

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2023

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Activités physiques neuroprotectrices dans la maladie de Parkinson.
Revue systématique de la littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 26 janvier 2023 à 16 heures
au Pôle Formation
par **Valentin RETAILLEAU**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE

Assesseurs :

Madame le Docteur Anne BLANCHARD-DAUPHIN

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Sabine BAYEN

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AP	Activité Physique
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
GSH	Glutathion réduit
HAS	Haute Autorité de Santé
IF	Impact Factor
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
MG	Médecin Généraliste
MP	Maladie de Parkinson
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta Analyses
RSL	Revue Systématique de la Littérature
RV	Réalité Virtuelle
SPIRf	Spectroscopie Proche Infra Rouge fonctionnelle
(MDS)-UPDRS Scale	(Movement Disorder Society)-Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Table des matières

Résumé	6
I. Introduction	7
1. Épidémiologie	7
2. Symptomatologie.....	7
3. Diagnostic	8
4. Traitements médicamenteux	8
5. Traitements non médicamenteux	9
6. Le concept de neuroprotection	10
7. Activité physique	10
II. Matériels et Méthodes.....	12
1. Collecte et sélection des articles	12
2. Analyse et extraction des données.....	13
3. Niveau de preuve des articles.....	14
III. Résultats	15
1. Collecte et sélection des articles	15
2. Caractéristiques des études.....	16
3. Méthodes d'évaluation.....	16
IV. Discussion	26
Forces	30
Limites	30
Perspectives.....	30
V. Conclusion.....	31
Annexes.....	32
Références bibliographiques	38

Résumé

Introduction :

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative en France. Elle est responsable de symptômes moteurs (triade parkinsonienne) et non moteurs (dépression, troubles du sommeil, constipation...). Une prise en charge optimale associe des traitements médicamenteux et non médicamenteux, avec notamment l'activité physique.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'effet neuroprotecteur de l'activité physique chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Matériels et Méthodes :

Six bases de données ont été interrogées afin d'identifier les études évaluant les effets neuroprotecteurs de l'activité physique sur la maladie de Parkinson, publiées entre janvier 2016 et juillet 2021.

Résultats et Discussion :

A partir des 862 articles initialement collectés, 8 ont finalement été sélectionnés pour analyse.

L'activité physique a produit des effets bénéfiques sur plusieurs marqueurs biologiques, avec notamment augmentation d'un facteur neurotrophique, le BDNF, ou encore une diminution des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α .

Elle a également des effets bénéfiques sur l'activité cérébrale avec mise en évidence dans plusieurs études d'une augmentation de l'activité fonctionnelle cérébrale dans les principales zones motrices. Concernant la dopamine, l'activité physique est responsable d'une majoration de sa libération, mais aussi d'une augmentation des transporteurs de ce neurotransmetteur.

Conclusion :

L'activité physique est une approche thérapeutique facilement accessible, peu coûteuse et sûre. Elle doit faire partie intégrante du traitement de la maladie de Parkinson, du fait de son probable effet neuroprotecteur. D'avantage d'études sont nécessaires pour confirmer cet effet.

I. Introduction

1. Épidémiologie

La maladie de Parkinson (MP) est la deuxième maladie neurodégénérative en France, après la maladie d'Alzheimer, avec un pic de survenue entre 85 et 89 ans (1).

En France en 2022, on compte environ 272 500 malades, avec 25 000 nouveaux cas par an (2).

2. Symptomatologie

La MP est provoquée par une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques du cerveau, principalement au niveau de la région nigrostriatale (substance noire).

Cette région a la charge de la coordination des mouvements, ce qui explique que la MP se manifeste le plus souvent par des symptômes moteurs.

La MP est une maladie chronique et d'évolution lente et progressive.

Les patients restent asymptomatiques jusqu'à une destruction d'environ 50 à 70% des neurones dopaminergiques.

Les trois symptômes moteurs classiques (triade parkinsonienne), qui permettent le plus souvent de faire le diagnostic de la MP sont :

- L'akinésie qui correspond à une difficulté d'initiation du mouvement ;
- L'hypertonie, qui correspond à la rigidité des membres ;
- Le tremblement de repos.

Il existe également de nombreux symptômes non-moteurs, le plus souvent prodromiques, tels que la dépression, les troubles du sommeil, l'hyposmie ou encore la constipation (3).

Plusieurs questionnaires et échelles sont à disposition des médecins pour l'évaluation et le suivi des patients atteints de la MP (4).

Parmi les échelles existantes, l'*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), créée en 1987, est la référence depuis de nombreuses années. Elle permet de quantifier la progression de la maladie mais aussi l'efficacité du traitement. Son utilisation se fait aussi bien en pratique courante qu'en recherche.

En 2008, la *Movement Disorder Society* (MDS) a édité l'échelle MDS-UPDRS, permettant quelques améliorations de la version initiale, avec notamment une meilleure prise en compte des aspects non moteurs de la maladie et une simplification de la cotation des différents items (5).

Dans les essais cliniques, pour classer les patients en différents stades de la MP, c'est l'échelle de Hoehn et Yahr qui est la plus utilisée (*Annexe 1*).

3. Diagnostic

Le diagnostic de la MP est clinique ; aucun examen complémentaire n'est justifié en cas de présentation typique (6).

En cas de doute diagnostique ou de forme précoce (avant 40 ans), une scintigraphie, un DAT-scan ou encore un PET-scan à la DOPA peuvent être indiqués (7).

4. Traitements médicamenteux

Les traitements médicamenteux de la MP ne permettent pas de guérir ou de ralentir l'évolution de la maladie. Ils permettent uniquement de diminuer les symptômes, en restaurant la transmission dopaminergique.

La L-Dopa (ou lévodopa) est un précurseur de la dopamine. Elle est transformée au niveau intracérébral en dopamine par la dopa-décarboxylase (DDC).

Elle est systématiquement associée à un inhibiteur périphérique de la DDC afin de limiter les effets secondaires (nausées, vomissements, hypotension...).

C'est le traitement le plus efficace sur la symptomatologie parkinsonienne et également le mieux toléré.

Les agonistes dopaminergiques se fixent directement sur les récepteurs à dopamine, entraînant ainsi leur activation.

Ils sont généralement moins efficaces que la L-Dopa et moins bien tolérés. Ils peuvent notamment être responsables de troubles du comportement importants.

Il existe également les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (MAO-B) dont le rôle est de diminuer la dégradation de la dopamine par les MOA.

Les inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyl-Transférase (COMT) permettent de diminuer la dégradation de la L-DOPA par les COMT.

Il existe enfin des traitements moins fréquemment utilisés comme l'amantadine ou encore les anticholinergiques (8).

5. Traitements non médicamenteux

La stratégie thérapeutique optimale dans la MP associe de manière quasi-systématique des traitements médicamenteux et non-médicamenteux, dont les modalités sont variables d'un patient à l'autre.

Les thérapeutiques non médicamenteuses sont par exemple l'activité physique, la kinésithérapie, l'orthophonie, la psychothérapie ... (9)

Une prise en charge pluridisciplinaire est essentielle à l'optimisation de l'accompagnement global et longitudinal des personnes.

6. Le concept de neuroprotection

La neuroprotection est la capacité d'une thérapie à prévenir la mort des cellules neuronales en intervenant sur la cascade pathogénique qui en est responsable (10).

Malgré des recherches intensives, il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement médicamenteux ayant un effet neuroprotecteur, c'est-à-dire permettant de réduire la progression de la MP (11).

On peut par exemple citer l'équipe de pharmacologie médicale, de neurologie et pathologie du mouvement, et de neuroradiologie du CHU de Lille qui a travaillé sur l'utilisation d'un chélateur du fer, la Défériprone (Ferriprox®, DFP), chez les personnes atteintes de la MP.

Une première étude (FAIR-PARK-I) a eu des résultats prometteurs puisqu'elle a suggéré la faisabilité et l'efficacité de la DFP (12).

Malheureusement, une étude de plus grande ampleur (FAIR-PARK-II) a mis en évidence une aggravation des symptômes parkinsoniens chez les patients du groupe DFP par rapport au placebo (13).

