



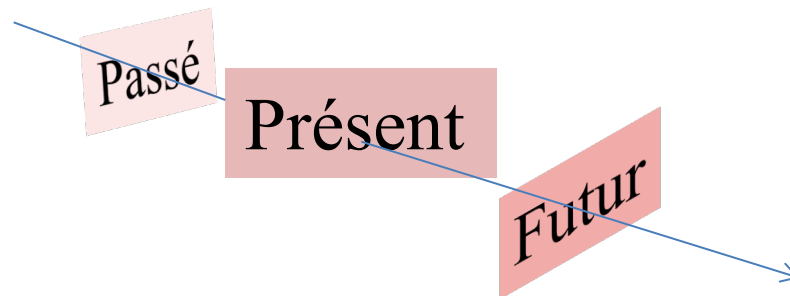
L'essentiel du Parkinson... en dix questions.

Dr T Piette
Neurologie Humani (Vesale)
Mouvements Anormaux
Centre Interdisciplinaire du Parkinson (Projet pilote SPF Santé)
Neurologue référent Chirurgie Mouvements Anormaux

Dix questions ...

1. Le Parkinson est-il un réel problème de santé publique?
2. Quels sont les critères diagnostiques actuellement recommandés?
3. Maladie de Parkinson ou syndromes parkinsoniens ?
4. Quelle est la procédure diagnostique?
5. Recherche de biomarqueurs ?
6. La maladie de Parkinson est-elle uniquement d'expression motrice ?
7. Qu'avons-nous appris ?
8. Quelle est la procédure thérapeutique actuelle ?
9. Quelles sont les perspectives thérapeutiques?
10. Existe-t-il une phase prémotrice ? Existe-t-il un moyen de prévention ?

Q?



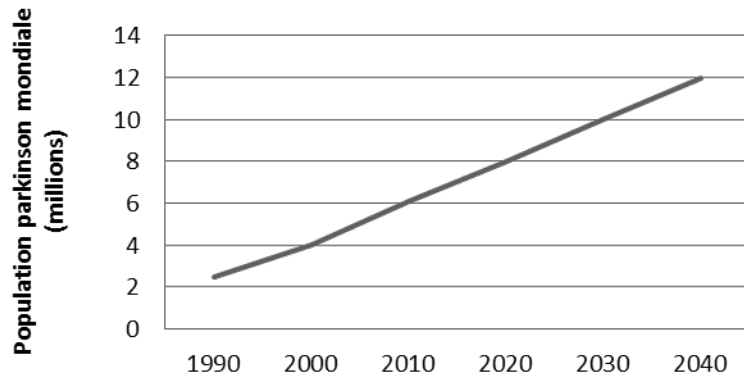
Le Parkinson est-il un réel problème de santé publique?



*Cela peut aider parfois de retourner la question:
pourquoi cette maladie ne vous toucherait pas vous ?*

« Pandémie » annoncée

Deuxième cause de handicap moteur dans une population âgée après AVCs



- Estimation mondiale du nombre de patients parkinsoniens en 2016 était de 6.1 millions contre 2.5 millions en 1990.
- Cette pathologie en augmentation constante et rapide (la plus significative dans le pool des syndromes neurodégénératifs) incriminant pour 74 % l'âge mais également les facteurs environnementaux (pesticides et métaux lourds, solvants) et la réduction du tabagisme.
- Ces données projetées à 20 ans évoqueraient le chiffre de 12 millions (17 millions pour les évaluations les plus pessimistes) de patients en 2040.

± 33.000 patients en Belgique (plus de 70.000 patients en 2040 ?)

Début à l'âge moyen de 54 ans (10 % des patients ont moins de 40 ans à l'annonce du diagnostic); la durée d'évolution et donc la prise en charge individuelle excéderait 20 ans ...

Maladie de Parkinson idiopathique

Quels sont les critères diagnostiques actuellement recommandés?



J'avoue que j'ai eu un diagnostic très différent sur medecin.com.

Première étape : Diagnostic positif initial

Critères MDS (2015)

- Bradykinésie (lenteur du mouvement et réduction de la vitesse ou de l'amplitude ou hésitations ou enrayages)
- Plus tremblement de repos
et/ou rigidité

[MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease.](#)

Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G.

Mov Disord. 2015 Oct;30(12):1591-601

Bradykinésie

- ralentissement à l'exécution d'un mouvement et décrétement de la vitesse, associée potentiellement à une réduction d'amplitude et à un défaut d'initiation; enrayage cinétique possible.
- *Ressenti* : fatigue, engourdissement, lenteur dans l'exécution des tâches...
- Tous les mouvements ne sont pas affectés à l'identique (gestuelle fine, mouvements semi-automatiques, ...)
- *Exemples* : écriture (micrographie), perte du ballant spontané, ...

Catherine Metzger
Je suis venue me promener 13 Octobre 1889
Je suis venue me promener à Paris
Je suis venue me promener à Paris
Je suis venue me promener à Paris

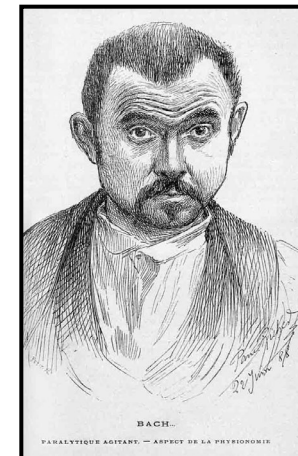
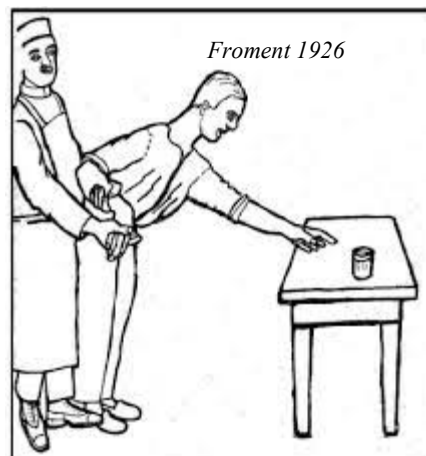
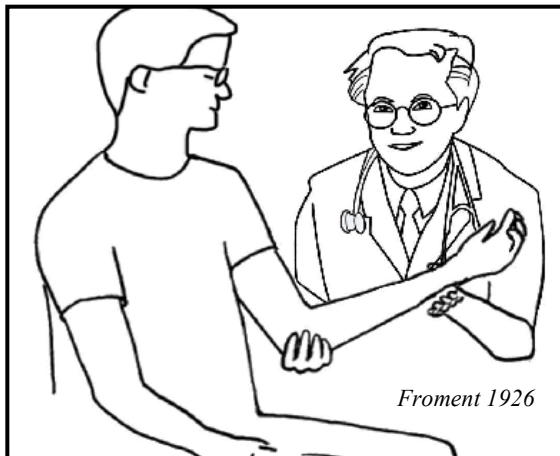
Charcot lors d'une *Leçon sur les maladies du système nerveux*, faite à la Salpêtrière (1879)



Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière 1892

Rigidité

- Tension excessive des muscles
- *Ressenti* : raideur et douleurs possibles
- Concerne tous les muscles du corps, dominante sur les fléchisseurs
- *Exemples* : troubles de la posture, hypomimie



Tremblement

- Tremblement typiquement de repos, lent et régulier affectant le membre supérieur en région distale (doigt, main...) s'arrêtant lors de l'initiation du mouvement.
- Confusion possible avec d'autres tremblements (composante posturale, de fréquence parfois rapide...)
- Éléments d'orientation : asymétrie, membre inférieur ou mâchoire.
- Présent dans 65 % des cas



Deuxième étape: diagnostic différentiel

Critères d'exclusion absolus : la présence d'un critère exclu la maladie de Parkinson idiopathique

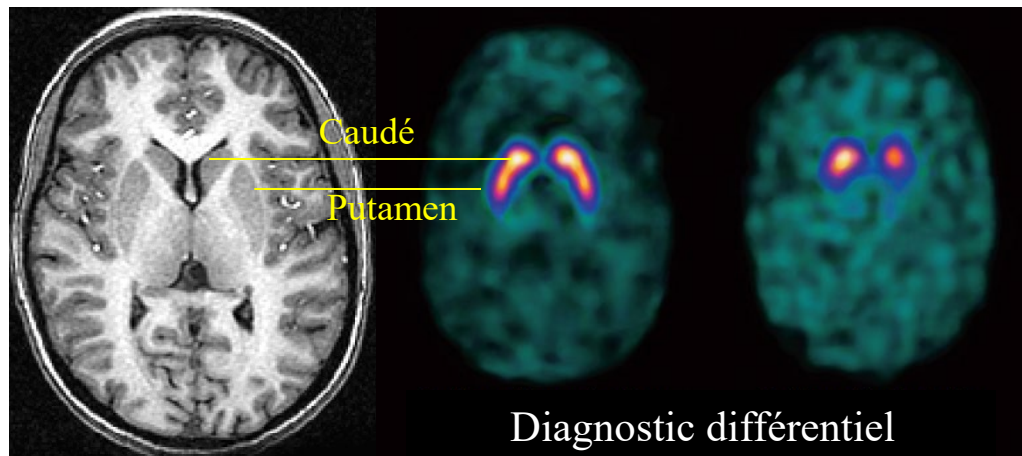
1. Anomalie cérébelleuse non équivoque
2. Paralysie supranucléaire du regard vertical vers le bas ou ralentissement sélectif des saccades vers le bas
3. Diagnostic de démence fronto-temporale, variante comportementale ou aphasia primaire progressive probable en 5 ans d'évolution
4. Éléments parkinsoniens restreints aux membres inférieurs pendant plus de trois ans
5. Traitement avec un agent bloqueur dopaminergique pendant une période de temps compatible avec étiologie iatrogène
6. Absence de réponse observable à de hautes doses de lévodopa malgré une sévérité au moins modérée de la maladie
7. Présence d'une perte de sensibilité corticale non équivoque, d'apraxie idéomotrice claire d'un membre ou d'aphasia progressive
8. Imagerie fonctionnelle du système dopaminergique présynaptique normale (**DaT Scan**)
9. Documentation d'une condition alternative connue pour produire du parkinsonisme et reliée de façon plausible aux symptômes ou opinion d'expert évaluant le patient et croyant qu'un diagnostic alternatif est plus probable

Drapeaux rouges

1. Progression rapide des troubles de la marche exigeant l'utilisation régulière d'une chaise roulante en 5 ans d'évolution
2. Absence complète de progression des symptômes et signes moteurs en 5 ans à moins d'un ajustement du traitement
3. Dysfonction bulbaire précoce : dysphonie, dysarthrie sévère, dysphagie importante en 5 ans d'évolution
4. Signes de dysfonction respiratoire inspiratoire: stridor inspiratoire diurne ou nocturne ou soupirs inspiratoires fréquents
5. Dysautonomie sévère en 5 ans incluant hypotension orthostatique ou rétention urinaire sévère ou incontinence urinaire en 5 ans d'évolution
6. Chutes répétées (> 1 par an) en raison de troubles de l'équilibre en 3 ans d'évolution
7. Antéocollis disproportionné(dystonique) ou contractures de la main ou du pieds en 10 ans d'évolution
8. Absence d'élément non moteur habituel après 5 ans (troubles du sommeil, dysfonction autonome, hyposmie, psy)
9. Signes pyramidaux non expliqués
10. Parkinsonisme bilatéral et symétrique

DaT Scan (traceur: ioflupane ^{123}I)

Analogue de la cocaïne qui se fixe avec une forte affinité sur les transporteurs dopaminergiques présynaptiques (analyse semi-quantitative)



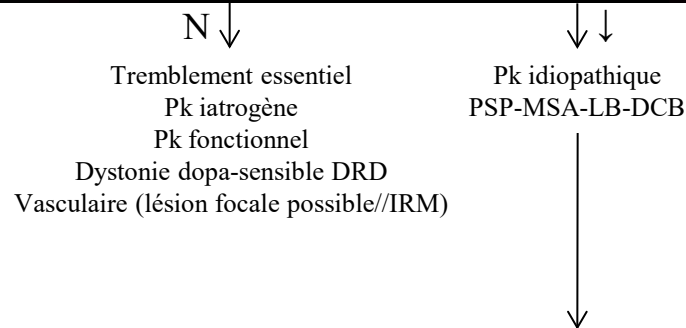
Movement Disorders
Vol. 15, No. 3, 2000, pp. 503-510
© 2000 Movement Disorder Society

Accurate Differentiation of Parkinsonism and Essential Tremor
Using Visual Assessment of [^{123}I]-FP-CIT SPECT Imaging:
The [^{123}I]-FP-CIT Study Group

Writing Committee: Hani T. S. Benamer, MRCP (UK), Jim Patterson, PhD,
Donald G. Grosset, BSc, MD, FRCP

Institute of Neurological Sciences, Glasgow, U.K.

