



2023

Maladie de Parkinson

Diagnostic et prise en charge

1817

AN

ESSAY

ON THE

SHAKING PALSY.

CHAPTER I.

DEFINITION—HISTORY—ILLUSTRATIVE CASES.

SHAKING PALSY. (*Paralysis Agitans.*)

Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured.

Dr Hayet SALHI

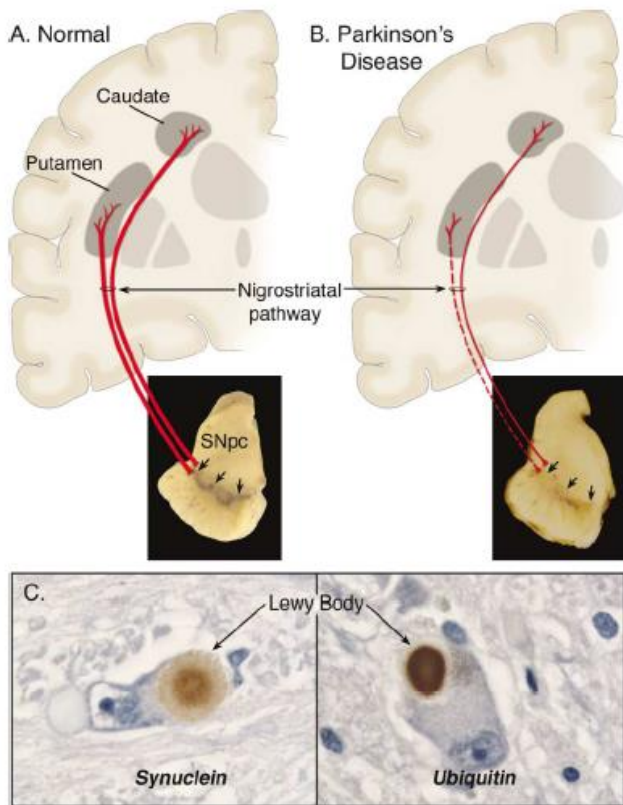
hayet.salhi@aphp.fr

Centre Expert Parkinson, GH Henri Mondor, Créteil

*INSERM U955 – E 1, IMRB, Créteil & IEC – ENS,
Paris*

Définition classique

- **Définition usuelle** : syndrome moteur ("parkinsonien") répondant à la dopa + dépôts d' α -synucléine (corps de Lewy et prolongements) et perte neuronale dans la substance noire (SNc)

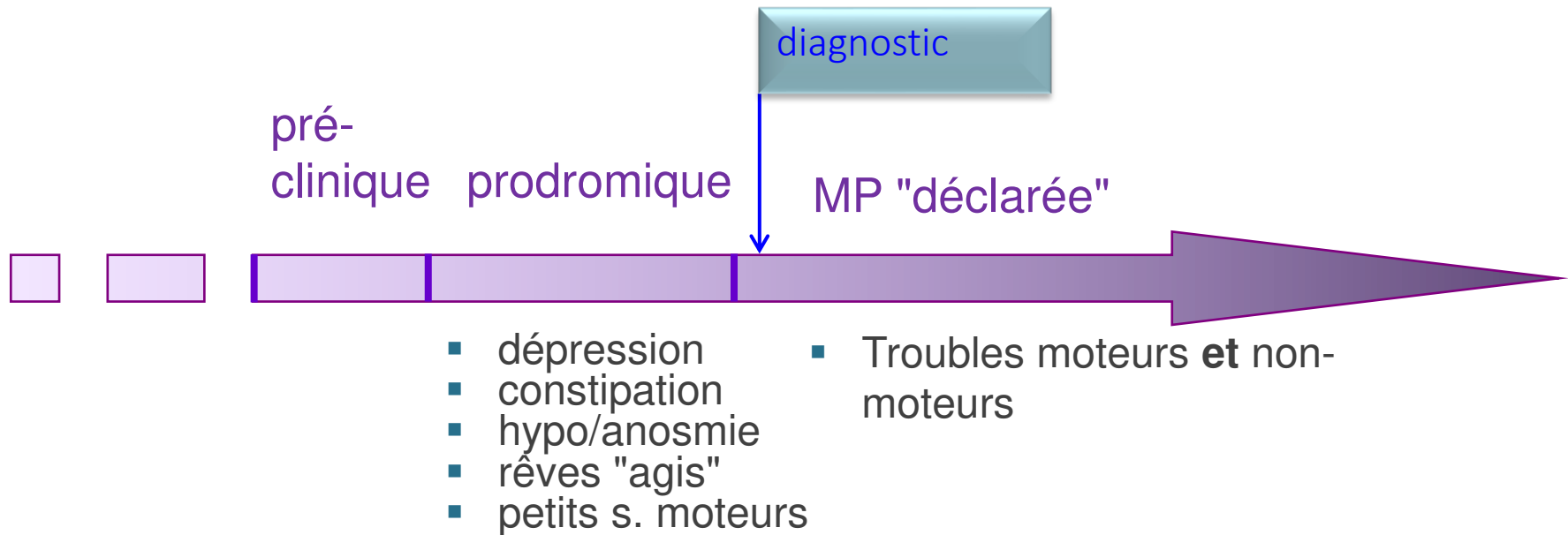


➤ Un syndrome parkinsonien

- akinésie
- tremblement de repos
- hypertonie

➤ Des lésions caractéristiques

Clinique : la phase prodromique de la MP

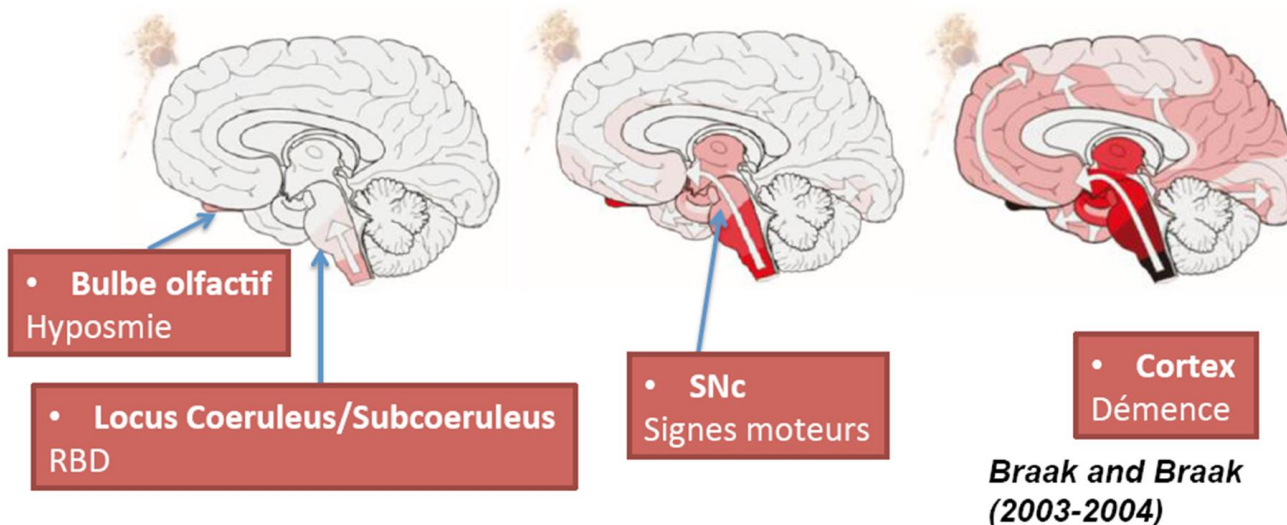


Où commence la MP ? On définit :

- un **stade préclinique** : synucléinopathie sans symptômes
- un **stade prodromique** : symptômes non-moteurs ou moteurs avant que le diagnostic ne soit possible
- MAIS le diagnostic reste centré sur le syndrome parkinsonien

Parkinson : signes prodromiques

- TCSP : troubles du comportement en sommeil paradoxal x 130
- Hypotension orthostatique x 18.5
- Perte d odorat x 6.4
- Dysfonction érectile x 3.4
- Constipation x 2.5
- Troubles cognitifs x 1.8
- Dépression x 1.6



Les nouveaux critères de la MDS

Postuma et al, Mov Disord 2015

La démarche reste en deux étapes :

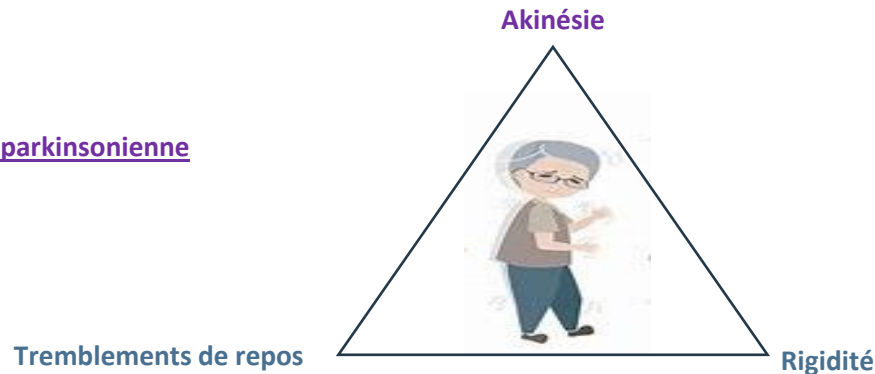
1. **Syndrome parkinsonien** (selon les nouveaux critères)

- Nouveaux critères de la MDS *Postuma et al, Mov Disord 2015*

Bradykinésie segmentaire = lenteur **et** décroissance de l'amplitude ou de la vitesse (ou hésitations/haltes)

ET tremblement de repos ou/et rigidité "en tuyau de plomb" (pas de roue dentée isolée)

Triade parkinsonienne



Les nouveaux critères de la MDS

Postuma et al, Mov Disord 2015

La démarche reste en deux étapes :

2. Le diagnostic de MP repose sur **3 catégories de caractères** :

- **critères d'exclusion absolus** (x9) : éliminatoires

Ex. : patient sous neuroleptiques, sd cérébelleux, paralysie verticalité, DFT, atteinte isolée MI, non dopa sensible, déficit sensitif cortical, Dat scan normal

- **critères d'appui** (x5)

Ex. : sensibilité à la dopa, dyskinésies induites à la Dopa, T. de repos, hyposmie

- **drapeaux rouges** (x10) : caractères inhabituels mais pas rédhibitoires

Ex : chutes répétées précoces (<3 ans), progression rapide, Tb bulbaire, atteinte dysautonomique précoce, antécolis, sd pyramidal, park bilat sym

3. Deux niveaux de certitude :

- MP cliniquement établie (≥ 2 critères d'appui, pas de drapeaux rouges)
- MP cliniquement probable (≤ 2 drapeaux rouges contrebalancés par des critères d'appui (1 pour 1))

Ces critères sont provisoires, intérêt surtout pour la recherche
L'expertise clinique l'emporte sur les critères

Epidémiologie

- Age de début médian 61 ans
- Début < 40 ans : 4 – 12 %
 - ✓ début "précoce" : 21 – 40 ans
 - ✓ formes juvéniles : < 21 ans

~ 5-10% de formes familiales



- Légère prédominance H (52%/48%)
- Prévalence ~1,5% des plus de 60 ans

En France

N = 271 300 (SNIIRAM, 2021)

Ile de France 35 100 (SNIIRAM 2021)

- Fréquence : 2^{ème} des maladies neurodégénératives



- 2^e cause de handicap moteur neurologique chez les personnes âgées

Diagnostic de MP : modes de début

Tremblement

- Sensation de vibration intérieure
- Tremblement de repos d'une main
- Modification d'un tremblement essentiel ancien

Akinésie

- Perte du balancement d'un MS
- Altération du graphisme
- Maladresse/lenteur d'une main (signe "de la brosse à dents")
- Pied qui accroche
- Lenteur de la marche

Diagnostic de MP : modes de début trompeurs

Epaule douloureuse +++

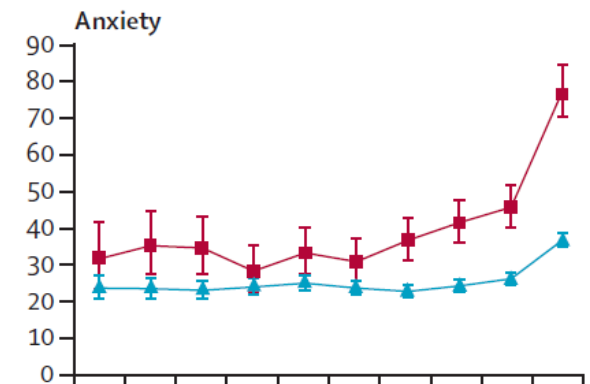
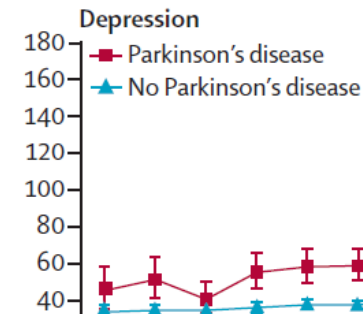
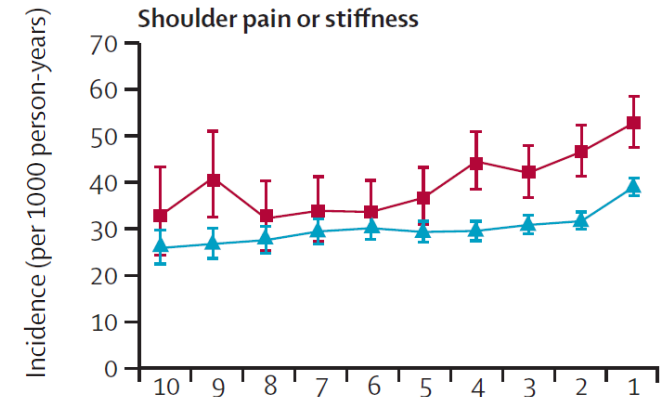
- ~10% inaugural ?
- douleurs pseudo-rhumatismales
- pathologie de la coiffe, capsulite rétractile

Dépression et anxiété

- >10% inaugural ?
- la dépression peut "masquer" les signes parkinsoniens

Dystonie d'un membre inférieur

- dans les formes à début précoce ou juvénile



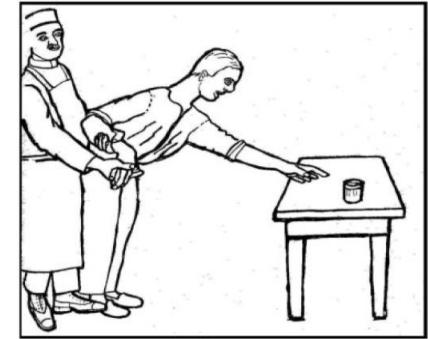
Le syndrome parkinsonien en 5 minutes

■ Tremblement de repos

- ✓ marche, sensibilisation par l'effort mental (calcul,...)

