



LES NOUVEAUX VISAGES DU PARKINSON EN 2017

Réunion de l'ANMSR

Paris le 19/05/2017

De la forme prémotrice aux profils évolutifs de la maladie de Parkinson: nouveaux concepts et mécanismes

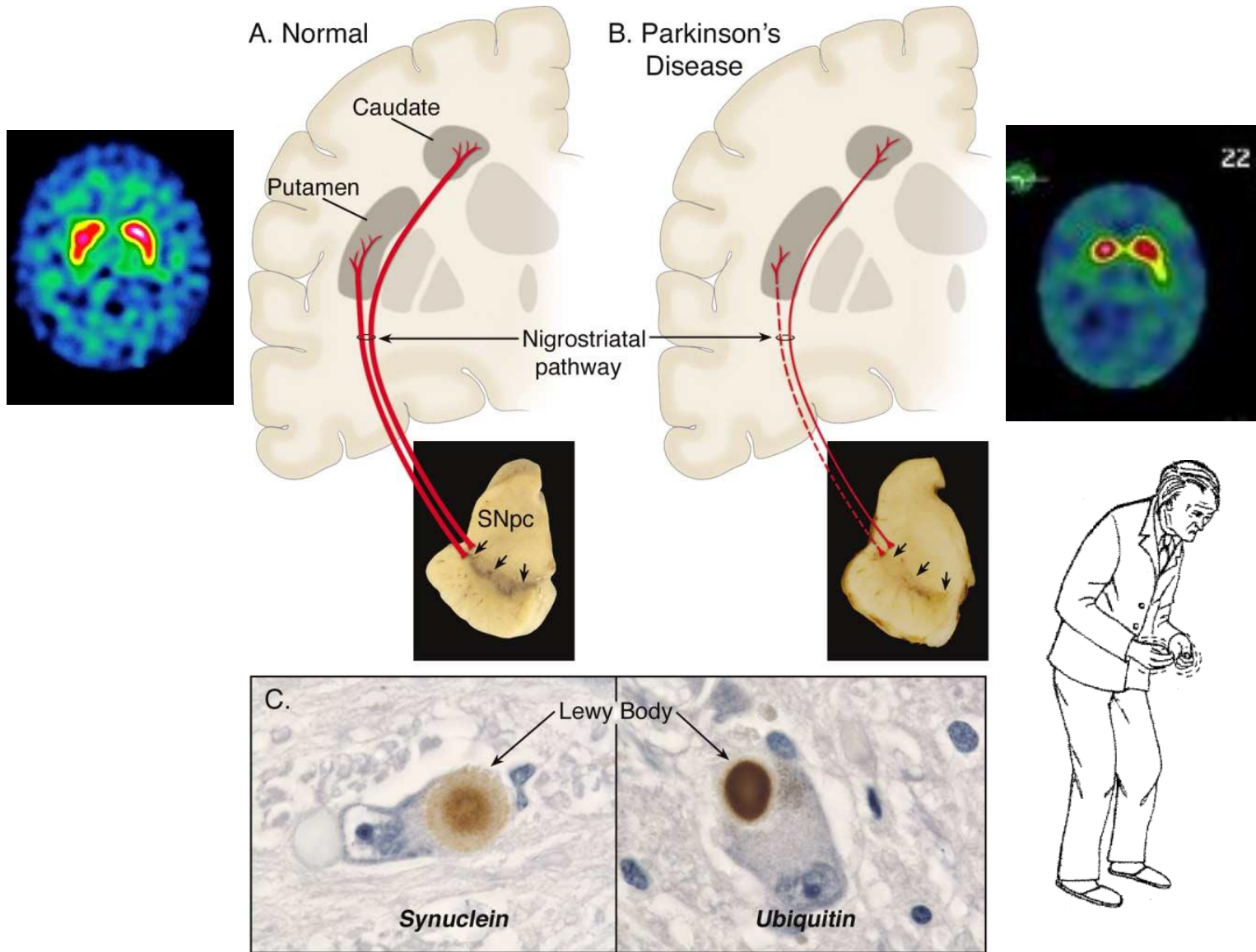
David Grabli



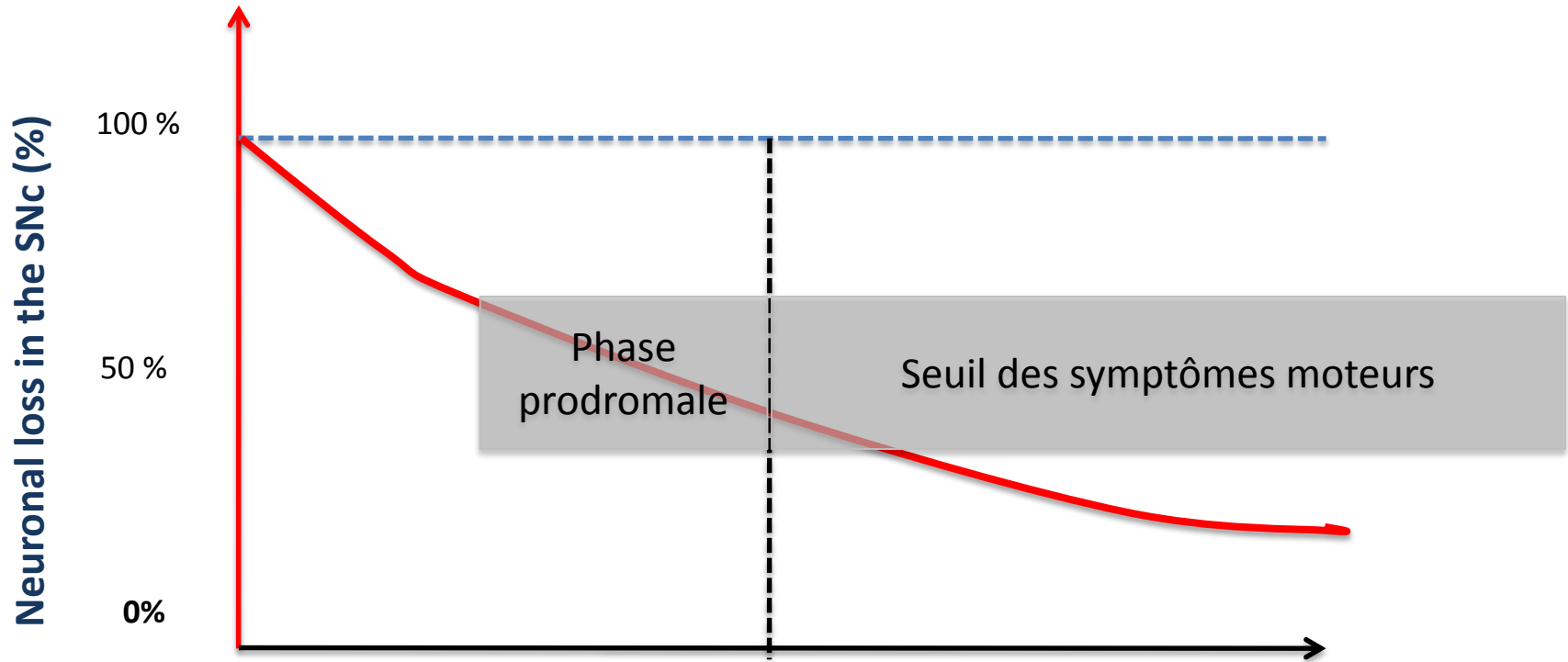
Ce qui vous attend...

