

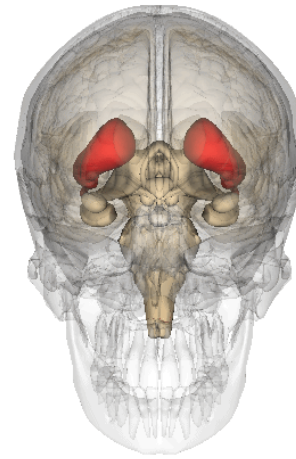
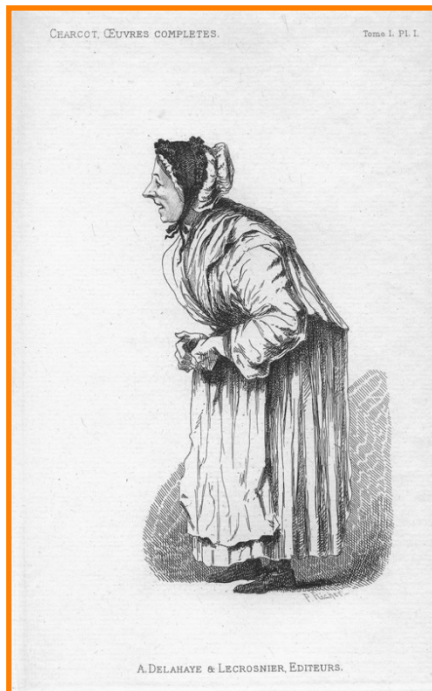
La maladie de Parkinson

Prof. JM Maloteaux (UCL & Clin. St Luc Neurologie, Bruxelles)

Quelques questions concernant les symptômes,
la progression, la recherche et les traitements.

La maladie de Parkinson

Atteinte des automatismes moteurs (tremblement, akinésie, rigidité...) par dégénérescence des noyaux striés comme l'a décrit le Dr J. Parkinson



Parkinson

- Tremblement de repos
- Akinésie
 - Piétinement au démarrage
 - Petits pas
 - Abolition du ballant des bras
- Hypertonie : raideur axiale
- Instabilité posturale , freezing
- Kinésies paradoxales