Concernant l'activité physique, des études menées in vivo et chez l'animal montrent que celle-ci favorise la production de facteurs de croissance des neurones, et a ainsi un effet neuroprotecteur. Cet effet reste à démontrer chez l'homme (14).

7. Activité physique

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'activité physique (AP) comme « tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques qui requiert une dépense d'énergie » (15).

Il a été largement prouvé qu'une AP d'intensité modérée ou soutenue a des effets bénéfiques sur la santé physique et psychique.

Par exemple, de nombreuses études montrent que la pratique d'une AP est associée à une diminution du risque d'obésité, de diabète ou encore de maladie coronarienne (16).

Concernant la MP, on retrouve également plusieurs d'études qui mettent en évidence un effet positif de l'AP, et cela à travers des mécanismes multiples (17).

L'une des motivations pour réaliser ce travail de thèse a été le visionnage d'un reportage de l'émission *Stade 2, Grand Format* intitulé « *Toujours se relever* » sur un ancien sportif de haut niveau, Yves Auberson (18).

Atteint de la MP depuis l'âge de 35 ans, il se lance à 51 ans le défi de faire le tour des Alpes Suisse à la marche, en trois mois (soit plus de 1000km à parcourir, avec une quarantaine de cols pour environ 60 000 m de dénivelé positif).

A travers ce défi, il souhaite combattre les idées reçues sur la MP mais également montrer que l'AP permet de maintenir une certaine qualité de vie, quand les différentes thérapeutiques médicamenteuses ne suffisent plus.

Moi-même sportif, j'ai été très touché par ce reportage. De plus, tout au long de mes études médicales et depuis le début de mon exercice, je suis convaincu des bienfaits de l'AP sur la santé. J'ai été ensuite intéressé par son effet sur la neuroplasticité et plus précisément la neuroprotection, constatant que peu d'études traitent ce sujet.

Le but de ce travail de thèse est donc d'identifier des activités physiques ayant un effet neuroprotecteur dans la MP, et si possible de créer un outil d'aide au conseil pour le médecin généraliste, à l'attention des patients.

II. Matériels et Méthodes

1. Collecte et sélection des articles

Ce travail de recherche consiste en une revue systématique de la littérature (RSL) menée conformément aux recommandations internationales ; la grille de PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) (19).

La collecte d'articles a été réalisée le 15/07/2021. La sélection a été effectuée du 15/07/2021 au 08/12/2022, par deux opérateurs différents.

Les critères d'inclusion des articles sont les suivants :

- Essai clinique,
- Texte accessible,
- Date de publication entre 01/01/2016 et le 15/07/2021,
- En langue française ou anglaise,
- Portant sur une population de patients atteints de MP, d'âge supérieur ou égal à 18 ans.

Les revues systématiques de la littérature, les méta-analyses, les thèses et les mémoires étaient exclus. De plus, les études sur les autres maladies à l'origine d'un syndrome parkinsonien étaient également exclues.

Les bases de données suivantes ont été interrogées :

- Clinical Rehabilitation,
- EMBASE,
- Google Scholar (français et anglais),
- PEDro (PubMed, EMBASE, PsycINFO, CINAHL),
- PubMed,

- Web Of Science.

Du fait d'un très grand nombre de résultats sur Google Scholar (435 en français et 17 800 en anglais), seuls les cent premiers résultats (triés par pertinence) ont été inclus dans les recherches.

Les équations de recherche ont été adaptées pour chaque base de données (*Annexe 2*).

Une fois les articles collectés sur les différentes bases de données, ils ont été rassemblés sur RAYYAN QCRI, un outil de collaboration spécialisé dans les revues de littérature (20).

Les articles ont été sélectionnés en aveugle sur titre, puis sur résumé et enfin après lecture totale de l'article.

L'aveugle était levé à chaque étape de sélection, suivi d'une discussion jusqu'à l'obtention d'un consensus.

2. Analyse et extraction des données

Les données des articles sélectionnés ont été extraites et résumées sous forme de tableau (*Annexe 3*) selon les thématiques suivantes :

- Le titre de l'étude, ses auteurs, le journal de publication et la date de publication,
- Les caractéristiques de la population,
- Les caractéristiques de l'étude,
- Le ou les critère(s) de jugement,
- Les principaux résultats,
- Les forces et les limites,
- Le niveau de preuve (*Impact Factor* (IF) de la revue et niveau de preuve HAS).

3. Niveau de preuve des articles

Le niveau de preuve de chaque étude a été évalué selon deux indicateurs :

- L'*impact factor* (IF) de la revue, qui correspond au rapport entre le nombre de citations et le nombre d'articles publiés dans la revue au cours des deux années précédentes (21).
L'IF indiqué est celui de l'année de publication.
- La gradation des recommandations HAS (22) (*Annexe 4*).

III. Résultats

1. Collecte et sélection des articles

La sélection sur les différentes bases de données a permis d'identifier 862 articles.

Après suppression des doublons et un tri en double aveugle, nous avons finalement conservé 47 articles.

Pour 6 d'entre eux, le critère de jugement permettant d'affirmer le caractère neuroprotecteur de l'AP est l'imagerie. Pour 2, il s'agit de la biologie et enfin, pour les 39 restants, celui-ci est clinique.

Au vu de la définition de la neuroprotection, nous avons choisi d'analyser uniquement les articles dont les critères de jugement sont l'imagerie ou la biologie.

Le diagramme de flux de l'étude est présenté dans la figure 1.

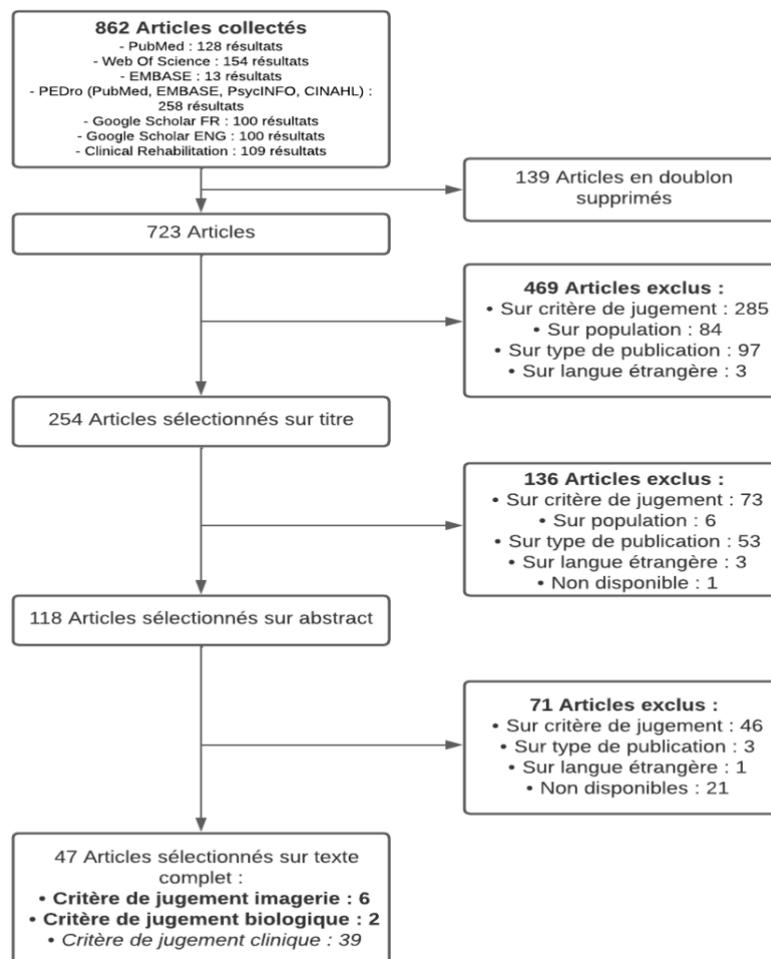


Figure 1 – Diagramme de flux de l'étude

2. Caractéristiques des études

Les caractéristiques principales des différentes études sélectionnées sont résumées dans le tableau d'extraction (*Tableau 1*).

Les études sont détaillées selon la méthode suivante : RL pour revue de littérature, suivi d'un numéro (de 1 à 8).

