



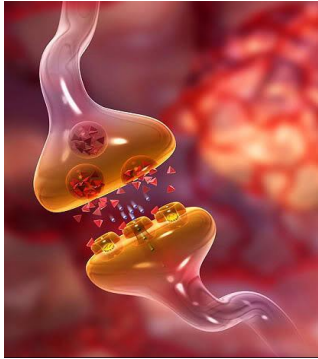
Approche thérapeutique de la Maladie de Parkinson

Traitement pharmacologique

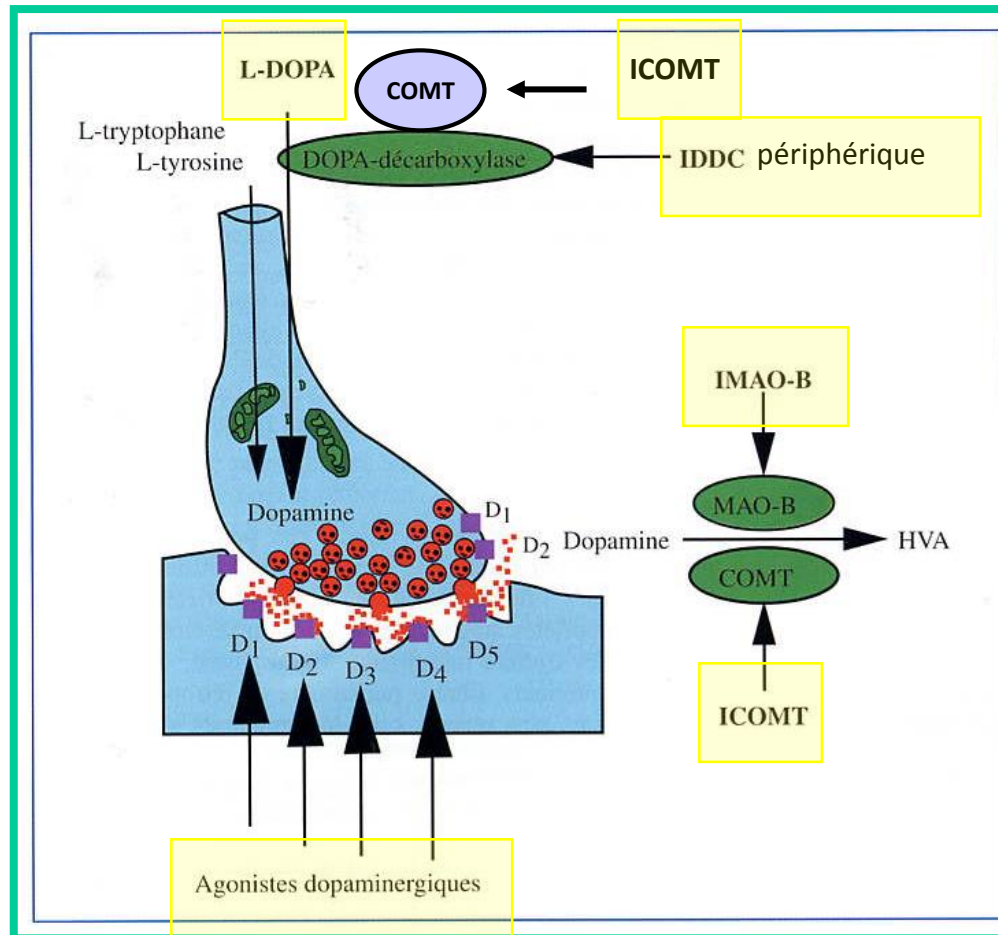
Dr Sophie Drapier
CHU de Rennes



Prise en charge pharmacologique de la MP



Thérapeutique symptomatique de substitution
transmission dopaminergique: le cœur du problème



Quel que soit le traitement, l'objectif initial est de compenser la perte de Dopamine pour corriger les symptômes.

**Stratégie
médicamenteuse
initiale**

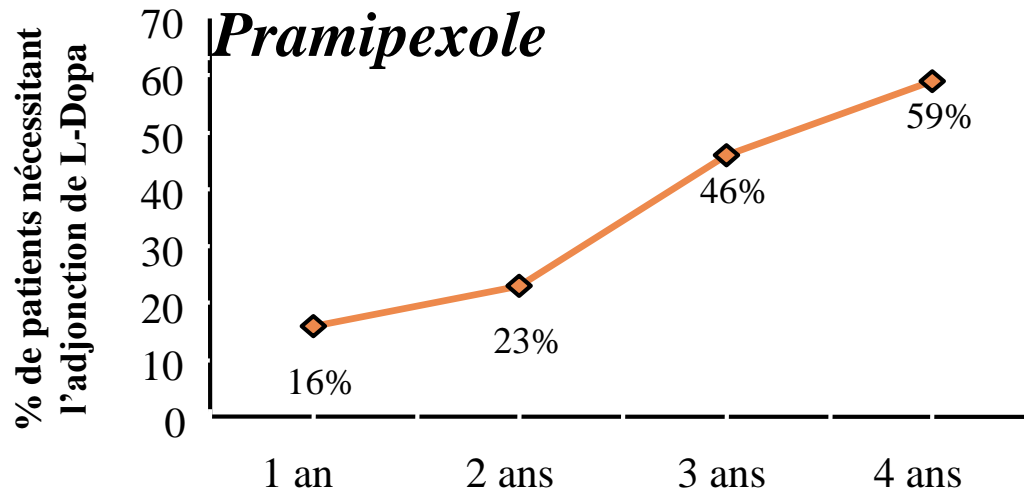
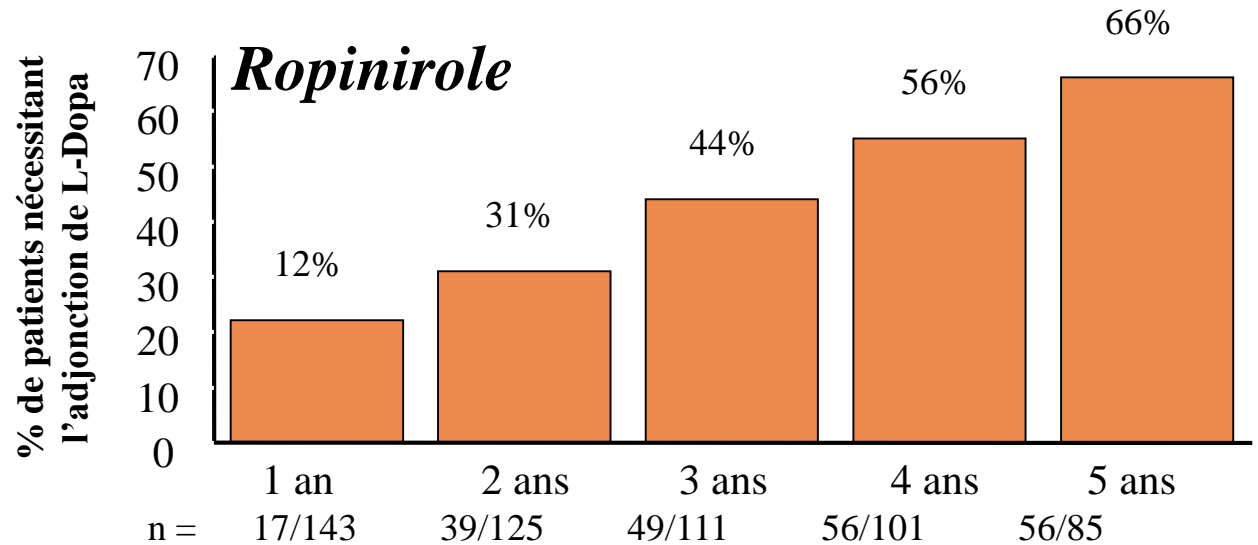
Stratégie thérapeutique

