



**Journée
des
Jeunes Neurologues
et de la
recherche clinique**



2 & 3 février 2018

Amphithéâtre Binet, Université Paris Descartes • 45 rue des Saints-Pères, Paris

Actualités parkinsonniennes

Pr Bertrand DEGOS

**Service de Neurologie, Hôpital Avicenne (APHP-HUPSSD), Bobigny (93)
CNRS-UMR 7241/INSERM U1050, CIRB, Collège de France, UPMC, Paris**



Sujets abordés

- **Les nouveaux critères diagnostiques de la maladie de Parkinson (MP) et de la Paralyse Supranucléaire Progressive (PSP)**
- **Nouveautés thérapeutiques (1):
Agents dopaminergiques non oraux**
- **Nouveautés thérapeutiques (2):
Stimulation cérébrale profonde**

Les nouveaux critères diagnostiques de la MP et de la PSP

Maladie de Parkinson

UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria

Step 1 Diagnosis of Parkinsonian syndrome

- Bradykinesia (slowness of initiation of voluntary movement with progressive reduction in speed and amplitude of repetitive actions)
- And at least one of the following:
 - muscular rigidity
 - 4–6 Hz rest tremor
 - postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar, or proprioceptive dysfunction.

Step 2 Exclusion criteria for Parkinson's disease

- History of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features
- History of repeated head injury
- History of definite encephalitis
- Oculogyric crises
- Neuroleptic treatment at onset of symptoms
- More than one affected relative
- Sustained remission
- Strictly unilateral features after 3 years
- Supranuclear gaze palsy
- Cerebellar signs
- Early severe autonomic involvement
- Early severe dementia with disturbances of memory, language, and praxis
- Babinski sign
- Presence of cerebral tumour or communicating hydrocephalus on CT scan
- Negative response to large doses of levodopa (if malabsorption excluded)
- MPTP exposure

Step 3 Supportive prospective positive criteria for Parkinson's disease

(Three or more required for diagnosis of definite Parkinson's disease)

- Unilateral onset
- Rest tremor present
- Progressive disorder
- Persistent asymmetry affecting side of onset most
- Excellent response (70–100%) to levodopa
- Severe levodopa-induced chorea
- Levodopa response for 5 years or more
- Clinical course of 10 years or more

Hughes et al, JNNP, 1992

Maladie de Parkinson

- Critères essentiels d'inclusion: Parkinsonisme avec akinésie + Tbt de repos et/ou rigidité
- Critères d'exclusion absolus:
 - Anomalies cérébelleuses claires
 - Paralysie du regard *ou* saccades ralenties, vers le bas
 - Diagnostic de DFT ou APP
 - Signes parkinsoniens retroints aux MI ≥ 3 ans
 - Origine iatrogène
 - Pas de réponse à la Levodopa
 - Troubles sensitifs corticaux, apraxie idéomotrice ou aphasie progressive
 - Absence de dénervation dopaminergique en imagerie
 - Identification de toute condition susceptible de générer un parkinsonisme

- **Critères favorables**

- Bénéfice clair et franc du traitement DA (>30% sur UPDRS III)
- Présence de dyskinésies dopa-induites
- Tremblement de repos
- Présence d'une hyposmie ou d'une dénervation sympathique cardiaque sur la scintigraphie au MIBG

- **Drapeaux rouges (= critères défavorables)**

- Progression rapide de troubles de la marche (fauteuil roulant dans les 5 ans suivant l'apparition)
- Absence complète de progression des symptômes / signes moteurs sur ≥ 5 ans sauf si la stabilité est liée à TT
- Dysphonie / dysarthrie / dysphagie dans les 5 premières années
- Dysfonction respiratoire inspiratoire
- Dysautonomie sévère au cours des 5 premières années
- > 1 chute/an en raison d'un déséquilibre dans les 3 premières années
- Antécollis disproportionné (dystonique) / contractures de la main / pieds au cours des 10 premières années
- Absence de troubles non-moteurs malgré évolution de 5 ans
- Signes pyramidaux inexplicables
- Parkinsonisme symétrique bilatéral

Diagnostic de MP cliniquement établi: ≥ 2 critères favorables + \emptyset de drapeaux rouges

Diagnostic de MP cliniquement probable: présence de drapeaux rouges mais critères favorables