■ Rigidité plastique

- ✓ obtenir une bonne détente
- ✓ sensibilisation : manoeuvre de Froment
- ✓ # roue dentée isolée

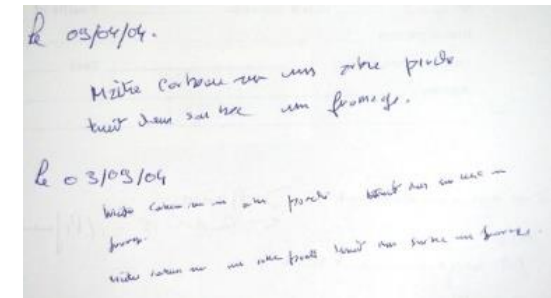


Signe du comptoir
Froment et Gardère, 1926

■ Akinésie

- ✓ hypomimie, balancement des MS à la marche
- ✓ mouvements alternatifs des mains (ouverture/fermeture des mains, marionnettes)
- ✓ écriture +++

■ Marche, posture, stabilité (résistance à la poussée)



Le diagnostic de MP est clinique

- Syndrome parkinsonien (tremblement de repos ++)
- Asymétrie
- Sensibilité à la dopa
- Pas de cause patente (neuroleptiques, y compris "cachés" +++)
- Symptômes prodromiques (TCSP surtout)

Pas d'atypie sémiologique

en particulier :

- démence précoce ? vs MCI
- chutes/instabilité précoces
- troubles sphinctériens sévères
- syndrome pyramidal
- syndrome cérébelleux
- troubles oculomoteurs
- ...

autres SP dégénératifs

Diagnostic de MP : erreurs possibles

■ Tremblement essentiel

- mais tr. Postural fréquent dans la MP, et association possible des 2 maladies

■ Syndromes parkinsoniens iatrogènes

- difficiles à différencier d'une MP
- **Neuroleptiques** +++ (antipsychotiques ou « cachés » : métopimazine et métoclopramide, sédatifs comme l'alimémazine (théralène®))
- **lithium**, acide valproïque, Inh. Calciques (flunarizine : sibelium®), ISRS, Ad tricycliques
- association possible : évolution, imagerie présynaptique (~ 15%)

Dans ces 3 cas, une association avec la MP est possible

■ Autres marches à petits pas

- surtout : lésions vasculaires diffuses, HPN
- sémiologie différente : base élargie, posture ~ droite, pas de signes aux MS (en particulier jamais de tremblement de repos)

■ Autres syndromes parkinsoniens dégénératifs

Diagnostic de MP : erreurs possibles (2)

Les autres sd. parkinsoniens dégénératifs

- Démence à corps de Lewy
- Atrophie multisystématisée (MSA-P)
- Paralyse supranucléaire progressive
- Dégénérescence corticobasale

*Synucléinopathies
(comme MP)*

Tauopathies

Typiquement différentes de la MP :

- Syndrome parkinsonien différent
- Peu/pas sensible à la dopa
- Signes neurologiques en plus

Mais phénotypes variables, parfois transitoirement (<5 ans) proches de la MP

Diagnostic de MP : erreurs possibles (3)

Les autres sd. parkinsoniens dégénératifs

■ Atrophie multisystématisée

- syndrome parkinsonien ~ symétrique
- ou/et syndrome cérébelleux
- dysautonomie

■ Paralyse supranucléaire progressive

- syndrome parkinsonien ~ symétrique et axial
- troubles équilibre, chutes précoces
- troubles oculomoteurs (verticalité, surtout vers le bas)
- troubles cognitifs frontaux

■ Démence à corps de Lewy

~ comme MP + démence, mais troubles cognitifs précoces (avant les signes park ou dans la 1^{ère} année)

Examens complémentaires

HAS – Guide du parcours de soins - Sept. 2016

AUCUN !!!!

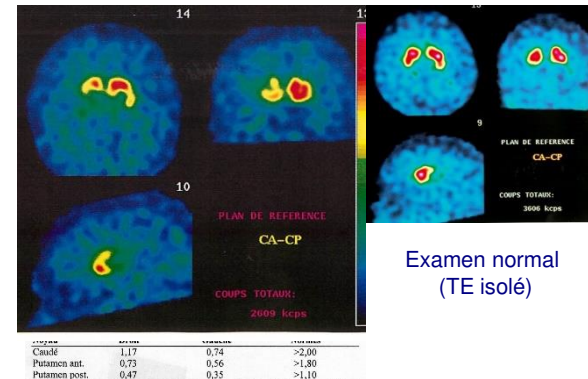
- **Mais** lorsque le tableau clinique est incomplet, ou s'il y a des signes évocateurs d'une possible autre maladie, on peut utiliser :

➤ Imagerie dopaminergique pré-synaptique :
scintigraphie au DaTSCAN ou TEP à la ¹⁸F-dopa

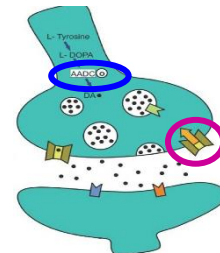
- ❖ AMM : diagnostic différentiel MP/TE, DCL/MA
- ❖ Intérêt potentiel : synd. park. iatrogènes, vasculaires
- ❖ mais **PAS** le dg des autres synd. park. dégénératifs

➤ Imagerie morphologique / structurelle
IRM cérébrale

➤ Métabolisme du cuivre chez le sujet jeune (# Wilson)

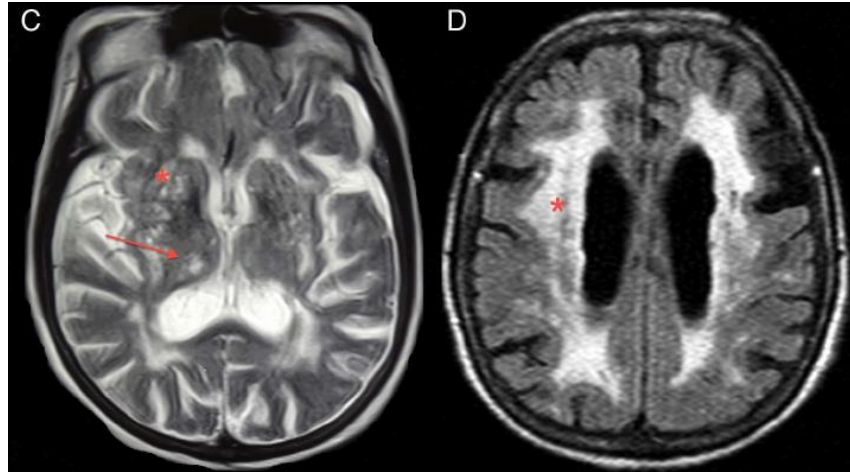


Examen normal
(TE isolé)



Remerciements au Pr. E. Itti
Plateforme TEP/IRM SyMPTOm CHU Henri Mondor

Faut-il demander une IRMc ?



- Indications larges chez le sujet âgé +++
- Recherche de lésions associées (vasculaires), ou plus rarement d'anomalies évocatrices d'autres SP dégénératifs mais tardives
- MP et lésions vasculaires *Revue : Bohnen et Albin, Nat Rev Neurol 2011*
 - coexistence MP / lésions de la substance blanche : 30 à 55 %
 - troubles cognitifs + fréquents et / ou aggravés +++

mécanismes de la mort neuronale

Causes

*Pesticides,
Métaux lourds, ...*

Lésions
neuronales
dopaminergiques

mécanismes physiopathologiques

Symptômes
dopa-sensibles

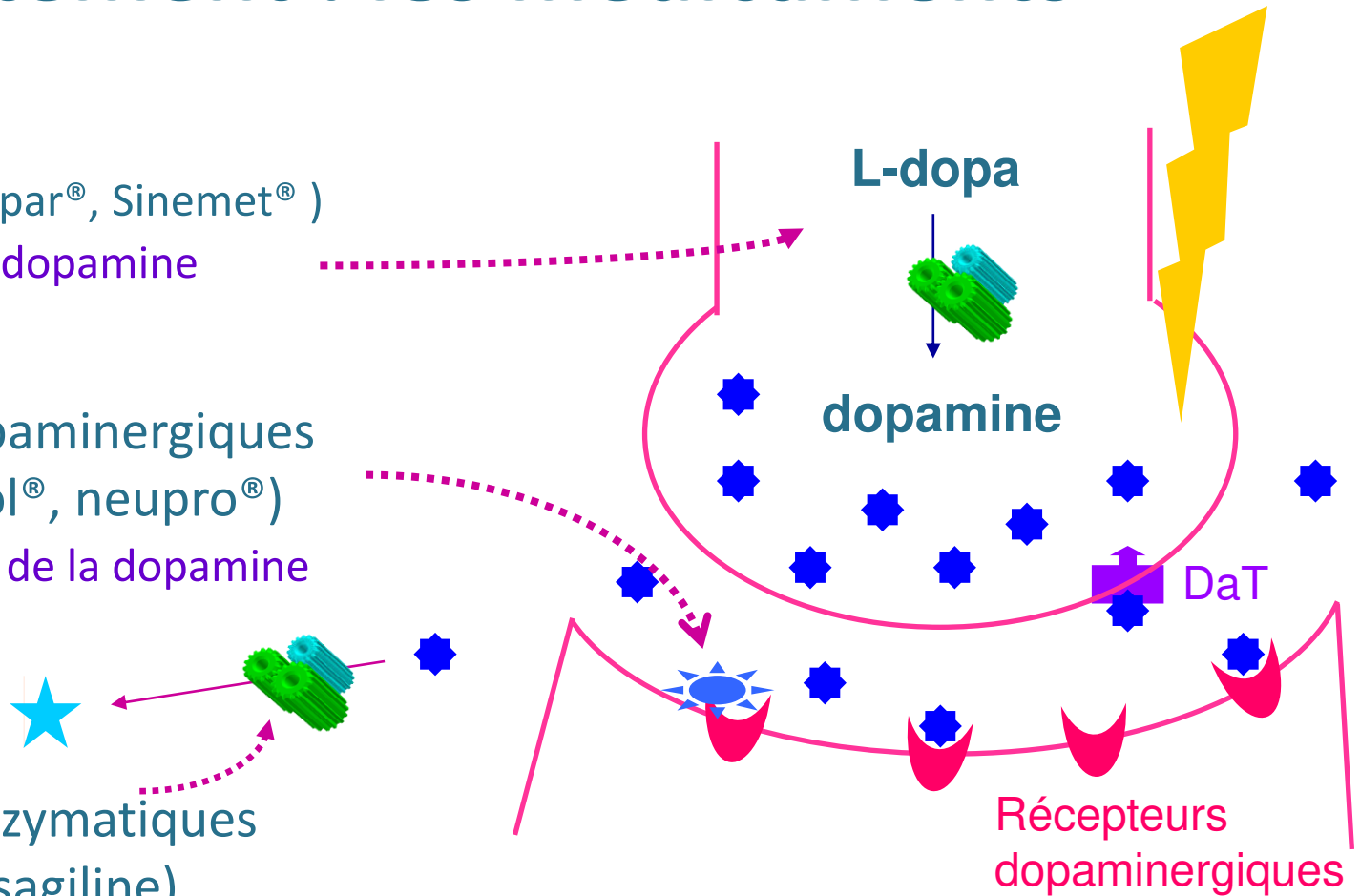
*Traitement
neuroprotecteur*

Traitements symptomatiques

- médicaments antiparkinsoniens
- stimulation subthalamique

Traitement : les médicaments

- L-dopa (Modopar[®], Sinemet[®]) transformée en dopamine
- Agonistes dopaminergiques (requip[®], sifrol[®], neupro[®]) miment l'action de la dopamine
- Inhibiteurs enzymatiques
 - IMAO B (rasagiline)
 - ICOMT (entacapone, tolcapone)
 diminuent la dégradation de la dopamine ou de la L-dopa



- Autres :
 - anticholinergiques
 - amantadine

Présentations de la L-dopa

Modopar[®]

L-dopa + benserazide

- Modopar dispersible 125
- Modopar 62,5 / 125 / 250
- Modopar LP 125

Sinemet[®]

L-dopa + carbidopa

- Sinemet 100 / 250
- Sinemet LP 100 / 200

Stalevo[®]

L-dopa + carbidopa + entacapone

- Stalevo 50 à 200

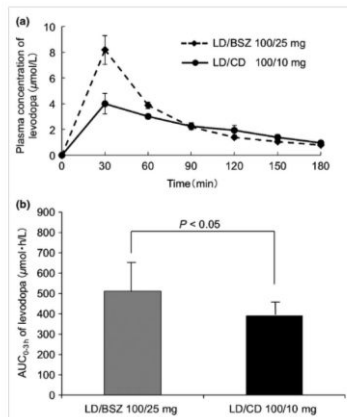


Figure 1
 Levodopa pharmacokinetics in healthy subjects after administration of levodopa/benserazide 100/25 mg (LD/BSZ) or levodopa/carbidopa 100/10 mg (LD/CD). (a) Plasma concentration versus time curve. (b) Area

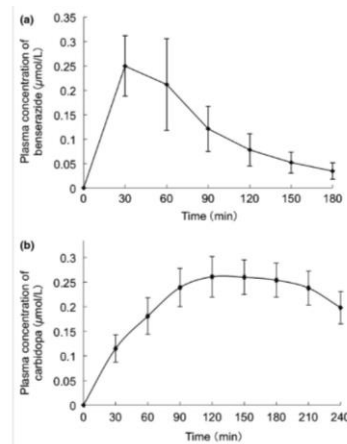


Figure 2
 Plasma concentrations of (a) benserazide and (b) carbidopa in healthy subjects after administration of levodopa/benserazide 100/25 mg or levodopa/carbidopa 100/10 mg, respectively. Values are mean \pm SD.

