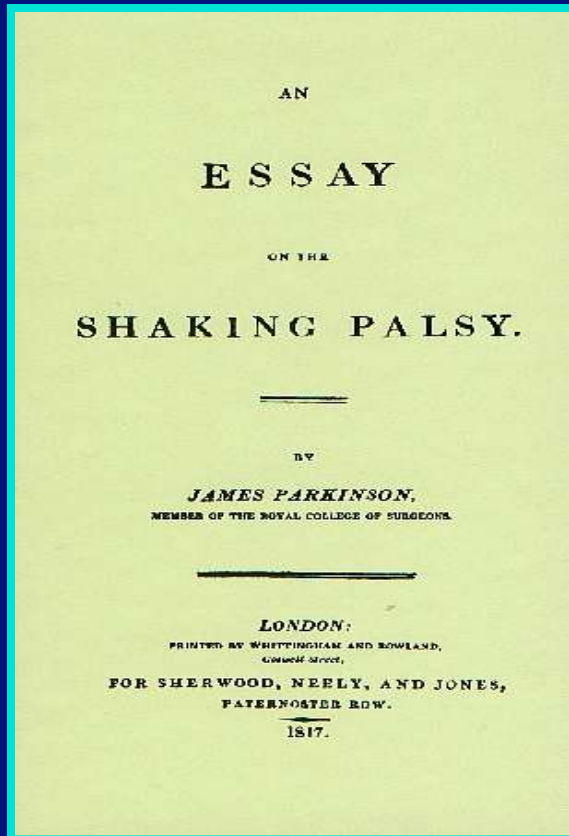


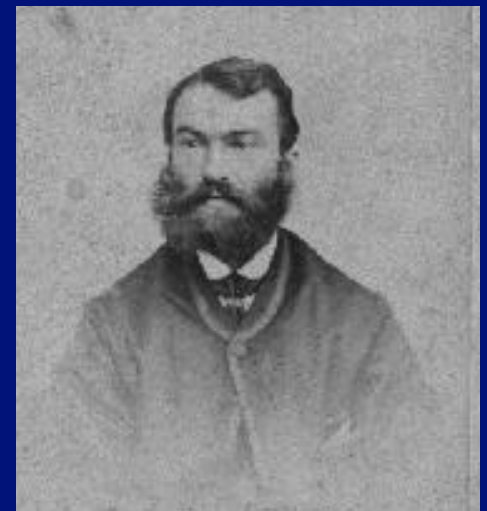
Maladie de Parkinson :

Physiopathologie, diagnostic et traitement :

quoi de neuf ?



Dr Gilles Ryckewaert
Service de Neurologie
Centre Hospitalier de Valenciennes
FMC, Artres, 20 Septembre 2012



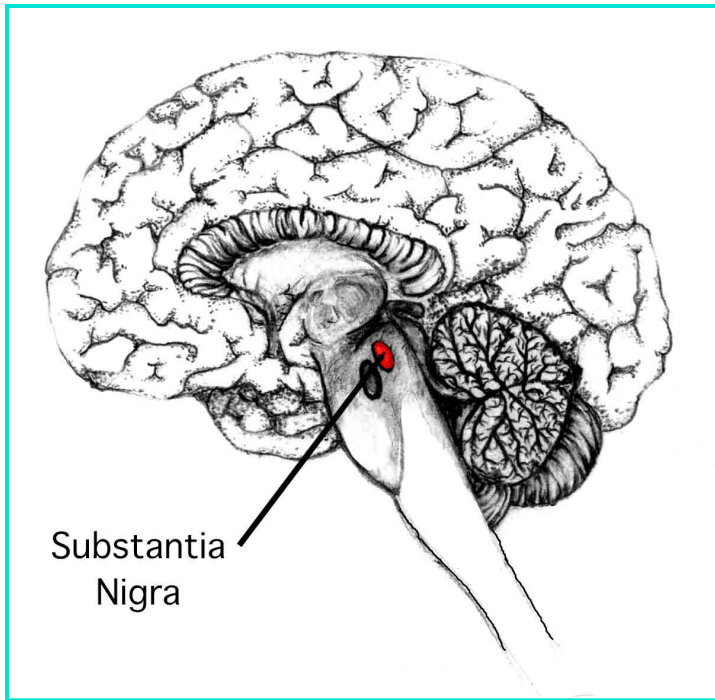
Epidémiologie et Causes de la maladie

Epidémiologie (1)

- 2^e rang des maladies dégénératives
- Prévalence : 150 / 100 000 Hb et 1,9% > 65 ans (Etude Paquid, 2004)
- Nombre de malades : 150 000 en France
- Légère prédominance masculine

