Cinquième année. • N°3 MARS/AVRIL 2019 • Mensuel • ne paraît pas en juillet et en août
Bureau de dépôt : Antwerpen X – La référence médicale – 10 X par an - Numéro d'agrément : P 918014

La référence médicale

Taux de PSA élevé et risque de cancer de la prostate 7

La spirométrie est nécessaire pour poser le diagnostic de BPCO - Interview Professeur Eef Vanderhelst 22

***La référence médicale* & l'Oncologie** 40



Substitut du liquide synovial après arthroscopie – rétablissement plus rapide[1] et diminution de la douleur[2]

[1] *Funk L, Wykes PR, Osteoarthritis Cartilage. 2004; 12 (Suppl B): S 126.*
[2] *Villamor A et al., Osteoarthritis Cartilage. 2004; 12 (Suppl B): S 82.*



À la recherche d'un traitement et de soins améliorés pour les **patients atteints de la maladie de Parkinson**



Figure 1. Professeur Gaëtan Garraux.

LE PROFESSEUR GAËTAN GARRAUX EST NEUROLOGUE CLINICIEN AU CHU DE LIÈGE OÙ IL EST RESPONSABLE DE MOVERE, LA CLINIQUE DU PARKINSON ET DES TROUBLES DU MOUVEMENT. IL EST ÉGALEMENT PROFESSEUR DE *PHYSIOLOGIE DU SYSTÈME NERVEUX* À L'UNIVERSITÉ DE LIÈGE ET CHERCHEUR AU CENTRE DE RECHERCHES DU CYCLOTRON DE L'ULIÈGE. DE NOVEMBRE 2001 À DÉCEMBRE 2003, GAËTAN GARRAUX A TRAVAILLÉ AU SEIN DES *NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH DE BETHESDA (ÉTATS-UNIS)*, DANS LE LABORATOIRE DIRIGÉ PAR LE PROFESSEUR MARK HALLETT, UNE AUTORITÉ MONDIALE EN MATIÈRE DE PHYSIOLOGIE ET DE PHYSIOPATHOLOGIE DU MOUVEMENT.

Son intérêt clinique se porte principalement sur la maladie de Parkinson et les maladies apparentées. Le professeur Gaëtan Garraux a accordé un entretien passionnant à la rédaction de *'La référence médicale'* sur le diagnostic et le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson.

La référence médicale : Pouvez-vous expliquer l'impact des symptômes moteurs et non moteurs chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ?
Professeur Gaëtan Garraux : La maladie de Parkinson est surtout connue pour ses signes moteurs cardinaux, dont les tremblements, la rigidité, l'akinésie, les troubles posturaux comme une posture voûtée typique. Lorsqu'ils s'aggravent, ces symptômes nuisent de plus en plus à la qualité de vie. Au fil de l'évolution de la maladie, un nombre croissant de patients atteints de la maladie de Parkinson développe d'autres problèmes moteurs : dysarthrie et parfois dysphagie, troubles d'équilibre, piétinement de la marche *(freezing of gait)* pouvant conduire à des chutes. En plus, l'utilisation chronique à long terme de traitements dopaminergiques comme la lévodopa expose les patients à un risque élevé de complications motrices, telles que des fluctuations entre le bon *(« on time »)* et le mauvais *(« off time »)* contrôle des symptômes, d'une part et des mouvements anormaux involontaires (dyskinésies), d'autre part. Le « phénomène off » est souvent mais pas toujours prévisible et survient généralement à la fin de l'intervalle de médication. Par contre, les dyskinésies gênantes surviennent fréquemment durant le pic de concentration de la médication. Par ailleurs, la maladie s'accompagne d'un grand nombre de symptômes non moteurs, souvent non reconnus et méconnus mais qui ont néanmoins un impact parfois important sur la qualité de vie de patients. Nous pouvons les classer en 4 catégories principales : symptômes sensoriels (notamment douleur et diminution de l'odorat), symptômes de dysautonomie (notamment urinaires, digestifs, constipation, et cardiovasculaire - hypotension orthosta-

tique), des troubles du rythme sommeil/veille (insomnie, somnolence diurne, ...) et problèmes mentaux (notamment troubles cognitifs, affections neuropsychiatriques telles qu'anxiété, dépression et parfois même délires).
Tous les patients ne développent pas tous les symptômes moteurs et non moteurs. La maladie est très hétérogène et il existe d'importantes différences de symptomatologie entre les patients. D'où la nécessité d'une prise en charge individualisée. Ce traitement individualisé doit prêter autant d'attention aux symptômes moteurs que non moteurs (Figure 3).

