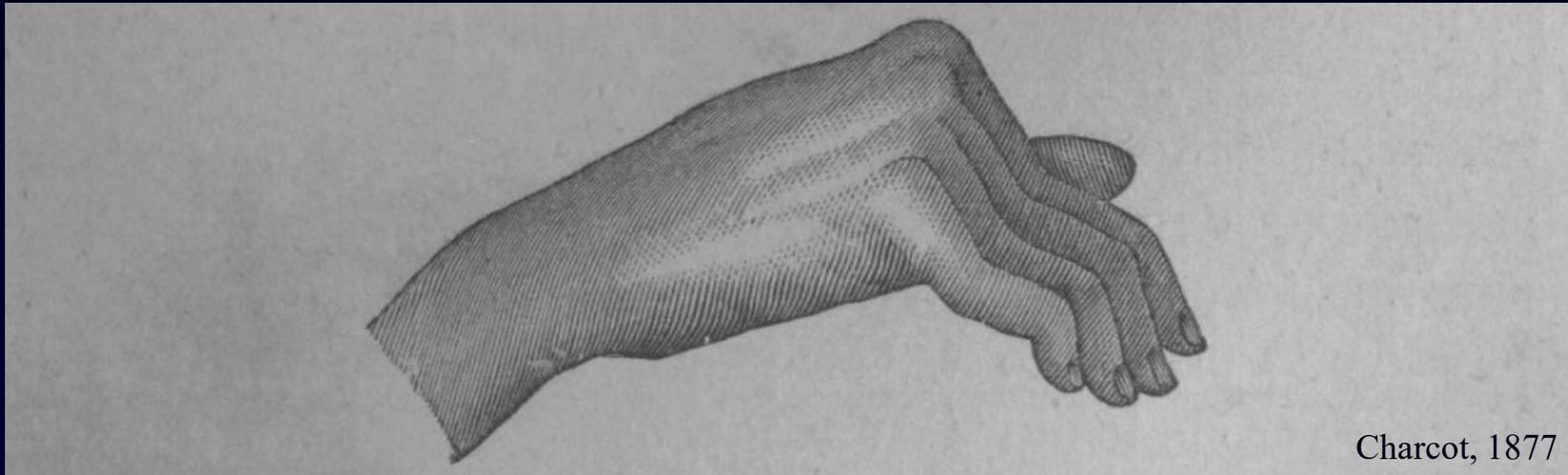


Syndromes Parkinsoniens Evaluations



Jean-Michel Gracies, MD, PhD
CHU Henri Mondor, Créteil

ARTICLE X.

ON CERTAIN DIFFICULTIES OF DIAGNOSIS.

— — —
BY J. P. PARKINSON, M. D., M. R. C. P.,

— — —
Medical Registrar, Westminster Hospital, London, Eng.

It is a frequent custom with medical men who are pressed for time, or not too well skilled in the physical signs of disease, to place too much reliance on the patient's account of his disease, and too little on those indications which he can elicit by examination; as an example of this

Parkinson JP. Am J Dent Sci. 1898;31(11):505-518

UPDRS

III

3. Tremblement de repos

0 = Absent

1 = Léger et rarement présent

2 = Tremblement de faible amplitude mais persistant, ou d'amplitude modérée mais présent seulement de façon intermittente

3 = Tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps

4 = Tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps

4. Tremblement d'action ou tremblement postural des mains

0 = Absent

1 = Léger : présent lors de l'action

2 = Modéré en amplitude, présent lors de l'action

3 = Modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action

4 = Amplitude marquée : gêne l'alimentation

5. Rigidité (évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations avec un malade relâché, en position assise. Ne pas tenir compte de la roue dentée)

0 = Absente

1 = Minimale ou apparaissant lors des manœuvres de sensibilisation

2 = Légère à modérée

3 = Marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément

4 = Sévère, les mouvements sont effectués difficilement

6. Tapotement des doigts (le malade fait des mouvements rapides et de larges amplitudes du pouce sur l'index, chaque main séparément)

0 = Normal

1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude

2 = Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement

3 = Sévèrement perturbé. Hésitation fréquente au démarrage du mouvement ou arrêt en cours de mouvement

4 = Peut à peine effectuer la tâche

Parkinsonisme : Evaluation clinique quantifiée des mouvements actifs (vs UPDRS)

- Catégorisation?**
- Sévérité?**

Evaluations d'actions motrices

UPDRS III = évalue essentiellement repos ... :

Membre supérieur

1. Bradygraphie: perte gain vitesse écriture de Phrase 1 to 3 → Ratio $(Vit\ 3 - Vit\ 1) / Vit\ 1$
2. Spirales: Coefficient de Symétrie (CS) et plus petit taux d'augmentation rayon spires (LRRI)
3. Fréquence max des MAR petite et grande amplitude (alternomètre) → Ratio L/S
4. Test tapes doigts → festination ext index – Ratio +/- affecté

Membre inférieur

1. Vit déambulation et LP sur 20m entre 2 chaises (UP and GO modifié) : CONF, RAPIDE, GP, 2x tâche → CSL
2. STS15 : fréq max assis-debout en 15 sec
3. Tour complet debout : Nb pas et durée → *longueur angulaire du pas*
4. GMT : Global Mobility Task = temps de relevé du sol

UL1 -Handwriting – only dom hand

Speed 1



Speed 3



*Tchaikovski V et al.
Ann Phys Rehabil Med.
2016;59S:e65-e66*

Tchaikovsky et al, ESPRM, 2016

Etude - Indices graphiques de parkinsonisme

- **Population :**
 - Patients Parkinson idiopathique (n=25, âge 72 ± 8 ans, 8F); UPDRS moyen $20 \pm 8,5$; H&Y $2,5 \pm 0,6$
 - Sujets sains (n=26, âge 71 ± 16 ans, 8F)
- **Méthode :**
 - Dictée de 3 phrases identiques, en cachant à chaque fois la phrase précédente
 - Critères d'évaluation : changements, entre la 1^{re} phrase (P1) et la 3^{ème} phrase (P3), de :
 - Vitesse d'écriture
 - Longueur de la phrase
 - Hauteurs du premier et du dernier P (début de mots)
 - Intervalle inter-mots moyen
 - Ratio intervalles inter-mots cumulés/longueur de phrase

Il est temps maintenant pour tous les hommes de
bonne volonté de venir en aide à leurs parti. 38s

Il est temps maintenant pour tous les hommes de
bonne volonté de venir en aide à leur parti. 35s

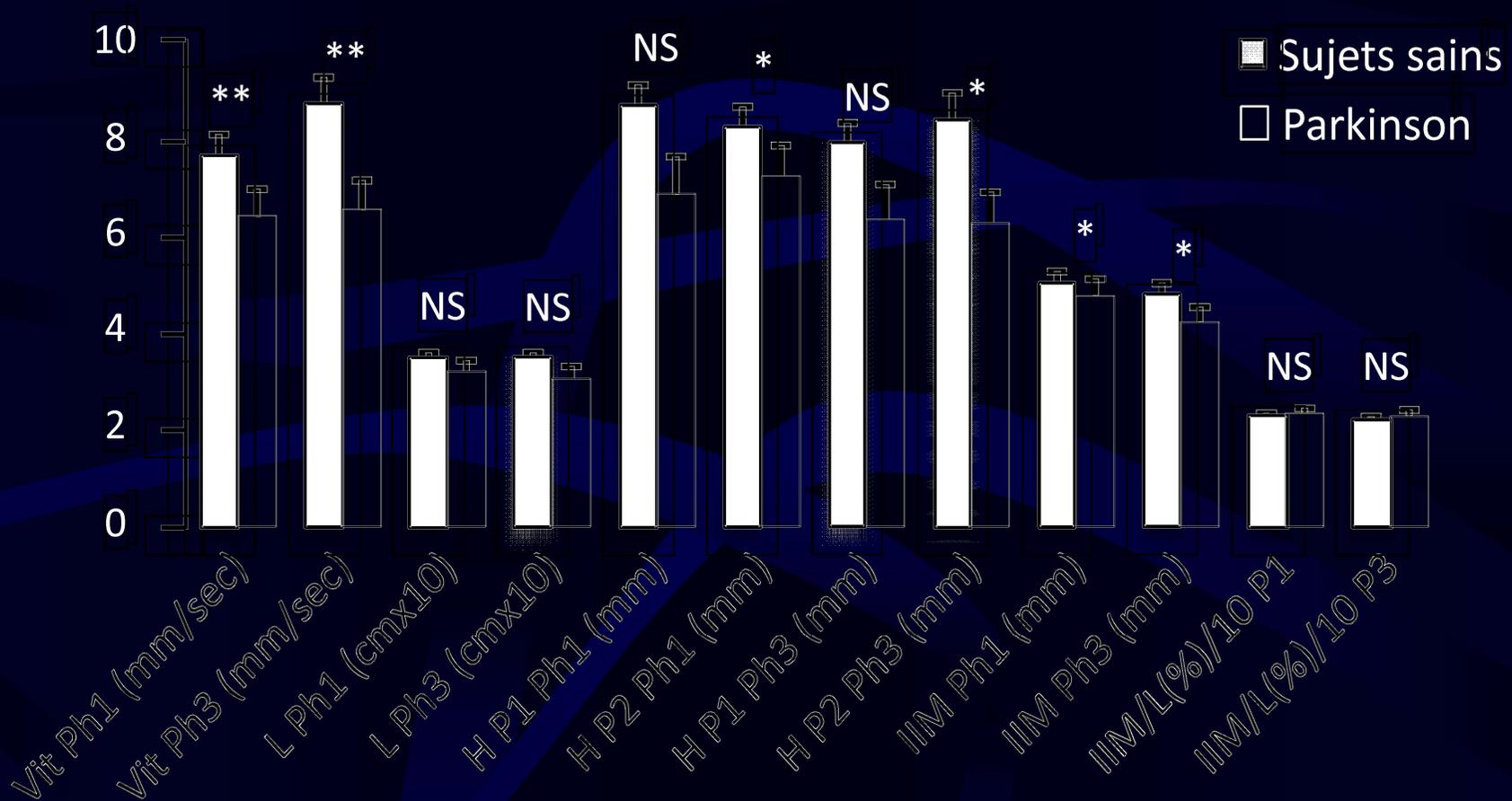
Il est temps maintenant pour tous les hommes de
bonne volonté de venir en aide à leur parti. 34s

Sujet sain



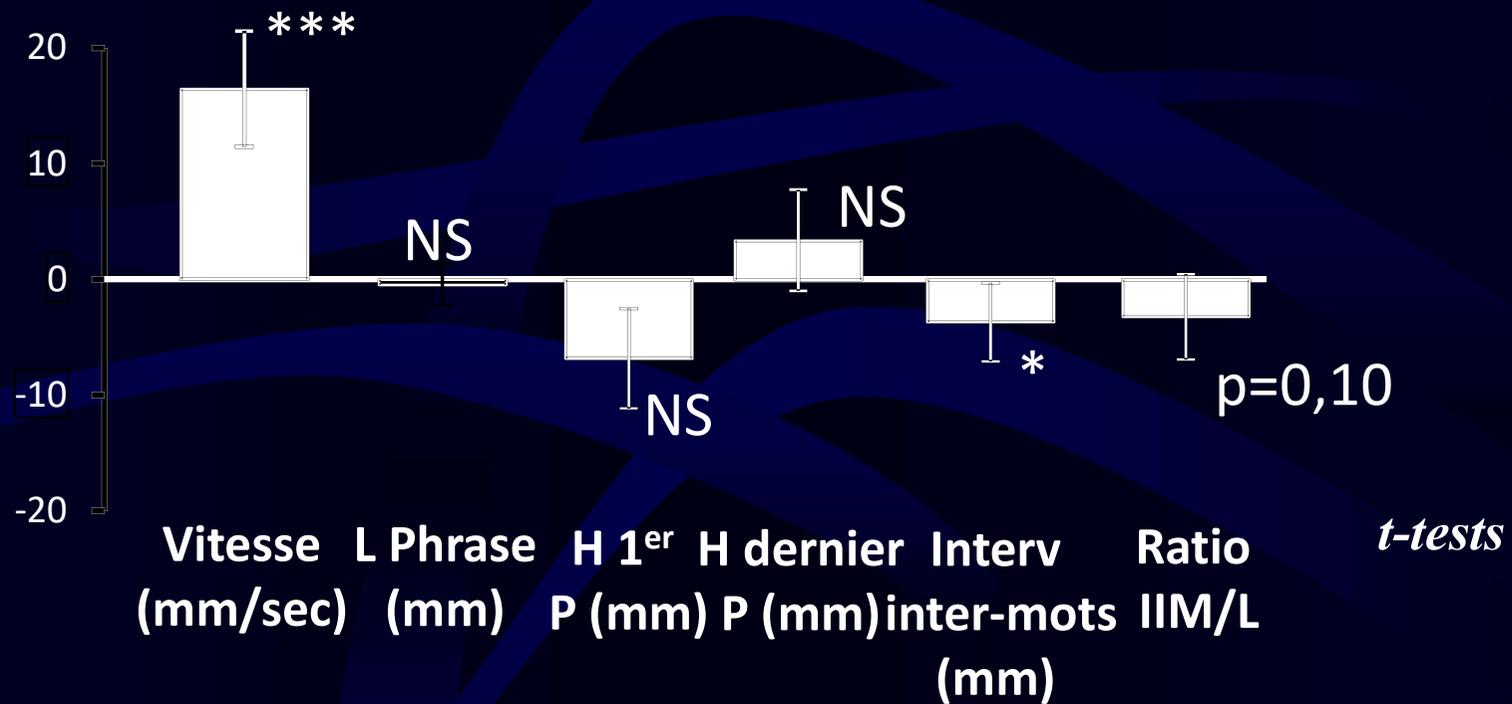
Parkinson

Résultats bruts : comparaison sujets sains-Parkinson



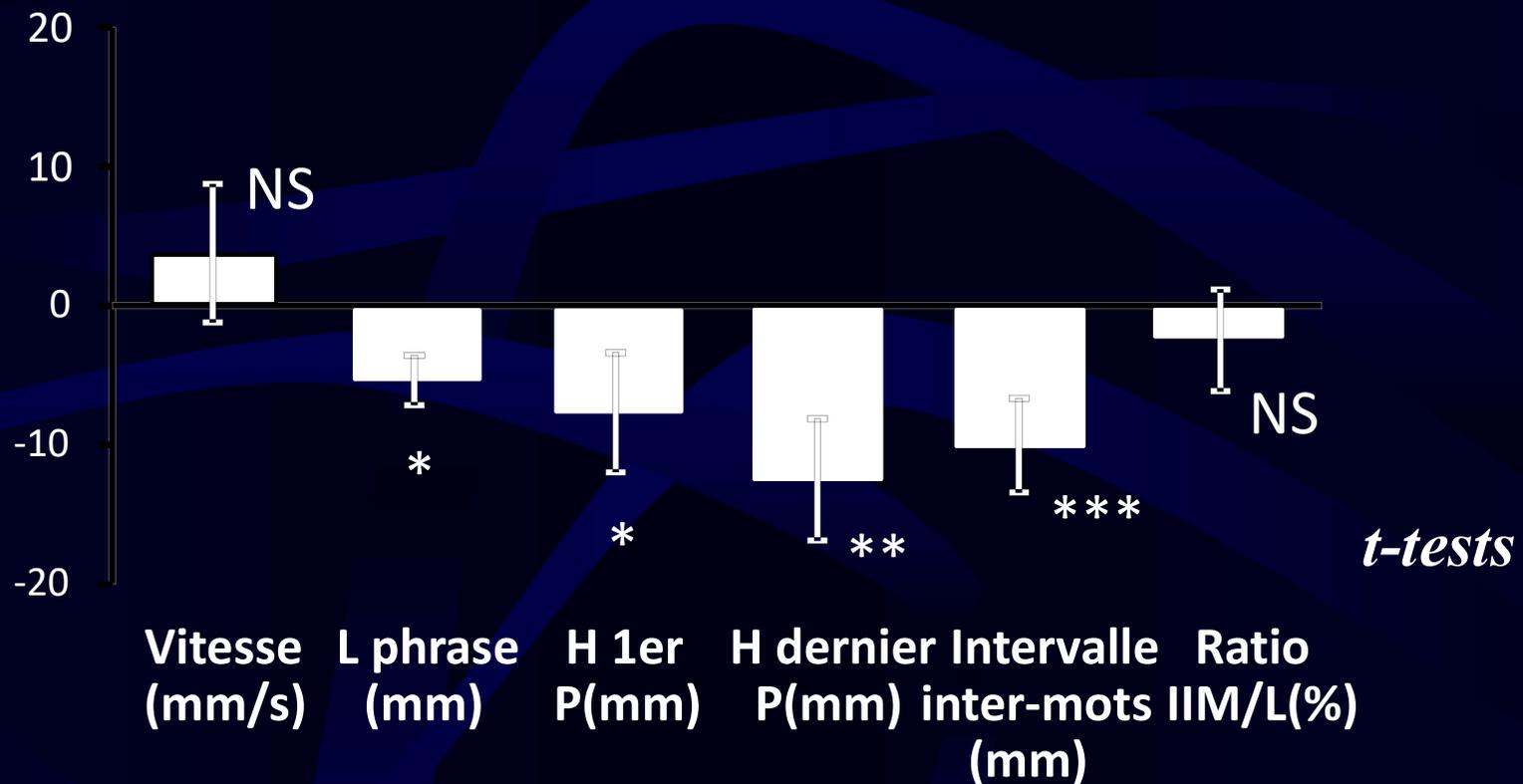
Comparaison Phrase 1 – Phrase 3

Sujets sains

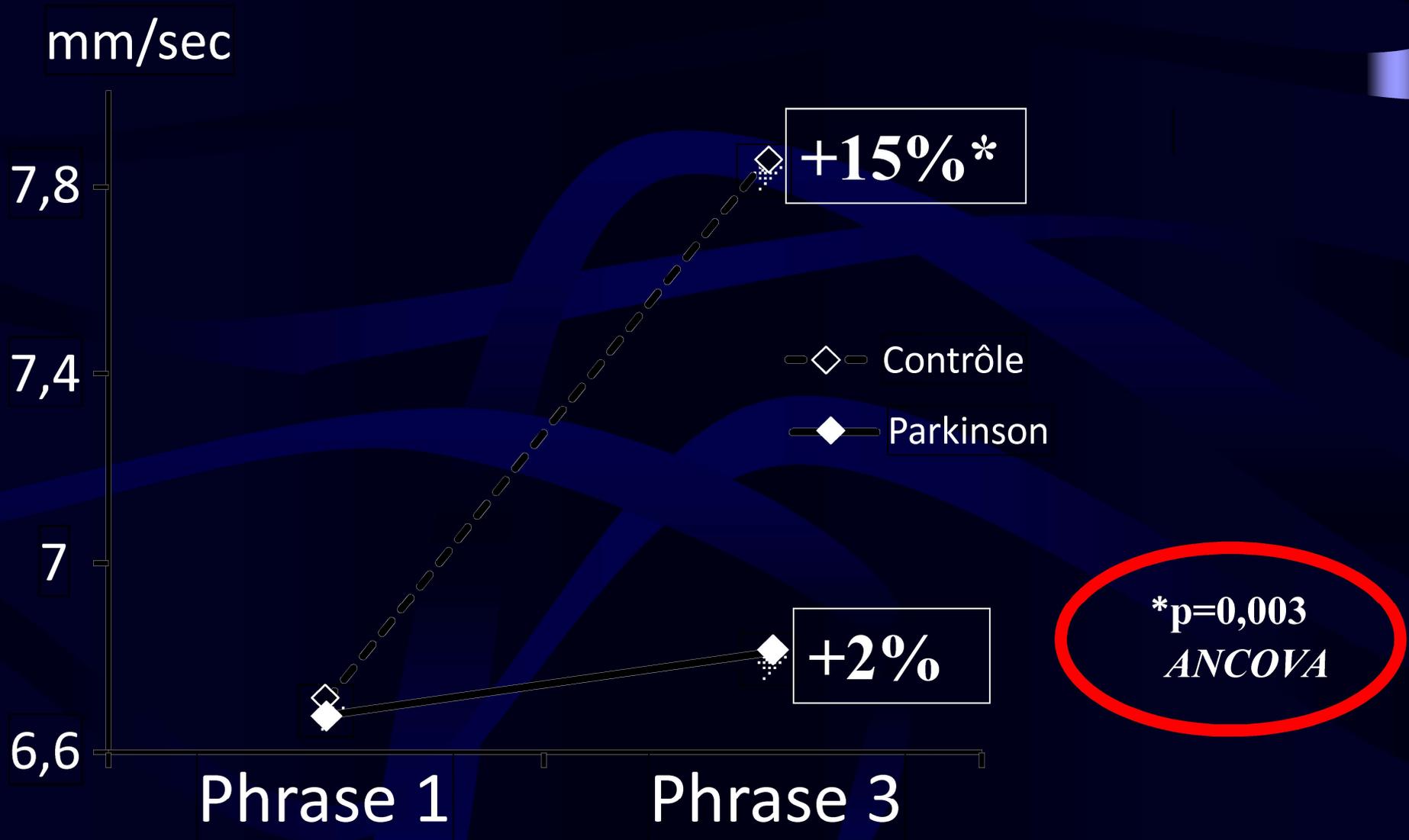


Comparaison Phrase 1 – Phrase 3

Parkinson

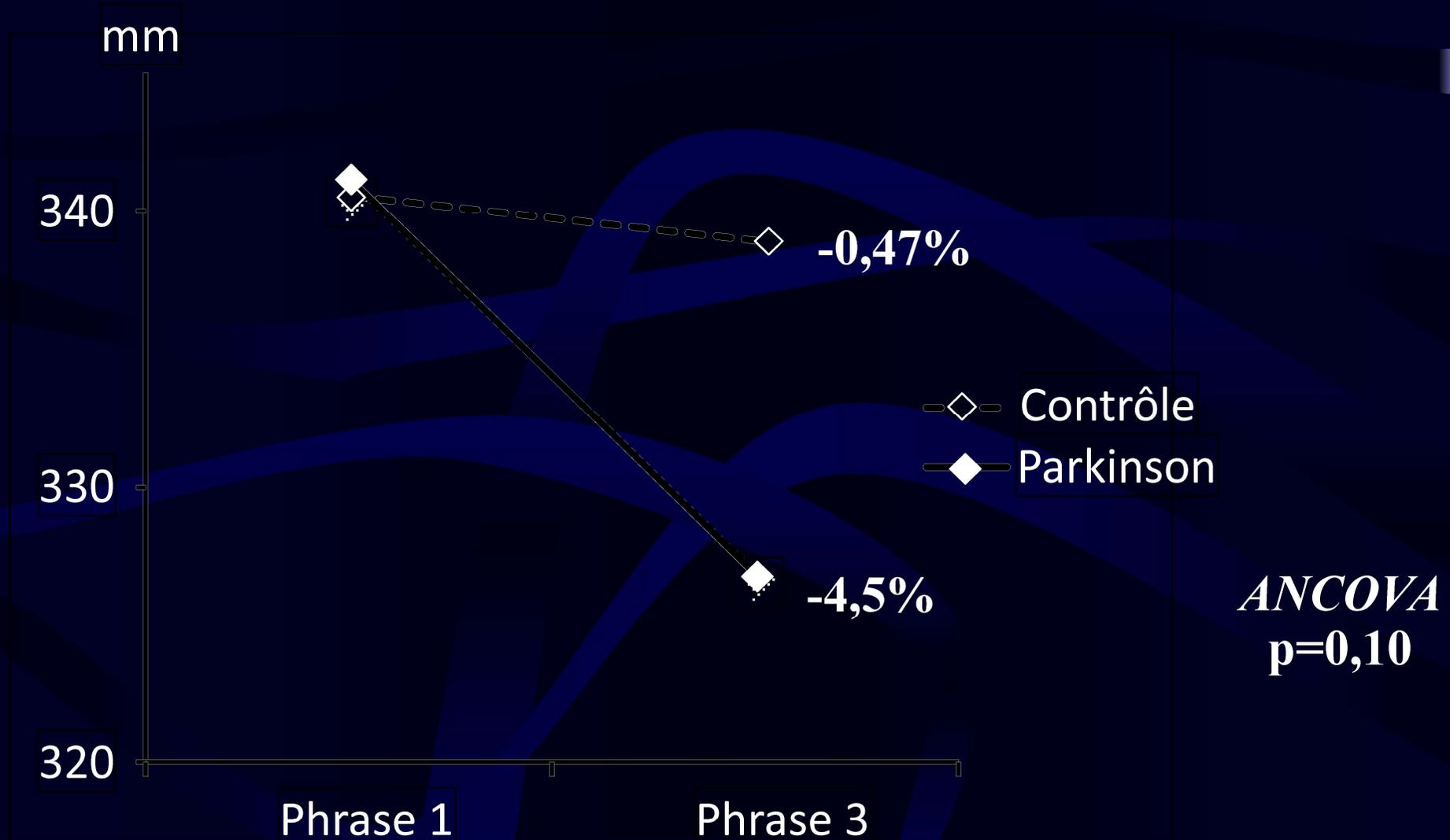


Vitesse d'écriture



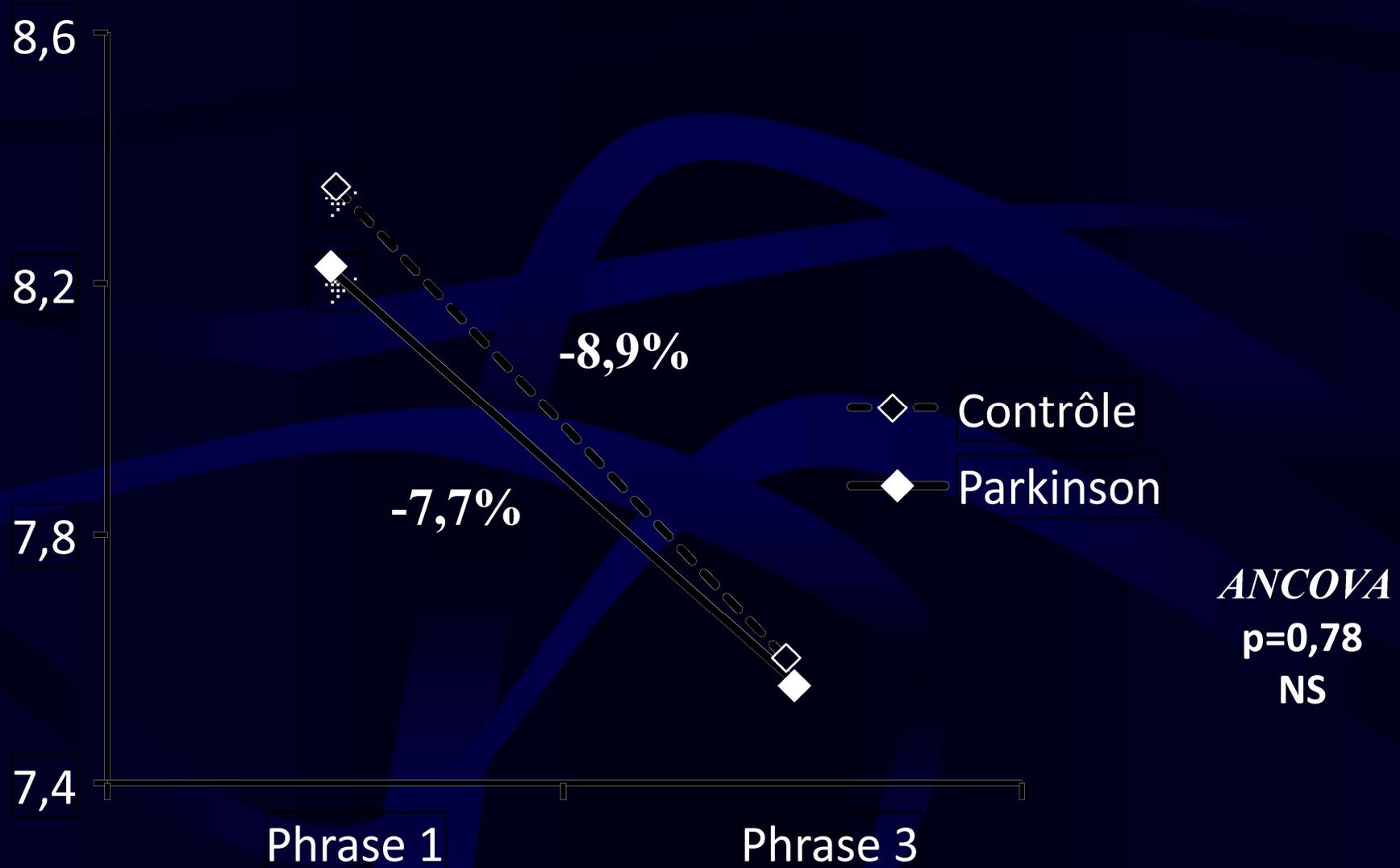
Tchaikovsky et al, ESPRM, 2016

Longueur de la phrase



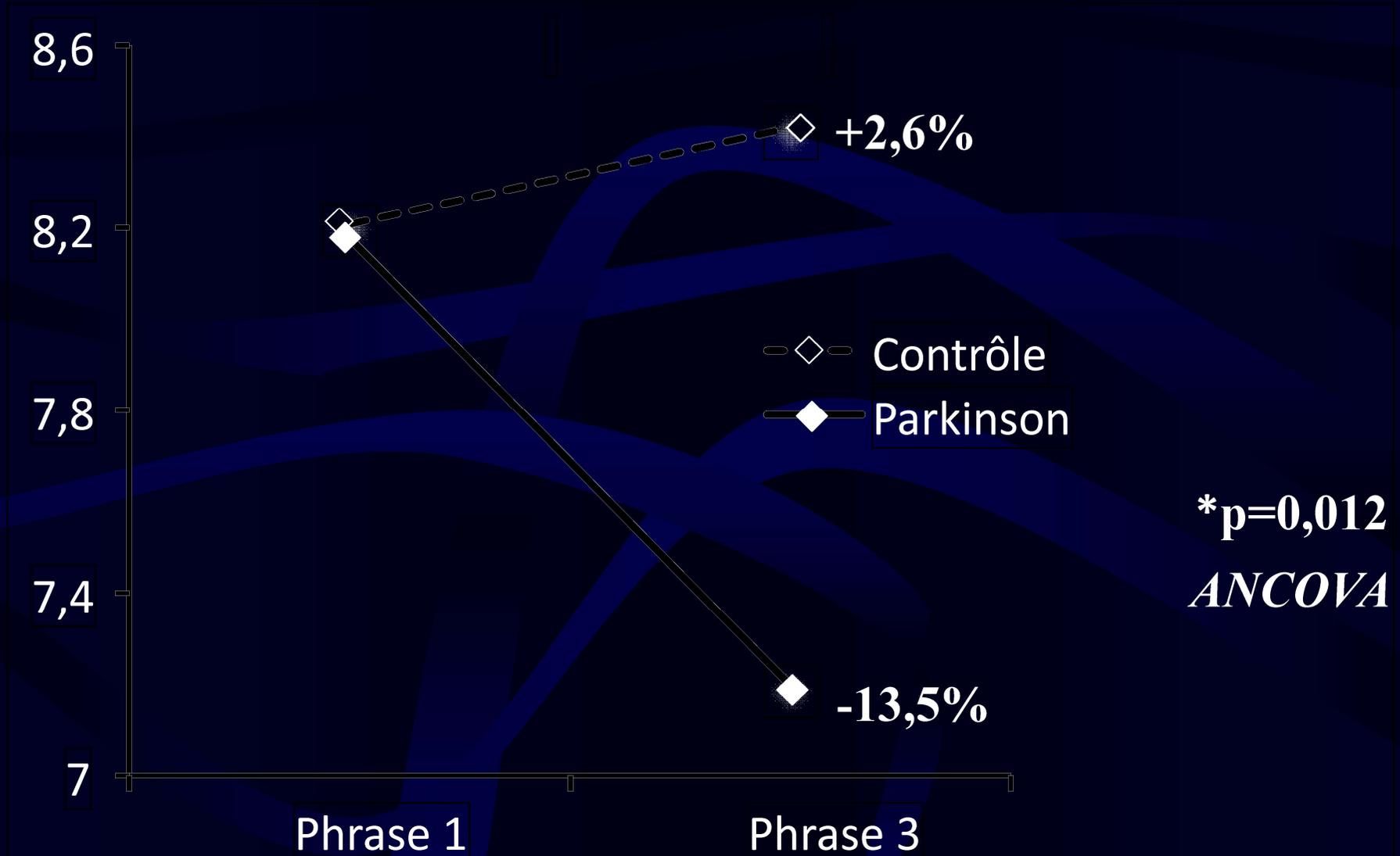
Tchaikovsky et al, ESPRM, 2016

Hauteur du 1^{er} P (mm)



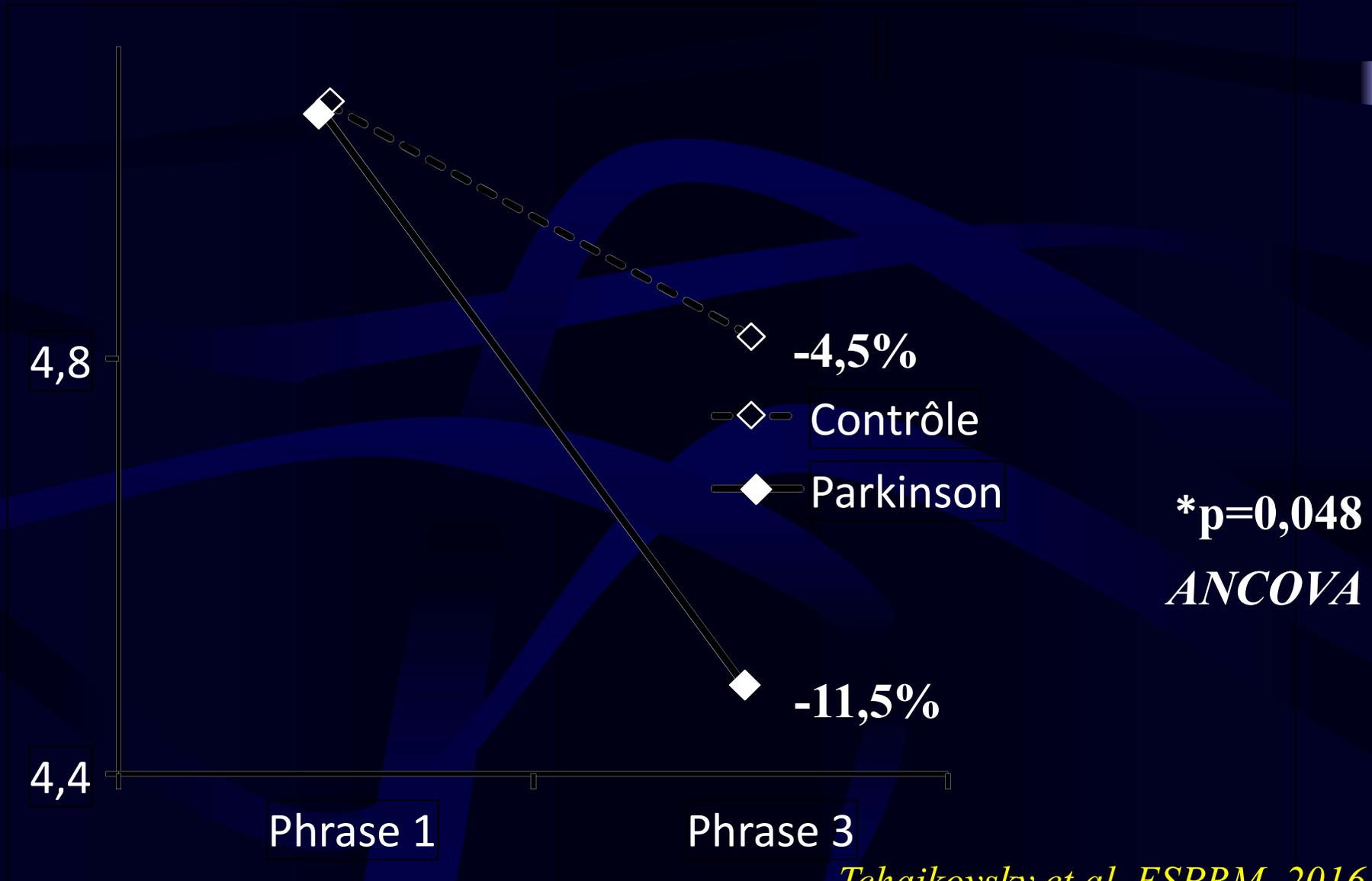
Tchaikovsky et al, ESPRM, 2016

Hauteur du dernier P (mm)



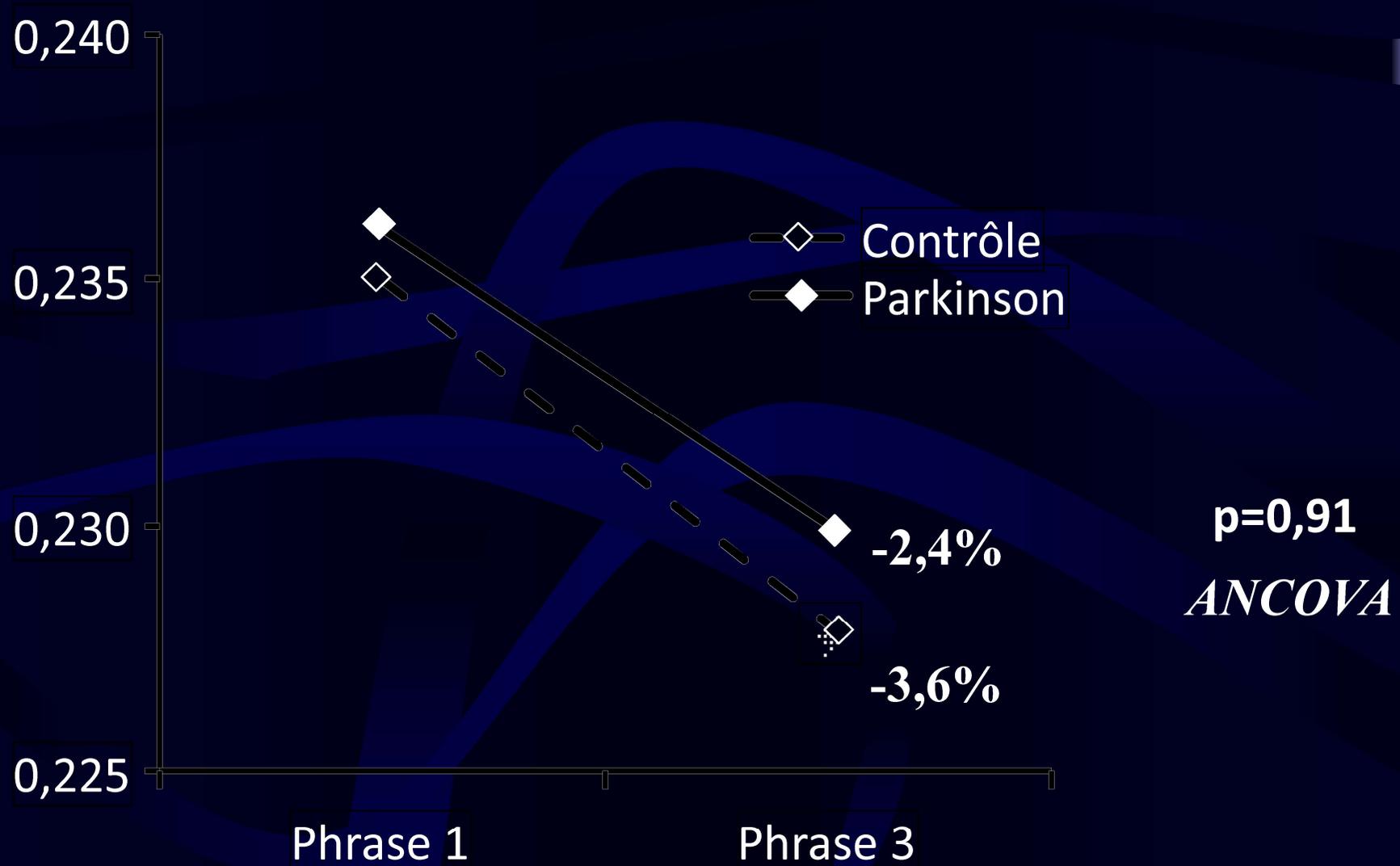
Tchaikovsky et al, ESPRM, 2016

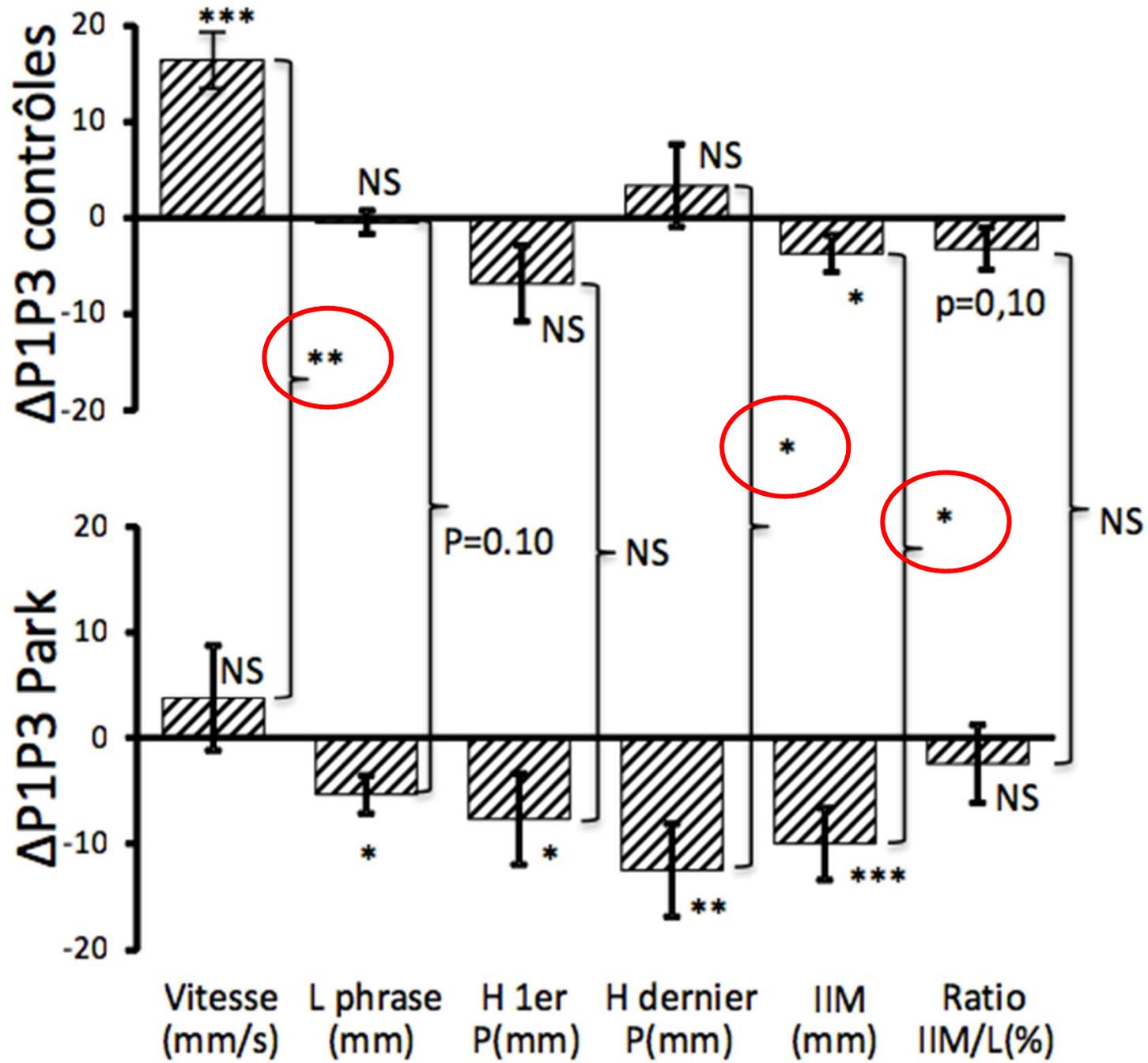
Intervalle moyen inter-mots (mm)



Tchaikovsky et al, ESPRM, 2016

Ratio intervalle inter-mots cumulé/longueur totale de la phrase





Conclusion

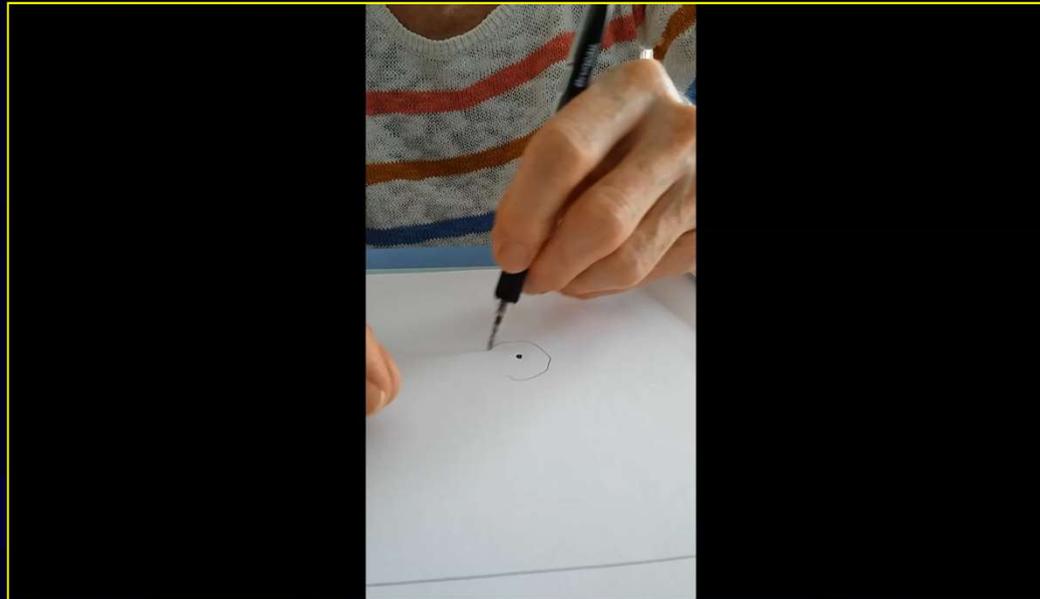
- Entre la 1^{ère} et 3^{ème} phrase, le patient parkinsonien, comparé au sujet sain :
 - Ne peut pas augmenter sa vitesse d'écriture
 - Diminue la hauteur du dernier P
 - Diminue l'intervalle inter-mots

Perspectives :

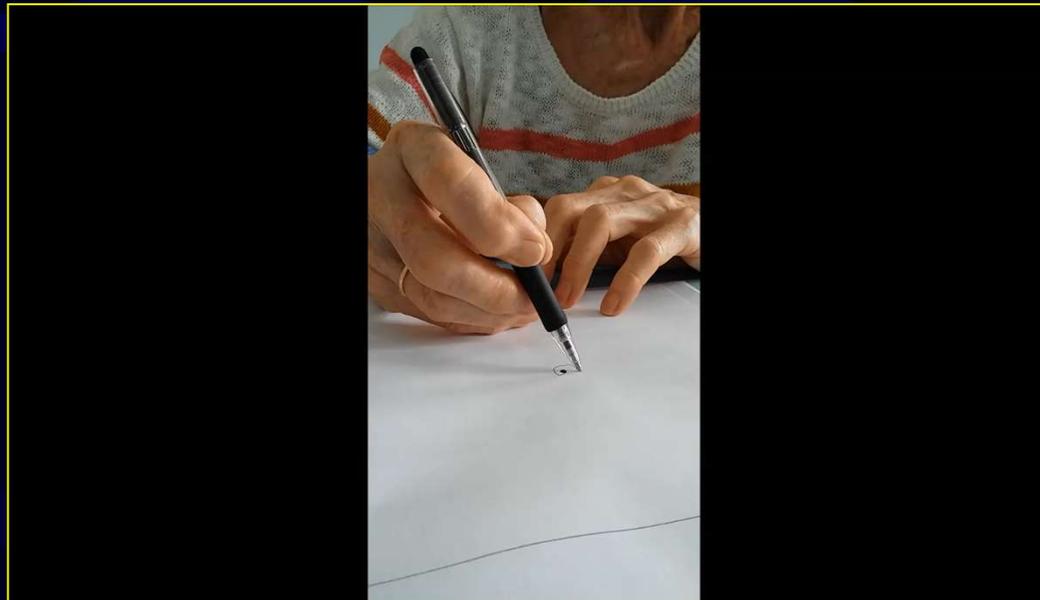
- Explorer les corrélations entre ces marqueurs potentiels de parkinsonisme et le délai depuis le diagnostic
- Etude prospective les suivant le long de l'évolution du Parkinson dans une cohorte de patients
- Comparaison avec d'autres populations neurologiques (TE, chorée, parésie, ataxies, apraxies)
- Etudier leur évolution entre OFF et ON lévodopa

UL2 - Spirals – 20 cm side

**Less
affected**



**More
affected**



*Calvalido A ...
Gracies JM.
Effects of an
intensive physical
therapy program
on spiralography
in Parkinson's
disease. Ann Phys
Rehabil Med
2014;57(S1):e362*

Parkinson's disease

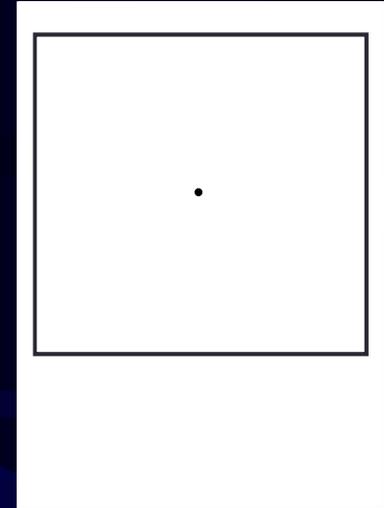
- Abnormalities of motor control:
 - Imbalance in muscle activity (agonist/antagonist)
- Deficit in attentional set shifting → difficulty in performing two different or multiple tasks
- Diagnosis :
 - Subjectivity and experience
 - Low specificity of classical clinical markers
 - Need for quantitative tests, easy to use at the clinic

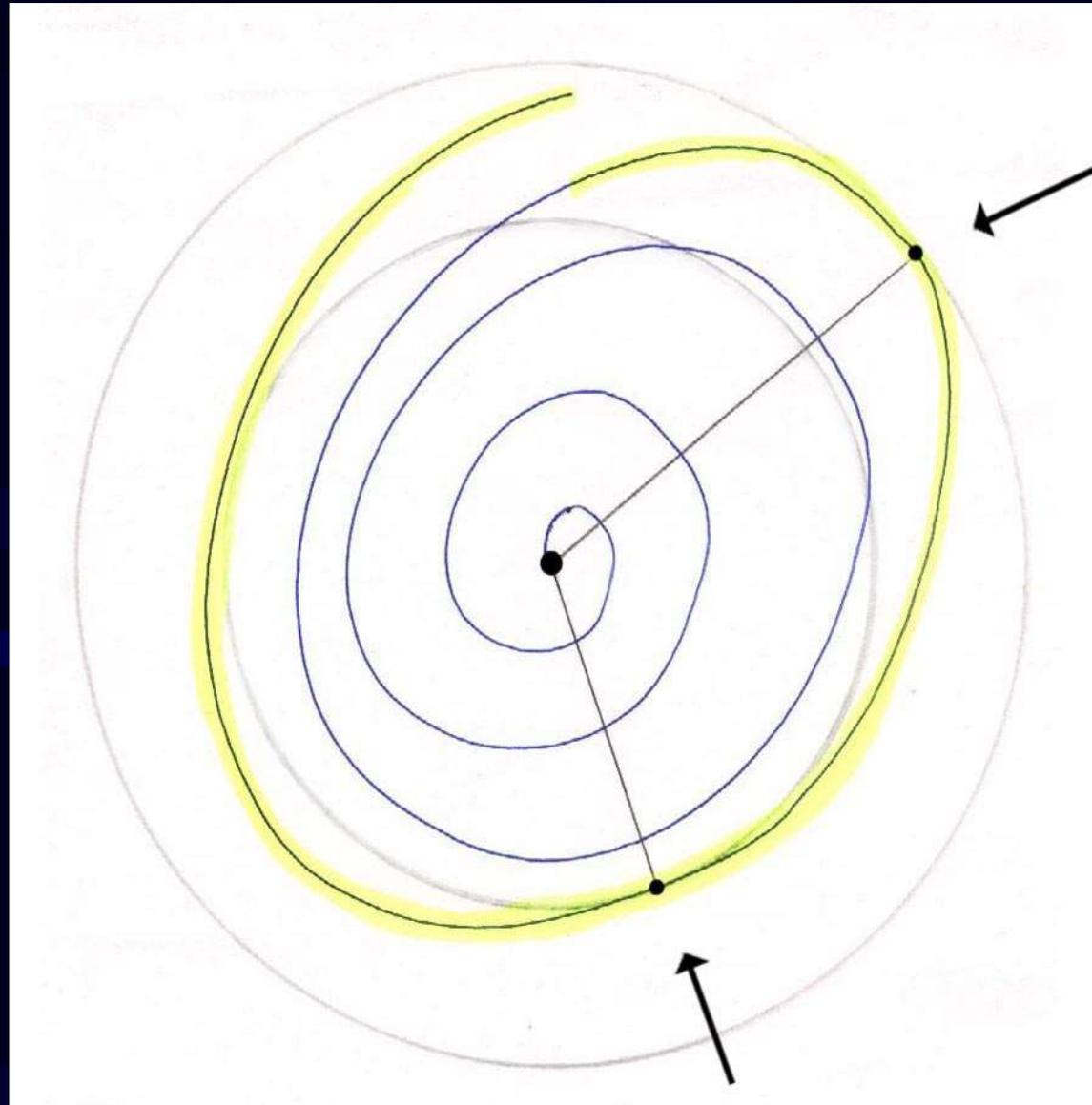
Spiralography

- Classic component of clinic examination
- Unusual and complex motor task
 - draw circle repeatedly
 - increase its size
- Sensitive method to detect abnormalities of motor control
 - spiral measures (size and symmetry)
 - set shifting difficulty

Procedures

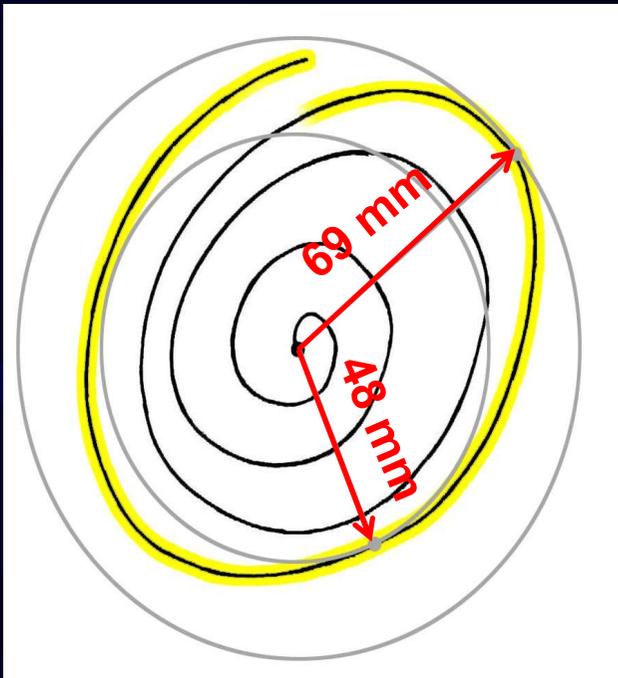
- 20 x 20 cm square
- Start : dot located at the center
- Standardized instruction: « draw nice, big and round spiral from the central dot »
- Before drug intake (OFF treatment)
- Dominant hand first (convenience)





Chen et Gracies, Mov Dis 2005; Calvalido et al, Ann Phys Rehabil Med 2014;57S:e362

Measurements of spiral symmetry and size



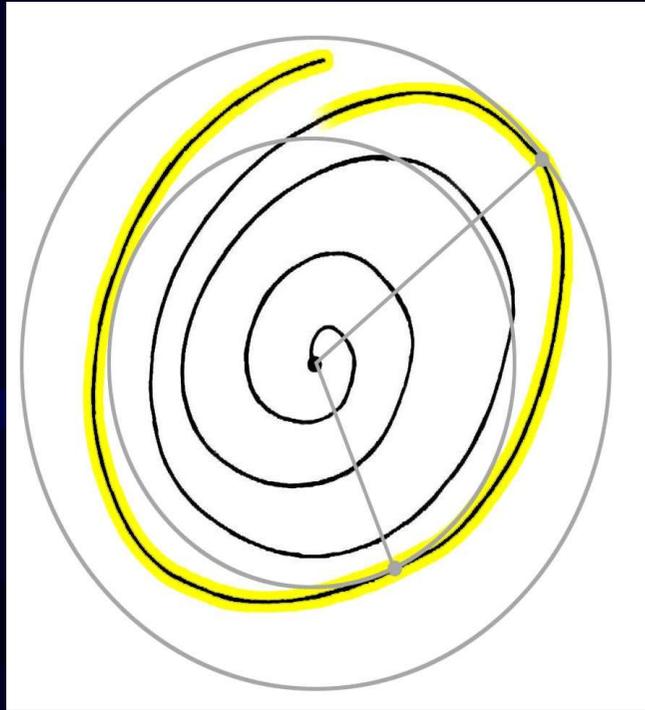
Coefficient of symmetry (CS) :

Lowest Rate of Radius Increase (LRRI)/ Highest Rate of Radius Increase (HRRI)

$$= 12/17,25$$

$$= 0,69$$

Measurements of spiral symmetry and size



Size Symmetry Index (SSI):

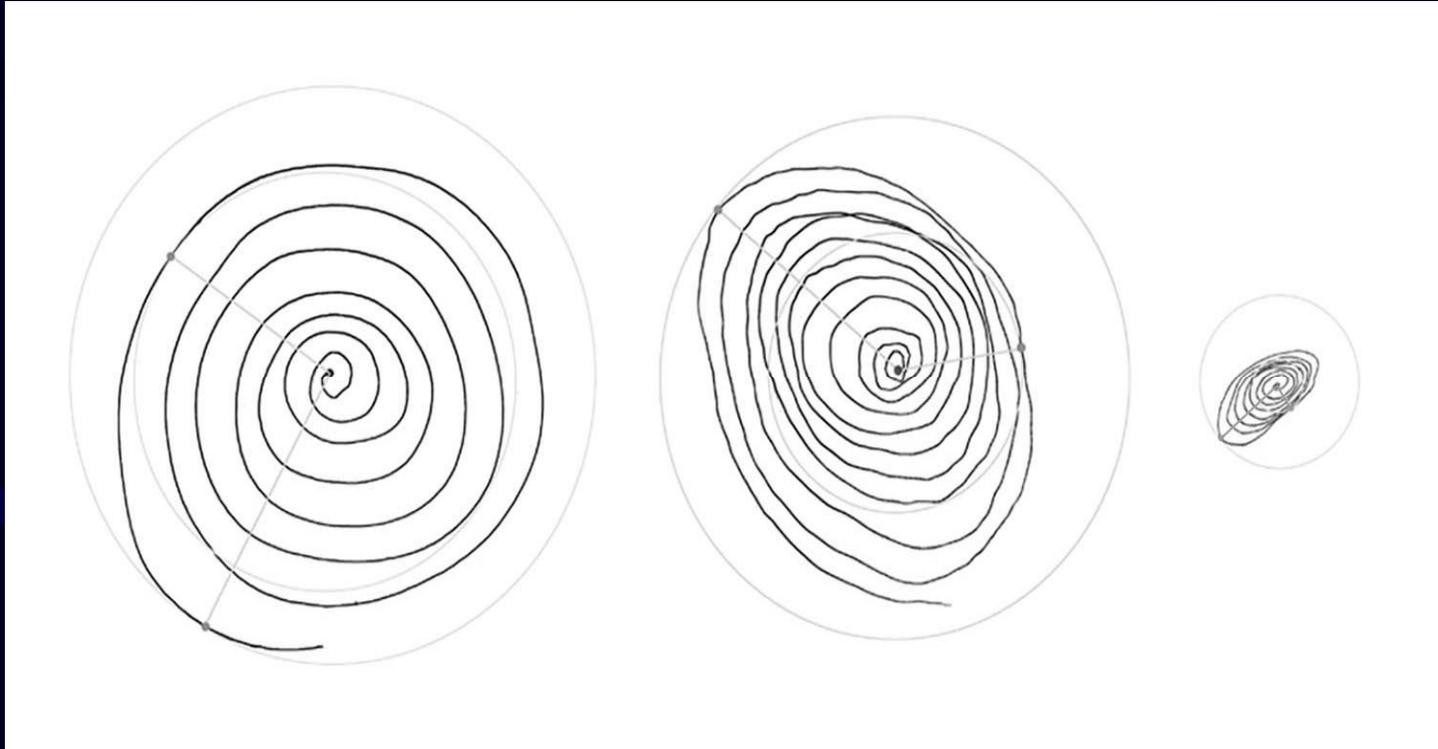
**Coefficient of symmetry (CS) x
Lowest Rate of Radius Increase
(LRRI)**

$$= 12 \times 0,90$$

$$= 8,28$$

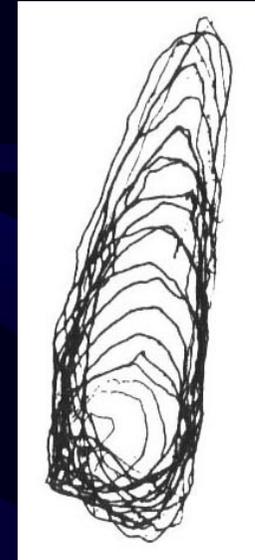
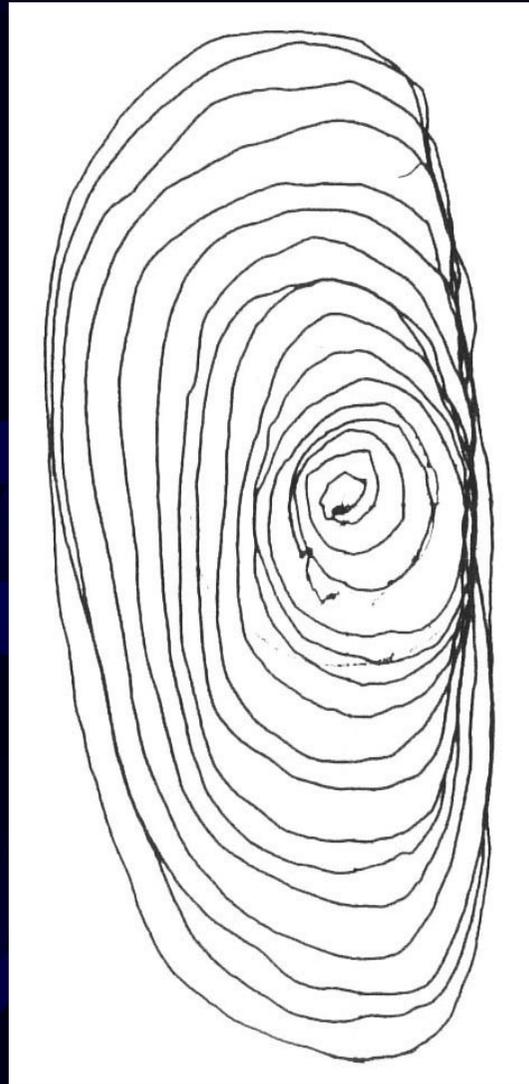
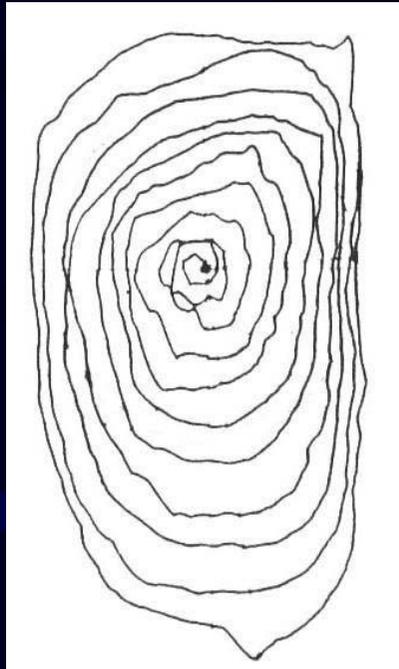
- ✓ **Marker of asymmetry**
- ✓ **Marker of hypometria**

Examples



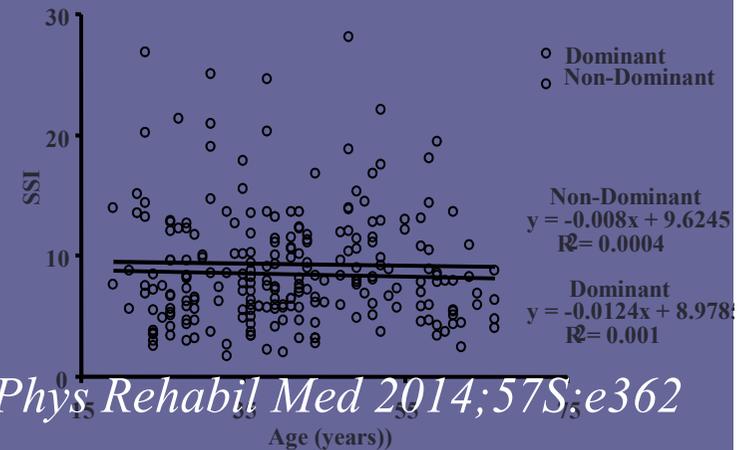
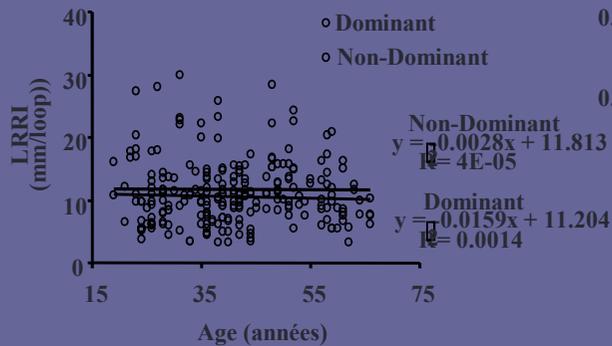
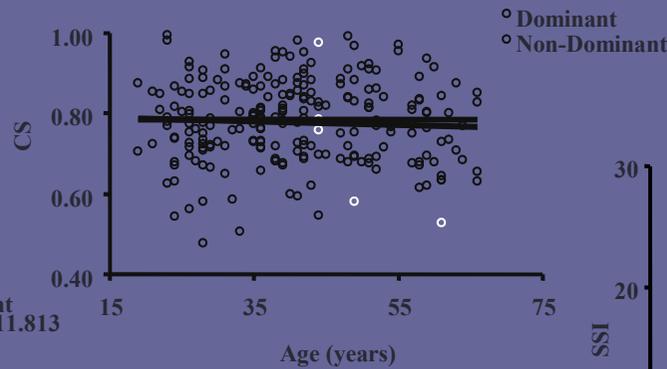
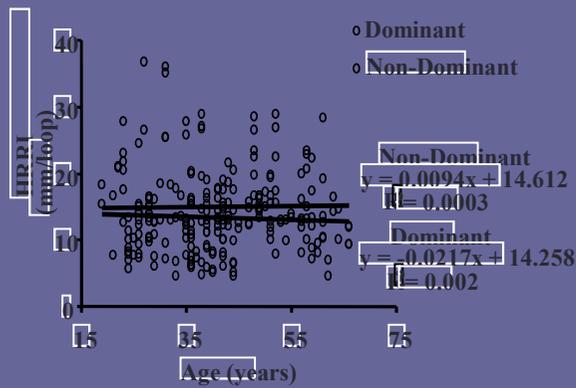
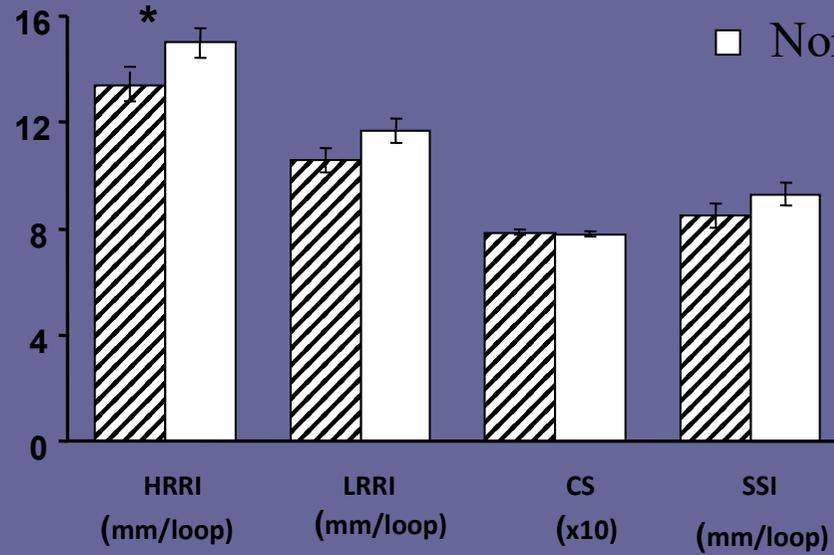
Chen et Gracies, Mov Dis 2005; Calvalido et al, Ann Phys Rehabil Med 2014;57S:e362

Exemple individuel



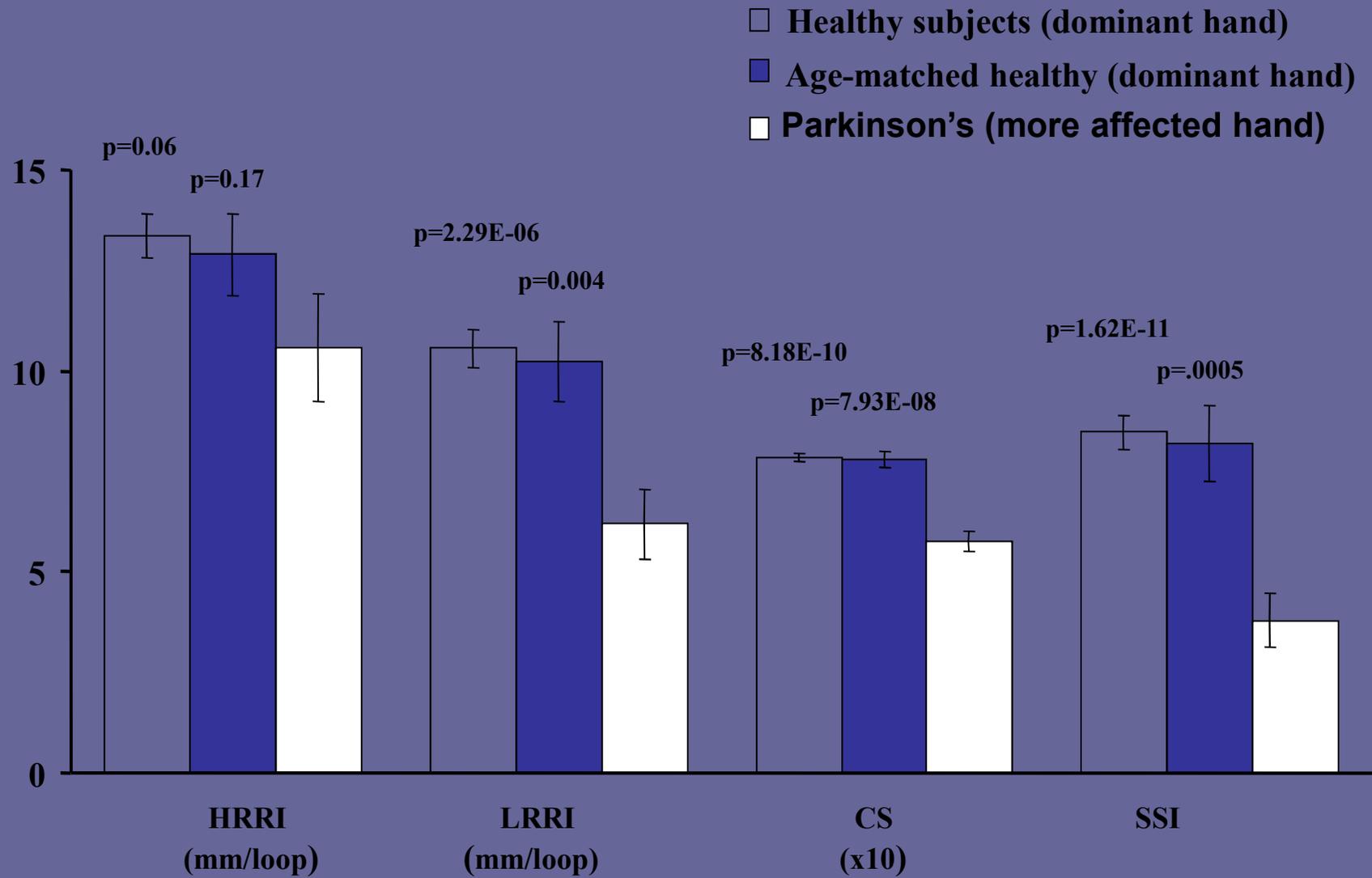
In healthy subjects...

Dominant
 Non-Dominant



J. Chen, J-M Gracies, 2005

Calvalido et al, Ann Phys Rehabil Med 2014;57S:e362



Asymot Study

N. Bayle, T. Santiago, S. Joudoux, J-M Gracies

Asymmetric Motor Strengthening

↑ agonist activity of « body
openers », towards extension,
supination, abduction and
external rotation
(weaker than antagonist activity
of flexion, pronation, adduction
et internal rotation)

Rebalancing forces around joints

Means :

- Training of agonists
- Stretching of antagonists

« Global » program

= traditional rehabilitation

Means :

- Passive and active joint mobilization
- Gait and balance training
- Proprioceptive training
- Cardiorespiratory training
- Relaxation

Calvalido et al, Ann Phys Rehabil Med 2014;57S:e362

Methods

- **Inclusion :**
 - Parkinson's disease, Hoehn & Yahr stage 2-3, OFF medication, age \geq 18 years old
- 34 patients randomized in 2 groups :

« Asymmetrical » group

« Global » group

- **Physical therapy :**
 - ❖ 1 hour
 - ❖ 3 times/week
 - ❖ 8 weeks
 - ❖ Home+++

- **Evaluation D1, D60 and D150**

Calvado et al, Ann Phys Rehabil Med 2014;57S:e362

Methods

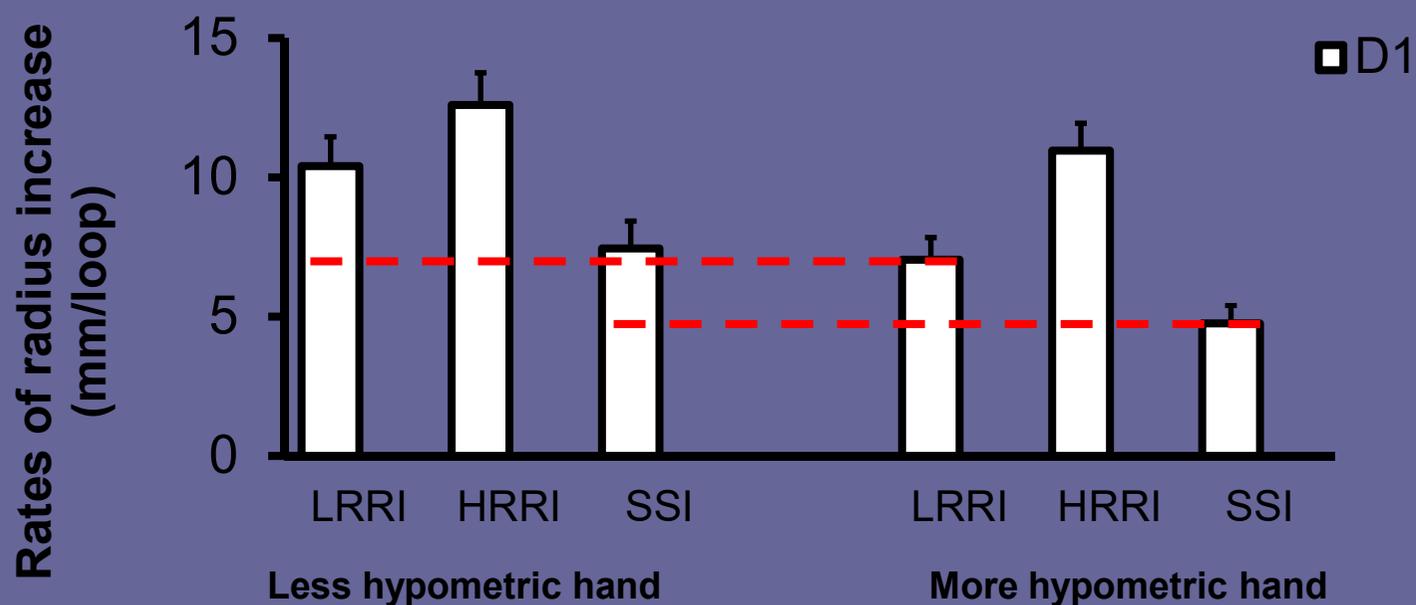
Evaluation :

- OFF medication (*without treatment 24 hours*)
 - ◆ Clinical exam by physician investigator
 - ❖ UPDRS I, II et III
 - ❖ Hand Tapper
 - ❖ *Mount Sinai Parkinsonism Impairment Rating*
 - ❖ *Global Mobility Task*
 - ❖ Handwriting tests and spiralography
 - ◆ Biomechanical laboratory measurements
 - ◆ Self questionnaire: *Geriatric Depression Scale*, PDQ 39

Results

Spiral measurements

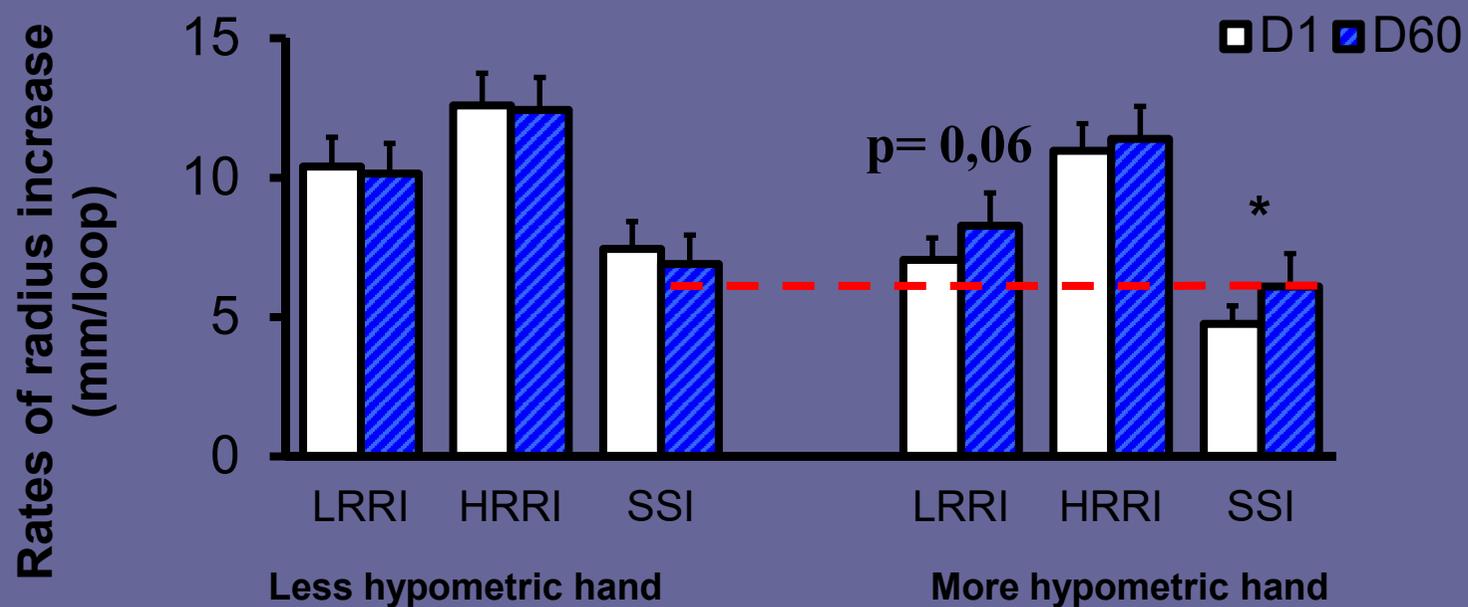
(N=34)



Results

Spiral measurements

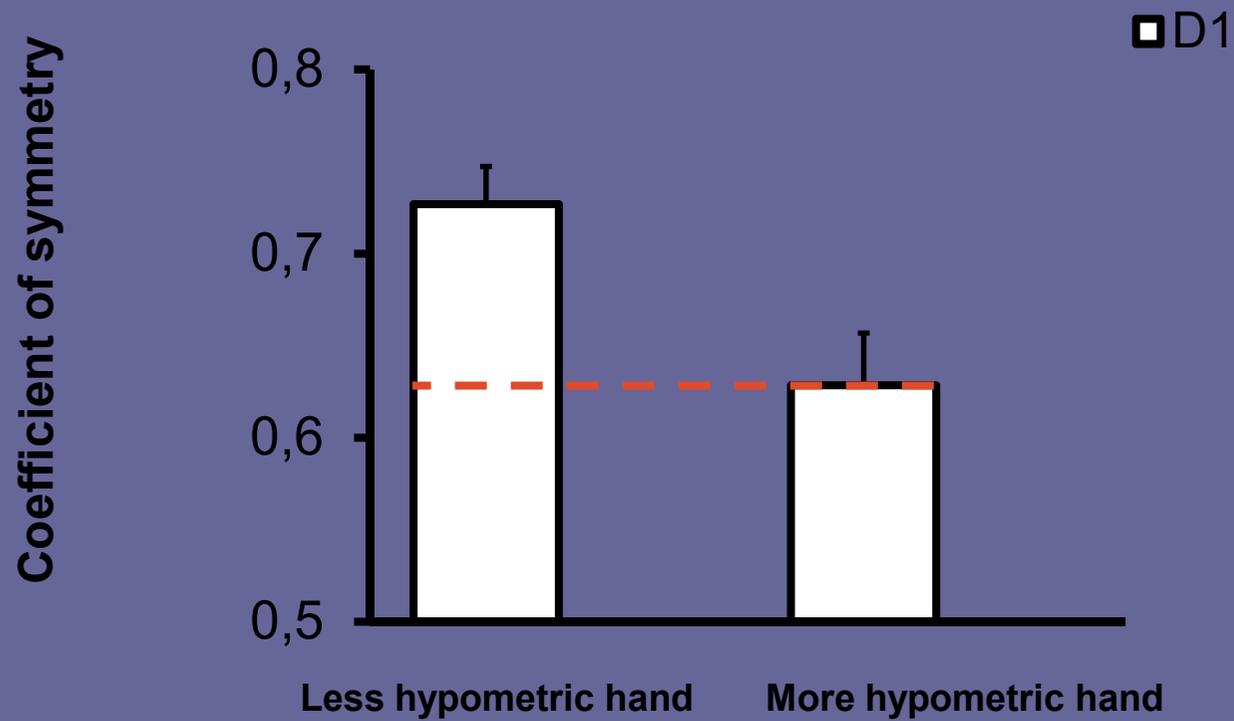
(N=34)



Results

Coefficient of symmetry

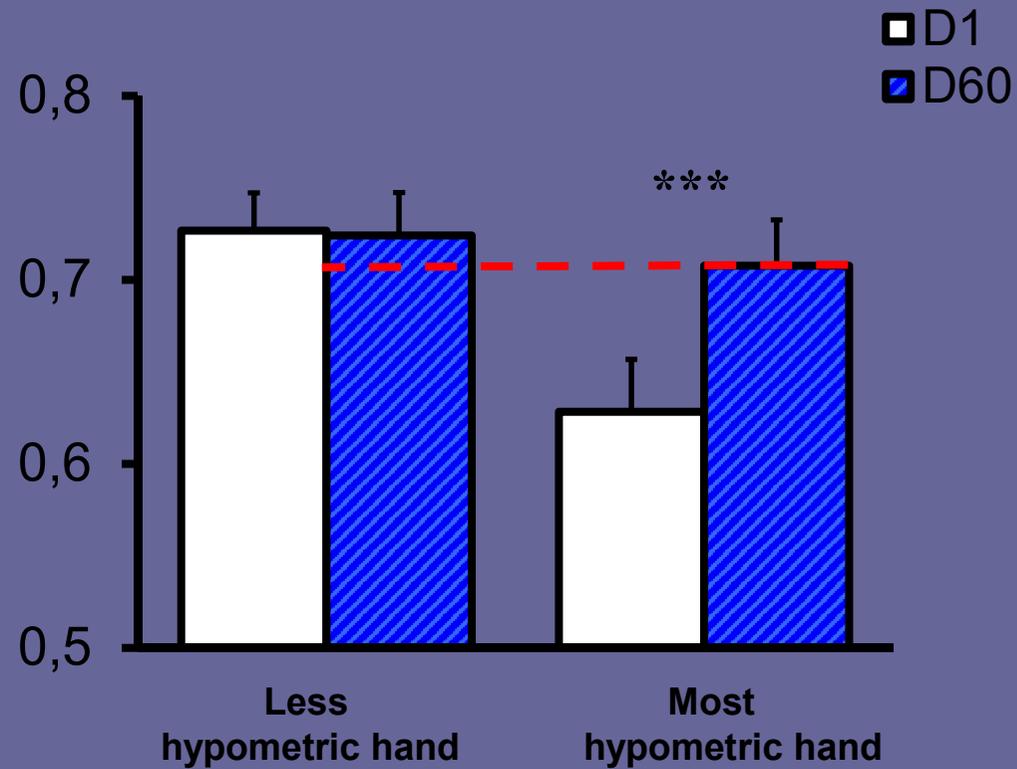
(N=34)



Results

Coefficient of symmetry

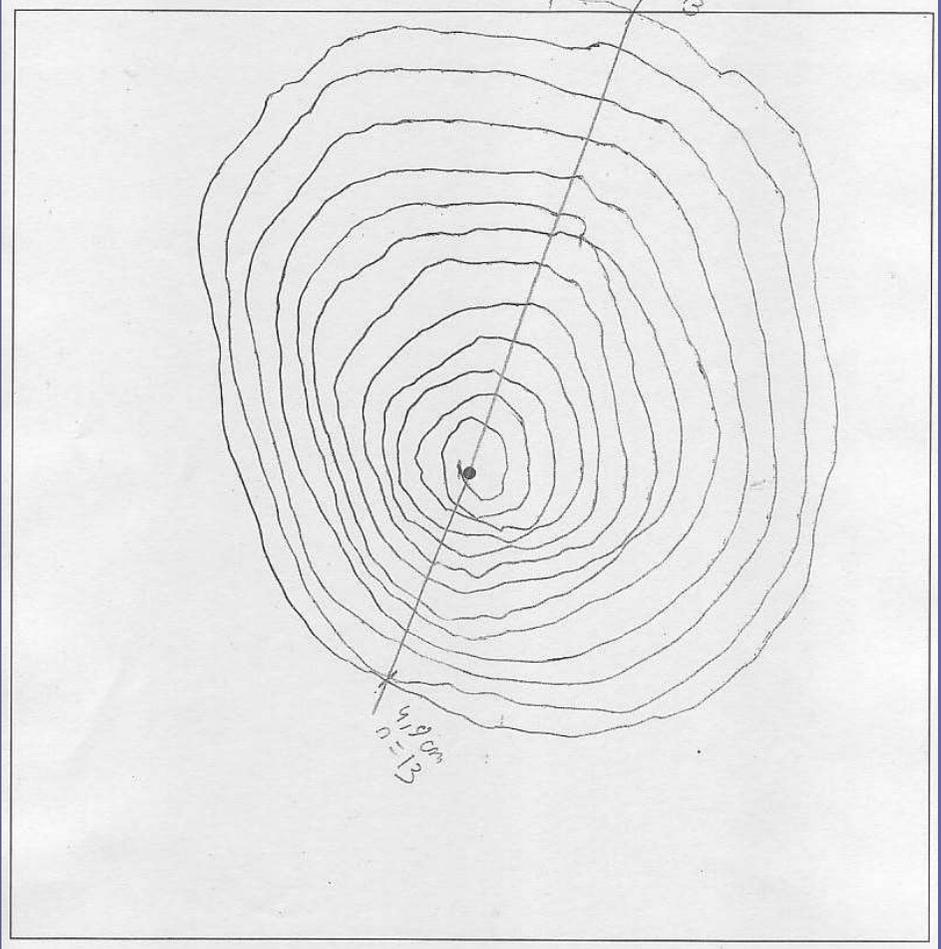
(N=34)



Visite d'inclusion J1
ASYMOT

Nom	Prénom	N°	Date J1 :
		1114	12/10/2011
			jj mm aa

Feuille 2 : Spiralographie _ main gauche

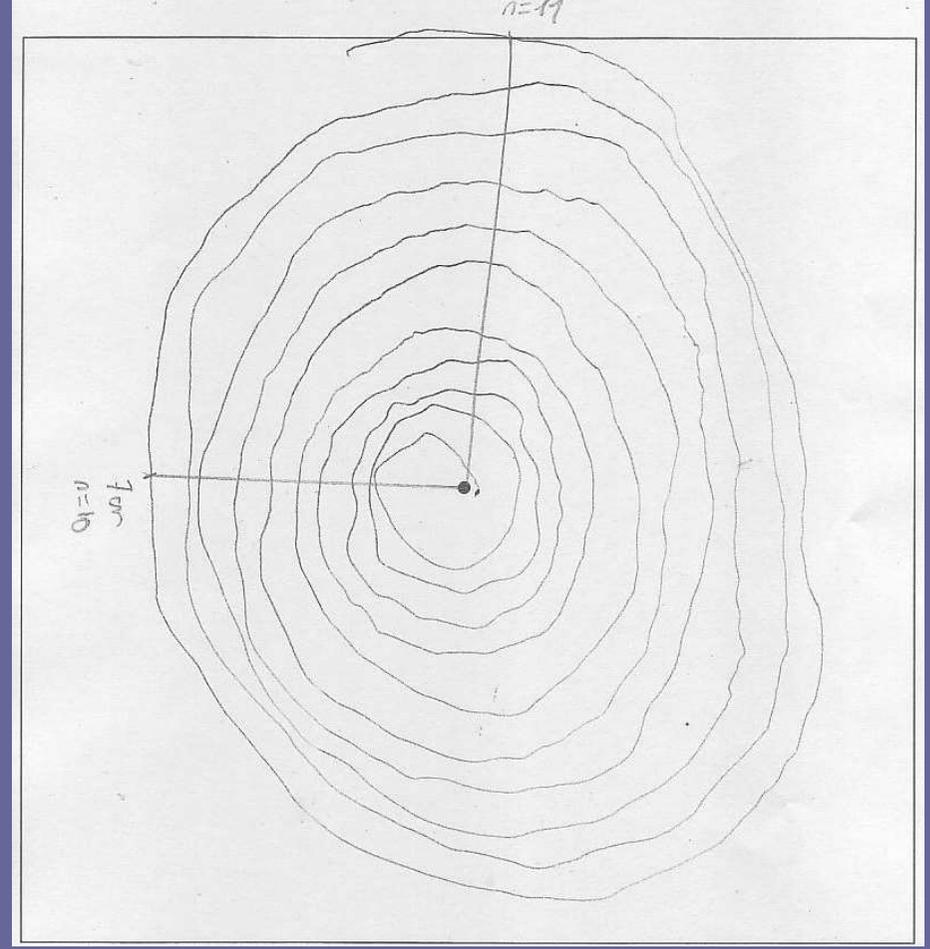


LRRI = 3,7
HRRI = 9
CS = 0,41
SSI = 1,51

Visite J60
ASYMOT

Nom	Prénom	N°	Date J60 :
		1114	12/10/2011
			ii mm aa

Feuille 2 : Spiralographie _ main gauche



LRRI = 7
HRRI = 9
CS = 0,77
SSI = 5,44

Conclusion

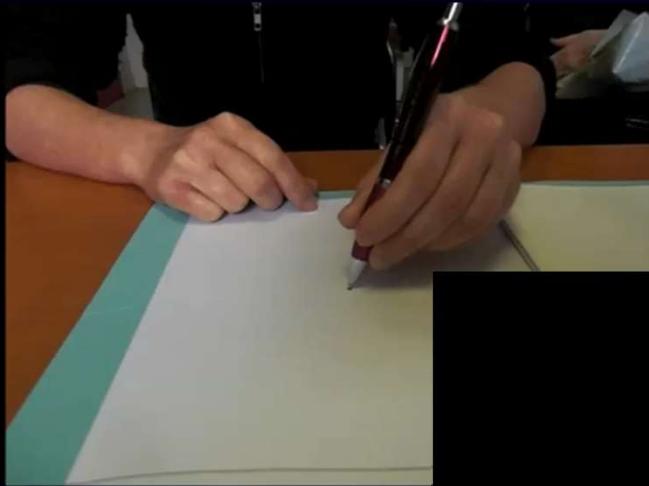
8 weeks of intensive physical therapy:

- **Spiral size**
- **Spiral symmetry**

Close to contralateral values

→ Enhanced dopaminergic input in the more affected nigrostriatal pathways ?

