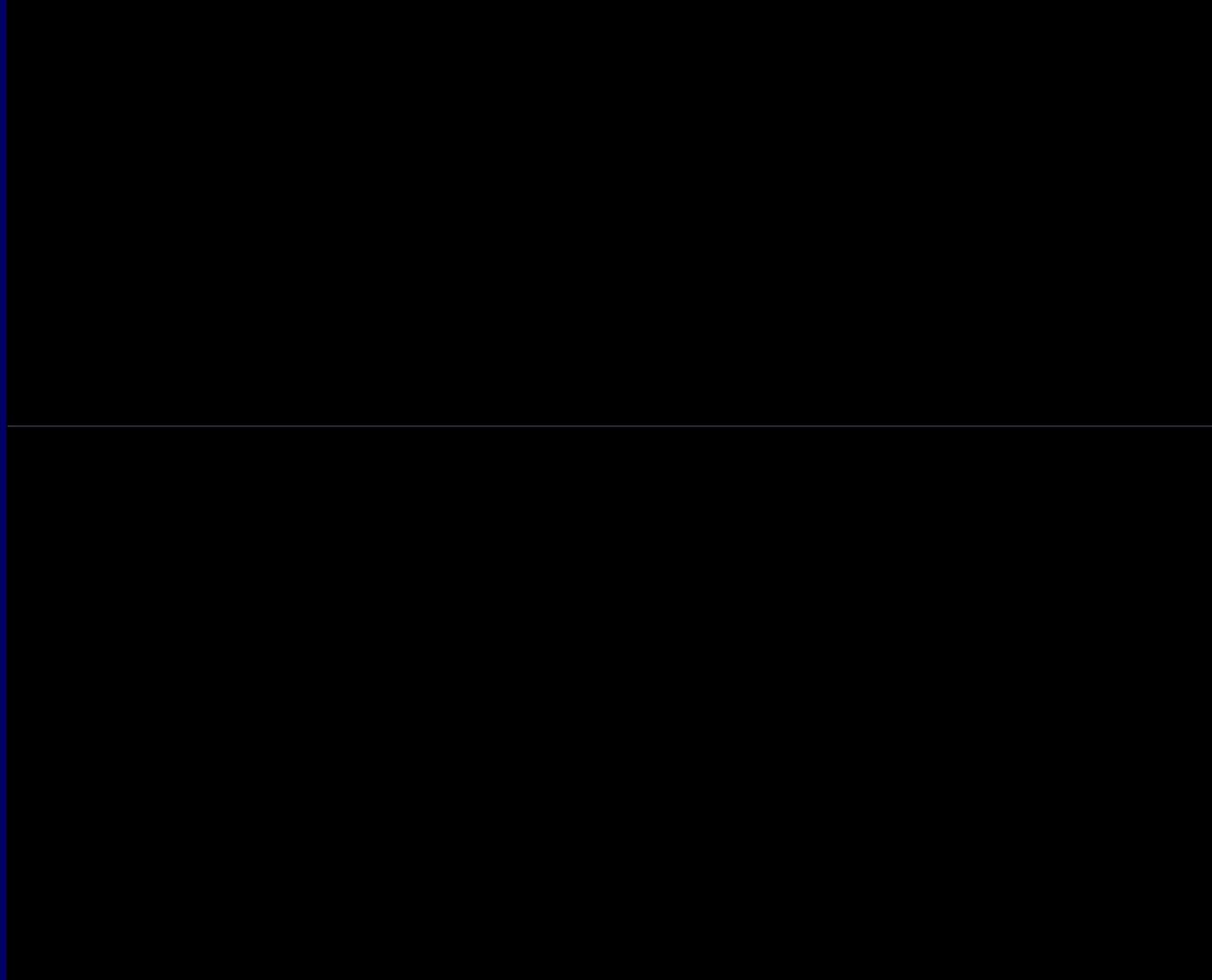
---



**Chorée**

# Dyskinésies ou mouvements involontaires

---



**Ballisme**

**Prise en charge des  
complications motrices**

- Enquête thérapeutique (neuroleptiques, automédication...), évaluation journalière, test à la L-dopa



## Fluctuations motrices : Optimiser le traitement

- Fractionnement des doses et augmentation fréquence des prises
- Choix des horaires (nuit), des formes galéniques (dispersible, LP)
- Modification répartition apport protidique (fiches)
- Agonistes
- ICOMT (Entacapone : Comtan®, Stalevo® et Tolcapone : Tasmar®)
- Apomorphine (stylo)