Ces études ont été réalisées dans différents pays : Brésil (RL 1 et 7) ; Canada (RL 3) ; États-Unis (RL 6 et 8) ; et Israël (RL2, 4 et 5).

La RL1 évalue les jeux vidéo.

Les RL2, 4 et 5 étudient la réalité virtuelle (RV) ; elle est associée ou non à un tapis de course.

Les RL3 et 6 évaluent le vélo ; la RL7 la marche sur tapis et la RL8 le Qigong (discipline traditionnelle chinoise associant des mouvements fluides et des exercices respiratoires).

Celles-ci se déroulent sur des périodes allant de 6 à 12 semaines (durée moyenne = 7,5 semaines) avec des échantillons de 10 à 64 patients (population moyenne = 31,6 patients).

Sept d'entre-elles (RL2 à 8) sont des essais contrôlés randomisés de faible puissance, évalués Grade B, niveau 2 selon la HAS.

La RL1 est une étude comparative de grade C, niveau 4.

Les IF vont de 2,159 à 7,609.

Cinq d'entre-elles ont été publiées dans une revue ayant un IF supérieur à 3 (RL2, 3, 4, 5 et 6) ; deux avec une IF entre 2 et 3 (RL2 et 8) ; l'IF de la RL7 n'est pas disponible.

Trois de ces études (RL3, 4 et 5) sont des sous-études du projet V-TIME (23).

3. Méthodes d'évaluation

Les RL 1 à 6 se basent sur un critère de jugement d'imagerie, celles de 7 à 8 sur un critère biologique.

La RL1 utilise la scintigraphie cérébrale au ^{99m}Tc TRODAT-1, marqueur radioactif se fixant sur les transporteurs dopaminergiques.

Les RL2, 3, 5 et 6 utilisent l'IRM cérébrale fonctionnelle (IRMf).

Il s'agit d'une technique d'imagerie cérébrale permettant de mesurer l'activité des différentes aires du cerveau par détection des changements locaux de flux sanguin qui accompagnent l'activation neuronale. Il se produit alors une modification du rapport local oxyhémoglobine / désoxyhémoglobine, entraînant l'apparition d'un signal magnétique mesurable appelé signal BOLD (*Blood Oxygen Level-Dependent*).

L'IRMf mesure une différence de signal BOLD entre un état de repos et une tâche spécifique (24).

La RL4 utilise la spectroscopie proche infrarouge fonctionnelle (SPIRf).

Il s'agit d'une technique permettant de cartographier au niveau du scalp les variations de concentrations de sang oxygéné et désoxygéné, reflétant indirectement l'activation neuronale (25).

La RL7 évalue les taux de BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) et de glutathion réduit (GSH).

Le BDNF est une protéine de la famille des neurotrophines favorisant la croissance et la maturation des cellules neuronales et donc leur survie. Il a un rôle important dans la neuroplasticité (26). Le GSH, de par ses propriétés antioxydantes, joue un rôle dans la protection des cellules de l'organisme (27).

La RL8 se base sur plusieurs cytokines pro-inflammatoires ; le TNF (*Tumor Necrosis Factor*)- α , l'IL (*InterLeukin*)-1 β et l'IL-6.

Tableau 1 : Extraction de données

<p align="center">Virtual Rehabilitation in Parkinson Disease : A Dopamine Transporter Imaging Study (28) <i>Toldo, Juliana M P ; Arjona, Michelly ; Campos Neto, Guilherme C ; Vitor, Taise ; Nogueira, Solange Amorim ; Amaro, Jr, Edson ; Saba, Roberta A ; Silva, Sonia M C A ; Ferraz, Henrique B ; Felício, André C</i> <i>American journal of physical medicine & rehabilitation, 2021, Vol. 100 (4), p.359-366</i></p>						
	Caractéristiques de la population	Caractéristiques de l'étude	Critères de jugement	Principaux résultats	Forces et limites	Niveau de preuve
RL1	19 patients de 50 à 71 ans ayant une MP stade 2 ou 3 selon H&Y	<p>Étude comparative</p> <p>Séances d'activité physique utilisant les jeux vidéo (XBOX 360S, Kinect Adventures)</p> <p>Pendant 8 semaines</p> <p>2 séances de 60 minutes par semaine</p> <p>Hôpital Albert Einstein, Sao Paulo, Brésil</p>	<p><u>Imagerie :</u> Scintigraphie cérébrale au ^{99mTc}TRODAT-1 pré et post-intervention</p> <p><u>Clinique :</u> UPDRS PDQ-39 SF-36 BBS</p>	<p><u>Imagerie :</u> Augmentation des transporteurs de la dopamine dans le putamen controlatéral à l'hémicorps le plus atteint cliniquement</p> <p><u>Clinique :</u> UPDRS : Amélioration et donc réduction de 10 points du score total (p=0,001), de 5 points de la partie II (p < 0,001), et de 7 points de la partie III (p=0,003)</p> <p>PDQ-39 : Amélioration et donc réduction de 11,3 points du score total (p=0,001), de 12,5 points dans la mobilité (p=0,016), de 25 points dans les activités de la vie quotidienne (p=0,004), de 18,8 points dans la gêne psychologique (p=0,003), de 16,6 points dans la communication (p=0,010), et de 8,3 points dans l'inconfort physique (p=0,015)</p> <p>SF-36 : Amélioration et donc augmentation du score de 13,4 points dans les capacités fonctionnelles (p=0,001), de 10,1 points dans les douleurs (p=0,006) et de 9,9 points dans la santé mentale (p<0,001)</p> <p>BBS : Amélioration et donc augmentation du score de 5 points (p=0,015)</p>	<p><u>Force :</u> Critère de jugement d'imagerie fonctionnelle</p> <p><u>Limites :</u> Taille de l'échantillon limitée</p> <p>Pas de groupe contrôle</p> <p>Grande proportion de patients avec une MP à début précoce, ce qui peut limiter la validité de cette étude aux patients à début tardif</p>	<p><u>Impact factor :</u> 2,159</p> <p><u>HAS :</u> Grade : C Niveau : 4</p>

UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale ; PDQ-39 : Parkinson's Disease Questionnaire 39 ; SF-36 : Short Form 36 ; BBS : Berge Balance Scale

<p align="center">Distinct Effects of Motor Training on Resting-State Functional Networks of the Brain in Parkinson's Disease (29) <i>Amgad Droby, PhD, Inbal Maidan, PhD, Yael Jacob, PhD, Nir Giladi, MD, Jeffrey M. Hausdorff, PhD, and Anat Mirelman, PhD</i> <i>Neurorehabilitation and Neural Repair Volume 34, Issue 9, September 2020, Pages 795-803</i></p>						
	Caractéristiques de la population	Caractéristiques de l'étude	Critères de jugement	Principaux résultats	Forces et limites	Niveau de preuve
RL2	42 patients de 60 à 85 ans ayant une MP stade 1 à 3 selon H&Y	Essai contrôlé randomisé Tapis de course et VR vs tapis de course seul (groupe contrôle) Pendant 6 semaines 3 séances de 45 minutes par semaine Tel Aviv, Israël <i>Sous étude du projet V-TIME</i>	<u>Imagerie :</u> IRM fonctionnelle pré et post-intervention <i>En état de repos</i>	Dans les deux groupes, diminution de la capacité fonctionnelle cérébrale au niveau des noyaux gris centraux, dans le système fronto-striatal et dans le réseau de contrôle exécutif Dans les deux groupes, augmentation de la capacité fonctionnelle cérébrale, principalement dans les régions au sein du réseau sensori-moteur Dans le groupe intervention, amélioration de la capacité fonctionnelle cérébrale, au niveau de l'aire motrice supplémentaire, ainsi qu'au niveau du gyrus pré-central droit (au sein du réseau sensori-moteur), du gyrus frontal médian droit (au sein du réseau cérébelleux)	<u>Force :</u> Critère de jugement d'imagerie fonctionnelle <u>Limites :</u> Taille de l'échantillon limitée Étude portant sur une population relativement âgée	<u>Impact factor :</u> 3,76 <u>HAS :</u> Grade : B Niveau : 2