La référence médicale : Qu'est-ce qui est important pour optimiser le traitement et les soins aux patients atteints de la maladie de Parkinson ?
Professeur Gaëtan Garraux : Il y a deux aspects importants que nous devons améliorer dans le futur afin d'optimiser les soins aux patients atteints de la maladie de Parkinson. Tout d'abord, le diagnostic. Il nous manque encore un marqueur biologique pour la maladie de Parkinson. De ce fait, nous voyons que 40 % des patients chez qui la maladie de Parkinson est initialement diagnostiquée souffrent en réalité d'une autre affection. Cette situation est indigne. En d'autres termes, il existe un besoin réel et urgent de développer de nouveaux biomarqueurs diagnostiques en impliquant davantage des consortiums internationaux. Ensuite, il y a le traitement. Tous les traitements existants - médicaux et chirurgicaux - de la maladie de Parkinson sont symptomatiques. Or, les patients et les médecins attendent impatiemment un traitement curatif, ou à tout le moins capable de ralentir l'évolution de la maladie de Parkinson. Cet objectif reste difficile à atteindre sans avoir identifié la cause de la maladie et de sa propagation insidieuse dans le système nerveux.
La commercialisation d'un traitement curatif pour la maladie de Parkinson pourrait donc encore prendre des années. Dans l'attente de ces innovations thérapeutiques – probablement dans plusieurs années – nous utilisons une panoplie de traitements symptomatiques dont beaucoup ont pour but de compenser le déficit cérébral en dopamine. Nous adaptons les directives internationales en la matière selon le profil évolutif de chaque patient car l'expression clinique de la maladie est très variable d'une personne à l'autre. Un traitement individualisé est dès lors la règle en faisant appel à notre expérience et à celle du patient.



Figure 2. Une activité physique suffisante et un mode de vie non sédentaire sont associés à de meilleures fonctions physiques et psychiques.

La référence médicale : Quelle est l'importance de l'exercice physique, outre le traitement standard, pour les patients atteints de la maladie de Parkinson ?
Professeur Gaëtan Garraux : Au sein de notre centre, un de nos objectifs est de tester dans quelle mesure un comportement sédentaire ou la pratique régulière d'une activité physique est bénéfique sur les fonctions motrices et le bien-être du patient atteint de la maladie de Parkinson. Si les bienfaits d'une activité physique sur la santé physique et mentale des patients atteints de maladies chroniques sont bien démontrés, de très nombreuses questions restent toutefois sans réponse dans ce domaine : quels types d'activité ? à quelle fréquence ? à quelle intensité ? quelle est la durée des effets attendus ?
Nous avons tenté de répondre à certaines de ces questions dans le cadre d'une étude clinique interventionnelle de 3 mois comparant trois groupes de patients parkinsoniens : le premier groupe a poursuivi un traitement standard, le deuxième a pratiqué un programme de renforcement musculaire et le troisième un programme d'entraînement aérobie[1].
Nous avons observé une amélioration spécifique des performances physiques dans les deux derniers groupes par rapport au groupe standard. Ce résultat ne s'est toutefois pas traduit par une meilleure qualité de vie, en raison peut être de la durée trop courte de l'étude. Toutefois, l'effet le plus inattendu concerne une modification du mode de vie des participants qui, pour la plupart, ont demandé à poursuivre un programme d'activité physique de groupe plurihebdomadaire, toujours en place dans notre hôpital à l'heure actuelle, près de 5 ans après la fin de l'étude. Ceci illustre l'importance des programmes d'activités physiques adaptées en groupe. Les programmes collectifs ne font pas l'objet d'un remboursement spécifique par l'INAMI malgré les bénéfices physiques que cognitifs, émotionnels et sociaux pour les personnes qui y participent. Par ailleurs, je suis convaincu que nous devons également faire preuve d'inventivité pour promouvoir ces programmes d'activité physique de groupe et entretenir des comportements actifs sur le long terme en utilisant davantage les nouvelles technologiques y compris, pourquoi pas, les réseaux sociaux comme « Strava ».
A côté de l'activité physique, un autre aspect important à promouvoir chez les patients atteints de la maladie de Parkinson est la lutte contre un comportement sédentaire. La perturbation des mouvements causée par les symptômes moteurs (notamment bradykinésie, rigidité, tremblements, perturbation du contrôle automatique des mouvements) couplée aux symptômes non moteurs (notamment dépression, fatigue et apathie) favorise un comportement sédentaire. Activité physique et sédentaire constituent deux facteurs indépendants : des patients peuvent être physiquement actifs, mais adopter en même temps un mode de vie sédentaire. Nous avons étudié cet aspect dans une étude pilote sur 34 adultes âgés et 31 patients atteints de la maladie de Parkinson. Dans le cadre de cette étude, nous avons évalué la consommation énergétique totale des participants, et constaté qu'un mode de vie moins sédentaire était associé à une meilleure fonction cognitive et à une fonction physique plus optimale[2].