- différence entre les présentations : vitesse d'absorption
- réserver le Stalevo aux indications de l'entacapone !
- se méfier des formes LP (absorption irrégulière)

Agonistes dopaminergiques

| Agonistes DA | Ergot | Adm | Réc | 1/2 vie (h) | Poso max. (mg) |
|---------------------------------------|-------|-----|------------|-------------|----------------|
| Bromocriptine | + | po | D2 (D1 -) | 3-6 | 40 |
| Lisuride | + | po | D2 | 2-3 | 5 |
| Piribédil Trivastal [®] | - | po | D3>D2 | 20 | 250 |
| Ropinirole LP Requip [®] | - | po | D3>D2 | LP | 24 |
| Pramipexole LP Sifrol [®] | - | po | D3>D2 | LP | 3.15 |
| Rotigotine Neupro [®] | - | td | D3>D2 (D1) | LP | 16 |
| Apomorphine Apokinin [®] | - | sc | D3>D2 (D1) | 0,5 | - |

formes à action prolongée, les + utilisées

Effets indésirables des médicaments dopaminergiques

+ fréquents avec les agonistes DA

- nausées
- somnolence
- trouble du contrôle des impulsions
- hallucinations
- hypoTA orthostatique
- [fibroses (ergotés)]

+ fréquents avec la L-dopa

- dyskinésies
- fluctuations (motrices/ non-motrices)

Troubles du contrôle des impulsions

J Neurol (2015) 262:7–20

9

Table 1 Prevalence of ICD in PD

| Study | N | ICD (%) | >1 ICD (%) | PG (%) | HS (%) | BE (%) | CS (%) | DDS (%) | Punding/hobbyism (%) |
|-----------------------|---------------|----------|------------|-------------|--------|--------|--------|---------|-----------------------|
| Isaias et al. [37] | 50 PD, 100 HC | 28 vs 20 | | | | | | | |
| Driver-Dunckley [69] | 1884 | 0.05 | | 0.05 | | | | | |
| Pontone [6] | 100 | 9 | 2 | 4 | 4 | 3 | | | |
| Voon et al. [15] | 297 | 13.7* | | 7.2* | 7.2* | | 1.4* | | |
| Avanzi et al. [10] | 98 PD, 392 HC | | | 6.1 vs 0.25 | | | | | |
| Weintraub [143] | 272 | 6.6 | | 2.6 | 2.6 | | 1.5 | | |
| Singh et al. [16] | 300 | 19.3 | | 6 | 8.3 | | | | |
| Lee et al. [12] | 404 | 14.4 | 5.2 | 1.7 | 3.5 | 5.9 | 3.7 | | 6.7 |
| Fan et al. [17] | 400 | 3.53 | | 0.32 | 1.92 | 0.32 | | 0.64 | |
| Weintraub et al. [14] | 3090 | 13.6 | 3.9 | 5 | 3.5 | 4.3 | 5.7 | | <i>DOMINION study</i> |
| Weintraub et al. [18] | 157 | 31.2 | 15.3 | 7 | 8.9 | 4.5 | 6.4 | <1 | 10.2/14.6 |
| Bastiaens et al. [82] | 46** | 39.1 | 17.4 | 2.2 | 13 | | 10.9 | | 26.1 |

N number of patients included, ICD impulse control disorders, PG pathological gambling, HS hypersexuality, BE binge eating, CS compulsive shopping, DDS dopamine dysregulation syndrome, Non-DA percentage in patients not taking a dopamine agonist, PD Parkinson Disease patients, HC healthy controls

* Prevalence in patients on dopamine agonists, prevalence in any patient was 6.1 %

** Prevalence in patients on dopamine agonists

10 à 20% des patients

- jeu pathologique
- hypersexualité
- trouble du comportement alimentaire
- achats pathologiques
- addiction à la L-dopa ou aux agonistes

Troubles du contrôle des impulsions

Facteurs favorisants

- **médicamenteux :**
 - ✓ **agonistes DA**, pas de différence entre agoniste (pramipexole and ropinirole (17.7% vs 15.5%))
 - ✓ fortes doses ?
- **individuels :**
 - ✓ **sexe M**
 - ✓ personnalité/antécédents (par exemple : jeu, tabac, alcool)
 - ✓ dépression
- **liés à la MP :**
 - ✓ **début précoce**
 - ✓ mutation Parkin, certains polymorphismes (*DRD4*, *GRIN2B*, *DRD3*)

→ Conduite à tenir :

- ✓ diminuer voire arrêter les agonistes dopaminergiques
- ✓ traitement des comorbidités psychiatriques
- ✓ antipsychotiques (clozapine+++ / quetiapine) ?
- ✓ abords non pharmacologiques (Thérapie cognitivo-comportementale)

Les inhibiteurs enzymatiques

IMAO B

- sélégiline, rasagiline
- pas d'étude comparative
- faible effet antiparkinsonien en monothérapie
- allongement faible de l'effet de la dopa

AMM = monothérapie en début de maladie + fluctuations de fin de dose

ICOMT

- entacapone, tolcapone
- tolcapone + efficace MAIS surveillance hépatique
- pas d'effet antiparkinsonien en monothérapie,
- allongement de l'effet de la dopa

AMM = fluctuations de fin de dose.
Tolcapone en 2^{ème} ligne seulement

Efficacité voisine sur les fluctuations de fin de dose

Autres antiparkinsoniens

- **Anticholinergiques** (Artane[®], Parkinane[®], Lepticur[®],...)
 - Action sur le tremblement seulement, CI classiques

- **Amantadine**
 - Effet antiparkinsonien limité
 - Effet anti-dyskinétique démontré (probablement par effet anti-glutamatergique)
 - Formulations LP en phase III

Indications au début

L'abstention est toujours possible

les traitements symptomatiques n'ont pas d'effet neuroprotecteur démontré

Sujet "âgé" (> 65-70 ans)

- L-dopa

Sujet "jeune" (< 65-70 ans)

- agoniste DA
- IMAO-B (rasagiline)
- L-dopa ?

Formes "tremblantes"

- Anticholinergiques (sujet jeune, pas de CI)
- L-dopa ou agonistes (fortes doses parfois nécessaires)

Insister d'emblée sur l'exercice physique +++


Traitement au début : dans tous les cas...

- titration progressive
- prise avant les repas (dopa)
- dompéridone si nausées slmt
 - ✓ risque d'El cardiaque grave
 - ✓ reco ANSM 09/2014 :
 - ✓ ≤ 30 mg/j, traitement «court»
 - ✓ ± ECG



- prévenir des effets indésirables possibles (trace écrite +++)
- ✓ Nausées
 - ✓ hypotension orthostatique
 - ✓ Somnolence
 - ✓ tr. du comportement





 Agence nationale de sécurité du médicament

 et des produits de santé

VOUS et ...

 vos médicaments

 dopaminergiques

 (maladie de Parkinson,

 syndrome des jambes sans repos,

 hyperprolactinémie)

Q'EST CE QUE LA MALADIE DE PARKINSON ?

La maladie de Parkinson est une maladie dégénérative du système nerveux central atteignant spécifiquement les neurones producteurs de dopamine, substance naturelle intervenant dans le contrôle des mouvements mais aussi dans celui de la motivation, de l'humeur et des émotions. Cette maladie se traduit principalement par une rigidité, un tremblement au repos et une lenteur des mouvements.

QUELS MÉDICAMENTS EXISTENT POUR LUTTER

Traitement au début : "FAQ"

■ Faut-il donner de la rasagiline systématiquement ?

- un effet modificateur de la maladie ?

Olanow et al, New Engl J Med 2009

NON, pas de bénéfice démontré à long terme *Rascol et al, Mov Disord 2016*

■ Faut-il utiliser d'emblée une forme LP de lévodopa ?

NON, pas de bénéfice démontré (ni de risque)...

Dupont et al, Acta Neurol Scand 1996 ; Block et al, Eur Neurol 1997 ; Koller et al, Neurology 1999

■ Faut-il utiliser d'emblée du Stalevo ?

NON, aucun bénéfice

Stocchi et al, Ann Neurol 2010

hors AMM, effets indésirables possibles

Evolution de la MP : dépister et gérer...

Troubles non-moteurs

Troubles cognitifs, démence

Dépression, anxiété
 Hallucinations, Tr. du
 contrôle des impulsions

sujets
âgés

Troubles axiaux
 marche, équilibre,
 posture

Troubles végétatifs

Fluctuations, dyskinésies

sujets
jeunes

Lune  de miel

Troubles moteurs

Les signes non moteurs de la Maladie de Parkinson



Troubles moteurs

Troubles psychiques : anxiété, dépression, fatigue, somnolence, hallucinations, troubles du contrôle des impulsions, idées délirantes

Troubles « végétatifs » : hypotension orthostatique, constipation, sueurs, troubles urinaires, troubles érectiles

Troubles cognitifs : troubles de la concentration, problèmes d'organisation troubles mnésiques

Douleurs

Troubles du sommeil

Evolution (schématique) de la MP selon l'âge



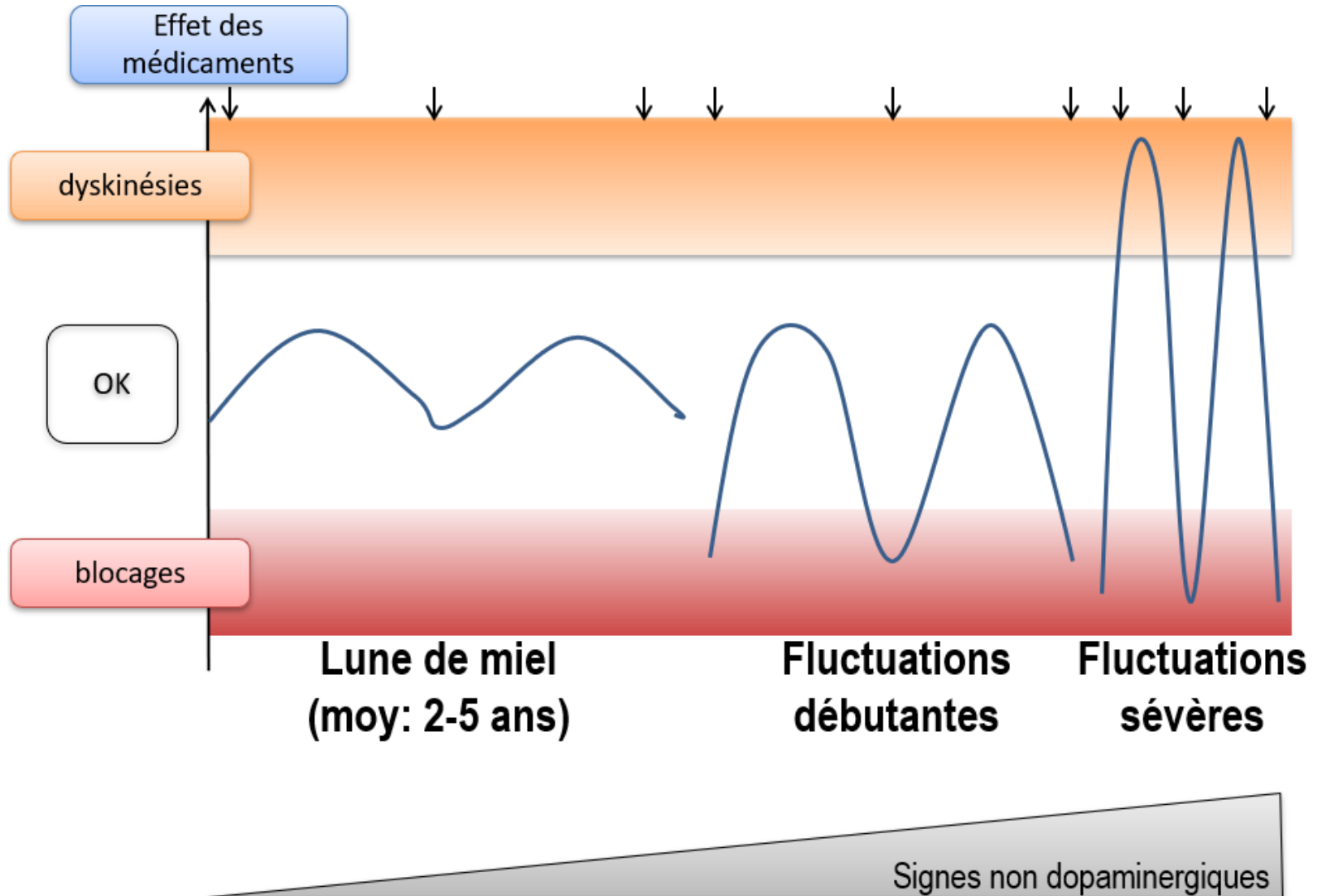
Sujets jeunes

- bonne réponse à la L-dopa
- apparition précoce de dyskinésies et de fluctuations

Sujets âgés

- réponse partielle à la L-dopa
- troubles axiaux peu ou pas dopa sensibles (surtout marche, posture, équilibre)
- risque de troubles cognitifs (\pm démence)

Evolution (schématique) de la MP selon l'âge



Traitement des fluctuations et dyskinésies

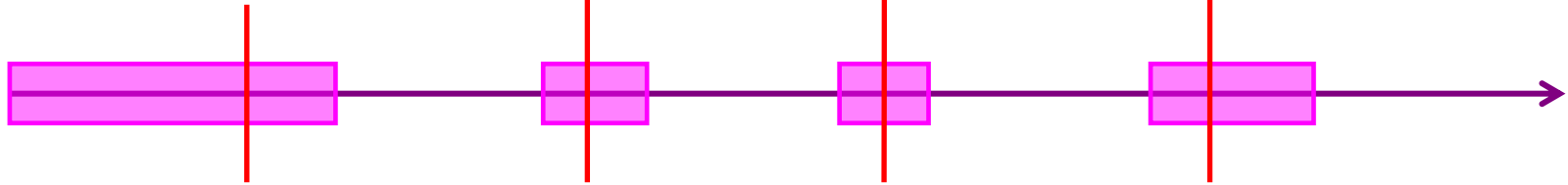
1ère ligne

Optimisation du traitement per os

- agonistes dopaminergiques LP
- combinaisons des galéniques de L-dopa
- inhibiteurs enzymatiques (IMAOB, ICOMT)
- amantadine
- ± recours ponctuel à l'apomorphine

