

PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE PARKINSON

PATRICK VIET-QUOC NGUYEN, B. PHARM., M. SC., EXECUTIVE MBA, MAITRISE GÉRONTOLOGIE

PHARMACIEN AU CHUM, CHERCHEUR AFFILIÉ AU CRCHUM

RÉSEAU QUÉBÉCOIS DE DE RECHERCHE SUR LE VIEILLISSEMENT

CHARGÉ DE COURS FACULTÉ DE PHARMACIE UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

REGROUPEMENT DE PHARMACIENS EXPERTS EN GÉRIATRIE DE L'APES

PATRICK.NGUYEN.CHUM@SSSS.GOUV.QC.CA

DIVULGATION CONFLITS D'INTÉRÊT

- Je n'ai aucun conflit d'intérêt réel ou potentiel en lien avec le contenu de cette présentation

1. Comprendre l'épidémiologie, pathophysiologie et la présentation clinique de la maladie de Parkinson.
2. Comprendre le traitement des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson
3. Comprendre le traitement des symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson

PLAN DE LA PRÉSENTATION

- Épidémiologie
- Pathophysiologie
- Étiologie
- Présentation clinique
- Traitement pharmacologique
 - 1^e intention
 - Traitement maladie avancée
- Traitement des symptômes non moteur

ÉPIDÉMIOLOGIE

ÉPIDÉMIOLOGIE

- Environ 5 millions de personnes au monde sont au prise avec la maladie de Parkinson.
- Au Canada,
 - la prévalence est 69 à 249 cas par 100 000 habitants
 - Incidence annuelle est 242 cas par 100 000 personne-année
 - L'incidence est plus élevée chez les hommes

Groupe d'âge	Incidence par 100 000 P-A	Ratio homme : femme
65 – 69	59,2	1,84
70 – 74	166,4	1,71
75 – 79	289,9	1,65
80 – 84	461,5	1,86
85 – 100	722,4	2,01

ÉPIDÉMIOLOGIE

- Prévalence augmente avec l'âge
 - Incidence moyenne 73,7 ans
 - Affecte 1% des personnes > 65 ans
 - Affecte 3% des personnes > 80 ans
- 0,2% à domicile dont 79% plus de 65 ans
- 4,9% en CHSLD dont 97% plus de 65 ans
- 57% des personnes atteintes ont besoin d'aide aux Activités de la vie quotidienne

MORTALITÉ

- Le risque de décès est 43 % plus élevé que chez les personnes ne souffrant pas de Parkinson
- Augmentation de 51 % du risque de traumatisme mortel
- Cause de décès

	Parkinsoniens	Non Parkinsoniens
Cardiovasculaire	29%	30%
Neurologique	29%	3%
Respiratoire	14%	8%
Tumeur	12%	21%
Traumatisme	3%	3%
Autres	24%	35%

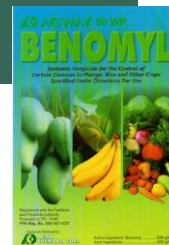
QUALITÉ DE VIE

- La qualité de vie des personnes souffrant de Parkinson est inférieure à celle de la population générale
- La maladie affecte la perception de la qualité de vie au niveau :
 - Mental (dépression)
 - Sévérité de la maladie



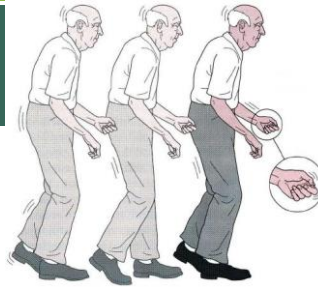
ÉTIOLOGIE

- Inconnue
- Génétique (surtout chez les moins de 40 ans)
- Traumatisme crânien
- Facteurs environnementaux
 - MPTP
 - Pesticides (↑)
 - Milieu rural (↑)
 - Eau de puit (↑)
 - Tabagisme (↓)
 - Caféine (↓)



PRÉSENTATION CLINIQUE

- Symptômes cardinaux
 - Tremblement au repos
 - Bradykinésie
 - Rigidité
 - Trouble de la marche et de l'équilibre
- Symptômes non-moteurs



Hâtif	Tardif
Hyposmie	« Freezing », instabilité posturale, chutes
Fatigue	Dysphagie
Dépression	Anxiété
Trouble du sommeil REM	Sialorrhée
Constipation	Incontinence urinaire d'urgence, nycturie
	Dysfonction sexuelle
	Démence

DIAGNOSTIC

- Le diagnostic est basé surtout sur des symptômes cliniques
- Selon les lignes directrices canadiennes, les personnes présentant les symptômes suivants peuvent être atteintes de Parkinson :
 - Tremblement
 - Rigidité
 - Bradykinésie
 - Problème d'équilibre et de la marche
- Modalité diagnostique alternative
 - Tremblement au repos, asymétrie et bonne réponse à la levodopa

Exclure toutes autres causes pathologiques

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

- Substances iatrogéniques
 - Monoxyde de carbone
 - Manganèse
 - Neuroleptique typique et atypique
 - Métopropramide
 - Chlorpérazine
 - Amiodarone
 - Lithium
- Autres maladies
 - Parkinsonisme atypique
 - Maladie de Wilson
 - Maladie de Huntington
 - Trouble neurodégénératif
 - Hydrocéphalie normotensive

CRITÈRES SUPPORTANT LE DIAGNOSTIC

- Réponse claire et sans équivoque à la thérapie dopaminergique
- Présence de dyskinésie induite par le Lévodopa
- Tremblement de repos d'un membre, documenté à l'examen clinique (passé ou actuel)
- Présence d'anosmie ou de dénervation des fibres sympathiques cardiaques sur une scintigraphie MIBG

TRAITEMENT

- Non pharmacologique
 - Exercice physique
 - Augmentation des capacités aérobiques
 - Maintenir activité sociale et intellectuelle
 - Ergothérapie
 - Améliorer l'indépendance fonctionnelle (AVQ, AVD)
 - Éducation
 - Marche (améliorer l'équilibre)
 - Initiation du mouvement
 - Sécurité à domicile
 - Orthophonie