- Maladie de Parkinson: un visage classique
- Progression clinique
 - Forme pré-motrice
 - Profils évolutifs
- Synucléinopathie et progression de la pathologie
- Pistes thérapeutiques et questions non résolues

Une vision classique de la maladie de Parkinson



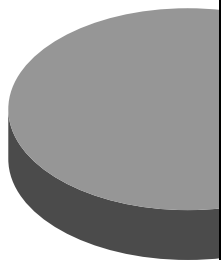
Seuil d'apparition des symptômes moteurs



Signe paradigmatique: trouble du comportement (RBD)

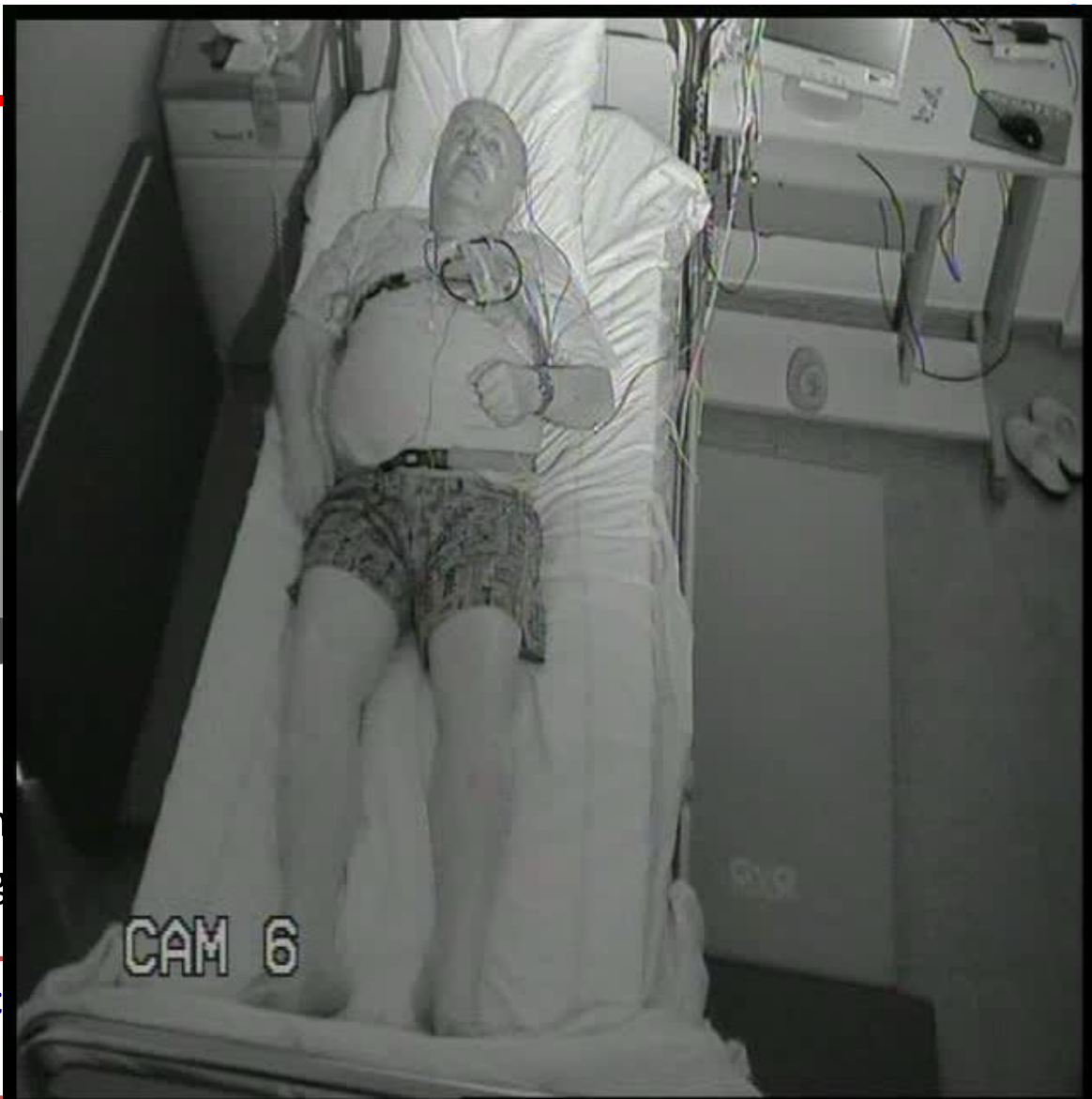
Merc

1986



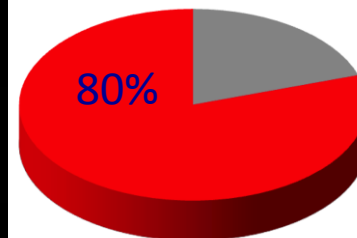
Schen
Neurolog

Incidence



Iranzo, Lancet Neurol 2006

2008



Schenck,
2008

prospective de 29

Postuma, Neurology 2009

Marqueurs identifiés à la phase prodromale

Marqueurs cliniques

Facteurs de risque

- Age
- Expositions environnementales
- Antécédents familiaux

Signes moteurs

- Altérations motrices
- Tremblement d'action

Signes non moteurs

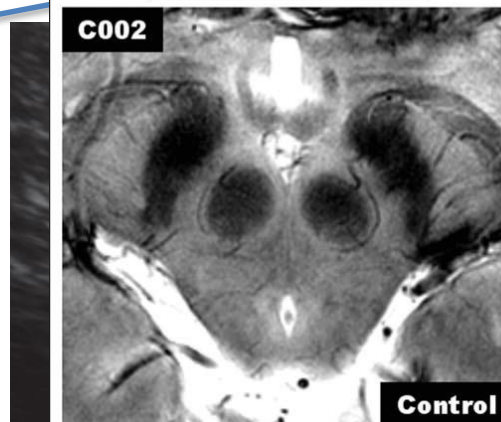
- Sensoriels
- Végétatifs
- Sommeil
- Comportement / cognition

Marqueurs non cliniques

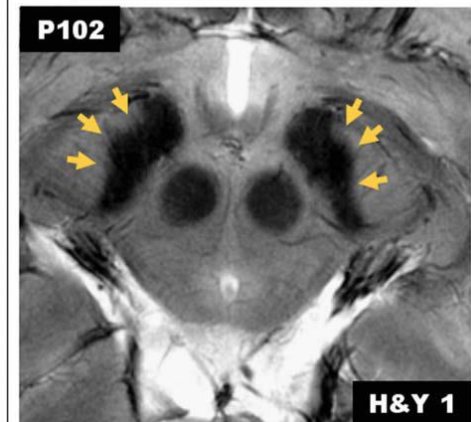
Imagerie

- Imagerie du système DA
- Echogénicité de la SN
- IRM de la SN

Normal Control



Patient (Parkinson)



Validité des principaux marqueurs

Marqueur	Niveau de preuve	RR	Délai
Olfaction	Elevé	5 (peu spécifique)	inconnu