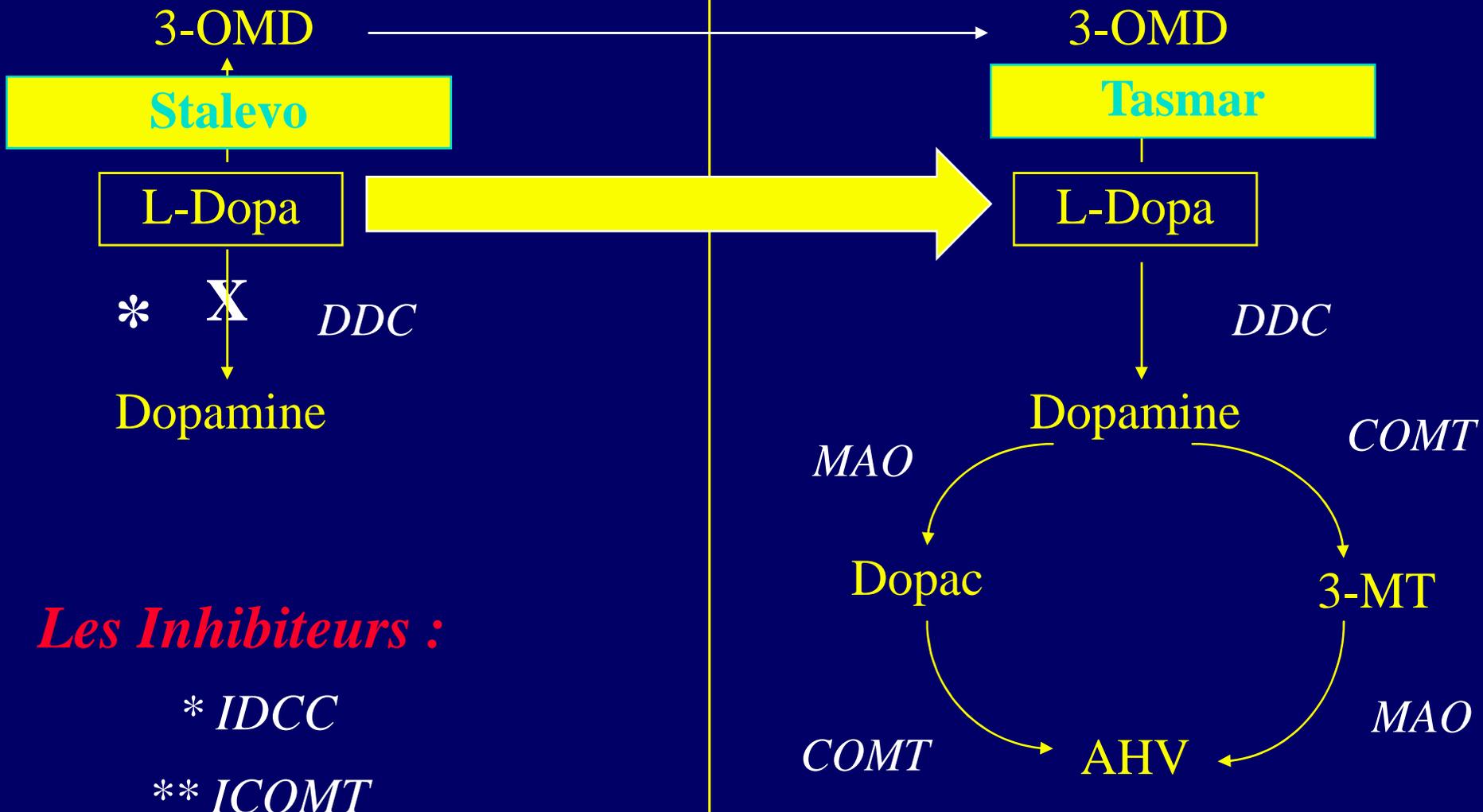
# Dopathérapie « potentialisée & adaptée »

---

- L-dopa + bensérazide : Modopar®
  - gel : 62,5 mg, 125 mg, 250 mg, 125 mg LP
  - cp 125 mg dispersible
- L-dopa + carbidopa : Sinemet®
  - cp : 100 mg, 250 mg, 100 mg LP, 200 mg LP
- **L-dopa + carbidopa + Entacapone : Stalevo®**
  - cp : 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 200 mg