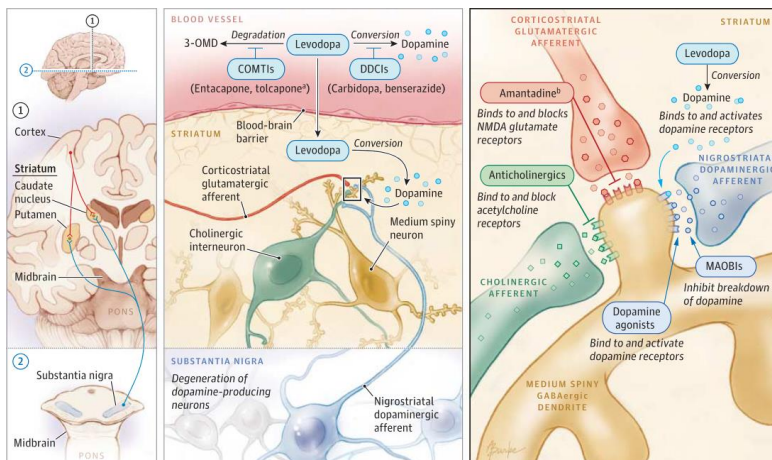
TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

PREMIÈRE INTENTION

APPROCHE MULTIDISCIPLINAIRE

- Importance capitale de l'équipe et approche interprofessionnelle
 - Physiothérapeute
 - Ergothérapeute
 - Service social
 - Nutritionniste
 - Orthophoniste
 - Personnel infirmier
 - Médecin
 - Pharmacien

MÉCANISME D'ACTION



INITIATION DU TRAITEMENT

- Importance capitale de viser une cible d'amélioration fonctionnelle
- Symptômes répondant « facilement »
 - Rigidité et bradykinésie
- Symptômes plus difficiles à maîtriser
 - Tremblements
 - Troubles posturaux
 - Symptômes axiaux



LEVODOPA

- Le ratio risque-bénéfice favorise un début de thérapie avec la LD
 - efficacité immédiate et au long cours
 - augmentation de la qualité de vie
- Longue action n'ont pas de bénéfices pour effet fluctuant
- Pharmacocinétique

Paramètres	Sinemet / Prolopa
Absorption	Biodisponibilité 98 % Absorption région supérieure de l'intestin grêle Aliment réduit la vitesse et l'ampleur de l'absorption
Distribution	Liaison aux protéines : 0 % Volume de distribution 57 litres
Métabolisme	Métabolisé par décarboxylation et O-méthylation
Élimination	Demi-vie 1,5 heures

INTERACTION AVEC L'ALIMENTATION

- Biodisponibilité réduite en présence de protéines
 - l'apport quotidien en protéines
 - Moins de 0,8 g de protéines/kg (maximum 1,5 g)
 - Bolus de moins de 28 g
 - une augmentation de la dose de LD
- Sevrage brusque
- Préparation suspension intra-rectale



Préparation de la suspension rectale de levodopa-carbidopa
Concentration : 1 comprimé / ml

10 comprimés levodopa-carbidopa 250/25 mg	broyés de 100/25 ou 250/25 mg	de ou
10 ml de 50% eau et 50 % glycérine		
1 g d'acide citrique		

Conserver entre 2 et 8°C pour
moins 24 heures (stabilité
inconnue)

Fox MT, Sidani S, Persaud M, Tregunno D, Maimets I, Brooks D, O'Brien K: Acute care for elders components of acute geriatric unit care: systematic descriptive review. *J Am Geriatr Soc* 2013, **61**(6):939-946.

EFFETS INDÉSIRABLES

Immédiats

- Nausée
- Vomissement
- Hypotension orthostatique
- Hallucination
- Syndrome d'abstinence
- Hypersexualité
- Comportement impulsif
- « Punding »

Tardifs

- Wearing-off effect
- Dyskinésie (3 à 5 ans)
 - Mouvements involontaires stéréotypés, choréo-athétosiques
- Efficacité motrice fluctuante (3 à 5 ans)

GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES

- Nausée
 - Débuter à faible dose et titrer graduellement
 - Peut être administrer avec nourriture au début
 - Domperidone
- Dyskinésie
 - Risque plus élevé si levodopa débuté avant 60 ans ou à dose trop élevée
 - Ne pas traiter si léger à modéré
 - Réduire les doses si possible
 - Amantadine
 - Duodopa

AGONISTE DOPAMINERGIQUE

- Agent 1^e génération : bromocriptine
- Agent 2^e génération : pramipexole, ropinirole, rotigotine
- Moins efficace que la levodopa, mais moins de dyskinésie et « wearing off »
- Pharmacocinétique

Paramètres	Pramipexole	Ropinirole	Rotigotine
Absorption	T _{max} : 1 à 3 heures Biodisponibilité 90%	T _{max} : 1,5 heures ↓ par repas gras Biodisponibilité 50%	T _{max} : 15 heures
Distribution	Liaison aux protéines : 20% Vd = 500 litres	Liaison aux protéines : 10-40% Vd = 480 litres	Liaison aux protéines : 90% Vd = 84L/kg
Métabolisme	Élimination rénale	Hépatique CYP1A2	Hépatique
Élimination	Demi-vie 12 heures	Demi-vie 6 heures	Demi-vie 7 heures

AGONISTE DOPAMINERGIQUE

- Précaution chez les plus de 70 ans
- Effets indésirables
 - Nausée, vomissement
 - Hypotension orthostatique
 - Hallucination
 - Attaque irrésistible de sommeil
 - Effet de sevrage
 - Impulsivité (jeux compulsif, hypersexualité, hyperphagie)
 - Plus important chez les personnes avec histoire de trouble de dépendance ou compulsif.
 - Réduire graduellement les doses et augmenter les doses de levodopa au besoin.

