

Le patient avec Parkinson en cabinet de médecine de premier recours

J. Horvath, Cheffe de clinique, service de neurologie
N. Junod Perron, médecin-adjoint, service de
médecine de premier recours
Colloque MPR
8 février 2011

PRISE EN CHARGE INITIALE

Objectifs d'apprentissage

- Revoir les critères diagnostiques.
- Connaître les principales options thérapeutiques.
- Reconnaître
 - les causes somatiques de décompensation
 - les complications fréquentes de la maladie et de son traitement.

Vignette 1 Monsieur V. 73 ans

- connu pour une hypertension artérielle et une dyslipidémie, s/p PTH hanche droite, vient en consultation avec son épouse
- Traitement: Amlodipine 10mg/j, Hydrochlorothiazide 12.5mg /j, Atorvastatine 10mg/j
- Son épouse s'inquiète car depuis quelques mois il commence à trembler de la main gauche et a tendance à se retirer des activités qui lui faisaient plaisir jusqu'alors (bricolage, marche). Il se plaint de fatigue.

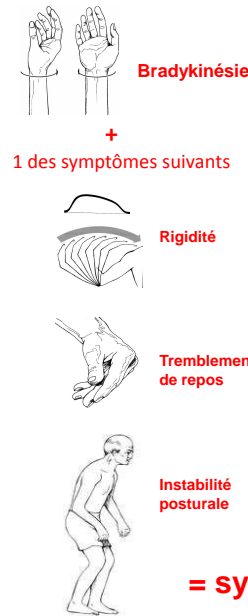
Vignette 1

- Au status:
 - Visage peu expressif, voix plutôt monocorde.
 - Un petit tremblement de repos de la main G, status neurologique sinon normal, doute sur le tonus car patient a de la peine a se relâcher.
 - Marche normale.
 - Nie toute tristesse ou perte de plaisir.

Attitude?

1. Madopar
2. Inderal
3. Ad neurologue
4. Contrôle dans 6 mois

Critères diagnostiques:



Syndrome parkinsonien ≠ maladie de Parkinson

Primary (idiopathic) parkinsonism PJ JU Maladie de Parkinson	Secondary (acquired, symptomatic) parkinsonism Infectious Postencephalitic AIDS related Subacute sclerosing panencephalitis related Creutzfeldt-Jakob disease related Médicamenteux Dopamine receptor blockers (eg, antipsychotics, antiemetics) Reserpine Tetrabenazine Alpha-methyl dopa Lithium Flunarizine Cinnazine Toxin-induced MPTP Carbon monoxide Manganese Mercury Carbon disulfide Cyanide Methanol Ethanol Vasculaire Binswanger's disease Trauma Pugilistic encephalopathy Other Parathyroid abnormalities Hypothyroidism Hepatocerebral degeneration Brain tumor Paraneoplasia Hydrocéphalie à pression normale Syringomyelia Hemiatrophy-hemiparkinsonism Psychogenic reaction
Multiple-systems degeneration (parkinsonism plus) PM M Paralysie supranucléaire progressive Atrophie multisystématisée Shy-Drager syndrome DL Dégénérescence corticobasale (Bis-ALS complex) CL Progressive pallid atrophy Parkinsonism-dementia complex Autosomal-dominant Lewy body disease Diffuse (cortical) Lewy body disease Pick's disease	
Heredodegenerative parkinsonism Autosomal-dominant Lewy body disease Huntington's disease Wilson's disease Wilson's disease Hallervorden-Spatz disease Olivopontocerebellar and spinocerebellar degenerations Machado-Joseph disease Familial progressive subcortical gliosis Lubag (X-linked dystonia-parkinsonism) Familial basal ganglia calcification Mitochondrial cytopathies with striatal necrosis Ceroid lipofuscinosis Familial parkinsonism with peripheral neuropathy Parkinson-pyramidal syndrome Neuroacanthocytosis	

= syndrome parkinsonien

Maladie de Parkinson Symptômes associés ou précédents

- Constipation
- Hyposmie
- Troubles du sommeil (insomnie, agitation, cris, cauchemars)
- Anxiété, dépression
- Hypotension orthostatique
- Urgences mictionnelles
- Douleurs (épaule, lumbago)