Evolution spirales 5 ans d'AMS



03 fév 2011



04 mai 2015



08 nov 2016

Bradykinésies

**Toutes les affections neurologiques
sont bradykinésiantes**

*Bayle N, Fried SJ, Kappos EA, Hutin E, Fung K, Weisz DJ, Gracies JM.
Movement Smoothness Differentiates Voluntary from Parkinsonian
Bradykinesia. J Addict Res Ther 2016;7:264*

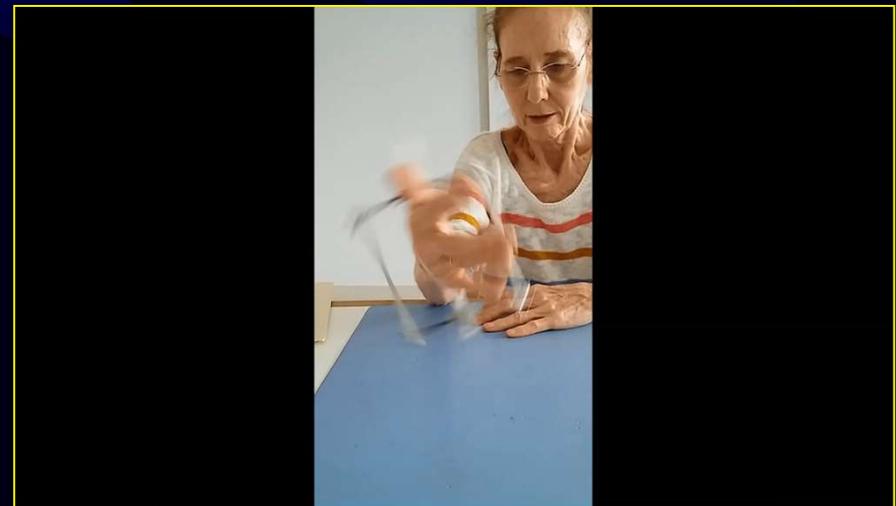
*Paparella G, Fasano A, Hallett M, Berardelli A, Bologna M. Emerging
concepts on bradykinesia in non-parkinsonian conditions. Eur J Neurol. 2021
Jul;28(7):2403-2422*

UL3 Large/Small movements

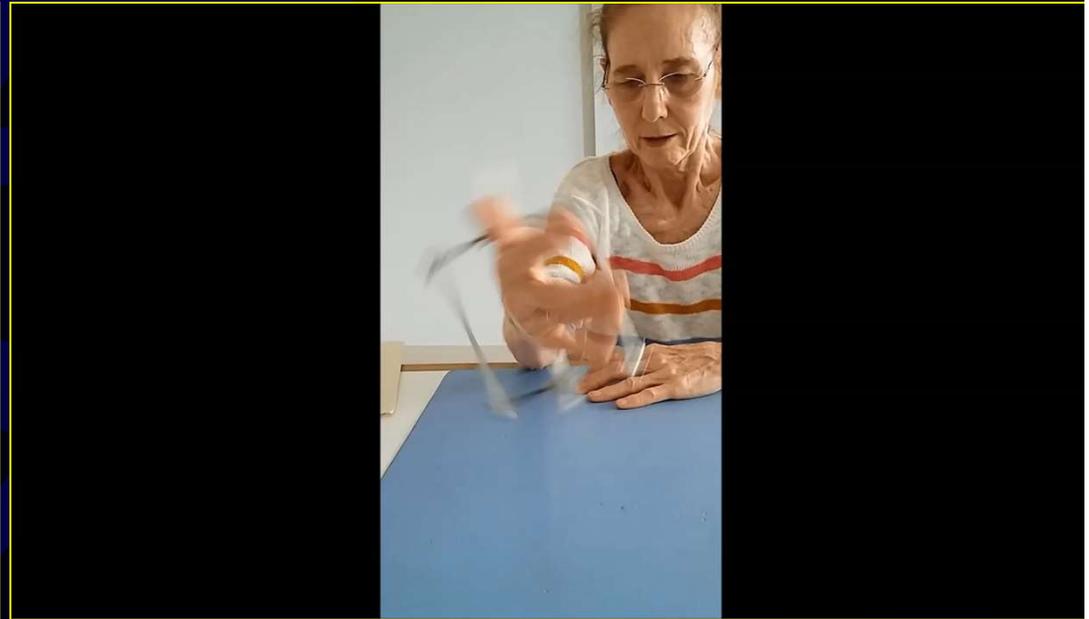
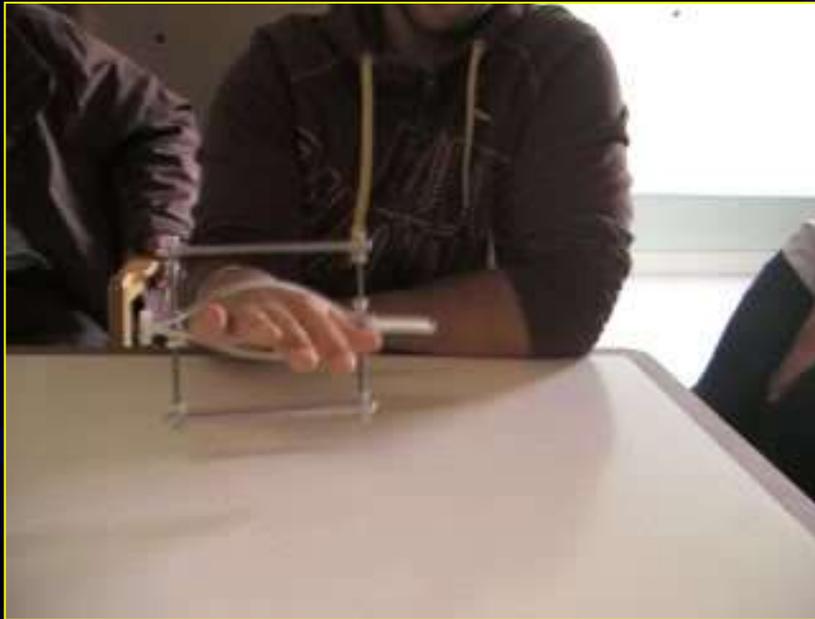
Less affected



More affected



PD vs cerebellism



UL3 Large/Small movements

Less affected

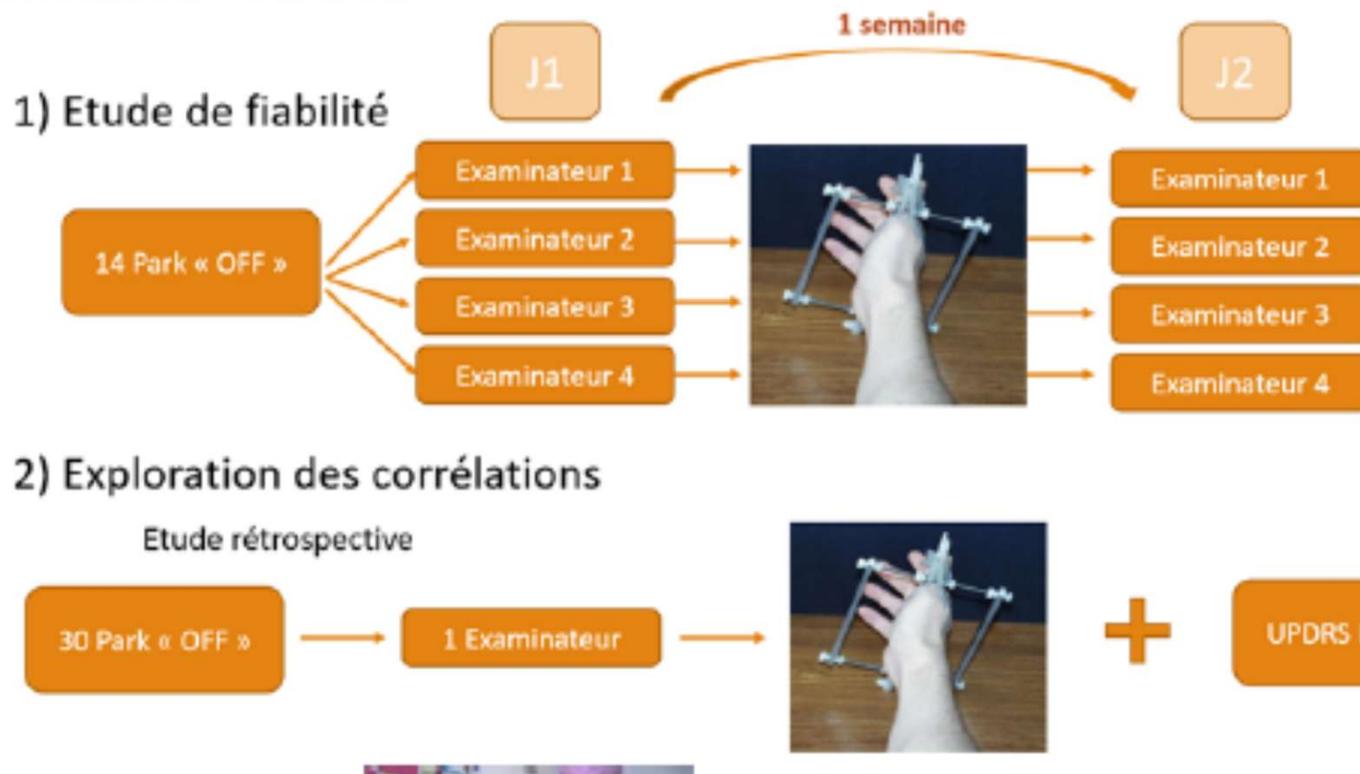


More affected



Matériel et méthode

L'évaluateur compte le nombre maximal de mouvements de pronosupination de 180° effectués par le patient sur 15 secondes à l'aide du **pronosupinatomètre** et obtient donc une **fréquence max de grands mouvements (FGM)**.



Radot C et al, Ann Phys Rehabil Med 2016

Validité FGM vs UPDRS III

a) Fiabilité intra-évaluateur

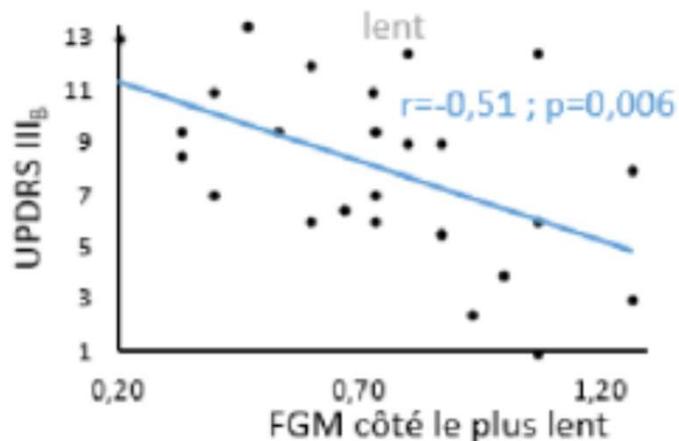
	ICC	IC95%	
		BI	BS
PM	0,80	0,29	0,94
GM	0,91	0,72	0,97
Moy	0,86	0,51	0,96

b) Fiabilité inter-évaluateur

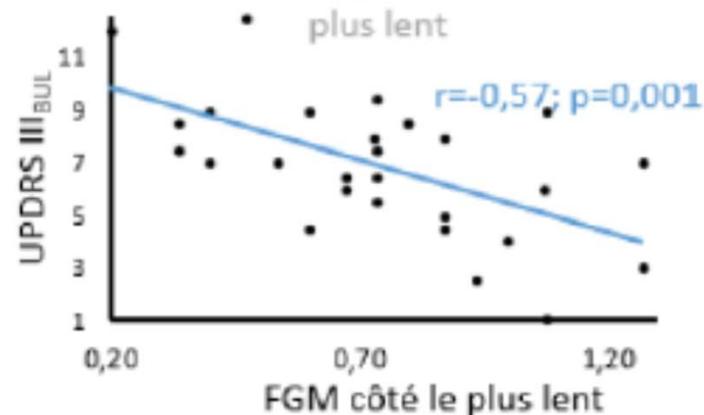
	J1			J2		
	ICC	BI	BS	ICC	BI	BS
PM	0,86	0,73	0,96	0,93	0,84	0,98
GM	0,96	0,91	0,99	0,96	0,92	0,98
Moy	0,91	0,82	0,97	0,95	0,88	0,98

Coefficients de corrélation intra-classe (ICC) des petits mouvements (PM) et grands mouvements (GM) de pronosupination ; et leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%) (Borne inférieure BI et supérieure BS).
a) étude de fiabilité intra-évaluateur ; b) fiabilité inter-évaluateur, à J1 et J2 (une semaine plus tard).

c) UPDRSIII_B et FGM côté le plus lent



d) UPDRS III_{BUL} et FGM côté le plus lent



Corrélations entre le score de fréquence des grands mouvements (FGM) du côté le plus lent et c) la somme UPDRSIII_B des sous-scores de bradykinésie (tape des mains, tape des doigts, pronosupination, flexions de hanche) ou d) la somme UPDRSIII_{BUL} des 3 premières tâches de bradykinésie du membre supérieur.

Radot C et al, Ann Phys Rehabil Med 2016

UL4 - FTT – audible taps

Less
affected



More
affected



Examen clinique quantifié du parkinsonisme

Rapidité au test des tapes des doigts : fortement associé à sévérité du parkinsonisme

Mitsi G, et al. Biometric Digital Health Technology for Measuring Motor Function in Parkinson's Disease: Results from a Feasibility and Patient Satisfaction Study. Front Neurol. 2017;8:273

AT20 : Déambulation



Confortable



Rapide



Grands pas



Double tâche cognitive

Bayle N, Patel AS, Crisan D, Guo LJ, Hutin E, Weisz DJ, Moore ST, Gracies JM. Contribution of Step Length to Increase Walking and Turning Speed as a Marker of Parkinson's Disease Progression. PLoS One. 2016;11(4):e0152469

LL2-3-4

STS15

Full turn N < 6 pas

*Billy L et al.
Intra- and
inter-rater
reliability and
validity of a*



*Yekutiel MP,
Pinhasov A,
Shahar G, Sroka*



*H. A clinical trial
of the
re-education of
movement in
patients with
Parkinson's
disease. Clin
Rehabil
1991;5:207-214.*

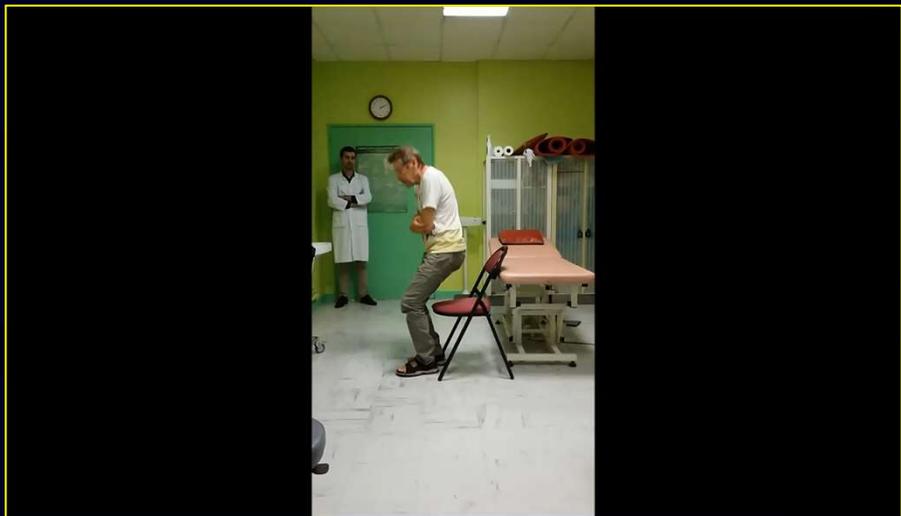
GMT
*quantifying test
of the sit-to-
stand task in
Parkinsonian
syndromes. Ann
Phys Rehabil
Med 2018;
61(S):e253*



LL2-3-4

Sit-To-Stand 15

Full turn



*Billy L et al.
Intra- and
inter-rater
reliability and
validity of a
clinical and
quantifying test
of the sit-to-
stand task in
Parkinsonian
syndromes. Ann
Phys Rehabil
Med 2018;
61(S):e253*

GMT



Validité du STS 15 dans parkinsonisme

= fréq max des assis-debout en 15 sec

N=30 MPI ou
atypiques
N= 3 cotateurs
2 tests à 1 sem
d'intervalle en OFF
Test! Compter nb
A/D complets en
15 sec

**Mean intra-rater
ICC 0.93±0.01
Mean inter-rater
ICC 0.97±0.00**

Pearson	r	p
MDS UPDRS III	-0,54	0,002
AT20Max SPE	0,81	<0,0001
AT20Max SL	0,79	<0,0001
Age	-0,18	0,34
Time since diagnosis	-0,11	0,58
Time since symptom onset	-0,20	0,30
Spearman	r	p
MDS UPDRS II	-0,58	0,0007
AT20Free SPE	0,68	<0,0001
AT20Free SL	0,63	0,0002
AT20Free CAD	0,45	0,01
AT20Max CAD	0,59	0,001
FTSTS	-0,81	<0,0001
H&Y stages	-0,49	0,006
Frequency of falls past yr	-0,40	0,03
MOCA	-0,04	0,85
PDQ 8	-0,21	0,26

Billy L, Martini A, Savard E, Cosme S, Gracies JM. Intra- and inter-rater reliability and validity of a clinical and quantifying test of the sit-to-stand task in Parkinsonian syndromes. Ann Phys Rehabil Med 2018; 61(S):e253

STS15 et 2 ans AMS non traitée

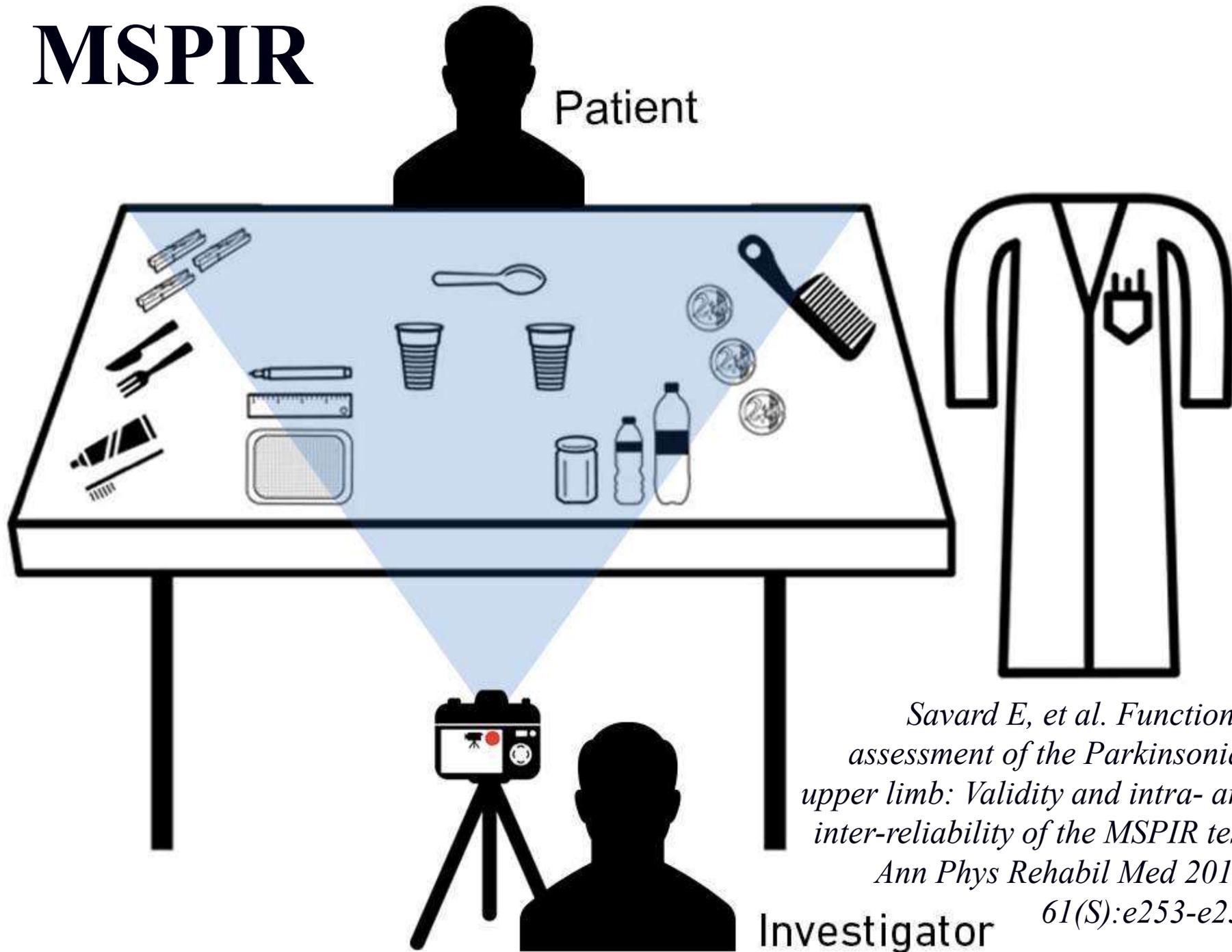
27 dec 2011



10 fév 2014



MSPIR



Patient

Investigator

Savard E, et al. Functional assessment of the Parkinsonian upper limb: Validity and intra- and inter-reliability of the MSPIR test. Ann Phys Rehabil Med 2018; 61(S):e253-e254

Dia 164 - Syndromes Parkinsoniens

Histoire, sémiologie, diagnostic



Charcot, 1877

Jean-Michel Gracies, MD, PhD
CHU Henri Mondor, Créteil

*Hypométrie
+ signe de la
synergie
controlatérale
(mouvements
« miroir »)*

24/10/16



07/03/17

Syndromes Parkinsoniens

Histoire, sémiologie, diagnostic



harcol, 1877

Jean-Michel Gracies, MD, PhD
CHU Henri Mondor, Créteil

Syndromes Parkinsoniens

Motricité et Neurorééducation

I Considérations diagnostiques

Histoire

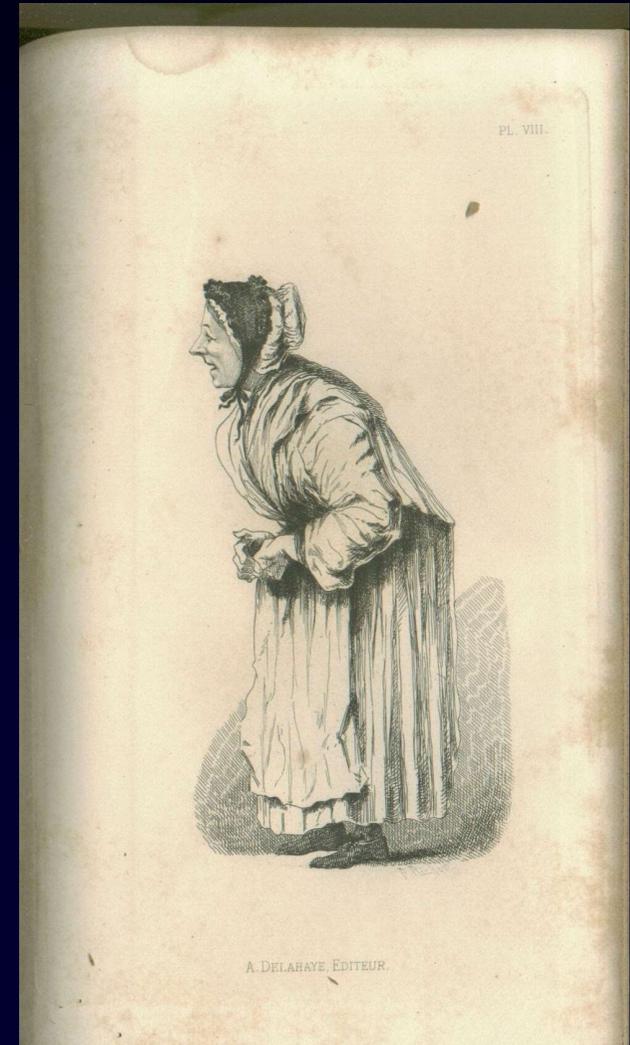
Causes

Difficultés diagnostiques

James Parkinson

II Levodopa vs neurorééducation

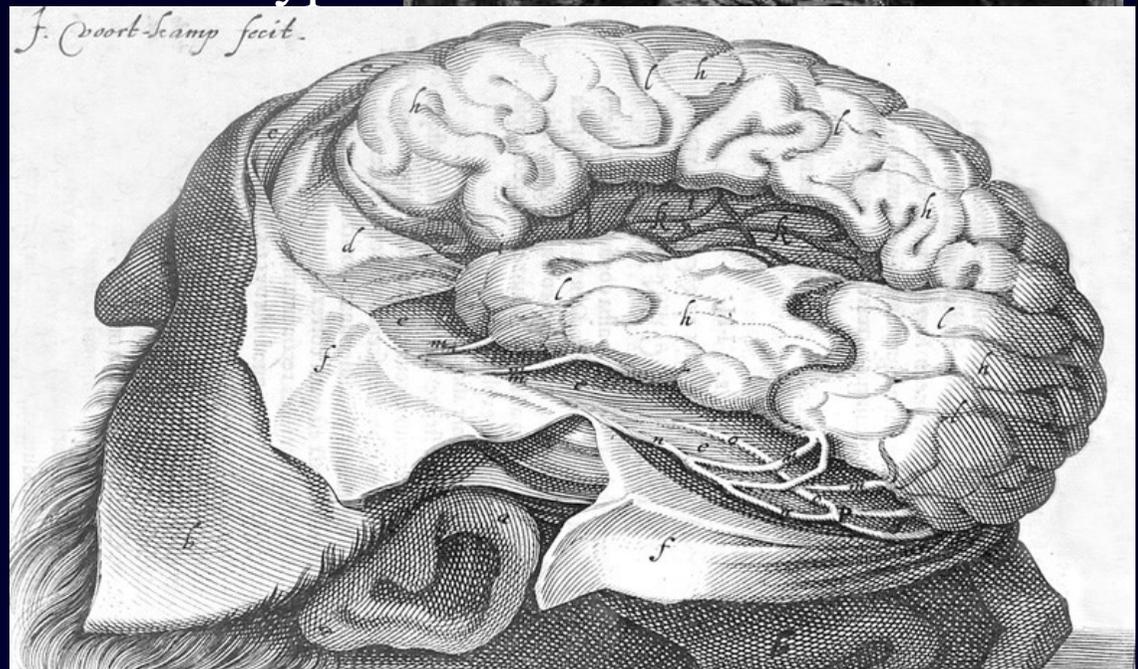
III Particularités du sujet avancé



Syndromes Parkinsoniens - Précurseurs



1650...: Franciscus *Sylvius* de la Boë (1614-1672) oppose le tremblement de repos involontaire *tremor coactus* aux autres types de tremblement.



1750s : François Boissier de la Croix de Sauvages, (1706-1767) : *sclerotyrbé festinans*

Syndromes Parkinsoniens

Histoire...

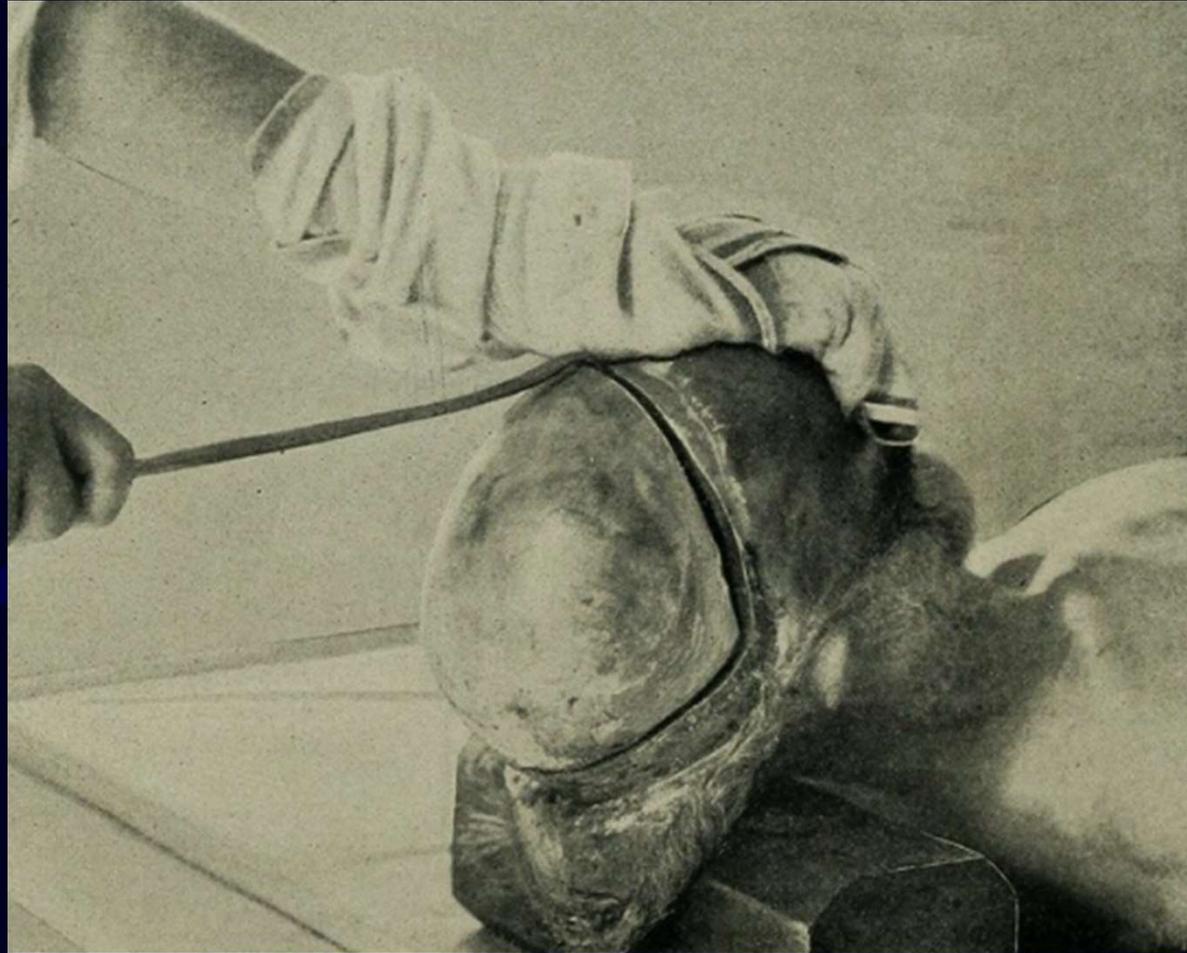


1786 : Félix Vicq d'Azyr (dernier médecin de M-Antoinette; DCD pendant terreur... tuberculose) découvre du locus niger

1817 : Description de la *paralysie agitante*, J. Parkinson



La méthode anatomo-clinique



Henry W. Cattell. Post-mortem pathology; a manual of the technic of post-mortem examinations and the interpretations to be drawn therefrom. Philadelphia and London, J. B. Lippincott company, 1906.

Syndromes Parkinsoniens - Histoire...

1893 : Patient avec tremblement parkinsonien unilatéral gauche → découverte d'un « tuberculome » encapsulé au locus niger droit - Paul Blocq et Georges Marinesco



FIGURE 1 | Georges Marinesco, in the 20's. Personal photo collection of author S.

SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

Séance du 27 mai 1893.

329) **Sur un cas de tremblement parkinsonien hémiplegique, symptomatique d'une tumeur du pédoncule cérébral**, par Blocq et MARINESCO.

Tumeur de la grosseur d'une noisette, entièrement comprise dans le pédoncule droit; elle intéresse principalement la substance de Sœmmering. Les éléments de la calotte, bien que comprimés, ne sont pas détruits; légère raréfaction des fibres du ruban de Reil, au voisinage du *locus niger*. L'observation est à rapprocher du cas de Mendel, de ceux de Charcot, où le tremblement intentionnel ou parkinsonien avait pour cause une lésion pédonculaire. Toutefois, lorsque la calotte est lésée, on note plutôt de l'ataxie (Butt, Kahler, Pick, Krafft-Ebing). Les muscles sont capables, en des circonstances spéciales, de traduire leur énergie fonctionnelle par des contractions rythmiques; dans les cas ci-dessus, le mécanisme du tremblement peut-il être rapporté à l'irritation du faisceau pyramidal par une série de faibles excitations?

Syndromes Parkinsoniens

Histoire...



1895 : Hypothèse de **E. Brissaud** : maladie de Parkinson = lésion du LN

1912 : Fritz Heinrich Lewy montre l'existence d'agrégats de protéines dans certaines régions cérébrales (à l'extérieur du LN)

1919 : Thèse de **Konstantin Nikolaevich Tretiakoff** : pertes cellulaires dans le LN dans le Parkinson idiopathique et post encéphalitique, avec agrégats protéiques similaires à ceux décrits par Lewy dans le LN, qu'il nomma alors *Corps de Lewy*

*Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H.
100 years of Lewy pathology.
Nat Rev Neurol. 2013 Jan;9(1):13-24*



Cause(s)? → Symétrie symptômes?

Faits à expliquer – Thèse A Martini

1. Prédominance unilatérale des symptômes dans maladie de Parkinson
2. Prédominance plus fréquente du côté dominant
3. Ratio 60% c. dominant / 40% non-dominant
4. Patients à prédominance non-dominante = plus gravement atteints

Djaldetti R, et al. Lancet Neurol. 2006;5(9):796-802;

Djaldetti R, et al. Neurol Sci. 2009;30(4):301-5;

van der Hoorn A et al. Mov Disord. 2012;27(2):206-10 ;

Prasad S, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2018;53:28-32;

Haaxma CA, et al. Neuroscience. 2010;170(4):1282-5; Yust-Katz S, et al. Parkinsonism Relat

Disord. 2008;14(8):633-5 ;

Stewart KC, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2009;15(10):781-3;

van Rooden SM, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2009;15(7):546-7;

Barrett MJ et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(10):1122-4;

van der Hoorn A et al. Parkinsonism Relat Disord. 2011;17(1):58-60;

Shi J et al. Med Clin (Barc) 2014;142(4):141-4.

Cause(s)? → Asymétrie symptômes?

1. Hémisphère plus vulnérable?
2. Si seulement exposition *systemique* à facteur exogène (transcutané, inhalation, ingestion, etc.), on devrait avoir 100% prédominance du côté le plus vulnérable
3. Il existe donc aussi probablement des lésions *focales*

Djaldetti R, et al. Lancet Neurol. 2006;5(9):796-802;
Djaldetti R, et al. Neurol Sci. 2009;30(4):301-5;
van der Hoorn A et al. Mov Disord. 2012;27(2):206-10 ;
Prasad S, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2018;53:28-32;
Haaxma CA, et al. Neuroscience. 2010;170(4):1282-5;
Yust-Katz S, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2008;14(8):633-5 ;
Stewart KC, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2009;15(10):781-3;
van Rooden SM, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2009;15(7):546-7;
Barrett MJ et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(10):1122-4;
van der Hoorn A et al. Parkinsonism Relat Disord. 2011;17(1):58-60;
Shi J et al. Med Clin (Barc) 2014;142(4):141-4.

Cause(s)? Agressions systémiques symétriques = facteur exogène?

1. Toxiques?

- *Langston JW*, Ballard P, Tetrad JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983;219(4587):979-80
- Lloyd et al. Adult and in utero exposure to cocaine alters sensitivity to the Parkinsonian toxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neuroscience*. 2006;137(3):905-13
- Jiao Y et al. Genetic dissection of strain dependent paraquat-induced neurodegeneration in the substantia nigra pars compacta. *PLoS One*. 2012;7(1):e29447
- Richardson JR et al. Developmental heptachlor exposure increases susceptibility of dopamine neurons to N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in a gender-specific manner. *Neurotoxicology*. 2008;29(5):855-63
- Richardson JR et al. Developmental exposure to the pesticide dieldrin alters the dopamine system and increases neurotoxicity in an animal model of Parkinson's disease. *FASEB J*. 2006;20(10):1695-7
- Caudle et al, 2012. Metals, solvents, and other organohalogen compounds
- Lewis MM, Sterling NW, Du G, Lee E-Y, Shyu G, Goldenberg M, et al. Lateralized Basal Ganglia Vulnerability to Pesticide Exposure in Asymptomatic Agricultural Workers. *Toxicol Sci*. 01 2017;159(1):170-8.

Cause(s)? Agressions systémiques, symétriques : facteur endogène?

2. Génétiques? → ~5%

- PINK1, récessif autosomique, début jeune – mutations hétérozygotes = facteurs de susceptibilité?
- PARK2, récessif autosomique, début jeune, ↗ temps conduction central et ↘ excitabilité corticale
- LRRK2 p.G2019S
- GBA p.N370S

Eggers C et al. Progression of subtle motor signs in PINK1 mutation carriers with mild dopaminergic deficit. Neurology. 2010;74(22):1798-805

Schneider SA et al. Motor cortical physiology in patients and asymptomatic carriers of parkin gene mutations. Mov Disord. 2008;23(13):1812-9

Nalls MA, Parkinson's Progression Marker Initiative (PPMI) investigators. Baseline genetic associations in the Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI).

Mov Disord. 2016;31(1):79-85

Cause(s)? Agressions focales, asymétriques

3. Traumatismes?

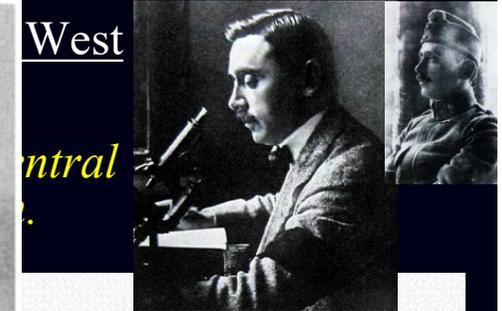
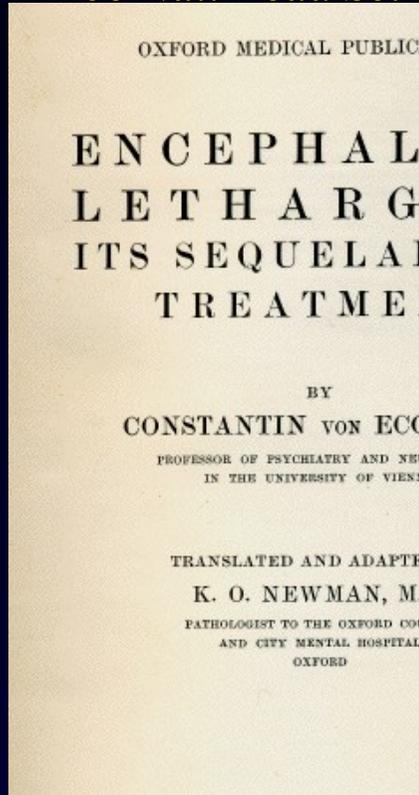
Hutson et al. Traumatic brain injury in adult rats causes progressive nigrostriatal dopaminergic cell loss and enhanced vulnerability to the pesticide paraquat. *J Neurotrauma*. 2011;28(9):1783-801

Huang CH, Lin CW, Lee YC, Huang CY, Huang RY, Tai YC, Wang KW, Yang SN, Sun YT, Wang HK. Is traumatic brain injury a risk factor for neurodegeneration? A meta-analysis of population-based studies. *BMC Neurol*. 2018 Nov 5;18(1):184 → **NO**

Encéphalopathie traumatique chronique” (Crichtley, 1949) ou Dementia Pugilistica: McKee AC, Cairns NJ, Dickson DW, Folkerth RD, Keene CD, Litvan I, Perl DP, Stein TD, Vonsattel JP, Stewart W, Tripodis Y, Crary JF, Bieniek KF, Dams-O'Connor K, Alvarez VE, Gordon WA; TBI/CTE group. The first NINDS/NIBIB consensus meeting to define neuropathological criteria for the diagnosis of chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathol*. 2016;131(1):75-86

4. Infectieuses? In Nile and HIV?

Jang H et al. Highly nervous system and Proc Natl Acad Sci



1876-1931 - Elève de Nothnagel à Vienne en 1902.. Puis de Pierre Marie à Paris
Jean-René Cruchet (*L'encéphalite épidémique*. Paris, 1928) a décrit la même affection en 1928, un an avant le livre de Von Economo, Jean-René Cruchet - Somnolence, myalgies, fièvre, état stuporeux, ophtalmoplégie avec diplopie, parésie puis forme de parkinsonisme akinétique sévère dans l'année - découverte d'antigènes du virus influenza chez les patients atteints d'EL - Oliver Sacks, livre *Awakenings* (*L'Éveil*), paru en 1973

5) Parkinsonisme vasculaire?

“Parkinsonisme artériosclérotique” (Crichtley, 1929)

Poirier J. Giant cerebral lacuna due to dilatation of perivascular space: a case report. Clin Neuropathol. 1983;2(3):138-40.

An asymptomatic giant cerebral lacuna situated in the left subputaminal region is reported. This lacuna was due to a dilatation of the perivascular space surrounding the lenticulostriate arteries at their entrance into the lenticular nucleus. This giant cavity was asymptomatic; however, the patient suffered from an atheromatous polyarteriopathy involving not only the arteries of the lower limbs and the coronary arteries but also both internal carotid arteries.

Fénelon G, Gray F, Wallays C, Poirier J, Guillard A. *Parkinsonism and dilatation of the perivascular spaces (état criblé) of the striatum: a clinical, magnetic resonance imaging, and pathological study.* Mov Disord. 1995;10(6):754-60.

Two men, 89 and 83 years of age, presented with predominantly axial parkinsonian signs. In both cases, magnetic resonance imaging of the brain showed numerous small foci, delineating the striatum. The lesions had the same signal as cerebral spinal fluid in both T1 and T2 sequences. Postmortem examination of the brain showed numerous lacunes due to dilatation of the perivascular spaces, frequently associated with alterations of the surrounding brain parenchyma. Typical changes of Parkinson's disease were associated in one case. Such vascular changes may produce, or modify, a parkinsonian syndrome.

Sensibilité à l'ischémie

- Chez les patients Parkinson, viscosité sanguine ↑ 25%
(Meininger et al, 1984)
- Terminaux dopaminergiques/catécholaminergiques = plus consommateurs d'énergie et sensibles à l'ischémie que d'autres (5HT, GLU, GABA)

Meininger V, Phan T, Camelin JC, Gauthier A, Mizoule J, Benavides J, Uzan A, Awad L, Laquais B, Lefur G. [Methylation of erythrocyte membrane phospholipids: correlation with membrane viscosity. Study of normal and parkinsonian subjects]. Rev Neurol (Paris). 1984;140(8-9):488-92

Weinberger J, Cohen G. The differential effect of ischemia on the active uptake of dopamine, gamma-aminobutyric acid, and glutamate by brain synaptosomes. J Neurochem. 1982;38(4):963-8

Weinberger J, Cohen G, Nieves-Rosa J. Nerve terminal damage in cerebral ischemia: greater susceptibility of catecholamine nerve terminals relative to serotonin nerve terminals. Stroke. 1983;14(6):986-9

Anapath et parkinsonisme vasculaire?

*Différents types de lésions
microvasculaires*

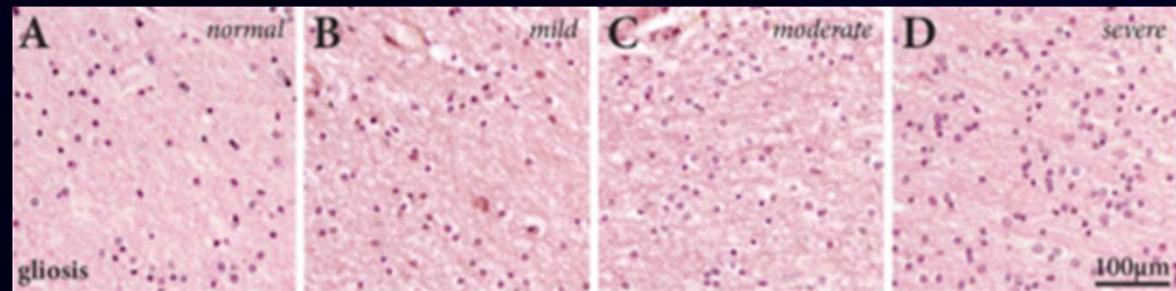
A–D: gliosis;

Normal

Discret

Modéré

Sévère



*Schwartz RS, Halliday GM et al,
Mov Dis, 2012;27(12):1506–12*

Anapath et parkinsonisme vasculaire?

*Différents types de lésions
microvasculaires*

A–D: gliosis;

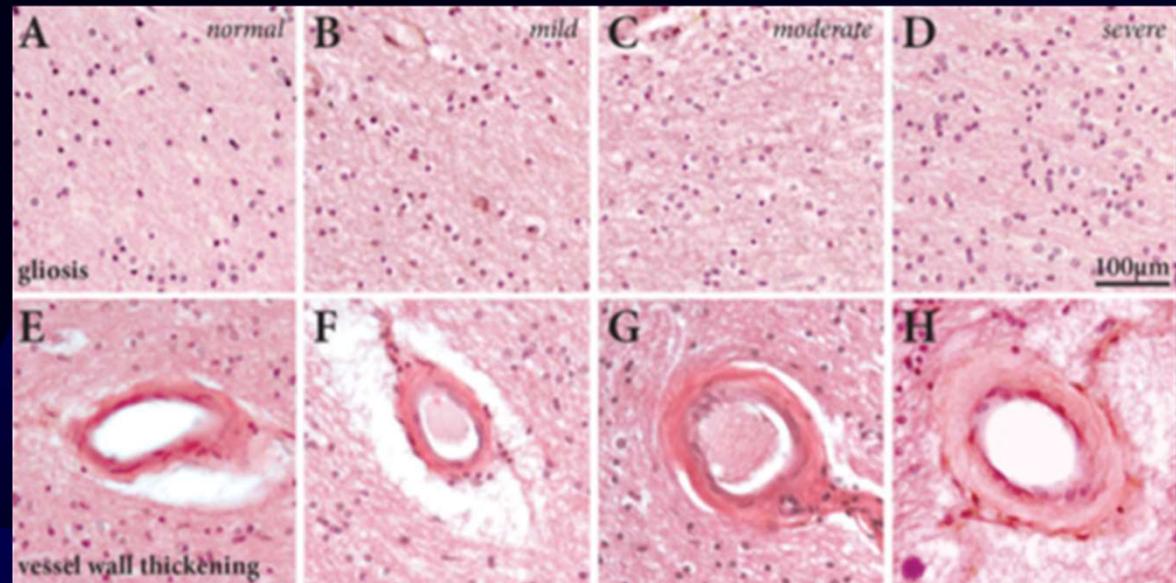
E–H: vessel wall thickening

Normal

Discret

Modéré

Sévère



*Schwartz RS, Halliday GM et al,
Mov Dis, 2012;27(12):1506–12*

Anapath et parkinsonisme vasculaire?

Différents types de lésions microvasculaires

A–D: gliosis;

E–H: vessel wall thickening;

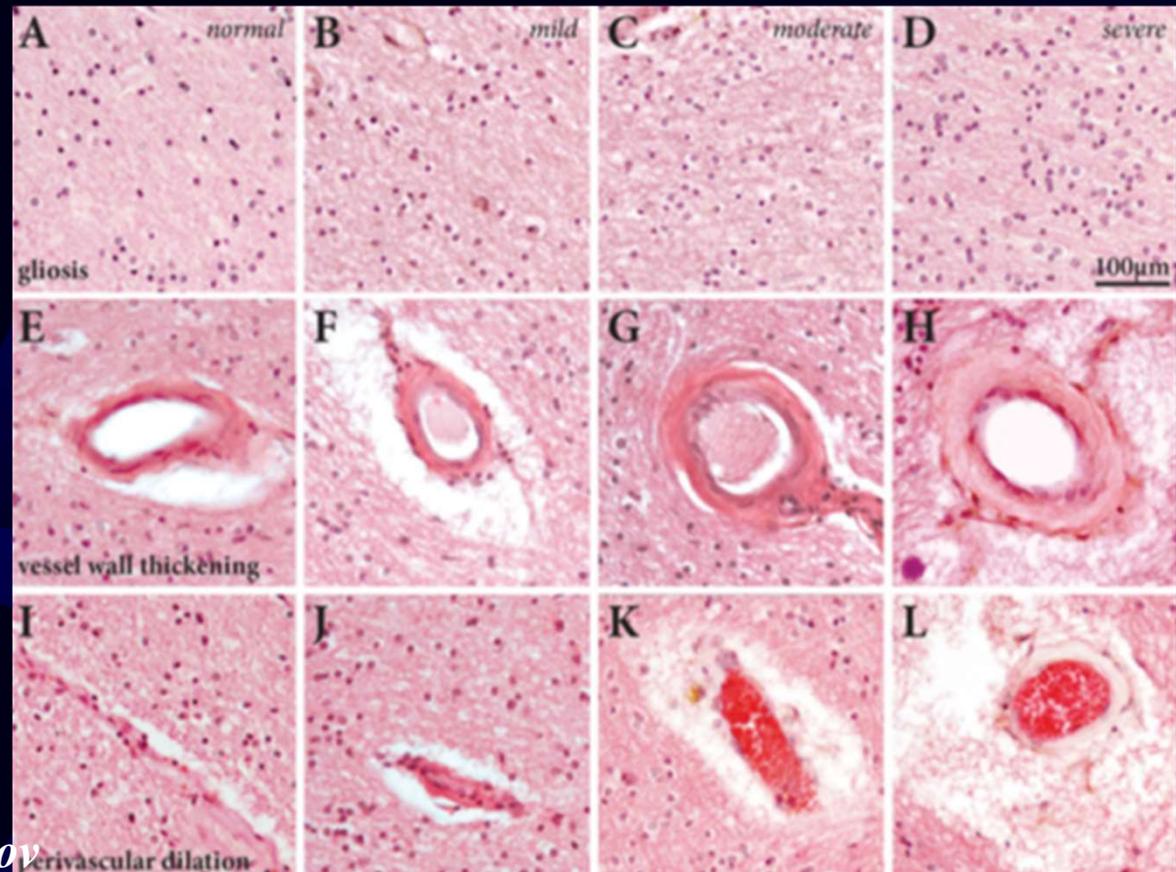
I–L: perivascular dilatation;

Normal

Discret

Modéré

Sévère



Schwartz RS, Halliday GM et al, Mov Dis, 2012;27(12):1506–12

Anapath et parkinsonisme vasculaire?

Normal

Discret

Modéré

Sévère

Différents types de lésions microvasculaires

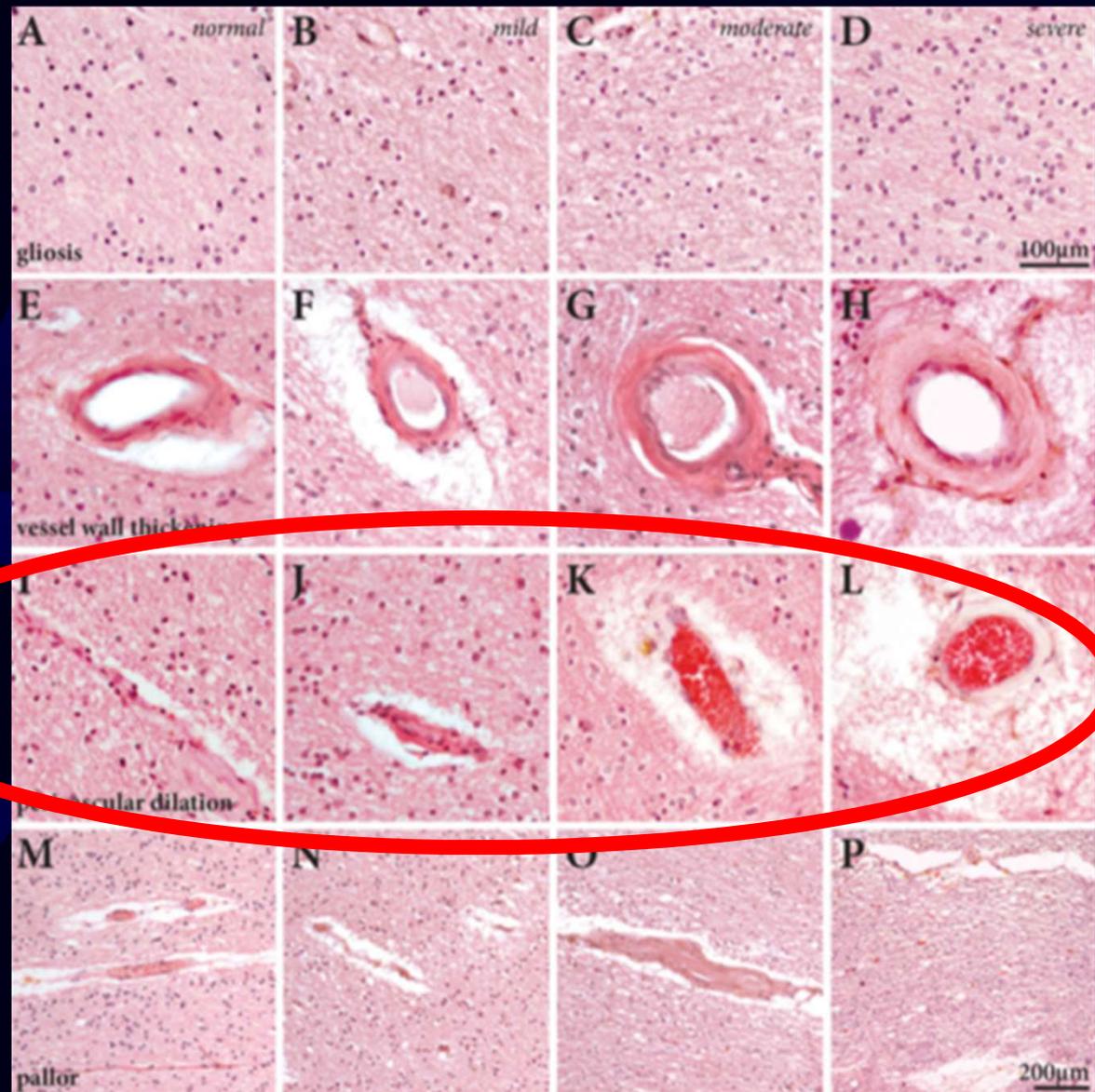
A–D: gliosis;

E–H: vessel wall thickening;

I–L: perivascular dilatation;

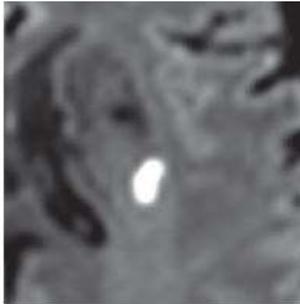
M–P: pallor.

*Schwartz RS, Halliday GM et al,
Mov Dis, 2012;27(12):1506–12*



Petit infarct sous-cortical récent

Example image



Schematic



Usual diameter ≤ 20 mm
 Comment Best identified on DWI

DWI	↑
FLAIR	↑
T2	↑
T1	↓
T2*-weighted GRE	↔

Wardlaw JM, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. Lancet Neurol. 2013;12(8):822-38

Espaces péri-vasculaires = caractéristiques de la maladie des petits vaisseaux

IRM T2 : séquence la plus ss pour les voir (> T1, FLAIR)

Associés à

- Lacunes (n=4894; OR 3.56, IC95 1.39-9.14, p = 0.008)
- Microsaignements (5015; OR 2.26, 1.04-4.90, p = 0.04)
- HTA (OR 1.67, IC95 1.20-2.31, p = 0.002)
- Hyperuricémie (*Yang et al, 2017*)
- Hyperhomocystéinémie
- Age (n=8395; OR 1.47, IC95 1.28-1.69, p = 0.00001)
- Hypersignaux SB ($\beta=0.47$; $P<0.0001$; *Stroke 2014*)
- Marqueurs inflammatoires circulants (Fib, CRP, IL6)

Hernández Mdel C, ... Wardlaw JM. J Magn Reson Imaging. 2013;38(4):774-85

Aribisala BS, ... Wardlaw JM. Stroke. 2014;45(2):605-7

Yang S et al. Sci Rep. 2017;7(1):16435

Francis F, Ballerini L, Wardlaw JM. Int J Stroke. 2019:17474930198303214

Nam KW, et al. Neurology. 2019;92(4):e317-e325

Espaces péri-vasculaires = caractéristiques de la maladie des petits vaisseaux

Elargissement des EPV = débris cellulaires péri-vasculaires parties d'un cercle vicieux impliquant mauvaise réactivité cérébrovasculaire, dysfonction de la BHE, inflammation périvasculaire et au final mauvais nettoyage de protéines de dégradation des espaces intersticiels → accumulation toxines, hypoxie, lésions tissulaires.

Brown R, Benveniste H, Black SE, Charpak S, Dichgans M, Joutel A, Nedergaard M, Smith KJ, Zlokovic BV, Wardlaw JM. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. Cardiovasc Res. 2018;114(11):1462-1473

Espaces péri-vasculaires noyaux gris centraux

Physiologiquement, associés à

- Index pulsatilité SLS (OR 1.38, 95% IC 1.06, 1.79)

Cliniquement, associés à:

- Détérioration cognitive, particulièrement dans domaines visuo-spatiaux et non verbaux
- Alzheimer

MacLulich et al, 2004

Boespflug EL, et al.. J Alzheimers Dis. 2018;66(4):1587-1597

Shi Y, ...Wardlaw JM. J Cereb Blood Flow Metab. 2018:271678X18803956

Espaces péri-vasculaires noyaux gris centraux dans le Parkinson

EPVS dans NGCx et scores tremblements ($p = 0.032$)

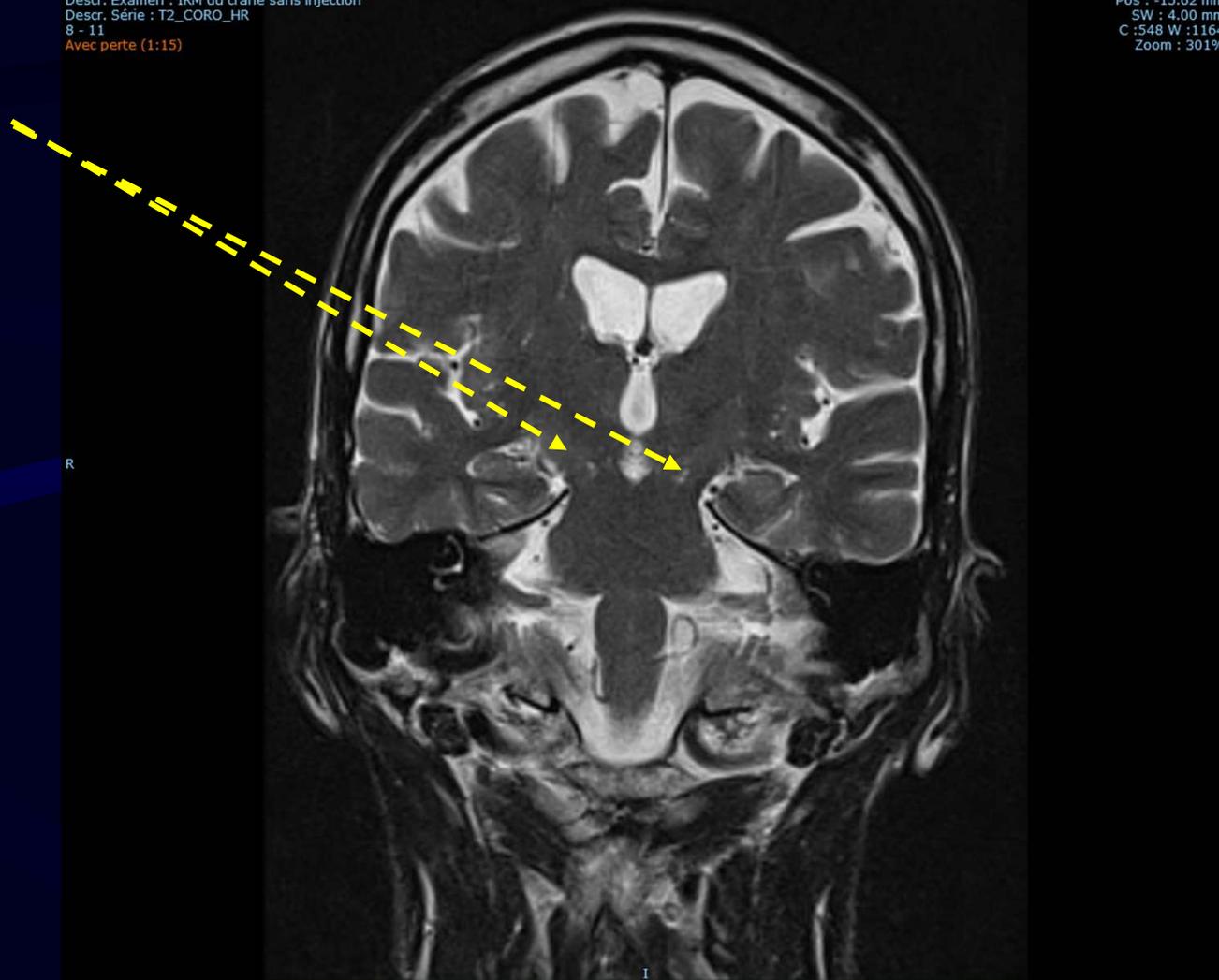
Wan Y, Hu W, Gan J, Song L, Wu N, Chen Y, Liu Z. Exploring the association between Cerebral small-vessel diseases and motor symptoms in Parkinson's disease. Brain Behav. 2019;9(4):e01219

IRM et parkinsonisme vasculaire?

Lacunes locus niger

JONDREVILLE BERNARD ROLAND MR,8004359074
Acc : 30001381027
Descr. Examen : IRM du crâne sans injection
Descr. Série : T2_CORO_HR
8 - 11
Avec perte (1:15)

09/06/2015,11:41:42
Henri Mondor
Pos : -15.62 mm
SW : 4.00 mm
C :548 W :1164
Zoom : 301%



IRM et parkinsonisme vasculaire?

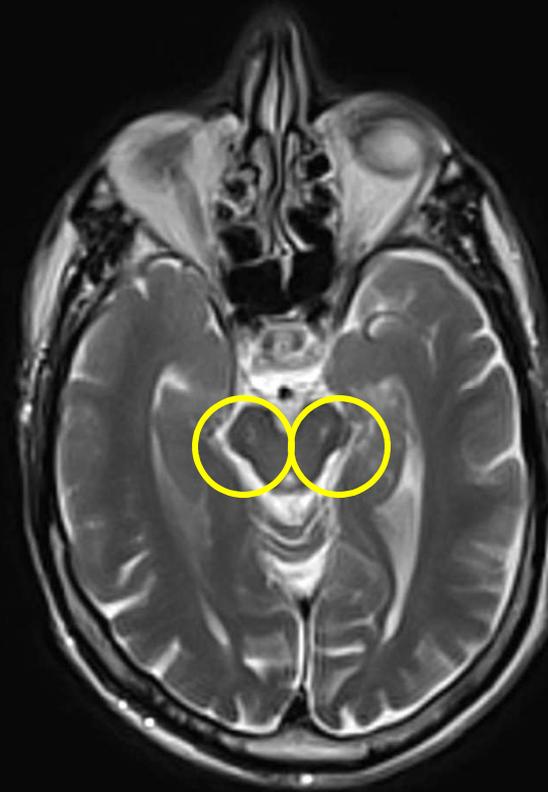
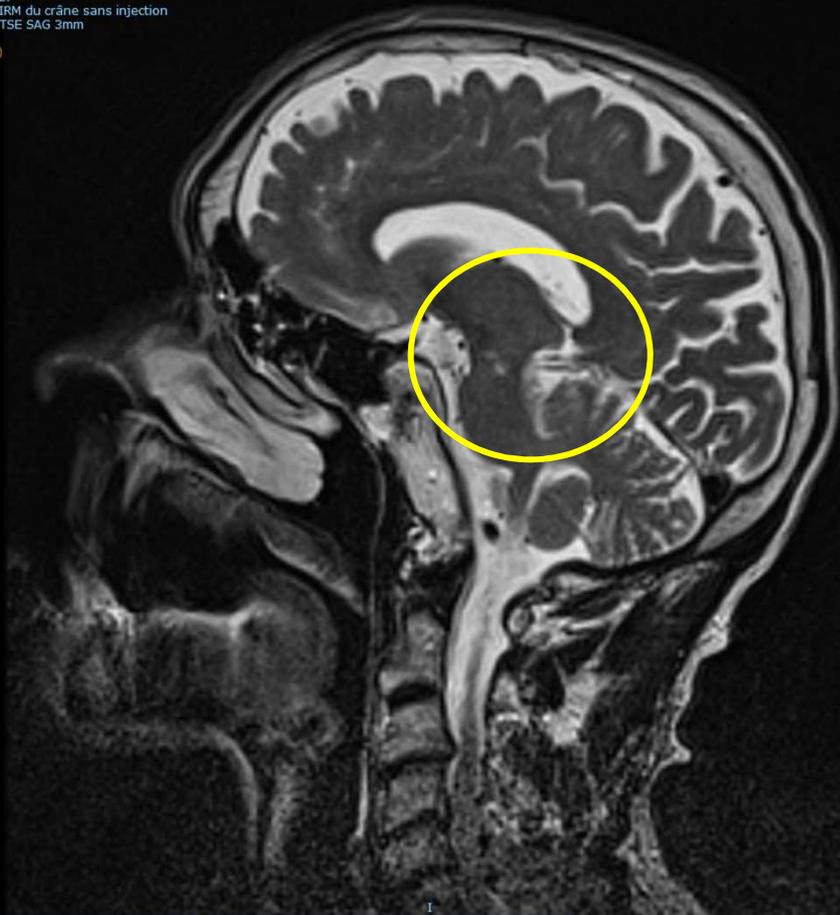
Lacunes locus niger

JONDREVILLE BERNARD ROLAND MR,8004359074
Acc : 30001381027
Descr. Examen : IRM du crâne sans injection
Descr. Série : T2 TSE SAG 3mm
2 - 13
Avec perte (1:14)

09/06

du crâne sans injection
BLADE TRA

09/06/2015,11:45:07
Henri Mondor
Pos : -0.99 mm
SW : 5.00 mm
C : 541 W : 1145
Zoom : 377%

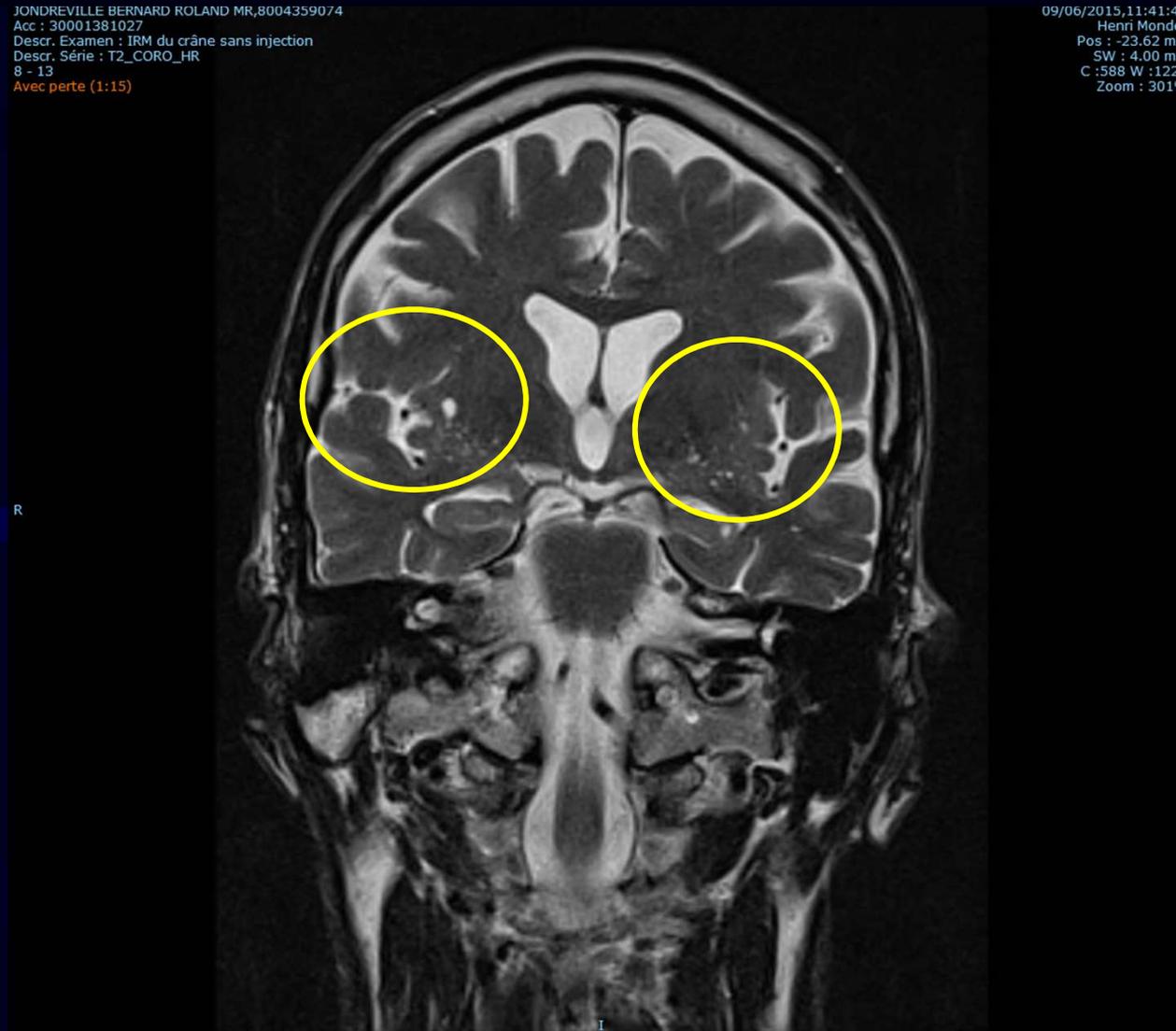


IRM at parkinsonisme vasculaire?

Lacunes sous-putaminales

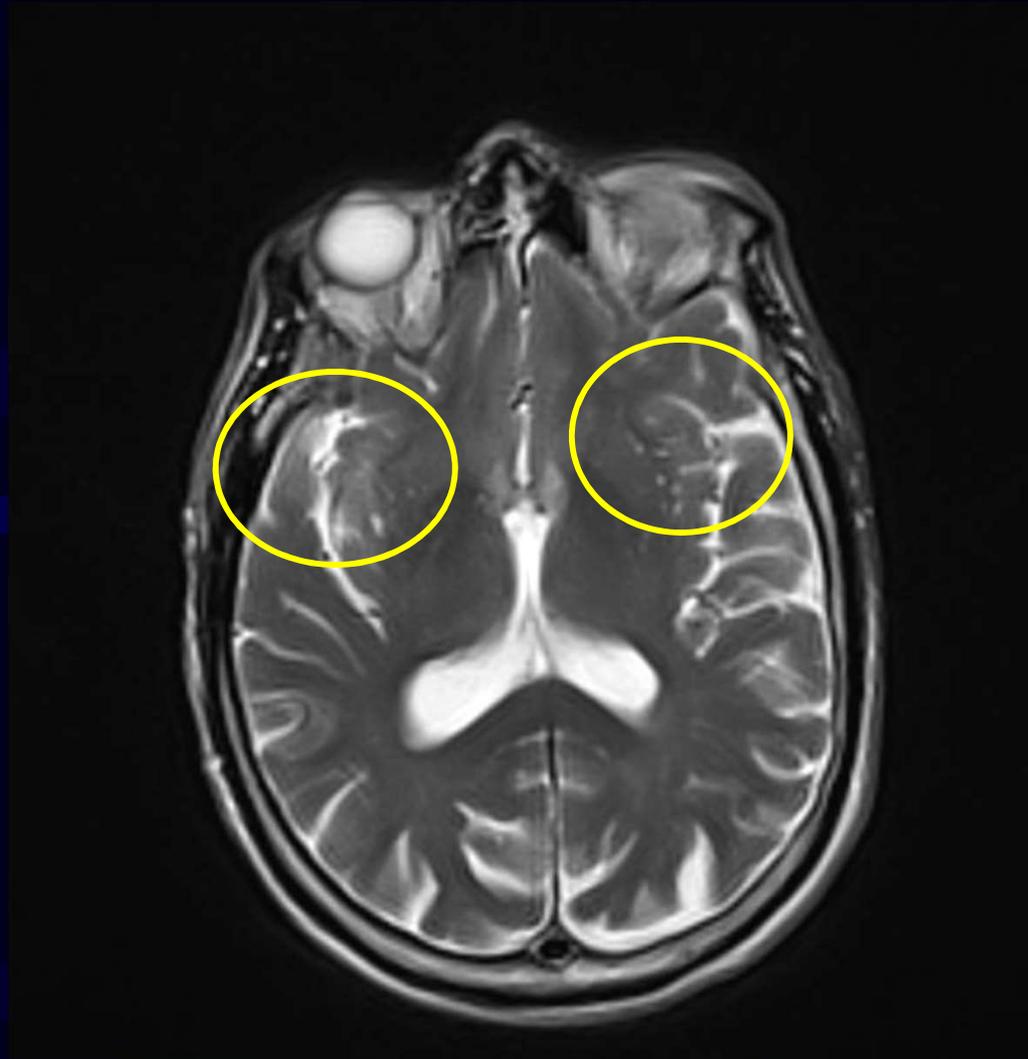
JONDREVILLE BERNARD ROLAND MR,8004359074
Acc : 30001381027
Descr. Examen : IRM du crâne sans injection
Descr. Série : T2_CORO_HR
8 - 13
Avec perte (1:15)

09/06/2015,11:41:42
Henri Mondor
Pos : -23.62 mm
SW : 4.00 mm
C :588 W :1221
Zoom : 301%



IRM et parkinsonisme vasculaire?

Lacunes putaminales externes

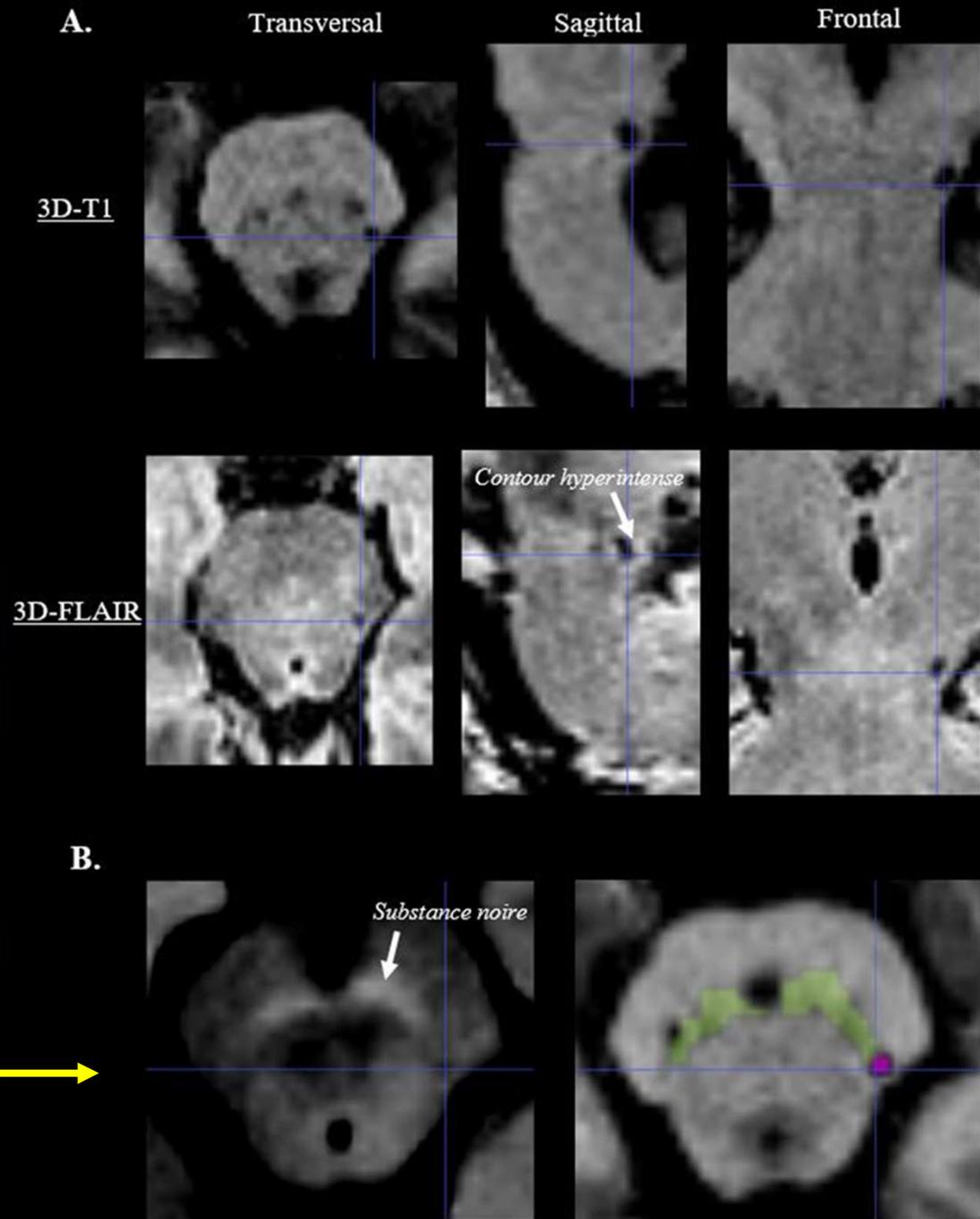


IRM 3DT1 et FLAIR et parkinsonisme vasculaire? Lacunes nigrales

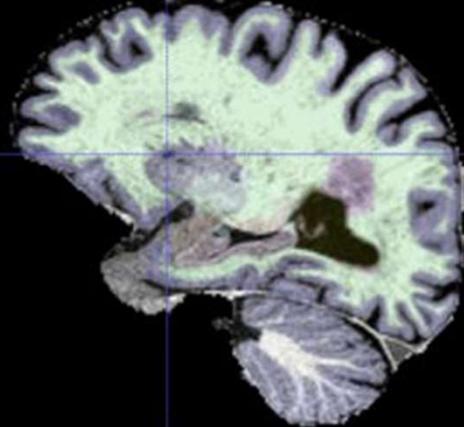
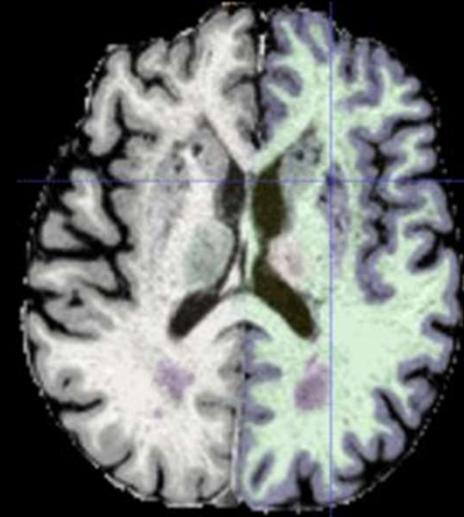
*séquence de Neuromélanine
permettant la visualisation de la
substance noire*



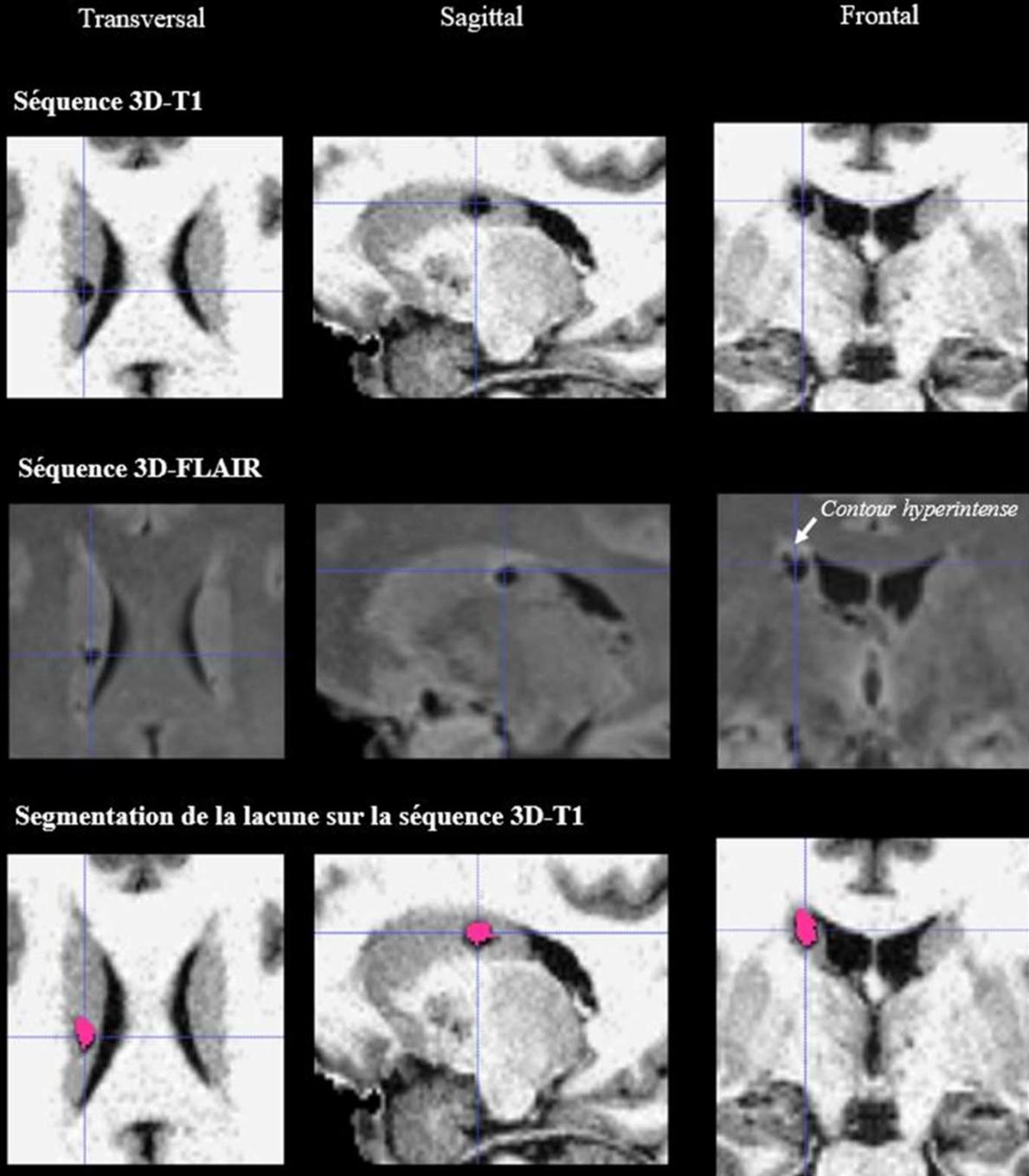
D Motavasseli, thèse 2019



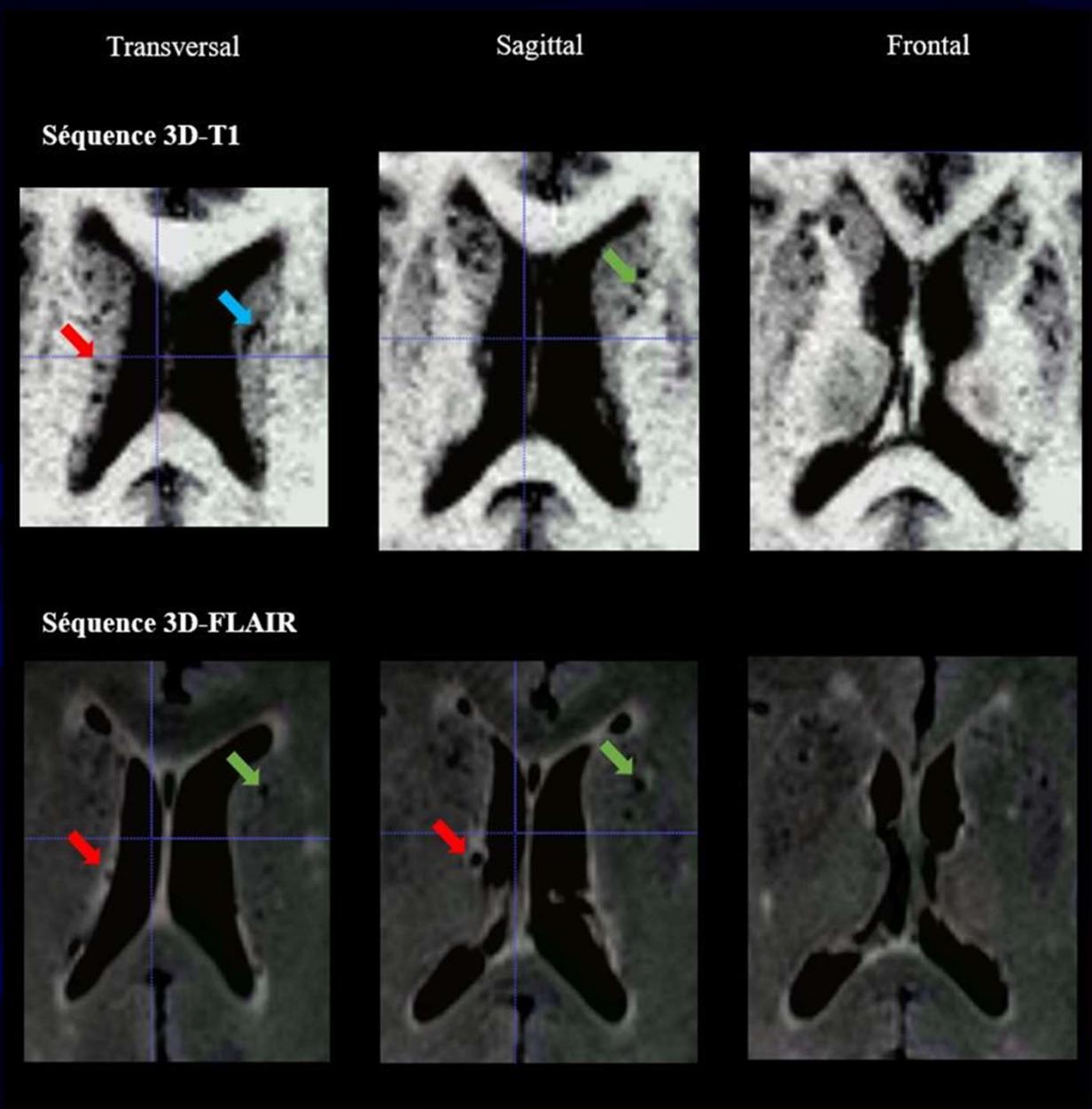
**IRM 3DT1 et
FLAIR et
parkinsonisme
vasculaire?
Lacunes striato-
pallidales**



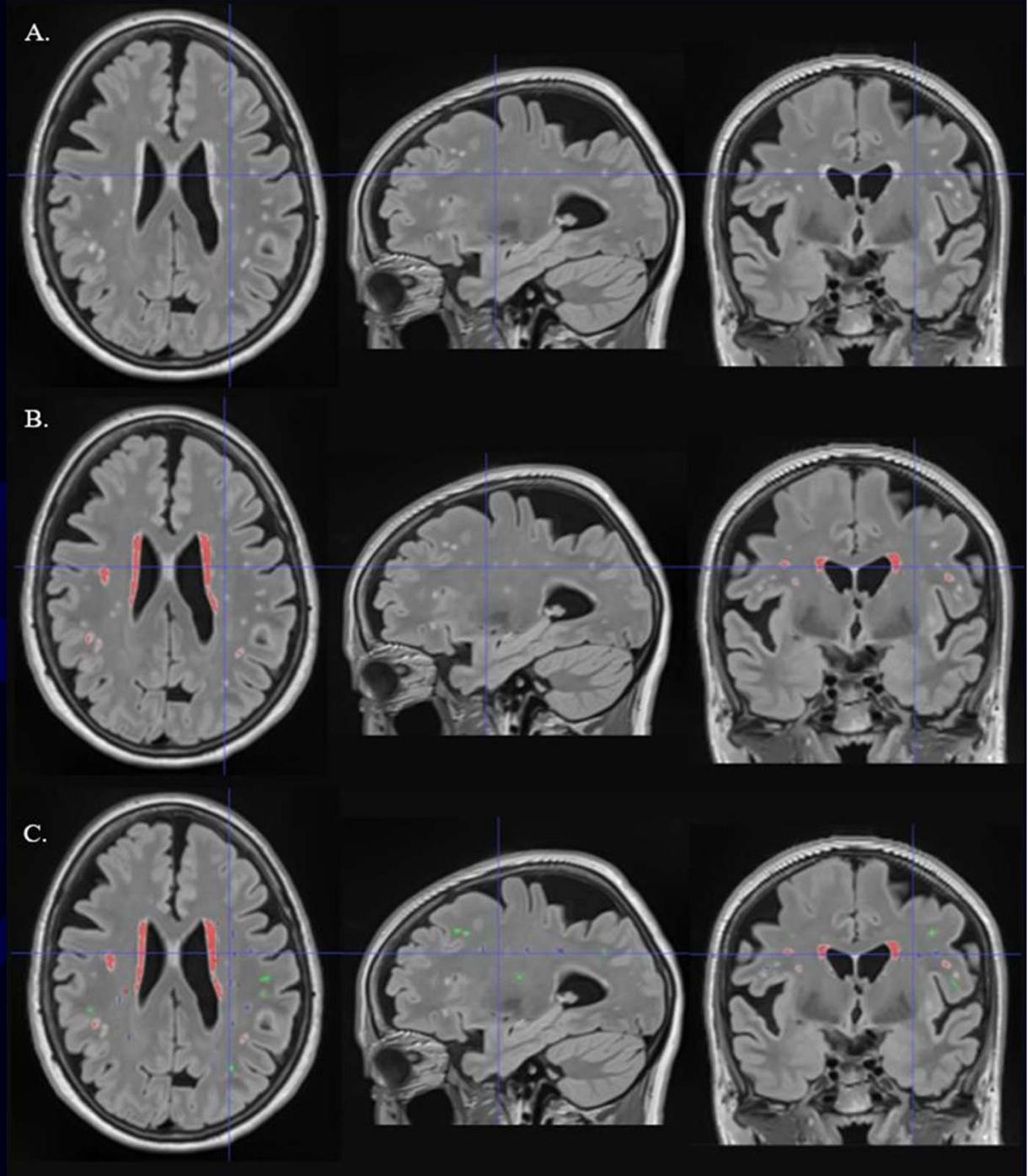
IRM 3DT1 et FLAIR et parkinsonisme vasculaire? Lacunes striato- pallidales



IRM 3DT1 et FLAIR et parkinsonisme vasculaire? Etat criblé



IRM FLAIR et parkinsonisme vasculaire? Hypersignaux SB



Prévention de la maladie des petits vaisseaux

Physiologiquement, associés à

- Activité physique quotidienne, notamment sur perte neuronale nigrale (*Buchman et al, 2018*)
- Entraînement aérobie fractionné à haute intensité → ↗ vascularisation artérielle rétinienne (*Hanssen et al, 2018*)

Buchman AS, et al. Brain pathology is related to total daily physical activity in older adults. Neurology 2018;90(21):e1911-e1919.