Fluctuations : 1ères options thérapeutiques

akinésie matinale

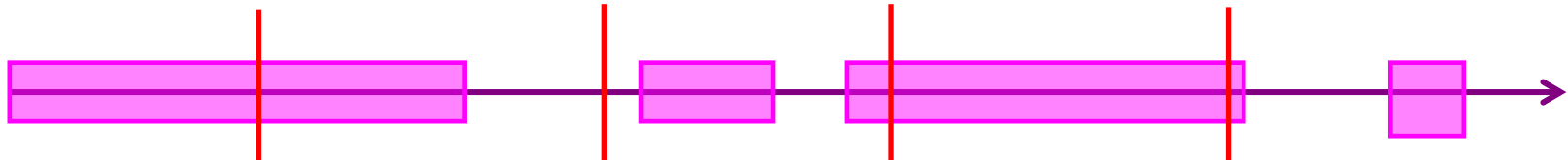


- prise(s) nocturne(s) de dopa
- agoniste DA le soir

détériorations de fin de dose



- agoniste DA
- ICOMT, IMAO B
- rapprocher les prises de dopa



retard d'action

"on-off"

"no on"

- dopa dispersible
- injection d'Apokinin

- ↑ dose de dopa
- ajout ou substitution dopa dispersible
- Injection d'Apokinin

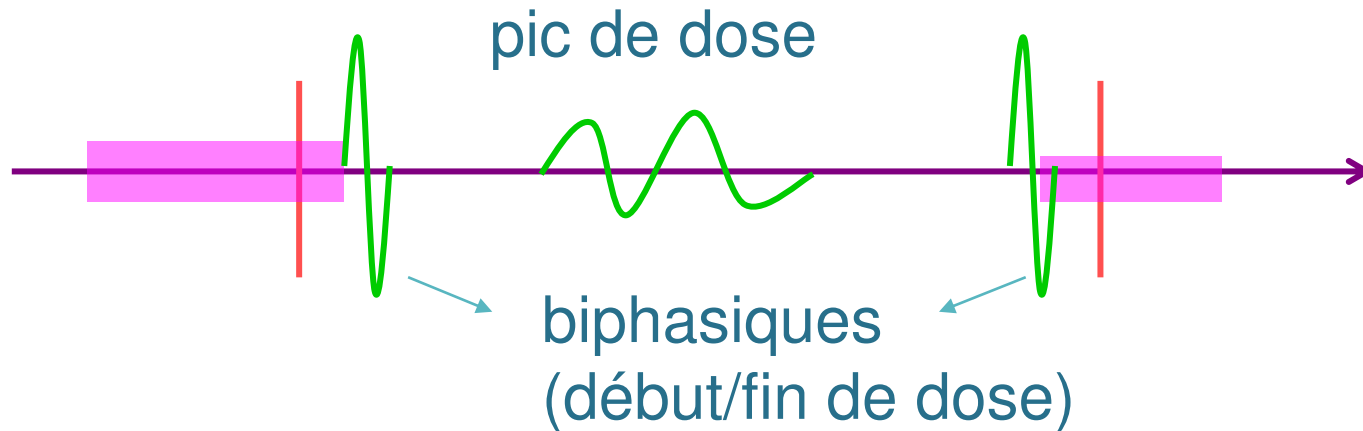
prise de dopa



fluctuation

Dyskinésies : 1ères options thérapeutiques

- ↓ dopa
- fractionner la dopa, combiner les galéniques
- réévaluer l'intérêt des inhibiteurs enzymatiques
- amantadine +++



= traitement des détériorations de fin de dose et de l'akinésie nocturne

| prise de dopa

□ fluctuation

~ dyskinesies

Traitement des fluctuations et dyskinésies

Optimisation du traitement per os

- agonistes dopaminergiques LP
- combinaisons des galéniques de L-dopa
- inhibiteurs enzymatiques (IMAOB, ICOMT)
- \pm recours ponctuel à l'apomorphine

1ère ligne

Echec

2ème ligne

Pas de contre-indication :
stimulation cérébrale profonde

CI à la SCP, délai, ou refus :
perfusion SC continue d'apomorphine

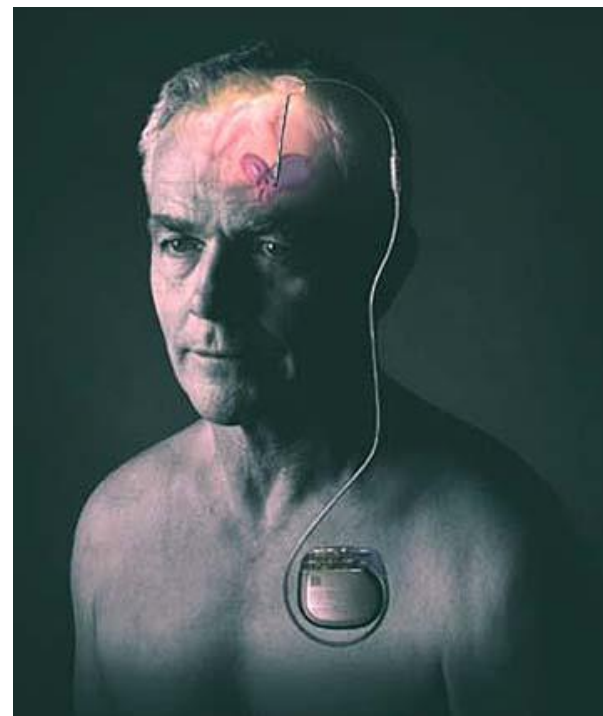
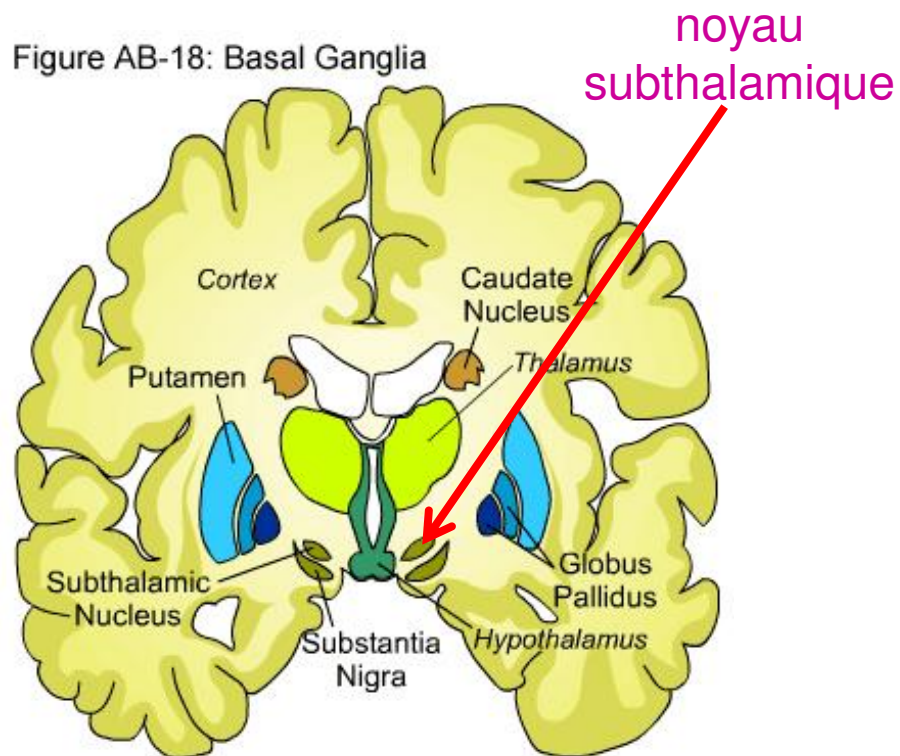
Echec ou contre-
indication

3ème ligne

Perfusion duodénale continue de L-dopa

Stimulation cérébrale profonde

Figure AB-18: Basal Ganglia



- Effet symptomatique, réduction du traitement médicamenteux (50%)
- N'empêche pas l'évolution de la MP
- Effets indésirables possibles (infections, ...)

Stimulation du noyau subthalamique : indications

Indications

- ✓ MP "certaine" et sévère
- ✓ Durée de la maladie > 5 ans
- ✓ Fluctuations et/ou dyskinésies sévères
- ✓ Bonne sensibilité à la L-dopa
- ✓ Peu / pas de signes axiaux résiduels (marche, équilibre,...)
- ✓ Pas de détérioration intellectuelle
- ✓ Pas de troubles psychiatriques sévères
- ✓ Bon état général, < 70 ans

Effets indésirables :

- ✓ confusion post-op
- ✓ inhibition de l'ouverture des yeux
- ✓ hypophonie
- ✓ dépression
- ✓ apathie

Complications graves :

- ✓ infection du matériel implanté
- ✓ hématome intracérébral
- ✓ embolie pulmonaire
- ✓ pneumopathie d'inhalation

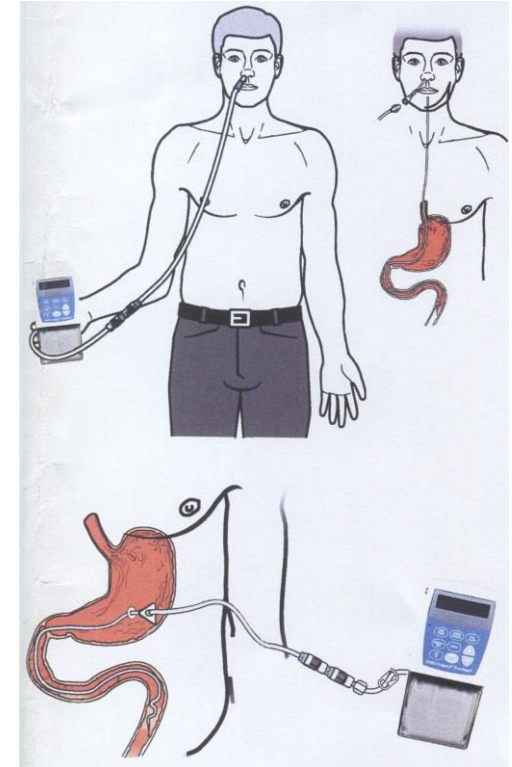
L'injection SC continue d'apomorphine

- Agoniste dopaminergique D₁D₂ efficace, action rapide et courte
- Indications limitées : off/dyskinésies prolongés ou fréquents + contre-indications/refus de la chirurgie ou traitement d'attente
- Mise en route à l'hôpital ou en ambulatoire après HDJ
 - ✓ ECG, NFS
 - ✓ 16 à 24h / 24, débit programmable, bolus
 - ✓ titration progressive (début ≈ 1mg/h)
 - ✓ réduction des autres traitements DA
 - ✓ éducation
- Surveillance
 - ✓ prestataires, IDE référentes
 - ✓ effets indésirables : nausées, nodules sous cutanés, hypoTA orthostatique ++, TCI, hallucinations



Injection duodénale continue de Duodopa®

- Gel de L-dopa/carbidopa
- Etude RC : ↑ "on" sans dyskinésies gênantes
 - Olanow et al, Lancet Neurol 2014*
- Indications : en théorie (RCP) échec des associations de méd. disponibles. A mon avis, CI à la chirurgie et à l'apomorphine sc continue
- Mise en place dans des centres spécialisés
 - ✓ calcul des doses
 - ✓ [± phase "naso-intestinale"]
 - ✓ phase "gastro-intestinale" : double sonde
- procédure invasive, complications fréquentes (liées au matériel)
- A venir en 2024 :
 - ✓ Scyova® : Foslevodopa/foscarbidopa® : pompe en SC
 - ✓ Lecigimon® : levo/carbidopa + entacapone : pompe en IJ



En dehors des médicaments...

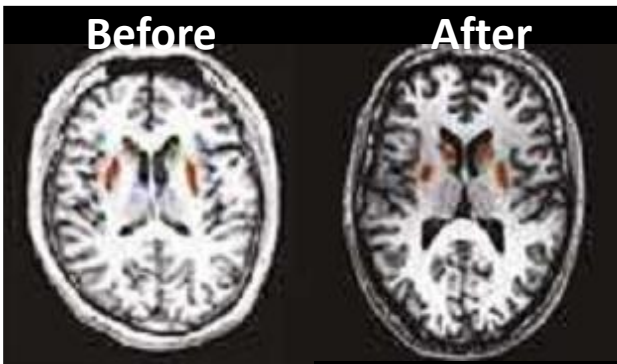


Exercice physique régulier +++

Yoga, Tai Chi, Qi Qong, Danse, ...

Seul traitement neuroprotecteur à ce jour !