Constipation	Elevé	2.5 (peu spécifique)	> 15 ans
RBD	Elevé	50 (mais peu fréquent)	10-13 ans
<i>Dépression</i>	<i>Elevé</i>	<i>1.8</i>	<i>Inconnu (biphasique)</i>

Postuma and Berg, Nature Review Neuroscience 2016

Combiner les facteurs: définition de la probabilité d'avoir un parkinson prodromal

Table 2 | Likelihood ratios of markers of PD risk and prodromal PD

Marker	LR+	LR-
Male sex	1.2 (male)	0.8 (female)
Non-use of caffeine	1.35	0.88
Current smoker/never smoker/former smoker	NE/1.25/NE	0.45/NE/0.8
Frequent exposure to pesticides	1.5	NE (1.0)
Occupational solvent exposure	1.5	NE (1.0)
Depression (with or without anxiety)	1.8	0.85
Urinary dysfunction	1.9	0.90
Severe erectile dysfunction	2.0	0.90
Symptomatic hypotension	5.2*	0.70 [†]
Excessive daytime somnolence	2.2	0.88
Constipation	2.2	0.80
Olfactory loss	4.0	0.43
Substantia nigra hyperechogenicity	4.7	0.45
Sibling with PD with age of onset <50 years/any other first-degree relative with PD/known gene mutation	7.5/2.5	NE (1.0)/NE (1.0)/NE (1.0)
Subthreshold parkinsonism (UPDRS score >3 excluding action tremor)/abnormal quantitative motor test results	10/3.5	0.7/0.6
Clear abnormality on dopaminergic PET or SPECT	40	0.65
Polysomnogram-proven RBD /positive RBD screening test with >80% specificity	130/2.3	0.62/0.76