- Si 1 drapeau rouge $\rightarrow \geq 1$ critère favorable
- Si 2 drapeaux rouges $\rightarrow \geq 2$ critères favorables
- Pas plus de deux drapeaux rouges

Paralysie supranucléaire progressive

| Diagnostic categories | Inclusion criteria | Exclusion criteria | Supportive criteria |
|-----------------------|--|--|---|
| | <i>For possible and probable</i> Gradual progressive disorder with age of onset at 40 years or later | <i>For possible and probable</i> Recent history of encephalitis, alien limb syndrome, cortical sensory deficits, focal frontal and temporoparietal atrophy, hallucinations and delusions unrelated to dopaminergic therapy, cortical dementia of Alzheimer type, prominent early cerebellar symptoms or prominent dysautonomia, or evidence of other disease that could explain the clinical features | Symmetric akinesia or rigidity, proximal more than distal, abnormal neck posture especially retrocollis, poor or absent response of parkinsonism to levodopa, early dysphagia and dysarthria, early onset of cognitive impairment including >2 of apathy, impairment in abstract thought, decreased verbal fluency, utilization or imitation behavior, or frontal release signs |
| Possible | Either vertical supranuclear palsy or both slowing of vertical saccades and postural instability with falls and <1 year of disease onset | ↓ | ↓ |
| Probable | Vertical supranuclear palsy and prominent postural instability with falls within 1 st year of onset | <ul style="list-style-type: none"> - Encéphalite - Autres taupathies - AMS - Tout autre affection | <ul style="list-style-type: none"> - Symétrie - Pas/peu réponse L-Dopa - Dystonie (rétrocolis, laryngé) - Sd sous-cortico-frontal |
| Definite | All criteria of possible and probable PSP are met and histopathologic confirmation on autopsy | | |

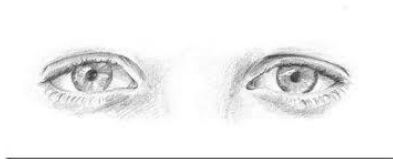
NINDS: National institute of neurological disorders, SPSP: Society of progressive supranuclear palsy, PSP: Progressive supranuclear palsy

Paralyse supranucléaire progressive

- Critères d'inclusion obligatoires:
 - Sporadique
 - Début ≥ 40 ans
 - Evolution progressive des symptômes
- Critères d'exclusion obligatoires:
 - Cliniques:
 - Prédominance de troubles de la mémoire épisodique
 - Prédominance de troubles dysautonomiques
 - Prédominance d'hallucinations visuelles / fluctuations de la vigilance
 - Début soudain / progression en marches d'escalier, avec imagerie évocatrice d'atteinte vasculaire, d'encéphalite Al/ métaboliques, ou de maladie à prion
 - Signes d'atteinte du motoneurone
 - ATCD d'encéphalite
 - Symptômes cérébelleux
 - Cause identifiable d'instabilité posturale
 - D'imagerie:
 - Leucoencéphalopathie sévère
 - Anomalies structurelles notoires
- Critères d'exclusion contexte-dépendants:
 - Résultats d'imagerie (CADASIL, angiopathie amyloïde, prion)
 - Résultats de laboratoire (Wilson, Niemann Pick C, etc...)
 - Résultats de génétique confirmés (MAPT, LRRK2/Parkin, autres mimant PSP)

Functional Domain

| Levels of Certainty | Ocular Motor Dysfunction | Postural Instability | Akinesia | Cognitive Dysfunction |
|----------------------|---|---|--|---|
| Level 1 (sévère) | O1: Vertical supranuclear gaze palsy | P1: Repeated unprovoked falls within 3 years | A1: Progressive gait freezing within 3 years | C1: Speech/language disorder, i.e., nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia or progressive apraxia of speech |
| Level 2 (modérée) | O2: Slow velocity of vertical saccades | P2: Tendency to fall on the pull-test within 3 years | A2: Parkinsonism, akinetic-rigid, predominantly axial, and levodopa resistant | C2: Frontal cognitive/behavioral presentation |
| Level 3 (légère) | O3: Frequent macro square wave jerks or "eyelid opening apraxia" | P3: More than two steps backward on the pull-test within 3 years | A3: Parkinsonism, with tremor and/or asymmetric and/or levodopa responsive | C3: Corticobasal syndrome |



