Journée Scientifique de Broca - *** Pratiques en Gériatrie *** - 7ème Edition – PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réservés

Journée scientifique de Broca

1er Octobre 2014

Prise en charge thérapeutique de la maladie de Parkinson

Dr Emmanuelle Duron

Neurologue-gériatre

Groupement Hospitalier Paris Centre

COCHIN
BROCA
HÔTEL-DIEU

Journée Scientifique de Broca – *** Pratiques en Gériatrie *** - 1ère Edition – PARIS - 07 Oct 2014 - © Tous droits réservés

Plan

- Epidémiologie
- Rappels critères diagnostiques
- Physiopathologie
- Prise en charge des symptômes moteurs
- Prise en charge des symptômes non-moteurs

Prévalence

- Deuxième cause de maladie neurodégénérative
- 1 à 2 pour 1000 personnes en population générale: concerne 100000 personnes en France
- 1% après 60 ans
- Augmentation exponentielle avec âge (prévalence mondiale)
  - 428 pour 100000 entre 60 et 69 ans
  - 1087 pour 100000 entre 70 et 79 ans
  - 1900 pour 100000 après 80 ans

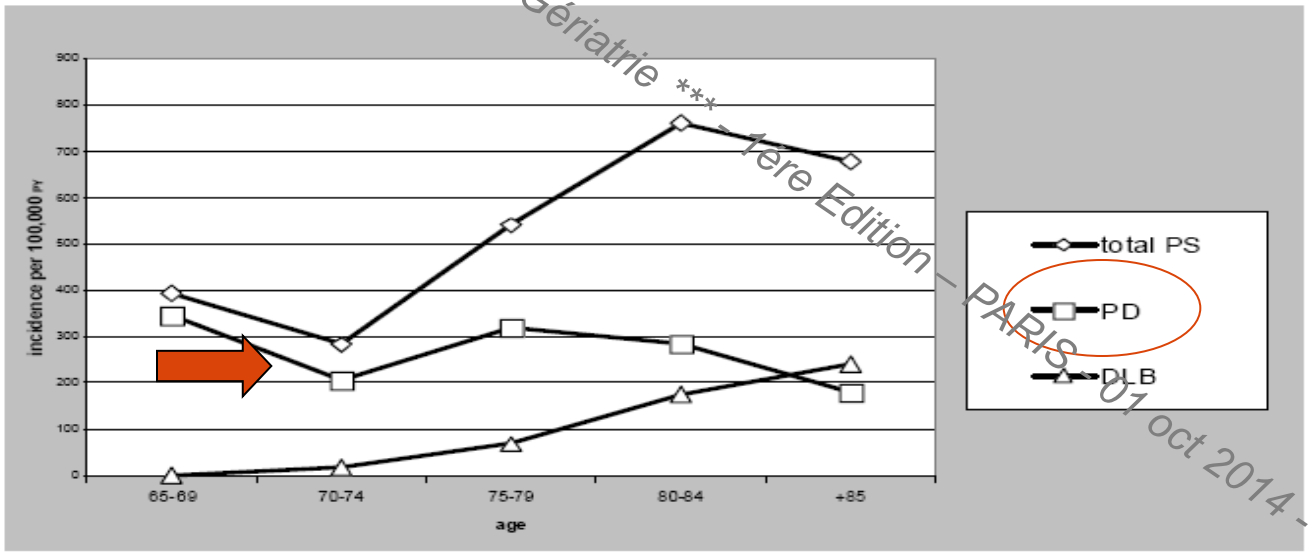
Pringsheim t, 2014

Journée Scientifique de Broca - *** Pratiques en Gériatrie *** 1ère Edition - PARIS - 9 oct 2014 - © Tous droits réserv

Incidence

(Paquid; 4000 sujets; Suivi prospectif de 15 ans)

Figure 2: Schematic representation of age-specific incidence rates per 100000 person-years per 5-year age category for all parkinsonian syndromes (PS), Parkinson's disease (PD) and suspected dementia with Lewy bodies (DLB)



Perez F, JNNP 2009

Journée Scientifique de Broca - *** Actualités en Gériatrie *** - 1ère Edition – PARIS – 01 oct 2014 - © Tous droits réserv

Données épidémiologiques

Journée Scientifique de Broca *** Pratiques en Gériatrie *** - 1ére Edition - PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réserv

Table 1. Epidemiology of Parkinson Disease

Epidemiological Features	Details
Mean age at onset, y[124]	65
Men:women[124]	1.5:1
Incidence, per 1000 person-years[125]	
Patients aged 55-65 y	0.3
Patients ≥85 y	4.4
Prevalence, %[123]	
Total population	0.3
Patients >60 y	1
Idiopathic:hereditary, %[126]	90:10
Life expectancy[2]	Varies with age of onset and occurrence of dementia
Clinical subgroups, %[127]	
Tremor-dominant	8
Akinetic-rigid	26
Mixed	66
Parkinson disease protective factors[128]	Cigarette smoking, high coffee consumption
Parkinson disease risk factors[2]	Family history of Parkinson disease, pesticide exposure, head injury, constipation[a]

[a] Constipation may actually be an early symptom rather than a risk factor.

Connolly B,2014

Diagnostic

Clinique uniquement

Triade parkinsonienne (unilatérale ou asymétrique)

Rigidité de type plastique
- Raideur des extrémités ou de la nuque.
- Résistance constante à la mobilisation passive,
- cède par à-coups, phénomène de roue dentée,
- sensibilisation par la manœuvre de Froment.

Tremblement de repos
-Présent au repos et disparaissant lors du mouvement.
-Lent (4–6 Hz).
-Touchant les membres, les lèvres ou le menton.
-Unilatéral ou asymétrique.
-Aggravé par les émotions et le calcul mental.
- Pas obligatoire pour le diagnostic (absence chez un tiers des patients).

Akinésie/bradykinésie/hypokinésie
- Micrographie
- Gène à la réalisation des activités de la vie quotidienne (se raser, couper la viande…), troubles de la marche.
- Hypomimie
- Ralentissement des gestes alternatifs rapides (opposition pouce-index, battre la mesure avec le pied)
- Perte du ballant du bras
- Marche à petits pas
- voix monocorde et monotone.

Gibb WR, 1988

Journée scientifique de Broca - *** Pratiques en Gériatrie *** - 16ème Edition – PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réserv

Critères diagnostiques

- Existence d'un tremblement de repos caractéristique.
- Asymétrie de la symptomatologie parkinsonienne.
- Normalité du reste de l'examen neurologique.
- Absence de facteurs iatrogéniques explicatifs.
- Le diagnostic sera confirmé cliniquement par l'obtention d'une nette amélioration de la symptomatologie lors de la mise en route du traitement dopaminergique (>50%)

Aucun examen para-clinique n'est justifié lorsque ces éléments cliniques sont obtenus

Gibb WR, 1988
Critères de la UK Brain Bank

Journée Scientifique de Broca - *** Pratiques en Gériatrie *** - 1ère Edition – PARIS – 01 oct 2014 - © Tous droits réserv

Red flags

(doute diagnostique)