Sensibilité : 95 %
Spécificité : 93 %



Interaction sertraline, amphétamine, cocaïne, bupropion...

- Diminution précoce de la fixation
- La fixation striatale est corrélée à la sévérité de la maladie (UPDRS-III), à la durée de la maladie, au degré de bradykinésie.
- Spécificité/sensibilité 40% dans la phase prodromale (significativement anormale 4 ans avant « conversion » motrice) ?

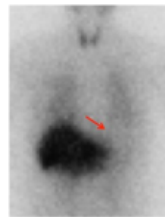
Troisième étape

Diagnostic supportif confirmé

Critères supportant le diagnostic

1. Réponse claire et sans équivoque à la thérapie dopaminergique
2. Présence de dyskinésies dopa-induite
3. Tremblement de repos d'un membre documenté par l'examen clinique (passé ou actuel)
4. Présence d'anosmie
ou de dénervation des fibres sympathiques cardiaques (scintigraphie myocardique MIBG)

Scintigraphie myocardique MIBG



Déficit de la fonction adrénergique caractéristique de la maladie de Parkinson idiopathique

... et démence à corps de Lewy



Normale PSP, MSA, DCB, VaPark, iatrogène, psychogène (DA, DFT, TE)

Sensibilité 88% (71 à 100%), spécificité 85 (50 à 100)%

[\(123\)I-Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in Lewy Body-Related Disorders: A Literature Review](#) Chung EJ, Kim SJ *J Mov Disord.* 2013 May; 8(2):55-66.

[The utility of the combination of a SPECT study with \[¹²³I\]-FP-CIT of dopamine transporters and \[¹²³I\]-MIBG myocardial scintigraphy in differentiating Parkinson disease from other degenerative parkinsonian syndromes](#) Naoto Uyama et al *Nucl Med Commun.* 2017 Jun; 38(6): 487-492.

[Role of Neuroimaging on Differentiation of Parkinson's Disease and Its Related Diseases.](#) Ogawa T, Fujii S, Kuya K, Kitao SI, Shinohara Y, Ishibashi M, Taniabe Y, Ogawa T, et al. *Yonago Acta Med.* 2018 Sep 26;61(3):145-155.

Mascalchi M, Vella A, Cernolo R. Movement disorders: role of imaging in diagnosis. *J Magn Reson Imaging.* 2012;35:239-56.

Lee PH, Kim JS, Shin DH, Yoon SN, Huh K. Cardiac 123I-MIBG scintigraphy in patients with drug induced parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:372-374.

[MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease.](#)

Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. *Mov Disord.* 2015 Oct;30(12):1591-601

Exactitude du diagnostic clinique :
82.7 % experts en mouvements anormaux
73.8% non experts

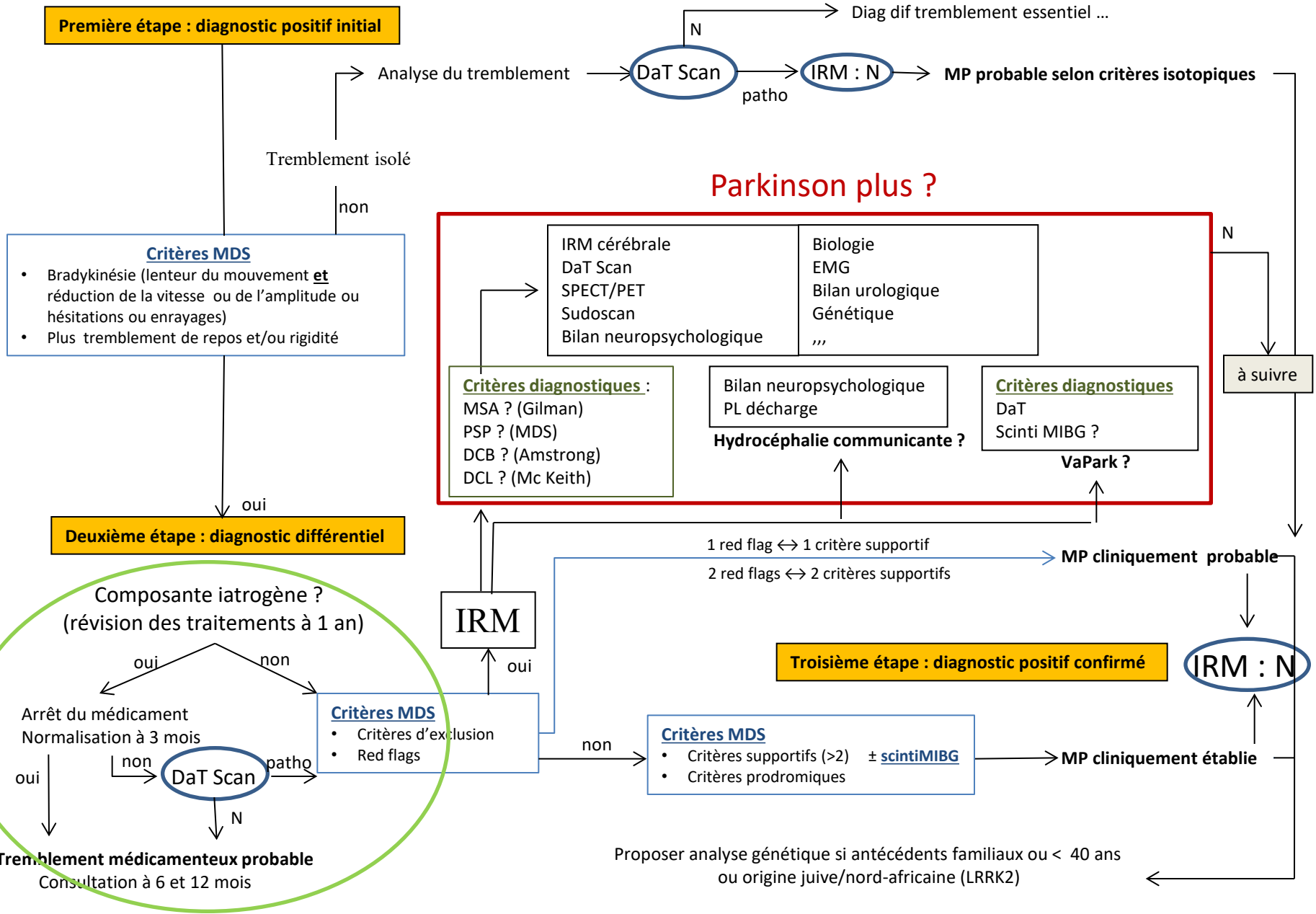
Rectification d'un diagnostic erroné : 4 à 14 ans

[Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis.](#)
Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Rizzo G, et al. Neurology.
2016 Feb 9;86(6):566-76.

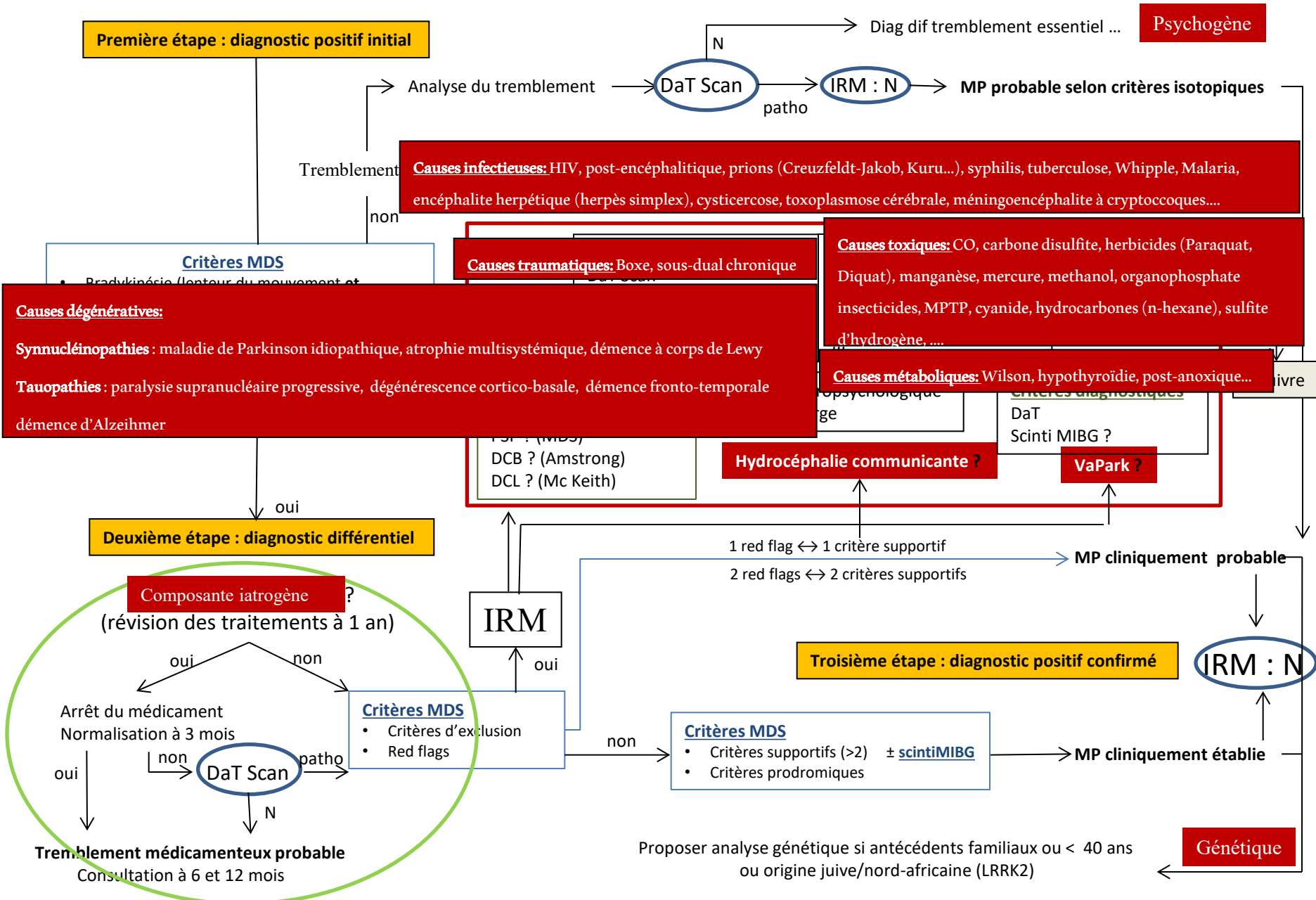
Maladie de Parkinson ou syndromes parkinsoniens ?