Troubles de la marche

- Marche parkinsonnienne



marche parkinsonnienne.mp4



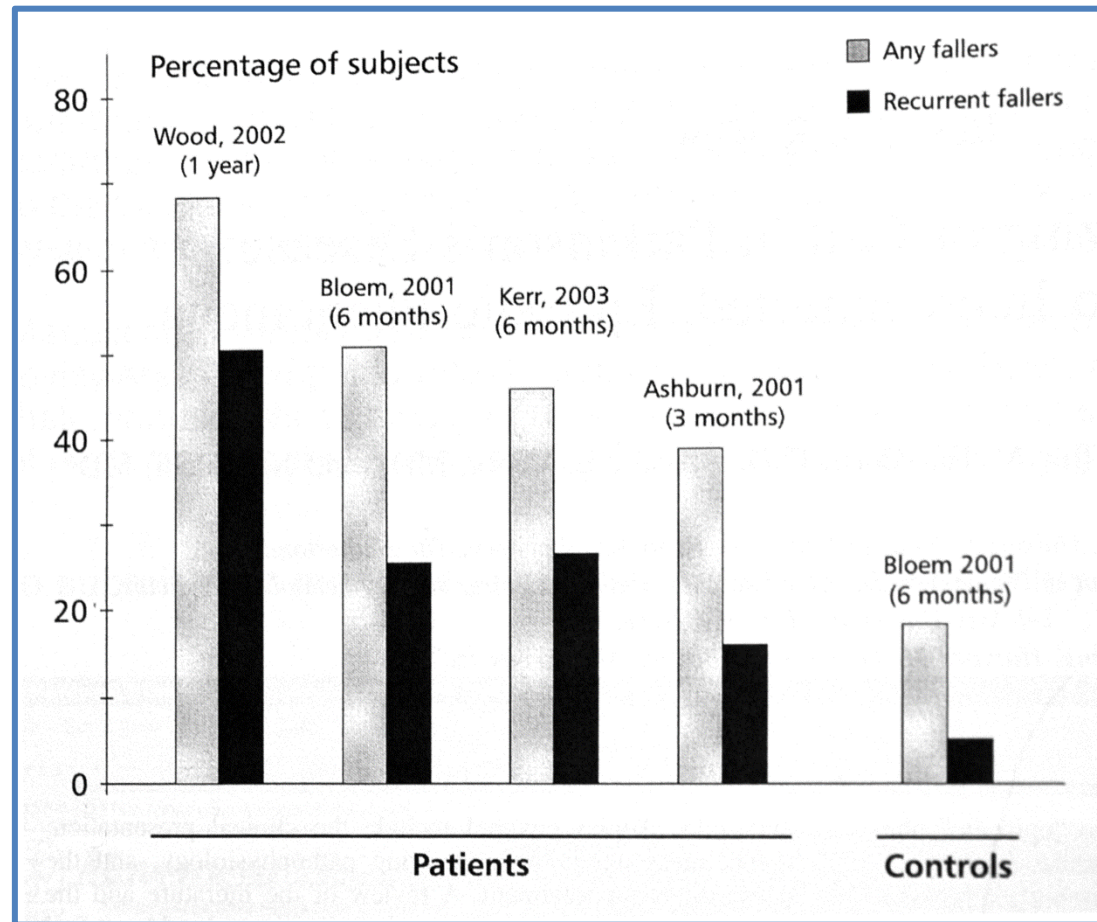
parkinson Évolué.mp4

- Tremblement parkinsonien



tremblement repos.mp4

Chutes



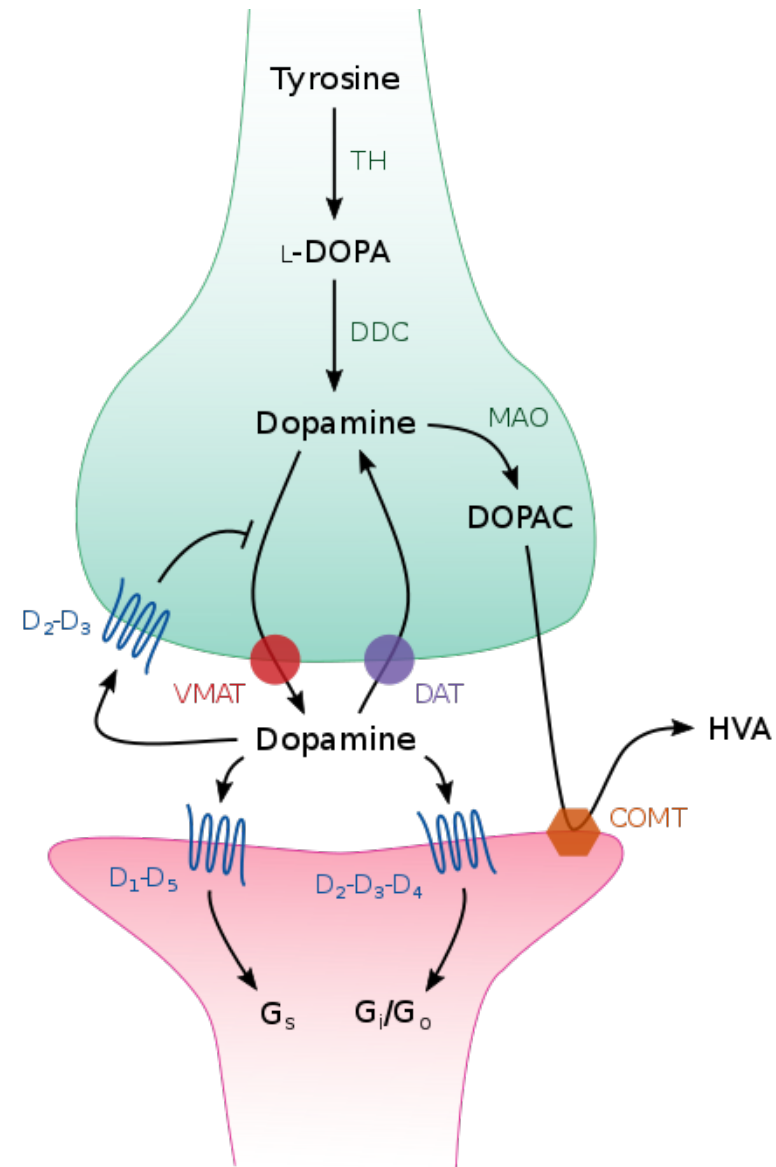
La maladie de Parkinson

DAT-Scan

DAT = transporteur de la dopamine

Présent sur les cellules qui libèrent la dopamine

Témoin du nombre de cellules produisant la dopamine

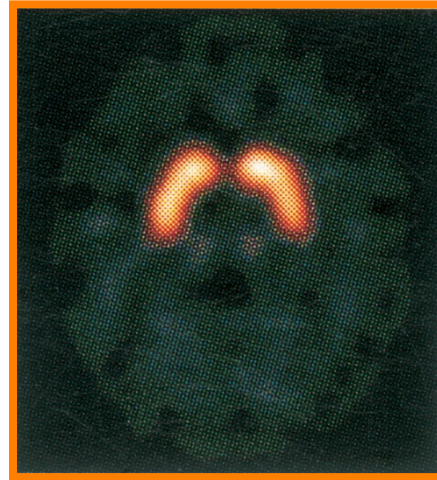


La maladie de Parkinson

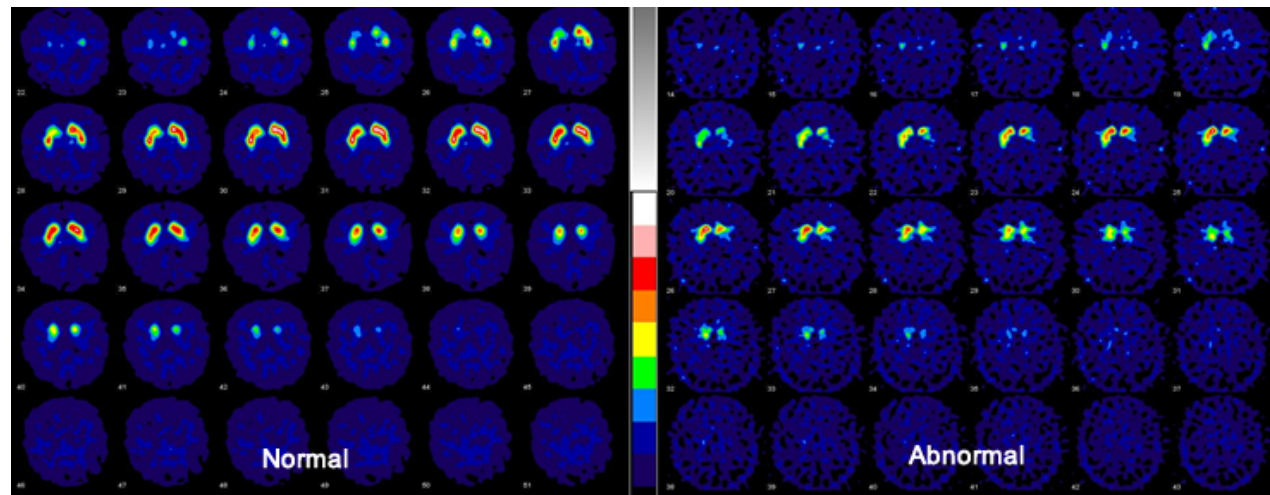
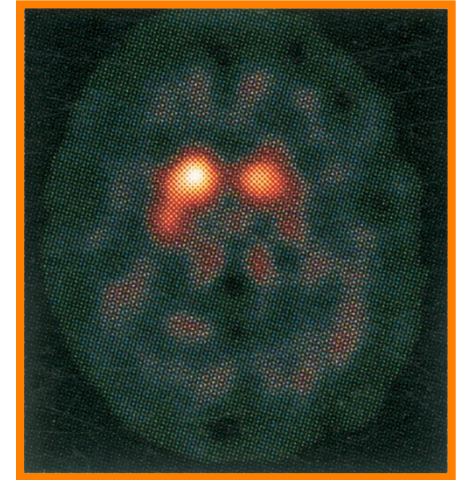
DAT-Scan



Contrôle



Parkinson



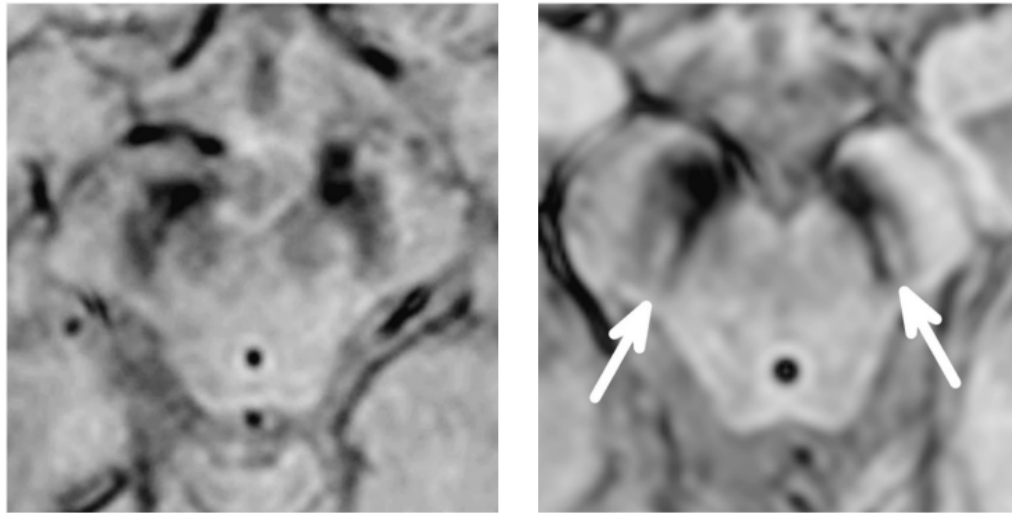
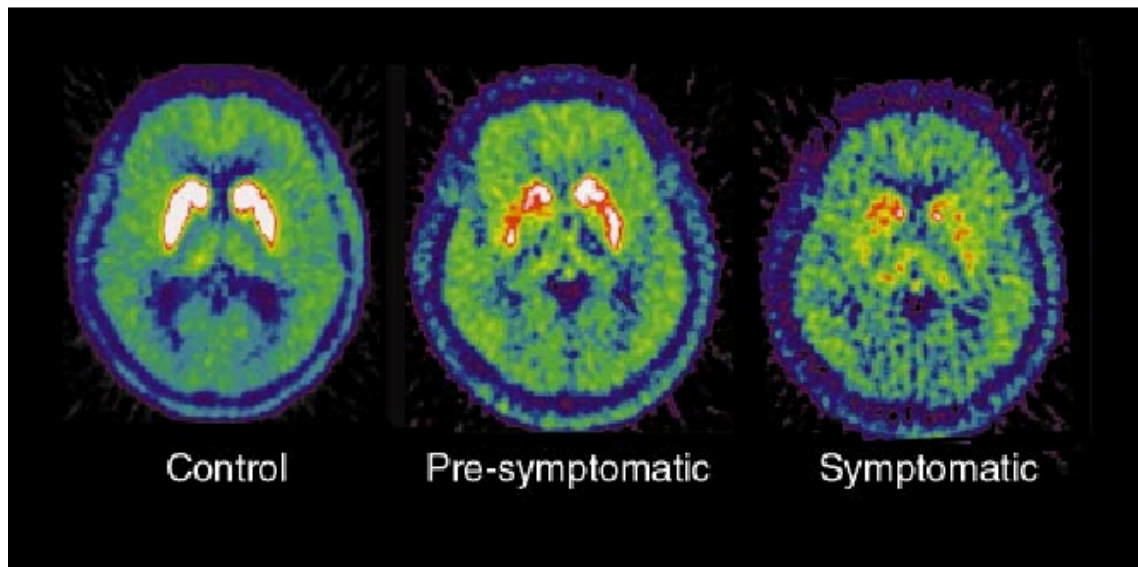


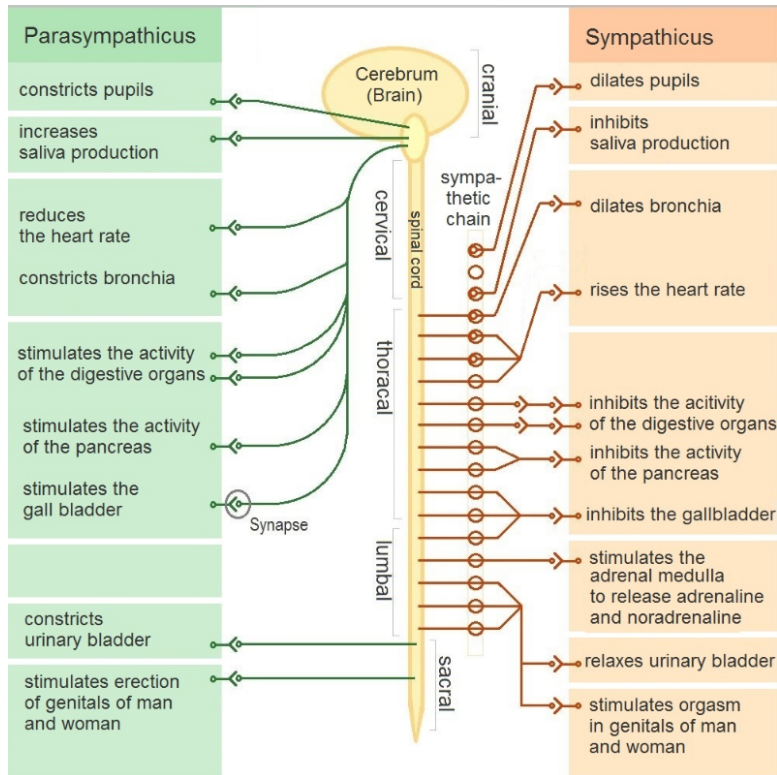
Fig. 3. Clinical high resolution 3D-T2*/SWI MRI of the midbrain showing the normal appearance of the substantia nigra (right image) with high intensity signal in the dorsolateral region, and absence of this feature (left image) in a patient with Parkinson's. (Schwarz et al., 2014)



La maladie de Parkinson

- commence le plus souvent par des atteintes du système nerveux involontaire ou autonome, des troubles olfactifs, des troubles du sommeil;

plusieurs années avant les troubles moteurs



Symptômes non moteurs

- Initiaux ou antérieurs
 - Thymiques, Anosmie, Troubles du sommeil
- Tardifs
 - Dysautonomiques
 - Hypotension orthostatique
 - Troubles digestifs
 - Symptômes urinaires, impuissance
 - ...
 - Cognitifs

Troubles du sommeil

- Prévalence

- Troubles du sommeil : 74-98%
- 1/3 modéré à sévère
- Le plus fréquent : fractionnement
- Somnolence diurne : 15-50% (12%ctrl)
- Corrélation H&Y

- Conséquences

- Qualité de vie (patient et conjoint)
- Somnolence et conséquences
- État moteur (lendemain)

La maladie de Parkinson

Table 1 Sleep features in PD⁸

Sleep parameter	Controls (n = 10)	PD patients (n = 10)	
Time in bed (min)	482.8 ± 3.1	475.1 ± 10.0	
Total sleep time (min)	382.2 ± 38.3	307.6 ± 82.2*	- 20 %
Sleep efficiency (%)	83.1 ± 7.8	72.1 ± 17.0*	
No. of awakenings	13.6 ± 3.8	25.9 ± 10.6*	X 2
Wake time (% SPT)	18.3 ± 8.3	34.0 ± 15.1*	+ 85 %

* No difference between groups in sleep-onset latency, REM latency, stage 1 or 2, SWS, or REM. Significantly different from control at $P < 0.05$.

Troubles du sommeil

- Types
 - Hyposomnie : fragmentation, insomnie
 - Hypersomnie : somnolence diurne
 - Parasomnies
 - RLS
 - RBD
- Et effet de la médication !