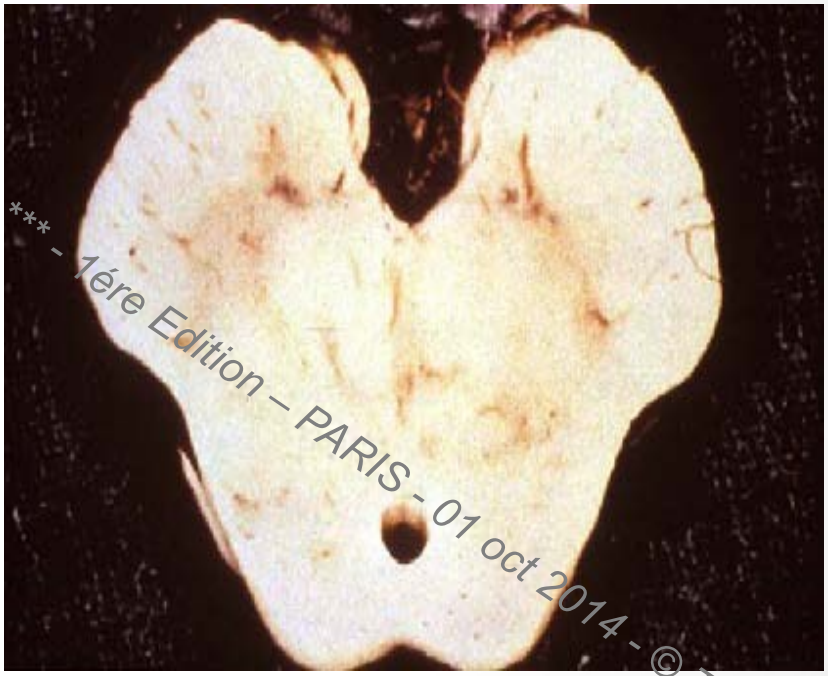
- Absence de réponse prolongée au traitement dopaminergique
- Progression rapide avec chutes précoces
- Signes précoces d'atteinte cognitive
- Signes précoces d'atteinte pseudobulbaire (dysarthrie et dysphagie)
- Signes précoces de dysautonomie (incontinence urinaire, hypotension orthostatique sévère)
- Syndrome cérébelleux,
- Atteinte pyramidale,
- Troubles oculomoteurs
- Signes corticaux (apraxie, aphasie, troubles sensitifs).

Quinn N, 1995

Journée Scientifique de Broca - *** - Pratiques en Gériatrie *** - 1ère Edition – PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réserv

Physiopathologie:

dégénérescence la voir nigro-striatale



Les symptômes apparaissent quand plus de 50% des neurones sont atteints

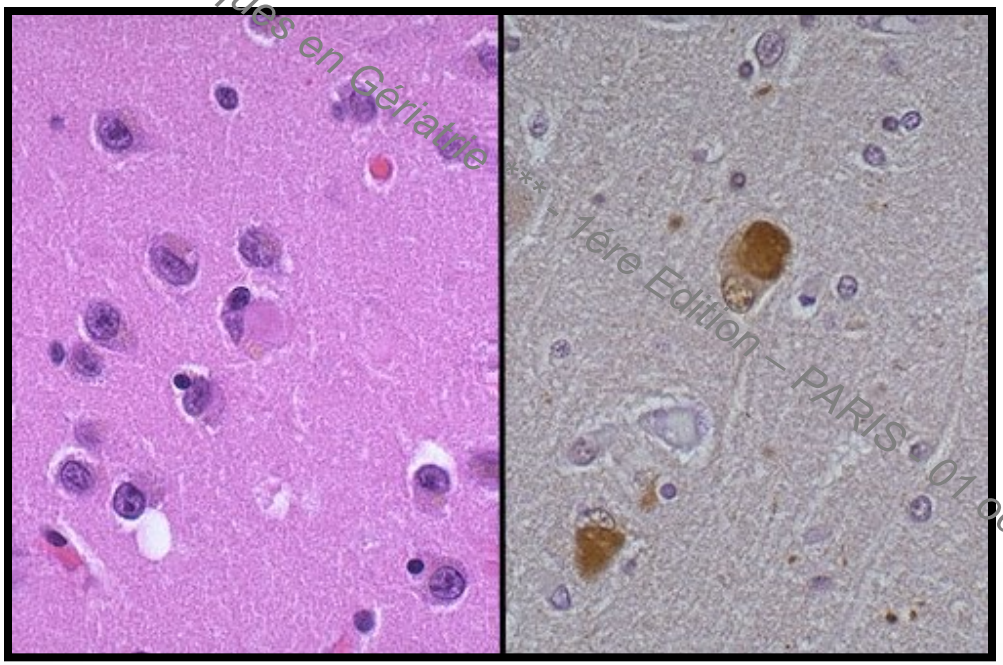
Journée Scientifique de Broca - *** Pratiques en Gériatrie *** - 1ére Edition – PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réserv

Journée Scientifique de Broca - *** Pratiques en Gériatrie *** - 1ère Edition – PARIS 01 oct 2014 - © Tous droits réserv