- **2 paramètres décisionnels**
 - Le degré de gène fonctionnelle
 - L'âge du patient
- **Objectifs**
 - Amélioration de la qualité de vie
 - Retarder l'apparition des complications motrices
 - Si possible freiner l'évolution clinique de la maladie
 - Bonne balance bénéfique/effets secondaires
- **En situation d'absence ou de gène fonctionnelle minime**
 - Abstention thérapeutique
 - Ttt d'appoint: rasagiline, amantadine, anticholinergiques en fonction de l'âge et des symptômes dominants

Stratégie thérapeutique

- **En situation de gêne fonctionnelle certaine**
- Ce que dit la conférence de consensus (Rev Neurol 2000)
 1. Pour les sujets jeunes (<65 ans)
 - débiter un ttt par agoniste dopaminergique en monothérapie.
 - Ascension progressive jusqu'à amélioration des symptômes >70%
 - Retarder l'introduction de la Ldopa
 2. Pour les sujets âgés (>65 ans)
 - Introduction d'emblée de la Ldopa

OUI MAIS....Efficacité relative des agonistes per os



**Meilleure efficacité
de la L-Dopa
comparée aux agonistes**
(Holloway, 2004)

OUI MAIS....effets indésirables plus fréquents responsables d'arrêt de traitement (Stowe, 2008)

Somnolence, attaques de sommeil (accidents de voiture) (Frucht, 1999)

Œdème, nausées

Atteinte des séreuses et des valves cardiaques (ergotés) (Zanettini, 2007)

Complications cognitivo-psychiatriques:

trouble du contrôle des impulsions: comportements pathologiques de jeux, d'achats, de sexe (prévalence 6 à 25%) → plus fréquent chez les hommes jeunes (Voon, 2011; Weintraub, 2010; Sierra, 2015)

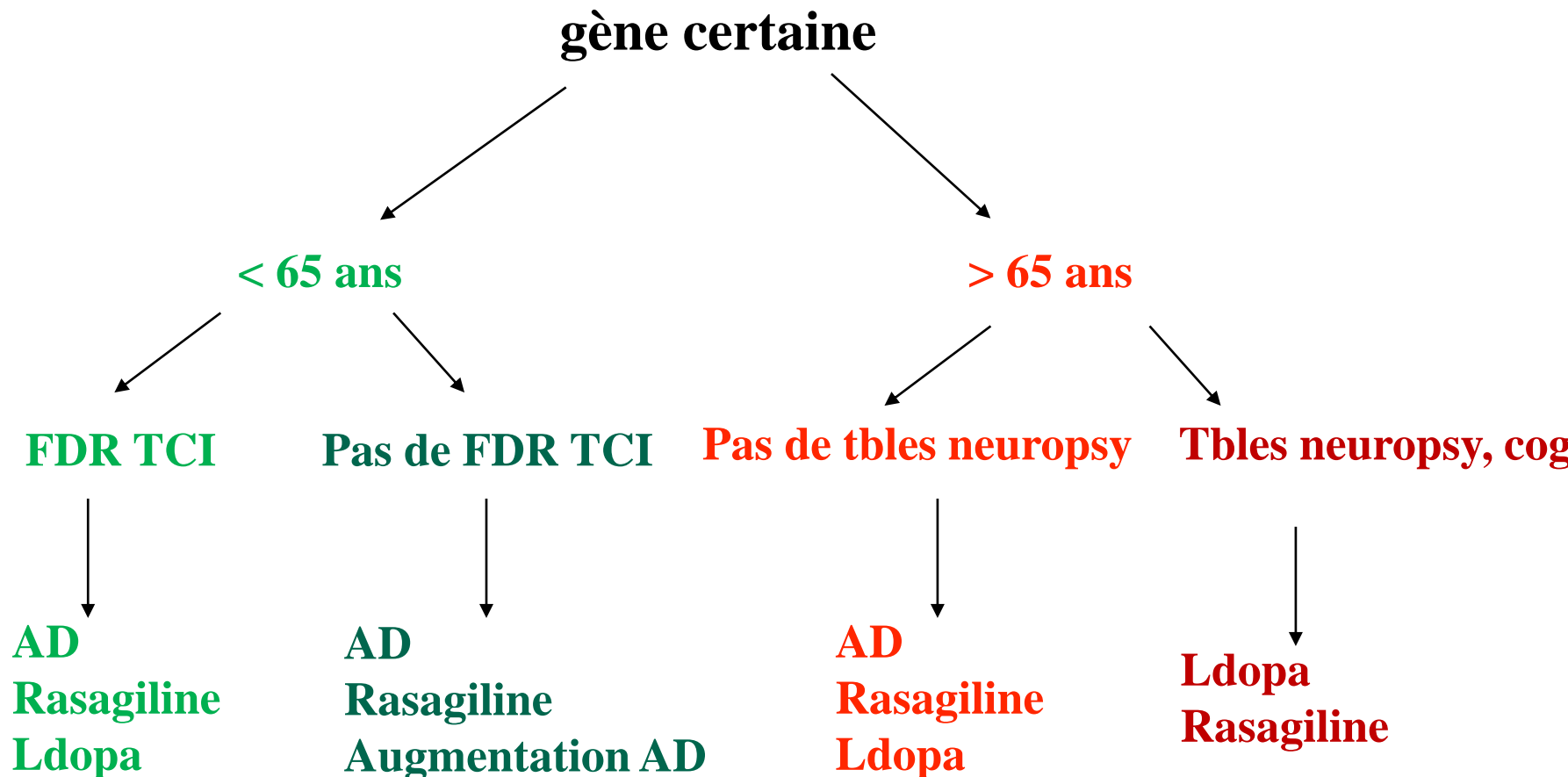
MAIS AUSSI...effets bénéfiques sur des symptômes non moteurs

Amélioration de la dépression (agoniste à forte affinité D3, pramipexole) → dépression du parkinsonien âgé? (Barone, 2010; Pérez, 2015)

Amélioration de l'apathie (Thobois, 2013)

Intérêt pour l'anxiété, la fatigue, les douleurs...