The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. Gaenslen A et al. Mov Disord. 2011

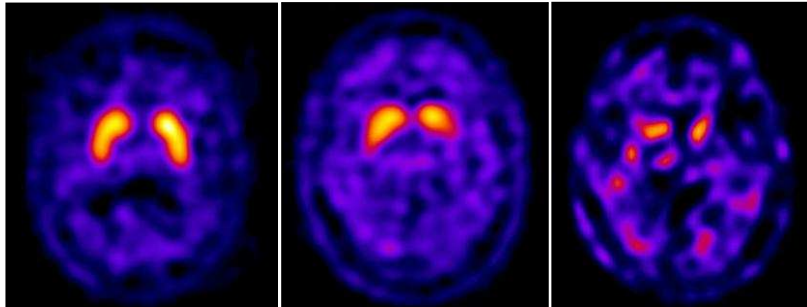
Examens complémentaires?

- Si tableau clinique typique, pas besoin
- Si atypique:
 - IRM cérébrale
 - DaT scan (SPECT cérébral)
 - Examen neuropsychologique
 - Test de l'olfaction
 - Polysomnographie
 - ...
- Utile: test de Schellong

DaTSCAN

Maladie de Parkinson: un déficit dopaminergique

¹²³I-ioflupane SPECT (DaTSCAN™)



Normal

MP débutante

MP avancée

Vignette 1...suite (I)

- Chez M. V. le diagnostic de Parkinson est finalement confirmé après consultation du neurologue qui propose un traitement de Madopar 3x125mg/j.
- Sous ce traitement, M. V. a retrouvé une certaine dextérité et un élan lui ayant permis de reprendre ses activités manuelles. Son humeur s'est également améliorée.

Attitude?

1. Madopar
2. Inderal
3. Ad neurologue
4. Contrôle dans 6 mois

La maladie progresse...

Possibles complications:

- Fluctuations motrices et non-motrices (« mood-swings »)
- Dyskinésies (choréiformes, dystoniques)
- Perte pondérale, gastroparésie, constipation
- Troubles de la marche, de l'équilibre
- Hypotension orthostatique
- Dyssynergie vesico-sphinctérienne, infections urinaires
- Troubles de la parole, de la déglutition, bronchopneumonie d'aspiration
- Troubles du comportement et du contrôle des impulsions
- Hallucinations visuelles, délire
- Apathie, détérioration cognitive, démence (Démence parkinsonienne, Démence à corps de Lewy)

Pourquoi une consultation neurologique? (I)

- Confirmer le syndrome parkinsonien
 - DD: dépression, apathie...
- Tremblement typique?
 - DD: tremblement essentiel, médicamenteux...
- Asymétrie des symptômes?
 - DD: park. vasculaire, médic., « park.PLUS »
- Dysautonomie ?
 - DD: atrophie multisystémique

Pourquoi une consultation neurologique? (II)

- Troubles de la marche précoces?
 - DD: « park. PLUS », Hydrocéphalie à pression norm., park. vasculaire...
- Réponse à la lévodopa?
 - Si bonne (+dyskinésies): Parkinson très probable
- Pourquoi un suivi par un neurologue?
 - Maladie progressive.
 - Le traitement est souvent complexe et doit être réajusté.

Faut-il adresser le patient à un neurologue dans tous les cas?

Etude anglaise auprès de cabinets des médecins de famille:

• Parmi 365 patients avec Parkinson

- **9%** n'ont jamais vu un neurologue.
- **18.5%** suivis de façon sub-optimale.
- Facteurs prédisposants:
 - Age avancé, troubles cognitifs, mobilité réduite, niveau d'éducation bas.
 - Tremblement comme symptôme initial.
- 20% commencé ttt. dopaminergique, y compris dérivés d'ergot avant de référer le pt. à un spécialiste.