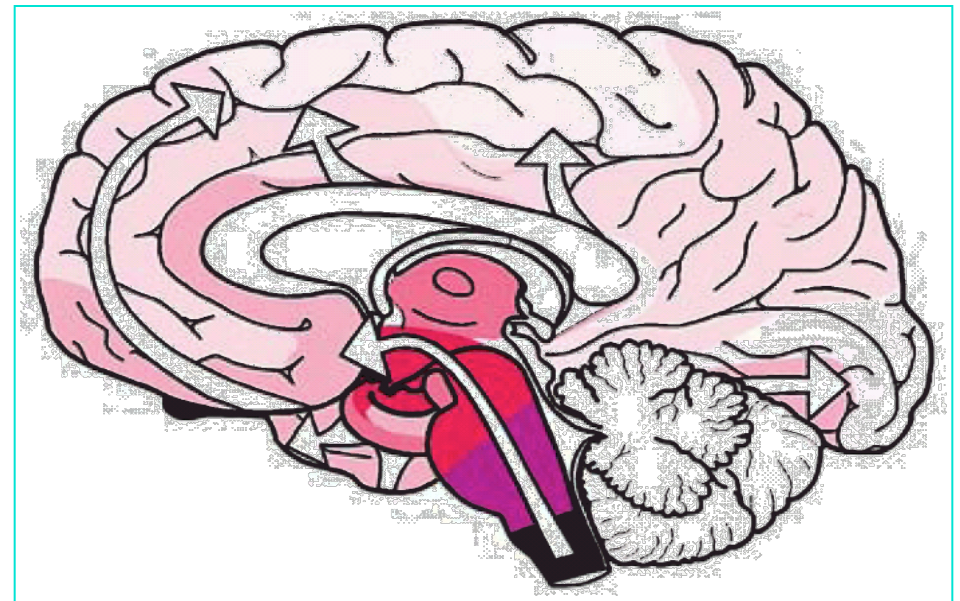
Epidémiologie (2)

- Débute en moyenne entre 55 et 62 ans
- 10 % avant 40 ans
- Rare avant 40 ans (10 % des cas)
- Avant 20 ans :
 - Parkinson juvénile, mutation de la Parkine
 - Maladie de Wilson
- Rare après 80 ans



Progression du processus d'apparition des lésions (Braak *et al.* 2003)