Exercise Increases Caudate Dopamine Release and Ventral Striatal Activation in Parkinson's Disease (30)

Matthew A. Sacheli, MSc, Jason L. Neva, PhD, Bimal Lakhani, PhD, Danielle K. Murray, MSc, MD, Nasim Vafai, MSc, Elham Shahinfard, PhD, Carolyn English, Siobhan McCormick, MSc, Katie Dinelle, MSc, Nicole Neilson, RN, Jessamyn McKenzie, LPN, Michael Schulzer, PhD, Don C. McKenzie, MD, PhD, Silke Appel-Cresswell, MD, Martin J. McKeown, MD, BEng, Lara A. Boyd, PT, PhD, Vesna Sossi, PhD, and A. Jon Stoessl, MD
Movement Disorders Volume 34, December 2019, Pages 1891-1900

	Caractéristiques de la population	Caractéristiques de l'étude	Critères de jugement	Principaux résultats	Forces et limites	Niveau de preuve
RL3	35 patients de 45 à 80 ans ayant une MP stade 1 à 3 selon H&Y Pour le sous-groupe, uniquement 25 patients	Essai contrôlé randomisé Vélo d'appartement entre 60 et 80% de la VO2max vs étirements (groupe contrôle) Pendant 3 mois 3 séances de 40 à 60 minutes par semaine Vancouver, Canada	<u>Imagerie :</u> IRMc fonctionnelle pré et post-intervention <i>Enregistrement durant un jeu de hasard (cartes) basé sur 4 probabilités de gagner (0, 50, 75 et 100%)</i> Pour le sous-groupe, TEP-TDM au RACLOPRIDE	En IRMc fonctionnelle : augmentation de l'activité dans le striatum ventral (pour une anticipation de récompense à partir de 75%) En TEP-TDM au RACLOPRIDE : augmentation de la libération de dopamine dans le noyau caudé	<u>Force :</u> Critère de jugement utilisant l'imagerie fonctionnelle <u>Limites :</u> Taille de l'échantillon limitée Intervention de courte durée (3 mois)	<u>Impact factor :</u> 4,96 <u>HAS :</u> Grade : B Niveau : 2

<p style="text-align: center;">Evidence for Differential Effects of 2 Forms of Exercise on Prefrontal Plasticity During Walking in Parkinson's Disease (31) <i>Inbal Maidan, PhD, Freek Nieuwhof, PhD, Hagar Bernad-Elazari, BSc, Bastiaan R. Bloem, MD, PhD, Nir Giladi, MD, Jeffrey M. Hausdorff, PhD, Jurgen A. H. R. Claassen, MD, PhD, and Anat Mirelman, PhD</i> <i>Neurorehabilitation and Neural Repair, Volume 32, Issue 3, March 2018, Pages 200-208</i></p>						
	Caractéristiques de la population	Caractéristiques de l'étude	Critères de jugement	Principaux résultats	Forces et limites	Niveau de preuve
RL4	64 patients de 60 à 90 ans ayant une MP stade 2 ou 3 selon H&Y	<p>Essai contrôlé randomisé</p> <p>Tapis de course et VR vs tapis de course seul (groupe contrôle)</p> <p>Pendant 6 semaines</p> <p>3 séances de 45 minutes par semaine</p> <p><i>Sous étude du projet V-TIME</i></p>	<p><u>Imagerie :</u> Mesure de l'activité pré-frontale par spectroscopie proche infrarouge fonctionnelle (SPIRf)</p> <p><u>Clinique :</u> Vitesse de marche Longueur de foulée Nombre de chutes survenant dans les 6 mois post-intervention</p>	<p><u>Imagerie :</u> Réduction de l'activité pré-frontale durant la marche, dans les deux groupes</p> <p>Cette réduction de l'activité pré-frontale est cependant plus importante dans le groupe associé à la VR</p> <p><u>Clinique :</u> Amélioration de la vitesse de marche et de la longueur de foulées dans les deux groupes, sans différence significative</p> <p>Diminution du nombre de chutes dans les deux groupes, sans différence significative</p>	<p><u>Force :</u> Critère de jugement utilisant l'imagerie fonctionnelle</p> <p><u>Limite :</u> Manque de précision de la fNIRS avec seulement 2 sondes de mesure</p>	<p><u>Impact factor :</u> 3.757</p> <p><u>HAS :</u> Grade : B Niveau : 2</p>

<p align="center">Disparate effects of training on brain activation in Parkinson disease (32) Maidan, Inbal PhD, Rosenberg-Katz, Keren PhD, Jacob, Yael MScGiladi, Nir MD Hausdorff, Jeffrey M. Ph DMirelman, Anat PhD <i>Neurology, Volume 38, October 2017, Pages 1804–1810</i></p>						
	Caractéristiques de la population	Caractéristiques de l'étude	Critères de jugement	Principaux résultats	Forces et limites	Niveau de preuve
RL5	34 patients de 60 à 90 ans ayant une MP stade 2 ou 3 selon H&Y	<p>Essai contrôlé randomisé</p> <p>Tapis de course et VR vs tapis de course seul (groupe contrôle)</p> <p>Pendant 6 semaines</p> <p>3 séances de 45 minutes par semaine</p> <p>Tel Aviv, Israel</p> <p><i>Sous étude du projet V-TIME</i></p>	<p><u>Imagerie :</u> IRMc fonctionnelle pré et post-intervention</p> <p><i>Enregistrement durant un exercice de marche simulé</i></p> <p><u>Clinique :</u> Nombre de chutes survenant dans les 6 mois post-intervention</p>	<p><u>Imagerie :</u> Activation cérébrale moins importante dans l'aire de Brodmann 10 et dans le gyrus frontal inférieur dans le groupe TT + VR par rapport au groupe TT</p> <p>Activation cérébrale moins importante dans le lobe antérieur gauche du cervelet et du gyrus temporal moyen gauche dans le groupe TT par rapport au groupe TT + VR</p> <p><u>Clinique :</u> Diminution non significative (due à la taille de l'échantillon) du nombre de chutes dans les 6 mois post-intervention</p> <p>Mais corrélation entre diminution du nombre de chute et diminution de l'activation dans le gyrus frontal inférieur</p>	<p><u>Force :</u> Critère de jugement utilisant l'imagerie fonctionnelle</p> <p><u>Limite :</u> Taille de l'échantillon limitée</p> <p>Évaluation sur une tâche qui ne correspond pas à une activité de la vie quotidienne</p>	<p><u>Impact factor :</u> 7,609</p> <p><u>HAS :</u> Grade : B Niveau : 2</p>

Exercise Therapy for Parkinson's Disease: Pedaling Rate Is Related to Changes in Motor Connectivity (33)

*Chintan Shah, Erik B. Beall, Anneke M.M. Frankemolle, Amanda Penko, Michael D. Phillips, Mark J. Lowe, and Jay L. Albers
Brain Connectivity, Volume 6, Number 1, 2016*

	Caractéristiques de la population	Caractéristiques de l'étude	Critères de jugement	Principaux résultats	Forces et limites	Niveau de preuve
RL6	27 patients de plus de 30 à 65 ans ayant une MP stade 2 ou 3 selon H&Y	Essai contrôlé randomisé Vélo d'appartement avec exercice à fréquence imposée vs exercice fréquence libre (groupe contrôle) Pendant 8 semaines 3 séances de 50 minutes par semaine Etats-Unis	<u>Imagerie</u> : IRMc fonctionnelle pré et post-intervention Puis à 4 semaines de l'intervention <i>Enregistrement durant une tâche complexe de tapotement bilatéral des doigts</i>	Augmentation et donc amélioration de la connectivité fonctionnelle motrice niveau thalamo-cortical pour les patients ayant une fréquence de pédalage élevée comparés à ceux qui pédalent plus lentement Persistance de cet effet à 4 semaines de la fin de la période d'exercice	<u>Force</u> : Critère de jugement utilisant l'imagerie fonctionnelle Réévaluation à distance de l'intervention <u>Limite</u> : Taille de l'échantillon limitée	<u>Impact factor</u> : 3,06 <u>HAS</u> : Grade : B Niveau : 2