How common and what are the determinants of sub-optimal care for Parkinson's disease patients: the Milton Keynes community study. Hu MT et al. Parkinsonism Relat Disord 2011

Faut-il adresser le patient à un neurologue dans tous les cas?

- Au moins 15% des pt. avec **diagnostic de Parkinson** par un médecin généraliste ne remplissent pas les critères cliniques.*
= **15% faux positifs**
- chez 20% le diagnostic n'a pas été posé. *
= **20% faux négatifs**
- l'exactitude du diagnostic de maladie de Parkinson auprès d'un **spécialiste** de mouvements anormaux:
= environ **98%** **

Ref.

**How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? Schrag et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002*

***The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service Hughes et al. Brain 2002*

SUIVI DU PATIENT SOUFFRANT D'UNE MALADIE DE PARKINSON

Vignette 1(suite II). Monsieur V. 3 ans plus tard

- Il (76 ans) présente une détérioration progressive des symptômes se manifestant par une ré-apparition du tremblement en fin de nuit et 1 heure avant chaque prise de Madopar, avec sensation d'être bloqué.
- Doses actuelles: 3 x 250mg/j.
- A deux reprises, il est tombé en se tournant.

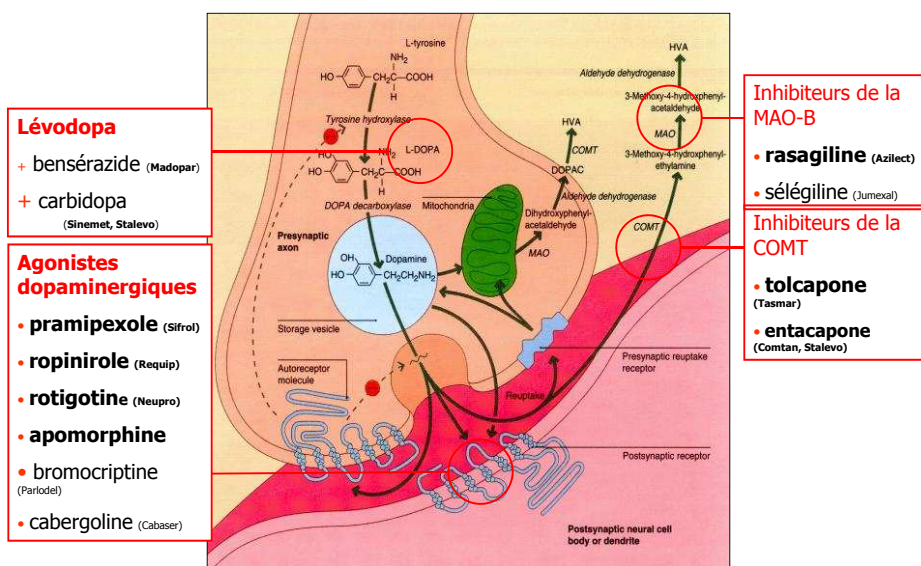
Attitude?

1. augmenter les doses de Madopar?
2. augmenter le nombre des prises.
3. remplacer Madopar par même dose de Madopar DR?
(On peut rajouter un cp. retard à l'heure du coucher.)

Quels sont les traitements à disposition?

- **Levodopa**
 - Madopar[®], Madopar DR[®], Madopar Liq[®], Sinemet[®], Sinemet CR[®], Stalevo[®], Duo-Dopa[®] (intra-jéjunale)
- **Agonistes dopaminergiques**
 - Requip[®], Requip Modutab[®], Sifrol[®], Sifrol ER[®], Neupro[®] patch, Apomorphine inj. sc., en pompe, Apokinin[®] inj. sc.
- **Inhibiteurs de la COMT**
 - Tasmar[®], Comtan[®]
- **Anticholinergiques**
 - Akineton[®]
- **Antagoniste NDMA**
 - Symmetrel[®], PK-Merz[®]
- **Inhibiteur de la MAO-B**
 - Azilect[®], Jumexal[®]
- **Stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques**