Histologie

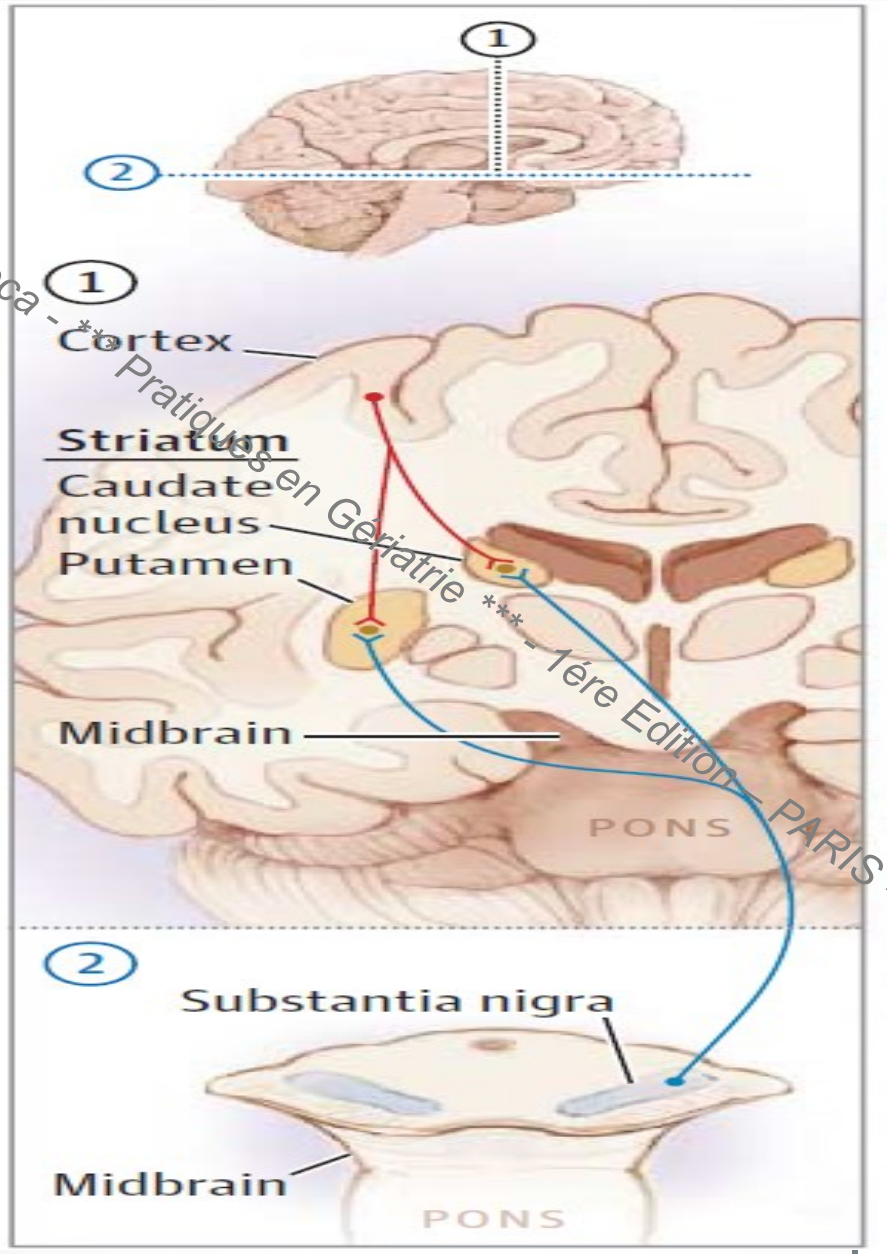
Le corps de Lewy

Coloration standard



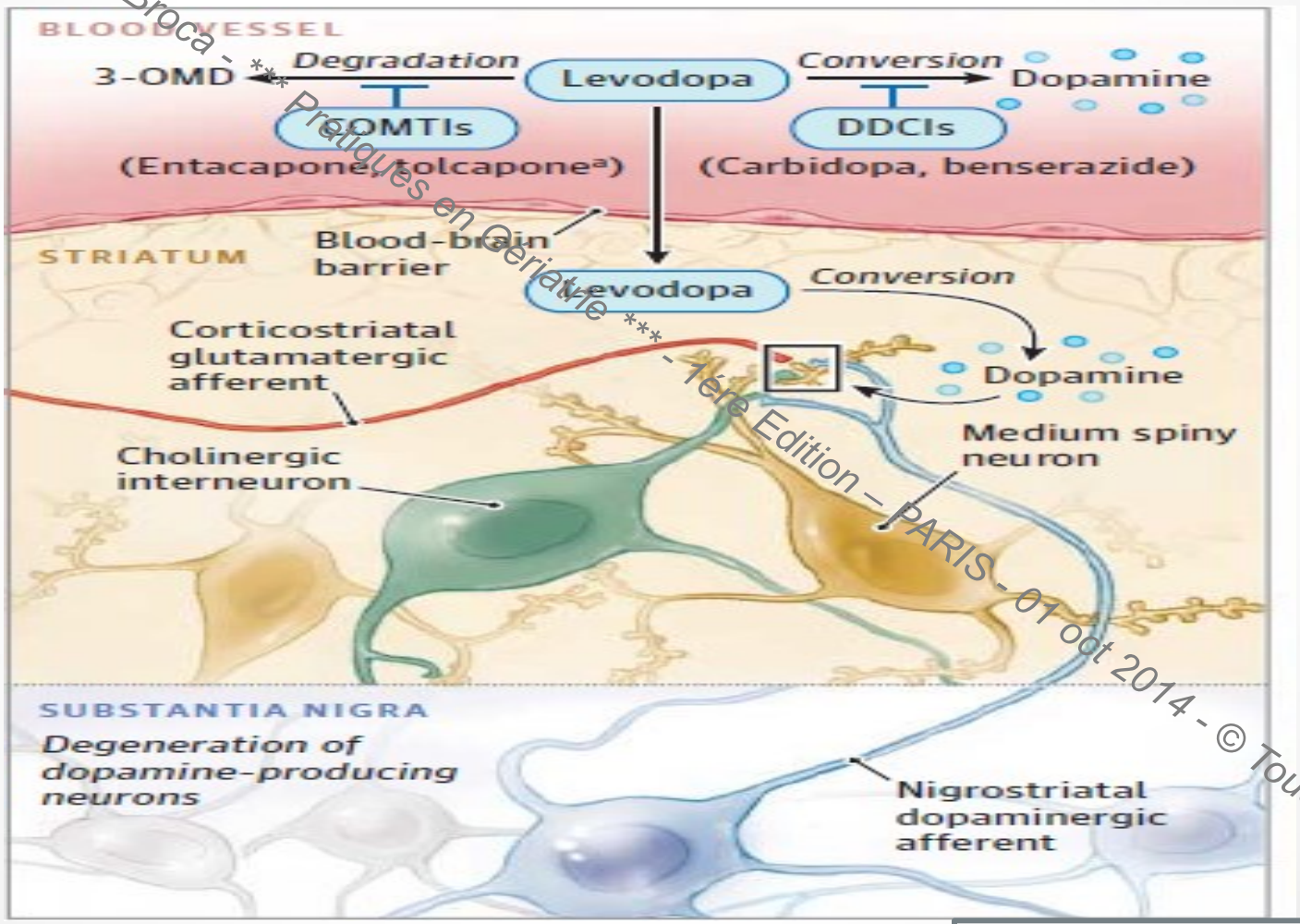
Coloration de l'α–syn

Journée Scientifique de Broca - *** Pratiques en Gériatrie *** - 1ére Edition - PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réservés



Connolly B, JAMA 2014

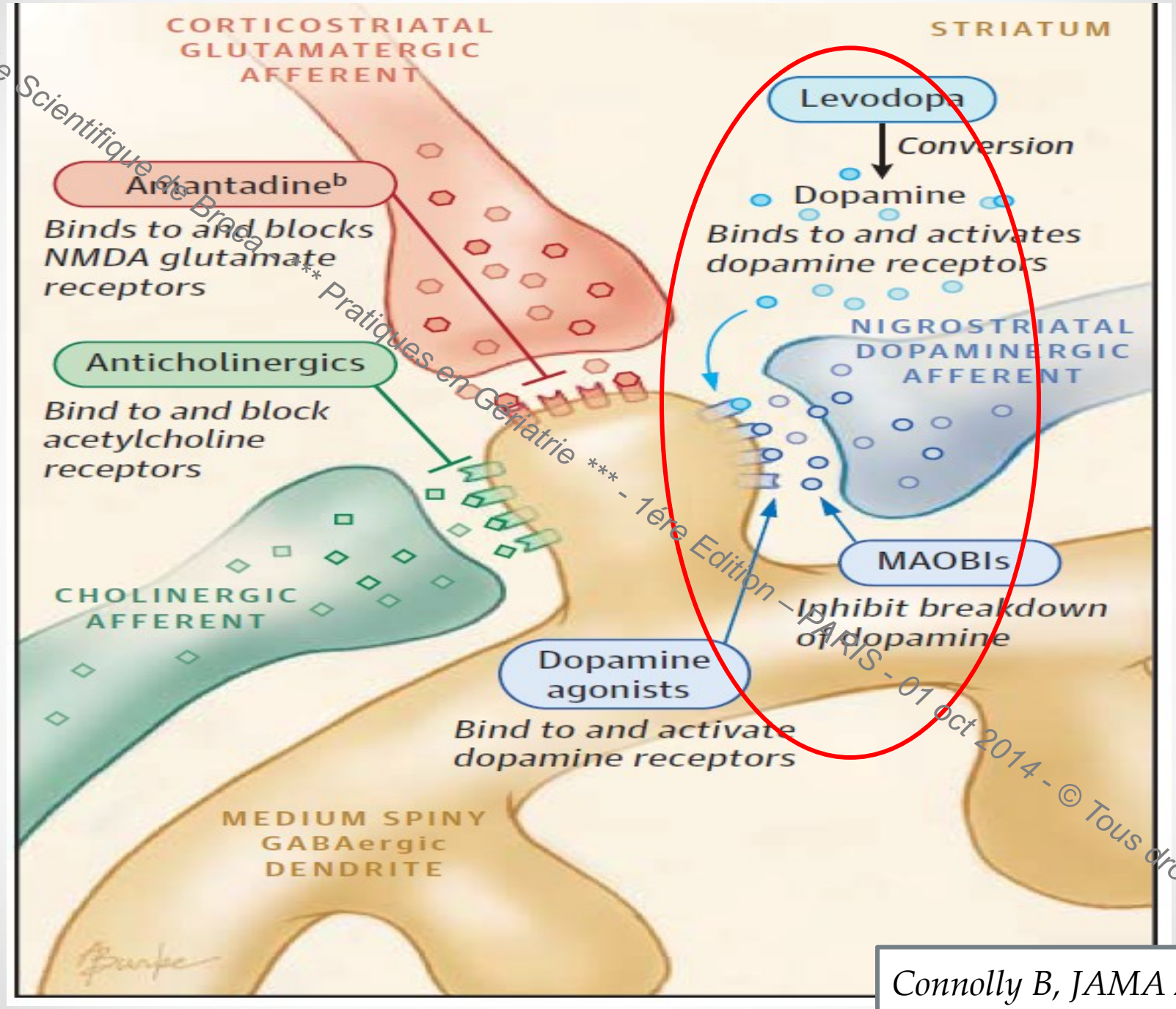
Traitement symptomatique de la carence en dopamine