Symptômes non moteurs

- Initiaux ou antérieurs
 - Thymiques, Anosmie, Troubles du sommeil

- **Tardifs**
 - **Dysautonomiques**
 - Hypotension orthostatique
 - Troubles digestifs
 - Symptômes urinaires, Impuissance
 - ...
 - Cognitifs

La maladie de Parkinson

Symptômes digestifs

	Contrôles	PKD	
Salivation anormale	6%	64%	X 10
Dysphagie	6%	49%	X 8
Nausées	9%	27%	X 3
Constipation	12%	51%	X 4

Fréquence et sévérité

= PKD (TARDIF)

≠ régime ou traitement

Symptômes non moteurs

- Initiaux ou antérieurs
 - Thymiques, Anosmie, Troubles du sommeil
- Tardifs
 - Dysautonomiques
 - Hypotension orthostatique
 - Troubles digestifs
 - Symptômes urinaires, Impuissance
 - ...
 - **Cognitifs**

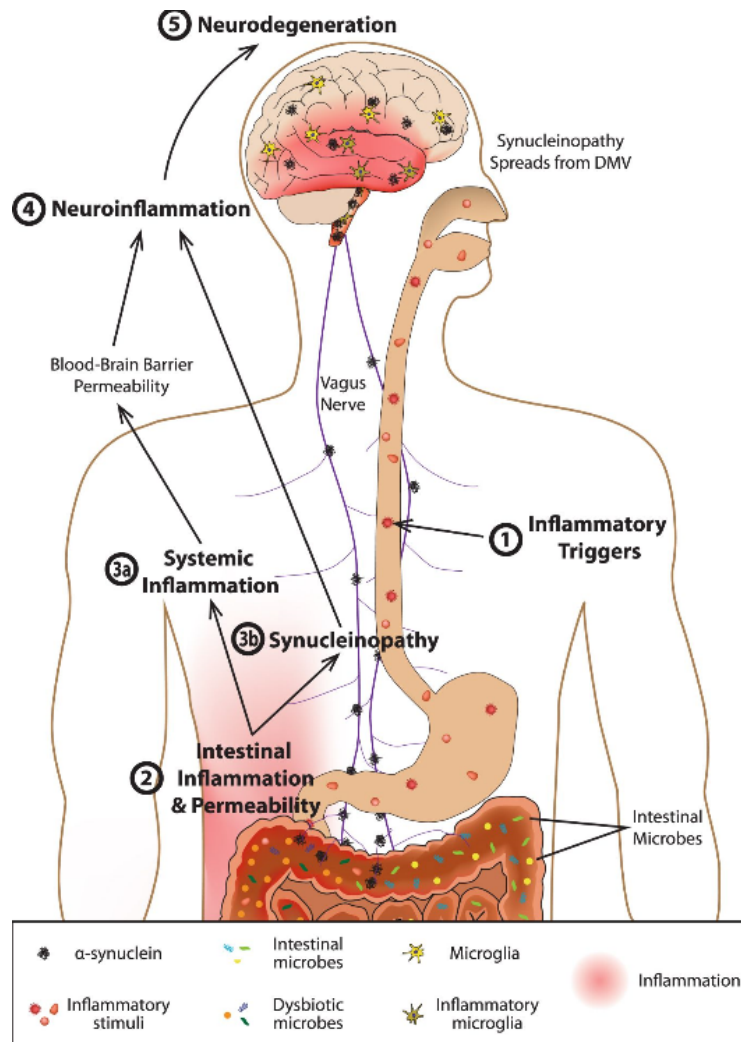
Troubles Cognitifs

- Troubles attentionnels
- Déficit « sous-cortical »

! Dépression

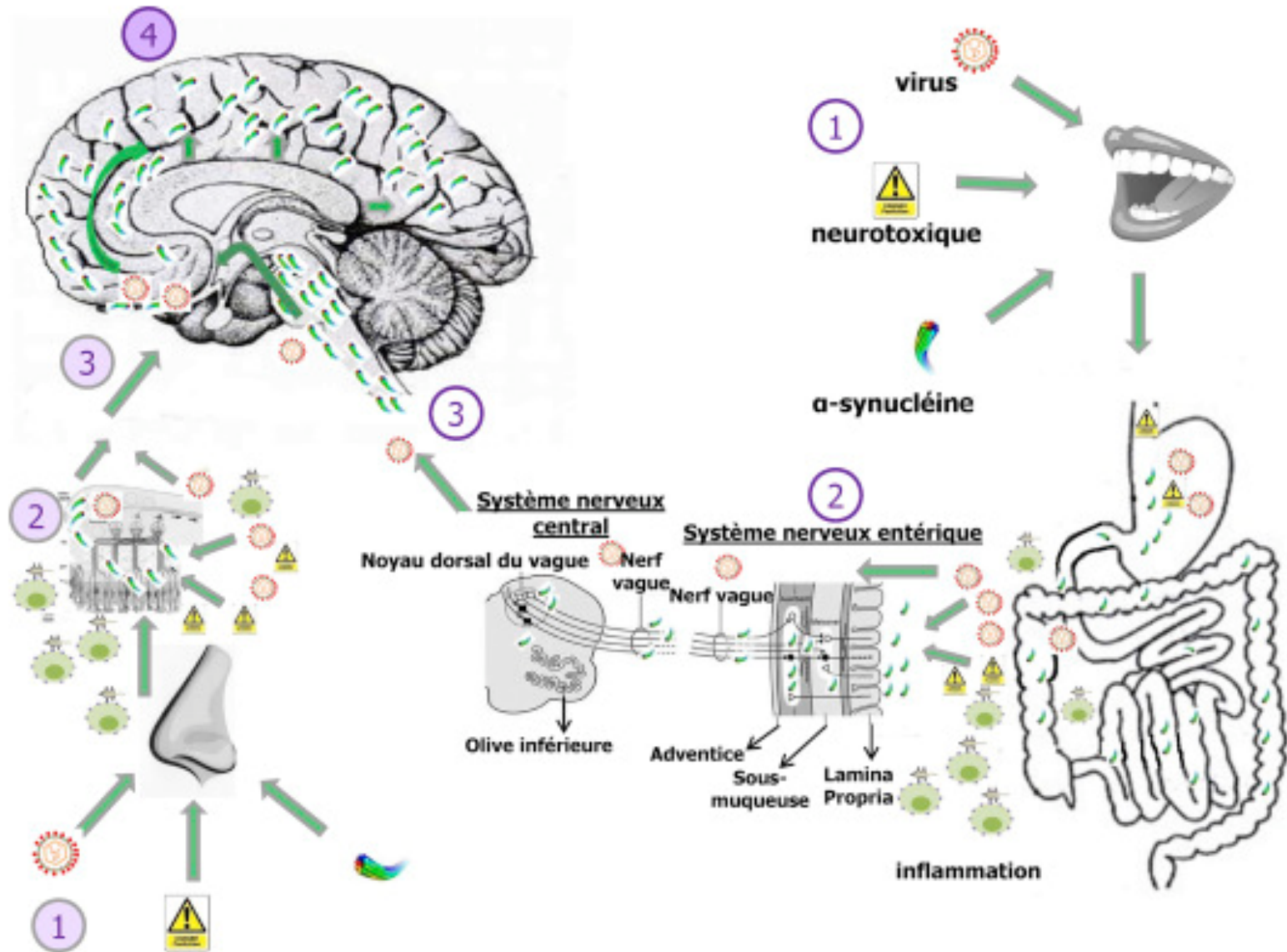
! Médicaments

- Syndrome extrapyramidaux et démence
 - Parkinson et démence tardive
 - Démence à corps de Lewy
 - Parkinson et Alzheimer

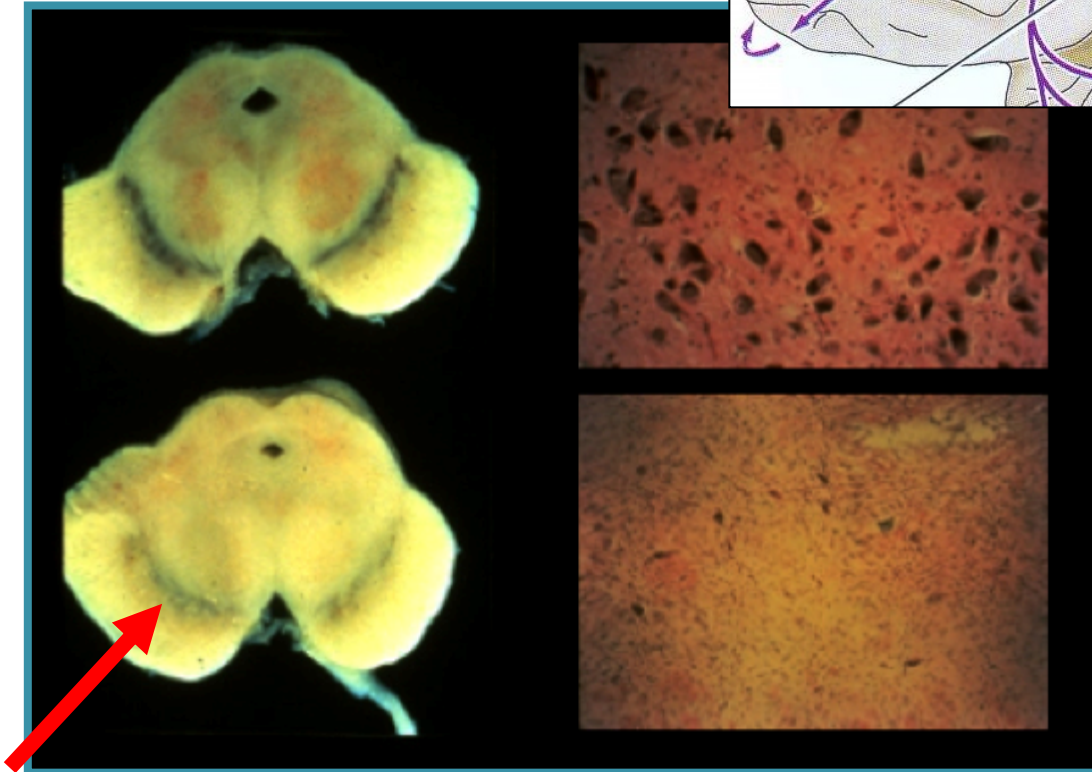
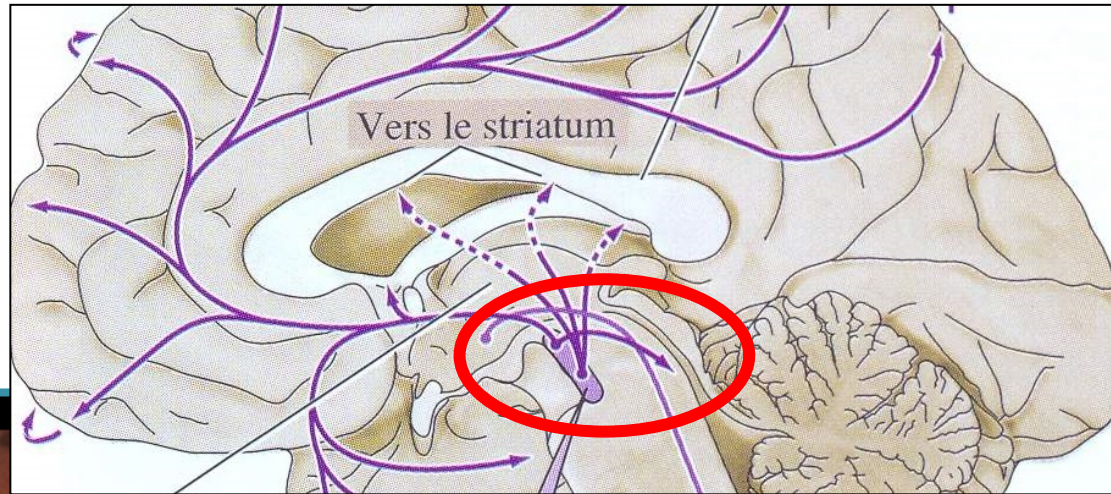


- Maladie de Parkinson (prions ?)