| Diagnostic Certainty | Definition | Combinations | Predominance Type | Abbreviation |
|----------------------|--|--|--|---------------|
| Definite PSP | Gold standard defining the disease entity | Neuropathological diagnosis | Any clinical presentation | def. PSP |
| Probable PSP | Highly specific, but not very sensitive for PSP <i>Suitable for therapeutic and biological studies</i> | (O1 or O2) + (P1 or P2) | PSP with Richardson's syndrome | prob. PSP-RS |
| | | (O1 or O2) + A1 | PSP with progressive gait freezing | prob. PSP-PGF |
| | | (O1 or O2) + (A2 or A3) | PSP with predominant parkinsonism | prob. PSP-P |
| | | (O1 or O2) + C2 | PSP with predominant frontal presentation | prob. PSP-F |
| Possible PSP | Substantially more sensitive, but less specific for PSP <i>Suitable for descriptive epidemiological studies and clinical care</i> | O1 | PSP with predominant ocular motor dysfunction | poss. PSP-OM |
| | | O2 + P3 | PSP with Richardson's syndrome | poss. PSP-RS |
| | | A1 | PSP with progressive gait freezing | poss. PSP-PGF |
| | | (O1 or O2) + C1 | PSP with predominant speech/language disorder ^a | poss. PSP-SL |
| | | (O1 or O2) + C3 | PSP with predominant CBS ^a | poss. PSP-CBS |
| Suggestive of PSP | Suggestive of PSP, but not passing the threshold for possible or probable PSP <i>Suitable for early identification</i> | O2 or O3 | PSP with predominant ocular motor dysfunction | s.o. PSP-OM |
| | | P1 or P2 | PSP with predominant postural instability | s.o. PSP-PI |
| | | O3 + (P2 or P3) | PSP with Richardson's syndrome | s.o. PSP-RS |
| | | (A2 or A3) + (O3, P1, P2, C1, C2, CC1, CC2, CC3, or CC4) | PSP with predominant parkinsonism | s.o. PSP-P |
| | | C1 | PSP with predominant speech/language disorder | s.o. PSP-SL |
| | | C2 + (O3 or P3) | PSP with predominant frontal presentation | s.o. PSP-F |
| | | C3 | PSP with predominant CBS | s.o. PSP-CBS |

PSP-PGF: progressive gait freezing
PSP-P: parkinsonism
PSP-F: frontal presentation
PSP-OM: oculomotrice
PSP-SL: speech/language
PSP-CBS: corticobasal syndrome
PSP-PI: postural instability