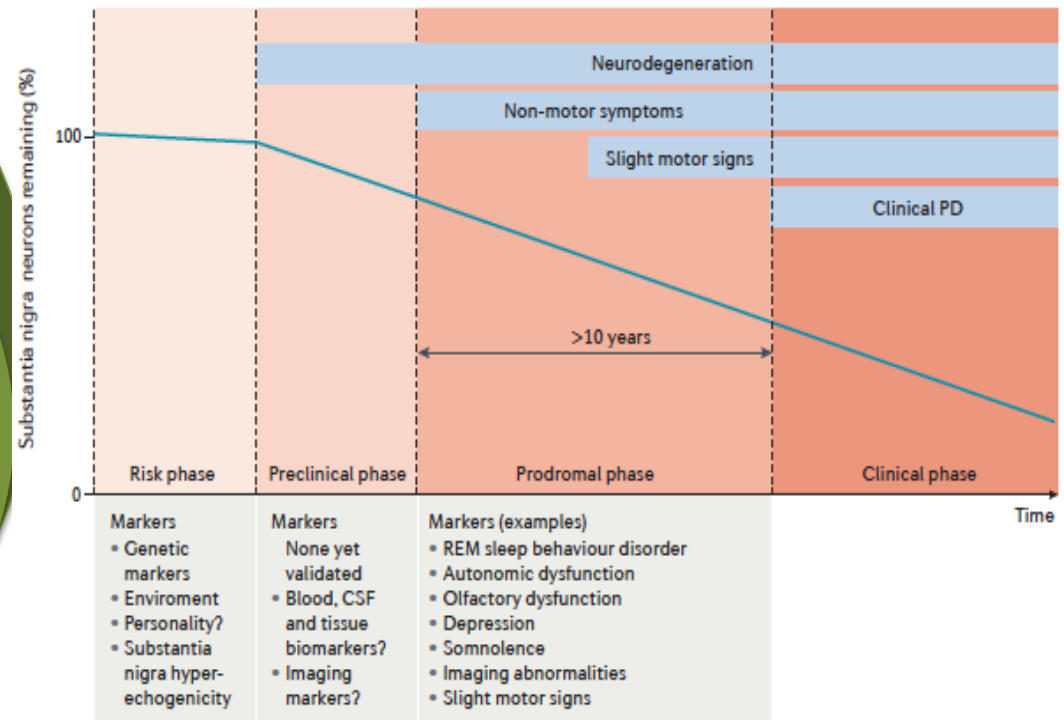
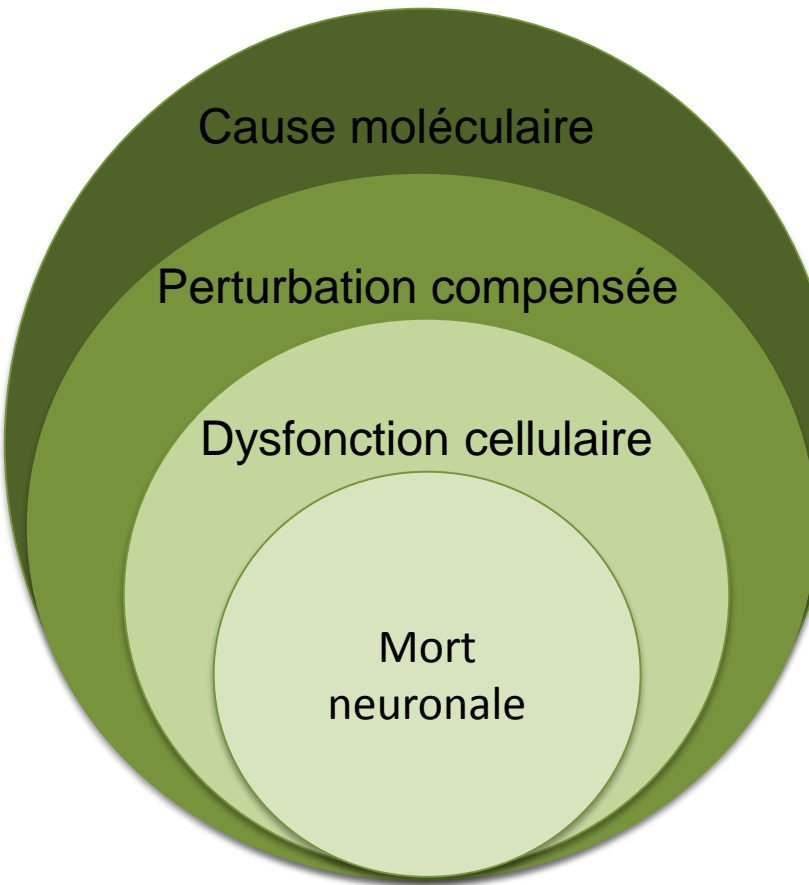
Box 3 | Likelihood of prodromal PD with age

Likelihood ratios that indicate ~80% probability of prodromal PD at different ages, based on estimates by the International Parkinson and Movement Disorder Society task force¹³.

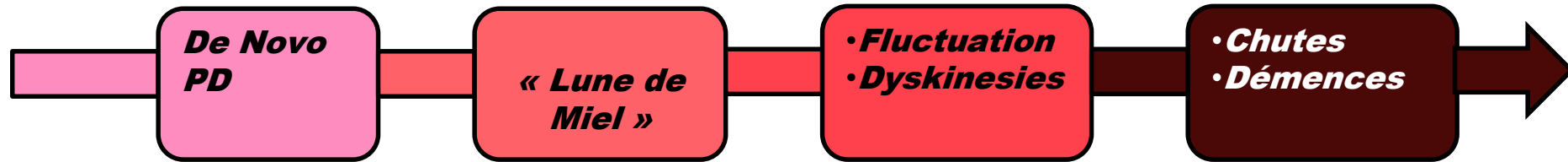
- Age 50–54 years: 1000
- Age 55–59 years: 515
- Age 60–64 years: 300
- Age 65–69 years: 180
- Age 70–74 years: 155
- Age 75–79 years: 110
- Age ≥80+ years: 95

Multiplication des facteurs de probabilité (LR) et ajustement de la valeur seuil selon l'âge

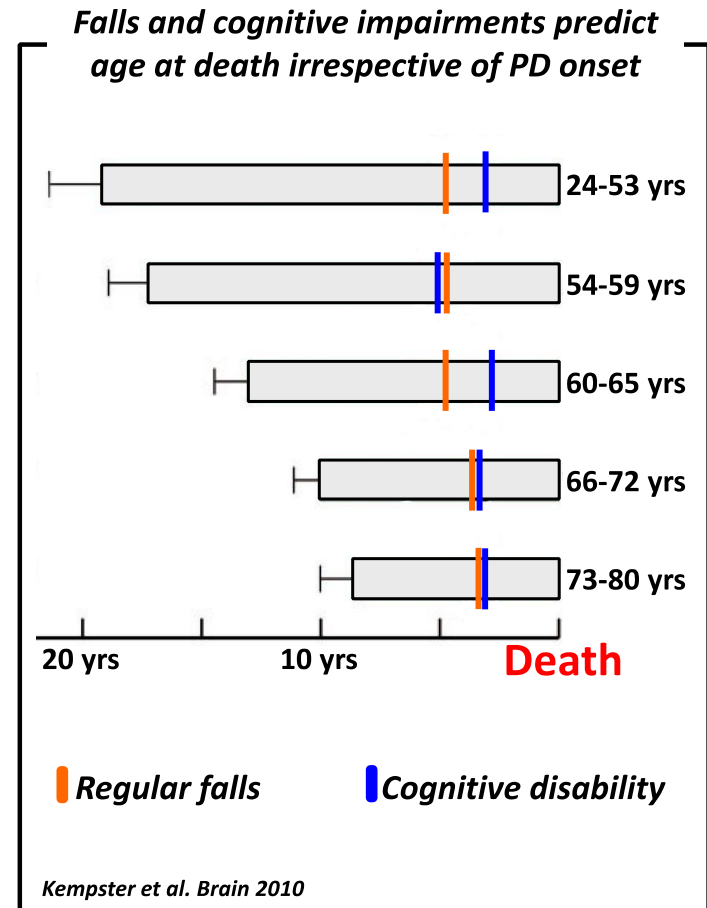
Aller plus loin: sujets à risque de développer la maladie