INHIBITEUR MONOAMINE AMINE OXYDASE B (IMAO-B)

- Agent : rasagiline, selegiline, safinamide
- Efficacité légère sur les symptômes moteurs
- Interaction avec la tyramine non cliniquement significative.
- Pharmacocinétique

Paramètres	Rasagiline	Selegiline
Absorption	T _{max} : 1 heure Biodisponibilité 36%	T _{max} : 1 heure Biodisponibilité
Distribution	Liaison aux protéines : 90% Vd = 87 litres	
Métabolisme	Hépatique CYP1A2	
Élimination	Demi-vie 3 heures	Demi-vie 4 heures

IMAO-B

- Effets indésirables
 - Hallucination
 - Syndrome grippal
 - Arthralgie
 - Dépression
 - Chute
 - Diarrhée, perte de poids
- Sélégiline se métabolise en amphétamine
 - Hallucination
 - Effet vasomoteur
- Safinamide
 - Attaque irrésistible de sommeil

PRINCIPE GÉNÉRAUX DE TRAITEMENT

- Les principes suivants guident le choix de médicaments
 - Caractéristiques cliniques
 - Sévérité des symptômes moteurs
 - Âge du diagnostic
 - Présence de trouble cognitif
 - Habitudes de vie
 - Sévérité de l'impact sur les capacités fonctionnelles
 - Préférence du patient

PRINCIPE GÉNÉRAUX DE TRAITEMENT

- Pronostic
 - Évolution rapide des symptômes moteurs
 - Âge avancé au diagnostic et rigidité / hypokinésie
 - Comorbidité (trouble visuel, auditif, AVC)
 - Trouble équilibre et de la marche
 - Sexe masculin
 - Évolution lente des symptômes moteurs
 - Tremblement au repos au diagnostic
- Garder la dose efficace la plus faible
- Utilisation de vitamine E, Coenzyme Q10, IMAO-B, levodopa n'ont pas d'effet neuroprotecteur et ne modifient pas le cours de la maladie

Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial



PD MED Collaborative Group*

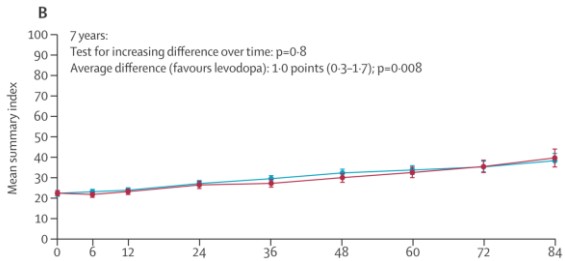
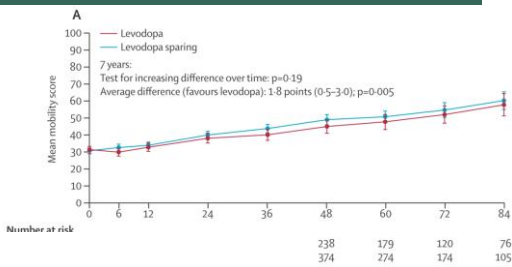
- Devis : étude ouverte a répartition aléatoire (1:1:1)
- Population :
 - Sujets ayant un diagnostic de Parkinson ayant eu < 6 mois de traitement avec un agent dopaminergique (UK)
 - N = 1620 sujets
- Intervention:
 - Suivi moyen 3 ans

Levodopa (528)	Agoniste Dopa (632)	IMAO-B (460)
Levodopa	Ropinirole (55%)	Selegiline PO (66%)
	Pramipexole (29%)	Selegiline SL (11%)
	Autres	Rasagiline (21%)

RÉSULTAT

■ Différence démographique

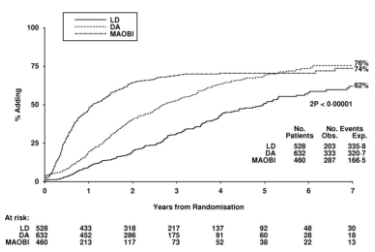
- Levodopa
 - + âgé (71 vs 62 ans)
 - + sévère



Number at risk	0	6	12	24	36	48	60	72	84
Levodopa	525	506	488	415	322	238	179	120	75
Levodopa sparing	865	817	794	680	518	372	273	172	106

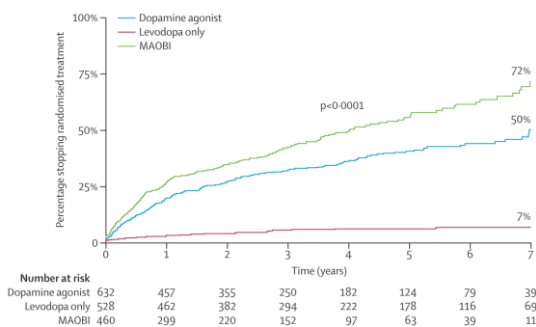
RÉSULTATS

	Levodopa	Agoniste DA	IMAO-B
Besoin d'ajout Rx / 2 ans	20%	40%	64%
Ajout Levodopa	N/A	93%	67%
Ajout Agoniste DA	51%	N/A	32%
Ajout IMAO-B	16%	4%	N/A
Ajout Inhibiteur COMT	33%	3%	1%



At risk:	0	1	2	3	4	5	6	7
LD	528	433	318	217	137	92	48	30
DA	802	462	386	175	81	50	22	18
MAOBI	860	613	419	273	152	88	40	13

RÉSULTATS



Raison de cessation	Levodopa	Agoniste DA	IMAO-B
Effets indésirables	2%	28%	23%
Absence d'efficacité	1%	6%	17%

Changement d'agent	Agoniste DA	IMAO-B
Levodopa	78%	48%
IMAO-B	5%	N/A
Agoniste DA	N/A	41%
Inhibiteur COMT	8%	4%