-  Stade 1
-  Stade 2
-  Stade 3
-  Stade 4
-  Stade 5
-  Stade 6

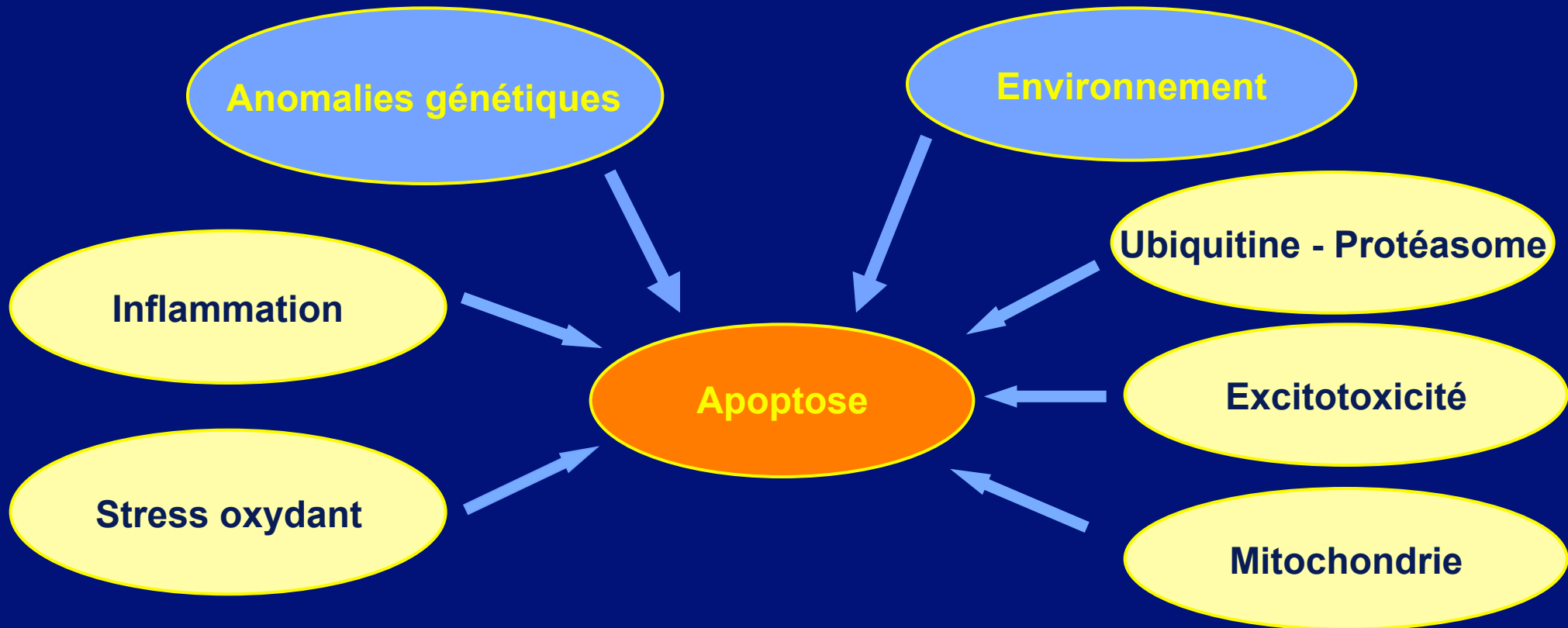


Facteurs toxiques

- Prévalence élevée zones rurales et pays industrialisés
- Vie en milieu rural / Rôle des pesticides :
herbicide (paraquat MPP+) ou insecticide (roténone)
- Consommation prolongée en eau de puits
- Solvants organiques, métaux lourds (mercure, plomb, cadmium),
manganèse

Locus	Chromosome	Transmission	Gène
PARK 1	4q21-q22	AD	Synucléine alpha
PARK 2	6q25-q27	AR	Parkine
PARK 3	2p13	AD	?
PARK 4	4p14-16.3	AD	Duplic, triplication synuc.
PARK 5	4p14	AD	UCH-L1
PARK 6	1p35-p36	AR	Pink1
PARK 7	1p36	AR	DJ1
PARK 8	12p11.2-q13.1	AD	LLRK2 (dardarine)
PARK 9	1p36	AR	ATP13A2
PARK 10	1p32	AD?	?
PARK 11	2q36-37	AD	GIGYF2

Mécanismes de maladie de Parkinson



Clinique

Tremblement de repos

- Inaugural dans 70 % des cas
- Tremblement de repos
- Unilatéral puis bilatéralisation (3 ans)
- Localisation : MS, MI, lèvres, langue, mâchoire
- Facteurs déclenchants
- Amplitude variable, lent : 4 à 7 Hz
- Evolution :
 - Presque constant au cours de la maladie
 - Renforcement ++ (période Off)

Akinésie et Rigidité

- Mode de révélation classique
- Associée à la rigidité
- Bradykinésie, hypokinésie, akinésie
- Mouvements automatiques et volontaires
- Hypertonie plastique, en tuyau de plomb
- Sensibilisation par la manœuvre de Froment
- Cède par à-coups (phénomène de roue dentée)
- Prédomine sur les fléchisseurs (attitude en flexion)
- Se majore à la fatigue, au froid, s'atténue pendant le sommeil
- Explique les déformations posturales et douleurs

Troubles de la marche

- Marche à petits pas, ralentie
- Augmentation phase de double appui
- Réduction ou abolition du ballant automatique des bras
- Demi-tour décomposé
- Enrayages cinétiques (freezing), défaut d'initiation
- Festination

Mode de début

- Amaigrissement
- Troubles du sommeil
- Troubles l'odorat
- Douleurs
- Dépression
- Tremblement 70 %
- Akinésie et rigidité
- Troubles de la marche
- Dystonie (sujet jeune)
- Micrographie

Sont en faveur du diagnostic de MP

- Tremblement de repos typique
- Asymétrie des symptômes
- Absence de prise de neuroleptiques
- Absence d'atypies cliniques
- Franche amélioration après traitement dopaminergique
- Apparition sous traitement de mouvements involontaires

"Les Drapeaux Rouges"

- Instabilité posturale et chutes précoces (PSP)
- Démence initiale ou précoce (DCL - PSP)
- Dysarthrie précoce, Dysphagie et syndrome pseudo-bulbaire (PSP)
- Troubles de l'oculomotricité (vers le bas) (PSP)
- Dysautonomie sévère et précoce (AMS)
- Signes cérébelleux (AMS)
- Progression rapide, Absence de réponse prolongée à la L-dopa (PSP – AMS)
- Dyskinésies dopa-induites absentes ou atypiques (AMS)

Critères diagnostiques (1)

Critères diagnostiques cliniques de la maladie de Parkinson selon l' UKPDSBB (Hughes et coll, 1992)