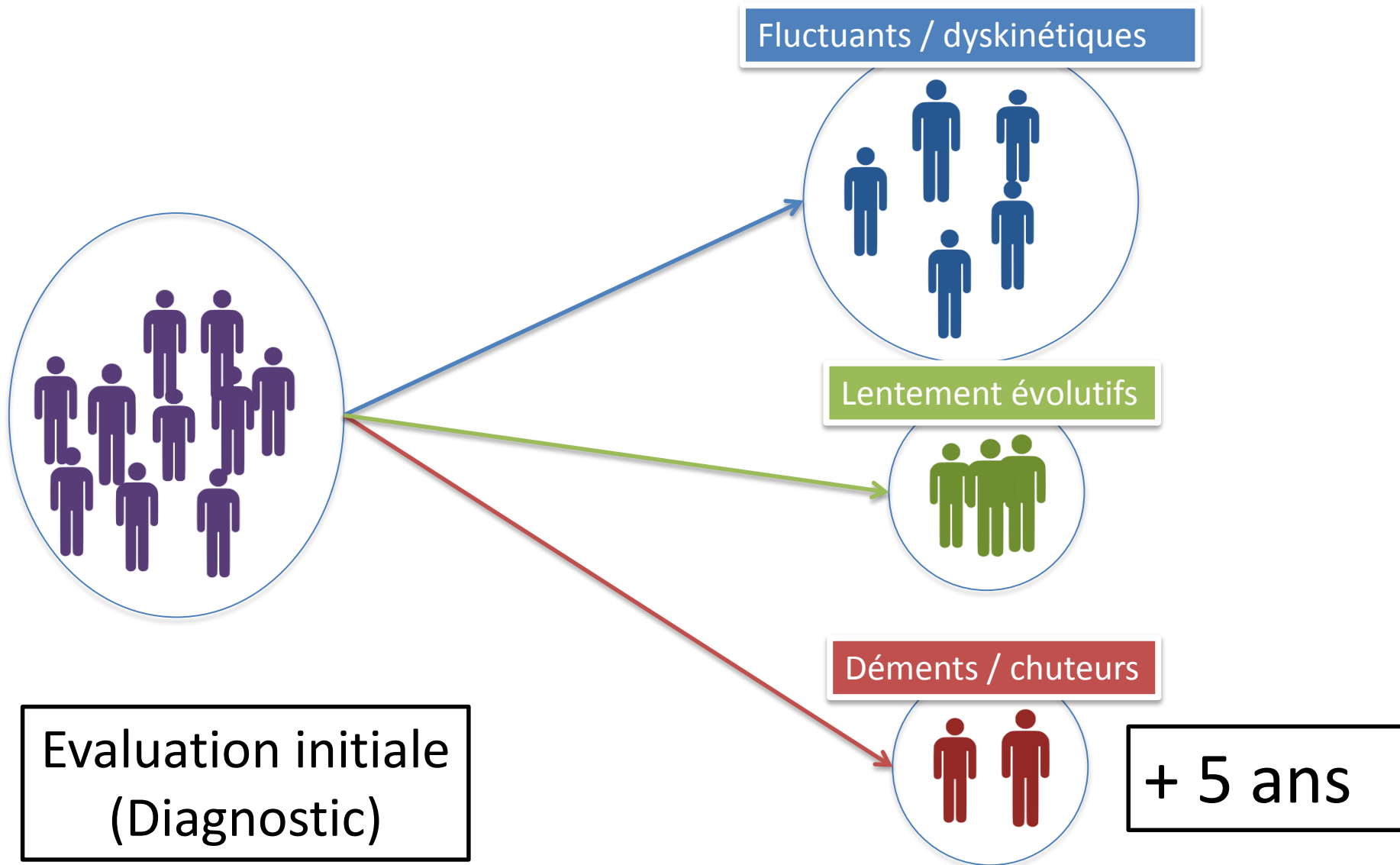
Progression clinique de la maladie



- Quels critères permettent de prédire
 - Les fluctuations et les dyskinesies ?
 - La réponse au traitement et les effets indésirables ?
 - l'évolution rapide vers une forme sévère de la maladie de Parkinson ?

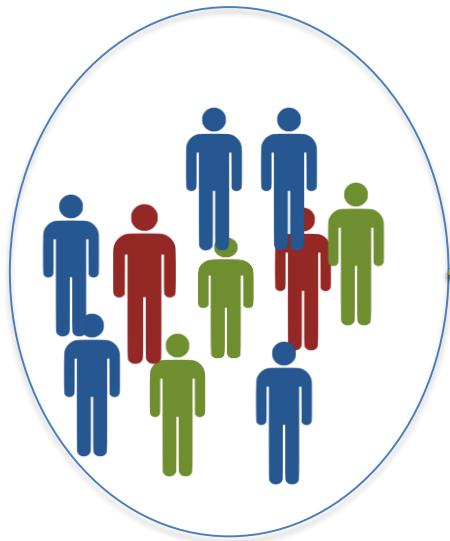


Facteurs prédictifs ?