Connolly B, JAMA 2014

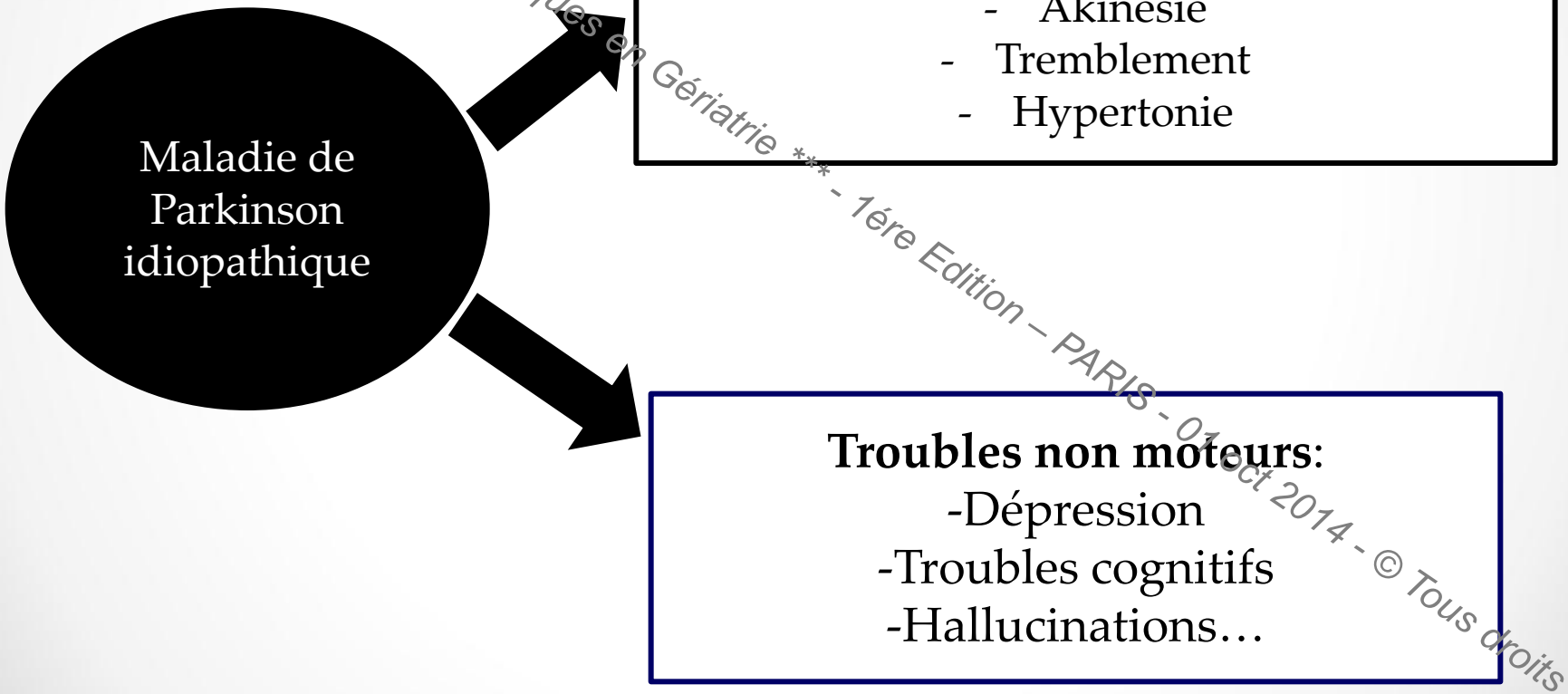
Journée Scientifique de Broca - *** Pratiques en Gériatrie *** - 1ère Edition – PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réserv

Journée Scientifique de Bréa *** Pratiques en Gériatrie *** - 1ère Edition – PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réser