Hanssen H et al. Effects of different endurance exercise modalities on retinal vessel diameters in unipolar depression. Microvasc Res. 2018;120:111-116

Parkinsonisme d'origine psychique?

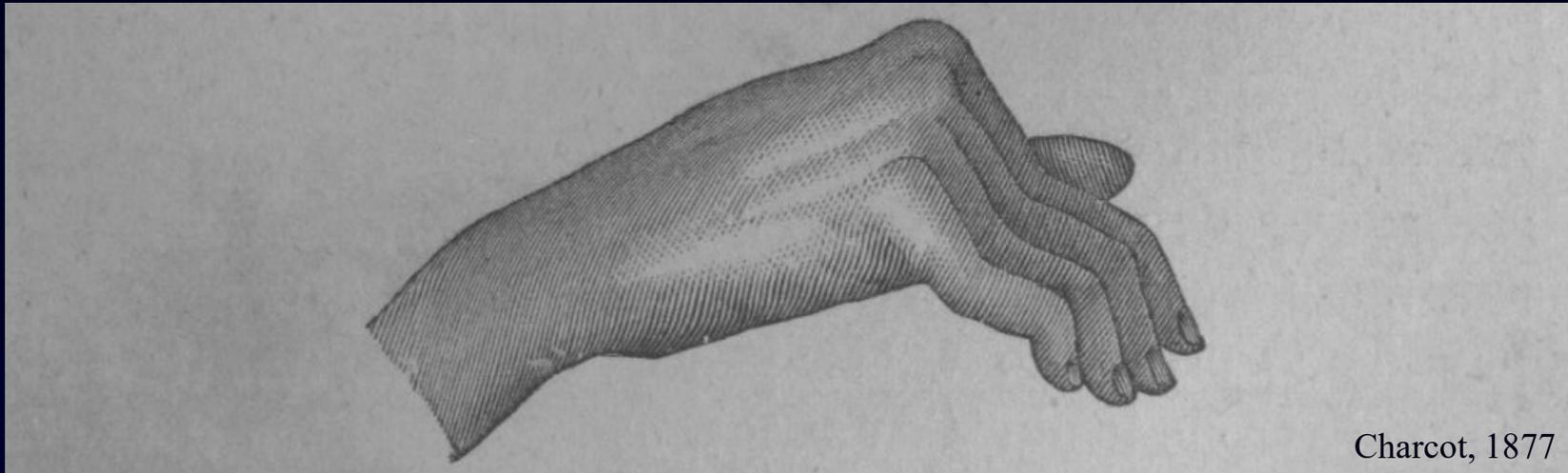
Ischémie corticale focale chez souris adultes :

Stress chronique en plus de l'ischémie => ↓
marqueurs réorganisation microgliale et monocytaire,
associée à *perte additionnelle de neurones* →
neurodégénérescence thalamique secondaire ++

Jones KA et al, Brain Behav Immun. 2015

Maladie de Parkinson

Physiopathologie et Sémiologie



Jean-Michel Gracies, MD, PhD
Université Paris-Est, Créteil

Maladie(s) de Parkinson ; généralités

- **Désordre moteur progressif**
- **Cause** : dégénérescence accélérée de certaines populations neuronales : locus niger, locus coeruleus (*Del Tredici et Braak, 2013*), noyau basal Meynert, noyau dorsal moteur du X (ambigu), cortex, ME, système nerveux périphérique...

Del Tredici K, Braak H. Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Jul;84(7):774-83

Epidémiologie

Maladie(s) de Parkinson

- Incidence à 63a (Tübingen) : 2.8%/10 ans (Del Din et al, 2019)
- **Prévalences** : 700 000 en France ; 40-49a: 0,04%; 50-59a: 0,1%; 60-69a: 0,43%; **70-79a: 1,1%**; >80a : 1,9%
>85a: 4%?
- Chine: >65 = 1,7% → **Va augmenter**

Zhang ZX, ...Zahner GE. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai. Lancet. 2005;365(9459):595-7

Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 2014;29(13):1583-90

Del Din S, ...Rochester L, Maetzler W. Gait analysis with wearables predicts conversion to Parkinson disease. Ann Neurol. 2019;86(3):357-367

Maladie de Parkinson

Histoire naturelle

- **Signes « cardinaux »** : bradykinésie, rigidité, tremblement de repos, anomalies posture et marche
- **Mouvements altérés = d'abord mouvements “automatiques”** : marche, articulation du langage, phonation, écriture, déglutition etc.
- **Évolution (non traitée)** : état akinétique et rigide en 5 à 10 ans avec dépendance fonctionnelle complète
- **Risques** : pneumopathie d'inhalation, embolie pulmonaire, embolies, etc..

Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases

Andrew J Hughes, Susan E Daniel, Linda Kilford, Andrew J Lees

Abstract

Few detailed clinico-pathological correlations of Parkinson's disease have been published. The pathological findings in 100 patients diagnosed prospectively by a group of consultant neurologists as having idiopathic Parkinson's disease are reported. Seventy six had nigral Lewy bodies, and in all of these Lewy bodies were also found in the cerebral cortex. In 24 cases without Lewy bodies, diagnoses included progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy, Alzheimer's disease, Alzheimer-type pathology, and basal ganglia vascular disease. The retrospective application of recommended diagnostic criteria improved the diagnostic accuracy to 82%. These observations call into question current concepts of Parkinson's disease as a single distinct morbid entity.

Kingdom. Seventy cases were registered donors and had been prospectively assessed annually by neurologists associated with the PDSBB. All other cases had been diagnosed by consultant neurologists or geriatricians as having IPD. Hospital and consultant case notes were reviewed to supplement clinical information. Age at onset of illness, disease duration, initial response to levodopa, and severity of disease at death, as measured by the Hoehn and Yahr score,⁸ were correlated with the pathological findings.

Half brains fixed in 10% neutral formalin were available for examination by standard neuropathological methods. Tissue for paraffin embedding was taken from the cerebral cortex, striatum, midbrain, pons, and medulla. In most cases all areas of cortex (frontal, temporal, parietal, occipital) and the cerebellum (hemisphere and vermis) were examined. Sections were stained with haematoxylin-eosin (HE), luxol fast blue cresyl-violet, and mod-

Hughes et al., JNNP 1992

Etude anatomo-clinique - 100 cas

Peu de données anatomo-cliniques précises

Méthodes

- **Anatomo-pathologie** examinée - **100 cas consécutifs**
diagnostic clinique prospectif MPI (70 / neurologues)
- **Dg anapath**: déplétion claire en neurones pigmentés
du TC (SN, LC) – 2 observateurs indépendants –
avec corps de Lewy dans certaines des cellules
restantes.

Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, Hardy J, Leverenz JB, Del Tredici K, Wszolek ZK, Litvan I. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. Lancet Neurol. 2009;8(12):1150-7

Hughes et al., JNNP 1992

Etude anatomo-clinique - 100 cas

Résultat : 24% erreurs diagnostiques

- PSP : 6
- AMS : 5
- Alzheimer : 6
- Vasculaire : 3
- Atrophie nigrale isolée sans corps de Lewy : 2
- Post encéphalitique : 1
- Pas de pathologie anormale : 1

UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria

Step 1 Diagnosis of Parkinsonian syndrome

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

Step 2 Exclusion criteria for Parkinson's disease

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

Step 3 Supportive prospective positive criteria for Parkinson's disease

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

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

Hughes et al., JNNP, 1992

Etude anatomoclinique - 100 cas

24% erreurs diagnostiques (suite)

- Utilisation rétrospective des critères UK-PDSBB
→ Justesse Dg passe de 76% à 82%...
- Réponse initiale claire à la L-Dopa dans 96% MPI,
mais aussi dans 82% de non-MPI!
- Pathologie coexistante : striatale dans 36% MPI,
surtout vasculaire++; non-striatale dans 22% MPI
(Alzheimer ou vasculaire)

Hughes et al., Neurology 1992

“What features improve the diagnostic accuracy of the diagnosis of PD?”

Meilleure Valeur Prédictive Positive pour diagnostic anapath de MPI :

- Tremblement de repos
- Asymétrie des symptômes
- Absence de signes atypiques : ex rigidité axiale marquée, troubles oculomoteurs, cutanés plantaires anormaux, signes cérébelleux

Hughes AJ et al, Neurology, 2001

“Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease”

100 cas consécutifs Dg clinique MPI, tous patients vus dans stades avancés (86/neurologues).

Ana-path :

90 = critères anatomo-pathologiques pour MPI.

10 = erreurs diagnostiques : AMS (6), PSP (2), post-encéphalitique (1), parkinsonisme vasculaire (1).

“An accuracy of 90% may be the highest that can be expected using current diagnostic criteria.”

Hughes et al, Brain, 2002

“The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service”

143 cas de parkinsonisme : 73 MPI, 70 parkinsonisme atypique. Ana-path :

98.6% = VP Positive du diagnostic clinique de MPI.

90% = VP Négative du diagnostic clinique de MPI.

“Neurologists with particular expertise in the field of movement disorders may be using a method of pattern recognition for diagnosis which goes beyond that inherent in any formal set of diagnostic criteria”.

Maladie de Parkinson : changement d'époque

- Depuis fin années 80 : nouveaux traitements
- Surtout : nouvelles techniques chirurgicales
- Mortalité peu \nearrow / population générale
- Rapport bénéfice risques plus délicat
- Importance grandissante de la justesse diagnostique : critères diagnostiques cliniques doivent avoir valeur positive prédictive optimale.

Savica R, ..., Mielke MM. Survival and Causes of Death Among People With Clinically Diagnosed Synucleinopathies With Parkinsonism: A Population-Based Study. JAMA Neurol. 2017;74(7):839-846

Maladie de Parkinson

- **Traits cliniques dans la description originale de Parkinson (1817)**
 - Tremblement de repos
 - Festination
- **“Ajouts”** : Signes ajoutés par les auteurs anglais (Sanders), Trousseau et Charcot (1864 - 1888) + descriptions modernes
→ critères diagnostiques actuels
- **Conséquences** : (in)aptitude diagnostique actuelle, surtout tôt dans l'évolution (*Hughes, 1992, 2001; Rajput, 1991, etc..*)
- **Imagerie** : SPECT, PET Scan, IRM, échographie..

Diagnostic maladie de Parkinson

Imagerie cérébrale?

- **Méthodes évaluant fonction dopaminergique nigrostriatale**, métabolisme cérébral régional, changements volumétriques localisés, et changements dans la disponibilité du récepteur
- **PET scan** = moins disponible et plus coûteux que SPECT et IRM, mais meilleure sensibilité du PET tridimensionnel → référence.

(Piccini and Whone, 2004)

Diagnostic maladie de Parkinson PET Scan?

- PET mesure liaisons et métabolisme in vivo de composés chimiquement combinés avec isotopes émetteurs de positrons durée de vie courte (^{11}C or ^{18}F)
- Ces positrons produisent paires de rayons gamma détectés par le PET scan. *(Piccini and Whone, 2004)*
- ^{18}F -dopa PET : décrit en 1983 comme marqueur de terminaisons dopaminergiques présynaptiques *(Garnett et al, Nature, 1983)*

Diagnostic Maladie de Parkinson SPECT (DATScan™) est sensible

**Fixation striatale du [(123)I]-FP-CIT dans putamen
and striatum contralateral, corrélé à :**

- UPDRS au début, et plus encore au bout d'un an de suivi
- Différence de scores moteurs entre début et un an plus tard

Djaldetti R, Treves TA, Ziv I, Melamed E, Lampl Y, Lorberboym M. Use of a single [123I]-FP-CIT SPECT to predict the severity of clinical symptoms of Parkinson disease. Neurol Sci. 2009;30(4):301-5

Diagnostic Maladie de Parkinson

PET Scan est sensible

1. Recaptage striatal de ^{18}F -dopa en PET (intégrité du système nigrostriatal) constamment réduit :

- dans MPI, particulièrement putamen postérieur
(Brooks, 1998; Leenders et al, 1990)
- Chez individus asymptomatiques avec risque
↑ de MPI (membres famille, jumeaux)
(Burn et al, 1992; Piccini et al, 1997)

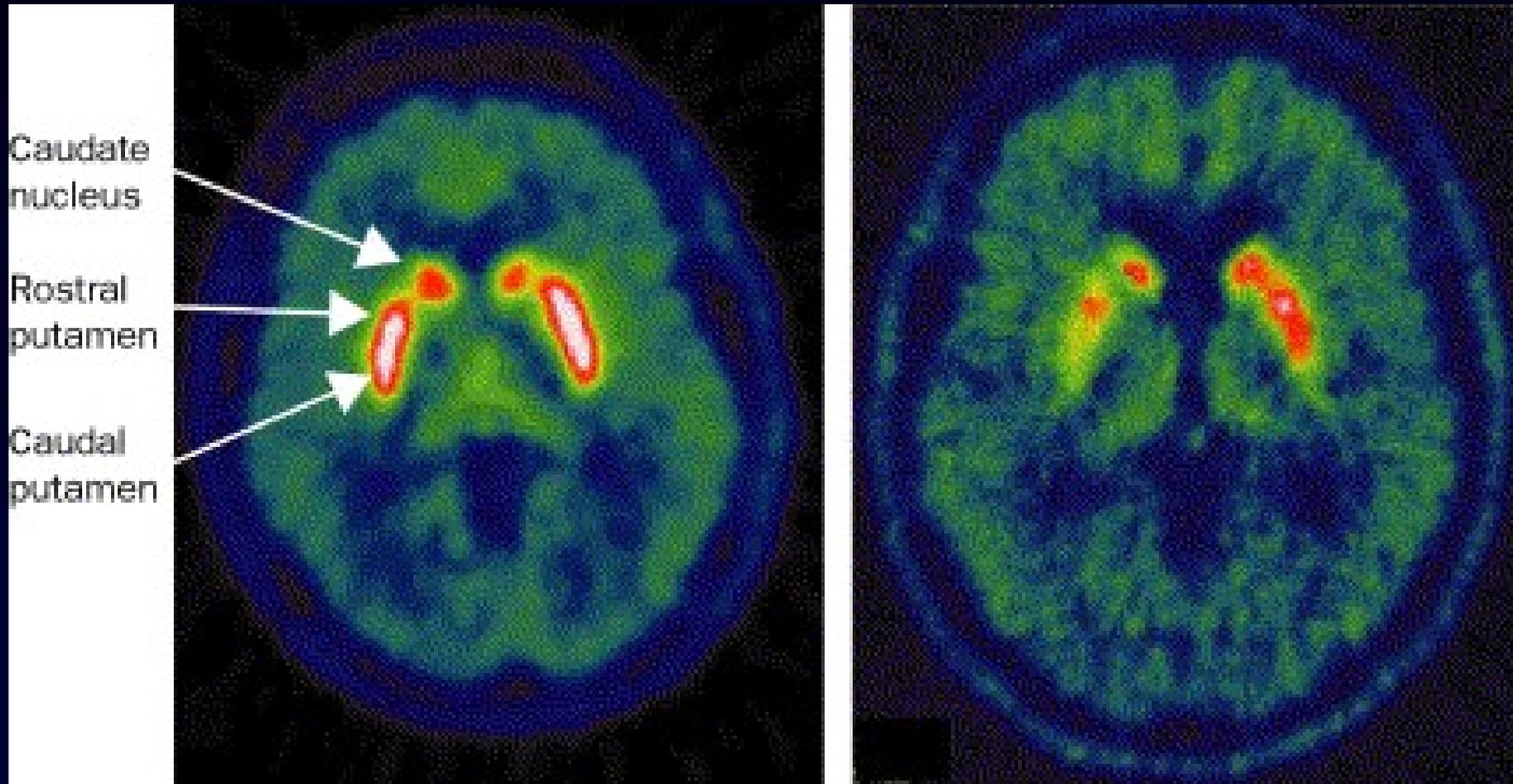
Diagnostic Maladie de Parkinson

PET Scan est sensible (suite)

2. Asymétrie recaptage = absent chez sujets sains, vs MPI où un putamen est typiquement affecté plus que l'autre
(*Moore et al, 2003; Brooks, 2000*)
3. **Ratio recaptage ^{18}F -dopa** putamen postérieur/ noyau caudé : normal = 1; MPI précoce = 0.6
(*Rakshi et al, 1999*)

Diagnostic Maladie de Parkinson

PET Scan est sensible (suite)



(Piccini and Whone, 2004)

Diagnostic Maladie de Parkinson

PET Scan est sensible (suite)

4. Corrélation négative du recaptage ^{18}F -dopa avec :

- perte cellulaire nigrostriatale (*Snow et al, 1993*)
- concentrations striatales dopamine (*Snow et al, 1993*)
- scores moteurs UPDRS (*Otsuka et al, 1996*)

5. Au moment du diagnostic clinique de MPI, il y a jusqu'à 50% de diminution du recaptage de ^{18}F -dopa sur le putamen postérieur le plus affecté.

(*Morrish et al, 1998; Whone et al, 2003*)

Diagnostic Maladie de Parkinson

Le PET Scan est-il spécifique?

**Pas de données sur valeurs
prédictives positives ou négatives**

(pas d'étude anatomoPETique)

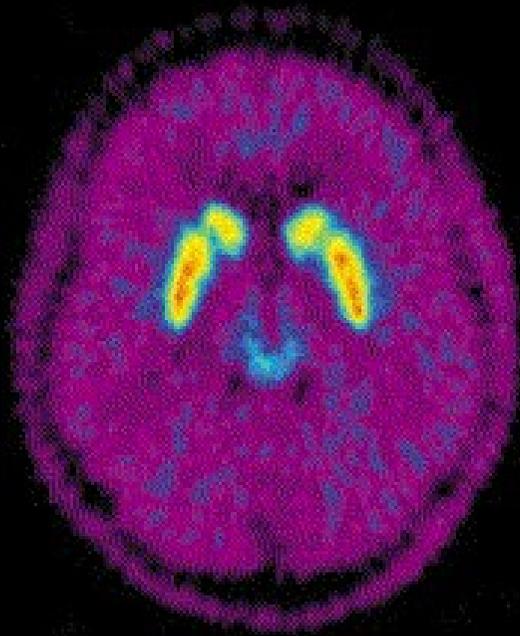
Diagnostic Maladie de Parkinson

Le PET Scan est-il spécifique?

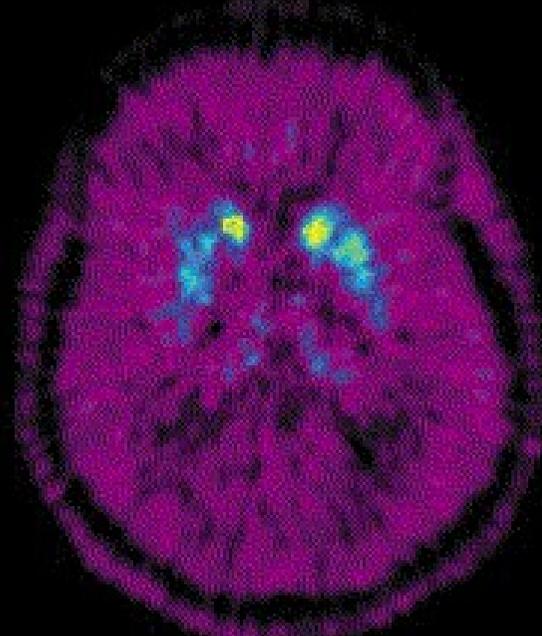
1. **Différentiation** ou distinction MPI, PSP, AMS ou DCB = difficile.
2. **Mode évolutif de la perte nigrostriatale :**
 - **MPI** : modifications région nigrale ventrolatérale
→ perte précoce des terminaisons au putamen post
 - **PSP et AMS**, modifications nigrales plus étendues → perte précoce des terminaisons caudées.
(Fearnley and Lees, 1990)
3. Mais nombreux cas frontières *(Antonini, 2003)*

Diagnostic Maladie de Parkinson

Le PET Scan est-il spécifique?

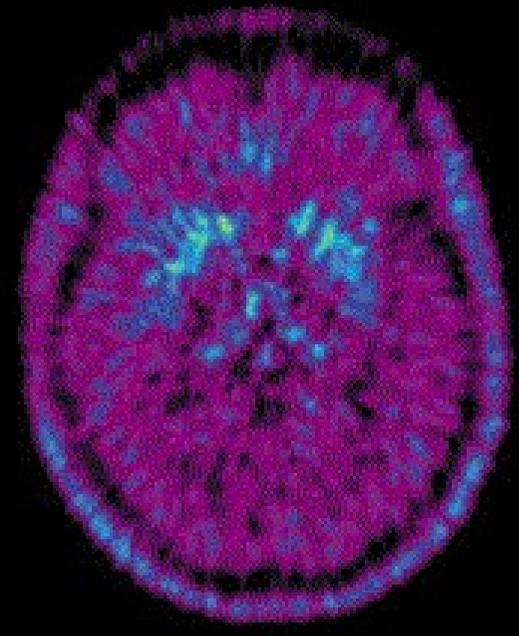


Sain



MPI

(caudé relativement préservé)



PSP

(Piccini and Whone, 2004)

PET Scan est sensible (fin)

→ Diagnostic Maladie de Parkinson?

1. Etude des effets “disease-modifying” du ropinirole dans MPI précoce (étude REAL PET): 11% des patients non traités avec diagnostic clinique MPI et durée symptômes ≤ 2 ans : ^{18}F -dopa scan entièrement normal, même répété à 2 ans.

(Whone et al, 2002)

2. Idem dans une étude SPECT ^{123}I -beta-CIT.

(Parkinson Study Group, 2003)

Echographie Trans Crânienne

**Hyperéchogénicité de la Substantia nigra (SN) =
caractéristique dans la MPI - technique peu utilisée
pour l'instant à travers le monde**

Kwon DY et al. Transcranial brain sonography in Parkinson's disease with restless legs syndrome. Mov Disord. 2010;25(10):1373-8
Mehnert S, et al. Transcranial sonography for diagnosis of Parkinson's disease. BMC Neurol. 2010 Jan 21;10:9.

Stades de Braak

Sporadic Parkinson's disease = multisystem disorder that involves predisposed nerve cell types in circumscribed regions of the entire human nervous system (peripheral, enteric, and central nervous systems).

A recent staging procedure for the pathological process proposes that, in the brain, the formation of intraneuronal Lewy bodies and Lewy neurites begins at two sites and continues in a topographically predictable sequence in 6 stages, during which components of the olfactory, autonomic, limbic, and somatomotor systems become progressively involved.

Stages 1 - 2, Lewy body pathology confined to **medulla oblongata/pontine tegmentum and anterior olfactory structures**.

Stages 3 - 4, **substantia nigra, other nuclei of the basal mid- and forebrain, and the mesocortex** become the focus of initially subtle and, then, severe changes. During this phase, the **illness** probably becomes **clinically manifest**.

Final stages 5 - 6, the lesions appear in the neocortex.

*H Braak, K Del Tredici. [Pathophysiology of sporadic Parkinson's disease]
Fortschr Neurol Psychiatr 2010 Mar;78 Suppl 1:S2-4*

AN

ESSAY

ON THE

SHAKING PALSY.

BY

JAMES PARKINSON,

MEMBER OF THE ROYAL COLLEGE OF SURGEONS.

LONDON:

PRINTED BY WHITTINGHAM AND ROWLAND,
Gaswell Street,

FOR SHERWOOD, NEELY, AND JONES,
PATERNOSTER ROW.

1817.

CHAPTER I.

DEFINITION—HISTORY—ILLUSTRATIVE CASES.

SHAKING PALSY. (*Paralysis Agitans.*)

Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported ; with a propensity to bend the trunk forward, and to pass from a walking to a running pace : the senses and intellects being uninjured.

THE term Shaking Palsy has been vaguely employed by medical writers in general.

Parkinson, 1817

HISTORY.

So slight and nearly imperceptible are the first inroads of this malady, and so extremely slow is its progress, that it rarely happens, that the patient can form any recollection of the precise period of its commencement.

Histoire Naturelle de la maladie

Stade des prodromes

- Insidieuse
- Premiers symptômes :
 - Fatigabilité et sensation de faiblesse
 - Propension à trembler, dans une main
 - Irritabilité
 - Sensations erratiques
 - Micrographie
 - Détérioration de l'état général

Histoire Naturelle de la maladie

Stade des curiosités

> 1 an après

Tremblement s'étend à l'autre main
Jambe traîne

| *remarqué*
| *par patient*

Difficulté à conserver posture érigée
Changement d'expression du visage

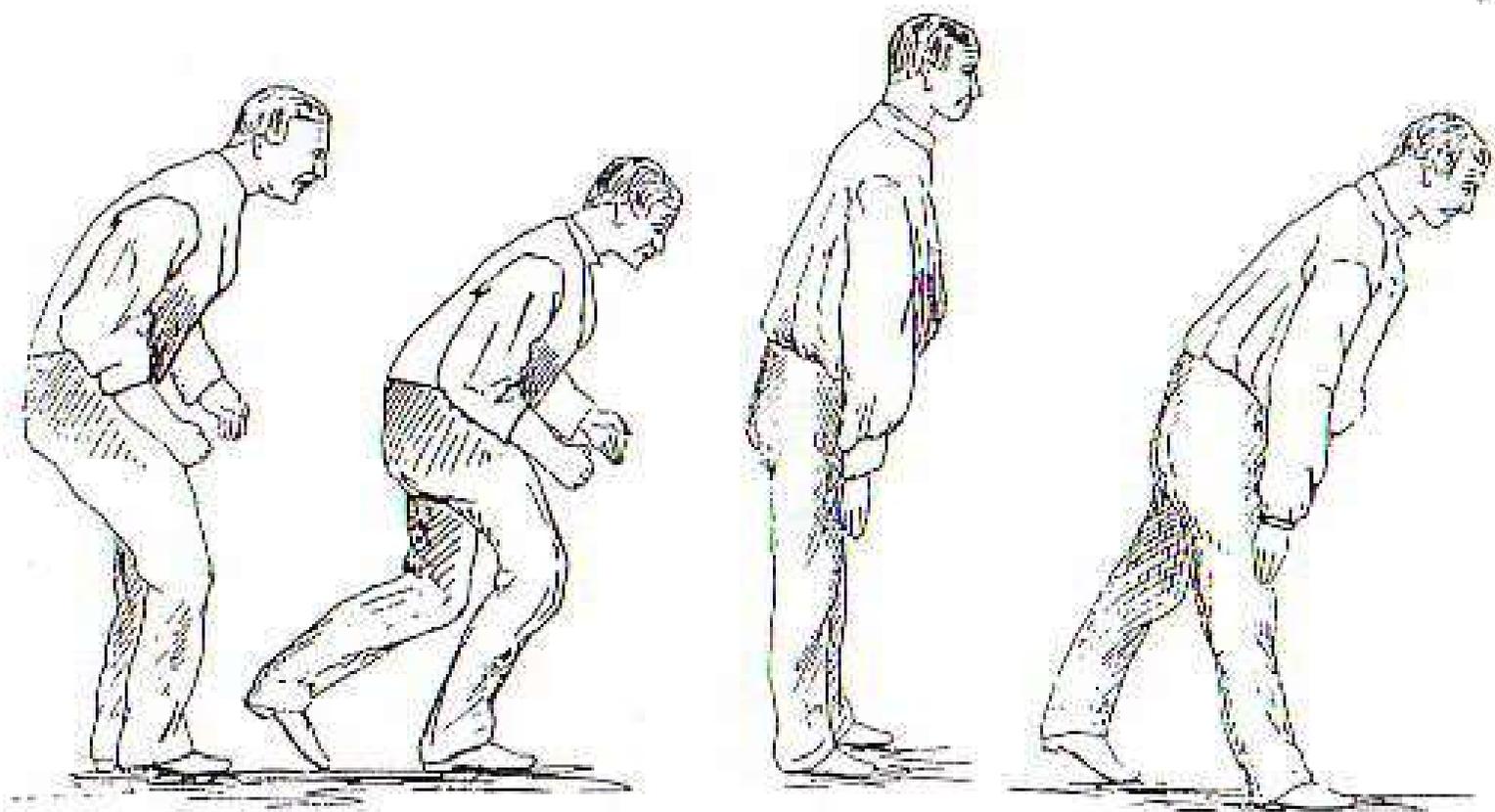
| *remarqué*
| *par les autres*

Histoire Naturelle de la maladie

Stade des difficultés fonctionnelles

➤ 3 ans après

- Risque de chutes (en avant) : la marche requiert de l'attention ; sur pointe des pieds ; pas plus rapides, plus courts
- Perte de la dextérité des doigts (écriture, boutons..)
- Intensification du tremblement (*appelée plus tard « réemergence »*)
- Posture se voûte progressivement
- Troubles du sommeil, fréquents réveils nocturnes
- Troubles Sphinctériens : pollakiurie, constipation



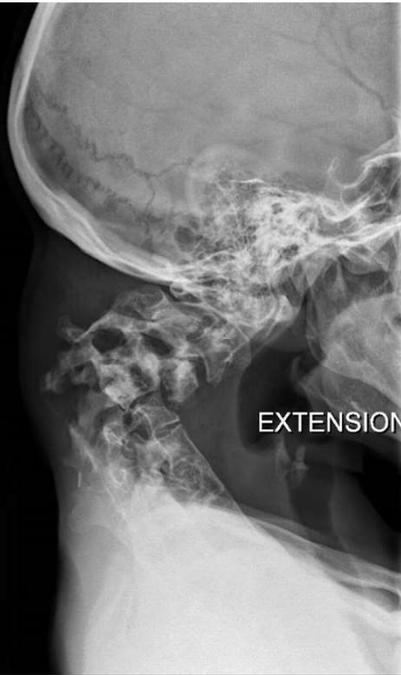
Charcot, 1888

PL. VIII.



A. DELAHAYE, EDITEUR.

LEUILLEUX, Elisa, 3092181119
Acc : 12014962050
Descr. Examen : CERV-DORS
Descr. Série : RAD_Rachis_Cerv_P
5 - 1 (TOUT)
Avec perte (1:19)



EXTENSION

10/02/2012 | LEUILLEUX, Elisa, 3092181119
CHU Henri Mondor Acc : 12014962050
c : 116890 Descr. Examen : CERV-DORS
Zoo Descr. Série : RAD_Rachis_Cerv_P
6 - 1 (TOUT)
Avec perte (1:19)



FLEXIO

10/02/2012 10:06:50
CHU Henri Mondor
C : 11782 W : 3354
Zoom : 43%







Normale

+ déambulateur



Rapide



Grands pas



Grands pas + déambulateur

Histoire Naturelle de la maladie

Stade terminal

> 5 ans après = Derniers stades

- Dysarthrie, langage inintelligible
- Marche avec aides techniques (cane, déambulateur), puis assistance humaine, puis fauteuil
- Incontinence salivaire
- Difficulté déglutition (étouffements)
- Tremblement devient véhément
- Incontinence sphinctérienne
- Évolution terminale : “somnolence constante, confusion, épuisement extrême..”



Apraxie du lever



Début de festination



Rire brisant le masque, hypophonie



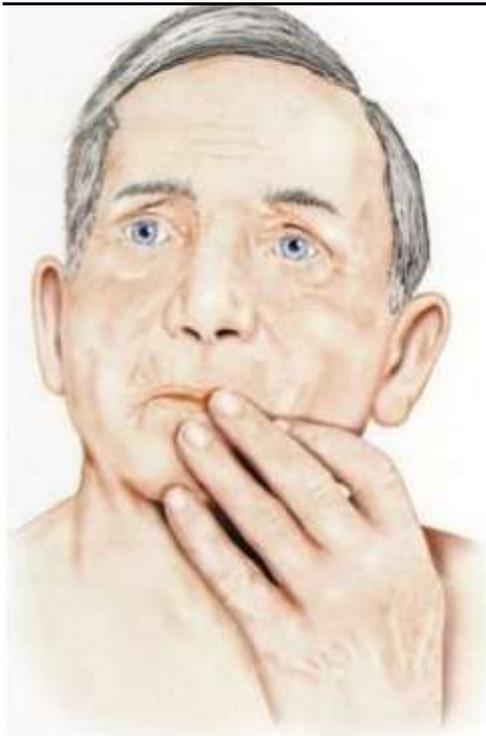
*Organisation des souvenirs anciens...
Jugement préservé*

Festination = tegmentum pontique?

Localized lesions or local applications of gamma-aminobutyric acid (GABA) in nucleus reticularis tegmenti pontis (NRTP) of rats cause rapidly accelerating forward locomotion. Such "festination" can coexist with blockade of the dopamine system. We suggest that

- (i) akinesia produced by dopamine deficiency results at least in part from release of excessive inhibition of locomotion by a neural system whose final common inhibitory path includes NRTP
- (ii) when it occurs in addition to nigrostriatal damage, destruction in NRTP might cause a form of festination in patients suffering from Parkinsonism.

Cheng JT, Schallert T, De Ryck M, Teitelbaum P. Galloping induced by pontine tegmentum damage in rats: a form of "Parkinsonian festination" not blocked by haloperidol. **Proc Natl Acad Sci U S A. 1981;78(5):3279-83.**



Seborrhea

Orthostatic hypotension

Constipation

Urinary dysfunction, impotence



Edema

Autonomic dysfunction



Facial expression

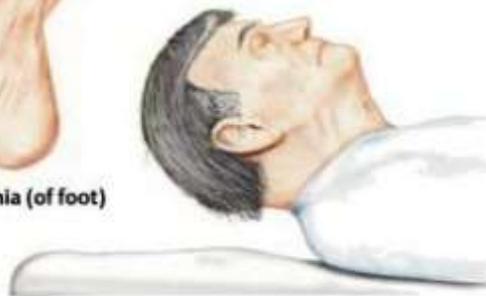
Behavioral changes
(depression, anxiety, dementia)



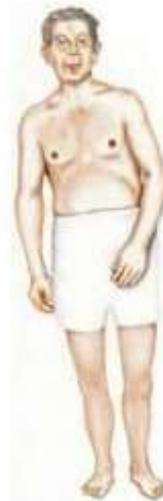
Pain



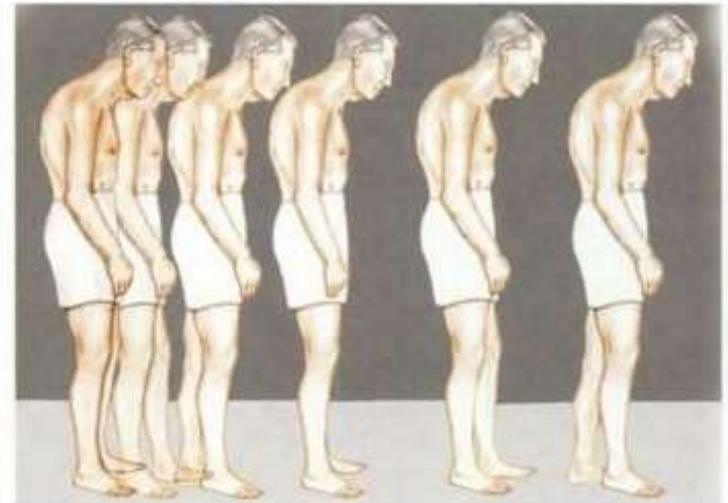
Dystonia (of foot)



Sleep disorder
(increased rigidity at night, "mental pillow")



Postural change
(hypokinesia-left)



Gait impairment (postural instability, propulsion, festination)



Micrographia



Tremblement de repos

« But a much more satisfactory and useful distinction is made by Sylvius de la Boë into those tremors which are produced by attempts at voluntary motion, and those which occur whilst the body is at rest †. Sauvages distinguishes the latter of these species (*Tremor Coactus*) by observing, that the tremulous parts leap, and as it were vibrate, even when supported: whilst every other tremor, he observes, ceases, when the voluntary exertion for moving the limb stops, or the part is supported, but returns when we will the limb to move; whence, he says, tremor is distinguished from every other kind of spasm*. >>

Tremblement de Repos : caractéristiques

Localisation :

- Doigts (++) ; Extrémités > lèvres, langue
- MS > MI ; Tête : exceptionnel

Amplitude : Grande ++, lenteur (4 à 7 Hz), régulier, asymétrique

Augmenté par :

- Distraction (mentale ; motrice, ex marche, activité autre membre) (++)
- Stress (émotion, anxiété), froid, fatigue

Diminué par :

- Activité dans les muscles impliqués (++)
- Stimulation cutanée sur le membre impliqué
- Sommeil

*Tremblement débutant : Présence à la distraction,
absence si non observation*



Tremblement débutant : Présence à la distraction, disparition à l'action



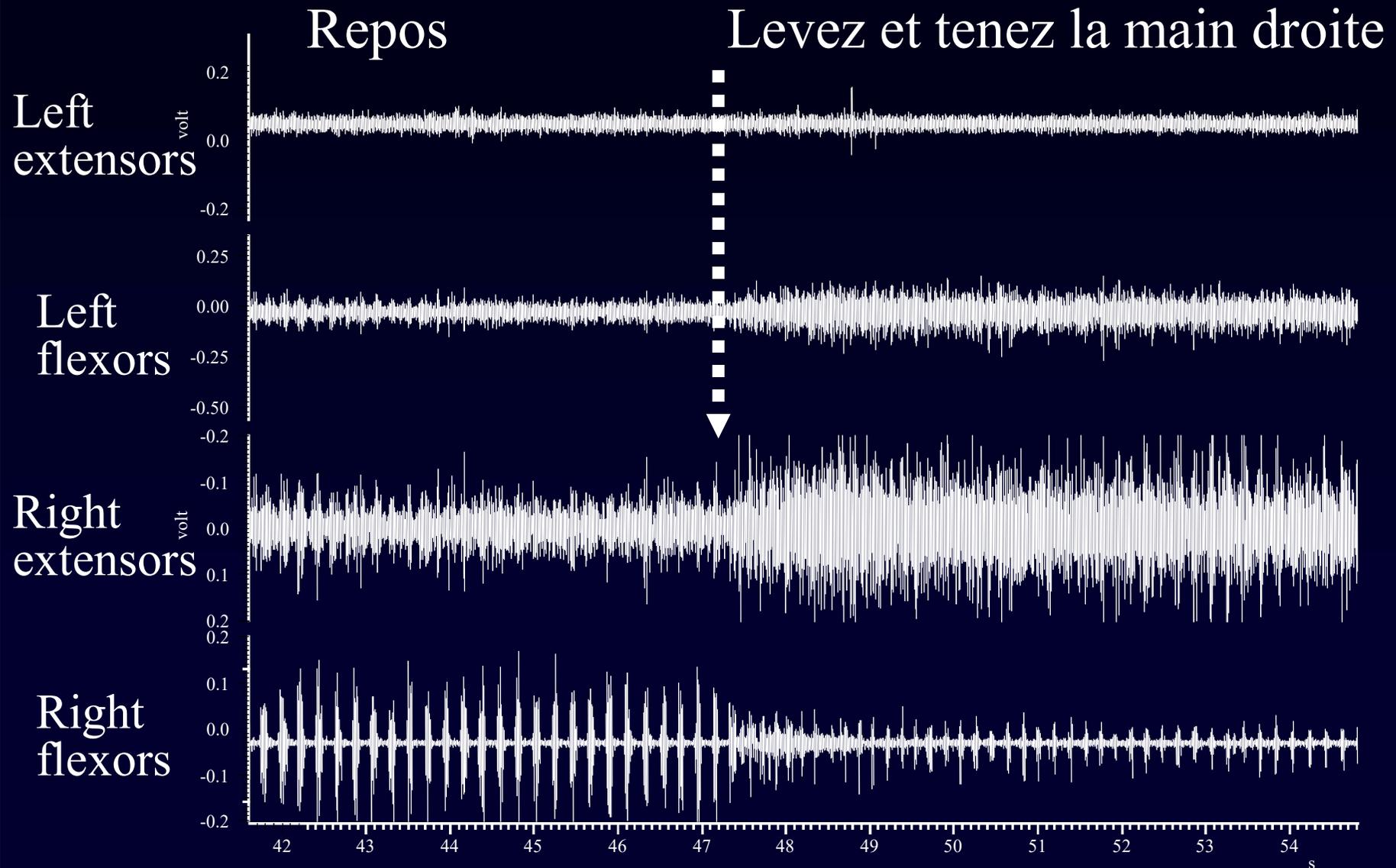
Réémergence du tremblement

“Dans de nombreux cas de paralysis agitans il est vrai que le tremblement persiste au cours du mouvement volontaire”

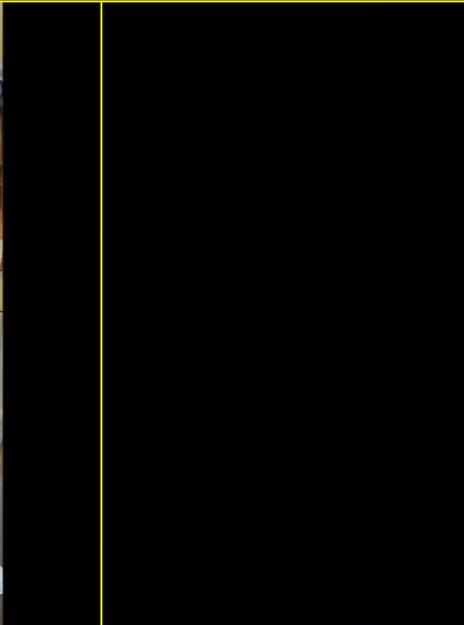
(Buzzard, 1881)

Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;67(5):646-50.

Tremblement réémergent



Tremblement plus avancé : Présence à la distraction, première ré-émergence à l'activité, posture > action



Tremblement avancé : Epuisement...



Poignet



Coude (flexion/extension)



Distraction + "Tremblement du jambier antérieur"

"The tremulous parts leap, and as it were, vibrate, even when supported.." J. Parkinson, 1817

Tremblement des doigts à la marche... et des ischio- jambiers!



CHAP. II.

PATHOGNOMONIC SYMPTOMS EXAMINED—*TREMOR COACTUS*—*SCELOTYRBE FESTINANS*.

It has been seen in the preceding history of the disease, and in the accompanying cases, that certain affections, the tremulous agitations, and the almost invincible propensity to run, when wishing only to walk, each of which has been considered by nosologists as distinct diseases, appear to be pathognomonic symptoms of this malady.

Parkinson, 1817



Apraxie du lever



Début de festination

(Capacité réduite de terminer mvts - Weiss et al, 1997)



Rire brisant le masque, hypophonie



*Organisation des souvenirs anciens...
Jugement préservé*

Individualisation d'une maladie

27

Having made the necessary inquiries respecting these two affections, *Tremor coactum* of Sylvius de la Boë and of Sauvages, and *Scelotyrbe festinans* of the latter nosologist, which appear to be characteristic symptoms of this disease, it becomes necessary, in the next place, to endeavour to distinguish this disease from others which may bear a resemblance to it in some particular respects.

Traits cliniques de la Maladie de Parkinson

J Parkinson 1755-1824

John Cooke (1821)

Robert Bentley Todd (1834, 1854)

Marshall Hall (1836)

Stokes (1843)

Graves (1843)

Elliotson (1839)

Romberg (1840-1846)

Oppolzer (1861)

Trousseau (1859, 1868)

Sanders (1868)

JM Charcot 1825-1893

Caractérisations ultérieures de la maladie de Parkinson

Robert Bentley Todd (1834, 1854) et Romberg (1840-1846) concourent sur la festination comme un critère définissant la maladie.

Trousseau: “Cours de Médecine Clinique” # XV (1859, 1868)

- “Pas de paralysie au commencement de cette forme étrange de chorée” (mesures dynamométriques montrent en fait force un peu diminuée).
- “Rigidité qui ressemble à celle qui suit une hémorragie ou un infarctus dans le cerveau”.
- “Son corps est penché en avant pendant la marche et le patient garde le bras du côté affecté dans une attitude semi-fléchie, pressée contre le tronc”.
- Lenteur : “les muscles ont conservé leur force, et pourtant leur fonction est presque abolie”.

“Son corps est penché en avant pendant la marche et le patient garde le bras du côté affecté dans une attitude semi-fléchie, pressée contre le tronc”.

Trousseau, 1859



Trousseau: “Cours de Médecine Clinique” # XV (1859, 1868)

- Troubles sphinctériens: “d’autre part la vessie se paralyse, il y a d’abord une rétention puis une incontinence”.
- “L’intellect est d’abord intact, mais finit par s’affaiblir aussi; le patient perd la mémoire, et ses amis remarquent bientôt que son esprit n’est plus aussi clair qu’il ne l’était: une caducité précoce s’installe”
- “La Pneumonie était la cause ultime de la mort dans de nombreux cas”.

soient les moyens de traitement que l'on emploie pour la combattre. Il est toutefois une observation singulière que j'ai pu faire chez trois de ces malades que j'ai suivis jusqu'à la fin : ils sont tous morts de pneumonie. Il est peu probable que d'autres praticiens aient l'occasion de constater une semblable coïncidence entre une névrose et une péripneumonie.

Trousseau: "Cours de Médecine Clinique"
XV (1859, 1868)



*Trouble de la récupération mnésique,
mais jugement préservé*

Sanders, 1868

- “There is postural instability, which is late in appearing.”
- “The legs feel heavy as lead, and are not raised to the height or with the promptitude which the will directs, so that care is necessary to prevent frequent falls”.
- “In a case recently observed by the writer, startlings of the limbs took place during sleep, in the form of powerful flexion of the knees, by which the legs were drawn up. On the relaxation of the spasms, the limbs were slowly let down to their previous position without awakening the patient”
→ REM behavior disorder?
- “Owing to deficient power in the extensor muscles of the back, the patient becomes less able to preserve erect posture”.

72
4

LEÇONS
SUR LES
MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX
FAITES A LA SALPÊTRIÈRE

PAR
J.-M. CHARCOT

Professeur à la Faculté de médecine de Paris, Médecin de la Salpêtrière,
Membre de l'Académie de médecine, de la Société clinique de Londres,
de la Société clinique de Buda-Pesth,
de la Société des Sciences naturelles de Bruxelles,
Président de la Société anatomique,
Ancien vice-président de la Société de Biologie, etc.

RECUEILLIES ET PUBLIÉES

PAR
BOURNEVILLE
Rédacteur en chef du *Progrès médical*.



TOME PREMIER.
Troisième édition.

PARIS
V. ADRIEN DELAHAYE ET C^{ie}, LIBRAIRES-ÉDITEURS
PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1877

CINQUIÈME LEÇON

De la paralysie agitante.

Sommaire. — Du tremblement en général. — Ses variétés. — Tremblement intermittent. — Tremblement continu. Influence du sommeil, du repos et des mouvements volontaires. — Distinction établie par Van Swieten. — Opinion de M. Gabler. — Le tremblement d'après Galien. — Indépendance de la paralysie agitante et de la sclérose en plaques. — Recherches de Parkinson. — Travaux français : MM. G. Sée, Troussseau, Charent et Vulpian. — La paralysie agitante prend droit de domicile dans les traités classiques.

Caractères fondamentaux de la paralysie agitante. — C'est une maladie de la seconde période de la vie. — Ses symptômes. — Modifications de la marche. — Tendance à la propulsion et à la répropulsion. — Début ; ses modes : il est lent ou brusque. — Période d'état. — Le tremblement respecte la tête et le cou. — Changements dans la parole. — Rigidité des muscles. — Attitude du tronc et des membres. — Déformation des mains et des pieds. Ralentissement dans l'exécution des mouvements. — Perversions de la sensibilité. — Crampes : sentiment général de tension et de fatigue ; besoin de déplacement. — Sensation habituelle de chaleur excessive. — Température dans la paralysie agitante. — Influence de la nature des convulsions (statiques ou dynamiques).

Période terminale. — Confinement au lit. Troubles de la nutrition. — Affaiblissement de l'intelligence. — Eschares sacrées. — Maladies terminales : elles diffèrent de celles de la sclérose en plaques. — Durée de la paralysie agitante.

Résultats nécropsiques. — Inconstance des lésions dans la paralysie agitante : fixité des lésions dans la sclérose en plaques. — Lésions du pont de Varole et de la moelle allongée (Parkinson, Oppolzer). — Physiologie pathologique.

Étiologie. — Causes extérieures : Emotions morales vives ; — action du froid humide, longtemps prolongée ; — irritation de certains nerfs périphériques. — Causes prédisposantes. — L'âge joue un certain rôle : la paralysie agitante se montre plus tard que la sclérose en plaques. — Sexe. — Héritéité. — Influence de la race.

Messieurs.

Ceux d'entre vous qui, ce matin, ont parcouru nos salles, se sont étonnés peut-être d'y trouver réunies, en aussi

Charcot, 1877

Other-

wise, the special hand deformity, the fixed stare, the immobility of the head, etc., everything else about him was typical of Parkinson's disease, even the rigid posture that makes you think that every joint in the patient's body must be soldered. The posture is so characteristic that it allows one to recognize patients even from a distance, without a medical history.



Fig. 6. — Attitude habituelle dans les cas de paralysie agitante un peu prononcée. — Attitude d'une main qui tient une plume pour écrire.

raison de la rigidité permanente de certains muscles, offrent des déformations qu'il est bon de connaître, parce que, dans maintes circonstances, elles ont rendu le diagnostic

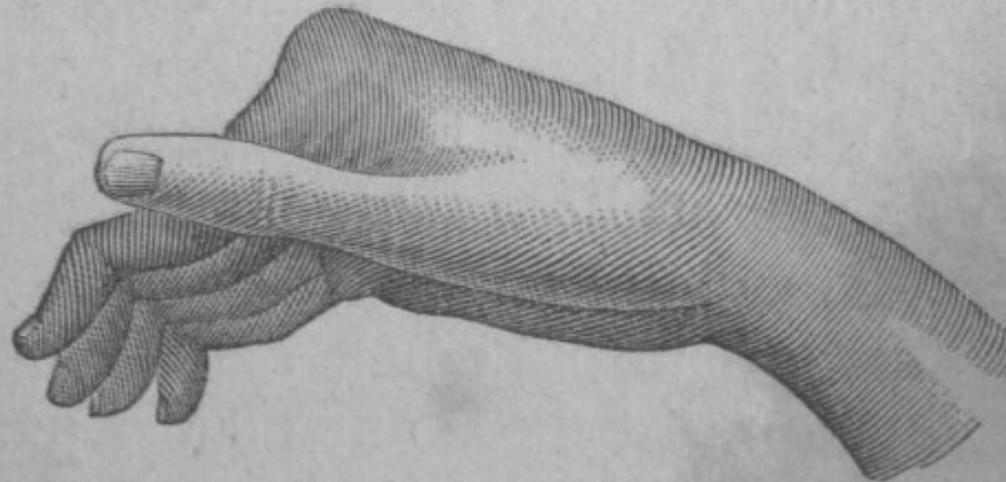


Fig. 7. — Déformations des doigts de la main simulant celles du rhumatisme articulaire chronique primitif.

Charcot, 1877

“..même la posture rigide qui fait penser que chaque articulation du corps a été soudée..”

Charcot, 1888



Visage en masque



Fixité du regard





Figure 30. A Moroccan patient afflicted with Parkinson's disease, drawn by Charcot in 1889 while he was on a voyage (From ref. 9). As Charcot said to his students, "I have seen such patients everywhere, in Rome, Amsterdam, Spain always the same picture. They can be identified from afar. You do not need a medical history" (Tuesday, January 31, 1888).

And in passing,
I will add that this rigidity is problematic from a physiologic perspective. It has nothing in common with the spasticity that is characteristic of hemiplegic or paraplegic hypertonicity and where there is accompanying hyperactivity of the tendon reflexes. Such reflex changes are not seen with the rigidity of paralysis agitans.

Symptômes ajoutés - Charcot (1861-1888)

- Re-distinction tremblement de repos - d'action
- Rigidité : distinction de la spasticité
- *Tremblement en « émiettement du pain »* : “presque pathognomonique”; “annihilé / sommeil naturel”
- Test de traction : instabilité posturale avec pro- ou rétropulsion ; probablement pas due à la posture penchée, mais à réactions posturales inadéquates.
- Fixité du regard (visage sans mouvement)
- Immobilité de la tête (0 tremblement de la tête)

Test de traction



**AVANT
lévodopa**



**APRES
lévodopa**

Symptômes ajoutés - Charcot (1861-1888)

- Demi-tours en-bloc (“*le patient bouge comme un automate*”.. J.Parkinson; “*automatons*”)
- Légère faiblesse musculaire
- Possibilité de début jeune
- “*Situations où la rigidité existe sans tremblement*”..

Demi-tours en bloc

Charcot, 1877



Symptômes dysautonomiques - Charcot, 1861

- **Sensations de chaleur, crises sudorales paroxystiques à température centrale normale**

“la sécrétion de la sueur, augmentée au visage, paraît diminuée, au contraire, sur les autres parties du corps; la température cutanée paraît inférieure à ce qu’elle est dans l’état normal”.

- **Episodes de vertiges et de lipothymie : hypotension orthostatique?** *“Il y a cinq semaines, à la suite d’un violent accès de vertige, le malade s’affaissa tout à coup sur lui-même, et se trouva dans l’impossibilité de se relever ; cependant il ne perdit nullement connaissance pendant toute la durée de l’attaque. »*

- **Dermite Séborrheique**

“..teinte terreuse du tégument externe, dont la surface est recouverte de nombreuses écailles épidermiques”

Charcot JM, Vulpian A. Revue Clinique de la paralysie agitante. A propos d’un cas de la clinique du professeur Oppolzer. *Gaz Hebdomadaire Med Chirurg* 1861;8:765-767

Many patients, including ours today, maintain, at least for a long time, good muscular strength. This shows how the term paralysis agitans destined to characterize the disease is not accurate, since the disease can exist without tremor and without paralysis. I feel these are reasons enough to justify abandoning "paralysis agitans" and substituting for it the term "Parkinson's disease." And besides, the foremost reason is that the patient prefers Parkinson's disease, finding the word paralysis most upsetting.

Charcot, 1888

Symptômes ajoutés depuis Charcot

- **Meilleure caractérisation de la Rigidité** : lisse (*tuyau de plomb*) ou rugueuse (*roue dentée*), renforcée par mouvement volontaire membre controlatéral (Froment)
- **Hypométrie (hypokinésie)**
 - Bradykinésie
 - Akinésie
- « **Enrayages cinétiques** » si changement de programme, tentative de virage, approche d'un passage de porte
- « **Réponse Constante à la lévodopa** » .. (*Watts, Koller, 1997*)
- « **Large variabilité phénotypique** ».. (*Watts & Koller, 1997*)
- « **Signes Cardinaux** ».. (*UKPDSBB, 1988*)

Symptômes ajoutés depuis Charcot

- Troubles discrets sensibilité profonde (dysfonction cortex sensoriel primaire insensible à la lévodopa) → « *apraxie cinétique* »
- *Apraxie idéomotrice* (formes sévères)

Maschke M, ... Konczak J. Dysfunction of the basal ganglia, but not the cerebellum, impairs kinaesthesia. Brain J Neurol. 2003;126(Pt 10):2312-22

Gebhardt A, ..., Bohlhalter S. Poor dopaminergic response of impaired dexterity in Parkinson's disease: Bradykinesia or limb kinetic apraxia? Mov Disord. 2008;23(12):1701-6

Foki T et al. Finger dexterity deficits in Parkinson's disease and somatosensory cortical dysfunction. Parkinsonism Relat Disord. 2015;21(3):259-65

Leiguarda R, ... , Marsden CD. Disruption of spatial organization and interjoint coordination in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, and multiple system atrophy. Mov Disord. 2000;15(4):627-40

TABLE 13-2 Manifestations of Parkinson's Disease

Cardinal manifestations

- Rest tremor
- Rigidity
- Akinesia/bradykinesia
- Postural instability

Secondary manifestations

Cognitive/neuropsychiatric

- Anxiety
- Bradyphrenia
- Dementia
- Depression
- Sleep disturbance

Cranial nerve/facial

- Blurred vision (impaired upgaze, blepharospasm)
- Dysarthria
- Dysphagia
- Glabellar reflex (Myerson's sign)
- Masked facies
- Olfactory dysfunction
- Sialorrhea

Musculoskeletal

- Compression neuropathies
- Dystonia
- Hand and foot deformities
- Kyphoscoliosis
- Peripheral edema

Autonomic (including gastrointestinal and genitourinary symptoms)

- Constipation
- Lightheadedness (orthostatic hypotension)
- Increased sweating
- Sexual dysfunction (impotence, loss of libido)
- Urinary dysfunction (frequency, hesitancy or urgency)

Sensory

- Cramps
- Pain
- Paresthesias

Skin

- Seborrhea

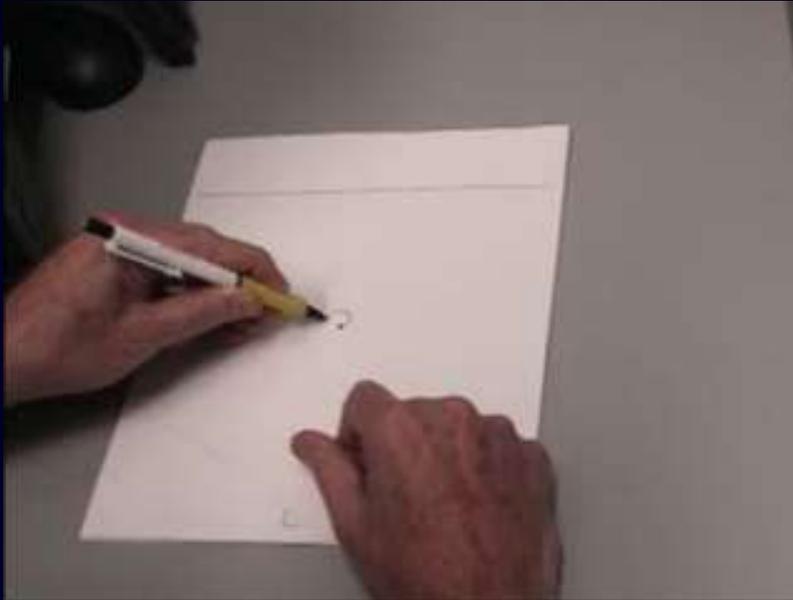
Critères modernes d'exclusion

Anamnestiques : absence d'autres causes de syndrome parkinsonien : plus d'un parent affecté, rémissions, usage de neuroleptiques dans l'année précédente, histoire d'encéphalite, TC répétés, crises oculogyres, signes cérébelleux, neuropathie dysautonomique, démence dès début des symptômes, signes pyramidaux, maladie cérébrovasculaire.

Cliniques :

- Instabilité posturale précoce et prédominante
- Démence précoce et prédominante
- Paralysie du regard vers le bas

Parkinson Anomalies Graphiques



Parkinson

Hypométrie or bradykinésie?

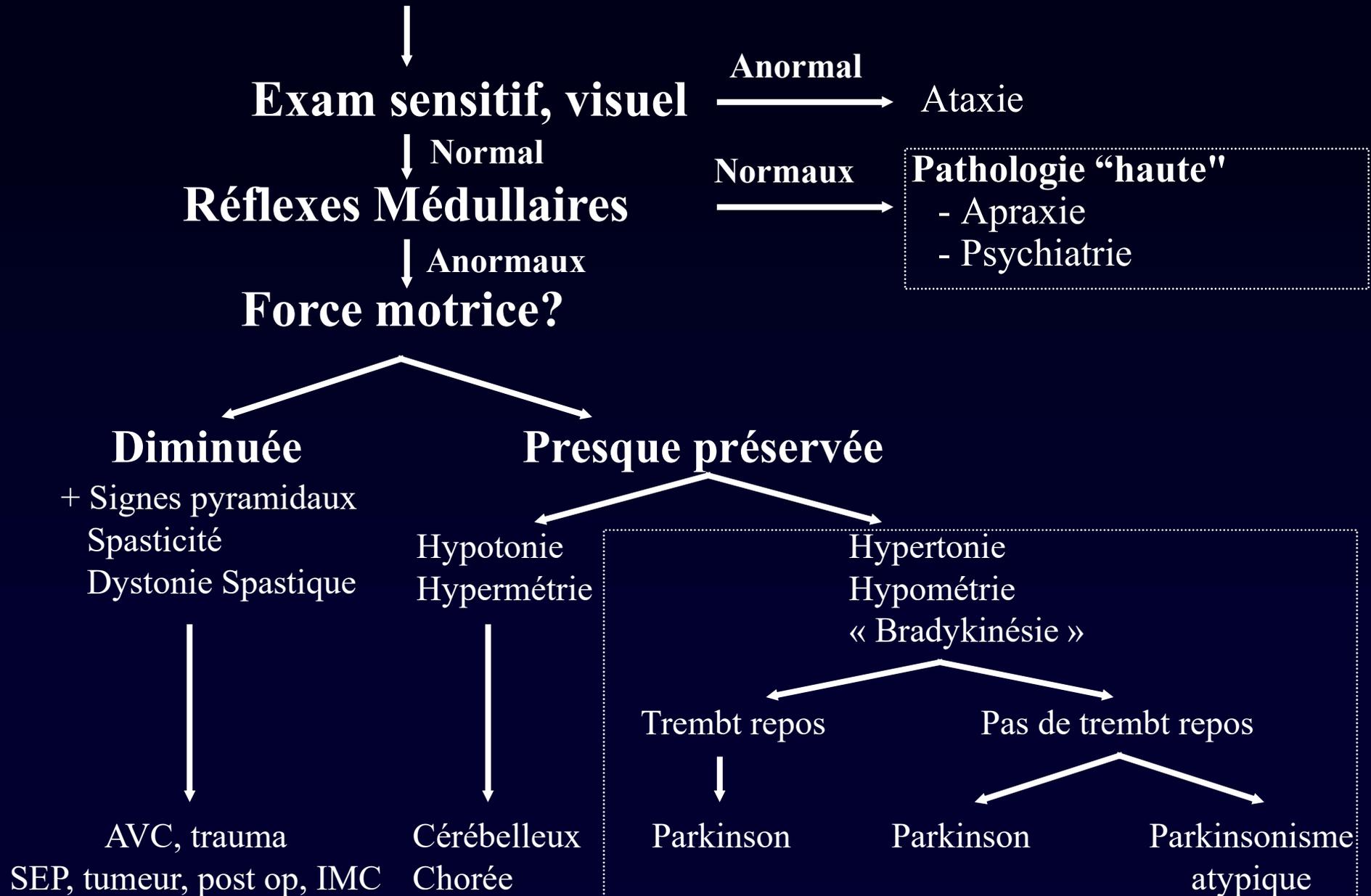


OFF lévodopa
Hypométrie!



ON lévodopa
DK du côté le plus affecté

Lenteur



Lenteur avec hypertonie

Hypertonie, hypométrie, bradykinésie

Tremblement repos

Pas de tremblement repos

Parkinson

Parkinson

Parkinsonisme
Atypique

Début
Évolution

Rigidité

Troubles Equilibre

Troubles Sphincters

Altération Cognition

Symptômes Orthostatiques

Réponse à la L-Dopa

Asymétrique

Lente

(pas de FR en 5 ans)

Extrémités

Modérés et tardifs

Modérés et tardifs

Modérés et tardifs

Modérés

Profonde

Symétrique

Rapide

(+/- FR en 5 ans)

Axiale

Sévères et précoces

Sévères et précoces

Sévères et précoces

Sévères

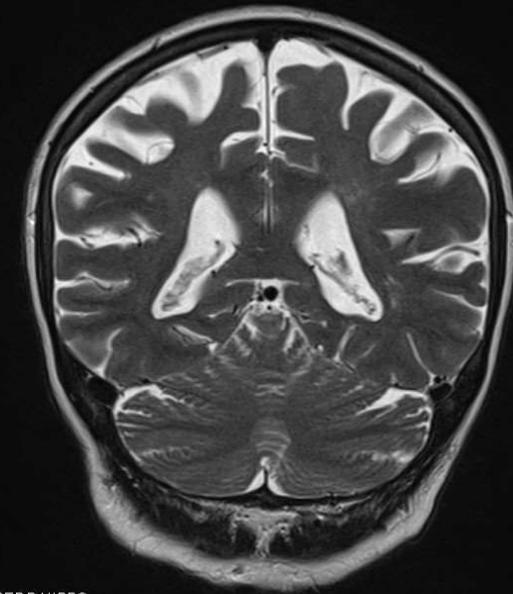
Pas claire

DCB

- Début 50-70 ans : Hémiapraxie, hémi-hype
hypoesthésie, hémi-atrophie prédominante
- Chutes précoces+++
- Trouble précoce de l'expression orofaciale
 - Lenteur et rigidité progressive d'un côté (hémispl
premier)
 - Hyperactivité musculaire augmentée par mouven
 - Main et mb sup "bougeant tous seuls" (comme Alien Hand Syndrome) +
postures dystoniques
 - Trouble sensitif dans l'hémicorps affecté
- Myoclonies focales réflexes
- Apraxie, y compris sur mvts oculomoteurs dans toutes les directions
- Parésie supranucléaire regard, occasionnellement
- Préservation cognitive

F 66 Ans
Pos 23.80 mm

MR



CPRP T2 PERP HIPPO

L 584 / W 1248

R A L
F

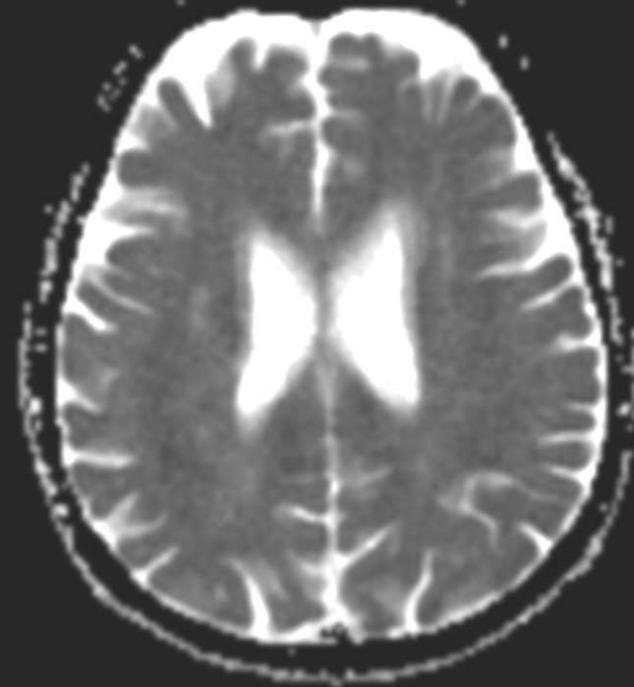
Rebeiz, Kolodny & Richardson. Arch Neurol 1968

DCB

- Progression lente – décès/complication médicale
- Diagnostic = présomption sans preuve anapath : perte neuronale gliose, corps cellulaires gonflés, pâleur colorations = achromasie
Modif SN pars compacta et système dentatorubrothalamique
- # “aphasie lente progressive sans démence généralisée” (Mesulam, *Ann Neurol*, 1982)
- Pick, Alzheimer, Creutzfeldt-Jakob

F 66 Ans
Pos 74.80 mm

MR

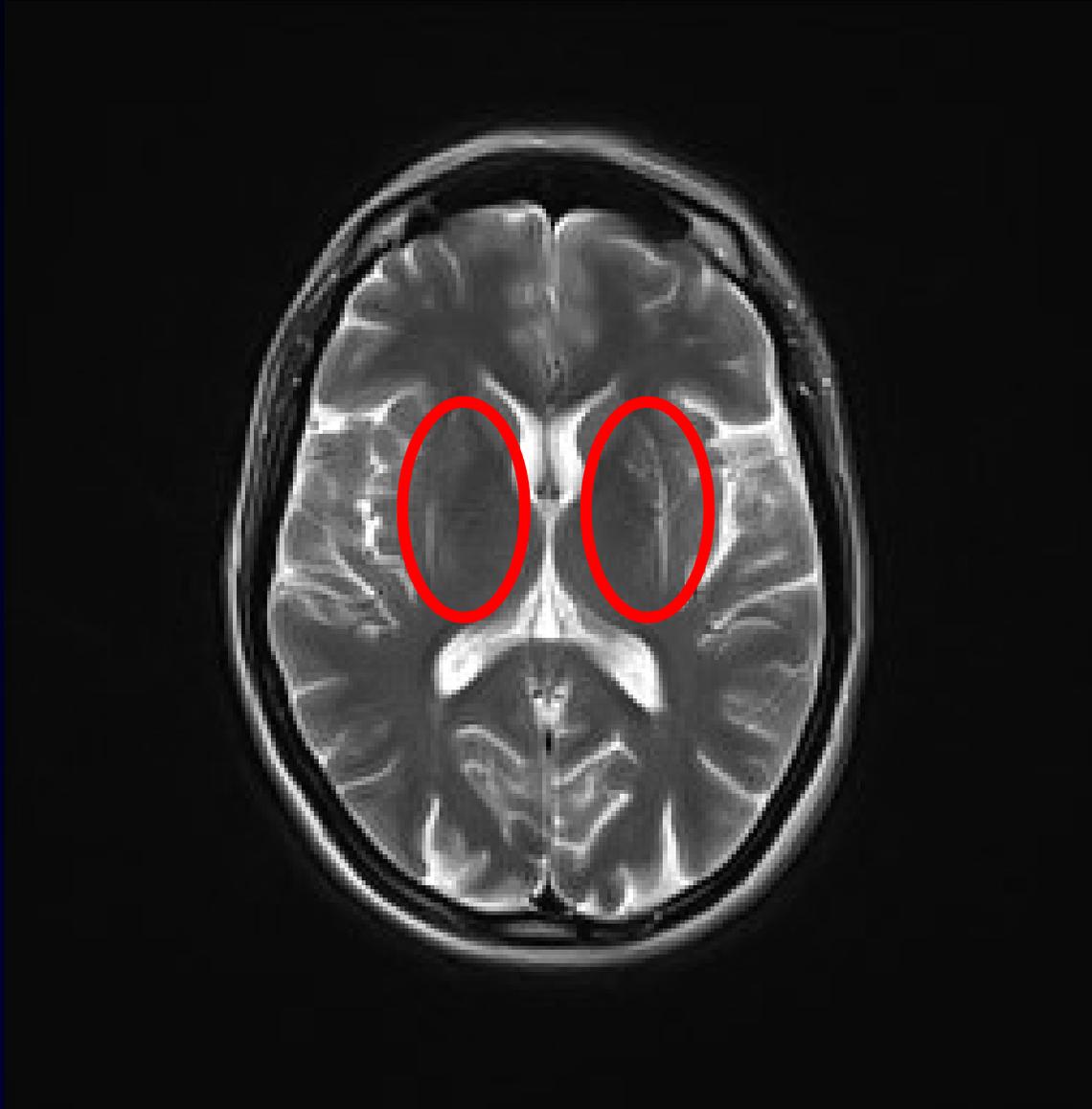


A
R F L
P

Rebeiz, Kolodny & Richardson. Arch Neurol 1968

DCB

Rebeiz, Kolodny & Richardson. Arch Neurol 1968



Atrophie Multi-Systematisée - P

Józef Julian Franciszek Feliks Babiński
«De l'asynergie cérébelleuse», in: *Rev Neurol*, 7 (1899): 806-816.

8009087621

ALS

T2 AX BLADE

PATRICK^^

HENRI MONDOR

M

30013970012

071Y

15/03/2018-10:19

Se:20

Im:10

Loc: 14,15

RAS

LPI

ET: 35

TR: 4000,00 ms

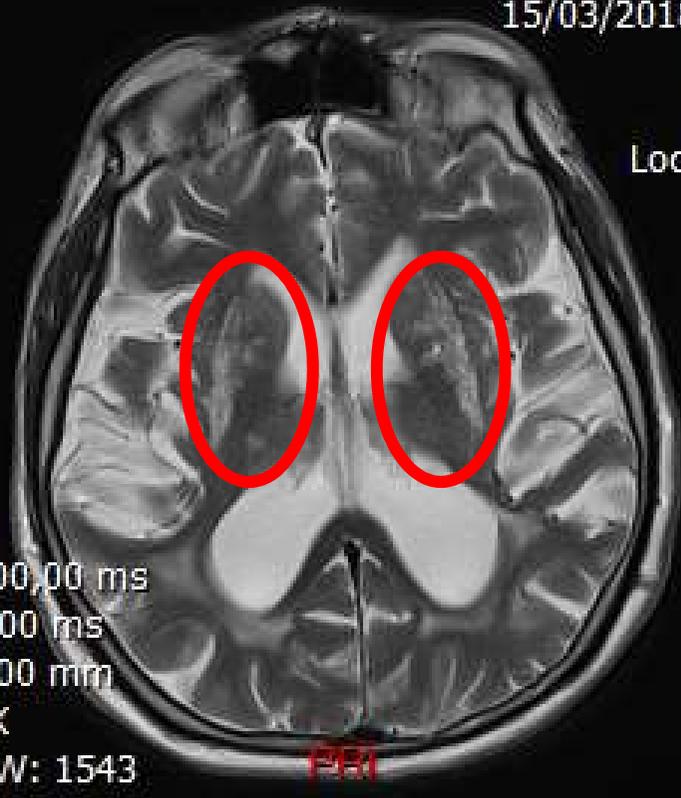
TE: 98,00 ms

Thk: 4,00 mm

Z: 3,1 X

L: 736 W: 1543

FRI



Atrophie Multi-Systematisée - P

Józef Julian Franciszek Feliks Babiński

«De l'asynergie cérébelleuse», in: *Rev Neurol*, 7 (1899): 806-816.

Acc : 30030693944
Descr. Examen : IRM du crâne sans injection
Descr. Série : t1_mprage
17 - 93
Avec perte (1:19)

05/12/2019 08:34:20
HENRI MONDOR
Pos : 8,10 mm
LT : 1,00 mm
C : 309 W : 668
Zoom : 338%

A



Atrophie Multi-Systematisée - C

Józef Julian Franciszek Feliks Babiński
«De l'asynergie cérébelleuse», in: *Rev Neurol*, 7 (1899): 806-816.



23/02/09 – A6 – 2003 diff chaussage- écrit - tourner le volant

AMS

Józef Julian Franciszek Feliks Babiński
«De l'asynergie cérébelleuse», in: *Rev Neurol*, 7 (1899): 806-816.



23/02/09 Rapide 35 pas, 23 sec



23/02/09 Gds Pas 37 pas, 42 sec



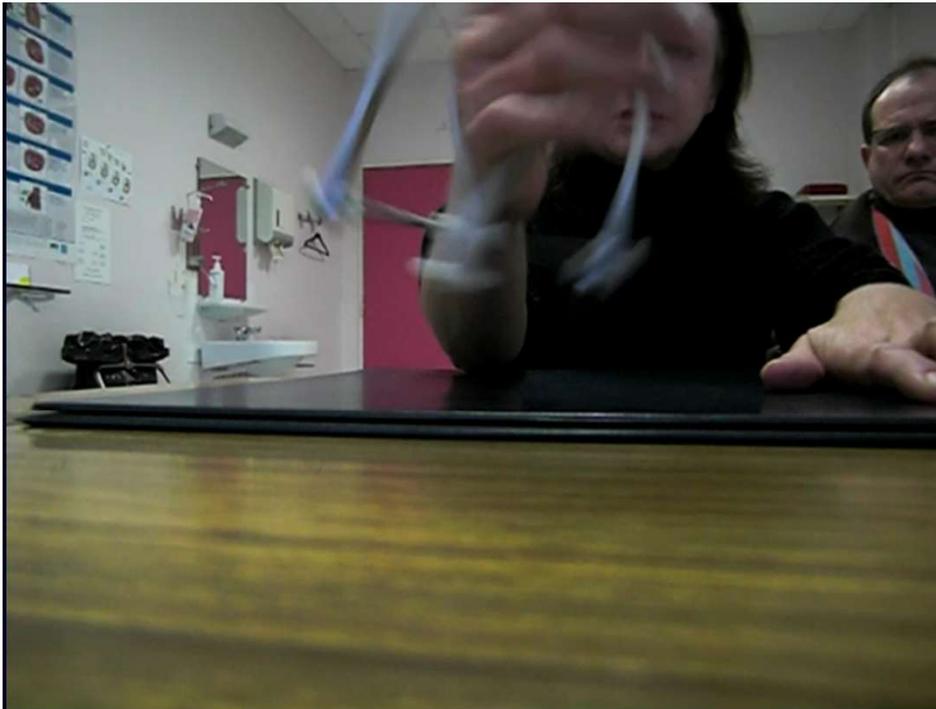
23/02/09 – A6



23/02/09 – A6

AMS

József Julian Franciszek Feliks Babiński
«De l'asynergie cérébelleuse», in: *Rev Neurol*, 7 (1899): 806-816.



23/02/09



23/02/09

AMS

József Julian Franciszek Feliks Babiński
«De l'asynergie cérébelleuse», in: *Rev Neurol*, 7 (1899): 806-816.



03/02/11



04/05/15

AMS

Józef Julian Franciszek Feliks Babiński
«De l'asynergie cérébelleuse», in: *Rev Neurol*, 7 (1899): 806-816.

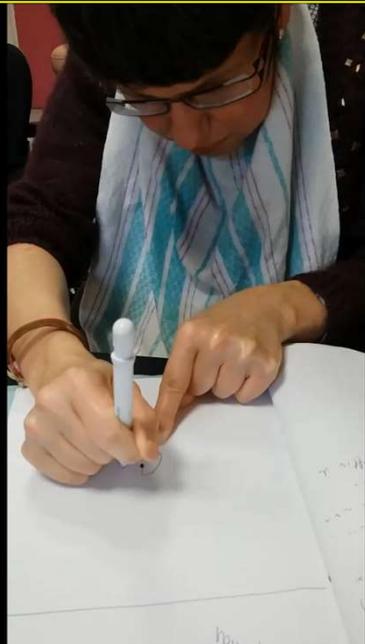
AMS

27/12/11



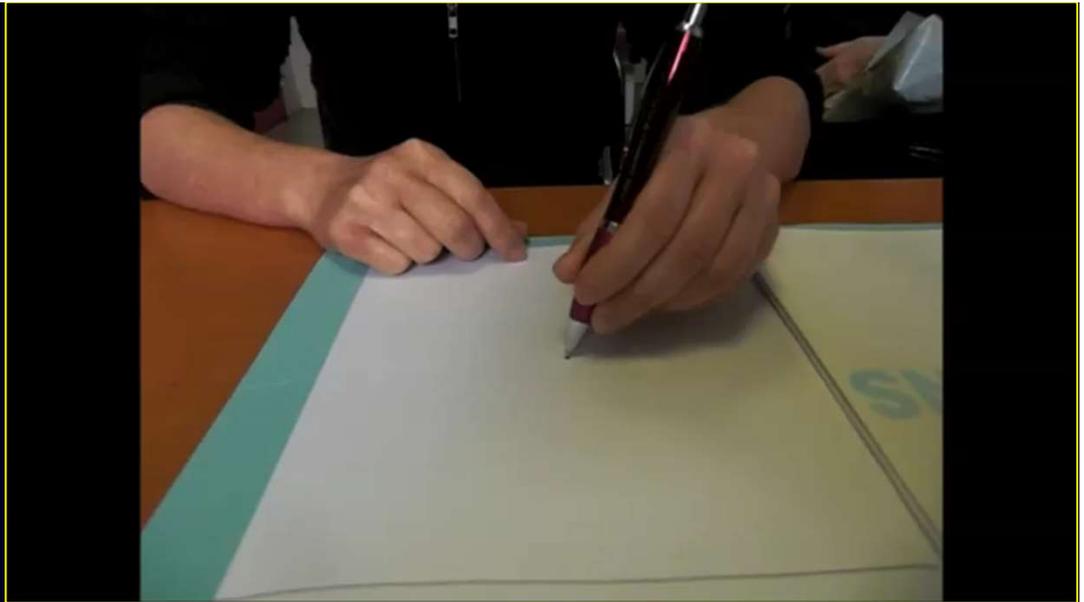
04/05/15

08/11/16



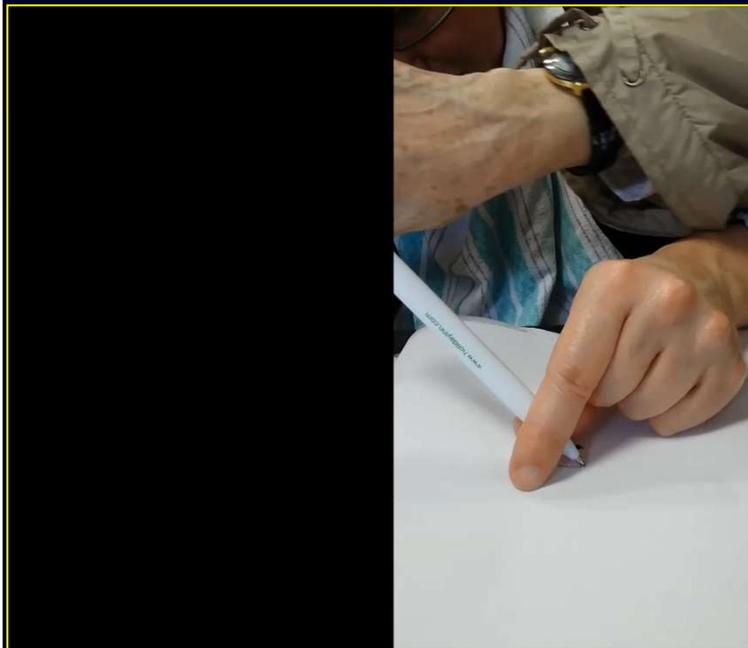
AMS

03/02/11



04/05/15

08/11/16





03/02/11



04/05/15

AMS

Józef Julian Franciszek Feliks Babiński
«De l'asynergie cérébelleuse», in: *Rev Neurol*, 7 (1899): 806-816.



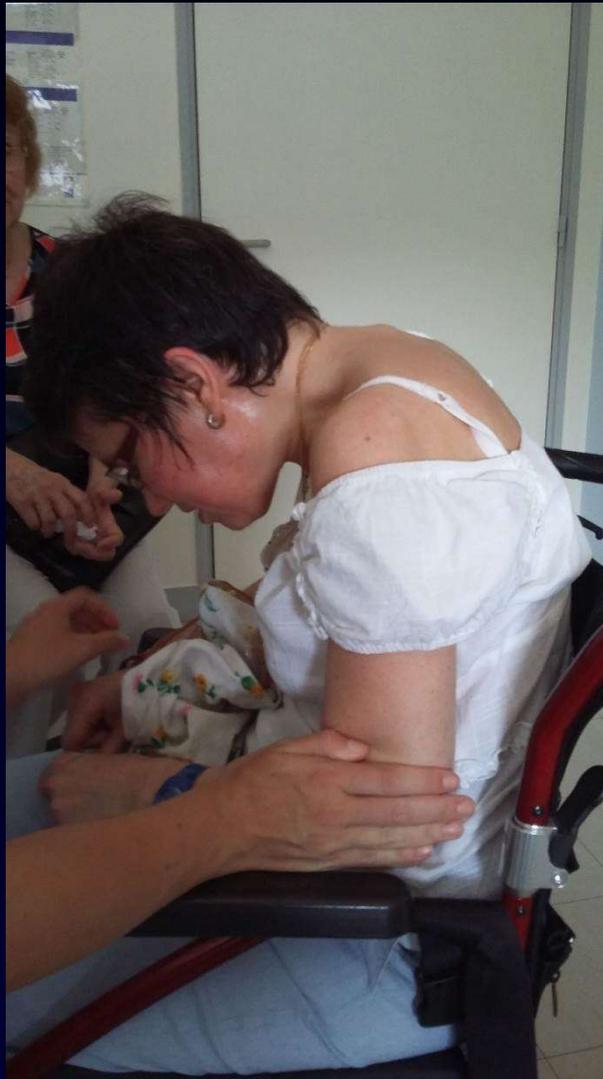
03/02/11



04/05/15

AMS

Józef Julian Franciszek Feliks Babiński
«De l'asynergie cérébelleuse», in: *Rev Neurol*, 7 (1899): 806-816.



02/07/15



02/07/15 avec corset

AMS

AMS – histoire naturelle

Suivi clinique 2 ans patients Δ g AMS, avec Unified MSA Rating Scale (UMSARS), = cotation semiquantitative autonome et moteur

→ N=141 w moderately severe disease fulfilled MSA consensus criteria.

- **Mean age at Σ p onset 56.2** (SD 8.4).
- **Median survival from Σ p onset = 9.8 yrs** (CI 8.1-11.4)
- **AMS-P** (hazard ratio [HR] 2.08, 95%CI 1.09-3.97; p=0.026) et **rétention chronique urines** (HR 2.10, 1.02-4.30; p=0.044) = survie + courte.
- **24-mth progression rates of UMSARS ADL, motor, and total scores = 49%** (9.4 [SD 5.9]), **74%** (12.9 [8.5]), **57%** (21.9 [11.9]).
- **Autonomic Σ p scores progressed throughout F/U.** Shorter Σ p duration at baseline (OR 0.68, 0.5-0.9; p=0.006) and absent levodopa response (OR 3.4, 1.1-10.2; p=0.03) predicted rapid progression.