*Périphérie*

*Cerveau*



*BHE*

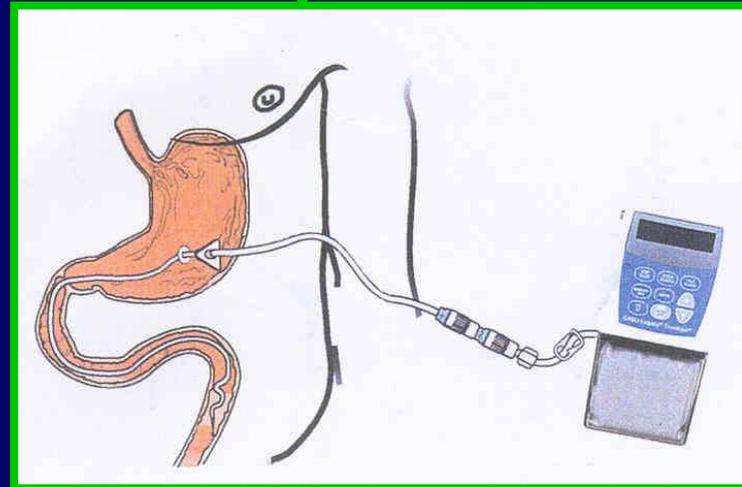
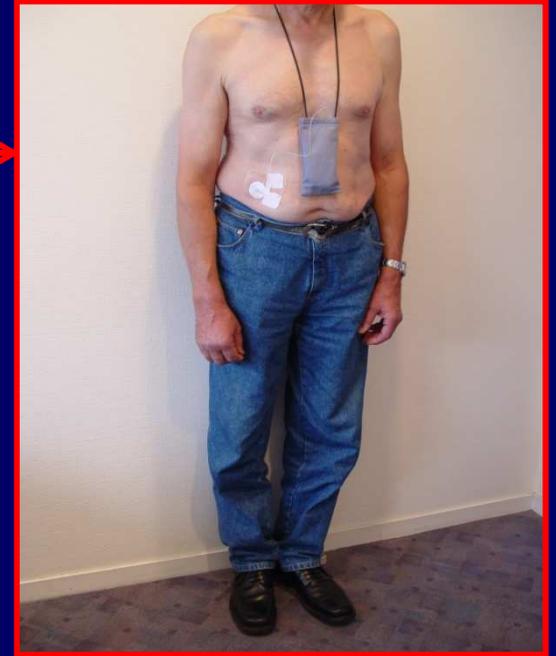
## **Prise en charge thérapeutique des Dyskinésies**

- Dystonie matinale, des périodes Off :
  - » L-dopa fin de nuit (dispersible), Apomorphine
  - » Toxine botulinique
- Mouvements biphasiques :
  - » Renforcement des doses L-dopa et prises et/ou agonistes
  - » ICOMT
- Mouvements de milieu de dose :
  - » Fractionnement des doses et réduction des doses unitaires
  - » Agoniste et diminution L-dopa
  - » Amantadine (Mantadix®) 2 capsules par jour