Etape 1 : Diagnostic de syndrome parkinsonien

- **Bradykinésie (lenteur d'initiation du mouvement volontaire ou réduction progressive de la vitesse et de l'amplitude des mouvements répétitifs) et au moins un critère parmi les 3 suivants :**
 - **Rigidité musculaire**
 - **Tremblement de repos de 4 à 6 Hz**
 - **Instabilité posturale non causée par une atteinte primitive visuelle, vestibulaire, cérébelleuse ou proprioceptive**

Critères diagnostiques (2)

Etape 2 : Critères d' exclusion de maladie de Parkinson

- Antécédents d' AVC répétés avec évolution en marches d' escalier
- Antécédents de traumatismes crâniens répétés ou documentés d' encéphalite
- Crises oculogyres
- **Traitement par neuroleptique au début des symptômes**
- Plus d' un antécédent familial de syndrome parkinsonien
- Rémission prolongée des symptômes parkinsoniens
- Symptomatologie strictement unilatérale après 3 ans d' évolution
- Paralyse supranucléaire de l' oculomotricité
- Syndrome cérébelleux
- Dysautonomie sévère et précoce
- Syndrome démentiel sévère, précoce avec troubles mnésiques, praxiques et phasiques
- Signe de Babinski
- Tumeur cérébrale ou hydrocéphalie communicante
- Résistance à la L-Dopa malgré de fortes doses et en l' absence de malabsorption
- Exposition au MPTP

Critères diagnostiques (3)

Etape 3. Critères évolutifs positifs pour le diagnostic de maladie de Parkinson. Au moins trois sont nécessaires pour un diagnostic de maladie de Parkinson définie

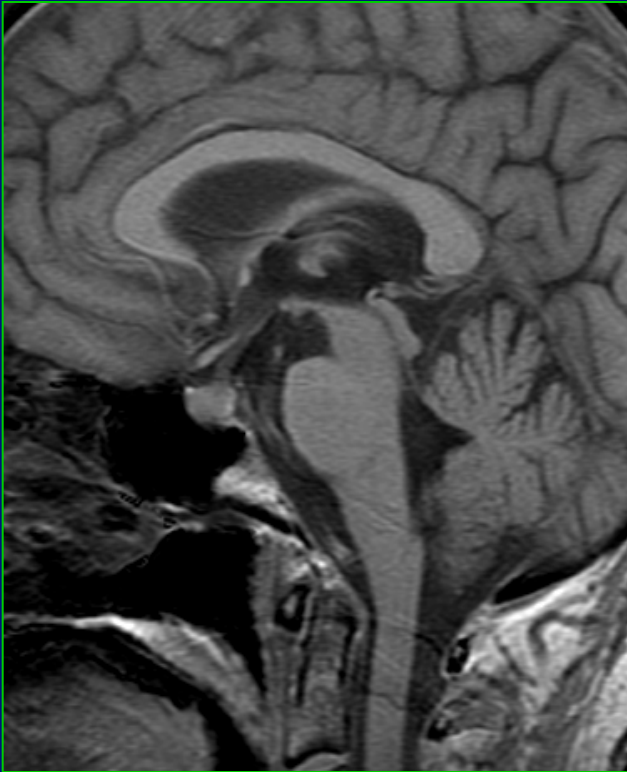
- Début unilatéral
- Tremblement de repos
- Evolution progressive
- Persistance d'une asymétrie des symptômes, prédominants du côté initialement atteint
- **Excellente réponse à la L-Dopa (70 à 100%)**
- Mouvements choréiques sévères induits par la L-Dopa
- Sensibilité à la L-Dopa supérieure ou égale à 5 ans
- Evolution clinique de 10 ans ou plus

Intérêt des examens complémentaires

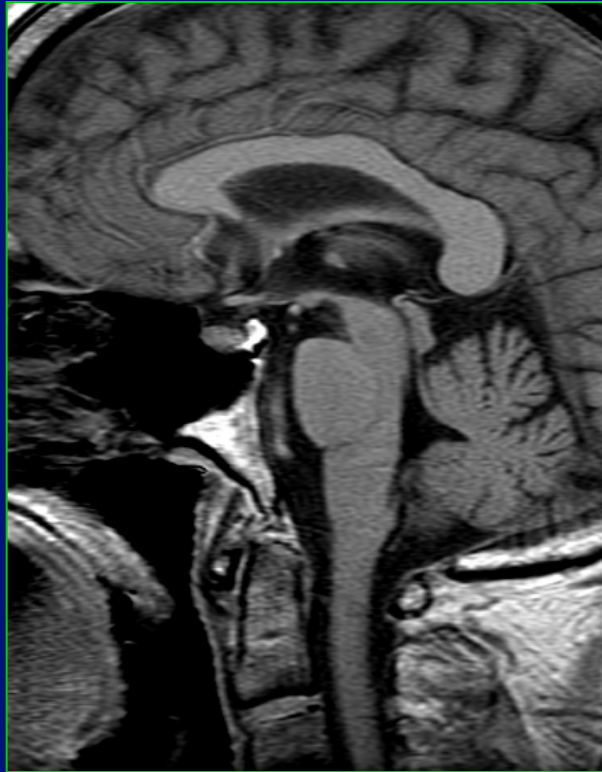
Surtout si SP atypique ou doute diagnostique