Maladie de Parkinson, maladie (transmissible) à prions ?



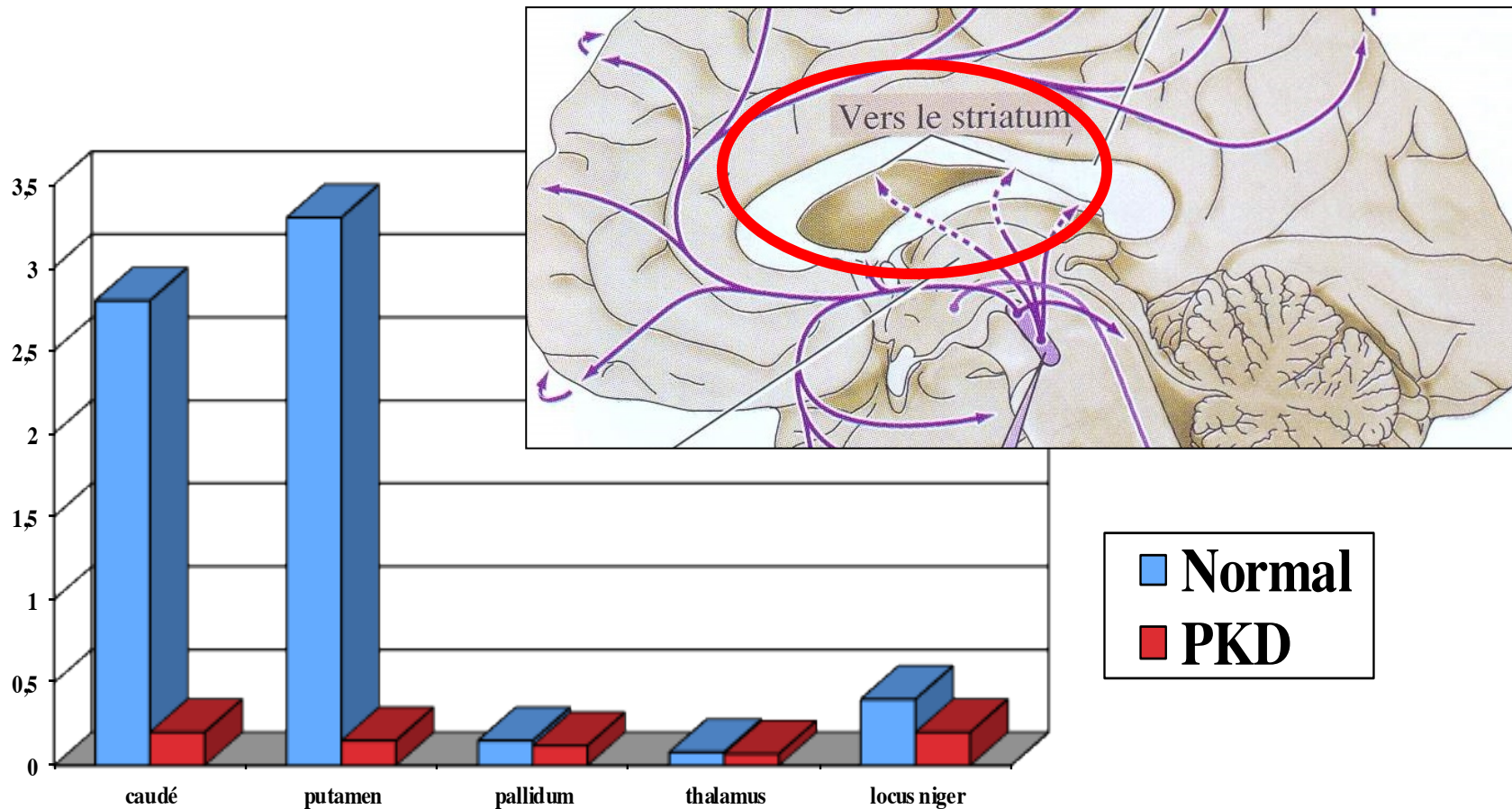
La maladie de Parkinson



Perte de neurones
dans la substance
noire (mésencéphale)

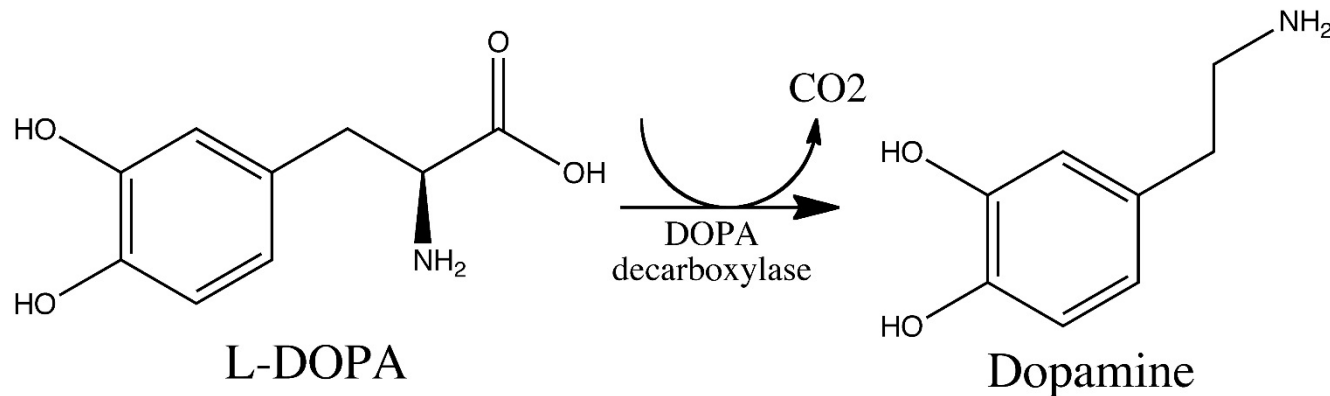
La maladie de Parkinson

Taux de dopamine



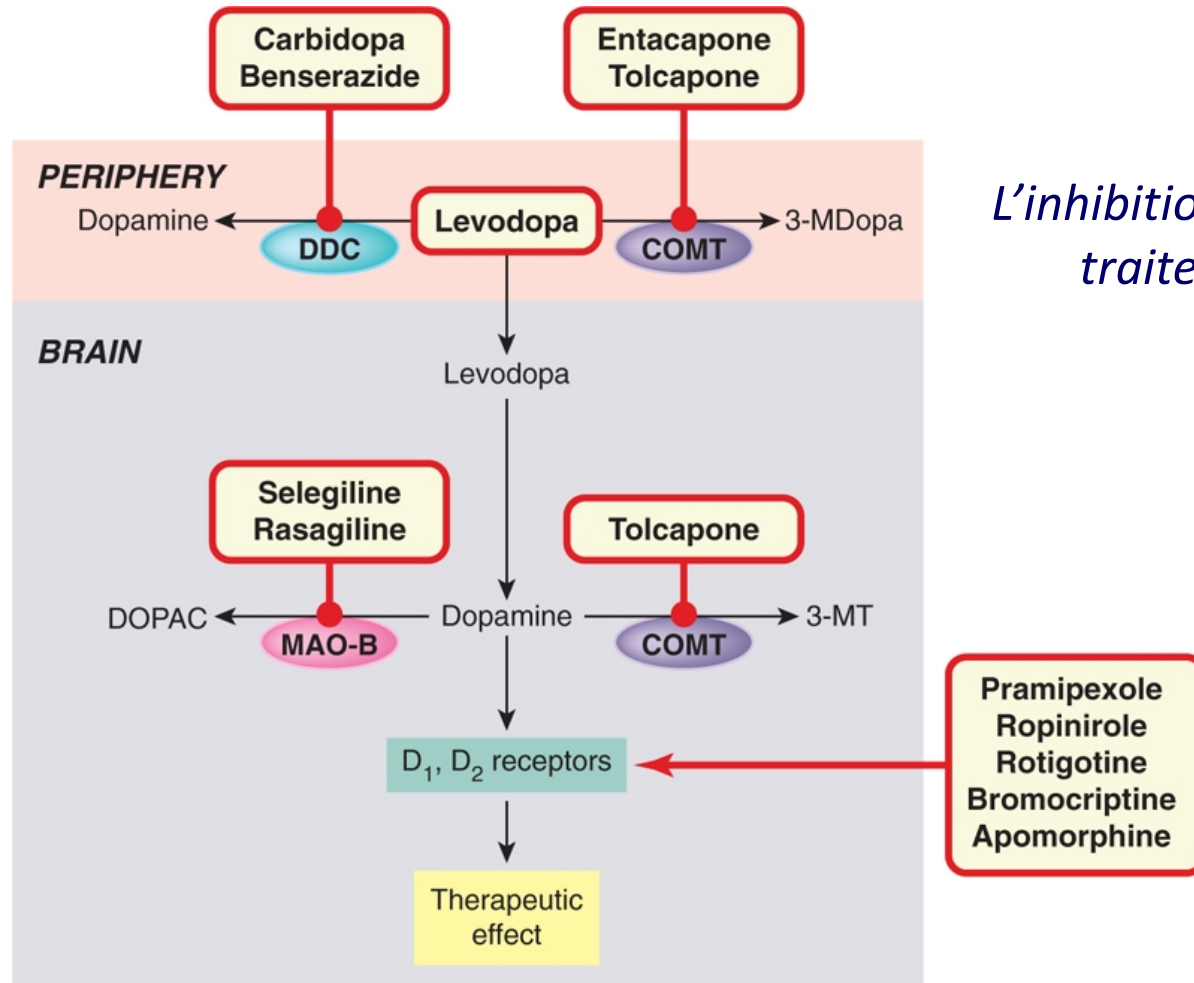
La maladie de Parkinson

- La L-DOPA est une **Prodrogue** convertie en dopamine par **décarboxylation** enzymatique.
- Afin de prévenir la décarboxylation rapide dans les tissus périphériques, nécessité d'associer un **inhibiteur de décarboxylase** à activité exclusivement périphérique (**carbidopa, bensérazide**).
- En Belgique, la L-DOPA n'est disponible que en **association** avec inhibiteur.



