

Université de Lille

Année Universitaire 2024/2025

UFR3S-Pharmacie

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 8 Janvier 2025
Par M. LAGUILLIEZ Corentin**

Maladie de Parkinson : Bilan des connaissances et thérapies en 2024 et perspectives d'avenir

Membres du Jury :

Président : Docteur Thomas MORGENROTH, MCU, HDR, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille

Assesseur(s), Directeur de thèse : Docteur Philippe GERVOIS, MCU, HDR, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Docteur Charlotte GUILLAIN-HOURIEZ, Pharmacien titulaire, Roubaix



UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



UFR3S-Pharmacie - 3, rue du Professeur Laguesse - 59000 Lille
T. +33 (0)3 20 96 40 40 - <https://pharmacie.univ-lille.fr>

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 Page 1/11

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources Humaine	Jean-Philippe TRICOIT
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR35

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Emmanuelle LIPKA
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen	Pascal ODOU
Premier Assesseur et	
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et	
Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable de l'Administration et du Pilotage	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise ODOU
Chargé de mission dossier HCERES	Réjane LESTRELIN

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
	Document transversal	Page 2/11

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 3/11

M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
	Document transversal	Page 4/11

Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNON	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

  Département Pharmacie	LISTE GEREE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
	Document transversal	Page 5/11

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
	Document transversal	Page 6/11

Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86

  Département Pharmacie	LISTE GEREE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
	Document transversal	Page 7/11

M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
	Document transversal	Page 8/11

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

  Département Pharmacie	LISTE GEREE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
	Document transversal	Page 9/11

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
	Document transversal	Page 10/11

Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 Page 11/11

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour

TABLE DES MATIERES

Table des illustrations : figures.....	19
Introduction.....	20
Partie 1 : La maladie de parkinson	21
I. Historique.....	21
II. Physiopathologie.....	24
A. Le Système Nerveux	24
1. Structure globale de l'encéphale.....	25
2. Les noyaux gris centraux	25
3. La barrière hémato-encéphalique	29
B. Dégénérescence des neurones dopaminergiques	29
1. Les corps de Lewy	29
2. Anomalies mitochondriales	30
3. Neuroinflammation	30
III. La Maladie de Parkinson	31
A. Symptômes.....	31
1. Signes moteurs ou Triade Parkinsonienne	31
2. Signes non moteurs	32
B. Diagnostic.....	35
C. Evolution.....	36
D. Etiologies	36
1. Les formes familiales de la maladie.....	36
2. Les cas sporadiques de la maladie.....	38
E. Epidémiologie.....	38
Partie 2 : Thérapie antiparkinsonienne.....	41
I. Les anticholinergiques : Première thérapie antiparkinsonienne.....	41
A. Mécanisme d'action et indications	41
B. Effets indésirables	42
C. Contre-indication.....	42
D. Interactions médicamenteuses.....	42
1. Associations à prendre en compte	42
2. Précautions d'emploi.....	43
E. Tératogénicité	43

F.	Utilisation thérapeutique	43
II.	La Dopathérapie : Révolution thérapeutiques des années 1970	43
A.	Mécanismes d'actions et indications	44
B.	Effets indésirables	45
C.	Limites thérapeutiques de la Dopathérapie	45
1.	Dyskinésies et dystonies	45
2.	Fluctuations motrices	46
D.	Contre-indication.....	46
E.	Interactions médicamenteuses.....	47
1.	Associations contre-indiquées.....	47
2.	Associations déconseillées	47
3.	Associations à prendre en compte	47
4.	Précautions d'emploi.....	47
F.	Tératogénicité	47
1.	Grossesse	47
2.	Allaitement	48
G.	Utilisation thérapeutique	48
III.	Les Agonistes Dopaminergiques	48
A.	Mécanismes d'actions et indications	48
B.	Effets indésirables	49
1.	Effets indésirables courants	49
2.	Effets indésirables graves	49
3.	Problème des dérivés de l'Ergot de Seigle à long terme.....	49
C.	Contre-indications.....	49
D.	Interactions Médicamenteuses.....	50
1.	Associations contre indiquées	50
2.	Associations déconseillées	50
3.	Associations à prendre en compte	51
4.	Précautions d'emploi.....	51
E.	Tératogénicité	51
1.	Grossesse	51
2.	Allaitement	51
F.	Utilisations thérapeutiques.....	51

IV. Amantadine.....	52
A. Mécanismes d'actions et indications	52
1. Action antivirale.....	52
2. Action antiparkinsonienne	53
B. Effets indésirables	53
C. Contre-indications	53
D. Interactions médicamenteuses.....	54
1. Associations contre indiquées	54
2. Associations déconseillées	54
3. Associations à prendre en compte	54
E. Tératogénicité	54
1. Grossesse	54
2. Allaitement	54
F. Utilisations thérapeutiques.....	54
V. Les Inhibiteurs Enzymatiques	54
A. Les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydases de types B (IMAO-B).....	55
1. Mécanismes d'actions et indications	55
2. Effets indésirables.....	55
3. Contre-indications	56
4. Interactions Médicamenteuses	56
5. Tératogénicité.....	57
6. Utilisations thérapeutiques	57
B. Les Inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyl Transférase.....	57
1. Mécanismes d'actions et indications	58
2. Effets indésirables.....	58
3. Contre-indications	58
4. Interactions Médicamenteuses	59
5. Tératogénicité.....	59
6. Utilisations thérapeutiques	59
C. Stratégie thérapeutique globale	59
Partie 3 : Perspectives de thérapies antiparkinsonienne d'avenir	62
I. Immunothérapie passive	62
A. Prasinezumab	62

1.	Etude de phase 1	63
2.	Etude de phase 2	63
B.	Exidavnemab	64
1.	Etude de phase 1	64
2.	Etude de phase 2	64
3.	Autres projets de BioArctic.....	65
C.	Autres projets en développement	65
1.	Lu AF82422	65
2.	TAK-341.....	65
3.	Cinpanemab.....	66
II.	Immunothérapie active.....	66
A.	ACI-7104.056	67
1.	Etudes précliniques	67
2.	Projet SYMPATH – Études de phase 1	67
3.	Études de phase 2.....	68
B.	UB-312.....	68
1.	Études préclinique	69
2.	Études de phase 1.....	69
III.	Thérapie à petite molécule	69
A.	Inhibiteur de l'agrégation de la α Syn	69
1.	UCB0599	69
2.	Anle138b.....	71
B.	Inhibiteur de la traduction des protéines à agrégation neurotoxique	72
1.	Buntanetap (ANVS-401).....	72
C.	Inhibiteur de LRRK2	74
1.	DNL201	75
2.	DNL151 / BIIB122.....	75
D.	Antagoniste TLR2 et TLR9.....	76
1.	NPT520-34	76
2.	NPT1220-478	77
IV.	Thérapies ciblant l'ARN : oligonucléotide antisens	77
A.	BIIB094	77
1.	Études précliniques	77

2. Études de phase 1.....	77
Conclusion	79
Bibliographie	125

TABLE DES ILLUSTRATIONS : FIGURES

Figure 1: An Essay on the Shaking Palsy par James Parkinson.....	21
Figure 2: Portrait de Jean-Martin CHARCOT	22
Figure 3: Structure du Système Nerveux chez l'Homme	24
Figure 4: Principaux Noyaux Gris Centraux chez l'Homme.....	26
Figure 5: Voie Directe au repos	27
Figure 6: Voie Directe activée	27
Figure 7: Voie Indirecte activée.....	28
Figure 8: Voie Indirecte au repos	28
Figure 9: Transmission de la Mutation Autosomique Dominante.....	37
Figure 10: Transmission de la Mutation Autosomique Récéssive	38
Figure 11: Taux de prévalence et d'incidence après standardisation sur l'âge et le sexe (2020)	39
Figure 12: Projections du nombre de cas Parkinsoniens de plus de 45 ans entre 2010 et 2030, par sexe	39
Figure 13: Bipéridène	41
Figure 14: Trihexyphénidyle	41
Figure 15: Tropatépine	41
Figure 16: Carbidopa	44
Figure 17: Bensérazide	44
Figure 18: Métabolisme de la L-DOPA en Dopamine.....	44
Figure 19: Apparition des Fluctuations Motrices.....	46
Figure 20: Arbre décisionnel pour l'initiation du traitement de la Maladie de Parkinson	61
Figure 21: Principe de l'Immunothérapie Passive.....	62
Figure 22: Prasinezumab - Immunothérapie Synucléique	63
Figure 23: Principe de l'Immunothérapie Active.....	67
Figure 24: Traitement avec anle138b	71
Figure 25: Traitement avec les Inhibiteurs de LRRK2.....	74

INTRODUCTION

La Maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative touchant principalement les personnes de plus de 60 ans avec des symptômes directs essentiellement moteurs mais souvent accompagné d'un déclin cognitifs proportionnel a l'évolution de la maladie.

Nommé d'après le médecin anglais qui l'a caractérisé au début du 19^e siècle, la maladie de Parkinson est aujourd'hui la seconde maladie neurodégénérative la plus diagnostiqué après la Maladie d'Alzheimer.

Cependant les progrès dans la prise en charge et le traitement de la maladie sont assez récents et la recherche continue avec l'évolution de la technologie et des connaissance sur la maladie.

L'objectifs de ce travail est de faire le bilan des connaissances physiopathologiques actuels, des traitements disponibles aujourd'hui ainsi que l'évolution de la prise en charge thérapeutiques pour l'avenir au travers de la recherche pharmacologique dans le domaine des maladies neurodégénératives.

Dans un premier temps, nous étudieront la maladie de Parkinson en elle-même au travers des différentes structures neurologiques impliqués dans la pathologie et des différents mécanismes possibles menant à la maladie. Nous en profiterons également pour faire un rappel de l'épidémiologie de la maladie.

Ensuite nous passeront en revue l'arsenal thérapeutique disponible actuellement dans le traitement de la maladie en explorant les avantages et inconvénients de chacun et en les replaçant dans la stratégie thérapeutique globale.

Enfin nous explorerons les nouvelles pistes thérapeutiques plus ou moins prometteuses en observant l'état de la recherche au travers des différents publications d'essai cliniques ces dernières années.

PARTIE 1 : LA MALADIE DE PARKINSON

I. Historique

C'est le médecin anglais James Parkinson, né le 11 avril 1755 à Hoxton Square à Londres, qui fut le premier à décrire les symptômes de la maladie de Parkinson en 1817, présenté à cette époque sous le nom de « paralysie agitante » (1) (2).

Pourtant, à l'exception de son ouvrage intitulé « An Essay on the Shaking Palsy » (Voir figure 1), publié à Londres en 1817 par Sherwood, Neele and Jones, c'est à peine si le grand public le connaît. Sur les six cas étudiés dans cette publication, James Parkinson n'en aurait personnellement ausculté que trois dans le détail. De ses propres dires, il aurait rencontré deux autres patients « dans la rue » et concernant le sixième, il ne l'aurait « aperçu que de loin » (1).

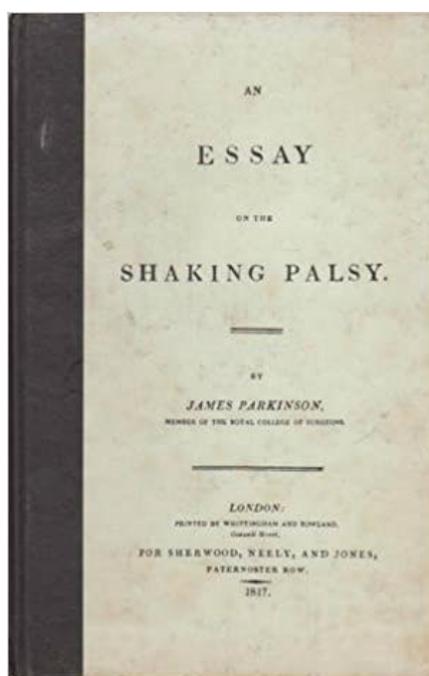


FIGURE 1: UN ESSAI SUR LA PARALYSIE AGITANTE PAR JAMES PARKINSON (144)

Cependant Parkinson a réussi dans son petit ouvrage à décrire les symptômes de la maladie avec une justesse extrême : « Tremblement involontaire, en certaines parties du corps, avec diminution de la force musculaire ; tremblements n'ayant pas lieu durant le mouvement, mais se produisant alors même que ces parties sont appuyées. Tendance à plier le tronc en avant et à passer involontairement de la marche à la course. Intégrité des sens et de l'intelligence » (1).

Cette description historique de la maladie qui touche principalement les hommes d'un certain âge, Parkinson y est parvenu lui-même à la fin de sa carrière, à l'âge de soixante-deux ans.

Cependant à l'exception de la saignée, Parkinson ne formule dans son essai aucune recommandation thérapeutique. Il ne considère pas que le traitement médicamenteux soit indiqué avant de mieux connaître la maladie (1).

À l'instar de nombreux autres chercheurs, James Parkinson n'a pas bénéficié de beaucoup de reconnaissance et d'attention de son vivant. Ce n'est qu'en 1884, soit soixante ans après sa mort (21 décembre 1824), que le neurologue français Jean-Martin Charcot (1825–1893) (Voir figure 2) nomme la maladie « Maladie de Parkinson » tandis qu'il recommande à ses élèves la lecture de *An Essay on the Shaking Palsy*, paraît-il dans ces mots : « Difficile de se procurer ce petit pamphlet. Après de vaines recherches, j'ai réussi à me procurer un exemplaire, grâce au Dr Windsor, bibliothécaire à l'Université de Manchester. L'ouvrage est aussi court que riche d'idées extraordinaires et j'aimerais tous vous encourager à mettre la main sur une version française. Lisez l'ouvrage dans sa totalité. Il vous procurera tout le savoir et la satisfaction que l'on gagne forcément à lire la description clinique directe d'un observateur honnête et méticuleux. » (1) (2).



FIGURE 2: PORTRAIT DE JEAN-MARTIN CHARCOT (145)

Ce Français, qui exerce à l'hôpital de la Salpêtrière à Paris, décrit pour la première fois avec Alfred Vulpian (1826–1887) la raideur, que nous considérons aujourd'hui comme l'un des symptômes cardinaux et que James Parkinson n'avait pas mentionnée. Charcot mentionne également d'autres symptômes tels que l'absence de mimique des parkinsoniens (1).

Dans le cadre de ses examens et études, il développe un fauteuil trépidant après avoir observé une légère amélioration chez plusieurs patients après un trajet en train ou en carrosse. Par ailleurs, il soupçonne à juste titre une origine cérébrale de la maladie ; ses étudiants développèrent également un casque vibrant. Toutefois, ces essais thérapeutiques tombèrent rapidement dans l'oubli.

En revanche, la découverte faite au sein de l'école de Jean-Martin Charcot selon laquelle l'hyoscine, alcaloïde de la belladone, exerce des effets positifs sur les symptômes des patients, subsiste plus longtemps. Le neurologue français dispose ainsi pour la première fois d'un médicament permettant de soulager quelque peu les symptômes des parkinsoniens. Pendant

près d'un siècle, les substances anticholinergiques sont restées les seuls médicaments antiparkinsoniens efficaces cliniquement.

L'innovation la plus importante et la plus célèbre à ce jour dans l'histoire du traitement du syndrome parkinsonien est initiée par le pharmacologue viennois Oleh Hornykiewicz (1).

En 1960, il publie avec son collègue H. Ehringer l'observation suivante : la concentration en dopamine dans certaines parties du cerveau (noyau caudé et putamen) de patients parkinsoniens décédés est fortement réduite. Cette découverte explique également les résultats de la recherche du pharmacologue suédois Arvid Carlsson qui en 1958 rapporte qu'une carence en dopamine déclenchée artificiellement par la réserpine, un antihypertenseur, dans le striatum de lapereaux et de souris, peut déclencher les symptômes du Parkinson, qui disparaissent à nouveau lors de la prise de dopamine (1).

Pendant ces années, il devient également évident que la dopamine constitue un neurotransmetteur autonome dans le système nerveux alors qu'à cette époque la recherche partait du principe que la dopamine n'était autre qu'un précurseur de la noradrénaline et de l'adrénaline. Parallèlement, on découvre que la dopamine ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique.

À l'été 1961, Hornykiewicz traite 20 patients, parkinsoniens pour la plupart, avec de petites doses uniques (50 à 150 mg) de lévodopa administrée par intraveineuse. Les résultats sont fascinants : la L-dopa permet une amélioration spectaculaire de l'akinésie chez les patients parkinsoniens (1).

Cependant, la sphère des spécialistes se montre sceptique, voire hostile. De nombreux experts ont l'impression qu'il pourrait s'agir d'effets placebo, voire d'une imposture scientifique étant donné qu'à l'époque, aucun essai en double aveugle n'était réalisé. Pour clarifier les effets observés sous L-dopa, il convenait d'observer ce qui se passe lorsque de la L-dopa est administrée en même temps qu'un inhibiteur de la décarboxylase. L'hypothèse étant que l'inhibiteur de la décarboxylase empêchera la transformation de la L-dopa en dopamine empêchant ainsi l'action de la L-dopa ou tout du moins en la limitant fortement. Or c'est exactement l'inverse qui se produit, contrairement à la L-dopa, les inhibiteurs de la décarboxylase ne peuvent pas passer la barrière hémato-encéphalique. Ils empêchent donc la transformation prématurée en dopamine de la L-dopa administrée par voie orale se trouvant en périphérie (1).

Un autre développement décisif commence en 1974, avec les études cliniques sur la « bromocriptine », le premier des nombreux agonistes dopaminergiques introduits dans la pratique clinique à la fin des années 1970. Ces substances stimulent les mêmes récepteurs que la dopamine dans le cerveau ; leur spectre d'action est donc similaire à celui de la L-dopa. Toutefois, elles sont souvent trop peu efficaces sous forme de monothérapie. Ces découvertes sont donc adoptées dans la pratique avec beaucoup d'hésitation. Il faudra attendre que les nouveaux agonistes dopaminergiques de synthèse, qui font preuve d'une bonne efficacité thérapeutique, notamment aux stades précoces de la maladie, changent la donne (1).

La toute fin du 20^e siècle verra l'apparition de nouvelles familles thérapeutiques avec le développement des inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B et de la catéchol-o-méthyl transférase qui permettront d'améliorer la réponse thérapeutique à la Dopathérapie.

II. Physiopathologie

A. Le Système Nerveux

Le système nerveux est un système complexe qui contrôle toutes les fonctions du corps humain.

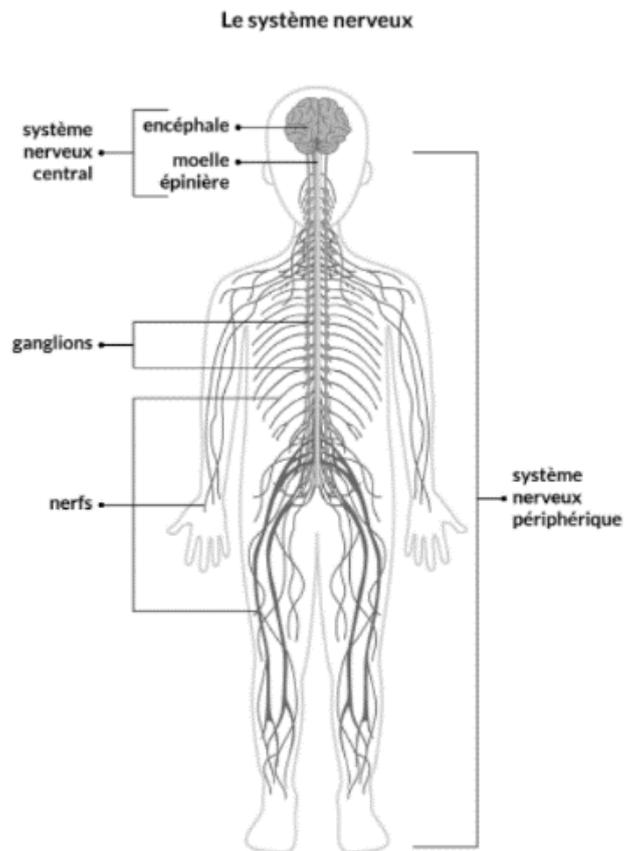


FIGURE 3: STRUCTURE DU SYSTEME NERVEUX CHEZ L'HOMME (146)

Le système nerveux est structuré en 2 parties (Voir Figure 3) (3) :

- Le **système nerveux central (SNC)** comprend l'encéphale et la moelle épinière. L'encéphale contrôle la plupart des fonctions du corps, dont la perception, les mouvements, les sensations, les pensées, la parole et la mémoire et est protégé par les os du crâne. La moelle épinière se rattache au cerveau au niveau du tronc cérébral et s'étend jusqu'à la région lombaire, elle est protégée par les vertèbres, qui forment la colonne vertébrale.
- Le **système nerveux périphérique (SNP)** est la partie du système nerveux qui se trouve à l'extérieur du SNC. Il est formé de nerfs et de ganglions qui envoient et reçoivent des

signaux du SNC. On distingue deux systèmes gérant soit des fonctions involontaires, soit des actions volontaires.

Le système nerveux autonome est responsable de la régulation des fonctions corporelles involontaires (respiration, digestion, circulation sanguine, température corporelle).

Le système nerveux somatique est responsable de la transmission de l'information sensorielle et motrice entre le système nerveux central et les muscles squelettiques. Il est responsable du contrôle des mouvements volontaires.

1. Structure globale de l'encéphale

L'encéphale est constitué de 3 parties principales : le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral.

a) Le cerveau

Le cerveau est la partie la plus volumineuse. Il est divisé en 2 moitiés appelées hémisphère cérébral gauche et hémisphère cérébral droit reliés par un pont de fibres nerveuses appelé corps calleux.

La partie externe du cerveau est appelée le cortex cérébral ou substance grise. Le cortex cérébral est constitué des corps cellulaires et des dendrites des cellules nerveuses (neurones).

La partie interne du cerveau est appelée substance blanche. Elle est composée des longues fibres des cellules nerveuses appelées axones qui font circuler des signaux entre le cerveau et le reste du corps. La teinte blanchâtre est donnée par l'enveloppe grasseuse des axones appelée la gaine de myéline.

A la base des hémisphères cérébraux se trouve un groupe de structure sous corticales appelé les noyaux gris centraux. Ces structures composées de substance grise sont impliquées dans de nombreuses fonctions motrices ainsi que dans la régulation des mouvements volontaires ou involontaires.

b) Le cervelet

Le cervelet est situé sous le cerveau, dans la partie arrière de l'encéphale, est également divisé en 2 hémisphères et contient aussi de la substance grise et de la substance blanche.

c) Le tronc cérébral

Le tronc cérébral est un faisceau de tissu nerveux situé à la base de l'encéphale. Il relie le cerveau et le cervelet à la moelle épinière.

Il est composé du mésencéphale, du pont et du bulbe rachidien.

Le tronc cérébral fait circuler des messages entre les autres parties de l'encéphale et le reste du corps.

2. Les noyaux gris centraux

a) Structure

Les noyaux gris centraux sont au nombre de quatre (Voir figure 4) (4) :

- Le striatum, composé des deux noyaux les plus volumineux : le noyau caudé et le putamen ;

- Le pallidum, également appelé Globus Pallidus, composé d'un segment interne et d'un segment externe ;
- Le noyau subthalamique ;
- La substance noire également appelée locus niger et divisée en deux parties : la pars compacta et la pars reticulata.

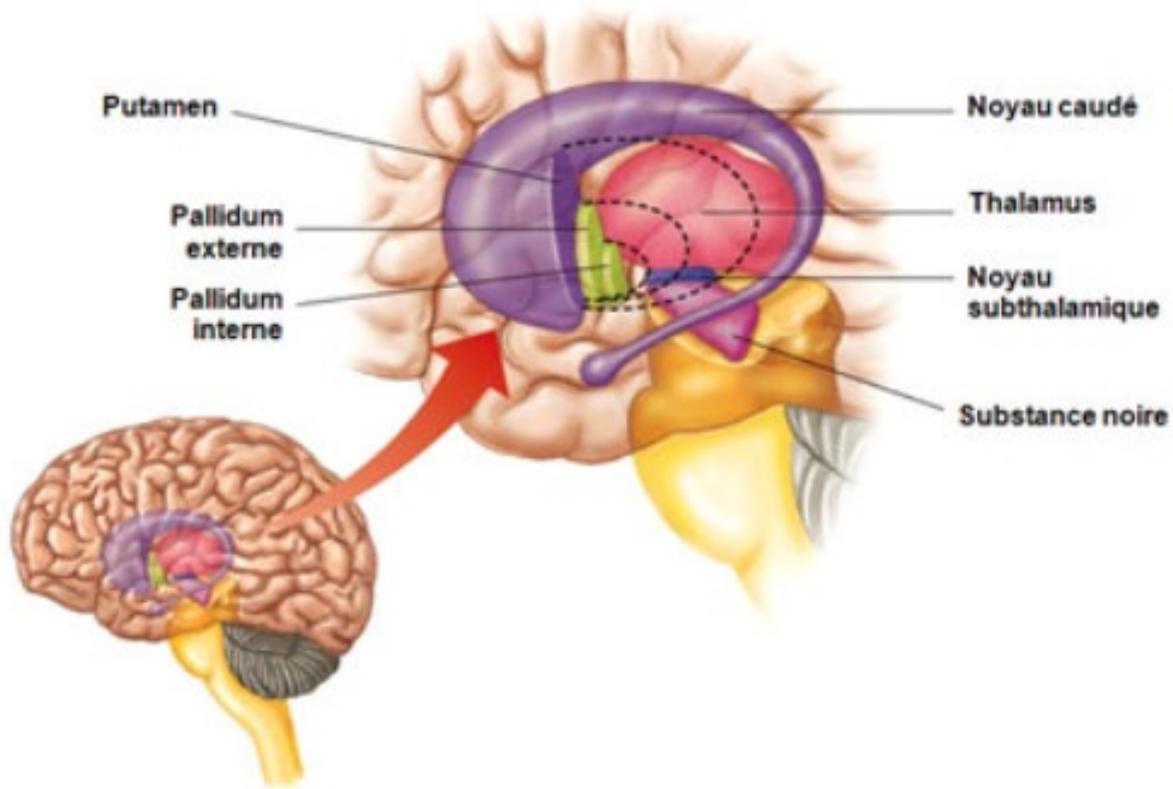


FIGURE 4: PRINCIPAUX NOYAUX GRIS CENTRAUX CHEZ L'HOMME (147)

Ces noyaux sont situés à la base du cerveau et participent en premier lieu à la programmation et au contrôle des mouvements. Ils font partie du système extra pyramidal (4).

Le striatum est la porte d'entrée des noyaux gris centraux et va recevoir des projections venant des neurones présents dans le cortex cérébral tandis que le pallidum interne et la substance noire réticulée forment la porte de sortie.

Plusieurs circuits neuronaux impliquant les noyaux gris centraux ont été identifiés et chacun possède un rôle particulier : moteur, associatif ou limbique.

b) Circuit moteur

Le circuit moteur implique le cortex moteur et le cortex somatosensoriel qui se projettent sur le striatum. Le striatum se projette à son tour sur les structures du Pallidum interne et la Substance Noire réticulée. Ces derniers vont se projeter sur le thalamus (4).

A partir du striatum, se distinguent deux voies définies par la présence ou non de deux sous population de neurones du striatum (4).

(1) VOIE DIRECTE

Cette voie est caractérisée par la présence de neurones synthétisant un neuropeptide appelé la substance P (4).

Dans cette voie, les neurones gabaergiques du striatum vont se projeter directement sur les noyaux de sortie (Pallidum interne et substance noir réticulée).

Au repos, les neurones du striatum étant silencieux, les neurones gabaergiques du pallidum interne et la substance noir réticulée seront activé entraînant une inhibition du thalamus (Voir figure 5).

Ainsi lors de l'activation du striatum par le cortex, on aura une inhibition des neurones gabaergique du pallidum interne et de la substance noir réticulée, donnant lieu à une activation du thalamus (Voir figure 6).

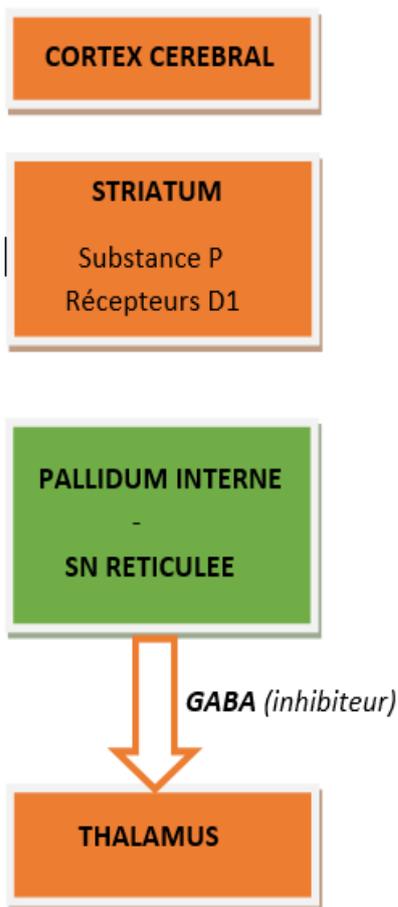


FIGURE 5: VOIE DIRECTE AU REPOS

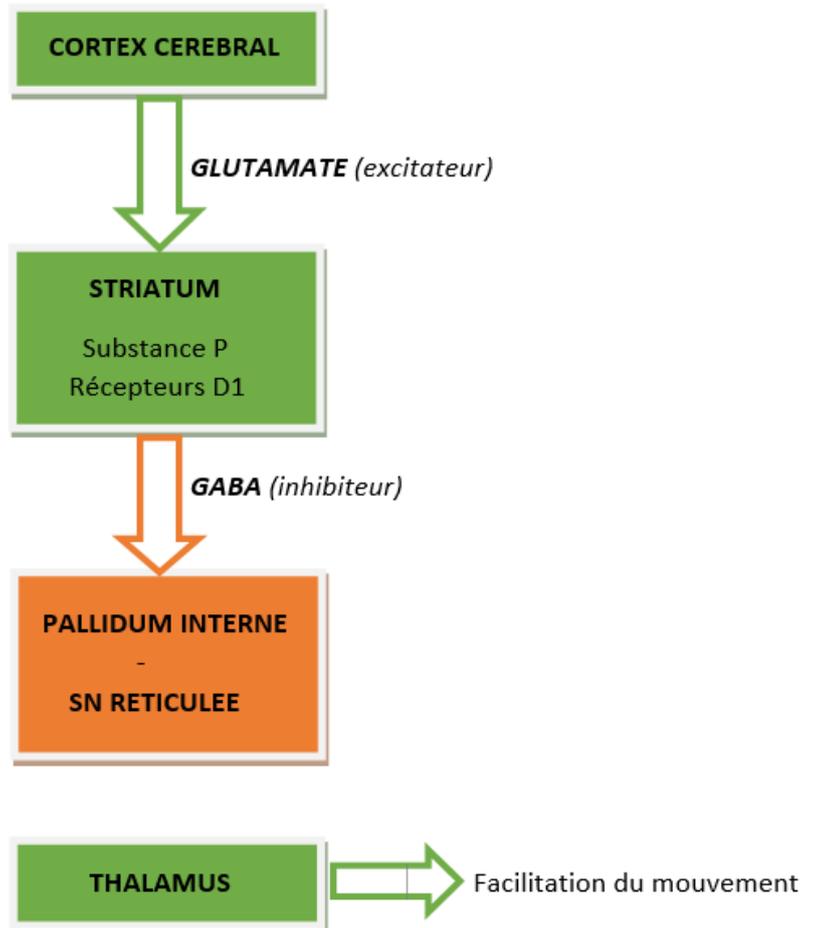


FIGURE 6: VOIE DIRECTE ACTIVEE

L'activation de cette voie facilite donc le mouvement.

(2) VOIE INDIRECTE

Cette voie est caractérisée par la présence de neurones synthétisant deux neuropeptides : la dynorphine et l'enképhaline (4).

Dans cette voie, les neurones du striatum vont se projeter vers le pallidum externe, dont les neurones gabaergiques se projettent vers le noyau sous thalamique. A partir de là, des neurones glutamatergiques excitateurs vont se projeter vers le pallidum interne et la substance noir réticulée.

Au repos, le striatum étant silencieux, le pallidum externe va inhiber le noyau sous thalamique donc pas d'activation du pallidum interne et de la substance noir réticulée (Voir figure 8).

Lors de l'activation du striatum, on aura une inhibition du pallidum externe, donc pas d'activité inhibitrice sur le noyau sous thalamique qui pourra stimuler le pallidum interne et la substance noir réticulée résultant en une inhibition du thalamus (Voir figure 7).

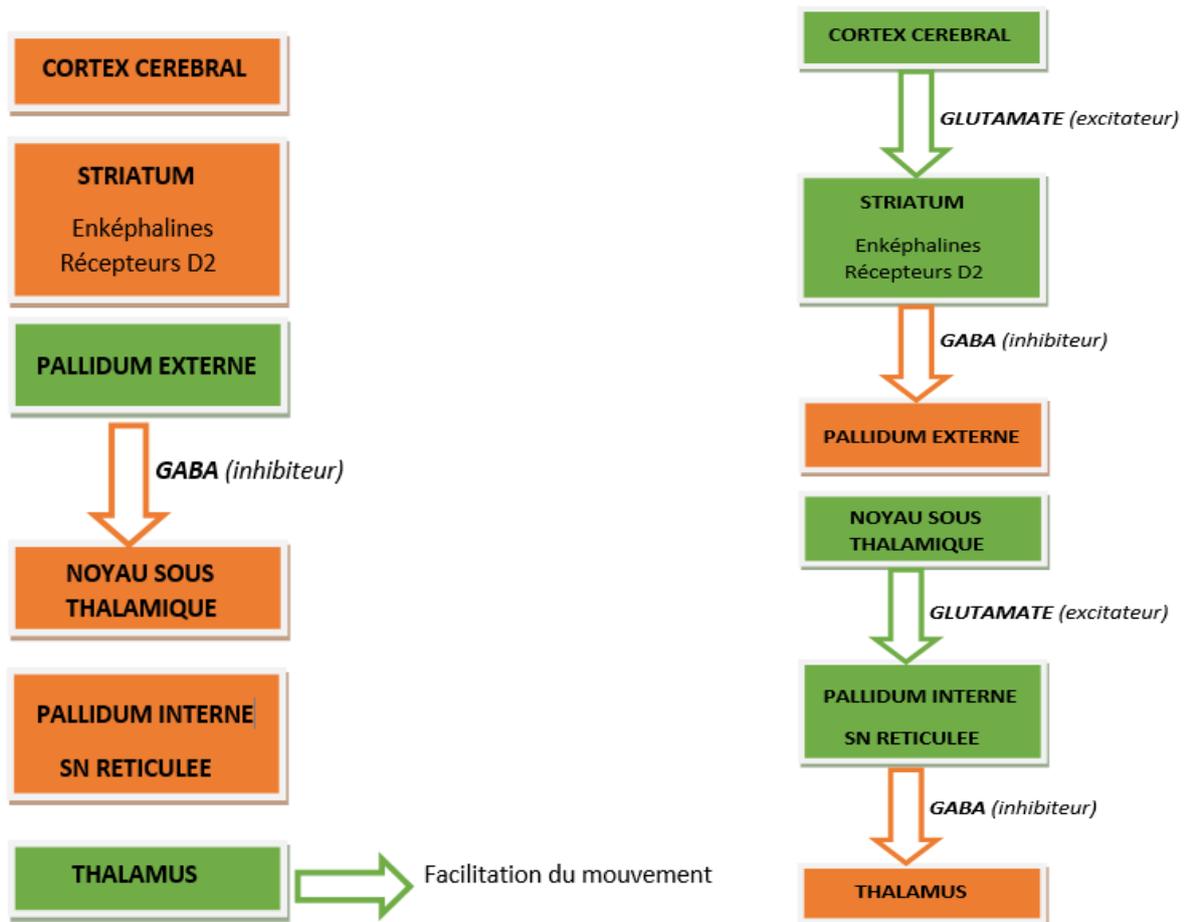


FIGURE 8: VOIE INDIRECTE AU REPOS

FIGURE 7: VOIE INDIRECTE ACTIVEE

L'activation de cette voie inhibe le mouvement.

c) Voie nigro striée

Cette voie est composée de neurones dopaminergiques partant de la substance noir compacte vers le striatum et interagissant avec les voies directe et indirecte.

Cette voie va permettre de moduler l'activité du striatum et de faciliter la réalisation d'un mouvement (4).

Les neurones du striatum faisant partie de la voie directe possèdent des récepteurs à la dopamine de type D1 excitateur.

Les neurones du striatum faisant partie de la voie indirecte possèdent des récepteurs à la dopamine de type D2 inhibiteur.

L'action de la dopamine va donc entraîner une diminution de l'activité des noyaux de sorties (Pallidum interne et substance noire réticulée) facilitant ainsi le mouvement (4).

3. La barrière hémato-encéphalique

La barrière hémato-encéphalique est une barrière physique et métabolique isolant le cerveau du reste de l'organisme. Elle est composée de cellules endothéliales cérébrales, de péricytes, de cellules musculaires lisses enchâssées dans la membrane basale, ainsi que de pieds astrocytaires.

Barrière physique car elle contrôle étroitement les échanges entre le sang et le compartiment cérébral. En plus des jonctions adhérentes, les cellules endothéliales cérébrales expriment de nombreuses protéines intervenant dans l'édification de jonctions serrées. Les jonctions serrées sont formées de nombreuses protéines transmembranaires restreignant considérablement le passage de molécules entre deux cellules endothéliales et les jonctions adhérentes stabilisent les interactions entre ces dernières. En plus des différentes jonctions, il y a des transporteurs, certains spécifiquement impliqués dans le transport du glucose ou des acides aminés, par exemple, d'autres restreignent l'entrée de molécules dans le parenchyme cérébral. Concernant le transport des molécules à hauts poids moléculaires tels que les protéines, lipoprotéines, etc, des récepteurs spécifiques situés de part et d'autre des cellules endothéliales vont s'en charger via un mécanisme de transcytose.