- Evaluation des fonctions cognitives
- Imagerie morphologique
- Imagerie fonctionnelle
- Mouvements oculaires
- Explorations de la dysautonomie
- Explorations électrophysiologiques

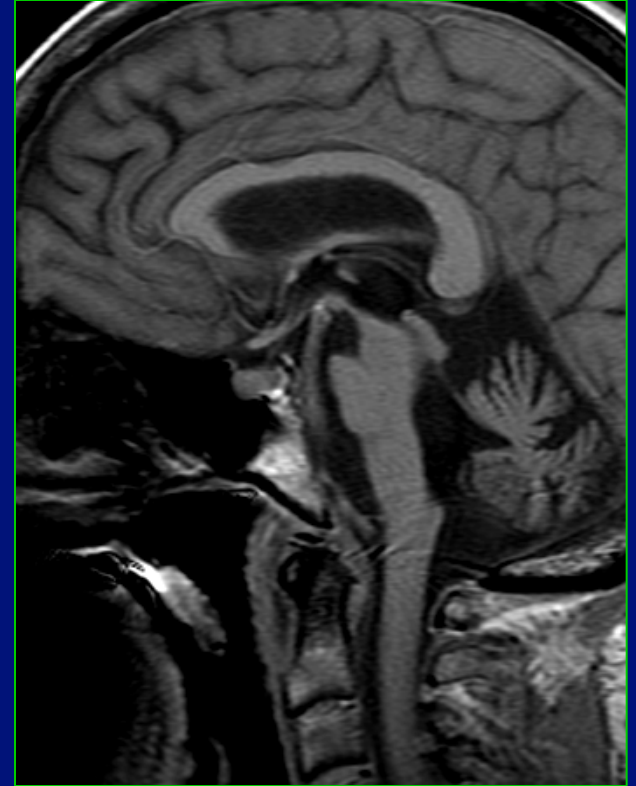