D2 binding

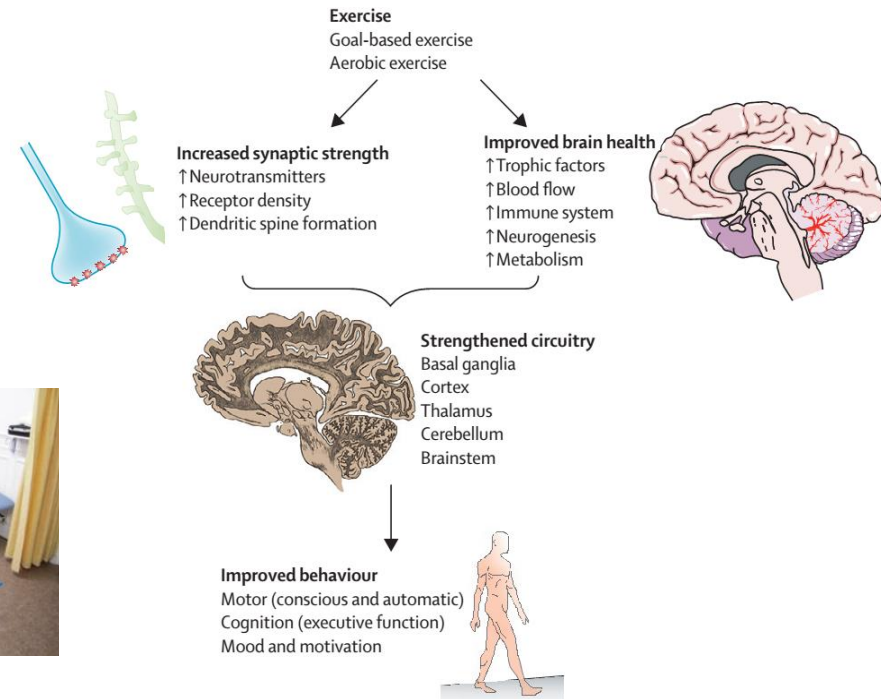


Fisher et al., 2013

ORIGINAL ARTICLE

Tai Chi and Postural Stability in Patients with Parkinson's Disease

Fuzhong Li, Ph.D., Peter Harmer, Ph.D., M.P.H., Kathleen Fitzgerald, M.D., Elizabeth Eckstrom, M.D., M.P.H., Ronald Stock, M.D., Johnny Galver, P.T., Gianni Maddalozzo, Ph.D. and Sara S. Batva, M.D.



Activité physique adaptée



PRESCRIPTION SIMPLIFIÉE

A relire, dater et signer avant sa remise au patient



Ces informations sont nécessaires aux éducateurs sportifs choisis par votre patient pour encadrer sa pratique. Ce document est établi de façon unique et ne peut en l'état, donner suite à un suivi numérique de son dossier.

ESPACE
MEDECIN

ESPACE
PUBLIC

ESPACE
CLUB - EAPA

L'ACTIVITÉ PHYSIQUE SUR ORDONNANCE

EN ILE-DE-FRANCE

PARLEZ-EN À VOS AMIS



Nom : DUPONT J.
 Né(e) le : 18/2/1948
 Discipline : Sport Santé
 Programme : Prescription APA
 Durée : 3 mois
 Fréquence : 2 fois 1 h / sem



PRATIQUE DIRIGÉE

PRIORITÉS

- Musculation
- Souplesse
- Equilibre
- Coordination

VIGILANCES

- Non définies

COMMENTAIRES

Maladie de Parkinson

Je déclare avoir réalisé un examen clinique préalable à la reprise de l'activité physique de mon patient. N'ayant pas décelé à ce jour de contre-indication majeure à la reprise d'une activité physique, celle-ci doit toutefois respecter les limites et les indications mentionnées sur la présente prescription.



Accès aux cartes

Fait à :

Dr SALHI HAYET
RPPS n°: 1010044444

Le : 23 / 11 / 2023

Signature et cachet

En dehors des médicaments...

■ Kinésithérapie

Indispensable dans les formes sévères

■ Orthophonie

- Rééducation de la parole (méthode centrée sur le volume de la voix : LSVT durant 4 sem)

- Rééducation de la déglutition

- Entraînement cognitif

■ Ergothérapeute

Contacter MDPH, DAC, SAMSAH, SAVS,
Équipe mobile rééducation

■ **Associations de patients**
information, soutien, ...

Education thérapeutique- AKTIPARK

information, conseils de prise en charge, ...

MIEUX VIVRE
AVEC
LA MALADIE
DE PARKINSON



AKTIPARK

Programme d'Education Thérapeutique
destiné aux patients
et à leurs proches



ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS



Thèmes des ateliers

Ateliers du programme AKTIPARK

A l'hôpital H Mondor et en distanciel :

- Mieux connaître les symptômes
- Mieux comprendre les traitements
- Fluktupark : repérer et gérer les fluctuations
- Conduire avec la maladie de Parkinson
- Faire face, s'adapter, s'affirmer
- Bien dans mon assiette
- Mieux comprendre le parcours administratif et social
- Mémopark : repérer et gérer les difficultés cognitives
- Aider les aidants
- Gérer mon stress
- Travailler avec la maladie de Parkinson
- Mon sommeil, parlons-en
- Oser bouger ! Les bienfaits de l'activité physique

Ateliers du programme AKTIPARK +

Au centre de rééducation de Montévrain :

- La maladie, parlons-en
- Mes traitements, parlons-en
- A votre attention (aspects cognitifs)
- Découvrir et favoriser la pratique de la relaxation
- Vessie, intestin : prenons-en soin !
- La bonne voie pour avaler, la bonne voix pour parler
- Bien chez soi ! (ergothérapie et social)
- Mon sommeil: parlons-en
- Auto rééducation

Que faire dans certains cas particuliers ?

- Chutes
- Malaises
- Somnolence
- Troubles du comportement
- Confusion
- Hallucinations

- Cs AMI urgente

Chutes récidivantes chez le parkinsonien

Rechercher un facteur favorisant ou épine irritative :

- Prise de pression artérielle (hypoTAo?) → cf encadré ci contre
- Déshydratation : pli cutané/biologie
- Infection : Fièvre/Biologie/ECBU/RxTx
- Fécalome /RAU
- Traumatisme : scanner cérébral pour éliminer hématome

Rechercher autres facteurs aigus :

- **Tb visuels :** DMLA, Cataracte,... : Cs ophtalmo
- **Pathologies rhumatologiques aiguës ou chroniques :** gonalgie, cruralgie, lombosciatalgie, dorsalgie

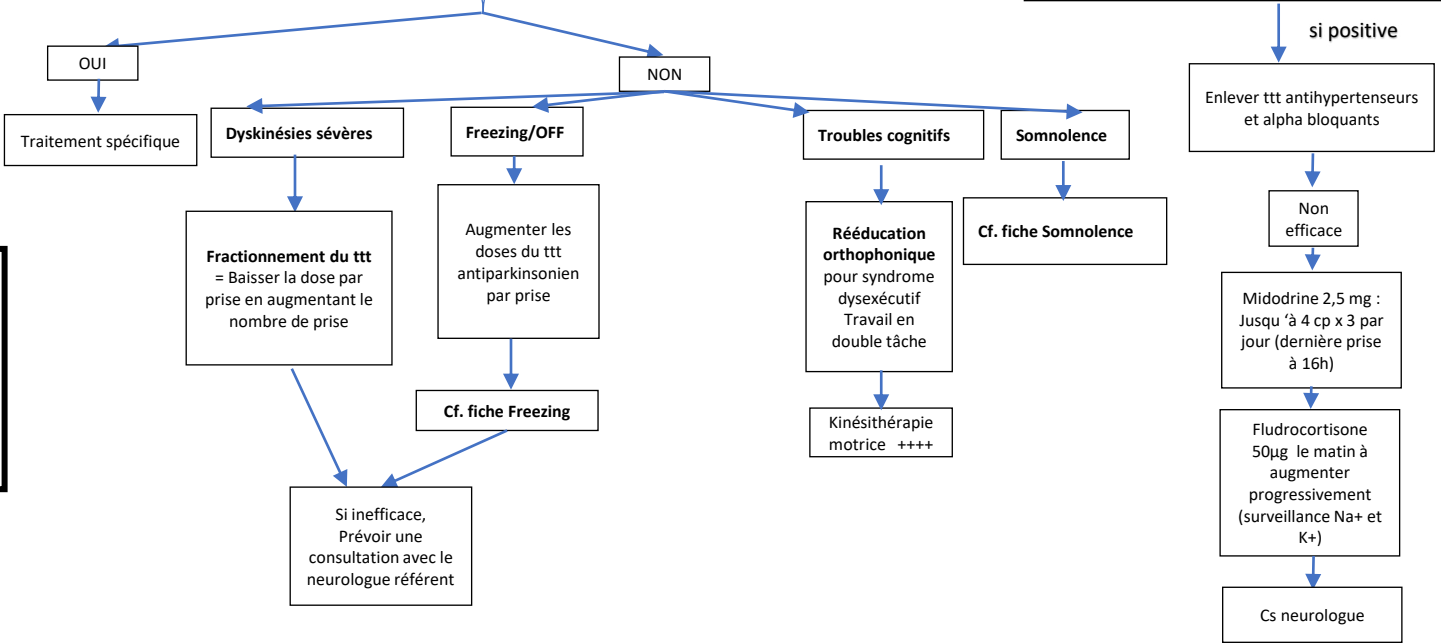
Comment chercher une hypotension orthostatique :
Etourdissements, vertiges, malaise au lever ou en orthostatisme
Allonger patient > 5 min
Faire des mesures allongé puis debout à 5 min
Positif si : Baisse PAS de 20 mmHg ou Baisse PAd de 10 mmHg sans augmentation de la FC

!!! Pour tous les patients !!!

1/ Kinésithérapie motrice ++++
travail de l'équilibre, posture, réflexes posturaux, et marche

2/ Eviter la marche en double tâche

3/ Envisager une adaptation du domicile :
Retirer les tapis décoratifs et autres objets aux sols
S'assurer un bon éclairage
Installation de barres d'appui
Tapis anti dérapant dans la douche
Utiliser des chaussons/chaussures fermés
Evaluation par ergothérapeute si besoin
Aide technique pour les déplacements (cane, bâton de marche, déambulateur) si besoin



Abréviations:
Ttt : traitements
RxT : radiographie du thorax
RAU : rétention aigüe d'urine
PAs : pression artérielle systolique
PAd : pression artérielle diastolique
Ag. : agoniste
hypoTAo : hypotension orthostatique
FC : fréquence cardiaque

Chutes récidivantes chez le parkinsonien

Rechercher un facteur favorisante ou épine irritative :

- Prise de pression artérielle (hypoTao?) → cf encadré ci contre
- Déshydratation : pli cutané/biologie
- Infection : Fièvre/Biologie/ECBU/RxTx
- Fécalome /RAU
- Traumatisme : scanner cérébral pour éliminer hématome

Rechercher autres facteurs aigus :

- **Tb visuels** : DMLA, Cataracte,... :
Cs ophtalmo
- **Pathologies rhumatologiques aigues ou chroniques** : gonalgie, cruralgie, lombosciatalgie, dorsalgie

OUI

NON

Traitement spécifique

Dyskinésies sévères

Freezing/OFF

Troubles cognitifs

Somnolence

Fractionnement du ttt
= Baisser la dose par prise en augmentant le nombre de prise

Augmenter les doses du ttt antiparkinsonien par prise

Rééducation orthophonique pour syndrome dysexécutif
Travail en double tâche

Cf. fiche Somnolence

Kinésithérapie motrice ++++

Cf. fiche Freezing

Si inefficace,
Prévoir une consultation avec le neurologue référent

Comment chercher une hypotension orthostatique :

Etourdissements, vertiges, malaise au lever ou en orthostatisme

Allonger patient > 5 min

Faire des mesures allongé puis debout à 5 min

Positif si : Baisse PAs de 20 mmHg ou

Baisse PAd de 10 mmHg sans augmentation de la FC

si positive

Enlever ttt antihypertenseurs
et alpha bloquants

Non
efficace

Midodrine 2,5 mg :
Jusqu' à 4 cp x 3 par
jour (dernière prise
à 16h)

Fludrocortisone
50µg le matin à
augmenter
progressivement
(surveillance Na+ et
K+)

Cs neurologue

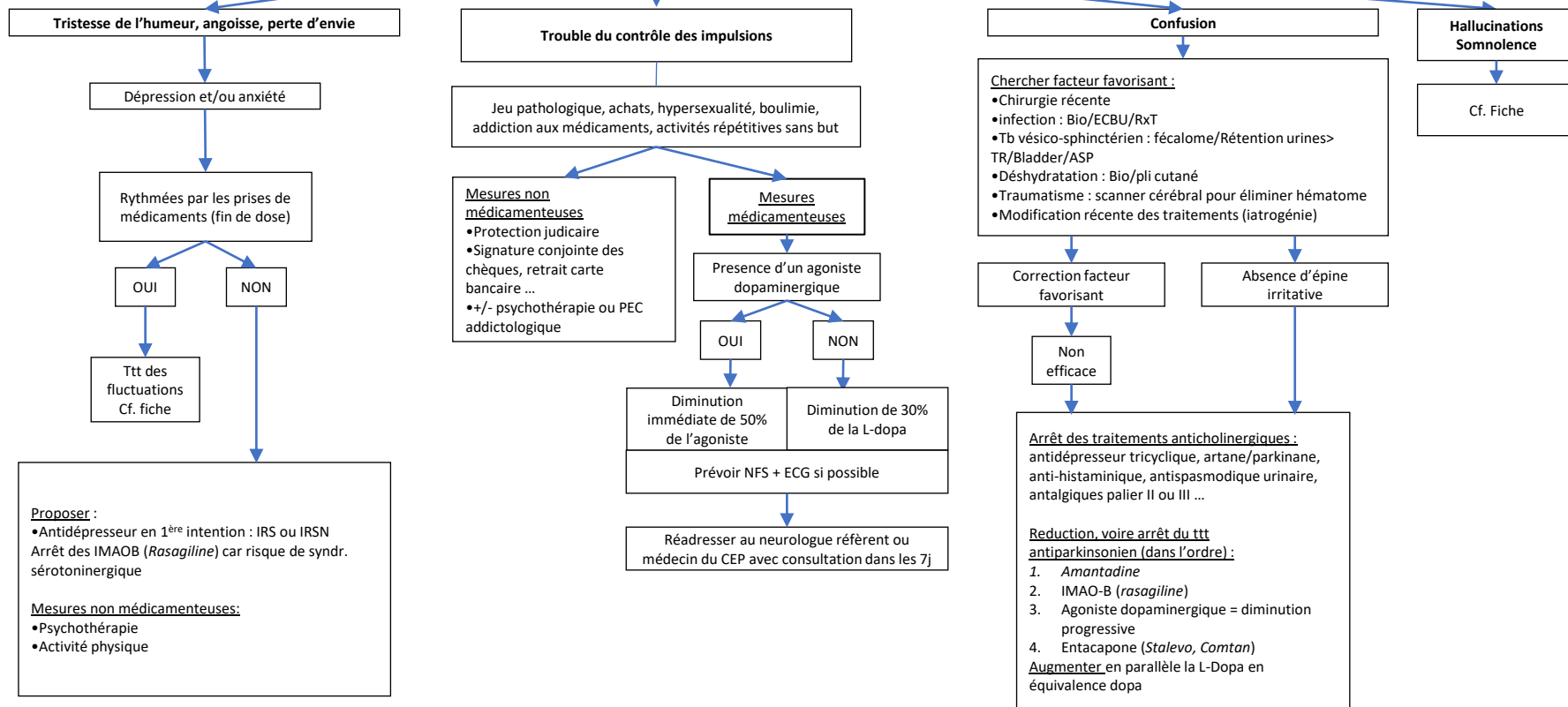
!!! Pour tous les patients !!!