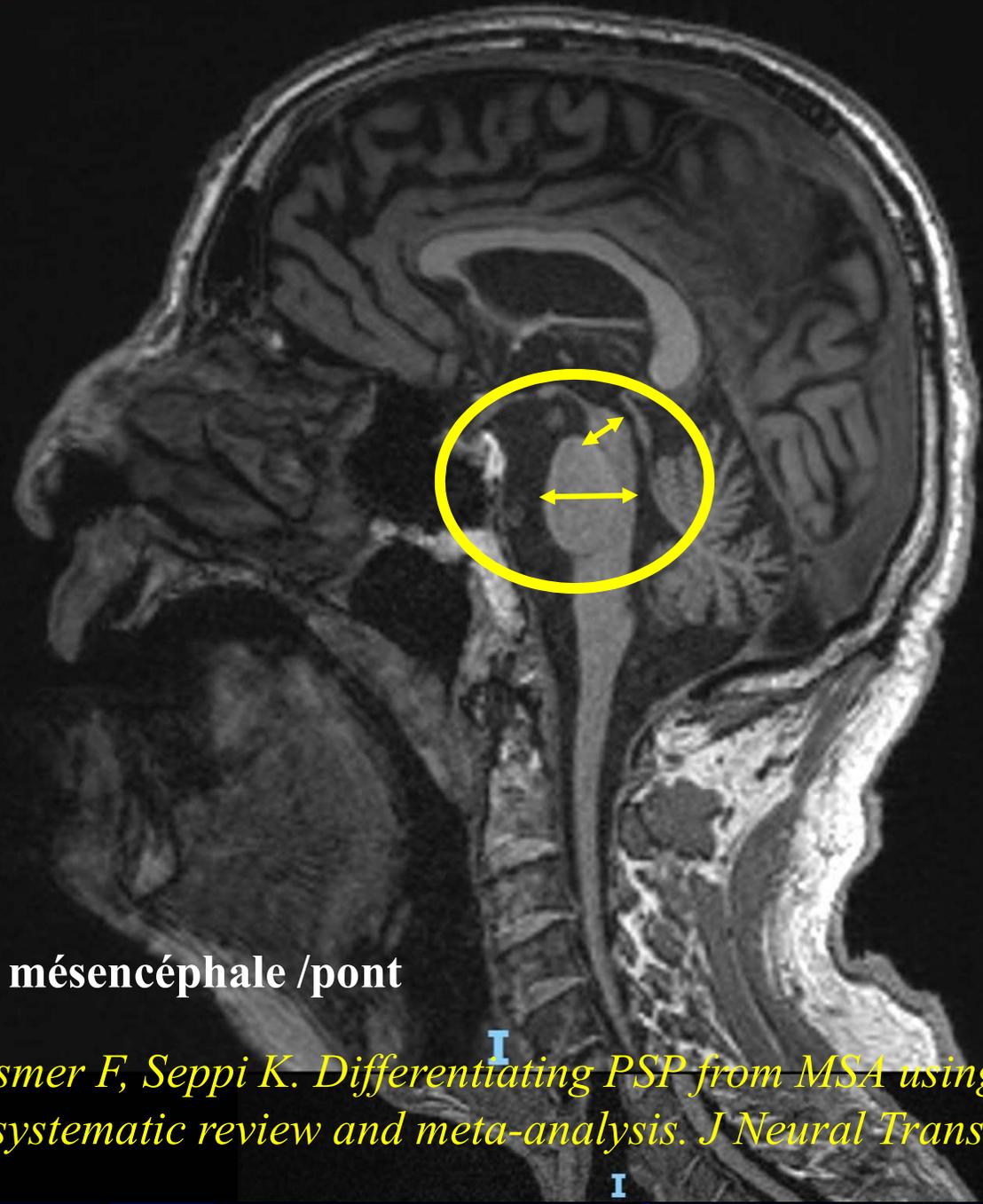
Wenning GK et al...., Poewe W; European Multiple System Atrophy Study Group. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study.

Lancet Neurol. 2013;12(3):264-74

[...],8004836753
Acc : 30044698416
Descr. Examen : IRM du crâne sans injection
Descr. Série : t1_mprage_sag_p2
12 - 90
Avec perte (1:17)

21/05/2021 11:44:28
Hopital Henri MONDOR
Pos : -2,85 mm
LT : 1,10 mm
C : 360 W : 822
Zoom : 338%

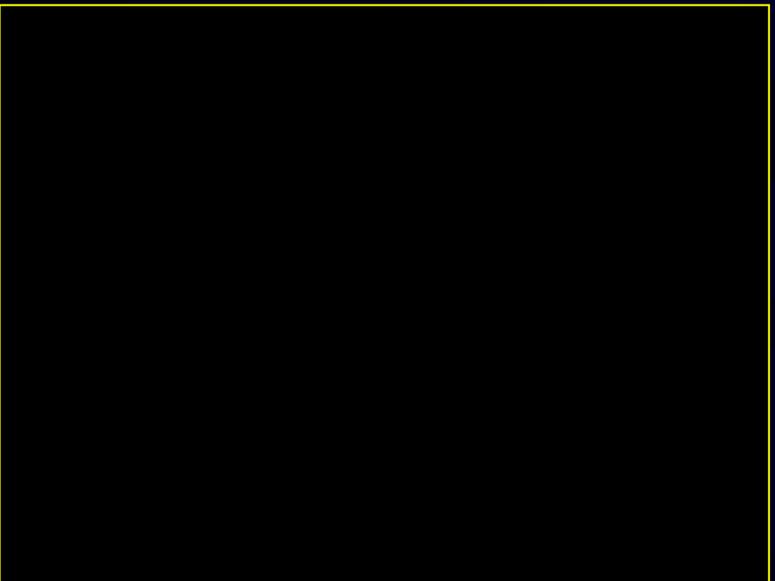
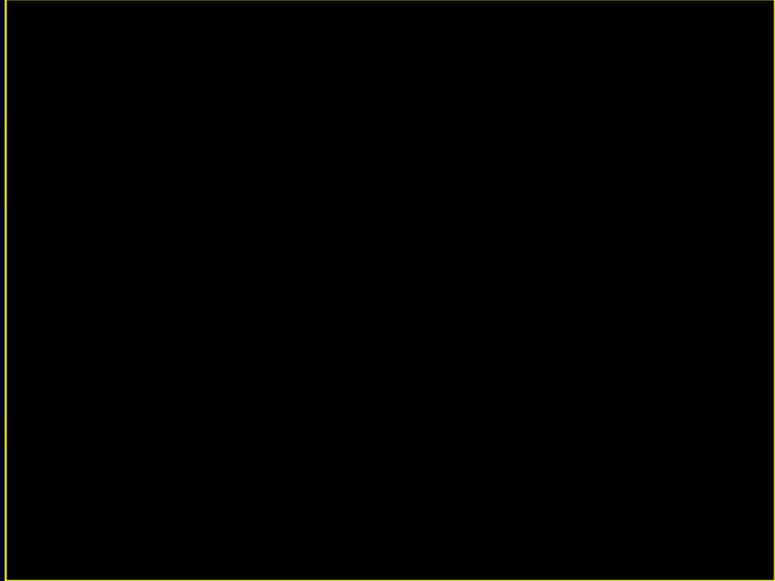
A



Calcul du ratio mésencéphale /pont

Heim B, Krismer F, Seppi K. Differentiating PSP from MSA using MR planimetric measurements: a systematic review and meta-analysis. J Neural Transm (Vienna). 2021

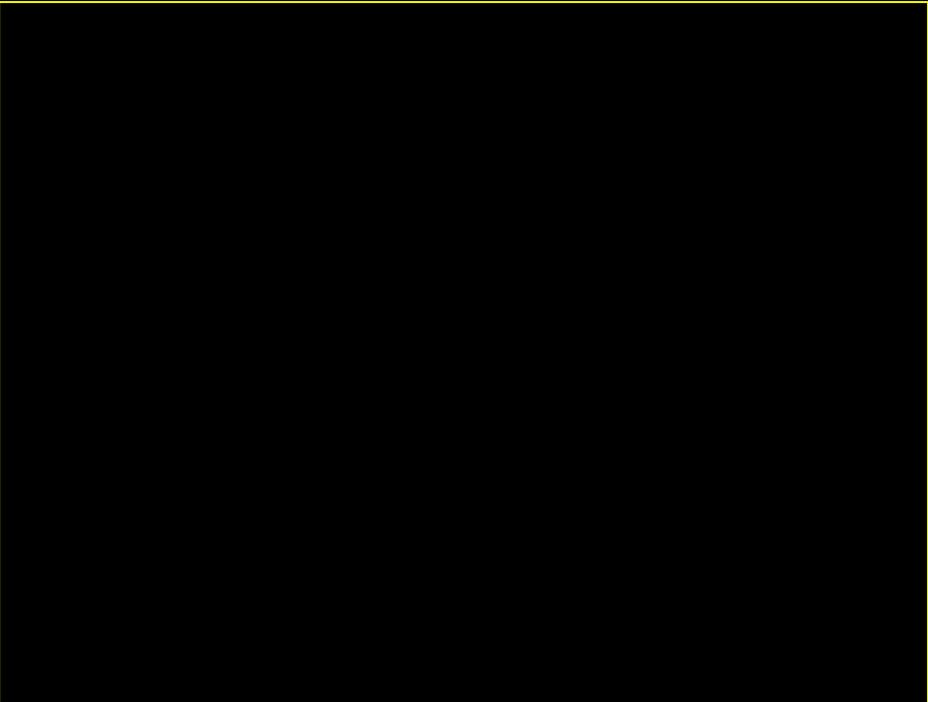
Jun 8



06/06/16 - A4

PSP

27/03/17 - A5



PSP



01/06/21 – A16



Fluence verbale pour distinguer PSP vs PD

Sensibilité aux limitations cognitives de l'Echelle récente ECAS, utilisable même si limitations motrices sévères, possibilité de différencier Park de PSP?

N=30 PD, n=11 PSP, n=40 sujets sains → ECAS + bilan neuropsych.

→ ECAS a détecté trouble cognitif chez 30% of PD = "MCI"

→ chez 82% of PSP

→ Total score ECAS a distingué entre PSP et sujets sains avec haute SS (91.0) et SP (86.8).

→ Aussi entre PSP et PD, mesures de fluence verbale → haute sensibilité (82.0) et spécificité (80.0).

Foley JA, Niven EH, Paget A, Bhatia KP, Farmer SF, Jarman PR, Limousin P, Warner TT, Morris HR, Bak TH, Abrahams S, Cipolotti L. Sensitivity and Specificity of the ECAS in Parkinson's Disease and Progressive Supranuclear Palsy. Parkinsons Dis. 2018;2018:2426012.

Score de probabilité diagnostique

NOM:										
		MPI	PSP	PVNS	PVSE	FAMS	HPN	MCL	DCB	N
Histoire	1. Début unilatéral	1		1		1			1	
	2. Ambulatoire (pas de FR) dans les 5 années après début Σp	1		1				1	1	
	3. Equilibre préservé dans les 5 années après début Σp	1		1	1			1	1	1
	4. Continence sphinctérienne préservée dans les 5 années après	1		1				1	1	1
	5. Cognition préservée dans les 5 années après début Σp	1		1		1				1
	6. Pas de symptômes orthostatiques dans les 5 années après déb	1	1	1	1		1	1	1	1
	7. Pas d'hallucinations sous L-dopa dans les 3 années après déb	1	1	1	1		1		1	1
	8. Sensibilité profonde à la levodopa par histoire	1		1						
Examen	9. Vrai tremblement de repos	1		1						
	10. Festination	1		1						
	11. Rigidité Appendiculaire > axiale	1		1						
	12. Asymétrie des signes	1		1		1			1	
	13. Mouvements oculomoteurs Normaux	1		1	1	1	1	1	1	1
	14. RCP Normales	1		1			1	1	1	1
	15. Absence de signes cérébelleux	1	1	1	1		1	1	1	1
16. Réponse profonde à la lévodopa	1		1							
IRM	17. Atrophie striatale									
	18. Atrophie pédonculaire									
	19. Atrophie ponto-cérébelleuse									
	20. Lacunes et/ou EPVD T2 Nigrostriatales			1						
21. Lacunes et/ou EPVD T2 striato frontales										
		8	2	10	3	2	2			5
	Score = Somme	0,76	0,14	0,81	0,24	0,19	0,24	0,33	0,48	0,38

Diagnostic clinique Parkinson

Comment améliorer sa justesse?

Deux types de symptômes?

- Haute sensibilité : prévalents++, \pm quantifiables, intéressants pour suivi et évaluation effets traitements
 - *Bradykinésie, rigidité, troubles marche, PET, SPECT?*
- Haute spécificité : peut-être moins prévalents, peu quantifiables mais préférables en tant que symptômes “cardinaux” pour le diagnostic ?
 - *Tremblement de repos, Festination*

Diagnostic clinique Parkinson

Comment améliorer sa justesse?

1. Une définition clinique “contraignante”, proche de celle de Parkinson lui-même,

MPI = Tremblement de Repos \pm Festination

- permettrait meilleure corrélation anatomo-clinique
- correspondrait à entité unique = “MPI trémulante”

Diagnostic clinique Parkinson

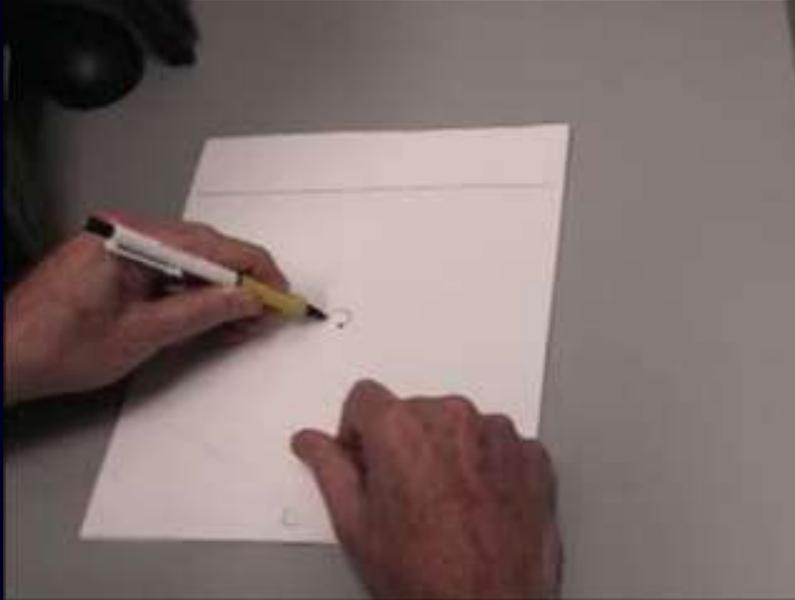
Comment améliorer sa justesse?

2. S'il fallait inclure *bradykinésie* dans les critères diagnostiques, précision de son type semble importante.

Cérébelleux, choréiques, fronto-calleux, pyramidaux, somatoformes produisent tous formes de bradykinésie.

→ Utilité de mesures quantitatives affinées :

- Ratio grands/petits mouvements
- Contribution longueur de pas à accélération marche
- Coefficient de symétrie en spiralographie
- Profil accélérométrique de l'écriture
- Mesures de fluidité du mouvement...



Merci!

Physiopathologie - Tremblement et Hypométrie dans la Maladie de Parkinson



Stephen J Fried, MD, Elisabeth A Kappos
Karen Fung, MA, Donald J Weisz, PhD
Jean-Michel Gracies, MD, PhD

Effects of an intensive physical therapy program on spiralography in Parkinson's disease

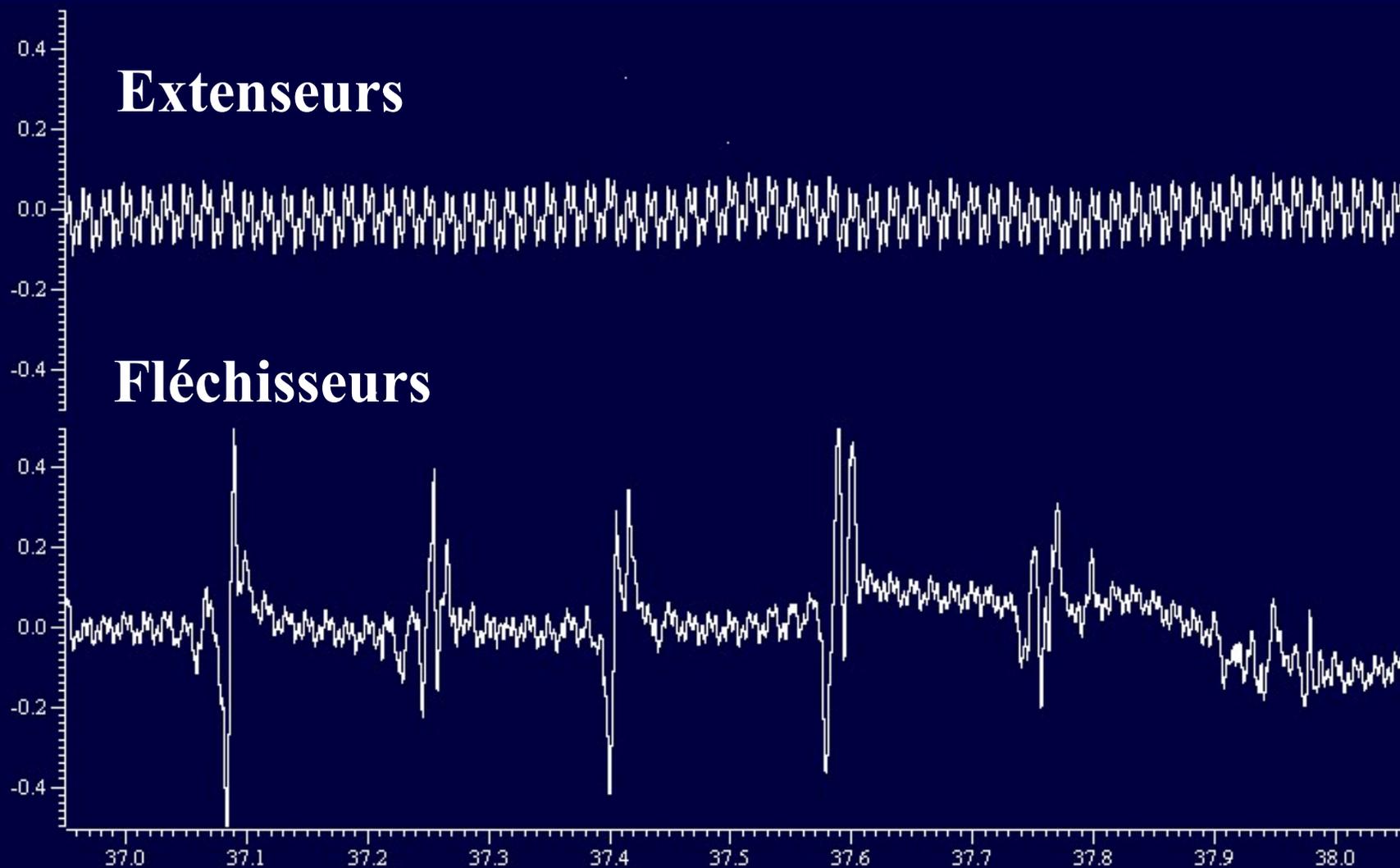
SOFMER 2014- MARSEILLE

A. CALVALIDO, W. ALMANGOUR, C. PAUWELS,
E. HUTIN, N. BAYLE, J-M. GRACIES

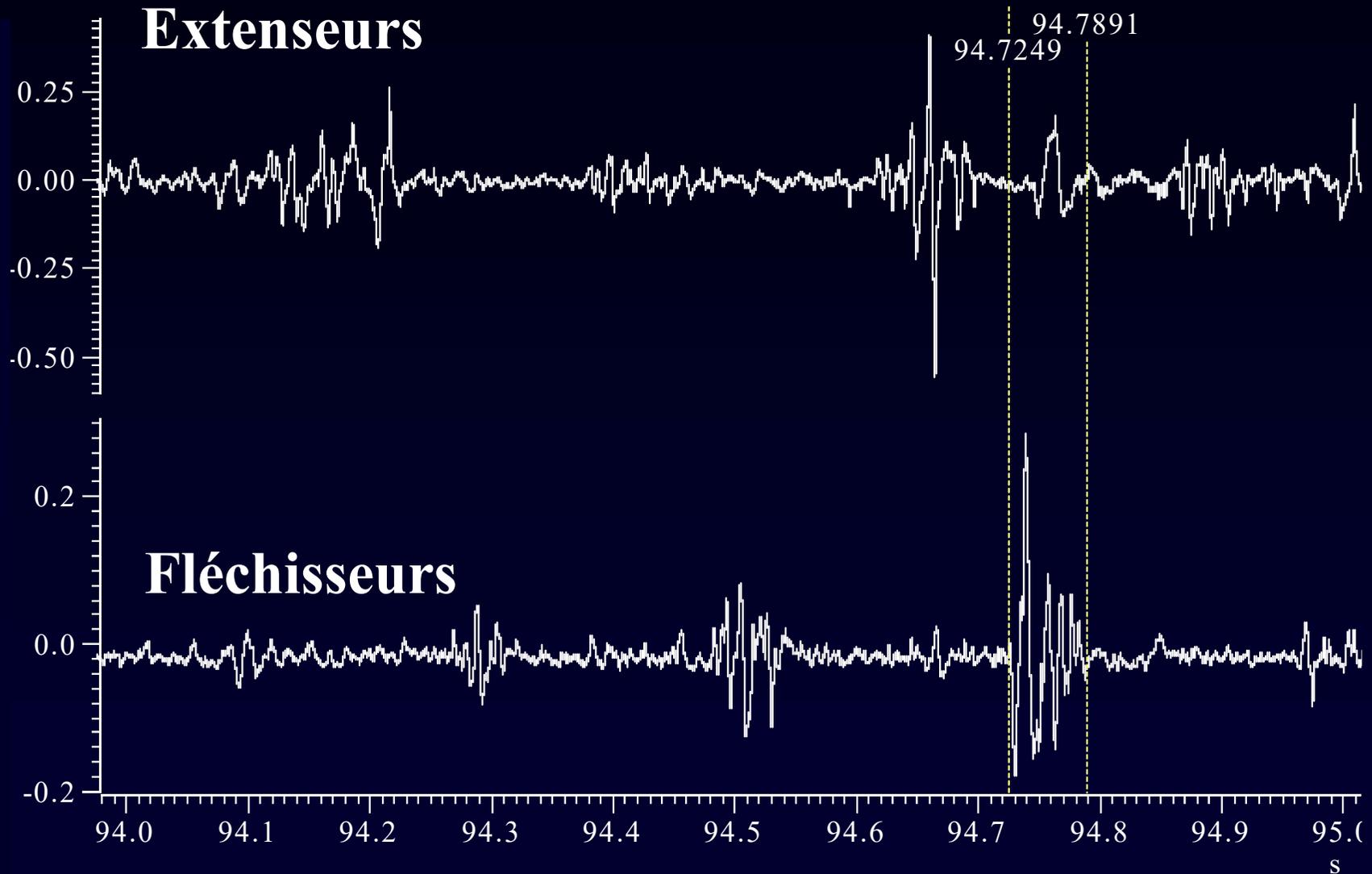


Service de Rééducation Neurolocomotrice
Hôpitaux Universitaires Henri Mondor





Maladie de Parkinson

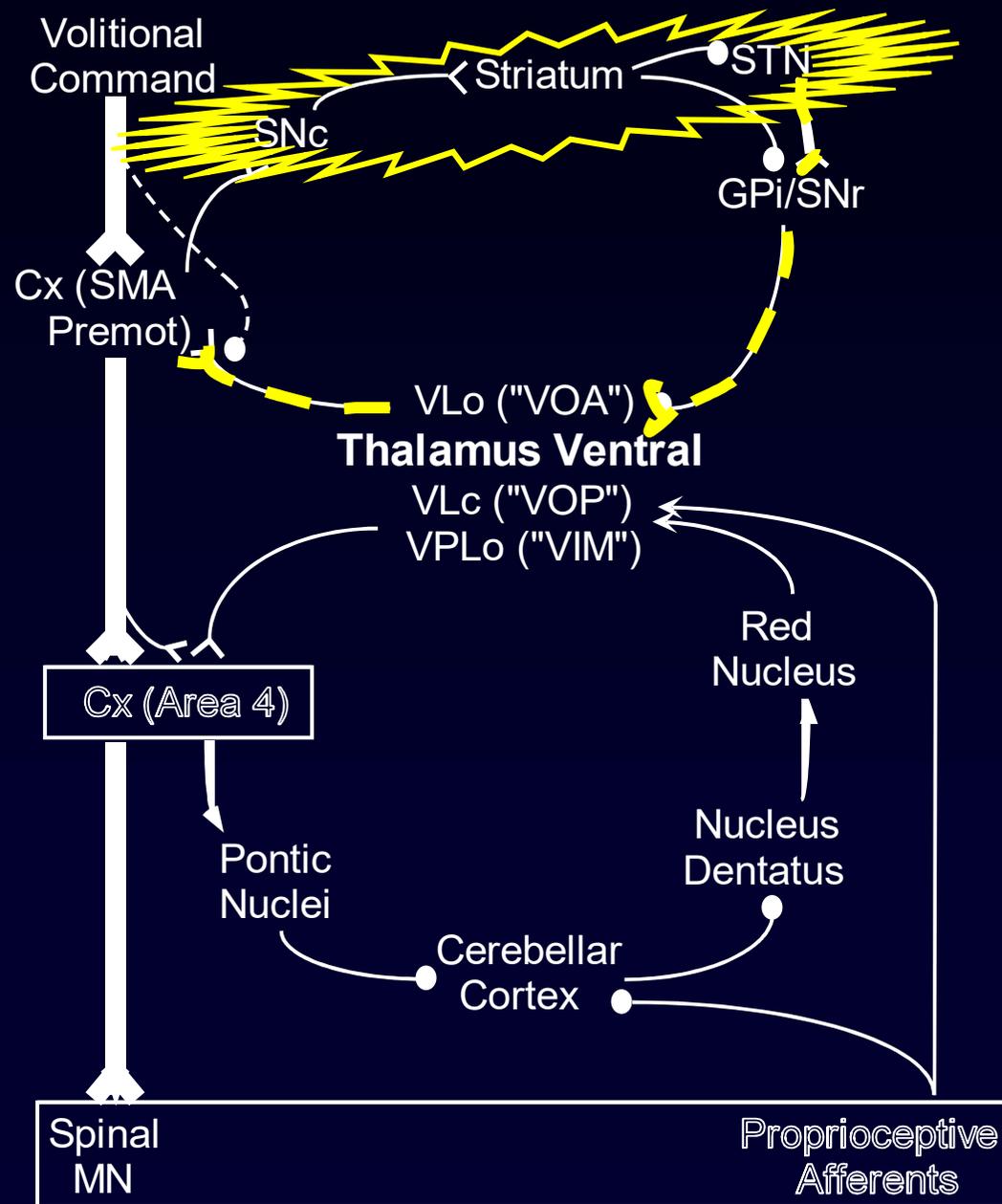


Homme 69 ans, Tremblement Essentiel depuis l'âge de 18 ans ; présent chez gd-mère, père, frère, fils et fille

Physiopathologie du tremblement de repos

1. **Oscillations physiologiques = propriétés mécaniques normales du membre** : équilibre entre accélération due à gravité (masse) et accélérations inverses élastiques des tissus mous (raideur) → résonance mécanique (0Δ avec âge)
2. **Réverbération entre réflexes**. Activité oscillatoire peut apparaître selon le gain des réflexes et les temps de conduction des boucles réflexes.
3. **Activité anormale d'oscillateurs centraux**. Noyau sous-thalamique (STN) - pallidum externe (GPe) - interne (GPi) - Thalamus ventral + *noyau rouge, olive inférieur?*
4. **Dysfonction des mécanismes cérébelleux de contrôle du mouvement** : correction antagoniste retardée

Two loops Two types of tremor



Mouvements à guidage interne

*Wiesendanger et al, 1987;
Amirnovin et al, 2004
Timmerman et al, 2004*

Brief Communication

Visually Guided Movements Suppress Subthalamic Oscillations in Parkinson's Disease Patients

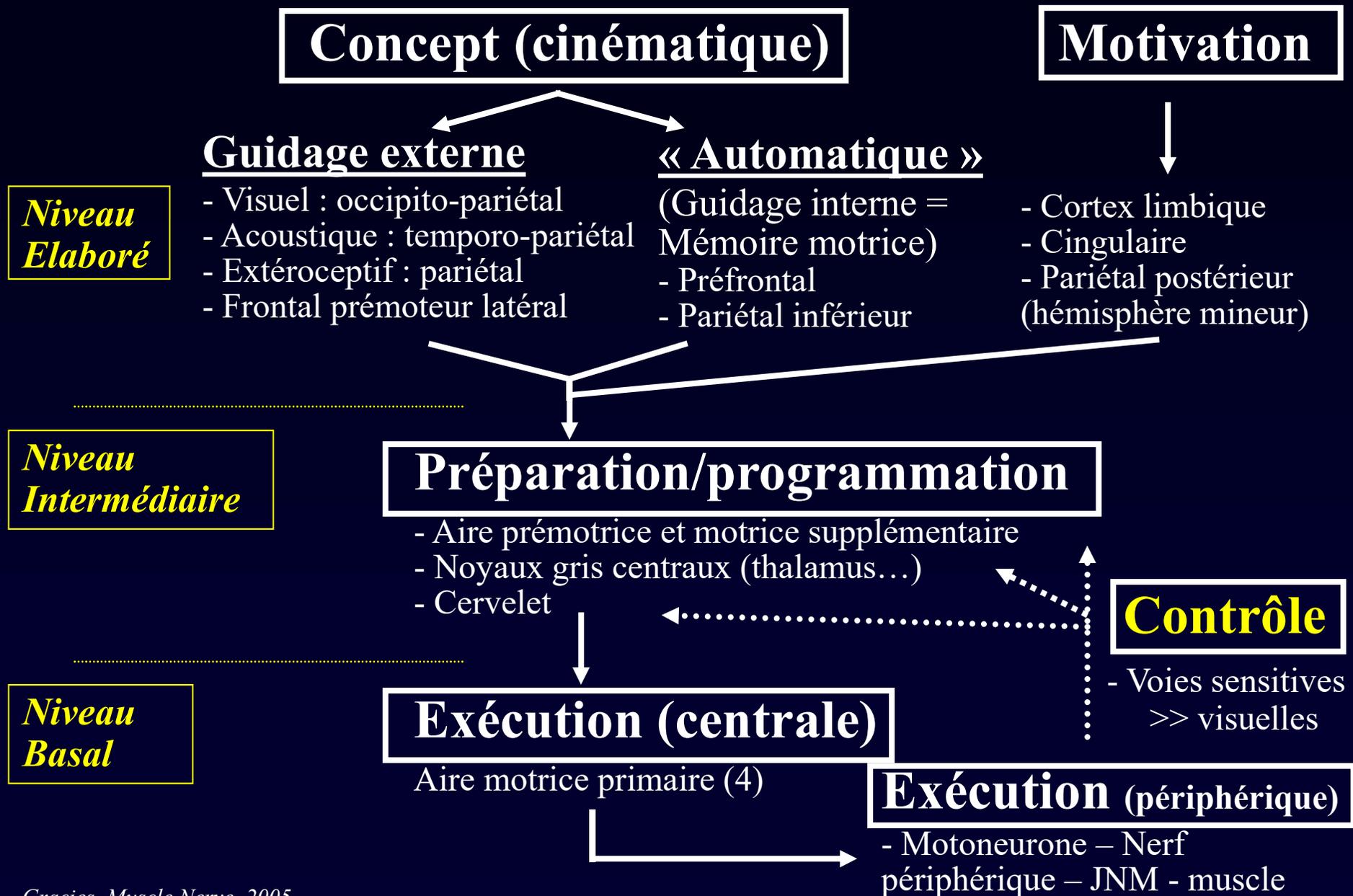
Ramin Amirnovin, Ziv M. Williams, G. Rees Cosgrove, and Emad N. Eskandar

Department of Neurosurgery, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02114

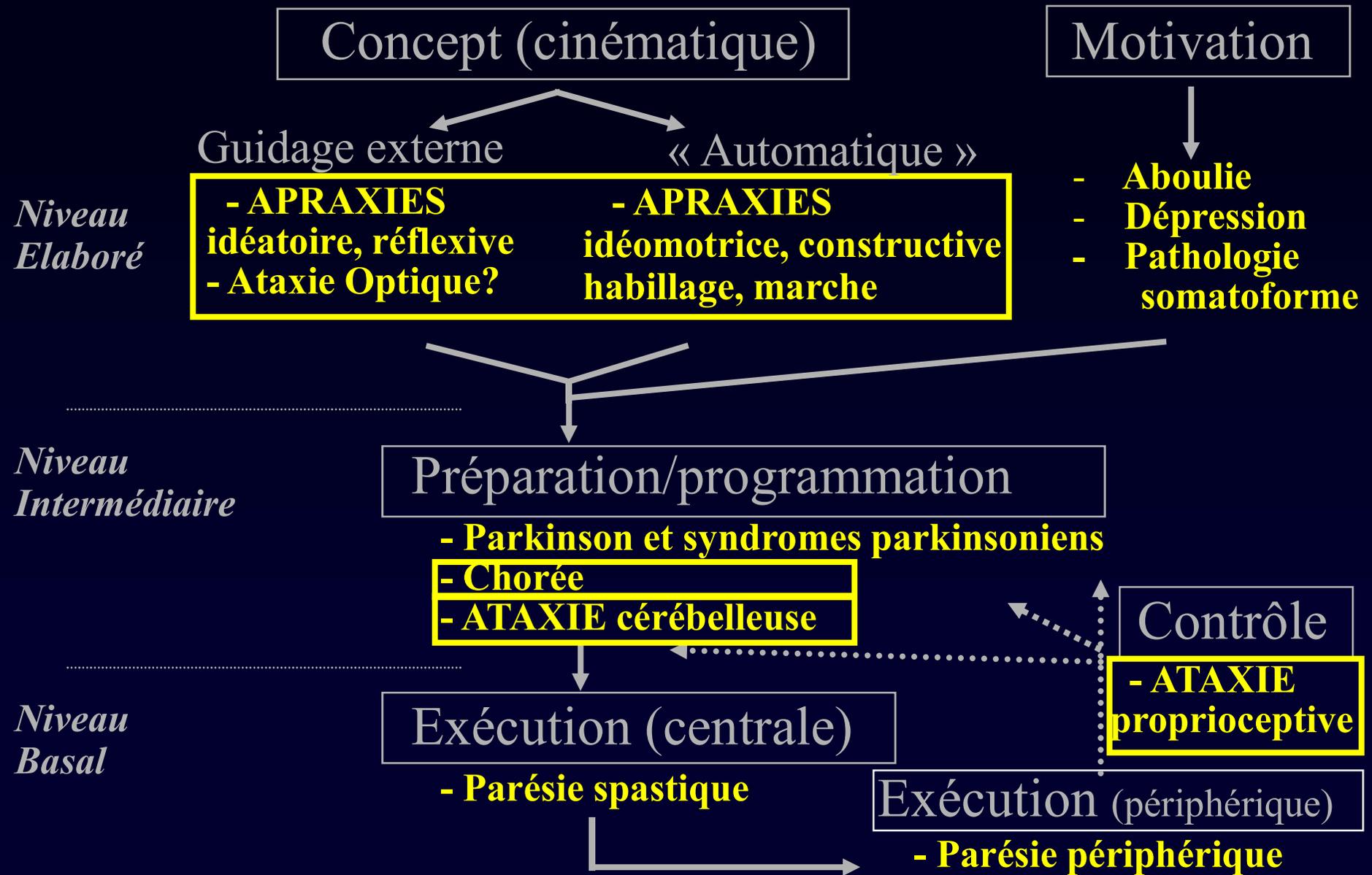
There is considerable evidence that abnormal oscillatory activity in the basal ganglia contributes to the pathogenesis of Parkinson's disease. However, little is known regarding the relationship of oscillations to volitional movements. Our goal was to evaluate the dynamics of oscillatory activity at rest and during movement. We performed microelectrode recordings from the subthalamic nucleus (STN) of patients undergoing deep brain stimulation surgery. During recordings, the patients used a joystick to guide a cursor to one of four targets on a monitor. We recorded 184 cells and 47 pairs of cells in 11 patients. At rest, 26 cells (14%) demonstrated significant oscillatory activity, with a mean frequency of 18 Hz. During movement, this oscillatory activity was either reduced or completely abolished in all of the cells. At rest, 18 pairs (38%) of cells in five patients exhibited synchronized oscillatory activity, with a mean frequency of 15 Hz. In 17 of the 18 pairs, both of the cells exhibited oscillations, and, in one pair, only one of the cells was oscillatory. These synchronized oscillations were also significantly decreased with movement. There was a strong inverse correlation between firing rates and oscillatory activity. As the firing rates increased with movement, there was a decrease in oscillatory activity. These findings suggest that visually guided movements are associated with a dampening and desynchronization of oscillatory activity in STN neurons. One possible explanation for these observations is that the increased cortical drive associated with movement preparation and execution leads to a transient dampening of STN oscillations, hence facilitating movement.

Key words: Parkinson's disease; subthalamic nucleus; oscillations; neurons; visual guidance; movement

Genèse du mouvement volontaire



Anomalies du mouvement volontaire



MOVEMENT

Voluntary

Reflex

Kinematic concept

Motivation

External stimulation

Externally guided

Visual: occipito-parietal
Acoustic: temporo-parietal
Exteroceptive: parietal
Frontal lateral premotor

Automatic

Motor Memory
Prefrontal
Inferior Parietal

Limbic system
Anterior cingulate
Posterior parietal
(minor hemisphere)

Tendon (spindle):

- Slow stretch ("tone")
- Fast stretch (DTR)

Skin (Paccini): CPR, CAR

Spinal reflexes altered

Motor preparation

SMA (superomed 6); PMA (inferolat 6)
Basal Ganglia
Cerebellum

Spinal reflexes altered

+
Motor power significantly reduced

Execution (central)

Primary Motor Cortex (4)

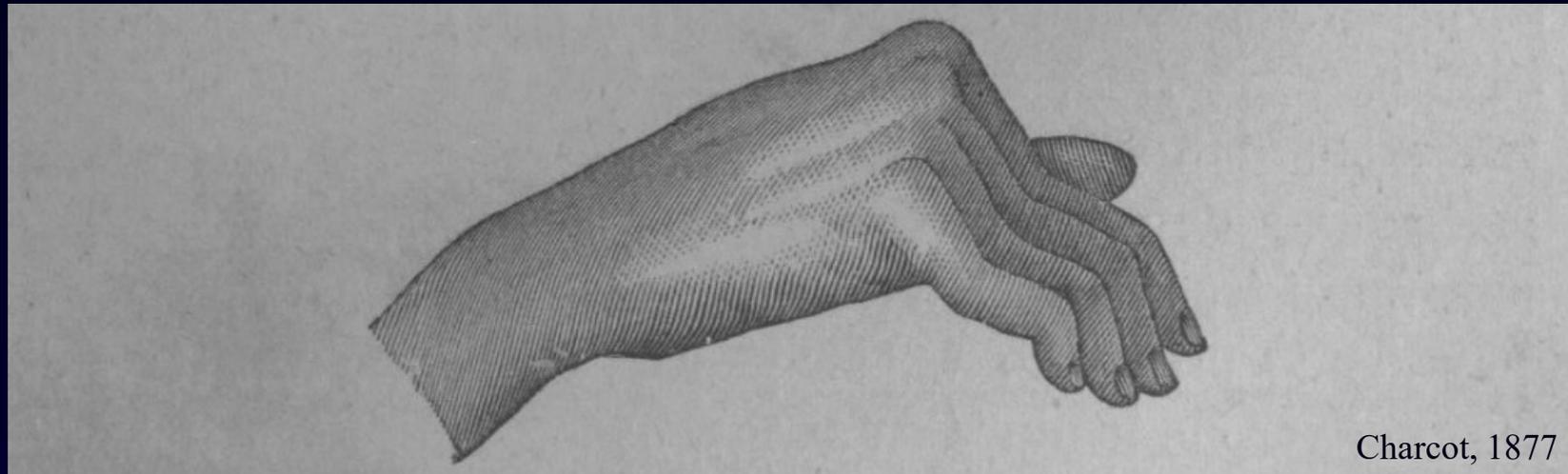
Alteration of spinal reflexes

Execution (peripheral)

Lower Motor Neuron - Peripheral Nerve
Neuromuscular Junction - Muscle

Maladie de Parkinson

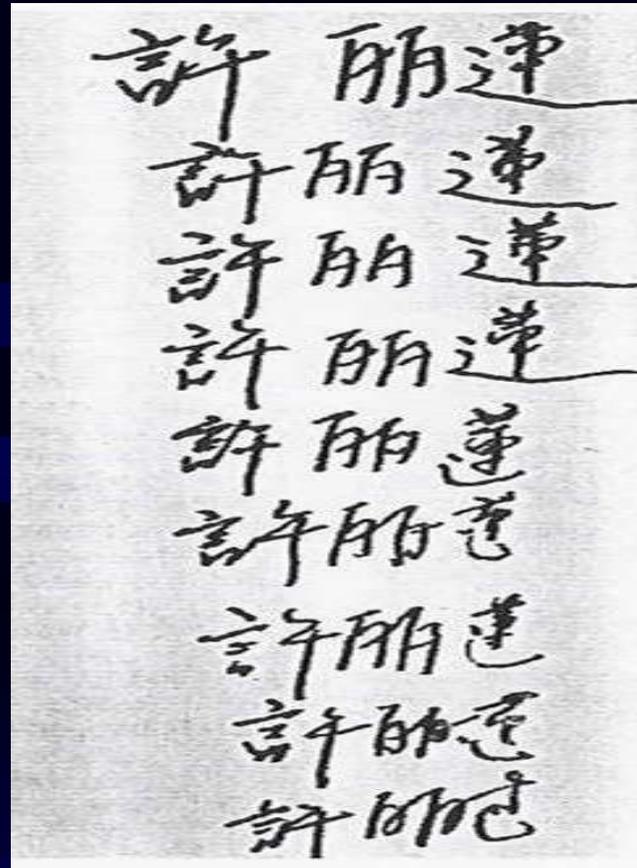
Physiopathologie et Neurorééducation



Jean-Michel Gracies, MD, PhD
Université Paris-Est, Créteil

Maladie de Parkinson

Physiopathologie et Neuroéducation

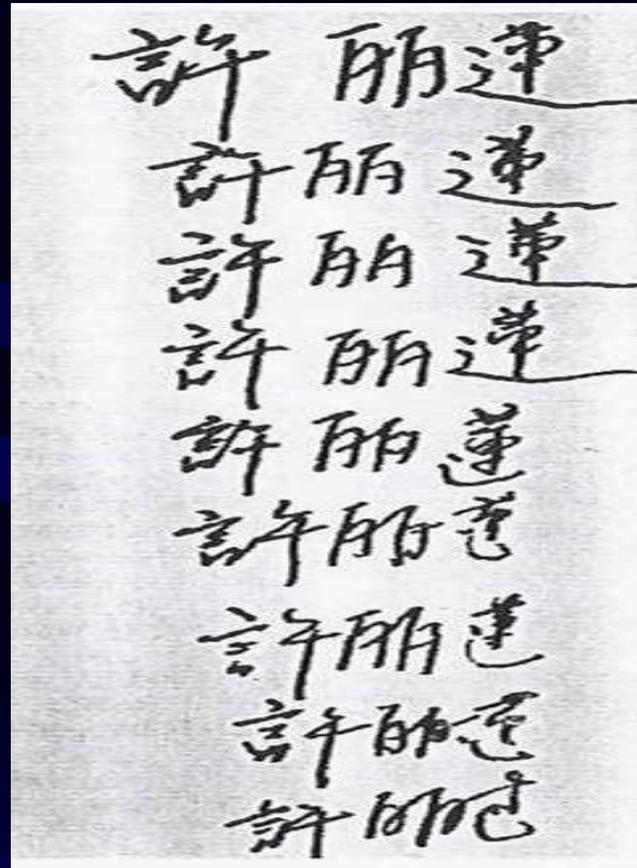


(Ho, JNNP 1995)

Jean-Michel Gracies, MD, PhD
Université Paris-Est, Créteil

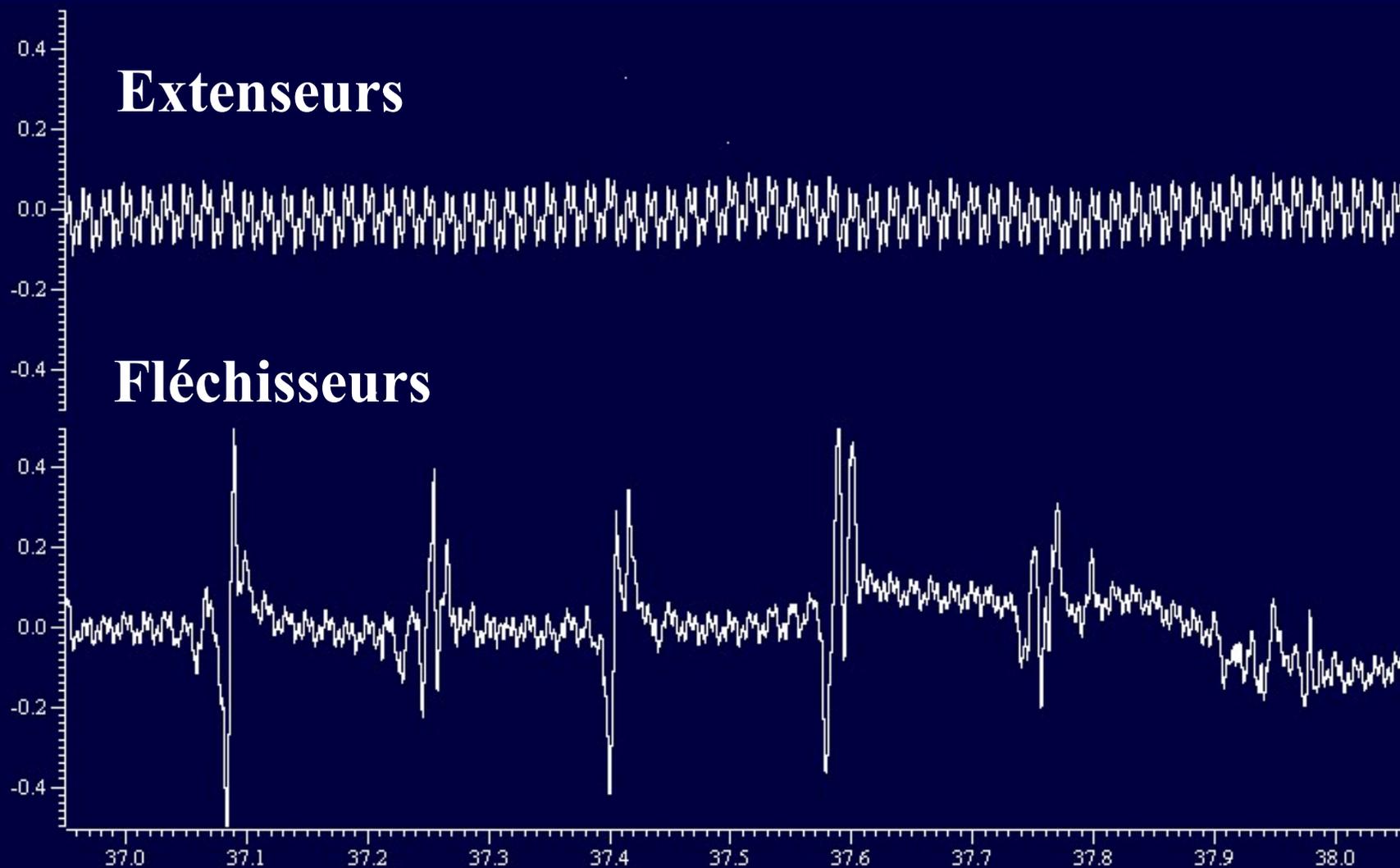
Maladie de Parkinson

Physiopathologie : fluidité du mouvement



(Ho, JNNP 1995)

Jean-Michel Gracies, MD, PhD
Université Paris-Est, Créteil



Maladie de Parkinson

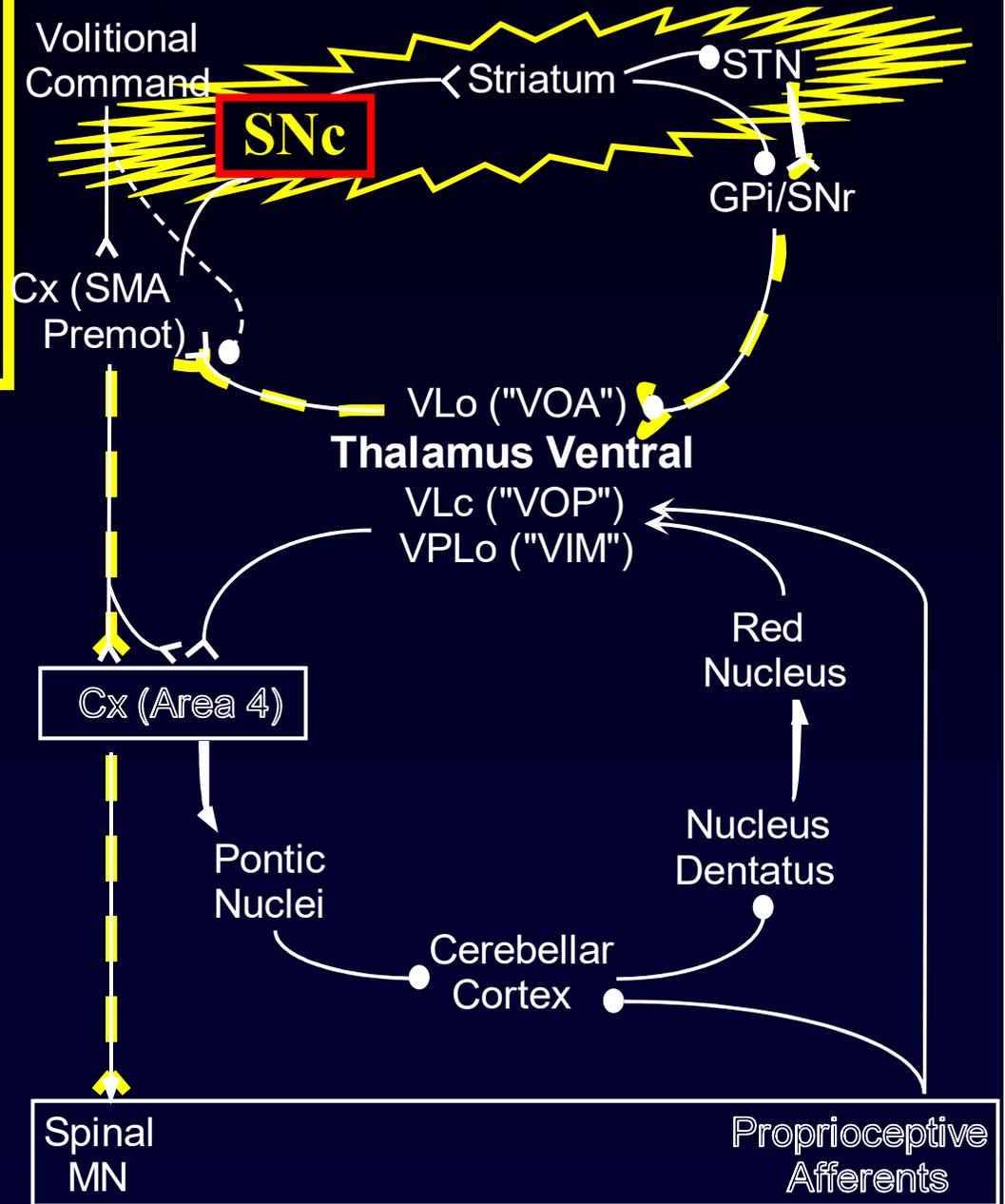
Maladie de Parkinson

Physiopathologie de la Bradykinésie

- Caractérisation clinique classique : lenteur (bradykinésie)
- Caractérisation électromyographique, bouffées agonistes :
 - Durée insuffisante (*Hallett and Khoshbin, 1980*)
 - Force insuffisante (*Berardelli et al, 1986; Phillips et al, 1994*)
- Modèle d'Alexander :
 - Bouffées agonistes insuffisantes à cause d'une préparation insuffisante = « déficit d'excitation interne » des cortex prémoteur et moteur par les noyaux de la base (*Alexander et al, 1990*)

Perte de l'autoactivation corticale motrice

Mouvement automatisé



Brown et Marsden 1988
Freeman et al 1993;
Georgiou et al 1993;
Kritikos et al 1995

Dimensionnement du mouvement - pas direction = $W \text{ NGCx} + \text{Cx pré moteur dorsal}$

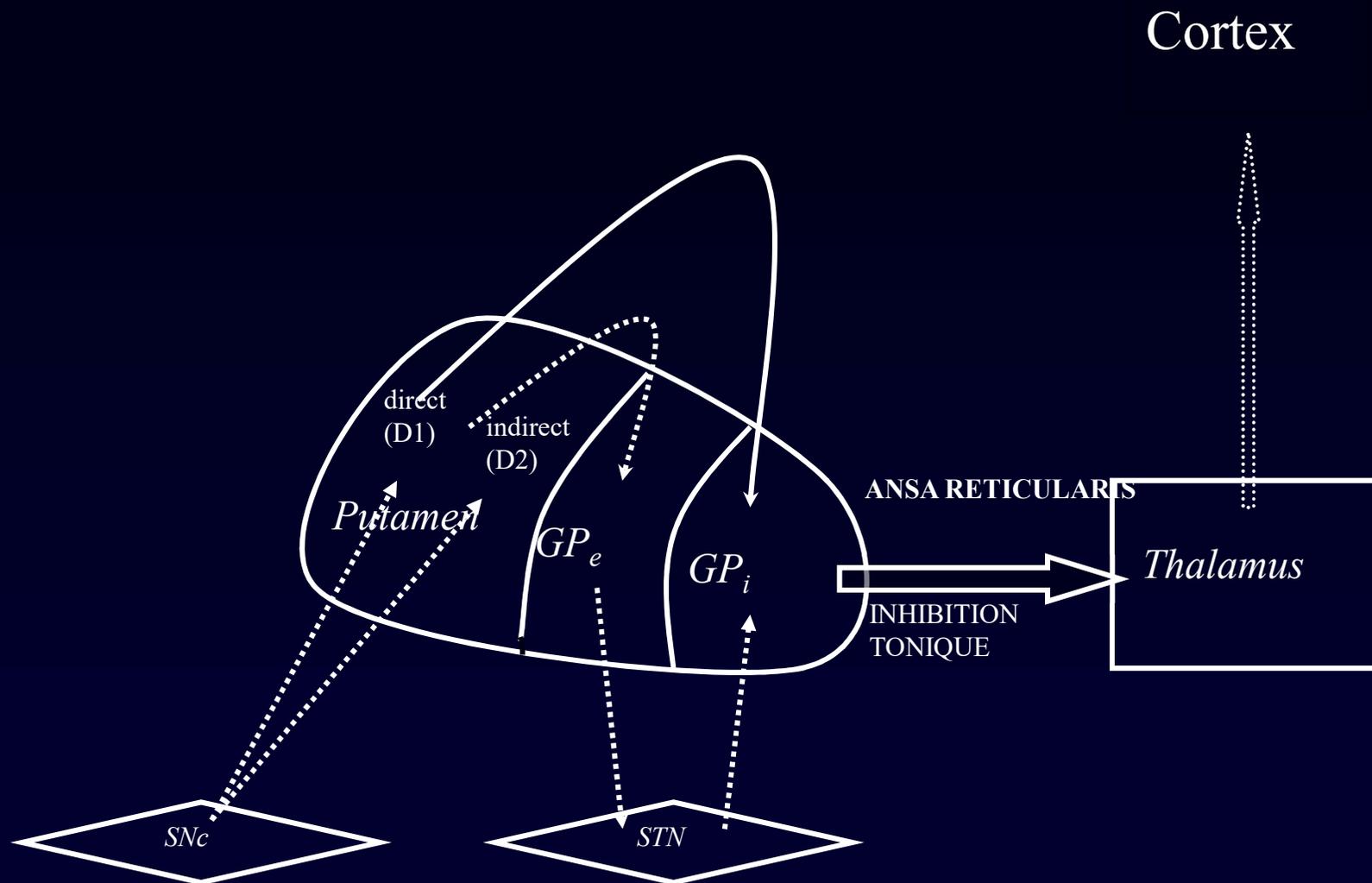
1: **Desmurget M**, Grafton ST, Vindras P, Gréa H, Turner RS. The basal ganglia network mediates the planning of movement amplitude. Eur J Neurosci. 2004;19(10):2871-80

2: **Desmurget M**, Gaveau V, Vindras P, Turner RS, Broussolle E, Thobois S. On-line motor control in patients with Parkinson's disease. Brain. 2004;127(Pt 8):1755-73

3: Vindras P, **Desmurget M**, Viviani P. Error parsing in visuomotor pointing reveals independent processing of amplitude and direction. J Neurophysiol. 2005;94(2):1212-24

4: **Desmurget M**, Grafton ST, Vindras P, Gréa H, Turner RS. Basal ganglia network mediates the control of movement **amplitude**. Exp Brain Res. 2003;153(2):197-209

5: Turner RS, **Desmurget M**, Grethe J, Crutcher MD, Grafton ST. Motor subcircuits mediating the control of movement extent and speed. J Neurophysiol. 2003;90(6):3958-66.



Caractérisation de la bradykinésie

- Bradykinésie : non spécifique du Parkinson (arthrose, dépression, cervelet, chorée, troubles fronto-calleux, parésie, apraxie, ataxie, médicamenteuse, somatoforme, etc..)
- Le TYPE de bradykinésie peut être précisé grâce à une analyse quantitative du mouvement
- **Hypothèse** : la quantification de la fluidité du mouvement peut permettre de caractériser la bradykinésie parkinsonienne.



Movement Smoothness Differentiates Voluntary from Parkinsonian Bradykinesia

Nicolas Bayle^{1,2,6*}, Stephen J Fried³, Elisabeth A Kappos^{4,7}, Emilie Hutin^{1,2}, Karen Fung⁵, Donald J Weisz⁵ and Jean-Michel Gracies^{1,2}

¹Laboratoire Analyse et Restauration du Mouvement, Université Paris Est Créteil, Créteil, France

²Service de Rééducation Neurolocomotrice, Unité de Neurorééducation, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Créteil, France

³Physiologic Assessment Services, Teaneck, New Jersey, USA

⁴Department of Neurology, Mount Sinai Medical Centre, New York, USA

⁵Department of Neurosurgery, Mount Sinai Medical Centre, New York, USA

⁶Neuroscience Research Australia and University of New South Wales, Sydney, Australia

⁷Department of Plastic Hand Surgery, University Hospital Basel, Switzerland

***Corresponding author:** Nicolas Bayle, Service de Rééducation Neurolocomotrice AP-HP, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 94000 Créteil, France, Tel: +331 49 81 49 42; Fax: +331 49 81 24 84; E-mail: nicolas.bayle@aphp.fr

Received date: Nov 17, 2015; **Accepted date:** Jan 25, 2016; **Published date:** Jan 31, 2016

Copyright: © 2016 Bayle N, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Fluidité du Mouvement

- Quantifiée/variabilité du profil d'accélération ("jerk" = impulsion) = fréquence des inversions d'accélération
(Cozens et Bhakta, 2003)
- Modélisation mouvement humain normal : fluidité optimale
(Hogan, 1980)
- Mouvement parkinsonien :
 - Durée insuffisante bouffées EMG agonistes => accélérations insuffisantes (Broderick et al, 2009) rend nécessaire leur multiplication → celle pics d'accélération
(Hallett and Khoshbin, 1980)
 - Variabilité de la production de force (accélération)
(Stelmach et al., 1989)



Le mouvement parkinsonien manque de fluidité

Bayle et al, J Add Res Ther, 2016

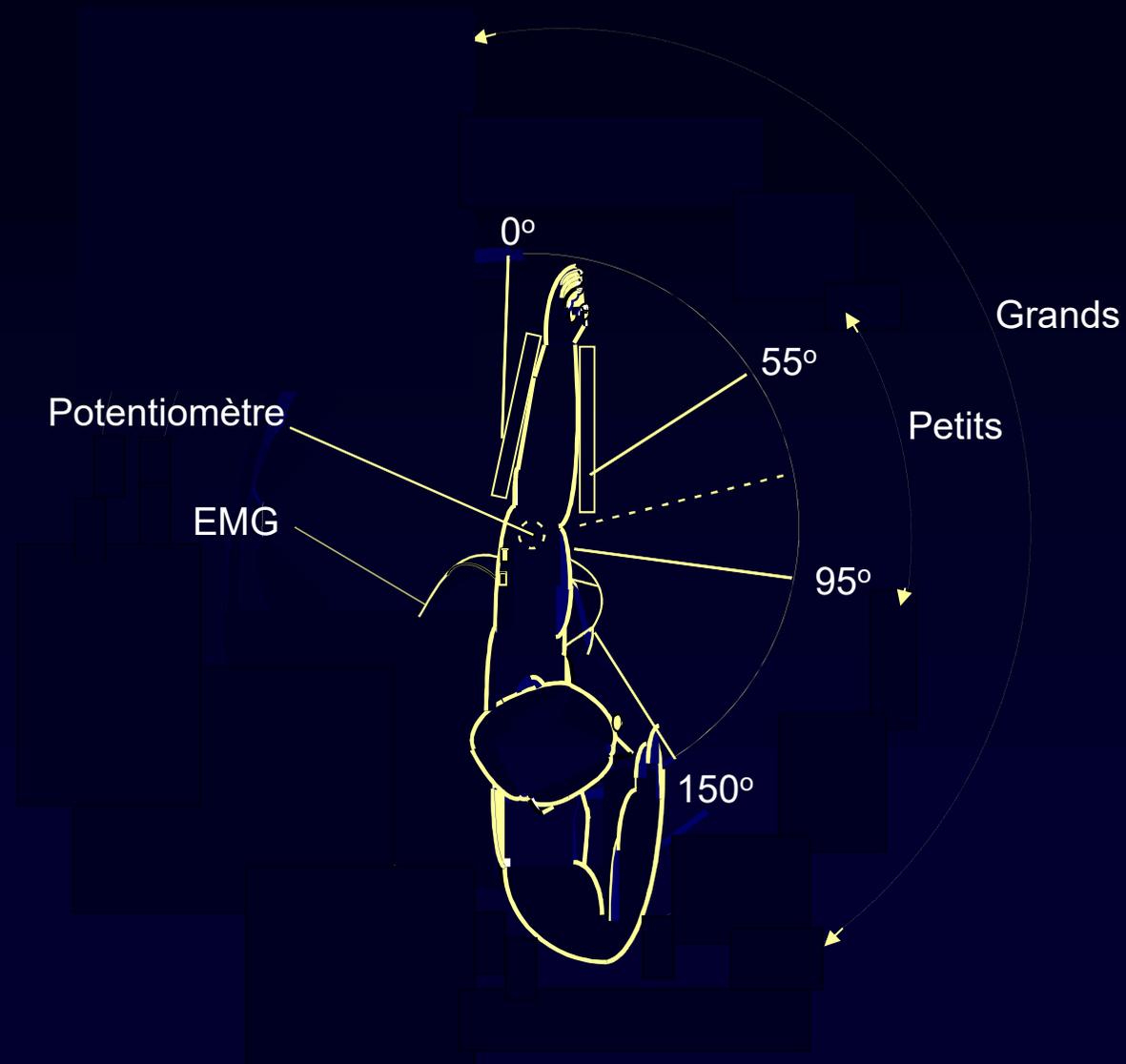
Principes de l'étude

- Tâches motrices : mouvements alternatifs rapides de flexion/extension du coude (150 et 40 deg)
- Huit patients diagnostiqués Parkinson (Hoehn and Yahr 2-4; 6/8 avaient tremblement de repos) examinés « OFF » levodopa et DBS-STN
- 12 sujets sains de même âge
- Six sujets sains devaient aussi effectuer des mouvements délibérément lents, en essayant de suivre vitesse moyenne des sujets parkinsoniens (métronome)



Bayle et al, J Add Res Ther, 2016

Dispositif expérimental

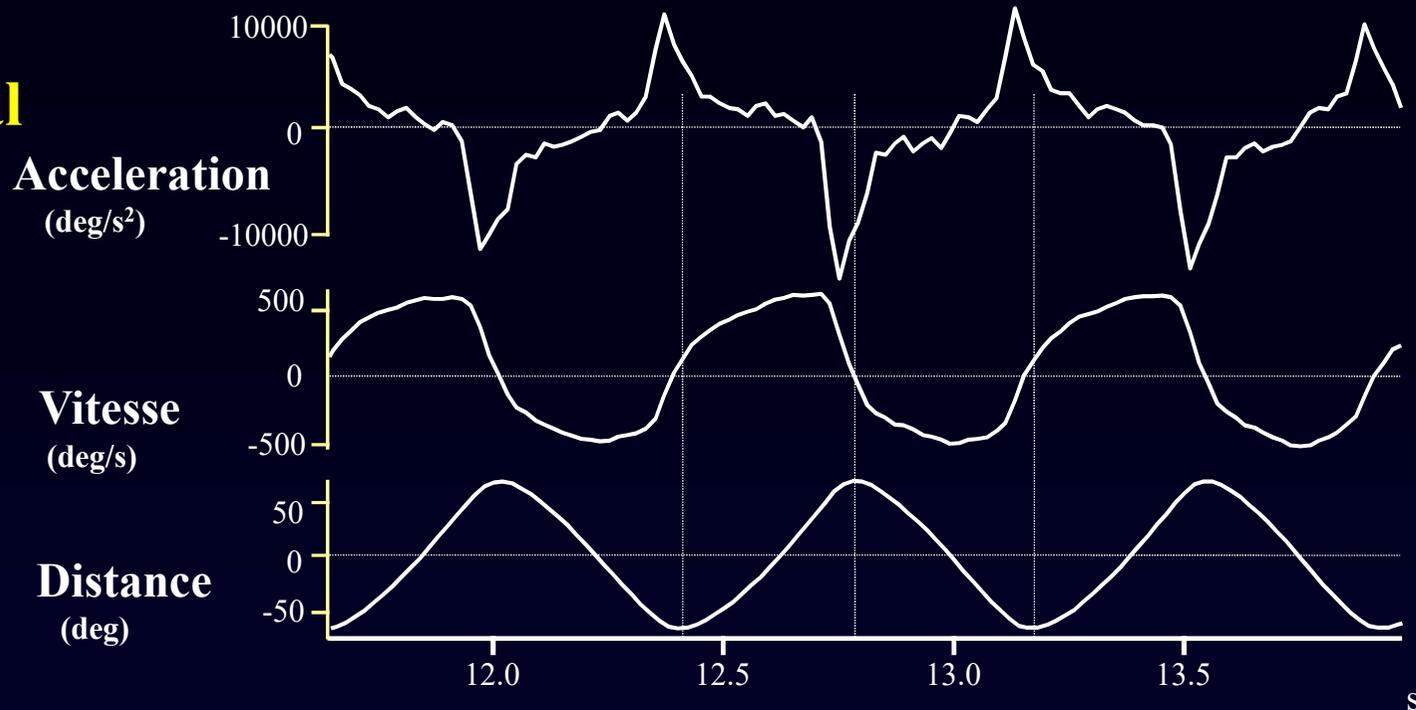


Mouvements du coude

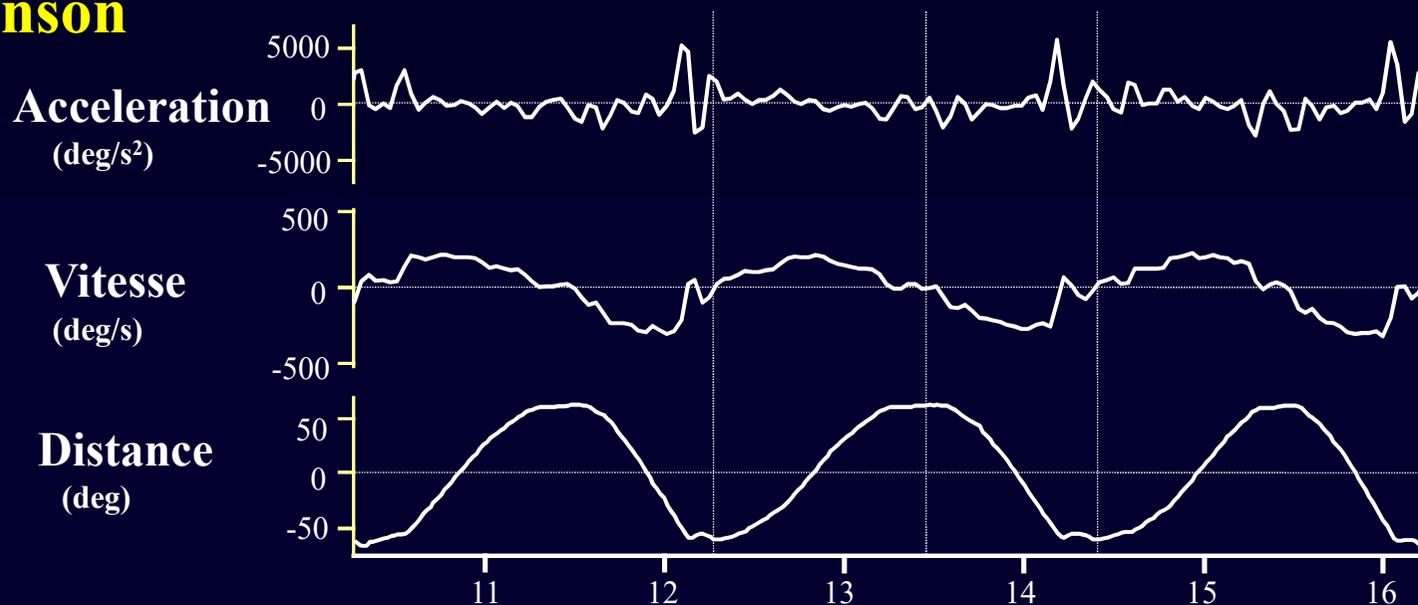
Bayle et al, J Add Res Ther, 2016

Gracies, 2010

Normal



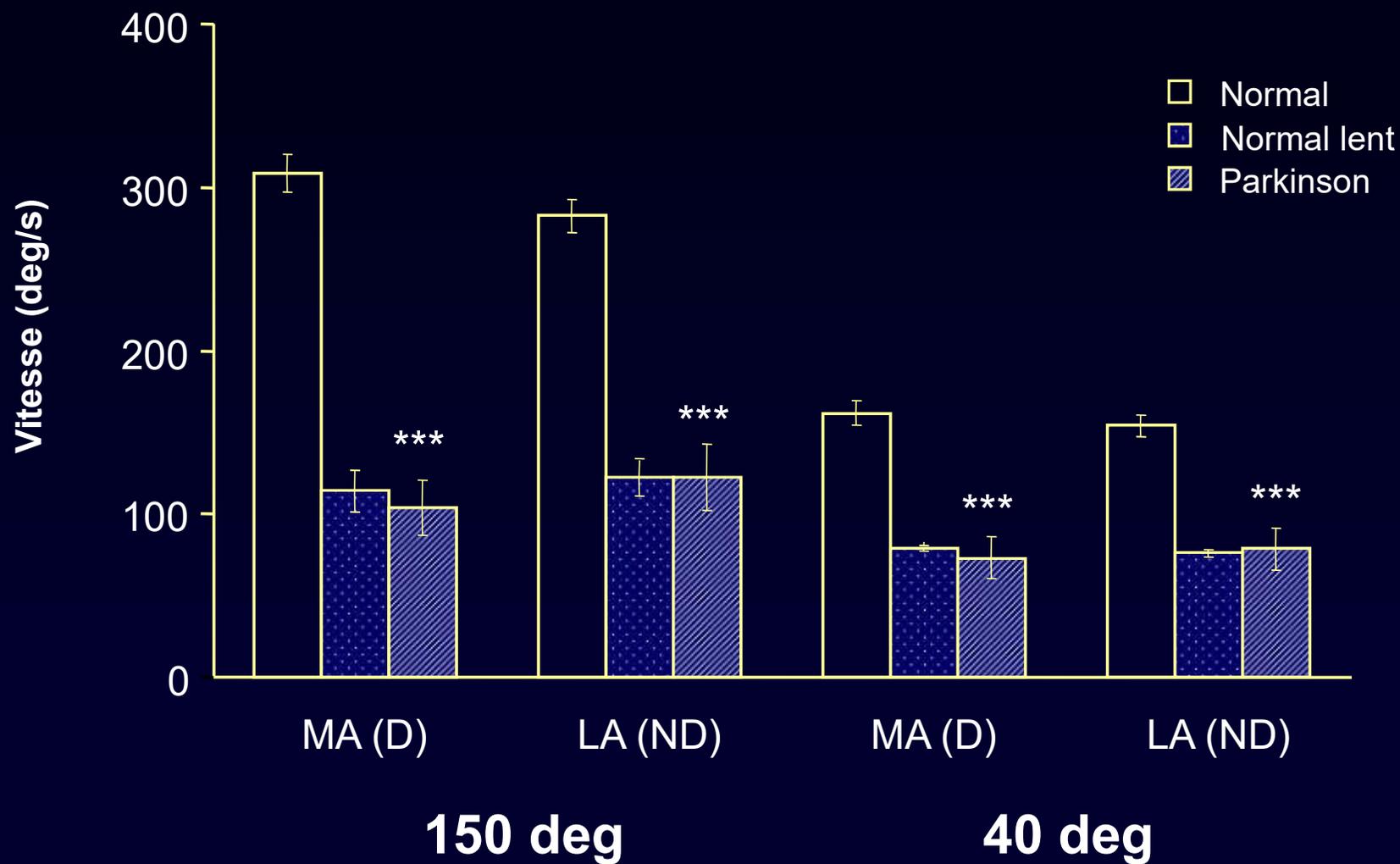
Parkinson



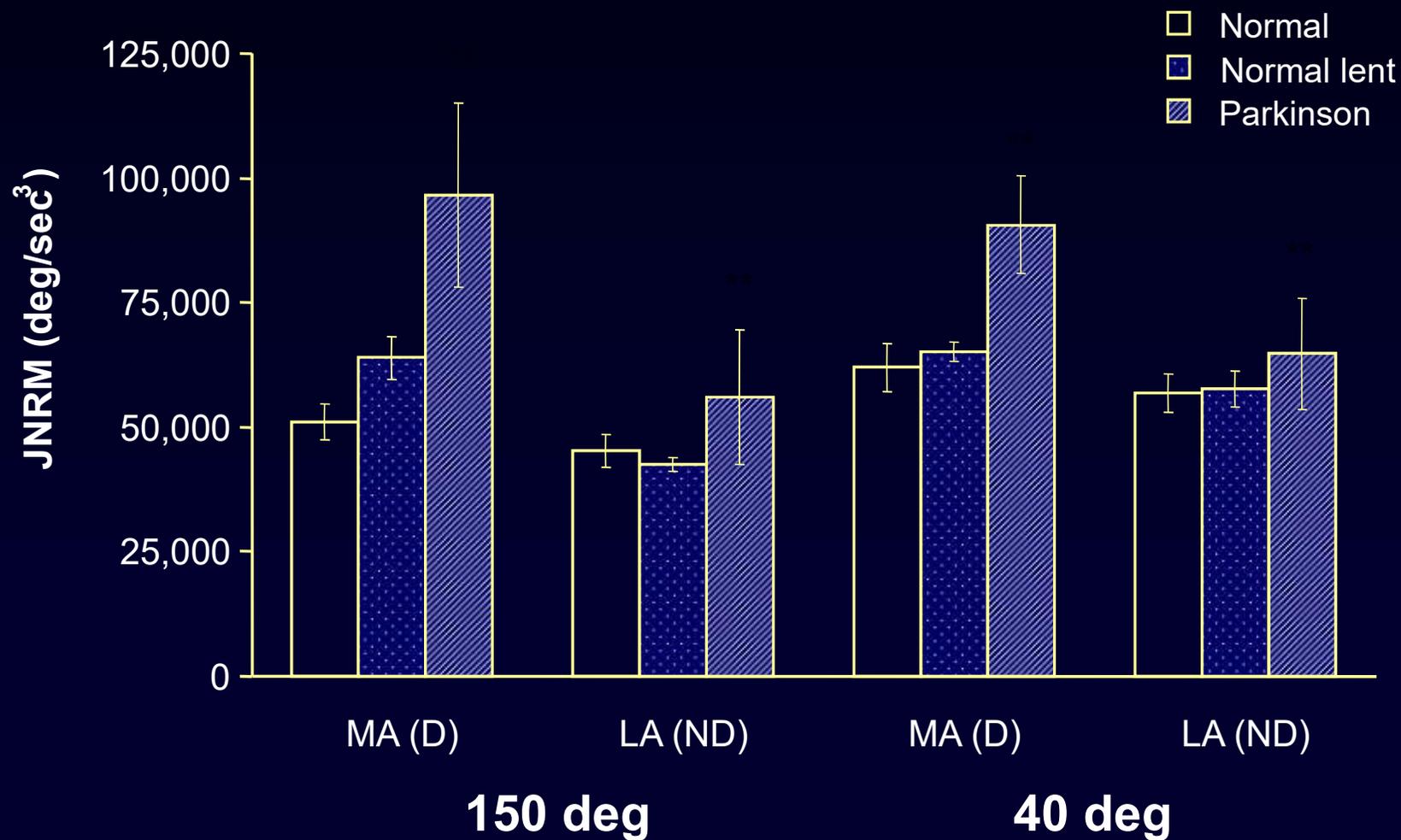
Bayle et al, J Add Res Ther, 2016

Gracies, 2011

Vitesse angulaire moyenne



“Jerk” normalisé rectifié moyen

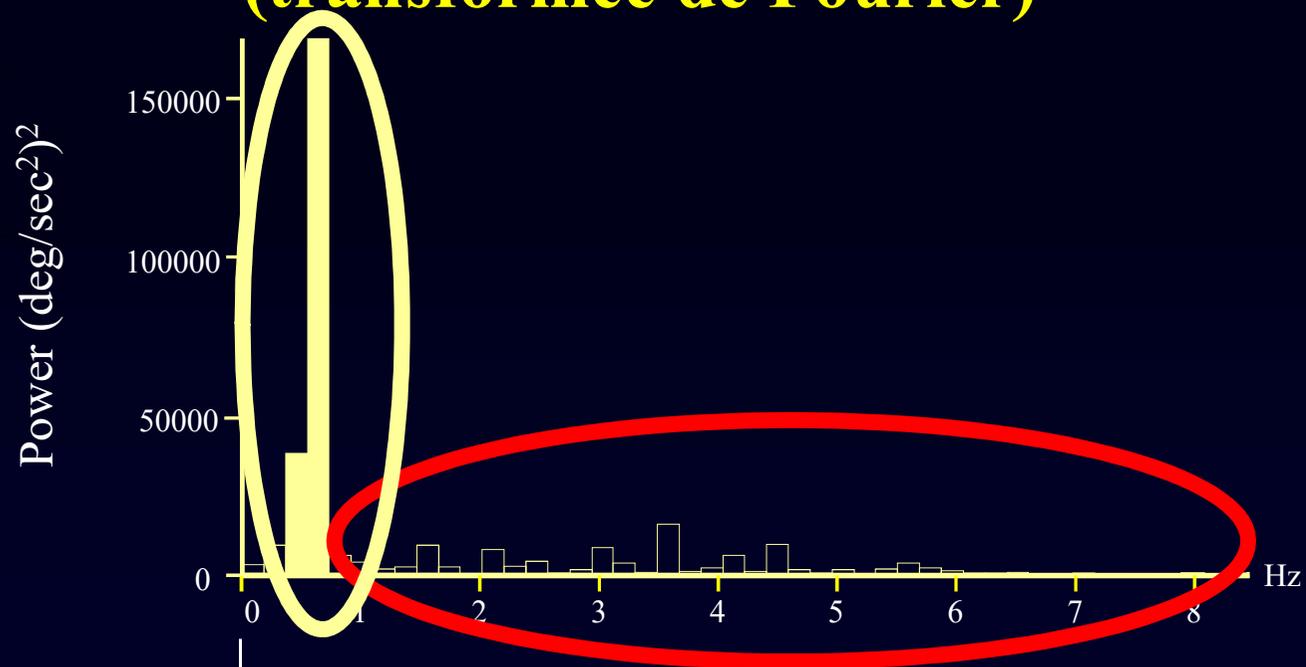


Bayle et al, J Add Res Ther, 2016

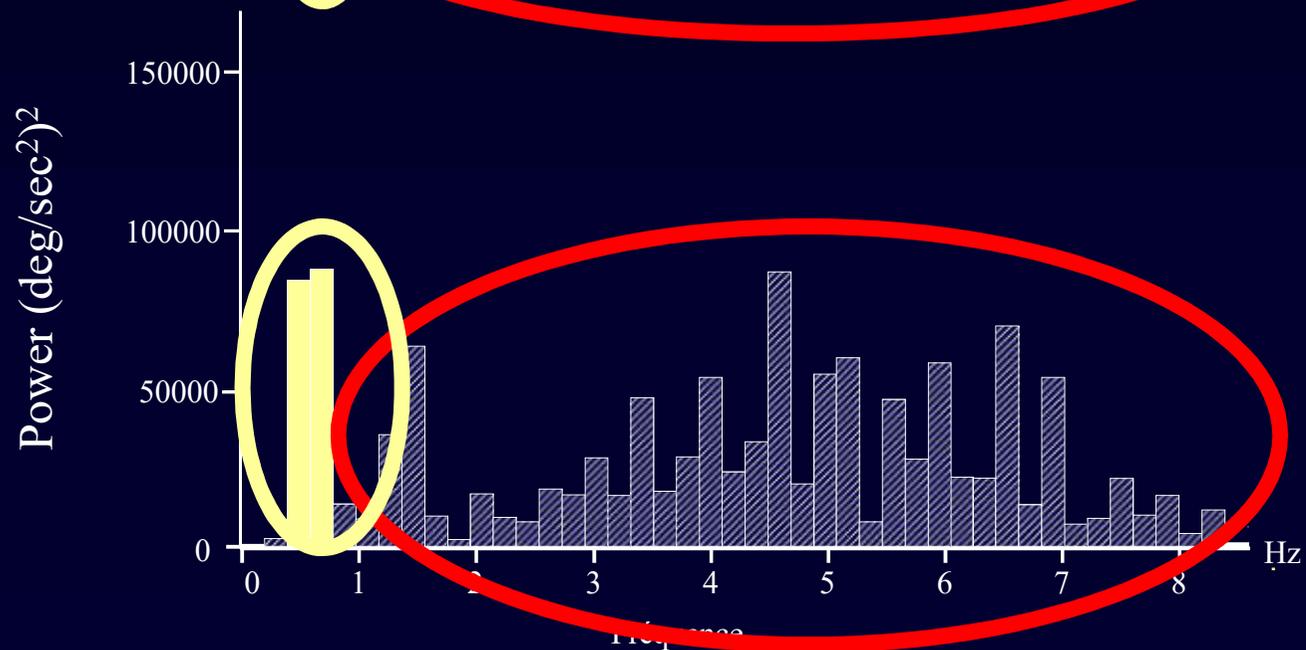
Gracies, 2011

Analyse spectrale du profil d'accélération (transformée de Fourier)

Normal
lent



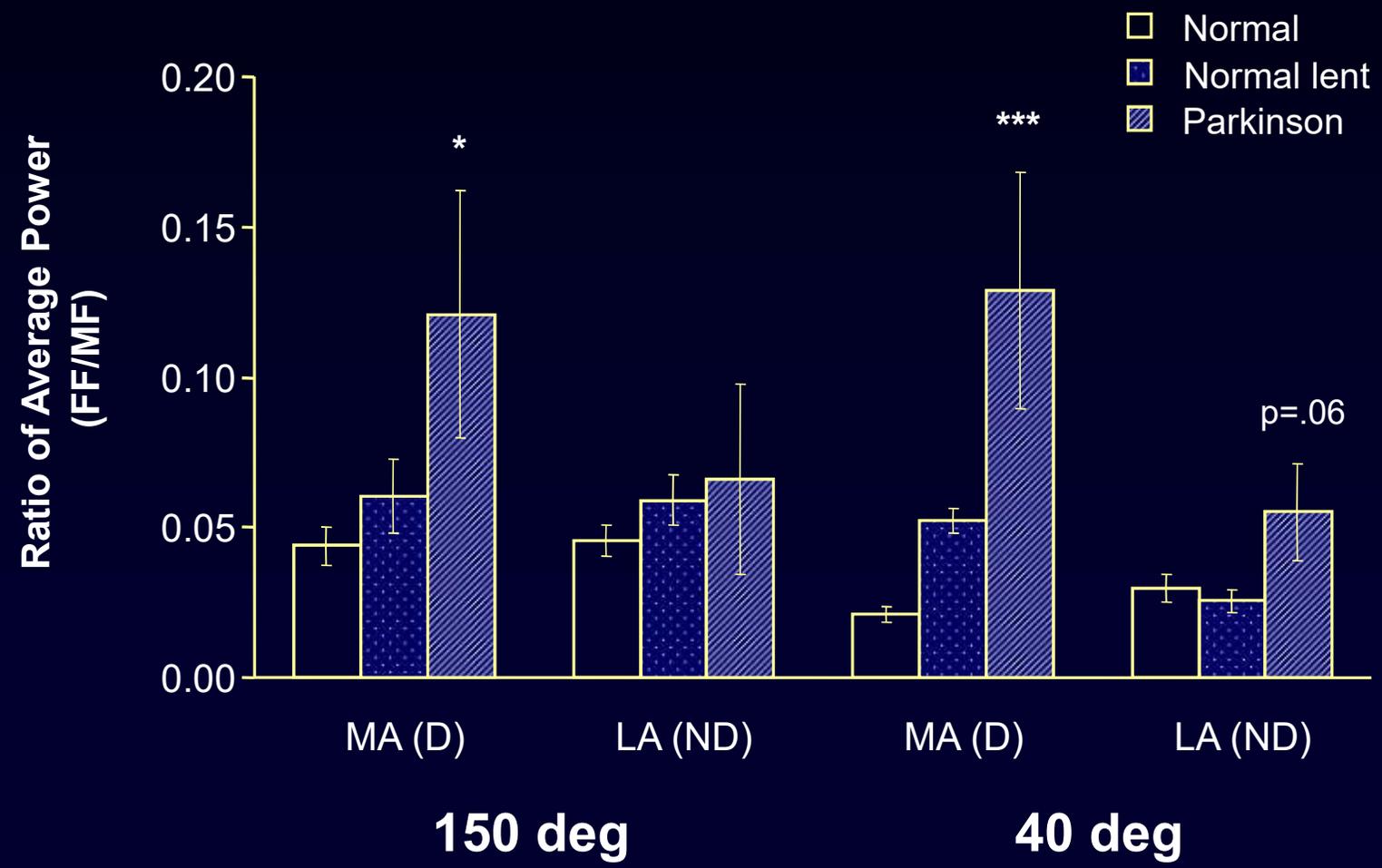
Parkinson



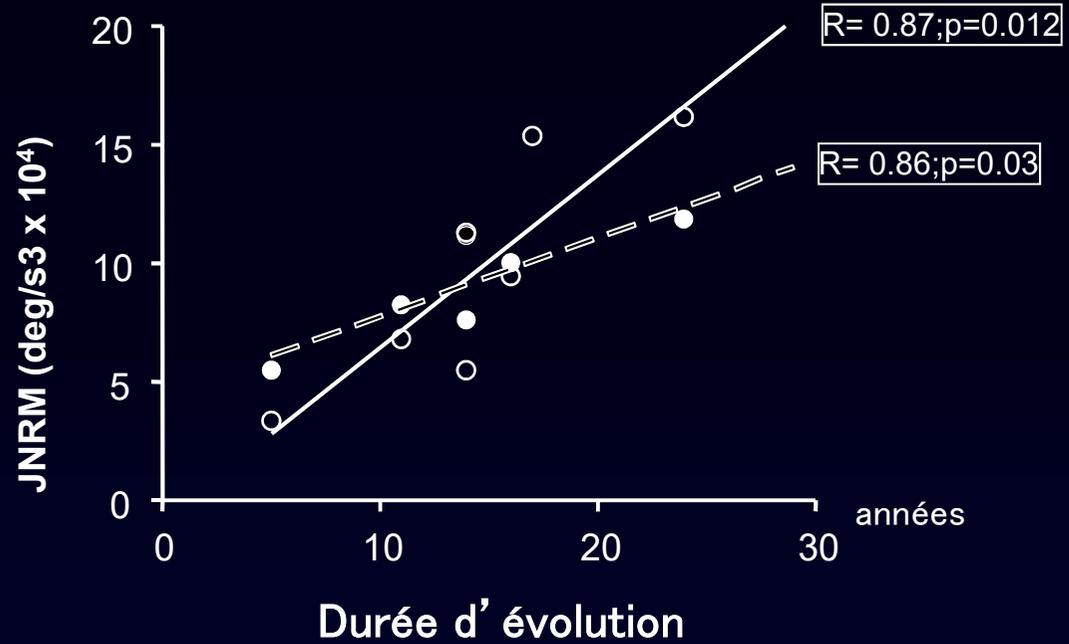
Bayle et al, J Add Res Ther, 2016

Quotient

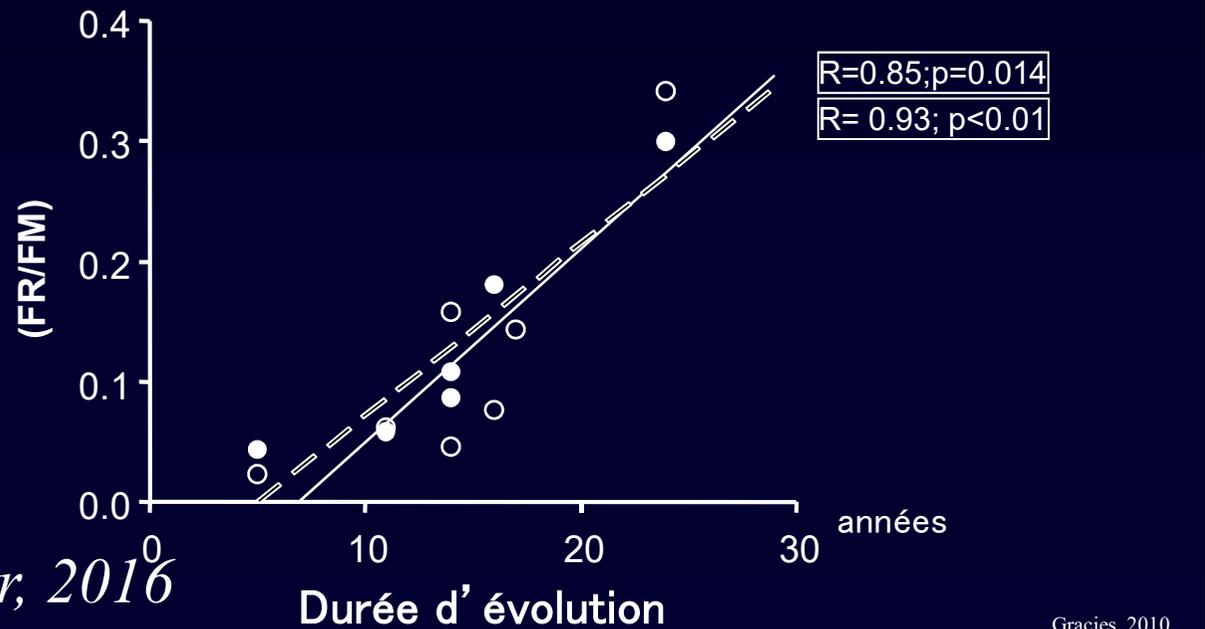
Fréquences rapides/fréquence du mouvement



JNRM vs. durée d'évolution

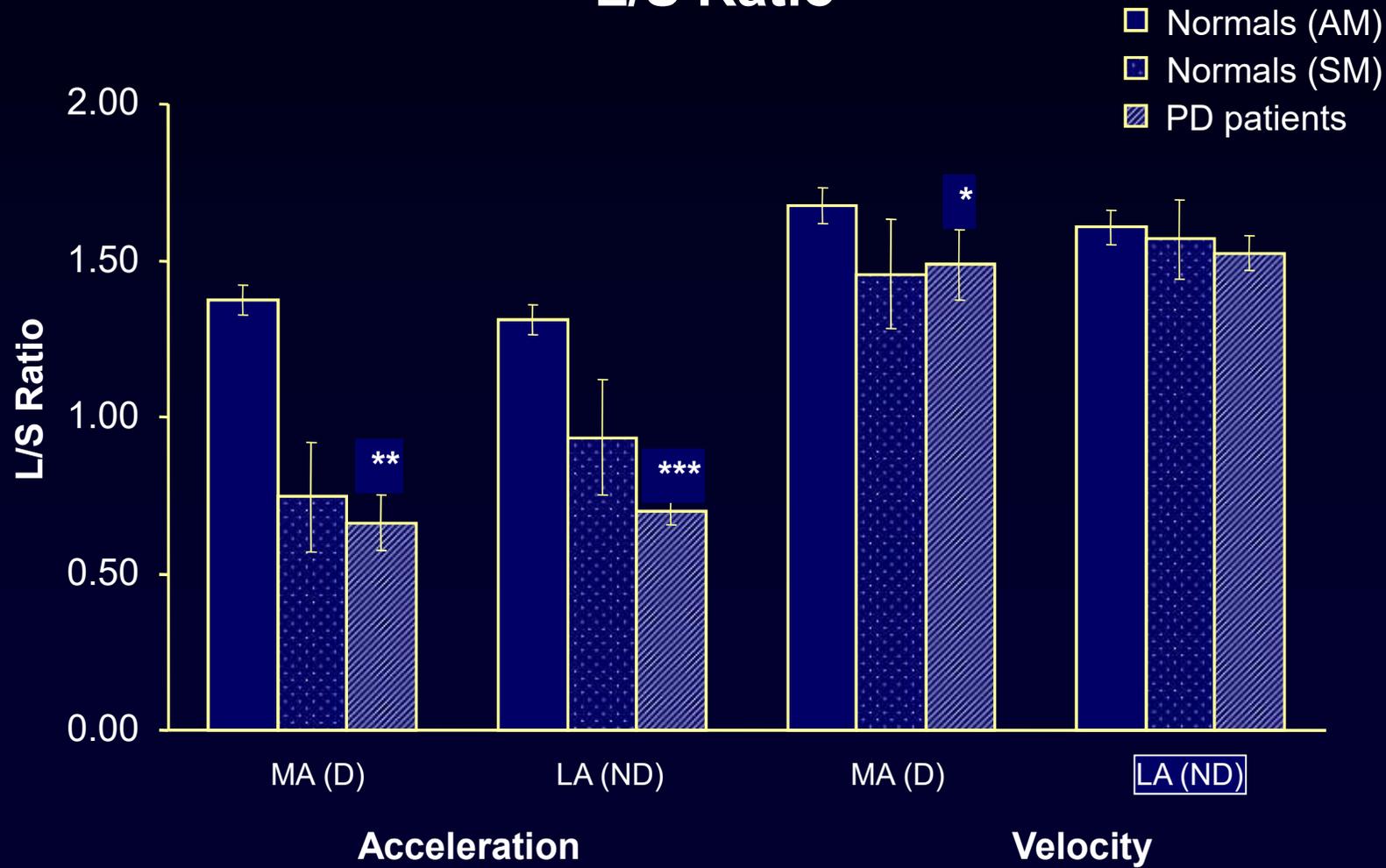


Quotient FR/FM vs. durée d'évolution



Bayle et al, J Add Res Ther, 2016

L/S Ratio



Conclusions

- Les deux méthodes proposées, JNRM and quotient FR/FM, évaluent la fluidité du mouvement par quantification de l'irrégularité du profil d'accélération.
- Ces deux méthodes sont capables de distinguer le mouvement parkinsonien du mouvement normal, et du mouvement normal lent volontaire de même vitesse.
- JNRM and quotient FR/FM pourraient permettre de caractériser la bradykinésie parkinsonienne par rapport à d'autres formes de bradykinésie (dépressive, frontale, parétique, arthrosique, cérébelleuse, choréique, etc.)