**Nouveautés thérapeutiques (1):
Agents dopaminergiques non oraux**

Traitements à base de Levodopa

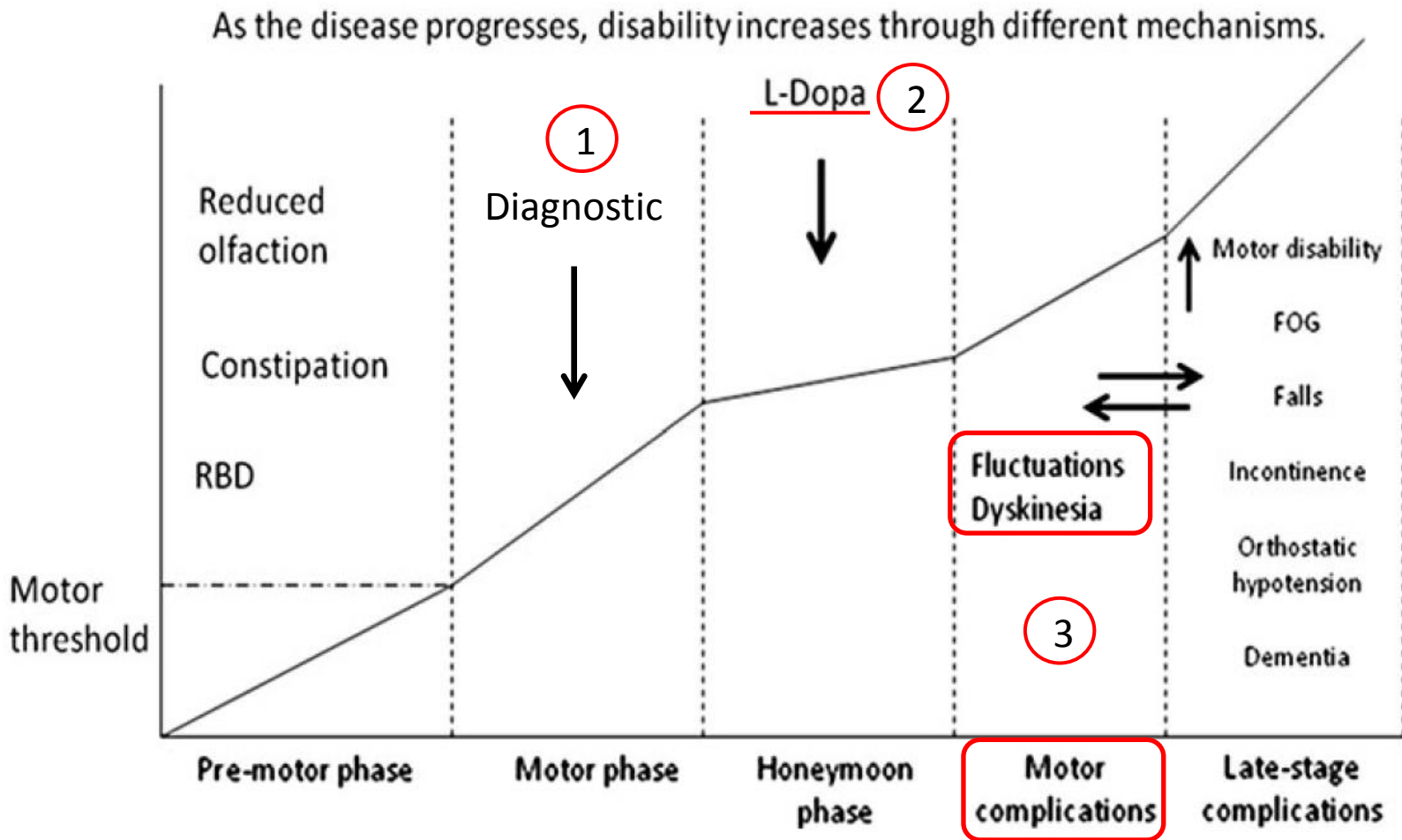
- Infusion intrajéjunale **TriGel®** (LD-CD + entacapone): *Senek et al., Mov Dis, 2017*
 - Étude randomisée sur 48h avec 11 patients recevant LECIG-LCIG ou LCIG-LECIG (dose LECIG=80%LCIG)
 - Pas de \neq taux sanguin Levodopa ni signes moteurs
- **LD-CD sous-cutanée à la pompe (ND0612):** plusieurs études
 - \searrow des périodes de OFF et des DSK invalidantes (vs placebo); bonne tolérance
 - 2 études en cours de phase 2 évaluant: (clinicaltrials.gov)
 - L'efficacité, l'innocuité, la tolérance et la pharmacocinétique de deux dosages sur 4 sem
 - L'innocuité et la tolérance à long terme sur une période de 12 mois
- **Levodopa inhalée (CVT-301):** (clinicaltrials.gov)
 - Phase 3, randomisée, multicentrique, contrôlée contre placebo, double aveugle (~351 sujets); 2 dosages sur 3 mois
 - évaluer efficacité et tolérance dans le ttt des périodes de OFF réfractaires et prévisibles
 - \nearrow LD sang avec \searrow UPDRS moteur III en 10' et jusqu'à 60'; bonne tolérance

Traitements sans Levodopa

- **Apomorphine en pompe-patch (ND0701; 25mg/mL)**
 - Poster au MDS de Vancouver: étude pilote phase 1, randomisée, vs apomorphine (10mg/mL); 18 sujets sains
 - PK et biodisponibilité identique avec volume réduit
- **Apomorphine inhalée (VR040):**
 - 1 étude de phase 2, 24 patients, 3 dosages et placebo (efficace et rapide, tolérance+)
(Grosset et al, Eur J Neurol, 2013)
 - 1 étude de phase 2, 47 patients, dosage le plus élevé, randomisée et contrôlée (efficacité et tolérance): absorption rapide (qqes min) avec \searrow OFF en \sim 10' et bonne tolérance
(Grosset et al, Acta Neurol Scand, 2013)
- **Apomorphine sublinguale (APL-130277):** Hauser et al, Mov Dis, 2016
 - Phase 2, en ouvert
 - 15/19 patients en ON en $<$ 30' et 6 en $<$ 15'; effet pdt \sim 50'