- Choix d'un traitement initial moins radical que ce qui est proposé par la conférence de consensus.
- Les traitements n'ont pas d'action univoque
- Savoir tenir compte des aspects non moteurs dans le choix thérapeutique

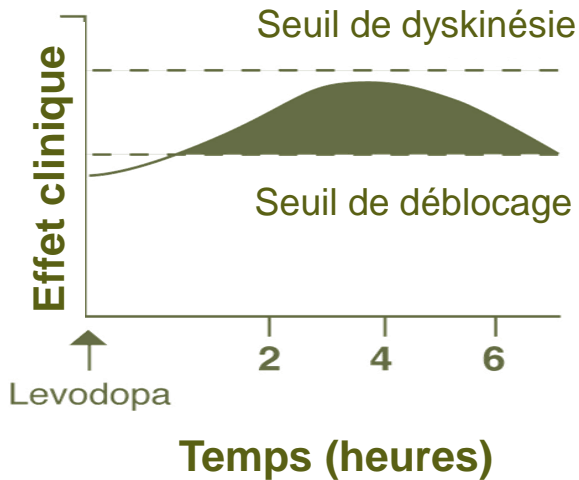


Premières fluctuations

**Réapparition de la symptomatologie
parkinsonienne au cours du nycthémère**

Modifications de la réponse à la L-Dopa per os

Stade précoce

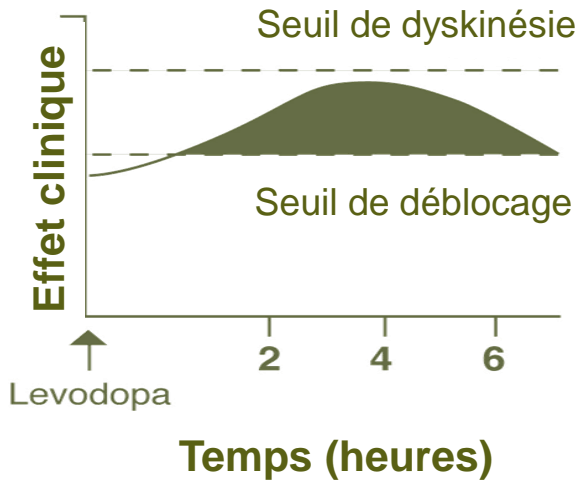


- Réponse longue
- Absence de dyskinésies

■ « ON » sans dyskinésies

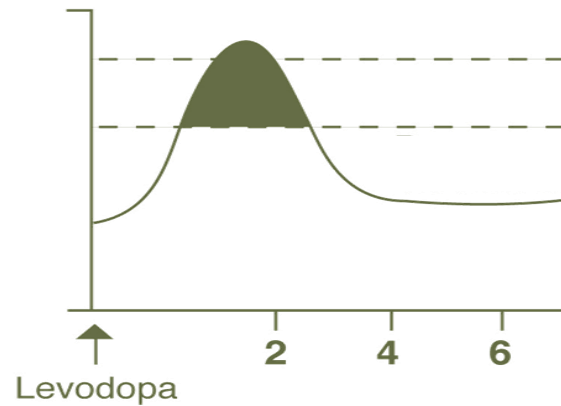
Modifications de la réponse à la L-Dopa per os

Stade précoce



- Réponse longue
- Absence de dyskinésies

Stade intermédiaire

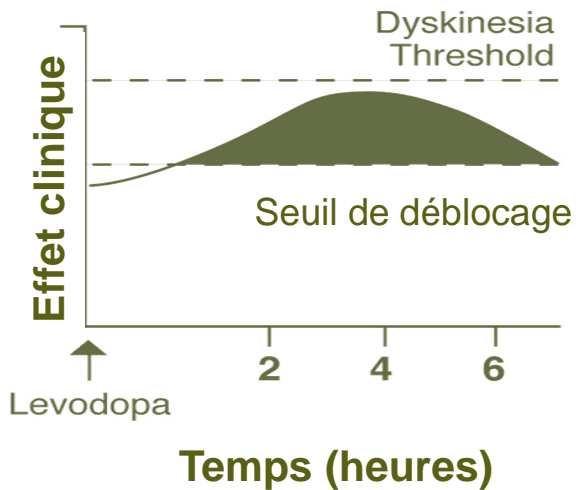


- Réduction de la durée de la réponse
- Apparition des dyskinésies

■ « ON » sans dyskinésies

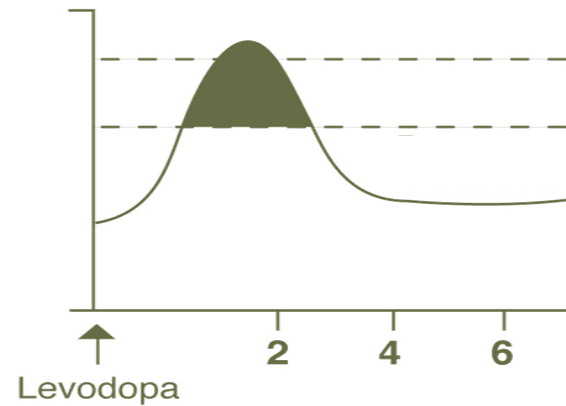
Modifications de la réponse à la L-Dopa per os

Stade précoce



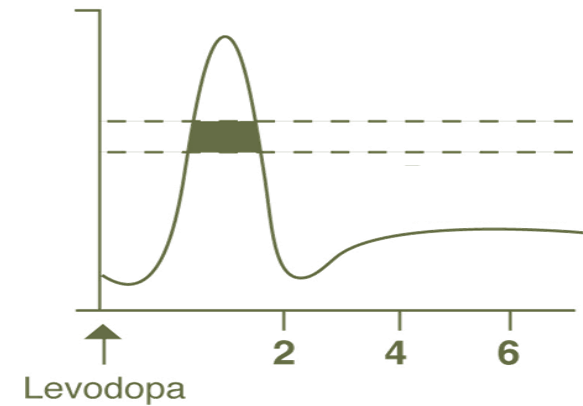
- Réponse longue
- Absence de dyskinesies

Stade intermédiaire



- Réduction de la durée de la réponse
- Apparition des dyskinesies

Stade évolué

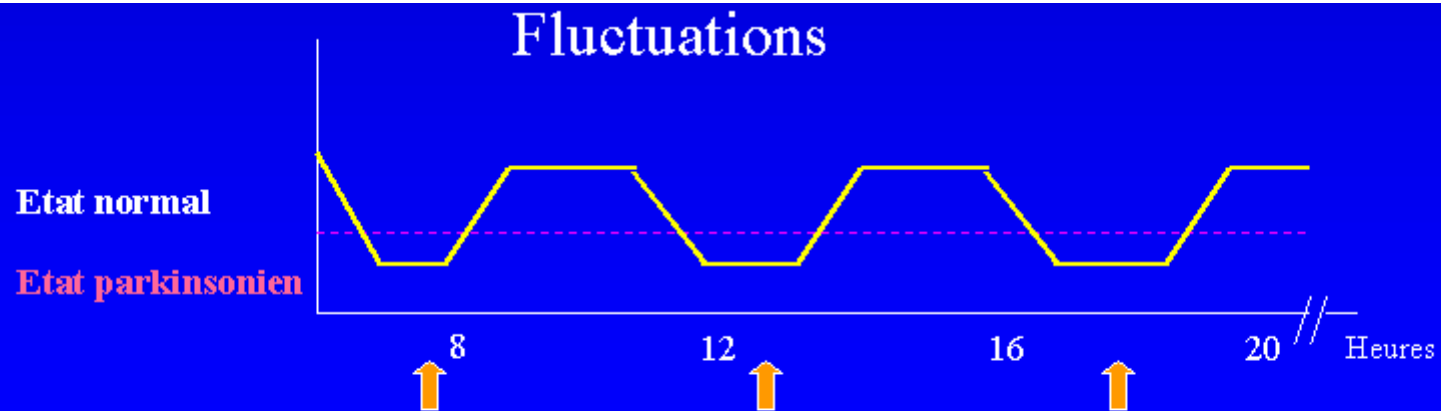
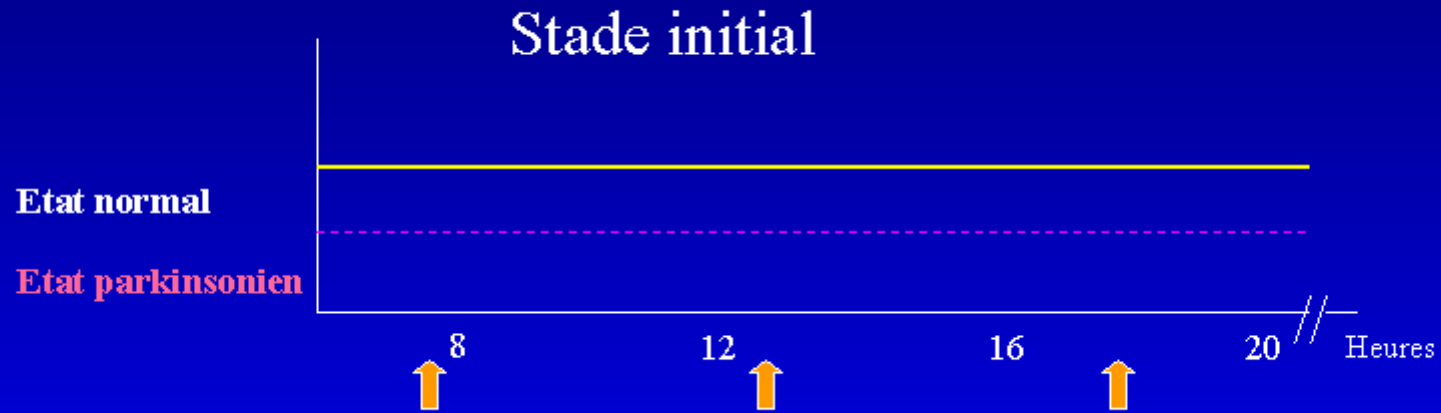