La référence médicale : Les patients atteints de la maladie de Parkinson sont souvent confrontés à la dépression, qui impacte négativement leur qualité de vie. Quelle est la prise en charge la plus efficace de la dépression chez ces patients ?
Professeur Gaëtan Garraux : La dépression présente une prévalence élevée chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Différentes études révèlent que 50 à 70 % des patients atteints de la maladie de Parkinson sont touchés par la dépression au cours de la maladie. Le taux de rémission est faible avec l'utilisation des traitements médicamenteux antidépresseurs classiques. Je vois deux stratégies thérapeutiques additionnelles disponibles qui mériteraient davantage d'attention: la thérapie cognitivo-comportementale et l'exercice physique. Une autre stratégie thérapeutique est la « stimulation magnétique transcrânienne » répétitive (SMTr) du cortex frontal. Cette approche est approuvée en routine clinique dans certaines indications aux USA mais pas en Belgique. Toutefois, les modalités pratiques du traitement de la dépression dans la maladie de Parkinson par SMTr restent à préciser.

La référence médicale : Quelle est l'importance de l'imagerie médicale du cerveau pour obtenir un meilleur aperçu de la maladie de Parkinson ?
Professeur Gaëtan Garraux : L'imagerie médicale du cerveau constitue l'un des principaux domaines de recherche dans notre laboratoire à l'Université de Liège. Historiquement, le diagnostic de la maladie de Parkinson est réalisé au moyen d'un scanner PET *(Positron Emission Tomography)* ou DAT *(Dopamine Transporter Scintigraphy)*. Les scanners PET et DAT peuvent aider à visualiser la caractéristique biochimique de la maladie de Parkinson, à savoir le déficit de dopamine dans le cerveau. Toutefois, d'autres affections neurologiques impliquent également une perte de neurones dopaminergiques.