Parkinson avancé

A l'hypométrie s'ajoute l'apraxie...

Vanbellingen T, et al. Short and valid assessment of apraxia in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2012;18(4):348-50.

Traitement

“ But I have cured many in private practice; in young patients by bleeding, cupping and leeching the head, and by purgatives”. I had, however, one in the hospital, in which all these were perseveringly employed, - I cannot say how long or often, and in which subsequently I gave sulfate of zinc in large quantities, all without effect; but on having recourse to iron, the disease instantly and permanently gave way”. Iron here certainly acted specifically and yet I may mention that the head was hot and painful”.

*Elliotson J. Clinical lecture on paralysis agitans.
Lancet 1830;1:119-123*

Traitement - Maladie de Parkinson

“ Mais j’en ai guéri de nombreux cas dans ma consultation privée; chez de jeunes patients en les saignant, avec des ventouses, ou en utilisant des sangsues, et aussi des laxatifs. J’ai eu cependant un cas à l’hôpital, dans lequel tous ces traitements furent employés avec persévérance, - je ne peux plus me rappeler pendant combien de temps ou à quelle fréquence -, et à qui ensuite j’ai même administré du sulfate de zinc en grandes quantités, toujours sans résultat; mais une fois que j’aie eu recours au fer, la maladie a disparu de façon immédiate, et permanente. Le fer, ici, a certainement agi spécifiquement, et cependant je me permettrai de mentionner que la tête était chaude, et douloureuse”.

**Elliotson J. Clinical lecture on paralysis agitans. Lancet
1830;1:119-123**

Parkinson

Histoire brève des traitements (1)

- 1817 : Soutien personnel + Nursing
- 1890s : Anticholinergiques (naturels)
- 1910s : Chirurgies lésionnelles – tractus pyramidal
- 1940s : Chirurgies lésionnelles – noyaux gris centraux
- 1940s : Anticholinergiques (synthétiques)
- 1967 : Lévodopa (*L-dihydroxyphénylalanine*)

Parkinson

Charcot et les antimuscariniques

Around 1867, Charcot found solanaceous alkaloids to be somewhat helpful, and these became the accepted and popular therapy for the next 75 years.

When basic scientists discovered that these alkaloids had central antimuscarinic activity, pharmaceutical chemists developed synthetic chemical agents that were equally effective, with possibly less adverse effects, and around 1950 these synthetic drugs became the standard medical therapy for Parkinson's disease (PD).

Fahn S. The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias. Mov Disord. 2015;30(1):4-18.

Carlsson, reserpine and lévodopa

1. Initial investigations revealed that reserpine (derived from Rauwolfia plant) caused release and depletion of serotonin stores in the brain.
2. Carlsson studied mechanism of reserpine's sedative effect now recognized as a drug-induced parkinsonian state: did it have something to do with catecholamines?
3. A key 1957 experiment showed that levodopa (l-dopa) could alleviate the immobility induced by reserpine in animals whereas the precursor of serotonin failed to do so.
4. Carlsson then showed that reserpine depleted brain dopamine, and that l-dopa restored it

Lees AJ, Tolosa E, Olanow CW. Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr. Mov Disord. 2015;30(1):19-36

Fahn S. The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias. Mov Disord. 2015;30(1):4-18

Carlsson, reserpine and lévodopa

1. Carlsson developed sensitive fluorescent technique to measure DA levels, and showed distribution of DA in animal brain to be highest in striatum.
2. Within a year, Carlsson postulated that DA plays a role in motor function
3. His proposal that DA serves as a neurotransmitter in brain was met with much skepticism; he still continued to study brain dopamine, eventually leading to being awarded Nobel Prize in Medicine 2000.

*Lees AJ, Tolosa E, Olanow CW. Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr. *Mov Disord*. 2015;30(1):19-36*

*Fahn S. The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias. *Mov Disord*. 2015;30(1):4-18*

Hornykiewicz, IV L-dopa and Parkinson's disease

- 1. Hornykiewicz** assigned first pharmacological project was on blood pressure effects of dopamine, recognized as a precursor of norepinephrine.
- Carlsson's work on the reserpinized animal and on the regional distribution of brain dopamine **inspired Hornykiewicz to determine DA levels in patients with Parkinson's disease and post encephalitic parkinsonism**
- 3. He obtained postmortem material: his 1960 paper showed a marked depletion of dopamine in the striatum in PD.** He correlated severity of parkinsonian features with the amount of striatal DA depletion.
4. After this discovery, Hornykiewicz persuaded Walther Birkmayer (geriatrician) to inject IV l-dopa into patients. They reported success and continued this treatment, usually combining it with the use of a monoamine oxidase inhibitor. However, response was limited in duration, there were gastrointestinal AEs and subsequent trials by others were not achieving similar success. No better than antimuscarinics?

HORNYKIEWICZ O. The action of dopamine on the arterial blood pressure of the guinea-pig. Br J Pharmacol Chemother. 1958;13(1):91-4;

HOLZER G, HORNYKIEWICZ O. [On dopamine (hydroxytyramine) metabolism in the rat brain]. Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol. 1959;237:27-33;

EHRINGER H, HORNYKIEWICZ O. [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system]. Klin Wochenschr. 1960;38:1236-90

Cotzias and chronic, slowly increased oral L-Dopa in Parkinson's disease

1. Cotzias hypothesized that PD was caused by loss of brain neuromelanin in substantia nigra. Although Cotzias's research had been in pharmacology, he also headed a clinical pharmacology research group at a federal lab on Long Island, NY, USA.
2. He decided to try to restore this pigment in patients, not animals, and one of the three drugs he tried was d,l-dopa.
3. As reported in his 1967 article, slowly and steadily increased doses of d,l-dopa were dramatically successful in reversing symptoms, but at extremely high dosages (>12 g/d) and w considerable hematologic AEs. Cotzias tested l-dopa over months and found same benefit with half dosage and w/o hematologic problems.

*Lees AJ, Tolosa E, Olanow CW. Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr. *Mov Disord*. 2015;30(1):19-36*

*Fahn S. The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias. *Mov Disord*. 2015;30(1):4-18*

Yahr and the controlled trial

1. **Yahr** was a clinical neurologist, treating patients with PD with available therapy, and also headed a federally financed research group investigating the disorder.

2. **Seeing videos** of patients presented by Cotzias, he realized that the results needed confirmation through a double-blind controlled clinical trial. He proceeded to develop and execute such a trial with l-dopa, duplicating Cotzias's success.

3. **Both Cotzias and Yahr encountered motor fluctuations and dyskinesias**, but the amelioration of bradykinesia, rigidity, and tremor was so pronounced that these AEs did not prevent regulatory approval of l-dopa.

→ 50 years later l-dopa remains the most effective pharmacologic agent for treating Parkinson's disease.

Lees AJ, Tolosa E, Olanow CW. Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr. Mov Disord. 2015;30(1):19-36

Histoire de la lévodopa par Hornykiewicz

1910-1913: isolation of levodopa from seedlings of Vicia faba

1938: L: -dopa decarboxylase discovered = enzyme that produces dopamine (DA) from levodopa.

1957: DA shown to occur in the brain (Carlsson)

1959: found to be enriched in the basal ganglia. At that time striatal localization of DA, together with studies done in 1957-58 in naive and reserpine-treated animals regarding DA in the brain and the central effects of levodopa, suggested its possible involvement in "extrapyramidal control" and "reserpine parkinsonism" (Carlsson)

1960 : study of postmortem brains of patients with BG disorders, including PD, demonstrating, in 1960, severe striatal DA deficit specifically in PD, thus furnishing rational basis for concept of "DA replacement therapy" with levodopa.

1961 : first successful clinical trial with i.v. levodopa carried out (Hornykiewicz).

1963 : DA deficit in the PD substantia nigra found, indicative of a nigrostriatal DA pathway in the human brain, subsequently established in animal studies in 1964-65.

1967 : chronic, high dose oral levodopa regimen introduced in treatment of PD.

The article also cites **critical opinions of world authorities in brain research of the time**, harmful to the cause of DA, levodopa and PD. Today, the concept of DA replacement with levodopa is uncontested.

Hornykiewicz O. A brief history of levodopa. J Neurol. 2010;257(Suppl 2):S249-52

L-tyrosine → L-dopa → Dopamine

- Dopamine produite dans cytoplasme des terminaisons nerveuses présynaptiques
- Chargée dans vésicules synaptiques par transporteur VMAT-2
- Potentiel d'action : libération/exocytose dans fente synaptique
- En partie captée/récepteurs sur cellule post synaptique et transmet donc signal neuronal par transduction
- 80% recaptée par neurones dopaminergiques présynaptiques/transporteurs sélectifs DaT (dopamine transporter) sauf au Cx frontal où recaptée par neurones noradrénergiques (transporteur NET)

Lévodopa



Parkinson

Avantages de la lévodopa

- Maintien de la mobilité fonctionnelle
- Augmentation de la longévité
- Demeure l'agent chimique symptomatique antiparkinsonien le plus efficace
- Effets ++++ sur l'humeur et l'anxiété.....

Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, Carter JH. Neurology. 1995;45(9):1757-60;
Engeln M et al. Levodopa gains psychostimulant-like properties after nigral dopaminergic loss Ann Neurol 2013

Tremblement de Repos



**AVANT
lévodopa**



**APRES
lévodopa**

Tremblement des doigts à la marche



SANS lévodopa

AVEC lévodopa

Marche



**AVANT
lévodopa**



**APRES
lévodopa**

Instabilité?

Sign of the second sleeve: → the miracle of levodopa??



PRE
levodopa



POST
levodopa = balance
impairment in late stages,
↑ reaction times

*(Rocchi et al, 2002; Beuter et al, 2008
Armand et al, 2009; Hälbig et al, 2011)*

Asymmetric motor strengthening 6 weeks— Stand from ground → altered by levodopa



04 Apr 17
OFF
15 sec



17 May 17
OFF
10 sec



17 May 17 ON
13.5 sec

Levodopa is a Double-Edged Sword for Balance and Gait in People with Parkinson's Disease

Carolyn Curtze, PhD¹, John G. Nutt, MD¹, Patricia Carlson-Kuhta, PhD¹, Martina Mancini, PhD¹, and Fay B. Horak, PhD^{1,2}

Abstract

Background—The effects of levodopa on balance and gait function in people with Parkinson's disease (PD) is controversial. This study compared the relative responsiveness to levodopa on six domains of balance and gait: postural sway in stance, gait pace, dynamic stability, gait initiation, arm swing, and turning in people with mild and severe PD, with and without dyskinesia.

Methods—We studied 104 subjects with idiopathic PD (Hohen & Yahr II (n=52) and III-IV (n=52)) and 64 age-matched controls. Subjects performed a mobility task in the practical OFF state and ON levodopa: standing quietly for 30 seconds, initiating gait, walking 7 meters, and turning 180 degrees. Thirty-four measures of mobility were computed from inertial sensors. Standardized response means were used to determine the relative responsiveness to levodopa.

Results—The largest improvements with levodopa were found for arm swing and pace-related gait measures. Gait dynamic stability was unaffected by PD and not responsive to levodopa. Levodopa reduced turning duration, but only in subjects with severe PD. In contrast to gait, postural sway in quiet standing increased with levodopa, especially in the more severely affected subjects. The increase in postural sway, as well as decrease in turning duration and exaggerated arm swing with levodopa was observed only for subjects with dyskinesia at the time of testing.

Conclusions—The observed spectrum of levodopa responsiveness in balance and gait measures suggests multiple neural circuits control balance and gait. Many of the negative effects of levodopa may be directly or indirectly caused by dyskinesia.

Parkinson

lévodopa : inconvénients moteurs

- **Complications motrices handicapantes inévitables**

- Fluctuations

- Dyskinésies (risque dose-dépendant)

- Prédicteurs DK: début jeune > haute dose L-Dopa > petit Pds > Am Nord > usage d'entacapone > sexe F > UPDRS II élevé
Olanow et al, 2013; STRIDE-PD; Hong et al, Neurology 2014

- **Troubles de l'équilibre chez parkinsonien avancé**

- Rocchi et al, 2002; Armand et al, 2009; Curtze et al, 2015*

Parkinson

lévodopa - Inconvénients cognitifs

Mental symptoms increased in frequency among 100 patients with parkinsonism treated with levodopa. Dementia was found in about one-third of patients throughout the 6-year treatment period. Thirteen patients became demented during the study, and dementia worsened severely in seven others.

Agitated confusion became increasingly frequent and was observed in 60% of patients taking levodopa for 6 years.

Withdrawal from levodopa decreased agitation, but not dementia. Ten patients received L-tryptophan along with levodopa, but no change in mentation was observed.

In view of previous studies of mentation in Parkinson's disease and reports of widespread neuronal changes in the brain of autopsied patients with parkinsonism, **our results suggest that the high incidence of dementia in patients with Parkinson's disease who take levodopa reflects prolongation of the course of the illness rather than a direct effect of the medication.**

Sweet RD, McDowell FH, Feigenson JS, Loranger AW, Goodell
Mental symptoms in Parkinson's disease during chronic treatment with levodopa.

Neurology. 1976;26(4):305-10.

Troubles de l'apprentissage lié à la lévodopa

*Breitenstein C, Korsukewitz C, Flöel A,
Kretschmar T, Diederich K, Knecht S. Tonic
dopaminergic stimulation impairs associative
learning in healthy subjects.
Neuropsychopharmacology 2006;31(11):2552-64*

Inconvénients lévodopa : non moteurs

- Psychiatriques +++ vision, cognitifs, perturbation apprentissage, humeur, addiction.
- Comportement exploratoire nouvelles sources récompense ++ vs exploitatif source existante = basé sur DA (frontale)

Kayser AS, Mitchell JM, Weinstein D, Frank MJ. Dopamine, locus of control, and the exploration-exploitation tradeoff. Neuropsychopharmacology. 2015;40(2):454-62

- *Discordance patient – conjoint* : conjoints préfèrent l'état OFF (54 %) → inverse chez les patients (25 %) (p = 0.04).

Khlebtovsky A, Rigbi A, Melamed E, Ziv I, Steiner I, Gad A, Djaldetti R. Patient and caregiver perceptions of the social impact of advanced Parkinson's disease and dyskinesias. J Neural Transm (Vienna). 2012;119(11):1367-71

- Métabolisme Oxydatif...

Melamed E, Offen D, Shirvan A, Djaldetti R, Barzilai A, Ziv I. Levodopa toxicity and apoptosis. Ann Neurol. 1998;44(3 Suppl 1):S149-54; Olanow, 2004

Parkinson

Effets de la lévodopa



OFF levodopa
Hypométrie!



ON levodopa
DK du côté le plus affecté

Effects of withdrawal of dopaminergic meds in nursing home patients with advanced Parkinsonism

Tse W, Frisina PG, Hälbig T, Gracies JM., Libow L. JAMDA 2008;9(9):670-5

OBJECTIVE: *Effects of dopaminergic meds withdrawal* in elderly, demented and minimally ambulatory parkinsonism?

METHODS: Double-blind, randomized: n=11 (4F) into 2 groups:

Group 1: levodopa withdrawal (experimental)

Group 2: continued on levodopa (control)

→ Weekly evals over 1 month: UPDRS III, H&Y, MMSE and Nursing Assistant Behavioral Detection Form.

RESULTS: Age 82 ± 10 , MMSE 10 ± 7 . Control and experimental groups ~ in age, dementia severity, UPDRS and H&Y.

→ No between-group cognitive, behavioral or motor changes

→ Modest ↑ cognition (MMSE) in 2 drug withdrawal cases.

CONCLUSION: Advanced parkinsonism w dementia: *dopaminergic withdrawal may be feasible* to reduce potential medication-related side effects, with minimal risk of motor deterioration.

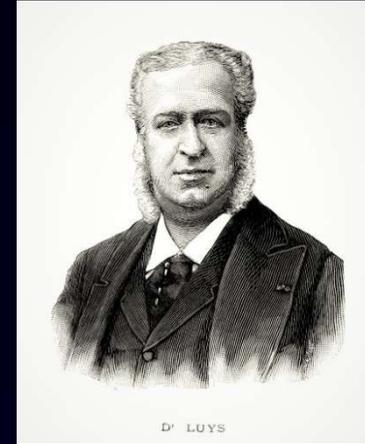
Parkinson

Histoire brève des traitements (2)

- 1817 : Soutien personnel + Nursing
- 1890s : Anticholinergiques (naturels)
- 1910s : Chirurgies lésionnelles – tractus pyramidal
- 1940s : Chirurgies lésionnelles – noyaux gris centraux
- 1940s : Anticholinergiques (synthétiques)
- **1967 : Lévodopa**
 - 1970s : Agonistes Dopaminergiques (bromocriptine..)
 - 1980s : Reconnaissance des problèmes de la lévodopa
 - **1990s : Stimulation cérébrale profonde**
 - 1998 : Inhibiteurs COMT (tolcapone, entacapone)

Parkinson

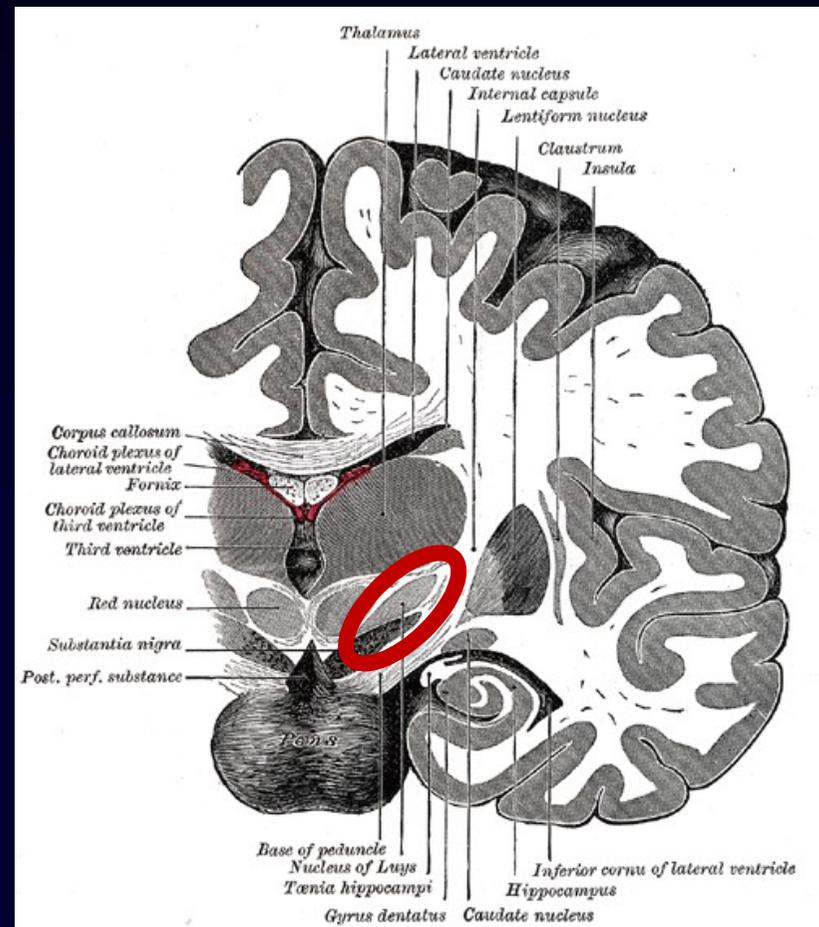
Histoire brève des traitements (2)



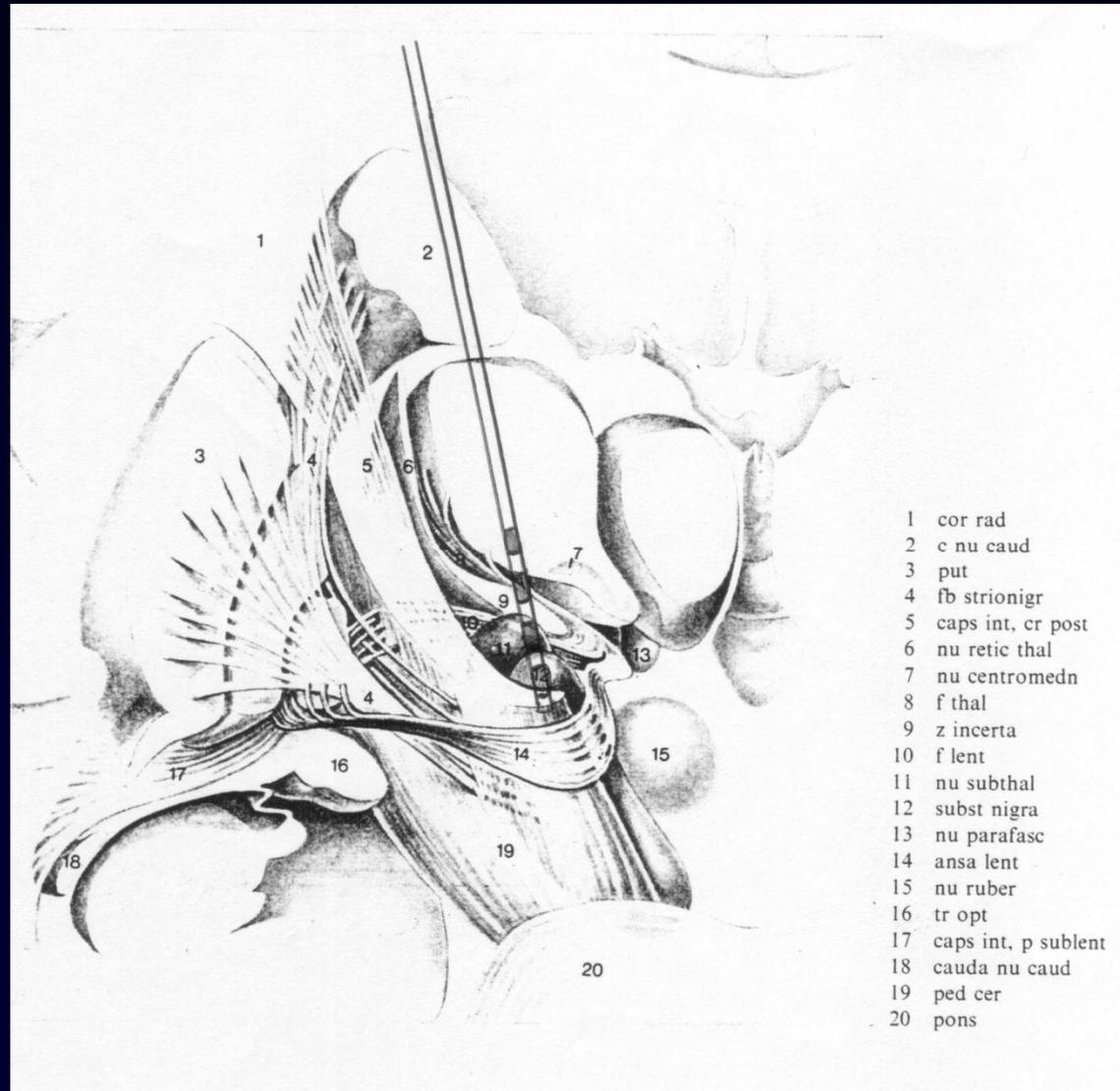
1865 : Jules Bernard Luys décrit une « bandelette accessoire des olives supérieures », plus tard appelé « Corps de Luys », sous la zona incerta, au dessus de l'anse lenticulaire et en dedans de la capsule interne.

Plus tard : « noyau sous-thalamique »...

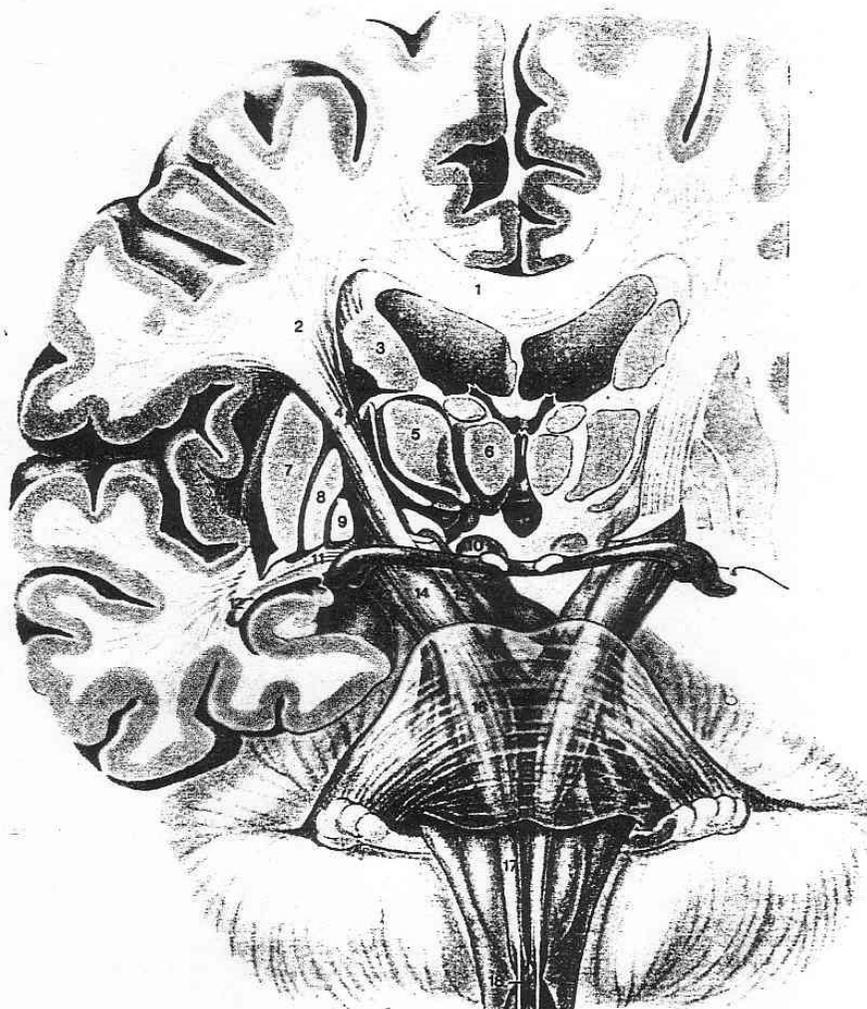
Chef de service aux hôpitaux de la Salpêtrière et de la Charité puis directeur de la Maison de Santé Esquirol et de l'asile psychiatrique à Ivry-sur-Seine, en 1864, à la suite de Baillarger



Stimulation intracérébrale profonde du noyau sous thalamique (DBS-STN)



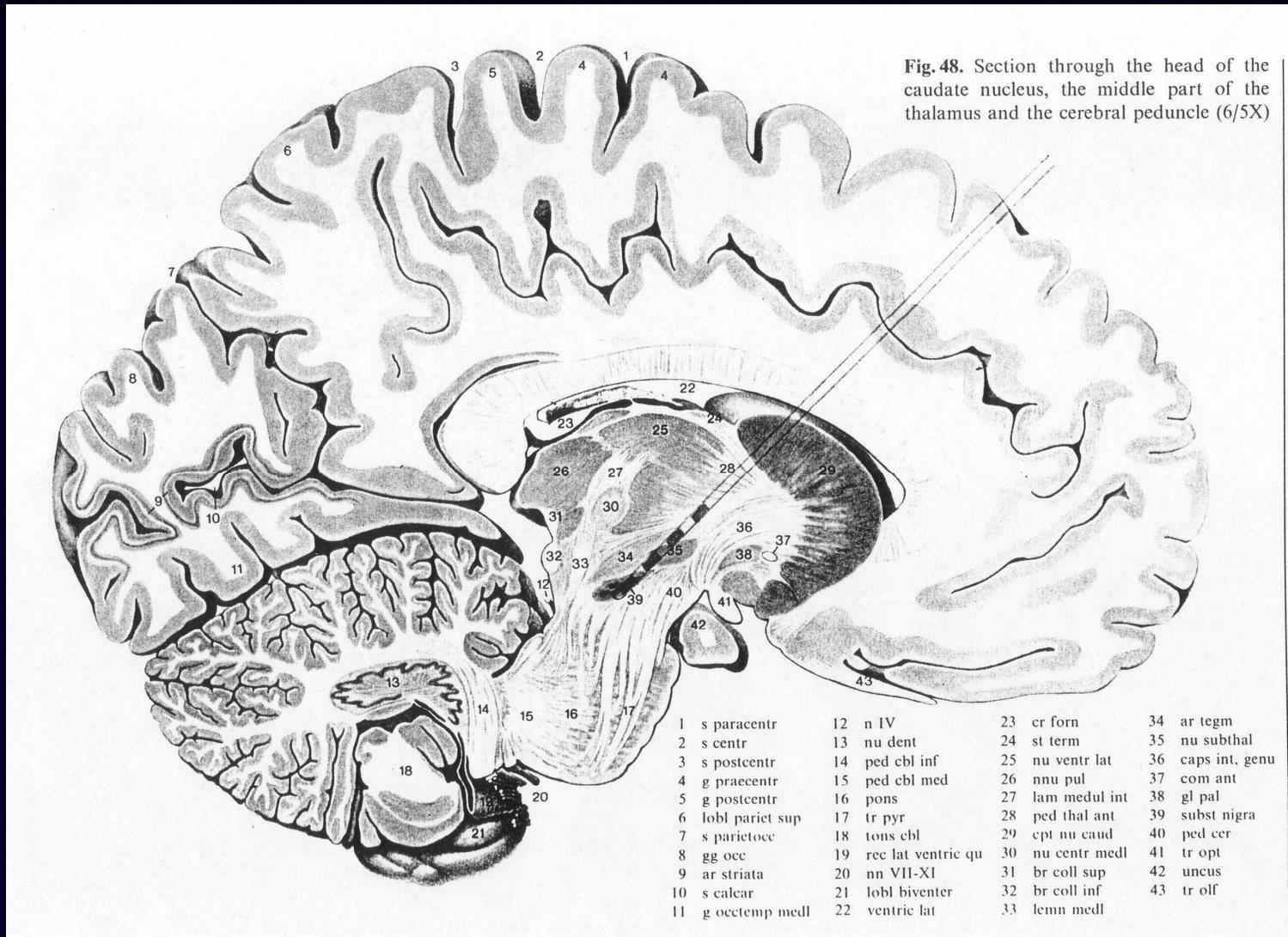
DBS-STN



- | | | |
|------------------|--------------------------|-----------|
| 1 c call | 11 caps int, p retrolent | |
| 2 cor rad | 12 cauda nu caud | |
| 3 c nu caud | 13 tr tempont | |
| 4 caps int | 14 tr pyr | } ped cer |
| 5 nu ventr lat | 15 tr frontopont | |
| 6 nu medl thal | 16 pons | |
| 7 put | 17 pyr | |
| 8 gl pal, p lat | 18 dec pyr | |
| 9 gl pal, p medl | 19 tr pyr lat | |
| 10 nu ruber | 20 tr pyr ant | |

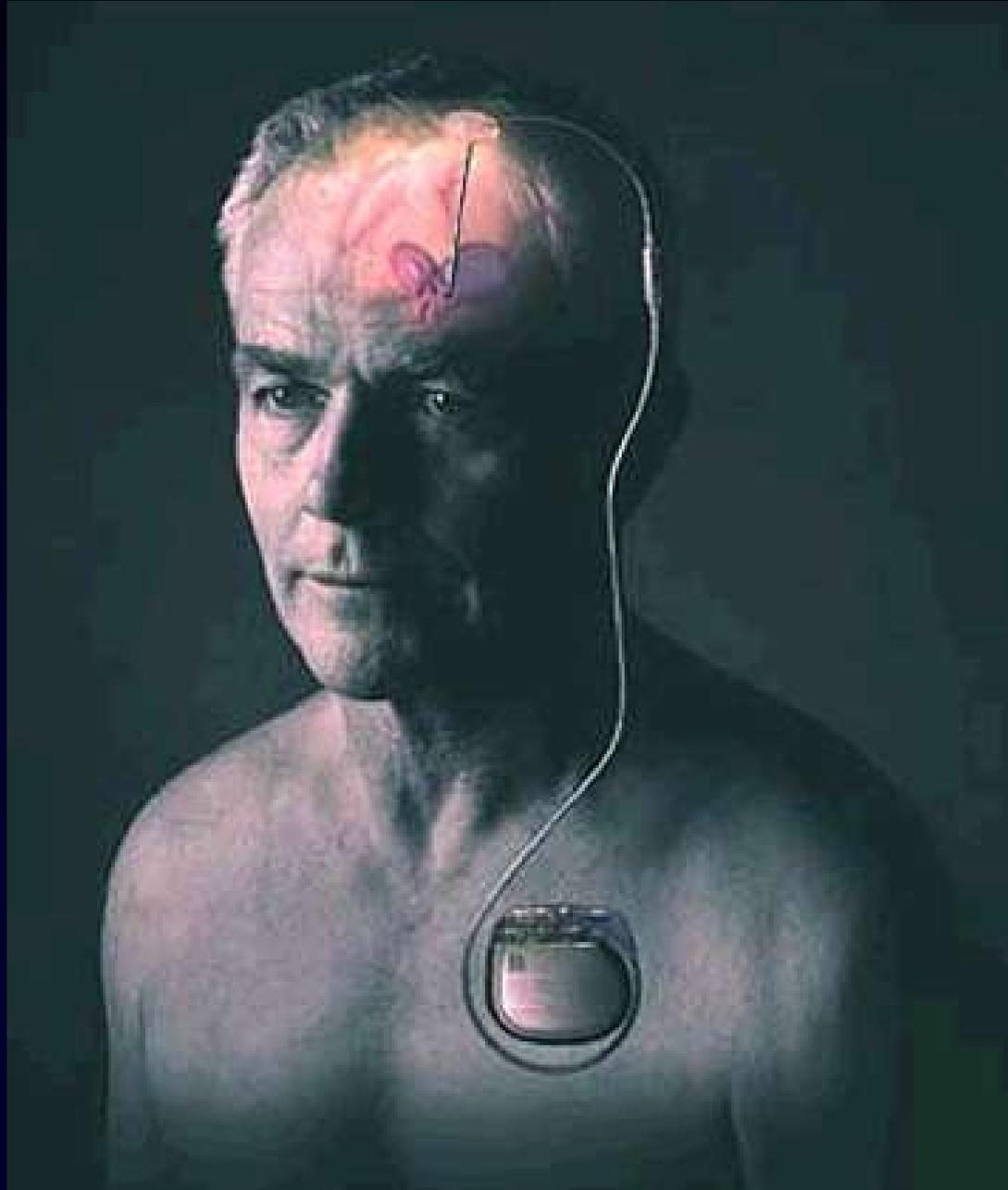
Fig. 126. The long corticofugal fibre system in a frontal view (6/5X). The plane of the section shown in this figure coincides with the long axis of the brain stem

Stimulation intracérébrale profonde du noyau sous thalamique (DBS-STN)



DBS-STN





Stimulation Intracérébrale Profonde

Benabid, 1987

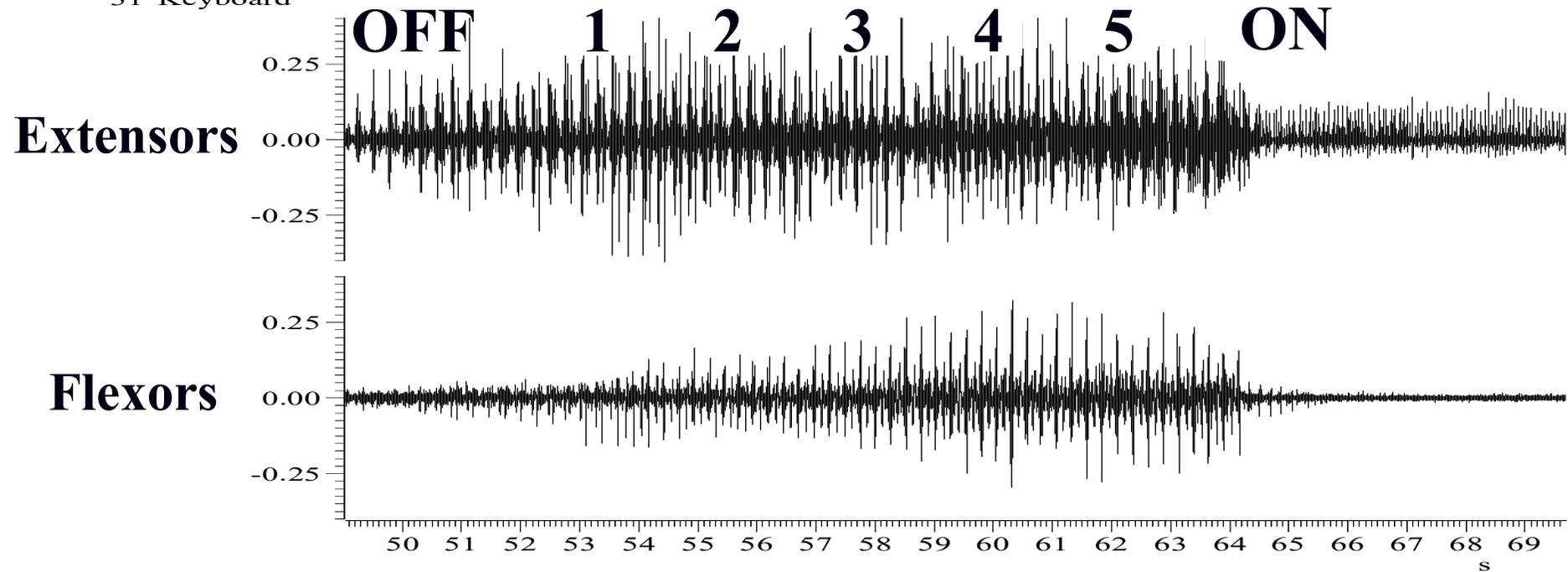
- Élimine le besoin de lésion destructive
- Peut être bilatérale
- Ajustement possible de la stimulation comme pour les doses d'un médicament, selon bénéfices et effets secondaires.

→ Schuepbach et al, NEJM, 2013

Stimulation cérébrale profonde (Benabid, 1987)



31 Keyboard



Transplantation

(Bjorklund, 1979)

= Transplantation de neurones dopaminergiques destinés à remplacer les neurones de l'hôte qui dégénèrent

- Logique : PD = dégénérescence focale : le striatum est une cible bien définie pour une greffe.

Futur ?

Facteurs Neurotrophiques (BDNF, GDNF)

Injection intracérébrale directe?

Thérapie génique? (gène porté par un virus)

+ problèmes sociétaux et logistiques?

Transplantation de cellules souches: = cellules "parents" de toutes les cellules du SNC.

- Migration vers les sites de dommage neuronal
- Potentiel de se différencier en neurones dopaminergiques dans les modèles animaux. Survie et réponses thérapeutiques limitées.

Applications cliniques peut-être loin dans le futur.

Stimulation intracérébrale profonde du noyau sous thalamique (DBS-STN)



Merci!

Parkinson

Stratégies thérapeutiques actuelles

Stades précoces : *Agonistes Dopaminergiques*

Stades modérément avancés : “*Bithérapie*” = [Lévodopa + *inhibiteurs COMT*] + *Agonistes dopaminergiques*

Stades avancés (fluctuations motrices, dyskinésies) :
Ajustement (>) fréquence des prises + doses

Changement d'agonistes = titrage rapide (*Goetz et al, 1999*)
→ *Pompes* (apomorphine ↑ durée action lévodopa *Baas et al, 1998*
mais ↓ attention; Geerligts et al 2009)– *NL...*

Stades tardifs (fluctuations sévères malgré ajustements médicaments) : *Chirurgie* = *SCP+US+gammaknife*
> *ablative (pallidotomie, etc.)*

Parkinson

Traitements émergents

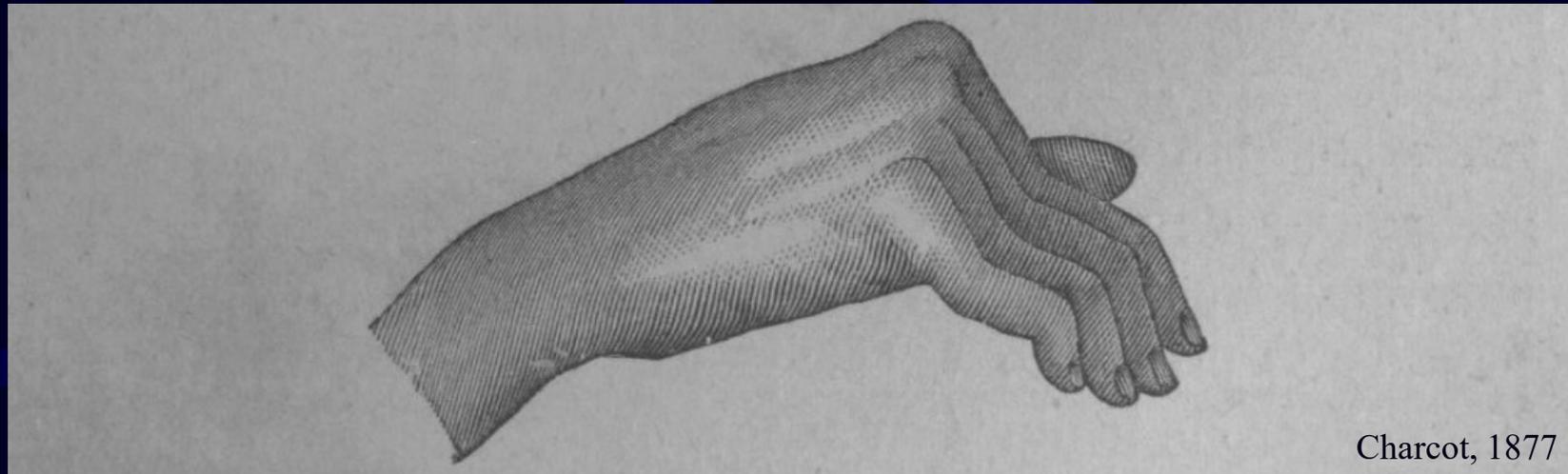
Travail Physique : Neuroréducation

Stimulation intracérébrale profonde du noyau
sous thalamique (DBS-STN)

Toxine Botulique pour tremblements

Syndromes Parkinsoniens

Motricité et Neurorééducation



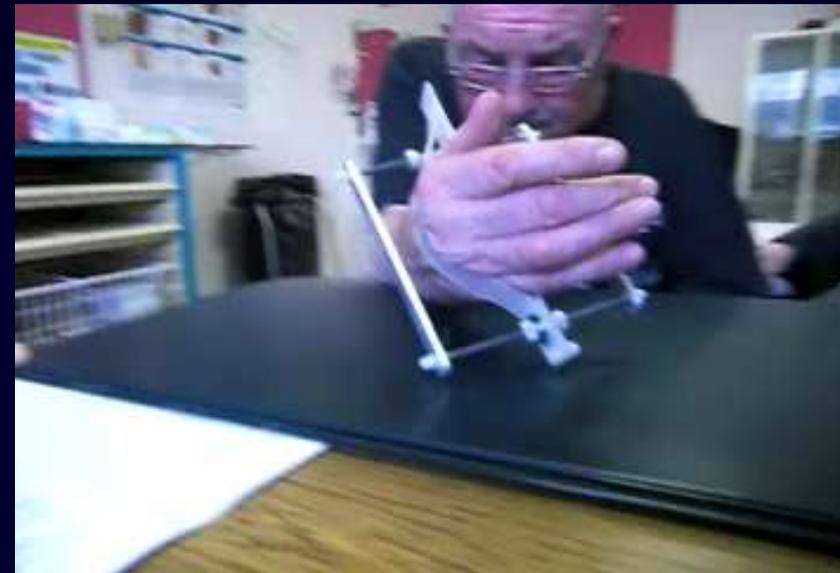
Jean-Michel Gracies, MD, PhD
CHU Henri Mondor, Créteil



Hôpital Albert CHENEVIER, Créteil

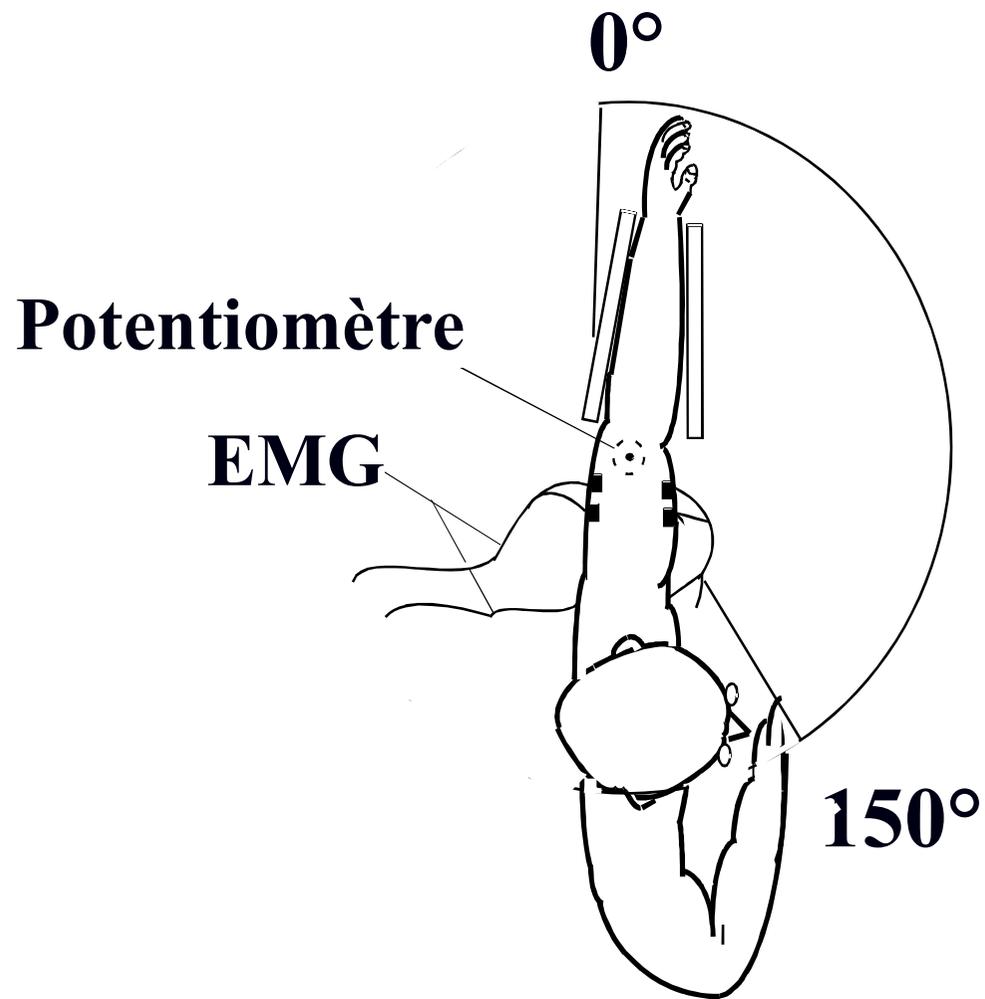
**Quelles sont les caractéristiques
fondamentales
du mouvement parkinsonien?**

« Bradykinésie »?



Hypermétrie

Hypométrie!



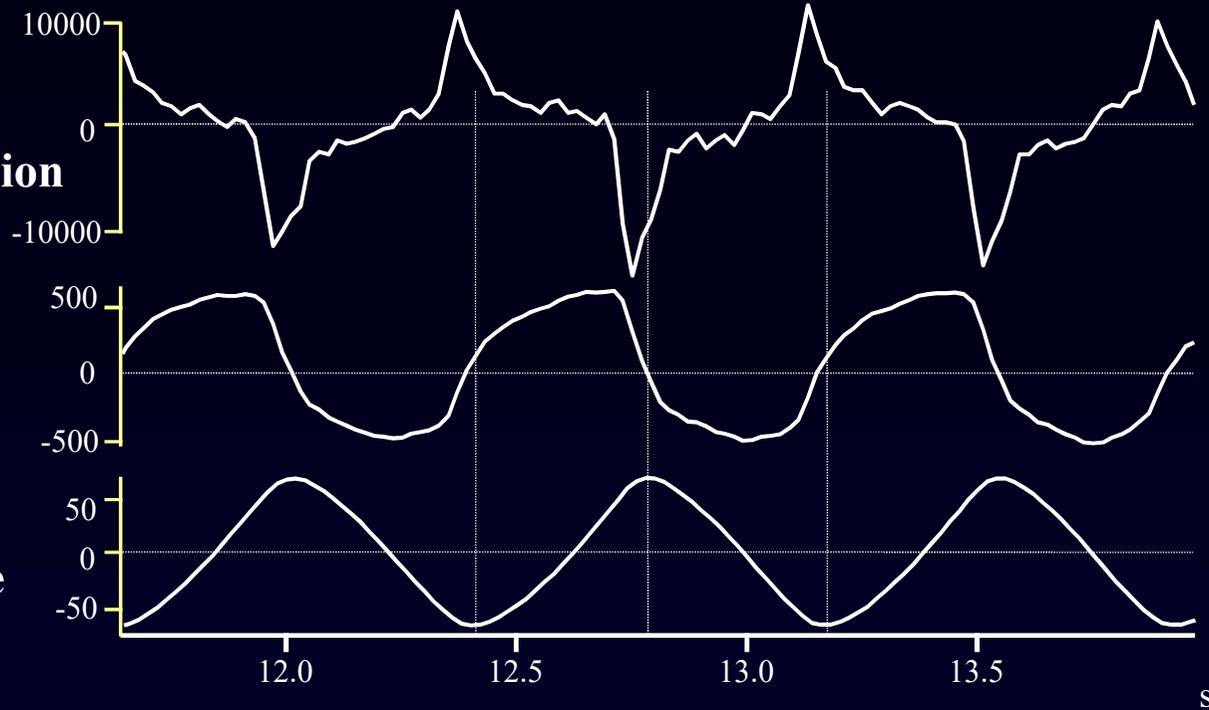
Mouvements Actifs

Normal

Acceleration
(deg/s²)

Vitesse
(deg/s)

Distance
(deg)

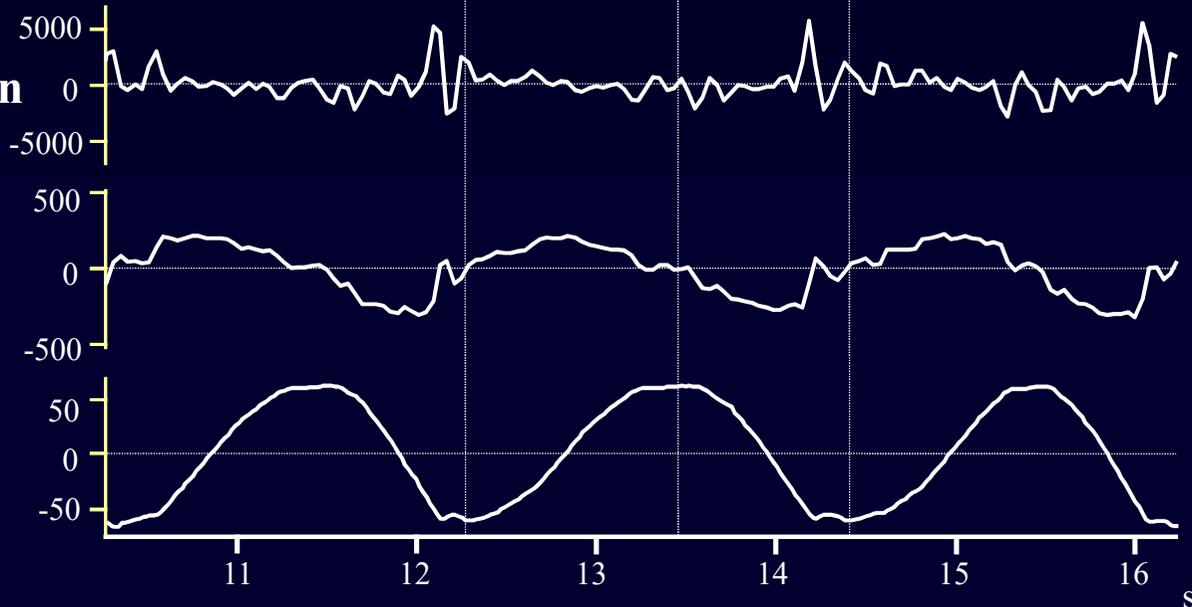


Parkinson

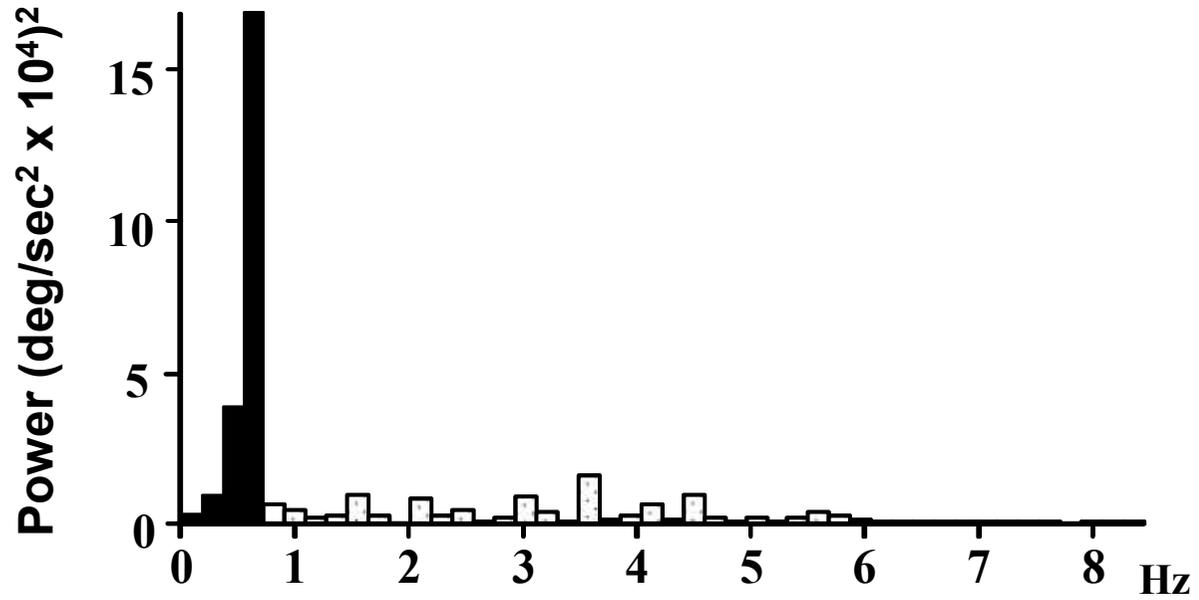
Acceleration
(deg/s²)

Vitesse
(deg/s)

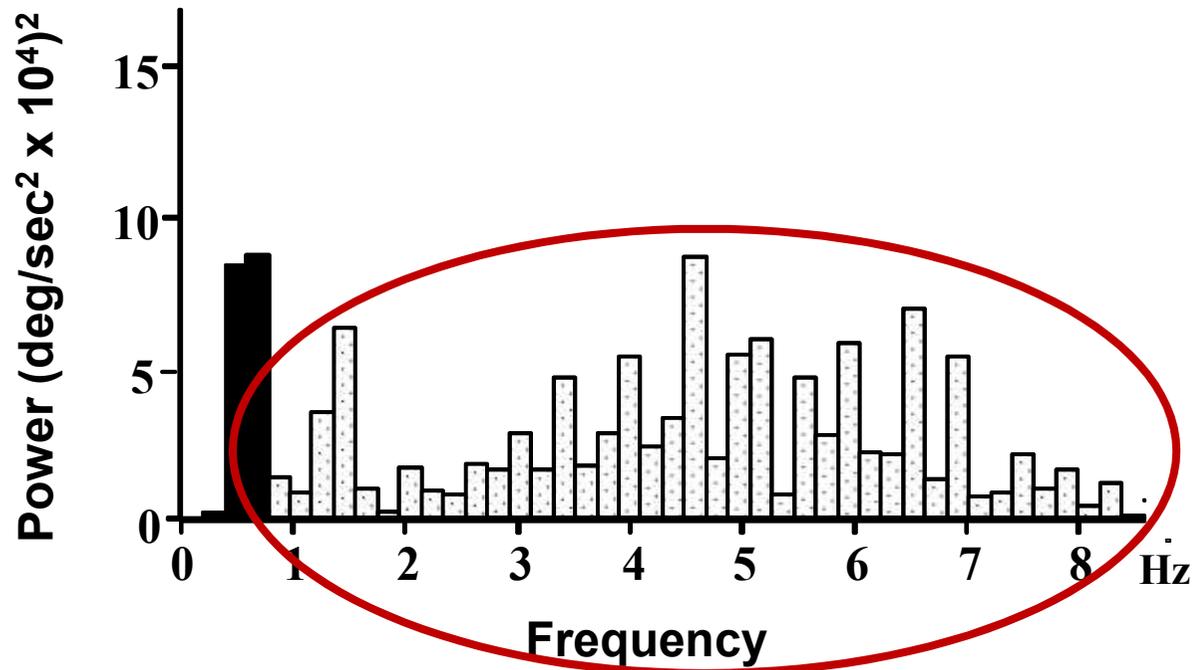
Distance
(deg)



A
Normal



B
Parkinson's



Parkinson

(R)Evolutionnements thérapeutiques

- **1967** : Lévodopa
- **1987** : Stimulation Cérébrale
Profonde (> 4 ans du Δg)
- **20...** : Traitements Physiques ?

Parkinson et Traitement Physique

Traitements physiques : 30% patients en ambulatoire = sous-utilisation / traitements chimiques dopaminergiques, et chirurgicaux

(Deane et al., 2002)

Résurgence intérêt pour travail physique :

- Symptomatique!
- Neuroprotecteur?

(Tillerson et al, 2001, 2002, 2003 ; Cohen et al., 2003 ; Faherty et al., 2005 ; Poulton et Muir, 2005 ; Caudle et al, 2007 ; Anstrom et al, 2007 ; Yoon et al, 2007; Pothakos et al, 2009)



Disponible en ligne sur

 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Troubles de la marche

Neurorééducation des syndromes parkinsoniens

Neurorehabilitation in parkinsonian syndromes

J.-M. Gracies

Unité de neurorééducation, service de médecine physique et de réadaptation, groupe hospitalier A.-Chenevier, hôpital Mondor, AP-HP, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 10 août 2009

Accepté le 28 octobre 2009

Mots clés :

Neurorééducation

Maladie de Parkinson

Parkinsonisme

Renforcement moteur asymétrique

Neuroprotection

Signalisation sensorielle

Keywords:

Neurorehabilitation

Parkinson's disease

Parkinsonism

Asymmetric motor training

Neuroprotection

Sensory cueing

RÉSUMÉ

La maladie de Parkinson est une source majeure et fréquente de handicap moteur, pour laquelle les traitements physiques sont actuellement sous-utilisés par rapport aux traitements chimiques dopaminergiques et chirurgicaux, ne concernant souvent que moins d'un tiers des patients en ambulatoire. Cependant, les traitements dopaminergiques seuls s'avèrent incapables de contrôler l'aggravation du handicap fonctionnel moteur après quelques années. Il y a actuellement une résurgence de l'intérêt concernant le travail physique rééducatif dans la maladie de Parkinson, en tant que traitement symptomatique des déficiences motrices mais aussi en tant que potentiel traitement neuroprotecteur au vu d'études animales récentes. Dans un cas individuel le choix des méthodes utilisées peut être guidé par le stade d'évolution de la maladie. Pour les stades modérés (patients ambulatoires qui ont conservé un certain degré d'indépendance), la stratégie peut se concentrer sur « l'enseignement d'exercices au patient » : les techniques ayant prouvé, en protocoles contrôlés, leur intérêt sur des programmes de quelques semaines sont le renforcement moteur aux membres inférieurs, l'exercice aérobie à haute intensité, les stratégies attentionnelles notamment par instructions verbales, la signalisation sensorielle, les exercices de rotation axiale active et la répétition en grand nombre de tâches motrices spécifiques. Un protocole randomisé testera prochainement le concept d'entraînement moteur asymétrique, combinant un renforcement musculaire des muscles extenseurs, abducteurs, rotateurs externes et supinateurs et un étirement de leurs antagonistes. Pour les stades avancés (patients ayant perdu la capacité de lever d'une chaise ou la déambulation autonome, et devenus dépendants), l'approche peut être basée sur « l'enseignement de stratégies de compensation au patient et à son aidant », pour minimiser les effets des déficiences et augmenter la sécurité au domicile. Un certain nombre de ces stratégies sont revues, dont certaines ont été validées en études contrôlées. Dans la maladie de Parkinson idiopathique, il va appartenir aux cliniciens de continuer à valider le caractère thérapeutique symptomatique, voire neuroprotecteur, des méthodes de traitement physique utilisées sur la durée. Dans les syndromes parkinsoniens non dopa-sensibles, les traitements physiques sont souvent à l'heure actuelle les seules méthodes réalistes pour améliorer le comportement moteur et limiter les déficiences fonctionnelles. La durée relativement faible des effets du travail physique suggère que de tels programmes doivent être continués au long cours, ou au moins répétés fréquemment, pour que les bénéfices puissent être maintenus, voire renforcés au cours du temps.

Traitement Physique du Parkinson :

Ingrédients ?

1. **Physiopathologie - chez l'homme**
2. **Résultats de programmes de travail physique - chez modèles animaux++**

Traitement Physique du Parkinson : Ingrédients ?

1. Physiopathologie chez l'homme

Maladie de Parkinson

Physiopathologie Hypométrie/bradykinésie

- **Caractérisation clinique classique** : lenteur sur grande amplitude imposée (« bradykinésie ») *(Flowers, 1975, 1976)*
- **Caractérisation EMG**, bouffées agonistes sous-dimensionnées:
 - En durée *(Hallett and Khoshbin, 1980)*
 - En puissance *(Berardelli et al, 1986; Phillips et al, 1994)*
 - Accélération insuffisante *(Broderick et al, 2009)*
- **Cause** = Modèle d'Alexander :
 - Préparation corticale insuffisante = déficit « d'excitation interne »/« d'excitabilité induite » des cortex prémoteur et moteur par les noyaux de la base *(Alexander et al, 1990)*

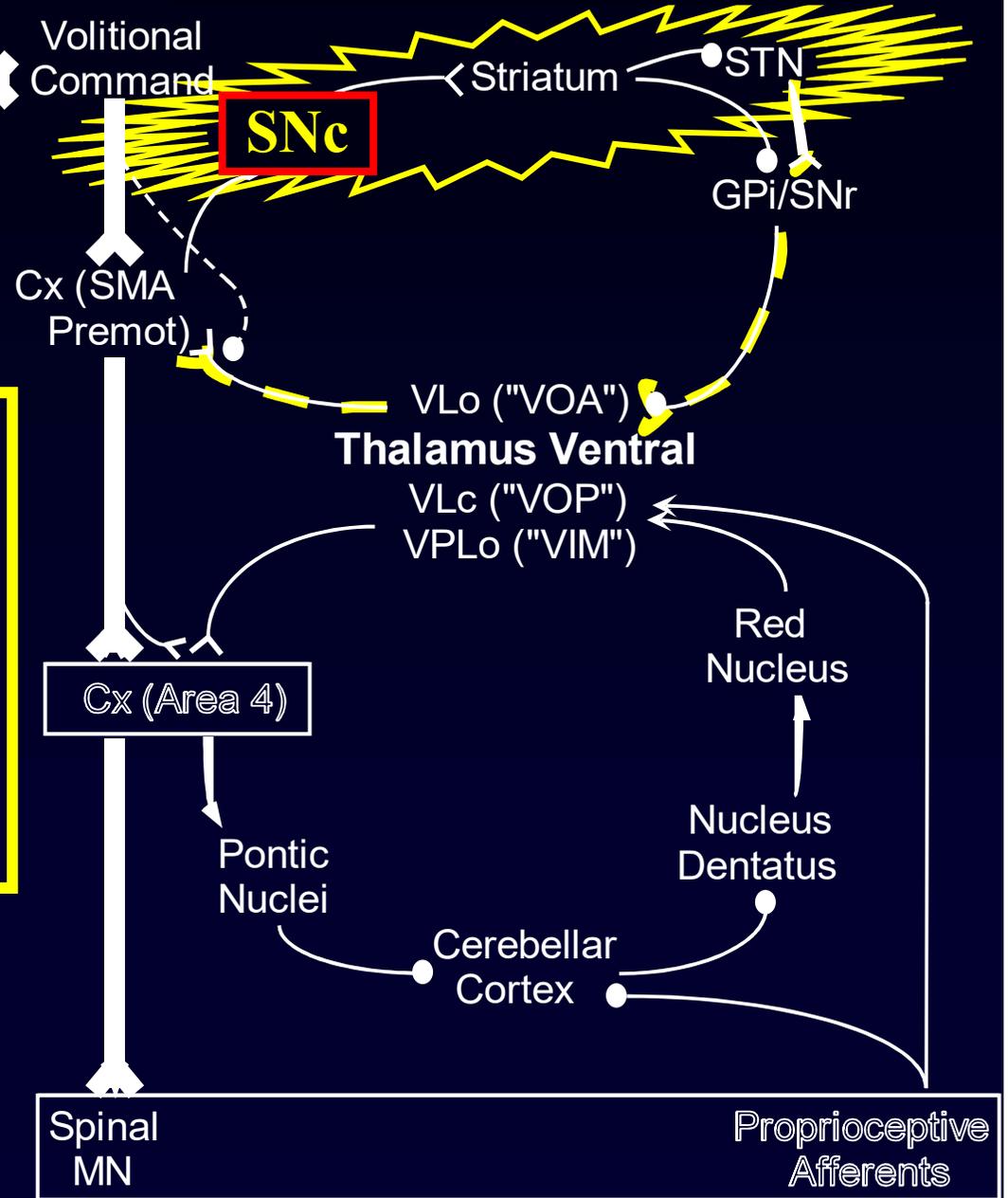
Mouvement inhabituel

(guidage externe)

→ « Indigage »

Perte de l'autoactivation corticale motrice

Mouvement automatisé



Brown et Marsden 1988
Freeman et al 1993;
Georgiou et al 1993;
Kritikos et al 1995

AN
E S S A Y
ON THE
SHAKING PALSY.

BY
JAMES PARKINSON,
MEMBER OF THE ROYAL COLLEGE OF SURGEONS.

LONDON:
PRINTED BY WHITTINGHAM AND ROWLAND,
Gaswell Street,
FOR SHERWOOD, NEELY, AND JONES,
PATERNOSTER ROW.

1817.

Histoire Naturelle de la maladie (suite)

> 3 ans après le début = apparition des difficultés fonctionnelles

- Risque de chutes (en avant) : la marche requiert de l'attention ; sur la pointe des pieds ; pas plus rapides et plus courts
- Perte de la dextérité des doigts (écriture, boutons..)
- Intensification du tremblement (*appelée plus tard « réemergence »*)
- Posture se voûte progressivement
- Troubles du sommeil, fréquents réveils nocturnes
- Troubles Sphinctériens : pollakiurie, constipation

Travail physique

Stades peu avancés

Stratégies attentionnelles



Signalisations - Instructions verbales

Extrême sensibilité performance motrice à l'attention
portée = caractéristique des troubles de la préparation
du mouvement (hypométrie parkinsonienne)

Pas à ce degré dans d'autres pathologies centrales du
mouvement, de la conception (apraxies) ou de
l'exécution (parésie spastique).

(Muller et al, 1997; Gracies, 2010)

Histoire Naturelle de la maladie (suite)

« la marche requiert de l'attention... »

++++

⇒ **Indiçage !**

⇒ **Meg Morris !** (La Trobe University, Melbourne)

Indiçage cognitif : Concentration sur taille du pas



**Marche
« normale »**



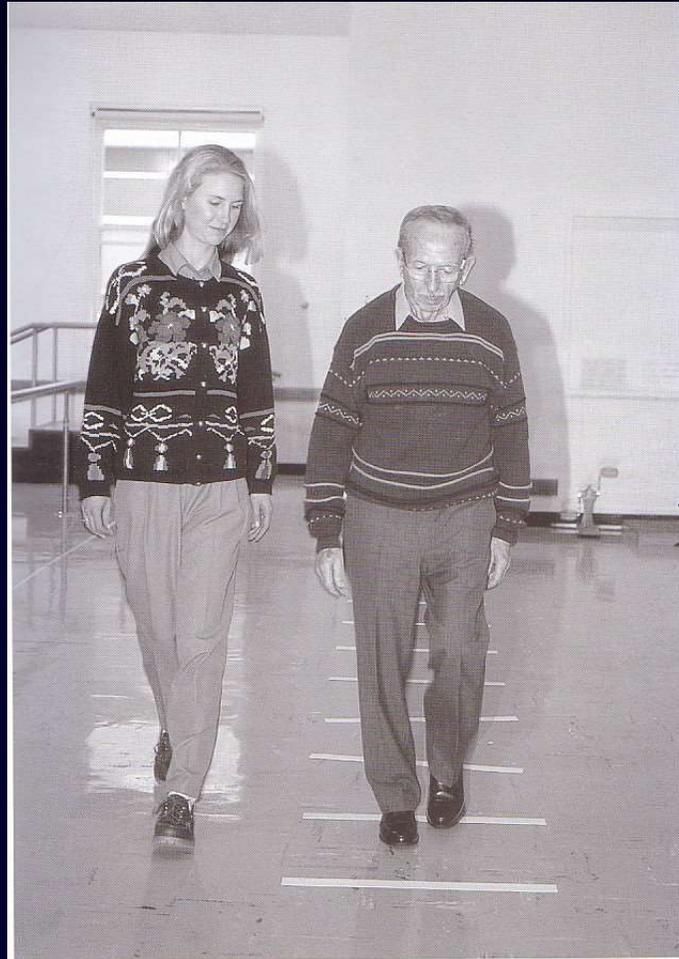
**Marche
« rapide »**



**Marche
« à grands pas »**

Indiçage sensoriel, visuel

Signalisation
sensorielle
rythmique



A

minimum new win
minimum new win

B

minimum new win

C

minimum new win

Morris et al, 1995

Stades avancés (déambulation seule = 0) : Compensations

Indiçage
visuel



Traitement Physique du Parkinson :

Ingrédients ?

2. **Modèles animaux : potentiel neuroprotecteur du travail aérobic**

Neuroprotection dans la MP

- **Stratégies exogènes** : facteurs trophiques pour limiter dégénérescence neurones dopaminergiques : greffes surrenales, mésencéphaliques \pm GDNF \rightarrow thérapies géniques, cellules souches

Dunnett et al, 1988; Rosenblad et al, 1996; Choi-Lundberg et al, 1998; Connor et al, 1999; Mandel et al, 1999; Kozlowski et al, 2000; Palfi et al, 2014

- **Stratégies endogènes** : stimuler capacité cérébrale à produire des molécules neuroprotectrices, sous l'influence de changements comportementaux

Bland et al, 1999; MacRae et al, 1997;...Tillerson et al, 2001; Lau et al, 2011

Travail Physique et Neuroprotection chez l'animal

De la biologie vers l'histologie (1)

Entraînement aérobie (rats) :

- ↑ afflux extracellulaire de DA + catéchol. + GLU + autres AA neuroactifs au striatum. *Bortz WM II et al, NEJM, 1981; Bland et al, 1999*
- ↑ expression niveaux d'ARNm pour BDNF et NGF (hippocampe, Cx post) *Neper. Exercise and brain neurotrophins Nature 1995; 1996*
- ↑ Facteurs de croissance fibroblastique → prolifération astrocytaire - effets dose-dépendants *Gomez-Pinilla et al, 1998*

Travail Physique et Neuroprotection chez l'animal

De la biologie vers l'histologie (2)

Entraînement aérobie (rats) :

- Croissance neuronale en général *Jones et Schallert, 1994; Kleim et al, 1996; Kempermann et al, 1998; Coq et Xerri, 1999; Gould, 1999*
- Nombre de récepteurs D2 au striatum et concentrations métabolites DA au striatum
MacRae et al, 1997a b
- *Diamond MC, Krech D, Rosenzweig MR. The Effects Of An Enriched Environment On The Histology Of The Rat Cerebral Cortex. J Comp Neurol. 1964 Aug;123:111-20.*

Tillerson JL, .., Schallert T. Forced limb-use effects on the behavioral and neurochemical effects of 6-hydroxydopamine. J Neurosci 2001; 21(12):4427-35.

- Souris 6-OHDA: Pdt 7 jours après injection unilatérale
CIMT / utilisation forcée patte antérieure
controlatérale / plâtrage mb ipsilatéral
- ↓ unilatérale dégénérescence neurones DAques +
préservation comportementale et neurochimique
- Effets > si usage forcé mb controlat débuté
précocement après OHDA.

Travail physique chez l'animal : effets dépendant de la durée et de l'intensité

Effet neuroprotecteur (\downarrow dysfct mito; \uparrow densité épines dendritiques striatum; \uparrow connections NgSles) que si:

- Durée > 3 mois d'exercice (course) avant exposition MPTP chez la souris
- Intensité d'exercice suffisante (durée quotidienne de course sur tapis roulant)

(Tillerson et al, 2001, 2002, 2003 ; Cohen et al., 2003 ; Faherty et al., 2005 ; Poulton et Muir, 2005 ; Caudle et al, 2007 ; Anstrom et al, 2007 ; Yoon et al, 2007; Pothakos et al, 2009 puis Al Jarrah et al, 2007; Ahmad et al, 2009+; Gerecke et al, 2010+; Patki and Lau, 2011; Lau et al, 2011; Toy et al, 2013; Cho et al, 2013)

Travail physique



→ **Sortir du cercle vicieux**

Or, patients MP = 33% - actifs que contrôles...

(van Nimwegen et al, 2011)

Coq and Xerri, 1999; MPTP mice: Tillerson et al, 2001; Caudle et al, 2007

Traitement physique du Parkinson :

Ingrédients a priori

- Physiopathologie chez l'homme

→ Attention → déshabituation

→ Externalisation de la commande : indiciage

- Modèles animaux: travail aérobie

→ Intensité (et/ou durée quotidienne)

→ Répétition sur longue durée

Stades peu avancés

Techniques ou principes prouvés (effets immédiats ou à court terme)

- 1. Entraînement en résistance – renforcement moteur MI**
- 2. Exercice physique aérobie à haute intensité**
- 3. Stratégies attentionnelles**
 1. Signalisations cognitives - Instructions verbales
 2. Signalisations acoustiques rythmiques
 3. Signalisations visuelles rythmiques
 4. Signalisations extéroceptives ou proprioceptives
- 4. Mobilisations axiales actives**
- 5. Répétition en grand nb de séries mouvements**
- 6. Tai Chi**
- 7. Notion d'Intensité**

Etude ASYMOT

Population

Critères d'inclusion

- Diagnostic de Maladie de Parkinson idiopathique - critères UKPDSBB
- Hoehn et Yahr 2, 3 en OFF
- Âge ≥ 18 ans

Critères d'exclusion

- Maladie intercurrente grevant pronostic fonctionnel ou vital
- Dysfonction cognitive majeure
- Participation en cours à autre protocole de recherche
- Non affiliation sécurité sociale

Asymot

Gracies, Bayle, Santiago, Joudoux

Objectif initial : comparaison, sur 3 fois/semaine 1h au domicile de:

Programme de Renforcement Moteur Asymétrique

Principe = ↑ activité agoniste extension, supination, abduction, rotation externe
(+ déficitaire qu'activités antagonistes flexion, pronation, adduction et rotation interne)

→ Rééquilibrage des forces

Moyens :

- Renforcement Moteur des agonistes
- Étirement des antagonistes

Programme « global »

= Rééducation traditionnelle

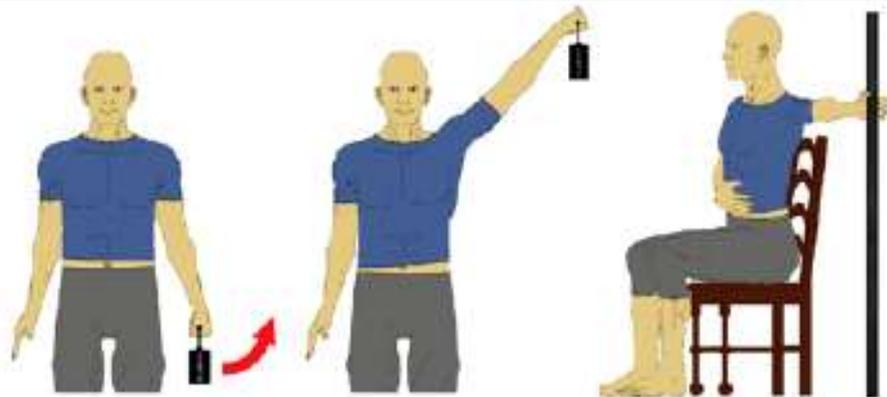
Moyens :

- Mobilisations articulaires passives et actives
- Travail de la marche et de l'équilibre
- Travail proprioceptif
- Travail cardio-respiratoire
- Relaxation

vs

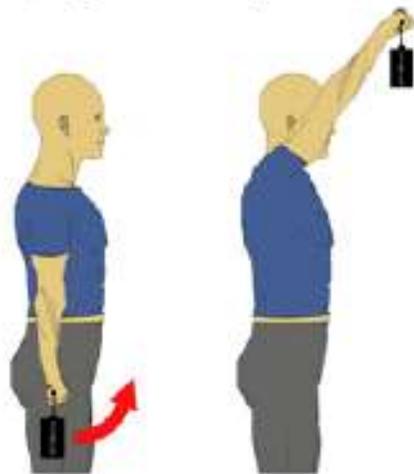
Renforcement Moteur Asymétrique

- Augmenter activités agonistes « ouvreurs » du corps: extenseurs, abducteurs, supinateurs, etc.
- Étirer antagonistes « fermeurs » du corps : fléchisseurs, pronateurs, adducteurs etc..