- Réponse courte
- Peu de 'On' sans dyskinesies mono- et diphasiques

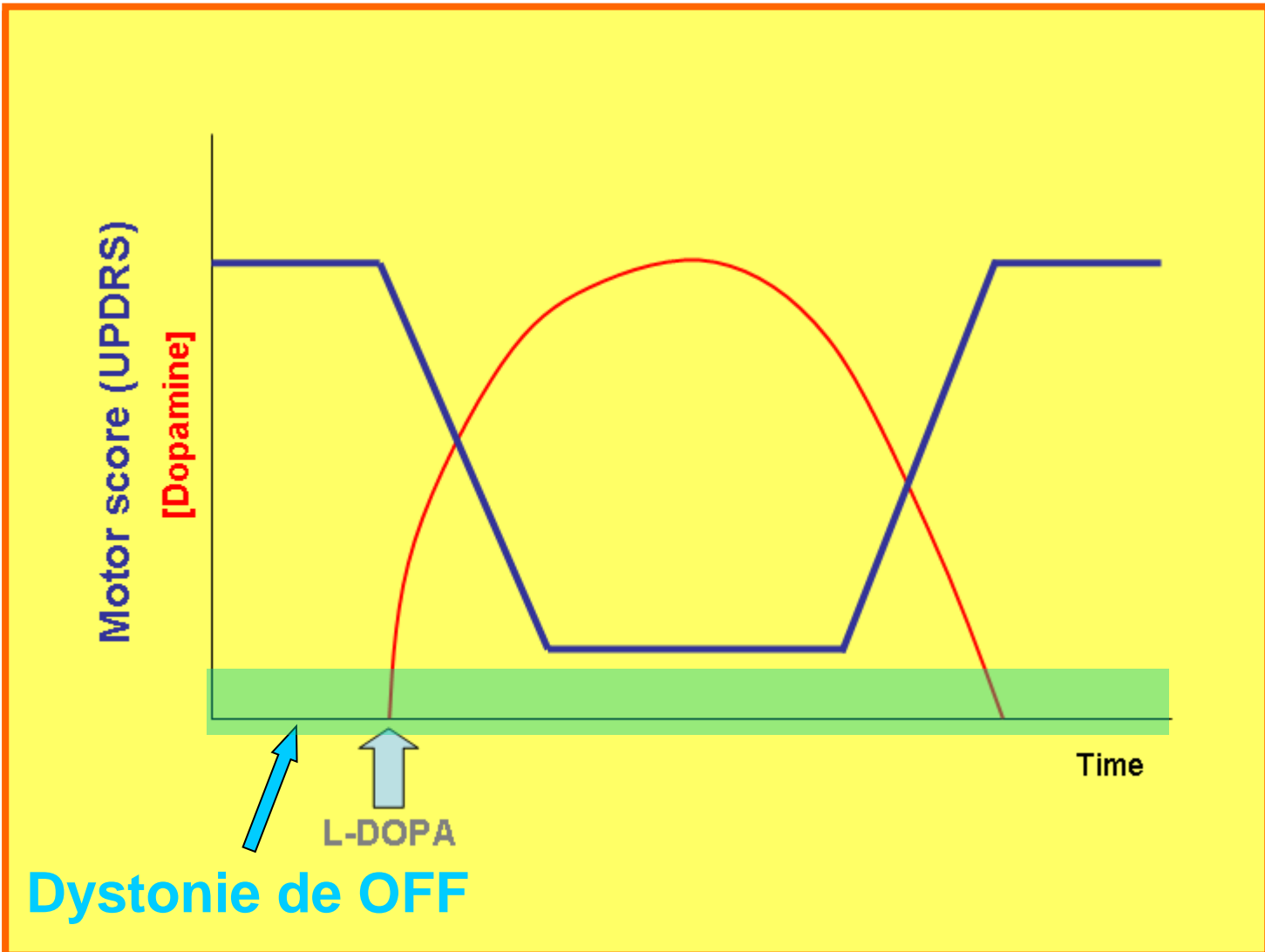
■ « ON » sans dyskinesies

- Le TTT par L-Dopa s'accompagne de **complications motrices** (incidence 10% /an)
- Elles sont secondaires à :
 - l'évolution propre de la maladie et corrélées à l'intensité de la **dénervation dopaminergique**, et à une défaillance des capacités de stockage et de libération de la dopamine,
 - la **stimulation «pulsatile»** (par opposition à «continue») non physiologique des récepteurs dopaminergiques provoquée par les administrations réitérées de L Dopa (*Barone, 2003; Olanow, 2006*).
- Ainsi, après 5 ans de traitement par L Dopa: dyskinésies chez 45 % des patients (*Rascol, 2000*).
- Après 10 ans: complications motrices chez la majorité des patients parkinsoniens et chez pratiquement tous ceux dont la maladie a débuté précocement (*Barone, 2003*).