<p style="text-align: center;">Treadmill in Parkinson's: influence on gait, balance, BDNF and Reduced Glutathione (34) <i>Luciana Dias Belchior, Betina Santos Tomaz, Ana Paula Vasconcellos Abdon, Norberto Anizio Ferreira Frota, Daniela Gardano Bucharles Mont'Alverne, Danielle Macêdo Gaspar</i> <i>Fisioterapia em Movimento, 2017</i></p>						
	Caractéristiques de la population	Caractéristiques de l'étude	Critères de jugement	Principaux résultats	Forces et limites	Niveau de preuve
RL7	22 patients de plus de 40 ans ayant une MP stade 2 ou 3 selon H&Y	Essai contrôlé randomisé Marche sur tapis de course vs kinésithérapie classique (groupe contrôle) Pendant 8 semaines 2 séances de 30 minutes par semaine Fortaleza, Brésil	<u>Biologie :</u> Taux de BDNF et concentration de glutathion réduit en pré et post-intervention <u>Clinique :</u> Qualité de vie avec MMS, GDS et SF-36	<u>Biologie :</u> Pas de différence significative des taux de BDNF et de GSH en pré et post-intervention Corrélation positive entre les taux de BDNF et de GSH en post-intervention uniquement dans le groupe intervention <u>Clinique :</u> Amélioration de la qualité de vie, mise en évidence notamment sur le score moyen mental, qui constitue une partie du SF-36 dans le groupe intervention par rapport au groupe contrôle Amélioration et donc diminution du GDS dans les deux groupes	<u>Force :</u> Étude de plusieurs marqueurs biologiques <u>Limite :</u> Taille de l'échantillon limitée	<u>Impact factor :</u> Non disponible <u>HAS :</u> Grade : B Niveau : 2

GDS : Geriatric Depression Scale ; MMS : Mini Mental State ; SF-36 : Short Form 36

Qigong Exercise May Reduce Serum TNF- α Levels and Improve Sleep in People with Parkinson's Disease: A Pilot Study (35)

*Sanghee Moon, Marshall Schmidt, Irina V. Smirnova, Yvonne Colgrove and Wen Liu
Medicines, April 2017*

	Caractéristiques de la population	Caractéristiques de l'étude	Critères de jugement	Principaux résultats	Forces et limites	Niveau de preuve
RL8	10 patients de 40 à 75 ans ayant une MP stade 1 à 3 selon H&Y	Essai contrôlé randomisé Qigong vs faux qigong (groupe contrôle) 2 sessions au domicile de 15 à 20 minutes par jour Et une session supervisée de 45 à 60 minutes par semaine Pendant 6 semaines Kansas City, Etat-Unis	<u>Biologie :</u> Mesure de l'IL-1 β , IL-6 et TNF- α pré et post-intervention <u>Clinique :</u> Qualité de sommeil avec le PDSS-2	Mise en évidence d'une corrélation entre le taux de TNF- α et les troubles du sommeil <u>Biologie :</u> Diminution significative du taux de TNF- α dans le groupe intervention alors qu'il tend à augmenter dans le groupe contrôle <u>Clinique :</u> Diminution significative du score PDSS-2 dans le groupe intervention, alors qu'il augmente dans le groupe contrôle	<u>Force :</u> Étude de plusieurs marqueurs biologiques <u>Limites :</u> Taille de l'échantillon limitée Échec des mesures de l'IL-1 β et IL-6	<u>Impact factor :</u> 2,17 <u>HAS :</u> Grade : B Niveau : 2

PDSS-2 : Parkinson's Disease Sleep Scale 2

IV. Discussion

Peu d'études ont finalement pu être incluses dans cette RSL. De ce fait, seul cinq types d'AP ont pu être étudiées.

Toutes les études concluent à un effet bénéfique de l'AP sur la MP.

Jeu vidéo :

La RL1 évalue l'utilisation d'une console de jeu (XBOX 360S) et de 5 jeux d'entraînement.

La scintigraphie cérébrale au 99mTc TRODAT-1 réalisée en pré et post-intervention pour chaque patient met en évidence une augmentation des transporteurs de la dopamine dans le putamen controlatéral à l'hémicorps le plus atteint cliniquement.

Le putamen fait partie des noyaux gris centraux et participe donc à la programmation et au contrôle des mouvements, mais a également un rôle dans la cognition et l'humeur (37).

Cette étude met également en évidence une amélioration des symptômes moteurs ainsi que de la qualité de vie des participants.

Ces résultats sont en faveur d'un effet neuroprotecteur voire neurorégénérateur.

Marche sur tapis

L'étude RL7 s'intéresse aux effets de la marche sur tapis sur les taux de BDNF et de GSH.

Elle met en évidence une corrélation positive entre ces deux marqueurs, c'est-à-dire une augmentation conjointe, qui suggère que la marche sur tapis participe à la neuroprotection.

Cette activité participerait en effet à augmenter le taux de GSH, l'un des principaux antioxydants de l'organisme, donc à réduire les phénomènes inflammatoires. Ainsi, on aurait une augmentation du BDNF qui limiterait la neurodégénération.

Qigong

L'étude RL8 étudie l'effet du Qigong sur différentes cytokines pro-inflammatoires.

Elle met en évidence une diminution du taux de TNF- α et une amélioration de la qualité du sommeil (avec une diminution du score PDSS-2).

Plusieurs travaux constatent un rôle des cytokines pro-inflammatoires dans l'activation des cellules microgliales qui conduit à une dégradation des neurones, notamment au niveau de la substance noire (36). Le Qigong, par la réduction du TNF- α , aurait donc un effet neuroprotecteur sur la MP.

Réalité virtuelle

Les RL2, 4 et 5 étudient le tapis de course, couplé ou non à la RV. Ce sont des sous-études du projet V-TIME (23).

Le projet V-TIME est une étude menée chez des patients âgés (de 60 à 90 ans), chuteurs chroniques, et qui analyse l'effet de la RV associée au tapis de course comparé au tapis de course seul.

C'est une étude de grande ampleur (n=302), menée dans 5 pays différents. Elle conclut à un effet bénéfique de la RV, avec une diminution significative du taux de chutes dans le groupe où le tapis de course est couplé à la RV.

Dans la RL2, l'IRMf met en évidence, dans les deux groupes, une diminution de la capacité fonctionnelle cérébrale au niveau des noyaux gris centraux, dans le système fronto-striatal et dans le réseau de contrôle exécutif.

Dans les deux groupes, il y a également une augmentation de la capacité fonctionnelle cérébrale dans les régions au sein du réseau sensori-moteur.

Dans le groupe intervention seul, on a une amélioration de la capacité fonctionnelle cérébrale, au niveau de l'aire motrice supplémentaire, ainsi qu'au niveau du gyrus pré-central droit (au sein du réseau sensori-moteur), du gyrus frontal médian droit (au sein du réseau cérébelleux).

L'ensemble de ces résultats suggère donc que le tapis de course, avec ou sans RV, affecte des voies neuronales particulières, avec un potentiel effet sur la plasticité neuronale.

Dans la RL4, la SPIRf permet de mettre en évidence une diminution de l'activité pré-frontale durant la marche dans les deux groupes, avec une réduction plus importante dans le groupe associé à la RV.

Or une étude publiée en 2017 sur plus de 160 personnes âgées montre qu'un niveau d'activité cérébral pré-frontal élevé lors de la marche est associé à un risque de chute plus important (38).

Enfin, dans la RL5, on retrouve une activation cérébrale moins importante dans l'aire de Brodmann 10 (donc dans le cortex pré-frontal antérieur) et dans le gyrus frontal inférieur dans le groupe associé à la RV.

Une analyse statistique met en évidence une corrélation entre diminution du nombre de chutes et diminution de l'activation dans le gyrus frontal inférieur.

Vélo

Dans la RL3, le vélo est réalisé entre 60 et 80% de la VO_2 max.

Dans cette étude, une augmentation de l'activité dans le striatum ventral est mise en évidence en IRMf, ainsi qu'une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau caudé en TEP-TDM au RACLOPIDE.

La RL6 s'intéresse principalement à la fréquence de pédalage, puisqu'elle compare une fréquence imposée à une fréquence libre.