1/ Kinésithérapie motrice ++++
travail de l'équilibre, posture,
réflexes posturaux, et marche

2/ Eviter la marche en double tâche

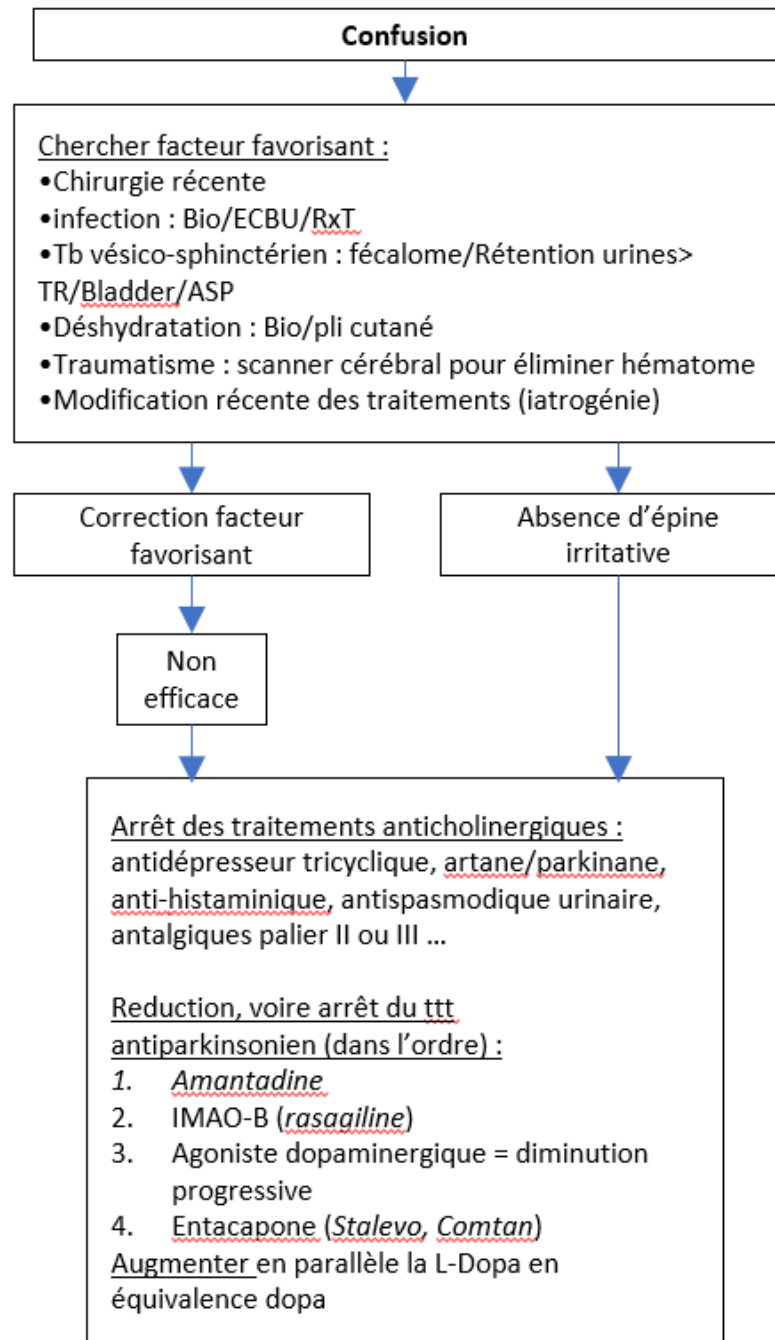
3/ Envisager une adaptation du domicile :
Retirer les tapis décoratifs et autres objets aux sols
S'assurer un bon éclairage
Installation de barres d'appui
Tapis anti dérapant dans la douche
Utiliser des chaussons/chaussures fermés
Evaluation par ergothérapeute si besoin
Aide technique pour les déplacements (cane, bâton de
marche, déambulateur) si besoin

Troubles du comportement



Abréviations:
Ttt : traitements
Syndr. : syndrome
IRS : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, IRSN: inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline,
ADTC : antidépresseur tricycliques

BZD : benzodiazépines
PEC : prise en charge
RxT : radiographie du thorax, ASP : abdomen sans préparation
RAU : rétention aigüe d'urine
TR : toucher rectal



Tristesse de l'humeur, angoisse, perte d'envie

Dépression et/ou anxiété

Rythmées par les prises de médicaments (fin de dose)

OUI

NON

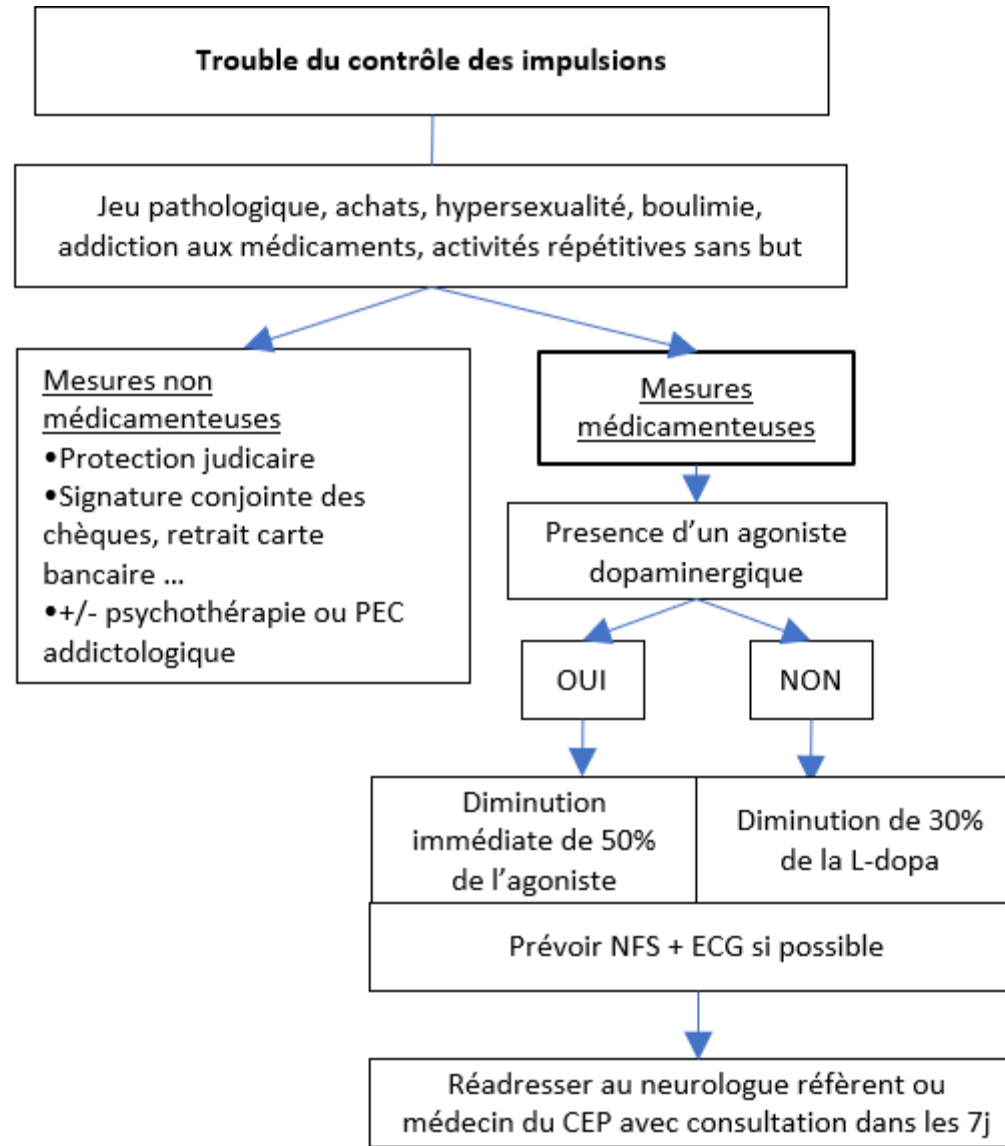
Ttt des
fluctuations
Cf. fiche

Proposer :

- Antidépresseur en 1^{ère} intention : IRS ou IRSN
- Arrêt des IMAOB (Rasaqiline) car risque de syndr. sérotoninergique

Mesures non médicamenteuses:

- Psychothérapie
- Activité physique



hallucinations ou idées délirantes

Chercher facteur favorisant :

- Chirurgie récente, AG
- infection : Bio/ECBU/RxT
- Tb vésico-sphinctérien : fécalome/Rétention urines > TR/Bladder/ASP
- Déshydratation : Bio/pli cutané
- Traumatisme : scanner cérébral pour éliminer hématome
- Modification récente des traitements (iatrogénie) : antidépresseur tricyclique, anti-histaminique, anticholinergique

Correction facteur favorisant

Absence d'épine irritative

Non efficace

Arrêt des traitements anticholinergiques : antidépresseur tricyclique, artane/parkinane, anti-histaminique, antispasmodique urinaire, antalgiques palier II ou III ...

Reduction, voire arrêt du ttt antiparkinsonien (dans l'ordre) :

1. Anticholinergique (*Artane, Parkinane, ...*)
2. Amantadine
3. IMAO-B (*rasagiline*)
4. Agoniste dopaminergique = diminution progressive
5. Entacapone (*Stalevo, Comtan*)

Augmenter en parallèle la L-Dopa en équivalence dopa

Rivastigmine 4,6 mg/24h en patch

ECG + bio

Consultation neuro

Instauration d un traitement par Clozapine (25 mg)

CLOZAPINE = NFS hebdomadaire et ECG

Somnolence

Chercher facteur favorisants :

- Chirurgie récente
- infection : Bio/ECBU/RxT
- Tb vésico-sphinctérien : fécalome/Rétention urines > TR/Bladder/ASP
- Déshydratation : Bio/pli cutané
- Traumatisme : scanner cérébral pour éliminer hématome
- Modification récente des traitements (iatrogénie)

Trouble du sommeil

Iatrogénie

Evolution de la maladie

- Insomnie
 - hygiène de sommeil, mélatonine (jusqu'à 10mg), miansérine 10 mg (augmentation progressive si nécessaire)
- SAOS
 - polysomnographie +/- ventilation nocturne
- Syndrome des jambes sans repos
 - rechercher carence martiale (ferritine <50 ng/ml),
 - agoniste dopaminergique le soir au coucher, *clonazepam*, *gabapentine* ou *pregabaline*, *doliprane-codeine*
- Trouble du comportement en sommeil paradoxal (rêves agités)
 - *clonazepam*
- Inversion du rythme nyctémeral
 - Mélatonine
 - Anti-dépresseur sédatif : *miansérine*

Arrêt des traitements sédatifs et anticholinergiques : antidépresseur, BZD, anti-histaminique, antalgiques palier II ou III

Reduction ttt antiparkinsonien (dans l'ordre) :

1. Agoniste dopaminergique. Diminution progressive ou fractionnement des doses
2. Diminution ou fractionnement des doses de la L-Dopa

Réadresser au neurologue référent pour bilan cognitif

- Stimulation cognitive
- Activité physique

Abréviations:

Ttt : traitements
Sd : syndrome
BZD : benzodiazépines
RxT : radiographie du thorax, ASP : abdomen sans préparation

RAU : rétention aigüe d'urine

TR : toucher rectal

TCSF : Trouble du comportement en sommeil paradoxal

Consultation semi urgente

CENTRE EXPERT  PARKINSON

Consultations semi-urgentes dans la maladie de Parkinson




Quels professionnels concernés ?

- Médecins généralistes
- Médecins coordinateurs ou IDE d'EHPAD
- Médecins hospitaliers
- IDE libérales
- IDE prestataires
- IPA

Quel public peut en bénéficier ?

- tout patient atteint d'un syndrome parkinsonien
- situé dans le Val de Marne (94)
- confronté à une situation semi-urgente (hallucinations, troubles du comportement, chutes récidivantes, blocages, dyskinésies...)
- lorsque son neurologue référent ne peut prendre en charge cette situation dans un délai adéquat





Nous contacter

06.28.40.87.37

www.parkinson-mondor.fr

centre-expert-parkinson.mondor@aphp.fr

Déroulement

1. Une analyse rapide à 2 niveaux (IDEC-Neurologue)
2. Une proposition de démarche thérapeutique ou de programmation d'une consultation "semi-urgente" dans les 48h00
3. Une synthèse adressée au demandeur et au neurologue référent
4. Une réévaluation à distance si nécessaire



AP-HP.
 Hôpitaux universitaires
 Henri-Mondor



COORDONNATEUR

Pr Philippe REMY

NEUROLOGUES

Dr Alice DORMEUIL

Dr Alban GRAVIER

Dr Aimée PETIT

Pr Philippe REMY

Dr Hayet SALHI

GERIATRE

Dr Gilles CAPLAIN

INFIRMIERES

Mme Megane DE RAEVE

MME MARINE SGARD

PSYCHOLOGUES

Mme Anne-Laure RAMELLI

Mme Justine MONTILLOT

Contacts:

centre-expert-parkinson.mondor@aphp.fr

Infirmières, Mmes De Raeve et Sgard

ide.parkinson@aphp.fr

Secrétaire Mme Simoni

patricia.simoni@aphp.fr

01 49 81 23 03

Coordonnateur, Pr Remy

neuro-philippe.remy@aphp.fr

Traitement à venir, ou pas...