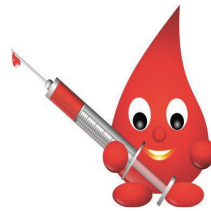
Procédure diagnostique Parkinson



Procédure diagnostique Parkinson



Procédure diagnostique Biomarqueurs ?



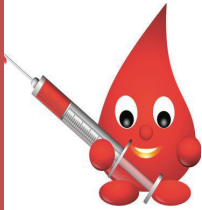
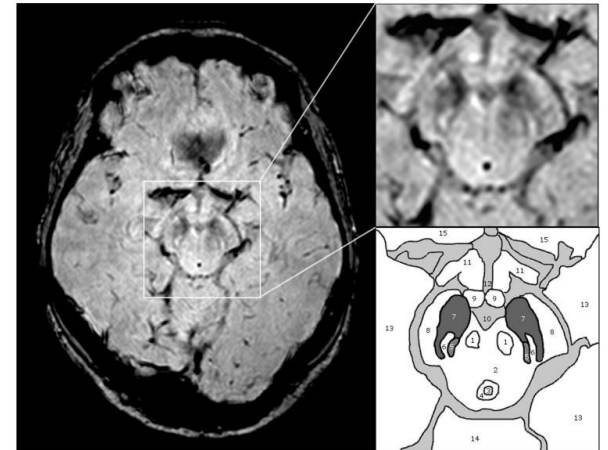
“A biomarker is defined by the National Institutes of Health as “a characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacological responses to a therapeutic intervention.”

[Merging Clinical and Imaging Biomarkers to Tackle Parkinson's Disease](#)

[Marina Picillo MD, PhD Paolo Barone MD, PhD Maria Teresa Pellecchia MD, PhD Movement Disorders Clinical Practice Volume 4, Issue 5](#)

IRM (T3-SWI)et Parkinson idiopathique

- Swallow tail sign (dorsolateral nigral hyperintensity sign DNH)
- Perte de l'hyperintensité correspondant au nigrosome 1 (dépôts de fer ?)
- Sensibilité 79 à 100% - Spécificité 85 à 100%



Génétique
Alphasynucléine
(Sg, LCR, biopsie cutanée/colique)

La maladie de Parkinson est-elle
uniquement d'expression motrice ?



Signes non moteurs

P
S
Y

tr dépressif majeur 17%
symptômes dépressifs 22-40%
troubles anxieux 24-75%
attaque de panique 3-18%
anhédonie

tr du contrôle pulsionnel 3-42%

rhinorrhée

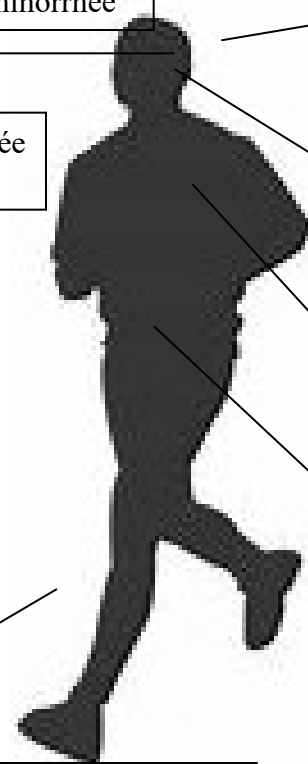
Dyspnée
40%

Déficit attentionnel
déficit cognitif 80% (long terme)

hallucinations 16-75%
confusion, psychose 50%

tr vision 78%, diplopie 21%
hyposmie 90%, ageusie

N
P
S
Y



S
O
M
M
E
I
L

apathie 16-42%,
fatigue 56-67%
hypersomnie diurne 16-51%

dyssomnie 98%

tr du comportement en sommeil
paradoxal (rêves animés) 46-60%

Jambes sans repos, mouvements
périodiques 20-49%
Akathisie 54-67% (fluct)

douleurs/paresthésies 30-85%

perte pondérale

Xerophthalmie, xerostomie, hypersialorrhée 78%,
dysphagie, reflux G-O 26%
Gastroparésie 66%
constipation 94%

tr vésico-sphinctériens (nycturie 80%, urgences
60%, incontinence 43%, pollakiurie)
tr sexuels 61-78% (libido 50-88%, fct érectile 53%,
lubrification vaginale/orgasme 75% ...)

hypotension orthostatique ou post-prandiale 60%

Tr vasomoteurs (peau froide/cyanosée, œdème)

Hyperséborrhée, hyperhidrose 64-87%
thermorégulation

A
U
T
O
N
O
M
E

[Lancet Neurol.](#) 2006 Mar;5(3):235-45. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Chauduri et al .

[Mov Disord.](#) 2009 Jul 30;24(10):1461-7. doi: 10.1002/mds.22571. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease

[Oxford Press.](#) 2009 Non-motor symptoms of Parkinson's disease.: Ed Chauduri, Tolosa, Schapira, Poewe .

Approche pluridisciplinaire

Psychologie/psychiatre

tr dépressif majeur 17%
 symptômes dépressifs
 troubles anxieux
 attentionnelles 18%

Pneumologue

rhinorrhée

Neuropsychologue

attentionnel
 (long terme)
 hallucinations
 confusion, psychose 50%

N
P
S
Y

tr du contrôle pulsionnel 3-42%

tr vision 78%, diplopie 21%
 hyposmie 90%, ageusie

Pk nurse

Laboratoire de sommeil

apathie 16-42%,
 fatigue 56-67%
 hypersomnie diurne

Xerophthalmie, xerostomie, hypersialorrhée 78%,
 dysphagie, reflux G-O 26%
 Gastroparésie 66%
 constipation

A
U
T
O
N
O
M
E

Kiné/ergo/logo

**Urologue
Sexologue
Cardiologue
Gastro-entérologue**

tr vésicaire
 60%,
 tr sexuel
 lubrification 53%,
 hypotension 50%

Jambes sans repos, mouvements
 périodiques 20-49%
 Akathisie 54-67% (fluct)

Diététique

Tr vasomoteurs (peau froide)
 Hyperséborrhée, hyperhidrose 64-87%
 thermorégulation

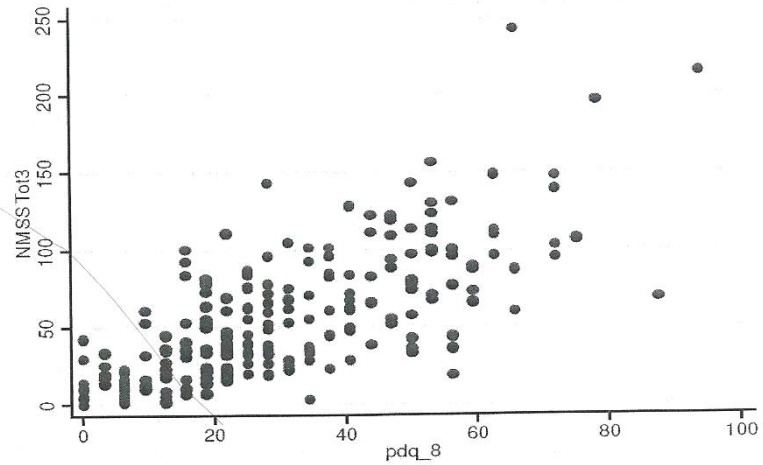
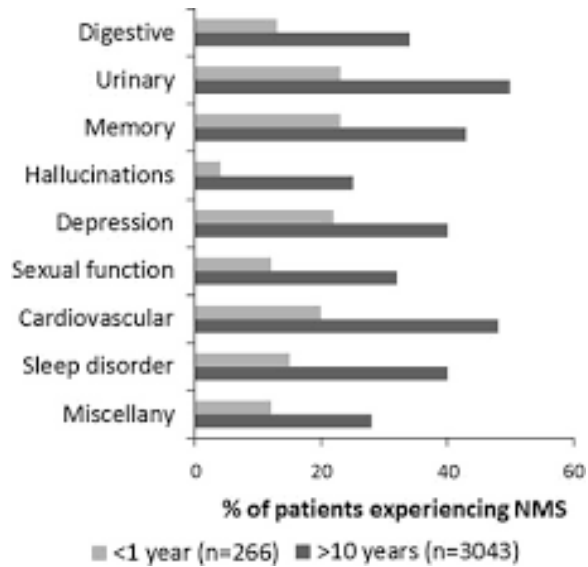
douleurs/paresthésies 30-85%

Service social

Signes non moteurs

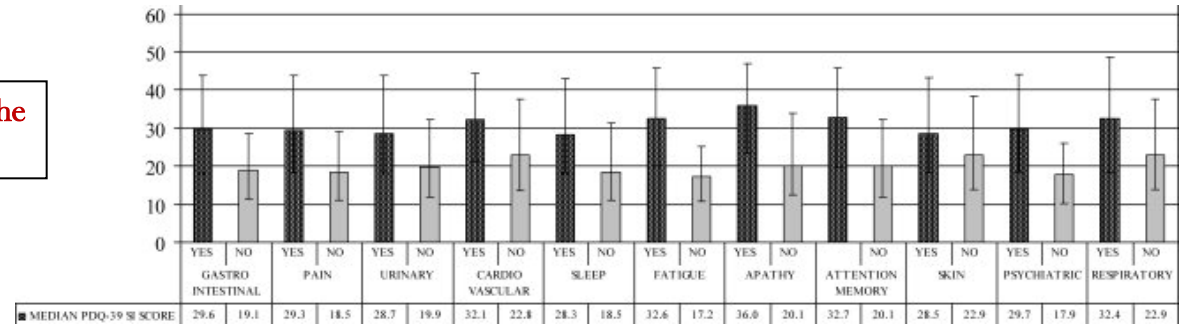
Prévalence selon études : 14 à 80 %

Corrélation avec durée d'évolution

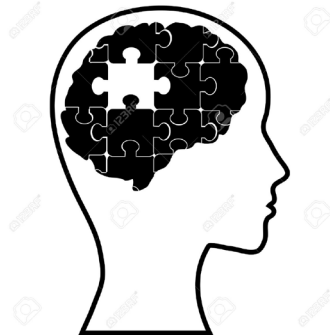


Impact QoL

Impact ++ aidant proche (stades avancés)



Qu'avons-nous appris ?