1- Lever d'un poids léger sur le côté
(fatigue en 15-20 répétitions)

5- Étirement épaule (GP)
2 min de chaque côté



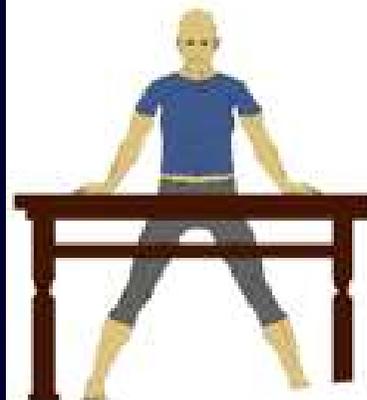
2- Lever d'un poids léger vers l'avant
(fatigue en 15-20 répétitions)



6- Étirement LCT - GD
2 min de chaque côté



15- Étirement ischio-jambiers
Rester penché en avant
2 min de chaque côté



13- Assis-lever sans utiliser les mains
jusqu'à sensation de fatigue



ASYMOT

Objectif avant levée de l'aveugle

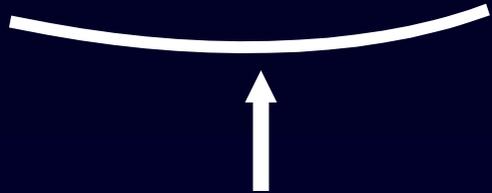
→ Bénéfices immédiats et à 3 mois
d'un programme standardisé de
rééducation de 8 semaines à domicile
chez un patient parkinsonien modéré

ASYMOT

J-1

J-60

J-150



- Programme de rééducation motrice asymétrique vs programme de rééducation standard pendant 2 mois
- Bénéfices immédiats à (J60) et à (J150)

Critères d'évaluations

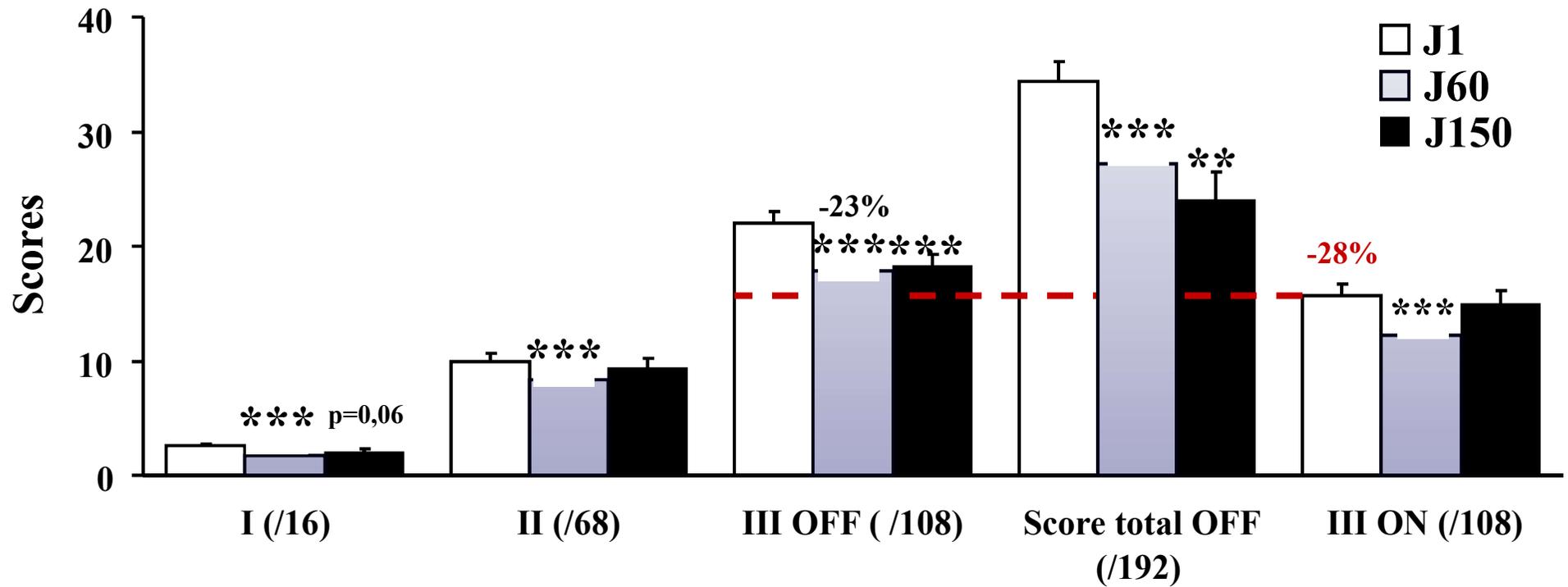
Principal : Changement score UPDRS III en OFF, entre J1 et J60

Secondaires :

1. UPDRS III OFF et ON à J1, J60, J150
2. Relevé du sol (GMT)
3. Vitesse maximale de déambulation et longueur de pas sur 20 mètres avec 2 demi-tours, 2 assis-debout et 2 debout-assis (UP AND GO modifié), en OFF à J1, J60, J150
4. Tests quantitatifs de mouvements alternatifs rapides de petite et de grande amplitude aux membres supérieurs (Hand Tapper) à J1, J60, J150
5. Spiralographie

UPDRS

J1-J60-J150 (n=30)





Retournement au sol

Mise à 4 pattes



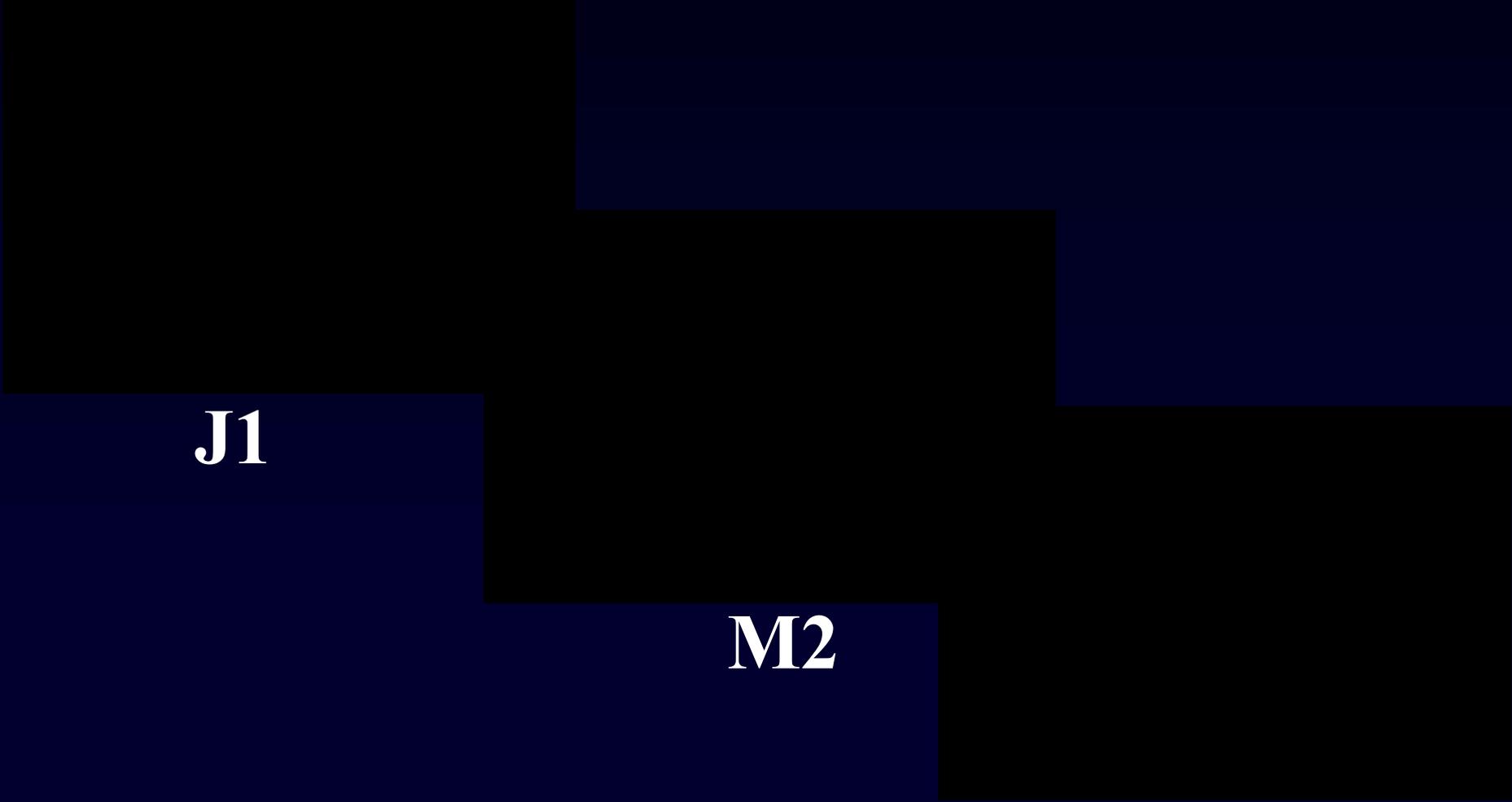
Mise à genoux

Chevalier servant

Lever

Travail physique

5 mois – relevé du sol



J1

M2

M5

Travail physique

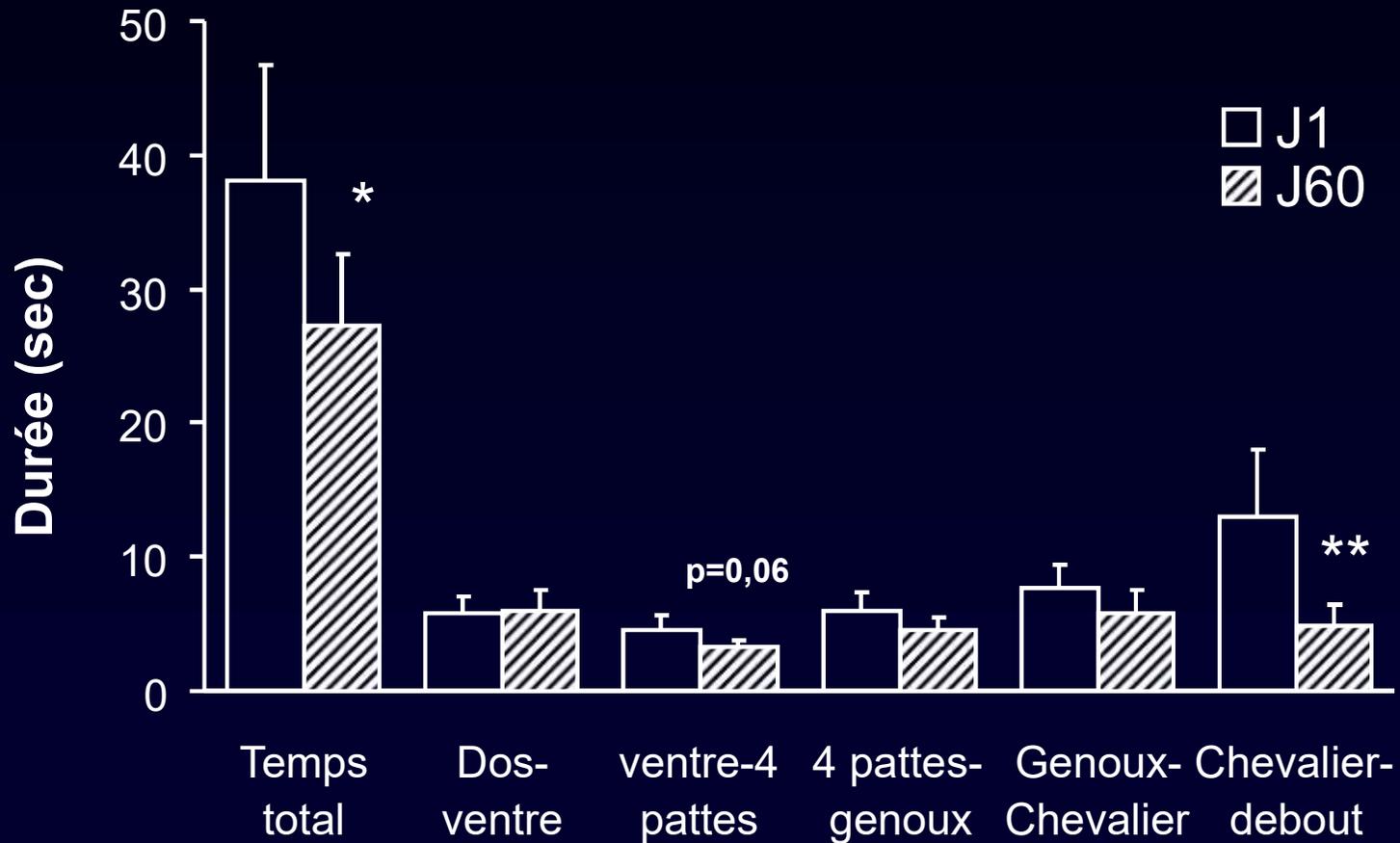
– relevé du sol

J1

M2

M5

Durées GMT J1-J60 (n=15)

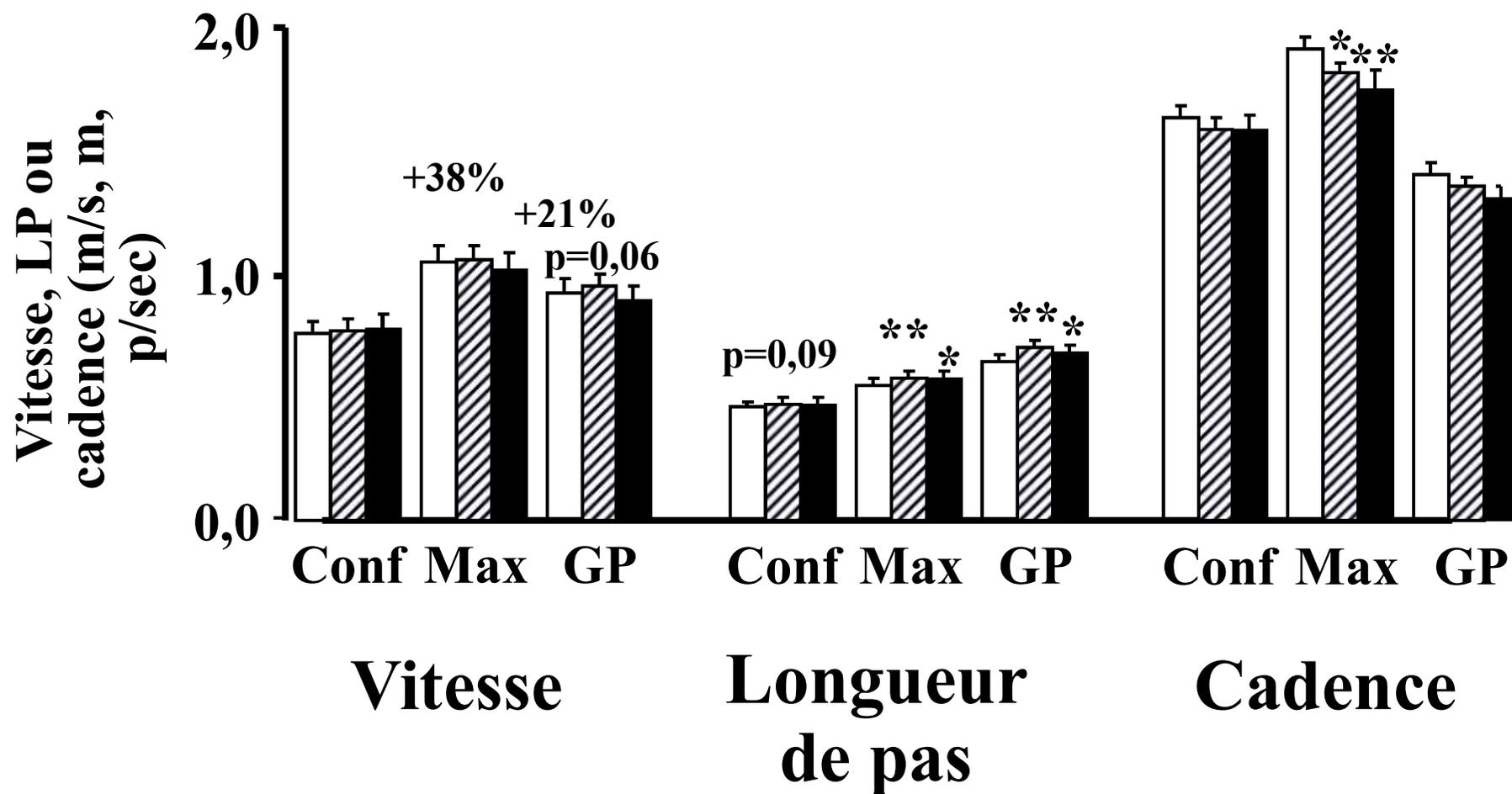




Déambulation

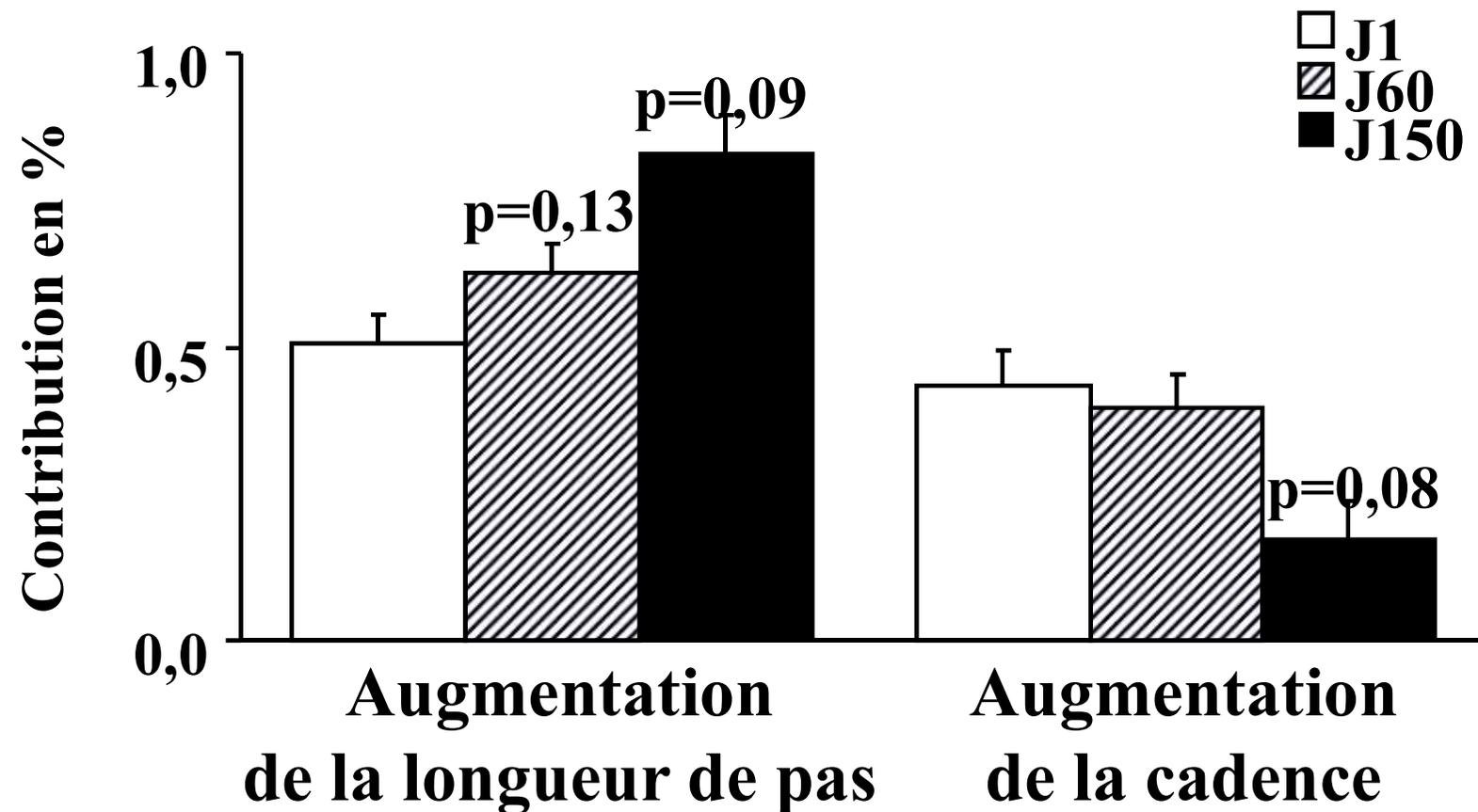
J1-J60-J150 (n=30)

□ J1
 ▨ J60
 ■ J150



Contribution des augmentations de longueur de pas à l'accélération

J1-J60-J150 (n=30)



Travail physique 5 mois – Marche

Régulation longueur de pas en vitesse rapide



J1

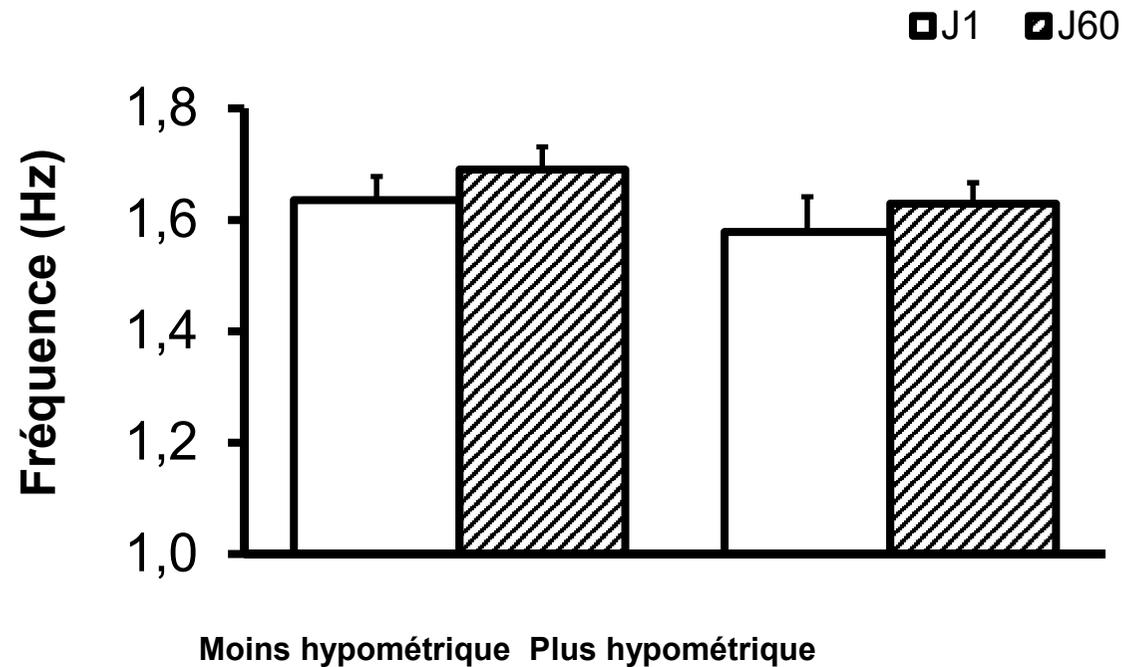


M2

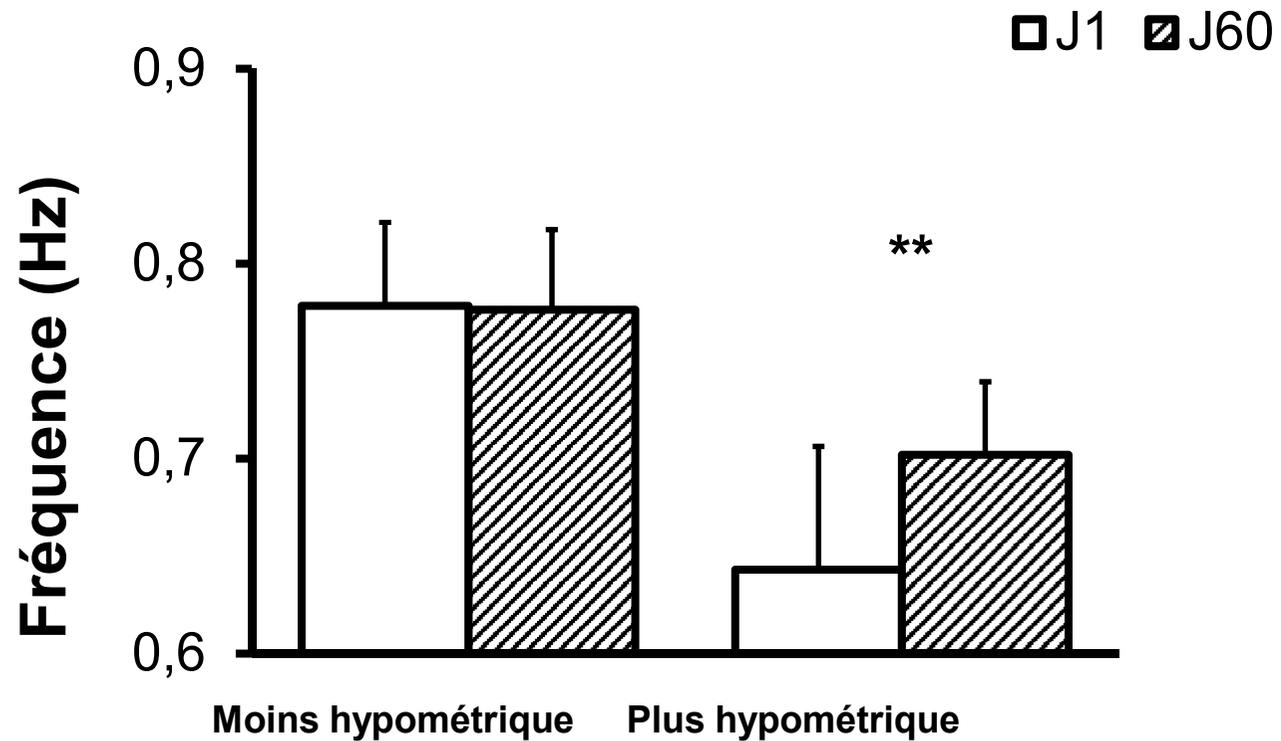


M5

Fréquence des petits mouvements alternatifs rapides J1-J60 (n=34)



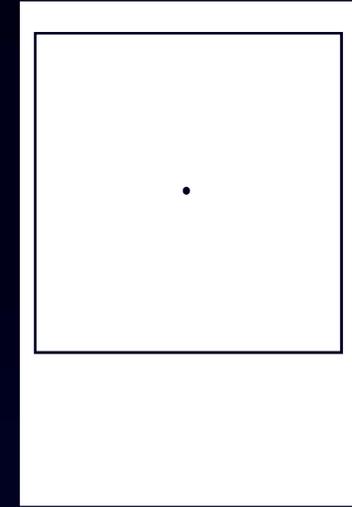
Fréquence des grands mouvements alternatifs rapides J1-J60 (n=34)



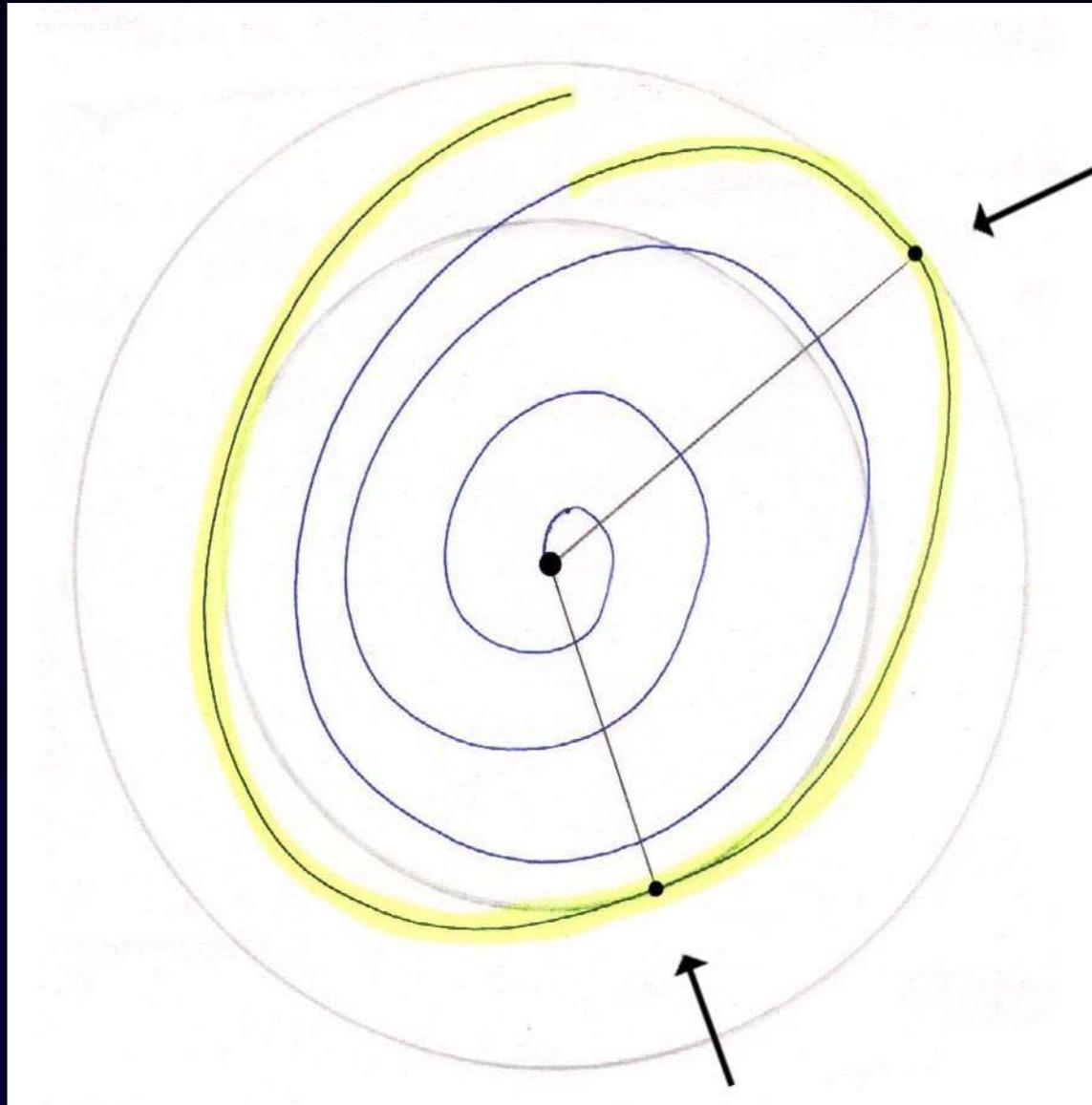
Spiralographie

- Examen clinique traditionnel
- Tâche motrice complexe, inhabituelle :
 - Dessiner des cercles
 - Augmenter leur amplitude
- Méthode sensible pour détecter certaines anomalies du contrôle moteur
 1. Dimensionnement des spires
 2. Préservation de la forme circulaire? = symétrie du dimensionnement des spires?
 3. Persévérance = « adhérence » à la forme de la spire précédente? = flexibilité mentale?

Procédure

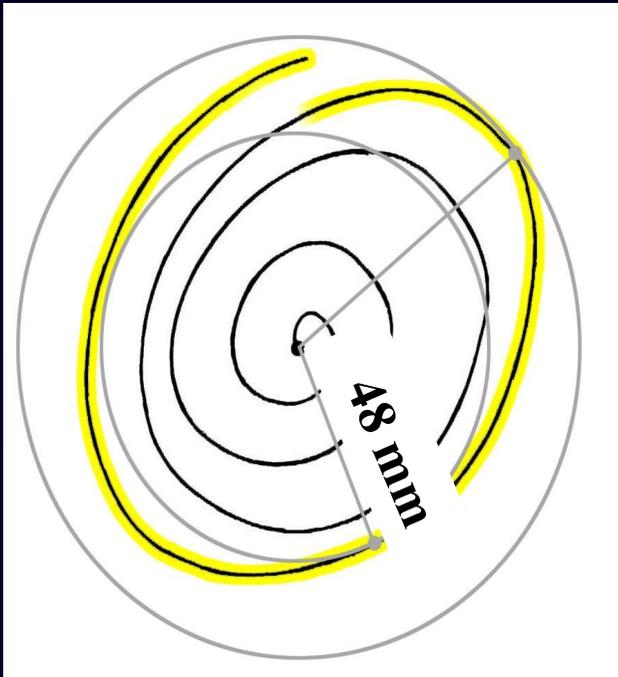


- **Espace de 20 x 20 cm**
- **Point de départ : centre de l'espace**
- **Consigne : « Dessinez une grande et belle spirale à partir du point central »**
- **Avant prise médicaments (« OFF »)**
- **Main dominante d'abord (raisons pratiques)**



Chen et Gracies, 2005

Méthode d'analyse



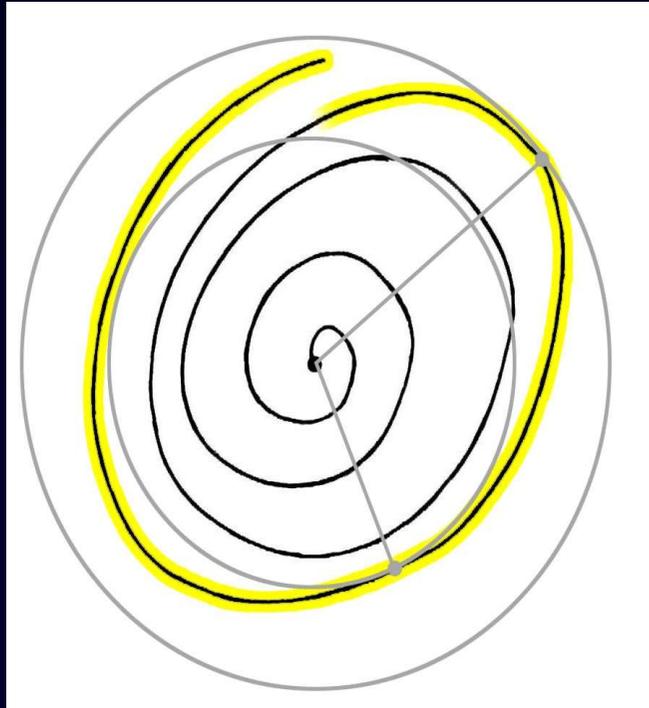
Coefficient de symétrie :

**Taux minimal d'augmentation du
rayon des spires / taux maximal
d'augmentation du rayon des spir**

$$= 12/17,25$$

$$48 \text{ mm} = 0,69$$

Méthode d'analyse



Index de symétrie :

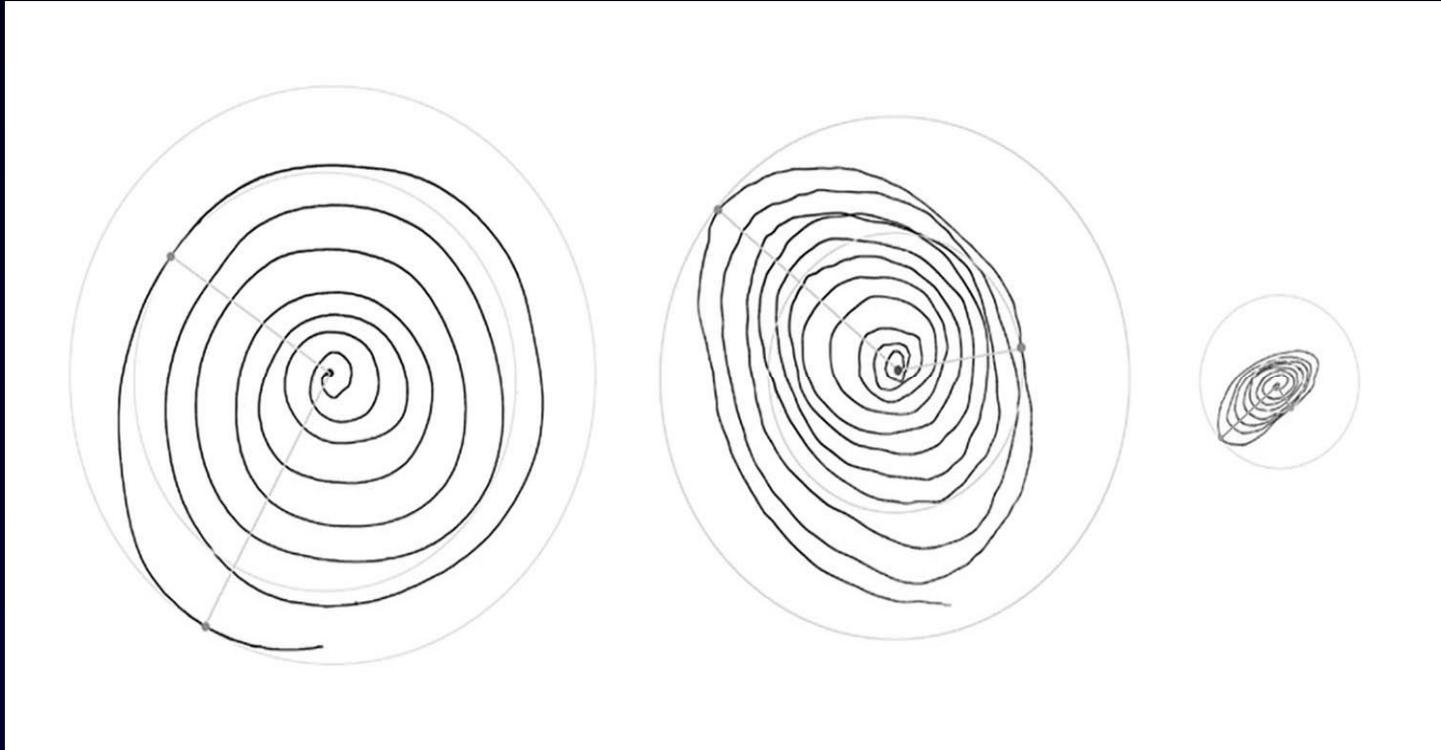
- ✓ Marqueur de l'asymétrie
- ✓ Marqueur de l'hypométrie

**Coefficient de symétrie x taux minimal
d'augmentation du rayon des spires**

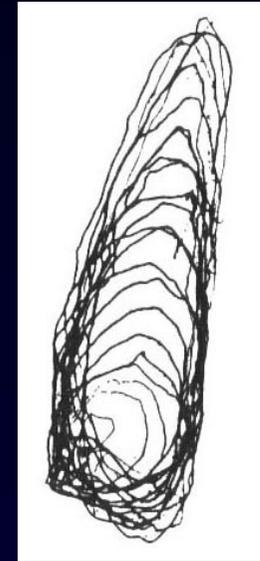
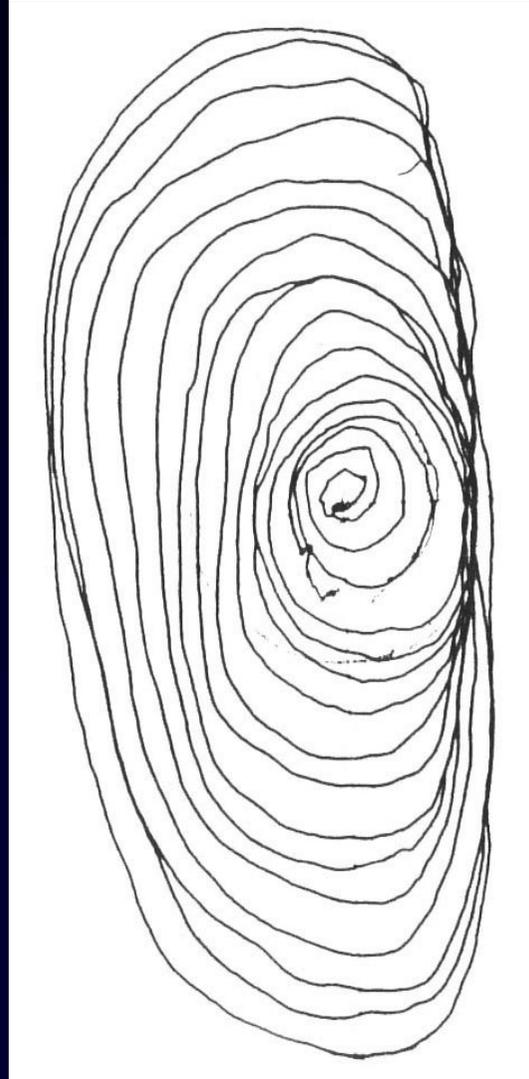
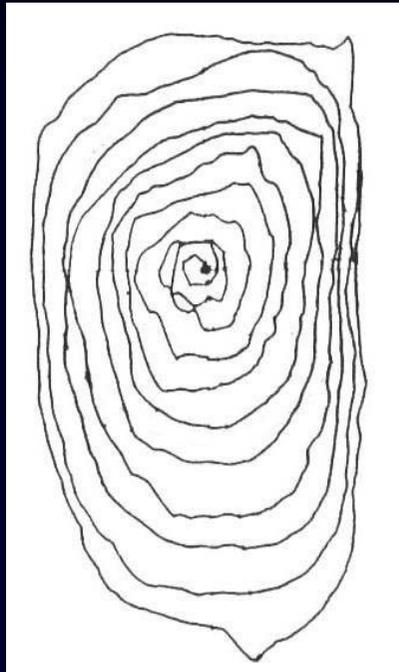
$$= 12 \times 0,90$$

$$= 8,28$$

Quelques exemples

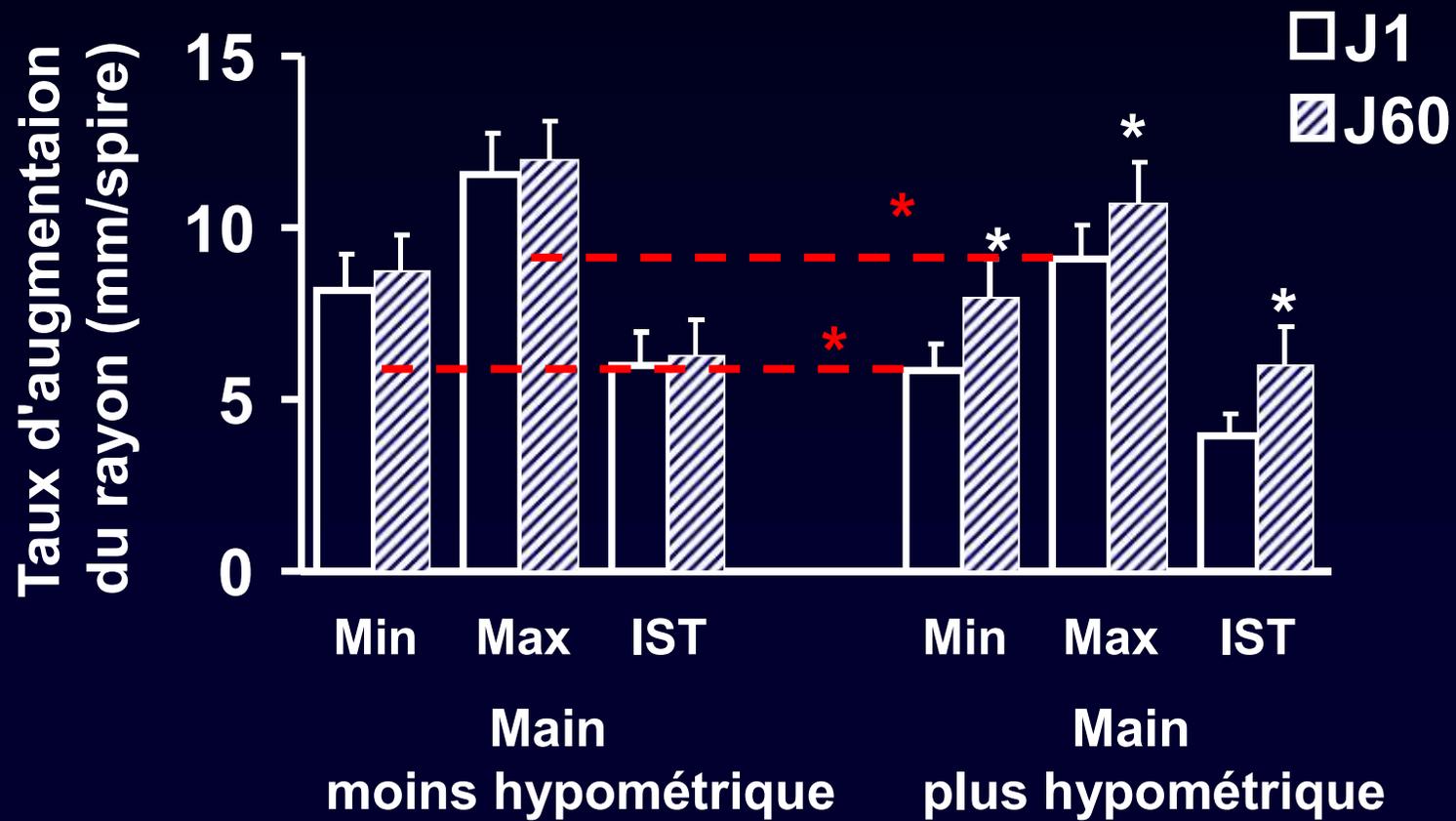


Quelques exemples

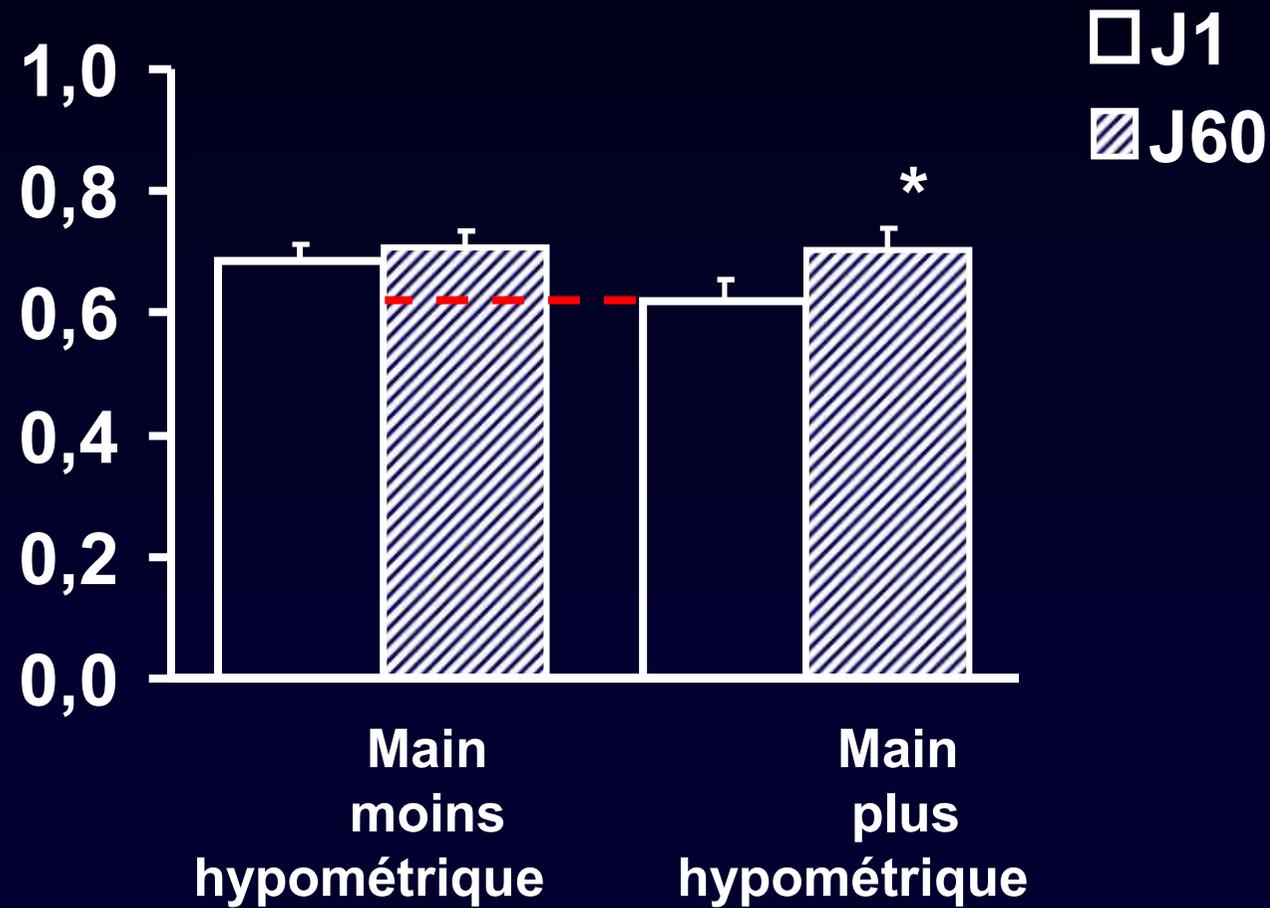


Chen et Gracies, 2005

Dimensionnement spirales J1-J60 (n=24)



Coefficient symétrie spirales J1-J60 (n=24)



Conclusions

- I. Certaines améliorations s'amplifient à J150
→ **On a entraîné les patients à s'entraîner**
- I. Indices de parkinsonisme améliorés:
- Contribution de l'augmentation de la LP à l'accélération augmentée
 - Fréquence des grands mouvements (et ratio L/S) augmentée dans main plus hypométrique
 - Coefficient de symétrie des spirales augmenté dans la main plus hypométrique
- **« Redopaminergisation » des patients?**

ASYMOT, Méthodologie

2 kinésithérapeutes, 3 séances/semaine à domicile



Travail physique

- **Guidé par stade d'évolution < ou >**
SEUIL = déambulation autonome
= lever d'un siège
= cognition ~ intacte

Travail physique

Stades peu avancés

1. Entraînement en résistance - renforcement musculaire aux MI

- MP : 2x plus de chutes que sujets âgés en général. Rééducation + complexe après Fracture col fémur

(Canning et al, 2009 ; Koller et al, 1989)

- 5 fois plus complications liées aux chutes que population âgée saine.

(Johnell et al, 1992)

- Lévodopa : ralentit réactions de réajustement et altère l'équilibre précaire du parkinsonien.

(Rocchi et al, 2002 ; Armand et al, 2009)

- Altération de l'équilibre + lenteur marche dans Parkinson indépendamment corrélées faiblesse motrice MI.

(Toole et al, 1996 ; Schilling et al, 2009; Allen et al, 2010)

Travail physique

Stades peu avancés

1. Entraînement en résistance - renforcement musculaire aux MI

Travail à haute intensité sur quadriceps, ischio-jambiers et fléchisseurs plantaires :

→ ↓ raideur musculaire chez sujet âgé

(Ochala et al, 2007)

→ ↓ bradykinésie, rigidité et ↑ vitesse marche dans MP+

→ Améliore équilibre + qualité de vie dans MP

(Hirsch et al., 2003 ; Dibble et al, 2006, 2009 ; Morris et al, 2009)

Renforcement des extenseurs paravertébraux



Travail physique

8 semaines

J1

M2



Retournement au sol

Mise à 4 pattes



Mise à genoux

Chevalier servant

Lever

J1



**Travail
physique
5 mois**



M2



M5



Travail physique

Stades peu avancés

2. Exercice aérobic haute intensité

- Neuroprotection nigrostriatale modèles

animaux++

(*Tillerson et al, 2001, 2002, 2003 ; Cohen et al., 2003 ; Faherty et al., 2005 ; Poulton et Muir, 2005 ; Caudle et al, 2007 ; Anstrom et al, 2007 ; Yoon et al, 2007; Pothakos et al, 2009*)

- Effets métaboliques MP+

- ↑ absorption et utilisation lévodopa exogène (*Reuter, 2000*)

- Genèse endogène de dopamine au striatum (*Ouchi, 2001*)

Travail physique

Stades peu avancés

2. Exercice aérobic haute intensité

Effets fonctionnels moteurs court + moyen terme

- Anecdotes : ↑ déambulation – disparition enrayage cinétique après 1 séance bicyclette *(Snijders et al, 2011)*
- 1 séance hte I tapis roulant ↑ vit marche, longueur pas, amplitudes act hanche, cheville et distribution poids au lever de chaise, immédiatement après séance > séance basse I. *(Burini et al 2006; Fisher et al, 2008; Shulman, 2012, 2013)*
- 8 sem entraînement aérobic bicyclette ergométrique 130% vit pédalage préférée améliore UPDRS et dextérité bimanuelle ; même entraînement vit pédalage préférée = 0 effet. *(Ridgel et al, 2009)*

Travail physique

Stades peu avancés

2. Exercice aérobic haute intensité

Effets fonctionnels moteurs long terme

- Anecdotes : ↑ déambulation – disparition enrayage cinétique après 1 séance bicyclette *(Snijders et al, 2011)*
- 1 séance hte I tapis roulant ↑ vit marche, longueur pas, amplitudes act hanche, cheville et distribution poids au lever de chaise, immédiatement après séance > séance basse I. *(Burini et al 2006; Fisher et al, 2008; Shulman, 2012, 2013)*
- 8 sem entraînement aérobic bicyclette ergométrique 130% vit pédalage préférée améliore UPDRS et dextérité bimanuelle ; même entraînement vit pédalage préférée = 0 effet. *(Ridgel et al, 2009)*

Travail physique

Stades peu avancés

2. Exercice aérobie haute intensité

↑ plasticité SNC ?

> contexte MP, épisodes répétés d'hypoxie aigue modérée ← programme exercices aérobie haute intensité → améliorent fonctionnement et favorisent plasticité de multiples systèmes neuronaux moteurs

(Lovett-Barr et al, 2012)

Travail physique

Stades peu avancés

3. Stratégies attentionnelles

Signalisations - Instructions verbales

- Auditives
- Visuelles
- « Cognitives » (instructions verbales)

(Martin and Hurwitz, 1962; Muller et al, 1997; Morris et Iansek, 1996; Behrman et al, 1998; Rubinstein et al, 2002; Georgiou et al, 1993, Kritikos et al, 1995; Ma et al, 2004; Thaut et al, 1996, McIntosh et al, 1997, ; Howe et al, 2003, Suteerawattananon et al, 2004; Canning, 2005; Rochester et al, 2005)

Travail physique

Stades peu avancés

3. Stratégies attentionnelles

Instructions verbales – effets immédiats

5 situations, alternance randomisée : (1) marche naturelle, (2) effort balancer les bras, (3) comptage haute voix, (4) grands pas (5) marche rapide

→ Amélioration vis à vis instruction spécifique, mais aussi autres, notamment grands pas, ↑ balancement bras + vitesse marche *(Behrman et al, 1998)*

Concentration sur grands pas ↑ immédiatement longueur de pas + vitesse de marche / seule signalisation acoustique rythme proche cadence naturelle = pas efficace. *(Baker et al, 2007)*

Travail physique

Stades peu avancés

3. Stratégies attentionnelles

Instructions verbales – effets à court terme

Apprentissage par instruction verbale marche grands pas
↑ longueur de pas + vitesse de marche
> entraînement même longueur de marche
quotidienne mais sans instruction particulière ;
amélioration persiste 1 ms après fin d'entraînement.

(Lehman et al, 2005)

Renforcement des extenseurs

Concentration sur la taille du pas



Faites des grands pas!



Travail physique

Stades peu avancés

3. Signalisation acoustique rythmique

Effets immédiats au MS en laboratoire

- Signalisation unique pour démarrer séquence mouvements MS ↑ efficacité et fiabilité / même séquence effectuée au bon vouloir patient, ie quand se sent « prêt » = signalisation interne
(*Ma et al, 2004; Ringenbach et al, 2011*)
- ↑ maintien d'un rythme imposé de tapes des doigts.
(*Freeman et al, 1993*)
- Accélère initialisation, exécution et améliore passage d'une sous-séquence à une autre en mvts d'utilisation de boutons
(*Georgiou et al, 1993; Kritikos et al, 1995*)

Stades peu avancés

3. Signalisation acoustique rythmique Effets immédiats sur la marche

- Métronome : \uparrow longueur pas + vit de marche $>$ marche « libre », sans signalisation. (*Enzensberger et al., 1997*)
- Effets persistent après lévodopa et $>$ si rythme \approx 110% cadence spontanée + diminution variabilité de longueur de pas (associée au risque chutes) (*McIntosh et al 1997; Howe et al 2003 ; Suteerawattananon et al, 2004 ; Hausdorff et al, 2007*)
- Rythme 100% cadence spontanée = effets variables sur vitesse de marche ; 0 effet sur enrayages cinétiques après lévodopa (*Cubo et al, 2004 ; Baker et al, 2007 ; Hausdorff et al, 2007*)
- Echec si but d'initiation vitesse max marche ou mouvement MS = signaux internes forts, concurrence? (*Dibble et al 2004; Platz et al, 1998*)

Travail physique

Stades peu avancés

3. Signalisation acoustique rythmique

Effets à court terme sur la marche

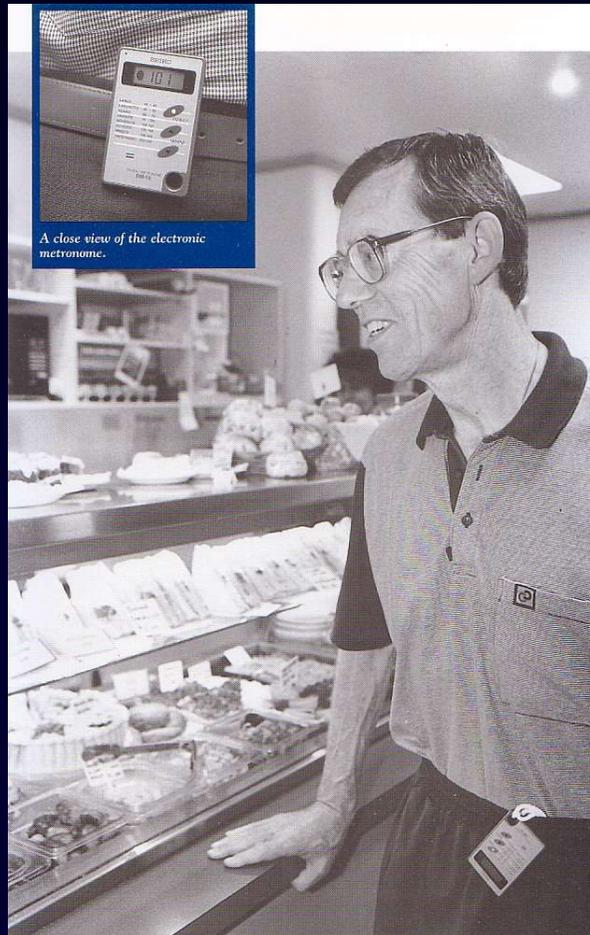
- ↑ longueur des pas et vitesse de marche par programme entraînement en stimulation acoustique rythmique à domicile sur 3 sem / entraînement sans stimulation ext. *(Thaut et al., 1996)*
- Etude randomisée en cours sur effet baladeur porté pendant 2 semaines.. *(Ledger et al, 2008)*

Travail physique

Stades peu avancés

3. Signalisation sensorielle rythmique

« Signaux »
acoustiques



*Morris et al, 1995;
Enzensberger et al., 1997*

Travail physique

Stades peu avancés

3. Signalisation visuelle rythmique

Effets immédiats ou à très court terme

- *Marqueurs au sol* ↑ longueur de pas, cad et vit marche jusqu'à 2 h après fin entraînement 20 min, mais pas > stratégie attentionnelle concentration sur image mentale longueur de pas souhaitée.

(Morris et al., 1996)

- Efficaces si transverses/direction marche, intervalle 110% long. pas, et couleur contrastant avec sol (vs marqueurs multicolores ou directions variables).

(Morris et al., 1996)

- Lampes montées sur corps, faisceau lumineux éclairant sol sur intervalles réguliers améliorent longueur de pas et vit de marche mais demande cognitive >.

(Lewis et al., 2000 ; Cubo et al, 2003)

Travail physique

Stades peu avancés

3. Signalisation extéroceptive ou proprioceptive - Effets immédiats

- Marche tapis roulant + cylindre miniature attaché poignet et vibrant à 90% cadence spontanée marche
→ cadence ↓ et longueur de pas ↑ / condition sans vibration rythmique, V vit imposée / tapis roulant

(van Wegen et al, 2006)

- Stim extéroceptive apportée/tapis roulant lui-même peut ↓ variabilité longueur de pas et cadence / marche terrain solide.

(Frenkel-Toledo et al, 2005)

Travail physique

Stades peu avancés

3. Signalisation extéroceptive ou proprioceptive - Effets à court terme

- 6 sem W postural, étirements passifs et actifs + exercices marche avec vs sans signalisation acoustique, visuelle et proprioceptive : à 6 sem de la fin du programme effets positifs UPDRS persistant seulement avec signalisation.

(Marchese et al, 2000)

- 3 sem W en signalisation sensorielle sur 6 sem rééducation total : ptes améliorations sur scores posture et marche, enrayage, vit de marche, longueur de pas et tests d'équilibre après signalisation.

(Nieuwboer et al, 2007)

Travail physique

Stades peu avancés

4. Mobilisations axiales actives

- Effets à court terme

- MP : mvts compensateurs du tronc (cible éloignée) et rotation axiale active diminuée / sujets contrôle même âge

(Schenkman et al., 2001; Bertram et al., 2005)

- \exists association capacité rotation axiale active - envergure atteinte cible sans pas en avant, indépendamment stade MP

(Schenkman et al., 2000)

- Etude contrôlée, programme de mobilisations actives axiales et des membres pour améliorer flexibilité du tronc

↑ envergure atteinte cible dans MP *(Schenkman et al., 1998)*

Travail physique

Stades peu avancés

5. Répétition en grand nombre d'une série de mouvements

- Effets à court terme

- Capacité d'apprentissage préservée : Entraînement répété de tâches graphiques ou dirigées vers cible avec MSup (120 répétitions sur 2 jours) ↑ performance sujet parkinsonien, autant que sujet sain.

(Behrman et al, 2000; Soliveri et al, 1992; Platz et al, 1998; Swinnen et al, 2000)

Travail phys. - Stades peu avancés

6. Tai Chi

Essai randomisé, contrôlé, N= 195 (Hoehn & Yahr 1-4)

- 60 mn 2x/sem, 6 mois; 3 groupes

- Programme Tai Chi individualisé
- Entraînement en résistance
- Etirements

→ Tai Chi = résistance => ↓ incidence chutes
> étirement

→ Effets maintenus M3 après intervention.

(Li et al. Tai chi and postural stability in patients with PD. NEJM 2012)

Travail phys. - Stades peu avancés

7. Intensité (= durée/j de W physique) +++

Programme 4 semaines

- 15h/sem kiné – plateformes stabilo et tapis de marche + ergo

vs

- 7h/sem

→ Doses lévodopa ↓ de 210 mg ($p < 0.0001$) dans groupe 15h vs 30 mg ($p = 0.08$) groupe 7h

(Frazzitta et al. Neurorehab, 2012)

Travail physique

Stades peu avancés

4. Étirements

5. Tapis de marche?...

(Miyai et al., 2002, 2000; Pohl et al., 2003 vs Zijlstra et al., 1998; Murray et al., 1985)

Tapis = consommateur d'attention++ *(Régnault et al, 2006)*

6. Éveil émotionnel, thérapies groupe, stratégies motivationnelles

(Bernatzky et al, 2004 ; Pacchetti et al, 2000)

7. Danse tango (Martigues)

Pas d'effets long terme => entraînement au long cours

(Reuter et al, 1999 ; Deane et al, 2001 ; Pellicchia et al, 2004)

Moment optimal pour pratiquer la séance de rééducation

État ON pour optimiser l'exécution du travail physique ??

(Koller et al., 1989)

Aucune évidence contrôlée

→ Tôt le matin en état OFF avant première prise lévodopa
: ↑ disponibilité dopamine au striatum et retarde
potentiellement heure 1er besoin lévodopa

(Ouchi et al., 2001, Reuter et al., 2000)

Stades peu avancés → Concept de Renforcement Moteur Asymétrique

- 1. Entraînement en résistance – renforcement musculaire aux MI**
- 2. Exercice physique aérobie à haute intensité**
- 3. Stratégies attentionnelles**
 - 1. Signalisations cognitives - Instructions verbales**
 - 2. Signalisations acoustiques rythmiques**
 - 3. Signalisations visuelles rythmiques**
 - 4. Signalisations extéroceptives ou proprioceptives**
- 4. Mobilisations axiales actives**
- 5. Répétition en grand nombre de séries de mouvements**

Stades peu avancés → Concept de Renforcement Moteur Asymétrique

→ Basé sur l'effort de correction du déséquilibre d'activité entre agonistes et antagonistes → PHRC 2009

(Gracies et al 2005, 2007)

Parkinson : déséquilibre agoniste - antagoniste

Écriture : accélérations plus grandes dans les mouvements de flexion - déviation cubitale du poignet que dans les mouvements d'extension - déviation radiale

(Teulings et al, 1997)

Mouvements alternatifs rapides en pronosupination et en flexion/extension du coude

(Gracies et al, 2001)

Force motrice : déficit relatif des extenseurs / fléchisseurs

(Robichaud et al, 2004)

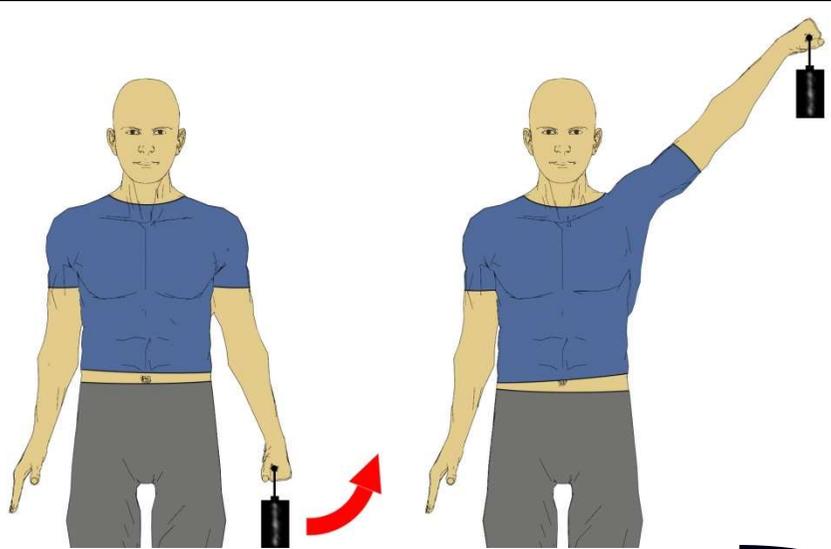
Posture... : hypoactivité des extenseurs

Spiralographie : l'asymétrie agoniste-antagoniste contribue à former des spirales de forme particulière « en coque de moule » lorsque la maladie est évoluée

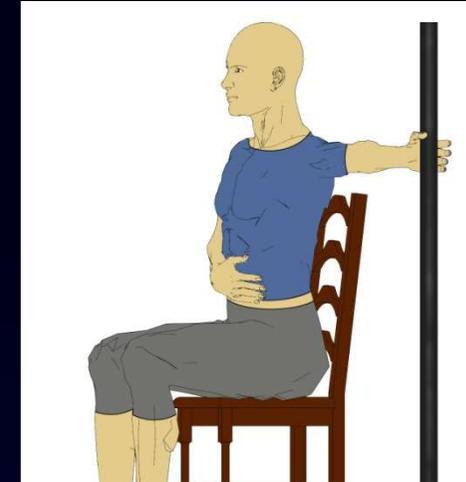
(Chen et Gracies, 2005)

Stades peu avancés

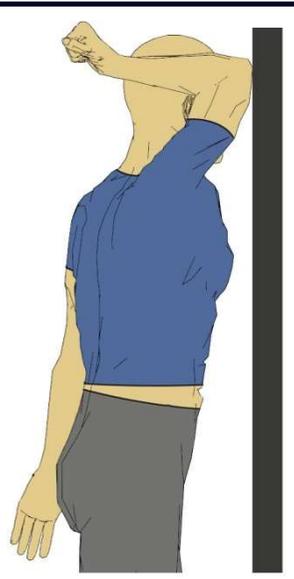
Entraînement moteur asymétrique (1)



1- Lever d'un poids léger sur le côté
(fatigue en 15-20 répétitions)

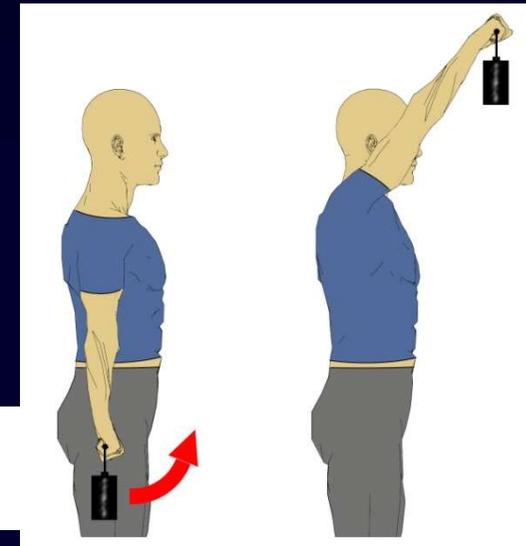


5- Étirement épaule
(GP)
2 mn de chaque côté



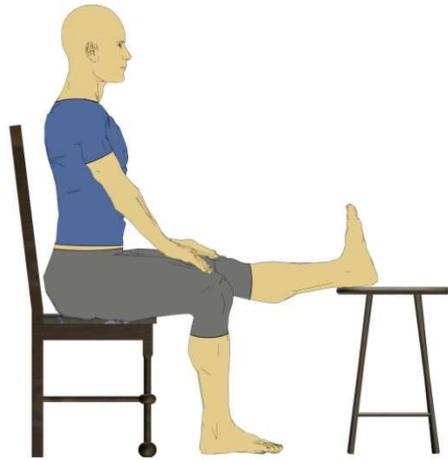
6- Étirement LCT - GD
2 mn de chaque côté

Lever d'un poids léger vers l'avant
(fatigue en 15-20 répétitions)

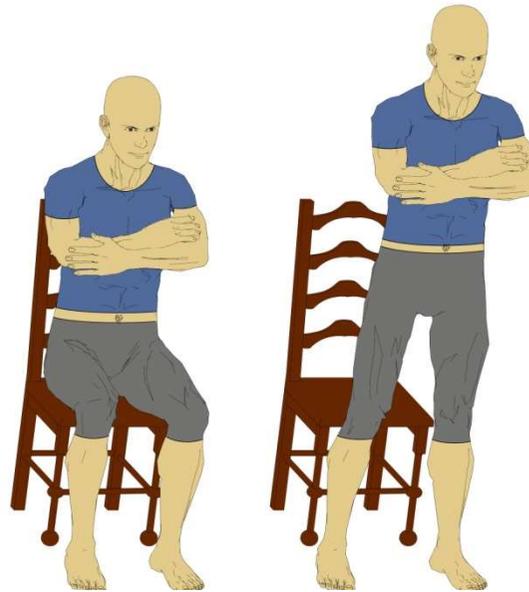


→ *Sensation nette de fatigue physique (Rooney et al, 1994)*

Stades peu avancés



15- Étirement ischio-jambiers
Rester penché en avant
2 mn de chaque côté



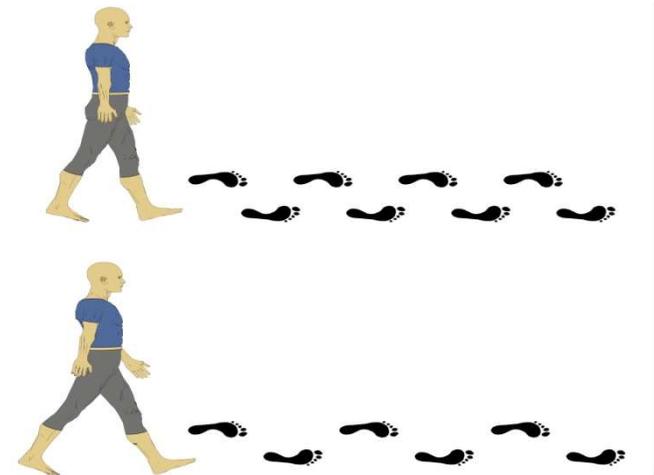
13- Assis-levers sans utiliser
les mains
jusqu'à sensation de fatigue



16- Étirement adducteurs
2 mn par jour

Entraînement moteur asymétrique (2)

14- Marcher la même distance tous les jours
avec le moins de pas possible



GMT

Pour chaque étape :

- 0 = Complètement autonome
- 1 = Difficulté et hésitation
- 2 = Besoin d'aide pour accomplir la tâche
- 3 = Besoin d'aide pour maintenir la position (avant même d'accomplir la tâche)
- 4 = Dépendance complète
- Temps écoulé _____ sec (≤ 60 sec)

Méthodes

- 15 Patients filmés à J1 et J60 (10 Patients filmés à J1, J60 et J150)
- Lecture des vidéos par un investigateur unique
- Test du signe (rangs) de Wilcoxon

Résultats

PATIENTS	J1 Total	J60 Total	J1 Debout	J60 Debout
1	5	6	1	0,5
2	7	6	1	1
3	15	24	3	10
4	47	38	14	6
5	51	45	13	5
6	20	20	6	3
7	71	22	39	9
8	68	56	3	4
9	5	5	2	1
10	23	12	3	2
11	144	42	70	12
12	9	5	2	1
13	73	65	54	24
14	39	32	3	2
15	11	6	2	1
MOYENNE	39,2	25,6	14,4	5,4
WILCOXON	0.014		0.0129	

Conclusions

- L'impact fonctionnel de 8 semaines de rééducation standardisée (1h/jour) au domicile semble comparable à celui des traitements médicamenteux dans la maladie de Parkinson.
- L'association d'un traitement physique à un traitement médicamenteux permettra peut-être de diminuer les doses de médicaments dans la maladie de Parkinson.
- La persistance de l'effet du traitement physique est suggérée dans cette analyse. A étudier avec n>
- Différence avec littérature préalable : *Avons-nous entraîné le patient à s'entraîner?*

**Déambulation, Mouvements Alternatifs
et UPDRS dans la maladie de Parkinson**
Résultats ASYMOT, avant la levée d'aveugle



Dr. ALMANGOUR Waleed, MD
DES MPR

Fédération de Rééducation Neurolocomotrice du Pr. GRACIES

Hôpital Albert Chenevier - Créteil

La Maladie de Parkinson

- Etiologie encore inconnue
- 2^{ème} cause de handicap moteur . Prévalence = 2% > 65 ans
- Moins de 30% des patients en ambulatoire

(Deane et al, 2002)

- Hypoexcitabilité du cortex prémoteur → Symptômes moteurs caractéristiques :
 - **Hypométrie+++** > Bradykinésie
 - Tremblement de repos+++
 - Rigidité musculaire
- Impact sur la fonction motrice et la qualité de vie

(Morris and Iansek, 1996)

La Maladie de Parkinson

- Baisse d'activité :

- 30% moins active que la population âgée saine.

(Van Nimwegen et al., 2011)

- Chutes :

- 38% haut risque de chutes parmi lesquels 13% > 1 chute/semaine

- 2 fois plus de chutes que sujets âgés en général++

(Canning et al, 2009 ; Koller et al, 1989)

- 5 fois plus *complications liées aux chutes* que la population âgée saine.

(Johnell et al, Fracture risks in patients with parkinsonism, 1992)

Le traitement physique

Le travail physique rééducatif est un traitement symptomatique des manifestations de la maladie de Parkinson, ainsi qu'un traitement neuroprotecteur dans les modèles animaux.

(Tillerson et al, 2001; Cohen et al., 2003, Faherty et al., 2005)

Résultats - UPDRS

	OFF				ON
	I (/16)	II (/68)	III (/108)	Score total (/192)	III ON (/108)
J1	2.5	9.9	22.0	34.4	15.7
J60	1.7	8.3	17.8	27.1	12.3
J150	2.1	9.4	18.3	24.0	14.9
T test J1 vs J60	0.0003	0.006	0.00002	0.00003	0.0005
T test J1 vs J150	0.06	0.210	0.0005	0.0014	0.51
% améli J60	+49%		+20%	+23%	+27%
			+28%		

Longueur de pas!

	Vspon m/pas	Vmax m/pas	Vgrand pas m/pas
J1	0.46	0.54	0.64
J60	0.48	0.58	0.71
J150	0.49	0.60	0.71
T tes J1-J60	0.1444	0.0109	0.0010
T test J1_J150	0.2691	0.0267	0.0480

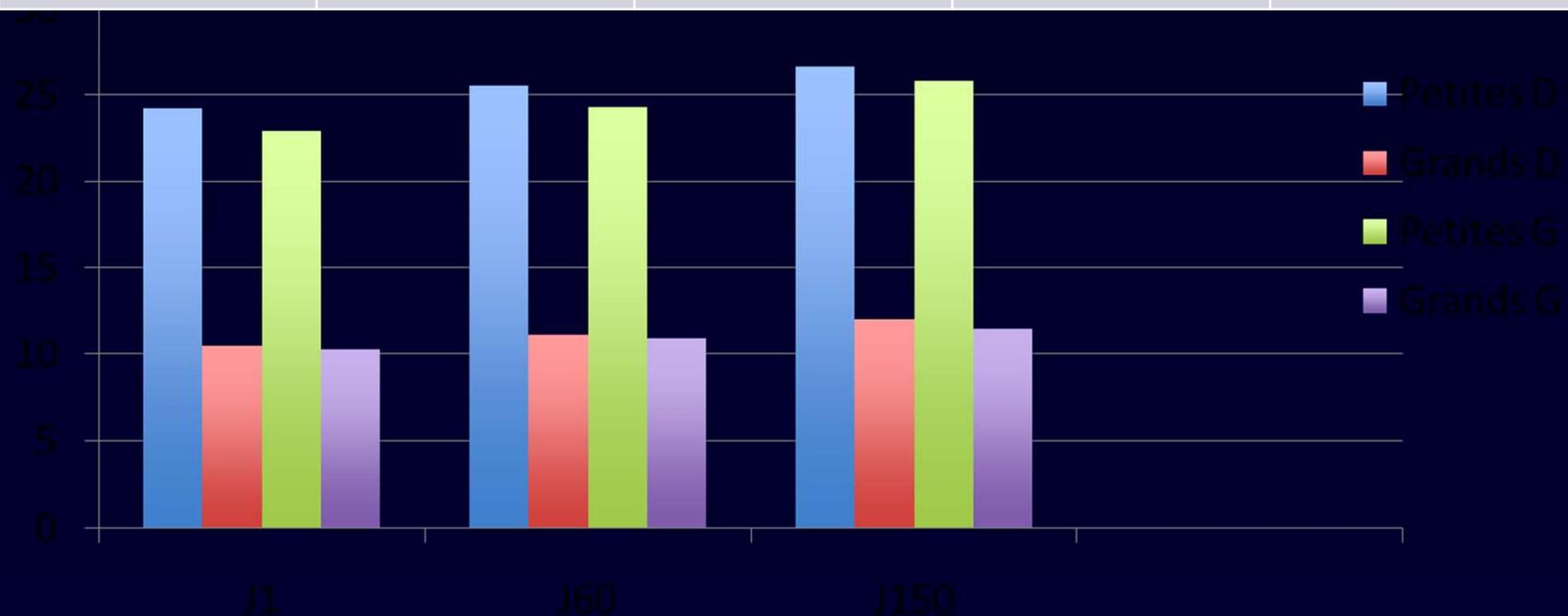
Résultats, Mouvement Alternatifs

	Petits D	Grands D	Petits G	Grands G
Moyen	24.2	10.5	22.9	10.3
T test J1vs J60	0.243	0.056	0.447	0.457
T test J1vs J150	0.086	0.001	0.153	0.308

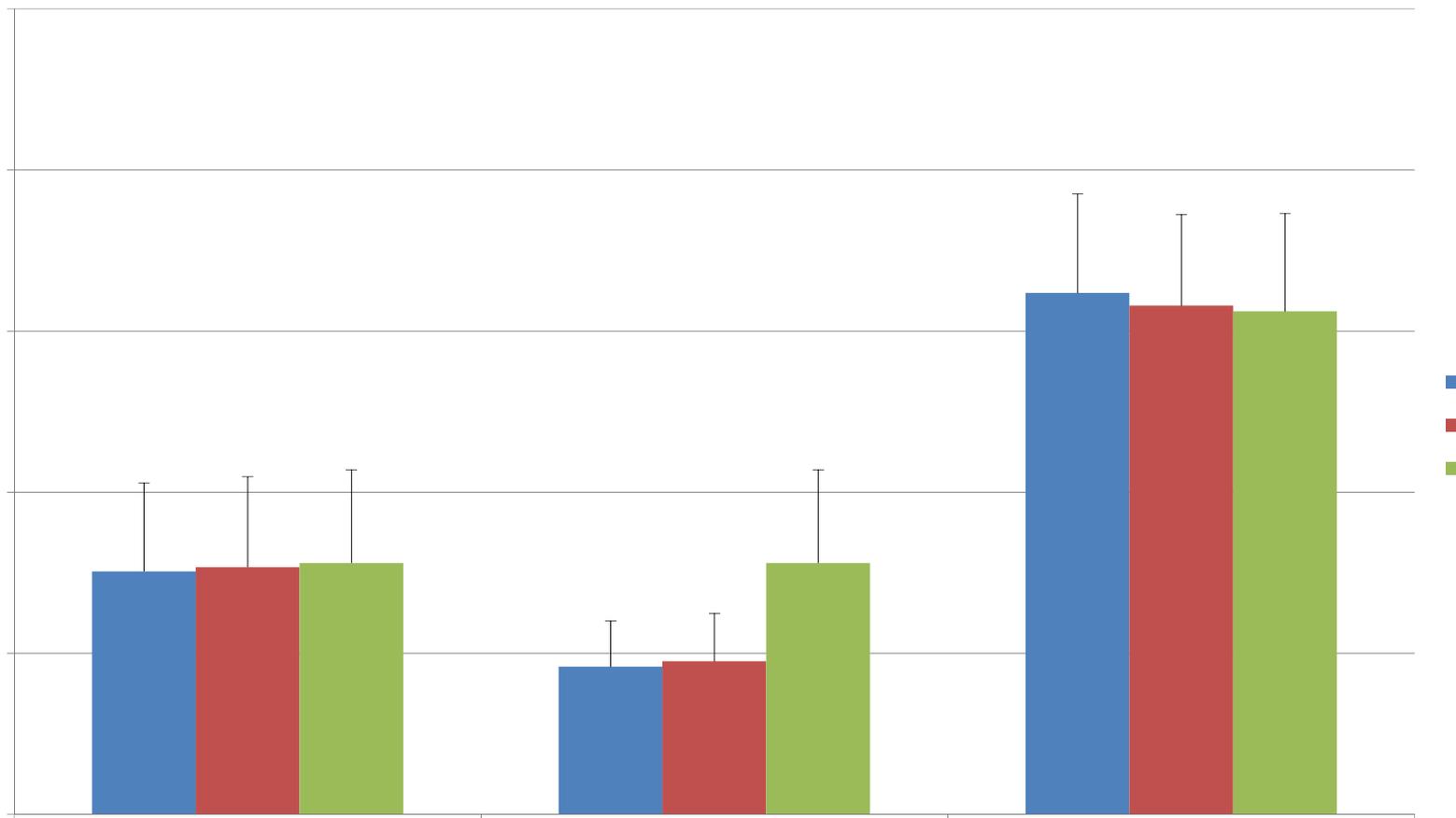
Moyen	Petites D	Grands D	Petites G	Grands G
J1	24.2	10.5	22.9	10.3
J60	25.5	11.2	24.3	11.0
J150	26.6	12.1	25.8	11.5

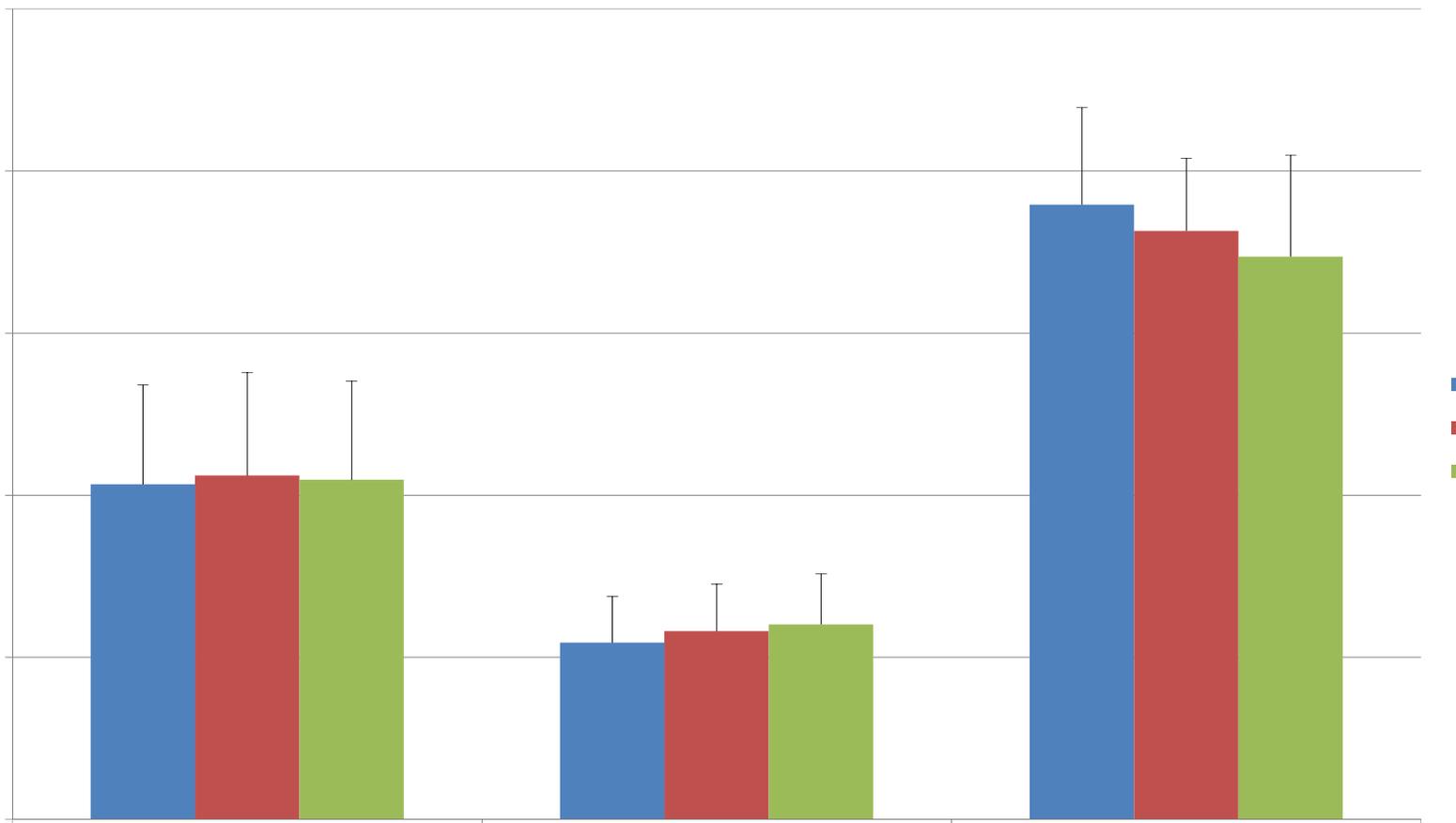
Résultats, Mouvement Alternatifs

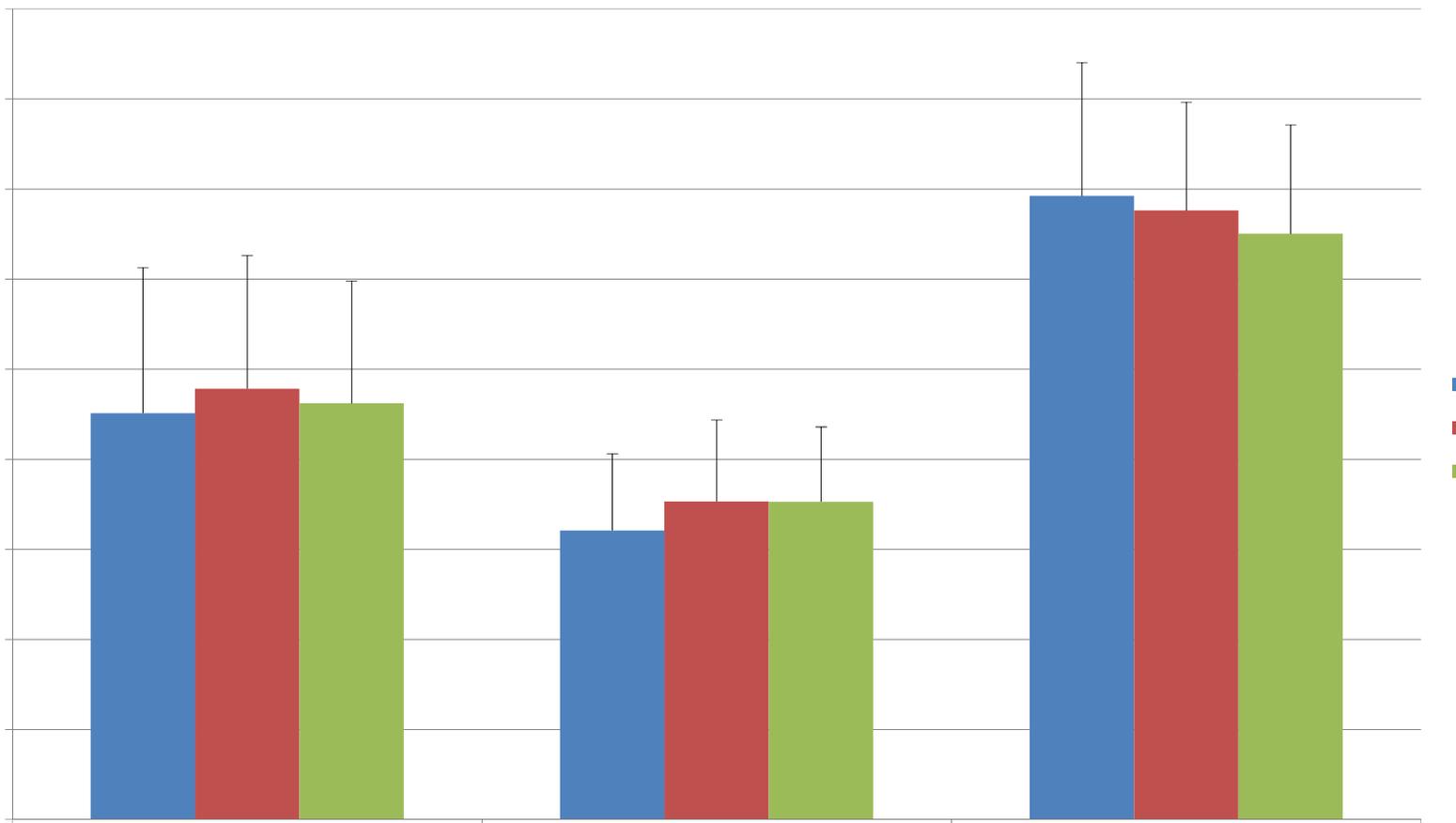
	Petites D	Grands D	Petites G	Grands G
Moyen	24.2	10.5	22.9	10.3
T test J1 vs J60	0.243	0.056	0.447	0.457
T test J1 vs J150	0.086	0.001	0.153	0.308



Résultats,









Spiralographie et maladie de Parkinson

Aude CALVALIDO

Service de Rééducation Neurolocomotrice

Hôpitaux Universitaires Albert Chenevier-Henri Mondor



Maladie de Parkinson

- ✓ Trouble de la préparation du mouvement
 - ✓ Déséquilibre agoniste/antagoniste
 - ✓ Difficultés attentionnelles → à alterner différentes tâches

Diagnostic :

- ✓ Subjectivité et faible spécificité des critères cliniques classiques (y compris l'efficacité du traitement)
- Nécessité de marqueurs cliniques objectifs

Etude préliminaire sur les spirales

Chen et Gracies, 2005

- **Méthode :**

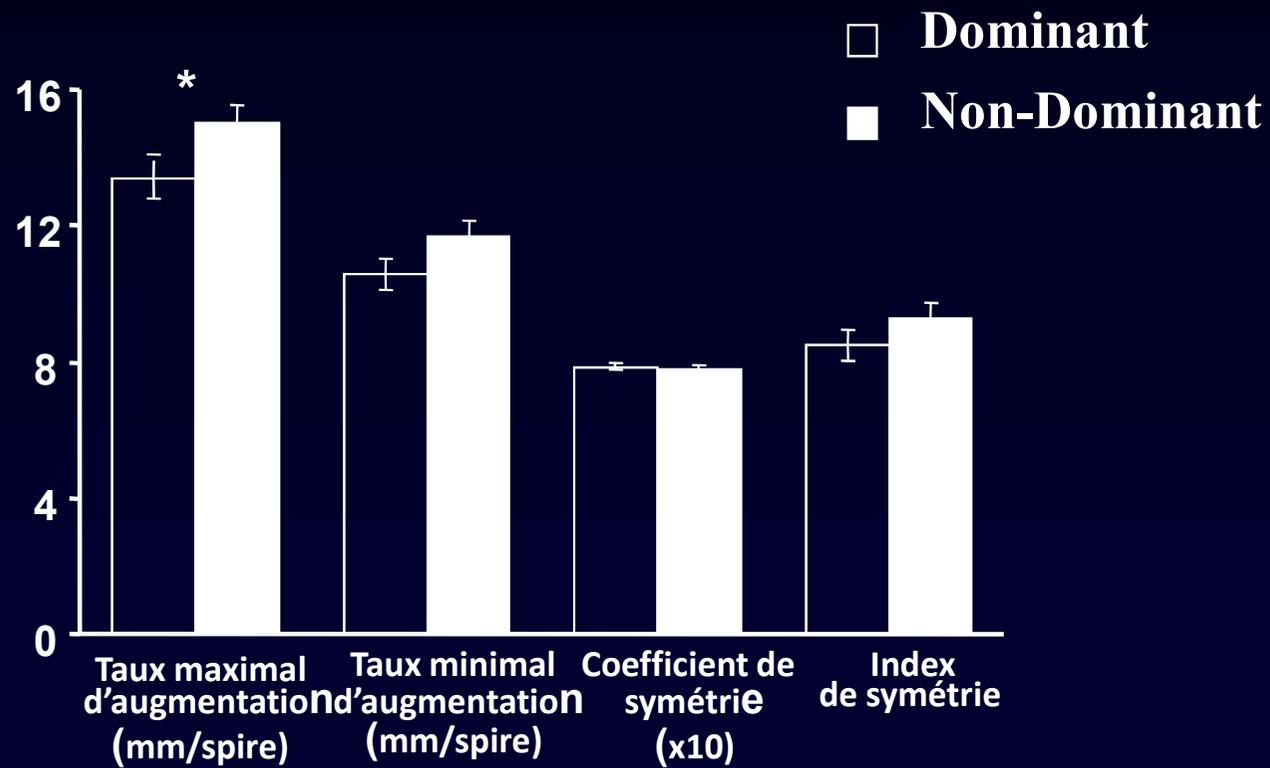
- ✓ 116 sujets sains (60F, âge 19-66, moyenne 41 ± 12); main dominante, pas d'exposition à agents neurotoxiques, ni antécédents neuro ou limitations ortho
 - ✓ 22 MP (4F, âge 50-81, moyenne 66 ± 9); délai depuis diagnostic, main dominante, main la plus affectée; exclusion: sd atypique
- ✓ Appariement sur l'âge; les 22 plus âgés parmi les sujets sains (11 F, 11 M, age 52-66, moyenne 59.1 ± 3.8)

- **Procédure :**

- ✓ Eval OFF, et ON (traitement oral/stimulation cérébrale profonde) pour un sous-groupe
- ✓ Feuille blanche, format 20x20 cm, point central. "Dessinez une belle et grande spirale, en débutant au niveau du point central."