RÉSULTATS

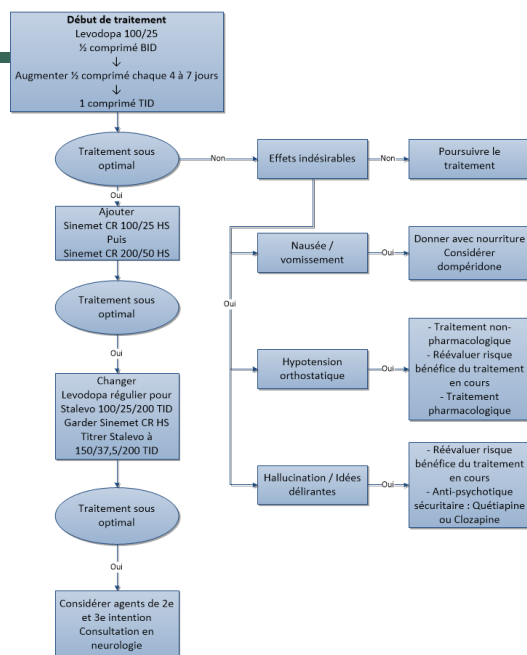
- Dyskinésie + fréquente Levodopa
 - HR 1,5 [1,2 – 2,0]
- Ø différence fluctuation motrice
 - HR 1,1 [0,9 – 1,4]

	Levodopa	Agoniste DA	IMAO-B
Effets indésirables	2%	28%	23%
Problème mentaux	0,5%	12%	9%
Trouble du sommeil	0,2%	6%	4%
Trouble gastro-intestinaux	0,8%	4%	3%

CONCLUSION

- Efficacité semblable dans les 2 groupes sur une période de 7 ans
 - Malgré affection plus sévère et patient plus âgés dans le groupe levodopa
- Avec Levodopa
 - Plus de dyskinésie
 - Fluctuation motrice semblable
- Avec les agonistes DA et IMAO-B :
 - Effets indésirables plus importants
 - Plus de changement et traitement additif
- Compte tenu du devis, validité interne faible
- Condition semblable à la vie réelle

Risque bénéfice favorise Levodopa



AJUSTEMENT DE LA THÉRAPIE

Agm
GRILLE D'OBSERVATION PARKINSONNIENNE

Observation : Aucune observation, Épisode de fluctuation ou de troubles du sommeil, Troubles du sommeil, Autres

R - Régulier P - Fluctuations F - Troubles du sommeil A - Autres

Heure	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Matière																									
Mouvement																									
Vitalité																									

- Éléments pour décider d'ajuster
 - Présentation clinique
 - Objectifs fonctionnels
 - Survenue ou non de fluctuations
- Documentation d'heure en heure
 - S'assurer de la compréhension de tous les acteurs
- Ajustement plus fin après l'épisode de soins aigus

HORAIRE D'ADMINISTRATION

- Facteur limitant l'observance
 - Autant en communauté qu'en institution!
- Viser quatre doses par jour
- Stratégie de LD à libération prolongée souvent décevante en maladie avancée
- Si impossibilité en cas de fluctuations motrices
 - Pilulier à sonnerie
 - Dispill
 - Rôle du pharmacien

EN PRÉSENCE DE PATHOLOGIE AIGUE

- Ajustement ponctuel parfois nécessaire
 - Par exemple dans délirium halluciné
- Ne pas oublier de réajuster traitement ou prévoir réévaluation
- Ajustement lent, même à la baisse
 - Effets parfois même physiques du retrait des agonistes dopaminergiques
 - Syndrome parkinsonisme-hyperthermie

SEVRAGE DES AGENTS

Médicaments	Méthode de sevrage
Lévodopa	Un arrêt brusque détériore les symptômes de la maladie de Parkinson et peut mener à de la confusion, de la rigidité et de la fièvre semblable au syndrome neuroleptique malin. Diminuer par tranche de ½ comprimé aux 3 à 7 jours.
Agoniste dopaminergique	Sevrage sur 1 semaine. Détérioration des symptômes de la maladie de Parkinson. Les effets indésirables sévères sont rares, mais peuvent être très intenses.
Rasagiline, Selegiline	Aucun sevrage nécessaire. Effet du médicament disparaît après 2 à 3 semaines.
Entacapone	Aucun sevrage nécessaire. Toutefois, l'arrêt brusque peut détériorer la condition motrice et mener à de la confusion, de la rigidité ou de la fièvre surtout si la lévodopa est cessée. Sevrage graduel et lent comme pour la lévodopa.
Amantadine	Un arrêt soudain peut mener au délirium, à des hallucinations, de l'agitation, une dépression, de l'anxiété, de la stupeur ou la paranoïa. Sevrer lentement sur quelques semaines.
Procyclidine, Benzotropine, Trihexyphenidyl	Un arrêt soudain peut mener à un syndrome de rebond cholinergique avec malaises, asthénie, étourdissements, nausées, sudation, hypotension, tremblement accentué. Sevrer lentement sur 1-2 semaines.

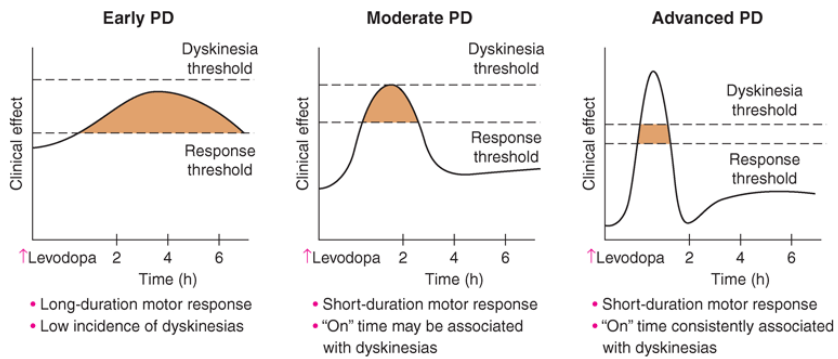
TRAITEMENT DE LA PROGRESSION DE LA MALADIE

INHIBITEUR DE LA CATÉCHOL-O- MÉTHYLTRANSFERASE

- Agent : Entacapone
- Prolongation de la demi-vie de la Lévodopa
- Augmentation de l'effet de 10-30%
- Pour diminution d'efficacité en fin de dose
- Ne pas administrer en monothérapie ou à des heures décalés