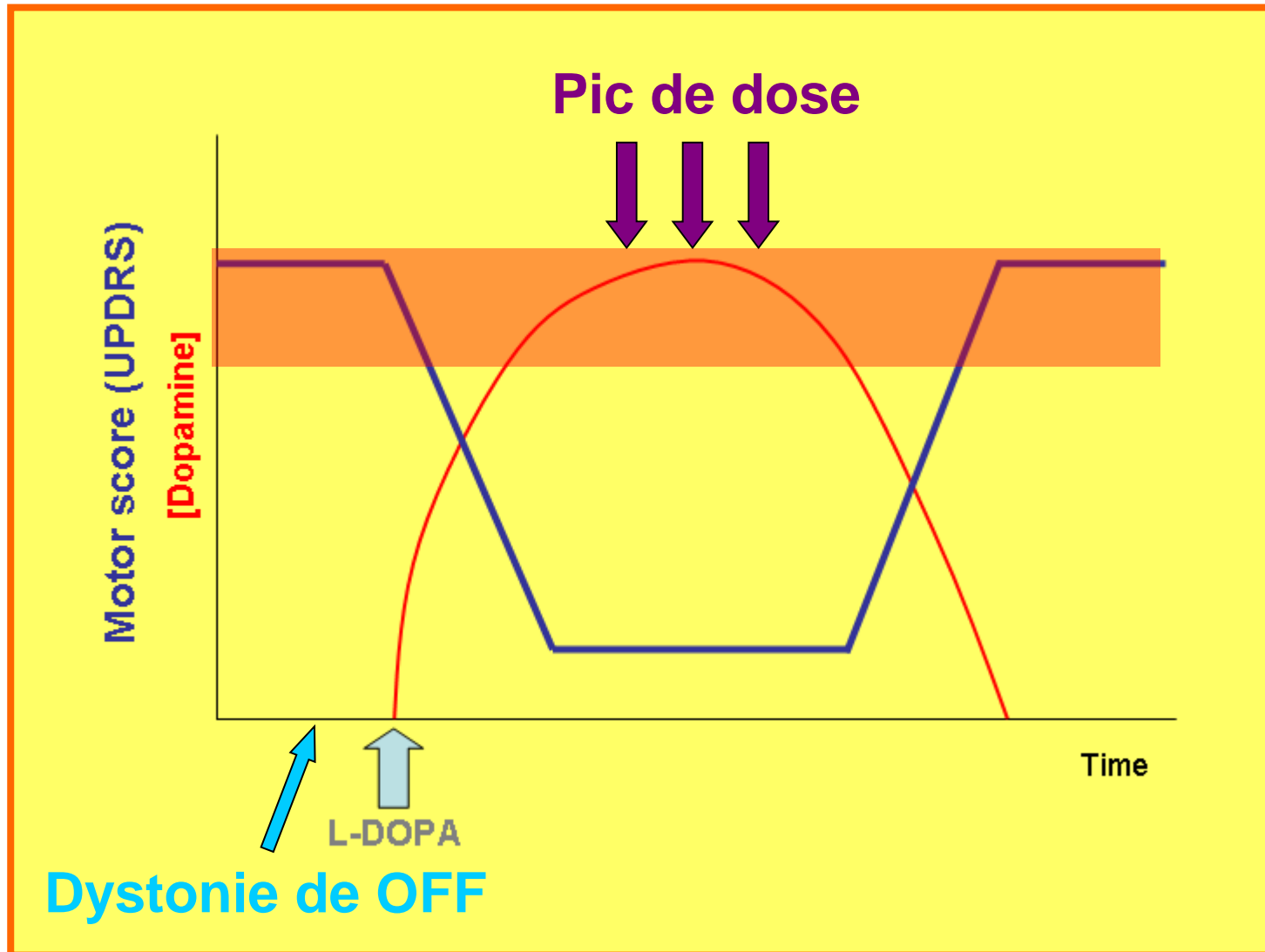
L'akinésie de fin de dose



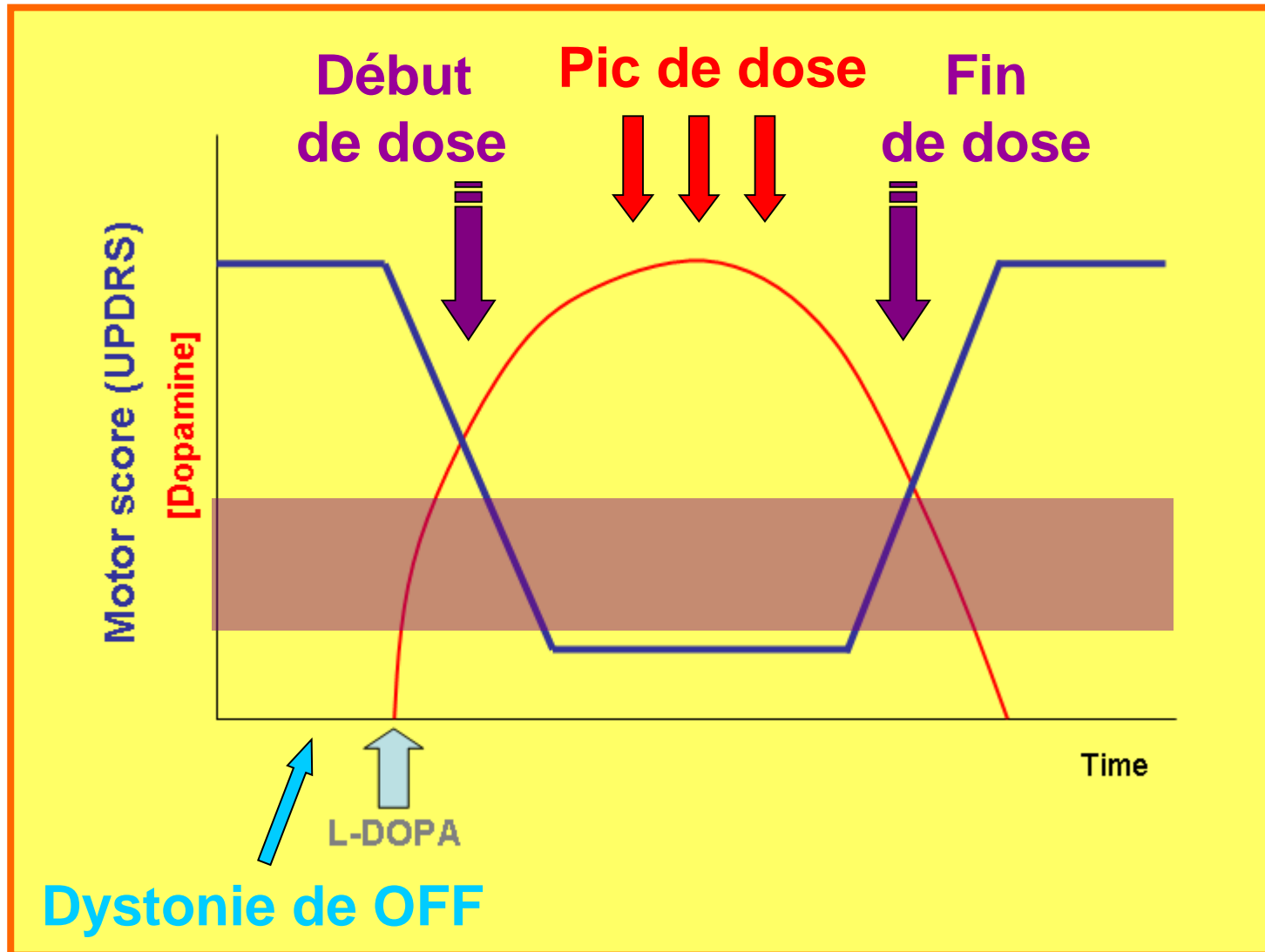
Sémiologie des dyskinésies



Sémiologie des dyskinésies



Sémiologie des dyskinésies



Les agendas d'auto-évaluation

Agenda patient

Date :