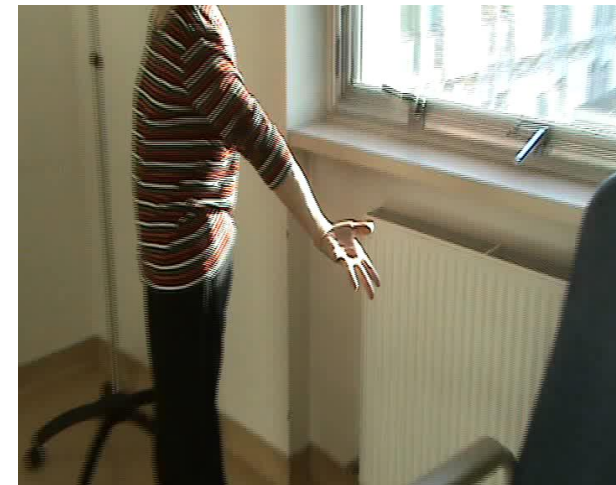
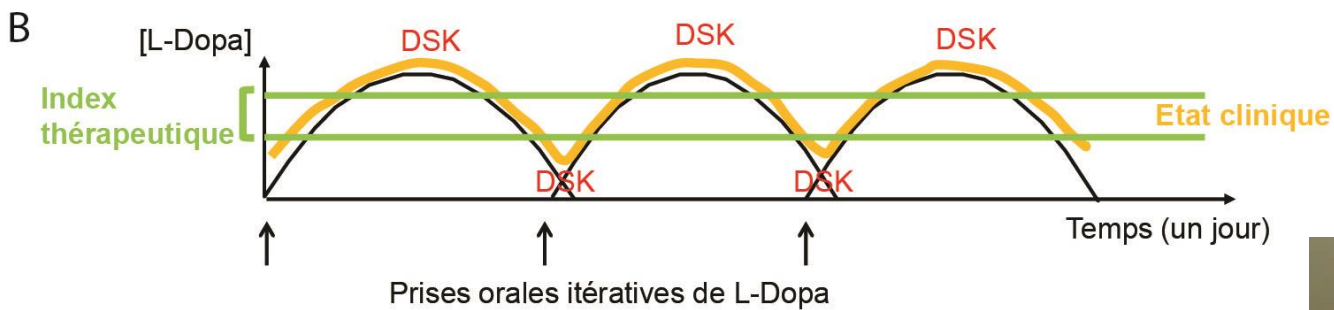
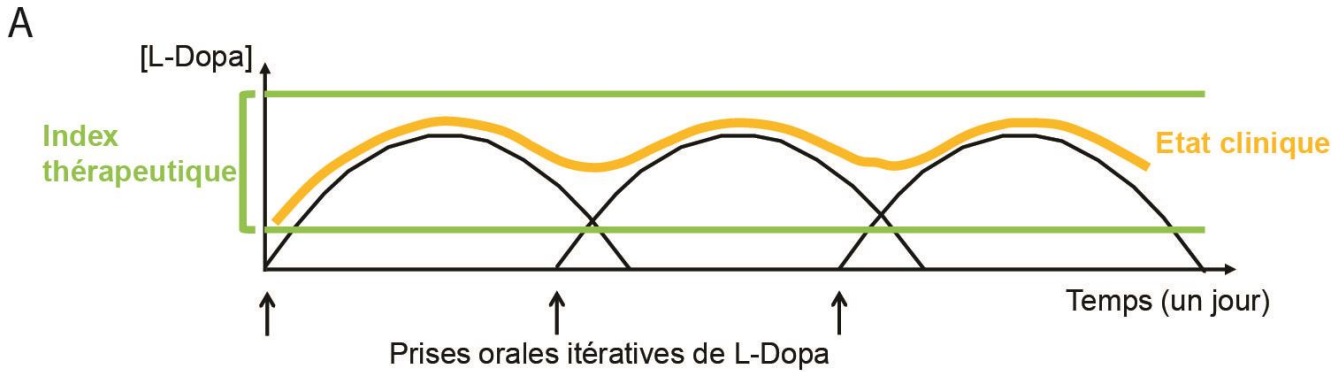
Nouveautés thérapeutiques (2): Stimulation cérébrale profonde