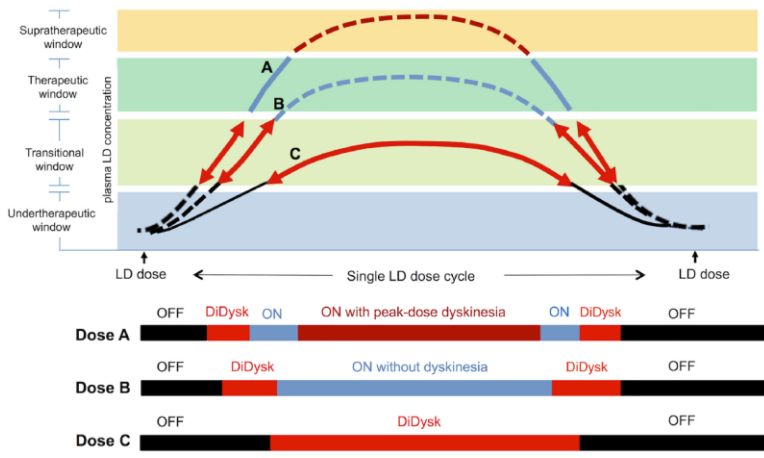
Paramètres	Entacapone
Absorption	Biodisponibilité 35 % T _{max} : 1 heure
Distribution	Liaison aux protéines : 98 % Volume de distribution 20 litres
Métabolisme	Hépatique élimination dans les fèces
Élimination	Demi-vie 0,5 heure

ÉVOLUTION DE L'EFFICACITÉ DE LA LEVODOPA



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*: www.accessmedicine.com
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

ÉVOLUTION DE L'EFFICACITÉ DE LA LEVODOPA



DYSKINÉSIE AU PIC DE LA DOSE



DYSKINÉSIE DIPHASIQUE



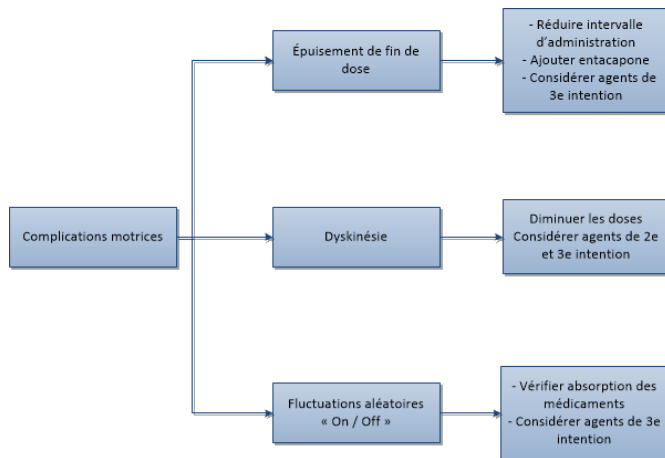
« WEARING OFF »

- Perte d'efficacité de la lévodopa moins de 4 heures après la prise du médicament
- Option thérapeutique
 - Réduire l'intervalle de prise de la lévodopa
 - Ajouter
 - Inhibiteur de la COMT
 - Agoniste dopaminergique
 - Saffinamide
 - Levodopa longue action
- La rasagiline et l'inhibiteur de la COMT réduisent de 1,5 heures le temps « off »
- Les agoniste dopaminergique réduise de 15-20% le temps « off »
- Levodopa longue action pour les périodes « off » matinaux

FLUCTUATIONS MOTRICES

- Délai de démarrage prolongé
 - Bénéfice d'une dose se fait attendre quelques heures
- Absence de réponse motrice
- Fluctuations complexes imprévisibles
 - Alternance entre les phases « on » et « off » tout au long de la journée et de façon imprévisible
- Option thérapeutique
 - Entacapone
 - Rasagiline

FLUCTUATIONS MOTRICES FRÉQUENTES



AUTRES AGENTS

- Anticholinergique
 - Trihexphenidyl
 - Benztropine
 - Procyclidine
 - Généralement non conseillé en gériatrie
 - Agent de dernier recours
- Antagoniste bêta-adrénergique
 - Le tremblement lié au parkinson peuvent parfois répondre à ces agents
 - Pas un traitement de premier recours

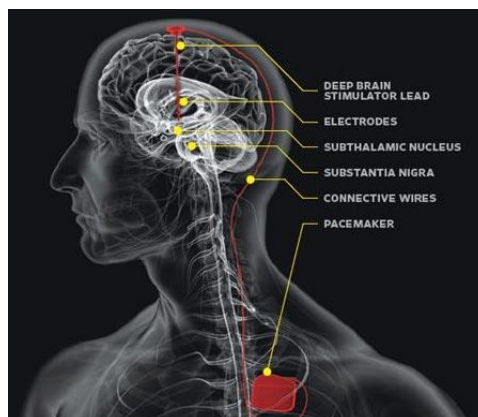
POSOLOGIE

Agents	Posologie	Dose max
Levodopa-carbidopa	100/25 mg PO TID	1500/375 ou + mg/jour
Levodopa-benserazide	100/25 mg PO TID	1500/375 ou + mg/jour
Pramipexole	0,125 mg PO TID	4,5 mg /jour
Ropinirole	0,25 mg PO TID	24 mg/jour
Rotigotine	2 mg transdermique / 24h	16 mg/24h
Selegiline	2,5 mg PO DIE	5 mg PO BID
Rasagiline	1 mg PO DIE	
Entacapone	200 mg / dose de levodopa	1600 mg/jour
Amantadine	100 mg PO DIE	100 mg PO QID
Propranolol	40 mg PO BID	320 mg/jour

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Stimulation cérébrale profonde

- ↓ les périodes « off »
- ↓ dyskinésie
- N'améliore les aspects n'ayant pas répondu à la levodopa
- Pas d'effet :
 - Chute
 - Démence
 - « Freezing »