La maladie de Parkinson

préserver la D-DOPA ou la dopamine



L'inhibition enzymatique et traitement L-DOPA

La maladie de Parkinson

Inhibiteur de **COMT** (catéchol-O-méthyltransférase)

Entacapone

- Inhibiteur de la COMT au niveau périphérique
- Utilisé uniquement en adjuvant de la L-DOPA + inhibiteur de la décarboxylase.
- Complète l'effet des inhibiteurs de décarboxylase sur l'efficacité de la L-DOPA
- Nécessite de réduire les doses de L-DOPA (de 10 à 30 %)
- Posol. 200 mg à prendre avec chaque dose de L-dopa (max. 2 g p.j.)

STALEVO (Novartis Pharma)

lévodopa 50 mg
carbidopa 12,5 mg
entacapone 200 mg
compr. pellic.
30
100

R/
R/b! ○

lévodopa 100 mg
carbidopa 25 mg
entacapone 200 mg
compr. pellic.
100

R/b! ○

lévodopa 150 mg
carbidopa 37,5 mg
entacapone 200 mg
compr. pellic.
100

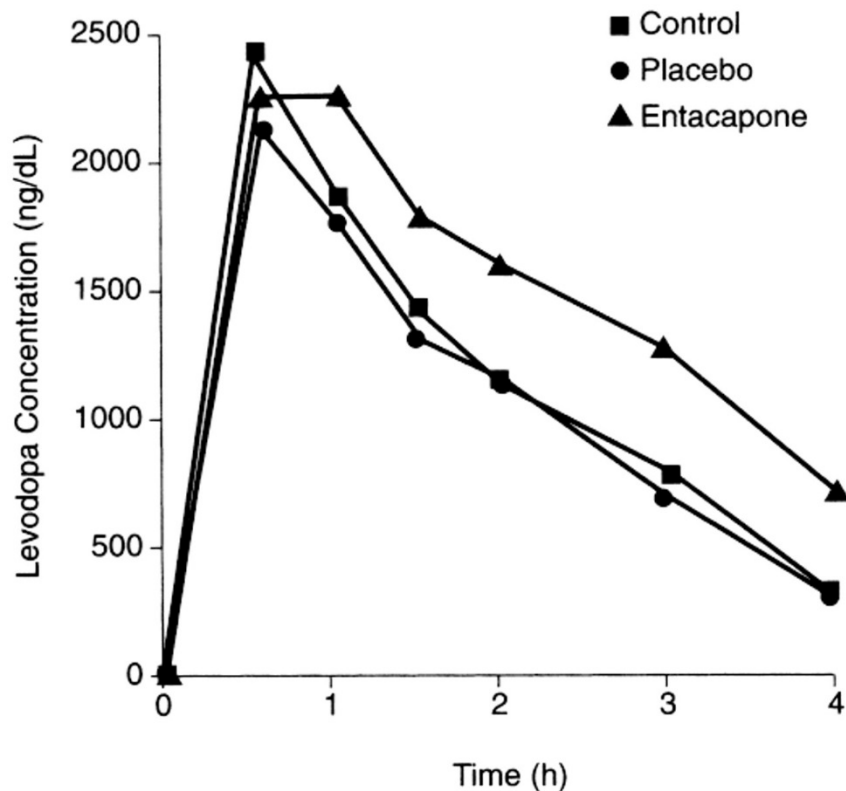
R/b! ○

lévodopa 200 mg
carbidopa 50 mg
entacapone 200 mg
compr. pellic.
100

R/b! ○

La maladie de Parkinson

Inhibiteurs de COMT



*Bénéfice sur la durée, mais
aussi sur l'aire sous la
courbe (biodisponibilité)*

Ruottinen HM, Rinne UK
Entacapone prolongs levodopa response in a one month double blind study in parkinsonian patients with levodopa related fluctuations.
Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1996;60:36-40

La maladie de Parkinson

Prévenir la dégradation de la dopamine : la sélégiline

ELDEPRYL (Orion) ®

sélégiline, chlorhydrate
compr.

60 x 5 mg

30 x 10 mg

R/b! ○
R/b! ○

- Inhibiteur irréversible de la **monoamine oxidase B** (MAO-B)

rappel : **MAO-B**, responsable de la dégradation de la dopamine

MAO-A, responsable de la dégradation de la sérotonine & noradrénaline

Note : il est indispensable que l'IMAO soit spécifique des MAO-B, sinon crises hypertensives par accumulation périphérique de noradrénaline.

- Permet de **retarder** l'utilisation de L-DOPA
- Également en **association** avec L-DOPA
- Serait **neuroprotecteur** et ralentirait la progression de la maladie
- AUSSI: la RASAGILINE (pas de métabolite de type amphétamine)
- NEW : SAFINAMIDE, mais enregistré seulement pour complément à L-DOPA

La maladie de Parkinson

SAFINAMIDE

Propriétés MIXTES

- Inhibition SELECTIVE et REVERSIBLE de MAOB

- Antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate (cfr comme amantadine)

- Le **safinamide (Xadago® ▼)** est un inhibiteur de la monoamine oxydase B (MAO-B) qui a pour indication le traitement de la maladie de Parkinson chez des patients présentant des fluctuations motrices dues à l'usage chronique de lévodopa.
- Le safinamide est utilisé, en association à la lévodopa, à une dose de 50 à 100 mg par jour en 1 prise.
- On ne dispose pas d'études comparatives avec d'autres antiparkinsoniens. Il n'est donc pas prouvé actuellement que le safinamide a une plus-value par rapport aux autres traitements dans la maladie de Parkinson.

La maladie de Parkinson

les agonistes des récepteurs dopaminergiques

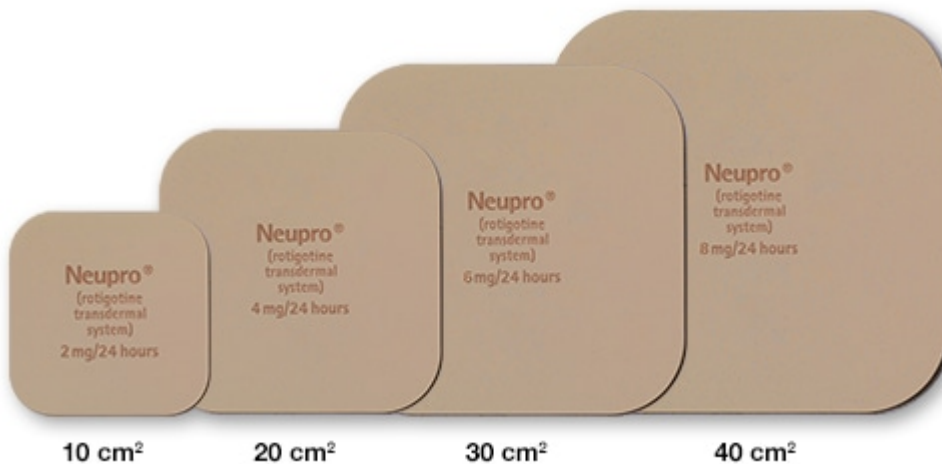
- Action directe
- Importance évidente des **récepteurs D2** (et peut-être D1)
- **Ne dépend pas de l'activité résiduelle** des neurones dopaminergiques (à l'inverse de la L-DOPA)
- Pas de compétition de résorption (aliments)
- **Monothérapie** ou associations

Agonistes utilisés :

1. Apomorphine
2. Dérivés de l'ergot : bromocriptine et pergolide
3. Non-ergot : **pramipexole et ropinirole**

La maladie de Parkinson

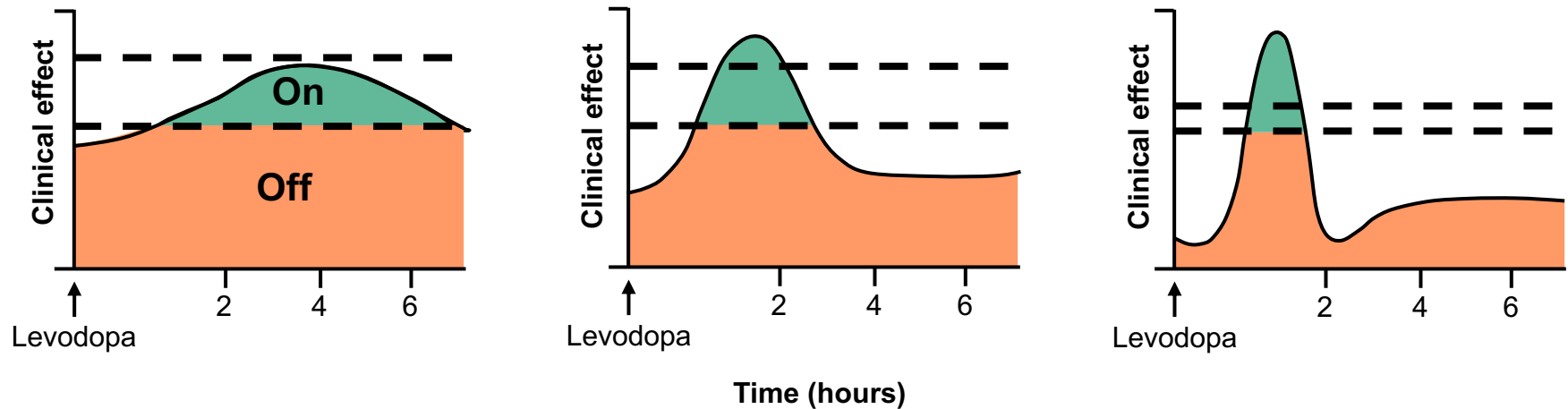
Rotigotine, Agoniste dopaminergique
système transdermique, 24h
Premier passage hépatique important
(agoniste non-ergot).



Lévodopa : Complications motrices

- Fluctuations motrices
 - “End of dose”
 - Fluctuations imprévisibles
 - No-On
- Dyskinésies
 - De pic de dose
 - Diphasiques
 - Dystonies de phase Off

Fluctuations motrices



Dyskinésies (& dystonies)

Dyskinésies primaires (cfr dystonies)

dystonie dopa-sensible (rare, mutation TH)

Dyskinésies secondaires

- dues aux neuroleptiques (antipsychotiques) surtout de première génération, puissants antidopaminergiques mais aussi metoclopramide.
 - aiguës (rapidement réversibles)
 - tardives (irréversibles parfois) mécanisme d'hypersensibilité de dénervation
- dyskinésies de pic de dose en levodopa chez les parkinsoniens (puis parfois en début ou fin de dose)

lésions des noyaux gris (ischémie, tumeur)



dyskinésie oro faciale.mp4



dyskinésie.mp4

Dystonies

- Primaires (pas de lésion visualisée, étiologie souvent génétique ou neurophysiologique)
- Secondaires (inflammatoires ou post-inflammatoires, compressions, post-anoxiques, lésions neurogènes périphériques)
 - Focales (blépharospasme, torticolis spasmodique, crampe de l'écrivain...)
 - Segmentaires (membres, tronc, syndrome de Meige...)
 - Généralisées (chroniques, paroxystiques)



dystonie cou.mp4



dystonie pied.mp4

Prévention ?