Barrière métabolique car on y trouve certaines d'enzymes intra et extracellulaire, telles que la monoamine oxydase (MAO) ou la γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT), capables d'hydrolyser des substrats susceptibles d'être toxiques pour le SNC.

B. Dégénérescence des neurones dopaminergiques

La maladie de parkinson est une maladie neurodégénérative se caractérisant essentiellement par une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire.

Même si la cause exacte de la dégénérescence neuronale n'est pas encore connue, trois phénomènes essentiels ont été identifiés (5) :

- La présence de corps de Lewy
- Activité anormale des mitochondries
- Inflammation du tissu cérébral

1. Les corps de Lewy

Les corps de Lewy sont constitués d'une protéine : l' α -synucléine (α Syn) (6).

Cette protéine est présente naturellement dans les neurones ainsi que dans d'autres types cellulaires chez l'Homme.

En temps normal, cette protéine est soluble dans le cytoplasme des neurones et participe à la transmission des informations. Cependant chez les patients Parkinsoniens, cette protéine

acquiert une structure tridimensionnelle anormale favorisant un phénomène d'agrégation. (6).

Cette structure tridimensionnelle anormale est due à une mutation sur le gène codant pour l' α -synucléine (gène SNCA).

Ces agrégats, néfaste pour le fonctionnement et la survie des neurones, forment les corps de Lewy (6).

2. Anomalies mitochondriales

La mitochondrie est un organite indispensable au fonctionnement de la cellule. Elle sert de centrale énergétique à la cellule.

Deux gènes ont été identifiés comme ayant un rôle dans le maintien de la bonne fonction mitochondriale des cellules. Ce sont les gènes *PINK1* et *PARK2* codant respectivement les protéines PINK1 et PARKIN. La fonction de ces protéines est de préserver la qualité des mitochondries en activant un mécanisme inflammatoire spécifique, appelé inflammasome, afin de permettre la dégradation des mitochondries défectueuses (7).

Dans certains cas une mutation portant sur les gènes *PINK1* et *PARK2* peut affecter le bon fonctionnement des protéines PINK1 et PARKIN ainsi que la survie des neurones (7).

La perte de fonction de ces protéines va empêcher la bonne élimination des mitochondries défailtantes entraînant une accumulation toxique de mitochondrie endommagée provoquant la mort des neurones (7).

Les mutations sur le gène *PARK2* sont responsable de près de la moitié des cas de la maladie à transmission autosomique récessive avec début précoce (8).

3. Neuroinflammation

Ces dernières années, plusieurs études montrent que la neuroinflammation joue un rôle important dans le processus de dégénérescence neuronale mais on ignore encore si cette inflammation est une étiologie de la dégénérescence ou une simple conséquence de celle-ci.

Une étude canadienne de 2016 démontre que l'accumulation toxiques des mitochondries endommagées n'est pas la seule raison de la mort cellulaire dans le cas de la mutation des gènes *PINK1* et *PARK2* (9). L'accumulation des mitochondries défectueuses va entraîner l'expression d'antigènes mitochondriaux spécifique à la surface des neurones permettant l'activation de lymphocytes T ciblant toute cellules ayant ces antigènes de surface et entraînant ainsi la mort du neurone (9). Le système immunitaire aurait donc un rôle dans le développement de la maladie de Parkinson lui donnant une caractéristique auto-immune.

Une autre étude de l'Institut du Cerveau montre que la dégénérescence des neurones entraîne une réaction inflammatoire induisant une surproduction d'une chimiokine CCL2 par les astrocytes (10). Cette chimiokine CCL2 va attirer des monocytes sanguins présentant à leur surface le récepteurs CCR2 sensible à la chimiokine renforçant ainsi l'inflammation et la neurotoxicité (10).

Afin de protéger le cerveau en condition normales, la production de CCL2 par les astrocytes est contrôlée par la microglie, les macrophages « résident » du cerveau (10).

III. La Maladie de Parkinson

A. Symptômes

La maladie de parkinson se caractérise principalement par la présence de trois signes moteurs que l'on nomme la triade parkinsonienne. Il s'agit le plus souvent des tout premiers signes cliniques et leur apparition est généralement discrète et discontinue. De plus ces trois symptômes ne sont pas forcément présents en même temps chez tous les patients (11).

En plus de cette triade de signes moteurs, un certain nombre de signes non moteurs sont associé à la maladie sans y être spécifique (11).

1. Signes moteurs ou Triade Parkinsonienne

a) Tremblements de repos

Il s'agit du premier symptôme dans 70% des cas et constitue le motif de consultation le plus fréquent en début de maladie. Cependant certains patients ne présenteront jamais de tremblements.

Ces tremblements sont grossiers et rythmés survenant habituellement au niveau d'une main (prédominance unilatérale en début de maladie) et produisant un mouvement d'émiettement (main qui semble faire rouler de petits objets) (11) (12). Avec le temps ils peuvent finalement atteindre l'autre main, les bras ainsi que les membres inférieurs. La mâchoire et la langue peuvent également être touché (11).

Ces tremblements sont dits « de repos » car la partie du corps concernée ne participe à aucun mouvement et ils sont diminués par les mouvements intentionnels (12). Cependant ils peuvent être aggravés par le stress émotionnel ou la fatigue et peuvent même disparaître au cours du sommeil.

Chez certains patients les tremblements deviennent moins évidents au fur et à mesure que la maladie progresse et que les muscles se raidissent.

b) Rigidité

Cette rigidité du a une tension musculaire excessive va rendre tout mouvement difficile mais va pouvoir également entraîner des douleurs musculaires (crampes) ou tendineuses et une sensation de raideur (13).

Par exemple, lorsqu'un médecin va essayer de fléchir ou d'étendre l'avant-bras d'une personne, il y aura une résistance qui cèdera par à-coups. On parle de phénomène de roue dentée ou de rigidité saccadée (11).

Chez certains patients, cette rigidité ne sera ressentie que d'un seul côté du corps, tandis que d'autres la ressentiront des deux côtés (13). Elle commence généralement par être ressentie dans les muscles des épaules, des bras et des jambes mais peut aussi être ressentie au niveau du cou, du tronc, des hanches et des chevilles (13).

Elle s'observe fréquemment au repos dans la posture : crispée, voutée en avant, la tête baissée. Elle peut également entraîner une perte d'expression faciale, une difficulté à s'habiller et à boutonner ses vêtements (13).

c) Akinésie

L'akinésie va toucher à la fois les mouvements volontaires et automatiques. Il s'agit du symptôme le plus répandue et est donc souvent révélateur.

Cette akinésie se manifeste d'un côté ou des deux côtés du corps et se repère surtout lors de mouvements complexes impliquant des séquences de mouvements différents ou nécessitant la coordination de plusieurs membres (14).

On observera une difficulté d'initiation, une lenteur d'exécution ainsi qu'une faible amplitude. Les personnes auront donc tendance à moins bouger rendant les mouvements encore plus difficiles à réaliser du fait de l'affaiblissement des muscles et du raidissement des articulations (11). De plus une diminution des mimiques ainsi que du timbre de la voix qui deviendra de moins en moins audible peut être observés (14).

Deux symptômes typiques de la maladie sont liés à la lenteur (14) :

- La micrographie : écriture de plus en plus petite devenant illisible si elle n'est pas interrompue.
- La perte du ballant des bras : perte du balancement des bras d'avant en arrière de manière automatique en cadence avec la marche.

La présence de ces deux symptômes contribue considérablement au diagnostic.

La rigidité et l'akinésie vont également entraîner de gros problème d'équilibre. De plus les mouvements étant lents, les malades n'arriveront pas à mobiliser aisément leurs mains pour éviter ou se protéger en cas de chute.

Au-delà des traitements médicamenteux, la kinésithérapie est très efficace pour améliorer ce point de la maladie (14).

2. Signes non moteurs

a) Troubles du sommeil

Plus de 75% des personnes atteintes de la maladie de Parkinson signale des symptômes liés au sommeil pouvant affecter la qualité du repos aussi bien chez le malade que chez leur proche (15). En moyenne, une personne atteinte de la maladie de Parkinson dort 30% de moins qu'une autre personne.

Ces troubles peuvent prendre différentes forme et chaque malade peut être affecté différemment.

- L'insomnie est le cas le plus fréquents (15). Généralement les personnes se réveillent après un premier cycle de sommeil et ont du mal à se rendormir. De plus, le fait que les personnes ont fréquemment besoin d'uriner ou l'aggravation des symptômes la nuit renforce le problème (11) (16).

- Un trouble du sommeil à mouvement oculaires rapides (MOR) se développe fréquemment (11) (15). Dans ce trouble, les membres, qui ne bougent normalement pas lors du sommeil MOR, peuvent soudainement et violemment bouger, car les personnes vivent leurs rêves.
- Une somnolence diurne peut également s'installer, pouvant être due à une lésion directe du système d'éveil, d'un mauvais sommeil de nuit ou de l'effet sédatif de certains médicaments (15). Cette somnolence diurne peut handicaper la vie quotidienne des malades et entraîner des répercussions importantes dans la vie sociale, familiale et professionnelle des malades.
- Une apnée du sommeil est également observée chez près de 40% des malades (15) (16).

b) Troubles urinaires

Pres de 75% des personnes atteintes de la maladie de parkinson présentent des troubles urinaires (17). Ces troubles peuvent être une cause de gêne sociale et d'isolement en plus d'être invalidants et ainsi avoir un impact significatif sur la qualité de vie.

Ces troubles ne sont généralement pas un problème avant un stade modéré ou avancé de la maladie et sont en partie due à une atteinte du système nerveux autonome, contrôlant diverse fonction dont la fonction urinaire, par la maladie (17).

Les malades peuvent présenter différents troubles urinaires :

- Incontinence : On parle de vessie hyper active (17). Cela peut se produire à tout moment et se présentent sous plusieurs formes :
 - Impériosité : sensation soudaine et pressante d'uriner avec incapacité de se retenir pouvant entraîner des fuites.
 - Fuite lors d'une toux, d'un éternuement ou d'un exercice physique.
- Incapacité à vider complètement la vessie et/ou difficulté à initier la miction : On parle dans ce cas de vessie hypo active (17). Ceci peut être due à un retard ou une difficulté de relaxation des muscles nécessaire pour vider la vessie.

c) Troubles digestifs

La constipation, les crampes abdominales et ballonnements sont également fréquents avec environ 60 à 80% des patients qui souffrent de constipation (18). Elle s'explique par une diminution de la motilité intestinale due à l'atteinte du système nerveux autonome lors de l'avancée de la maladie mais aussi comme effets secondaires de certains traitements médicamenteux (11) (18). Des mesures simples telles que la marche quotidienne, une bonne hydratation et un régime alimentaire riche en fibres peuvent améliorer l'état du malade.

De nombreuses personnes atteintes de la maladie ont également des difficultés à contrôler leur salive. On appelle ce phénomène la sialorrhée (19). La cause première de ce trouble n'est pas une production excessive de salive mais une combinaison de problème moteur : diminution de la coordination, lenteur des mouvements et rigidité de la bouche ainsi que de la gorge entraînant des troubles de la déglutition, encore appelé dysphagie (19) (20). La sialorrhée peut entraîner divers problèmes allant de l'irritation aux infections de la zones

buccale et rendre difficile certaines activités quotidiennes tels que parler, manger ou boire une verre d'eau (19).

Ces troubles de la déglutition peuvent entrainer à leur tour différents problèmes à long terme comme une perte d'appétit, une déshydratation (pouvant renforcer les problèmes de constipation), des fausses routes (pouvant provoquer des infections pulmonaires voir une asphyxie dans les cas les plus graves) (20) (16).

d) Troubles psychologiques

La maladie de Parkinson reste une maladie de mouvement et n'entraîne que très rarement des détériorations intellectuelles du même ordre que la maladie d'Alzheimer.

Cependant des complications psychiques et cognitives peuvent apparaitre.

(1) HYPEREMOTIVITE ET STRESS

La maladie peut amplifier les émotions et le stress qui à leurs tours vont amplifier certains symptômes moteurs (21). Cette sensibilité exacerbée peut être due soit à la maladie, soit relever d'effets secondaires de certains traitements médicamenteux.

La moindre contrariété peut ainsi prendre des proportions inhabituelles et avoir de lourdes conséquences sur l'état de la personne.

Il faut cependant surveiller l'installation d'un stress chronique pouvant évoluer en anxiété beaucoup plus problématique (21).

(2) ANXIETE

Des études indiquent que jusqu' 40% des malades atteint de la maladie de Parkinson souffrent d'anxiété chronique souvent dépourvues de cause objectives l'ayant déclenchée (22).

La fréquence et l'intensité des épisodes anxieux peuvent augmenter avec l'évolution de la maladie (22). De plus des circonstances extérieures accentuent souvent l'anxiété et lorsque ces situations sont connues de la personne et risquent de se reproduire, l'anxiété peut survenir par peur d'une nouvelle crise.

L'anxiété peut se manifester par des symptômes psychologiques et/ou physiques pouvant varier en intensité et durée et seront différents d'une personne à l'autre. On observera par exemple une anxiété généralisée, des attaques et/ou troubles de paniques, des phobies, un évitement social, des troubles obsessionnels compulsifs (22).

(3) DEPRESSION ET APATHIE

La proportion de personnes atteintes de dépression dans la maladie de Parkinson est beaucoup plus importante que la moyenne. On estime que 20 à 40% des malades atteint de la maladie de Parkinson souffrent de dépression (23) (16). Cette augmentation s'explique du fait des difficultés liées aux symptômes, de la modification des rapports avec l'entourage ou encore de l'appréhension de l'évolution de la maladie.

Cependant il faut distinguer la dépression en tant que trouble psychologique due à la maladie, de la dépression provoquée par l'annonce du diagnostic et la crainte de l'évolution.

La dépression en tant que trouble psychologique apparaîtra souvent avant les premiers symptômes moteurs et est due au fait que la dopamine joue un rôle dans la régulation de l'humeur. Il s'agit donc d'un symptôme pouvant être révélateur de la maladie (23).

L'apathie paraît difficile à distinguer de la dépression elle-même étant généralement concomitantes et ayant des symptômes communs. Cependant l'apathie n'est en rien la conséquence de la dépression et il est possible d'éprouver les deux en même temps (24).

Cette apathie se caractérise par des troubles psychologiques propres tels que le manque d'initiative, l'émoussement des réponses émotionnelles et une indifférence. Et en opposition à la dépression, si l'on propose des activités à une personne apathique, elle acceptera d'y prendre part et y prendra plaisir (24).

(4) TROUBLES COGNITIFS ET DEMENCE

On estime qu'environ 25% des personnes atteintes de la maladie de Parkinson présentent des troubles cognitifs légers avec une prévalence plus faible chez les personnes plus jeunes et atteintes de la maladie depuis moins longtemps mais augmentant avec l'âge ainsi qu'avec la durée et la sévérité de la maladie (25).

Cependant la présence de troubles cognitifs légers ne signifie en aucun cas qu'une démence va s'installer plus tard.

Ces troubles peuvent se manifester de différentes manières et avoir un impact sur divers aspects de la pensée et de la perception : difficulté à se concentrer, à planifier des activités complexes, à prendre des décisions, à formuler sa pensée... (25).

En ce qui concerne la démence, elle se développe chez approximativement un tiers des malades et généralement à un stade avancé de la maladie avec la possibilité d'apparition d'hallucination, d'idées délirantes et de paranoïa (11). Ces symptômes sont considérés comme des symptômes psychotiques car ils représentent une perte de contact avec la réalité. Ces symptômes sont la raison la plus fréquente du placement en établissement spécialisé des personnes malades.

B. Diagnostic

Le diagnostic de la maladie de Parkinson repose essentiellement sur un examen clinique du patient à la recherche des trois symptômes caractéristiques : les tremblements de repos, l'akinésie et la rigidité musculaire (16). L'utilisation de techniques d'imagerie médicale (IRM, scanner, DatScan) ne seront utiles que pour les patients ayant moins de 40 ans au moment du diagnostic.

Lors de la suspicion d'une maladie de Parkinson avec des symptômes suffisamment invalidant pour justifier un traitement, la réponse du patient aux traitements antiparkinsoniens permettra de confirmer le diagnostic (11) (16).

Le diagnostic de la maladie à un stade précoce peut s'avérer difficile car les symptômes initiaux sont le plus souvent subtils. De même que le diagnostic sera particulièrement difficile chez les personnes âgées car le vieillissement peut entraîner les mêmes symptômes (perte de l'équilibre, mouvements lents, rigidité musculaire...)

C. Evolution

La maladie évoluant dans le temps, il a été établi une classification reflétant la progression de la gêne fonctionnelle (5) :

- *La phase précoce* : elle correspond aux stades où les symptômes sont unilatéraux, engendrant ou non un certain handicap ;
- *La phase dite « compliquée »* : correspond aux patients chez lesquels les symptômes sont bilatéraux, que le patient soit encore autonome ou que le handicap soit plus sévère.
- *La phase dite « tardive »* : correspond au stade où le patient n'est plus autonome, devant être en chaise roulante, voir alité.

L'évolution de la maladie est mesurée via des outils spécifiques dont le plus courant est l'UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale ou Echelle d'Évaluation Unifiée de la Maladie de Parkinson) (Voir annexe 1). Cette échelle d'évaluation apparue dans les années 80 a été mise à jour dans les années 2000 par la Movement Disorders Society (MDS) suite à des critiques de la part des examinateurs portant sur des instructions imprécises ou encore l'absence d'évaluation de la symptomatologie non motrice (26).

Cette mise à jour donna naissance à la MDS-UPDRS (Voir annexe 2).

La MDS-UPDRS comprend 4 parties avec 51 items, chaque item étant noté de 0 : normal, 1 : très léger, 2 : léger, 3 : modérée à 4 : sévère (26).

- La partie 1 porte sur l'expérience non motrice de la vie quotidienne. Elle évalue non seulement l'état cognitif, mental et comportemental mais également l'ensemble des principaux symptômes non moteurs.
- La partie 2 porte sur les aspects moteurs des expériences de la vie quotidienne.
- La partie 3 constitue l'examen moteur.
- La partie 4 porte sur les complications motrices (sévérité des dyskinésies, des fluctuations motrices...)

D. Etiologies

L'origine exacte de la maladie est incertaine mais probablement multifactorielle : l'âge, la génétique et/ou l'environnement sont probablement impliqués.

Si la plupart des cas de maladie de Parkinson sont sporadiques, des antécédents familiaux existent chez 15 % des patients et une origine génétique (liée à un seul gène causal) est retrouvée dans 5 % des cas (5).

1. Les formes familiales de la maladie

Ces formes familiales représentent environ 5% des cas, sont dites monogéniques et sont bien sur héréditaires (27).

Une vingtaine de gènes associés à ces formes monogéniques ont été identifiés à ce jour (5).

Certains de ces gènes sont dits dominants, dans ce cas les enfants d'une personne atteinte de la maladie de Parkinson et donc porteuse de la mutation génétique présenteront un risque de

50% de développer la maladie (27). Parmi ces gènes, on trouve le gène SNCA (α -synucléine), les gènes LRRK2, VPS35, CHCHD2 et EIF4G1 (Voir figure 9).

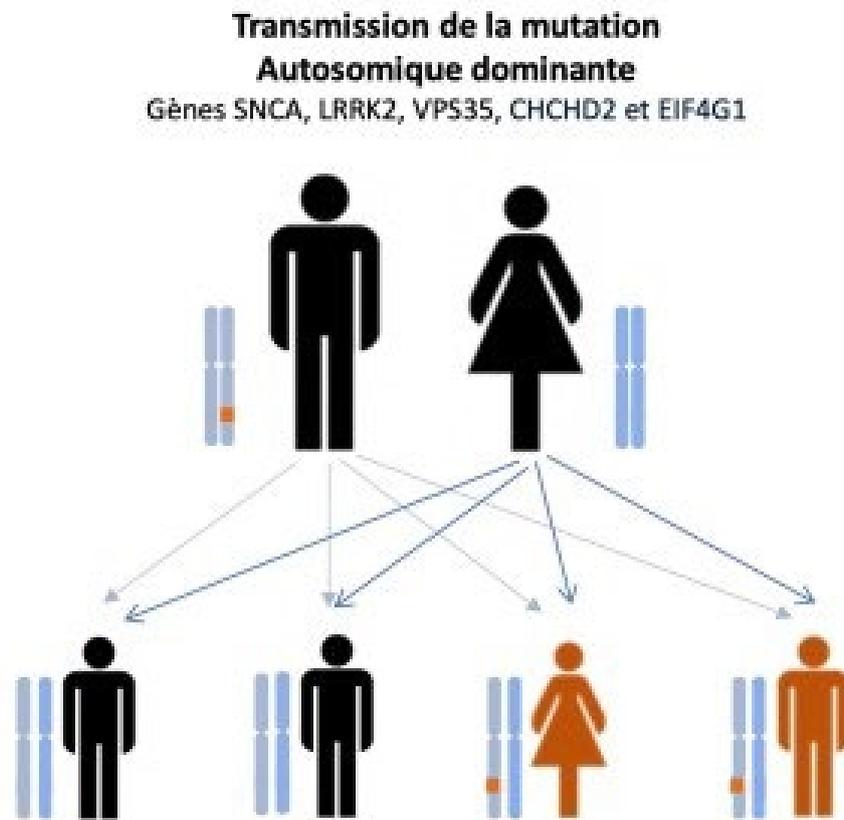


FIGURE 9: TRANSMISSION DE LA MUTATION AUTOSOMIQUE DOMINANTE (27)

D'autres gènes sont dits récessifs, dans ce cas, les enfants d'une personne atteinte de la maladie présenteront un risque de 25% de développer la maladie (27). On y trouve par exemple les gènes PARK2, PINK1, DJ1, FBX07 et ATP13A2 impliqués dans le bon fonctionnement des mitochondries (Voir figure 10).

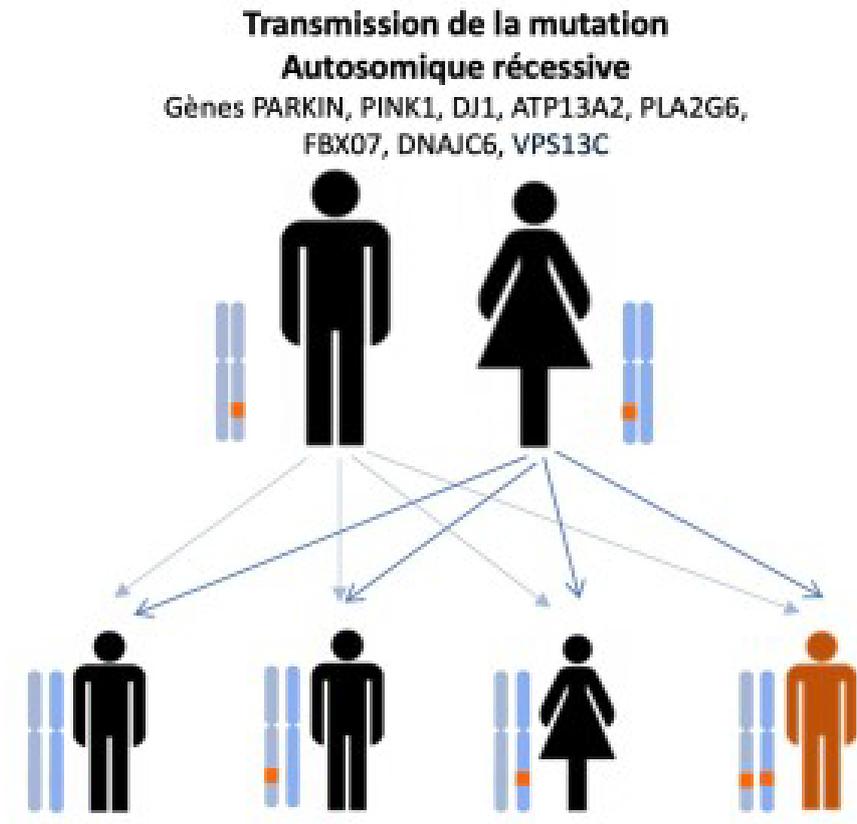


FIGURE 10: TRANSMISSION DE LA MUTATION AUTOSOMIQUE RECESSIVE (27)

2. Les cas sporadiques de la maladie

Dans les 95% de cas de la maladie ou les patients ne présenteront aucune des mutations précédemment évoquées, les causes de la maladie seront multifactorielles (27).

Il y aura probablement toujours une composante génétique avec des mutations formant des variants génétiques pouvant augmenter les risques de déclencher la maladie. Environ une centaine de variants augmentant le risque ont été identifiés, n'ayant pas tous le même poids dans la prédiction du risque de développer la maladie (5).

En parallèle, plusieurs facteurs environnementaux favorisant l'apparition de la maladie ont également été identifiés tel que l'exposition à certains pesticides ou à certains métaux (27).

L'interaction entre l'exposition à des facteurs environnementaux favorisant et des prédispositions génétiques est probablement impliquée dans la majorité des cas.

E. Epidémiologie

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer.

En 2020, en France, environ 175 000 personnes ont été traités pour la maladie de Parkinson (prévalence de 2.63 pour 1 000 habitants) et il y a environ 26 000 nouveau cas de la maladie

par an en France (incidence annuelle estimée à environ 0.38 nouveaux cas pour 1 000 personnes) (28).

L'âge est le principal facteur de risque avec un âge moyen de début des traitements qui se situe autour de 75 ans même si environ 15 à 20% des nouveaux malades ont moins de 65 ans. La fréquence de la maladie augmente continuellement entre 50 et 80 ans avant d'atteindre un pic entre 85 et 89 ans et de diminuer ensuite (28).

Le sexe a également un rôle puisque la maladie est environ 1.5 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme.

	Taux de prévalence après standardisation sur l'âge	Taux d'incidence après standardisation sur l'âge
Hommes	3,35 pour 1000 personnes	0,51 pour 1000 personnes personnes-années
Femmes	2,11 pour 1000	0,29 pour 1000 personnes-années

FIGURE 11: TAUX DE PREVALENCE ET D'INCIDENCE APRES STANDARDISATION SUR L'AGE ET LE SEXE (2020) (28)

La maladie de parkinson est cependant en constante évolution notamment en raison du vieillissement de la population. Santé publique France en collaboration avec l'équipe de biostatistique de l'unité 1219 de l'INSERM, ont estimé, sous l'hypothèse d'une incidence annuelle constante, que le nombre de malades parkinsoniens augmentera de 56% en 2030 par rapport à 2015 (28).

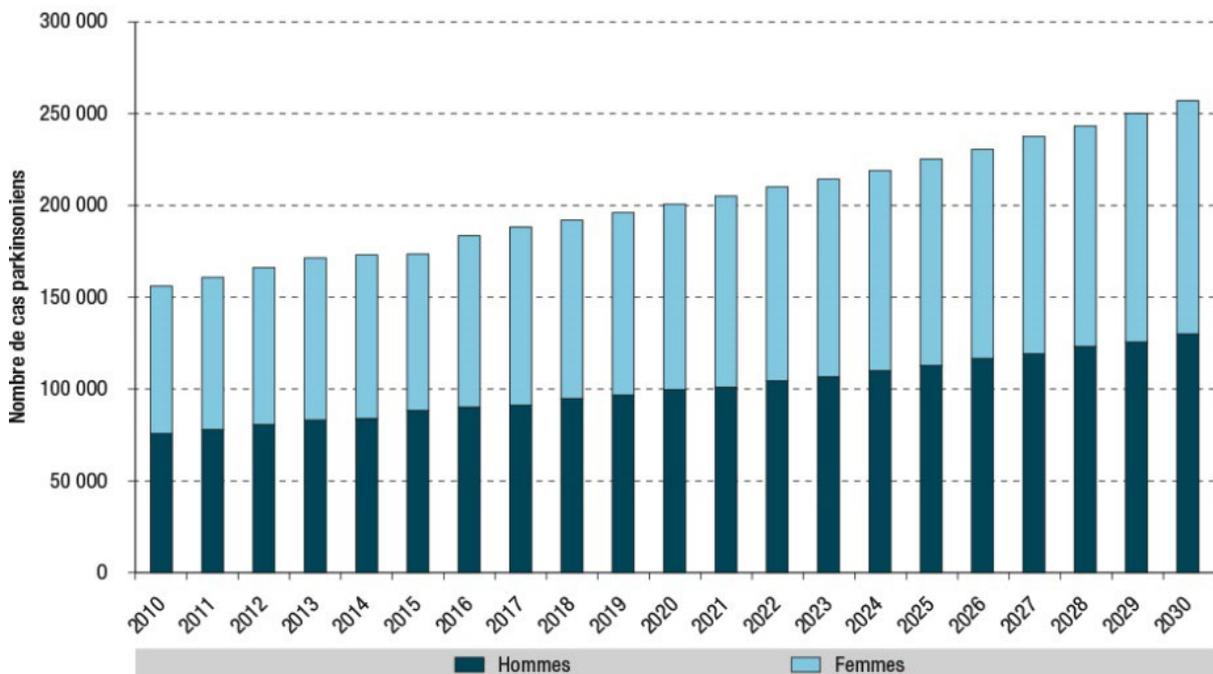


FIGURE 12: PROJECTIONS DU NOMBRE DE CAS PARKINSONIENS DE PLUS DE 45 ANS ENTRE 2010 ET 2030, PAR SEXE (28)

Entre 2009 et 2015, 130 000 personnes atteintes de la maladie de Parkinson ont été suivies permettant d'estimer les indicateurs de survie et mortalité liés à la maladie (28) :

- L'âge moyen de décès est de 83.3 ans.
- La probabilité de survie à 5 ans est de 60% chez les hommes et 70% chez les femmes.
- Le risque de décès est 2 fois plus élevés chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson. De plus, ce sur-risque de décès est plus marqué chez les patients jeunes et de sexe féminin.

Lorsque l'on analyse la répartition géographique de la maladie, on observe des disparités régionales bien que celles-ci soient difficiles à interpréter à cause des différences régionales en termes d'environnement, d'organisation de santé, de population... (28).

Des études ont cependant été réalisées par l'unité 1018 de l'INSERM et l'institut de veille sanitaire sur la relation entre les caractéristiques agricoles ou l'exposition professionnelles aux pesticides et la maladie de Parkinson en s'appuyant sur le système nationale des données de santé (28) (29). Ces études ont révélé une incidence ainsi qu'une prévalence plus élevées de la maladie chez les exploitants agricoles par rapport au reste de la population, avec respectivement +13% et +25% (28).

Depuis 2012, la maladie de Parkinson est reconnue comme maladie professionnelle pour les agriculteurs ayant réalisés au moins pendant 10 ans des travaux exposant habituellement aux pesticides.

En étendant par la suite ces études à l'ensemble de la population, il fut mis en évidence une augmentation de l'incidence la maladie de l'ordre de 11% parmi les personnes résidant dans les cantons où la proportion des terres agricoles allouées à la viticulture était la plus importantes (28). Ces résultats suggèrent que l'exposition environnementale aux pesticides pourrait également être associée à un risque augmenté de maladie de Parkinson et que le nombre de cas de maladie de Parkinson attribuable aux pesticides pourrait être plus élevé que si l'exposition professionnelle seule était impliquée (28).

PARTIE 2 : THERAPIE ANTIPARKINSONNIENNE

Les traitements actuels de la maladie de Parkinson sont principalement symptomatiques et se concentrent sur la gestion des symptômes de déficience moteurs. Ces traitements ne s'attaquent pas à la cause sous-jacente de la maladie, entraînant une perte d'efficacité au fil du temps.

I. Les anticholinergiques : Première thérapie antiparkinsonienne

Si la notion d'action anticholinergique centrale n'apparaît et n'est reliée à l'activité antiparkinsonienne qu'en 1945, l'utilisation des anticholinergiques est plus ancienne. Dès 1867, Charcot et Ordenstein remarque l'efficacité des alcaloïdes de la Belladone (contenant de l'Atropine) dans le traitement des tremblements et de la rigidité musculaires de la maladie de Parkinson (1).

Il faudra cependant attendre le début des années 50 pour que le premier anticholinergique de synthèse voit le jour, la *Trihexyphénidyle*, destiné à remplacer les alcaloïdes de la Belladone dont les effets secondaires parasympatholytiques en limitaient l'usage (30).

Parmi les anticholinergiques de synthèse, qui traversent la barrière hémato-encéphalique, il est possible de distinguer les substances ayant une analogie de structure avec l'atropine (*Trihexyphénidyle* et *Bipéridène*) des dérivés des dibenzothiénines (*Tropatépine*).

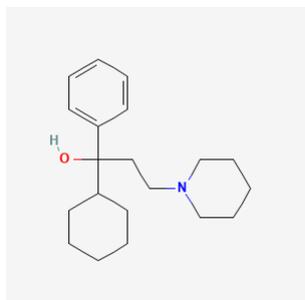


FIGURE 14: TRIHXPYPHENIDYLE

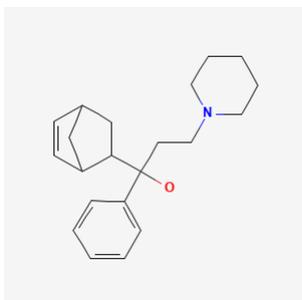


FIGURE 13: BIPERIDENE

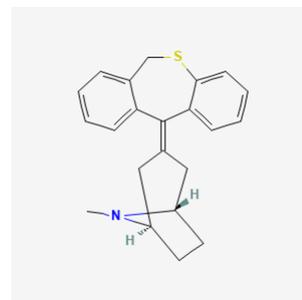


FIGURE 15: TROPATEPINE

A. Mécanisme d'action et indications

Les anticholinergiques exercent leur activité en bloquant les récepteurs muscariniques centraux, au niveau du striatum ainsi qu'au niveau cortico-hypocampique, et périphériques.

Au niveau du striatum, le déficit en dopamine lève l'inhibition au niveau des neurones cholinergiques entraînant l'apparition des tremblements. Les anticholinergiques vont agir au niveau de la synapse des interneurons cholinergiques diminuant ainsi la transmission cholinergique réduisant donc les tremblements.

Au niveau cortico-hypocampique, l'inhibition cholinergique va entraîner des effets secondaires tels que des troubles de la mémoire ou des syndromes confusionnels.

La plupart des effets indésirables sont due à l'inhibition cholinergique périphérique.

Les anticholinergiques possèdent 2 indications (31) :

- Maladie de Parkinson : Utilisation en monothérapie principalement en cas de forme tremblante pure ou en début de maladie quand le tremblement, et éventuellement l'hypertonie, sont les symptômes prédominants.
Association possible a d'autres antiparkinsoniens, surtout avec la *Lévodopa*, lors de formes cliniques complètes.
- Syndrome pseudo-parkinsonien induit par les neuroleptiques : Traitement préventif ou curatif des dyskinésies et dystonies aiguës induites par un neuroleptique ou une substance apparentée.

B. Effets indésirables

Aux doses thérapeutiques habituelles, on distinguera les effets indésirables périphériques des centraux. Afin de limiter le risque de survenue de ses effets, il est recommandé d'augmenter progressivement la posologie (32).

Effets indésirables périphérique : sécheresse buccale, trouble de l'accommodation, hypertonie oculaire, troubles mictionnels et constipation (31).

Effets indésirables centraux : hallucination, confusion mentale, délire, troubles mnésiques (surtout chez le sujet âgé), somnolence excessive, troubles du comportement (31).

En cas de surdosage, on observera les mêmes effets atropiniques plus puissant avec surtout tachycardie, dépression respiratoire et hyperthermie.

C. Contre-indication

Les anticholinergiques sont contre indiquées dans les situations suivantes (31) :

- Risque de glaucome à angle fermé
- Rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques
- Adénome et hypertrophie prostatique
- Cardiopathie décompensée et insuffisance cardiaque

D. Interactions médicamenteuses

1. Associations à prendre en compte

Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, antispasmodiques atropiniques, autres antiparkinsoniens anticholinergiques, *Disopyramide*, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la *Clozapine*) : Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse buccale... (33).

Trihexyphénidyle forme LP + Anticholinestérasique : Risque de diminution de l'efficacité de l'anticholinestérasique par antagonisme des récepteurs de l'acétylcholine par le *Trihexyphénidyle* (33).

Trihexyphénidyle forme LP + Morphiniques : Risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère (33).

2. Précautions d'emploi

Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (*Bromocriptine, Cabergoline, Lisuride*) : Risque de majoration des troubles neuropsychiques (confusion mentale) nécessitant une surveillance clinique et biologique régulière surtout en début d'association (33).

E. Tératogénicité

Bien que les données cliniques au 1^{er} trimestre soient à ce jour limitées, elles ne vont pas dans le sens d'une augmentation d'un risque malformatif (32).

Un traitement par un anticholinergique en fin de grossesse peut être responsable chez le nouveau-né d'effets liés à ses propriétés atropiniques (34).

Compte tenu de ces données, il est préférable d'éviter d'utiliser les anticholinergiques au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. En cas de prescription indispensable au cours de la grossesse, il faudra tenir compte pour la surveillance du nouveau-né des effets précédemment décrits (35).

L'allaitement est également déconseillé en raison de l'effet atropinique.

F. Utilisation thérapeutique

De nos jours les anticholinergiques sont des molécules peu prescrites, du fait de leur SMR faible dans le traitement de la maladie de Parkinson, les neurologues préfèrent les agonistes dopaminergiques en première intention.