Maladie de Parkinson et substitution dopaminergique



Médicaments utilisés dans la maladie de Parkinson

<ul style="list-style-type: none"> • Lévodopa 	
LD/bensérazide	<i>Madopar</i> <i>Madopar LIQ</i> <i>Madopar DR</i> <i>Sinemet</i> <i>Sinemet CR</i> <i>Stalevo</i>
LD/carbidopa	
LD/carbidopa/entacapone	
• Agonistes dopaminergiques	<i>Requip</i> <i>Sifrol</i> <i>Neupro</i> <i>Apomorphin, Apokinin</i> <i>Parlodel</i> <i>Cabaser</i>
• ropinirole	
• pramipexole	
• rotigotine	
• apomorphine	
• bromocriptine	
• cabergoline	
• Inhibiteurs de la COMT	<i>Tasmar</i> <i>Comtan</i> <i>Stalevo</i>
• tolcapone	
• entacapone	
• LD/carbidopa/entacapone	
• Anticholinergiques	<i>Akineton</i>
• bipéridène	
• Antagonistes NMDA	<i>Symmetrel, PK-Merz</i>
• amantadine	
• Inhibiteurs de la MAO-B	<i>Azilect</i> <i>Jumexal</i>
• rasagiline	
• sélégiline	

Lévodopa (Madopar[®], Sinemet[®], Stalevo[®])

- le médicament antiparkinsonien le plus efficace et le moins cher
- Effets au court terme et au long terme. Avant de le juger inefficace, monter jusqu'à 4x250mg/j, pd. 1 mois.
- Désavantage: favorise les fluctuations motrices.
- Indications:
 - 1^{er} choix >70 ans et chez le patient avec troubles cognitifs
 - 2^e choix chez patient jeune (accélère l'apparition des fluctuations motrices)
- Posologie:
 - Demi-vie courte, il faut donner min. 3-4x/j, à distance des repas
 - Introduction progressive, associer Motilium 3x10mg/j
 - Formes retard (MadoparDR, SinemetCR): absorption?
 - Forme Liq
- Effet secondaires: nausées, somnolence, hypoTA orthostatique!
- Surdosage:
 - dyskinésies, euphorie, hallucination, trbl. contrôle des impulsions

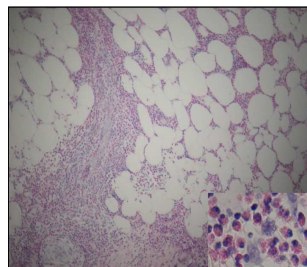
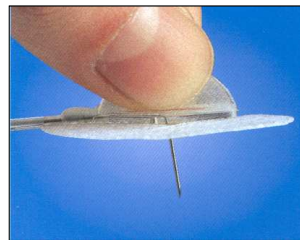
Autres traitements (I) Agonistes dopaminergiques

- Molécules
 - Non-ergot: **Requip, Sifrol, Neupro, Apomorphine**
 - Eviter les dérivés d'ergot (Parlodel, Cabaser) : fibrose!
- Efficacité: moins que la lévodopa
- Indication:
 - <70-75 ans; comme traitement initial mais souvent insuffisant en monothérapie
 - Associé à la lévodopa pour pouvoir diminuer ses doses et ainsi les fluctuations motrices.
- Posologie:
 - 1 à 3 prises/j, cp. retard, patch, perfusion sc. en pompe
- Avantages: n'induisent pas de fluctuations motrices
- Effet sec.
 - Nausée, vertige, somnolence
 - troubles du comportement, jeux pathologiques, hypersexualité, achats compulsifs, hallucinations, confusions, œdèmes etc.