Complication motrices Dopa-induites



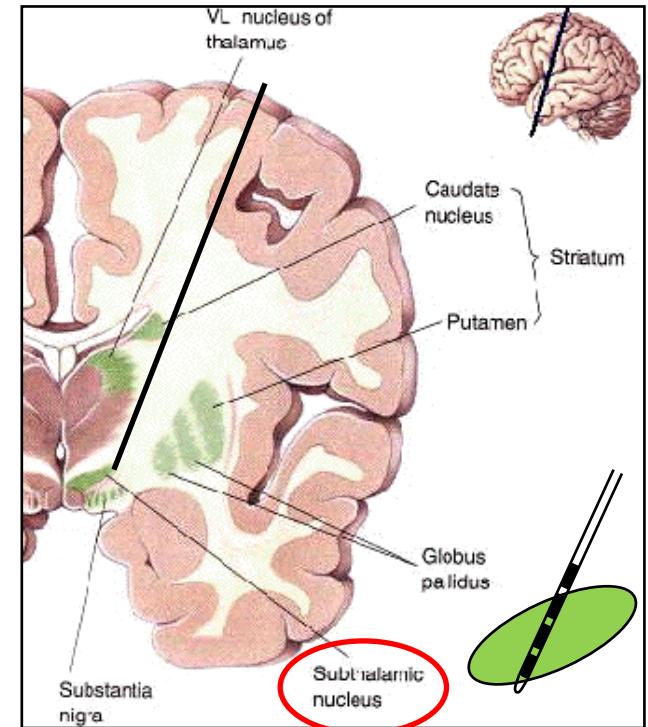
**Complications motrices dopa-induites: 50% des patients à 5 ans
90% à 9 ans**

Fluctuations motrices DOPA-induites

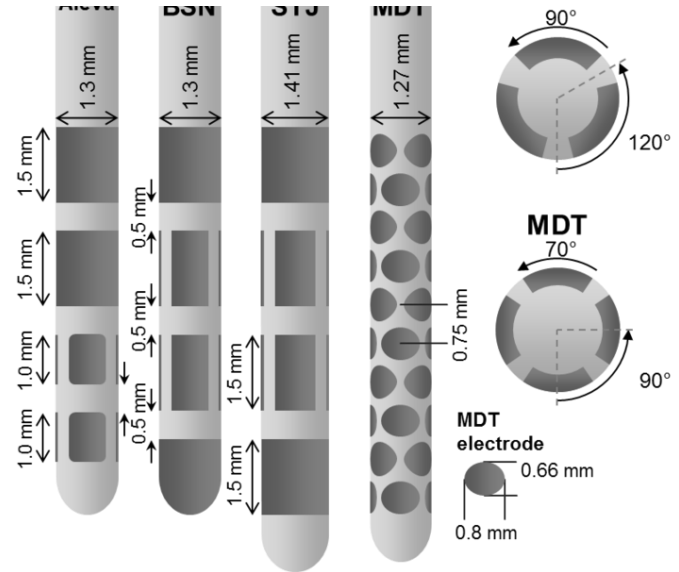
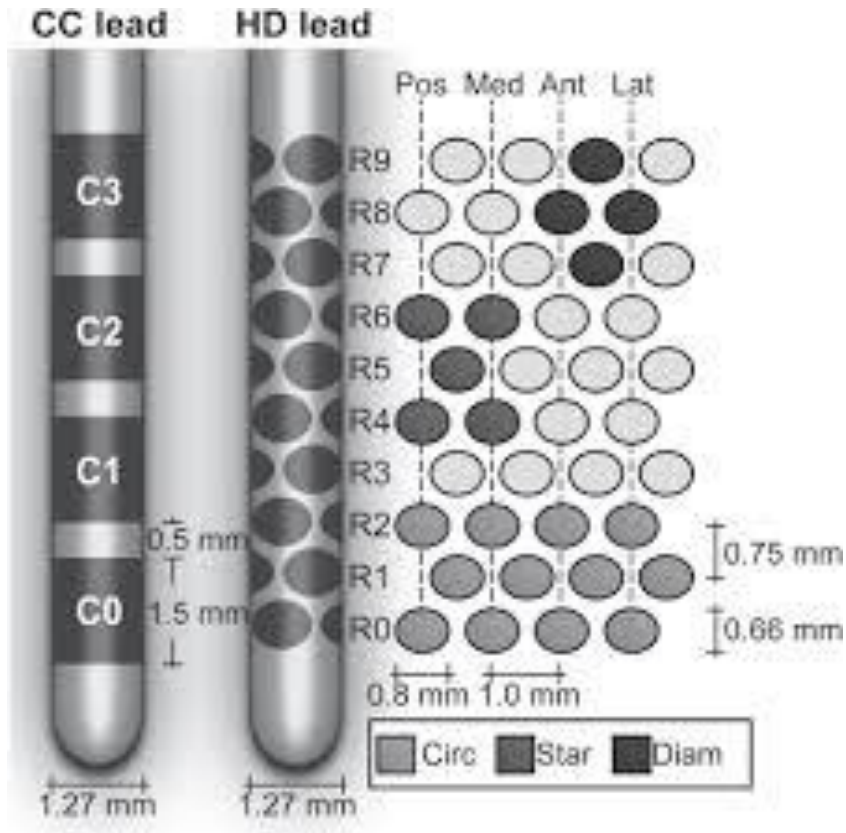