James Parkinson

Londres Friedrich Lewy

Allemagne Konstantin Tretiakoff

Russie

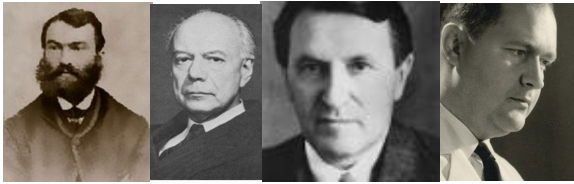
André Barbeau

Montréal

Malhon R DeLong
USA

MH Polymeropoulos
Grèce

Heiko Braak
Allemagne

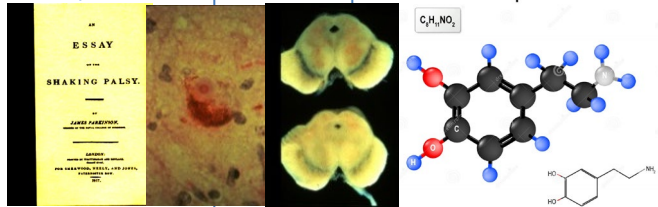


1817 1912 1919 1960

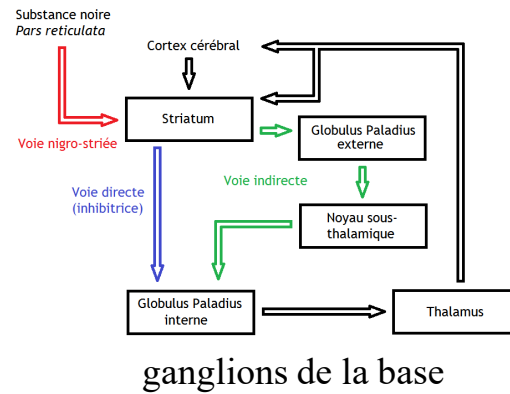
1986

1997

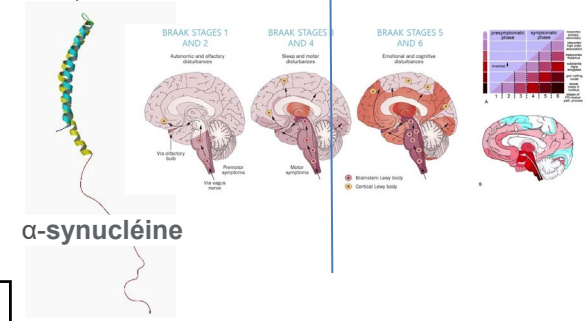
2004



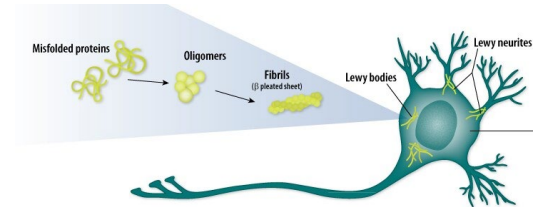
corps de Lewy
lésion du locus niger
déficit en dopamine



ganglions de la base



α -synucléine



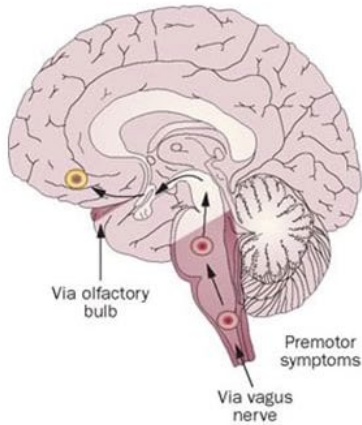
[Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex.](#)Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. *Annu Rev Neurosci.* 1986;9:357-81.

[Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease.](#)Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL. *Science.* 1997 Jun 27;276(5321):2045-7.

[Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology.](#) Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. *Cell Tissue Res.* 2004 Oct;318(1):121-34.

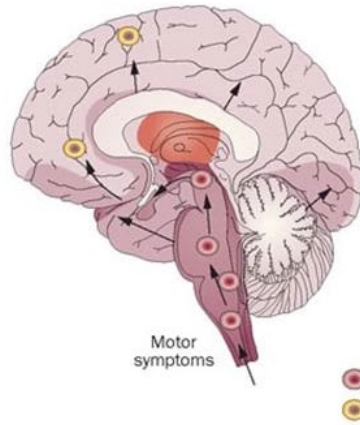
BRAAK STAGES 1 AND 2

Autonomic and olfactory disturbances



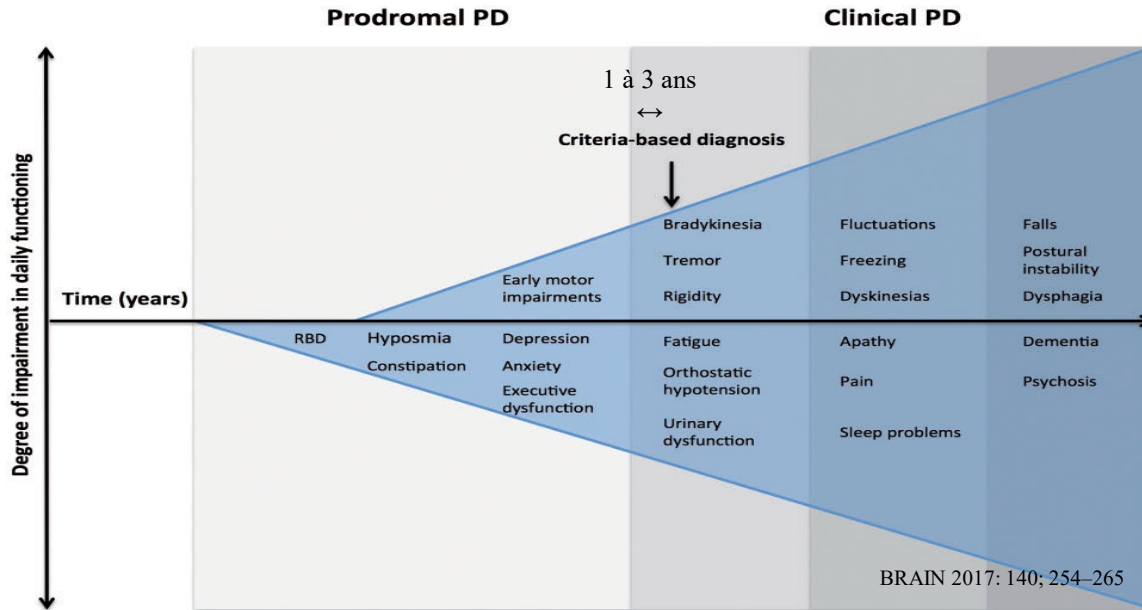
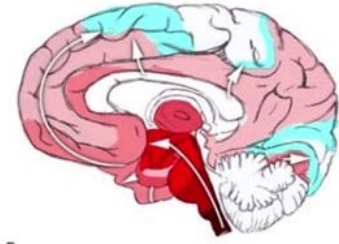
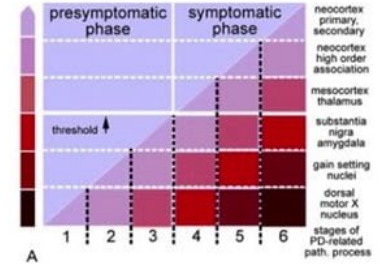
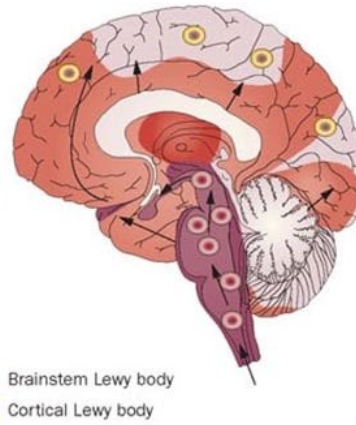
BRAAK STAGES 3 AND 4

Sleep and motor disturbances



BRAAK STAGES 5 AND 6

Emotional and cognitive disturbances



SNP,SN Entérique

Stade 1: noyau olfactif, bulbe olfactif, noyau dorsal nerf vague

Stade 2: noyau du raphé inférieur, noyau coeruleus, rétículo magnocellulaire

Stade 3: amygdale, cortex périamygdalien, substance noire pc

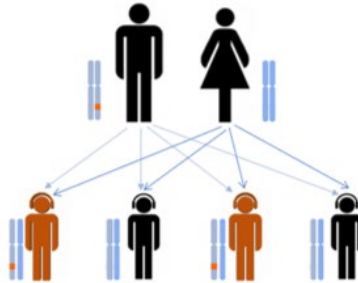
Stade 4: noyaux thalamiques, mésocortex temporal, cortex cingulaire antérieur

Stade 5: néocortex préfrontal et associatif

Stade 6: néocortex sensitif, prémoteur, moteur

Génétique

Monogénique : Autosomique Dominante (9/18)

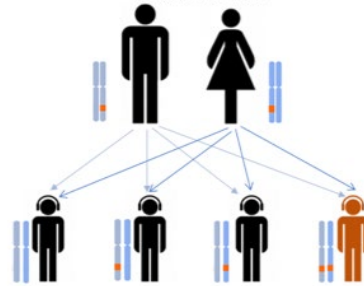


Gene	=		Caractéristiques cliniques	Fonction
SNCA	PARK1, PARK4, NCAP	1997	Début précoce, cognitive, comportementale, autonome, myoclonus Rare (Italie, Grèce ...)	Gène Alphasynucléine (variants : faux-sens, duplications, triplactions)
LRRK2	PARK8, DARDARIN	2004	Typique Population s juive Ashkenaze et berbère (26à41%) ...	Lysosome (autophagie), mitochondrie, stabilité microtubule (leucine-rich repeat kinase 2)
GBA	GBA1	2004	Typique	Lysosome (glucocérébrosidase,,lysosomal sphingolipid degradation)
DCTN1	Perry	2009	Atypique (psychiatrie, hypoventilation, perte pondérale)	Microtubule
VPS35	PARK 17, MEM3	2011	Typique (Cognitif/comportemental ?) Rare (Suisse, Autriche, = 0.2% europe)	Transport endosome
DNAJC13	PARK21 RME 8	2013	Typique ? (pathog énicité incertaine)	Formation des vésicules synaptiques, transport
POLG	POLG1, POLGA	2014	Début précoce, atypique	Mitochondrie (polymerase gamma, enzyme responsible for the replication and repair of mitochondrial DNA)
CHCHD2		2015	Typique	Incertain
TMEM230	C20oRF30	2016	Typique (pathog énicité incertaine)	Formation des vésicules synaptiques, transport