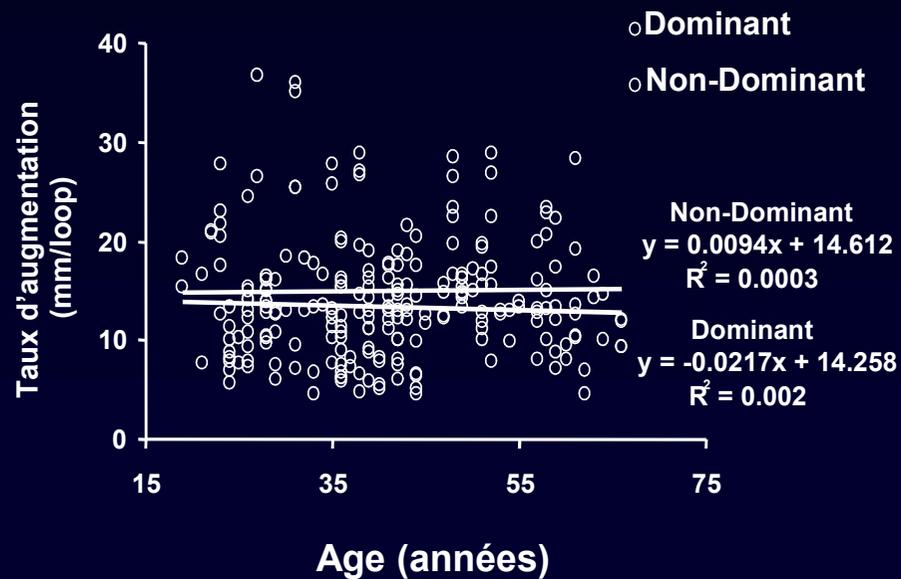
Résultat

- Sujets sains

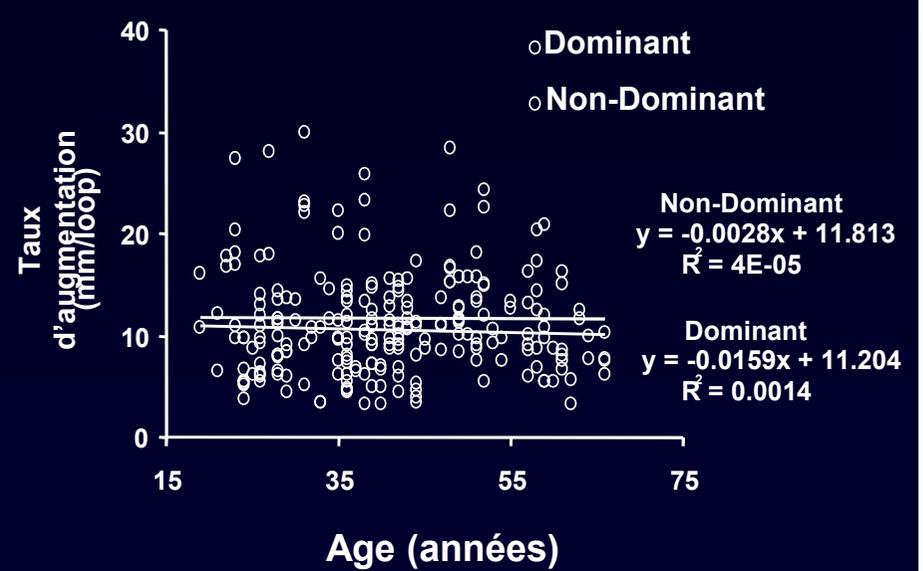


✓ Sujets sains

Age et taux maximal
d'augmentation du rayon



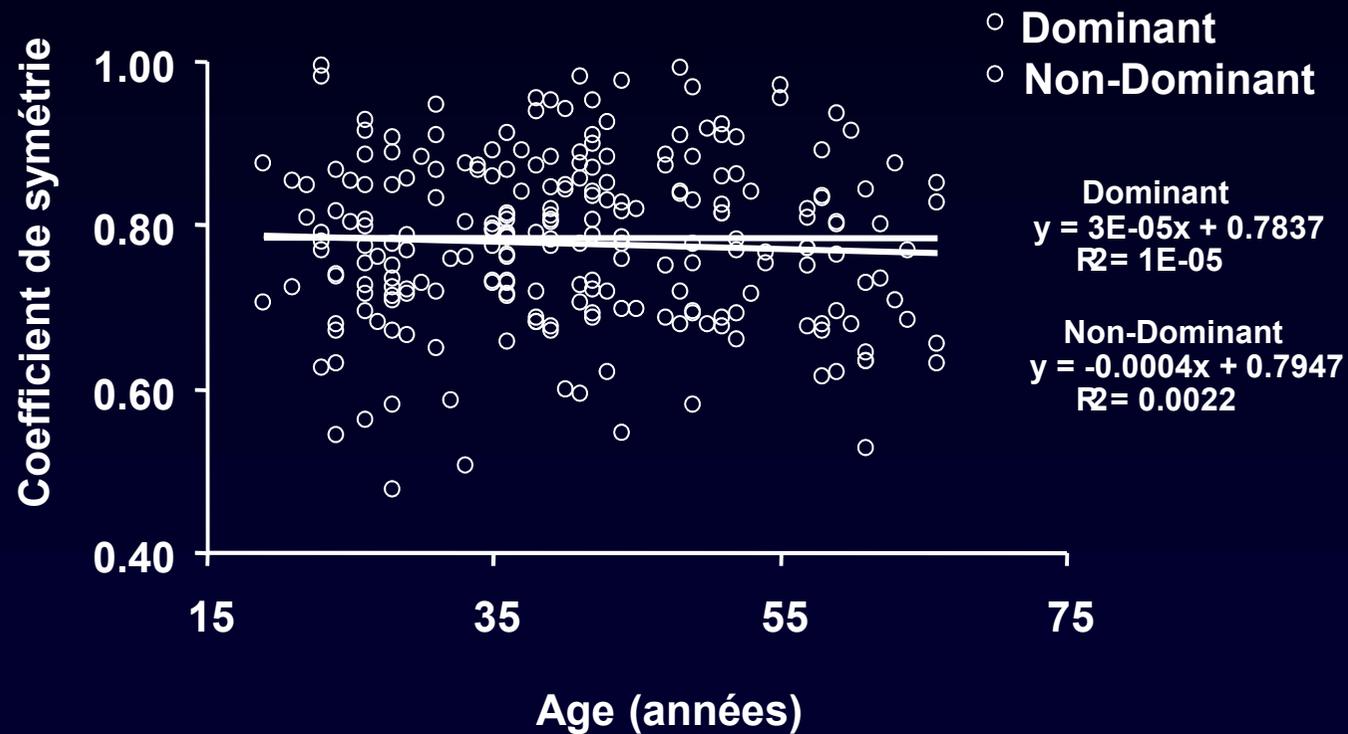
Age et taux minimal
d'augmentation du rayon



Pas de modification avec l'âge

✓ Sujets sains

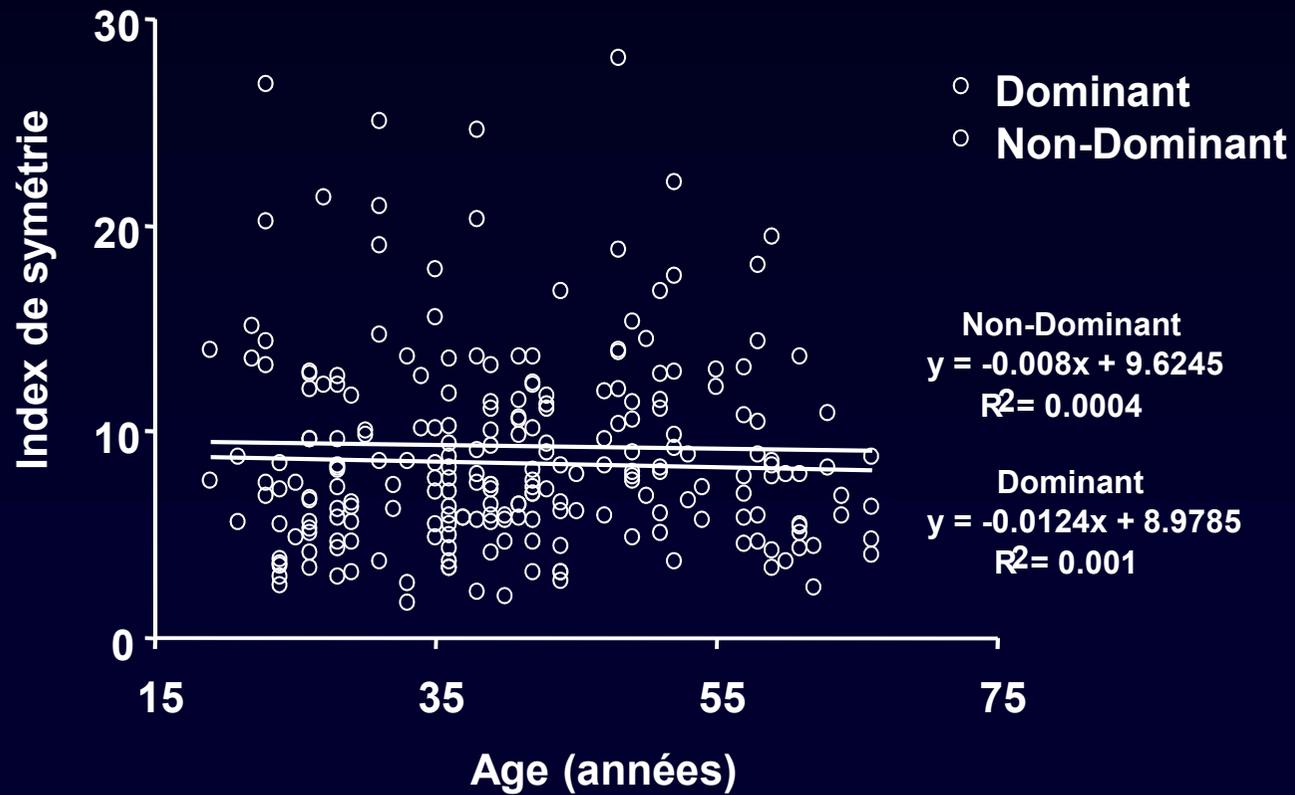
Age et coefficient de symétrie



Pas de modification avec l'âge

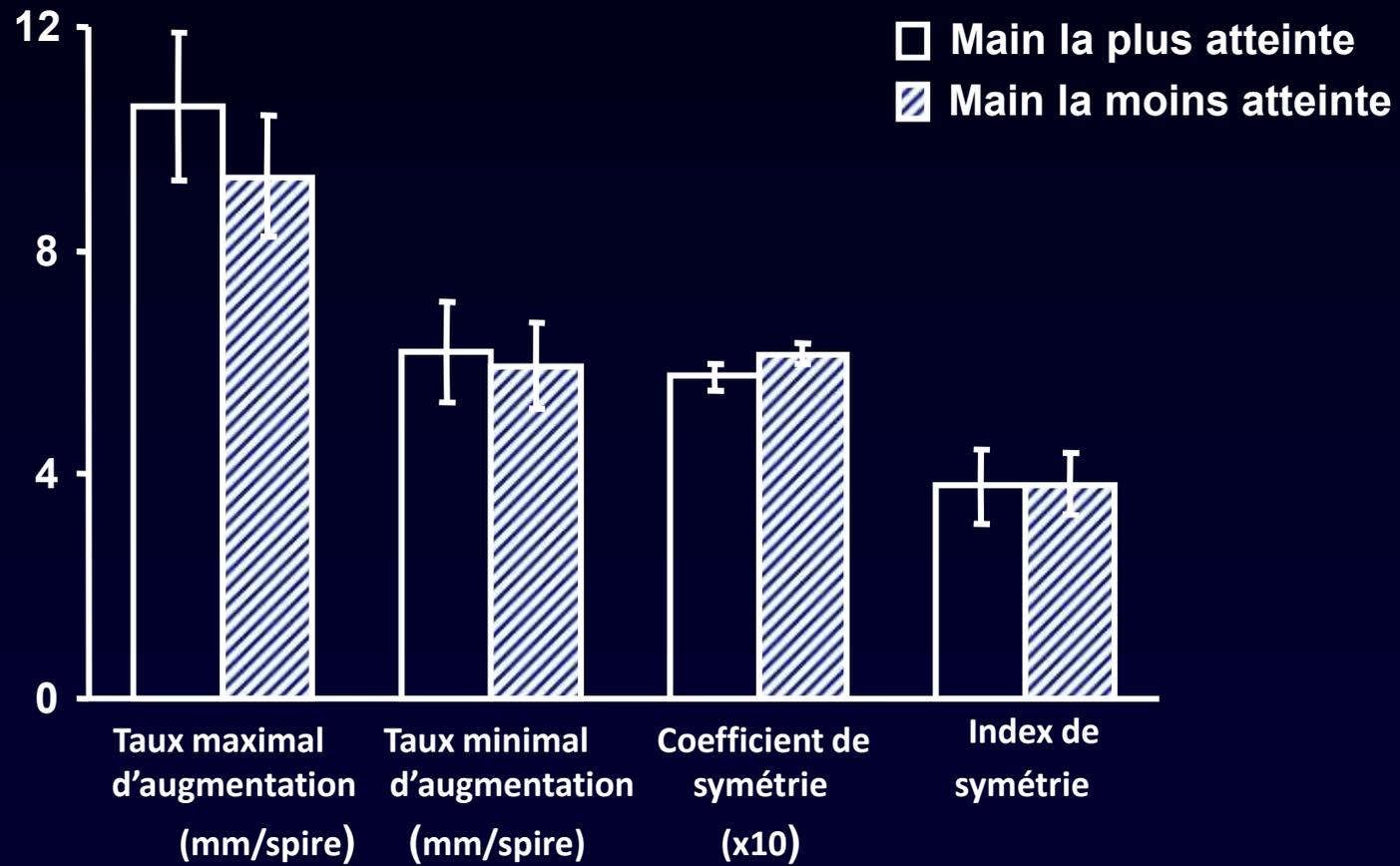
✓ Sujets sains

Age et index de symétrie

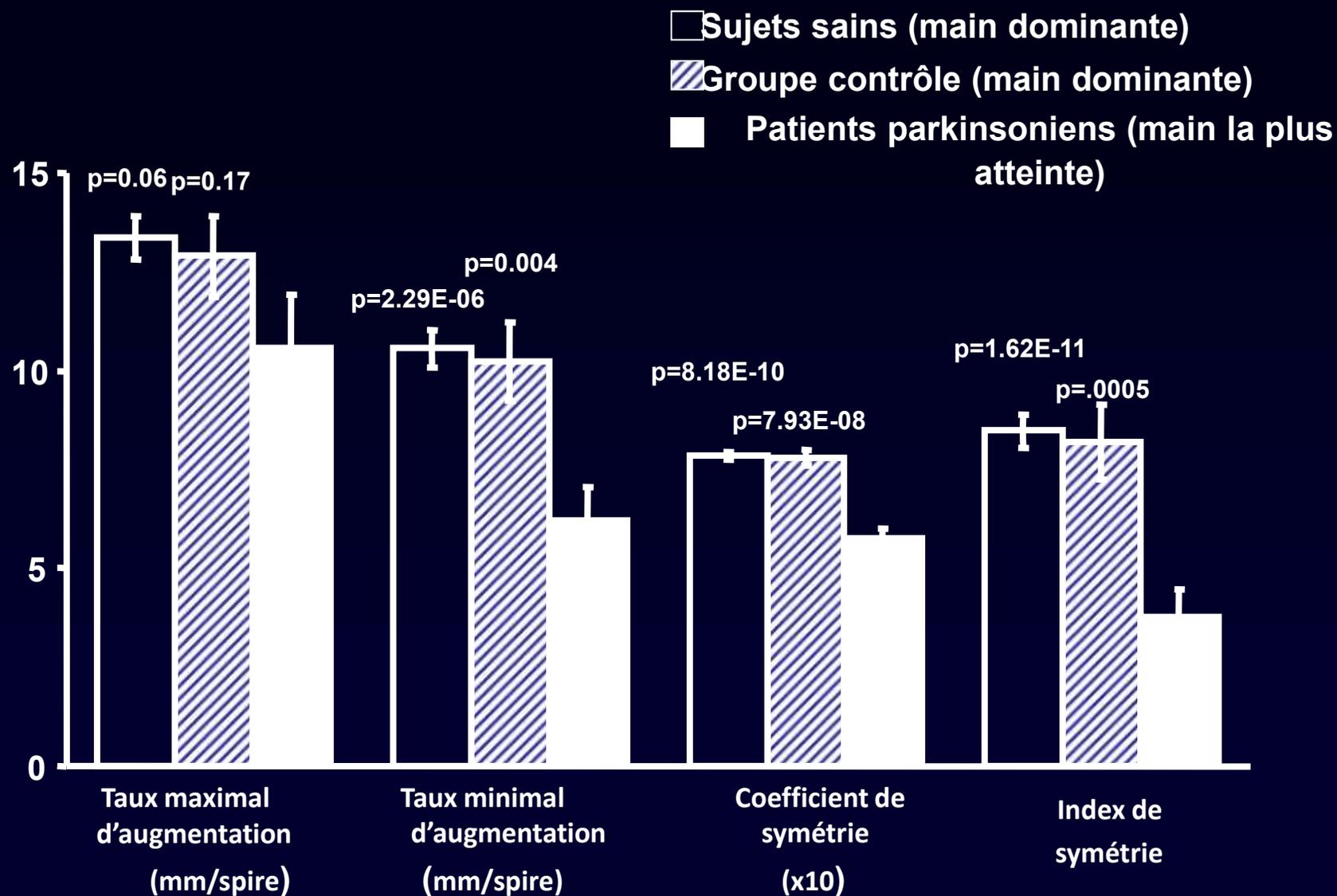


Pas de modification avec l'âge

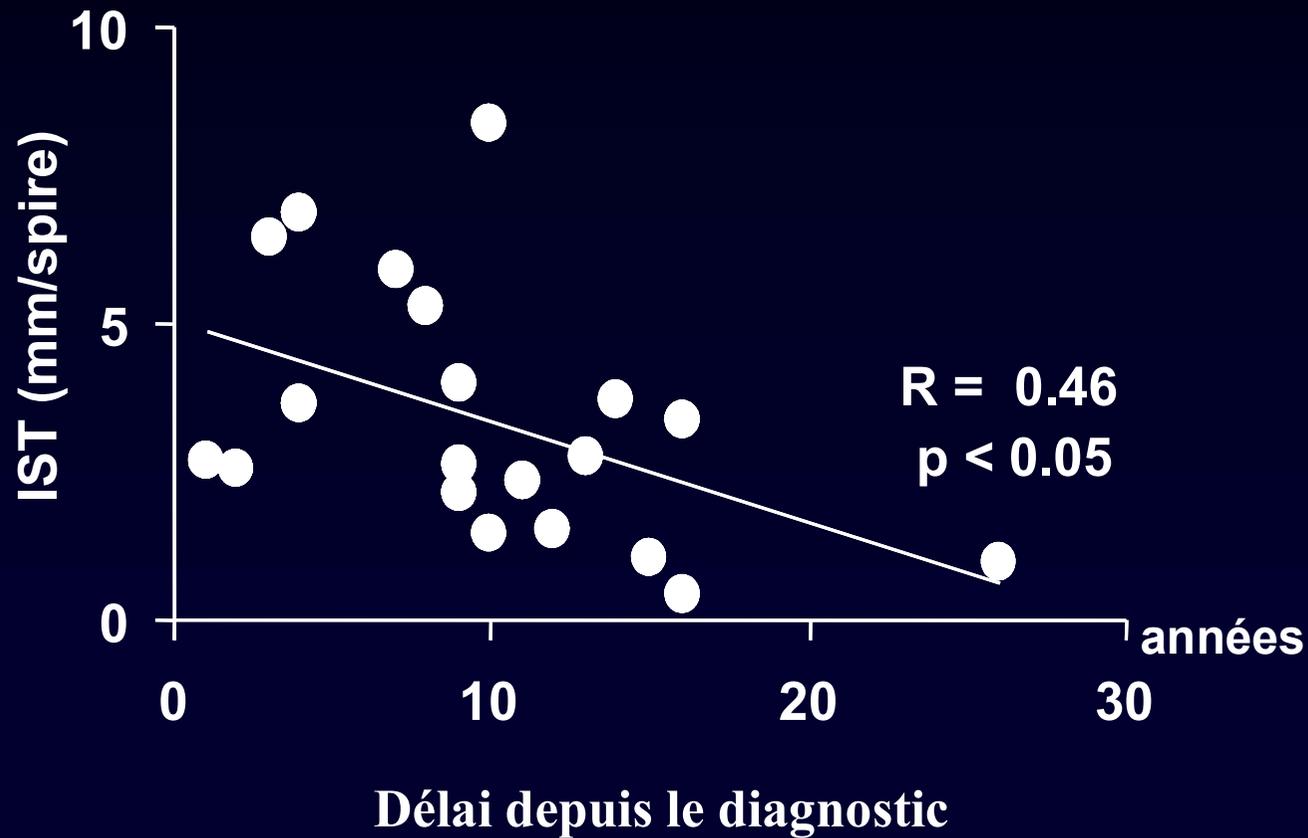
✓ Maladie de Parkinson



✓ Sujets sains vs parkinsoniens



Index symétrie-taille (IST) et délai depuis le diagnostic



Résultats : sujets sains vs parkinsoniens

Taux d'augmentation du rayon de spires :

- ✓ Spirales plus petites chez les parkinsoniens
- ✓ (Taux maximal d'augmentation du rayon de spires $p=0.06$;
 - ✓ Taux minimal $p=2.29E-06$)
- Coefficient de symétrie :
 - ✓ Spirales moins symétriques chez les parkinsoniens
 - ✓ (main la plus atteinte $p=7.93E-08$,
 - ✓ main la moins atteinte $p=1.20E-09$)
- Index de symétrie
 - ✓ Significativement plus faible chez les parkinsoniens
 - ✓ (main la plus atteinte $p=1.62E-11$,
 - ✓ main la moins atteinte $p=4.70E-08$)

Programme asymétrique : 17 items

- 01- Abductions actives de l'épaule
- 02- Etirement des adductions horizontaux de l'épaule
- 03- Antépulsions actives de l'épaule
- 04- Etirement des adducteurs verticaux de l'épaule
- 05- Pompes
- 06- Etirement des rotateurs internes de l'épaule
- 07- Série de supinations actives du coude contre résistance
- 08- Etirement des fléchisseurs et pronateurs du coude
- 09- Série d'abductions actives de hanche, genou tendu, debout
- 10- Etirement des fléchisseurs des doigts et du poignet
- 11- Série d'extensions actives de hanche, debout
- 12- Etirement des ischio-jambiers
- 13- Série de mises sur la pointe des pieds, debout
- 14- Etirement des adducteurs de hanche
- 15- Série de assis/debout, d'une chaise, si possible bras croisés sur poitrine
- 16- Etirement des droits antérieurs
- 17- Marche sur une distance spécifique

Méthode

- Inclusion :
 - ✓ maladie de Parkinson, stade Hoehn & Yahr 2-3, OFF, âge \geq 18 ans
- 50 patients randomisés en 2 groupes parallèles

Groupe "Asymétrique"
N = 25

Groupe "Global"
N = 25

- Rééducation :



- Evaluation J1, J60 et J150

Méthode

- **Evaluation :**

- ✓ **Phase OFF** (*sevré de ses médicaments anti-parkinsoniens depuis ≈ 24 h*)
 - ✓ Examen clinique par le médecin investigateur (UPDRS, tests moteurs et fonctionnels)
 - ✓ Mesures biomécaniques en laboratoire
 - ✓ Auto-questionnaires : dépression (GDS, *Geriatric Depression Scale*), qualité de vie (PDQ 39, scores de mobilité, activités vie quotidienne, et inconfort physique)

- ✓ **Phase ON** (*30 minutes après prise du traitement*)

- ✓ Examen clinique par le médecin investigateur (UPDRS III)

- **Examen clinique en OFF :**

- ✓ UPDRS I, II et III

- ✓ Test quantitatif de mouvements alternatifs rapides de pronosupinations, petite et grande amplitude (Hand Tapper), bilatéralement

- ✓ Enregistrement vidéo de 8 activités de la vie quotidienne - Echelle fonctionnelle MSPIR (*Mount Sinai Parkinsonism Impairment Rating*)

- ✓ Evaluation du lever du sol / échelle GMT (*Global Mobility Task*)

- ✓ Test d'écriture et de spiralographie

Conclusion

Huit semaines d'un programme standardisé de kinésithérapie au domicile à raison d'1 h/séance 3 fois par semaine ont amélioré des marqueurs de parkinsonisme :

- Dimensionnement des spirales**
- Symétrie des spirales**

→ Redopaminergisation par l'effort physique répété?

Discussion

Merci de votre attention ...



Merci de votre attention!

Et n'oublions pas:

Mondor, Créteil

Émilie HUTIN, PhD.... et...
Inke-Marie ALBERTSEN, PhD
Nicolas BAYLE, MD
Mina BOUTOU, MSc
Mouna GHEDIRA, PT
Sandrine JOUDOUX, PT
Eléonore LAMOUR, OT
Catherine LOCHE, MD
Thara SANTIAGO, PT

•••••



www.neuroloco.org

Neuroloco | Reconquete du / x

www.neuroloco.fr

Info TF1 | Google | PubMed home | Actualités France2 | Le Monde.fr : Actualit... | Agenda partage AP-HP | CIC | Hôpital Nord 92 - Hôpi... | CHIC - Centre Hospita... | Sun Java[tm] System ...

ACCUEIL | ACTU | CONTACT | Faire un don | MOT-CLÉ | Fr | En



Neuroloco
RECONQUETE DU MOUVEMENT

- Nos objectifs
- L'Équipe
- Nos patients
- Recherches
- Téléchargez

Le site de l'Association *Neurorééducation en Mouvement*

démarrer | Boîte de réception... | Sun Java[tm] Sys... | USB 200409 | Gracies CAG ENKR... | Neuroloco | Recon... | 17:03

www.neuroloco.org

Parkinson avancé

A l'hypométrie s'ajoute l'apraxie...
... et les troubles exécutifs.

Vanbellingen T, et al. Short and valid assessment of apraxia in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2012;18(4):348-50.

Stades Avancés
(déambulation seul = 0)
= Compensations

1. Discipline +++
2. Tierce personne

Stades avancés (déambulation seule = 0) : Compensations

Séparation
de tâches en
sous-tâches+

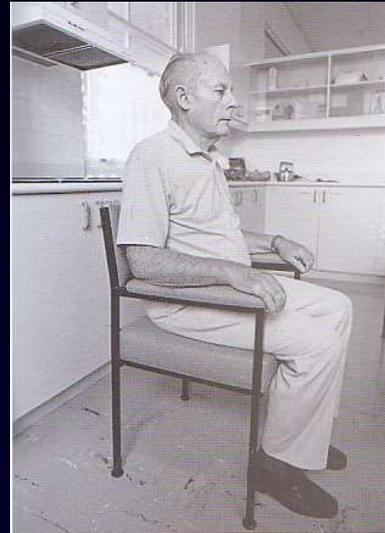


(Castiello et al, 1993; Morris et al, 1995)

Stades avancés : Compensations

Séparation
de tâches en sous-
tâches
et
répétition mentale

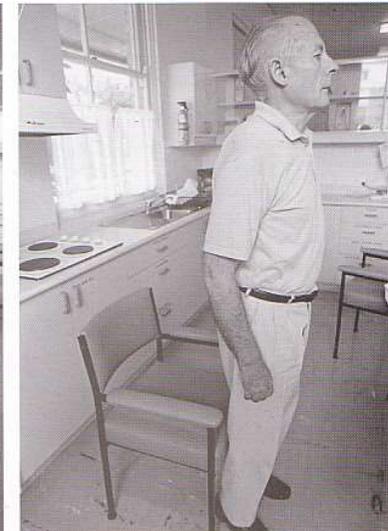
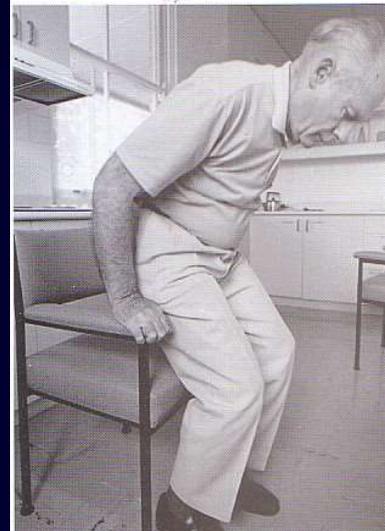
(Morris et al, 1995)



Before you stand up, think carefully about the sequence.



Wriggle forward to the front of the chair, place your heels well back and lean forward.



Stades avancés : Compensations

Séparation
de tâches en sous-
tâches
et
répétition mentale

(Morris et al, 1995)



1. Before you start, rehearse the full rolling sequence in your mind.



2. Bend your knees up.



3. Turn your head and look in the direction you want to go.



4. Reach both arms in the direction to which you are turning and then turn your body in that direction.

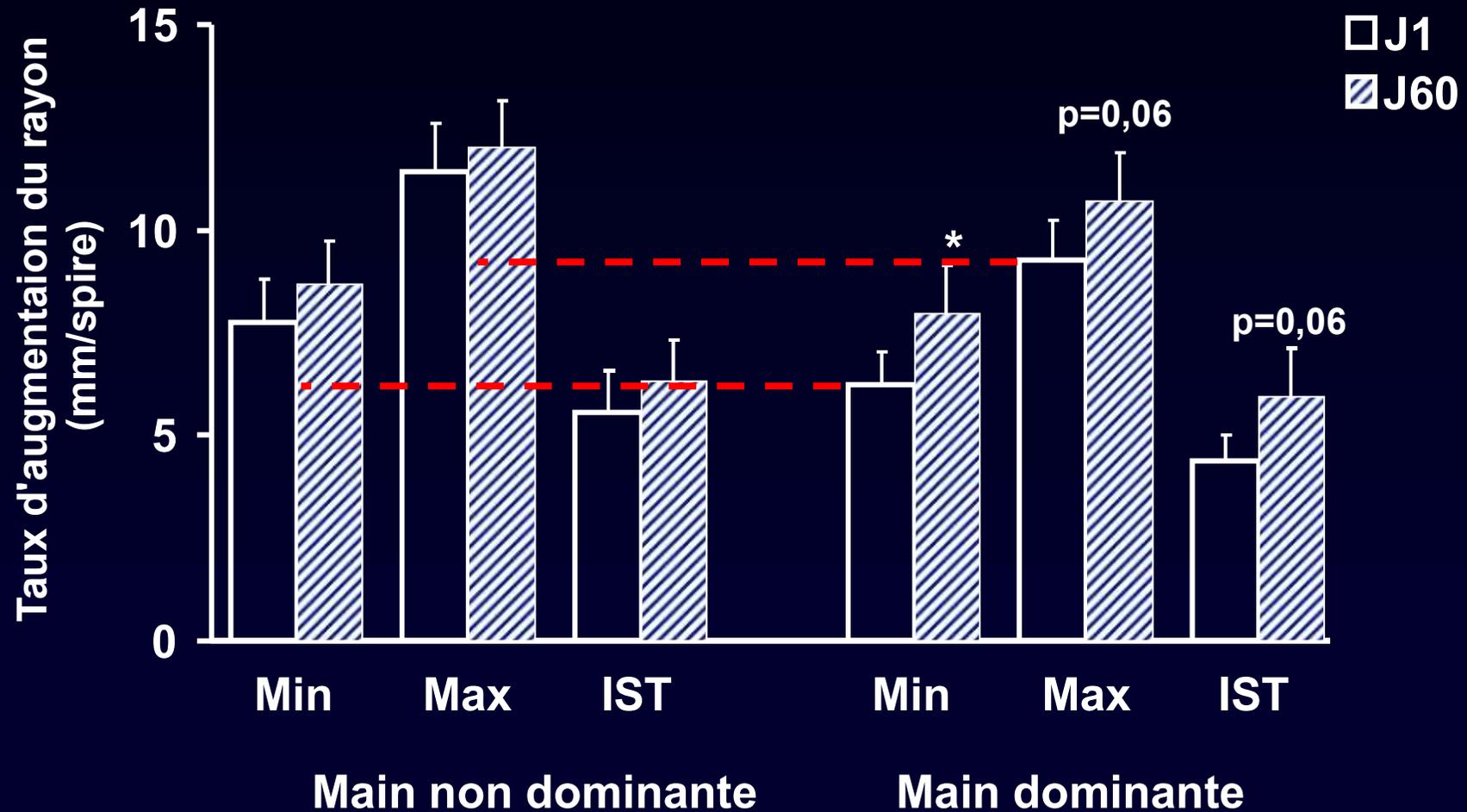


5. Swing your lower legs down over the edge of the bed.



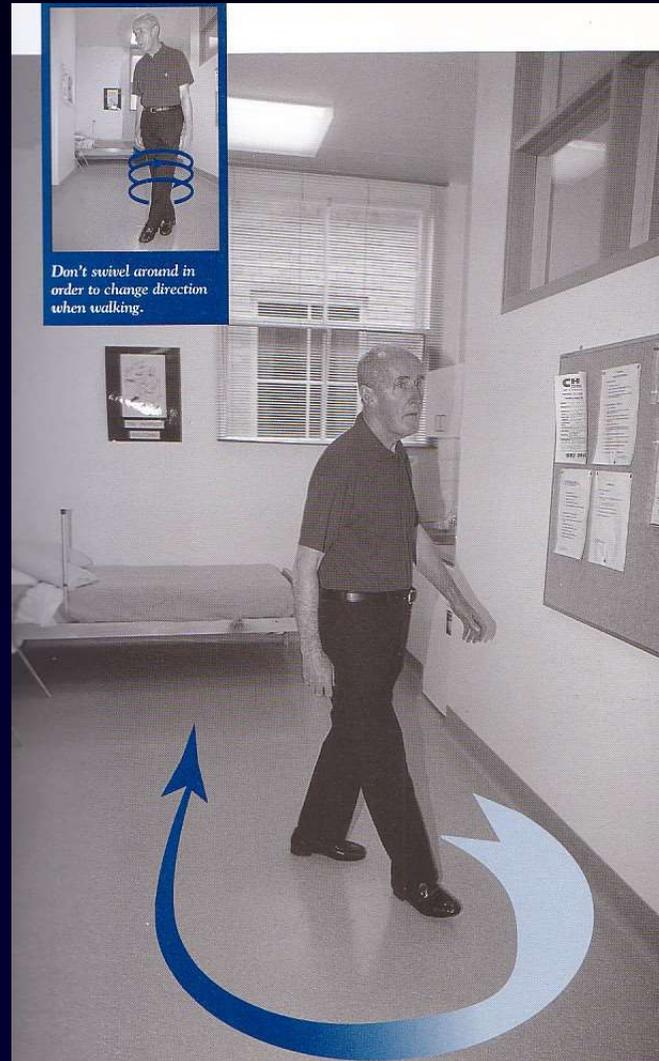
6. Sit up, supporting yourself with your hands on the edge of the bed.

Dimensionnement spirales J1-J60 (n=24)



Stades avancés (déambulation seule = 0) : Compensations

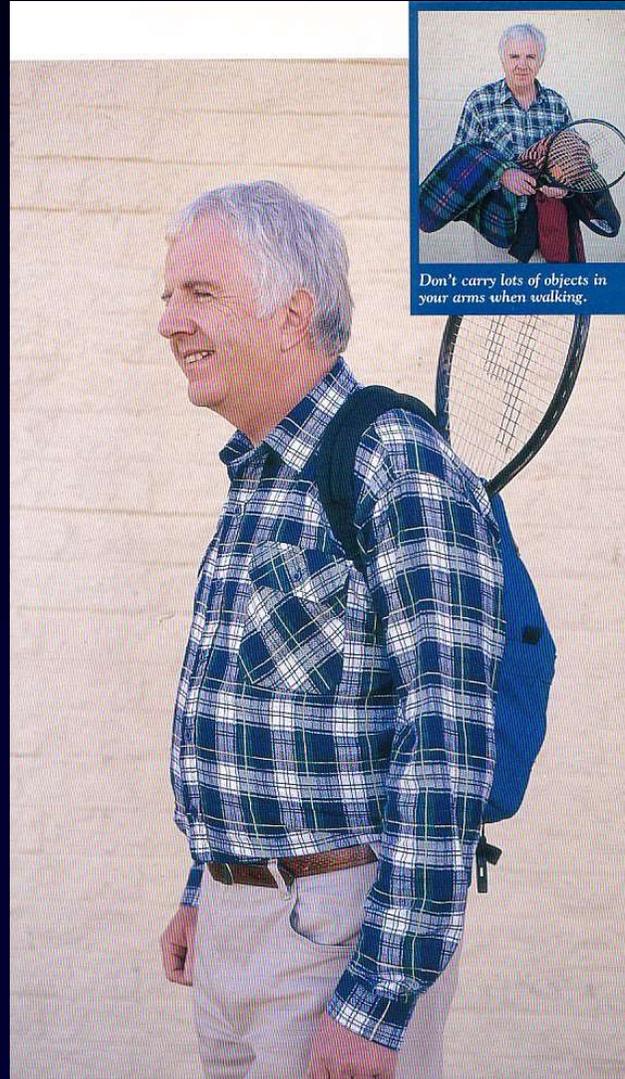
Demi-tour en arc de cercle



(Morris et al, 1995)

Stades avancés (déambulation seule = 0) : Compensations

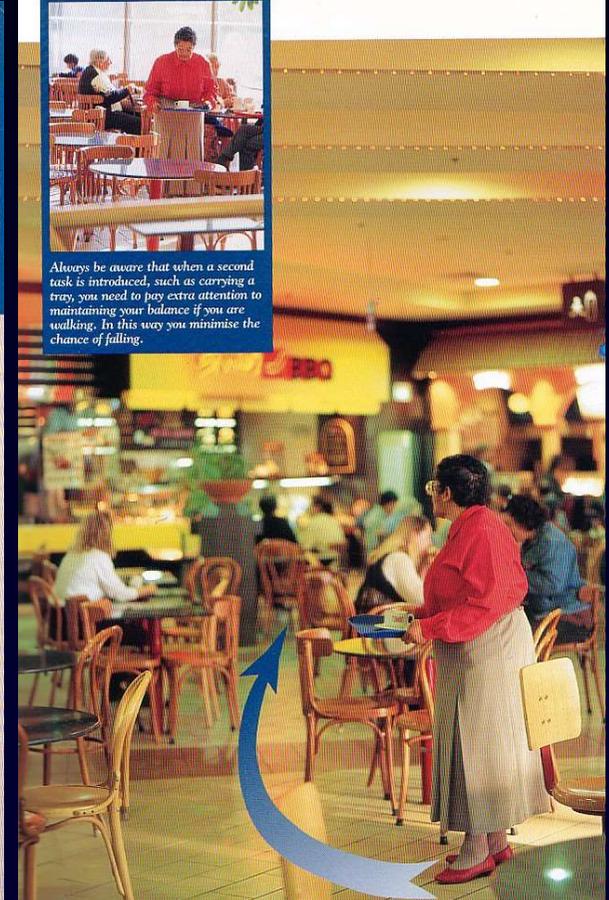
Eviter les
tâches
simultanées



Don't carry lots of objects in your arms when walking.



Always be aware that when a second task is introduced, such as carrying a tray, you need to pay extra attention to maintaining your balance if you are walking. In this way you minimise the chance of falling.



Stades avancés (déambulation seule = 0) : Compensations

Eviter les tâches
simultanées



Environnement
au domicile
= Intérieur
dégagé

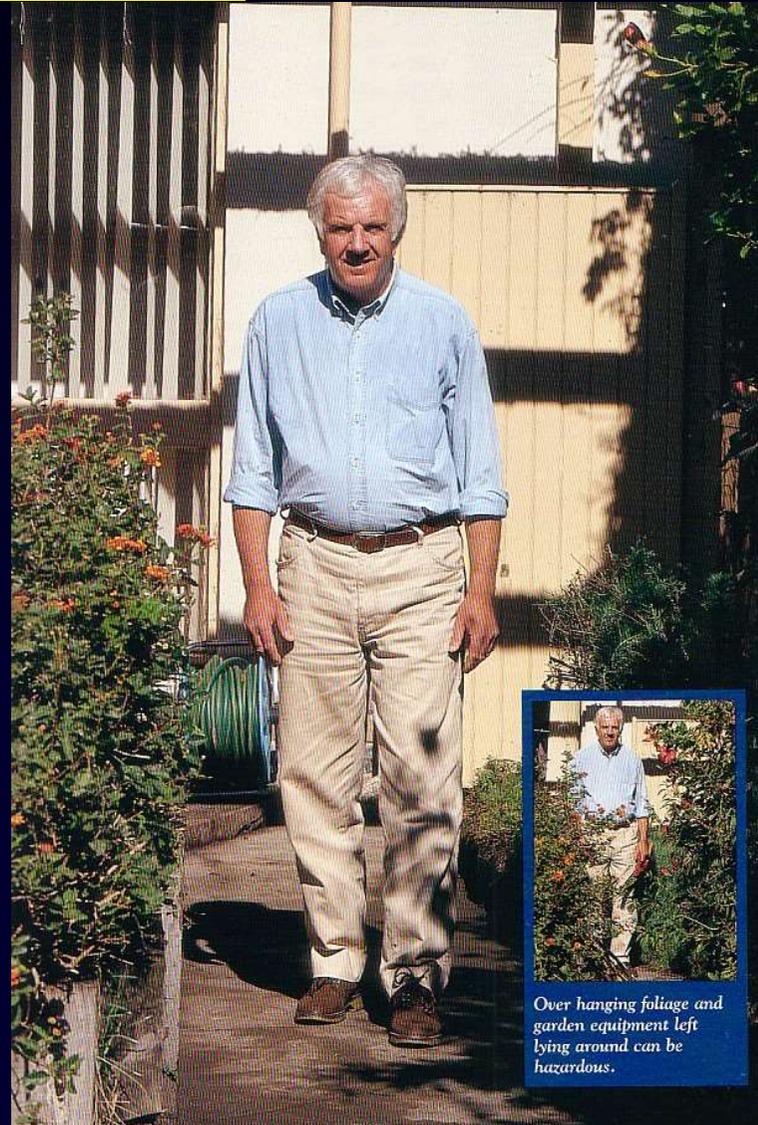


Stades avancés (déambulation seule = 0) : Compensations

Eviter les tâches
simultanées



Environnement
au domicile
= Intérieur
dégagé



Over hanging foliage and garden equipment left lying around can be hazardous.

Stades avancés (déambulation seule = 0) : Compensations

Environnement
au domicile

Salle de bains



Stades avancés (déambulation seule = 0) : Compensations

Manipulations
sensorielles

Clés visuelles



Stades avancés (déambulation seule = 0) : Compensations

Manipulations
sensorielles

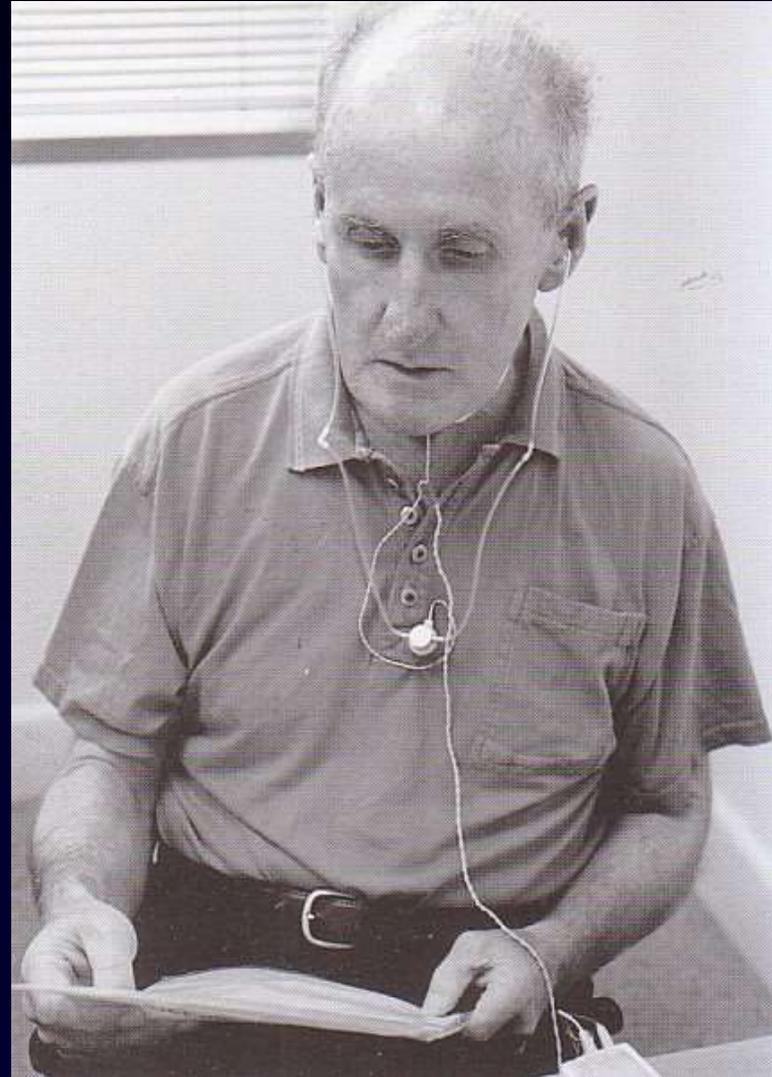
Clés visuelles



Stades avancés (déambulation seule = 0) : Compensations

**Manipulations
sensorielles**

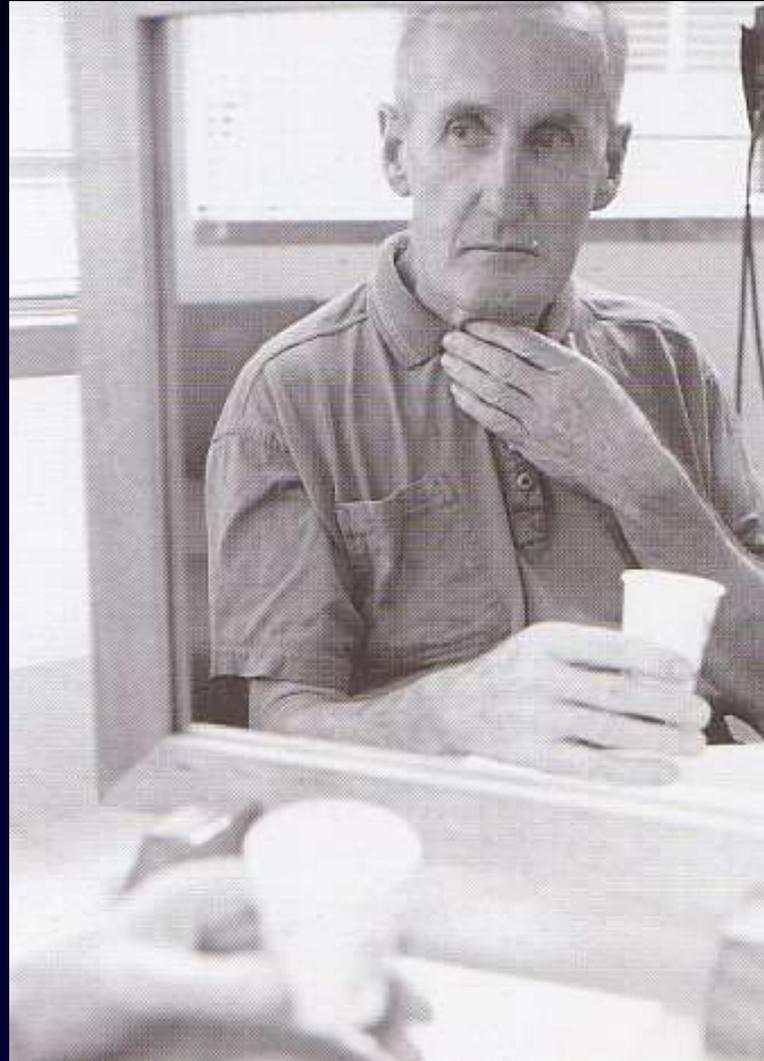
**Masqueur de
voix**



Stades avancés (déambulation seule = 0) : Compensations

**Manipulations
sensorielles**

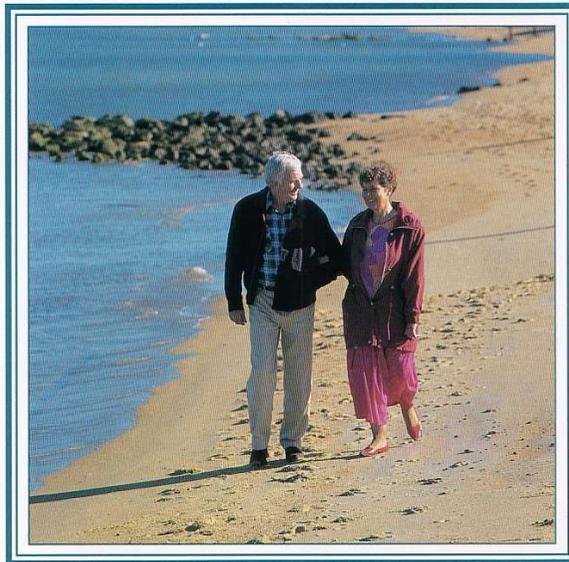
**Miroir pour
avaler**



Stades avancés (déambulation seul = 0) = Compensations

1. Discipline +++ (→ tierce personne)
2. Séparation de tâches en sous-tâches
3. Stratégie pour le demi-tour (grand arc de cercle)
4. Éviter deux tâches simultanées
5. Modification de l'environnement du domicile : hauteur sièges, draps 2/3 satin - 1/3 coton, tapis, objets ou meubles inutiles
6. Manipulations sensorielles
7. Stratégies pour les épisodes d'enrayage cinétique:
« *STOP - et un pas seulement!* »
8. Diminuer la Lévodopa..
9. Aides techniques pour la déambulation..

MOVING AHEAD WITH PARKINSON'S



Meg Morris
Robert Iansek
Beth Kirkwood

Merci

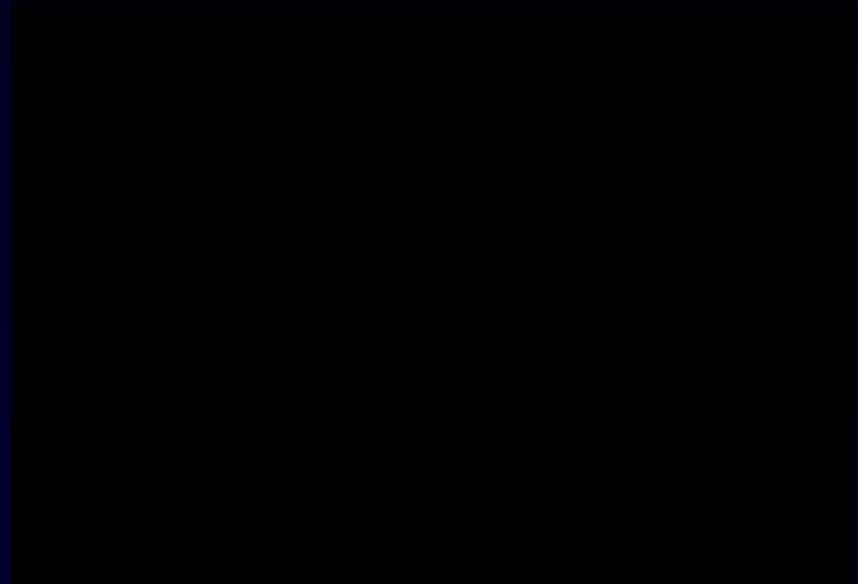
jean-michel.gracies@hmn.aphp.fr

Travail physique

8 semaines

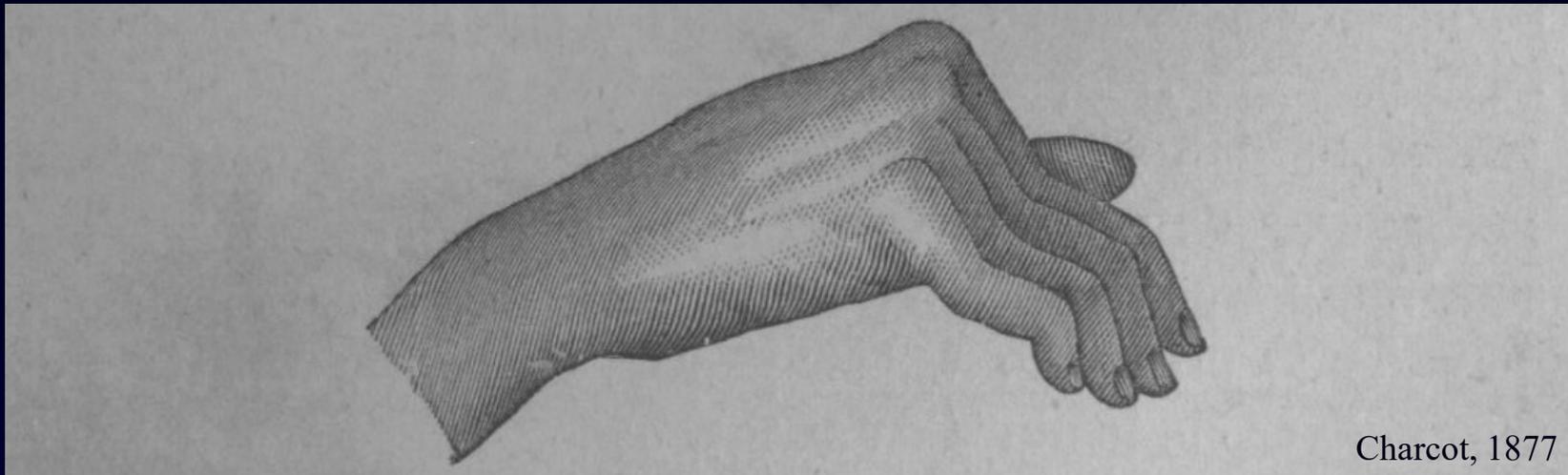


J1



M2

Traitement Physique des Syndromes Parkinsoniens



Jean-Michel Gracies, MD, PhD
Université Paris-Est, Créteil

Parkinson

(R)Evolutionnements thérapeutiques

- **1967** : Lévodopa

Signe de la deuxième manche



**AVANT
lévodopa**



APRES

Parkinson

(R)Evolutionnements thérapeutiques

- **1967** : Lévodopa
- **1987** : Stimulation Cérébrale Profonde (> 4 ans du Δg)

Travail physique

Stades peu avancés

2. Exercice aérobic haute intensité

- Neuroprotection nigrostriatale modèles

animaux++ (Tillerson et al, 2001, 2002, 2003 ; Cohen et al., 2003 ; Faherty et al., 2005 ; Poulton et Muir, 2005 ; Caudle et al, 2007 ; Anstrom et al, 2007 ; Yoon et al, 2007; Pothakos et al, 2009)

- Effets métaboliques MP+

- ↑ absorption et utilisation lévodopa exogène (Reuter, 2000)

- Genèse endogène de dopamine au striatum (Ouchi, 2001)

Travail physique

Stades peu avancés

2. Exercice aérobic haute intensité

Effets fonctionnels moteurs court + moyen terme

- Anecdotes : ↑ déambulation – disparition enrayage cinétique après 1 séance bicyclette *(Snijders et al, 2011)*
- 1 séance hte I tapis roulant ↑ vit marche, longueur pas, amplitudes act hanche, cheville et distribution poids au lever de chaise, immédiatement après séance > séance basse I. *(Burini et al 2006; Fisher et al, 2008; Shulman, 2012, 2013)*
- 8 sem entraînement aérobic bicyclette ergométrique 130% vit pédalage préférée améliore UPDRS et dextérité bimanuelle ; même entraînement vit pédalage préférée = 0 effet. *(Ridgel et al, 2009)*

Travail physique

Stades peu avancés

2. Exercice aérobie haute intensité

↑ plasticité SNC ?

> contexte MP, épisodes répétés d'hypoxie aigue
modérée ← programme exercices aérobie haute
intensité → améliorent fonctionnement et favorisent
plasticité de multiples systèmes neuronaux moteurs

(Lovett-Barr et al, 2012)

Travail physique

Stades peu avancés

3. Stratégies attentionnelles

→ Signalisations - Instructions verbales

Extrême sensibilité performance motrice à l'attention
portée = caractéristique des troubles de la préparation
du mouvement (hypométrie parkinsonienne)

Pas à ce degré dans d'autres pathologies centrales du
mouvement, de la conception (apraxies) ou de
l'exécution (parésie spastique).

(Muller et al, 1997; Gracies, 2010)

Travail physique

Stades peu avancés

3. Stratégies attentionnelles

Signalisations - Instructions verbales

- Auditives
- Visuelles
- « Cognitives » (instructions verbales)

(Martin and Hurwitz, 1962; Muller et al, 1997; Morris et Iansek, 1996; Behrman et al, 1998; Rubinstein et al, 2002; Georgiou et al, 1993, Kritikos et al, 1995; Ma et al, 2004; Thaut et al, 1996, McIntosh et al, 1997, ; Howe et al, 2003, Suteerawattananon et al, 2004; Canning, 2005; Rochester et al, 2005)

Travail physique

Stades peu avancés

3. Stratégies attentionnelles

Instructions verbales – effets immédiats

5 situations, alternance randomisée : (1) marche naturelle, (2) effort balancer les bras, (3) comptage haute voix, (4) grands pas (5) marche rapide

→ Amélioration vis à vis instruction spécifique, mais aussi autres, notamment grands pas, ↑ balancement bras + vitesse marche *(Behrman et al, 1998)*

Concentration sur grands pas ↑ immédiatement longueur de pas + vitesse de marche / seule signalisation acoustique rythme proche cadence naturelle = pas efficace. *(Baker et al, 2007)*

Travail physique

Stades peu avancés

3. Stratégies attentionnelles

Instructions verbales – effets à court terme

Apprentissage par instruction verbale marche grands pas
↑ longueur de pas + vitesse de marche
> entraînement même longueur de marche
quotidienne mais sans instruction particulière ;
amélioration persiste 1 ms après fin d'entraînement.

(Lehman et al, 2005)

Renforcement des extenseurs

Concentration sur la taille du pas



Concentration sur taille du pas



**Marche
« normale »**



**Marche
« rapide »**



**Marche
« à grands pas »**

Faites des grands pas!



Travail physique

Stades peu avancés

3. Signalisation acoustique rythmique

Effets immédiats au MS en laboratoire

- Signalisation unique pour démarrer séquence mouvements MS ↑ efficacité et fiabilité / même séquence effectuée au bon vouloir patient, ie quand se sent « prêt » = signalisation interne
(*Ma et al, 2004; Ringenbach et al, 2011*)
- ↑ maintien d'un rythme imposé de tapes des doigts.
(*Freeman et al, 1993*)
- Accélère initialisation, exécution et améliore passage d'une sous-séquence à une autre en mvts d'utilisation de boutons
(*Georgiou et al, 1993; Kritikos et al, 1995*)

Stades peu avancés

3. Signalisation acoustique rythmique Effets immédiats sur la marche

- Métronome : \uparrow longueur pas + vit de marche $>$ marche « libre », sans signalisation. (*Enzensberger et al., 1997*)
- Effets persistent après lévodopa et $>$ si rythme \approx 110% cadence spontanée + diminution variabilité de longueur de pas (associée au risque chutes) (*McIntosh et al 1997; Howe et al 2003 ; Suteerawattananon et al, 2004 ; Hausdorff et al, 2007*)
- Rythme 100% cadence spontanée = effets variables sur vitesse de marche ; 0 effet sur enrayages cinétiques après lévodopa (*Cubo et al, 2004 ; Baker et al, 2007 ; Hausdorff et al, 2007*)
- Echec si but d'initiation vitesse max marche ou mouvement MS = signaux internes forts, concurrence? (*Dibble et al 2004; Platz et al, 1998*)

Travail physique

Stades peu avancés

3. Signalisation acoustique rythmique

Effets à court terme sur la marche

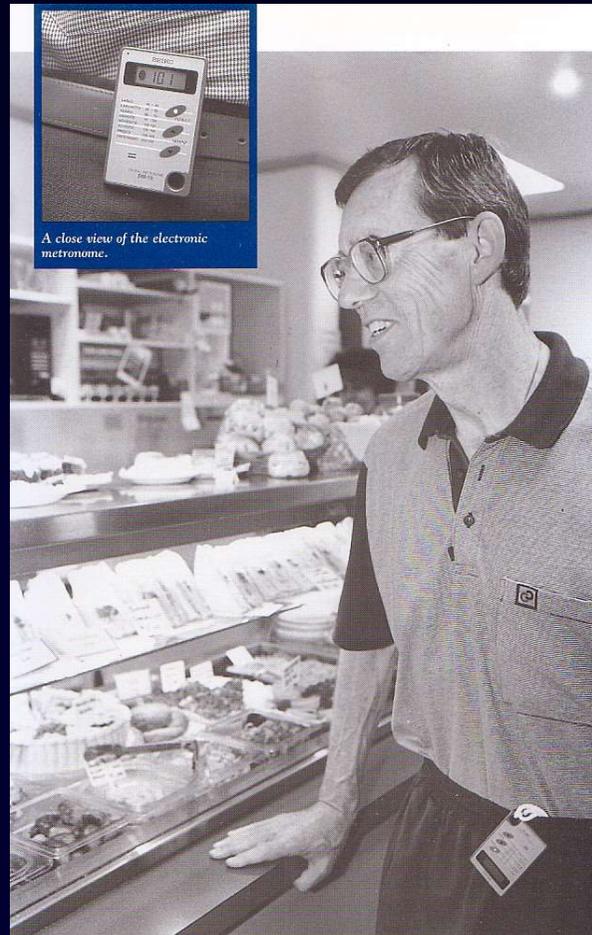
- ↑ longueur des pas et vitesse de marche par programme entraînement en stimulation acoustique rythmique à domicile sur 3 sem / entraînement sans stimulation ext. *(Thaut et al., 1996)*
- Etude randomisée en cours sur effet baladeur porté pendant 2 semaines.. *(Ledger et al, 2008)*

Travail physique

Stades peu avancés

3. Signalisation sensorielle rythmique

« Signaux »
acoustiques



*Morris et al, 1995;
Enzensberger et al., 1997*

Travail physique

Stades peu avancés

3. Signalisation visuelle rythmique

Effets immédiats ou à très court terme

- *Marqueurs au sol* ↑ longueur de pas, cad et vit marche jusqu'à 2 h après fin entraînement 20 min, mais pas > stratégie attentionnelle concentration sur image mentale longueur de pas souhaitée.

(Morris et al., 1996)

- Efficaces si transverses/direction marche, intervalle 110% long. pas, et couleur contrastant avec sol (vs marqueurs multicolores ou directions variables).

(Morris et al., 1996)

- Lampes montées sur corps, faisceau lumineux éclairant sol sur intervalles réguliers améliorent longueur de pas et vit de marche mais demande cognitive >.

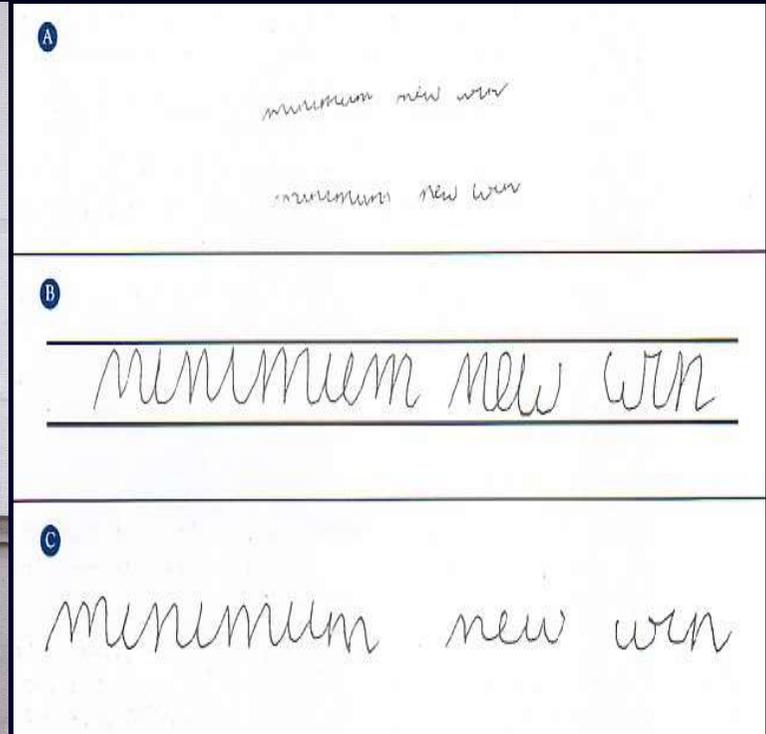
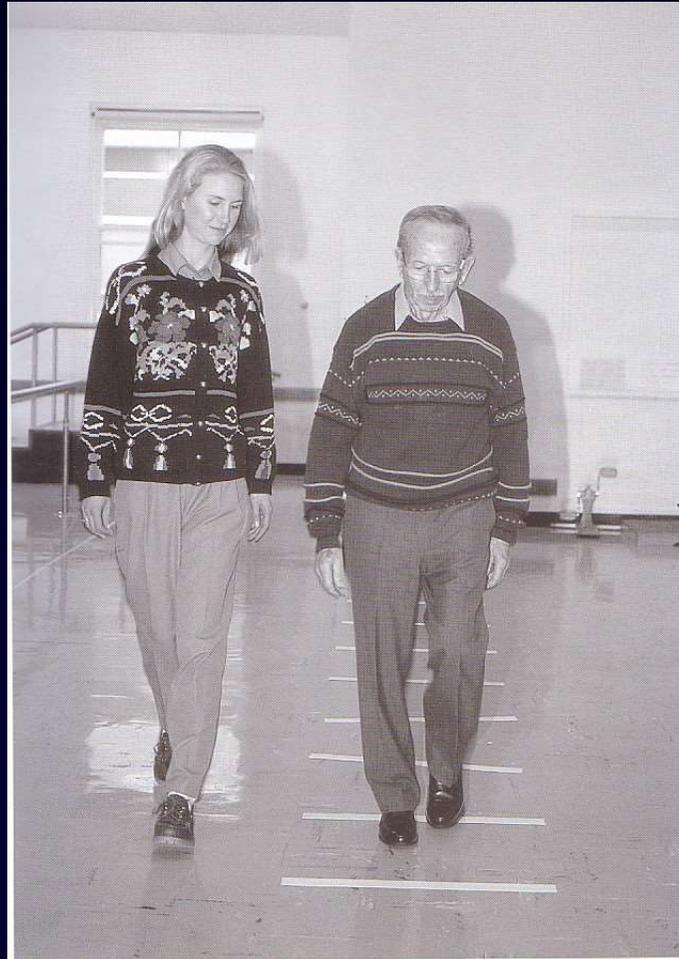
(Lewis et al., 2000 ; Cubo et al, 2003)

Travail physique

Stades peu avancés

3. Signalisation sensorielle rythmique

Signaux
visuels



Morris et al, 1995

Travail physique

Stades peu avancés

3. Signalisation extéroceptive ou proprioceptive - Effets immédiats

- Marche tapis roulant + cylindre miniature attaché poignet et vibrant à 90% cadence spontanée marche
→ cadence ↓ et longueur de pas ↑ / condition sans vibration rythmique, V vit imposée / tapis roulant

(van Wegen et al, 2006)

- Stim extéroceptive apportée/tapis roulant lui-même peut ↓ variabilité longueur de pas et cadence / marche terrain solide.

(Frenkel-Toledo et al, 2005)

Travail physique

Stades peu avancés

3. Signalisation extéroceptive ou proprioceptive - Effets à court terme

- 6 sem W postural, étirements passifs et actifs + exercices marche avec vs sans signalisation acoustique, visuelle et proprioceptive : à 6 sem de la fin du programme effets positifs UPDRS persistant seulement avec signalisation.

(Marchese et al, 2000)

- 3 sem W en signalisation sensorielle sur 6 sem rééducation total : ptes améliorations sur scores posture et marche, enrayage, vit de marche, longueur de pas et tests d'équilibre après signalisation.

(Nieuwboer et al, 2007)

Travail physique

Stades peu avancés

4. Mobilisations axiales actives

- Effets à court terme

- MP : mvts compensateurs du tronc (cible éloignée) et rotation axiale active diminuée / sujets contrôle même âge

(Schenkman et al., 2001; Bertram et al., 2005)

- \exists association capacité rotation axiale active - envergure atteinte cible sans pas en avant, indépendamment stade MP

(Schenkman et al., 2000)

- Etude contrôlée, programme de mobilisations actives axiales et des membres pour améliorer flexibilité du tronc

↑ envergure atteinte cible dans MP *(Schenkman et al., 1998)*

Travail physique

Stades peu avancés

5. Répétition en grand nombre d'une série de mouvements

- Effets à court terme

- Capacité d'apprentissage préservée : Entraînement répété de tâches graphiques ou dirigées vers cible avec MSup (120 répétitions sur 2 jours) ↑ performance sujet parkinsonien, autant que sujet sain.

(Behrman et al, 2000; Soliveri et al, 1992; Platz et al, 1998; Swinnen et al, 2000)

Travail phys. - Stades peu avancés

6. Tai Chi

Essai randomisé, contrôlé, N= 195 (Hoehn & Yahr 1-4)

- 60 mn 2x/sem, 6 mois; 3 groupes

- Programme Tai Chi individualisé
- Entraînement en résistance
- Etirements

→ Tai Chi = résistance => ↓ incidence chutes
> étirement

→ Effets maintenus M3 après intervention.

(Li et al. Tai chi and postural stability in patients with PD. NEJM 2012)

Travail phys. - Stades peu avancés

7. Intensité (= durée/j de W physique) +++

Programme 4 semaines

- 15h/sem kiné – plateformes stabilo et tapis de marche + ergo

vs

- 7h/sem

→ Doses lévodopa ↓ de 210 mg ($p < 0.0001$) dans groupe 15h vs 30 mg ($p = 0.08$) groupe 7h

(Frazzitta et al. Neurorehab, 2012)

Travail physique

Stades peu avancés

4. Étirements

5. Tapis de marche?...

(Miyai et al., 2002, 2000; Pohl et al., 2003 vs Zijlstra et al., 1998; Murray et al., 1985)

Tapis = consommateur d'attention++ *(Régnault et al, 2006)*

6. Éveil émotionnel, thérapies groupe, stratégies motivationnelles

(Bernatzky et al, 2004 ; Pacchetti et al, 2000)

7. Danse tango (Martigues)

Pas d'effets long terme => entraînement au long cours

(Reuter et al, 1999 ; Deane et al, 2001 ; Pellicchia et al, 2004)

Moment optimal pour pratiquer la séance de rééducation

État ON pour optimiser l'exécution du travail physique ??

(Koller et al., 1989)

Aucune évidence contrôlée

→ Tôt le matin en état OFF avant première prise lévodopa
: ↑ disponibilité dopamine au striatum et retarde
potentiellement heure 1er besoin lévodopa

(Ouchi et al., 2001, Reuter et al., 2000)

Stades peu avancés → Concept de Renforcement Moteur Asymétrique

- 1. Entraînement en résistance – renforcement musculaire aux MI**
- 2. Exercice physique aérobic à haute intensité**
- 3. Stratégies attentionnelles**
 - 1. Signalisations cognitives - Instructions verbales**
 - 2. Signalisations acoustiques rythmiques**
 - 3. Signalisations visuelles rythmiques**
 - 4. Signalisations extéroceptives ou proprioceptives**
- 4. Mobilisations axiales actives**
- 5. Répétition en grand nombre de séries de mouvements**

Stades peu avancés → Concept de Renforcement Moteur Asymétrique

→ Basé sur l'effort de correction du déséquilibre d'activité entre agonistes et antagonistes → PHRC 2009

(Gracies et al 2005, 2007)

Parkinson : déséquilibre agoniste - antagoniste

Écriture : accélérations plus grandes dans les mouvements de flexion - déviation cubitale du poignet que dans les mouvements d'extension - déviation radiale

(Teulings et al, 1997)

Mouvements alternatifs rapides en pronosupination et en flexion/extension du coude

(Gracies et al, 2001)

Force motrice : déficit relatif des extenseurs / fléchisseurs

(Robichaud et al, 2004)

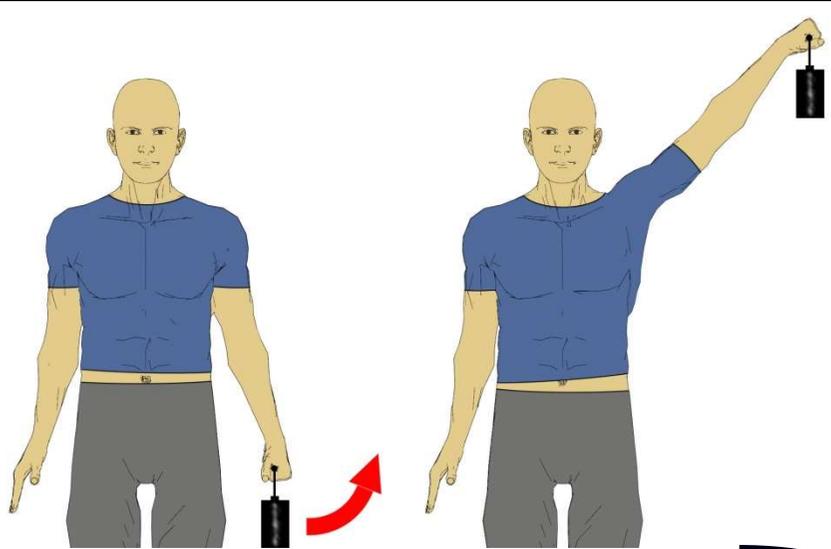
Posture... : hypoactivité des extenseurs

Spiralographie : l'asymétrie agoniste-antagoniste contribue à former des spirales de forme particulière « en coque de moule » lorsque la maladie est évoluée

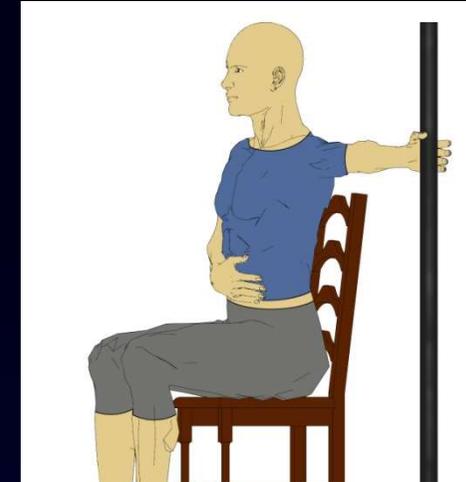
(Chen et Gracies, 2005)

Stades peu avancés

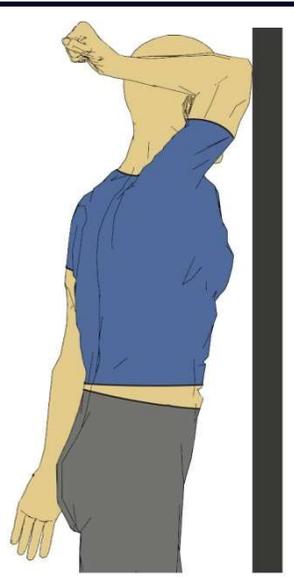
Entraînement moteur asymétrique (1)



1- Lever d'un poids léger sur le côté
(fatigue en 15-20 répétitions)

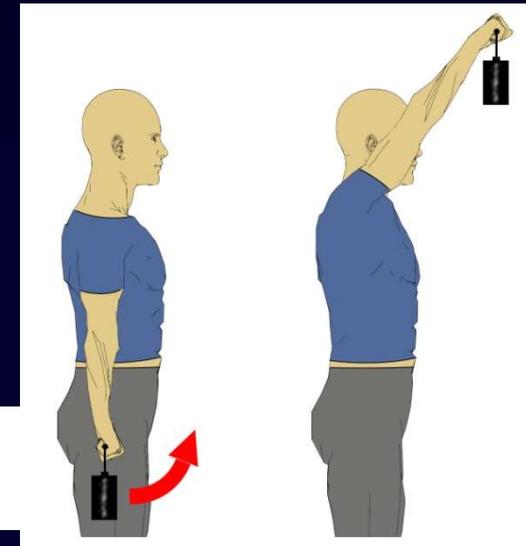


5- Étirement épaule
(GP)
2 mn de chaque côté



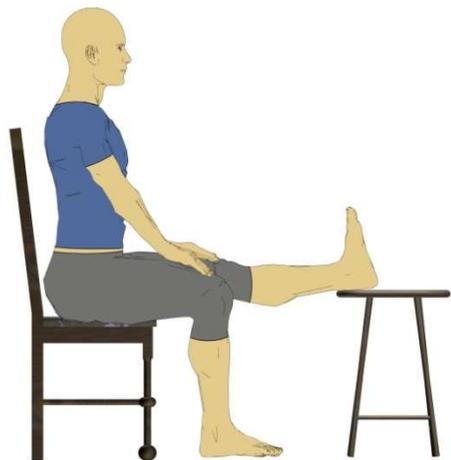
6- Étirement LCT - GD
2 mn de chaque côté

Lever d'un poids léger vers l'avant
(fatigue en 15-20 répétitions)

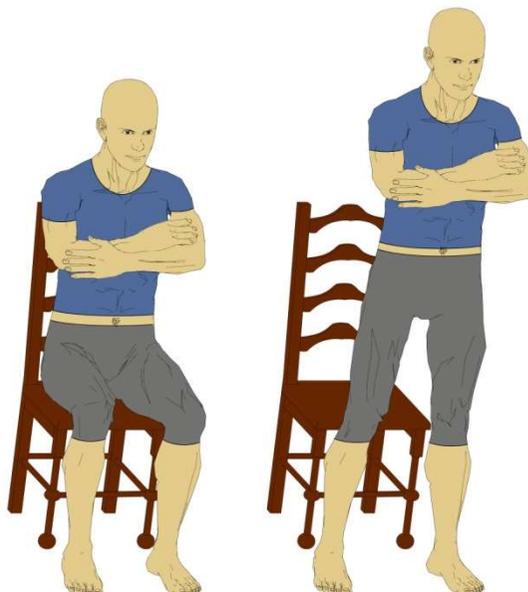


→ *Sensation nette de fatigue physique (Rooney et al, 1994)*

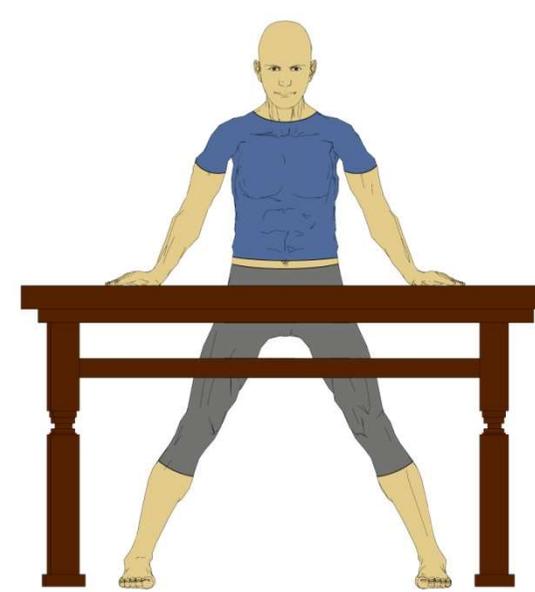
Stades peu avancés



15- Étirement ischio-jambiers
Rester penché en avant
2 mn de chaque côté



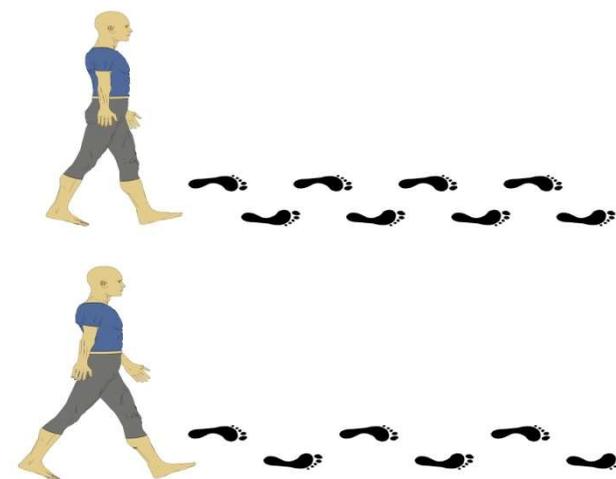
13- Assis-levers sans utiliser
les mains
jusqu'à sensation de fatigue



16- Étirement adducteurs
2 mn par jour

Entraînement moteur asymétrique (2)

14- Marcher la même distance tous les jours
avec le moins de pas possible



Parkinson avancé

A l'hypométrie s'ajoute l'apraxie...
... et les troubles exécutifs.

Vanbellingen T, et al. Short and valid assessment of apraxia in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2012;18(4):348-50.

Stades Avancés
(déambulation seul = 0)
= Compensations

1. Discipline +++
2. Tierce personne

Stades avancés (déambulation seule = 0) : Compensations

Séparation
de tâches en
sous-tâches+

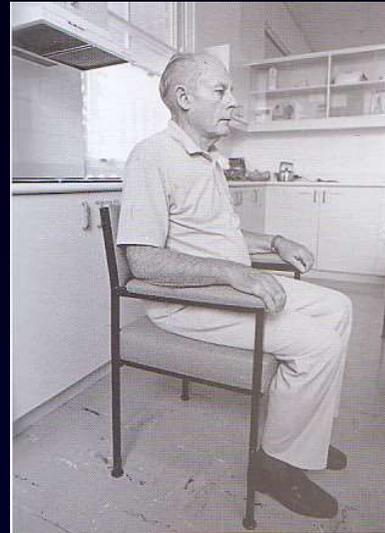


(Castiello et al, 1993; Morris et al, 1995)

Stades avancés : Compensations

Séparation
de tâches en sous-
tâches
et
répétition mentale

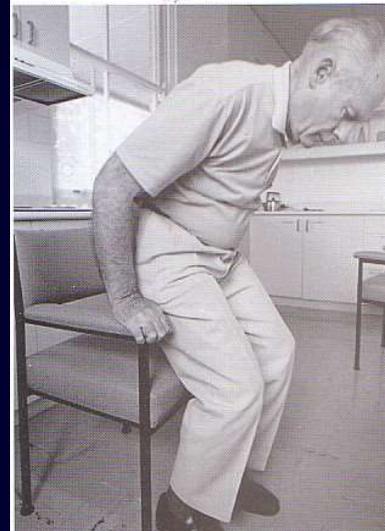
(Morris et al, 1995)



Before you stand up, think carefully about the sequence.



Wriggle forward to the front of the chair, place your heels well back and lean forward.



Stades avancés : Compensations

Séparation
de tâches en sous-
tâches
et
répétition mentale

(Morris et al, 1995)



1. Before you start, rehearse the full rolling sequence in your mind.



2. Bend your knees up.



3. Turn your head and look in the direction you want to go.



4. Reach both arms in the direction to which you are turning and then turn your body in that direction.



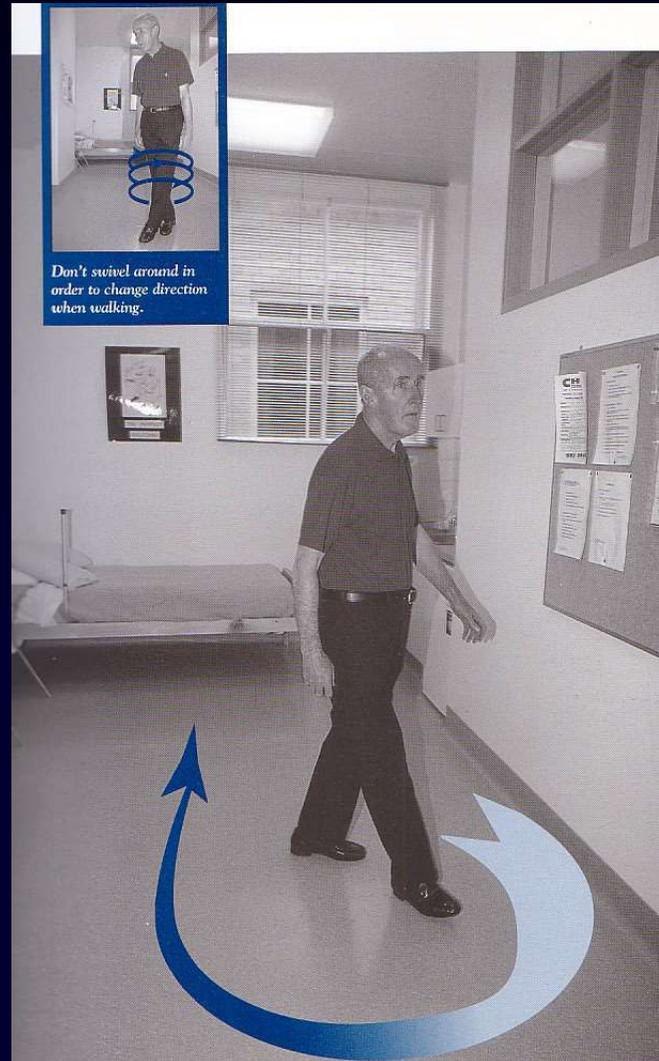
5. Swing your lower legs down over the edge of the bed.



6. Sit up, supporting yourself with your hands on the edge of the bed.

Stades avancés (déambulation seule = 0) : Compensations

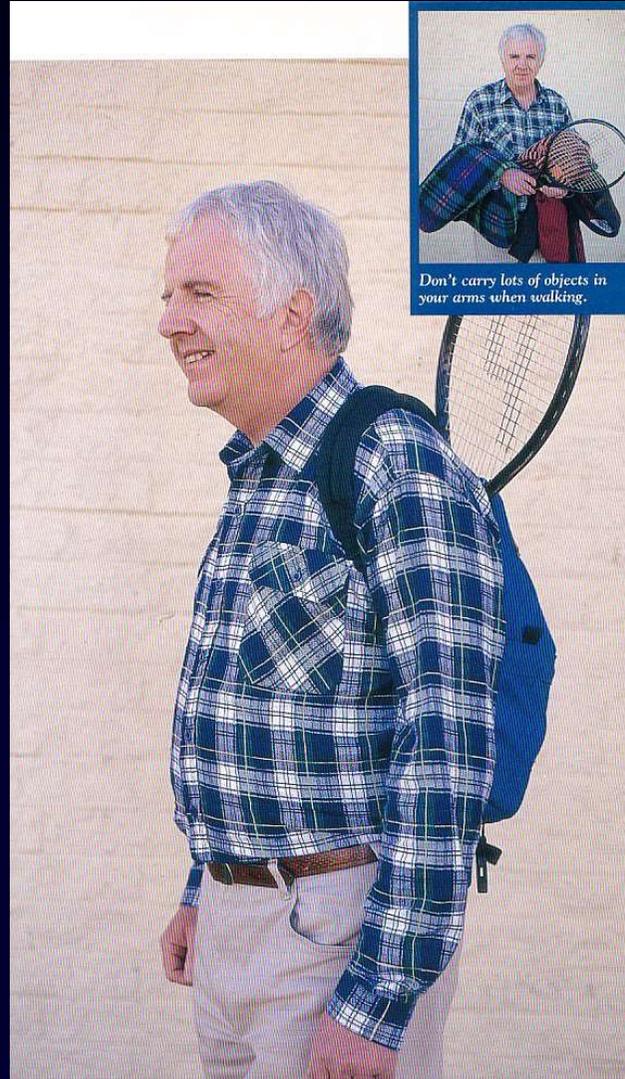
Demi-tour en arc de cercle



(Morris et al, 1995)

Stades avancés (déambulation seule = 0) : Compensations

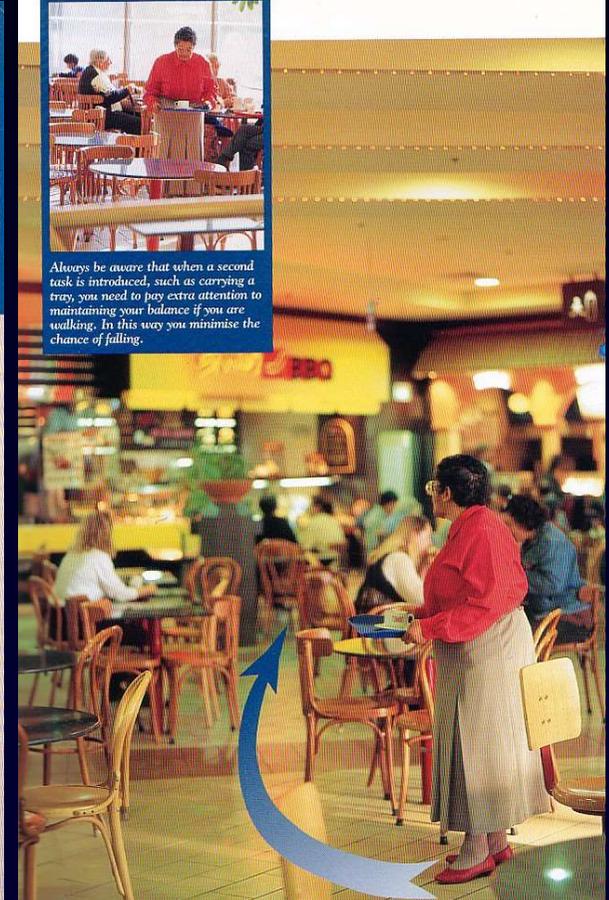
Eviter les
tâches
simultanées



Don't carry lots of objects in your arms when walking.