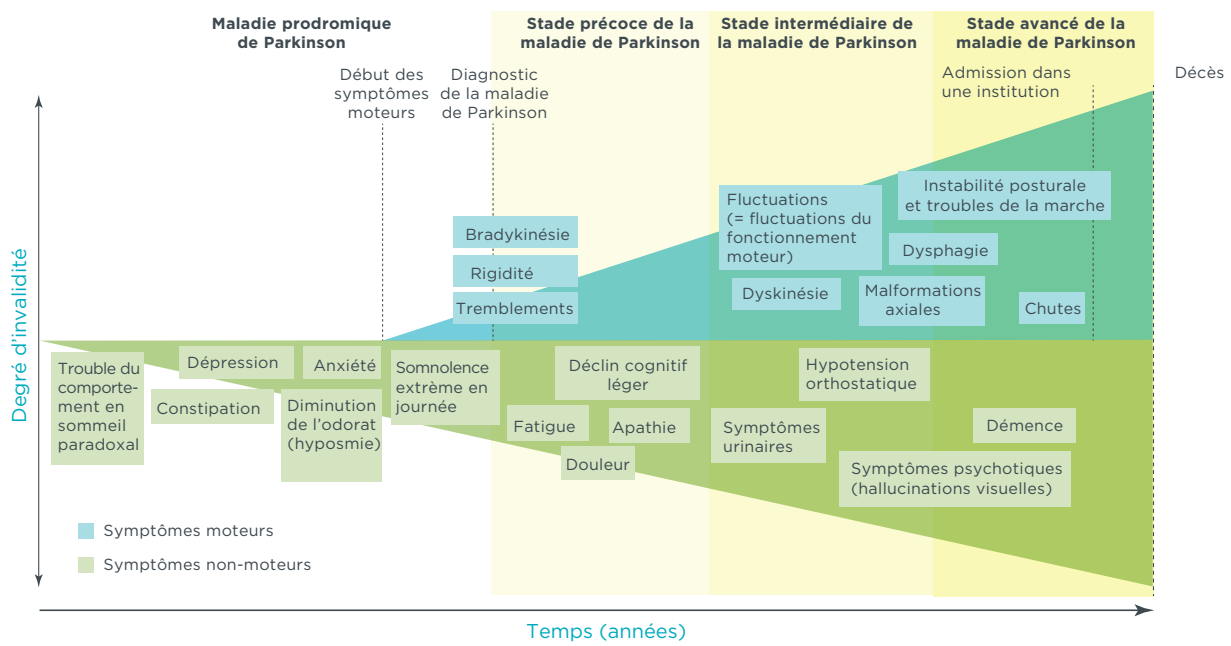


Figure 3. Symptômes cliniques associés à la progression de la maladie de Parkinson.[3]

voir page 4 ▶

▶ **Suite de la page 2**

En plus, ces techniques de médecine nucléaire sont spécifiques du système dopaminergique et ne permettent pas de visualiser la présence d'autres anomalies. Nous assistons depuis une quinzaine d'années au développement de nouveaux biomarqueurs radiologiques de la maladie de Parkinson, mais à ce jour très peu sont suffisamment validés. Ces développements concernent majoritairement l'IRM car la perte des neurones dopaminergiques reste invisible au moyen des images IRM obtenues en routine. Utiliser des séquences IRM avancées (permettant de visualiser de manière optimale les contrastes tissulaires) sur un appareil à plus haut champ magnétique (3 Tesla) nous permettent désormais de rendre visible la perte de neurones dopaminergiques dans le cerveau (et d'autres anomalies).

Grâce au soutien du FNRS, nous nous attelons actuellement au centre de recherche du cyclotron à valider certaines séquences IRM avancées chez 30 patients, par rapport à la technique de référence du PET-scanner à la 18 Fluoro-dopa. Une fois validées, ces séquences IRM pourraient être utilisées à une plus grande échelle, en routine clinique, pour aider au diagnostic et au suivi de la maladie.

De plus, l'Université de Liège dispose depuis quelques semaines du premier scanner IRM 7 Tesla (à très haut champ) de Belgique. Ce scanner IRM 7 Tesla présente différents avantages par rapport aux appareils IRM actuellement utilisés en routine qui développent un champ magnétique de 1,5 Tesla ou plus rarement de 3,0 Tesla.

L'amélioration de la résolution spatiale et des contrastes d'intensité tissulaire avec ce scanner IRM 7 Tesla permet de visualiser des anomalies cérébrales à un stade plus précoce, c'est-à-dire chez des personnes qui pourraient bénéficier le plus des traitements du futur, curatifs ou à impact favorable sur la maladie, y compris dans les formes familiales.

La référence médicale : Nous remarquons que plusieurs sociétés pharmaceutiques ont réduit, voire arrêté leurs recherches sur la maladie d'Alzheimer. Est-ce également le cas pour la maladie de Parkinson ?