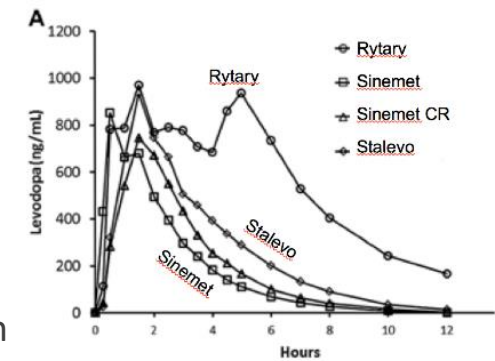
■ Lévodopa à libération immédiate/retardée (Rytary[®], Numient[®])

- Phase III, formes fluctuantes : ↑ du ON et ↓ des prises
- Intérêt dès le début de la MP à démontrer
- AMM européenne (2015)

■ Sabinamide (Xadago[®])

- IMAO-B réversible + blocage des canaux Na voltage-dépendants + réduction
- phase III, add-on : ↑ du ON sans aggravation des dyskinésies *Borghain Mov Disord 2014*
- AMM européenne (2014), commercialisé mais non remboursé en France (2018)

*Hauser et al,
Lancet Neurol 2013*



■ Opicapone

- ICOMT périphérique de 3^{ème} génération, longue durée (prise unique)
- Phase III en add-on : ↑ du temps de ON *Ferreira JJ et al, Lancet Neurol 2015*

■ 1 formulation à l'étude pour le traitement ponctuel des fluctuations Lévodopa inhalée *Hauser et al. Mov Disord 2016*

■ Apomorphine sublinguale (Sunovion - Kynmobi[®]) *LeWitt et al. Mov Disord 2016*

■ Tavapadon (Ag D1)

- Phase III : essai R, DA vs placebo : efficacité comparable aux Ag D2 mais sans TCI et Hallucinations

Traitement à venir, ou pas...

- **Immunothérapie et Ac anti alpha synucléine** (prasinezumab, Cinpanemab)

Immunothérapie active par perfusion IV

Lang et al, NEJM, 2022

Pagano et al, NEJM, 2022

✓ SPARK : échec

✓ PASADENA : essai négatif pour l'objectif primaire (NEJM juillet 2022) MAIS

Réduction significative de la diminution de la fonction motrice de 35% par rapport au placebo à 1 an (score moteur MDS UPDRS)

Retarde l'aggravation cliniquement significative de la progression motrice sur 1 an

- **Fer et MP** : étude FAIR PARK II (étude internationale) : essai négatif et aggravation clinique (chez patients naïfs de ttt)

Devos et al, NEJM, 2022

- **Lixisénatide** : essai de preuve multicentrique randomisé, en double aveugle d'un Ag Recepteur GLP1 contre placebo (officieux : essai positif) : amélioration de la résistance à l'insuline, et donc effet neuroprotecteur et symptomatique

Liu et al, Neuroscience 2015

Athauda et al, Neuropharmacology, 2018

Syndromes parkinsoniens atypiques

Quand y penser?



La réponse au traitement
n'est pas satisfaisante ou
s'estompe

et/ou

Il existe des signes
inhabituels (atypiques)
= « red flags »

Atrophie Multi-Systèmes (Multi-System Atrophy, MSA)

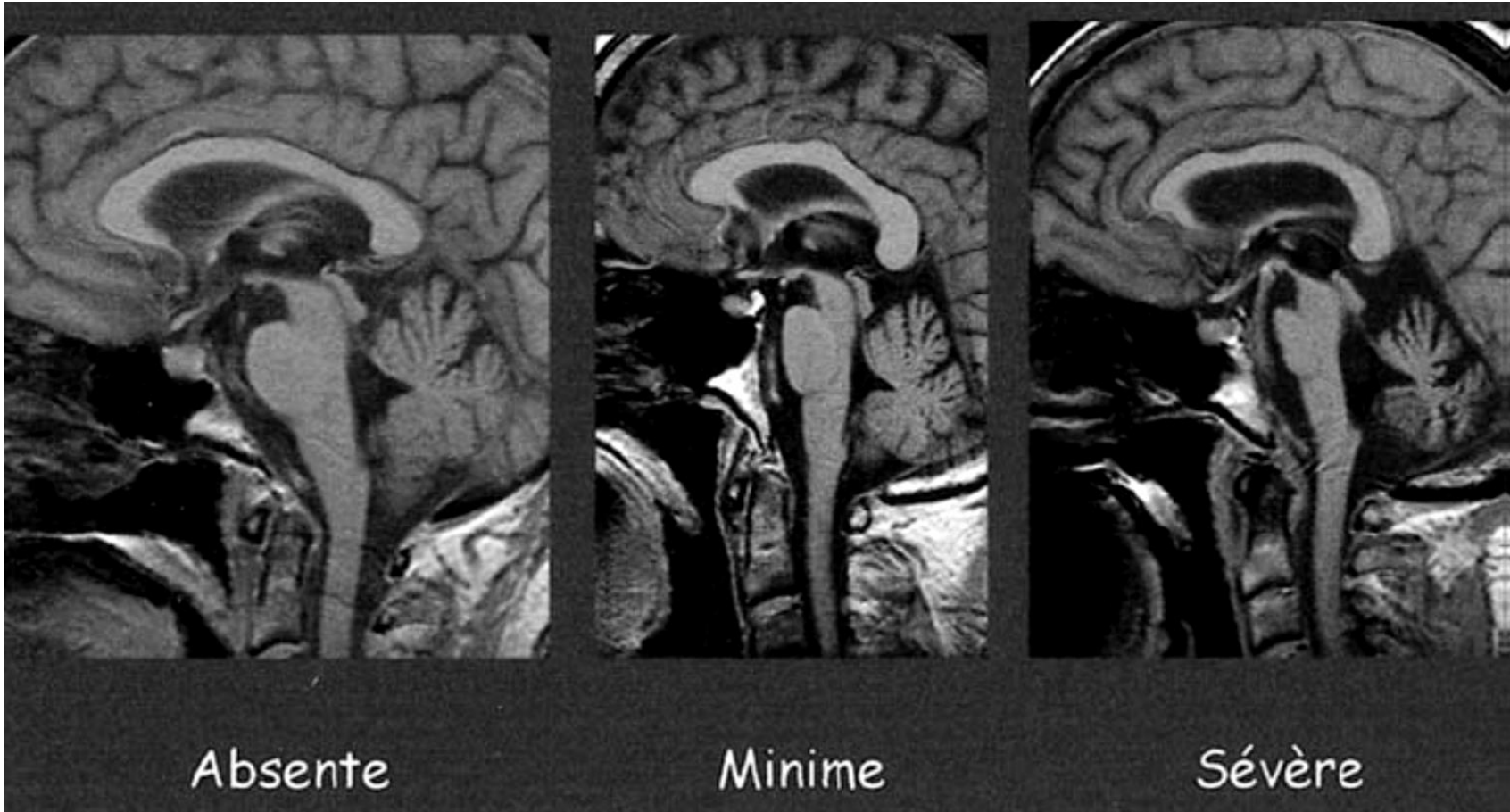
Réponse à La L-DOPA

- Peut rester longtemps présente (> 5 ans)
- Mais diminue d'intensité

Signes atypiques

- Hypotension orthostatique
- Impuissance, troubles sphinctériens
- Signes pyramidaux
- Signes cérébelleux
- Stridor, myoclonies
- Dyskinésies, buccales
- Bouffées de chaleur

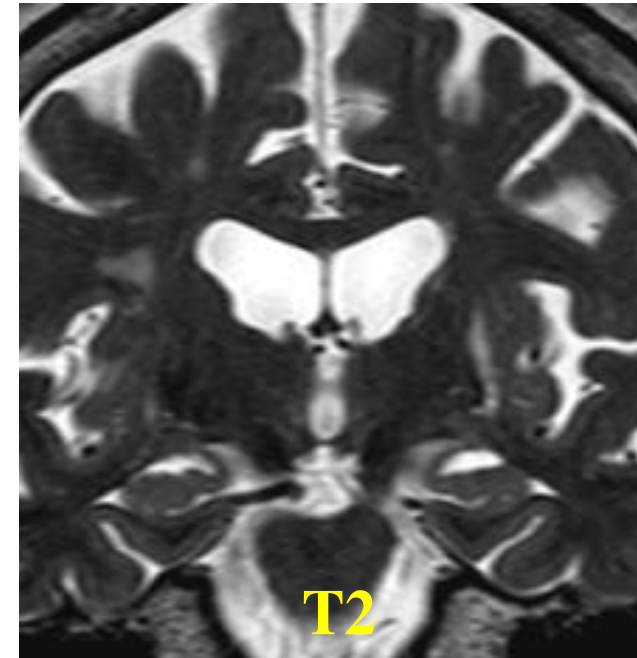
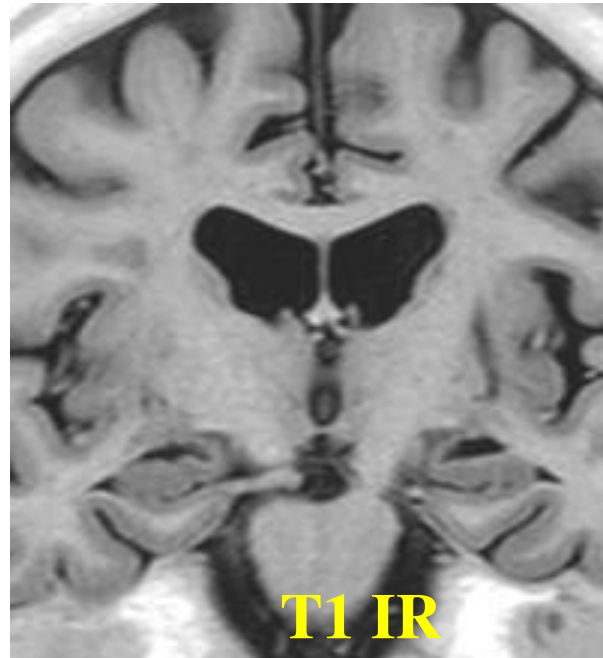
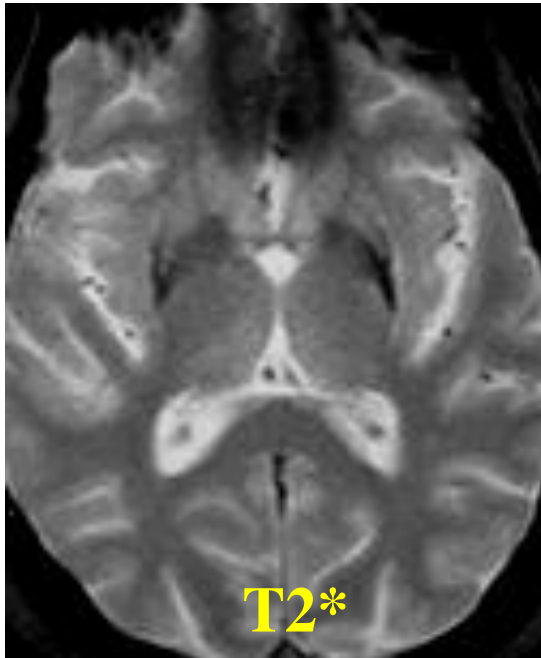
IRM dans les MSA-P: atrophie du pont et du cervelet



MSA-P

Atteinte des putamens

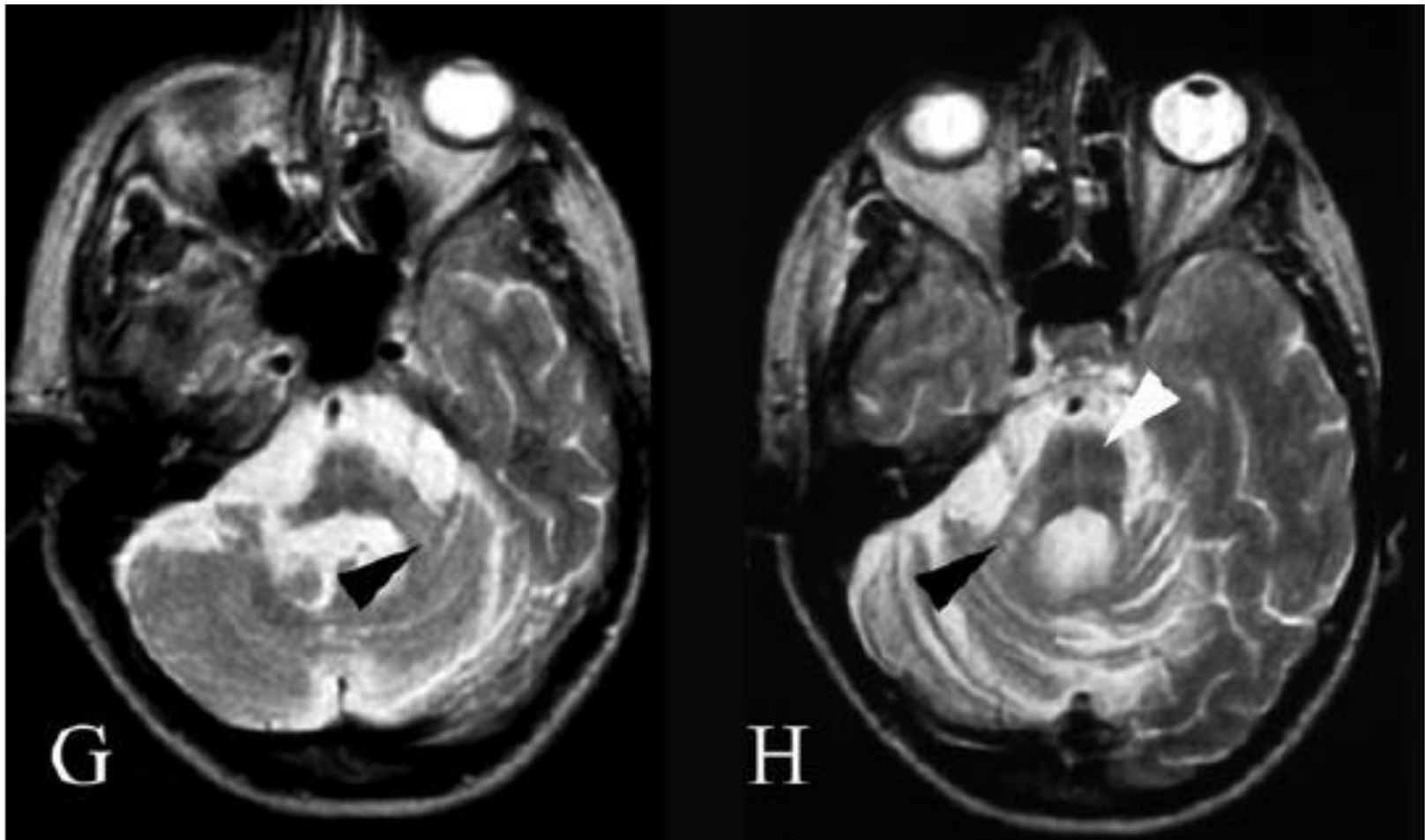
- Hyposignal T2* des putamens anormalement précoce (< 60ans)
(Attention à 3T où ces images peuvent être normales)
- Liseré HyperT2/HypoT1 des bords externes des putamens ([Savoirdo, Neurology 1997](#))