Associés au PK, non pathogène ? EIF4G1 (2011), HTRA2, UCHL1/PARK5, GIGYF2, LRP10

Génétique

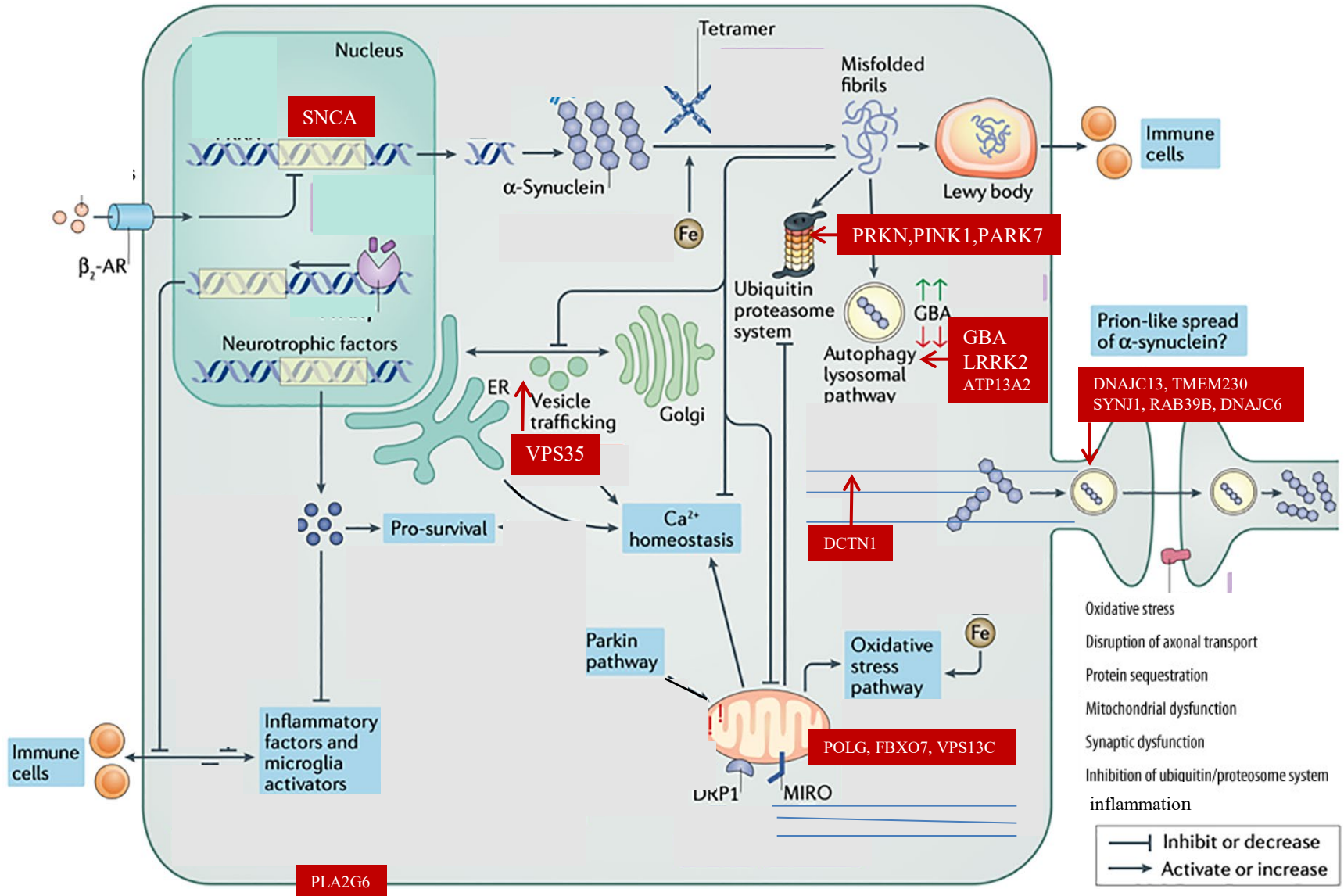
Monogénique : Autosomique Récessif (9/18)



Gene	=		Caractéristiques cliniques	Fonction
PRKN	PARK2 PARKIN	1998	Début précoce, typique	Mitocondrie (Parkin, Ubiquitine ligase, maintenance structure mitochondriale via système ubiquitine-proteasome - dégradation proteasome)
PARK 7	DJ-1	2003	Début précoce, typique	Mitocondrie (protéine DJ-1, complexe ubiquitine ligase)
PINK1	PARK 6	2004	Début précoce, typique	Mitocondrie (PTEN-induced ligase 1, complexe ubiquitine ligase)
ATP13A2	PARK 9	2006	Adolescence, atypique (cognitif, hallucinations)	Lysosome
PLA2G6	PARK 14, IPLA 2	2006	Début précoce, atypique (Pyramidal, cognitif, dystonie)	Membrane cellulaire
FBXO7	PARK 15, FBX 7	2008	Début précoce, atypique (spasticity, equinovarus ...)	Mitocondrie
SYNJ1	PARK 20	2013	Début précoce, atypique (dystonie, cognitif, épilepsie...)	Formation vésicules synaptiques et transport
RAB39B		2014	Severe intellectual disability. X-linked mode of inheritance	Formation vésicules synaptiques et transport
DNAJC6	PARK 19, DJC 6	2015	Début précoce, atypique (intellectual)	Formation vésicules synaptiques et transport
VPS13C	PARK 23	2016	Début précoce	Mitocondrie

Modèle cellulaire

Nat Rev Neurol. Author manuscript; available in PMC 2020 Dec 24. Published in final edited form as: Nat Rev Neurol. 2019 Apr; 15(4): 204–223.



Qu'avons-nous appris ?

Génétiques

Monogéniques

Toxiques

Pesticides, métaux lourds, ...

Epigénétiques

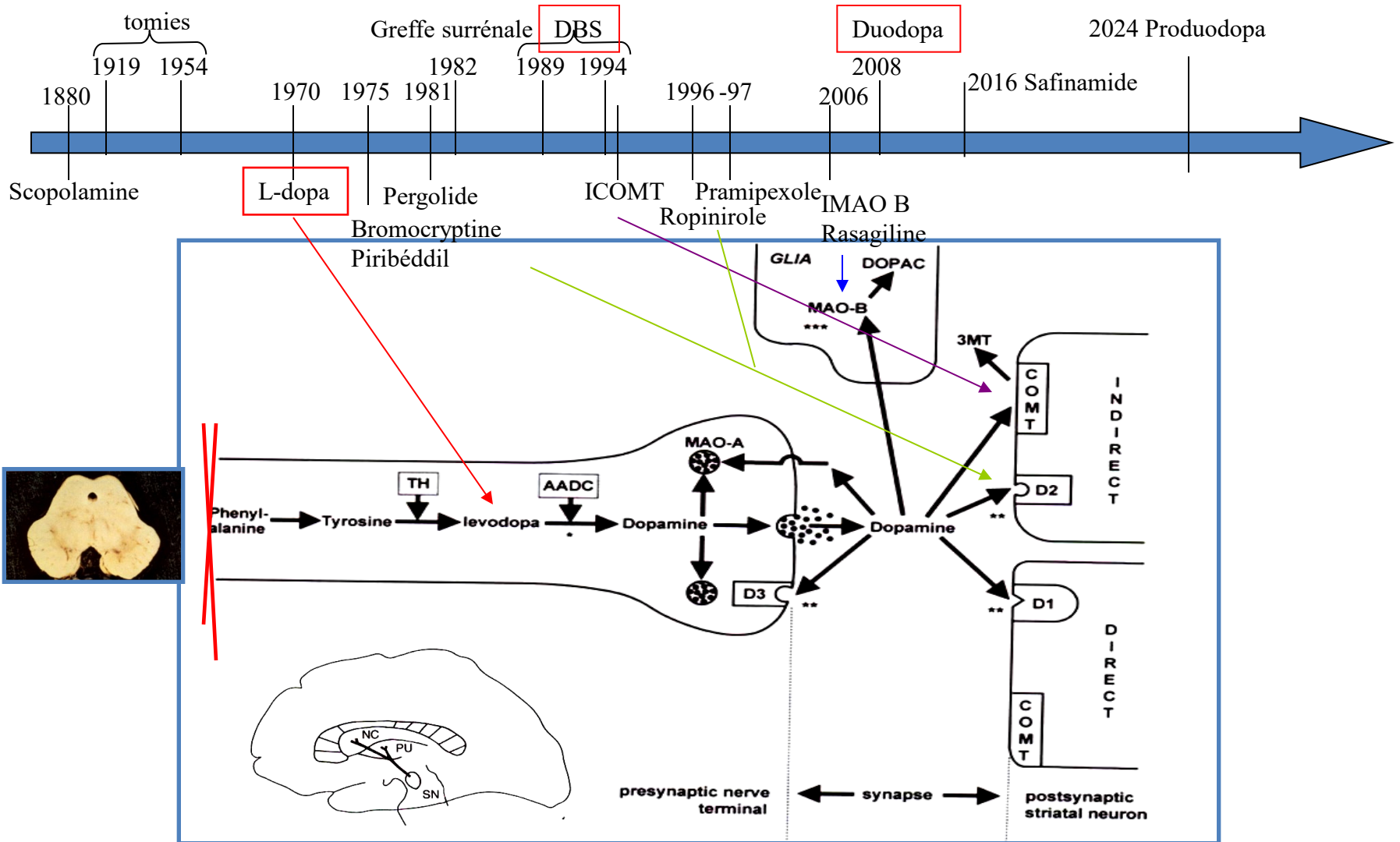
Le Parkinson est dit **idiopathique** chez une personne non porteuse de mutations dans les gènes impliqués dans les formes héréditaires (du moins reconnues).

Elle est dite multifactorielle, se déclarant chez des sujets génétiquement prédisposés après exposition à un ou des facteurs environnementaux.

Procédure thérapeutique ?



Synapse nigro-striée



Traitements disponibles

Médicamenteux :

- **Lévodopa** (+ Pompe Lévodopa).
- **Agonistes dopaminergiques** (Pramipexole, Ropinirole, Apomorphine, Rotigotine)
- **Inhibiteur de la monoamine oxydase B** (Rasigiline, Safinamide)
- **Inhibiteur de la cathécol-o-méthyl transférase** (Entacapone)
- **antagoniste des récepteurs du glutamate-N-méthyl-D-aspartate** (Amantadine)

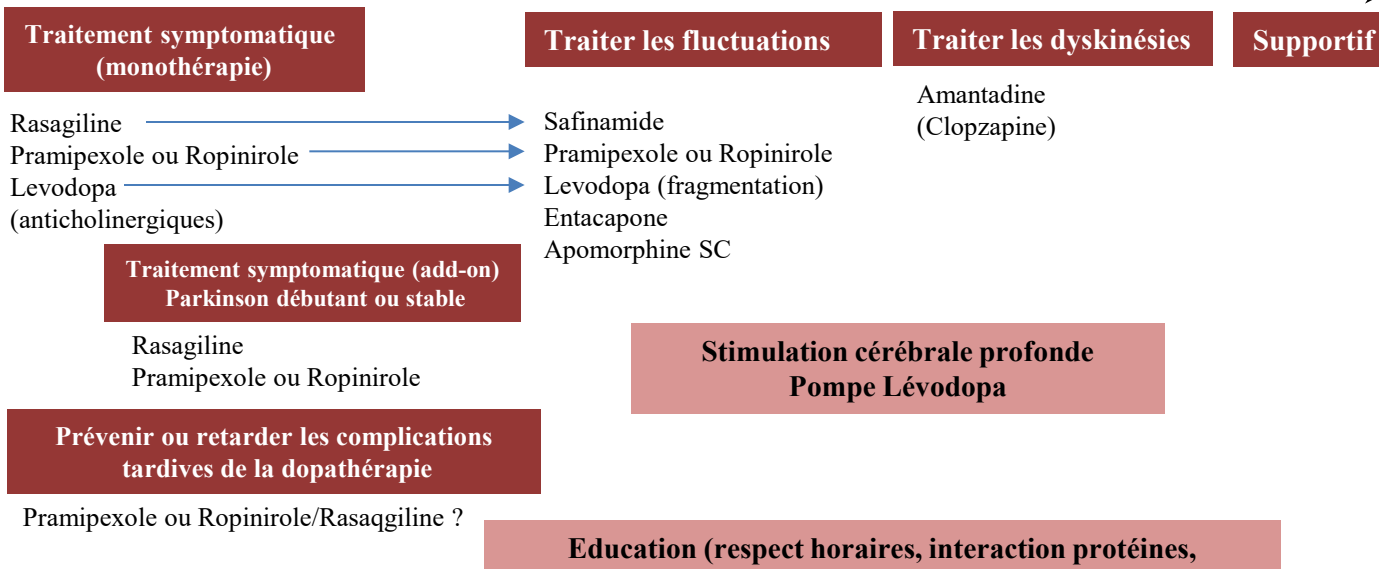
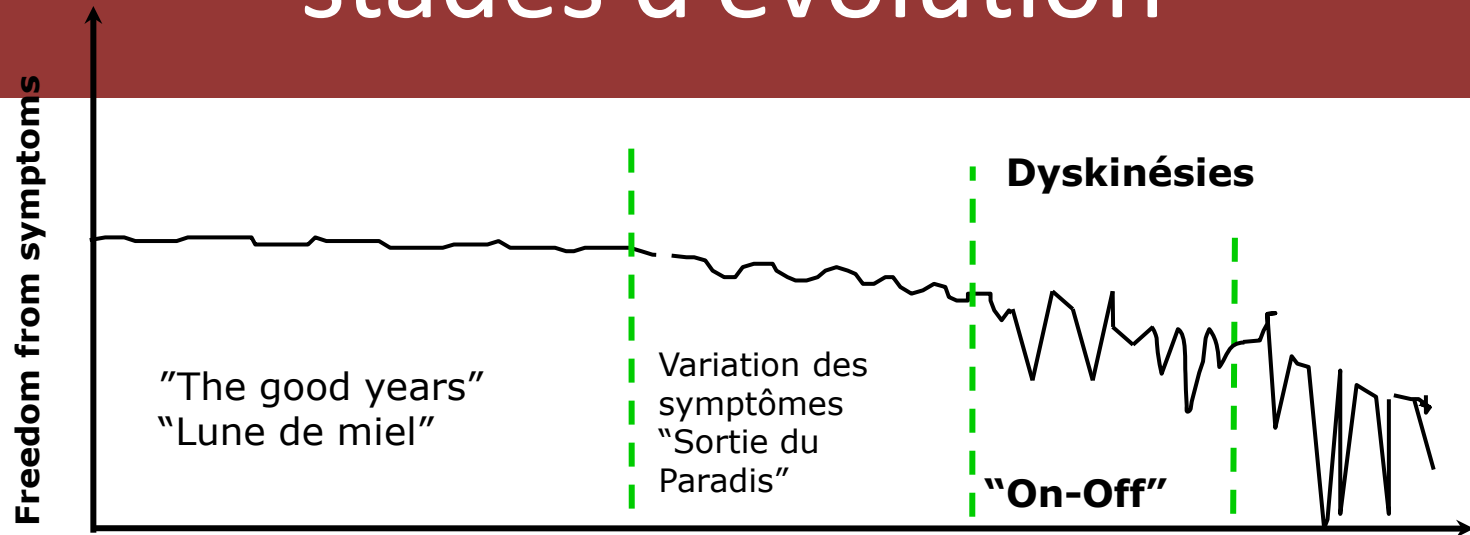
Chirurgicaux :