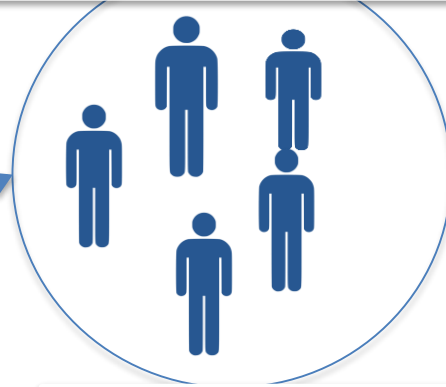


Facteurs prédictifs ?

- Phénotype moteur
- Age
- Signes non moteurs +++++



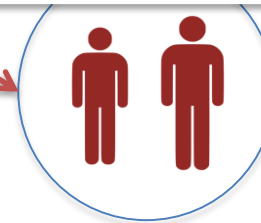
Fluctuants / dyskinétiques



Lentement évolutifs



Déments / chuteurs



Evaluation initiale
(Diagnostic)

+ 5 ans

Impact du phénotype moteur

- Evolution plus rapide vers la démence si
 - Phénotype Postural Instability Gait Disorder (PIGD)
 - Age élevé
 - Troubles cognitifs légers
- Pronostic moins sévère des formes tremblantes discuté

Van Der Heeden 2016
Burn JNNP 2006
Jankovic Neurology 1990
Rajput Neuology 1993

Impact des caractéristiques classiques

- Modélisation possible (suivi prospective de cohorte en Ecosse et au Pays-Bas)
 - P(démence + chutes récurrentes + décès) à 5ans dépend uniquement de:
 - Age
 - Fluence verbale
 - Score Axial de l'UPDRS III

$$P_{\text{unfavorable outcome}} = \frac{1}{1 + e^{-(\text{age} \times 0.059 + \text{UPDRS-ME axial score} \times 0.3794 + \text{animal names} \times \text{language correction factor} \times -0.0684 - 3.1246)}}$$

Original Investigation

New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression

A Prospective Cohort Comparison With Other Phenotypes

Seyed-Mohammad Fereshtehnejad, MD, MPH; Silvia Rios Romanets, MD; Julius B. M. Anang, MD, PhD;
Véronique Latreille, PhD; Jean-François Gagnon, PhD; Ronald B. Postuma, MD, MSc

- Analyse de cluster / sans hypothèse à priori
- Suivi longitudinal (4.5 ans)
- Patients Parkinsoniens
 - N = 113
 - Durée d'évolution 5.7 ans
 - Evaluation multidimensionnelle

Les signes non moteurs sont aussi des marqueurs pronostiques

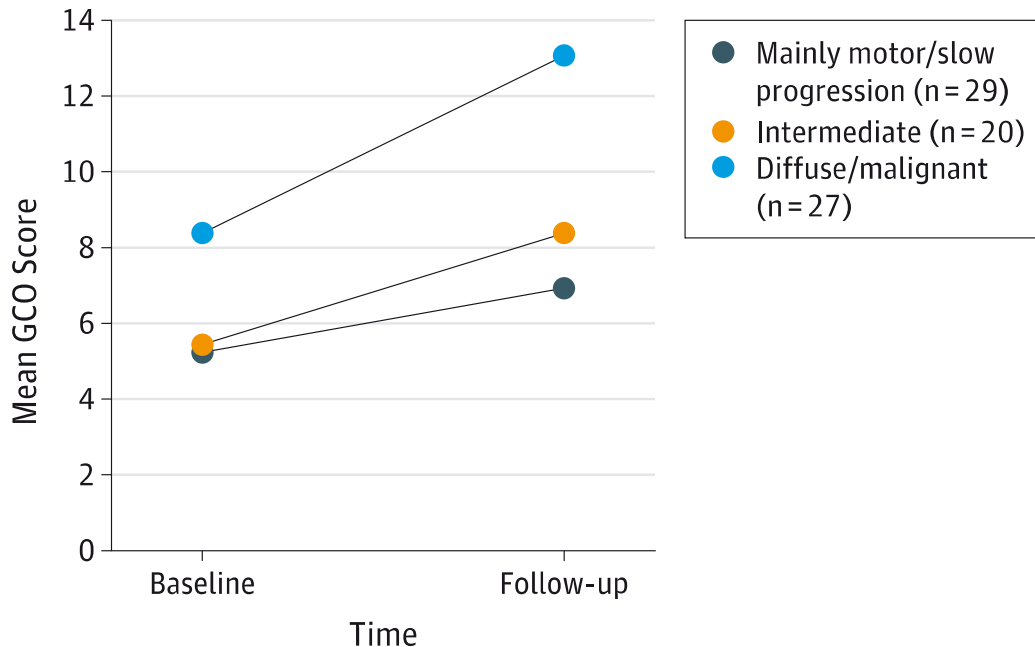
Original Investigation

New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression

A Prospective Cohort Comparison With Other Phenotypes

Seyed-Mohammad Fereshtehnejad, MD, MPH; Silvia Rios Romanets, MD; Julius B. M. Anang, MD, PhD; Véronique Latreille, PhD; Jean-François Gagnon, PhD; Ronald B. Postuma, MD, MSc