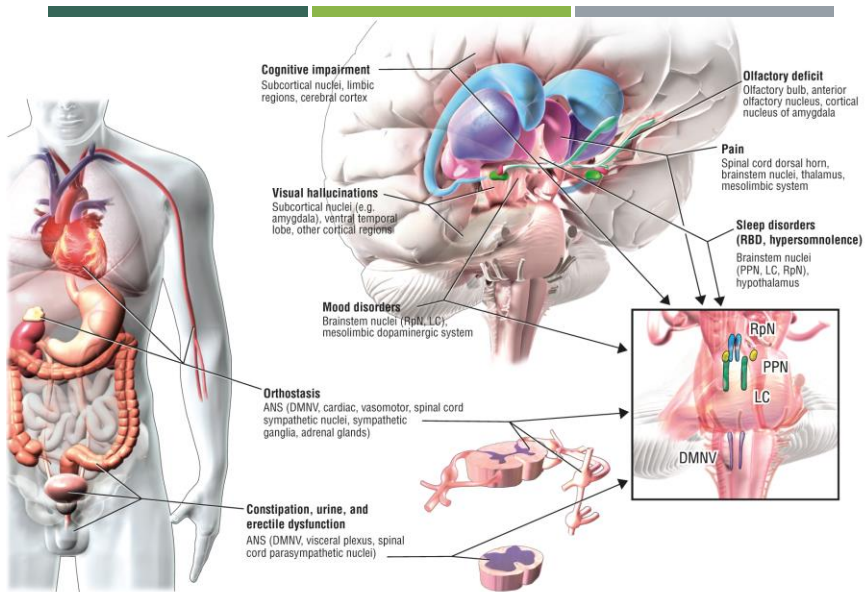


MÉDICAMENTS INAPPROPRIÉS

- Antipsychotiques
 - 1e génération
 - 2e génération
- Antiémétique anti-dopaminergique
 - Métopropramide
 - Prochlorpérazine
- Personnes âgées : anticholinergique



TRAITEMENT DES TROUBLES NON MOTEUR



HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE

■ Non pharmacologique

- Hydratation
- NaCl
- élever la tête de lit
- bas compressif
- se lever lentement



■ Pharmacologique

Médicaments	Posologie
Dompéridone	10 mg PO TID
Fludrocortisone	0,05 – 0,1 mg 1 – 2 fois / jour
Midodrine	2,5 a 10 mg PO TID
Pyridostigmine	60 mg PO TID

SIALORRHÉE

- Mécanisme : hypokinésie des muscles du pharynx et perte du reflex de déglutition
- Épidémiologie : Rapporté chez 32 à 74% des personnes atteintes de Parkinson
- Se présente lors de la progression de la sévérité de la maladie. Se produit généralement la nuit puis se prolonge durant le jour
- Source d'embarras et cause de retrait social

TRAITEMENT

- Éducation
 - Expliquer la nature du problème afin de permettre un meilleur contrôle volontaire de la sialorrhée.
 - Mâcher de la gomme
- Pharmacologique
 - Atropine goutte ophtalmique 1% 1 – 2 gouttes sous la langue 2 – 4 fois par jour
 - Ipratropium 1 à 2 vaporisations dans la bouche 1 à 4 fois par jour
 - Toxine botulique (30-100 Unités)
 - Début action : 48 à 72 heures
 - Durée action : jusqu'à 30 semaines
 - Autre traitement : amitriptyline, modafinil, amantadine, clonazepam

DYSPHAGIE

- Définition : trouble dans le passage au travers de l'œsophage de substances ingérées par voie orale
- Épidémiologie : affecte jusqu'à 85% des personnes en stade avancé de la maladie.
- Complication :
 - Perte de poids
 - Infection des voies respiratoires
- Mécanisme : dyskinésie cervicocranial durant la phase « on » ou rigidité et hypokinésie des muscles impliquées dans la déglutition durant la phase « off » ou perte de coordination des activités complexes

TRAITEMENT

- Non pharmacologique
 - Prévention des risques d'aspiration
 - Manger durant la phase « on » de la maladie
 - Manger en position assise avec la tête légèrement inclinée vers le bas
 - Éviter les textures mixtes
 - Utiliser des breuvages épaissis
 - Prendre de petites bouchées et tousser légèrement après chaque déglutition.
 - Cas sévère : gastrostomie
- Pharmacologique
 - Faible réponse aux agents dopaminergiques

CONSTIPATION

- Épidémiologie : affecte environ 59 % des patients.
- Évolution :
 - En début de maladie : diminution de la fréquence des selles
 - En phase avancée : difficulté à la défécation, sensation de défécation incomplète
- Mécanisme : Diminution de la motilité du colon, augmentation du temps de transit intestinal

TRAITEMENT

- Non pharmacologique
 - Exercice du plancher pelvien (physiothérapie)
 - Exercice physique
- Pharmacologique

<ul style="list-style-type: none"> ■ 1^e intention ■ Agent de masse ■ Laxatif osmotique 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2^e intention ■ Laxatif stimulant 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 3^e intention ■ Dompéridone ■ Misoprostol
--	--	---
- Tenter de corrélérer les symptômes avec les phases « on » et « off ». Si les troubles de défécations se produisent dans les périodes « off », tenter d'optimiser le traitement dopaminergique

GASTROPARÉSIE

- Définition :
 - Présence de symptômes (nausée, haut-le-cœur, vomissement, sensation de plénitude, incapacité à terminer un repas, anorexie, ballonnement, et distension abdominale) durant plus de 12 semaines
 - Présence d'une vidange gastrique retardée
 - Absence d'obstruction gastro-intestinale
- Impact sur le traitement : ralentissement de l'absorption de la levodopa

TRAITEMENT

- Pharmacologique
 - Dompéridone
 - peut nécessiter des doses élevées 80 mg / jour
 - Prucalopride, cisapride
 - Érythromycine IV
 - Optimisation du traitement dopaminergique