- Stimulation chronique des noyaux sous-thalamique.

Interdisciplinaire :

- Pk nurse, kinésithérapie, ergothérapie, logopédie, psychologie, neuropsychologie, diététique, service social.

stades d'évolution



Intérêt d'un traitement de deuxième ligne ?

Manage-PD

Section 1: Screener for inadequate control on current orals

- Taking oral levodopa \geq 5 times/day?
- Having \geq 2 hours of "off" time/day?
- Having unpredictable fluctuations of MS?
- Having troublesome dyskinesias?
- Having limitations in \geq 1 ADLs?

If the answer is NO to all the questions in Section 1, then patient is classified as **Category 1**

If answer is YES to any question in Section 1 then patient continues to Section 2

Section 2: Determine eligibility for evaluating device-aided treatment for symptom control

Determine eligibility for evaluating device-aided treatment for symptom control

- Unpredictable motor fluctuations
- "Off" time periods
- Troublesome dyskinesias
- Freezing of gait during "off" time
- ADL impairment
- Falls within past month
- Non-motor "Off" symptoms
- Hallucinations/psychosis without insight
- Impulse control disorder
- Dystonia with pain

Is severity and frequency of any one domain in Section 2 higher than established threshold?

Category 2

NO

YES

Category 3

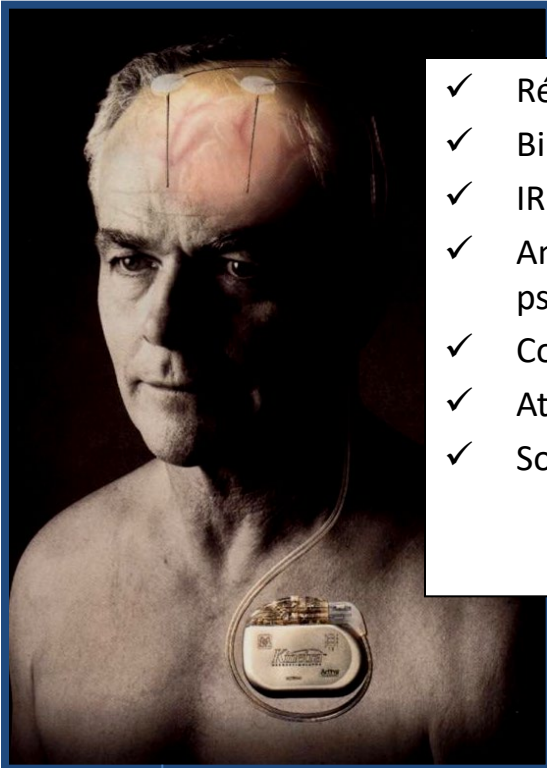
[Validation and clinical value of the MANAGE-PD tool: A clinician-reported tool to identify Parkinson's disease patients](#)

[inadequately controlled on oral medications.](#) Antonini A, Odin P, Schmidt P, Cubillos F, Standaert DG, Henriksen T, Jimenez-Shahed J, Alobaidi A, Jalundhwala YJ, Bao Y, Zamudio J, Parra JC, Kukreja P, Onuk K, Skalicky AM, Kleinman L, Jones E, Metz S, Fernandez HH. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021 Nov;92:59-66.

DBS



Pompes



- ✓ Réponse dopa > 40%
- ✓ Bilan psychométrique N
- ✓ IRM N
- ✓ Antécédents (non dopa-induits) psychiatriques / 5 ans : non
- ✓ Contreindications chirurgie : non
- ✓ Attente réaliste
- ✓ Soutien familial

↓
Contreindication physiothérapie)



- Réponse dopa > 50% (médication orale puis sonde naso-gastrique)
- MMS > 24, ...
- Absence de traitement pour démence
- Absence de troubles psychiatriques graves
- Raison motivant le non-recours DBS

Signes peu ou pas dopasensibles

Signes moteurs

Troubles posturaux

Troubles de l'équilibre

Freezing

→ Essai amantadine, botox

Troubles de coordination

Multitâches

Trouble de l'écriture

Voix (dysarthrie, dysphonie, freezing)

Trouble de la déglutition

...

Prévention/Correction/Entretien

Signes non moteurs

Hyposmie : diététique (livres cuisine)

Tr comportement en Sommeil Paradoxal clonazepam, mélatonine, ↓ ATD, anticholinestérasiques

Tr dépressif: agoniste, psychoθ, ATD

Jambes sans repos: dopaminergiques, clonazepam, gabapentine

Constipation: diététique, probioti,(laxatif)

Fatigue : modafinil, méthylphenidate

Hypersialorrhée: Atrovent SL, logo

Orthostatisme: bas, NaCl, dompéridone, fludrocortisone, midodrine

HypoTA post-prandiale : midodrine

Tr sphinctériens → urologie

Sexualité : sexologue, sildénafil, ...

Hallucinations: IMAO? ↓ agoniste? ou quiétapine → clozapine

Déficit cognitif: neuropsychologie, anticholinestérasiques
...

Troubles du contrôle pulsionnel

Ensemble de pulsions et comportements excessifs et/ou hasardeux (persistants et incontrôlables):

- Jeux pathologiques (argent, internet)
- Alimentation frénétique
- Achats compulsifs
- Hypersexualité (... exhibitionisme, paraphilie)
(comportement agressif, cleptomanie, pyromanie...)

3 à 8% ?
13.7% si Ag

A distinguer :

Punding : comportement stéréotypé complexe, répété tel que démonter un ordinateur et le réassembler de nouveau, réarranger perpétuellement les livres sur les étagères....

Syndrome de dysrégulation dopaminergique : addiction vis-à-vis du traitement antiparkinsonien, en particulier la dopa, qui est utilisée au-delà d'un besoin justifié.

Diminuer voire arrêter Ropinirole/Pramipexole avec adaptation LD
Amantadine ? (controverse); Clozapine ? (case report);
DBS ? (controverse) ou Duodopa; Stimulation magnétique transcrânienne ?

[Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease: Epidemiology, Pathogenesis and Therapeutic Strategies.](#) Zhang JF, Wang XX, Feng Y, Fekete R, Jankovic J, Wu YC. *Front Psychiatry*. 2021 Feb 9;12:635494.

[Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review.](#) Seppi K, ...the collaborators of the Parkinson's Disease Update on Non-Motor Symptoms Study Group on behalf of the Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee. *Mov Disord*. 2019 Feb;34(2):180-198,

Conclusions

Signes cardinaux

- Bradykinésie
- Rigidité
- Tremblement

Signes axiaux

- Dysarthrie, dysphonie
- Trouble déglutition
- Troubles posturaux
- Freezing, festination

Signes non moteurs

- Gastro-intestinaux (hypo/hypersialorée, dysphagie, refluxGO, éructations, spasmes oesophagiens, gastroparésie, constipation)
- Hypotension orthostatique et post-prandiale
- Troubles urinaires, sexualité
- Hyperséborrhée
- Dyssomnie (TCSP, SJSR, MPS,...)
- Apathie/anhédonie, fatigue, hypersomnie diurne
- Douleurs
- Tr anxio-dépressifs, Tr cognitifs, hallucinations, psychose, ...

Complications tardives dopathérapie (fluctuations/dyskinésies)

Problématiques systémiques
Problématiques domestiques
Difficultés financières
Difficultés sociales

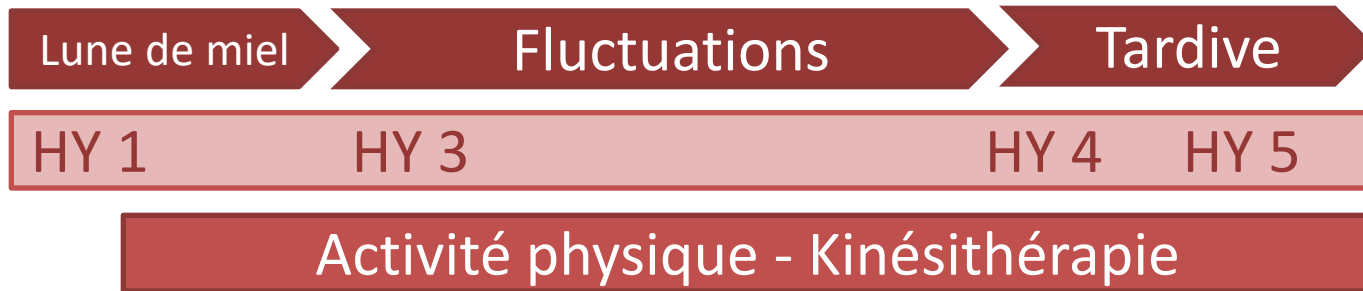
PARKINSON(S)

Apo-Go
DBS
Duodopa

Aspect chronique et complexe de la pathologie
Répercussions variables selon âge (non limitée à une population gériatrique)
Limitations de l'abord thérapeutique médicamenteux et chirurgical

Personnes aidantes (conjoint, ...)