Seules quelques situations peuvent être favorables à la prescription des anticholinergiques, lors d'hypersialorrhées ou si le sujet est jeune (en dessous de 65 ans) et que ses fonctions cognitives ne sont pas altérées ou en complément d'une thérapie par lévodopa.

II. La Dopathérapie : Révolution thérapeutiques des années 1970

C'est en 1958 qu'un chercheur suédois du nom de Carlson, travaillant sur la réserpine, découvrit la fonction de neurotransmetteur de la dopamine (1).

Cependant il faudra attendre les années 60 pour que les premiers essais thérapeutiques de la Dopamine puis de la *Lévodopa* soit menés.

Les premières thérapeutiques dans les années 70 consistées en l'administration seule de *Lévodopa* à des doses élevées pouvant aller jusqu'à 10 grammes voir plus par jour (1).

Puis l'ajout des Inhibiteurs de la Dopa Décarboxylases permet d'améliorer grandement l'efficacité de la Dopathérapie : diminution des doses de *Lévodopa* jusqu'à 90% et de ce fait limitation considérable des effets secondaires pénibles (1).

Deux molécules sont développées : *Bensérazide* et *Carbidopa*.

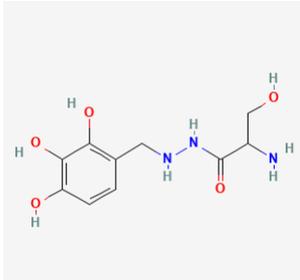


FIGURE 17: BENSERAZIDE

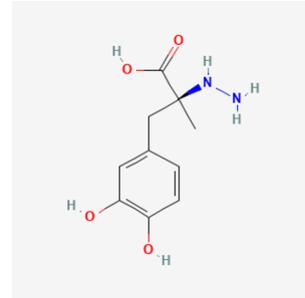


FIGURE 16: CARBIDOPA

Trois associations sont commercialisés : *Lévodopa/Bensérazide*, *Lévodopa/Carbidopa* et *Lévodopa/Carbidopa/Entacapone*.

A. Mécanismes d'actions et indications

La *Lévodopa* administrée va voyager jusqu'au cerveau en passant la barrière hémato-encéphalique via un transporteur d'acides aminés LAT1. Une fois dans le tissu cérébral elle sera métabolisée en Dopamine par la Dopa décarboxylase centrale (36).

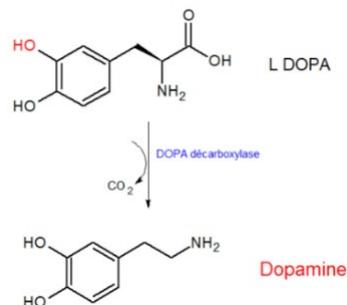


FIGURE 18: METABOLISME DE LA L-DOPA EN DOPAMINE

Cet apport de Dopamine permet une action efficace sur l'akinésie et sur la rigidité. L'action sur les tremblements apparaîtra plus tardivement avec une efficacité moindre.

Les inhibiteurs de la Dopa Décarboxylase associé à la *Lévodopa* vont agir en faux substrat de l'enzyme périphérique, grâce à leur analogie structurel avec la *Lévodopa*, afin de limiter la transformation de la *Lévodopa* en dopamine en dehors du cerveau permettant de limiter les effets indésirables périphériques et d'augmenter la biodisponibilité de la *Lévodopa* dans le cerveau.

La Dopathérapie possède deux indications (31) :

- Maladie de Parkinson
La Dopathérapie constitue la pierre angulaire du traitement antiparkinsoniens.
- Syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative

B. Effets indésirables

Effets indésirables périphériques : Nausées, vomissements, diarrhées, constipation, hypotension orthostatique, malaise...

Effets indésirables centraux : Somnolence, hallucinations, anxiété, dyskinésies, dystonie, troubles du contrôle des pulsions...

Lors de l'instauration du traitement et de l'ajustement de la posologie, on peut voir apparaître des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, constipation), une hypotension orthostatique, des troubles de type vertiges ou syncope, des mouvements involontaires anormaux (types dyskinésies, chorée ou dystonie).

Pendant le traitement : Accès de somnolence, cauchemars, dépression, sueurs, rhinorrhée, hypersialorrhée, troubles olfactifs, coloration foncée des urines ; plus rarement fibrillation auriculaire, tachycardie paroxystique, mydriase, chute de cheveux, leucopénie, thrombopénie, hyperuricémie, crises oculogyres, risque accru de mélanome.

Des effets dopaminergiques peuvent également apparaître tels que des troubles psychiques compulsifs, une hypersexualité, une boulimie, une addiction au jeu...

C. Limites thérapeutiques de la Dopathérapie

Généralement après 5 à 10 ans de traitement, on commencera à observer l'apparition dans un premier temps de dyskinésies (mouvements choréiques des extrémités, voire cervico-faciales) associée ou non à des dystonies (crampes douloureuses) nécessitant une diminution de la posologie puis ensuite des fluctuations et/ou des réductions de l'activité du traitement demandant un fractionnement des doses et/ou l'utilisation de formes à libération prolongée, voire d'ajouter des traitements adjuvants (IMAO-B, ICOMT...) (36).

1. Dyskinésies et dystonies

L'apparition de dyskinésies après la prise de Lévodopa traduit une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques à la dopamine. L'origine de cette dyskinésie serait donc due à la pulsativité anormale de la stimulation dopaminergique induite par la L-Dopa dérégulant ainsi les réponses striatales et déséquilibrant l'ensemble des relais moteurs en aval.

Les dyskinésies sont des mouvements anormaux, dominants du côté où les lésions sont les plus sévères, et qui sont favorisés par de fortes doses de lévodopa.

On distingue 2 types de dyskinésies (36) :

- Les dyskinésies de milieu de dose, les plus fréquentes, apparaissant lors des phases « ON » et qui vont se traduire par des mouvements involontaires des membres supérieurs, dus au pic de concentration de la dopamine ;
- Les dyskinésies de début ou fin de phase « OFF », plus rares, pouvant être accompagnées de dystonie douloureuses avec contractures soutenues provoquant des postures de torsion anormales.

2. Fluctuations motrices

Leur apparition est liée à la perte progressive des neurones dopaminergiques, entraînant la diminution des capacités de stockage de dopamine, qui ne pourront plus compenser les variations des concentrations plasmatiques de Lévodopa (36).

La réponse clinique à la Dopathérapie devient alors dépendante de la pharmacocinétique de la L-Dopa expliquant l'apparition des akinésies de fin de doses dès que les taux cérébraux de L-Dopa passent en dessous du seuil de déblocage.

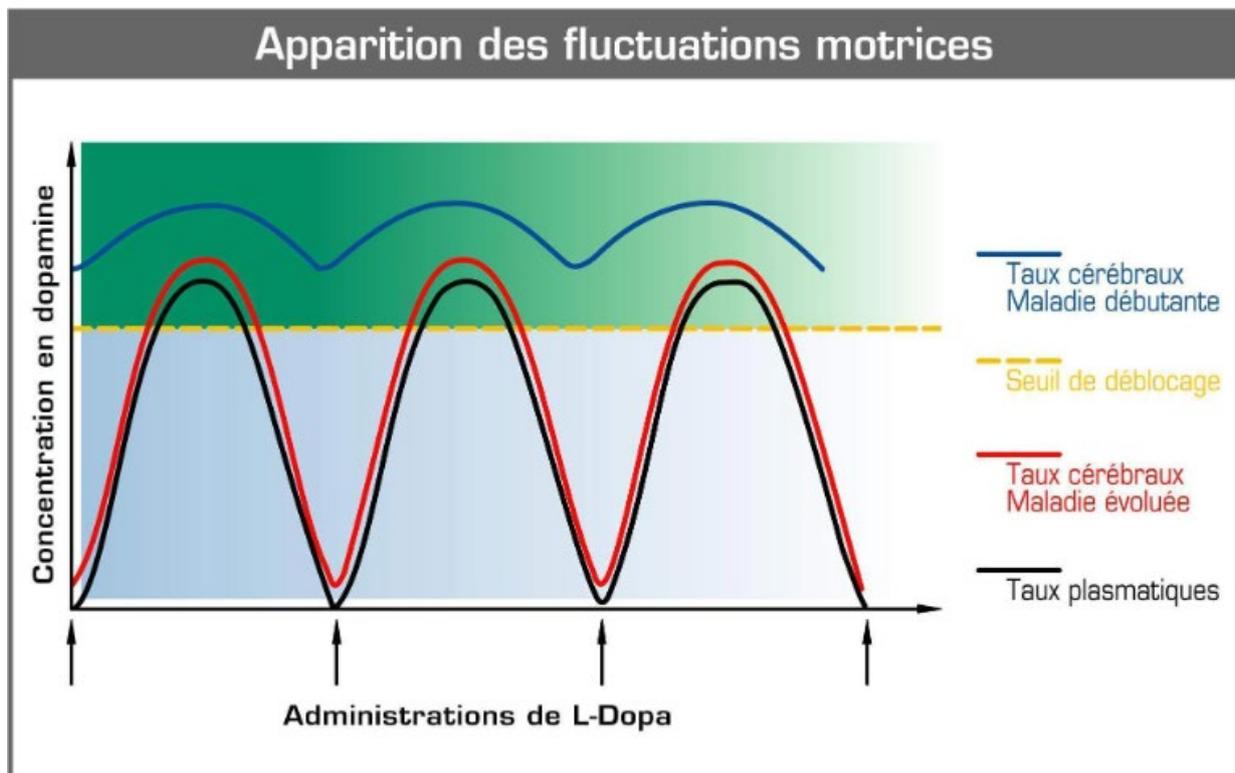


FIGURE 19: APPARITION DES FLUCTUATIONS MOTRICES

Dans un premier temps, on observera une akinésie de fin de dose correspondant à la réapparition des troubles entre 2 prises de Lévodopa (elle apparaîtra tout d'abord le matin traduisant le sevrage médicamenteux de la nuit).

À un stade plus évolué, des modifications de sensibilité des récepteurs dopaminergiques peuvent apparaître et aggraver le phénomène donnant lieu à des fluctuations plus brutales et imprévisibles appelées effets ON/OFF avec un « gel » des mouvements et de la parole lors des phases OFF (36).

D. Contre-indication

La Dopathérapie est contre-indiquée dans les situations suivantes (31) :

- Affections cardio-vasculaires : infarctus du myocarde récent, arythmies cardiaques, insuffisance cardiaque, angor)
- Affections endocriniennes décompensées : hyperthyroïdie, syndrome de Cushing...
- Maladies psychiatriques avec une composante psychotique : psychoses graves, démences, confusion mentale.

- Glaucome à angle fermé
- Ulcères gastro-duodéal en poussée
- Grossesse au premier trimestre

E. Interactions médicamenteuses

1. Associations contre-indiquées

Neuroleptiques antiémétiques (*Alizapride, Métopropramide*) : Antagonisme réciproques de la L-Dopa et des neuroleptiques. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux (33).

Réserpine : Inhibition des effets de la L-Dopa (33).

2. Associations déconseillées

Neuroleptiques antipsychotiques (sauf *Clozapine*) : Antagonisme réciproque. Chez le patient parkinsonien, il est recommandé d'utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux produits (33).

Tétrabénazine : Antagonisme réciproque (33).

3. Associations à prendre en compte

Inhibiteur de la Monoamine Oxydase de type B : Augmentation du risque d'hypotension orthostatique (33).

Baclofène : Risque d'aggravation du syndrome parkinsonien ou d'effets indésirables centraux (Hallucinations visuelles, état confusionnel, céphalées) (33).

Dapoxétine : Risque de majoration des effets indésirables (vertiges ou syncopes) (33).

Antihypertenseurs : Risque de majoration d'une hypotension orthostatique (33).

4. Précautions d'emploi

Methyldopa : Hausses des effets de la L-Dopa mais aussi de ses effets indésirables ; Majoration de l'effet antihypertenseur de la *Methyldopa*. L'association nécessite une surveillance clinique et éventuellement une diminution des doses de L-Dopa (33).

Spiramycine et Carbidopa : inhibition de l'absorption de la Carbidopa entraînant une baisse de la concentration plasmatique de la L-Dopa. L'association nécessite une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie de la L-Dopa (33).

Fer : Diminution de l'absorption digestive de la L-Dopa (Décaler la prise de Fer si possible d'au moins 2 heures) (33).

F. Tératogénicité

1. Grossesse

Concernant l'association *Lévodopa/Bensérazide*, elle est contre-indiquée pendant la grossesse (surtout durant le 1^{er} trimestre) et donc chez les femmes en âge de procréer en l'absence de contraception adéquate malgré le peu de données publiées (37).

Concernant les autres associations, il n'existe pas de données suffisamment pertinentes de leur utilisation chez la femme enceinte bien que les études chez l'animal aient montré un effet

reprotoxique des différents composants. Par conséquent ces produits ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse (38) (39).

2. Allaitement

Du fait du peu de données disponibles sur les effets du MODOPAR et du SINEMET pendant l'allaitement, il est donc conseillé de ne pas allaiter sous ces traitements.

G. Utilisation thérapeutique

La Dopathérapie est le traitement le plus efficace de la Maladie de Parkinson. On l'utilise en première intention de traitement chez les personnes de plus de 65 ans présentant de forts symptômes moteurs afin de soulager le plus vite et efficacement possible ces derniers.

Cependant l'apparition de fluctuations dans les effets de la Dopathérapie au bout de quelques années de traitement nécessite l'utilisation de multiple association de molécule afin de prolonger et maintenir une efficacité optimale de la Dopathérapie.

III. Les Agonistes Dopaminergiques

Il faudra attendre le milieu des années 70 pour les premières études cliniques sur la *Bromocriptine* qui sera le premier de nombreux agonistes dopaminergiques introduits dans la pratique clinique à partir de la fin des années 80.

Les agonistes dopaminergiques sont divisés en deux catégories :

- Les dérivés de l'ergot de seigle : La seule molécule encore utilisée est la *Bromocriptine*. L'arrêt du développement de cette classe s'explique par des problèmes de tolérance et d'interactions médicamenteuses.
- Les agonistes de type « non ergoline » : Ces sont des molécules de synthèse possédant moins d'effets indésirables les rendant ainsi plus pratiques en thérapeutiques. On a le *Ropinirole*, le *Piribédil*, le *Pramipexol*, la *Rotigotine* (Dispositif transdermique) et l'*Apomorphine* (Stylo injecteur).

A. Mécanismes d'actions et indications

Les agonistes dopaminergiques sont des molécules actives ayant une structure proche de la dopamine et qui vont donc pouvoir en mimer l'action en se fixant sur les mêmes récepteurs dans le cerveau.

Cependant les différentes molécules auront des affinités légèrement différentes pour les différents récepteurs dopaminergiques :

- *Bromocriptine* : Agoniste D2, Antagoniste D1
- *Ropinirole* : Agoniste D2 et D3
- *Pramipexole* : Agoniste D2 et D3
- *Piribédil* : Agoniste D2
- *Rotigotine* : Agoniste D1, D2 et D3
- *Apomorphine* : Agoniste D1 et D2

Les agonistes dopaminergiques possèdent plusieurs indications :

- Maladie de Parkinson en monothérapie en première intention (stades précoces de la maladie) ou en association à la *Lévodopa* (en cas de diminution ou fluctuations des effets de la *Lévodopa*).
- Syndrome des jambes sans repos invalidant (*Ropinirole*), modéré à sévère (*Pramipexole, Rotigotine*) à dose progressive, en 1 prise/jour au coucher, seulement après une correction d'une éventuelle carence en fer).
- *Piribédil* : Maladie de parkinson dans les formes débutantes avec tremblement de repos isolés, en monothérapie ou en association a la *Lévodopa* à la période de déclin de la maladie.
- *Apomorphine* : Traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la *Lévodopa* au cours de la maladie de Parkinson malgré un traitement maximal per os.

B. Effets indésirables

On retrouve globalement les mêmes effets indésirables qu'avec la L-DOPA, avec cependant des différences qualitatives.

Le grand intérêt des agonistes dopaminergiques réside dans le fait qu'ils entraînent moins de complications motrices et pas de phase ON/OFF.

1. Effets indésirables courants

Les effets indésirables courants des agonistes dopaminergiques comprennent la nausée, les vomissements, la somnolence et les étourdissements. Certains patients peuvent également ressentir une diminution de la pression artérielle lors du passage à la position debout, ce qui peut entraîner des évanouissements.

2. Effets indésirables graves

Dans de rares cas, les agonistes dopaminergiques peuvent provoquer des effets indésirables graves. Ceux-ci peuvent inclure des hallucinations, des troubles du comportement, tels que le jeu compulsif, et des troubles du sommeil, comme la somnolence excessive pendant la journée ou des épisodes soudains de sommeil.

3. Problème des dérivés de l'Ergot de Seigle à long terme

Après une utilisation prolongée de dérivés de l'ergot de seigle, des atteintes inflammatoires de type fibrotique ont été signalées, avec des troubles graves de type pleurésie, épanchement pleural, fibrose pleurale, fibrose pulmonaire, péricardite, épanchement péricardique, fibrose rétropéritonéale et fibrose valvulaire cardiaque. Ces troubles étant d'installation insidieuse, les patients doivent être suivis durant toute la durée du traitement, en portant une attention particulière à tous signes ou symptômes suggérant une atteinte inflammatoire de nature fibrotique ou séreuse.

En cas de suspicion d'une atteinte fibrotique, le traitement est interrompu et le diagnostic est confirmé par la recherche d'un syndrome inflammatoire biologique, la mesure de la créatininémie et par des examens d'imagerie diagnostique.

C. Contre-indications

Les agonistes dopaminergiques sont contre-indiqués dans les situations suivantes (31) :

- Hypersensibilité aux différentes molécules.
- Grossesse et allaitement.
- *Bromocriptine* : signes de valvulopathie cardiaque, insuffisance coronarienne, facteurs de risque vasculaire ou d'une artériopathie périphérique, troubles psychiques sévères et/ou des antécédents psychiatriques, association aux neuroleptiques antiémétiques.
- *Ropinirole* : insuffisance rénale sévère sans hémodialyse régulière, insuffisance hépatique.
- *Rotigotine* : peau lésée, IRM, cardioversion, absence de contraception féminine efficace.
- *Apomorphine* : insuffisance hépatique, dépression respiratoire, démence, confusion mentale, manifestation psychotique

D. Interactions Médicamenteuses

1. Associations contre indiquées

Neuroleptiques Antiémétiques : Antagonisme réciproque entre le dopaminergique et le neuroleptique. Il est recommandé d'utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux (33).

Apomorphine + Sétrons (*Granisetron, Ondansetron, Palonosetron*) : Des hypotensions sévères et des pertes de connaissance ont été rapportées lors de l'association d'un sétron avec l'*Apomorphine* (33).

2. Associations déconseillées

Neuroleptiques Antipsychotiques (sauf *Clozapine*) : Antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergique, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de "syndrome malin des neuroleptiques") (33).

Tetrabénazine : Antagonisme réciproque entre le dopaminergique et la *Tétrabénazine* (33).

Ropinirole + Alcool : Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la substance. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool (33).

Bromocriptine + Alcaloïdes de l'Ergot de seigle vasoconstricteurs (*Dihydroergotamine, Ergotamine, Méthylergométrine*) : Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (33).

Bromocriptine + Macrolides (sauf *Spiramycine*) : Augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage (33).

Bromocriptine + Sympathomimétiques Alpha (voies orale et/ou nasale) : Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (33).

Bromocriptine + Sympathomimétiques Indirects : Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (33).

3. Associations à prendre en compte

Dapoxétine : Risque de majoration des effets indésirables (Vertiges ou syncope) (33).

Antihypertenseur : Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique (33).

Bromocriptine + Traitements de Substitution Nicotinique : Risque de surdosage lors du remplacement du tabac par le traitement substitutif (33).

4. Précautions d'emploi

Bromocriptine + Antiparkinsoniens Anticholinergiques : Risque de majoration des troubles neuropsychiques (Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association) (33).

Ropinirole + Fluvoxamine : Augmentation des concentrations de *Ropinirole*, avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par la *Fluvoxamine*. L'association nécessite une surveillance clinique et une réduction de la posologie du *Ropinirole* pendant le traitement par *Fluvoxamine* et après son arrêt (33).

Ropinirole + AVK : Augmentation du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par *Ropinirole* et après son arrêt (33).

Ropinirole + Ciprofloxacine : Augmentation des concentrations de *Ropinirole* avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par la *Ciprofloxacine*. Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie du *Ropinirole* pendant le traitement par la *Ciprofloxacine* et après son arrêt (33).

E. Tératogénicité

1. Grossesse

Exceptée la *Bromocriptine*, l'ensemble des agonistes dopaminergiques ne sont pas recommandée en cas de grossesse, par manque de données pertinentes dans les études cliniques chez l'Homme (passage transplacentaire, effet embryotoxique, toxicité sur la reproduction observés chez l'animal).

2. Allaitement

L'ensemble des agonistes dopaminergiques est déconseillé lors de l'allaitement par manque de données chez l'Homme.

F. Utilisations thérapeutiques

Le recours aux agonistes dopaminergique est conditionné par l'âge du patient et la symptomatologie.

On les utilisera en première intentions chez le sujet jeune (moins de 60/65 ans) présentant des symptômes gênants. Cela permet de retarder le plus possible le recours à la Dopathérapie. Au stade précoce de la maladie, les agonistes permettent un bon contrôle des symptômes

moteurs tout en réduisant de moitié la survenue de complications motrices par un effet neuro protecteur.

On les utilise également chez le sujet plus âgé, traité par *Lévodopa* et présentant des complications motrices. L'utilisation des agonistes en association avec la *Lévodopa* permet de compléter l'efficacité thérapeutique de cette dernière, de diminuer la sévérité et la durée des blocages moteurs ainsi que de diminuer parallèlement les doses de *Lévodopa*.

Le principal problème des agonistes dopaminergiques est leur tolérance. On ne peut arriver à la dose active efficace d'emblée, il va falloir obligatoirement passer de manière hebdomadaire et progressif des paliers successif de doses avant d'arriver à la dose maximale efficace tolérée.

Cas particuliers :

- *Rotigotine* : il s'agit d'un agoniste administré par voie transdermique, se présentant sous forme de patch à appliquer le soir. Sur le plan conceptuel, l'application de ce patch le soir devait permettre de limiter le sevrage nocturne afin d'améliorer les performances motrices le matin et de limiter les symptômes nocturnes. En réalité, ce patch n'est pas plus efficace que les formes orales à libération prolongé. Le seul intérêt de cette forme est donc une amélioration de l'observance du traitement.
- *Apomorphine* : il s'agit d'un agoniste administré par voie sous cutanée du fait d'un fort effet de premier passage hépatique rendant son utilisation par voie orale impossible. On l'utilise uniquement chez des patients traités par dopa-thérapie et souffrant de fluctuations motrices afin de réduire la durée de leur phase OFF.

IV. Amantadine

C'est en 1969 que le neurologue Robert S. Schwab découvre l'action antiparkinsonienne de l'*Amantadine* qui agirait en provoquant la libération de dopamine au niveau du striatum.

Dérivé de la famille des adamantanes, l'*Amantadine* est la seule molécule de cette famille et est aujourd'hui peu utilisé du a une efficacité inconstante, un délai d'action allongé et un épuisement thérapeutique rebelle à l'augmentation des doses après plusieurs mois de traitement.

A. Mécanismes d'actions et indications

L'*Amantadine* est utilisée :

- Comme agent antiviral pour la prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues au virus Influenzae de type A
- Dans la Maladie de Parkinson comme traitement de première intention dans les formes débutantes légères, et chez les malades ne tolérant pas les doses optimales de *Lévodopa* en raison d'effets indésirables.
- Dans les syndromes parkinsoniens induit par les neuroleptiques.

1. Action antivirale

L'*Amantadine* préviendrait et/ou ralentirait la libération de l'acide nucléique viral dans la cellule hôte, réduisant la formation de nouvelles particules virales.

Cette activité antivirale n'interfère pas avec les fonctions cellulaires normales ni avec le développement de l'immunité que confère les vaccins à virus inactivés.

2. Action antiparkinsonienne

Son mode d'action n'est pas totalement connu. L'*Amantadine* agirait en provoquant la libération de Dopamine au niveau du striatum.

Son action est rapide et se manifeste dans les 48 premières heures de traitement avec une efficacité portant sur l'ensemble de la triade parkinsonienne avec cependant une plus forte amélioration sur l'akinésie.

Dans les complication extra-pyramidales due aux neuroleptiques, l'*Amantadine* est aussi efficace que les anticholinergiques de synthèse.

Le bénéfice thérapeutique final observé avec l'*Amantadine* est moindre que celui observé avec la *Lévodopa*.

B. Effets indésirables

Effets les plus fréquemment rencontrés : Vertiges, insomnies, nervosité.

Peu fréquent : Vision floue.

Rare :

- Dépression, anxiété, hallucinations, confusion, nausées, anorexie, sécheresse buccale, constipation, ataxie, hypotension orthostatique, céphalées.
- Les Livedo reticularis et œdèmes périphériques ne s'observent que dans les traitements prolongés et ne sont pas accompagné de troubles rénaux ou cardiovasculaires. Liés à la vasoconstriction de l'artériole et de la veinule de la peau, ils cèdent au repos ou au port de bandes élastiques.
- Lésions cornéenne tels que des opacités sous épithéliales ponctuées pouvant être associées à une kératite ponctuée superficielle, un œdème épithélial cornéen et une forte réductions de l'acuité visuelle.

Très rare : Psychose, rétention urinaire, dyspnée, fatigue, rash cutané, vomissements, faiblesse, difficulté à articuler, troubles de la vue, convulsions, leucopénie, neutropénie, eczéma, crises oculogyres.

Fréquence indéterminée : Troubles du contrôle des pulsions.

C. Contre-indications

L'*Amantadine* est contre-indiquée dans les situations suivantes : (31)

- Hypersensibilité à la molécule
- Grossesse
- Nouveau-né et enfant de moins de 1 an

D. Interactions médicamenteuses

1. Associations contre indiquées

Neuroleptiques antiémétiques : Antagonisme réciproque de l'*Amantadine* et des neuroleptiques. Il est recommandé d'utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux. (33)

2. Associations déconseillées

Neuroleptiques antipsychotiques (sauf *Clozapine*) : Antagonisme réciproque de l'*Amantadine* et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergique, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de "syndrome malin des neuroleptiques"). (33)

Tétrabénazine : Antagonisme réciproque entre le dopaminergique et la *Tétrabénazine*. (33)

3. Associations à prendre en compte

Dapoxétine : Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes. (33)

Médicaments abaissant la pression artérielle : Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique. (33)

E. Tératogénicité

1. Grossesse

Même si l'expérimentation animale n'a pas mis en évidence d'effet toxique, l'absence de donnée chez l'espèce humaine conduit à ne pas prescrire cette molécule chez les femmes enceintes ou susceptibles de l'être.

2. Allaitement

L'*Amantadine* passant dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

F. Utilisations thérapeutiques

Bien que possédant une indication dans les formes débutantes de la maladie, les alternatives thérapeutiques existantes font que l'*Amantadine* n'est utilisée que dans la prise en charge des dyskinésies induites par la *Lévodopa*.

V. Les Inhibiteurs Enzymatiques

Les inhibiteurs enzymatiques sont développés à la suite des inhibiteurs de la dopa décarboxylases périphériques. Deux enzymes sont ciblés : la monoamine oxydases de type B (MAO-B) et la catéchol-o-méthyl transférase (COMT).

A. Les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydases de types B (IMAO-B)

Ces inhibiteurs sont utilisés en thérapeutiques dès la fin des années 80.

La MAO-B est l'enzyme qui permet la dégradation de la dopamine (et d'autres monoamines). Cette enzyme se situe à la surface des mitochondries des neurones mais également de cellules sanguines contrairement à l'isozyme de type A (MAO-A) que l'on retrouve principalement dans le tube digestif, le foie et le cerveau.

Cette classe thérapeutique comporte aujourd'hui trois molécules :

- *Sélégiline*
- *Rasagiline*
- *Safinamide*

1. Mécanismes d'actions et indications

La *Sélégiline* et la *Rasagiline* sont des inhibiteurs sélectifs et irréversible (forment une liaison covalente dans le site actif de la MAO-B) alors que le *Safinamide* est un inhibiteur réversible de la MAO-B et des canaux sodique voltage dépendant impliqué dans le mécanisme de libération du Glutamate.

Ces IMAO-B vont renforcer l'action de la L-Dopa en augmentant et surtout prolongeant les taux utiles de dopamine dans les synapses.

En ce qui concerne la *Sélégiline* et la *Rasagiline*, elles peuvent être utilisées soit :

- En monothérapie au début de la maladie permettant de différer le recours à la Dopathérapie.
- En association à la Dopathérapie afin de renforcer l'action de la lévodopa et de permettre ainsi une diminution de sa posologie ; ou au stade des fluctuations de « fin de dose » afin de prolonger l'efficacité de la Dopathérapie.

Le *Safinamide* est uniquement indiqué en association à une dose stable de *Lévodopa* seule ou en association avec d'autres médicaments antiparkinsoniens chez des patients atteints d'une maladie de Parkinson idiopathique fluctuant à un stade intermédiaire ou avancé de la maladie.

2. Effets indésirables

Hypotension orthostatique assez fréquente, plus rarement troubles du rythme supraventriculaire, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, hypertension artérielle, rétention urinaire, vertiges, céphalées, nausées, sécheresse buccale, dyskinésies, constipation, insomnie, dépression, hypersexualité, leucopénie, thrombopénie, réactions cutanées, augmentation des transaminases.

Possibilité d'augmentation des effets indésirables de la *Lévodopa*.

Quelques études suggèrent une surmortalité liée à des effets indésirables cardio-vasculaires avec la *Sélégiline* et un risque accru de mélanome ou autres cancers cutanés avec la *Rasagiline*.

3. Contre-indications

Les IMAO-B sont contre-indiqués dans les situation suivantes (31) :

- Hypersensibilité à la substance active
- Ulcère duodénal ou gastrique (*Séléqiline*)
- Insuffisance hépatique sévère (*Rasagiline* et *Safinamide*)
- Atteinte rétinienne ou oculaire tel que dégénérescence rétinienne, uvéite, rétinopathie héréditaire ou diabétique (*Safinamide*).
- En cas d'association a la Lévodopa, les contre-indications à la Lévodopa doivent être prises en comptes

4. Interactions Médicamenteuses

a) Associations contre indiquées

Séléqiline/Rasaqiline + Neuroleptiques antiémétiques : Antagonisme réciproque. Il est recommandé d'utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux (33).

Bupropion : Risque de crises hypertensives (33).

IMAO-A réversibles (y compris *Oxazolidinones* et *Bleu de méthylène*) : Risque de poussée hypertensive, par absence de sélectivité sur la MAO, notamment en cas d'alimentation riche en tyramine (bière, fromage...) (33).

Péthidine : Manifestations d'excitation centrale évoquant un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma (33).

Triptans métabolisés par la MAO : Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire (33).

b) Associations déconseillées

Séléqiline/Rasaqiline + Neuroleptiques antipsychotiques (sauf *Clozapine*) : Antagonisme réciproque pouvant provoquer ou aggraver les troubles psychotiques (33).

Séléqiline/Rasaqiline + Tétrabénazine : Antagonisme réciproque (33).

Triptans non métabolisés par la MAO : Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire (33).

c) Association à prendre en compte

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (33).

Lévodopa : Augmentation du risque d'hypotension orthostatique (33).

Tramadol : Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (33).

Séléqiline/Rasaqiline + Dapoxétine : Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes (33).

Séléqiline/Rasaqiline + Médicaments abaissant la pression artérielle : Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique (33).

5. Tératogénicité

a) Grossesse

Les études chez l'animal ont montré des signes de toxicité sur la reproduction à des doses élevées, mais il n'y a pas suffisamment de données sur l'impact chez les femmes enceintes. Par mesure de précaution, il est recommandé d'éviter l'utilisation de la *Sélégiline* et de la *Rasagiline* pendant la grossesse.

Pour le *Safinamide*, bien que les données soient limitées, les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction, et par conséquent, l'utilisation du *Safinamide* n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception.

b) Allaitement

Pour la *Sélégiline*, bien que l'excrétion dans le lait maternel ne soit pas connue, les données physico-chimiques suggèrent une possible excrétion, et par mesure de précaution, son utilisation n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Pour la *Rasagiline*, bien qu'elle puisse inhiber la sécrétion de prolactine sans confirmation d'excrétion dans le lait maternel, son utilisation chez les femmes qui allaitent doit être prudente.

En ce qui concerne le *Safinamide*, des données chez l'animal ont montré son passage dans le lait maternel, et donc, par mesure de précaution, l'utilisation du *Safinamide* n'est pas recommandée pendant l'allaitement. Un risque pour le nourrisson allaité ne peut pas être exclu dans tous ces cas.

6. Utilisations thérapeutiques

Actuellement, les IMAO-B (*Sélégiline* et *Rasagiline*) peuvent être utilisées chez les nouveaux patients parkinsoniens ayant peu de symptômes en monothérapie de première intention afin de maintenir des niveaux élevés de Dopamine dans le cerveau. Cette utilisation en première intention permet de retarder le recours à la Dopathérapie et ainsi l'apparition de fluctuation motrice.

Cependant chez les patients traités par Dopathérapie, l'ajout d'un IMAO-B (*Sélégiline*, *Rasagiline*, *Safinamide*) permet d'en prolonger l'efficacité et aussi de diminuer les doses de *Lévodopa* réduisant ainsi les effets secondaires.

B. Les Inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyl Transférase

Bien que le rôle de la Catéchol-O-Méthyl Transférase (COMT) fut découvert dans les années 70, il faudra attendre la fin des années 90 pour voir l'apparition de molécule approuvée pour une utilisation clinique.

Deux molécules sont alors mises sur le marché : *L'Entacapone* et la *Tolcapone*. Cependant la *Tolcapone* se verra retiré son autorisation peu de temps après en raison du risque d'hépatite aigüe potentiellement mortelle. Il faudra attendre le milieu des années 2000 pour que son autorisation lui soit redonnée sous des conditions d'utilisations particulières.

1. Mécanismes d'actions et indications

L'*Entacapone* et la *Tolcapone* sont deux adjuvants aux traitements standards par Dopathérapie chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de dose.

Ils agissent en inhibant de manière spécifique et réversible la COMT au niveau périphérique (*Entacapone* et *Tolcapone*) et centrale (*Tolcapone*) permettant d'augmenter la biodisponibilité de la Lévodopa et prolongeant son efficacité.

Cependant la *Tolcapone* ne doit pas être considéré comme un traitement d'appoint de première intention, il s'agit d'un traitement de dernière intention chez les patients ne répondant pas à l'*Entacapone*, et il doit être arrêté dans tous les cas en l'absence d'amélioration clinique nette au bout de 3 semaines.

2. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'*Entacapone* sont liés à l'augmentation de l'activité dopaminergique et comprennent des symptômes gastro-intestinaux tels que les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, la constipation et la diarrhée. Une coloration brun-rouge des urines peut également se produire.

Les effets indésirables liés à l'*Entacapone* sont généralement légers à modérés, et ceux tels que la diarrhée et les dyskinésies ont été les plus fréquents entraînant l'arrêt du traitement. D'autres effets indésirables moins fréquents comprennent des troubles psychiatriques, des manifestations cardiaques, des réactions cutanées et des anomalies des tests de la fonction hépatique.

Les effets indésirables les plus fréquents associés à la *Tolcapone* sont également liés à l'augmentation de l'activité dopaminergique et comprennent des dyskinésies, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des syncopes, des symptômes en position orthostatique, de la constipation, des troubles du sommeil, de la somnolence et des hallucinations. La diarrhée est la réaction indésirable la plus fréquente entraînant l'arrêt du traitement. D'autres effets indésirables fréquents incluent des infections des voies aériennes supérieures, des céphalées, des étourdissements, des douleurs thoraciques et des affections gastro-intestinales. Des réactions indésirables rares comprennent des troubles du contrôle des impulsions, des lésions hépatocellulaires, des réactions cutanées et la décoloration des urines.

3. Contre-indications

Les ICOMT sont contre-indiqués dans les situations suivantes (31) :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Atteinte hépatique (insuffisance hépatique, élévation des enzymes hépatiques)
- Phéochromocytome
- Antécédents de syndrome malin des neuroleptiques
- Antécédents de rhabdomyolyse non traumatique.

4. Interactions Médicamenteuses

a) Associations contre indiquées

Neuroleptiques antiémétiques : Antagonisme réciproque. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux (33).

IMAO irréversibles : Potentialisation des effets pharmacologiques, et notamment vasopresseurs des catécholamines par inhibition conjuguée de leur métabolisme (33).

b) Associations déconseillées

Neuroleptiques antipsychotiques (sauf *Clozapine*) : Antagonisme réciproque pouvant provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par ICOMT, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (33).

Tetrabenazine : Antagonisme réciproque (33).

c) Association à prendre en compte

Dapoxétine : Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes (33).

Médicaments abaissant la pression artérielle : Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique (33).

d) Précaution d'emploi

Entacapone + Fer : Diminution de l'absorption digestive de l'*Entacapone* et du *Fer* par chélation de ce dernier par l'*Entacapone*. Il est recommandé de prendre les sels de fer à distance de l'*Entacapone* (plus de 2h si possible) (31) (33).

5. Tératogénicité

a) Grossesse

En l'absence de données concernant l'utilisation d'ICOMT chez la femme enceinte, ils ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse.

b) Allaitement

Au cours des études chez l'animal, les ICOMT ont été excrétés dans le lait, leurs tolérances étant inconnue chez les nouveau-nés, les femmes traitées par ICOMT ne doivent pas allaiter.