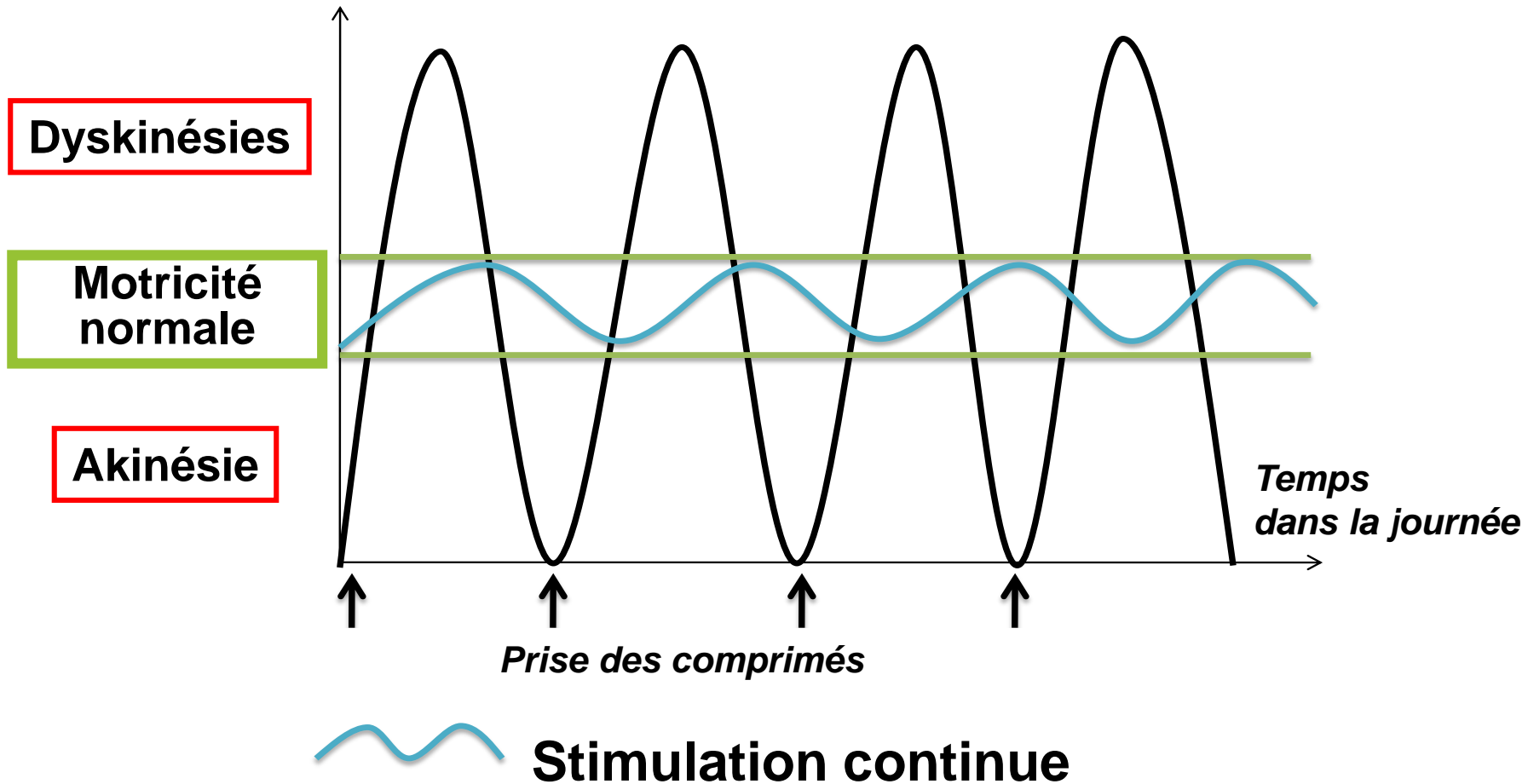
Veillez cocher toutes les 30 la case qui correspond le mieux à votre

7h- 19h

heure	endormi	débloqué (ON)	bloqué ou tremblant (OFF)	mouvements incontrôlés invalidants	ou int	mouvements incontrôlés invalidants
7h						
7h30'						
8h						
8h30'						
9h						
9h30'						
10h						
10h30'						
11h						
11h30'						
12h						
12h30'						
13h						
13h30'						
14h						
14h30'						
15h						
15h30'						
16h						
16h30'						
17h						
17h30'						
18h						
1830'						
19h						
19h30'						
20h						
20h30'						
21h						
21h30'						
22h						
22h30'						
23h						
23h30'						
24h						