Interdisciplinarité



- ✓ Précoce
- ✓ Personnalisée
- ✓ Évolutive

Approche interdisciplinaire (projet pilote SPF)

Effectiveness of Multidisciplinary Care for Parkinson's Disease: A Randomized, Controlled Trial

Marjolain A. van der Marck, MSc,¹ Bastiaan R. Bloem, MD, PhD,² George F. Borm, PhD,³
Sebastiaan Overeem, MD, PhD,² Marten Munneke, PhD,^{1,4} and Mark Guttman, MD, FRCP^{5*}

¹Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen Centre for Evidence Based Practice, Department of Neurology, Nijmegen, The Netherlands

²Radboud University Nijmegen Medical Centre, Donders Institute for Brain, Cognition and Behavior, Department of Neurology, Nijmegen, The Netherlands

³Radboud University Nijmegen Medical Centre, Department of Epidemiology, Biostatistics and HTA, Nijmegen, The Netherlands

⁴Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen Centre for Evidence Based Practice, Scientific Institute for Quality of Healthcare, Nijmegen, The Netherlands

⁵University of Toronto, Division of Neurology, Department of Medicine, Toronto, Ontario, Canada

Centre interdisciplinaire
hospitalier

Fonction régionale
de
mise en réseau

Formation permanente



Médecins généralistes
Médecins spécialistes
Thérapeutes externes

Réseau de Santé Wallon
Autre (BelRai) ?

Questions



Perpectives thérapeutiques ?



Les phases d'un essai clinique

Phase I : Cerner la toxicité de traitement

A ce stade, les essais sont menés principalement sur un nombre limité de sujets sains (10 à 40), sous strict contrôle médical. Ces volontaires peuvent être indemnisés. La molécule est testée sur une courte période. L'objectif est - d'évaluer la sécurité d'emploi du produit, son devenir dans l'organisme, son seuil de tolérance ainsi que les effets indésirables - de définir la dose et la fréquence d'administration qui seront recommandées pour les études suivantes

Phase II : Démontrer l'efficacité du traitement et définir la dose optimale

Les essais sont réalisés sur des malades (40 à 80)

L'objectif de confirmer l'activité clinique préliminaire et/ou pharmacologique du médicament à la dose recommandée à l'issue de la phase I.

Phase III : Comparer l'efficacité du nouveau médicament au placebo ou à un médicament de référence s'il existe

Menés sur de larges populations de malades (plusieurs centaines ou milliers) □ Ces essais sont très souvent multicentriques (menés dans de nombreux centres d'études, hôpitaux).

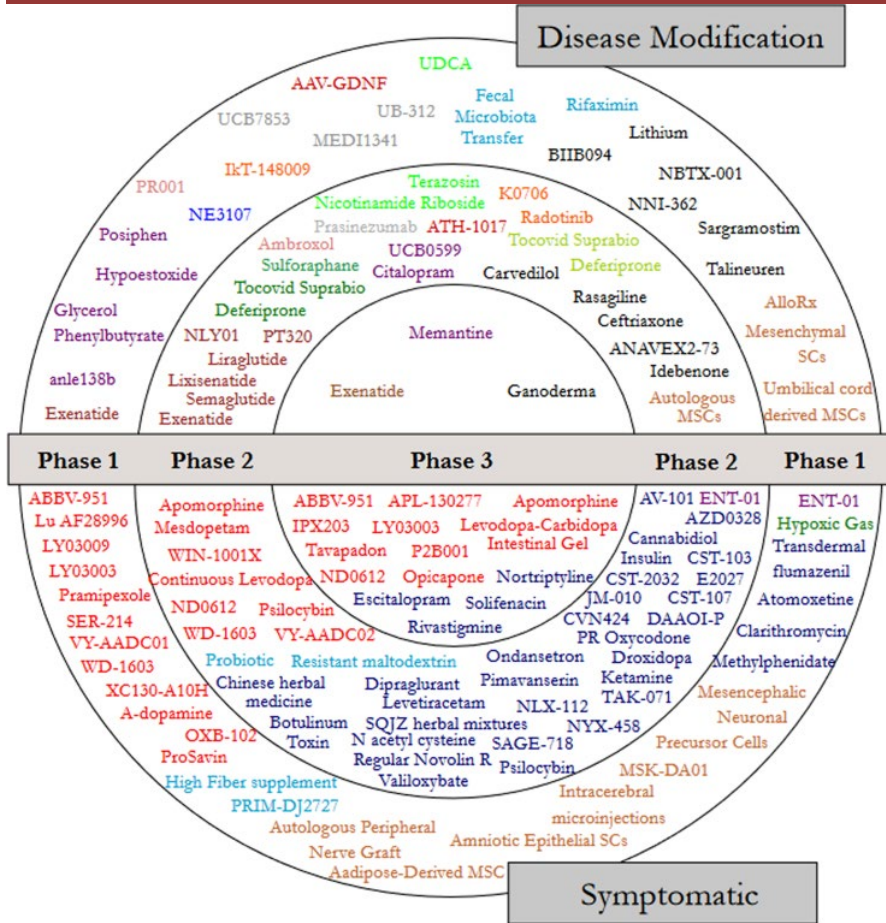
Les essais permettent de comparer l'efficacité thérapeutique de la molécule au traitement de référence (lorsque celui-ci existe) ou bien à un placebo (lorsqu' aucune thérapie n'existe).

Généralement, ni le patient, ni l'équipe médicale ne savent quel traitement reçoit chacun des malades (essai en double aveugle) : cela permet d'écartier tout préjugé ou jugement faussé de l'une ou l'autre partie sur son efficacité ou ses effets indésirables.

Phase 4 : Les essais post

Après leur commercialisation, les médicaments continuent à faire l'objet d'un suivi strict à long terme, dit post-AMM, afin d'identifier tout effet secondaire grave et/ou inattendu dû à son administration. On parle de pharmacovigilance. Les essais de phase IV peuvent aussi être destinés à évaluer ce nouveau médicament approuvé dans des conditions d'administration différentes, par exemple la fréquence d'administration, le nombre de cures, la durée de la perfusion...

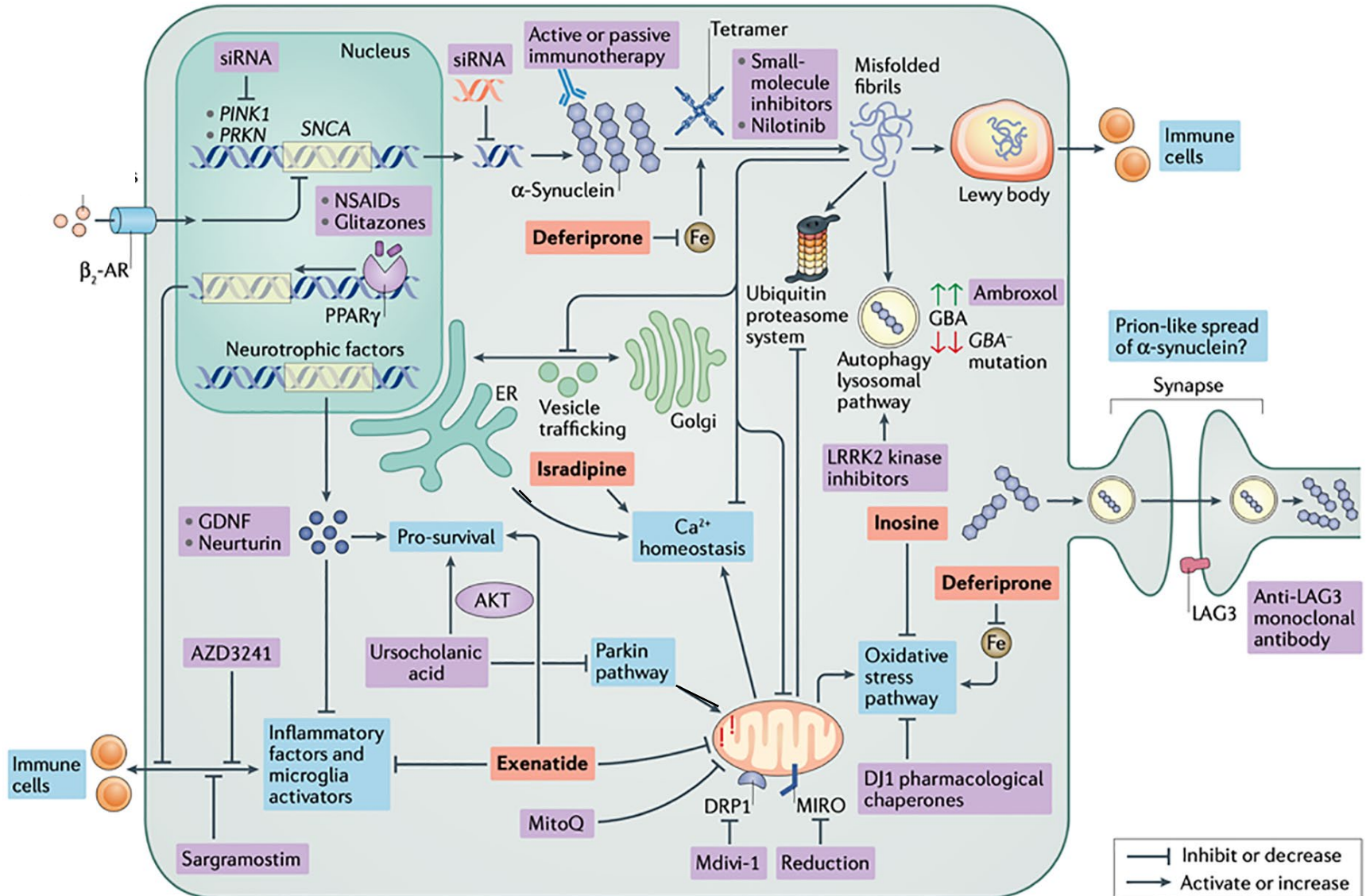
Essais thérapeutiques en cours 2021-2022

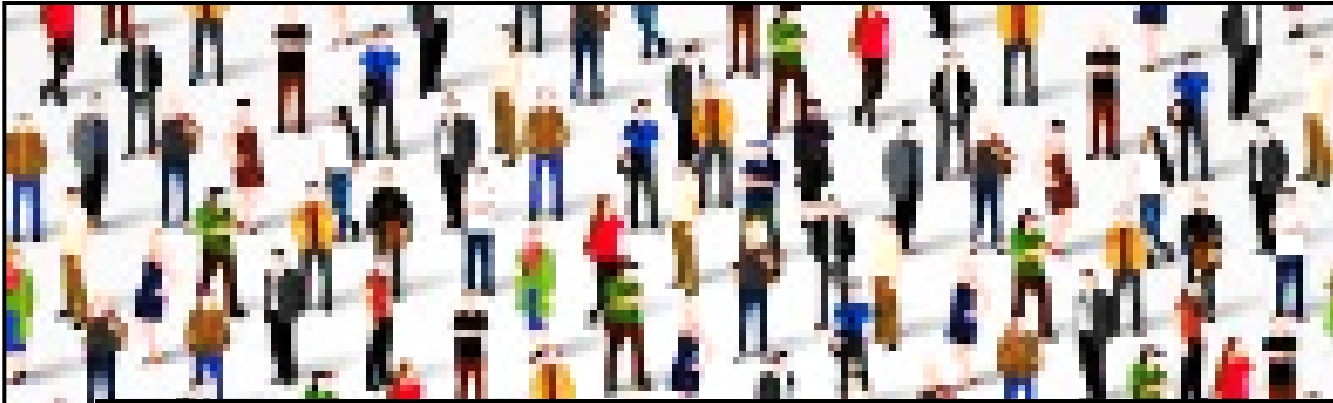


Category	Phase 1	Phase 2	Phase 3	TOTAL			
Anti-inflammatories	1	2.0%	0	0.0%	0	0.0%	1
Antioxidants	1	2.0%	2	2.7%	0	0.0%	3
Cell therapy	9	17.6%	2	2.7%	0	0.0%	11
Dopaminergic symptom relief	14	27.5%	9	12.2%	16	72.7%	39
Energy and mitochondria	1	2.0%	3	4.1%	0	0.0%	4
GBA	1	2.0%	1	1.4%	0	0.0%	2
GLP-1R agonists	1	2.0%	6	8.1%	1	4.5%	8
Immunotherapy	3	5.9%	2	2.7%	0	0.0%	5
Kinase inhibitors	1	2.0%	2	2.7%	0	0.0%	3
Microbiome/GIT	4	7.8%	2	2.7%	0	0.0%	6
Neurotrophic factors	2	3.9%	1	1.4%	0	0.0%	3
Non-dopaminergic symptom relief	2	3.9%	33	44.6%	3	13.6%	38
Targeting alpha-synuclein	5	9.8%	4	5.4%	1	4.5%	10
Other	6	11.8%	7	9.5%	1	4.5%	14
TOTAL	51	74	22	147			

Modèle cellulaire : alphasynucléine

Nat Rev Neurol. Author manuscript; available in PMC 2020 Dec 24. Published in final edited form as: Nat Rev Neurol. 2019 Apr; 15(4): 204–223.