A New clusters

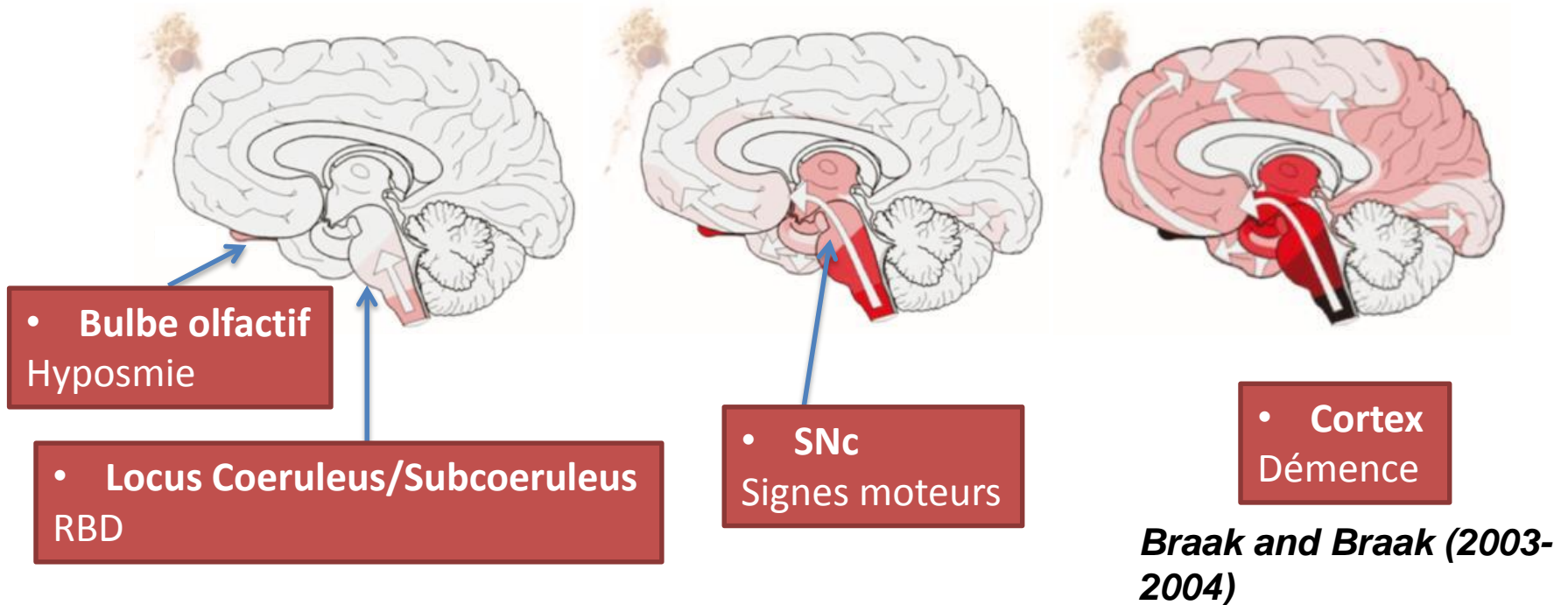


Identification d'un sous type

« malin »:

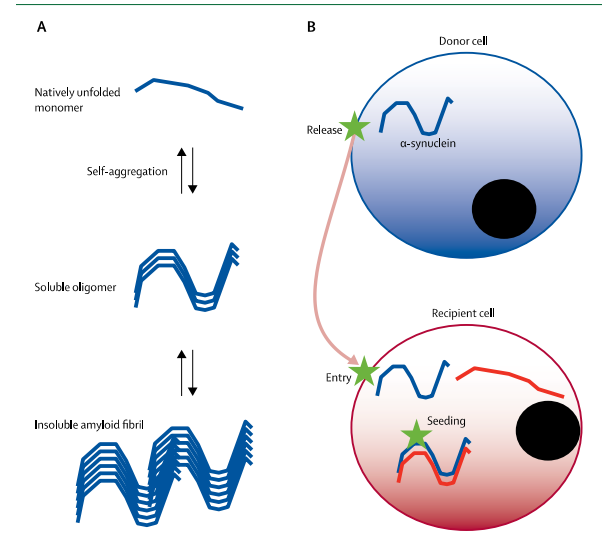
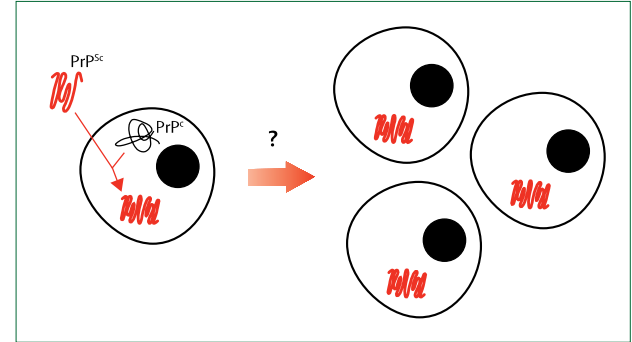
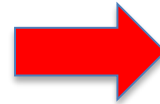
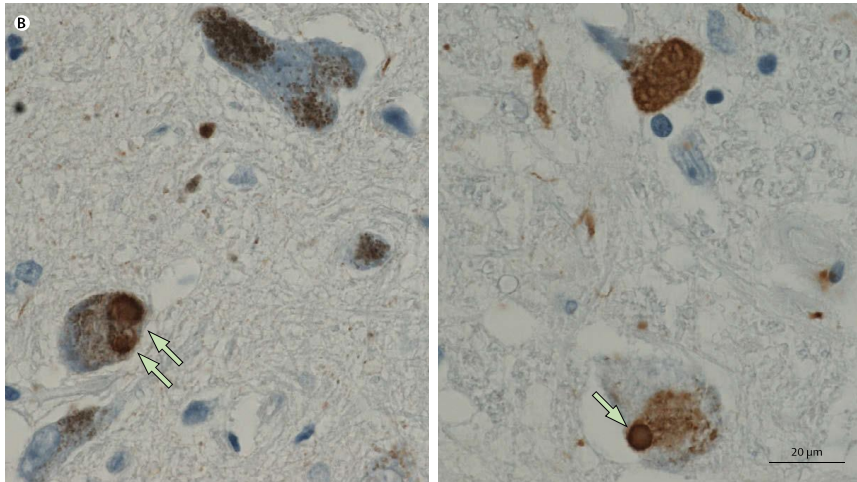
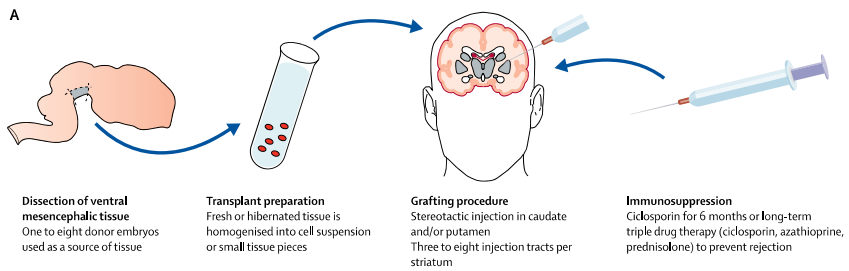
- Symptômes moteurs plus sévères
- *hTO*
- *RBD*
- *Dépression, MCI*