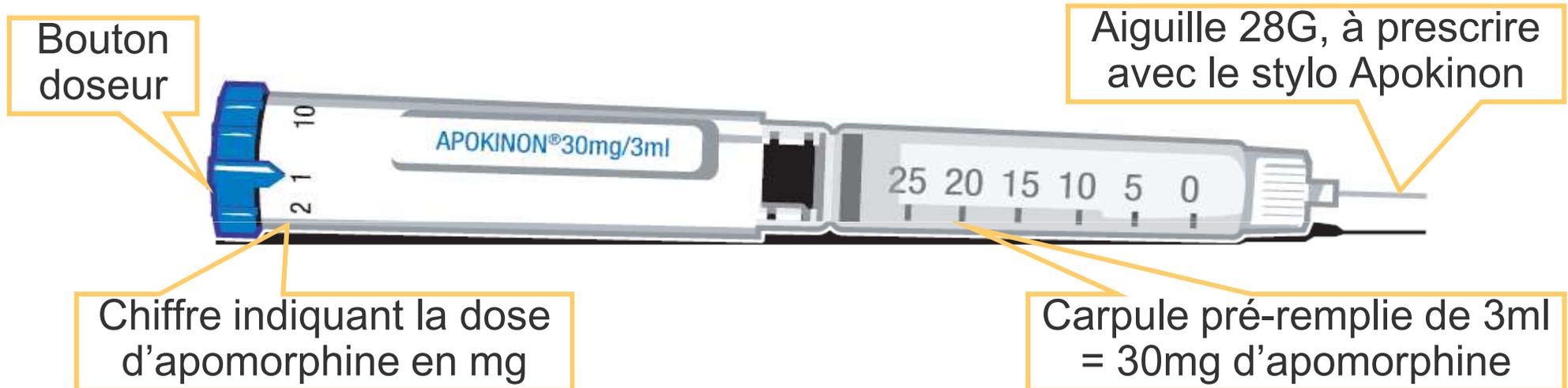
# Contrôle des fluctuations sévères

- Pompe Apomorphine
- DUODOPA (administration intestinale continue)
- Stimulation cérébrale profonde



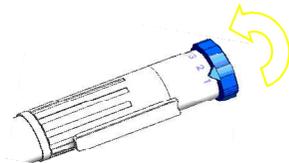


# Manipulation d' APOKINON® Stylo

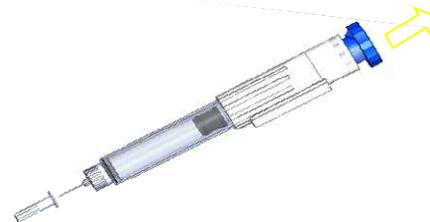


## Sélection de la dose

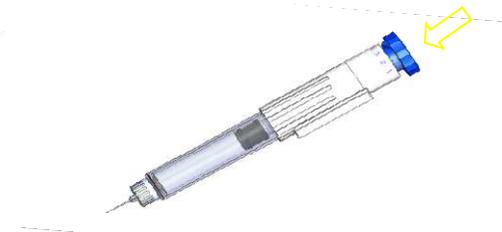
Appuyer et tourner simultanément dans le sens des aiguilles d'une montre