AMSc atrophie du pont



Absente

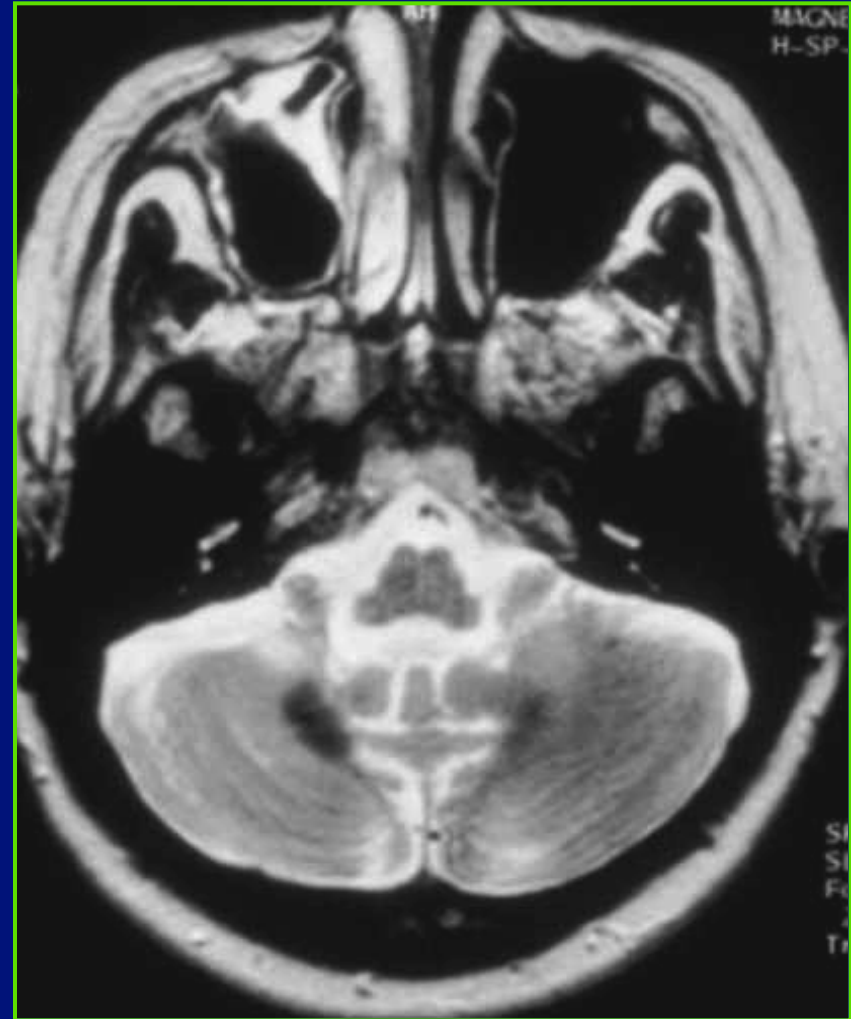
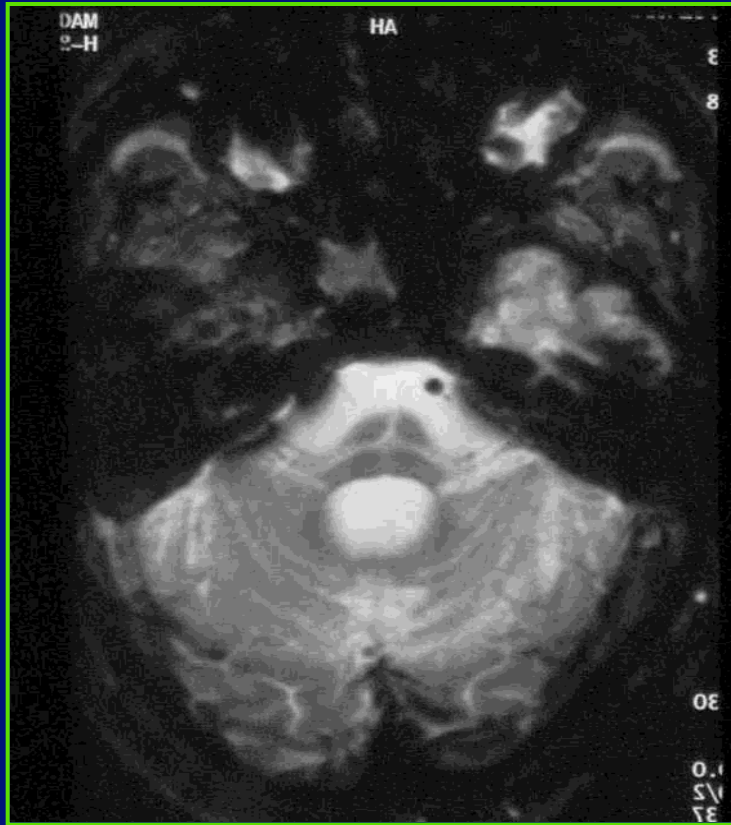


Minime



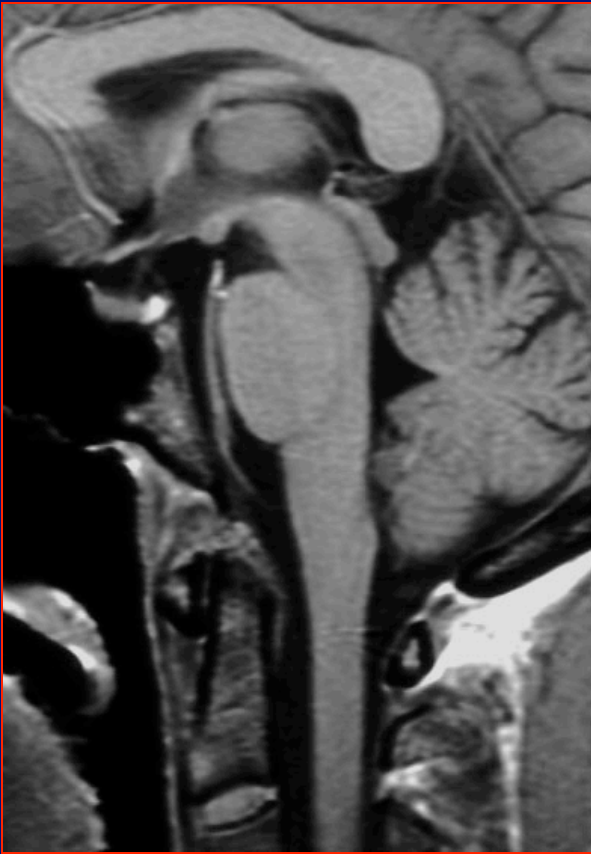
Sévère

AMSc « croix »