6. Utilisations thérapeutiques

Les ICOMT ne sont jamais utilisés seuls, toujours en association à la Lévodopa afin d'en prolonger l'efficacité.

C. Stratégie thérapeutique globale

L'âge du patient et le degré de la gêne fonctionnelle sont les deux facteurs qui guident les choix thérapeutiques à la phase initiale de la maladie :

- En l'absence de symptôme moteur, les traitements médicamenteux ne sont pas indispensables ;

- Lorsque la gêne fonctionnelle est minime, peuvent être prescrits : un agoniste dopaminergique, un IMAOB ou un anticholinergique. Le choix dépend du symptôme prédominant et de l'âge du patient ;
- Lorsque la gêne fonctionnelle est plus importante, l'âge du patient conditionne le traitement :
 - Chez le sujet jeune, il convient de privilégier les agonistes dopaminergiques le plus longtemps possible. Le recours à la Dopathérapie se justifie en cas d'intolérance ou de réponse thérapeutique insuffisante. La dose de *lévodopa* doit rester la plus faible possible.
 - Chez le sujet âgé, la *lévodopa* peut être utilisée en première intention. L'apparition du déclin cognitif ou d'autres troubles non moteurs (Hypotension orthostatique, troubles cognitivo-psychiatriques) doivent conduire à utiliser les doses minimales efficaces.

Après une phase de bon contrôle symptomatologique sous traitement, l'état de santé du patient va s'aggraver du fait de la survenue de troubles moteurs dopa-induits (fluctuations motrices et dyskinésies) et de signes propres à la maladie (troubles cognitifs dysautonomiques, psycho-comportementaux) le plus souvent dopa-résistants.

Devant les complications motrices liées au traitement dopaminergique, il convient de rechercher les médicaments susceptibles d'aggraver les périodes "off" et les dyskinésies, puis d'optimiser la Dopathérapie (fractionnement de la dose quotidienne, adaptation des horaires de prise, prescription de formes galéniques différentes).

La prise en charge de ces complications peut aussi motiver l'association d'un ou plusieurs autres médicaments à la *Lévodopa* :

- En 1^{ère} intention :
 - Les agonistes dopaminergiques en administration orale ou transdermique :
 - Non dérivés de l'ergot de seigle en première intention : *Ropinirole*, *Piribédil*, *Pramipexole*, *Rotigotine* (dispositif transdermique).
 - Dérivés de l'ergot de seigle qui demandent une surveillance cardiaque annuelle par échocardiographie (risque de survenue de valvulopathies) : *Bromocriptine* ;
 - Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (ICOMT) :
 - L'*Entacapone*, qui a l'intérêt d'augmenter significativement la durée des phases ON et peut souvent permettre de réduire les doses de *Lévodopa* ;
 - Le *Tolcapone*, si l'*Entacapone* est insuffisamment efficace ou mal tolérée. Le traitement par tolcapone ne doit pas excéder 3 semaines en cas d'inefficacité, en raison de sa toxicité, notamment hépatique ; il faut faire un dosage des ASAT-ALAT tous les 15 jours pendant 1 an, toutes les 4 semaines pendant les 6 mois suivants, puis toutes les 8 semaines ;
 - Les IMAOB.
- En seconde intention :

- Les anticholinergiques à visée antitremorique uniquement, chez les patients sans détérioration cognitive uniquement.
- L'*Amantadine*, parfois efficace dans les dyskinésies et les fluctuations.
- L'*Apomorphine* en injections sous cutanées discontinues, indiquée dans le traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité.
- La pompe à *Apomorphine* indiquée en monothérapie ou en association au traitement oral dans la prise en charge des fluctuations sévères.

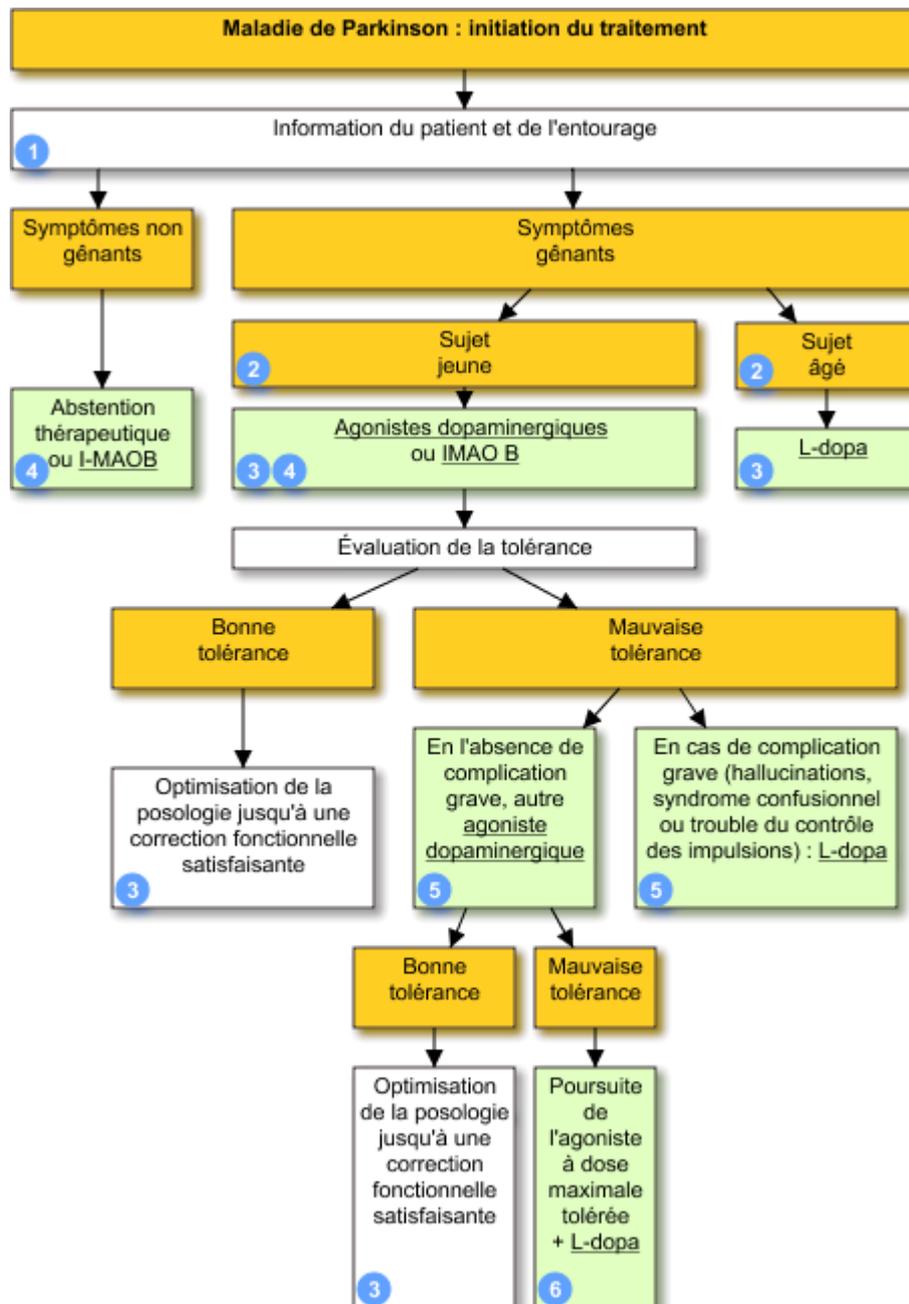


FIGURE 20: ARBRE DECISIONNEL POUR L'INITIATION DU TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON (40)

PARTIE 3 : PERSPECTIVES DE THERAPIES ANTIPARKINSONNIENNE D'AVENIR

I. Immunothérapie passive

L'immunothérapie passive est basée sur l'injection d'anticorps de synthèse dirigés contre l' α -synucléine agrégé extracellulaire afin de ralentir le déclin clinique.

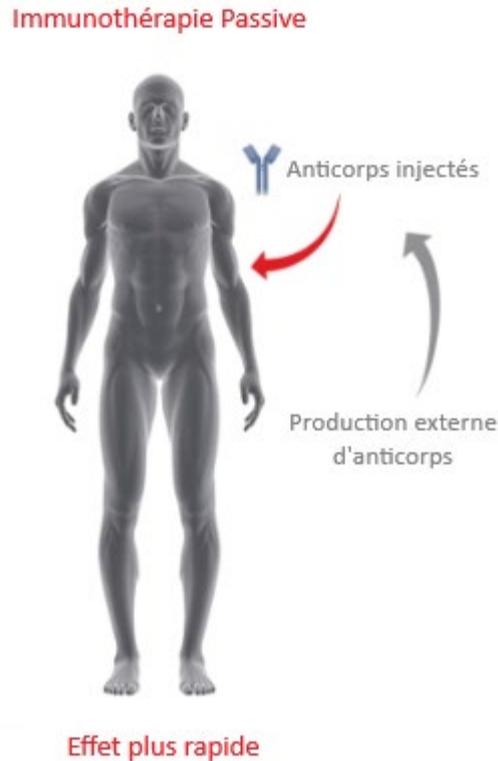


FIGURE 21: PRINCIPE DE L'IMMUNOTHERAPIE PASSIVE

A. Prasinezumab

Le *Prasinezumab* est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé, développé par la société Prothena Biosciences, qui se lie sélectivement à la α Syn agrégée extracellulaire au niveau de la terminaison C de la protéine (41) (42). Cet anticorps est conçu pour ralentir ou réduire la neurodégénérescence progressive associée au mauvais repliement de la synucléine en bloquant la transmission de cellule à cellule des formes pathogènes de la synucléine dans la Maladie de Parkinson (43) (44).

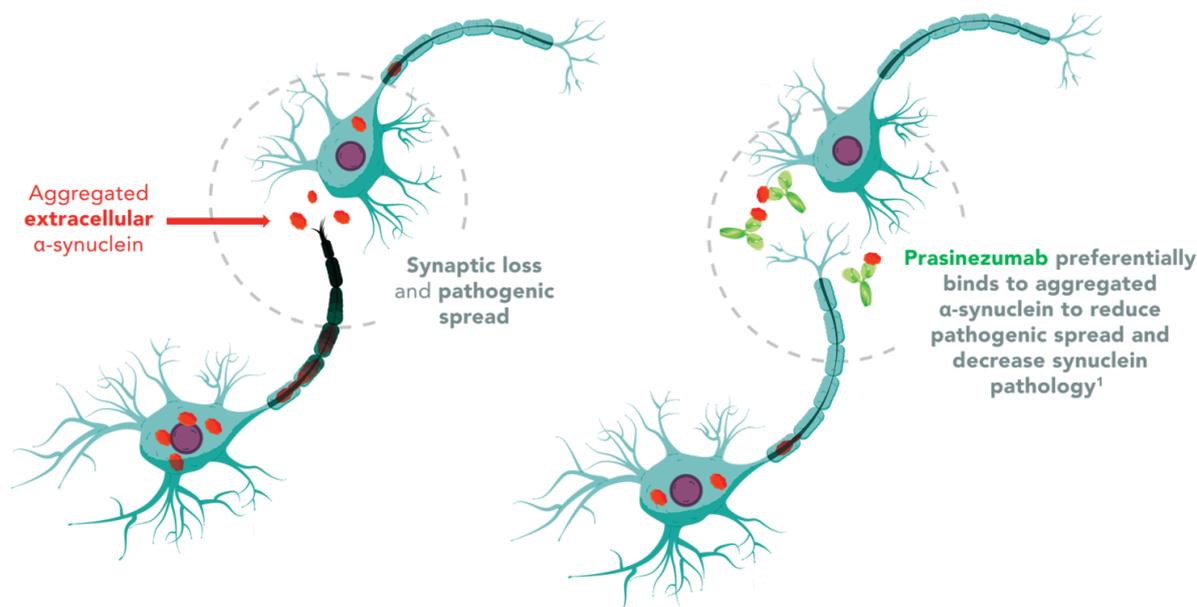


FIGURE 22: PRASINEZUMAB - IMMUNOTHERAPIE SYNUCLEIQUE (45)

Les études précliniques menées sur des modèles murins de la maladie ont révélées une réduction de la forme agrégée de l' α Syn, de la transmission de cellule à cellule, de la neuropathologie et des paramètres comportementaux (41).

1. Etude de phase 1

En Mars 2014, une première étude de phase 1 menée par Prothena en partenariat avec Roche a pour but de comparer l'innocuité et la pharmacocinétique de la molécule. Cette étude monocentrique sera menée sur 40 adultes en bonne santé de moins de 66 an (41). Les résultats rapporteront que l'anticorps était sûr, bien toléré et réduisait de manière dose-dépendante la concentration d' α Syn libre dans le sang.

En Juin 2014, une deuxième étude de phase 1b, d'une durée de deux ans, à comparer un traitement de six mois de *Prasinezumab* à un placebo chez 84 personnes atteintes d'une Maladie de Parkinson légère à modérée. Les résultats présentés en 2017 ont rapporté que l'anticorps était sûr, une absence d'anticorps anti-PRX002, ni effets indésirables graves (41). Les principaux effets secondaires observés comprenaient des troubles gastro-intestinaux, une éruption cutanée au site de perfusion, des maux de tête et un œdème périphérique. Cependant il n'y a pas eu d'amélioration sur l'échelle d'évaluation unifiée de la maladie de Parkinson de la Movement Disorder Society (41).

2. Etude de phase 2

En Juin 2017, Roche a lancé PASADENA, une étude de phase 2 d'une durée de deux ans, comparant l'efficacité de perfusions mensuelles de Prasinezumab par rapport à un placebo chez 316 personnes présentant une maladie de Parkinson nouvellement diagnostiquée avec symptômes légers et ne suivant pas de traitement de remplacement de la Dopamine. L'objectif principal de PASADENA était l'effet du traitement sur les symptômes moteurs et non moteurs de la maladie de Parkinson, évalué à l'aide des scores totaux du MDS-UPDRS (46).

PASADENA est initialement composé de deux parties de 52 semaines chacune (42) (47). Durant la partie 1, les patients ont été réparti dans trois groupes égaux (Forte dose, faible dose, placebo) afin d'évaluer l'efficacité du traitement face à un placebo (42). Durant la partie 2, les patients ayant reçu le placebo seront répartis dans les groupes forte/faible dose afin de comparer un démarrage précoce à un démarrage tardif du traitement (42).

En Avril 2020, les résultats ont montré que l'essai n'avait pas atteint le critère de jugement principal sur l'amélioration des scores totaux du MDS-UPDRS. Cependant une prolongation ouverte, d'une durée de 5 ans, a été décidé.

En Mai 2021, malgré l'échec de l'étude PASADENA, Roche et Prothena ont démarré une nouvelle étude de phase 2b, nommée PADOVA, chez 575 adultes à un stade précoce et sous traitement stable de remplacement de la Dopamine (46) (44) (48). L'essai est actuellement toujours en cours.

B. Exidavnemab

L'*Exidavnemab* est un anticorps monoclonal IgG4 humanisé (49) hautement sélectif, mis au point par la société BioArctic, permettant au système immunitaire de détecter et d'éliminer plus facilement les agrégats nocif d' α Syn extracellulaire et de ralentir la progression de la maladie (50). La licence et le développement sera récupéré par AbbVie en 2018 (51).

Les travaux précliniques dans un modèle murins exprimant l' α Syn humaine ont montré une protection contre la toxicité de l' α Syn agrégé avec une clairance des agrégats pathologiques ainsi qu'une survie prolongée des souris transgéniques (51) (52).

1. Etude de phase 1

En Mars 2019, AbbVie a mené une étude de phase 1 chez des volontaires sains. Cette étude à dose unique ascendantes contrôlée par placebo avait pour but d'évaluer l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et l'immunogénicité de l'anticorps (51) (53).

Les données rapporté ont montré des résultats pharmacocinétiques et d'innocuité justifiant la poursuite en phase 2 avec une administration mensuelle (51) (53).

En Mars 2020, une étude de phase 1b, contrôlée par placebo, est programmée chez des patients atteints d'une maladie de Parkinson légère à modérée afin d'évaluer l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'immunogénicité de l'anticorps (51) (54). Les patients devaient recevoir trois doses croissantes d'anticorps ou de placebo, administrées par perfusion intraveineuse tous les 28 jours (51).

Cependant en Juillet 2020, AbbVie annula l'essai pour des raisons stratégiques, et en Avril 2022, BioArctic annonça qu'AbbVie se retirais du développement des anticorps anti- α Syn (52).

2. Etude de phase 2

Malgré le retrait de la société AbbVie et de l'étude de phase 1b, BioArctic, soutenant que les données disponibles suggèrent un bon potentiel de l'anticorps, prépare actuellement une étude de phase 2a dans la maladie de Parkinson qui devrait débiter au second semestre 2024 (51) (50) (52).

3. Autres projets de BioArctic

Bien que l'*Exidavnemab* soit leur projet le plus avancé, la société dispose de 3 autres anticorps toujours en phase de découverte : *PD1601*, *PD1602* et *PD-BT2238* (50) (52).

Le projet *PD-BT2238* est le plus récent et consiste au développement d'un anticorps de seconde génération combinant un anticorps sélectif de l' α Syn avec la technologie exclusive BrainTransporter™ de BioArctic afin d'augmenter l'exposition de l'anticorps dans le cerveau (50).

C. Autres projets en développement

1. Lu AF82422

Lu AF82422 est un anticorps IgG1 monoclonal humanisé développé par les sociétés Genmab et Lundbeck ciblant l'extrémité C-terminale de l' α Syn (55).

Les tests précliniques effectués sur des rats et des singes ont permis d'établir l'innocuité et l'engagement de la cible dans le LCR (55) (56).

En 2018, Lundbeck a entamé une étude de phase 1 chez des personnes saines et atteintes de la maladie de Parkinson répartis dans différentes cohortes de doses uniques ascendantes ou placebo afin d'évaluer l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et l'engagement de l' α Syn (57) (58). Dans l'ensemble les résultats de étaient encourageant pour la poursuite du développement clinique (bonne innocuité, profil pharmacocinétique approprié, aucun événements indésirables graves, engagement central de l' α Syn observés chez les participants atteints de la maladie de Parkinson) (58).

En 2021, Lundbeck a démarré le recrutement pour une étude de phase 2 chez 64 participants atteint d'Atrophie Multisystématisée afin de connaître l'effet de l'anticorps sur la progression de la maladie (59).

En parallèle, la société a lancé en 2024 le recrutement pour une nouvelle étude de phase 1 chez des participants en bonne santé afin d'en apprendre davantage sur l'innocuité, la tolérabilité, l'immunogénicité et les paramètres pharmacocinétiques (60).

2. TAK-341

Développé à l'origine par AstraZeneca sous le nom *MEDI1341*, il s'agit d'un anticorps monoclonal de haute affinité dirigé contre l'extrémité C-terminale de l' α Syn (61).

Dans les études précliniques in vitro, l'anticorps a bloqué la transmission de cellule à cellule de l' α Syn agrégé. Lors de l'administration chez des rats ou des singes, l'anticorps a pénétré rapidement dans le cerveau entraînant une baisse du taux d' α Syn dans le liquide interstitiel et dans le LCR (61) (62).

En 2017, AstraZeneca a mené un essai de phase 1 chez 48 volontaires sains afin d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité d'une dose unique contrôlée par placebo (63).

En 2020, la société mena une deuxième étude de phase 1 chez 25 volontaires atteints de la maladie de Parkinson afin d'évaluer l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de doses multiples contrôlée par placebo (64).

En 2022, le développement a été repris par la société Takeda avec un essai de phase 2 chez 138 personnes atteintes d'Atrophie Multisystématisée (61).

3. Cinpanemab

Le *Cinpanemab* est un anticorps monoclonal humain obtenu par une technique de médecine translationnelle inverse à partir d'anticorps naturels, possiblement protecteurs, prélevés chez des donneurs en bonne santé (65). Découvert par la société Neurimmune puis développé sous licence par Biogen, il s'agit du seul anticorps dirigé contre l'extrémité N-terminale de la α Syn (66).

Dans les études précliniques, l'anticorps a réduit la propagation de l' α Syn entre les neurones en culture cellulaire et a ralenti la pathologie ainsi que les symptômes moteurs chez la souris (65) (67).

En 2015, Biogen a lancé une étude de phase 1 afin d'évaluer l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et l'immunogénicité de doses uniques de *Cinpanemab* chez des volontaires sains ou atteints d'une forme précoce de la maladie de Parkinson (65) (68). Les résultats de l'étude ont révélé une bonne tolérance, des effets secondaires similaires entre le placebo et l'anticorps, une pharmacocinétique conformes aux attentes (65) (67).

En 2018, Biogen a lancé une étude de phase 2, nommé SPARK, chez des sujets atteints de la Maladie de Parkinson afin d'évaluer l'efficacité clinique du *Cinpanemab* en utilisant l'évolution de la MDS-UPDRS chez les sujets, l'innocuité, la pharmacocinétiques et la pharmacodynamie (69) (70). Les résultats de l'essai n'ont pas révélé de différence substantielle dans l'évolution du score de la MDS-UPDRS (65) (69).

Suite aux résultats négatifs de l'étude SPARK, Biogen a annoncé qu'elle avait interrompu le développement du *Cinpanemab* (65) (71).

II. Immunothérapie active

L'immunothérapie active est basée sur l'injection d'un peptide similaire à l' α Syn destinée à induire la production d'anticorps anti-synucléine par le système immunitaire du patient.

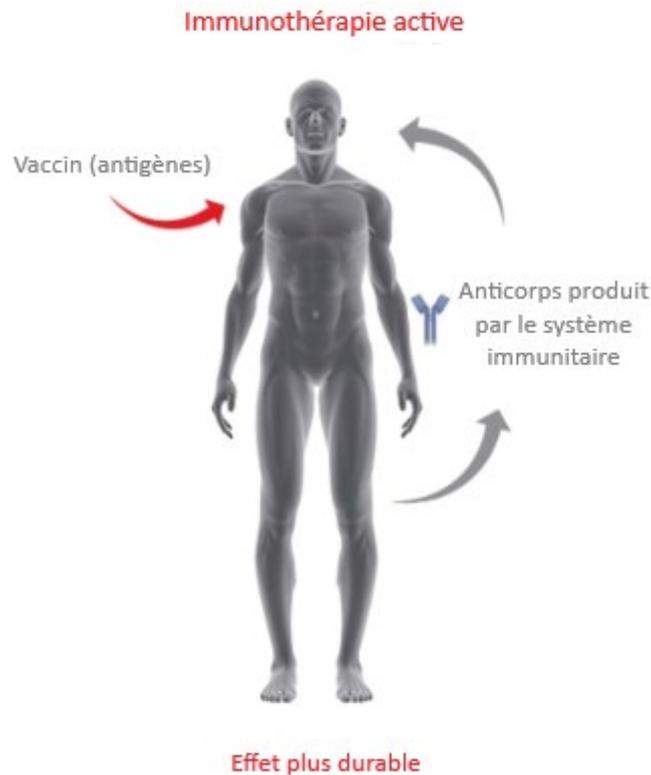


FIGURE 23: PRINCIPE DE L'IMMUNOTHERAPIE ACTIVE

A. ACI-7104.056

ACI-7104.056 est un vaccin actif ciblant l' α Syn, développé par la société AC Immune, basé sur les travaux de recherche des candidats vaccin *PD01A* et *PD03A*, développé par AFFiRiS, dont AC Immune a racheté les licence.

Ces vaccins avaient été générés par la technologie AFFITOME développée par AFFiRiS. Cette technologie permet le développement de séquences d'acides aminés imitant les épitopes de protéines cibles (72). Ces séquences, appelées AFFITOPES[®], sont ensuite couplées à une protéine porteuse et formulées avec un adjuvant afin de renforcer la réponse immunitaire (72). Dans les cas de *PD01A* et *PD03A*, l'épitope ciblé est l'extrémité C-terminale de l' α Syn (73).

1. Etudes précliniques

Les essais précliniques réalisés chez souris ont montré que *PD01A* et *PD03A* entraînaient une baisse des niveaux intracérébraux d' α Syn agrégé, une réduction de la neurodégénérescence ainsi qu'une amélioration des symptômes moteurs (73).

2. Projet SYMPATH – Études de phase 1

Le projet SYMPATH est un programme de coopération entre la société AFFiRiS (coordinateur), cinq universités et trois PME en Europe (74) (75), dont le but était de faire progresser le développement clinique des vaccins thérapeutiques ciblant l' α Syn (76), en l'occurrence *PD01A* et *PD03A*.

a) Affitope PD01A

En 2012, AFFiRiS a lancé une étude de phase 1a chez 32 personnes atteintes de la Maladie de Parkinson à un stade précoce afin d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité de l'administration répétée de deux doses de *PD01A* contrôlé par placebo (73) (77) (78). Les résultats ont montré que le traitement était sûr, bien toléré et déclenchait la production d'anticorps anti- α Syn. Une extension d'une année fut incluse dans l'étude par la suite.

Une seconde étude de phase 1b fut ensuite menée chez les participants de la phase 1a afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité des vaccinations de rappel. Les résultats ont montré que la réponse immunitaire générée par les doses de rappel était supérieure à celle générée par la vaccination initiale validant de ce fait le concept de rappel (77) (79).

Les résultats des différentes études de phase 1 montrent une bonne tolérance, une détection dans le LCR d'anticorps anti- α Syn ainsi qu'une tendance à la baisse des taux d' α Syn dans le sang et les LCR des participants traités (77).

b) Affitope PD03A

En 2014, une étude de phase 1 est lancée afin de déterminer l'innocuité et la tolérabilité d'injections répétées du vaccin *PD03A*, contrôlée par placebo, chez des patients atteints d'une maladie de Parkinson précoce (80) (81).

Les résultats ont montré une bonne sécurité et tolérabilité, sans effets indésirables graves liés au vaccin. Cet essai a également permis de montrer un bon profil immunogène avec une réponse immunitaire dose dépendante contre le vaccin et une réactivité croisée contre l'épitope ciblé de l' α Syn. De plus l'immunisation de rappel a permis une réactivation des anticorps (80) (82).

3. Études de phase 2

En Juillet 2021, la société AC Immune SA a annoncé l'acquisition du portefeuille de produits thérapeutiques d'AFFiRiS ciblant l' α Syn comprenant les AFFITOPES® *PD01A* et *PD03A*. (83)

Suite aux résultats favorables des études de phase 1, AC Immune a développé et testé, à partir de Juillet 2023, une formulation optimisée du vaccin *PD01A*, renommé *ACI-7104.056*, dans un essai de phase 2, nommé VacSYn, afin d'en évaluer l'innocuité, la tolérabilité et les effets pharmacodynamiques chez des patients atteints d'une maladie de Parkinson précoce. L'essai devrait se terminer en Janvier 2028 (73) (84) (85) (Annexe 3).

B. UB-312

UB-312 est un vaccin actif contre l' α Syn développé par le laboratoire Vaxxinity faisant parti du groupe United Biomedical, Inc.

Ce vaccin est généré à l'aide de la nouvelle plateforme porteuse UBITH®. Le fragment de 10 acides aminés de l'extrémité C-terminale de l' α Syn, sélectionné suite à une campagne de criblage et d'optimisation, est lié au peptide UBITH® qui va permettre une activation des lymphocytes T auxiliaire, en parallèle des lymphocytes B, entraînant une meilleure réponse immunitaire après la vaccination (86) (87) (88) (89).

1. Études préclinique

L'injection d'un prédécesseur de l'*UB-312* à 12 acides aminés chez des cobayes a entraîné la production d'anticorps contre les fibrilles et les oligomères toxiques de l' α Syn. De plus ces anticorps ont interagis avec les inclusions de synucléine dans la substance noire et les noyaux gris centraux de tissus cérébraux post mortem de personnes atteintes de la maladie de Parkinson (86).

Les études précliniques avec *UB-312* chez des souris exprimant l' α Syn humaine ont montré une diminution des agrégats d' α Syn au niveau du cortex, de l'hippocampe et du striatum au bout de trois mois. De plus les souris vaccinés ont obtenu de meilleurs résultats aux tests moteurs (86) (90).

2. Études de phase 1

En 2019, Vaxxinity a mené une première étude de phase 1 afin de déterminer l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité de l'*UB-312*. Cette étude était construite en deux parties.

Dans la partie A, l'expérimentation s'est faite chez 50 personnes en bonne santé sur une durée de 44 semaines et a testé sept doses de vaccin contrôlé par un placebo (66) (91). Les données de cette partie A ont montré des effets indésirables légers et transitoires et des taux d'anticorps dose dépendant dans le sang et le LCR (86) (66).

Dans la partie B, l'essai a recruté 20 personnes atteintes de la maladie de Parkinson et à également duré 44 semaines. Dans cette partie, une seule dose, sélectionnés suite aux résultats de la partie A, était testé (66) (91). Les résultats ont montré une bonne tolérance, une bonne innocuité, une production d'anticorps détectables dans le LCR, une diminution des agrégats d' α Syn dans le LCR après la vaccination et une amélioration du score des symptômes moteurs de la MDS-UPDRS (86) (92) (93).

En 2023, Vaxxinity a démarré le recrutement pour une nouvelle étude de phase 1b menée chez des patients atteints de la maladie de Parkinson ou d'atrophie multisystématisée (fin de l'étude prévue en Mai 2025).

III. Thérapie à petite molécule

Cette thérapie utilise des molécules de petite taille pouvant traverser la membrane cellulaire afin d'atteindre des cibles intracellulaires.

A. Inhibiteur de l'agrégation de la α Syn

Ces molécules ont pour but d'empêcher l'oligomérisation de l' α Syn dans les neurones afin d'arrêter la formation des corps de Lewy et la progression de la maladie.

1. UCB0599

En 2014, la société NeuroPore Thérapies, avec le soutien de la fondation Michael J. Fox, a présenté une nouvelle molécule, nommé *NPT200-11*, ciblant une étape précoce dans la formation des agrégats d' α Syn toxique (94) (95).

NPT200-11 est une version optimisée du composé *NPT100-18A* (96). Ces molécules sont issues d'un programme de conception utilisant la modélisation moléculaire dynamique et des

mesures biophysiques directes afin d'identifier les composés perturbant spécifiquement la dimérisation de l' α Syn (97) (96). Les problèmes du *NPT100-18A* étaient ses faibles biodisponibilité orale et pénétration cérébrale amenant donc au développement d'une nouvelle molécule, le *NPT200-11* (96).

En 2015, NeuroPore Thérapies a accordé une licence à la société UCB afin de développer et commercialiser le composé *NPT200-11* (96) (98).

En 2021, UCB a conclu un accord de co-développement et de commercialisation avec Novartis.

a) Études préclinique

Dans les études précliniques effectuées *in vitro* et *in vivo* sur des modèles murins de la maladie de Parkinson, *NPT200-11* a entraîné une réduction de l' α Syn agrégé au niveau du cortex cérébral, une diminution de la neuroinflammation associée et une amélioration de la fonction motrice de souris traités quotidiennement. De plus ces études ont révélés une pharmacocinétique favorable avec une bonne biodisponibilité par voie orale et une bonne pénétration dans le cerveau (99).

b) Études de phase 1

En 2015, NeuroPore Therapies a lancé une étude de phase 1 chez 55 volontaires en bonne santé afin de déterminer l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique du produit (100). Lors de cet essai, plusieurs doses ont été testé et comparées à un placebo.

En 2019, UCB a lancé une étude de phase 1 est menée chez 31 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade précoce afin d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité après l'administration de doses multiples et la pharmacocinétique de doses uniques et multiples de leur version du composée, nommé *UCB0599* (101). *UCB0599* est l'énantiomère R purifié du mélange racémique *NPT200-11*. Les résultats de l'étude ont montré que *UCB0599* était sûr, bien toléré, qu'il y avait peu de différence en termes d'effets indésirables entre les groupes *UCB0599/Placebo* (94) (96).

c) Etudes de phase 2

UCB a démarré en 2020 une étude de phase 2a, nommée ORCHESTRA, chez 496 patients atteints de la maladie de parkinson à un stade précoce afin d'évaluer l'innocuité, la tolérabilité et de démontrer la supériorité de *UCB0599* par rapport au placebo en ce qui concerne les symptômes cliniques de progression de la maladie sur 18 mois (94) (96) (102).

2. Anle138b

Développé par la société allemande MODAG, *Anle138b* est un inhibiteur de l'agrégation de l' α Syn qui va se fixer spécifiquement aux structures oligomériques toxiques afin de les dissoudre et d'empêcher la formation de nouveaux agrégats (103).

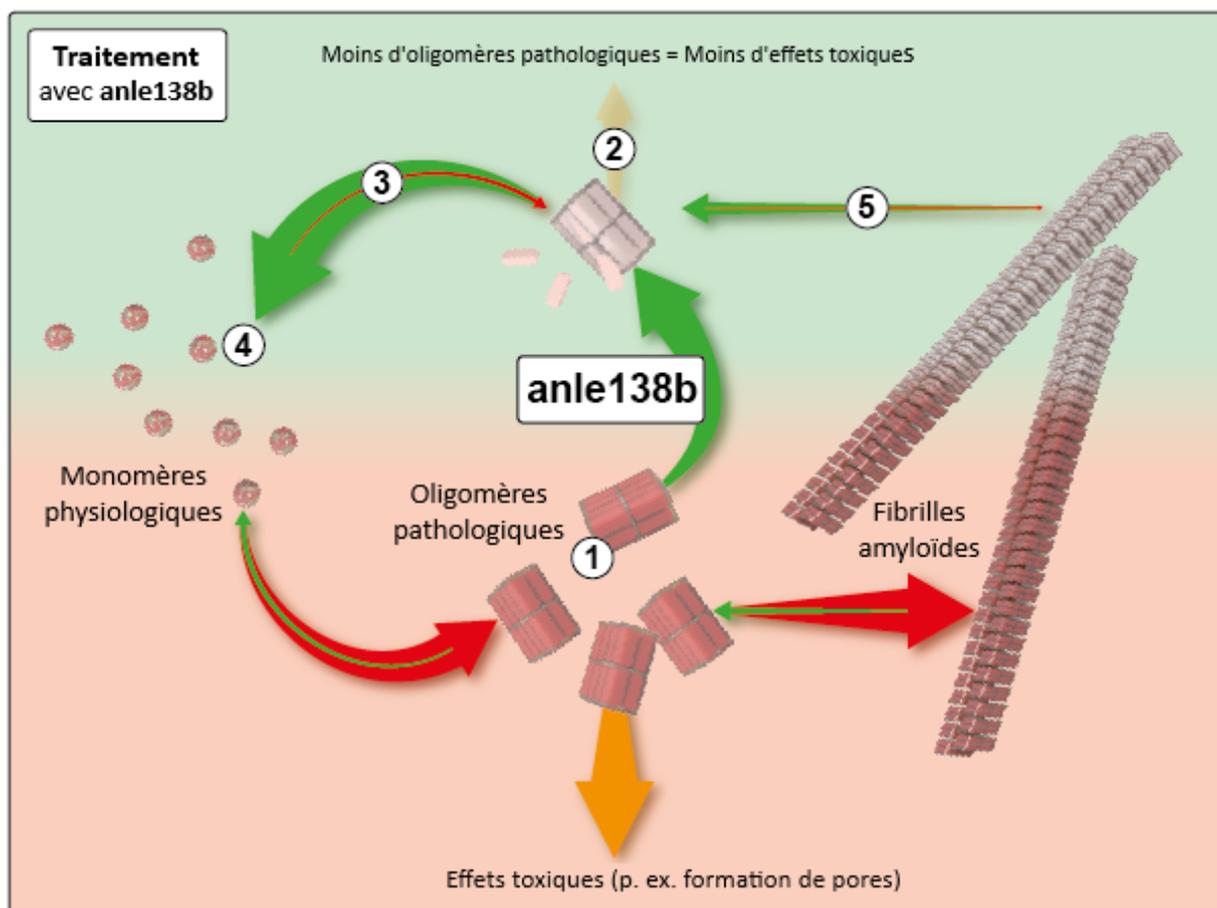


FIGURE 24: TRAITEMENT AVEC ANLE138B (103)

Anle138b est un composé diphényl-pyrazole découvert suite à une vaste étude de criblage et ayant donné les meilleurs résultats lors de test dans des cultures cellulaires et des modèles murins de la maladie de Parkinson (104) (105).

a) Études précliniques

Lors des test *in vitro* et *in vivo* sur des modèles murins de la maladie de Parkinson, les chercheurs ont constaté une bonne tolérance, un effet neuroprotecteur, une inhibition de la forme toxique de l' α Syn, et surtout un rétablissement des niveaux de dopamine (104) (106) (105) (107). Il y eu également aucun effet toxique décelé même après un traitement à long terme à forte dose. Il également été rapporté que la molécule améliorait les symptômes moteurs même lorsque le traitement était administré après l'apparition clinique de la maladie de Parkinson (106) (108).

b) Études de phase 1

Suite aux données précliniques positives, MODAG, soutenu par la fondation Michael J Fox, a lancé une étude de phase 1 en 2019 chez 68 volontaires sains afin de déterminer l'innocuité, la tolérabilité et les taux sanguins d'*Anle138b* lors de l'administration par voie orale (109).

Anle138b ayant montré d'excellents profils de sécurité, de tolérabilité et atteint des doses thérapeutiques dans le sang, une seconde étude de phase 1b fut menée en 2020 chez 70 patients atteints d'une maladie de Parkinson légère à modérée (106). Le but de cette étude était de déterminer l'innocuité, la tolérabilité et les taux sanguins, l'effet de l'alimentation et les premiers signes d'efficacité (110).