Professeur Gaëtan Garraux : En effet, certaines grandes sociétés pharmaceutiques, dont Pfizer, ont arrêté leurs recherches sur la maladie de Parkinson (Pour info : https://www.bmj.com/content/360/bmj.k122). Par exemple, dernièrement Pfizer développait un nouveau traitement symptomatique pour la maladie de Parkinson, mais ces recherches ont été arrêtées durant les études cliniques de phase II. D'une manière générale, nous observons une diminution du développement de nouveaux traitements symptomatiques pour la maladie de Parkinson. Ce phénomène est heureusement compensé par différentes sociétés (souvent de plus petite taille) qui restent très actives dans la recherche de traitements innovants susceptibles d'agir en amont sur l'évolution de la maladie de Parkinson. Ainsi, plusieurs centres de recherche et développement mettent au point des traitements agissant sur l'alpha-synucléine. L'alpha-synucléine est une protéine physiologiquement présente dans le cerveau humain. L'hypothèse générale avancée dans la maladie de Parkinson est que l'alpha-synucléine forme des agrégats dans certaines populations de neurones vulnérables, dont les neurones dopaminergiques. Des études cliniques de phase II sont en cours pour tester les effets d'anticorps monoclonaux humains dirigés contre l'alpha-synucléine dans l'espoir de réduire le phénomène d'agrégation (Pour info : PASEDENA n° NCT03100149 & SPARK n° NCT03318523). Si la recherche clinique confirme cette hypothèse, nous disposerons bientôt d'un traitement capable d'arrêter la progression de la maladie de Parkinson chez les patients. Le développement d'une immunothérapie dans la maladie de Parkinson porte également sur l'utilisation de nanobodies dirigés contre l'alpha-synucléine (Pour info : https://www.nature.com/articles/s41531-018-0062-4). Les nanobodies sont dérivés des anticorps de camélidés comme le lama ou l'alpaga. Par rapport aux anticorps humains, leur petite taille et leurs propriétés biochimiques leur confèrent de nombreux avantages. Outre un effet thérapeutique présumé, les nanobodies ayant pour cible l'alpha-synucléine pourraient également également jouer un rôle dans le diagnostic de la maladie en combinaison avec les techniques d'imagerie moléculaire.



Figure 4. Le système immunitaire du lama ressemble fortement à celui de l'humain, mais est néanmoins différent, car outre les grands anticorps classiques, il fabrique également une forme plus petite d'anticorps. Les nanobodies sont produits à partir de ces anticorps plus petits.



Figure 5. Évaluer, prioriser et répondre aux besoins des patients atteints de la maladie de Parkinson à domicile revêt une importance capitale.

La référence médicale : Vous avez participé au symposium *Zambon PD Academy*. Quels étaient les principaux messages de ce congrès ?

Professeur Gaëtan Garraux : J'ai été ravi de pouvoir participer à ce symposium passionnant. La *Zambon PD Academy* était unique en son genre, car outre le programme scientifique, elle proposait également un programme de formation. Ce programme de formation a permis de partager des expériences personnelles sur le diagnostic et le traitement de la maladie de Parkinson, et d'en discuter entre confrères. Tant les expériences positives que négatives, par exemple sur les décisions thérapeutiques individualisées, ont été abordées. Ces échanges nous permettront d'améliorer encore les soins à nos patients atteints de la maladie de Parkinson.

La référence médicale : Une prise en charge multidisciplinaire des patients atteints de la maladie de Parkinson se révèle cruciale. Que pouvons-nous attendre à cet égard dans le futur ?

Professeur Gaëtan Garraux : Comme la maladie de Parkinson est multidimensionnelle et présente à la fois des symptômes moteurs et non moteurs, il est logique d'opter pour une prise en charge multidisciplinaire centrée sur le patient. En Belgique, des projets pilotes à Charleroi et Roulers financés par le gouvernement fédéral ont prouvé de manière convaincante l'efficacité de la prise en charge multidisciplinaire. J'espère dès lors que d'autres centres seront également reconnus et financés par l'INAMI dans un avenir proche. Dans le cadre de la prise en charge multidisciplinaire, la participation d'un travailleur social ou d'un infirmier pouvant évaluer les besoins du patient à domicile est d'une importance cruciale. Ces besoins sont souvent très divers et peuvent être de nature à la fois médicale, sociale, économique ou professionnelle. •

Références

1. Demonceau M, et al. Effects of twelve weeks of aerobic or strength training in addition to standard care in Parkinson's disease: a controlled study. European Journal of physical and rehabilitation Medicine 2017; 53 (2): 184-200.
2. Boucard G, et al. "To be active or not to be sedentary": relationships between actigraphic measures of PA, response inhibition and BDNF serum levels in parkinson disease. Belgian Brain Congress 2018. Preliminary results, published in Frontiers: https://www.frontiersin.org/10.3389/conf.fnins.2018.95.00052/event_abstract
3. Poewe W, et al. Parkinson disease. Nature Reviews Disease Primer 2017; article number 17013.