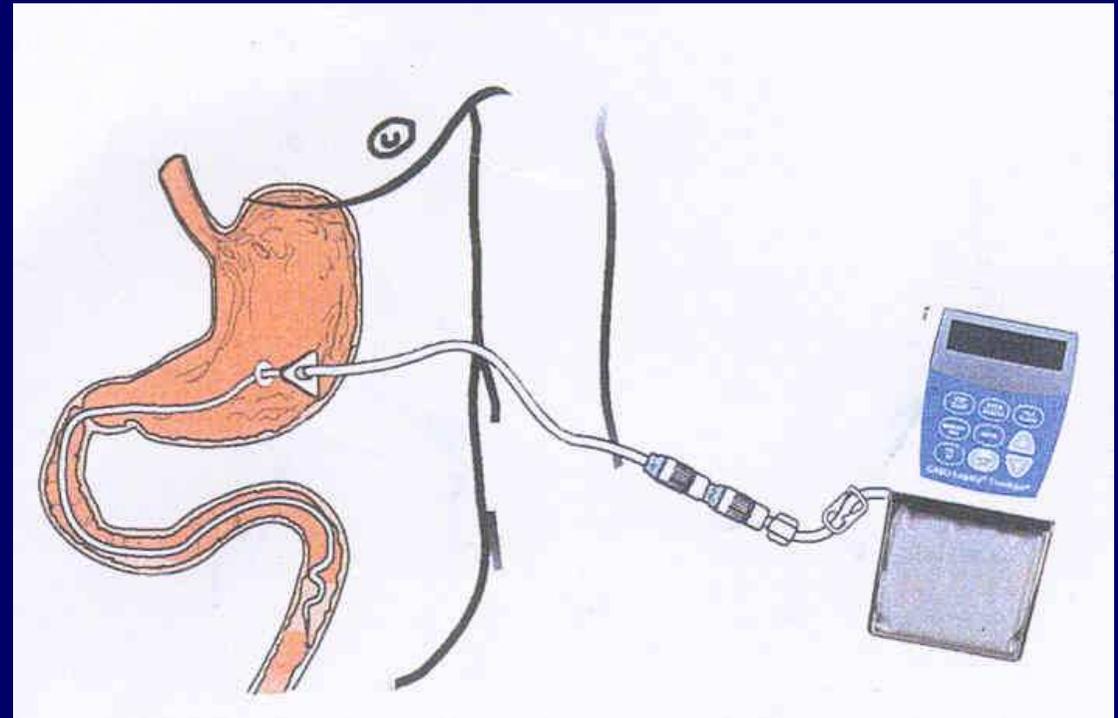
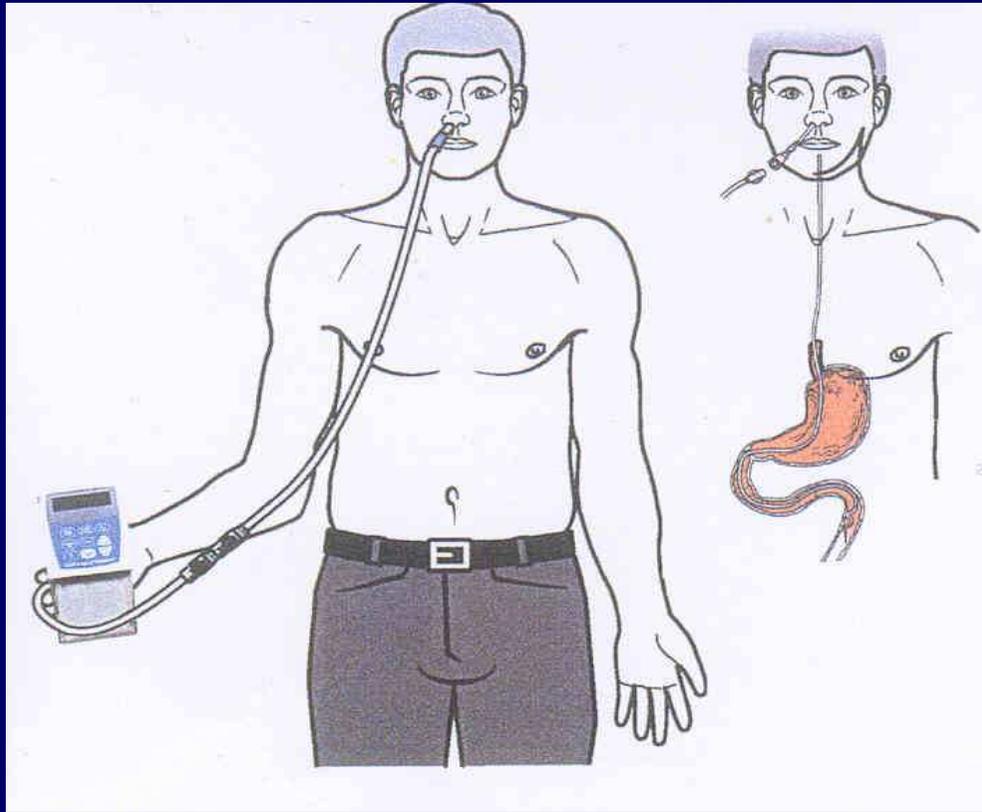


## Tirer pour armer



## Pousser pour injecter





# **La phase de déclin**

# Les troubles cognitifs (1)

---

- Troubles cognitifs spécifiques parfois précoces (tests) en dehors de toute détérioration cognitive globale
- Altération des fonctions exécutives (alterner plusieurs stratégies, mener plusieurs tâches en même temps)
- Troubles de l'attention, syndrome frontal (fluences verbales)
- Syndrome sous-cortico-frontal :
  - Préservation efficacité intellectuelle globale, fonctions instrumentales, orientation dans le temps et l'espace
  - Troubles : attention (focalisation, partage), mémoire (évocation spontanée des souvenirs), fonctions exécutives (alterner plusieurs stratégies, mener plusieurs tâches en même temps)

# Les troubles cognitifs (2)

---

- Absence de troubles phasiques, praxiques et gnosiques
  - Démence avec un profil sous-cortico-frontal
- Fréquence : 40 % ; études longitudinales : jusque 78% des patients
- Corrélation avec l'âge, l'âge de début de la maladie (début tardif), signes moteurs sévères, signes axiaux, ATCD familiaux de démence

# Troubles psychiques & comportementaux (à tous les stades +++)

---

Anxiété

Dépression

Délire

Agressivité

Euphorie

Fugue

Attaque de panique

Hallucinations

Indifférence

Agitation

Troubles sexuels

Apathie

Tristesse

Jeux & achats  
pathologiques

# Les signes moteurs axiaux tardifs

---

- Freezing 
- Festination 
- Dysarthrie
- Troubles de déglutition
- Troubles posturaux
- Instabilité posturale
- Chutes