Connolly B, JAMA 2014

Pas qu'une maladie de la motricité…

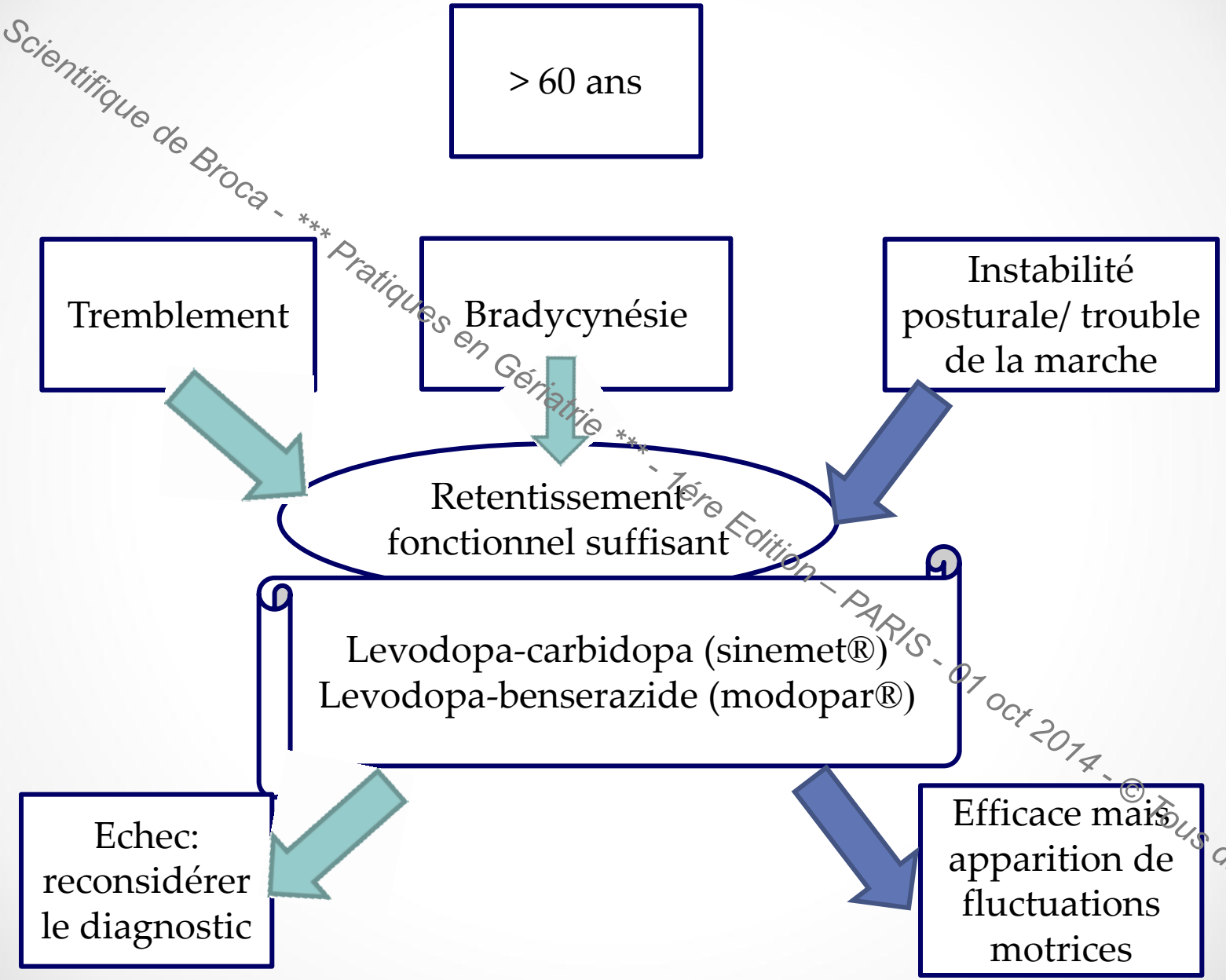


Journée Scientifique de Broca - *** Pratiques en Gériatrie *** - 1ére Edition – PARIS - 01 Oct 2014 - © Tous droits réserv

Prise en charge des troubles moteurs

Journée Scientifique de Broca - ***Pratiques en Gériatrie*** - 1ére Edition – PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réserv

Journée Scientifique de Broca - *** Pratiques en Gériatrie *** - 1ére Edition – PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réserv



Introduction de la L dopa

- D'autant plus progressif que âge élevé, comorbidités et troubles cognitifs.
- Pas d'arrêt brutal du traitement par L dopa
- Kinésithérapie
- Orthophonie
- ALD

- 3 prises par jour:
  - Modopar®: 125 mg X3/J
  - Sinemet ®100 mg X3/J
- 1/2H avant repas
- Effets indésirables de la L dopa:
  - Nausées. Jusqu'à 15%
  - Hypotension orthostatique
  - Troubles du contrôle: jeux pathologiques, hypersexualité, achats/ alimentation compulsive, punding. Jusqu'à 25%
  - Hallucinations. 70% après 20 ans d'évolution, d'autant plus que sujet âgé

Journée Scientifique de Broca - *** Pratiques de Gériatrie *** 1ère édition – PARIS – oct 2014 – © Tous droits réservés

Kinésithérapie

- Enseignement d'exercice au patient et/ ou caregiver (stades plus sévères):
- Techniques validées:
  - Renforcement moteur membres inférieurs
  - Exercice aérobie à haute intensité (vélo, tapis de marche quotidien):
    - Restauration du fonctionnement nigrostriatal in vivo et in vitro
    - Chez l'humain:
      - Diminution consommation de L dopa
      - Amélioration fonctions motrices mais aussi mnésiques
  - Stratégies verbales et attentionnelles: faire des grands pas, lever les pieds,
-

1H par jour d'exercice physique avec travail intense sur les jambes et le tronc

Apprentissage des relevés du sol

Gracies JM,2010

Journée Scientifique de Broca *** Pratiques en Gériatrie *** 1ère Edition – PARIS - 9 oct 2014 - © Tous droits réserv

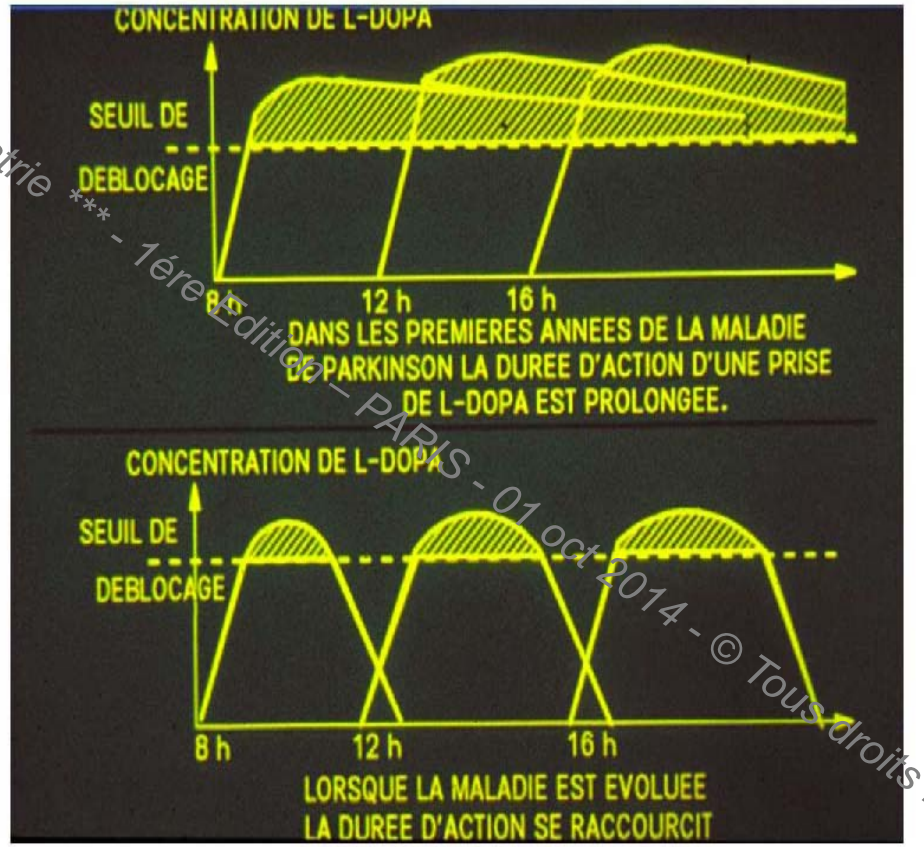
Prise en charge des Effets indésirables de la Ldopa

Fluctuations motrices et des dyskinésies

Trois à 5 ans après introduction de la L dopa

Fluctuations motrices:
40% après 4 à 6 ans
70% après 9 ans

Dyskinésies
35% après 4 à 6 ans
85% après 9 ans



Journée Scientifique de Broca *** Pratiques en Gériatrie *** - 1ère Edition – PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réserv