En 2021, MODAG s'associe à la société Teva pour le développement de l'*Anle138b* et lance une nouvelle étude d'interaction médicamenteuse pour évaluer le potentiel d'interaction CYP1A2 et CYP3A4 de la molécule chez 54 volontaires sains.

c) Études de phase 2

Actuellement, les sociétés MODAG et Teva préparent une étude de phase 2 chez des patients atteints de MSA pour la fin de l'année 2024.

B. Inhibiteur de la traduction des protéines à agrégation neurotoxique

1. Buntanetap (ANVS-401)

Découvert et développé par la société QR Pharma, qui deviendra Annovis Bio en 2019, le *Buntanetap* (précédemment appelé *Posiphen*) est un inhibiteur de la traduction des protéines à agrégation neurotoxique disponible par voie orale et dont le mécanisme d'action lui permet d'inhiber plusieurs protéines neurotoxiques simultanément : Amyloïde β , protéine Tau, α Syn et TDP43 (111). Il agit en augmentant le liaison de l'ARNm à sa protéine de liaison empêchant ainsi sa traduction par le ribosome (112).

Les protéines Amyloïde β et α Syn étant toutes les deux retrouvés dans les maladies de Parkinson et d'Alzheimer, le Buntanetap est donc bien placé pour traiter ces deux maladies.

a) Études précliniques

Les travaux effectués *in vitro* et sur des modèles animaux de différents maladies neurodégénérative ont permis de déterminer des profils de sécurité satisfaisant et de confirmer la caractéristiques multi cibles de la molécules (113). Dans les modèles animaliers de la maladie de Parkinson, le *Posiphen* a amélioré la fonction intestinale des souris et des études pharmacocinétiques ont révélé un taux plus élevé de la molécule dans le cerveau que dans le sang (114).

b) Études de phase 1

Annovis Bio a réalisé au total trois études de phase 1 afin d'évaluer l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétiques de la molécule (111) (113).

La première étude fut menée chez 72 volontaires sains afin d'évaluer l'administration d'une dose unique de *Buntanetap* (10, 20, 40, 80, 160 ou 240 mg) par rapport à un placebo et la seconde fut menée chez 48 volontaires sains afin d'évaluer l'administration quotidiennes de Buntanetap (20, 40 ou 60 mg) quatre fois par jour pendant 7 à 10 jours par rapport à un placebo (115).

Ces deux études ont également permis d'identifier la dose utilisée dans une troisième étude de preuve de concept menée en 2010. Durant cette étude, 5 volontaires souffrants de troubles cognitifs légers ont reçu 4x60mg de *Buntanetap* par jour pendant 10 jours (115) (116).

Les résultats montrent que la molécule est bien tolérée jusqu'à des doses environ 10 fois supérieure à la dose efficace et que des niveaux pharmacologiquement pertinents de la molécule ont atteint le cerveau soutenant l'optimisation clinique et l'évaluation continues de la molécule (115).

c) Études de phase 2

Plusieurs études de phase 2 ont été menée chez des patients atteints de la maladie de Parkinson ou de la maladie d'Alzheimer.

En 2017, une première étude est menée chez 18 patients souffrant de la maladie d'Alzheimer a un stade précoce afin d'évaluer l'innocuité et les effets pharmacologiques de trois doses différentes. Cette étude permettra également de confirmer la pharmacocinétique du *Buntanetap* et de ses métabolites dans le plasma et le LCR mais aussi de mesurer les effets d'un traitement de 23 à 25 jours de *Buntanetap* sur les taux de plusieurs biomarqueurs, facteurs inflammatoires et de protéines témoins dans le LCR et le plasma (113) (117).

Une seconde étude, conçue en deux parties, est démarré en 2020 chez 68 patients atteint de la maladie d'Alzheimer ou de la maladie de Parkinson (118).

Dans la première partie, 14 patients atteint de la maladie d'Alzheimer et 14 patients atteint de la maladie de Parkinson recevront une dose quotidienne de 80 mg de *Buntanetap* ou de placebo durant 25 jours (119). Cela a permis de comparer dans les deux populations de patients les mécanismes de mort neuronale en mesurant toutes les étapes de la cascade toxique menant à la mort des cellules nerveuses et comment le *Buntanetap* pourrait inverser la cascade toxique et permettre de récupérer une fonction cérébrale normale via des prélèvements de plasma et de LCR effectués à la fin de la période d'administration (111) (118) (119).

Dans la seconde partie, 40 patients atteint de la maladie de Parkinson recevront différentes doses quotidiennes de *Buntanetap* (5, 10, 20 ou 40 mg) ou de placebo également durant 25 jours (119). En plus des prélèvements de plasma et de LCR effectués à la fin de la période d'administration, les patients ont passés des test psychométriques (MDS-UPDRS et WAIS) afin d'évaluer l'efficacité des différentes doses de *Buntanetap*. Toutes les doses ont montré une amélioration statistiquement significative (111) (119). En complément des améliorations lors des test psychométriques, le *Buntanetap* a également abaissé les niveaux de protéines toxiques, amélioré l'intégrité et la communication des cellules nerveuses et réduit l'inflammation (120).

d) Études de phase 3

En 2022, une étude de phase 3 est initiée chez plus de 500 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade précoce afin de mesurer l'innocuité et l'efficacité de gélules de 10 mg ou 20 mg de *Buntanetap* par rapport à un placebo sur une durée de traitement de 6 mois (121). Ces doses ont été identifiés comme étant les plus performantes durant l'étude de phase 2

(120). Durant cette étude, plusieurs évaluations de l'innocuité seront réalisées ainsi que des tests psychométriques (MDS-UPDRS, WAIS, MMSE) (121).

C. Inhibiteur de LRRK2

La protéine LRRK2 (Leucine- Rich Repeat Kinase 2) est une grande protéine multifonctionnelle phosphorylant un large éventail de protéine impliqués dans divers processus cellulaire dont les processus d'autophagie et de trafics vésiculaires. Cette protéine est fortement exprimée dans le cerveau mais aussi dans les poumons, les reins et la rate.

La protéine LRRK2 est fortement liée à la maladie de Parkinson, des mutations majeures dans le gène de la protéine entraînant un suractivation de celle-ci sont la cause la plus fréquentes des formes héréditaires de la maladie. D'autres mutations sur le gène LRRK2 sont associées à un risque plus élevées de déclencher la maladie. Une suractivation de la protéine LRRK2 est également observé dans la maladie de Parkinson idiopathique.

La suractivation de la protéine LRRK2 va altérer le trafic des vésicules et la fonction lysosomale mais aussi favoriser la neuroinflammation et la neurodégénérescence.

La réduction de l'activité de cette protéines dans des modèles animaux, via des inhibiteurs pharmacologiques ou par inhibition génétiques, a montré une réduction de l'agrégation de l' α Syn, de la neuroinflammation et de la perte de neurones dopaminergiques (122) (123).

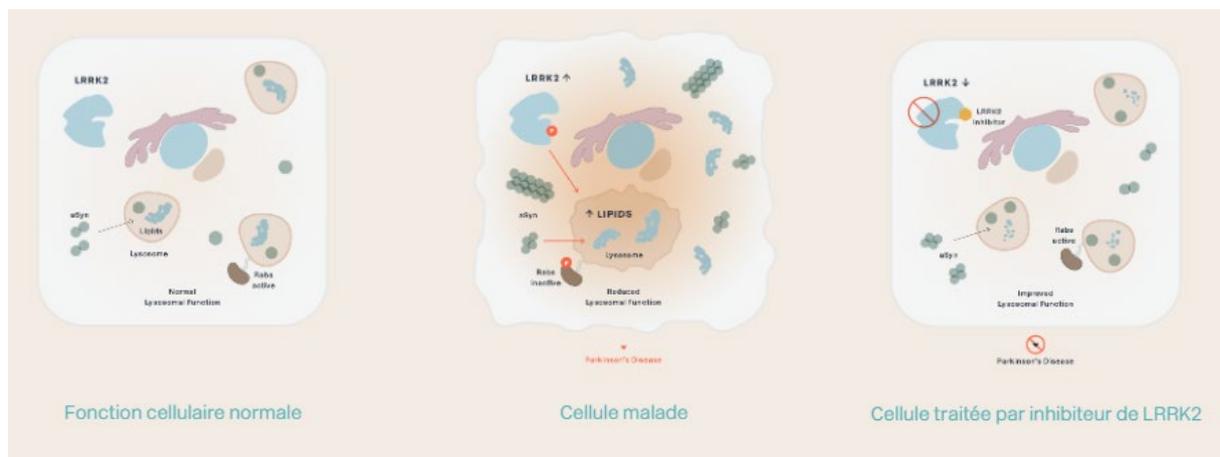


FIGURE 25: TRAITEMENT AVEC LES INHIBITEURS DE LRRK2 (124)

L'inconvénient de l'inhibition systémique de LRRK2 via des inhibiteurs pharmacologique est que cela a entraîné une modification de la morphologie cellulaire au niveau pulmonaire avec une accumulation de grandes vacuoles, cependant sans compromettre la fonction pulmonaire. Bien que les changements morphologique se soit inversés après l'arrêt des médicaments, cela a soulevé des problèmes d'innocuité liés à l'inhibition systémique de LRRK2.

Chez l'homme, les mutations du gène LRRK2 entraînant des réductions partielles de l'activité de la LRRK2 n'altèrent pas la fonction pulmonaire, hépatique ou rénale et ne semblent pas causer de problèmes de santé spécifiques.

Plusieurs entreprises recherchent des inhibiteurs de LRRK2 pour traiter la maladie de Parkinson. Mais Denali Therapeutics a été la première à commencer les essais cliniques.

La société Denali Therapeutics développe actuellement les composés *DNL201* et *DNL151* qui sont des inhibiteurs pharmacologiques de la LRRK2.

1. DNL201

Une première étude de phase 1 est menée en 2017 chez 122 volontaires sains afin d'évaluer l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du composé *DNL201* (125) (126). Cette première étude a testé l'administration de différentes dose unique et multiple contrôlé par placebo (127). Les résultats ont montré que le produit avait pénétré dans le cerveau et qu'aucun effets indésirables graves n'avait été signalé (125) (126). De plus, l'activité LRRK2 fut mesuré montrant que la dose multiple la plus élevée de *DNL201* a atteint une inhibition supérieure à 90% au pic plasmatique et supérieur à 50% à des niveaux minimaux de *DN201* (125) (126).

Une seconde étude de phase 1b fut menée en 2018 chez 29 volontaires atteints de la maladie de Parkinson (125) (128). Cette fois, deux doses (une dose faible et une dose élevée) sont testées et ont été administré deux fois par jour pendant 28 jours aux volontaires, contrôlé par un placebo (125). L'étude a atteint tous les objectifs de biomarqueurs avec une inhibition supérieure à 50% de l'activité LRRK2 et une amélioration du biomarqueur lysosomale BMP de 20% pour la dose faible et 60% pour la dose élevée (125) (128).

En 2020, un accord de développement a été trouvé concernant le second composé de Denali Therapeutics. Le développement de *DNL201* est suspendu et ce dernier servira de sauvegarde.

2. DNL151 / BIIB122

a) Etudes de phase 1

En 2017, Denali a commencé une première étude de phase 1 avec son composé *DNL151* chez 186 volontaires sains afin d'en évaluer l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie (129) (130). Les résultats ont montré que l'étude avait atteint tous les objectifs de sécurité (bonne tolérance et très peu d'effets indésirables) et de biomarqueurs (réduction de l'activité LRRK2 jusqu'à 80% et amélioration du biomarqueur BMP dans les urines) (131) (129).

Une seconde étude de phase 1b est donc menée en 2019 chez 36 volontaires atteint de la maladie de Parkinson durant laquelle trois doses ont été testé en administration quotidienne durant 28 jours (129) (132). La société a annoncé que l'étude avait atteint l'ensemble des objectifs de sécurité et d'engagement de la cible (133).

En 2020, Denali Therapeutics a annoncé un accord de développement avec la société Biogen concernant le composé *DNL151* afin de passer au stade avancé du développement clinique. Le composé est alors renommé *BIIB122*.

b) Études de phase 2/3

En 2022, les sociétés ont commencé une étude de phase 2, nommée LUMA, chez 640 volontaires atteint de la maladie de Parkinson à un stade précoce et ne possédant pas de mutation du gène LRRK2 (129).

En parallèle, une étude de phase 3, nommée LIGHTHOUSE, fut préparé afin de tester *BIIB122* chez des volontaires atteints de la maladie de Parkinson et possédant des mutations spécifiques de LRRK2 (129). Cependant Biogen a annoncé que compte tenu de la complexité et du long délai d'achèvement (fin de l'étude prévu pour 2031), l'étude LIGHTHOUSE était annulé et que le protocole de l'étude LUMA avait été modifié afin d'inclure les patients déjà recruté pour l'étude LIGHTHOUSE (129) (134).

Durant l'étude LUMA, les participants se verront administré quotidiennement par voie orale 225 mg de *BIIB122* ou d'un placebo pendant une durée allant de 48 à 144 semaines (135). Le but de l'étude est d'évaluer l'efficacité de *BIIB122* par rapport au placebo en mesurant l'évolution des symptômes moteurs sur la MDS-UPDRS dans les premiers stades de la maladie (129) (135).

La fin de l'étude LUMA est prévue pour la fin 2025.

D. Antagoniste TLR2 et TLR9

Les Toll-Like Receptor (TLR) sont des récepteurs membranaires impliqué dans l'immunité inné et principalement situé sur les cellules de la microglie et les tissus barrières.

L'activation des TLR peut se faire par un stimuli interne ou externe et entraine le déclenchement des réponses inflammatoires.

Dans la maladie de Parkinson, des études ont révélés une surexpression des TLR dans le cerveau et le cellules sanguines périphériques des malades entrainant une neuroinflammation excessive et une neurodégénérescence dans les régions affectées. Parmi les différents TLR, les types 2, 4 et 9 ont été identifié comme ayant un rôle dans la pathogénèse de la maladie (136).

1. NPT520-34

Le NPT520-34 est une petite molécule disponible par voie orale, développé par NeuroPore Thérapies pour le traitement de la maladie de Parkinson et de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) (137).

Cette molécule est un antagoniste du TLR 2 exprimé sur les neurones et les cellules gliales (137). Dans les neurones, TLR2 régule l'autophagie à la baisse, contribuant à l'accumulation de protéines mal repliées tel que l' α Syn (138). Dans la microglie, la signalisation TLR2 conduit à l'activation de l'inflammasome NLRP3, responsable de la neuroinflammation observé dans la maladie de Parkinson (138). De plus, l'expression du TLR2 augmente à mesure que la maladie de Parkinson progresse.

L'action du NPT520-34 va donc faciliter l'élimination de l' α Syn agrégées en stimulant l'autophagie au niveau du neurone et va réduire la neuroinflammation induite par la microglie.

a) Études de phase 1

En 2019, un essai de phase 1 est mené chez 49 volontaires sains afin d'évaluer l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique de l'administration dose unique (125, 250, 500 ou 1000mg) ou multiples (250 ou 500mg par jour pendant 14 jours) pouvant être pertinentes sur la plan thérapeutique (139). La molécule s'est révélée sur même à des doses dépassant de loin les doses efficaces dans les modèles animaux.

En aout 2019, l'Office of Orphan Product Development de la Food and Drug Administration aux USA a accordé le statut de médicament orphelin à NPT520-34 pour la SLA (137) (140).

2. NPT1220-478

NPT1220-478 est une autre petite molécule développé par Neuropore Therapies. Il s'agit d'un antagoniste double puissant et sélectif des récepteurs TLR2 et TLR9 permettant de réduire les marqueurs de l'inflammation et la charge protéique neurotoxique dans plusieurs système cellulaire, tel que les neurones souche pluripotent induit (iPS) dérivés de patients atteints de la maladie de Parkinson.

IV. Thérapies ciblant l'ARN : oligonucléotide antisens

Les oligonucléotides antisens (ASO) sont des acides nucléiques synthétiques monocaténaire constitués de 8 à 50 nucléotides se liant à un ARNm spécifique afin de réguler la production de protéines.

A. BIIB094

Développé par les sociétés Ionis Pharmaceuticals et Biogen, le composé BIIB094 est un oligonucléotide antisens dirigé contre l'ARNm codant la LRRK2 et empêchant sa traduction en protéine (141).

Si les inhibiteurs pharmacologique de LRRK2 se sont révélées prometteur pour bloquer l'évolution de la pathologie, ils peuvent, cependant, réduire l'activité de LRRK2 dans plusieurs tissus et induire des phénotypes systémiques indésirables dans les reins et les poumons (142).

A l'inverse, les oligonucléotides antisens peuvent être limités au SNC et fournir une réduction stable et durable des protéines dans tout le cerveau (142).

1. Études précliniques

Dans les premières études in vitro sur des neurones primaire de souris non transgénique, l'injection d'ASO LRRK2 a permis de réduire efficacement les taux de LRRK2 (141) (142). Les même neurones furent exposé ensuite à des fibrilles d' α Syn préformées afin d'induire la formation d'inclusion. Sans traitement supplémentaire par ASO, les neurones déjà traités ont eu une réduction significative de l'abondance des inclusions par rapport aux groupes témoins (142).

Suite à la bonne efficacité in vitro des ASO LRRK2 et afin d'en déterminer l'efficacité in vivo, des modèles murin d'infection par les fibrilles à α Syn ont reçu une injection ventriculaire intracérébrale d'ASO LRRK2 entraînant un diminution dose dépendante et durable de l'ARNm LRRk2 ainsi que de la protéine elle-même dans le cerveau (142). De plus l'injection d'ASO LRRK2 directement dans le cerveau n'a pas eu de répercussion sur l'ARNm LRRK2 dans les reins ou les poumons des souris (142).

2. Études de phase 1

En 2019, Biogen, en collaboration avec Ionis Pharmaceuticals, a lancé une étude de phase 1 à dose unique et multiples croissantes afin d'évaluer l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique d'un ASO LRRK2 nommé BIIB094 chez des patients atteints de la maladie

de Parkinson (141). Cette étude a recruté 81 patients, possédant ou non une mutation du gène LRRK2, qui ont reçu le composé BIIB094 ou un placebo par injection intrathécale (142) (143).

Les patients seront suivis durant une année après la/les injections concernant la survenue d'effets indésirables ou d'évènements indésirables graves. Des mesures pharmacocinétiques (concentration sériques, concentration maximale, temps de demi-vie...) seront également réalisées sur cette période (142) (143).

L'achèvement de l'étude est estimé pour la fin Décembre 2024 (143).

CONCLUSION

Bien que la maladie de Parkinson soit décrite depuis le début du 19^e siècle, il faudra attendre le milieu du 20^e siècle pour voir la recherche avancée sérieusement sur la maladie. Bien que dans un premier temps, les traitements ont été essentiellement à visée symptomatiques, l'évolution des connaissances et les avancées technologiques permettent le développement actuel de thérapies plus ou moins prometteuses visant différents mécanismes du développement de la maladie. Cette augmentation relativement récente de la recherche dans le secteur des maladies neurodégénératives n'est pas seulement liée à l'évolution des connaissances mais aussi à la réalisation de la place que vont occuper ces maladies dans le futur. Avec le vieillissement de la population, la maladie de Parkinson et les autres maladies neurodégénérative vont devenir de plus en plus fréquentes. Même si l'on est encore loin de détenir un moyen de guérir définitivement la maladie, l'espoir que de nouveaux traitements puissent ralentir efficacement l'évolution de la maladie et améliorer la qualité de vie des patients dans un avenir proche est bien présent.

Annexes

- Annexe 1
Echelle d'évaluation unifiée pour la maladie de Parkinson (UPDRS)
- Annexe 2
Nouvelle version de l'UPDRS sponsorisée par la Movement Disorder Society (MDS-UPDRS)
- Annexe 3
VacSyn Study Design

Annexe 1

Tableau 5.3 Échelle d'évaluation unifiée pour la maladie de Parkinson

I. ETAT MENTAL, COMPORTEMENTAL ET THYMIQUE	II. ACTIVITÉS DE LA VIE QUOTIDIENNE (<i>suite</i>)
<p>1. Affaiblissement intellectuel</p> <p>0 = absent.</p> <p>1 = léger manque de mémoire habituel avec souvenir partiel des événements, sans autre difficulté.</p> <p>2 = perte mnésique modérée, désorientation et difficultés modérées à faire face à des problèmes complexes. Atteinte légère mais indiscutable des capacités fonctionnelles avec besoin d'une incitation occasionnelle de l'entourage.</p> <p>3 = déficit mnésique grave avec désorientation dans le temps et souvent dans l'espace. Handicap grave face aux problèmes.</p> <p>4 = perte mnésique sévère avec préservation de sa propre orientation uniquement. Incapacité de porter des jugements et de résoudre des problèmes, demande d'aide pour les soins personnels, ne peut plus être laissé seul.</p>	<p>6. Salivation</p> <p>0 = normale.</p> <p>1 = légère, mais excès habituel de salive dans la bouche; peut baver la nuit.</p> <p>2 = hypersialorrhée modérée; peut baver un peu.</p> <p>3 = hypersialorrhée nette avec un peu de bave.</p> <p>4 = écoulement habituel de bave nécessitant en permanence un mouchoir.</p>
<p>2. Troubles de la pensée (en rapport avec la démence ou une intoxication médicamenteuse)</p> <p>0 = aucun.</p> <p>1 = rêves animés.</p> <p>2 = hallucinations bénignes critiquées.</p> <p>3 = hallucinations occasionnelles ou fréquentes ou idées délirantes non critiquées, pouvant gêner les activités quotidiennes.</p> <p>4 = hallucinations continues, idées délirantes ou psychose expansive, incapacité de prendre soin de soi.</p>	<p>7. Déglutition</p> <p>0 = normale.</p> <p>1 = s'étrangle rarement.</p> <p>2 = s'étrangle occasionnellement.</p> <p>3 = nécessite une alimentation semi-liquide.</p> <p>4 = nécessite une alimentation par sonde gastrique ou une gastrectomie.</p>
<p>3. Dépression</p> <p>0 = absente.</p> <p>1 = périodes de tristesse ou sentiment de culpabilité excessif ne persistant pas plusieurs jours ou semaines.</p> <p>2 = dépression durable (une semaine ou plus).</p> <p>3 = dépression durable avec symptômes végétatifs (insomnie, anorexie, perte de poids, perte d'intérêt).</p> <p>4 = dépression durable avec troubles végétatifs, pensées ou intentions suicidaires.</p>	<p>8. Ecriture</p> <p>0 = normale.</p> <p>1 = légèrement ralentie ou micrographique.</p> <p>2 = nettement ralentie ou micrographique, tous les mots sont lisibles.</p> <p>3 = gravement perturbée; tous les mots ne sont pas lisibles.</p> <p>4 = la plupart des mots sont illisibles.</p>
<p>4. Motivation</p> <p>0 = normale.</p> <p>1 = moins franche que d'habitude; passivité.</p> <p>2 = perte d'initiative et désintérêt pour certaines activités non routinières.</p> <p>3 = perte d'initiative ou désintérêt dans les activités quotidiennes routinières.</p> <p>4 = absence d'initiative, perte totale d'intérêt.</p>	<p>9. Alimentation et manipulation des couverts</p> <p>0 = normale.</p> <p>1 = un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé.</p> <p>2 = peut se débrouiller seul pour la plupart des aliments, mais lent et maladroit.</p> <p>3 = a besoin d'une aide pour les repas, mais peut encore s'alimenter lentement.</p> <p>4 = on doit lui donner à manger.</p>
<p>II. ACTIVITÉS DE LA VIE QUOTIDIENNE (à déterminer en périodes <i>on</i> et en périodes <i>off</i>)</p>	<p>10. Habillage</p> <p>0 = normal.</p> <p>1 = un peu lent, mais n'a pas besoin d'être aidé.</p> <p>2 = besoin d'une aide occasionnelle pour boutonner ou enfiler une manche.</p> <p>3 = a besoin d'être très aidé, mais peut faire certaines choses seul.</p> <p>4 = totalement dépendant.</p>
<p>5. Parole</p> <p>0 = normale.</p> <p>1 = légèrement perturbée, pas de difficultés à être compris.</p> <p>2 = modérément perturbée. On doit lui demander occasionnellement de répéter.</p> <p>3 = gravement perturbée. On doit lui demander fréquemment de répéter.</p> <p>4 = incompréhensible la plupart du temps.</p>	<p>11. Soins d'hygiène</p> <p>0 = normaux.</p> <p>1 = un peu lent, mais n'a pas besoin d'aide.</p> <p>2 = nécessite une aide pour la douche ou le bain; très lent dans les soins hygiéniques.</p> <p>3 = nécessite une aide pour se laver, se brosser les dents, se coiffer, se baigner.</p> <p>4 = sonde urinaire ou autres aides mécaniques.</p>

©ERPI, tous droits réservés.

II. ACTIVITÉS DE LA VIE QUOTIDIENNE (suite)	III. EXAMEN MOTEUR (à déterminer en périodes <i>on</i> et en périodes <i>off</i>)
<p>12. Se retourner dans le lit, arranger draps et couvertures</p> <p>0 = normal.</p> <p>1 = un peu lent et maladroit, mais n'a pas besoin d'être aidé.</p> <p>2 = peut se retourner seul ou arranger les draps mais avec une grande difficulté.</p> <p>3 = peut commencer le geste, mais n'arrive pas à se retourner ou à arranger les draps.</p> <p>4 = dépendant.</p>	<p>18. Parole</p> <p>0 = normale.</p> <p>1 = légère perte d'expression, de la diction ou du volume vocal.</p> <p>2 = voix monotone, bredouillée, mais compréhensible; altération modérée.</p> <p>3 = altération marquée; difficile à comprendre.</p> <p>4 = incompréhensible.</p>
<p>13. Chute non liée au piétinement</p> <p>0 = aucune.</p> <p>1 = chutes rares.</p> <p>2 = chutes occasionnelles mais moins d'une fois par jour.</p> <p>3 = en moyenne une chute par jour.</p> <p>4 = chutes pluriquotidiennes.</p>	<p>19. Expression faciale</p> <p>0 = normale.</p> <p>1 = hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible.</p> <p>2 = diminution légère, mais franchement anormale de l'expression faciale.</p> <p>3 = hypomimie modérée, lèvres souvent entrouvertes.</p> <p>4 = masque facial, faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale; lèvres entrouvertes (0,5 cm ou plus).</p>
<p>14. Piétinement lors de la marche</p> <p>0 = aucun.</p> <p>1 = rare, peut avoir une hésitation au départ.</p> <p>2 = piétinement occasionnel lors de la marche.</p> <p>3 = piétinement fréquent entraînant occasionnellement des chutes.</p> <p>4 = chutes fréquentes dues au piétinement.</p>	<p>20. Tremblement de repos</p> <p>0 = absent.</p> <p>1 = léger et rarement présent.</p> <p>2 = tremblement de faible amplitude, mais persistant; ou modéré, mais intermittent.</p> <p>3 = tremblement modéré en amplitude mais présent la plupart du temps.</p> <p>4 = tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps.</p>
<p>15. Marche</p> <p>0 = normale.</p> <p>1 = difficultés légères, peut balancer les bras, traîne les pieds.</p> <p>2 = difficultés modérées, mais ne demande que peu ou pas d'aide.</p> <p>3 = difficultés importantes nécessitant une aide.</p> <p>4 = ne peut marcher du tout, même avec aide.</p>	<p>21. Tremblement d'action ou tremblement postural des mains</p> <p>0 = absent.</p> <p>1 = léger, présent lors de l'action.</p> <p>2 = modéré en amplitude, présent lors de l'action.</p> <p>3 = modéré en amplitude tant lors du maintien postural que lors de l'action.</p> <p>4 = amplitude marquée, gêne l'alimentation.</p>
<p>16. Tremblement</p> <p>0 = absent.</p> <p>1 = léger et rarement présent.</p> <p>2 = modéré, gênant le patient.</p> <p>3 = important, gênant certaines activités.</p> <p>4 = marqué, gênant la plupart des activités.</p>	<p>22. Rigidité (évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations, avec un patient relâché en position assise; ne pas tenir compte de la roue dentée)</p> <p>0 = absente.</p> <p>1 = minime ou apparaissant lors des manœuvres de sensibilisation.</p> <p>2 = légère à modérée.</p> <p>3 = marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément.</p> <p>4 = sévère, les mouvements sont effectués difficilement.</p>
<p>17. Troubles subjectifs sensitifs liés au parkinsonisme</p> <p>0 = aucun.</p> <p>1 = occasionnels: engourdissement, picotements, douleurs légères.</p> <p>2 = engourdissement, picotements, douleurs fréquentes; pas gênants.</p> <p>3 = sensations douloureuses fréquentes.</p> <p>4 = douleurs très vives.</p>	





International Parkinson and
Movement Disorder Society

MDS-UPDRS

The MDS-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Official MDS French Translation

Auteurs:

Christopher G. Goetz	Jaime Kulisevsky
Stanley Fahn	Anthony E. Lang
Pablo Martinez-Martin	Andrew Lees
Werner Poewe	Sue Leurgans
Cristina Sampaio	Peter A. LeWitt
Glenn T. Stebbins	David Nyenhuis
Matthew B. Stern	Warren Olanow
Barbara C. Tilley	Olivier Rascol
Richard Dodel	Anette Schrag
Bruno Dubois	Jeanne A. Teresi
Robert Holloway	Jacobus J. van Hilten
Joseph Jankovic	Nancy LaPelle

Tel +1 (414) 276-2145
Fax +1 (414) 276-3349

555 E. Wells Street, Suite 1100
Milwaukee, WI 53202-3823

www.movementdisorders.org
ratingscales@movementdisorders.org

Copyright © 2017 International Parkinson and Movement Disorder Society. All rights reserved.

Autorisations

La version révisée de l'UPDRS sponsorisée par la MDS (MDS-UPDRS) est la propriété de l'*International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS), qui en détient la licence. Une autorisation est nécessaire pour utiliser l'échelle et peut être obtenue en soumettant un formulaire de demande d'autorisation sur le site internet de la MDS. Pour toute demande concernant les licences, veuillez envoyer un email à ratingscales@movementdisorders.org.

La reproduction, la distribution, la traduction ou la vente non autorisée de toute partie de la MDS-UPDRS est strictement interdite. Tous changements, modifications ou travaux dérivés de l'échelle ne sont pas permis sans une autorisation expresse de la MDS.

Notamment, mais non exclusivement, la MDS-UPDRS ne peut pas être intégrée dans des essais cliniques, du matériel de formation, des programmes de certification, des logiciels, des plates-formes électroniques, des dossiers médicaux électroniques, des bases de données ou des dispositifs, sauf si l'autorisation de la MDS a été obtenue.

MDS-UPDRS

La nouvelle version de l'UPDRS sponsorisée par la MDS se base sur la critique formulée par la Task-Force pour les échelles d'évaluation dans la maladie de Parkinson (Mov. Disord 2003 ; 18 : 738-750).

Par la suite, la MDS recruta un Président dans le but d'organiser un programme procurant à la communauté des mouvements anormaux, une nouvelle version de l'UPDRS qui maintiendrait le format général de l'UPDRS original, mais qui prendrait en compte les faiblesses et les ambiguïtés identifiées dans la critique de l'échelle. Le Président créa des sous-commissions composées d'un responsable et de membres. Chaque partie a été écrite par des membres appropriés des sous-commissions, puis a été revue et ratifiée par le groupe entier. Ces membres sont listés ci-dessous.

Le MDS ou UPDRS comprend 4 parties :

- Partie I : expériences non motrices de la vie quotidienne
- Partie II : expériences motrices de la vie quotidienne
- Partie III : examen moteur
- Partie IV : complications motrices

La partie I se compose de deux parties :

IA : concernant un nombre de comportements qui sont évalués par l'investigateur avec toutes les informations pertinentes provenant des patients et des aidants.

IB : est complétée par le patient avec ou sans l'aide de l'aidant, mais indépendamment de l'investigateur. Ceci peut néanmoins être revu par l'évaluateur pour s'assurer que toutes les questions ont une réponse claire et l'évaluateur peut aider en expliquant toute ambiguïté éventuellement perçue.

La partie II est destinée à être un questionnaire auto-administré comme dans la partie IB, mais peut être revue par l'investigateur pour s'assurer qu'elle ait été remplie de façon complète et claire.

On note que les versions officielles de la partie IA, partie IB et partie II de la MDS-UPDRS n'ont pas d'évaluation séparée en condition ON et OFF. Cependant, pour des programmes ou des protocoles individuels, les mêmes questions peuvent être employées séparément pour évaluer le patient en condition ON et OFF.

La partie III comporte des instructions à donner par l'évaluateur au patient ou pour qu'il lui en fasse la démonstration ; cette partie est remplie par l'évaluateur.

La partie IV donne des instructions à l'investigateur ainsi que des instructions qui doivent être lues au patient. Cette partie intègre des informations provenant de patients avec les observations et les jugements cliniques de l'évaluateur et est remplie par l'évaluateur.

Les auteurs de la nouvelle version sont :

Président : Christopher G. Goetz

Partie I : Werner Poewe (Président), Bruno Dubois, Anette Schrag

Partie II : Matthew B. Stern (Président), Anthony E. Lang, Peter A. Lewitt

Partie III : Stanley Fahn (Président), Joseph Jankovic, C. Warren Olanow

Partie IV : Pablo Martinez-Martin (Président), Andrew Lees, Olivier Rascol, Bob van Hilten

Standards de développement : Glenn T. Stebbins (Président), Robert Holloway, David Nyenhuis

Annexes : Cristina Sampaio (Présidente), Richard Dodel, Jaime Kulisevsky

Evaluation statistique : Barbara Tilley (Présidente), Sue Leurgans, Jean Teresi

Consultant : Stephanie Shaftman, Nancy LaPelle

Personne à contacter :

International Parkinson and Movement Disorder Society

555 East Wells Street, Suite 1100

Milwaukee, WI USA 53202

Téléphone : 414-276-2145

Email : ratingscales@movementdisorders.org

1^{er} Juillet 2008

PARTIE I : EXPERIENCE NON MOTRICE DE LA VIE QUOTIDIENNE

Vue d'ensemble : cette partie de l'échelle évalue l'impact non moteur de la maladie de Parkinson sur les expériences des patients dans leur vie quotidienne. Il y a 13 questions.

La partie IA est administrée par l'évaluateur (6 questions) et se focalise sur des comportements complexes.

La partie IB est une composante d'un questionnaire auto-administré par le patient couvrant 7 questions sur les expériences non motrices dans la vie quotidienne.

Partie IA :

En administrant la partie IA, l'investigateur doit suivre les directives suivantes :

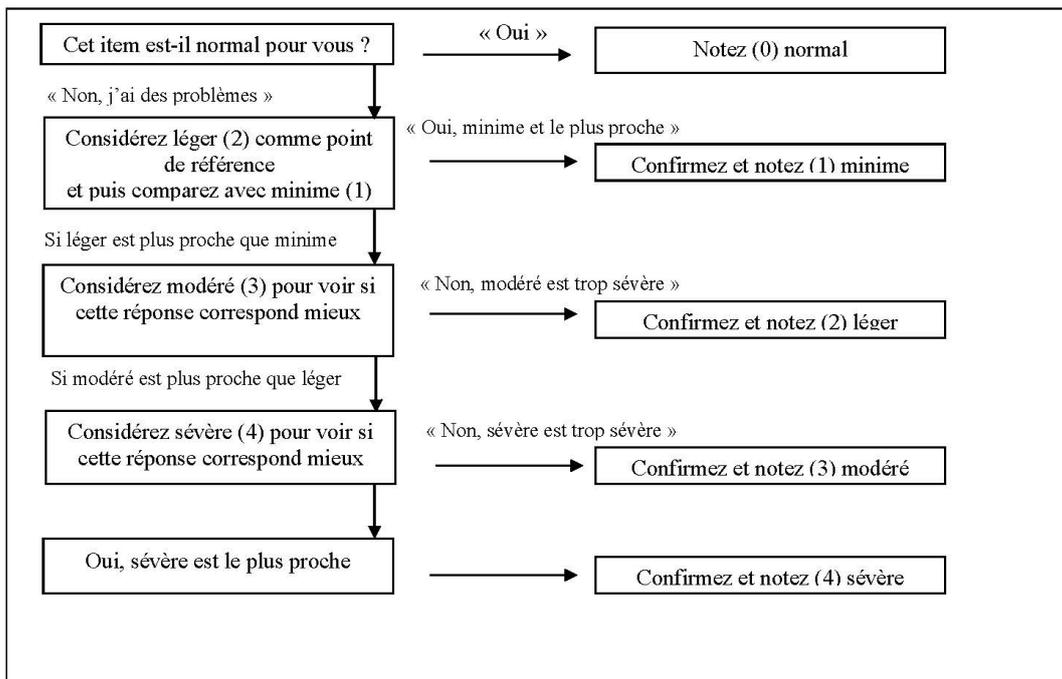
- 1- Inscrire en haut du formulaire l'origine principale de l'information recueillie qu'elle provienne soit du patient, soit de l'aidant, soit du patient et de l'aidant dans des proportions égales.
- 2- La réponse à chaque item doit se référer à la période correspondant à la semaine précédente incluant le jour où l'information est recueillie.
- 3- Tous les items doivent être notés par un nombre entier (pas de demi-point, ni de score manquant). Si d'aventure, un item ne peut être appliqué ou être évalué (ex : un amputé ne pouvant marcher), cet item est noté NE pour Non Evaluable.
- 4- Les réponses doivent refléter le niveau habituel de la fonction et des mots tels que : « habituellement », « généralement », « la plus part du temps » peuvent être utilisés avec les patients.
- 5- Chaque question comporte un texte que vous devez lire (instructions aux patients/à l'aidant). Après cette formulation, vous pouvez élaborer et faire des essais d'approfondissement en vous basant sur les symptômes cibles esquissés dans les instructions à l'examineur. Vous ne devez PAS LIRE aux malades, ni à l'aidant, les options correspondant aux scores d'évaluation parce que celles-ci ont été écrites en terminologie médicale. A partir de l'interrogatoire et de vos approfondissements, vous utiliserez votre jugement médical afin d'arriver à la meilleure réponse.
- 6- Les patients peuvent avoir des co-morbidités et d'autres problèmes médicaux pouvant affecter leur fonction. Vous et le patient devez évaluer le problème tel qu'il existe globalement et ne pas essayer de séparer les éléments dus à la maladie de Parkinson par rapport à d'autres causes.