DÉPRESSION

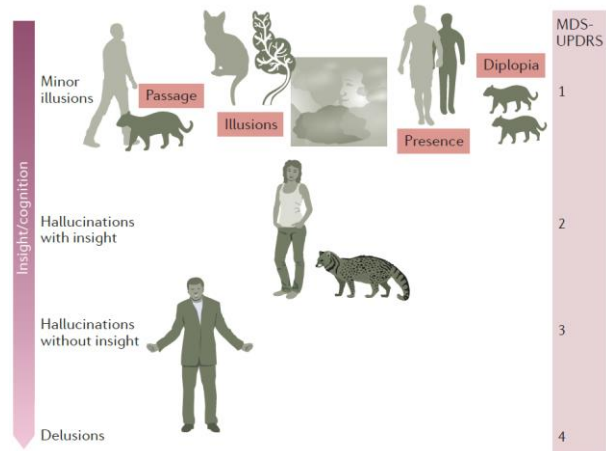
- Épidémiologie : Prévalence entre 4 et 76 %
- Impact :
 - Réduction de la qualité de vie
- Présentation clinique
 - Symptômes communs peuvent être issus de la maladie
 - Symptômes : faible autocritique, grand niveau d'anxiété, pessimisme, irrationalité, idée suicidaire
- Pathophysiologie
 - Perte de production de 5-HT et NA dans les neurones du noyau de raphé et locus cereleus
 - Dégénérescence de neurone dopaminergique thalamique et du striatum

TRAITEMENT

- Pharmacologique
 - Beaucoup d'études négatives avec les ISRS, ADT dans la dépression liée au Parkinson
 - Malgré le peu d'évidence, les ISRN et Bupropion demeure des agents de choix pour le profil d'innocuité
 - En 2^e intention, les ISRS peuvent être considéré
 - En dernière intention, les antidépresseurs tricyclique dont la désipramine ont montré une efficacité supérieure aux ISRS
 - Évaluer l'efficacité des agents durant les premières semaines de traitement et changer d'agent s'il n'y a pas d'efficacité.

SYMPTÔMES PSYCHOTIQUES

- Épidémiologie :
 - Affecte jusqu'à 50% des personnes souffrant de la maladie de Parkinson
 - Associé à une augmentation de la mortalité
- Présentation clinique :
 - Hallucinations, toutefois, la personne est consciente de leur caractère irréal.
 - Les hallucinations sont surtout visuelles en début de maladie
 - Les hallucinations auditives s'ajoutent en maladie avancée
 - Délire : souvent relié à de l'infidélité



TRAITEMENT

- Traiter seulement si symptomatique
- Réduire l'utilisation des anticholinergiques, antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques.
- Tenter de retirer les antiparkinsoniens plus susceptibles de causer les hallucinations (retrait graduel)
 - Anticholinergiques > amantadine > agoniste dopaminergique > COMT – IMAO-B > levodopa
- Agent :
 - quétiapine 12,5 – 150 mg HS ou dose divisée
 - clozapine 6,25 a 150 mg HS ou dose divisée
 - Éviter olanzapine, rispéridone et aripiprazole

TROUBLE NEUROCOGNITIF MAJEUR

- Définition
 - Démence à corps de Lewy : Démence précède parkinsonisme
 - Démence associé à la maladie de Parkinson : Diagnostic de Parkinson précède la démence
- Prévalence
 - 25 à 30 % de troubles neurocognitifs majeurs
 - Se manifeste généralement 10 ans après le diagnostic
- Conséquences
 - ↓ Qualité de vie et ↓ autonomie fonctionnelle
 - ↑ Charge proche aidant et ↑ coût en santé

TROUBLE NEUROCOGNITIF MAJEUR

- Symptômes
 - Trouble de l'attention, visuel et spatial, exécutif, mémoire
 - Parkinsonisme
 - Trouble du sommeil
 - Hallucination visuelle
 - Fluctuation de l'état cognitif

TRAITEMENT

- Cesser les anticholinergiques
- Inhibiteurs de l'AchE
 - Bénéfice au niveau cognitif, fonctionnel, symptôme comportementaux
 - Peu d'effet sur les hallucinations et délires
 - Rivastigmine et donepezil sont les agents de premier choix
- Antipsychotique
 - Peu d'études (ouverte, sans groupe témoin)
 - Quétiapine et clozapine ont moins de d'effets extrapyramidaux
 - Efficacité controversé
 - Clozapine (6.25 – 50 mg/jour) chez patients DMP
- Memantine
 - 4 études cliniques et aucun bénéfice sur les symptômes psychiatriques

INSOMNIE

- Épidémiologie : Prévalence jusqu'à 60%
- Étiologie : insomnie primaire, syndrome moteur, jambes sans repos, apnée obstructive du sommeil, médicaments, nycturie, dépression, anxiété
- Traitement:
 - Hygiène du sommeil
 - Thérapie cognitivo-comportementale
 - Traitement des causes aggravantes
 - Hypnotique (clonazepam)
 - Mélatonine
 - Quétiapine (peu de donnée)

TROUBLE DE COMPORTEMENT DURANT SOMMEIL REM

- Épidémiologie : Prévalence entre 33 et 60 %
- Mécanisme : perte de l'atonie durant la phase de sommeil REM. La personne vit ses rêves et semble les exécuter physiquement. Les manifestations peuvent être violentes.
- Traitement :
 - Éviter les médicaments pouvant induire le trouble : ADT, ISRS, ISRN
 - Clonazepam 0,25 à 1 mg PO HS
 - Autre traitement : donepezil, gabapentine, pramipexole, levodopa, mélatonine (3 à 12 mg)
 - Rivastigmine



CONCLUSION



QUESTION ?