MRI in MSA:

Pons and middle cerebellar peduncle

- T2 Hypersignal in the middle cerebellar peduncle = black arrow
- « hot bun » cross sign = white arrow



Paralysie Supranucléaire Progressive (PSP, Steele-Richardson-Olzewski)

Réponse à La L-DOPA

- Médiocre voire nulle

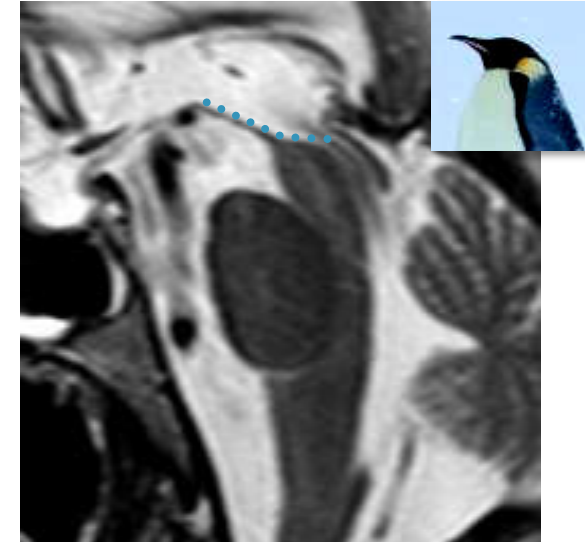
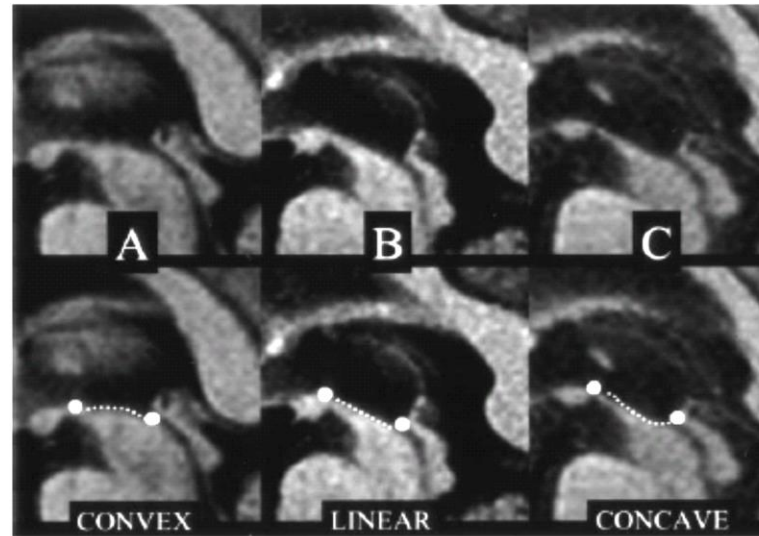
Signes atypiques

- Oculomotricité = paralysie de la verticalité
- Troubles de la marche et chutes précoces
- Signes axiaux prédominant
- Signes frontaux, puis démence
- Troubles de déglutition
- Dystonie cervicale
- Blépharospasme
- Signes pyramidaux

Paralysie supra-nucléaire progressive

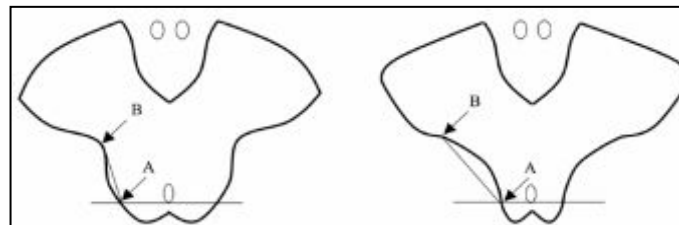
Sagittal

Signe du « pingouin »
 (penguin) ou du « colibri »
 (hummingbird)



Axial

Signe de la « fleur de liseron »
 (morning glory sign)



Dégénérescence Cortico-Basale (DCB)

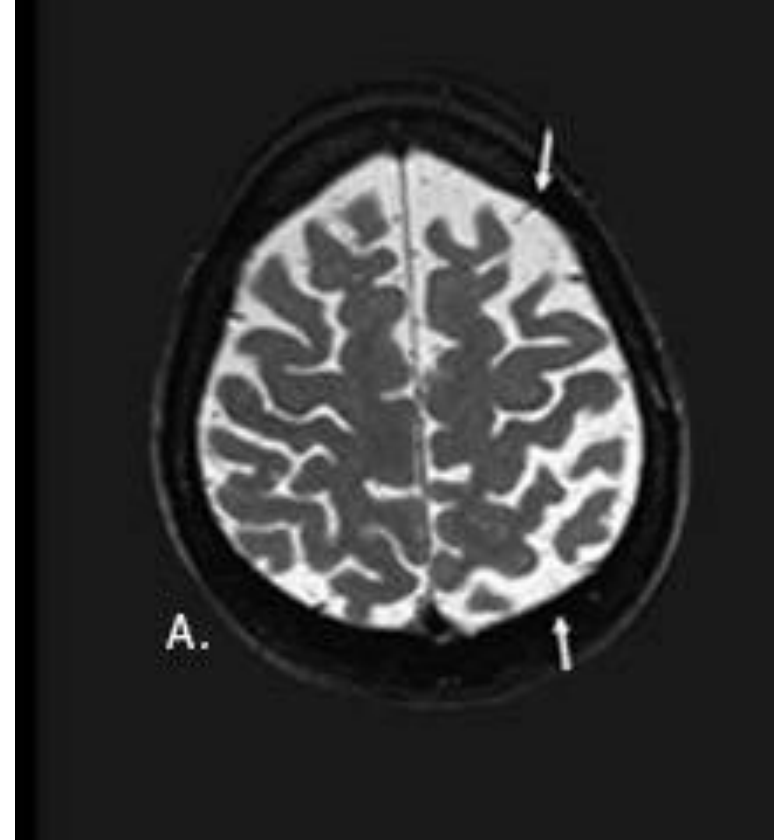
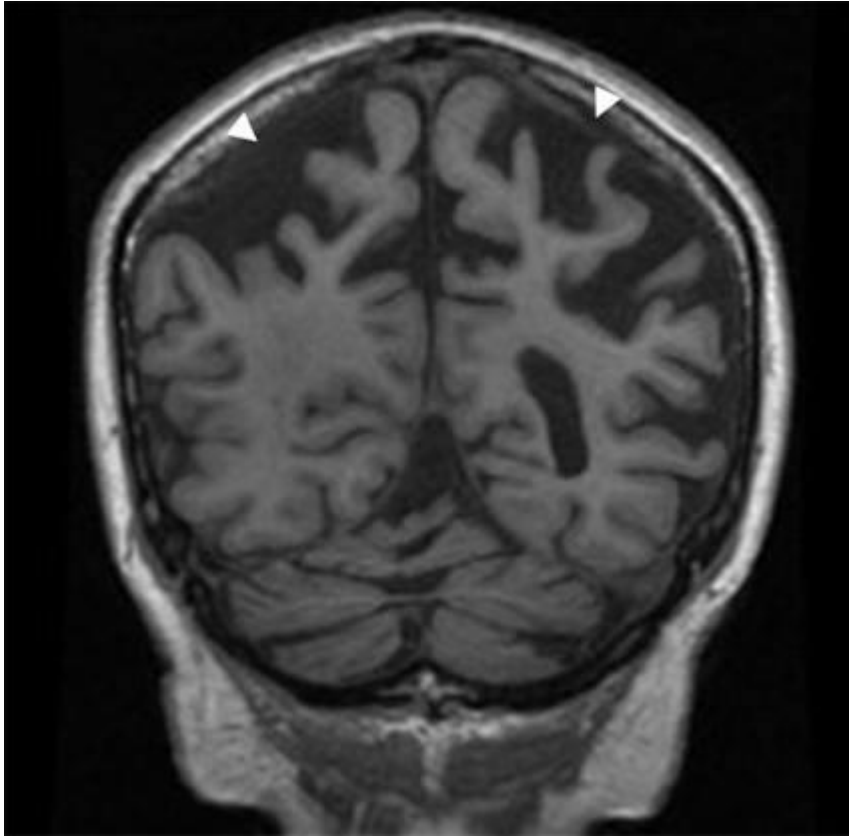
Réponse à La L-DOPA

- Médiocre voire nulle

Signes atypiques

- Myoclonies
- Troubles praxiques
- Syndromes de la main étrangère
- Troubles sensitifs
- ASYMETRIE+++
- Oculomotricité = saccades dans la poursuite latérale
- Détérioration « frontale »

IRM dans les DCB: atrophie corticale péri-rolandique



Syndrome parkinsonien « vasculaire » = pas vrai syndrome parkinsonien

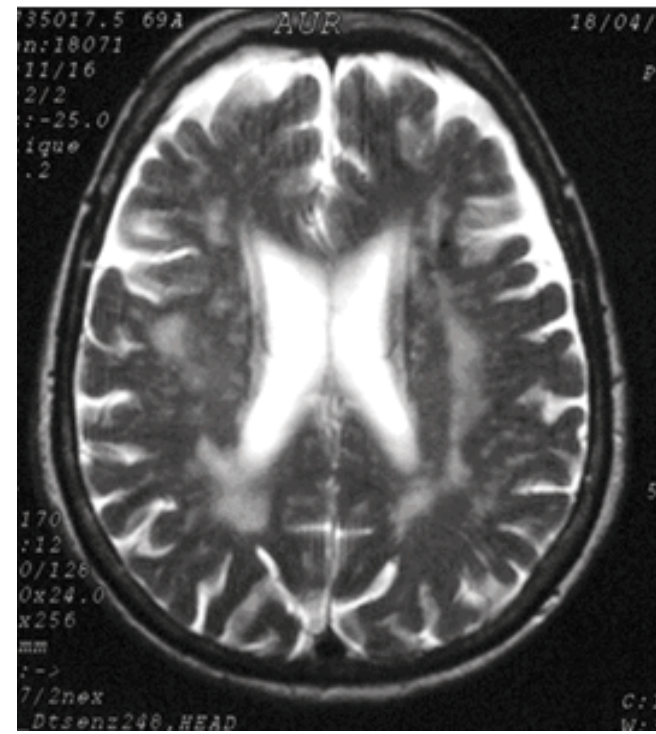
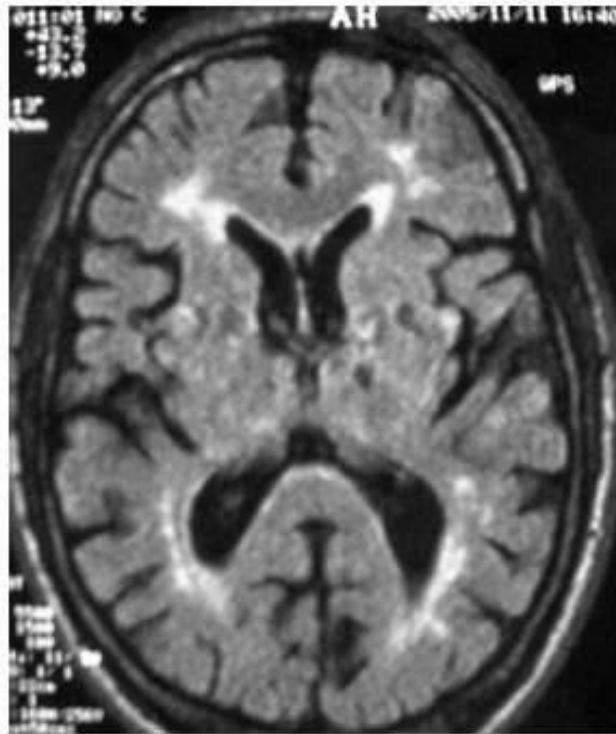
Réponse à La L-DOPA

- médiocre

Signes atypiques

- Signes prédominant aux membres inférieurs
- « freezing of gait » précoce
- Peu de signes périphériques (akinésie, rigidité des mains)
- Troubles de déglutition/syndrome pseudo-bulbaire
- Terrain « microvasculaire »

Syndrome parkinsonien vasculaire



Maladie à Corps de Lewy Diffus

Réponse à La L-DOPA

- Bonne... mais plafonnée

Signes atypiques

- Démence dans la première année ++++ (ou les 2 premières années)
- Hallucinations précoces +++
- Fluctuations cognitives ++
- Intolérance aux neuroleptiques
- Dysautonomie
- REMS-sleep behavioral disorders

Que faire?

- ❖ Corriger le diagnostic, informer
- ❖ Maladies orphelines +++
- ❖ Pronostic médiocre:
 - Perte d'autonomie sévère
 - Décès dans les 10 ans
- ❖ Importance de la kinésithérapie
- ❖ Antidépresseur