EXEMPLE DE NAVIGATION A TRAVERS LES OPTIONS DE REPONSES POUR LA PARTIE IA

Stratégies suggérées afin d'obtenir les réponses les plus précises : après lecture des instructions au patient, vous aurez besoin d'enquêter le champ entier de la discussion pour déterminer le normal de l'anormal. Si vos questions n'identifient aucun problème dans ce domaine, enregistrez 0 et passez à la question suivante.

Si vos questions identifient un problème dans ce domaine, vous devez par la suite travailler avec un point d'ancrage de référence qui correspond au milieu de la gamme des réponses (option 2 ou léger) pour déterminer si le patient fonctionne à ce niveau, mieux ou moins bien. Vous ne lirez pas les choix des réponses au patient, car les réponses utilisent une terminologie clinique. Vous poserez suffisamment de questions tests pour déterminer la réponse que vous devrez coder.

Travaillez les options supérieures ou inférieures avec le patient pour identifier la réponse la plus appropriée, en vous donnant une vérification finale en excluant les options supérieures et inférieures à la réponse sélectionnée.



MDS-UPRS
Partie I : Expérience Non Motrice de la vie quotidienne (EnMVQ)

Partie IA : comportements complexes (à compléter par l'évaluateur)

Source principale d'information :

- patient aidant patient et aidant en proportion égale

A lire au patient : je vais vous poser 6 questions à propos de comportements que vous pouvez avoir ou non présenté(s). Certaines questions font référence à des problèmes communs, et d'autres à des problèmes moins communs. Si vous avez des problèmes dans un de ces domaines, choisissez s'il vous plaît la meilleure réponse qui décrit comment vous vous êtes senti(e) LA PLUPART DU TEMPS pendant la SEMAINE PRECEDENTE. Si vous n'êtes pas gêné(e) par un problème, vous répondez simplement NON. Je vais essayer d'être consciencieux, je peux donc être amené à vous poser des questions qui n'ont rien à voir avec vous-même.

1.1 ALTERATION COGNITIVE

SCORE

Instructions à l'investigateur : Prendre en compte tous types de niveau d'altération des fonctions cognitives y compris le ralentissement cognitif, l'altération du raisonnement, la perte de mémoire, les déficits de l'attention et de l'orientation. Evaluer leur impact sur les activités de la vie quotidienne telles qu'elles sont perçues par le patient et/ou l'aidant.

Instructions aux patients [et à l'aidant] : Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des problèmes pour vous rappeler des choses, pour suivre des conversations, pour fixer votre attention, pour avoir des pensées claires ou pour trouver votre chemin dans la maison ou en ville ? [Si oui, l'examineur demande au patient ou à l'aidant de donner des détails et des approfondissements pour information.]

- 0 : Normal : Pas d'altération cognitive.
- 1 : Minime : Altération appréciée par le patient ou l'aidant sans interférence concrète avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.
- 2 : Léger : Dysfonctionnement cognitif cliniquement évident, mais avec seulement des interférences minimales avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.
- 3 : Modéré : Les déficits cognitifs interfèrent mais n'empêchent pas l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.
- 4 : Sévère : Le dysfonctionnement cognitif empêche l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.

1.2 HALLUCINATIONS ET PSYCHOSE	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Considérez à la fois les illusions (<u>interprétations erronées de stimuli réels</u>) et les hallucinations (<u>fausses sensations spontanées</u>). Considérez tous les principaux domaines sensoriels (<u>visuel, auditif, tactile, olfactif et gustatif</u>). Déterminez la présence de sensations non formées (par exemple : sentiment de présence ou fausses impressions de flottement) aussi bien que des sensations formées (pleinement développées et détaillées). Évaluez la capacité du patient à critiquer ses hallucinations et identifiez l'existence d'illusions et des pensées psychotiques.</p> <p><u>Instructions aux patients [et à l'aidant]</u> : <i>Au cours de la semaine précédente, avez-vous vu, entendu, senti ou ressenti des choses qui n'existaient pas réellement ?</i> [Si oui, l'examineur demande au patient ou à l'aidant de donner des détails ou des approfondissements pour information.]</p> <p>0 : Normal : Pas d'hallucinations, ni de comportement psychotique.</p> <p>1 : Minime : Illusions ou hallucinations non formées, mais le patient les reconnaît et les critique.</p> <p>2 : Léger : Hallucinations structurées indépendantes des stimuli environnementaux. Pas de perte de sens critique à leur égard.</p> <p>3 : Modéré : Hallucinations structurées non critiquées par le patient.</p> <p>4 : Sévère : Le patient a des idées délirantes ou paranoïaques.</p>	<input data-bbox="1249 757 1305 815" type="text"/>
<p>1.3 HUMEUR DÉPRESSIVE</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Considérez la baisse d'humeur, la tristesse, la désespérance, les sentiments de vide ou la perte de plaisir. Déterminez leur présence et leur durée pendant la période de la semaine précédente et évaluez leur interférence avec l'aptitude du malade à mener sa routine quotidienne et à participer à des interactions sociales.</p> <p><u>Instructions aux patients [et à l'aidant]</u> : <i>Au cours de la semaine précédente, vous êtes vous senti(e) sans ressort, triste, désespéré(e) ou incapable d'apprécier les choses ? Si oui, ce sentiment durait-il plus d'un jour à la fois ? Rendait-il difficile pour vous le fait de mener vos activités habituelles et d'être avec les autres ?</i> [Si oui, l'examineur demande au patient ou à l'aidant de donner des détails et des approfondissements pour information.]</p> <p>0 : Normal : Pas d'humeur dépressive.</p> <p>1 : Minime : Episodes d'humeur dépressive ne durant pas plus d'un jour à la fois. Pas d'interférence avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.</p> <p>2 : Léger : Humeur dépressive durant plusieurs jours, mais sans interférence avec des activités et des interactions sociales normales.</p> <p>3 : Modéré : Humeur dépressive interférant avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.</p> <p>4 : Sévère : Humeur dépressive empêchant l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.</p>	<input data-bbox="1249 1509 1305 1568" type="text"/>

1.4 ETAT ANXIEUX	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Déterminez les sensations de nervosité, de tension, d'inquiétude ou d'anxiété (incluant les attaques de panique) au cours de la semaine précédente et évaluez leur durée et les interférences avec l'aptitude du patient à mener des activités journalières routinières et à participer à des interactions sociales.</p> <p><u>Instructions aux patients [et à l'aidant]</u> : Au cours de la semaine précédente, vous êtes vous senti(e) nerveux, inquiet ou tendu(e) ? Si oui, ce sentiment durait-il plus d'1 jour à la fois. Est-ce que cela a constitué pour vous une difficulté pour suivre vos activités habituelles ou pour être avec d'autres personnes. [Si oui, l'examineur demande au patient ou à l'aidant de donner des détails et des approfondissements pour information.]</p> <p>0 : Normal : Pas de sentiment d'anxiété.</p> <p>1 : Minime : Sentiments anxieux présents, mais ne durant pas plus d'un jour à la fois. Pas d'interférence avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.</p> <p>2 : Léger : Sentiments anxieux persistant plus d'un jour à la fois, mais sans interférence avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.</p> <p>3 : Modéré : Sentiments anxieux interférant avec, mais n'empêchant pas, l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.</p> <p>4 : Sévère : Sentiments anxieux empêchant l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.</p>	<input data-bbox="1249 734 1305 790" type="text"/>
<p>1.5 APATHIE</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Déterminez le niveau d'activité spontanée, d'assurance, de motivation et d'initiative, et évaluez l'impact d'une réduction de performance sur les activités quotidiennes routinières et les interactions sociales. Ici, l'investigateur devra essayer de faire la différence entre l'apathie et des symptômes similaires qui seraient mieux expliqués par la dépression.</p> <p><u>Instructions aux patients [et à l'aidant]</u> : Au cours de la semaine précédente, vous êtes vous senti(e) indifférent à faire des activités ou à être avec des gens ? [Si oui, l'examineur demande au patient ou à l'aidant de donner des détails et des approfondissements pour information.]</p> <p>0 : Normal : Pas d'apathie.</p> <p>1 : Minime : L'apathie perçue par le patient et/ou l'aidant, mais sans interférence avec les activités quotidiennes ni les interactions sociales.</p> <p>2 : Léger : L'apathie interfère avec des activités et des interactions sociales isolées.</p> <p>3 : Modéré : L'apathie interfère avec la plupart des activités et des interactions sociales.</p> <p>4 : Sévère : Attitude passive et retirée, avec perte totale d'initiative.</p>	<input data-bbox="1249 1485 1305 1541" type="text"/>

1.6 SIGNES DE SYNDROME DE DYSREGULATION DOPAMINERGIQUE	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Déterminez la participation du malade à diverses activités incluant par exemple une passion atypique ou excessive du jeu (ex : casino ou billets de loterie), des pulsions ou des intérêts sexuels atypiques ou excessifs (ex : intérêt inhabituel à la pornographie, la masturbation, sollicitation exagérée vis-à-vis du partenaire), ainsi qu'à d'autres activités répétitives (ex : passe-temps favoris, démontage d'objets, tri ou rangement), ou à la prise de médicaments non prescrits sans raison clinique (ex : comportement addictif). Évaluez l'impact de tels activités/comportements anormaux sur la vie personnelle du patient et sur celle de sa famille et de ses relations sociales (incluant le besoin d'emprunter de l'argent ou d'autres difficultés financières comme le retrait de cartes bancaires, des conflits familiaux majeurs, la perte d'une partie du temps de travail, le fait de sauter des repas ou de manquer de sommeil en raison de ces activités).</p> <p><u>Instructions aux patients [et à l'aidant]</u> : <i>Au cours de la semaine précédente, avez-vous ressenti(e) des fortes pulsions inhabituelles que vous avez eues du mal à contrôler ? Vous sentez-vous poussé(e) à faire ou à penser à des choses et éprouvez-vous de la difficulté à les arrêter ?</i> [Donnez des exemples au patient tels que la passion du jeu, le nettoyage, l'utilisation de l'ordinateur, la prise de médicament supplémentaire, avoir une attitude addictive au sexe et à la nourriture, tout cela en fonction des patients.]</p> <p>0 : Normal : Pas de problème présent.</p> <p>1 : Minime : Des problèmes existent mais n'entraînent habituellement pas de difficulté pour le patient ou la famille / l'aidant.</p> <p>2 : Léger : Des problèmes existent et entraînent habituellement quelques difficultés dans la vie personnelle du patient et sa vie de famille.</p> <p>3 : Modéré : Des problèmes existent et entraînent habituellement beaucoup de difficultés dans la vie personnelle du patient et sa vie de famille.</p> <p>4 : Sévère : Des problèmes existent et empêchent l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales, ou de maintenir les standards antérieurs de sa vie personnelle et familiale.</p>	<input data-bbox="1246 954 1302 1010" type="text"/>
<p>Les questions suivantes dans la partie I (Expérience Non Motrice de la Vie Quotidienne) (sommeil, somnolence diurne, douleur et autre sensation, problèmes urinaires, problèmes de constipation, sensation de tête vide au lever et fatigue) se trouvent dans le Questionnaire patient avec toutes les questions de la partie II [Expériences Motrices de la Vie Quotidienne].</p>	

QUESTIONNAIRE POUR LE PATIENT :

Instructions :

Ce questionnaire vous posera des questions sur vos expériences de la vie quotidienne.

Il y a 20 questions. Nous essayons d'être minutieux, certaines de ces questions peuvent de ce fait ne pas s'appliquer à votre état actuel ou passé. Si vous n'avez pas de problème, notez simplement 0 pour NON.

Lisez s'il vous plaît attentivement chacune de ces questions et lisez toutes les réponses avant de sélectionner celle qui vous correspond le mieux.

Nous nous intéressons à votre fonctionnement moyen et habituel au cours de la semaine précédente incluant aujourd'hui. Certains patients peuvent faire les choses mieux à un moment de la journée qu'à d'autres. Cependant, une seule réponse est autorisée pour chaque question, ainsi notez s'il vous plaît la réponse qui correspond le mieux à ce que vous pouvez faire la plupart du temps.

Vous pouvez avoir d'autres problèmes médicaux en même temps que la maladie de Parkinson. Ne vous préoccupez pas de séparer les effets de la maladie de Parkinson de ceux de ces autres problèmes médicaux. Répondez simplement à la question avec votre meilleure réponse.

Utilisez uniquement 0, 1, 2, 3, 4 pour les réponses, rien d'autre. Ne laissez pas de blanc.

Votre médecin ou infirmier peuvent revoir les questions avec vous, mais le questionnaire est destiné à être complété par les patients, soit seul ou avec leurs aidants.

Qui remplit ce questionnaire (cochez la meilleure réponse) :

patient

aidant

patient et aidant en proportion égale

Partie I : EXPERIENCES NON MOTRICES DE LA VIE QUOTIDIENNE (EnMVQ)

1.7 PROBLEMES DE SOMMEIL

SCORE

Au cours de la semaine précédente, avez-vous rencontré des problèmes pour vous endormir la nuit ou pour rester endormi pendant la nuit ? Prenez en compte la façon dont vous vous êtes senti(e) reposé(e) après vous être réveillé(e) le matin ?

- 0 : Normal : Pas de problème.
- 1 : Minimale : Des problèmes de sommeil sont présents mais n'entraînent pas habituellement de difficultés à avoir une nuit complète de sommeil.
- 2 : Léger : Des problèmes de sommeil entraînent habituellement quelques difficultés à avoir une nuit complète de sommeil.
- 3 : Modéré : Des problèmes de sommeil entraînent beaucoup de difficultés à avoir une nuit complète de sommeil, mais je dors encore habituellement plus de la moitié de la nuit.
- 4 : Sévère : Je ne dors habituellement pas la plus grande partie de la nuit.

1.8 SOMNOLENCE DIURNE

Au cours de la semaine précédente, avez-vous rencontré des problèmes pour rester éveillé(e) pendant la journée ?

- 0 : Normal : Pas de somnolence diurne.
- 1 : Minimale : Une somnolence diurne apparaît mais je peux résister et rester éveillé(e).
- 2 : Léger : Je m'endors parfois quand je suis seul et au repos. Par exemple, pendant que je lis ou en regardant la télé.
- 3 : Modéré : Je m'endors parfois alors que je ne devrais pas. Par exemple, en mangeant ou en parlant à d'autres personnes.
- 4 : Sévère : Je m'endors souvent alors que je ne devrais pas. Par exemple, en mangeant ou en parlant à d'autres personnes.

1.9 DOULEUR ET AUTRES SENSATIONS	SCORE
<p>Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des sensations inconfortables dans votre corps telles que douleur, courbatures, fourmillements ou crampes ?</p> <p>0 : Normal : Pas de sensations inconfortables.</p> <p>1 : Minime : Je ressens ces sensations. Cependant, je peux faire les choses et être avec d'autres personnes sans difficulté.</p> <p>2 : Léger : Ces sensations me procurent quelques problèmes quand je fais des choses et quand je suis avec d'autres personnes.</p> <p>3 : Modéré : Ces sensations me procurent beaucoup de problèmes, mais ne m'empêchent pas d'effectuer des choses ou d'être avec d'autres personnes.</p> <p>4 : Sévère : Ces sensations m'empêchent de faire des choses et d'être avec d'autres personnes.</p>	<input data-bbox="1249 555 1305 611" type="text"/>
<p>1.10 PROBLEMES URINAIRES</p> <p>Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des difficultés à contrôler vos urines ? Par exemple, besoin urgent d'uriner, besoin d'uriner trop souvent ou accidents urinaires.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème urinaire.</p> <p>1 : Minime : J'ai besoin d'uriner souvent ou urgemment. Cependant, ces problèmes ne causent pas de difficulté dans mes activités quotidiennes.</p> <p>2 : Léger : Les problèmes urinaires causent quelques difficultés dans mes activités quotidiennes. Cependant, je n'ai pas d'accidents urinaires.</p> <p>3 : Modéré : Les problèmes urinaires causent beaucoup de difficultés dans ma vie quotidienne, incluant des accidents urinaires.</p> <p>4 : Sévère : Je ne peux pas contrôler mes urines et utilise une garniture de protection ou une sonde urinaire.</p>	<input data-bbox="1249 1133 1305 1189" type="text"/>

1.11 PROBLEMES DE CONSTIPATION	SCORE
<p>Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des problèmes de constipation entraînant des difficultés à aller à la selle ?</p> <p>0 : Normal : Pas de constipation.</p> <p>1 : Minimale : J'ai été constipé(e). Je fais des efforts supplémentaires pour aller à la selle. Cependant, ce problème ne perturbe pas mes activités ou mon confort.</p> <p>2 : Léger : La constipation me pose quelques difficultés à faire des choses ou à me sentir confortable.</p> <p>3 : Modéré : La constipation me pose beaucoup de problème à faire les choses ou à me sentir confortable. Cependant, elle ne m'empêche pas de faire quoi que ce soit.</p> <p>4 : Sévère : J'ai habituellement besoin de l'aide physique d'un tiers pour aller à la selle.</p>	<input type="text"/>
<p>1.12 SENSATION DE TETE VIDE AU LEVER</p> <p>Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu une sensation d'évanouissement, de vertige, de brouillard lorsque vous vous levez d'une position assise ou couchée ?</p> <p>0 : Normal : Pas de sensations de vertige ou de brouillard.</p> <p>1 : Minimale : Des sensations de vertige ou de brouillard surviennent. Cependant, elles ne me causent pas de problèmes à faire les choses.</p> <p>2 : Léger : Des sensations de vertige ou de brouillard m'obligent à me tenir à quelque chose, mais je n'ai pas besoin de m'asseoir ou de me recoucher.</p> <p>3 : Modéré : Des sensations de vertige ou de brouillard m'obligent à m'asseoir ou à me coucher pour éviter de m'évanouir ou de tomber.</p> <p>4 : Sévère : Des sensations de vertige ou de brouillard me conduisent à tomber ou à m'évanouir.</p>	<input type="text"/>
<p>1.13 FATIGUE</p> <p>Au cours de la semaine précédente, vous êtes vous senti(e) habituellement fatigué(e) ? Ce sentiment ne fait pas partie du fait d'avoir sommeil ou d'être triste.</p> <p>0 : Normal : Pas de fatigue.</p> <p>1 : Minimale : La fatigue est présente. Cependant, elle ne me cause pas de problème à faire les choses ou à être avec les gens.</p> <p>2 : Léger : La fatigue me cause quelques problèmes à faire les choses ou à être avec les gens.</p> <p>3 : Modéré : La fatigue me cause beaucoup de problèmes à faire les choses ou être avec les gens. Cependant, elle ne m'empêche pas de faire quoi que ce soit.</p> <p>4 : Sévère : La fatigue m'empêche de faire des choses ou d'être avec des gens.</p>	<input type="text"/>

2.3 MASTICATION ET DEGLUTITION	SCORE
<p>Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu habituellement des problèmes en avalant des comprimés ou en prenant vos repas ? Avez-vous eu besoin de couper ou d'écraser vos comprimés, ou que vos repas soient écrasés, hachés ou mixés pour éviter de vous étouffer ?</p> <p>0 : Normal : Pas de problème.</p> <p>1 : Minime : J'ai conscience d'une lenteur dans ma mastication ou de faire des efforts accrus quand j'avale, mais je ne m'étouffe pas ou je n'ai pas besoin que ma nourriture soit préparée de façon spéciale.</p> <p>2 : Léger : J'ai besoin d'avoir mes comprimés coupés ou ma nourriture spécialement préparée parce que j'ai des problèmes en mâchant ou en avalant, mais je ne me suis pas étouffé(e) au cours de la semaine précédente.</p> <p>3 : Modéré : Je me suis étouffé(e) au moins une fois la semaine précédente.</p> <p>4 : Sévère : A cause de problèmes de mastication et de déglutition, j'ai besoin d'une sonde gastrique.</p>	<input data-bbox="1246 577 1302 638" type="checkbox"/>
<p>2.4 TACHES ALIMENTAIRES</p> <p>Au cours de la semaine précédente, avez-vous habituellement eu des problèmes à manipuler votre nourriture et à utiliser des couverts ? Par exemple, avez-vous eu des problèmes à manger des aliments qu'on mange avec les doigts ou à utiliser des fourchettes, des couteaux, des cuillères, des baguettes ?</p> <p>0 : Normal : Pas du tout (pas de problème).</p> <p>1 : Minime : Je suis lent, mais je n'ai besoin d'aucune aide pour manipuler ma nourriture et je n'ai pas renversé de nourriture pendant que je mangeais.</p> <p>2 : Léger : Je suis lent(e) quand je mange et je renverse occasionnellement ma nourriture. Je peux avoir besoin d'aide dans un petit nombre de tâches comme couper la viande.</p> <p>3 : Modéré : J'ai besoin d'aide dans beaucoup de tâches alimentaires mais je peux en faire certaines seul(e).</p> <p>4 : Sévère : J'ai besoin d'aide pour la plupart ou toutes les tâches alimentaires.</p>	<input data-bbox="1246 1243 1302 1303" type="checkbox"/>

2.5 HABILLAGE	SCORE
<p>Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu habituellement des problèmes pour vous habiller ? Par exemple, êtes-vous lent(e) ou avez-vous besoin d'aide pour vous boutonner, pour utiliser des fermetures éclair, pour mettre ou enlever vos vêtements ou vos bijoux ?</p> <p>0 : Normal : Pas du tout (aucun problème).</p> <p>1 : Minime : Je suis lent(e) mais je n'ai pas besoin d'aide.</p> <p>2 : Léger : Je suis lent(e) et j'ai besoin d'aide pour quelques tâches d'habillement (boutons, bracelets).</p> <p>3 : Modéré : J'ai besoin d'aide pour de nombreuses tâches d'habillement.</p> <p>4 : Sévère : J'ai besoin d'aide pour la plupart ou toutes les tâches d'habillement.</p>	<input data-bbox="1251 562 1307 620" type="checkbox"/>
<p>2.6 HYGIENE</p> <p>Au cours de la semaine précédente, avez-vous été habituellement lent ou avez-vous eu besoin d'aide pour vous laver, prendre un bain, vous raser, vous brosser les dents, vous peigner ou avec tout autre soin d'hygiène personnelle ?</p> <p>0 : Normal : Pas du tout (aucun problème).</p> <p>1 : Minime : Je suis lent(e), mais je n'ai besoin d'aucune aide.</p> <p>2 : Léger : J'ai besoin de quelqu'un pour m'aider dans quelques tâches concernant l'hygiène.</p> <p>3 : Modéré : J'ai besoin de quelqu'un pour de nombreuses tâches concernant l'hygiène.</p> <p>4 : Sévère : J'ai besoin de quelqu'un pour la plupart ou toutes les tâches concernant l'hygiène.</p>	<input data-bbox="1251 1261 1307 1319" type="checkbox"/>

2.9 SE TOURNER DANS LE LIT	SCORE
<p>Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu habituellement des problèmes pour vous tourner dans le lit ?</p> <p>0 : Normal : Pas du tout (aucun problème).</p> <p>1 : Minimale : J'ai un peu de difficulté à me tourner, mais je n'ai besoin d'aucune aide.</p> <p>2 : Léger : J'ai beaucoup de difficulté à me tourner et j'ai occasionnellement besoin de l'aide de quelqu'un.</p> <p>3 : Modéré : Pour me tourner, j'ai souvent besoin de l'aide de quelqu'un.</p> <p>4 : Sévère : Je suis incapable de me tourner sans l'aide de quelqu'un.</p>	<input data-bbox="1249 544 1305 600" type="checkbox"/>
<p>2.10 TREMBLEMENT</p> <p>Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu habituellement des tremblements ?</p> <p>0 : Normal : Pas du tout. Je n'ai pas de tremblement.</p> <p>1 : Minimale : Un tremblement survient, mais ne me cause pas de problème dans mes activités.</p> <p>2 : Léger : Un tremblement me cause des problèmes, mais seulement dans un petit nombre d'activités.</p> <p>3 : Modéré : Un tremblement me cause des problèmes dans beaucoup de mes activités quotidiennes.</p> <p>4 : Sévère : Un tremblement me cause des problèmes avec la plupart ou toutes mes activités.</p>	<input data-bbox="1249 1227 1305 1283" type="checkbox"/>

<p>2.11 SORTIR DU LIT, D'UNE VOITURE, D'UN SIEGE PROFOND</p> <p>Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu habituellement des problèmes pour sortir du lit, d'un siège de voiture, ou d'un siège profond ?</p> <p>0 : Normal : Pas du tout (aucun problème).</p> <p>1 : Minime : Je suis lent et maladroit, mais je peux habituellement le faire au premier coup.</p> <p>2 : Léger : J'ai besoin de plus d'un essai pour me lever ou j'ai besoin d'une aide occasionnelle.</p> <p>3 : Modéré : J'ai parfois besoin d'aide pour me lever, mais la plupart des fois je peux le faire par moi-même.</p> <p>4 : Sévère : J'ai besoin d'aide la plupart ou toutes les fois.</p>	<p>SCORE</p> <p><input type="text"/></p>
<p>2.12 MARCHE ET EQUILIBRE</p> <p>Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des problèmes d'équilibre et de marche ?</p> <p>0 : Normal : Pas du tout (aucun problème).</p> <p>1 : Minime : Je suis un peu lent ou peux traîner une jambe. Je n'utilise jamais d'assistance pour la marche.</p> <p>2 : Léger : J'utilise occasionnellement une assistance à la marche, mais je n'ai besoin d'aucune aide d'une autre personne.</p> <p>3 : Modéré : J'utilise habituellement une assistance à la marche (cane, déambulateur) pour marcher sûrement sans tomber. Cependant, je n'ai habituellement pas besoin de l'aide d'une autre personne.</p> <p>4 : Sévère : J'utilise habituellement l'aide d'autres personnes pour marcher sûrement sans tomber.</p>	<p><input type="text"/></p>

2.13 BLOCAGES A LA MARCHE (FREEZING)	SCORE
<p>Au cours de la semaine précédente, pendant votre journée habituelle, quand vous marchez, vous arrêtez-vous soudainement ou vous bloquez-vous comme si vos pieds restaient collés au sol ?</p> <p>0 : Normal : Pas du tout (aucun problème).</p> <p>1 : Minime : Je me bloque brièvement, mais je peux facilement redémarrer. Je n'ai pas besoin de l'aide de quelqu'un d'autre ou d'une assistance de marche (cane ou déambulateur) en raison de ce blocage.</p> <p>2 : Léger : Je me bloque et j'ai des problèmes pour redémarrer, mais je n'ai pas besoin de l'aide d'une autre personne, ni d'une assistance de marche (cane ou déambulateur) en raison de ce blocage.</p> <p>3 : Modéré : Quand je me bloque, j'ai beaucoup de problèmes à redémarrer et, en raison de ce blocage, j'ai parfois besoin d'utiliser une assistance à la marche ou l'aide de quelqu'un.</p> <p>4 : Sévère : En raison de ce blocage, la plupart du temps ou tout le temps, j'ai besoin d'utiliser une assistance à la marche ou l'aide de quelqu'un.</p>	<input data-bbox="1246 589 1302 645" type="text"/>
<p>Ceci complète le questionnaire. Nous avons pu vous interroger sur des problèmes que vous n'avez jamais eus et nous avons pu mentionner des problèmes que vous ne développerez jamais. Tous les patients ne développent pas ces problèmes, mais parce qu'ils peuvent survenir, il est important de poser toutes les questions à tous les patients. Merci de votre temps et de votre attention à compléter ce questionnaire.</p>	

PARTIE III : EXAMEN MOTEUR

Vue d'ensemble : Cette partie de l'échelle évalue les signes moteurs de la maladie de Parkinson. En administrant la partie III de la MDS-UPDRS, l'investigateur devra respecter les directives suivantes :
En haut du formulaire, notez si le patient est sous médicament pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson et, s'il est sous lévodopa, à quand remonte la dernière dose.

De même, si le patient reçoit une médication pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson, notez l'état clinique du patient en utilisant les définitions suivantes :

ON : état fonctionnel type quand les patients prennent un traitement médical et répondent bien.

OFF : état fonctionnel type quand les patients ont une mauvaise réponse malgré le fait qu'ils prennent leurs médicaments.

L'investigateur devra : « évaluer ce que vous voyez ». De l'avis général, des problèmes médicaux simultanés tels qu'un accident vasculaire cérébral, une paralysie, de l'arthrose, une contracture, et des problèmes orthopédiques comme une prothèse de hanche ou d'un genou, et une scoliose, peuvent interférer avec des items individuels dans l'examen moteur. Dans des situations où il est absolument impossible d'évaluer (amputations, paralysie, membre dans un plâtre) utilisez la notation NE pour Non Evaluable. Autrement, évaluez la performance de chaque tâche comme le patient l'exécute dans le contexte des co-morbidités.

Tous les items doivent avoir une note entière (pas de demi-point, pas de score manquant).

Des instructions spécifiques sont données pour l'évaluation de chaque item. Elles devront être suivies dans tous les cas. L'investigateur fait la démonstration pendant qu'il décrit les tâches que le patient doit accomplir, et évalue la fonction immédiatement après. Pour le mouvement spontané global et les items de tremblement de repos (3.14 et 3.17), ces items ont été placés délibérément à la fin de l'échelle car l'information clinique appropriée au score sera obtenue à partir de l'examen entier.

A la fin de l'évaluation, indiquez si la dyskinésie (chorée ou dystonie) était présente au moment de l'examen, et si cela était le cas si ces mouvements ont interféré avec l'examen moteur.

3a Le patient reçoit-il des médicaments pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson ?

NON OUI

3b Si le patient reçoit des médicaments pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson, notez l'état clinique du patient en utilisant les définitions suivantes :

ON. ON correspond à l'état fonctionnel type quand les patients reçoivent leur(s) médication(s) et ont une bonne réponse.

OFF. OFF correspond à l'état fonctionnel type quand les patients ont une mauvaise réponse malgré le fait qu'ils prennent des médicaments.

3c Le patient est-il sous lévodopa ? NON OUI

3.C1 Si oui, minutes écoulées depuis la dernière dose de lévodopa : _____

3.1 PAROLE	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Ecoutez le discours libre et fluide du patient et engagez la conversation si nécessaire. Sujets suggérés : renseignez vous sur le métier du patient, sur ses passe-temps favoris, ses exercices ou comment il s'est rendu au cabinet du médecin ? Évaluez le volume, la modulation (prosodie), la clarté, incluant l'articulation, la pailalie (répétitions de syllabes) et la tachyphémie (discours rapide liant les syllabes ensemble).</p> <p>0 : Normal : Pas de problème de parole.</p> <p>1 : Minime : Perte de modulation, de diction ou de volume, mais tous les mots sont encore faciles à comprendre.</p> <p>2 : Léger : Perte de modulation, de diction ou de volume avec quelques mots peu clairs mais la majorité des phrases sont faciles à suivre.</p> <p>3 : Modéré : Le discours est difficile à comprendre à tel point que quelques phrases, mais pas la plupart, sont mal comprises.</p> <p>4 : Sévère : La plupart du discours est difficile à comprendre ou inintelligible.</p>	<input data-bbox="1238 636 1297 696" type="checkbox"/>
<p>3.2 EXPRESSION FACIALE</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Observez le patient assis, au repos pendant 10 secondes, sans qu'il parle et aussi pendant qu'il parle. Observez la fréquence du clignement de l'œil, faciès en masque ou la perte d'expression faciale, le sourire spontané et l'intervalle entre les lèvres.</p> <p>0 : Normal : Expression faciale normale.</p> <p>1 : Minime : Faciès en masque minime, seulement manifestés par une diminution de la fréquence du clignement des paupières.</p> <p>2 : Léger : En plus de la diminution de la fréquence du clignement, le faciès en masque est présent dans la partie inférieure du visage, à savoir rareté des mouvements autour de la bouche, tel qu'un amoindrissement du sourire spontané, mais les lèvres ne sont pas séparées.</p> <p>3 : Modéré : Faciès en masque avec quelquefois les lèvres séparées quand la bouche est au repos.</p> <p>4 : Sévère : Faciès en masque avec lèvres séparées la plupart du temps quand la bouche est au repos.</p>	<input data-bbox="1238 1285 1297 1346" type="checkbox"/>

3.3 RIGIDITE	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : La rigidité est jugée sur des mouvements lents et passifs des principales articulations, quand le patient est en position relâchée et que l'investigateur lui manipule les membres et le cou. En premier, testez sans manœuvre d'activation. Testez et évaluez le cou et chaque membre séparément. Pour les bras, testez les articulations du poignet et du coude simultanément. Pour les jambes, testez les articulations de la hanche et du genou simultanément. Si aucune rigidité n'est détectée, utilisez une manœuvre d'activation (de sensibilisation) tel que tapotement des doigts, ouverture et fermeture du poing, ou taper du talon, sur un membre n'étant pas testé. Expliquez au patient d'être aussi relâché que possible puisque vous testez la rigidité.</p> <p>0 : Normal : Pas de rigidité.</p> <p>1 : Minime : Rigidité seulement détectée avec la manœuvre d'activation.</p> <p>2 : Léger : Rigidité détectée sans manœuvre d'activation, mais l'amplitude complète de mobilisation est facilement effectuée.</p> <p>3 : Modéré : Rigidité détectée sans manœuvre d'activation ; l'amplitude complète de mobilisation est effectuée avec effort.</p> <p>4 : Sévère : Rigidité détectée sans manœuvre d'activation et l'amplitude complète de mobilisation n'est pas réalisée.</p>	<p>Cou</p> <input data-bbox="1236 432 1294 488" type="checkbox"/> <p>ESD</p> <input data-bbox="1236 566 1294 622" type="checkbox"/> <p>ESG</p> <input data-bbox="1236 701 1294 757" type="checkbox"/> <p>EID</p> <input data-bbox="1236 835 1294 891" type="checkbox"/> <p>EIG</p> <input data-bbox="1236 969 1294 1025" type="checkbox"/>
<p>3.4 TAPOTEMENT DE DOIGT</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Chaque main est testée séparément. Faites la démonstration de la tâche, mais ne continuez pas à effectuer la tâche pendant que le patient est testé. Donnez au patient l'instruction de tapoter l'index sur le pouce 10 fois aussi rapidement et amplement que possible. Evaluer chaque côté séparément en évaluant la vitesse, l'amplitude, les hésitations, les haltes et la diminution de l'amplitude.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème.</p> <p>1 : Minime : N'importe laquelle des situations suivantes : a) le rythme régulier est cassé par une ou deux interruptions ou hésitations du mouvement de tapotement ; b) ralentissement minime ; c) l'amplitude diminue près de la fin des 10 tapotements.</p> <p>2 : Léger : N'importe laquelle des situations suivantes : a) 3 à 5 interruptions pendant le tapotement ; b) léger ralentissement ; c) l'amplitude diminue à la moitié de la séquence des 10 tapotements.</p> <p>3 : Modéré : N'importe laquelle des situations suivantes : a) plus de 5 interruptions pendant le tapotement ou au moins un arrêt prolongé dans le mouvement en cours ; b) ralentissement modéré ; c) l'amplitude diminue commençant dès le premier tapotement.</p> <p>4 : Sévère : Ne peut pas ou peut seulement à peine effectuer la tâche à cause du ralentissement, des interruptions ou des diminutions d'amplitude.</p>	<p>ED</p> <input data-bbox="1236 1328 1294 1384" type="checkbox"/> <p>EG</p> <input data-bbox="1236 1462 1294 1518" type="checkbox"/>

3.5 MOUVEMENTS DE LA MAIN	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Testez chaque main séparément. Faites la démonstration de la tâche mais ne continuez pas à effectuer la tâche pendant que le patient est testé. Donnez au patient l'instruction de fermer le poing, coude plié, de telle sorte que la paume soit face à l'investigateur. Demandez au patient d'ouvrir la main 10 fois aussi amplement et aussi rapidement que possible. Si le patient ne réussit pas à avoir le poing serré ou à ouvrir la main en grand, rappelez lui de le faire. Évaluez chaque côté séparément, en évaluant la vitesse, l'amplitude, les hésitations, les haltes et la diminution de l'amplitude.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème.</p> <p>1 : Minimale : N'importe laquelle des situations suivantes : a) le rythme régulier est cassé par une ou deux interruptions ou hésitations du mouvement ; b) ralentissement minimale ; c) l'amplitude diminue près de la fin de la tâche.</p> <p>2 : Léger : N'importe laquelle des situations suivantes : a) 3 à 5 interruptions pendant les mouvements ; b) léger ralentissement ; c) l'amplitude diminue à la moitié de la tâche.</p> <p>3 : Modéré : N'importe laquelle des situations suivantes : a) plus de 5 interruptions pendant le mouvement ou au moins un arrêt prolongé (blocage) dans le mouvement en cours ; b) ralentissement modéré ; c) l'amplitude diminue dès la première séquence d'ouverture et de fermeture.</p> <p>4 : Sévère : Ne peut pas ou peut seulement à peine effectuer la tâche à cause du ralentissement, des interruptions ou des diminutions d'amplitude.</p>	<p style="text-align: center;">ED</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;">EG</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p>
<p>3.6 MOUVEMENTS PRONATION ET SUPINATION DES MAINS</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Testez chaque main séparément. Faites la démonstration de la tâche, mais ne continuez pas à effectuer la tâche pendant que le patient est testé. Donnez au patient l'instruction d'étendre le bras devant son corps, paume vers le bas, puis de tourner les paumes de haut en bas, alternativement 10 fois aussi rapidement et amplement que possible. Évaluez chaque côté séparément en évaluant la vitesse, l'amplitude, les hésitations, les haltes et la diminution de l'amplitude.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème.</p> <p>1 : Minimale : N'importe laquelle des situations suivantes : a) le rythme régulier est cassé par une ou deux interruptions ou hésitations du mouvement ; b) ralentissement minimale ; c) l'amplitude diminue près de la fin de la séquence.</p> <p>2 : Léger : N'importe laquelle des situations suivantes : a) 3 à 5 interruptions pendant les mouvements ; b) léger ralentissement ; c) l'amplitude diminue à la moitié de la séquence.</p> <p>3 : Modéré : N'importe laquelle des situations suivantes : a) plus de 5 interruptions pendant le mouvement ou au moins un arrêt prolongé (blocage) dans le mouvement en cours ; b) ralentissement modéré ; c) l'amplitude diminue commençant dès la première séquence de pronation-supination.</p> <p>4 : Sévère : Ne peut pas ou peut seulement à peine effectuer la tâche à cause du ralentissement, des interruptions ou des diminutions d'amplitude.</p>	<p style="text-align: center;">ED</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;">EG</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p>