Stimulation cérébrale profonde

- Stimulation électrique du noyau subthalamique
- Symptomatique mais pas étiologique
- Bénéfice:
 - Améliorer l'akinésie, la rigidité et le tremblement
 - ↘ doses de L Dopa de ~ 2/3
 - ↘ complications motrices Dopa-induites
- Effets indésirables
 - Aigus:
 - Saignement per-opératoire (2% des patients avec séquelles)
 - Infection du matériel implanté (2% des patients)
 - Confusion post-opératoire
 - Troubles comportementaux (origine multifactorielle)
 - **Chroniques: 8% (stimulation-induits)**
 - Instabilité
 - Prise de poids
 - +/- troubles cognitifs
 - Blépharospasme



SCP focale



| Model | Span | |
|---------------|---------|--|
| BSC 2201 | 15.5 mm | |
| MDT 3389 | 7.5 mm | |
| MDT 3387 | 10.5 mm | |
| STJ 6146-6149 | 9.0 mm | |
| STJ 6142-6145 | 12.0 mm | |

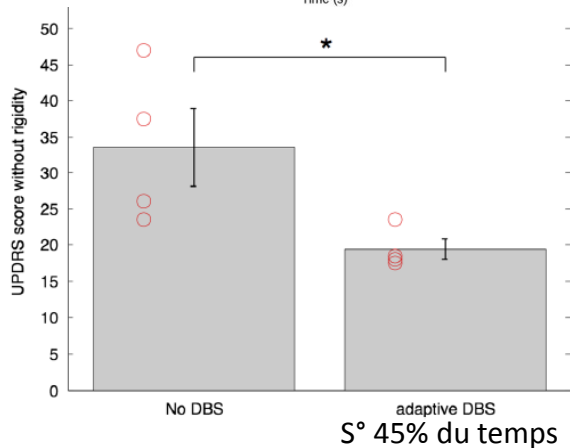
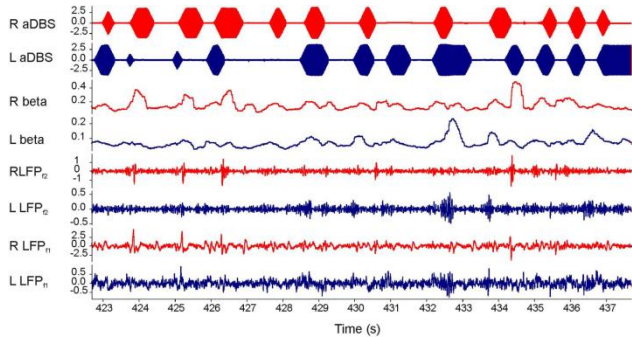
Reference: St. Jude DBS Brochure 2010, St. Jude DBS Product Catalogue 2011, Medtronic DBS 3387/3389 Lead Kit Manual, Boston Scientific Vercise Cartesia Directional Lead Directions for Use