Prise en charge des EI de la L-dopa

Fluctuations motrices et des dyskinésies

Journée Scientifique de Broca - *** Nouveautés en Gériatrie *** 1ère Edition - PARIS - 01 avril 2014 - © Tous droits réservés

Réduction du temps off

- Augmentation dosage L dopa
- **Fractionnement**
- IMAO-B (Rasagiline-Azilect®)
- ICOMT (Enrtacapone- Comtan®)
- Substitution Ldopa par Ldopa-ICOMT: Stalevo ® (levodopa-carbidopa-entacapone)(attention baisser les doses)
- Pas d'effet des formes LP sauf une étude récente en phase III **(*Robert RA, lancet neurol 2013*)**
- Un étude Safinamide (IMAO -B très spécifique): augmentation On sans augmentation des dyskinésies **(*Borgohain R, 2014*)**

Dyskinésies: ne traiter que si invalidantes

- Réduction es doses de dopa mais augmentation off
- Amantadine (faible niveau de preuve), son arrêt augmenterait les dyskinésies(***Ory-Magne F, 2014***)

Rasagiline

Particularités de prescription

- Contre-indications:
  - Association à d'autres IMAO
  - Insuffisance hépatique sévère
- Précautions
  - Eviter association à Fluoxetine (Deroxat ®) et Fluvoxamine (Floxyfral ®)
  - IRS et tricycliques
- Particularités:
  - Pas d'ajustement posologique chez les sujets âgés
  - Pas d'ajustement posologique quand insuffisance rénale
  - 1 prise par jour

Journée Scientifique de Brocéliande *** Pratiques en Gériatrie *** - 1ére Edition - PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réservés

Stalevo®

(L dopa, Carbidopa, Entacapone)

- En cas d'akinésie de fin de dose (*Rascol O, 2005, 2011*)
- Augmentation de la ½ vie périphérique de la L-dopa et augmentation de sa biodisponibilité
- Choisir le dosage de L-dopa inférieur à celui que prenait le patient

Sinemet 150 mgx3/J → Stalevo 125 mgx3/J

Journée Scientifique de Broca - "Pratiques en Gériatrie" - 1ère Edition – PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réserv

Prise en charge des autres EI de la L-dopa.

Hallucinations

>70 ans= 20%
D'autant plus que troubles cognitifs

Seule possibilité: Clozapine-Leponex®:

- Prescription initiale hospitalière: gériatrie, neurologie, psychiatrie
- Risque agranulocytose:
  - 18 eme premières semaines : 32/10000 donc surveillance NFS 1 fois par semaine pendant 18 semaines puis 1X/ mois pendant toute la durée du traitement
- Risque myocardite: <1/10000 → ECG avant

Patient prévenu du risque et de consulter son médecin traitant en cas de syndrome infectieux ou syndrome pseudo grippal.

Journée Scientifique de Broca - *** Pratiques en Gériatrie *** 1ère Edition PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réserv

Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial

Jeffrey Cummings, Stuart Isaacson, Roger Mills, Hilde Williams, Kathy Chi-Burris, Anne Corbett, Rohit Dhall, Clive Ballard

-Agoniste inverse des Récepteurs 5-HT2A de la sérotonine
-RCT , 209 patients, Age moy 72 ans, 6 semaines, MMSE=25/30
- Outcomes: Echelle de symptômes psychotiques, charge care-giver, CGI, sommeil