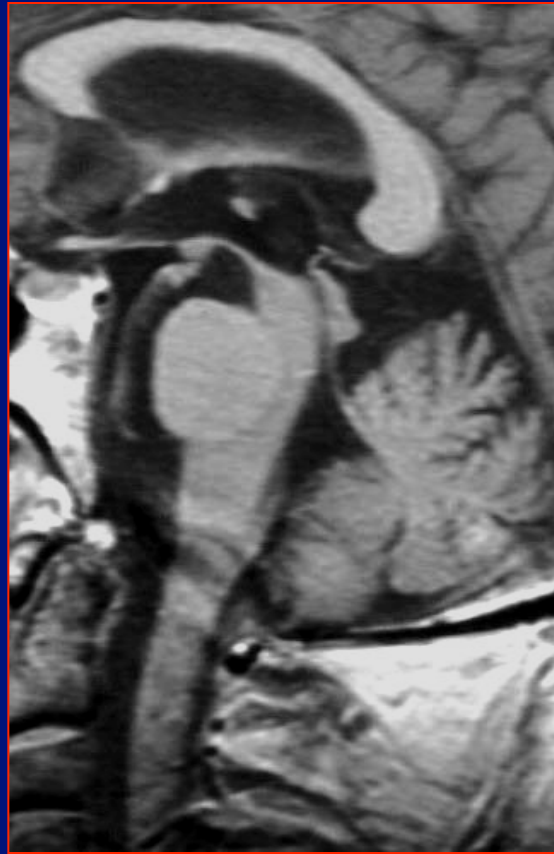


Hypersignal des pédoncules cérébelleux moyens et
hyposignaux noyaux dentelés

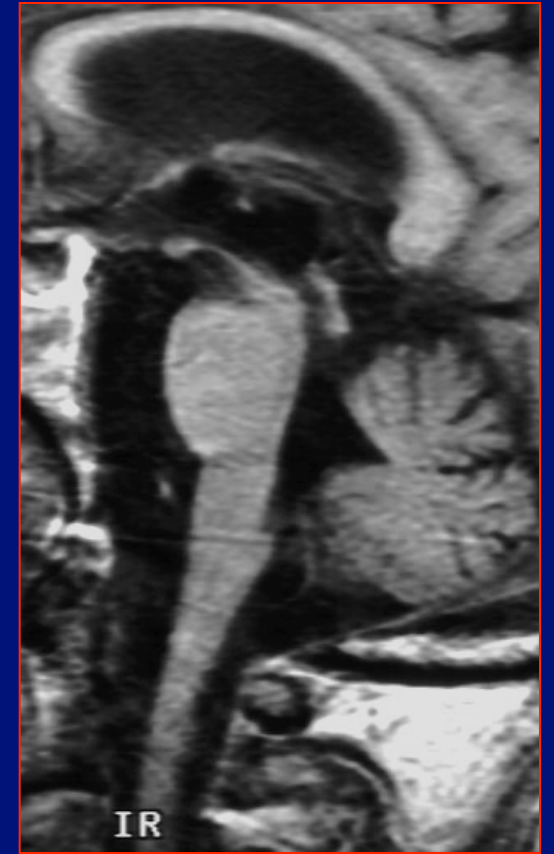
PSP : atrophie du mésencéphale



Absente



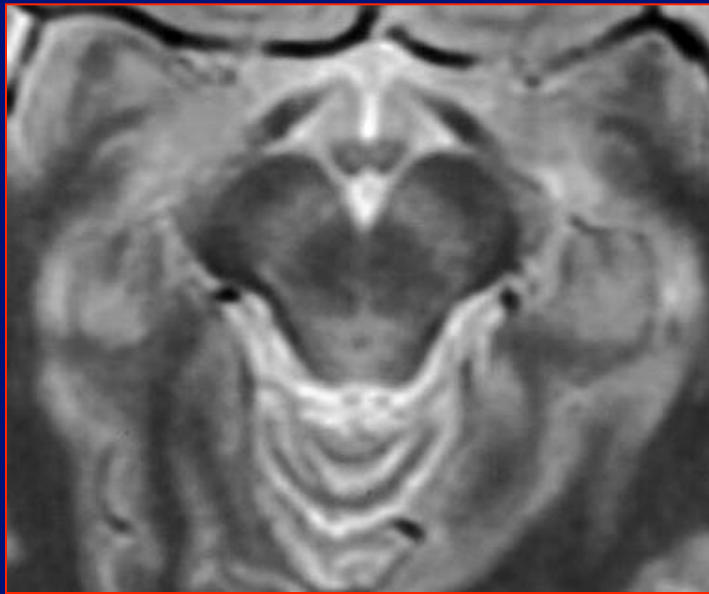