3.7 TAPOTEMENT DE L'ORTEIL	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Installez le patient assis dans un fauteuil à dossier droit et accoudoirs, les deux pieds au sol. Testez chaque pied séparément. Faites la démonstration de la tâche, mais ne continuez pas à effectuer la tâche pendant que le patient est testé. Donnez au patient, l'instruction de mettre le talon au sol dans une position confortable, puis de taper les orteils 10 fois aussi amplement et rapidement que possible. Évaluez chaque côté séparément en évaluant la vitesse, l'amplitude, les hésitations, les haltes et la diminution de l'amplitude.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème.</p> <p>1 : Minimale : N'importe laquelle des situations suivantes : a) le rythme régulier est cassé par une ou deux interruptions ou hésitations du mouvement de tapotement ; b) ralentissement minimale ; c) l'amplitude diminue près de la fin des 10 tapotements.</p> <p>2 : Léger : N'importe laquelle des situations suivantes : a) 3 à 5 interruptions pendant les mouvements de tapotement ; b) léger ralentissement ; c) l'amplitude diminue à la moitié de la tâche.</p> <p>3 : Modéré : N'importe laquelle des situations suivantes : a) plus de 5 interruptions pendant les mouvements de tapotement ou au moins un arrêt prolongé (blocage) dans le mouvement en cours ; b) ralentissement modéré ; c) l'amplitude diminue après le premier tapotement.</p> <p>4 : Sévère : Ne peut pas ou peut seulement à peine effectuer la tâche à cause du ralentissement, des interruptions ou des diminutions d'amplitude.</p>	<p>ED</p> <input data-bbox="1235 723 1294 784" type="checkbox"/> <p>EG</p> <input data-bbox="1235 869 1294 929" type="checkbox"/>
<p>3.8 AGILITE DE LA JAMBE</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Installez le patient assis dans un fauteuil à dossier droit et accoudoirs. Le patient doit avoir les deux pieds confortablement au sol. Testez chaque jambe séparément. Faites la démonstration de la tâche, mais ne continuez pas à effectuer la tâche pendant que le patient est testé. Donnez au patient, l'instruction de mettre le pied au sol dans une position confortable et puis de lever et de taper le pied au sol 10 fois aussi haut et rapidement que possible. Évaluez chaque côté séparément en évaluant la vitesse, l'amplitude, les hésitations, les haltes et la diminution de l'amplitude.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème.</p> <p>1 : Minimale : N'importe laquelle des situations suivantes : a) le rythme régulier est cassé par une ou deux interruptions ou hésitations du mouvement , b) ralentissement minimale ; c) l'amplitude diminue vers la fin de la tâche.</p> <p>2 : Léger : N'importe laquelle des situations suivantes : a) 3 à 5 interruptions pendant les mouvements ; b) léger ralentissement ; c) l'amplitude diminue à la moitié de la tâche.</p> <p>3 : Modéré : N'importe laquelle des situations suivantes : a) plus de 5 interruptions pendant le mouvement ou au moins un arrêt prolongé (blocage) dans le mouvement en cours ; b) ralentissement modéré de la vitesse ; c) l'amplitude diminue après le premier tapotement.</p> <p>4 : Sévère : Ne peut pas ou peut seulement à peine effectuer la tâche à cause du ralentissement, des interruptions ou des diminutions d'amplitude.</p>	<p>ED</p> <input data-bbox="1235 1366 1294 1426" type="checkbox"/> <p>EG</p> <input data-bbox="1235 1512 1294 1572" type="checkbox"/>

3.9 LEVER DU FAUTEUIL	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Installez le patient assis dans un fauteuil à dossier droit et accoudoirs, les deux pieds au sol et bien enfoncé dans la chaise (si le patient n'est pas trop petit). Demandez au patient de croiser les bras sur la poitrine et puis de se lever. Si le patient ne réussit pas, répétez cet essai jusqu'à un maximum de 2 fois plus. S'il ne réussit toujours pas, autorisez le patient à s'avancer au bord de la chaise pour se lever les bras croisés sur la poitrine. Autorisez seulement un essai dans cette position. S'il ne réussit pas, autorisez le patient à se soulever en s'aidant de ses mains sur les accoudoirs de la chaise. Autorisez un maximum de 3 essais de poussées. S'il ne réussit toujours pas aidez le patient à se lever. Après que le patient soit debout, observez la posture pour l'item 3.13.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème. Capable de se lever rapidement sans hésitation.</p> <p>1 : Minime : Le lever est plus lent que la normale ; ou peut avoir nécessité plus d'un essai ; ou peut avoir besoin de s'avancer au bord du fauteuil pour se lever. Pas besoin d'utiliser les accoudoirs du fauteuil.</p> <p>2 : Léger : Se lève en s'aidant des accoudoirs du fauteuil sans difficulté.</p> <p>3 : Modéré : A besoin de s'aider pour se lever, mais a tendance à tomber en arrière ; ou peut devoir essayer plus d'une fois en utilisant les accoudoirs du fauteuil, mais peut se lever sans aide.</p> <p>4 : Sévère : Incapable de se lever sans aide.</p>	<input type="text"/>
<p>3.10 MARCHÉ</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : On évalue la marche de la meilleure façon en faisant que le patient marche en s'éloignant et puis revienne vers l'investigateur de façon à ce que les deux côtés, droit et gauche du corps, puissent être facilement observés et simultanément. Le patient devra marcher au moins 10 m puis tourner et revenir vers l'investigateur. Cet item mesure des comportements multiples : l'amplitude de la foulée, la vitesse de la foulée, la hauteur à laquelle le pied est soulevé, la frappe du talon pendant la marche, la façon de pivoter, et le ballant des bras, mais non le blocage de la marche (freezing). Évaluez aussi pour « blocage de la marche » (freezing) (item suivant 3.11) pendant que le patient marche. Observez la posture pour l'item 3.13.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème.</p> <p>1 : Minime : Déambulation autonome avec altération minimale de la marche.</p> <p>2 : Léger : Déambulation autonome mais avec une altération substantielle de la marche.</p> <p>3 : Modéré : Nécessite un dispositif d'assistance pour une marche sûre (canne, déambulateur), mais pas d'aide humaine.</p> <p>4 : Sévère : Ne peut pas marcher du tout ou seulement avec l'aide d'une autre personne.</p>	<input type="text"/>

3.11 BLOCAGE DE LA MARCHE (FREEZING)	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Pendant l'évaluation de la marche, évaluez aussi la présence d'épisodes de blocage de marche (freezing). Observez l'hésitation au démarrage et les mouvements de piétinements particulièrement au demi-tour et en atteignant la fin de la tâche. Dans la mesure autorisée par leur sécurité, les patients ne peuvent pas utiliser des astuces sensorielles pendant l'évaluation.</p> <p>0 : Normal : Pas de blocage.</p> <p>1 : Minimale : Se bloque au démarrage, au demi-tour ou en passant le seuil d'une porte avec un seul arrêt durant n'importe lequel de ces événements, mais ensuite continue de façon unie sans blocage pendant la marche en ligne droite.</p> <p>2 : Léger : Se bloque au démarrage, au demi-tour ou en passant le seuil d'une porte avec plus d'un seul arrêt durant n'importe laquelle de ces activités, mais continue de façon unie sans blocage pendant la marche en ligne droite.</p> <p>3 : Modéré : Se bloque une fois pendant la marche en ligne droite.</p> <p>4 : Sévère : Se bloque plusieurs fois pendant la marche en ligne droite.</p>	<input type="text"/>
<p>3.12 STABILITE POSTURALE</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Le test examine la réaction à un déplacement soudain du corps produit par une poussée rapide et énergique sur les épaules, tandis que le patient est debout, les yeux ouverts, les pieds confortablement séparés et parallèles. Test de rétroimpulsion. Tenez vous derrière le patient et indiquez lui ce qu'il va se passer. Expliquez lui, qu'il ou elle, est autorisé(e) à faire un pas en arrière pour éviter de tomber. Il devrait y avoir un mur solide derrière l'examineur, à au moins 1 ou 2 m de distance pour permettre l'observation du nombre de pas rétroimpulsifs. La première poussée est une démonstration instructionnelle et est intentionnellement plus légère et non évaluée. La deuxième fois, les épaules sont tirées brusquement et énergiquement vers l'investigateur avec assez de force pour déplacer le centre de gravité de telle sorte que le patient DOIT faire un pas en arrière. L'investigateur a besoin d'être près pour rattraper le patient mais doit se tenir suffisamment en arrière de façon à laisser assez de place pour que le patient puisse faire plusieurs pas et retrouver son équilibre. N'autorisez pas le patient à fléchir le corps anormalement en avant pour anticiper l'impact. Observez le nombre de pas vers l'arrière ou la chute. On considère le test comme normal tant que le malade ne fait pas plus de 2 pas (2 pas y compris) en arrière pour retrouver son équilibre, de telle sorte que les évaluations anormales commencent à partir de 3 pas. Si le patient ne comprend pas le test, l'investigateur peut le répéter de façon à ce que son évaluation corresponde à une estimation qu'il considère reflétant les limites du patient, plutôt que son incompréhension du test ou son manque de préparation. Observez la posture debout pour l'item 3.13.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème : Retrouve son équilibre avec 1 ou 2 pas.</p> <p>1 : Minimale : 3 à 5 pas, mais le sujet retrouve son équilibre sans aide.</p> <p>2 : Léger : Plus de 5 pas, mais le sujet retrouve son équilibre sans aide.</p> <p>3 : Modéré : Tient l'équilibre debout en sécurité, mais avec absence de réponse posturale ; chute s'il n'est pas rattrapé par l'examineur.</p> <p>4 : Sévère : Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément ou juste avec une légère poussée sur les épaules.</p>	<input type="text"/>

3.13 POSTURE	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : La posture est évaluée alors que le patient se tient debout après s'être levé d'une chaise, pendant la marche, et pendant l'examen des réflexes posturaux. Si vous remarquez une mauvaise posture, dites au patient de se tenir droit et voyez si la posture s'améliore (voir option 2 ci-dessous). Évaluez la plus mauvaise posture observée dans ces 3 points. Observez la flexion et la tendance à pencher sur les côtés.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème.</p> <p>1 : Minime : Ne se tient pas tout à fait droit, mais la posture pourrait être considérée comme normale pour une personne plus âgée.</p> <p>2 : Léger : Flexion indiscutable, scoliose ou latéro-déviaton, mais le patient peut corriger la posture vers une posture normale quand on lui demande de le faire.</p> <p>3 : Modéré : Posture fléchie, scoliose ou latéro-déviaton qui ne peut être corrigée volontairement vers une posture normale par le patient.</p> <p>4 : Sévère : Flexion, scoliose ou attitude penchée avec une posture extrêmement anormale.</p>	<input data-bbox="1246 651 1302 707" type="text"/>
<p>3.14 SPONTANEITE GLOBALE DU MOUVEMENT (bradykinésie corporelle)</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Cette évaluation globale combine toutes les observations sur la lenteur, les hésitations, l'amplitude réduite et la rareté du mouvement en général, incluant une réduction des gestes et du croisement des jambes. Cette observation est fondée sur l'impression globale de l'investigateur après avoir observé des gestes spontanés en position assise, et la nature du lever et de la marche.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème.</p> <p>1 : Minime : Lenteur globale et pauvreté des mouvements spontanés minimes.</p> <p>2 : Léger : Lenteur globale et pauvreté des mouvements spontanés légères.</p> <p>3 : Modéré : Lenteur globale et pauvreté des mouvements spontanés modérées.</p> <p>4 : Sévère : Lenteur globale et pauvreté des mouvements spontanés sévères.</p>	<input data-bbox="1246 1261 1302 1317" type="text"/>

3.15 TREMBLEMENT POSTURAL DES MAINS	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Tout tremblement incluant la réémergence du tremblement de repos présent dans cette posture, doit être inclus dans cette évaluation. Cotez chaque main séparément. Cotez la plus grande amplitude observée. Donnez l'instruction au patient d'étendre les bras devant son corps, paumes vers le bas. Le poignet doit être droit et les doigts confortablement séparés de sorte qu'ils ne se touchent pas. Observez cette posture pendant 10 secondes.</p> <p>0 : Normal : Pas de tremblement.</p> <p>1 : Minime : Le tremblement est présent mais a moins d'1 cm d'amplitude.</p> <p>2 : Léger : Le tremblement a au moins 1 mais pas plus de 3 cm d'amplitude.</p> <p>3 : Modéré : Le tremblement a au moins 3 mais pas plus de 10 cm d'amplitude.</p> <p>4 : Sévère : Le tremblement a au moins 10 cm d'amplitude.</p>	<p>ED</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>EG</p> <p><input type="checkbox"/></p>
<p>3.16 TREMBLEMENT D'ACTION DES MAINS</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Ce test est fondé sur la manœuvre du doigt - nez. Le bras commençant avec la position tendue, faites que le patient exécute au moins 3 manœuvres de doigt - nez avec chaque main, atteignant aussi loin que possible le doigt de l'investigateur. La manœuvre du doigt - nez devra être effectuée assez lentement pour ne cacher aucun tremblement pouvant survenir avec des mouvements de bras très rapide. Répétez avec l'autre main, en évaluant chaque main séparément. Le tremblement peut être présent à travers le mouvement ou alors qu'il a atteint l'une ou l'autre cible (nez ou doigt). Évaluez la plus grande amplitude observée.</p> <p>0 : Normal : Pas de tremblement.</p> <p>1 : Minime : Le tremblement est présent mais inférieur à 1 cm d'amplitude.</p> <p>2 : Léger : Le tremblement a au moins 1 mais pas plus de 3 cm d'amplitude.</p> <p>3 : Modéré : Le tremblement a au moins 3 mais pas plus de 10 cm d'amplitude.</p> <p>4 : Sévère : Le tremblement a au moins 10 cm d'amplitude.</p>	<p>ED</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>EG</p> <p><input type="checkbox"/></p>

3.17 AMPLITUDE DU TREMBLEMENT DE REPOS	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Cet item et le suivant ont été mis intentionnellement à la fin de l'examen afin de permettre à l'évaluateur de rassembler des observations sur le tremblement de repos pouvant apparaître à n'importe quel moment de l'examen, incluant l'attitude tranquillement assise du patient, la marche et toutes les activités pendant lesquelles certaines parties du corps sont en mouvement, mais d'autres sont au repos. Cotez l'amplitude maximum observée à n'importe quel moment en tant que score final. Cotez seulement l'amplitude et non la persistance ou l'intermittence du tremblement.</p>	
<p>Dans le cadre de cette évaluation, le patient devra être tranquillement assis dans un fauteuil, les mains sur les accoudoirs (et non sur les genoux), et les pieds confortablement posés au sol pendant 10 secondes sans aucune autre directive. Le tremblement de repos est évalué séparément pour les 4 membres et aussi pour l'ensemble lèvre / mâchoire. Évaluez seulement l'amplitude maximum observée à n'importe quel moment en tant qu'évaluation finale.</p>	
<p><i>Evaluation des extrémités :</i> 0 : Normal : Pas de tremblement.</p>	<p>ESD <input type="checkbox"/></p>
<p>1 : Minime : < 1 cm en amplitude maximale.</p>	<p>ESG <input type="checkbox"/></p>
<p>2 : Léger : ≥ à 1 cm mais < à 3 cm en amplitude maximale.</p>	<p>EID <input type="checkbox"/></p>
<p>3 : Modéré : ≥ 3 cm mais < à 10 cm en amplitude maximale.</p>	<p>EIG <input type="checkbox"/></p>
<p>4 : Sévère : ≥ à 10 cm en amplitude maximale.</p>	
<p><i>Evaluation pour la lèvre/la mâchoire :</i> 0 : Normal : pas de tremblement.</p>	<p>lèvre, mâchoire <input type="checkbox"/></p>
<p>1 : Minime : < 1 cm en amplitude maximale.</p>	
<p>2 : Léger : ≥ à 1 cm mais < à 2 cm en amplitude maximale.</p>	
<p>3 : Modéré : ≥ 2 cm mais < à 3 cm en amplitude maximale.</p>	
<p>4 : Sévère : ≥ à 3 cm en amplitude maximale.</p>	

3.18 CONSTANCE DU TREMBLEMENT DE REPOS	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Cet item reçoit une seule évaluation pour tout le tremblement de repos et se focalise sur la constance du tremblement de repos pendant la période de l'examen quand les différentes parties du corps sont au repos. Il est coté délibérément à la fin de l'examen de telle sorte que plusieurs minutes d'information peuvent être regroupées dans la cotation.</p> <p>0 : Normal : Pas de tremblement.</p> <p>1 : Minime : Le tremblement de repos est présent, inférieur ou égale à 25 % de la période entière de l'examen.</p> <p>2 : Léger : Le tremblement de repos est présent, entre 26-50% de la période entière de l'examen.</p> <p>3 : Modéré : Le tremblement de repos est présent, entre 51 à 75 % de la période entière de l'examen.</p> <p>4 : Sévère : Le tremblement de repos est présent, plus de 75 % de la période entière de l'examen.</p>	<input type="text"/>
<p>RETENTISSEMENT DES DYSKINESIES SUR LES EVALUATIONS DE LA PARTIE III</p> <p>A. Des dyskinésies (chorée ou dystonie) étaient-elles présentes pendant l'examen ? <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI</p> <p>B. Si oui, ces mouvements ont-ils interféré avec vos évaluations ? <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI</p> <p>ECHELLE HOEHN & YAHR</p> <p>0 : Asymptomatique.</p> <p>1 : Implication unilatérale seulement.</p> <p>2 : Implication bilatérale sans perte d'équilibre.</p> <p>3 : Implication légère à modérée ; instabilité posturale mais physiquement autonome ; a besoin d'assistance pour récupérer du test de pulsion.</p> <p>4 : Incapacité sévère ; encore capable de marcher ou de tenir debout sans assistance.</p> <p>5 : Obligé à être dans une chaise roulante ou alité à moins d'être aidé(e).</p>	<input type="text"/>

PARTIE IV : COMPLICATIONS MOTRICES

Vue d'ensemble et instructions : Dans cette section, l'évaluateur utilise une information historique et objective pour évaluer deux complications motrices, les dyskinésies et les fluctuations motrices incluant la dystonie en état OFF. Utilisez toutes les informations venant du patient, de l'aidant, et de l'examen pour répondre aux 6 questions qui résument la fonction au cours de la semaine précédente incluant aujourd'hui. Comme dans les autres sections, cotez seulement avec une note entière (pas de demi-points autorisés) et ne laissez pas de scores manquants. Si l'item ne peut être évalué, notez NE pour Non Evaluable. Vous aurez besoin de choisir des réponses fondées sur des pourcentages, et de ce fait vous aurez besoin d'établir combien d'heures sont généralement des « heures éveillées » et vous utiliserez ce chiffre comme dénominateur pour le temps OFF et les dyskinésies. Pour la « dystonie OFF », le temps total en « OFF » sera le dénominateur. Définitions opérationnelles pour l'usage de l'examinateur.

Dyskinésies : Ce sont des mouvements involontaires au hasard.

Les mots que les patients utilisent souvent pour les dyskinésies sont : « secousses irrégulières, dandinement, mouvements saccades ». Il est essentiel de bien montrer au patient la différence entre les dyskinésies et le tremblement, une erreur commune quand les patients évaluent les dyskinésies.

Dystonie : Posture déformée, avec souvent une composante en torsion.

Les mots que les patients utilisent souvent pour la dystonie sont : « spasmes, crampes, posture ».

Fluctuation motrice : Réponse variable aux médicaments antiparkinsoniens.

Les mots que les patients utilisent souvent pour fluctuation motrice sont : « épuisement de l'effet ou de la réponse, effet de montagne russe, ON/OFF, effet de médicaments inégaux ».

OFF : Etat fonctionnel type durant lequel les patients ont une mauvaise réponse malgré la prise de médicaments ou réponse fonctionnelle type quand les malades ne prennent AUCUN traitement pour le Parkinson. Les mots que les patients utilisent souvent sont : « baisse de régime, période difficile, période de tremblement, période ralentie, période où mes remèdes ne marchent pas ».

ON : Etat fonctionnel type durant lequel les patients sont traités et ont une bonne réponse. Les mots que les patients utilisent souvent sont : « bonne période, période de marche, période où mes remèdes marchent ».

A – DYSKINESIES [à l'exclusion de la période OFF de dystonie]	SCORE
<p>4.1 TEMPS PASSE AVEC DES DYSKINESIES</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Déterminez les heures habituelles d'éveil pendant la journée et puis les heures de dyskinésies. Calculez le pourcentage. Si le patient a des dyskinésies durant la consultation, vous pouvez les lui signaler comme référence pour vous assurer que les patients et les aidants comprennent ce qu'ils sont en train d'évaluer. Vous pouvez aussi utiliser vos propres compétences d'interprétation pour représenter les mouvements dyskinétiques que vous avez vu précédemment chez le patient, ou leur montrer des mouvements dyskinétiques types vus sur d'autres patients. Excluez de cette question la dystonie douloureuse du matin et de la nuit.</p> <p><u>Instructions au patient [et à l'aidant]</u> : <i>Au cours de la semaine précédente, combien d'heures dormez vous habituellement sur une base quotidienne, en incluant le sommeil nocturne et la sieste diurne ? D'accord, si vous dormez ___ heures, vous êtes éveillé(e) ___ heures. Durant ces heures d'éveil, combien d'heures au total avez-vous de dandinement, de mouvements saccadiques ou avec secousses ? Ne comptez pas les périodes où vous avez des tremblements, qui est une secousse régulière d'arrière en avant, ou les périodes vous avez des crampes douloureuses au pied ou des spasmes tôt le matin, ou pendant la nuit. Je vous demanderai de m'en parler plus tard. Concentrez-vous seulement sur ces types de dandinement, de mouvements saccadiques ou avec secousses. Additionnez toutes les heures éveillées pendant la journée durant lesquelles ceux-ci surviennent habituellement. Combien d'heures ___ (utilisez ce nombre pour votre calcul).</i></p> <p>0 : Normal : Pas de dyskinésies.</p> <p>1 : Minime : ≤ 25% du temps éveillé dans la journée.</p> <p>2 : Léger : De 26% à 50% du temps éveillé dans la journée.</p> <p>3 : Modéré : 51 à 75 % du temps éveillé dans la journée.</p> <p>4 : Sévère : > 75 % du temps éveillé dans la journée.</p> <p style="text-align: right;">1 - Total des heures éveillées _____ 2 - Total des heures avec dyskinésies _____ 3 - % de dyskinésies = ((2/1)*100) : _____</p>	<input style="width: 30px; height: 30px; border: 1px solid black;" type="text"/>

4.2 RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DES DYSKINESIES

SCORE

Instructions à l'investigateur : Déterminez le degré de retentissement que les dyskinésies ont sur la fonction quotidienne du patient en terme d'activités et d'interactions sociales. Utilisez la réponse du patient et de l'aidant à vos questions et vos propres observations pendant la visite en consultation pour arriver à la meilleure réponse.

Instructions au patient [et à l'aidant] : *Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des problèmes en faisant des choses ou en étant avec des gens lorsque ces mouvements saccadés apparaissaient ? Vous ont-ils empêché de faire des choses ou d'être avec des gens ?*

- 0 : Normal : Pas de dyskinésies ou pas de retentissement des dyskinésies sur les activités et les interactions sociales.
- 1 : Minime : Les dyskinésies retentissent sur quelques activités, mais le patient effectue habituellement toutes les activités et participe à toutes les interactions de la vie sociale pendant les périodes dyskinétiques.
- 2 : Léger : Les dyskinésies retentissent sur beaucoup d'activités, mais le patient effectue habituellement toutes les activités et participe à toutes les interactions de la vie sociale pendant les périodes dyskinétiques.
- 3 : Modéré : Les dyskinésies retentissent sur les activités au point que le patient ne peut effectuer habituellement certaines activités ou ne peut habituellement pas participer à certaines activités sociales pendant les épisodes dyskinétiques.
- 4 : Sévère : Les dyskinésies retentissent sur la fonction au point que le patient ne peut effectuer la plupart des activités ou participer à la plupart des interactions sociales pendant les épisodes dyskinétiques.

B- FLUCTUATIONS MOTRICES	SCORE
<p>4.3 DUREE DES PERIODES OFF</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Utilisez le nombre d'heures éveillées provenant de 4.1 et déterminez les heures passées en condition OFF. Calculez le pourcentage. Si le patient a un épisode OFF durant la consultation, vous pouvez vous appuyer sur cet état comme référence. Vous pouvez aussi utiliser votre connaissance du patient pour décrire une période OFF typique. De plus, vous pouvez aussi utiliser vos propres compétences d'interprétation pour représenter une période OFF déjà vue auparavant chez le patient, ou leur montrer la fonction OFF typique d'autres patients. Notez le nombre type d'heures OFF, car vous aurez besoin de ce nombre pour compléter le 4.6.</p> <p><u>Instructions au patient [et à l'aidant]</u> : Certains patients atteints de la maladie de Parkinson retirent un bon effet de leurs médicaments pendant les heures éveillées et nous appelons cela la période ON. D'autres patients prennent leurs médicaments mais ont encore quelques heures de baisse de régime, de période mauvaise, ralentie ou période de tremblement. Les médecins appellent ces mauvaises périodes, période OFF. Au cours de la semaine précédente, vous m'avez dit auparavant que vous êtes généralement éveillé _____ heures par jour. Durant ces heures éveillées, combien d'heures au total avez-vous habituellement ce type de baisse régime ou épisode OFF ____ (utilisez ce nombre pour vos calculs).</p> <p>0 : Normal : Pas de période OFF.</p> <p>1 : Minime : ≤ 25% du temps éveillé dans la journée.</p> <p>2 : Léger : 26% à 50% du temps éveillé dans la journée.</p> <p>3 : Modéré : 51 à 75 % du temps éveillé dans la journée.</p> <p>4 : Sévère : > à 75 % du temps éveillé dans la journée.</p> <p style="text-align: right;">1 - Total des heures éveillées _____ 2 - Total des heures avec OFF _____ 3 - % de OFF = ((2/1)*100) : _____</p>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px; margin: 0 auto;"></div>

4.4 RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DES FLUCTUATIONS	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Déterminez le degré de retentissement que les fluctuations motrices ont sur le fonctionnement quotidien du patient en terme d'activités et d'interactions sociales. Cette question se concentre sur la différence entre l'état ON et l'état OFF. Si le patient n'a pas de période OFF, l'évaluation doit être 0, mais si les patients ont de très légères fluctuations, il est encore possible de coter 0 sur cet item s'il n'y a pas de retentissement sur leurs activités. Utilisez la réponse du patient et de l'aidant à votre question et votre propre observation pendant la visite en consultation pour arriver à la meilleure réponse.</p>	
<p><u>Instructions au patient [et à l'aidant]</u> : Réfléchissez à quel moment ces baisses de régime ou périodes OFF sont survenues au cours de la semaine précédente. Avez-vous habituellement plus de problème à faire les choses ou à être avec des gens par rapport au reste de la journée lorsque vous sentez que vos médicaments marchent bien ? Y-a-t-il certaines choses que vous faites habituellement pendant une bonne période, qui vous posent des problèmes ou que vous arrêtez de faire pendant une période de baisse de régime ?</p>	
<p>0 : Normal : Pas de fluctuation ou pas de retentissement des fluctuations sur l'accomplissement des activités ou des interactions sociales.</p>	
<p>1 : Minime : Les fluctuations retentissent sur quelques activités, mais pendant la période OFF, le patient accomplit habituellement toutes les activités et participe à toutes les interactions sociales qui surviennent typiquement pendant la période ON.</p>	
<p>2 : Léger : Les fluctuations retentissent sur beaucoup d'activités, mais pendant la période OFF, le patient accomplit encore habituellement toutes les activités et participe à toutes les interactions sociales qui surviennent typiquement pendant la période ON.</p>	<input type="text"/>
<p>3 : Modéré : Les fluctuations retentissent sur la réalisation des activités pendant la période OFF au point que le patient n'accomplit habituellement pas certaines activités ou ne participe pas à certaines interactions sociales qui sont effectuées durant les périodes ON.</p>	
<p>4 : Sévère : Les fluctuations retentissent sur le fonctionnement au point que durant la période OFF le patient n'accomplit habituellement pas la plupart des activités, ni ne participe à la plupart des interactions sociales qui sont effectuées pendant les périodes ON.</p>	

4.5 COMPLEXITE DES FLUCTUATIONS MOTRICES	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Déterminez la prévisibilité habituelle des épisodes OFF, qu'ils soient dus à la dose, au moment de la journée, à la prise de nourriture ou à d'autres facteurs. Utilisez l'information fournie par le patient et les aidants et complétez avec vos propres observations. Vous demanderez si le patient peut s'attendre à ce qu'elles arrivent toujours à une période précise, survenant la plupart du temps à un moment particulier (dans ce cas là, vous évaluez d'avantage pour séparer minime de léger), ou à ce qu'elles arrivent quelquefois à un moment précis ou si elles sont totalement imprévisibles ? En réduisant le pourcentage, vous obtiendrez la réponse correcte.</p> <p><u>Instructions au patient [et à l'aidant]</u> : <i>Pour certains patients, les périodes mauvaises ou OFF arrivent à certains moments de la journée ou quand ils sont engagés dans des activités comme manger ou faire de l'exercice. Au cours de la semaine précédente, savez-vous habituellement quand vos périodes mauvaises vont survenir ? En d'autres mots, est-ce que vos baisses de régime apparaissent toujours à un moment donné ? Apparaissent-elles le plus souvent à un moment donné ? Apparaissent-elles seulement quelquefois à un moment donné ? Vos baisses de régime sont-elles totalement imprévisibles ?</i></p> <p>0 : Normal : Pas de fluctuation motrice.</p> <p>1 : Minime : Les périodes OFF sont prévisibles tout ou presque tout le temps (> à 75 %).</p> <p>2 : Léger : Les périodes OFF sont prévisibles la plupart du temps (51-75%).</p> <p>3 : Modéré : Les périodes OFF sont prévisibles quelquefois (26-50%).</p> <p>4 : Sévère : Les périodes OFF sont rarement prévisibles (≤ à 25 %).</p>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px; margin: 0 auto;"></div>

C- DYSTONIE OFF	SCORE
<p>4.6 DYSTONIE DOULOUREUSE EN ETAT OFF</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Pour les patients qui ont des fluctuations motrices, déterminez dans quelle proportion des épisodes OFF comprennent habituellement une dystonie douloureuse ? Vous avez déjà déterminé le nombre d'heures en période OFF (4.3). Parmi ces heures, déterminez combien d'entre-elles sont associées à une dystonie et calculez le pourcentage. S'il n'y a pas de période OFF, notez 0.</p> <p><u>Instructions au patient [et à l'aidant]</u> : Dans une question que je vous ai posé(e) précédemment, vous dites avoir généralement ____ d'heures de période mauvaise ou de temps « OFF » quand votre maladie de Parkinson est mal contrôlée. Pendant ces périodes mauvaises ou OFF, avez-vous habituellement des crampes ou des spasmes douloureux ? Sur un total de ____ heures de cette période mauvaise, si vous ajoutez tous les moments de la journée durant lesquels ces crampes douloureuses apparaissent, combien d'heures cela ferait-il ?</p> <p>0 : Normal : Pas de dystonie ou PAS DE PERIODE OFF.</p> <p>1 : Minime : ≤ 25% du temps en état OFF.</p> <p>2 : Léger : 26% à 50% du temps en état OFF.</p> <p>3 : Modéré : 51 à 75 % du temps en état OFF.</p> <p>4 : Sévère : > à 75 % du temps en état OFF.</p> <p style="text-align: right;">1 - Total des heures OFF _____ 2 - Total des heures OFF avec dystonie _____ 3 - % de dystonie OFF = ((2/1)*100) : _____</p>	<div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px; margin: auto;"></div>
<p><u>Résumé exposé au patient</u> : A LIRE AU PATIENT. Ceci complète mon évaluation de votre maladie de Parkinson. J'ai conscience que les questions et les tâches ont pris plusieurs minutes, mais je voulais être complet et couvrir toutes les possibilités. En faisant cela, j'ai pu vous interroger sur des problèmes que vous n'avez jamais eu et j'ai pu en mentionner que vous ne développerez jamais. Tous les patients ne développent pas tous ces problèmes, mais parce qu'ils peuvent survenir, il est important de poser toutes les questions à chaque patient. Merci de votre temps et de votre attention en complétant cette échelle avec moi.</p>	

Nom du patient	Identification du site	Date de l'évaluation	Initiales de l'investigateur

MDS UPDRS : Table Sommaire

1.A	Source principale d'information :	<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Aidant <input type="checkbox"/> Patient et aidant	3.3b	Rigidité – ESD	
			3.3c	Rigidité – ESG	
Partie I			3.3d	Rigidité – EID	
1.1	Altération cognitive		3.3e	Rigidité – EIG	
1.2	Hallucinations et psychose		3.4a	Tapotement de doigt - ED	
1.3	Humeur dépressive		3.4b	Tapotement de doigt - EG	
1.4	État anxieux		3.5a	Mouvements de la main - ED	
1.5	Apathie		3.5b	Mouvements de la main - EG	
1.6	Signes de syndrome de dysrégulation dopaminergique		3.6a	Mouvements pronation et supination des mains - ED	
1.6a	Qui remplit ce questionnaire ?	<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Aidant <input type="checkbox"/> Patient et aidant	3.6b	Mouvements pronation et supination des mains - EG	
			3.7a	Tapotement de l'orteil - ED	
1.7	Problèmes de sommeil		3.7b	Tapotement de l'orteil - EG	
1.8	Somnolence diurne		3.8a	Agilité de la jambe - ED	
1.9	Douleur et autres sensations		3.8b	Agilité de la jambe - EG	
1.10	Problèmes urinaires		3.9	Lever du fauteuil	
1.11	Problèmes de constipation		3.10	Marche	
1.12	Sensation de tête vide au lever		3.11	Blocage de la marche (freezing)	
1.13	Fatigue		3.12	Stabilité posturale	
Partie II			3.13	Posture	
2.1	Parole (élocution)		3.14	Spontanéité globale du mouvement (bradykinésie corporelle)	
2.2	Salivation et fait de baver		3.15a	Tremblement postural des mains – ED	
2.3	Mastication et déglutition		3.15b	Tremblement postural des mains – EG	
2.4	Tâches alimentaires		3.16a	Tremblement d'action des mains – ED	
2.5	Habillage		3.16b	Tremblement d'action des mains – EG	
2.6	Hygiène		3.17a	Amplitude du tremblement de repos – ESD	
2.7	Écriture		3.17b	Amplitude du tremblement de repos – ESG	
2.8	Passe-temps favoris et autres activités		3.17c	Amplitude du tremblement de repos – EID	
2.9	Se tourner dans le lit		3.17d	Amplitude du tremblement de repos – EIG	
2.10	Tremblement		3.17e	Amplitude du tremblement de repos – lèvre, mâchoire	
2.11	Sortir du lit, d'une voiture, d'un siège profond		3.18	Constance du tremblement de repos	
2.12	Marche et équilibre			Des dyskinésies (chorée ou dystonie) étaient-elles présentes pendant l'examen?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
2.13	Blocages à la marche (freezing)			Si oui, ces mouvements ont-ils interféré avec vos évaluations?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
3a	Le patient reçoit-il des médicaments pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui		Echelle Hoehn & Yahr	
3b	Etat clinique du patient	<input type="checkbox"/> On <input type="checkbox"/> Off	Partie IV		
3c	Le patient est-il sous lévodopa?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	4.1	Temps passé avec des dyskinésies	
3.C1	Si oui, minutes écoulées depuis la dernière dose de lévodopa		4.2	Retentissement fonctionnel des dyskinésies	
Partie III			4.3	Durée des périodes Off	
3.1	Parole		4.4	Retentissement fonctionnel des fluctuations	
3.2	Expression faciale		4.5	Complexité des fluctuations motrices	
3.3a	Rigidité - cou		4.6	Dystonie douloureuse en état Off	

Background

The aggregation of alpha-synuclein (α-syn) protein into Lewy bodies (LB) and the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra are key pathologic features of Parkinson’s disease (PD). Immunotherapies directed against α-syn that aim to reduce the burden of extracellular α-syn aggregates and halt their spread, are promising disease modifying approaches, particularly in early PD stages¹.