Elle met en évidence une augmentation de la connectivité fonctionnelle motrice au niveau thalamo-cortical pour les patients chez qui la fréquence de pédalage est plus élevée (autour de 75 – 80 tours par minutes).

Cet effet persiste 4 semaines après l'intervention.

Plusieurs points positifs peuvent être retenus concernant ces activités physiques.

Tout d'abord, celles-ci semblent facilement accessibles, et ne présentent que très peu de risques.

De plus, si l'on rapporte au coût annuel de la MP (39), ces activités sont peu onéreuses.

Enfin, promouvoir l'AP dans le cadre de la MP aura un effet sur les symptômes moteurs et non moteurs de la maladie, mais également sur la santé globale.

À la suite de ce travail, nous avons essayé d'élaborer une ébauche d'outil d'aide à la prescription d'AP destiné aux médecins généralistes (MG).

Il est possible de proposer une activité physique selon des modalités de pratique précises et les différents bénéfices attendus. Mais cet outil étant dans l'intérêt des patients, nous pouvons, à l'inverse, rechercher leurs attentes et les orienter ensuite vers l'AP la plus adaptée (*Annexe 5*).

Cet outil d'aide à la prescription d'AP a ensuite été soumis pour avis auprès de 10 MG (5 femmes et 5 hommes). La majorité des praticiens interrogés trouvent cet outil pratique, car il précise pour chaque type d'AP la fréquence, la durée ou encore l'intensité pour obtenir un effet bénéfique. L'autre point positif fréquemment retenu est la possibilité d'orienter vers l'AP la plus adaptée aux besoins de chaque patient.

Le principal point négatif est le manque d'AP proposée dans cet outil. Enfin, plusieurs MG souhaiteraient que soient précisés le stade de la maladie (selon Hoehn & Yahr) ou encore les contre-indications éventuelles.

L'amélioration de cet outil est sans aucun doute un futur travail intéressant.

Forces

Nous avons formulé des équations de recherche permettant une sélection optimale des articles. Nous avons ensuite sélectionné puis interrogé les bases de données les plus adaptées à notre question de recherche. Enfin, la sélection des articles a été faite en aveugle, par deux investigateurs indépendants. Lors de chaque étape, les inclusions étaient volontairement larges afin de ne pas exclure des travaux potentiellement pertinents.

Limites

Malgré une sélection initiale très large des articles (862 titres), peu d'études ont finalement été retenues dans notre travail de recherche (8).

La non-inclusion de la littérature grise a très probablement fait omettre des travaux intéressants (22 travaux n'ont pas été inclus faute de disponibilité).

De plus, la RSL a été réalisé par un chercheur novice, pour un travail de thèse. Le manque d'expérience en recherche bibliographique et en analyse d'articles a pu être à l'origine d'erreurs méthodologiques rendant l'étude de moins bonne qualité.

Enfin, nous avons volontairement exclu les travaux dont les critères de jugement sont cliniques (39 études). Leur analyse aurait permis d'évaluer un plus grand nombre d'AP mais également des modalités de pratiques différentes (intensité, durée, fréquence).

Perspectives

Cette RSL permet de constater que très peu de travaux utilisent l'imagerie ou la biologie pour étudier les effets de l'AP sur la MP, et notamment la neuroplasticité.

A l'avenir, il faudrait donc que d'autres types d'AP soient étudiées, afin de toucher un plus grand nombre de patients.

Une étude des 39 articles présentant un critère de jugement clinique serait aussi un travail futur à envisager.

V. Conclusion

L'AP a un rôle essentiel dans le traitement de la MP, au même titre que les traitements médicamenteux ou encore la rééducation. C'est une approche thérapeutique facilement accessible, peu coûteuse et sûre. Elle doit être proposée de manière systématique, selon des modalités propres à chaque patient.

La qualité moyenne des études sur le rôle neuroprotecteur de l'AP dans la MP nécessite cependant la réalisation de travaux plus robustes pour confirmer cet effet.

Il sera important pour ces études d'intégrer d'autres types d'AP, avec des modalités de pratiques variées.

Annexes

Annexe 1 – Échelle de Hoehn et Yahr (1967)

Stade 0	Pas de signes parkinsoniens
Stade I	Signes unilatéraux n'entraînant pas de handicap dans la vie quotidienne
Stade II	Signes à prédominance unilatérale entraînant un certain handicap
Stade III	Atteinte bilatérale avec une certaine instabilité posturale, malade autonome
Stade IV	Handicap sévère mais possibilité de marche, perte partielle de l'autonomie
Stade V	Malade en chaise roulante ou alité, n'est plus autonome

Annexe 2 – Équation de recherche

Équation de recherche sur Clinical rehabilitation :

« Parkinson »

Équation de recherche Embase :

('parkinson disease':ab,ti OR 'maladie de parkinson':ab,ti OR 'idiopathic 32ordic32on disease':ab,ti) AND (neuroprotection:ab,ti OR neuroprotections:ab,ti OR neuroprotective:ab,ti OR neuroprotectives:ab,ti OR 'neuronal protection':ab,ti OR 'neuronal protection':ab,ti OR 'neuron protection':ab,ti OR 'neurons protection':ab,ti OR 'neural protection':ab,ti OR 'neurals protection':ab,ti OR neuroplasticity:ab,ti) AND (sport:ab,ti OR sports:ab,ti OR exercise:ab,ti OR exercises:ab,ti OR 'physical activity':ab,ti OR 'physical activities':ab,ti OR 'aerobic activity':ab,ti OR 'aerobic activities':ab,ti OR 'aerobic exercise':ab,ti OR 'aerobic exercises':ab,ti OR 'exercise therapy':ab,ti OR 'exercise therapies':ab,ti OR 'physical therapy':ab,ti OR 'physical therapies':ab,ti OR 'rehabilitation exercise':ab,ti OR 'rehabilitation exercises':ab,ti OR training:ab,ti OR 'remedial exercise':ab,ti OR 'remedial exercises':ab,ti OR 'sport therapy':ab,ti OR 'sport therapies':ab,ti OR athletic:ab,ti OR athletics:ab,ti OR 'adaptative sport':ab,ti OR 'adaptative sports':ab,ti OR 'adaptative physical activity':ab,ti OR 'adaptative physical activities':ab,ti OR running:ab,ti OR

dancing:ab,ti OR swimming:ab,ti OR cycling:ab,ti OR yoga:ab,ti OR 'racquet sports':ab,ti OR football:ab,ti OR handball:ab,ti OR rugby:ab,ti OR 'basket ball':ab,ti OR judo:ab,ti OR karate:ab,ti OR 'tai chi':ab,ti OR 'qui gong':ab,ti OR tango:ab,ti OR 'aquatic physical therapy':ab,ti OR 'treadmill training':ab,ti OR 'nordic walk':ab,ti OR 'argentine tango':ab,ti OR ski:ab,ti OR 'cross country skiing':ab,ti OR 'mountain bike':ab,ti OR 'horse riding':ab,ti OR 'riding therapy':ab,ti OR 'virtual exercise':ab,ti OR boxe:ab,ti OR 'virtual reality':ab,ti OR golf:ab,ti OR 'video game':ab,ti OR aerobic:ab,ti OR hiking:ab,ti) AND [2016-2021]/py

Équation de recherche Google Scholar :

Français : parkinson neuroprotection activité physique

Anglais : parkinson neuroprotection physical activity

Équation de recherche sur PEDro :

« Parkinson »

Équation de recherche PubMed :