Pompe d'apomorphine



Indication: maladie avancée, fluctuations motrices, blocages imprévisibles, si stimulation cérébrale n'est pas possible



Autres traitements(II)

- Inhibiteurs de la MAO-B (rasagiline – **Azilect[®]**)
 - Effet de modification de la progression?
- Antagonistes NMDA (amantadine – **Symmetrel[®]**, PK Merz[®])
 - Indication: dyskinésies, troubles de marche
 - Effet sec.: confusion, livedo réticulaire, œdème des membres inf.
- Anticholinergiques (bipéridène – **Akinéton[®]**)
 - Bon effet antitremulant
 - Effets sec.: troubles cognitifs+++!
- Inhibiteurs de la COMT (tolcapone - **Tasmar[®]**; entacapone – **Comtan[®]**; LD/carbidopa/entacapone - **Stalevo[®]**)
 - Tasmar[®]: enzymes hépatiques!
 - Prolongent l'effet de la levodopa
 - Efficaces dans des blocages en fin de dose

Stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques



- Critères:
 - Maladie de Parkinson relativement avancée, avec fluctuations motrices (d'évolution 5-8 ans)
 - Sans pouvoir équilibrer avec des médicaments
 - Age <70 ans
 - Bonne réponse à la levodopa (amélioration de >50%)
 - Pas de démence associée
 - Pas de contreindication neurochirurgicale ou psychiatrique

STN-DBS: Aspects techniques



LA MALADIE DE PARKINSON AVANCE, COMPLICATIONS

Vignette 1 (suite III)

Monsieur V. 10 ans plus tard, 83ans

- Le pt. actuellement sous traitement de Stalevo 200mg 4x/j, Sinemet CR 250mg 1x/j et Symmetrel 100mg 3x/j se présente à votre consultation par sa femme en urgence.
- Son état s'est brutalement détérioré ces dernières deux semaines: il perd de plus en plus l'équilibre, fait des chutes à répétition et a tendance à se réveiller la nuit complètement confus et agité. Il fait des fausses routes et doit tout le temps aller aux toilettes pour uriner. Sa femme n'ose plus le laisser seul. Le neurologue est en vacances ou en congrès. Il est ralenti, confus et rigide.
- Attitude?
 1. Mettre sous Augmentin
 2. Urgences HUG pour bilan infectieux et CT cérébral.
 3. Augmenter Stalevo à 5x200mg/j
 4. bilan neuropsychologique

Décompensation aiguë

- Causes d'une **décompensation aiguë** d'une maladie de Parkinson:
 - **Infection** urinaire, pulmonaire, cutanée
 - **Déshydratation**
 - Mauvaise **compliance médicamenteuse**, erreur du dosage
 - **Cercle vicieux**: blocage → trbl. déglutition → prises médic. manquées → blocages++, bronchoaspiratio...
 - **Nouveau médicament**: neuroleptique, antiémétique, psychotrope
 - TCC → hématome sous-dural.
 - **Panne d'un stimulateur**
 - Panne de la pompe d'apomorphine

Vignette 3

Hypotension sous ttt. de levodopa

- Pt. 75 ans, connu pour une dyslipidémie, s/p PTH hanche droite.
- Actuellement stable sous Madopar® 250mg 4x/j, si baisse de la dose, réapparition des raideurs
- Fait de fortes chutes de TA qui occasionnent des vertiges et un risque de chute (80/50mmHg).
- Que proposer?
 - Arrêter le Madopar et remplacer par un autre médicament?
 - Associer un autre médicament et baisser les doses du Madopar?
 - **Rajouter du Gutron® 2(-3)x/jour matin-midi(-16h)**
 - Autre? **Mesures non-médicamenteuses.**

Hypotension orthostatique

- Baisse de la TA systolique > 20mmHg ou diastolique >10mmHg , en 3 min.
- Hypertension nocturne!
- Médicaments aggravants? (antipark, sédatifs, vasodilat., diurét. antiHTA...)
- Sténose des axes carotido-vertébraux?
- **Mesures non-médicamenteuses:**
 - Régime riche en sel 4-6 g/j, café, thé, coca.
 - **Apport hydrique** ↑ (JNNP 2004, Am J Med. 2002)
 - **Bas de contention, classe II. jusqu'à l'aîne.**
 - **Compression abdominale** (Clin Auton Res 2004)
 - **Élévation de la tête du lit** à 5-20°.
 - Se lever lentement, manœuvres: croiser et contracter les jambes, co-contracter les cuisses, marcher sur place, se pencher en avant.
 - **Fractionner les repas.**
 - **Eviter chaleur, alcool.**

Hypotension orthostatique II.