Retarder l'introduction de Lévodopa ?

doi:10.1093/brain/awu195

Brain 2014; 137; 2731–2742 | 2731

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa

Roberto Cilia,¹ Albert Akpalu,² Fred Stephen Sarfo,³ Momodou Cham,⁴ Marianna Amboni,^{5,6} Emanuele Cereda,⁷ Margherita Fabbri,⁸ Patrick Adjei,² John Akassi,³ Alba Bonetti¹ and Gianni Pezzoli¹

Les agonistes dopaminergiques



- En monothérapie
 - Sont efficaces vs placebo
 - Sont un peu inférieurs à la L-dopa
 - Réduction risque dyskinésies
- En add-on à la L-dopa
 - Potentialise son effet
 - Réduisent le temps Off
 - Limitent la dose de L-dopa
 - Limitent les dyskinésies

La maladie de Parkinson

TABLE 2. REPORTS OF ADVERSE EVENTS OCCURRING IN 10 PERCENT OR MORE OF EITHER GROUP IN THE INTENTION-TO-TREAT ANALYSIS.

ADVERSE EVENT*	ROPINIROLE (N = 179)	LEVODOPA (N = 89)
	no. (%)	
Nausea	87 (48.6)	44 (49.4)
Somnolence	49 (27.4)	17 (19.1)
Insomnia	45 (25.1)	21 (23.6)
Aggravated Parkinson's disease	40 (22.3)	18 (20.2)
Dyspepsia	37 (20.7)	15 (16.9)
Dizziness	36 (20.1)	17 (19.1)
Hallucinations	31 (17.3)	5 (5.6)
Vomiting	29 (16.2)	10 (11.2)
Tremor	29 (16.2)	11 (12.4)
Abdominal pain	27 (15.1)	13 (14.6)
Depression	26 (14.5)	20 (22.5)
Headache	25 (14.0)	16 (18.0)
Edema of the legs	25 (14.0)	5 (5.6)
Ataxia	25 (14.0)	8 (9.0)
Anxiety	21 (11.7)	8 (9.0)
Postural hypotension	21 (11.7)	11 (12.4)
Constipation	17 (9.5)	11 (12.4)
Dyskinesia†	16 (8.9)	23 (25.8)
Dystonia	12 (6.7)	11 (12.4)
Increased sweating	11 (6.1)	9 (10.1)

*Patients often had more than one adverse event.

Effets indésirables des agonistes

Agonistes vs Lévodopa

- Somnolence
 - (27% / 19%)
- Hallucinations
 - (17% / 6%)
- Œdème
 - (14% / 6%)

La maladie de Parkinson

TABLE 2. REPORTS OF ADVERSE EVENTS OCCURRING IN 10 PERCENT OR MORE OF EITHER GROUP IN THE INTENTION-TO-TREAT ANALYSIS.

ADVERSE EVENT*	ROPINIROLE (N = 179)	LEVODOPA (N = 89)
	no. (%)	
Nausea	87 (48.6)	44 (49.4)
Somnolence	49 (27.4)	17 (19.1)
Insomnia	45 (25.1)	21 (23.6)
Aggravated Parkinson's disease	40 (22.3)	18 (20.2)
Dyspepsia	37 (20.7)	15 (16.9)
Dizziness	36 (20.1)	17 (19.1)
Hallucinations	31 (17.3)	5 (5.6)
Vomiting	29 (16.2)	10 (11.2)
Tremor	29 (16.2)	11 (12.4)
Abdominal pain	27 (15.1)	13 (14.6)
Depression	26 (14.5)	20 (22.5)
Headache	25 (14.0)	16 (18.0)
Edema of the legs	25 (14.0)	5 (5.6)
Ataxia	25 (14.0)	8 (9.0)
Anxiety	21 (11.7)	8 (9.0)
Postural hypotension	21 (11.7)	11 (12.4)
Constipation	17 (9.5)	11 (12.4)
Dyskinesia†	16 (8.9)	23 (25.8)
Dystonia	12 (6.7)	11 (12.4)
Increased sweating	11 (6.1)	9 (10.1)

*Patients often had more than one adverse event.

Effets favorables des agonistes

Agonistes vs Lévodopa

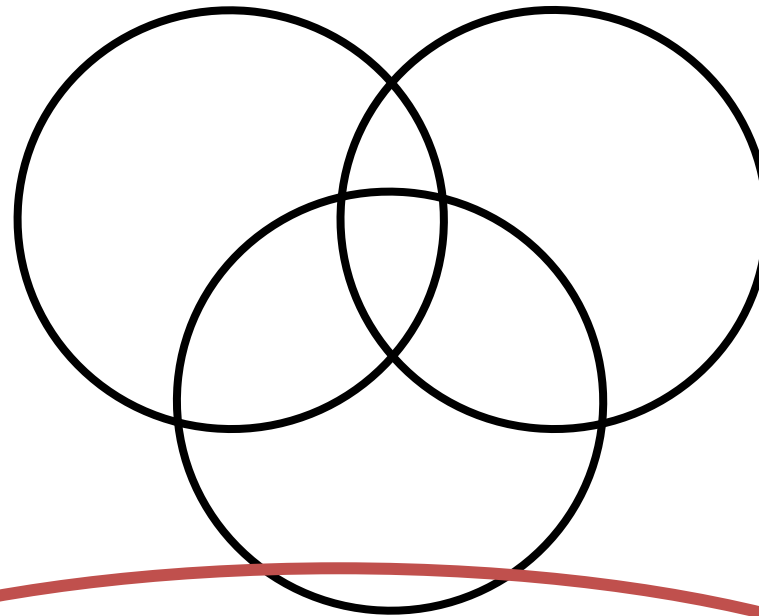
- Dépression
 - 15% / 23%
- Dyskinésies
 - 9% / 26%

La maladie de Parkinson; troubles comportementaux

Aggravés essentiellement par les agonistes dopaminergiques

DDS

Uncontrolled
dopaminergic
dose increase



PUNDING

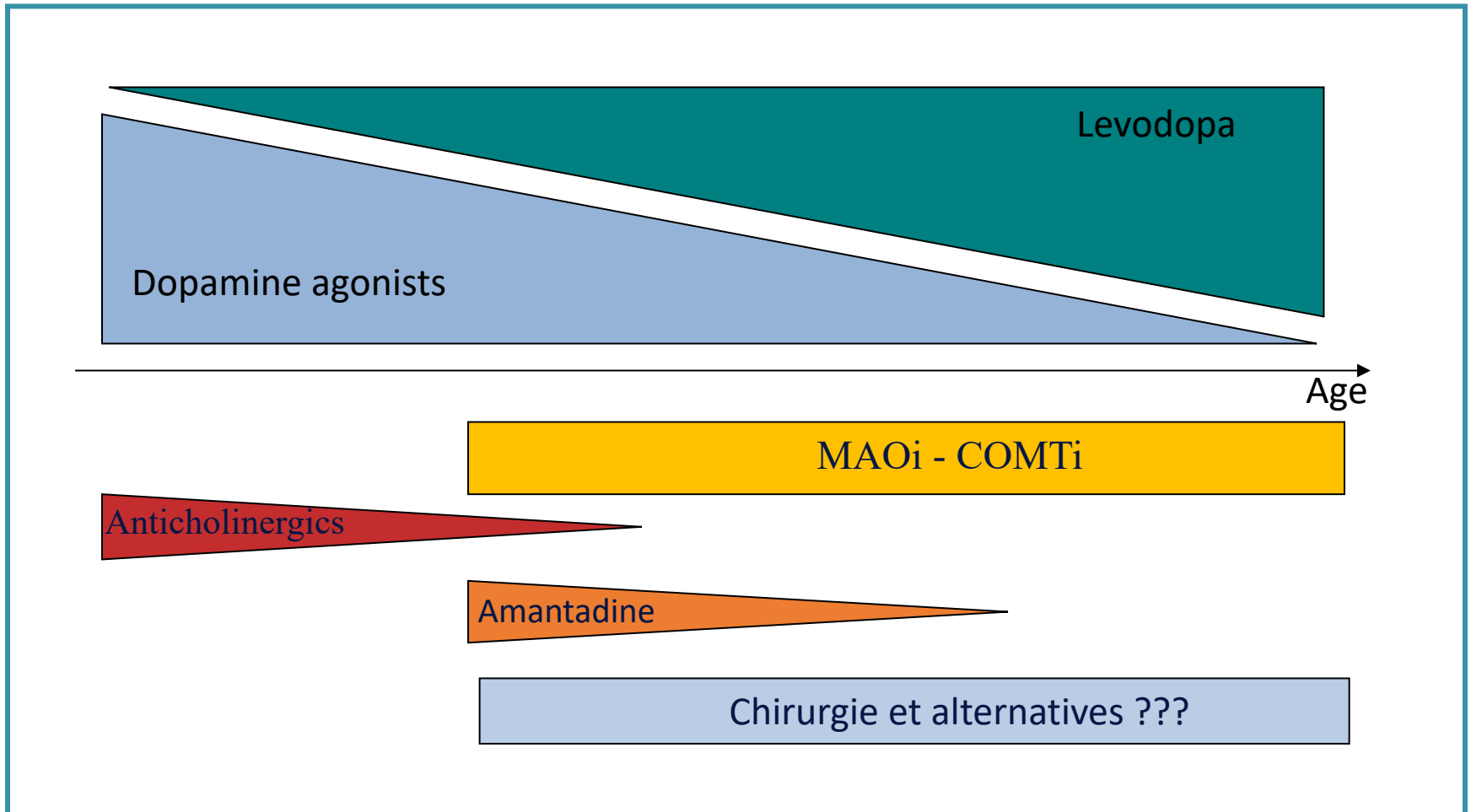
Specific
behavioral
disorder with
stereotyped
activities