((("33ordic33on's disease"[Title/Abstract]) OR ("33ordic33on disease"[Title/Abstract]) OR ("Maladie de 33ordic33on"[Title/Abstract]) OR ("Idiopathic 33ordic33on's disease"[Title/Abstract]) OR ("Idiopathic 33ordic33on disease"[Title/Abstract])) AND ((("neuroprotection"[Title/Abstract]) OR ("neuroprotections"[Title/Abstract]) OR ("neuroprotective"[Title/Abstract]) OR ("neuroprotectives"[Title/Abstract]) OR ("Neuronal protection"[Title/Abstract]) OR ("Neuronals protection"[Title/Abstract]) OR ("Neuron protection"[Title/Abstract]) OR ("Neurons protection"[Title/Abstract]) OR ("Neural protection"[Title/Abstract]) OR ("Neurals protection"[Title/Abstract]) OR ("Neuroplasticity"[Title/Abstract])) AND ((("sport"[Title/Abstract]) OR ("sports"[Title/Abstract]) OR ("Exercise"[Title/Abstract]) OR ("Exercises"[Title/Abstract]) OR ("Physical

activity"[Title/Abstract]) OR ("Physical activities"[Title/Abstract]) OR ("Aerobic activity"[Title/Abstract]) OR ("Aerobic activities"[Title/Abstract]) OR ("Aerobic exercise"[Title/Abstract]) OR ("Aerobic exercises"[Title/Abstract]) OR ("Exercise therapy"[Title/Abstract]) OR ("Exercises therapies"[Title/Abstract]) OR ("Physical therapy"[Title/Abstract]) OR ("Physical therapies"[Title/Abstract]) OR ("Rehabilitation exercise"[Title/Abstract]) OR ("Rehabilitation exercises"[Title/Abstract]) OR ("Training"[Title/Abstract]) OR ("remedial exercise"[Title/Abstract]) OR ("remedial exercises"[Title/Abstract]) OR ("sport therapy"[Title/Abstract]) OR ("sport therapies"[Title/Abstract]) OR ("athletics"[Title/Abstract]) OR ("athletic"[Title/Abstract]) OR ("adaptive sport"[Title/Abstract]) OR ("adaptive physical activity"[Title/Abstract]) OR ("adaptive sports"[Title/Abstract]) OR ("adaptive physical activities"[Title/Abstract]) OR ("running"[Title/Abstract]) OR ("dancing"[Title/Abstract]) OR ("swimming"[Title/Abstract]) OR ("cycling"[Title/Abstract]) OR ("yoga"[Title/Abstract]) OR ("racquet sports"[Title/Abstract]) OR ("football"[Title/Abstract]) OR ("handball"[Title/Abstract]) OR ("rugby"[Title/Abstract]) OR ("basket ball"[Title/Abstract]) OR ("judo"[Title/Abstract]) OR ("karate"[Title/Abstract]) OR ("tai chi"[Title/Abstract]) OR ("qui gong"[Title/Abstract]) OR ("tango"[Title/Abstract]) OR ("aquatic physical therapy"[Title/Abstract]) OR ("treadmill training"[Title/Abstract]) OR ("34ordic walk"[Title/Abstract]) OR ("34ordic34on tango"[Title/Abstract]) OR ("aquatic physical therapy"[Title/Abstract]) OR (« "ski"[Title/Abstract]) OR ("cross country skiing"[Title/Abstract]) OR ("mountain bike"[Title/Abstract]) OR ("horse riding"[Title/Abstract]) OR ("riding therapy"[Title/Abstract]) OR ("virtual exercise"[Title/Abstract]) OR ("boxe"[Title/Abstract]) OR ("virtual reality"[Title/Abstract]) OR ("golf"[Title/Abstract]) OR ("video game"[Title/Abstract]) OR ("aerobic"[Title/Abstract]) OR ("hiking"[Title/Abstract]))

Equation de recherche Web Of Science :

TI=(((parkinsons disease OR 34ordic34on disease OR maladie de 34ordic34on OR idiopathic p
arkinsons disease OR idiopathic 34ordic34on disease)) AND ((neuroprotection OR

neuroprotections OR neuroprotective OR neuroprotectives OR neuronal protection OR neuronals protection OR neuron protection OR neurons protection OR neural protection OR neurals protection OR neuroplasticity)) AND

((sport OR sports OR exercise OR exercises OR physical activity OR physical activities OR aerobic activity OR aerobic activities OR aerobic exercise OR aerobic exercises OR exercise therapy or exercise therapies OR physical therapy OR physical therapies or rehabilitation exercise OR rehabilitation exercises OR training OR remedial exercise OR remedial exercises OR sport therapy OR sport therapies OR athletic OR athletics OR adaptative sport OR adaptative sports OR adaptative physical activity OR adaptative physical activities OR running OR dancing OR swimming OR cycling OR yoga OR racquet sports OR football OR handball OR rugby OR basket ball OR judo OR karate OR tai chi OR qui gong OR tango OR aquatic physical therapy OR treadmill training OR 35ordic walk OR Argentine tango OR ski OR cross country skiing OR mountain bike OR horse riding OR riding therapy OR virtual exercise OR boxe OR virtual reality OR golf OR video game OR aerobic OR hiking)))

AB=(((parkinsons disease OR parkinson disease OR maladie de parkinson OR idiopathic parkinsons disease OR idiopathic parkinson disease)) AND ((neuroprotection OR neuroprotections OR neuroprotective OR neuroprotectives OR neuronal protection OR neuronals protection OR neuron protection OR neurons protection OR neural protection OR neurals protection OR neuroplasticity)

) AND ((sport OR sports OR exercise OR exercises OR physical activity OR physical activities OR aerobic activity OR aerobic activities OR aerobic exercise OR aerobic exercises OR exercise therapy or exercise therapies OR physical therapy OR physical therapies or rehabilitation exercise OR rehabilitation exercises OR training OR remedial exercise OR remedial exercises OR sport therapy OR sport therapies OR athletic OR athletics OR adaptative sport OR adaptative sports OR adaptative physical activity OR adaptative physical activities OR running OR dancing OR swimming OR cycling OR yoga OR racquet sports OR football OR handball OR rugby OR basket

ball OR judo OR karate OR tai chi OR qui gong OR tango OR aquatic physical therapy OR treadmill training OR nordic walk OR Argentine tango OR ski OR cross country skiing OR mountain bike OR horse riding OR riding therapy OR virtual exercise OR boxe OR virtual reality OR golf OR video game OR aerobic OR hiking)))

Puis #1 OR #2

Annexe 3 – Tableau d'extraction des données

Titre de l'étude Auteurs Journal de publication, date de publication						
	Caractéristiques de la population	Caractéristiques de l'étude	Critères de jugement	Principaux résultats	Forces et limites	Niveau de preuve
RLX						

Annexe 4 – Grade des recommandations HAS

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Annexe 5 – Outil d'aide à la prescription d'AP destiné aux médecins généralistes

Bénéfice(s) attendu(s) par le patient	Activité(s) physique(s) proposée(s)	Modalités de pratique
Équilibre / Réduction du nombre de chutes	Jeu vidéo Réalité virtuelle	2 séances de 60 minutes par semaine 3 séances de 45 minutes par semaine
Santé mentale / Dépression	Jeu vidéo Marche (sur tapis)	2 séances de 60 minutes par semaine 2 séances de 30 minutes par semaine
Sommeil	Qigong	2 sessions au domicile de 15 à 20 minutes par jour Et une session supervisée de 45 à 60 minutes par semaine
Symptômes moteurs	Jeu vidéo Réalité virtuelle Vélo	2 séances de 60 minutes par semaine 3 séances de 45 minutes par semaine 3 séances de 40 à 60 minutes par semaine (60-80% de la VO2 max) Ou 3 séances de 50 minutes par semaine, en privilégiant une fréquence de pédalage élevée

Références bibliographiques

1. Maladie de Parkinson · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/parkinson-maladie/>
2. La maladie de Parkinson [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2022 [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-maladie-de-parkinson>
3. Mahlkecht P, Seppi K, Poewe W. The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. *J Park Dis.* 2015;5(4):681.
4. Krystkowiak P. Chapitre 10 - Échelles et questionnaires. *Mal Park.*
5. Defebvre L. L'échelle MDS-UPDRS. *Prat Neurol - FMC.* 1 sept 2018;9(3):192-4.
6. Maladie de Parkinson [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/maladie-parkinson>
7. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA.* 11 févr 2020;323(6):548-60.
8. Recommandations Parkinson (maladie de) [Internet]. VIDAL. [cité 11 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/parkinson-maladie-de-1533.html>
9. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *The Lancet.* 12 juin 2021;397(10291):2284-303.
10. Schapira AHV. Chapter 18 - Neuroprotection in Parkinson's Disease. In: Schapira AHV, Lang AET, Fahn S, éditeurs. *Blue Books of Neurology* [Internet]. Butterworth-Heinemann; 2010 [cité 9 déc 2022]. p. 301-20. (MOVEMENT DISORDERS 4; vol. 34).

Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416066415000180>

11. Rolland AS, Moreau C, Devedjian JC, Deplanque D, Bordet R, Carrière N, et al. Nouvelle stratégie de neuroprotection basée sur la chélation conservatrice du fer dans la maladie de Parkinson. avr 2019 [cité 11 déc 2022]; Disponible sur: <https://lilloa.univ-lille.fr/handle/20.500.12210/39503>
12. University Hospital, Lille. Efficacy and Safety of the Iron Chelator Deferiprone on Iron Overload in the Brain in Parkinson's Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2012 août [cité 8 déc 2022]. Report No.: NCT00943748. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00943748>
13. Devos D, Labreuche J, Rascol O, Corvol JC, Duhamel A, Guyon Delannoy P, et al. Trial of Deferiprone in Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. déc 2022;387(22):2045-55.
14. Mahalakshmi B, Maurya N, Lee SD, Bharath Kumar V. Possible Neuroprotective Mechanisms of Physical Exercise in Neurodegeneration. *Int J Mol Sci*. 16 août 2020;21(16):5895.
15. Activité physique [Internet]. [cité 19 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
16. Cleven L, Krell-Roesch J, Nigg CR, Woll A. The association between physical activity with incident obesity, coronary heart disease, diabetes and hypertension in adults: a systematic review of longitudinal studies published after 2012. *BMC Public Health*. 19 mai 2020;20:726.
17. Fan B, Jabeen R, Bo B, Guo C, Han M, Zhang H, et al. What and How Can Physical Activity Prevention Function on Parkinson's Disease? *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:4293071.

18. Grand Format : Toujours se relever, Stade 2, France 3, 31.01.2021 [Internet]. 2021 [cité 19 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=mcCSMiqBp2A>
19. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev.* 1 nov 2014;15.
20. Rayyan – Intelligent Systematic Review - Rayyan [Internet]. [cité 9 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.rayyan.ai/>
21. Bénichoux B. Un outil d'évaluation scientifique : le facteur d'impact. *Hegel.* 2011;4(4):16-20.
22. [etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf) [Internet]. [cité 9 déc 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf
23. Mirelman A, Rochester L, Maidan I, Del Din S, Alcock L, Nieuwhof F, et al. Addition of a non-immersive virtual reality component to treadmill training to reduce fall risk in older adults (V-TIME): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 17 sept 2016;388(10050):1170-82.
24. Andreelli F, Mosbah H. IRM fonctionnelle cérébrale : les principes. *Médecine Mal Métaboliques.* 1 févr 2014;8(1):13-9.
25. L'oxygénation cérébrale mesurée par spectroscopie dans le proche infrarouge comme témoin des ajustements de la commande motrice centrale. *Mov Sport Sci.* 2010;70(2):55-60.
26. BDNF gene: MedlinePlus Genetics [Internet]. [cité 22 déc 2022]. Disponible sur: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/bdnf/>
27. Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol Aspects Med.* 2009;30(1-2):1-12.

28. Toldo JMP, Arjona M, Campos Neto GC, Vitor T, Nogueira SA, Amaro E, et al. Virtual Rehabilitation in Parkinson Disease: A Dopamine Transporter Imaging Study. *Am J Phys Med Rehabil.* avr 2021;100(4):359-66.
29. Droby A, Maidan I, Jacob Y, Giladi N, Hausdorff JM, Mirelman A. Distinct Effects of Motor Training on Resting-State Functional Networks of the Brain in Parkinson's Disease. *Neurorehabil Neural Repair.* 1 sept 2020;34(9):795-803.
30. Sacheli MA, Neva JL, Lakhani B, Murray DK, Vafai N, Shahinfard E, et al. Exercise increases caudate dopamine release and ventral striatal activation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019;34(12):1891-900.
31. Maidan I, Nieuwhof F, Bernad-Elazari H, Bloem BR, Giladi N, Hausdorff JM, et al. Evidence for Differential Effects of 2 Forms of Exercise on Prefrontal Plasticity During Walking in Parkinson's Disease. *Neurorehabil Neural Repair.* 1 mars 2018;32(3):200-8.
32. Maidan I, Rosenberg-Katz K, Jacob Y, Giladi N, Hausdorff JM, Mirelman A. Disparate effects of training on brain activation in Parkinson disease. *Neurology.* 24 oct 2017;89(17):1804-10.
33. Shah C, Beall EB, Frankemolle AMM, Penko A, Phillips MD, Lowe MJ, et al. Exercise Therapy for Parkinson's Disease: Pedaling Rate Is Related to Changes in Motor Connectivity. *Brain Connect.* 1 févr 2016;6(1):25-36.
34. Belchior LD, Tomaz BS, Abdon APV, Frota NAF, Mont'Alverne DGB, Gaspar DM. Treadmill in Parkinson's: influence on gait, balance, BDNF and Reduced Glutathione. *Fisioter Em Mov.* 2017;30:93-100.
35. Moon S, Schmidt M, Smirnova IV, Colgrove Y, Liu W. Qigong Exercise May Reduce Serum TNF- α Levels and Improve Sleep in People with Parkinson's Disease: A Pilot Study.

Medicines. 23 avr 2017;4(2):23.

36. Ferrari CC, Tarelli R. Parkinson's Disease and Systemic Inflammation. *Park Dis*. 22 févr 2011;2011:436813.

37. *Physiologie des Noyaux Gris Centraux*. 2011;

38. Verghese J, Wang C, Ayers E, Izzetoglu M, Holtzer R. Brain activation in high-functioning older adults and falls. *Neurology*. 10 janv 2017;88(2):191-7.

39. 2005-06_prevalence-maladie-parkinson_revue-medicale-assurance-maladie-2005-2_assurance-maladie.pdf [Internet]. [cité 1 janv 2023]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/2005-06_prevalence-maladie-parkinson_revue-medicale-assurance-maladie-2005-2_assurance-maladie.pdf

AUTEUR : Nom : RETAILLEAU

Prénom : Valentin

Date de soutenance : 26/01/2023

Titre de la thèse : Activités physiques neuroprotectrices dans la maladie de Parkinson.

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Médecine générale

DES + FST/option : Médecine générale

Mots-clés : Parkinson's disease, sport, exercice, physical activity, neuroprotection

Résumé :

Introduction :

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative en France. Elle est responsable de symptômes moteurs (triade parkinsonienne) et non moteurs (dépression, trouble du sommeil, constipation...). Une prise en charge optimale associe des traitements médicamenteux et non médicamenteux, avec notamment l'activité physique.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'effet neuroprotecteur de l'activité physique chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Matériels et Méthodes :

Six bases de données ont été interrogées afin d'identifier les études évaluant les effets de l'activité physique sur la maladie de Parkinson, publiées entre janvier 2016 et juillet 2021.

Résultats et Discussion :

A partir des 862 articles initialement collectés, 8 ont finalement été sélectionnés pour analyse.

L'activité physique a produit des effets bénéfiques sur plusieurs marqueurs biologiques, avec notamment augmentation d'un facteur neurotrophique, le BDNF, ou encore une diminution des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α .

Elle a également des effets bénéfiques sur l'activité cérébrale avec mise en évidence dans plusieurs études d'une augmentation de l'activité fonctionnelle cérébrale dans les principales zones motrices. Concernant la dopamine, l'activité physique est responsable d'une majoration de sa libération, mais aussi d'une augmentation des transporteurs de ce neurotransmetteur.

Conclusion :

L'activité physique est une approche thérapeutique facilement accessible, peu coûteuse et sûre. Elle doit faire partie intégrante du traitement de la maladie de Parkinson, du fait de son probable effet neuroprotecteur. D'avantage d'études sont nécessaires pour confirmer cet effet.

Composition du Jury :

Président : Pr DEFEBVRE Luc

Assesseurs : Dr BLANCHARD-DAUPHIN Anne

Directeur de thèse : Dr BAYEN Sabine