Cinétique des fluctuations motrices

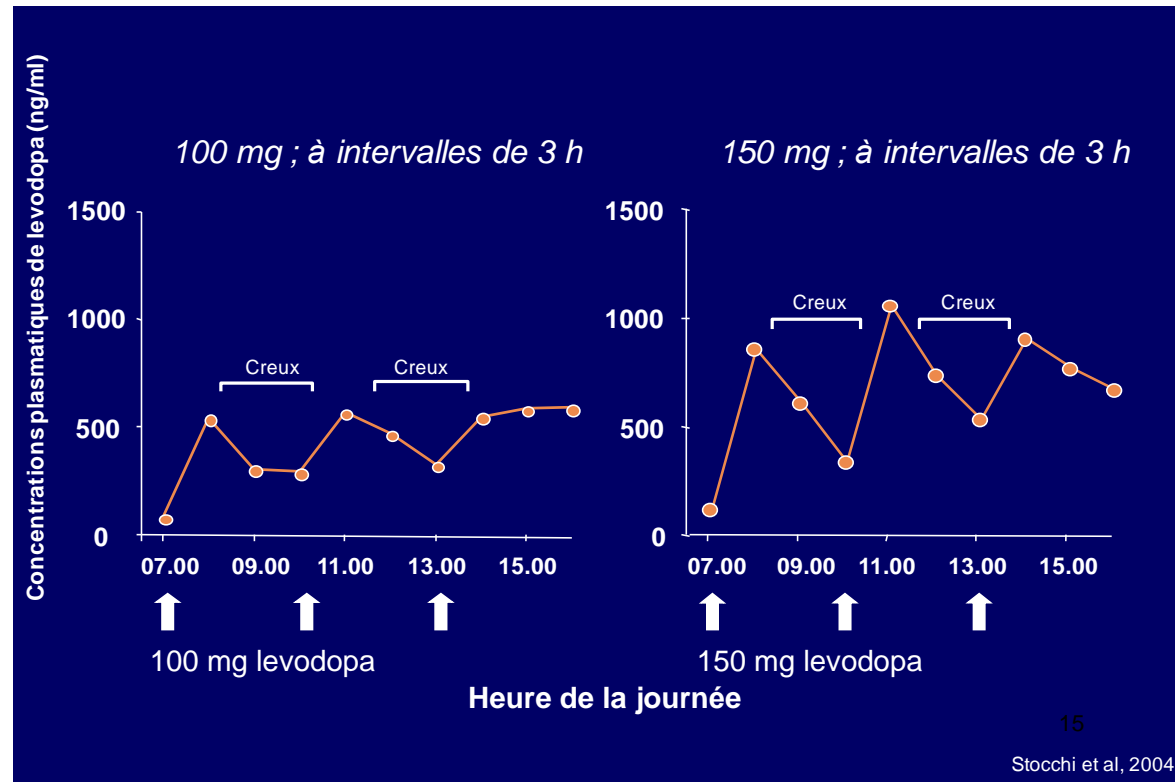
Taux de dopamine = état moteur



**Peut-on faire de la SDC avec un
traitement per os ?
Ou comment « optimiser » la Lévodopa
per os**

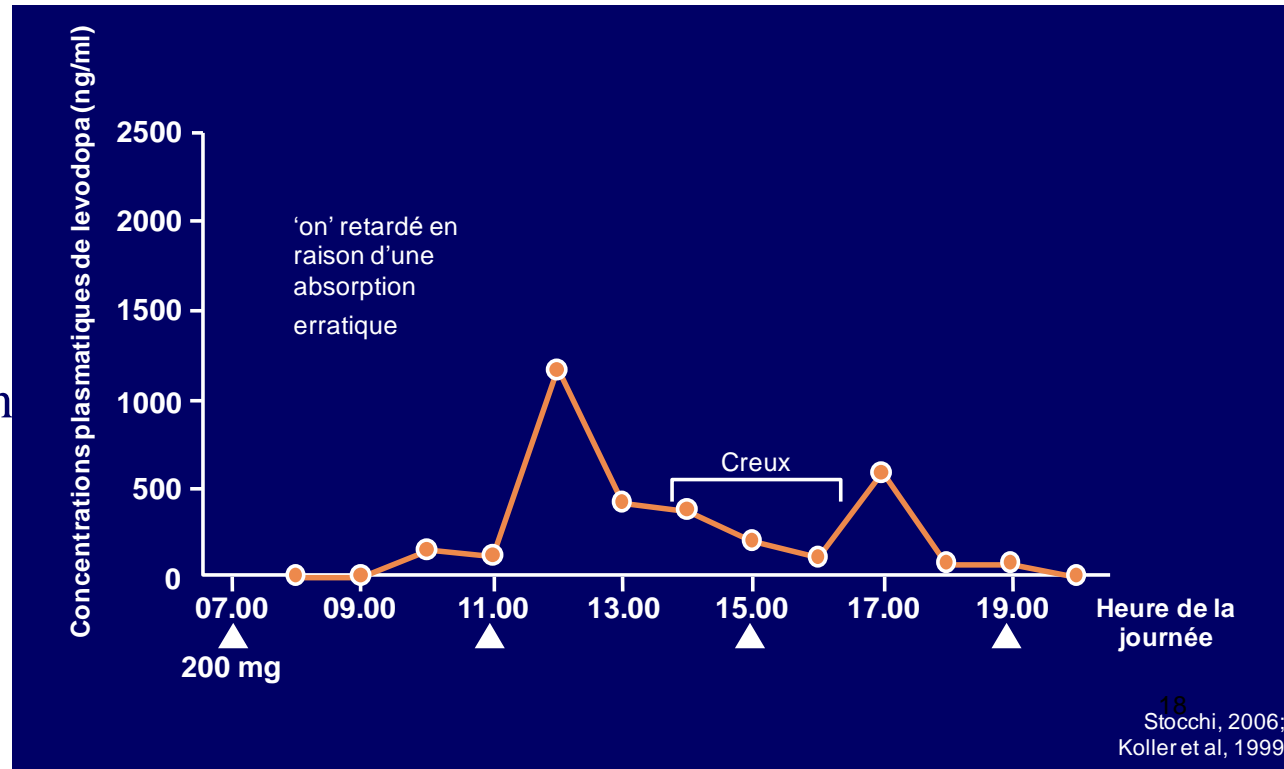
SDC et traitement des complications motrices: la lévodopa « optimisée » en augmentant les doses ?

- NON: n'évite pas la pulsativité et accentue les creux



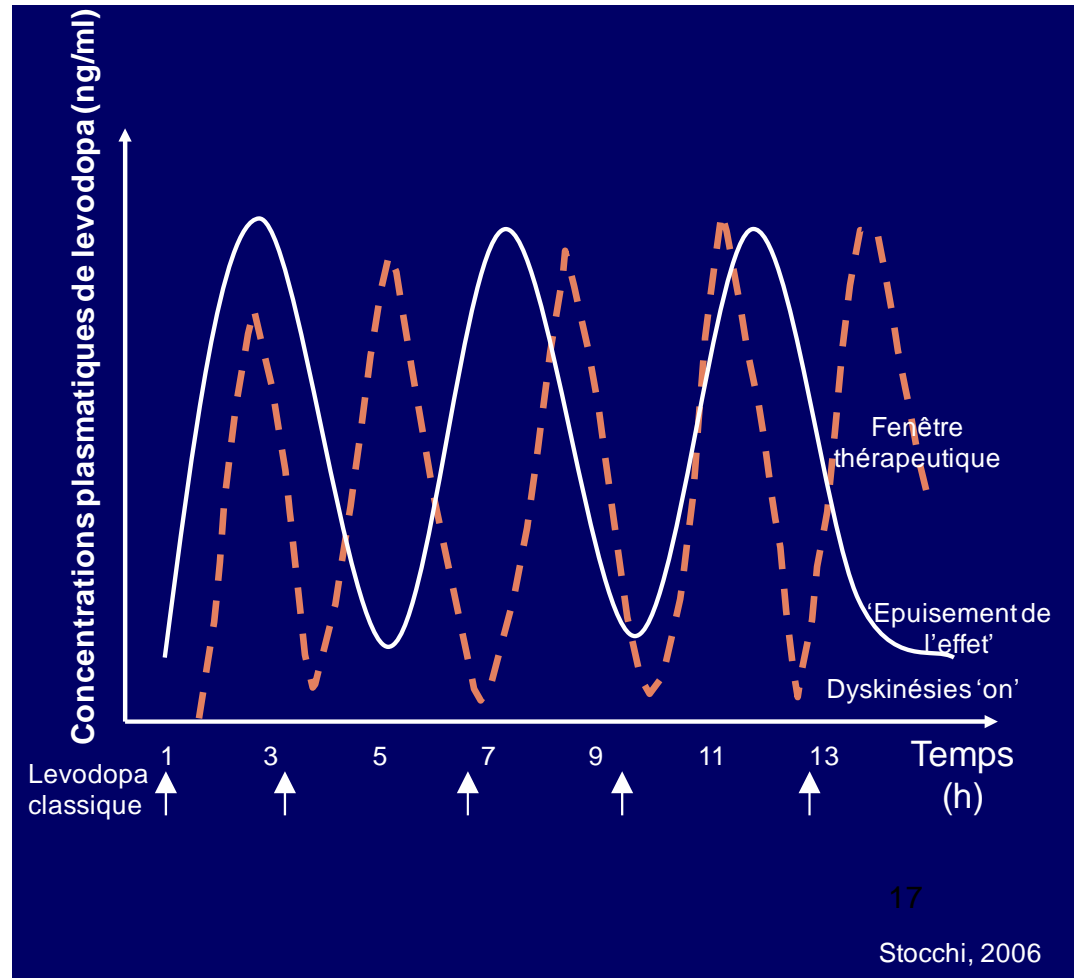
SDC et traitement des complications motrices: la lévodopa « optimisée » en utilisant les formes LP ?

- NON: n'évite ni la pulsativité, ni les complications motrices
 - ON retardé en raison d'une absorption imprévisible
 - Voire absence occasionnelle de réponse ON à un stade évolué



SDC et traitement des complications motrices: la lévodopa « optimisée » en augmentant la fréquence des prises ?