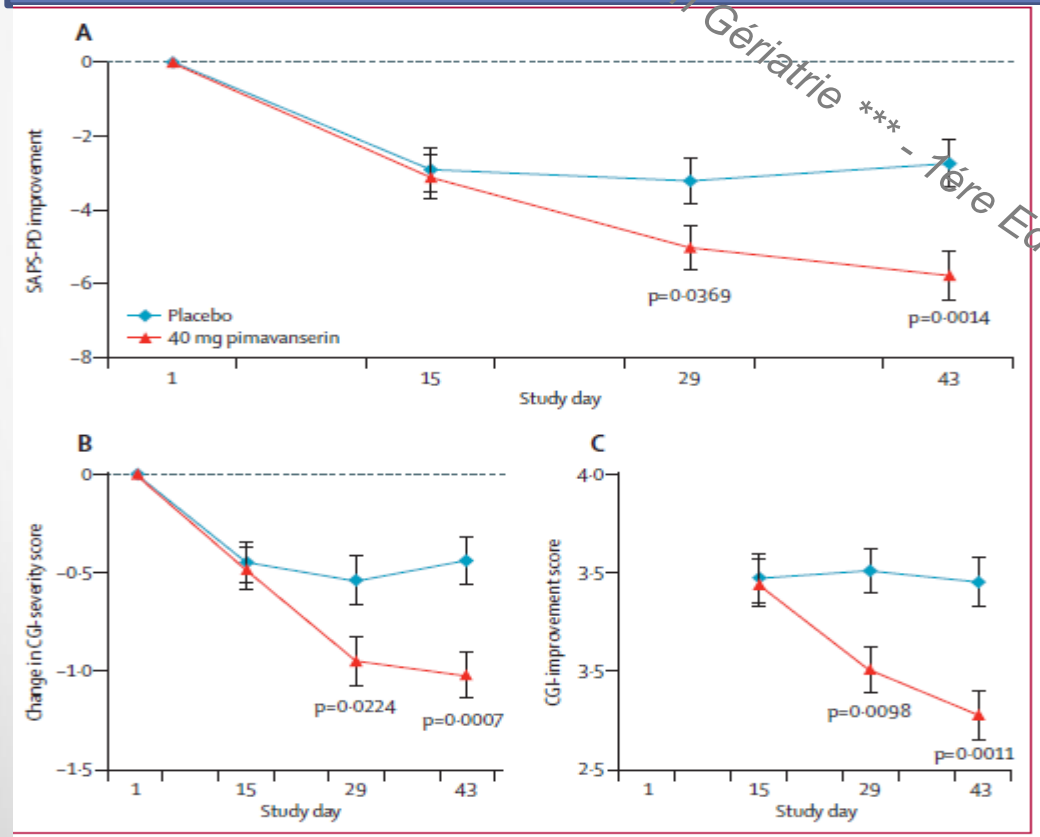


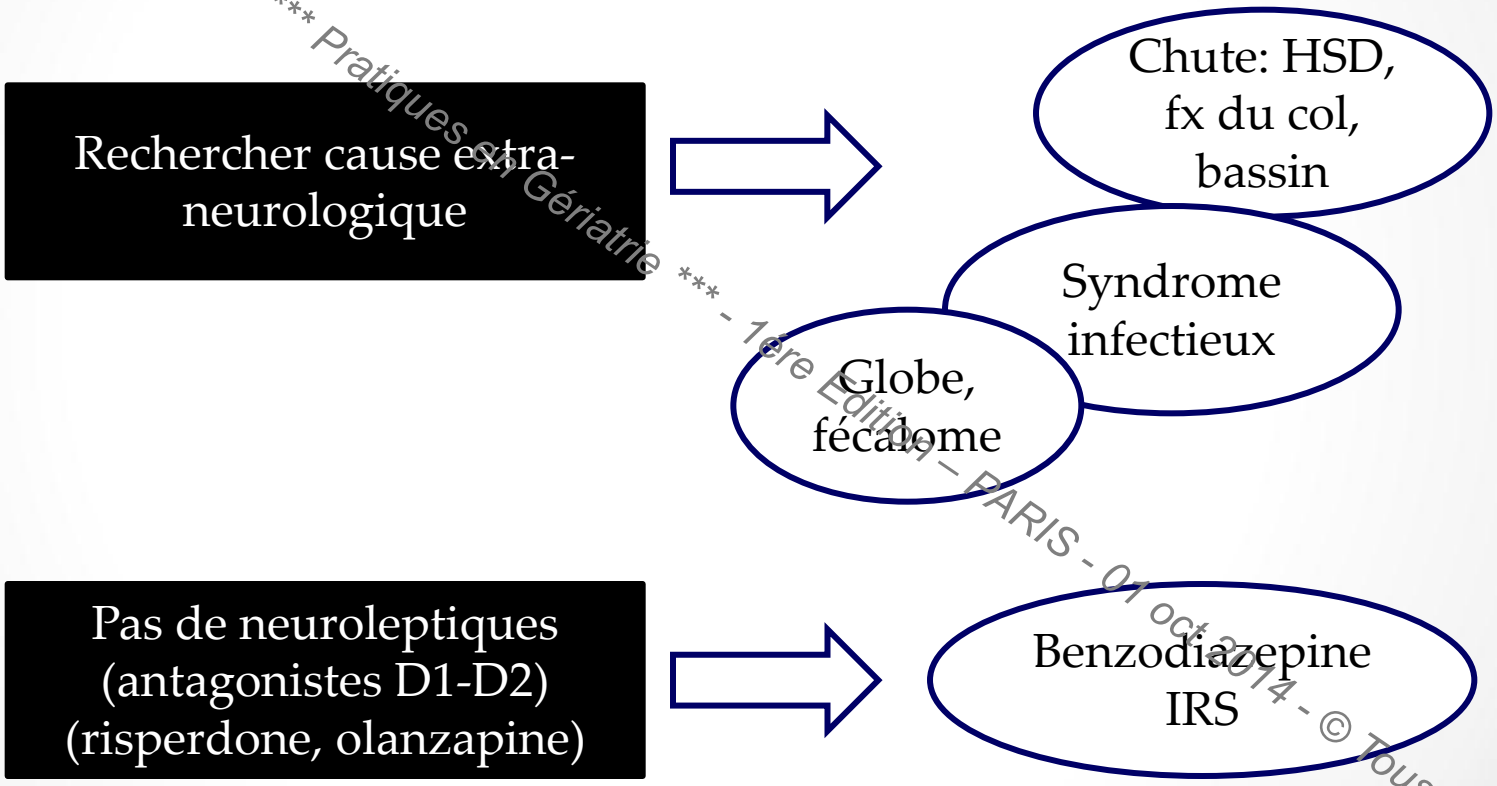
Figure 2: Treatment effects on psychosis severity reduction in the 6 week study period in the full analysis set

- Amélioration aussi du sommeil
- Pas de dégradation de l'état moteur
- EI: augmentation du QT, quelques arrêt de tt pour hallucinations

Lancet 2014; 383: 533-40

Journées Scientifique de Gériatrie *** Pratiques en Gériatrie *** - 1ère Edition – PARIS - 9 oct 2014 - © Tous droits réserv

Aggravation brutale syndrome confusionnel - hallucinations



Journée Scientifique de Broca - *** Pratiques en Gériatrie *** - 1ère Edition – PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réserv

Prise en charge des autres EI de la L-dopa - Nausées

- 15%- Au début du traitement
- Seule la Dompéridone a fait la preuve de son efficacité mais QT long: max 3 jour pendant 1 semaine.
- Prise en charge:
  - Augmentation lente de la posologie
  - L-dopa pendant le repas même si risque d'interférence de l'absorbtion avec les aa
  - Dose additionnelle de carbidopa mais n'existe pas seule en France

Journée Scientifique de Brocé *** Pratiques en Gériatrie *** - 1ére Edition - PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réserv

Prise en charge des autres EI de la L-dopa

conduites compulsives, jeux pathologiques

- 15%, lié majoritairement aux agonistes
- Le patient doit être prévenu avant introduction d'agonistes (et de L-Dopa)
- Recherche des symptômes à l'interrogatoire+++
- Baisser les doses d'agonistes au profit de la L-dopa

Journée Scientifique de Broca *** Pratiques en Gériatrie *** 1ère Edition – PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réserv

Prise en charge des troubles non moteurs

Journée Scientifique de Broca - *** Pratiques en Gériatrie *** - 1ére Edition – PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réserv

Troubles non moteurs précoces, parfois avant le diagnostic

Hyposmie	25-97%
Fatigue	60%
Dépression	25%
Troubles du sommeil paradoxal	30%
constipation	30%
Apathie	30%
Constipation	30%

Journée Scientifique de Broca - *** Pratiques en Gériatrie *** - 1ére Edition – PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réserv

Troubles non moteurs tardifs

Syndrome anxio-dépressif	5 à 10 ans après le début des symptômes moteurs	55%
Hypotension orthostatique	5 à 10 ans après le début	50%
-Asymptomatique	☼ Si précoce et sévère: MSA?	15%
-Symptomatique		
Hyper sialorrhée		30%
Impériosités urinaires		35%
Troubles cognitifs	Incidence augmente avec la durée de la maladie	
MCI		35% au diagnostic, 50% après 5 ans
Démence (FDR: sévérité symptômes moteurs axiaux, âge élevé, MCI, Hallucinations)		30% des parkinsoniens MCI vont développer une démence; 83% des MPI après 20 ans d'évolution

-*Connoly B, JAMA 2014*
- Wishart S, 2011

Journée Scientifique de Broca - *** Pratiques en Gériatrie *** - 1ére Edition – PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réserv

Prise en charge de l'hypotension orthostatique

- Peut être un symptôme de la MPI et/ou due au traitement
- Traitements disponibles:
  - Mododrine: Gutron®++ (mais niveau d'EBM assez faible)
  - Fludrocortisone
  - Bas de contention, conseils de se lever lentement

Journée Scientifique de Brocas *** Pratiques en Gériatrie *** - 1ère Edition – PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réserv

Dépression

- Trouble psychiatrique le plus fréquent et souvent méconnu:
  - 40-50%
  - Sex Ratio=1
  - Le plus souvent modérée
- A n'importe quel stade de la maladie, y compris à l'entrée dans la maladie
- Caractéristiques:
    - Anxiété importante
    - Pessimisme
    - Fréquence des idées suicidaires mais peu de passage à l'acte
    - Peu de sentiment de culpabilité
- Association entre dépression et état moteur: « Off psychologique »
- Efficacité controversée des IRS et IRSna