Buts:

- Stimulation plus focale et précise des régions souhaitées du subthalamus
- Moins d'effets indésirables par activation non souhaitée de structures ou fibres nerveuses adjacentes

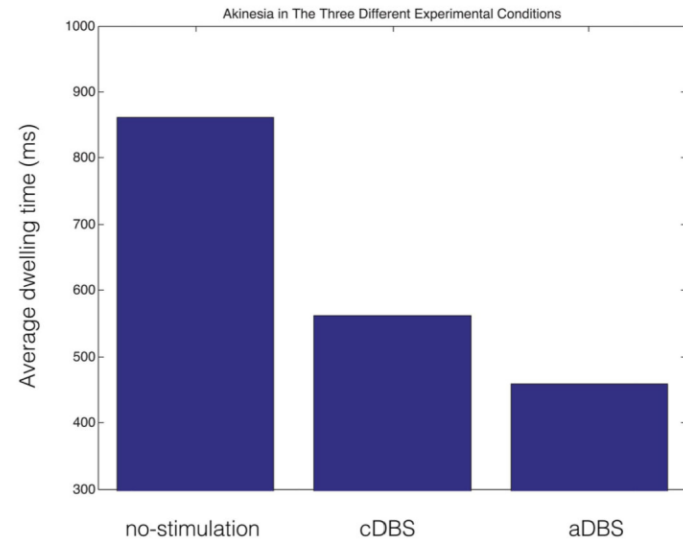
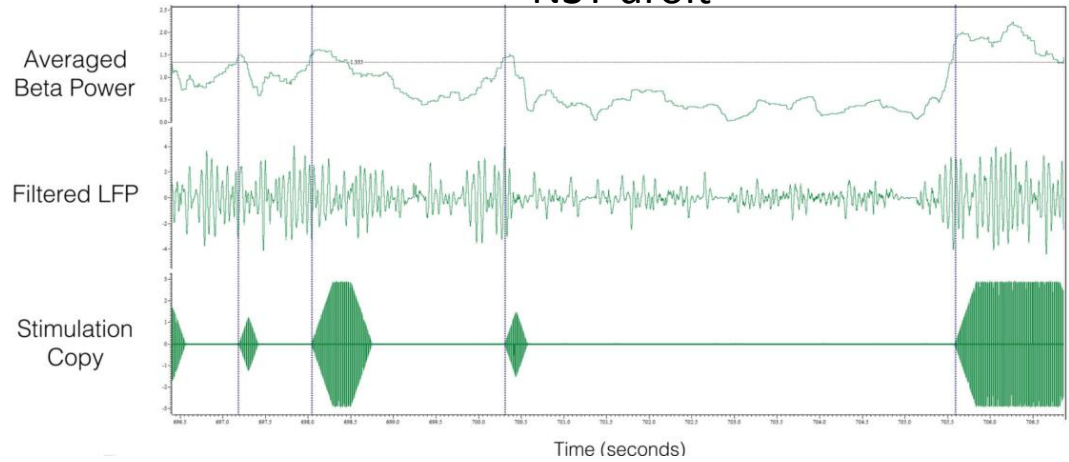
SCP adaptative

Activité beta excessive pathologique dans la maladie de Parkinson
 → Activation de la stimulation si hyper-beta



Little, JNNP, 2016

NST droit



Pina-Fuentes, Mov Dis, 2017

Conclusion

- Nouveaux critères diagnostiques pour:
 - Améliorer leur spécificité et sensibilité
 - Meilleure catégorisation en sous type, intérêt pour:
 - Evaluation du pronostic
 - Etudes thérapeutiques/épidémiologiques
 - Développement de nouveaux outils diagnostiques (bio/imagerie)
- Traitements non oraux:
 - Dopaminergiques: Lutter contre les OFF aigus et appliquer stimulation continue
 - Affiner la technique de SCP :
 - Economie d'énergie: Stimulation activité cérébrale dépendante
 - Focalisation de la stimulation
 - Réduire les effets indésirables par activation de structures adjacentes