Progression de la synucléinopathie



- Etude **systématique** de la distribution des inclusion riche alpha-synucléine (Corps de Lewy)
- Progression **ascendante** des lésions
- **Echo avec la progression clinique**
 - Jamais démontré
- Lien discuté entre synucléinopathie et neurodégérescence

Physiopathologie de la propagation

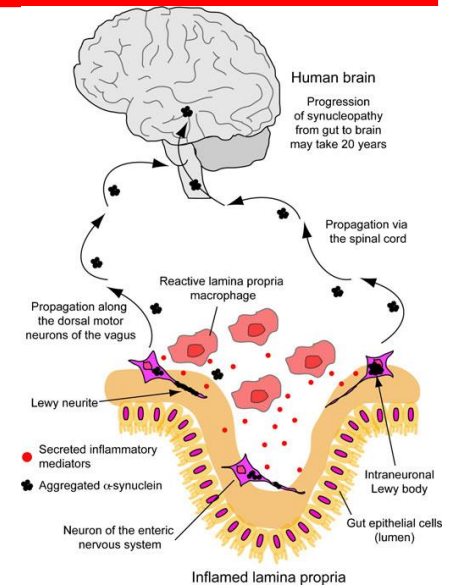
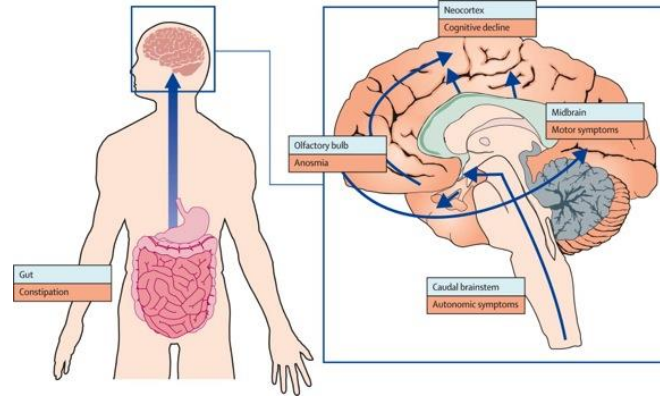
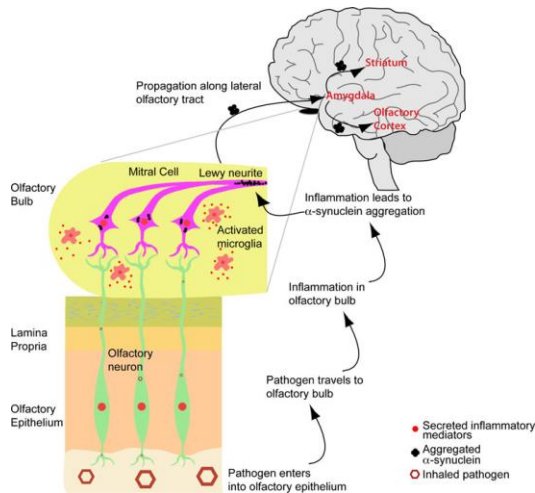


Les leçons des greffes

Angot et al. Lancet Neurol 2010
Kordower et al. Nat Med 2008
Li et al. Nat Med 2008

Peelaerts et al. Nature 2015
Brundin, et al., Curr Op Neurology 2016
Volpicelli-Daley, Neuron 2011

Maladie de Parkinson: dual hit theory mythe ou réalité ?



Published Ahead of Print on April 26, 2017 as 10.1212/WNL.0000000000003961

Vagotomy and Parkinson disease

A Swedish register-based matched-cohort study

OPEN

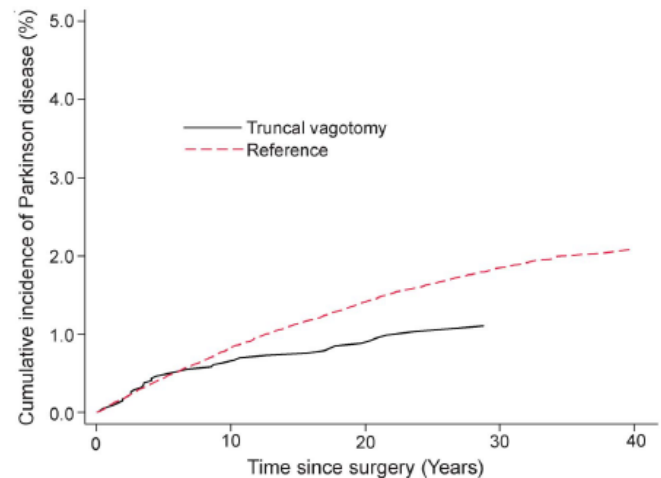
La vagotomie tronculaire (et pas sélective réduit) le risque de développer la maladie de Parkinson

Liu et al. Neurology 2017

Angot et al. Lancet Neurol 2010

Lema Tomé et al. Mol Neurobiol 2013

Figure 1 Cumulative incidence of PD among truncal vagotomized patients and their matched reference individuals



Pistes thérapeutiques et questions non résolues

- Pipe line thérapeutique:
 - Immunothérapie **passive** ou active anti alpha-synucléine
- Médecine de précision = médecine prédictive
 - Quelle information au patient ?
- Quelle stratégie de diagnostic précoce
 - Quel marqueur ou combinaison de marqueurs ?
 - Quel délai par rapport à l'apparition des signes moteurs ?