Always be aware that when a second task is introduced, such as carrying a tray, you need to pay extra attention to maintaining your balance if you are walking. In this way you minimise the chance of falling.



Stades avancés (déambulation seule = 0) : Compensations

Eviter les tâches
simultanées



Environnement
au domicile
= Intérieur
dégagé

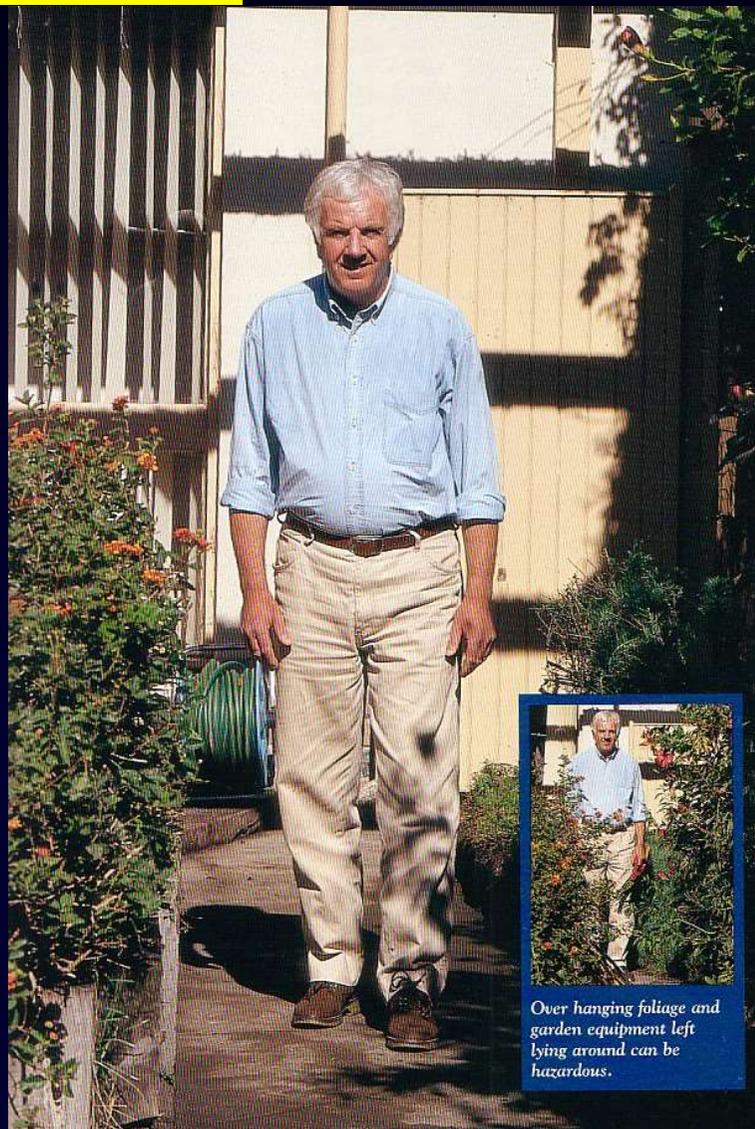


Stades avancés (déambulation seule = 0) : Compensations

Eviter les tâches
simultanées



Environnement
au domicile
= Intérieur
dégagé



Stades avancés (déambulation seule = 0) : Compensations

**Environnement
au domicile**

Salle de bains



Stades avancés (déambulation seule = 0) : Compensations

Manipulations
sensorielles

Clés visuelles



Stades avancés (déambulation seule = 0) : Compensations

Manipulations
sensorielles

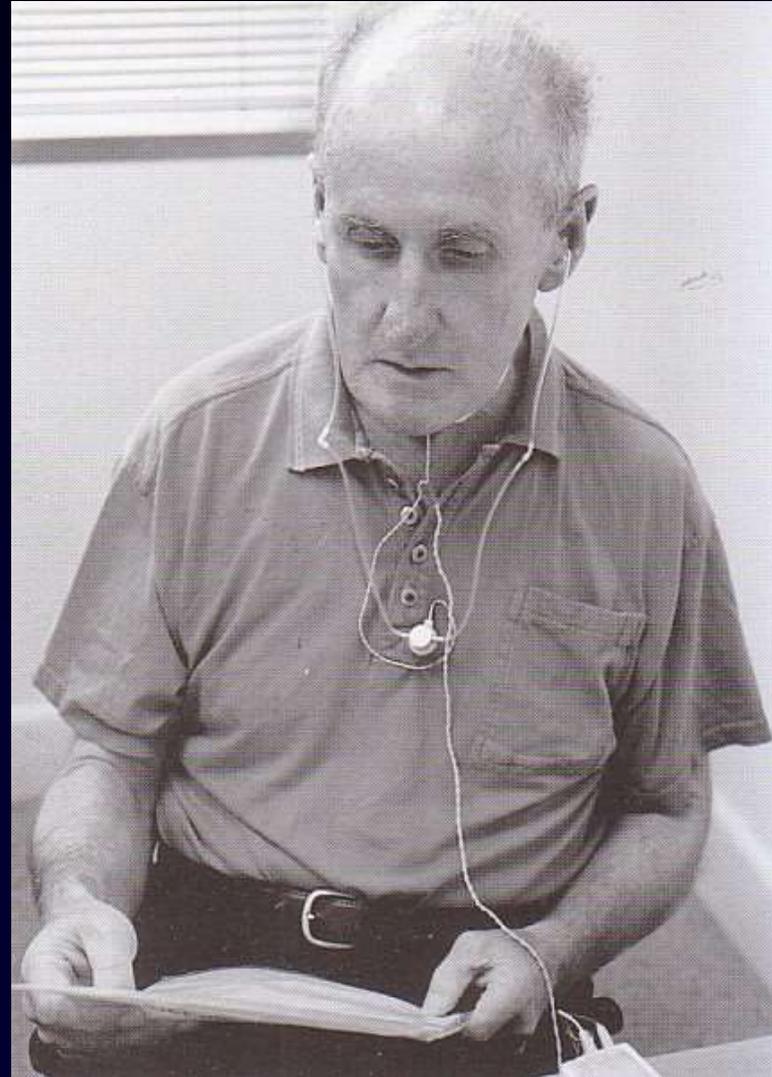
Clés visuelles



Stades avancés (déambulation seule = 0) : Compensations

**Manipulations
sensorielles**

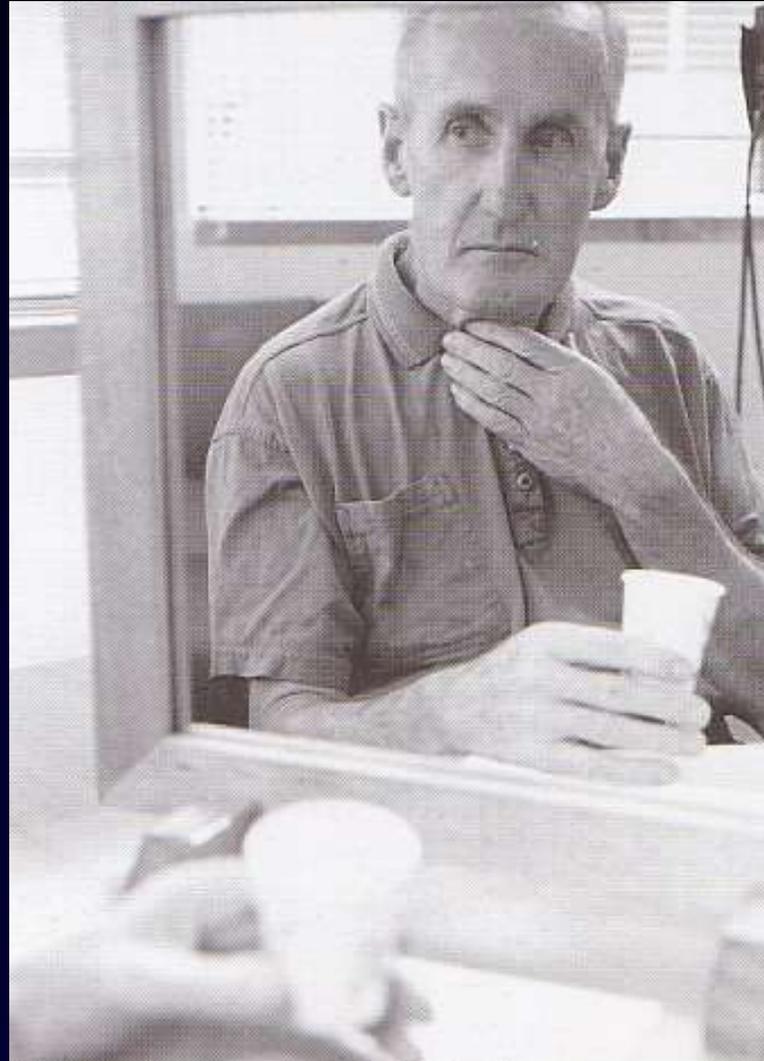
**Masqueur de
voix**



Stades avancés (déambulation seule = 0) : Compensations

**Manipulations
sensorielles**

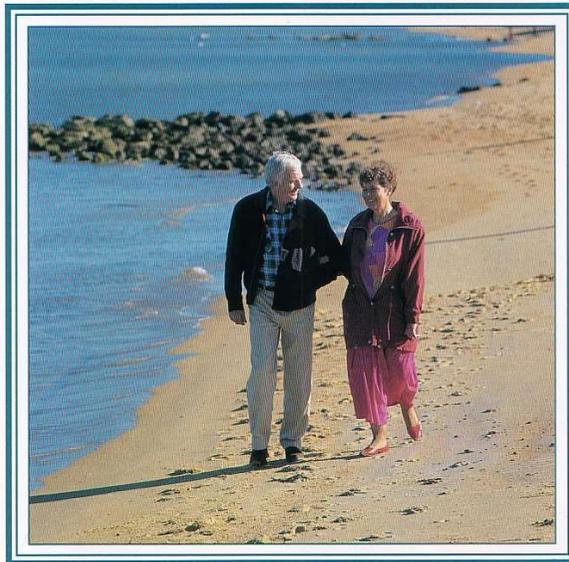
**Miroir pour
avaler**



Stades avancés (déambulation seul = 0) = Compensations

1. Discipline +++ (→ tierce personne)
2. Séparation de tâches en sous-tâches
3. Stratégie pour le demi-tour (grand arc de cercle)
4. Éviter deux tâches simultanées
5. Modification de l'environnement du domicile : hauteur sièges, draps 2/3 satin - 1/3 coton, tapis, objets ou meubles inutiles
6. Manipulations sensorielles
7. Stratégies pour les épisodes d'enrayage cinétique:
« *STOP - et un pas seulement!* »
8. Diminuer la Lévodopa..
9. Aides techniques pour la déambulation..

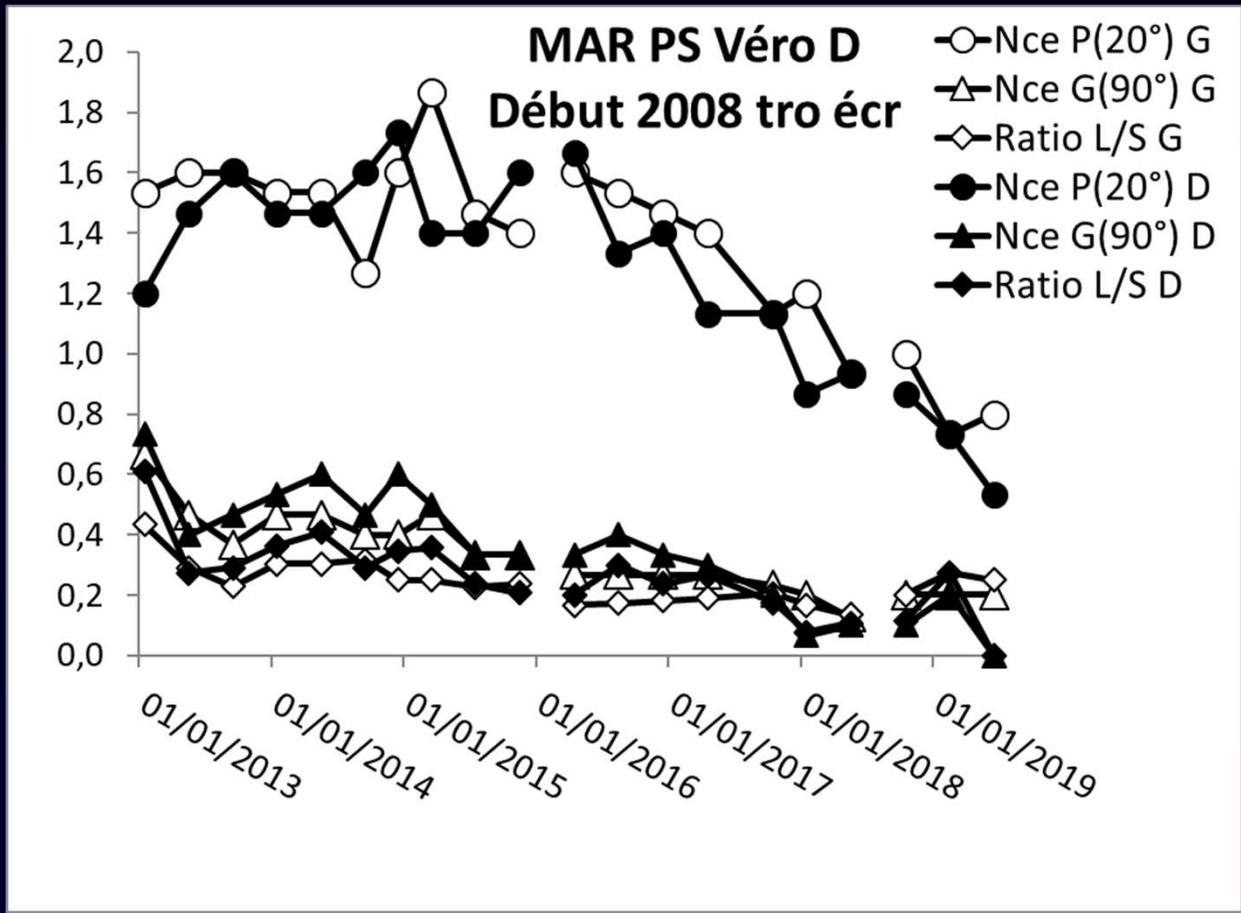
MOVING AHEAD WITH PARKINSON'S



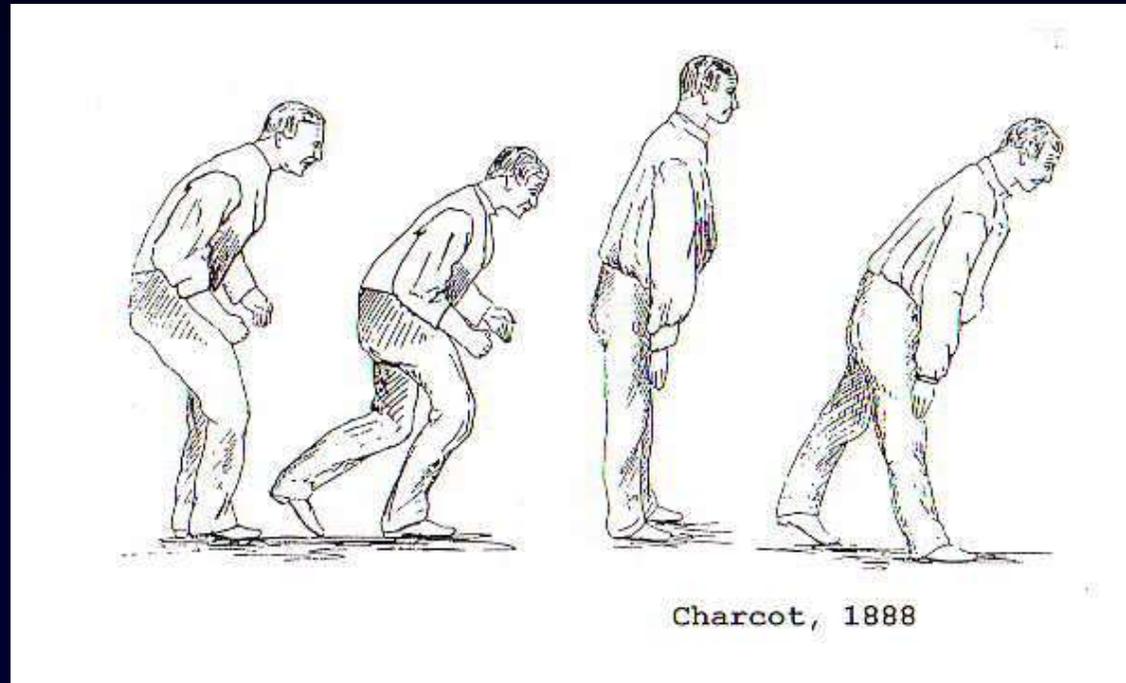
Meg Morris
Robert Iansek
Beth Kirkwood

Merci

jean-michel.gracies@hmn.aphp.fr

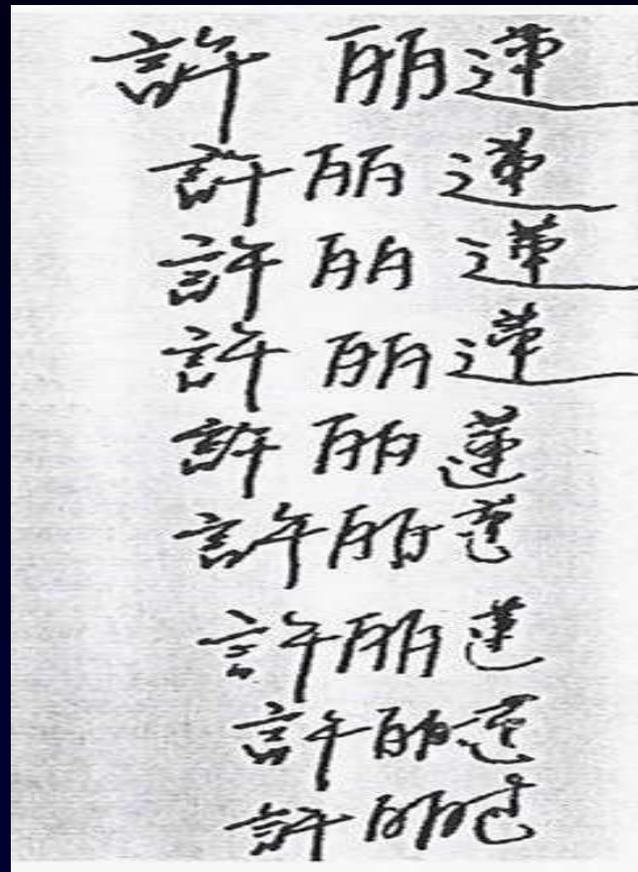


Neurorééducation des syndromes parkinsoniens



Jean-Michel Gracies
CHU Henri Mondor

Neurorééducation des syndromes parkinsoniens

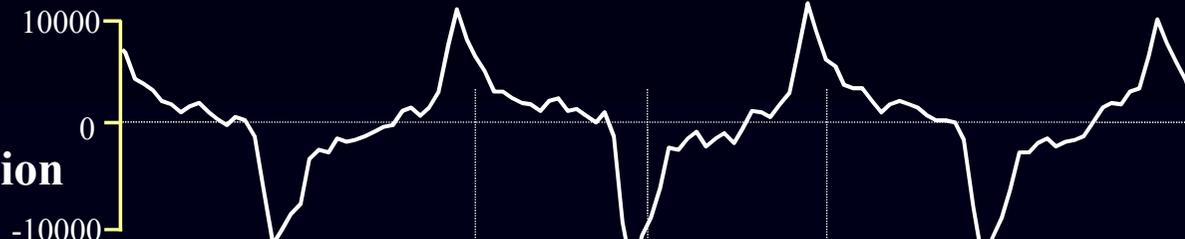


(Ho, JNNP 1995)

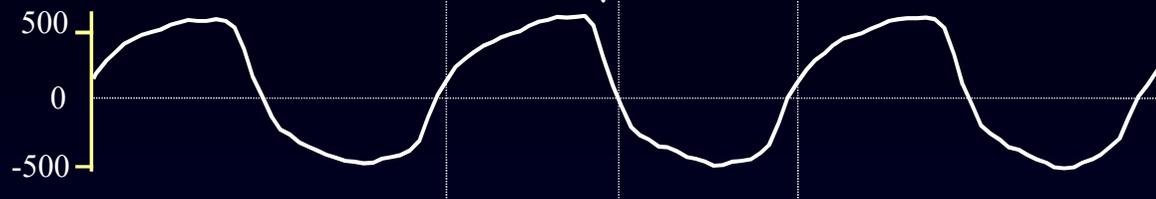
Jean-Michel Gracies
Université Paris-Est, Créteil

Normal

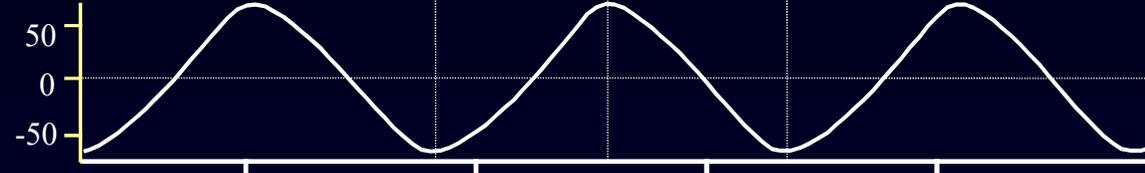
Acceleration
(deg/s²)



Vitesse
(deg/s)

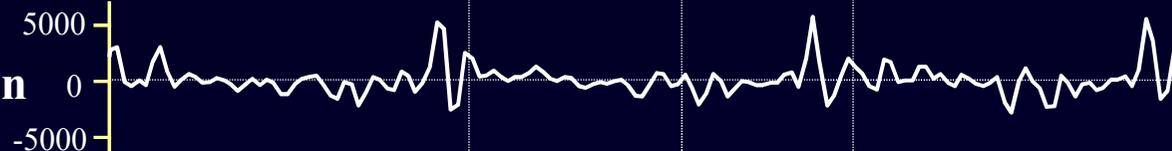


Distance
(deg)

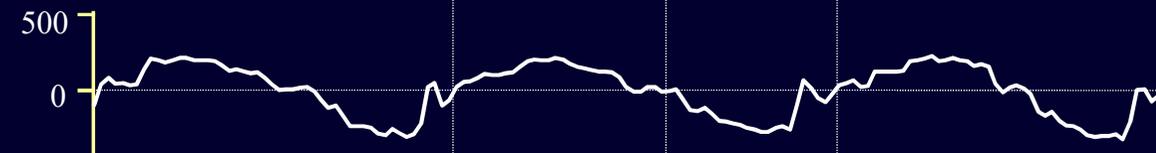


Parkinson

Acceleration
(deg/s²)



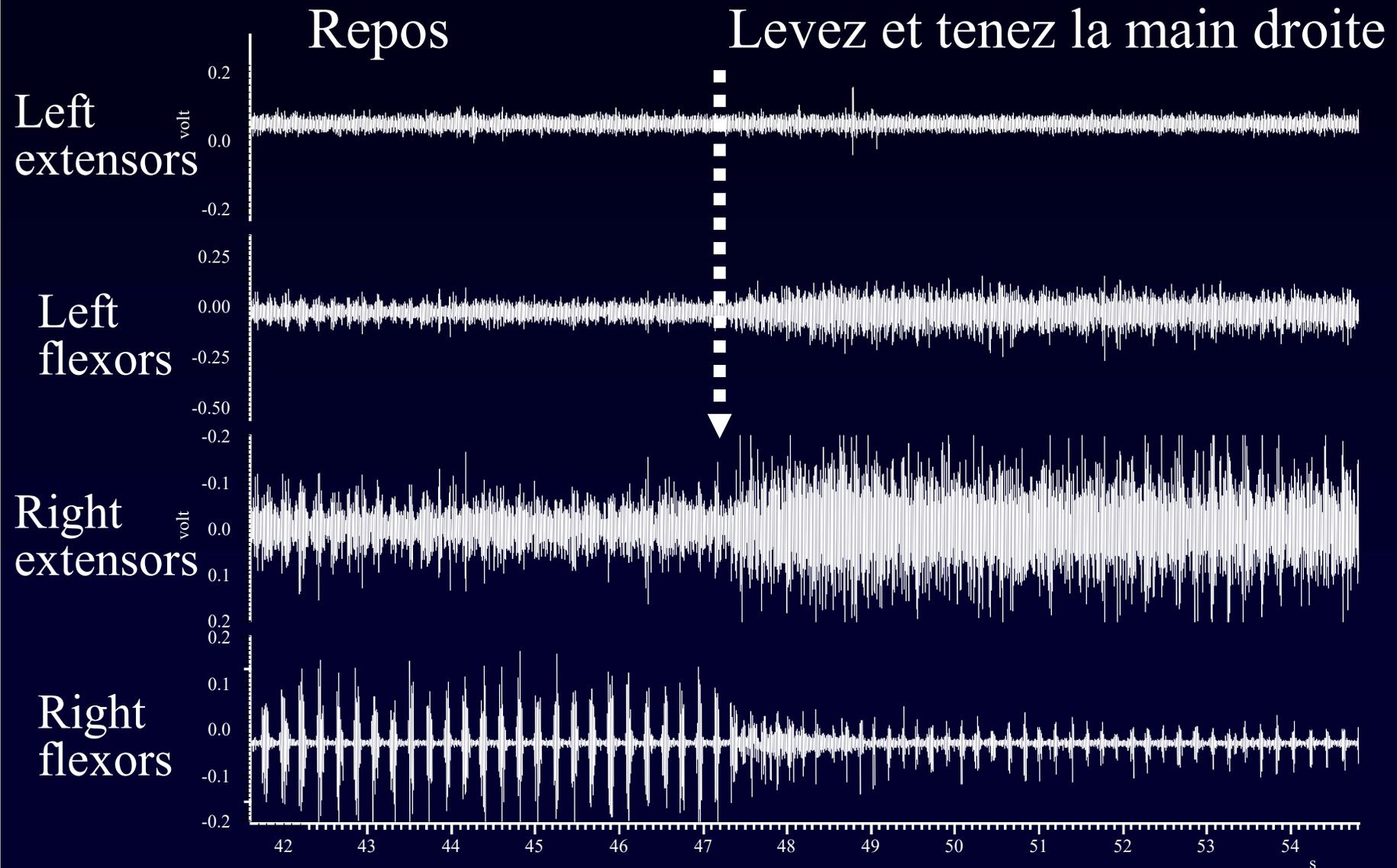
Vitesse
(deg/s)



Distance
(deg)



Tremblement réémergent



Parkinson

(R)Evolutionnements thérapeutiques

- **1967 : Lévodopa**
- **1987 : Stimulation Intracérébrale Profonde**
- **20... : Traitements Physiques ?**

AN
E S S A Y
ON THE
SHAKING PALSY.

BY
JAMES PARKINSON,
MEMBER OF THE ROYAL COLLEGE OF SURGEONS.

LONDON:
PRINTED BY WHITTINGHAM AND ROWLAND,
Gaswell Street,
FOR SHERWOOD, NEELY, AND JONES,
PATERNOSTER ROW.

1817.

Histoire Naturelle de la maladie (suite)

> 3 ans après le début = apparition des difficultés fonctionnelles

- Risque de chutes (en avant) : la marche requiert de l'attention ; sur la pointe des pieds ; pas plus rapides et plus courts
- Perte de la dextérité des doigts (écriture, boutons..)
- Intensification du tremblement (*appelée plus tard « réemergence »*)
- Posture se voûte progressivement
- Troubles du sommeil, fréquents réveils nocturnes
- Troubles Sphinctériens : pollakiurie, constipation

Signe de la deuxième manche



**AVANT
lévodopa**

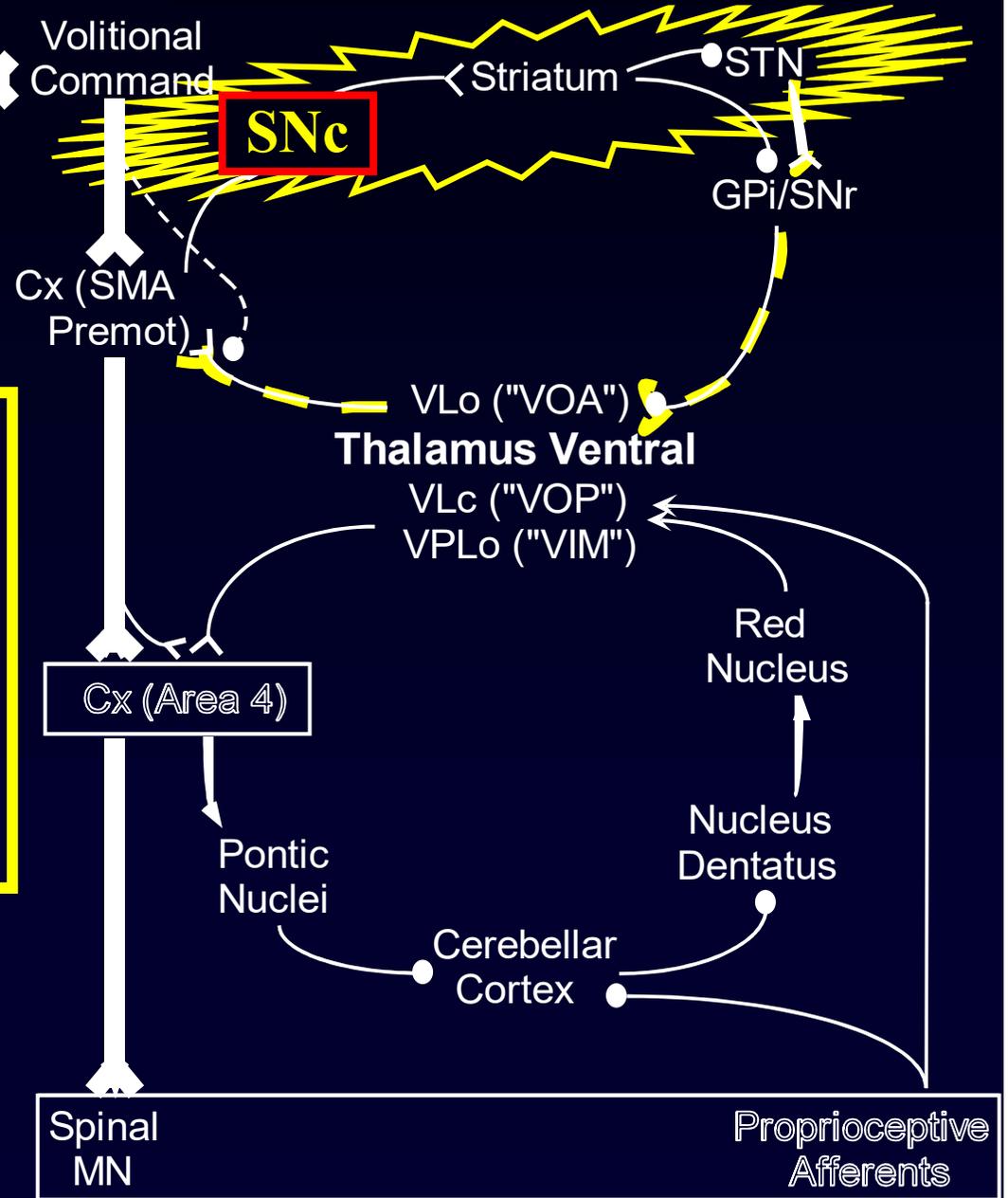


**APRES
lévodopa**

Mouvement automatisé

Mouvement
inhabituel
(guidage externe)

**Perte de
l'autoactivation
corticale
motrice**



*Brown et Marsden 1988
Freeman et al 1993;
Georgiou et al 1993;
Kritikos et al 1995*

Travail physique

Traitements physiques : 30% des patients en ambulatoire = sous-utilisation par rapport aux traitements chimiques dopaminergiques, et chirurgicaux *(Deane et al., 2002)*

Résurgence récente de l'intérêt pour travail physique :

- traitement symptomatique
- traitement potentiellement neuroprotecteur

(Tillerson et al, 2001, 2002, 2003 ; Cohen et al., 2003 ; Faherty et al., 2005 ; Poulton et Muir, 2005 ; Caudle et al, 2007 ; Anstrom et al, 2007 ; Yoon et al, 2007; Pothakos et al, 2009)

Travail physique

→ Sortir du cercle vicieux



MPTP mice: Tillerson et al, 2001; Caudle et al, 2007

Travail physique : effets dépendant de la durée et de l'intensité

Effet neuroprotecteur que si:

- > 3 mois d'exercice (course) avant exposition MPTP chez la souris
- Exercice d'intensité suffisante (durée quotidienne de course)

*(Al Jarrah et al, 2007; Ahmad et al, 2009+;
Gerecke et al, 2010++; Patki and Lau, 2011; Lau et al, 2011)*

Travail physique

- Guidé par le stade d'évolution de la maladie
 - = déambulation autonome - lever d'un siège - et cognition intacte ou non

Stades peu avancés - Techniques prouvées (effets immédiats ou à court terme)

- 1. Entraînement en résistance – renforcement musculaire aux MI**
- 2. Exercice physique aérobie à haute intensité**
- 3. Stratégies attentionnelles**
 - 1. Signalisations cognitives - Instructions verbales**
 - 2. Signalisations acoustiques rythmiques**
 - 3. Signalisations visuelles rythmiques**
 - 4. Signalisations extéroceptives ou proprioceptives**
- 4. Mobilisations axiales actives**
- 5. Répétition en grand nombre de séries de mouvements**

Travail physique

Stades peu avancés

1. Entraînement en résistance - renforcement musculaire aux MI

- MP : 2x plus de chutes que sujets âgés en général

(Canning et al, 2009 ; Koller et al, 1989)

- Lévodopa : ralentit réactions de réajustement et altère l'équilibre précaire du parkinsonien.

(Rocchi et al, 2002 ; Armand et al, 2009)

- Altération de l'équilibre + lenteur marche dans Parkinson indépendamment corrélées faiblesse motrice MI.

(Toole et al, 1996 ; Schilling et al, 2009; Allen et al, 2010)

Travail physique

Stades peu avancés

1. Entraînement en résistance - renforcement musculaire aux MI

Travail à haute intensité sur quadriceps, ischio-jambiers et fléchisseurs plantaires :

- Diminue raideur musculaire chez sujet âgé
(Ochala et al, 2007)
- Diminue bradykinésie, rigidité et augmente vitesse de marche dans MP ++
- Améliore équilibre et qualité de vie dans MP
(Hirsch et al., 2003 ; Dibble et al, 2006, 2009 ; Morris et al, 2009)

Renforcement des extenseurs paravertébraux



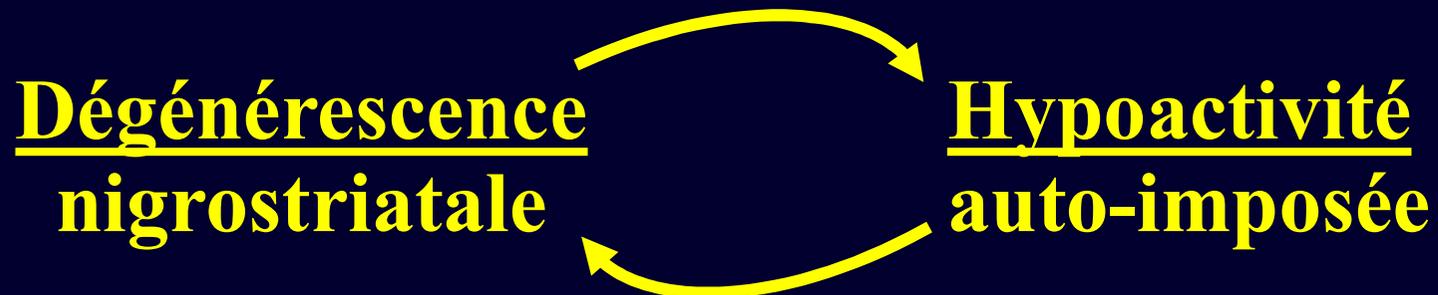
Travail physique

Stades peu avancés

2. Exercice physique aérobie à haute intensité

- Effets métaboliques (*Ouchi et al., 2001, Reuter et al., 2000*)
- Effet de neuroprotection nigrostriatale ++
(*Tillerson et al, 2001, 2002, 2003 ; Cohen et al., 2003 ; Faherty et al., 2005 ; Poulton et Muir, 2005 ; Caudle et al, 2007 ; Anstrom et al, 2007 ; Yoon et al, 2007 ; Pothakos et al, 2009*)
- Dommage car les patients parkinsoniens = 33% moins actifs que sujets contrôles (*van Nimwegen et al, 2011*)

→ **Sortir du cercle vicieux**



Travail physique

Stades peu avancés

2. Exercice physique aérobie à haute intensité

Effets fonctionnels moteurs à court terme

- 1 séance haute intensité tapis roulant améliore vit marche, longueur pas, amplitudes actives hanche, cheville et distribution du poids au lever de chaise, immédiatement après séance, > séance basse I; (*Fisher et al, 2008*)
- Observations anecdotiques d'amélioration de la déambulation – notamment disparition des épisodes d'enrayage cinétique - immédiatement après 1 séance de bicyclette (*Snijders et al, 2011*)
- 8 sem entraînement aérobie bicyclette ergométrique 130% vit pédalage préférée améliore signes moteurs (UPDRS) et dextérité bimanuelle ; même entraînement vit pédalage préférée = 0 effet. (*Ridgel et al, 2009*)

Travail physique

Stades peu avancés

3. Exercice physique aérobie à haute intensité améliore la plasticité du SNC ?

Au-delà du contexte de la maladie de Parkinson, des épisodes répétés d'hypoxie aigue modérée - ce que peut générer un programme d'exercices aérobie à haute intensité –améliorent fonctionnement et favorisent plasticité de multiples systèmes neuronaux moteurs *(Lovett-Barr et al, 2012)*

Travail physique

Stades peu avancés

3. Stratégies attentionnelles

→ Signalisations - Instructions verbales

Extrême sensibilité de performance motrice à l'attention portée = caractéristique propre aux troubles de la préparation du mouvement (hypométrie parkinsonienne)

Pas à ce degré dans d'autres pathologies centrales du mouvement, de la conception (apraxies) ou de l'exécution (parésie spastique).

(Muller et al, 1997; Gracies, 2010)

Travail physique

Stades peu avancés

3. Stratégies attentionnelles

Signalisations - Instructions verbales

- Auditives
- Visuelles
- « Cognitives » (instructions verbales)

(Martin and Hurwitz, 1962; Muller et al, 1997; Morris et Iansek, 1996; Behrman et al, 1998; Rubinstein et al, 2002; Georgiou et al, 1993, Kritikos et al, 1995; Ma et al, 2004; Thaut et al, 1996, McIntosh et al, 1997, ; Howe et al, 2003, Suteerawattananon et al, 2004; Canning, 2005; Rochester et al, 2005)

Travail physique

Stades peu avancés

3. Stratégies attentionnelles

Instructions verbales – effets immédiats

5 situations en alternance randomisée : (1) marche naturelle, (2) effort de balancer les bras, (3) comptage à haute voix, (4) grands pas et (5) marche rapide → Amélioration vis à vis de l'instruction spécifique, mais aussi des autres, notamment lors de la marche à grands pas, qui augmente significativement balancement des bras et vitesse de marche
(Behrman et al, 1998)

Concentration sur la réalisation de grands pas augmente immédiatement longueur de pas + vitesse de marche ; seule signalisation acoustique à rythme proche de cadence naturelle = pas efficace.
(Baker et al, 2007)

Travail physique

Stades peu avancés

3. Stratégies attentionnelles

Instructions verbales – effets à court terme

Apprentissage par instruction verbale de marche à grand pas améliore longueur de pas et vitesse de marche plus qu'entraînement sur même longueur de marche quotidienne mais sans instruction particulière ; amélioration persiste 1 ms après fin d'entraînement.

(Lehman et al, 2005)

Renforcement des extenseurs

Concentration sur la taille du pas



Concentration sur la taille du pas



**Marche
« normale »**



**Marche
« rapide »**



**Marche
« à grands pas »**

Faites des grands pas!



Travail physique

Stades peu avancés

3. Signalisation acoustique rythmique

Effets immédiats au MS en laboratoire

- Signalisation unique pour démarrer séquence mouvements MS améliore efficacité et fiabilité, par rapport à même séquence effectuée au bon vouloir du patient, ie quand se sent « prêt » = signalisation interne (*Ma et al, 2004; Ringenbach et al, 2011*)
- Améliore maintien d'un rythme imposé de tapes des doigts.
(*Freeman et al, 1993*)
- Accélère initialisation, exécution et améliore passage d'une sous-séquence à une autre en mvts d'utilisation de boutons
(*Georgiou et al, 1993; Kritikos et al, 1995*)

Stades peu avancés

3. Signalisation acoustique rythmique Effets immédiats sur la marche

- Métronome : améliore longueur pas + vit de marche > marche « libre », sans signalisation. (*Enzensberger et al., 1997*)
- Effets persistent après lévodopa et > si rythme $\approx 110\%$ cadence spontanée + diminution variabilité de longueur de pas (associée au risque chutes) (*McIntosh et al 1997; Howe et al 2003 ; Suteerawattananon et al, 2004 ; Hausdorff et al, 2007*)
- Rythme 100% cadence spontanée = effets variables sur vitesse de marche ; 0 effet sur enrayages cinétiques après lévodopa (*Cubo et al, 2004 ; Baker et al, 2007 ; Hausdorff et al, 2007*)
- Echec si but d'initiation vitesse max marche ou mouvement MS (signaux internes forts, concurrence? (*Dibble et al 2004; Platz et al, 1998*))

Travail physique

Stades peu avancés

3. Signalisation acoustique rythmique

Effets à court terme sur la marche

- Amélioration longueur des pas et vitesse de marche par programme d'entraînement en stimulation acoustique rythmique à domicile sur 3 semaines, par rapport à entraînement sans stimulation externe.

(Thaut et al., 1996)

- Etude randomisée en cours sur l'effet d'un baladeur porté pendant 2 semaines

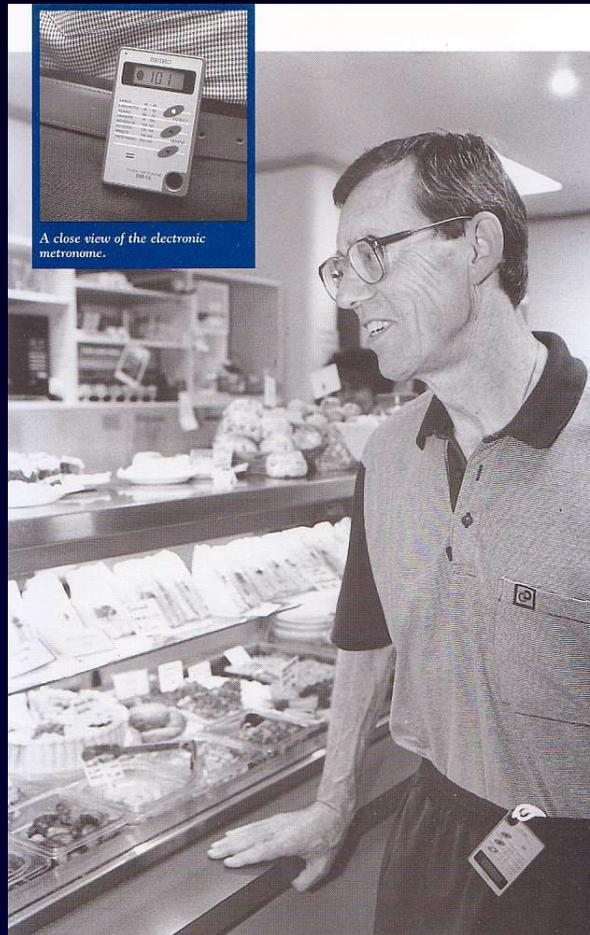
(Ledger et al, 2008)

Travail physique

Stades peu avancés

3. Signalisation sensorielle rythmique

« Signaux »
acoustiques



*Morris et al, 1995;
Enzensberger et al., 1997*

Travail physique

Stades peu avancés

3. Signalisation visuelle rythmique

Effets immédiats ou à très court terme

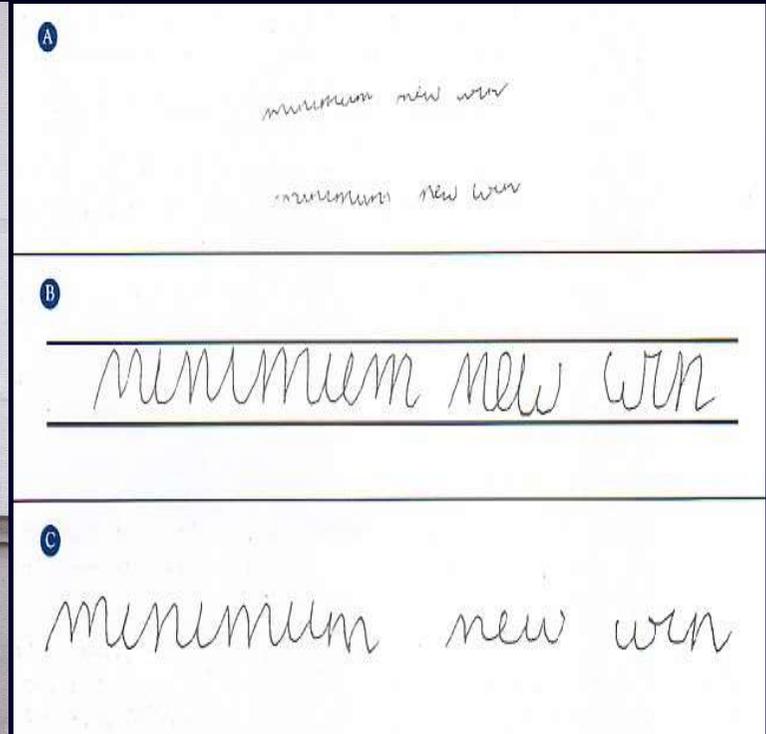
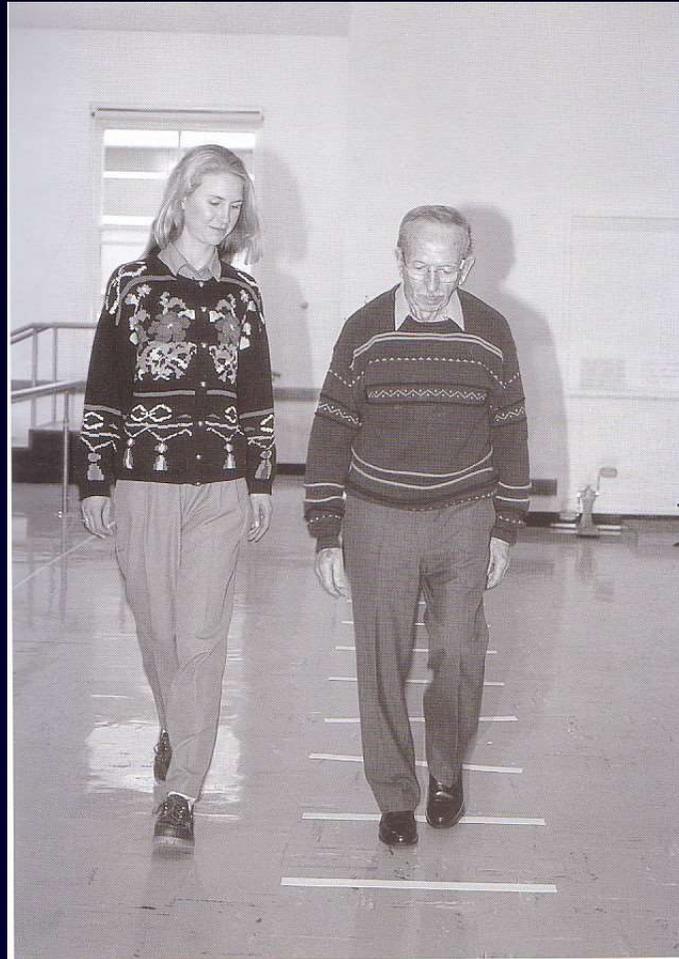
- *Marqueurs au sol* améliorent longueur de pas, cad et vit marche jusqu'à 2 h après fin d'entraînement de 20 min, mais pas > à stratégie attentionnelle de concentration sur l'image mentale d'une longueur de pas souhaitée. *(Morris et al., 1996)*
- Efficaces si transverses/direction marche, intervalle 110% long. pas, et couleur contrastant avec sol (vs marqueurs multicolores ou directions variables). *(Morris et al., 1996)*
- Lampes montées sur corps, faisceau lumineux éclairant sol sur intervalles réguliers améliorent longueur de pas et vit de marche mais demande cognitive >. *(Lewis et al., 2000 ; Cubo et al, 2003)*

Travail physique

Stades peu avancés

3. Signalisation sensorielle rythmique

Signaux
visuels



Morris et al, 1995

Travail physique

Stades peu avancés

3. Signalisation extéroceptive ou proprioceptive - Effets immédiats

- Marche tapis roulant avec cylindre miniature attaché au poignet et vibrant à 90% cadence spontanée de marche
→ cadence diminuée et longueur de pas augmentée / condition sans vibration rythmique, quelle que soit vit imposée par tapis roulant *(van Wegen et al, 2006)*
- Stim extéroceptive apportée/tapis roulant lui-même peut diminuer variabilité longueur de pas et cadence / marche terrain solide. *(Frenkel-Toledo et al, 2005)*

Travail physique

Stades peu avancés

3. Signalisation extéroceptive ou proprioceptive - Effets à court terme

- 6 sem W postural, étirements passifs et actifs + exercices marche avec vs sans signalisation acoustique, visuelle et proprioceptive : à 6 sem de la fin du programme effets positifs UPDRS persistant seulement avec signalisation.

(Marchese et al, 2000)

- 3 sem W en signalisation sensorielle sur 6 sem de rééducation total : ptes améliorations sur scores posture et marche, enrayage, vit de marche, longueur de pas et tests d'équilibre après signalisation.

(Nieuwboer et al, 2007)

Travail physique

Stades peu avancés

4. Mobilisations axiales actives - Effets à court terme

- MP : mvts compensateurs du tronc (cible éloignée) et rotation axiale active diminuée / sujets contrôle même âge
(Schenkman et al., 2001; Bertram et al., 2005)

- \exists association entre capacité rotation axiale active et envergure d'atteinte d'une cible sans pas en avant, indépendamment stade de la maladie *(Schenkman et al., 2000)*

- En étude contrôlée, un programme de mobilisations actives axiales et des membres pour améliorer flexibilité du tronc augmente envergure d'atteinte cible dans MP
(Schenkman et al., 1998)

Travail physique

Stades peu avancés

5. Répétition en grand nombre d'une série de mouvements - Effets à court terme

- Capacité d'apprentissage préservée : Entraînement répété de tâches graphiques ou dirigées vers une cible avec le MSup (120 répétitions sur 2 jours) améliore performance sujet parkinsonien, autant que sujet sain.
(Behrman et al, 2000; Soliveri et al, 1992; Platz et al, 1998; Swinnen et al, 2000)

Travail physique

Stades peu avancés

4. Étirements

5. Tapis de marche? ... (*Miyai et al., 2002, 2000; Pohl et al., 2003; Zijlstra et al., 1998; Murray et al., 1985*)

Tapis = consommateur d'attention++ (*Régnault et al, 2006*)

6. Éveil émotionnel, thérapies de groupe, stratégies motivationnelles (*Bernatzky et al, 2004 ; Pacchetti et al, 2000*)

Pas d'effets long terme

=> entraînement au long cours

(*Reuter et al, 1999 ; Deane et al, 2001 ; Pellecchia et al, 2004*)

Stades peu avancés → Concept de Renforcement Moteur Asymétrique

- 1. Entraînement en résistance – renforcement musculaire aux MI**
- 2. Exercice physique aérobic à haute intensité**
- 3. Stratégies attentionnelles**
 - 1. Signalisations cognitives - Instructions verbales**
 - 2. Signalisations acoustiques rythmiques**
 - 3. Signalisations visuelles rythmiques**
 - 4. Signalisations extéroceptives ou proprioceptives**
- 4. Mobilisations axiales actives**
- 5. Répétition en grand nombre de séries de mouvements**

Stades peu avancés → Concept de Renforcement Moteur Asymétrique

→ Basé sur l'effort de correction du déséquilibre d'activité entre agonistes et antagonistes → PHRC 2009

(Gracies et al 2005, 2007)

Parkinson : déséquilibre agoniste - antagoniste

Écriture : accélérations plus grandes dans les mouvements de flexion - déviation cubitale du poignet que dans les mouvements d'extension - déviation radiale

(Teulings et al, 1997)

Mouvements alternatifs rapides en pronosupination et en flexion/extension du coude

(Gracies et al, 2001)

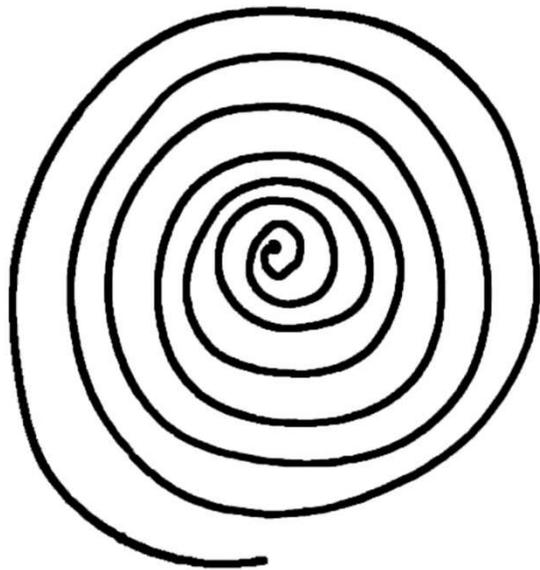
Force motrice : déficit relatif des extenseurs / fléchisseurs

(Robichaud et al, 2004)

Posture... : hypoactivité des extenseurs

Spiralographie : l'asymétrie agoniste-antagoniste contribue à former des spirales de forme particulière « en coque de moule » lorsque la maladie est évoluée

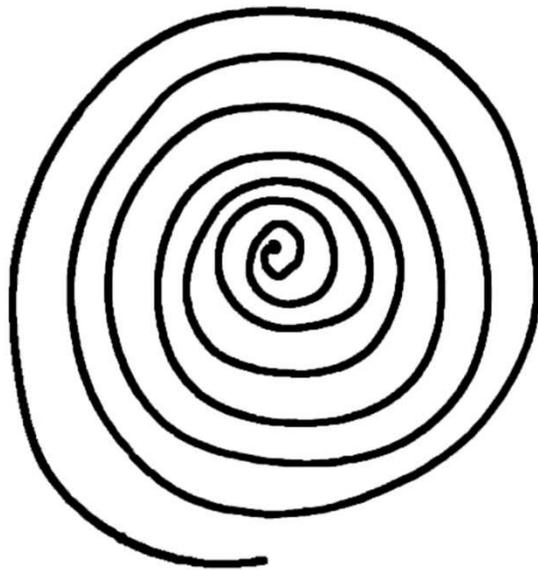
(Chen et Gracies, 2005)



Healthy

Chen et Gracies, 2005

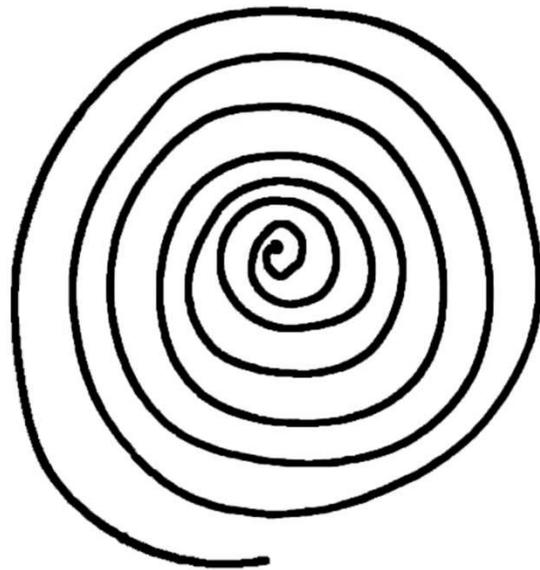
Gracies, 2010



Healthy



Mild PD



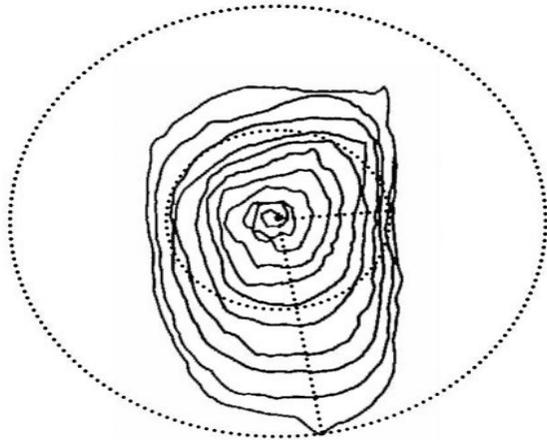
Healthy



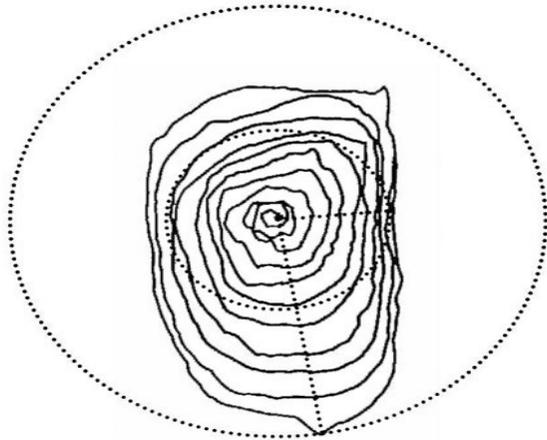
Mild PD



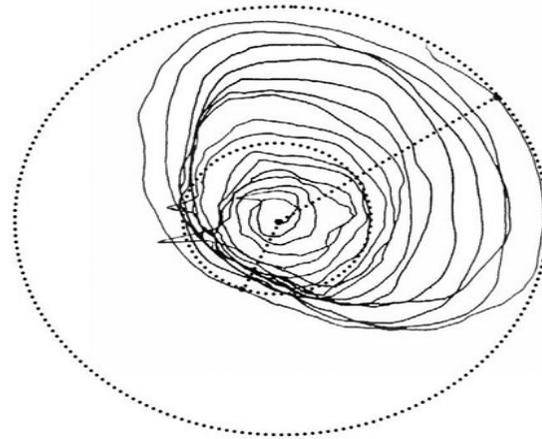
Advanced PD



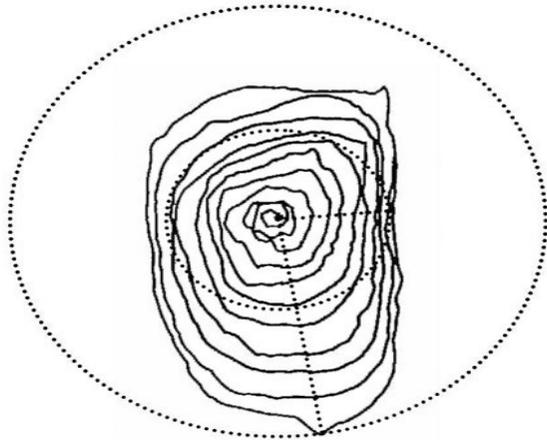
12/1/99 (27 years)
HRR: 4.7 mm/loop
LRR: 2.0 mm/loop
CS: 0.45
SSI: 0.90 mm/loop



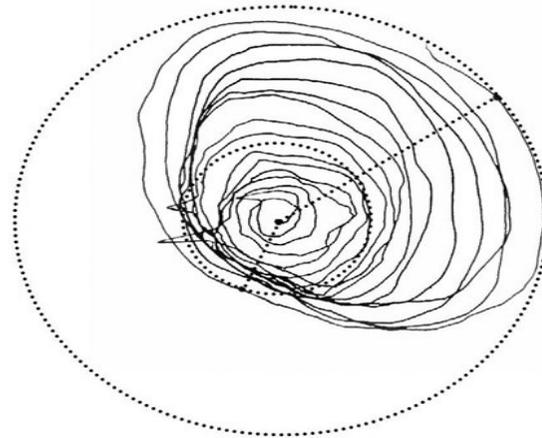
12/1/99 (27 years)
HRRI: 4.7 mm/loop
LRRI: 2.0 mm/loop
CS: 0.45
SSI: 0.90 mm/loop



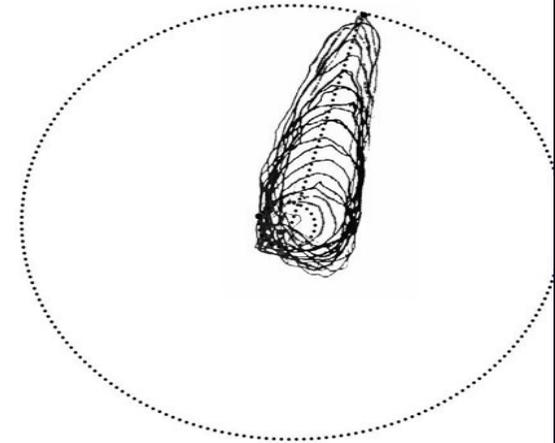
10/15/01 (29 years)
HRRI: 3.2 mm/loop
LRRI: 1.1 mm/loop
CS: 0.34
SSI: 0.37 mm/loop



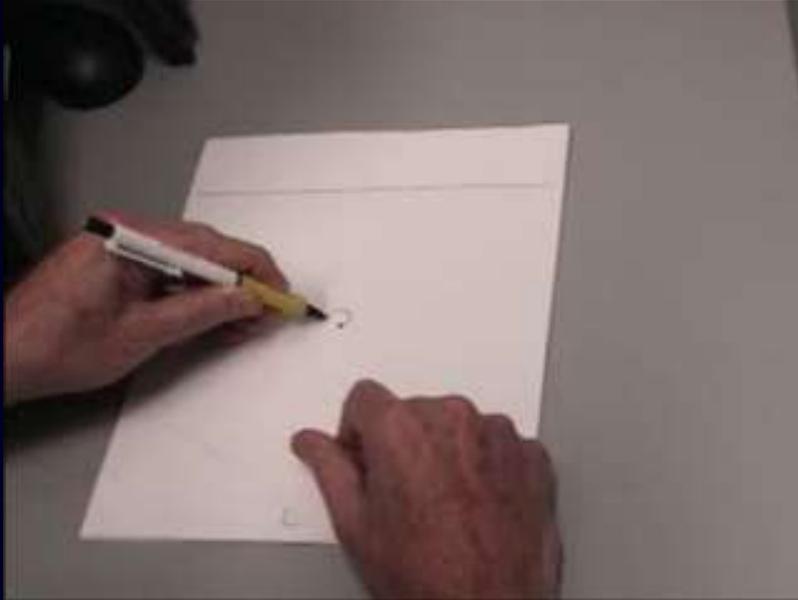
12/1/99 (27 years)
HRR I: 4.7 mm/loop
LRR I: 2.0 mm/loop
CS: 0.45
SSI: 0.90 mm/loop



10/15/01 (29 years)
HRR I: 3.2 mm/loop
LRR I: 1.1 mm/loop
CS: 0.34
SSI: 0.37 mm/loop



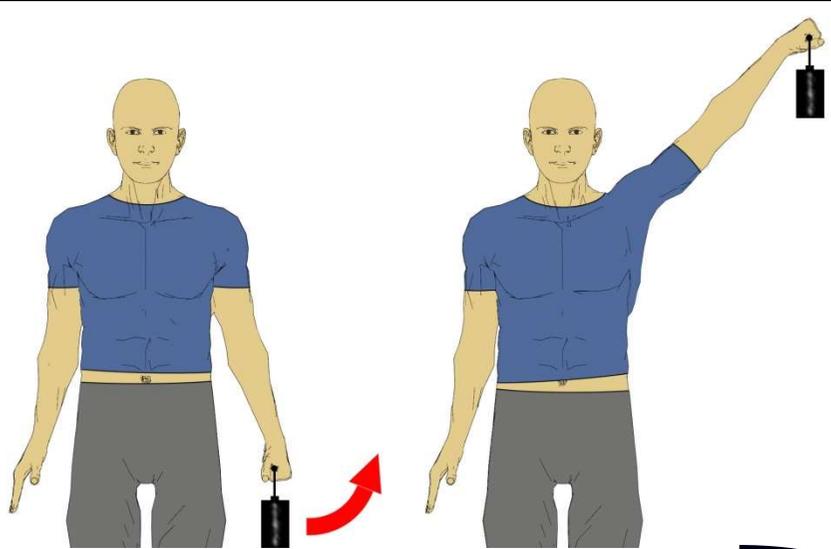
6/26/02 (30 years)
HRR I: 2.3 mm/loop
LRR I: 0.2 mm/loop
CS: 0.09
SSI: 0.18 mm/loop



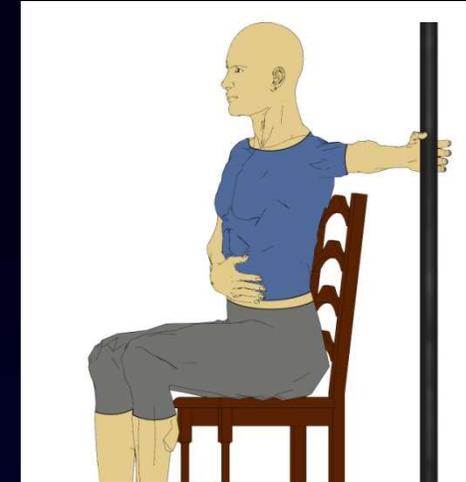


Stades peu avancés

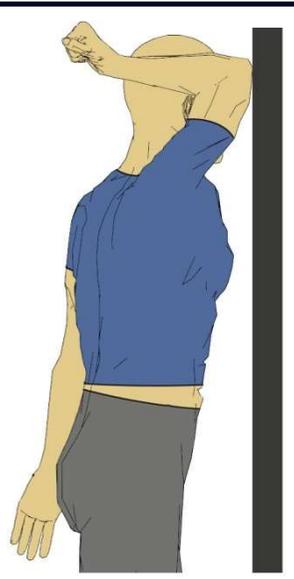
Entraînement moteur asymétrique (1)



1- Lever d'un poids léger sur le côté
(fatigue en 15-20 répétitions)

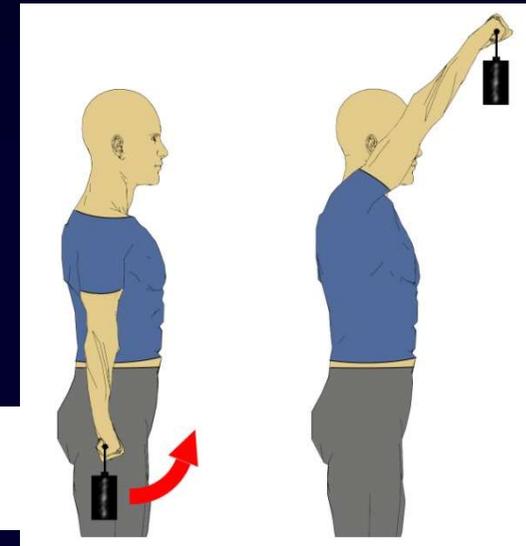


5- Étirement épaule
(GP)
2 mn de chaque côté



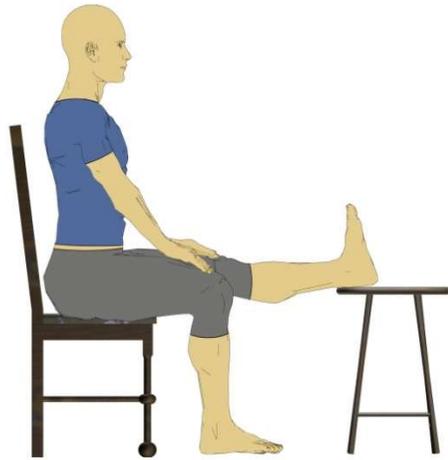
6- Étirement LCT - GD
2 mn de chaque côté

Lever d'un poids léger vers l'avant
(fatigue en 15-20 répétitions)

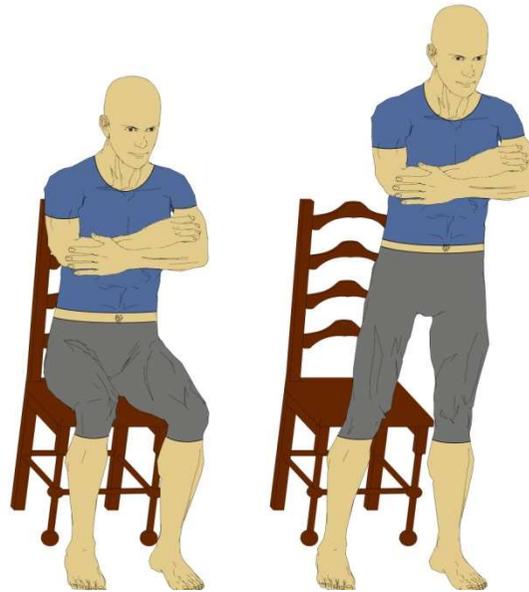


→ *Sensation nette de fatigue physique (Rooney et al, 1994)*

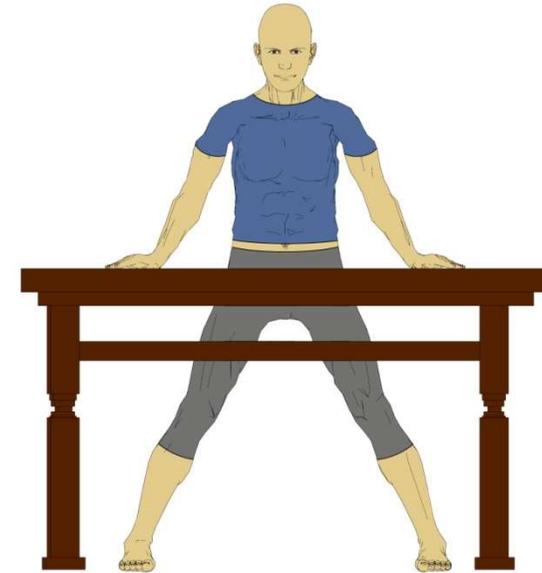
Stades peu avancés



15- Étirement ischio-jambiers
Rester penché en avant
2 mn de chaque côté



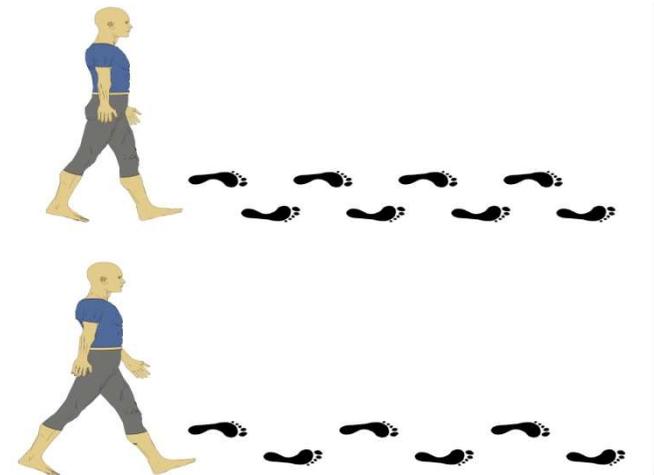
13- Assis-levers sans utiliser
les mains
jusqu'à sensation de fatigue



16- Étirement adducteurs
2 mn par jour

Entraînement moteur asymétrique (2)

14- Marcher la même distance tous les jours
avec le moins de pas possible

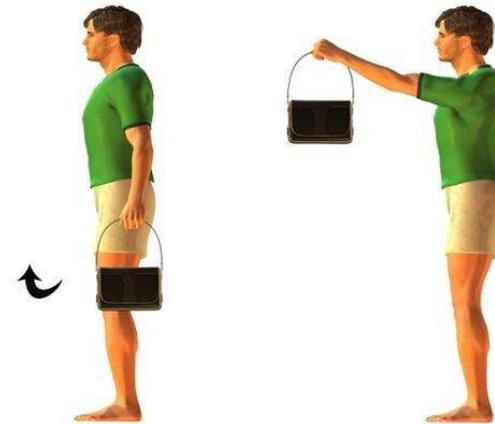


STRETCHES & EXERCISES UPPER BODY



Stretch shoulder with hand behind wall (e.g. in a doorway)
5 mins. Each side.

Stretch shoulder with elbow leaning against wall as high as possible.
5 mins. Each side

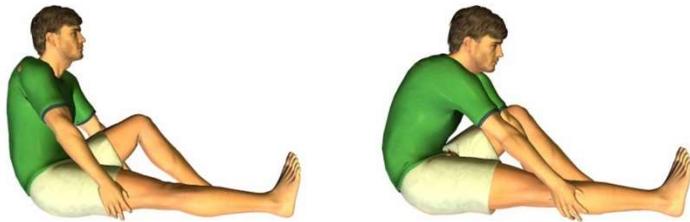


Lift the weight (bag) forward up & down
Repeat with each arm until fatigued



Lift the weight (bag) to the side, up & down
Repeat with each arm until fatigued

STRETCHES & EXERCISES LOWER BODY



Stretch by bending forward
5 mins. on each side



Walk the same distance in as few steps as possible.



Stand from sitting position without using hands.
Repeat as many times as possible until fatigued.



Stand with support and stretch legs for 5 mins.

Entraînement moteur asymétrique focalisé sur le renforcement des extenseurs

Le premier principe est d'alterner deux types d'exercices au cours d'une séance. (Figs 1 et 2). Les exercices actifs consistent en des séries relativement intenses de mouvements alternatifs rapides contre résistance légère (levées de poids) aux mouvements d'extension/abduction/rotation externe/supination, destinés à renforcer les muscles qui "ouvrent" le corps (extenseurs, abducteurs, rotateurs externes, supinateurs, et antépulseurs de l'épaule).

Partie supérieure du corps

Les exercices contre résistance légère se concentrent d'abord sur des abductions actives de l'épaule et des antépulsions actives de l'épaule, car ces efforts sont associés à un recrutement des muscles paravertébraux extenseurs (Moseley et al, 2002), ce qui devrait contribuer à renforcer ces derniers (Fig 1). Les séries de mouvements actifs doivent être suffisamment intenses pour provoquer à la fin une sensation nette de fatigue physique (Rooney et al, 1994). Les poids choisis doivent éviter des efforts unitaires maximaux ou sous-maximaux (Khouw and Herbert, 1998) pour limiter le risque de surmenage musculaire ou tendineux. Ainsi, les poids recommandés doivent être ajustés pour provoquer une sensation de fatigue au bout de 10 à 20 répétitions (et non moins de 10).

Les postures d'étirement passif impliquent des positions des membres et du tronc destinés à allonger les muscles qui « ferment » le corps (fléchisseurs, adducteurs, rotateurs, internes, pronateurs). Les postures se concentrent donc sur l'étirement des adducteurs: horizontaux et verticaux de l'épaule, des rotateurs internes de l'épaule, des fléchisseurs et des pronateurs du coude, des fléchisseurs des doigts et du poignet. A la suite d'une série d'exercices actifs, le maintien passif d'une posture pendant environ 5 minutes permet aussi un repos cardiorespiratoire.

Partie inférieure du corps

Les exercices actifs doivent se concentrer sur le lever d'une chaise (renforçant les extenseurs du tronc et des membres inférieurs) et sur la pratique de la marche sur une distance spécifique en essayant de parcourir la distance avec le moins de pas possibles (Fig 2). Les postures d'étirement passif doivent se concentrer sur les ischio-jambiers et les adducteurs de hanche, qui tendent à adopter une position spontanée raccourcie dans la maladie de Parkinson à cause de l'hypoactivité de leurs antagonistes.

- Assis-levers: le patient doit répéter une série d'assis-levers à chaque séance, si possible avec les bras croisés sur la poitrine, le plus de fois possibles en environ une minute jusqu'à obtenir une sensation nette de fatigue dans les muscles impliqués (extenseurs spinaux, de hanches et des genoux). Si le patient est fatigué avant qu'une minute se soit écoulée la série est considérée comme terminée et doit être arrêtée. Ces séries doivent entraîner un renforcement des extenseurs spinaux, de hanches et des genoux, ce qui devrait améliorer la capacité de lever d'un siège et l'équilibre à la marche.

- Marche: les patients ne doivent pas se concentrer sur la vitesse mais sur la longueur de chaque pas. Le patient doit sélectionner une distance spécifique qu'il parcourra à chaque séance, et compter les pas nécessaires pour parcourir la distance. A chaque séance, la patient essaiera de parcourir la distance en utilisant le moins de pas possible (Fig 2). Quand l'amélioration de la longueur de pas est maximale (le nombre de pas effectués à chaque fois ne peut plus être réduit), la distance à marcher doit être doublée et la procédure recommence.

Typiquement, chaque exercice actif doit durer environ une minute de chaque côté, alors que chaque posture d'étirement passif doit être maintenue pendant environ 5 minutes de chaque côté.

N'hésitez pas à me faire signe s'il y a des choses qui ne sont pas claires, ou en cas d'observations dont vous voudriez me faire part.

Bon courage,

Moment optimal pour pratiquer la séance de rééducation

État ON pour optimiser l'exécution du travail physique ?

(Koller et al., 1989)

Aucune évidence contrôlée

Tôt le matin en état OFF avant la première prise de lévodopa : améliore disponibilité de la dopamine au striatum et retarde potentiellement heure du premier besoin de lévodopa

(Ouchi et al., 2001, Reuter et al., 2000)

ASYMOT – P071236

Comparaison de deux programmes de rééducation dans la maladie de Parkinson à un stade modéré. Essai contrôlé randomisé

Centres investigateurs/recruteurs

- MPR Mondor Unité Neurorééducation (*Gracies, Bayle*)
- Neurologie Mondor (*Fénelon, Rémy*)
- Neurochirurgie Mondor (*Palfi*)
- Fédération Neurologie Salpêtrière (*Bonnet, Corvol, Vidailhet*)
- Unité SSR Parkinson Clémenceau (*Caplain*)
- Neurologie Saint-Joseph (*Zyss, Zuber*)
 - + Saint-Antoine (*Lévy, Mesnage*) + Lariboisière (*Trocello*)

Etude ASYMOT

OBJECTIF PRINCIPAL : Comparer les bénéfices immédiats et à 3 mois d'un programme de renforcement moteur asymétrique par rapport à un programme de rééducation global standard, tous deux appliqués pendant 2 mois chez des patients atteints d'une maladie de Parkinson à un stade modéré.

Etude ASYMOT

CRITERES D'INCLUSION :

- Patient diagnostiqué maladie de Parkinson (UKPDSBB)
- Stade Hoehn & Yahr 2, 3 OFF
- Age \geq 18 ans

CRITERES DE NON INCLUSION:

- Patient incapable ou non motivé pour suivre un programme de rééducation motrice sur 2 mois avec suivi ultérieur 3 mois
- Maladie intercurrente évolutive sévère grevant pronostic fonctionnel ou vital, ou capacité à participer à rééducation
- Dysfonction cognitive rendant impossible communication efficace ou participation à programme de rééducation
- Non affiliation à sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit) ou participation en cours à autre protocole recherche.

Etude ASYMOT

Méthodologie

Étude randomisée : 2 groupes parallèles « asymétrique » et « global » : n = 25 par groupe

2 kinésithérapeutes : programme de 3 séances hebdomadaires de rééducation à domicile, sur 8 semaines

- soit *motrice asymétrique* dans le 1er bras : renforcement moteur des extenseurs, supinateurs et rotateurs externes et étirement des fléchisseurs, pronateurs et rotateurs internes)

- soit *globale* dans le 2nd bras : mobilisations passives et actives, travail en aérobie, travail de l'équilibre et de la marche, travail proprioceptif, respiratoire et de relaxation.

Durée de participation du patient : 5 mois

Etude ASYMOT

Critère d'évaluation principal

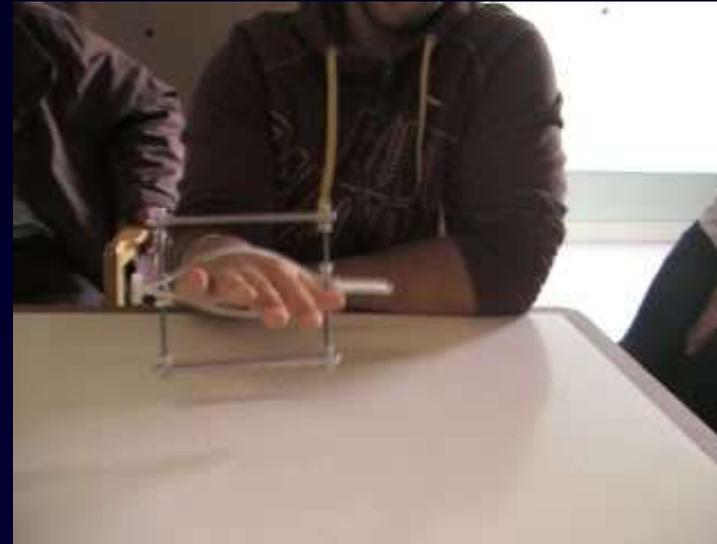
Changement de score moteur UPDRS III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) dans l'état OFF, entre le premier jour (J1) et le dernier jour du programme (J60).

Etude ASYMOT

Critères d'évaluation secondaires Cliniques

1. UPDRS III ON à J1 et J60 - UPDRS III OFF et ON à M1 (J90) et M3 (J150) après fin programme rééducation.
2. Vitesse maximale de déambulation et longueur de pas sur 20 m avec 2 demi-tours, 2 assis-debout et 2 debout-assis (\approx UP AND GO test), en OFF: J1, J60, J90, J150
3. Tests quantitatifs de mouvement alternatifs rapides de petite et de grande amplitude aux membres supérieurs (Hand Tapper) J1, J60, J90, J150

Tests quantitatifs de mouvement alternatifs rapides de petite et de grande amplitude aux membres supérieurs (Hand Tapper)



Etude ASYMOT

Critères d'évaluation secondaires Cliniques

4. Échelle fonctionnelle EVA sur enregistrements vidéo de 8 activités quotidiennes par un investigateur en aveugle J1, J60, J150 (Mount Sinai Parkinson Impairment Rating)
5. Score de lever du sol = Global Mobility Task (GMT) J1, J60, J150 ;
6. Dépression : échelle GDS (Geriatric Depression Scale) J1, J60, J150
7. Qualité de vie : échelle PDQ 39 (sous-échelle mobilité, activités de la vie quotidienne, et confort physique) J1, J60, J150.

Etude ASYMOT

Echelle GMT (test de lever du sol)

- Retournement au sol (sur le dos □ sur le ventre)

0 = Complètement autonome

1 = Difficulté et hésitation

2 = Besoin d'aide pour accomplir la tâche

3 = Besoin d'aide pour maintenir la position (avant même d'accomplir la tâche)

4 = Dépendance complète

Temps écoulé _____ sec (≤ 60 sec)

- Mise à quatre pattes (de sur le ventre à 4 pattes)

- Mise à genoux (de 4 pattes à genoux)

- Mise en position chevalier servant (de à genoux à chevalier servant - sur 1 genou)

- Lever (de chevalier servant à debout) *(Peppe et al, 2007)*

Etude ASYMOT

Mount Sinai Parkinsonism Impairment Rating (MSPIR)

1. **Mettre du dentifrice sur la brosse à dents**


Pas de mouvement Normal

Durée (sec)

2. **Saisir peigne et simuler l'action de se peigner, avec la main dominante**


Pas de mouvement Normal

3. **Tracer trois lignes sur le papier avec le marqueur et la règle**


Pas de mouvement Normal

4. **Ouvrir et fermer pot de confiture, petite bouteille et grosse bouteille**


Pas de mouvement Normal

5. **Porter à sa bouche trois cuillères d'eau depuis la tasse**


Pas de mouvement Normal

6. **Simuler le découpage de la viande avec le couteau et la fourchette**


Pas de mouvement Normal

7. **Appliquer trois pinces à linge sur le bord du bloc de papier**


Pas de mouvement Normal

8. **Se lever, enfile la blouse blanche et attacher trois boutons**


Pas de mouvement Normal

Etude ASYMOT

Critères d'évaluation secondaires

Labo AQM

1. Force motrice extenseurs cou, coudes et genoux (jauge de contrainte portable) J1, J60, J150
2. Mesure cinématique de l'inclinaison antérieure des différents segments du tronc pendant la marche et le lever d'une chaise : J1, J60 (sous-groupe)
3. Posture rachidienne spontanée et amplitudes max actives en sagittal et frontal par *Spinal Mouse* J1, J60
4. Quantification de l'équilibre en posturographie statique (30 secondes debout) et dynamique (test traction) J1, J60

Etude ASYMOT

Programme « Global » (= contrôle)

= Programme standard de rééducation du Parkinson à individualiser sur séance d'1h, fonction réponses ou fatigue du patient. Prg suggéré :

- **10 min** : Mobilisations articulaires passives puis actives aux membres supérieurs et aux membres inférieurs ;
- **15 min** : Réactions d'équilibre en position assise, puis en position debout, puis avec plateau d'équilibre.
- **10 min** : Marche et levers ; facilitations visuelles, acoustiques (objets au sol, bandes ou traits au sol, métronomes) ; marche sur place ; puis parcours tracé, puis avec obstacles.
- **10 min** : Travail en aérobie, éventuellement sur bicyclette ergométrique (ou sur tapis roulant), ou sur sol solide (10 mn de marche rapide ou course en extérieur)
- **10 min** : Techniques de relaxation (tai chi, schultze)
- **5 min** : Travail de la respiration (ventilation dirigée)

Etude ASYMOT

Renforcement Moteur Asymétrique

Alternance exercices actifs (1 min/côté) et posture d'étirements (2 mn/côté)

= séries suffisamment intenses de MAR contre résistance légère (poids) aux extensions /abductions/rotations externes/supinations pour fatigue physique (*Rooney et al, 1994*).

Partie supérieure du corps

Choix de poids évitant efforts unitaires maximaux ou sous-maximaux (*Khouw and Herbert, 1998*) pour limiter surmenage tendino-musculaire → poids recommandés ajustés pour provoquer sensation de fatigue au bout de 10 à 20 répétitions (et non < 10). Abductions actives et antépulsions actives de l'épaule : associés à recrutement des paravertébraux extenseurs (*Moseley et al, 2002*). Maintien de postures 2 mn (repos cardiorespiratoire), sur adducteurs horizontaux et verticaux, rotateurs internes épaule, fléchisseurs et pronateurs coude, fléchisseurs doigts et poignet.

Partie inférieure du corps

Lever (renforçant extenseurs du tronc et mbs inf, et abducteurs mbs inf) et marche sur distance spécifique en essayant de la parcourir avec le moins de pas possibles. Postures d'étirement passif sur ischio-jambiers et adducteurs hanche.

- Assis-levers: si possible avec bras croisés sur la poitrine, le plus de fois possibles en 1 mn ou jusqu'à fatigue dans muscles impliqués (extenseurs spinaux, hanche et genoux). Si fatigue avant la min, série considérée comme terminée et à arrêter.

- Exercices contre résistance légère en abductions actives de hanche.

- Marche: concentration sur longueur de chaque pas. Sélection de distance spécifique à parcourir à chaque séance, comptage des pas nécessaires. Essayer de battre record du plus petit nb de pas. Qd nb de pas ne peut plus être réduit, distance doublée et procédure recommence.

Etude ASYMOT

Description méthodologie

Avant l'entrée : Visite de préinclusion vérifiant critères d'inclusion et non-inclusion. Patient informé de l'étude + délai ≥ 2 sem pour décider si participation

J1 : Signature du consentement éclairé. UPDRS, déambulation 20 m, GMT, mouvements alternatifs rapides au MS, analyse posturographique (+/- enregistrement cinématique et dynamique), force extenseurs cou, coudes jauge de contrainte, questionnaires PDQ39 (sous-échelle mobilité, AVQ, confort physique) et GDS15.

→ Kiné choisi selon domicile du patient et disponibilité. Randomisation du groupe envoyée par l'URC au kinésithérapeute par fax. Médecin investigateur à l'insu du protocole de rééducation. Info clinique sur patient transmise au kiné.

J1-J60 : programme de rééducation avec 3 séances/semaine pendant 8 sem. Première des 24 séances de rééducation consacrée au bilan kiné, propre au kiné et qui ne fera pas partie des données sources utilisables dans la recherche.

J60, J90 et J150 : Evaluations selon l'organigramme

ASYMOT - Décours temporel

	Entraînement		
	J1 ←→ J60	J90	J150
UPDRS I, II, III en OFF	X	X	X
UPDRS III en ON	X	X	X
Vitesse maximale sur 20 mètres, OFF	X	X	X
Mouvements alternatifs rapides mbs sup petite et grande amplitude (Hand Tapper)	X	X	X
AQM (inclinaison du tronc, posturographie)	X	X	
Force des extenseurs (dynamométrie)	X	X	X
MSPIR	X	X	X
Qualité de vie PDQ 39 (sous-échelle)	X	X	X
Global Mobility Task	X	X	X
Échelle dépression GDS 15	X	X	X