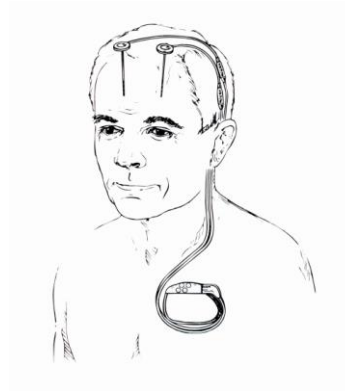
- OUI et NON: peut fonctionner pour les stades précoces mais par la suite, utilité limitée car programme compliqué au delà de 5 prises par jour



Traitements de seconde ligne: stimulation dopaminergique continue



Apomorphine

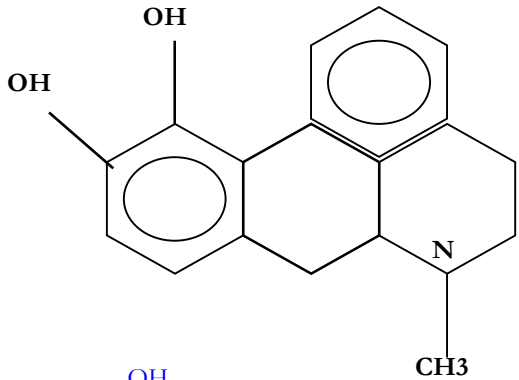


DBS

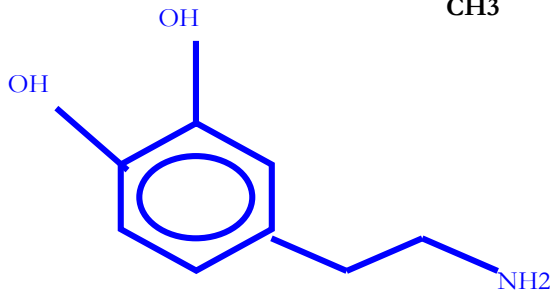


Duodopa

Diminution des fluctuations motrices
Diminution des dyskinésies
Diminution des traitement oraux
Amélioration de la qualité de vie



Apomorphine
C₁₇H₁₇NO₂



Dopamine



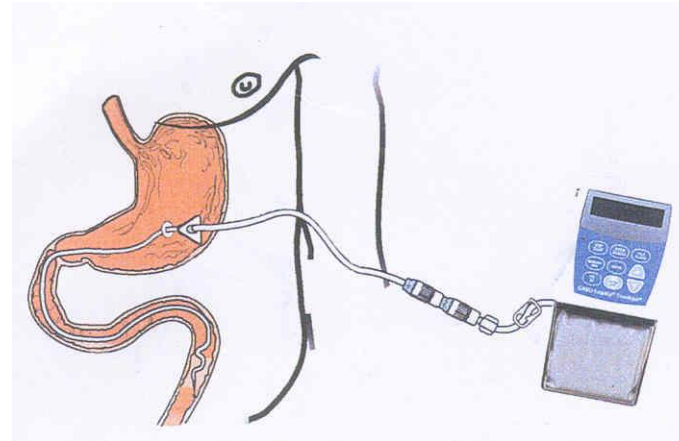
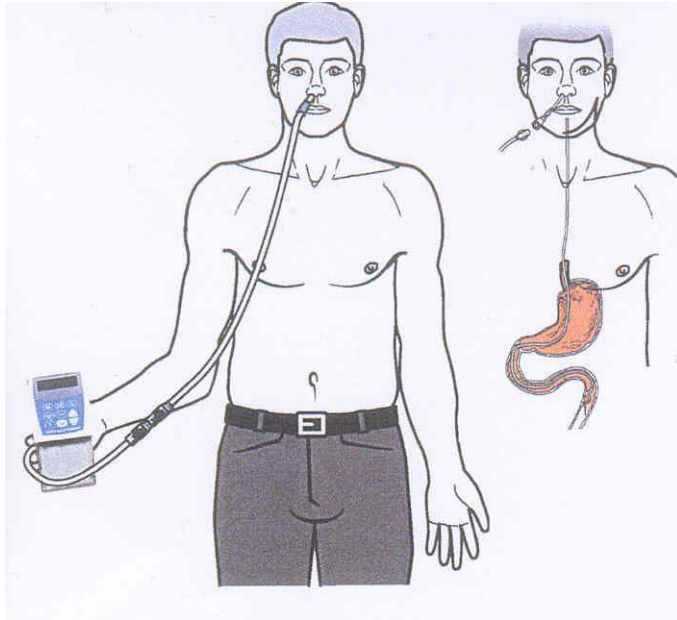
7 cm



Pompe Apomorphine
en sous cutané

Infusion duodéno-jejunale de lévodopa

Duodopa®



Systeme DUODOPA®





Quand ?

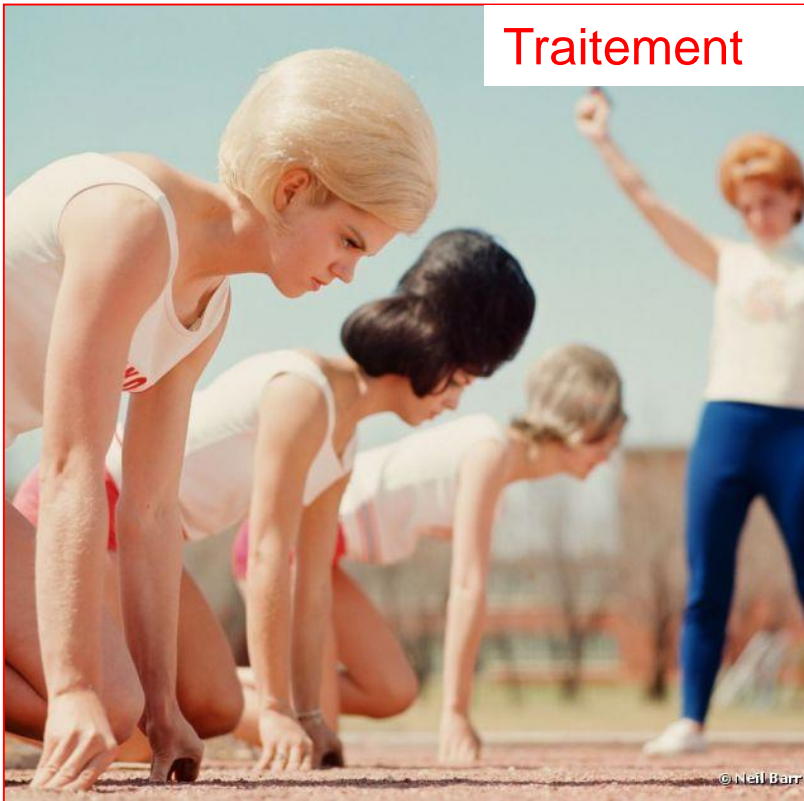


Traiter tôt

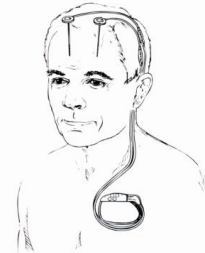


Stimulation dopaminergique continue

Quelle stratégie thérapeutique ?



Traitement



Risques / bénéfices

Stratégie à la phase évoluée



- Responsables de signes axiaux dopa-resistants
 1. Freezing de ON
 2. Chutes
 3. Instabilité posturale en situation ON
 4. Impossibilité à se retourner dans son lit
 5. Difficultés à sortir de la voiture
 6. Dysarthrie
 7. Troubles de déglutition/fausses routes

La prise en charge sera essentiellement.... **rééducative**