The Parkinson’s disease field needs both novel therapies that are disease-modifying and innovative clinical trial designs which could reduce the duration of clinical development in an informed way.

- Vaccines require less frequent administrations compared to monoclonal antibodies or small molecule therapeutics and may provide significant compliance and cost advantages as vaccination is a proven approach to managing diseases affecting global populations.
- Biomarker-based translational medicine has been mobilized by the recent understanding of how to clinically evaluate the targeting of toxic α-syn aggregates in trials using monoclonal antibodies.

Method

ACI-7104.056 is an optimized vaccine formulation targeting α-syn for the treatment and prevention of PD. ACI-7104.056 preferentially targets pathologic α-syn species, including toxic oligomers, the reduction of which has been reported to be associated with signals of clinical benefit². A phase 2 study of ACI-7104.056, denoted VacSYn, has commenced. The design of the VacSYn study is data-driven with continuous and early biomarker analyses to inform subsequent development decisions. Biomarker-rich natural history data sets, such as PPM1a and data from recent clinical studies of α-syn-directed immunotherapies, such as PPD01a³, facilitated selection of relevant biomarkers, potentially predictive of clinical benefit, to inform decision making.

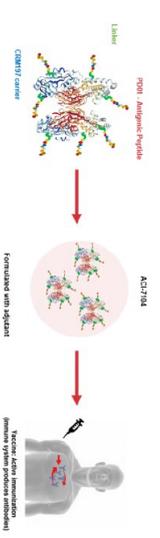
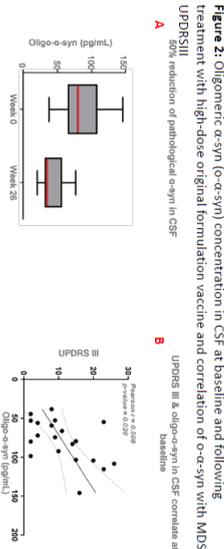


Figure 1: ACI-7104.056 is an optimized vaccine formulation. The optimization consists of using CRM1197⁴ as the carrier protein instead of KLH⁵ used in the original formulation vaccine. The antigenic epitope remains the same.

Original formulation vaccine & its clinical effectiveness?

1. The anti-α-syn original formulation vaccine has been clinically validated:
 - Safe and well tolerated with no safety concerns noted in patients followed for more than 3.5 years
 - Induced strong and boostable antibody responses
 - Evidence of target engagement, 50% reduction in pathological oligomeric α-syn in the CSF (Figure 2A)
 - Signal of clinical efficacy: stabilization of UPDRS III scores correlated with reductions in oligomeric α-syn (Figure 2C)



VacSYn Trial Design & Interim Analyses

We present an innovative, translational clinical trial design to assess the immunogenic properties and pharmacodynamic effects of ACI-7104.056 in early PD. The modeling approaches for this adaptive trial design, comprising multiple interim analyses, will enable early and informed decision making, and offers multiple opportunities for acceleration with respect to expansion of early study cohorts, initiation of pivotal trials and/or initiation of prevention trials.

- **Part 1** designed to assess vaccine safety/tolerability and whether ACI-7104056 vaccine generates robust antibody responses that reduce CSF α-syn oligomer levels.
- **Part 2** designed to assess the clinical response with the objective to de-risk and accelerate development into pivotal study stages. The implementation of meaningful markers like biofluid biomarkers (CSF & blood), advanced MRI, DATScan, and clinical function measured by wearable devices will be also considered in addition to established clinical measures. (Figure 3)

VacSYn trial design power estimates

Data from the PPM1 natural history cohort and from the phase 1 clinical study were used to estimate the statistical power of the VacSYn study design to detect potential ACI-7104.056 treatment effects.

Part 1 design is adequately powered (> 0.80) to detect anti-α-syn IgG responses early to inform dose and scheduling decisions. Likewise, combined cohorts 1 and 2 will allow assessment of additional pharmacodynamic markers to trigger part 2.

Part 2 is designed to detect meaningful effects on clinical measures such as MDS-UPDRS Total Score or markers of disease progression such as mean striatal DATScan.



Conclusions

- This phase 2 study in early PD subjects is based on an innovative two-part trial design to evaluate efficacy of ACI-7104.056 at different levels and thus maintains it’s leading position among vaccines targeting α-syn.
- This approach is designed for early de-risking and simultaneously to allow for fast acceleration and enables a rapid entry into a pivotal clinical phase.
- Data science-based assumptions inform timing of interim analyses and will support data interpretation.

Bibliography

- 1) Volk et al., Lancet Neurol, 2020
- 2) Zella et al., Neurology and Therapy, 2019
- 3) PPM1-Parkinson’s Progression Markers Initiative
- 4) PPD01A – Vaccine PPD01-KLH conjugate
- 5) CRM1197-Cross-Reactive-Material-197 (carrier protein)
- 6) KLH-keyhole Limpet Hemocyanin

Bibliographie

1. **Parkinson Suisse.** Histoire de la maladie de Parkinson et de Parkinson. *Parkinson Suisse*. [En ligne] 2022. <https://www.parkinson.ch/fr/maladie-de-parkinson/histoire-de-la-maladie>.
2. **GACHELIN, Gabriel.** Biographie de JAMES PARKINSON (1755 - 1824). *Universalis*. [En ligne] Encyclopædia Universalis France, 2024. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/james-parkinson/>.
3. **Maiese, Kenneth.** Présentation du système nerveux. *Le Manuel MSD*. [En ligne] 01 2024. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/biologie-du-syst%C3%A8me-nerveux/pr%C3%A9sentation-du-syst%C3%A8me-nerveux>.
4. **Pidoux, Bernard.** Physiologie des Noyaux Gris Centraux. *Département de physiologie*. [En ligne] 03 2011. <https://physio.sorbonne-universite.fr/wp-content/uploads/2014/01/PhysiologieNoyauxGrisCentrauxPidoux.pdf>.
5. **Maladie de Parkinson - Deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente.** *Inserm, La science pour la santé*. [En ligne] 2024. <https://www.inserm.fr/dossier/parkinson-maladie/#une-maladie-progressivement-invalidante>.
6. **Les mécanismes biologiques de la maladie de Parkinson.** *Institut du Cerveau*. [En ligne] 2024. <https://institutducerveau.org/fiches-maladies/maladie-parkinson/mecanismes-biologiques-maladie-parkinson>.
7. **Maladie de Parkinson: Un nouveau mécanisme régulateur de l'inflammation.** *Institut du Cerveau*. [En ligne] 06 2018. <https://institutducerveau.org/actualites/maladie-parkinson-nouveau-mecanisme-regulateur-linflammation>.
8. **Corti, Olga.** Une ubiquitine ligase polyvalente : garante de la qualité mitochondriale et de l'immunité antibactérienne ? *Med Sci (Paris)*. 04 2014, Vol. 30, 4, pp. 350-352.
9. **Psychomédia.** La maladie de Parkinson liée au système immunitaire. *Psychomédia*. [En ligne] 23 06 2016. <https://www.psychomedia.qc.ca/maladie-de-parkinson/2016-06-23/auto-immune>.
10. **Vers une meilleure compréhension de l'inflammation dans la maladie de Parkinson.** *Institut du Cerveau*. [En ligne] 31 05 2017. <https://institutducerveau.org/actualites/vers-meilleure-comprehension-linflammation-dans-maladie-parkinson>.
11. **Rajput, Alex et Noyes, Eric.** Maladie de Parkinson. *Le Manuel MSD*. [En ligne] 02 2024. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/troubles-du-mouvement/maladie-de-parkinson-mp?autoredirectid=24863>.
12. **Les tremblements au repos.** *France Parkinson*. [En ligne] <https://www.franceparkinson.fr/symptome/les-tremblements-au-repos-parkinson/>.

13. La rigidité. *France Parkinson*. [En ligne] <https://www.franceparkinson.fr/symptome/le-rigidite/>.
14. La Lenteur. *France Parkinson*. [En ligne] <https://www.franceparkinson.fr/symptome/la-lenteur/>.
15. Les troubles du sommeil. *France Parkinson*. [En ligne] <https://www.franceparkinson.fr/symptome/les-troubles-du-sommeil-parkinson/>.
16. Vidal. Le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Parkinson. *Vidal*. [En ligne] 10 02 2023. <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-parkinson/diagnostic.html#:~:text=Le%20diagnostic%20de%20la%20maladie,musculaire%20et%20ralentissement%20des%20mouvements.>
17. Les troubles urinaires. *France Parkinson*. [En ligne] <https://www.franceparkinson.fr/symptome/troubles-urinaire-parkinson/>.
18. La constipation. *France Parkinson*. [En ligne] <https://www.franceparkinson.fr/symptome/la-constipation/>.
19. La sialorrhée. *France parkinson*. [En ligne] <https://www.franceparkinson.fr/symptome/la-sialorrhée-parkinson/>.
20. La dysphagie. *France Parkinson*. [En ligne] <https://www.franceparkinson.fr/symptome/la-dysphagie-parkinson/>.
21. Le stress. *France Parkinson*. [En ligne] <https://www.franceparkinson.fr/symptome/le-stress-parkinson/>.
22. L'anxiété. *France Parkinson*. [En ligne] <https://www.franceparkinson.fr/symptome/lanxiete/>.
23. La dépression. *France Parkinson*. [En ligne] <https://www.franceparkinson.fr/symptome/la-depression-parkinson/>.
24. L'apathie. *France Parkinson*. [En ligne] <https://www.franceparkinson.fr/symptome/apathie-parkinson/>.
25. Les troubles cognitifs légers. *France Parkinson*. [En ligne] <https://www.franceparkinson.fr/symptome/troubles-cognitifs-legers-parkinson/>.
26. Bleton, Jean-Pierre. Evaluation de la maladie de Parkinson par l'échelle MDS-UPDRS. *Ks-Mag*. [En ligne] 10 09 2014. <https://www.ks-mag.com/article/754-evaluation-de-la-maladie-de-parkinson-par-l-echelle-mds-updrs.>
27. Quelles sont les causes de la maladie de Parkinson ? *Institut du Cerveau*. [En ligne] <https://institutducerveau.org/fiches-maladies/maladie-parkinson/causes-maladie-parkinson.>

28. Santé Publique France. Maladie de Parkinson. *Santé Publique France*. [En ligne] 12 04 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-de-parkinson/donnees/#tabs>.
29. *Association of Parkinson's Disease and Its Subtypes with Agricultural Pesticide Exposures in Men: A Case–Control Study in France*. Moisan, Frederic, et al. 11, 11 2015, *Environmental Health Perspectives*, Vol. 123, pp. 1123-1129. 0091-6765.
30. Faure, Sebastien. Les antiparkinsoniens anticholinergiques. *Actualités Pharmaceutiques*. 04 2009, Vol. 47, 473, pp. 41-43.
31. Vital Durand, Denis et Le Jeune, C. *Dorosz - Guide Pratique des Médicaments*. 41. s.l. : Maloine, 2022. p. 2033.
32. Résumé des caractéristiques du produit - AKINETON L.P. Bipéridène. *Base de données publique des médicaments*. [En ligne] <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66782153&typedoc=R>.
33. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Thesaurus des interactions médicamenteuses*. 2023. pp. 3-263.
34. Résumé des caractéristiques du produit - ARTANE Trihexyphénidyle. *Base de données publique des médicaments*. [En ligne] <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60379544&typedoc=R>.
35. Résumé des caractéristiques du produit - LEPTICUR Tropatépine. *Base de données publique des médicaments*. [En ligne]
36. Delplanque, D. L-Dopa. *Pharmacomédicale*. [En ligne] 15 05 2019. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/l-dopa>.
37. MODOPAR 125 (100MG/25MG) CPR - Monographie spécialité. *Thériaque*. [En ligne] 27 12 2023. <https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=7864&info=GROSSESSE>.
38. SINEMET 100MG/10MG CPR - Monographie spécialité. *Thériaque*. [En ligne] 24 10 2024. <https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=6347&info=GROSSESSE>.
39. STALEVO 100MG/25MG/200MG CPR - Monographie spécialité. *Thériaque*. [En ligne] 24 10 2024. <https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=17115&info=GROSSESSE>.
40. Recommandations Parkinson (maladie de). *VIDAL*. [En ligne] <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/parkinson-maladie-de-1533.html>.

41. Prasinezumab. *Alzforum*. [En ligne] 14 05 2024.
<https://www.alzforum.org/therapeutics/prasinezumab>.
42. *Trial of Prasinezumab in Early-Stage Parkinson's Disease*. Pagano, Gennaro, et al. 5, 03 08 2022, *New England Journal of Medicine*, Vol. 387, pp. 421-432.
43. Prothena Corporation plc. Prothena Reports Robust Reduction of Free Serum. *GlobeNewswire*. [En ligne] 19 03 2015. <https://www.globenewswire.com/news-release/2015/03/19/716962/10125642/en/Prothena-Reports-Robust-Reduction-of-Free-Serum-Alpha-Synuclein-of-up-to-96-After-Single-Dose-of-PRX002-a-Novel-Protein-Immunotherapy-for-Parkinson-s-Disease.html>.
44. Prothena. Parkinson's Disease. *Prothena*. [En ligne] 2024.
<https://www.prothena.com/pipeline/parkinsons-disease/>.
45. Parkinson's Disease. *Prothena*. [En ligne] 13 08 2020.
<https://www.prothena.com/pipeline/parkinsons-disease/>.
46. Wexler, Marisa. Trial Failure of Antibody Targeting Alpha-synuclein Detailed. *Parkinson's News Today*. [En ligne] 08 08 2022.
<https://parkinsonsnewstoday.com/news/prasinezumab-failure-parkinsons-phase-2-trial-detailed/>.
47. Hoffmann-La Roche. *A Phase IIB, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intravenous Prasinezumab in Participants With Early Parkinson's Disease*. *clinicaltrials.gov*. 2024. Clinical trial registration. NCT04777331.
48. —. *A Phase IIB, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intravenous Prasinezumab in Participants With Early Parkinson's Disease*. *clinicaltrials.gov*. 2023. Clinical trial registration. NCT04777331.
49. *ABBV-0805, a novel antibody selective for soluble aggregated α -synuclein, prolongs lifespan and prevents buildup of α -synuclein pathology in mouse models of Parkinson's disease*. Nordström, Eva, et al. 12 2021, *Neurobiology of Disease*, Vol. 161. 0969-9961.
50. BioArctic. Parkinson's disease. *Bioarctic*. [En ligne]
<https://www.bioarctic.com/en/therapeutic-areas/our-technology/parkinsons-disease/>.
51. Exidavnemab. *Alzforum*. [En ligne] 10 09 2024.
<https://www.alzforum.org/therapeutics/exidavnemab>.
52. Hoffmann, Matt. AbbVie Pulls Out of Partnership With BioArctic for Parkinson Disease Candidates, Including ABBV-0805. *NeurologyLive*. [En ligne] 21 04 2022.
<https://www.neurologylive.com/view/abbvie-terminates-partnership-bioarctic-parkinson-disease-candidates-abbv-0805>.
53. Kalluri, H, et al. Randomized, Placebo-Controlled Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of ABBV-0805, an Anti-Alpha-Synuclein Monoclonal Antibody in Healthy Subjects. *MDS Abstracts*. [En ligne]

2021. <https://www.mdabstracts.org/abstract/randomized-placebo-controlled-single-ascending-dose-study-to-evaluate-the-safety-tolerability-pharmacokinetics-and-immunogenicity-of-abbv-0805-an-anti-alpha-synuclein-monoclonal-antibody-in-health/>.

54. AbbVie. *A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Immunogenicity of ABBV-0805 in Patients With Parkinson's Disease*. clinicaltrials.gov. 2021. Clinical trial registration. NCT04127695.

55. LU AF82422. *Alzforum*. [En ligne] 03 05 2024. <https://www.alzforum.org/therapeutics/lu-af82422>.

56. *Nonclinical safety evaluation, pharmacokinetics, and target engagement of Lu AF82422, a monoclonal IgG1 antibody against alpha-synuclein in development for treatment of synucleinopathies*. Fjord-Larsen, Lone, et al. 1, 2021, Vol. 13. 1942-0870.

57. H. Lundbeck A/S. *Interventional, Randomized, Double-blind, Sequential-group, Placebo-controlled, Single-ascending-dose Study Investigating the Safety, Tolerability and Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Lu AF82422 in Healthy Non-Japanese and Japanese Subjec*. clinicaltrials.gov. 2021. Clinical trial registration. NCT03611569.

58. *Randomized Phase I Trial of the α -Synuclein Antibody Lu AF82422*. Buur, Louise, et al. 6, 06 2024, *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, Vol. 39, pp. 936-944. 1531-8257.

59. H. Lundbeck A/S. *Interventional, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Multi-centre Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Lu AF82422 in Patients With Multiple System Atrophy*. clinicaltrials.gov. 2024. Clinical trial registration. NCT05104476.

60. —. *Interventional, Randomized, Open-label, Parallel-group, Single-dose Trial Investigating the Safety, Immunogenicity, Tolerability, and Pharmacokinetic Properties of Lu AF82422 in Healthy Chinese and Caucasian Participants*. clinicaltrials.gov. 2024. Clinical trial registration. NCT06258720.

61. TAK-341. *Alzforum*. [En ligne] 17 01 2023. <https://www.alzforum.org/therapeutics/tak-341>.

62. *Preclinical development of a high affinity α -synuclein antibody, MEDI1341, that can enter the brain, sequester extracellular α -synuclein and attenuate α -synuclein spreading in vivo*. Schofield, Darren J., et al. 12 2019, *Neurobiology of Disease*, Vol. 132. 1095-953X.

63. AstraZeneca. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Ascending Doses of MEDI1341 in Healthy Male and Female Volunteers*. clinicaltrials.gov. 2022. Clinical trial registration. NCT03272165.

64. —. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Multiple Ascending Doses of MEDI1341 in Subjects With Parkinson's Disease*. *clinicaltrials.gov*. 2022. Clinical trial registration. NCT04449484.
65. Cinpanemab. *Alzforum*. [En ligne] 08 05 2024. <https://www.alzforum.org/therapeutics/cinpanemab>.
66. Weidman Burke, Chelsea. UB-312 Synuclein Vaccine Safe in Controls. Next Up: Parkinson's. *Alzforum*. [En ligne] 09 04 2022. <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/ub-312-synuclein-vaccine-safe-controls-next-parkinsons>.
67. Bowman Rogers, Madolyn. α -Synuclein Antibodies Enter Phase 2, Sans Biomarker. *Alzforum*. [En ligne] 06 05 2017. <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/synuclein-antibodies-enter-phase-2-sans-biomarker#Meanwhile>.
68. Biogen. *A Phase 1 Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Single-Ascending Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BIIB054 in Healthy Subjects and Subjects With Early Parkinson's Disease*. *clinicaltrials.gov*. 2019. Clinical trial registration. NCT02459886.
69. *Trial of Cinpanemab in Early Parkinson's Disease*. Lang, Anthony E., et al. 5, 03 08 2022, *New England Journal of Medicine*, Vol. 387, pp. 408-420. 0028-4793.
70. Biogen. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, With an Active-Treatment Dose-Blinded Period, to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of BIIB054 in Subjects With Parkinson's Disease*. *clinicaltrials.gov*. 2022. Clinical trial registration. NCT03318523.
71. Wexler, Marisa. Biogen Discontinues Development of Cinpanemab. *Parkinson's News Today*. [En ligne] 04 02 2021. <https://parkinsonsnewstoday.com/news/biogen-announcement-discontinue-cinpanemab-parkinsons/>.
72. AFFiRiS. Our approach - Specific Active ImmunoTherapy (SAIT). *AFFiRiS*. [En ligne] <https://affiris.com/approach/>.
73. ACI-7104.056. *Alzforum*. [En ligne] 05 02 2024. <https://www.alzforum.org/therapeutics/aci-7104056>.
74. Traiter la maladie de Parkinson avec des vaccins thérapeutiques ciblés. *CORDIS - Résultats de la recherche de l'UE*. [En ligne] 23 12 2014. <https://cordis.europa.eu/article/id/116216-tackling-parkinsons-with-targeted-therapeutic-vaccines/fr>.
75. Une immunothérapie active contre les maladies neurodégénératives. *CORDIS - Résultats de la recherche de l'UE*. [En ligne] 18 06 2024. <https://cordis.europa.eu/article/id/169731-an-active-immunotherapy-against-neurodegenerative-disorders/fr>.

76. Reach α -synuclein-dependent neurodegeneration: clinical development of therapeutic AFFITOPE vaccines for Parkinson's disease and multisystem atrophy. *CORDIS - Résultats de la recherche de l'UE*. [En ligne] 18 06 2024. <https://cordis.europa.eu/project/id/602999/fr>.
77. Figueiredo, Marta. ACI-7104 for Parkinson's disease. *Parkinson's News Today*. [En ligne] 14 06 2014. <https://parkinsonsnewstoday.com/experimental-treatments/affitope-pd01a/>.
78. Affiris AG. *A Randomized, Controlled, Parallel Group, Patient-blinded, Single-center, Phase I Pilot Study to Assess Tolerability and Safety of Repeated Subcutaneous Administration of Two Doses of AFFITOPE® PD01A Formulated With Adjuvant to Patients With Parkinson's D*. clinicaltrials.gov. 2015. Clinical trial registration. NCT01568099.
79. —. *Phase IB Follow-up, Randomized, Controlled, Parallel Group, Patient-blinded, Single-center Study to Assess One Boost With AFFITOPE® PD01A With Regard to Safety/Tolerability, Immunological + Clinical Activity in Patients Who Have Received the Vaccine Withi*. clinicaltrials.gov. 2015. Clinical trial registration. NCT02216188.
80. Parkinson's News Today. Affitope PD03A. *Parkinson's News Today*. [En ligne] <https://parkinsonsnewstoday.com/affitope-pd03a/>.
81. Affiris AG. *A Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group, Patient-blinded, Multi-center, Phase I Pilot Study to Assess Tolerability and Safety of Two Doses of AFFITOPE® PD03A Formulated With Adjuvant to Patients With Early Parkinson's Disease*. clinicaltrials.gov. 2016. Clinical trial registration. NCT02267434.
82. PR Newswire. AFFiRiS Announces Top Line Results of First-in-Human Clinical Study Using AFFITOPE® PD03A, Confirming Immunogenicity and Safety Profile in Parkinson's Disease Patients. *PR Newswire*. [En ligne] 07 06 2017. <https://www.prnewswire.com/news-releases/affiris-announces-top-line-results-of-first-in-human-clinical-study-using-affitope-pd03a-confirming-immunogenicity-and-safety-profile-in-parkinsons-disease-patients-627025511.html>.
83. AC Immune SA. AC Immune Announces Strategic Acquisition of Industry-leading Parkinson's Disease Vaccine Candidate and Equity Investment Led by Athos Service GmbH. *AC Immune*. [En ligne] 27 07 2021. <https://ir.acimmune.com/news-releases/news-release-details/ac-immune-announces-strategic-acquisition-industry-leading>.
84. —. AC Immunes's Robust Pipeline focused on neurodegenerative diseases. *AC Immune*. [En ligne] <https://www.acimmune.com/pipeline/>.
85. —. *An Adaptive, Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Pharmacodynamic Effects of ACI-7104.056 in Patients With Early Stages of Parkinson's Disease*. clinicaltrials.gov. 2024. Clinical trial registration. NCT06015841.
86. UB-312. *Alzforum*. [En ligne] 10 07 2024. <https://www.alzforum.org/therapeutics/ub-312>.

87. United Biomedical Inc. High precision vaccines employing UBITH design platform. *United Biomedical Inc.* [En ligne] <https://www.ubi-group.global/service/2>.
88. *A Randomized First-in-Human Study With UB-312, a UBITH® α -Synuclein Peptide Vaccine.* Yu, Hui Jing, et al. 7, 22 04 2022, *Movement Disorders*, Vol. 37, pp. 1416-1424. 1531-8257.
89. Vaxxinity. Our Science. *Vaxxinity*. [En ligne] <https://vaxxinity.com/our-science/#platform>.
90. *Immunisation with UB-312 in the Thy1SNCA mouse prevents motor performance deficits and oligomeric α -synuclein accumulation in the brain and gut.* Nimmo, Jacqui T., et al. 1, 01 2022, *Acta Neuropathologica*, Vol. 143, pp. 55-73. 1432-0533.
91. United Neuroscience Ltd. *A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of UBITH® PD Immunotherapeutic Vaccine (UB-312) in Healthy Participants and Participants With Parkinson's Disease.* clinicaltrials.gov. 2023. Clinical trial registration. NCT04075318.
92. Vaxxinity, Inc. Vaxxinity Announces UB-312 Successfully Met Primary Objectives of Phase 1 Clinical Trial in Parkinson's Disease. *Globe Newswire*. [En ligne] 22 06 2023. <https://www.globenewswire.com/news-release/2023/06/22/2692878/0/en/Vaxxinity-Announces-UB-312-Successfully-Met-Primary-Objectives-of-Phase-1-Clinical-Trial-in-Parkinson-s-Disease.html>.
93. Wexler, Marisa. Parkinson's vaccine seen to target toxic alpha-synuclein in Phase 1 trial. *Parkinsons News Today*. [En ligne] 11 03 2024. <https://parkinsonsnewstoday.com/news/parkinsons-vaccine-targets-toxic-protein-phase-1-trial/>.
94. Minzasolmin. *Alzforum*. [En ligne] 01 03 2024. <https://www.alzforum.org/therapeutics/minzasolmin>.
95. Advancement of NPT200-11 into Preclinical Development. *Neuropore Therapies*. [En ligne] <https://www.neuropore.com/media/news/advancement-of-npt20011-into-preclinical-development.htm>.
96. Simon. UCB at ANN looks A-OK. *The Science of Parkinson's*. [En ligne] 26 04 2021. <https://scienceofparkinsons.com/2021/04/26/ucb/#more-64192>.
97. Neuropore Therapies, Inc. Anti-Oligomerization. *Neuropore Therapies*. [En ligne] <https://www.neuropore.com/programs/anti-oligomerization.htm>.
98. Neuropore and UCB Enter into World-Wide Collaboration and Agreement. *Neuropore Therapies*. [En ligne] 16 01 2015. <https://www.neuropore.com/media/news/neuropore-and-ucb-enter-into-worldwide-collaboration-and-agreement.htm>.
99. *The small molecule alpha-synuclein misfolding inhibitor, NPT200-11, produces multiple benefits in an animal model of Parkinson's disease.* Price, Diana L., et al. 1 11 2018, *Scientific Reports*, Vol. 8. 2045-2322.

100. Neuropore Therapies Inc. *A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Single Ascending Dose Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of NPT200-11 in Healthy Subjects*. clinicaltrials.gov. 2016. Clinical trial registration. NCT02606682.
101. UCB Biopharma S.P.R.L. *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of UCB0599 in Healthy Study Participants and Patients With Parkinson's Disease (PD)*. clinicaltrials.gov. 2021. Clinical trial registration. NCT04875962.
102. UCB Biopharma SRL. *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of UCB0599 in Healthy Study Participants and Patients With Parkinson's Disease (PD)*. clinicaltrials.gov. 2024. Clinical trial registration. NCT04875962.
103. Science. *MODAG Neuroscience Solutions*. [En ligne] 2021. <https://www.modag.net/index.php/en/therapy>.
104. Simon. Guten tag! MODAG. *The Science of Parkinson's*. [En ligne] 02 07 2019. <https://scienceofparkinsons.com/2019/07/02/modag/>.
105. *Anle138b: a novel oligomer modulator for disease-modifying therapy of neurodegenerative diseases such as prion and Parkinson's disease*. Wagner, Jens, et al. 6, 19 04 2013, *Acta Neuropathologica*, Vol. 125, pp. 795-813. 0001-6322.
106. Emrusolmin. *Alzforum*. [En ligne] 02 05 2024. <https://www.alzforum.org/therapeutics/emrusolmin>.
107. Bailey, Suzanne. *Anle138b to target the toxic protein in Parkinson's. Cure Parkinson's*. [En ligne] 2021. <https://cureparkinsons.org.uk/2021/05/anle138b-targets-toxic-protein/>.
108. *The oligomer modulator anle138b inhibits disease progression in a Parkinson mouse model even with treatment started after disease onset*. Levin, Johannes, et al. 5, 11 03 2014, *Acta Neuropathologica*, Vol. 127, p. 779.
109. MODAG GmbH. *A First-in-Human Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of anle138b in Healthy Male and Female Subjects*. clinicaltrials.gov. 2020. Clinical trial registration. NCT04208152.
110. —. *A Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Ascending Oral Doses of anle138b, and to Characterise the Effect of Food of anle138b in Mild to Moderate Parkinson's Disease*. clinicaltrials.gov. 2023. Clinical trial registration. NCT04685265.
111. Annovis Bio, Inc. Our Science - Breaking barriers in brain health. *Annovis*. [En ligne] <https://www.annovisbio.com/our-science>.
112. —. Neurodegeneration. *Annovis*. [En ligne] <https://www.annovisbio.com/neurodegeneration>.

113. Buntanetap. *Alzforum*. [En ligne] 23 07 2024.
<https://www.alzforum.org/therapeutics/buntanetap>.
114. *Translational inhibition of α -synuclein by Posiphen normalizes distal colon motility in transgenic Parkinson mice*. Kuo, Yien-Ming, et al. 1, 02 2019, *American Journal of Neurodegenerative Disease*, Vol. 8, pp. 1 - 15. 2165-591X.
115. *Posiphen as a candidate drug to lower CSF amyloid precursor protein, amyloid- β peptide and τ levels: target engagement, tolerability and pharmacokinetics in humans*. Maccacchini, Maria L, et al. 9, 11 07 2012, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, Vol. 83, pp. 894 - 902. 0022-3050.
116. Annovis Bio Inc. *An Open-Label, Two-Stage Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of POSIPHEN® in Plasma and CSF After a 10-Day Treatment Period in Subjects With Amnesic Mild Cognitive Impairment*. clinicaltrials.gov. 2015. Clinical trial registration. NCT01072812.
117. —. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamic (PD) Effects of Posiphen® in Subjects With Early Alzheimer's Disease (AD)*. clinicaltrials.gov. 2023. Clinical trial registration. NCT02925650.
118. Annovis Bio Announces Plans for a New Phase II Clinical Trial to Treat 68 Parkinson's and Alzheimer's Patients. *BioSpace*. [En ligne] 30 04 2020.
<https://www.biospace.com/annovis-bio-announces-plans-for-a-new-phase-ii-clinical-trial-to-treat-68-parkinson-s-and-alzheimer-s-patients?keywords=ANVS-401>.
119. Annovis Bio, Inc. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of Posiphen® in Subjects With Early Alzheimer's Disease or Early Parkinson's Disease*. clinicaltrials.gov. 2023. Clinical trial registration. NCT04524351.
120. Shapiro, Lindsey. Interim Analysis of Buntanetap Phase 3 Trial Expected This Year. *Parkinson's News Today*. [En ligne] <https://parkinsonsnewstoday.com/news/analysis-phase-3-trial-parkinsons-therapy-buntanetap-due/>.
121. Annovis Bio, Inc. *A 6-month Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial Investigating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Different Doses of Buntanetap or Placebo in Patients With Early Parkinson's Disease*. clinicaltrials.gov. 2024. Clinical trial registration. NCT05357989.
122. *Abrogation of α -synuclein-mediated dopaminergic neurodegeneration in LRRK2-deficient rats*. Daher, João P. L., et al. 25, 24 06 2014, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 111, pp. 9289-9294. 0027-8424.
123. *Leucine-rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) Pharmacological Inhibition Abates α -Synuclein Gene-induced Neurodegeneration*. Daher, João P. L., et al. 32, 07 08 2015, *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 290, pp. 19433-19444. 0021-9258.

124. Pipeline. *Denali* . [En ligne] <https://www.denalitherapeutics.com/pipeline>.
125. DNL201. *Alzforum*. [En ligne] 13 01 2023. <https://www.alzforum.org/therapeutics/dnl201>.
126. Denali Therapeutics Inc. *A First-In-Human Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single and Multiple Ascending Oral Doses of DNL201 in Healthy Subjects*. *clinicaltrials.gov*. 2020. Clinical trial registration. NCT04551534.
127. Denali Therapeutics Announces Advancement and Expansion of Its LRRK2 Inhibitor Clinical Program for Parkinson's Disease. *Denali Therapeutics*. [En ligne] 20 12 2017. <https://www.denalitherapeutics.com/investors/press-release?id=6496>.
128. Denali Therapeutics Inc. Study to Evaluate DNL201 in Subjects With Parkinson's Disease. *Clinical Trials*. [En ligne] 13 01 2020. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03710707?intr=dnl201&rank=2>.
129. DNL151. *Alzforum*. [En ligne] 30 01 2024. <https://www.alzforum.org/therapeutics/dnl151>.
130. Denali Therapeutics Inc. *A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Determine the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics Of DNL151 in Healthy Volunteers*. *clinicaltrials.gov*. 2022. Clinical trial registration. NCT04557800.
131. Denali Therapeutics Inc. Denali Therapeutics Announces Broad Pipeline Progress Including Positive Results From Its LRRK2 Program for Parkinson's Disease. *Denali Therapeutics*. [En ligne] 14 01 2020. <https://www.denalitherapeutics.com/investors/press-release?id=7361>.
132. Biogen. *A Phase 1b, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Determine the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of DNL151 in Subjects With Parkinson's Disease*. *clinicaltrials.gov*. 2023. Clinical trial registration. NCT04056689.
133. Denali Therapeutics Inc. Denali Therapeutics Announces Significant Program Progress and Expected Key Milestones in 2021 for Its Broad Therapeutic Portfolio in Neurodegeneration. *Denali Therapeutics*. [En ligne] 08 01 2021. <https://www.denalitherapeutics.com/investors/press-release?id=7881&type=api>.
134. Statement: Biogen Provides Update on Parkinson's Disease Clinical Development Program. *Biogen*. [Online] 05 06 2023. <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/statement-biogen-provides-update-parkinsons-disease-clinical>.
135. Biogen. *A Phase 2b, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of BIIB122 in Participants With Parkinson's Disease*. *clinicaltrials.gov*. 2022. Clinical trial registration. NCT05348785.

136. *The role of Toll-like receptors and neuroinflammation in Parkinson's disease*. Heidari, Arash, Yazdanpanah, Niloufar et Rezaei, Nima. 1, 06 06 2022, Journal of Neuroinflammation, Vol. 19, p. 135. 1742-2094.
137. NPT520-34. *Alzforum*. [En ligne] 8 05 2020. <https://www.alzforum.org/therapeutics/npt520-34>.
138. Bowman Rogers, Madolyn. Parkinson's Therapies Seek to Stem Progression. [En ligne] 22 04 2020. <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/parkinsons-therapies-look-for-stem-progression#Dual>.
139. Neuropore Therapies Inc. *A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Single and Multiple Ascending Dose Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of NPT520-34 in Healthy Subjects*. clinicaltrials.gov. 2020. Clinical trial registration. NCT03954600.
140. Neuropore Receives Orphan Drug Designation for NPT520-34 for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neuropore Therapies*. [En ligne] 14 08 2019. <https://www.neuropore.com/media/news/neuropore-receives-orphan-drug-designation-for-npt520-34-for-the-treatment-of-amyotrophic-lateral-sclerosis9982.htm>.
141. BIIB094. *Alzforum*. [En ligne] 12 05 2023. <https://www.alzforum.org/therapeutics/biib094>.
142. *LRRK2 Antisense Oligonucleotides Ameliorate α -Synuclein Inclusion Formation in a Parkinson's Disease Mouse Model*. Hien Tran, Zhao, et al. Molecular Therapy. Nucleic Acids, Vol. 8. 2162-2531.
143. Biogen. *A Phase 1 Single- and Multiple-Ascending-Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BIIB094 Administered Intrathecally to Adults With Parkinson's Disease*. clinicaltrials.gov. Clinical trial registration. NCT03976349.
144. Parkinson, James. *An Essay on the Shaking Palsy*. Londres : Sherwood, Neely and Jones, 1817.
145. [Jean Martin Charcot] - Digital Collections - National Library of Medicine. [En ligne] <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-101425121-img>.
146. Système nerveux : organes, rôle, examen, maladies courantes. *Santé Magazine*. [En ligne] 11 10 2022. <https://www.santemagazine.fr/sante/maladies/maladies-neurologiques/tout-savoir-sur-le-systeme-nerveux-939376>.
147. Pourquoi « Comportement et Noyaux gris centraux » ? *INCR Institut des Neurosciences Cliniques de Rennes*. [En ligne] 19 03 2012.
148. Les causes de la maladie de Parkinson. [En ligne] <https://institutducerveau.org/fiches-maladies/maladie-parkinson>.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : LAGUILLIEZ

Prénom : Corentin

Titre de la thèse : Maladie de Parkinson : Bilan des connaissances et thérapies en 2024 et perspectives d'avenir

Mots-clés : Maladie de Parkinson, Physiopathologie, Traitement, Recherche

Résumé :

La Maladie de Parkinson est la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente dans le monde et le nombre de personnes atteintes ne va faire qu'augmenter avec le vieillissement généralisé de la population.

L'objectif de ce travail a été de présenter les connaissances actuelles de la physiopathologies, les traitements et la stratégie thérapeutique utilisées à ce jour et d'observer l'état de la recherche de nouveau traitement toujours plus efficaces.

Membres du jury :

Président : Docteur Thomas MORGENROTH, MCU, HDR, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille

Assesseur(s), Directeur de thèse : Docteur Philippe GERVOIS, MCU, HDR, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Docteur Charlotte GUILLAIN-HOURIEZ, Pharmacien titulaire, Roubaix