IMPULSE CONTROL DISORDER

Pathological gambling
Hypersexuality
Impulsive buying
Impulsive eating

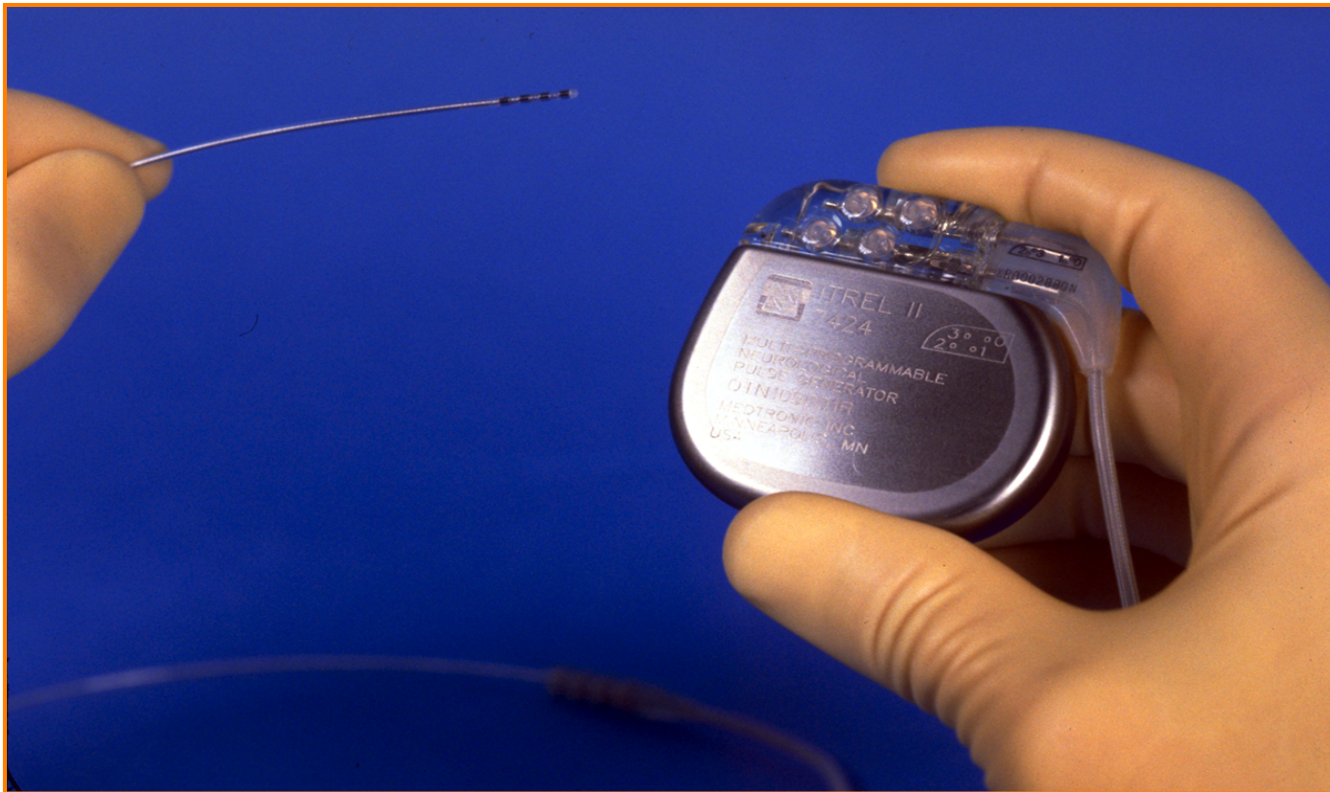
La maladie de Parkinson

Stratégie thérapeutique



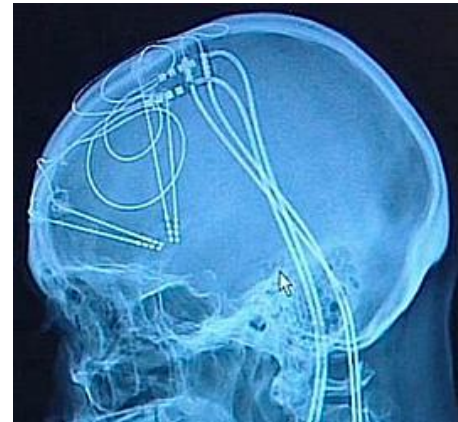
La maladie de Parkinson

Stimulation cérébrale profonde



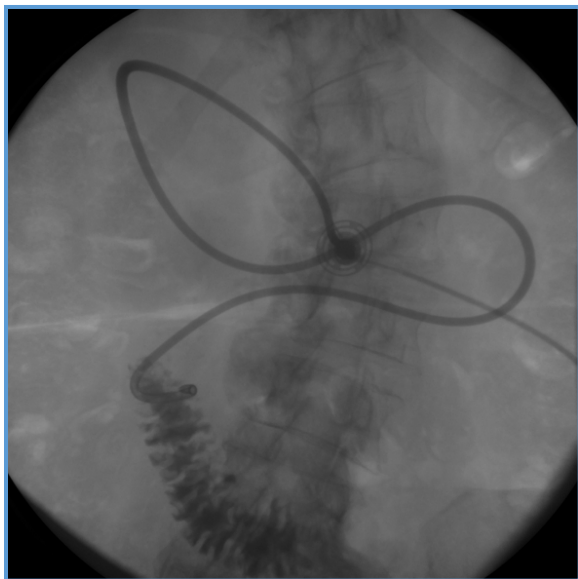
La maladie de Parkinson

- peut être améliorée par la neurochirurgie, par des stimulations intracérébrales et ces techniques bénéficient des progrès de la robotique



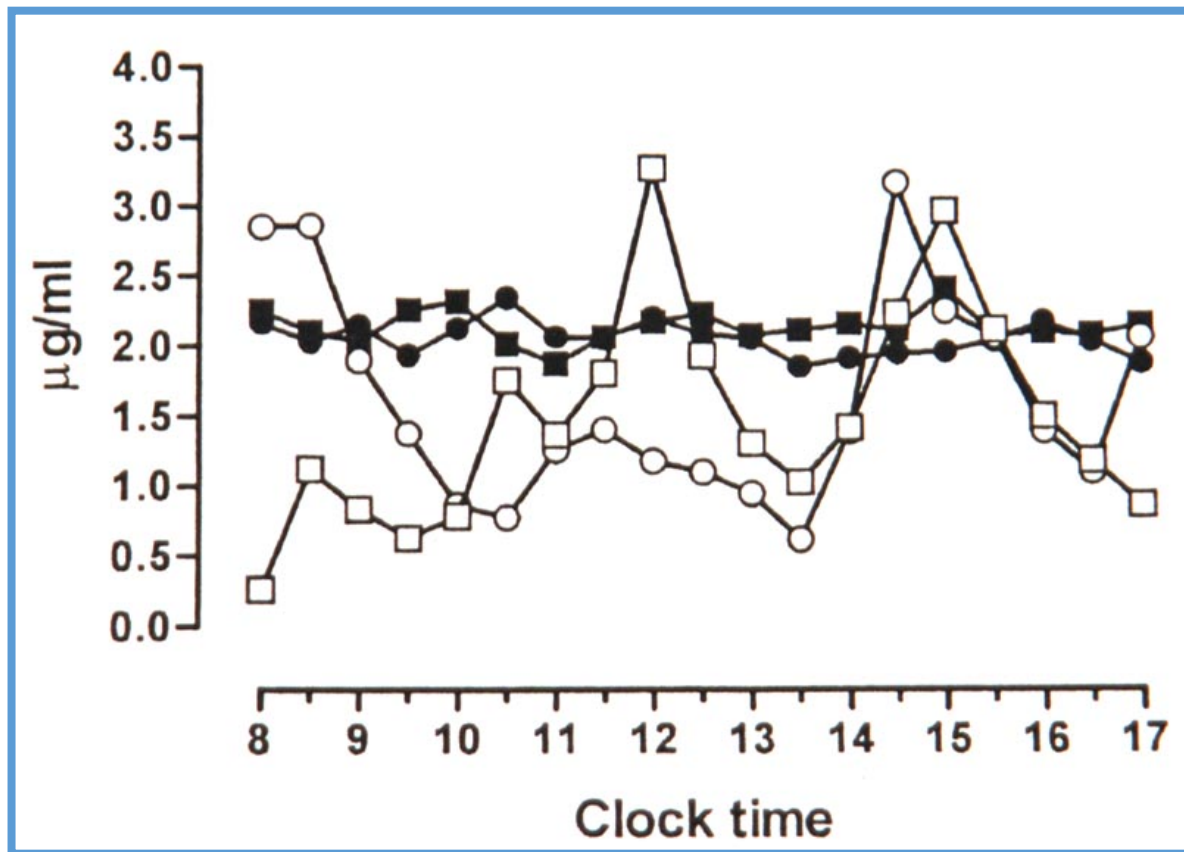
La maladie de Parkinson

Duodopa



La maladie de Parkinson

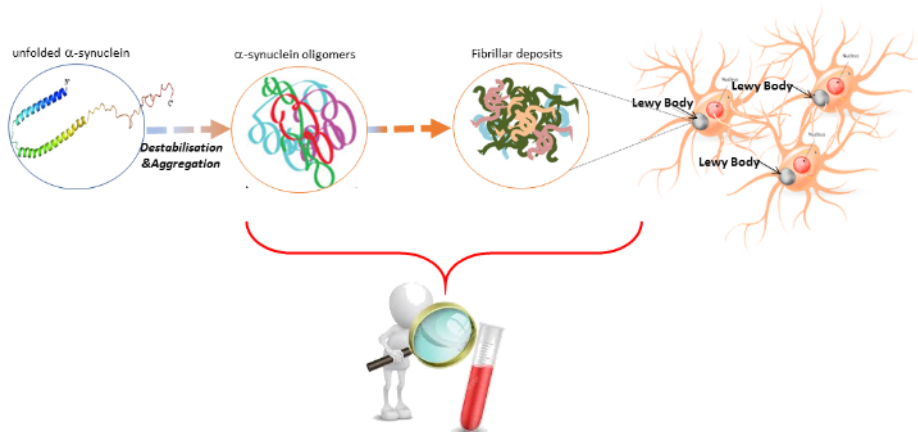
Duodopa : taux plasmatiques de Lévodopa



La maladie de Parkinson

- n'est actuellement traitée que par des médicaments "syptomatiques", tels la levodopa, on ne traite pas la cause
- fait l'objet de recherche de pointe en immunothérapie (anti-synucleine)