Conolly B,2014

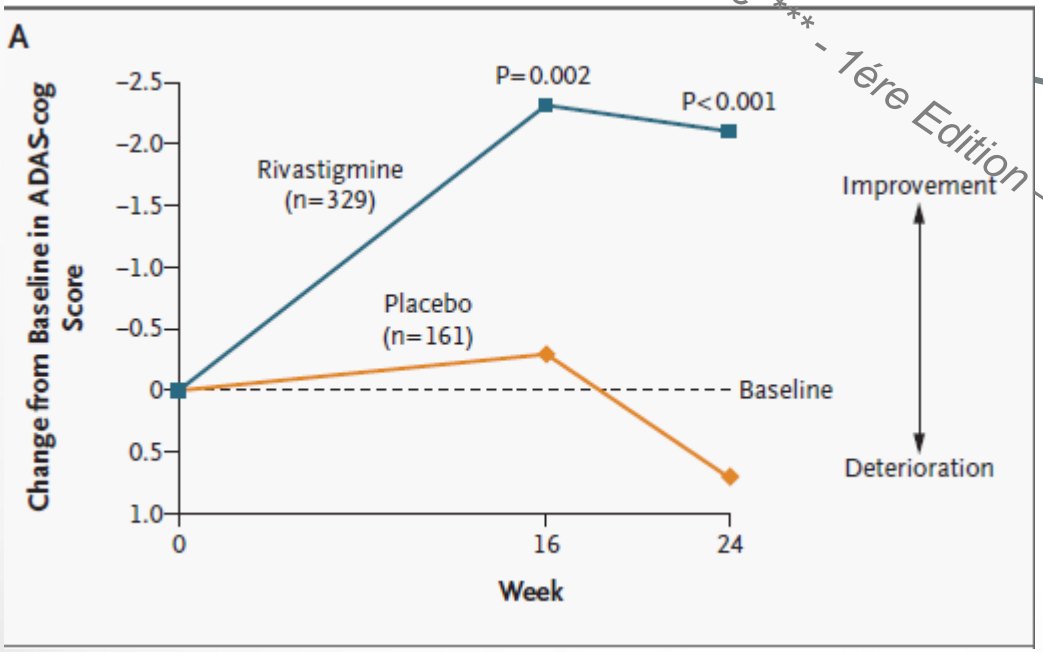
Journée Scientifique de Broca - *** Pratique en Gériatrie *** - 1ére Edition PARIS - 07 oct 2014 - © Tous droits réserv

Prise en charge des syndromes démentiels liés à La MPI

Journée Scientifique de Broca - *** Pratiques en Gériatrie *** - 1ére Edition – PARIS - 01 oct 20xx - © Tous droits réserv

Ralentissement psychomoteur, troubles attentionnels, dysexécutifs et visuospatiaux

Déficit cholinergique



Rct
N=541
Age moyen;73 ans
Efficacité sur NPI

Emre M, 2004

Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease (Review)

Journée Scientifique de Broca - *** Pratiques en Gériatrie *** - 1ère Edition - PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réservés

Figure 2. Forest plot of comparison: 2 Cognitive function, outcome: 2.3 Combined: MMSE or ADASCog.

Study or Subgroup	Cholinesterase Inhibitor Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Aarsland 2002a	22.8	3.7	12	21	5	12	2.1%	0.40 [-0.41, 1.20]
Dubois 2007	3.01	6.26	377	0.3	6.5	173	42.3%	0.43 [0.25, 0.61]
Emre 2004	0.8	3.8	335	-0.2	3.5	166	40.0%	0.27 [0.08, 0.46]
Leroi 2004	25.33	3.78	7	25.56	3.75	9	1.4%	-0.06 [-1.05, 0.93]
McKeith 2000	0.67	4.26	59	-0.57	4.26	61	10.8%	0.29 [-0.07, 0.65]
Ravina 2005	24.5	3.2	19	22.5	4.7	19	3.9%	0.49 [-0.16, 1.13]
Total (95% CI)			**809**			**440**	**100.0%**	**0.34 [0.23, 0.46]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.34, df = 5 (P = 0.80); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 5.70 (P < 0.00001)

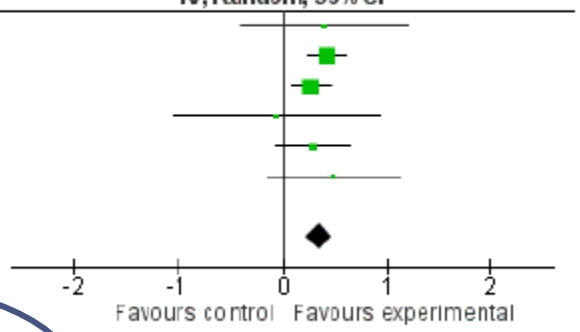
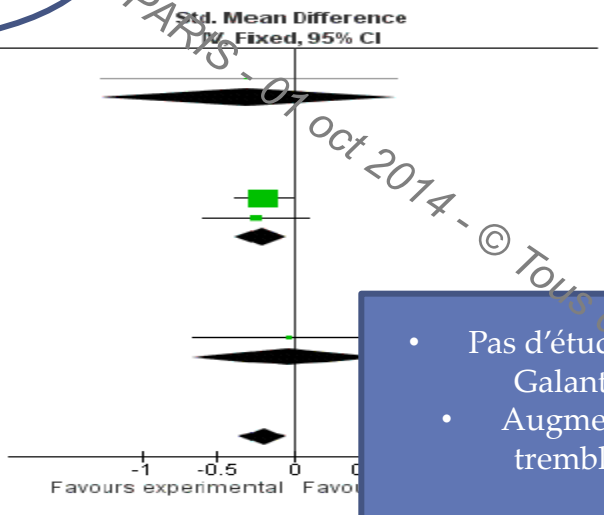


Figure 3. Forest plot of comparison: 3 Behavioural disturbance, outcome: 3.5 Combined.

Study or Subgroup	Experimental Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
3.5.1 12-item Neuropsychiatric Inventory (NPI-12)								
Leroi 2004	-6.1	10.58	7	-2.8	10.58	9	2.5%	-0.29 [-1.29, 0.70]
Subtotal (95% CI)			**7**			**9**	**2.5%**	**-0.29 [-1.29, 0.70]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.58 (P = 0.56)								
3.5.2 10-item Neuropsychiatric Inventory (NPI-10)								
Emre 2004	-2	10	334	0	10.4	166	71.9%	-0.20 [-0.38, -0.01]
McKeith 2000	-5.18	13.51	59	-1.88	13.51	61	19.4%	-0.24 [-0.60, 0.12]
Subtotal (95% CI)			**393**			**227**	**91.3%**	**-0.21 [-0.37, -0.04]**
Heterogeneity: Chi² = 0.05, df = 1 (P = 0.83); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 2.45 (P = 0.01)								
3.5.3 Brief Psychiatric Rating Scale								
Ravina 2005	32.9	9.6	19	33.2	7.9	19	6.2%	-0.03 [-0.67, 0.60]
Subtotal (95% CI)			**19**			**19**	**6.2%**	**-0.03 [-0.67, 0.60]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.10 (P = 0.92)								
Total (95% CI)			**419**			**255**	**100.0%**	**-0.20 [-0.36, -0.04]**
Heterogeneity: Chi² = 0.35, df = 3 (P = 0.95); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 2.46 (P = 0.01)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.30, df = 2 (P = 0.86), I² = 0%								



- Pas d'étude pour la Galantamine
- Augmentation tremblement

Conclusion

- La L-dopa reste le gold standard du traitement de la maladie de parkinson du sujet âgé
- Toute aggravation brutale doit faire suspecter une cause extra-neurologique
- Un parkinsonien âgé n'a souvent pas qu'une maladie de Parkinson
- Pas de neuroleptiques
- Importance des traitements des symptômes non moteurs
- Traitements non médicamenteux

Journée Scientifique de Broca - *** - Pratiques en Gériatrie *** - 16ème Edition – PARIS - 01 Oct 2014 - © Tous droits réserv