Dopa-résistants



**Prise en charge au stade du déclin  
moteur et cognitif**

# Limiter les conséquences du déclin

---

- **Troubles cognitifs** : Anticholinestérasiques (Rivastigmine Exélon ®)
- **Troubles du comportement** : Clozapine (Leponex®)
- **Dépression** : IRS
- **Troubles de la marche** : des essais en cours (Méthylphénidate Ritaline®)
- **Dysarthrie** : méthode de rééducation LSVT (Lee Silvermann voice treatment)
- **Kinésithérapie** précoce et adaptée

# Deux messages à retenir

---

- Maladie de Parkinson : pathologie d'expression motrice et non motrice
- A tous les stades des aménagements thérapeutiques sont possibles

# **Intérêt des examens complémentaires**

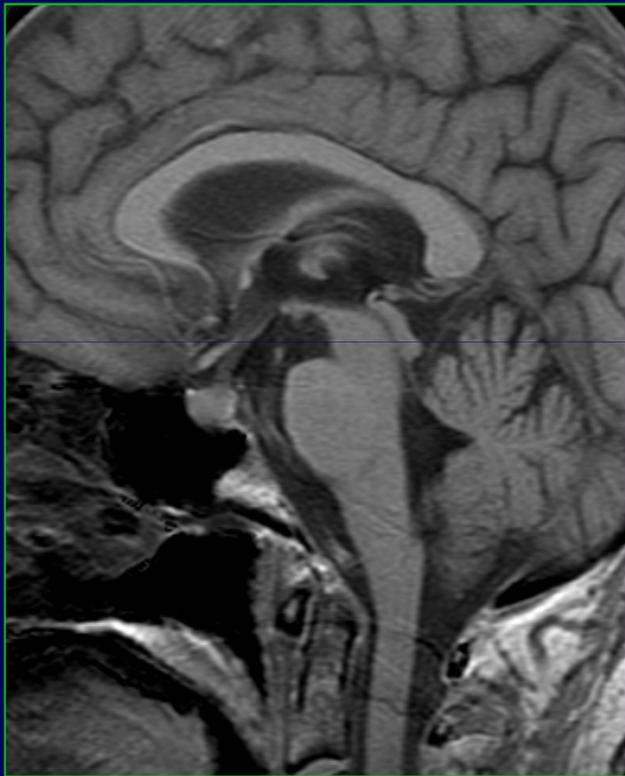
# Examens complémentaires

---

- Evaluation des fonctions cognitives ++
- Evaluation orthophonique ++
- Imagerie morphologique (si SP atypique ou doute diagnostique)
- Imagerie fonctionnelle (si doute diagnostique)
- Explorations de la dysautonomie (au cas par cas)

# Atrophie du pont dans un SP atypique

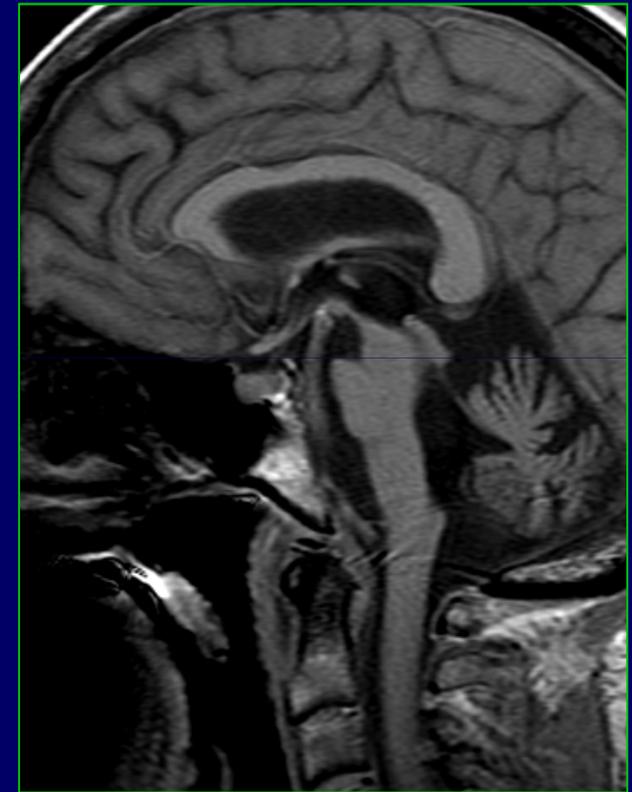
---



**Absente**



**Minime**



**Sévère**