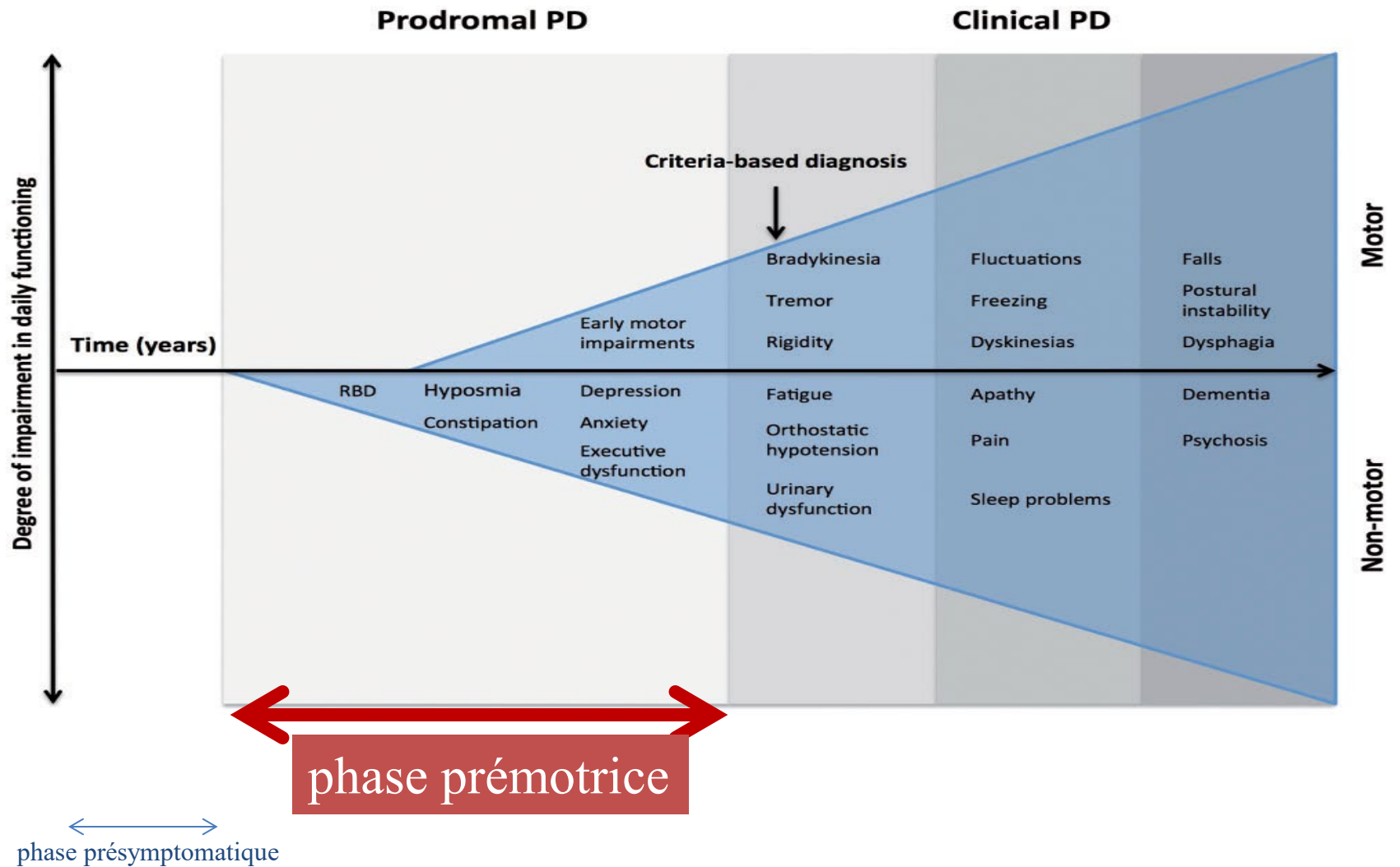


GENOTYPE / PHENOTYPE / TRAITEMENT SPECIFIQUE ?



Prévention?

Phase prémotrice ?



[Mov Disord](#). 2015 Oct;30(12):1600-11. doi: 10.1002/mds.26431.

MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease.

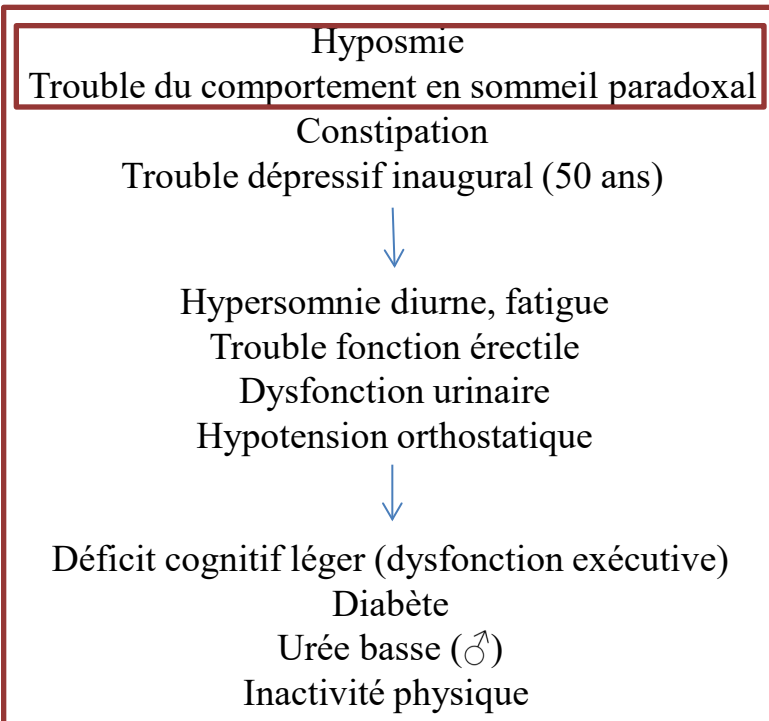
[Berg D](#), [Postuma RB](#), [Adler CH](#), [Bloem BR](#), [Chan P](#), [Dubois B](#), [Gasser T](#), [Goetz CG](#), [Halliday G](#), [Joseph L](#), [Lang AE](#), [Liepelt-Scarfone I](#), [Litvan I](#), [Marek K](#), [Obeso J](#), [Oertel W](#), [Olanow CW](#), [Poewe W](#), [Stern M](#), [Deuschl G](#)

[Mov Disord](#). 2017 Jul;32(7):1025-1034. doi: 10.1002/mds.27035. Epub 2017 May 16.

Application of the movement disorder society prodromal Parkinson's disease research criteria in 2 independent prospective cohorts.

[Pilotto A](#), [Heinzel S](#), [Suenkel U](#), [Lerche S](#), [Brockmann K](#), [Roeben B](#), [Schaeffer E](#), [Wurster I](#), [Yilmaz R](#), [Liepelt-Scarfone I](#), [von Thaler AK](#), [Metzger FG](#), [Eschweiler GW](#), [Postuma RB](#), [Maetzler W](#), [Berg D](#).

[Mov Disord](#). 2019 Aug 14. doi: 10.1002/mds.27802. **Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease.**
[Heinzel S](#), [Berg D](#), [Gasser T](#), [Chen H](#), [Yao C](#), [Postuma RB](#); MDS Task Force on the Definition of Parkinson's Disease.



Douleurs musculo-squelettiques (périarthrite scapulo-humérale souvent homolatérale aux premiers signes moteurs)

Jambes sans repos
Mouvements périodiques

Analyse de la marche (pfs <4ans diag):
durée enjambée (variabilité)
↓ballant (asymétrie)
↓dissociation ceintures
surtout en double-tâches

Prévenir ou retarder l'évolution de la maladie de Parkinson idiopathique

Dopamine agonists	Ropinirole	Insufficient evidence		Investigational
	Pramipexole	Nonefficacious		Not useful (1)
	Pergolide	Unlikely efficacious	Acceptable risk with specialized monitoring	<i>Not useful</i>
Levodopa/peripheral decarboxylase inhibitor	Standard IR formulation	Insufficient evidence		Investigational
MAO-B inhibitors	Selegiline	Insufficient evidence		Investigational
	Rasagiline	Insufficient evidence		Investigational (2)
Supplements	Coenzyme Q₁₀	Nonefficacious		Not useful
	Creatine	Nonefficacious		Not useful
	Vitamin D	Insufficient evidence		Investigational (3)
Exercise	Exercise	Insufficient evidence		Investigational (4-

1, Schapira AH, McDermott MP, Barone P, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (**PROUD**): a randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol* 2013; **12**: 747- 755.

2, Rascol O, Hauser RA, Stocchi F, et al. Long-term effects of rasagiline and the natural history of treated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016; **31**: 1489- 1496.

3, Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *Am J Clin Nutri* 2013; **97**: 1004- 1013.

4, Park A, Zid D, Russell J, et al. Effects of a formal exercise program on Parkinson's disease: a pilot study using a delayed start design. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; **20**: 106- 111 + Frazzitta G, Maestri R, Bertotti G, et al. Intensive rehabilitation treatment in early Parkinson's disease: a randomized pilot study with a 2-year follow-up. *Neurorehabil Neural Repair* 2015; **29**: 123- 131.

Facteurs génétiques : cf futur.

Facteurs environnementaux (toxiques)

Facteurs de risque non génétiques ?

[Non-Genetic Risk Factors for Parkinson's Disease: An Overview of 46 Systematic Reviews.](#) Chen Y, Sun X, Lin Y, Zhang Z, Gao Y, Wu IXY.J Parkinsons Dis. 2021;11(3):919-935.

Diminution du risque	Augmentation du risque
Activité physique / Café – Thé / (tabagisme)	Laitage ?
Statine ? ...	Aspirine ? ...

Association avec syndrome métabolique ?

[Effect of Metabolic Syndrome on Parkinson's Disease: A Systematic Review.](#) Souza APDS, Barros WMA, Silva JML, Silva MRM, Silva ABJ, Fernandes MSS, Santos MERAD, Silva MLD, Carmo TSD, Silva RKP, Silva KGD, Souza SL, Souza VON.Clinics (Sao Paulo). 2021 Dec 13;76

≥ 3 facteurs de risque vasculaire :
(HTA, ↑triglycérides, ↓ HDL chol, ↑ glycémie à jeun, excès pondéral)

Corrélation avec risque de développer MP :
1 facteur (obésité abdominale ou hypertriglycéridémie) risque augmenté de 13%,
3 facteurs = risque augmenté de 31%
5 facteurs = 66%

Microbiote ? (régime méditerranéen)

Supplémentation vitD ?