RÉFÉRENCES

- Aarsland, D., et al., *Depression in Parkinson disease - Epidemiology, mechanisms and management*. Nature Reviews Neurology, 2012. **8**(1): p. 35-47.
- Allyson Jones, C., et al., *Incidence and mortality of Parkinson's disease in older Canadians*. Parkinsonism & Related Disorders, 2012. **18**(4): p. 327-31.
- Aminoff, M.J., *Chapter 28. Pharmacologic Management of Parkinsonism & Other Movement Disorders*, in *Basic & Clinical Pharmacology*, 12e, B.G. Katzung, S.B. Masters, and A.J. Trevor, Editors. 2012, The McGraw-Hill Companies: New York, NY.
- Ballard, C., Z. Kahn, and A. Corbett, *Treatment of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia*. Drugs & Aging, 2011. **28**(10): p. 769-77.
- Bernal-Pacheco, O., et al., *Nonmotor manifestations in Parkinson disease*. Neurologist, 2012. **18**(1): p. 1-16.
- Cersosimo, M.G. and E.E. Benarroch, *Autonomic involvement in Parkinson's disease: pathology, pathophysiology, clinical features and possible peripheral biomarkers*. Journal of the Neurological Sciences, 2012. **313**(1-2): p. 57-63.
- Cheung, G. and J. Stapelberg, *Quetiapine for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials*. New Zealand Medical Journal, 2011. **124**(1336): p. 39-50.
- Coelho, M. and J.J. Ferreira, *Late-stage Parkinson disease*. Nature Reviews Neurology, 2012. **8**(8): p. 435-42.
- Connolly, B.S. and A.E. Lang, *Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review*. Jama, 2014. **311**(16): p. 1670-83.
- CORPORATION, A., *Monographie Duodopa*. 2014.
- Curtis, J.R. and M.M. Safford, *Management of osteoporosis among the elderly with other chronic medical conditions*. Drugs & Aging, 2012. **29**(7): p. 549-64.
- Dayalu, P. and K.L. Chou, *Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and their management*. Expert Opin Pharmacother, 2008. **9**(9): p. 1451-62.
- Fahn, S., *Chapter 66. Parkinson's Disease and Related Disorders*, in *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*, 6e, J.B. Halter, et al., Editors. 2009, The McGraw-Hill Companies: New York, NY.

RÉFÉRENCES

- Fernandez, H.H., *Updates in the medical management of Parkinson disease*. Cleve Clin J Med, 2012. **79**(1): p. 28-35.
- Grimes, D., et al., *Canadian Guidelines on Parkinson's Disease*. Canadian Journal of Neurological Sciences, 2012. **39**(4 Suppl 4): p. S1-30.
- Hallett, M., *Parkinson's disease tremor: pathophysiology*. Parkinsonism & Related Disorders, 2012. **18** Suppl 1: p. S85-6.
- Hasler, W.L., *Gastroparesis: pathogenesis, diagnosis and management*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011. **8**(8): p. 438-53.
- Heetun, Z.S. and E.M. Quigley, *Gastroparesis and Parkinson's disease: a systematic review*. Parkinsonism Relat Disord, 2012. **18**(5): p. 433-40.
- INC, G., *Monographie Ropinirole*. 2014.
- INC, M.C., *Monographie Sinemet*. 2014.
- INC, N.P.C., *Monographie Entacapone*. 2013.
- Inc, P., *Monographie Selegiline*. 2000.
- INC, U.C., *Monographie Rotigotine*. 2014.
- Lang, A.E. and C. Marras, *Initiating dopaminergic treatment in Parkinson's disease*. Lancet, 2014.
- Lim, S., S.H. Fox, and A.E. Lang, *Overview of the extranigral aspects of parkinson disease*. Archives of Neurology, 2009. **66**(2): p. 167-172.
- LIMITED, H.-L.R., *Monographie Prolopa*. 2009.
- LTD, T.P.I., *Monographie Rasagiline*. 2012.
- LTEE, B.I.C.L., *Monographie Pramipexole*. 2012.

RÉFÉRENCES

- Marras, C., et al. *Atypical antipsychotic use and parkinsonism in dementia: effects of drug, dose, and sex*. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2012. **10**(6): p. 381-9.
- Marras, C., et al. *Predictors of deterioration in health-related quality of life in Parkinson's disease: results from the DATATOP trial*. *Movement Disorders*, 2008. **23**(5): p. 653-9; quiz 776.
- Mollenhauer, B., et al. *Lewy body and parkinsonian dementia: common, but often misdiagnosed conditions*. *Dtsch Arztebl Int*, 2010. **107**(39): p. 684-91.
- Morley, J.F. and H.I. Hurtig. *Current understanding and management of Parkinson disease: five new things*. *Neurology*, 2010. **75**(18 Suppl 1): p. S9-15.
- Obeso, J.A., et al. *Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle*. *Nat Med*, 2010. **16**(6): p. 653-661.
- Olanow, C.W. and A.H.V. Schapira. *Chapter 372. Parkinson's Disease and Other Movement Disorders*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18e, D.L. Longo, et al., Editors. 2012. The McGraw-Hill Companies: New York, NY.
- Pd Med Collaborative. *Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial*. *Lancet*, 2014.
- Poewe, W., *Treatments for Parkinson disease—past achievements and current clinical needs*. *Neurology*, 2009. **72**(7 Suppl): p. S65-73.
- Robinson, K., et al. *Falling risk factors in Parkinson's disease*. *Neurorehabilitation*, 2005. **20**(3): p. 169-82.
- Salat-Foix, D., et al. *Gastrointestinal symptoms in Parkinson disease: clinical aspects and management*. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2011. **38**(4): p. 557-64.
- Sharma, A. and J.H. Sorrell. *Aripiprazole-induced parkinsonism*. *Int Clin Psychopharmacol*, 2006. **21**(2): p. 127-9.
- Singer, C., *Managing the patient with newly diagnosed Parkinson disease*. *Cleve Clin J Med*, 2012. **79** Suppl 2: p. S3-7.
- ULC, M.P., *Monographie Amantadine*. 2009.
- van den Bos, F., et al., *Parkinson's disease and osteoporosis*. *Age Ageing*, 2013. **42**(2): p. 156-62.
- van Laar, T., et al., *Effects of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease dementia: a review of clinical data*. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2011. **17**(5): p. 428-41.
- Wichmann, T., et al., *Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease*. *Movement Disorders*, 2011. **26**(6): p. 1032-41.
- Wickremaratchi, M., H.R. Morris, and I.M. Ali, *Aripiprazole associated with severe exacerbation of Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2006. **21**(9): p. 1538-9.