- **TTT médicamenteux:**
 - **Gutron®** (midodrin) 2.5-10mg 3-4x/j (Am J Med 1993, JAMA 1997, Neurology 1998)
 - **Florinef®** (fludrocortisone) 0.1-0.4 mg/j
 - Erythropoietin si anémie (NEJM 1993)
 - Mestinson® (pyridostigmine) (Arch Neurol 2006)
 - **Autres:** Fluctine®, Eflexor®, AINS® etc.
 - **Hypertension nocturne**
 - Antihypertenseurs de demi-vie courte, au coucher:
 - captopril, nitroglycérine, nifedipine, clonidine (Hypertension 2006)

Vignette 4

Hallucinations visuelles sous ttt

- M. C. 77 ans, connu pour un Parkinson depuis 6 ans, en progression.
- Raideurs matinales, freezings, chutes 1x/j
- Madopar 4x250mg/j, Azilect 1mg, Seroquel 37.5mg/j, Gutron 5mg matin, Exelon 3-0-1.5mg
- Hallucinations visuelles sur Sifrol puis Neupro, entraînant leur arrêt.
- Toute majoration du ttt. entraîne des hallucinations.
- Que faire?
 - Diminuer Madopar ou **stopper Azilect.**
 - **Augmenter la dose de l'Exelon à 6-12mg/j.**
 - Augmenter Seroquel? ou **(remplacer Seroquel par Leponex).**

Que faire si pt. confus et/ou avec hallucinations

- Exclure infection, métabolique et éliminer les psychotropes (antidépresseurs, opiacés etc.)
- Evoquer **surdosage dopaminergique** (dyskinésies)
 - **Diminuer le ttt. antiparkinsonien:**
 - Akineton® +++
 - Symmetrel® ++ (Potential confusogène)
 - Agonistes (Requip®, Sifrol®) ++
 - Levodopa +
 - Favoriser lévodopa monothérapie, petites doses en 4 à 6 prises/j
- **Neuroleptiques:**
 - **Seroquel® , Leponex®** (débuter par 6.25 mg 1-2x/j)
- Déclin cognitif sous-jacent?
 - Examen neuropsychologique
 - **Inhibiteur de la cholinestérase (par. ex. Exelon®)**

Si d'autres médicaments sont nécessaires pour un patient parkinsonien

- Interactions et précautions:
 - Très peu d'interaction
 - IMAO (Azilect) attention avec les antidépresseurs
 - Tasmar: pas inducteur, mais faut contrôler enzymes hépatiques
- **A éviter:**
 - Neuroleptiques classiques
 - Autorisés: Seroquel, Leponex (formule sanguine!)
 - Antiémétiques : Primperan, Paspertin
 - Autorisé: Motilium
 - Lithium
 - Antabuse
- Avec précaution:
 - Anticalciques, opiacés, antidépresseurs, antiépileptiques...

Quelles sont les mesures de réadaptation à proposer au patient atteint de Parkinson?

- Activité physique quotidienne, marche, natation, gymnastique
- Physiothérapie:
 - Recommandé env. 1x/semaine
 - Maintenir une capacité à la marche, réadapter des moyens auxiliaires pour garder l'équilibre
 - Mobilisation pour éviter les contractures
- Logopédie

Association des malades:

- « Parkinson Suisse »

www.parkinson.ch

Conclusions

- Suivi neurologique est recommandé.
- Maladie évolutive, traitement à réajuster.
- La lévodopa reste le médicament le plus utilisé, et presque exclusif >75 ans.
- La stimulation cérébrale est devenue de routine.
- Symptômes non-moteurs sont fréquents et ils peuvent même être plus pertinents:
 - dysautonomes, psychiatriques, cognitifs
- Rester vigilant quant aux effets sec. potentiels des médicaments antiparkinsoniens, mais ne pas craindre des interactions avec d'autres médicaments.
- Une décompensation aiguë doit faire rechercher infection, cause médicamenteuse, HSD. Adresser le pt. aux urgences si troubles de déglutition empêchent la prise des médicaments.