oui



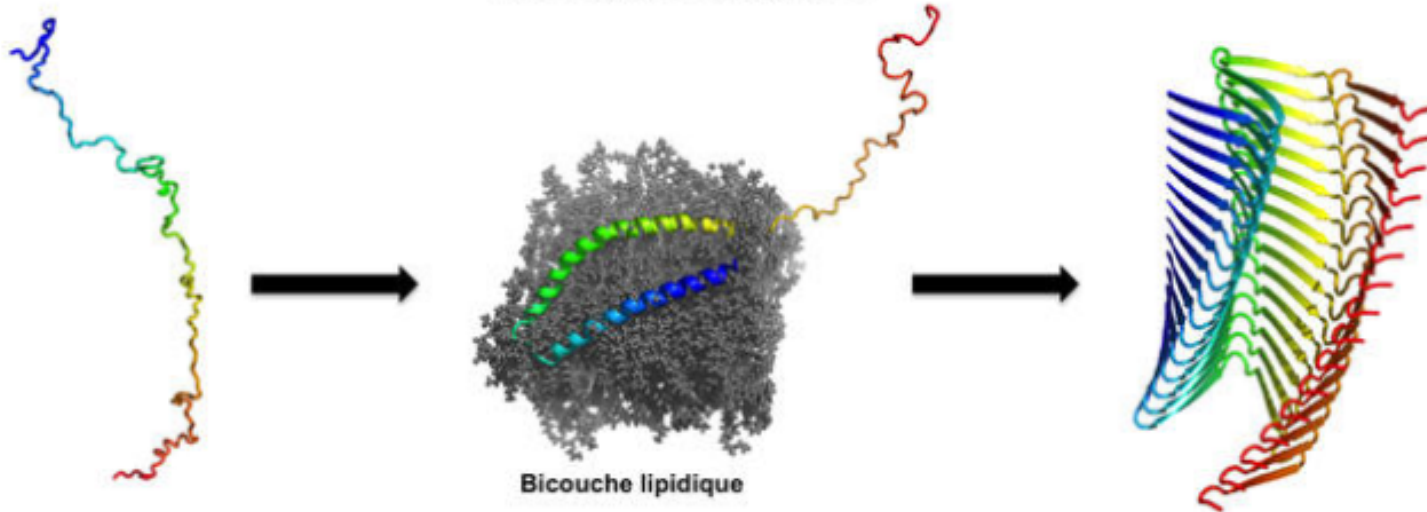
Induction of an anti-inflammatory immune response toward toxic species of alpha-synuclein

**IMMUNOMODULATORY
THERAPY FOR PARKINSON'S
DISEASE**

**alpha-synucléine
déstructurée
dans sa forme
monomérique**

**alpha-synucléine dans une
conformation riche en hélices
alpha lors de son interaction
avec la bicouche lipidique de la
membrane cellulaire**

**alpha-synucléine
dans sa forme
fibrillaire riche en
brins bêta**



pathologie
Schéma montrant comment l'alpha-synucléine s'assemble dans des conditions pathologiques en fibrilles, composant majeur des corps de Lewy.



Potential Parkinson's Vaccine, Affitope PD01A, Safe and Possibly Effective in Long-term, Phase 1 Trial Series Finds

 MAY 18, 2018  BY MARTA FIGUEIREDO IN NEWS.



[Affiris'](#) experimental Parkinson's vaccine, [Affitope PD01A](#), is safe and effectively triggers an immune response against the alpha-synuclein (aSyn) protein, data from a series of four consecutive clinical trials show.

Results from the so-called AFF008 study program were recently presented at the [Advances in Alzheimer's and Parkinson's Therapies Forum Meeting \(AATF/PP\)](#) in

Kinésithérapie? Pourquoi?

- Stades précoces
 - Améliorations des automatismes
 - Amplitudes articulaires
 - Fitness
- Tardivement
 - Troubles axiaux
 - Troubles de l'équilibre

Exercise Has a Bone to Pick with Skeletal Muscle

Frank W. Booth,^{1,*} Gregory N. Ruegsegger,¹ and T. Dylan Oliver¹

¹Department of Biomedical Sciences, University of Missouri, Columbia, MO 65211, USA

*Correspondence: boothf@missouri.edu

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.016>

Exercise intolerance and poor exercise capacity are associated with aging, diabetes, cognitive impairment, and premature death. In this issue of *Cell Metabolism*, Mera et al. (2016) report that osteocalcin improves endurance exercise performance by enhancing myofiber fuel uptake and utilization, while osteocalcin supplementation reverses the age-induced decline in endurance exercise performance.

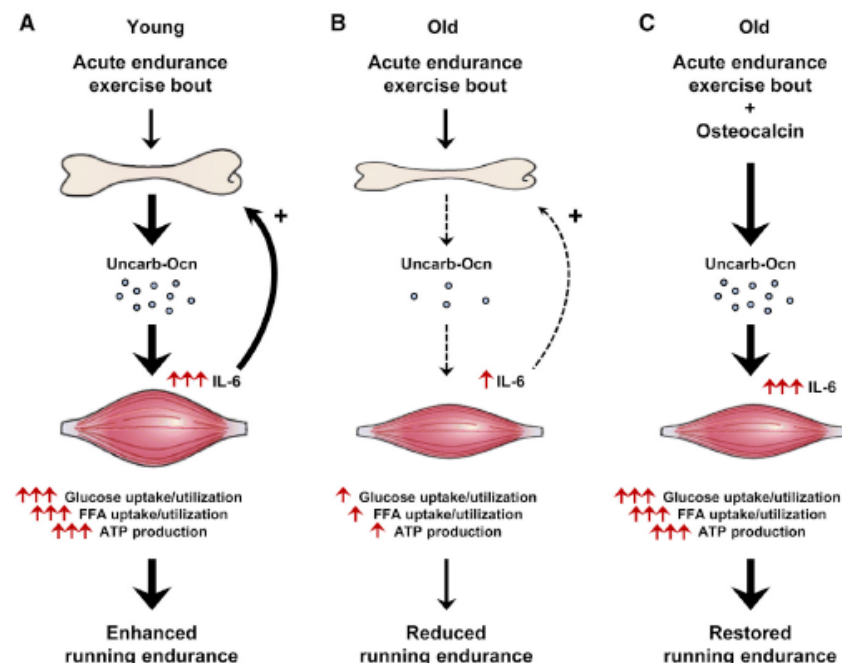


Figure 1. Osteocalcin Promotes Aerobic Exercise Endurance

Mechanism of osteocalcin action on aerobic endurance proposed by the study of Mera et al. (2016).

(A) At young ages, acute endurance exercise stimulates high secretion of uncarboxylated osteocalcin (uncarb-Ocn), which can act on oxidative skeletal muscle to enhance running endurance by increasing glucose and free fatty acid uptake and utilization, increasing ATP production, and promoting an IL-6-dependent feedforward mechanism to further enhance uncarb-Ocn secretion.

(B) At older ages, diminished uncarb-Ocn levels accompany acute endurance exercise leading to diminished increases in skeletal muscle ATP production and reductions in running endurance.

(C) At older ages, supplementation with uncarb-Ocn can restore acute running endurance to levels of young individuals through actions in skeletal muscle.

RbAp48 Protein Is a Critical Component of GPR158/OCN Signaling and Ameliorates Age-Related Memory Loss

Stylianos Kosmidis,^{1,2,3,9} Alexandros Polyzos,^{4,5} Lucas Harvey,^{1,2,3,9} Mary Youssef,⁶ Christine A. Denny,^{6,7} Alex Dranovsky,^{3,6} and Eric R. Kandel^{1,3,8,9,10,*}

¹Department of Neuroscience, Columbia University, New York, NY 10032, USA

²Howard Hughes Medical Institute, Columbia University, New York, NY 10032, USA

³New York State Psychiatric Institute, New York, NY 10032, USA

⁴Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens, 115 27 Athens, Greece

⁵Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, NY 10065, USA

⁶Department of Psychiatry, Columbia University, New York, NY 10032, USA

⁷Division of Systems Neuroscience, New York State Psychiatric Institute (NYSPI)/Research Four York, NY 10032, USA

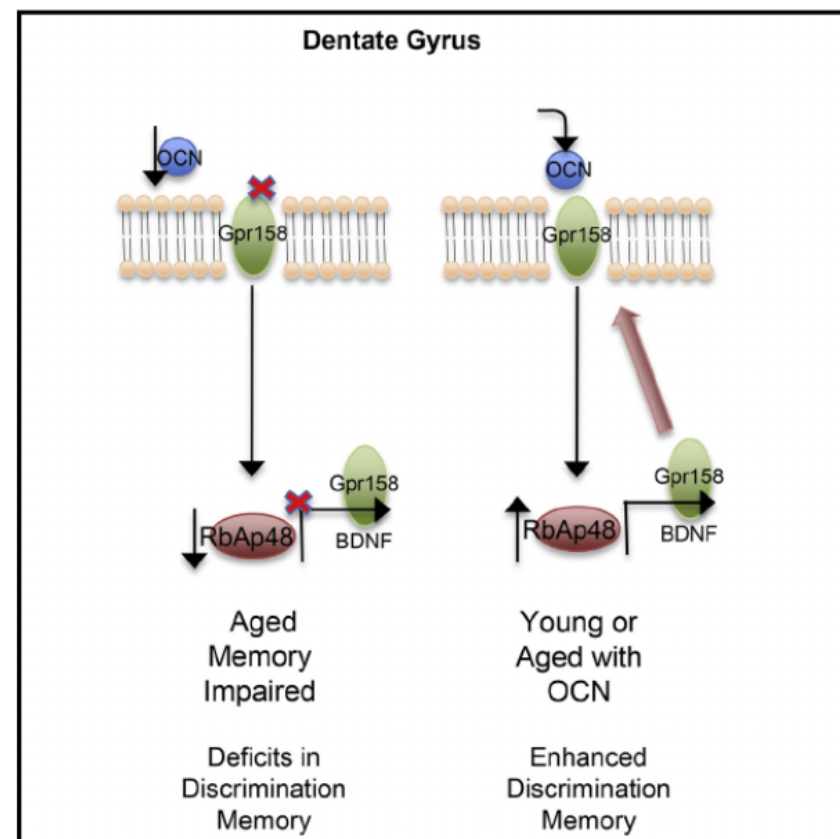
⁸Kavli Institute for Brain Science, Columbia University, New York, NY 10032, USA

⁹Zuckerman Mind Brain Behavior Institute, Columbia University, New York, NY 10032, USA

¹⁰Lead Contact

*Correspondence: erk5@cumc.columbia.edu

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.09.077>



La maladie de Parkinson

est améliorée par l'exercice physique et ce de façon prolongée et très significative. L'exercice améliore les fonctions motrices et cognitives.