Modérée



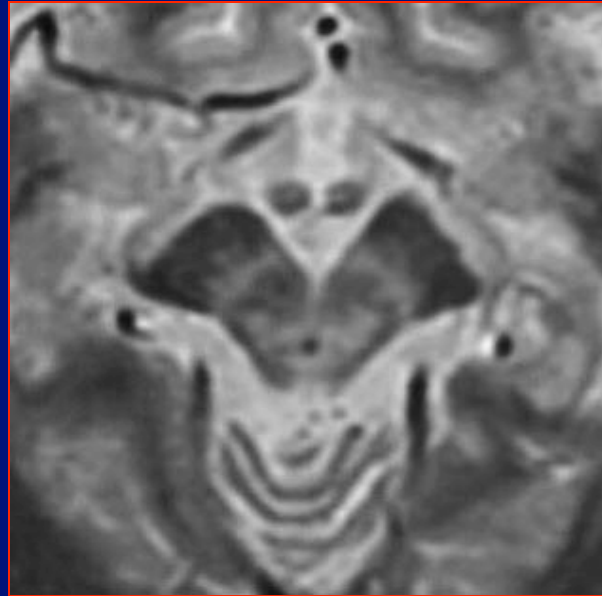
Sévère

PSP ouverture de l'angle bipédonculaire

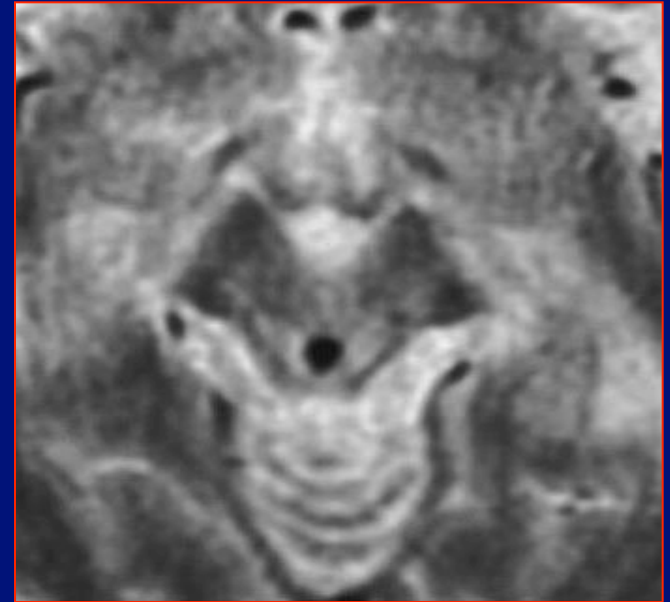
dilatation de l'aqueduc de Sylvius



Absente
Absente

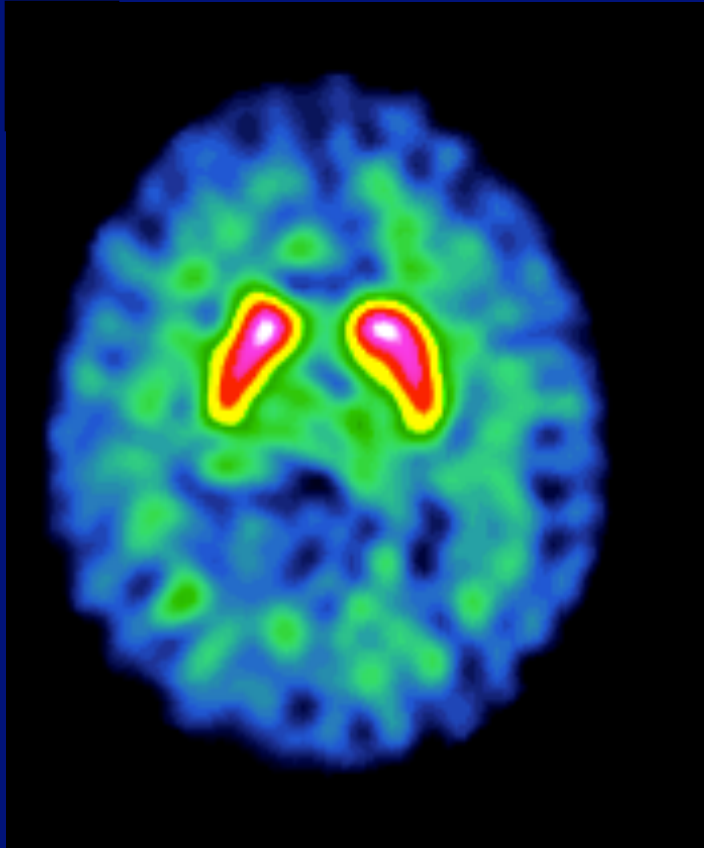


Modérée
Minime

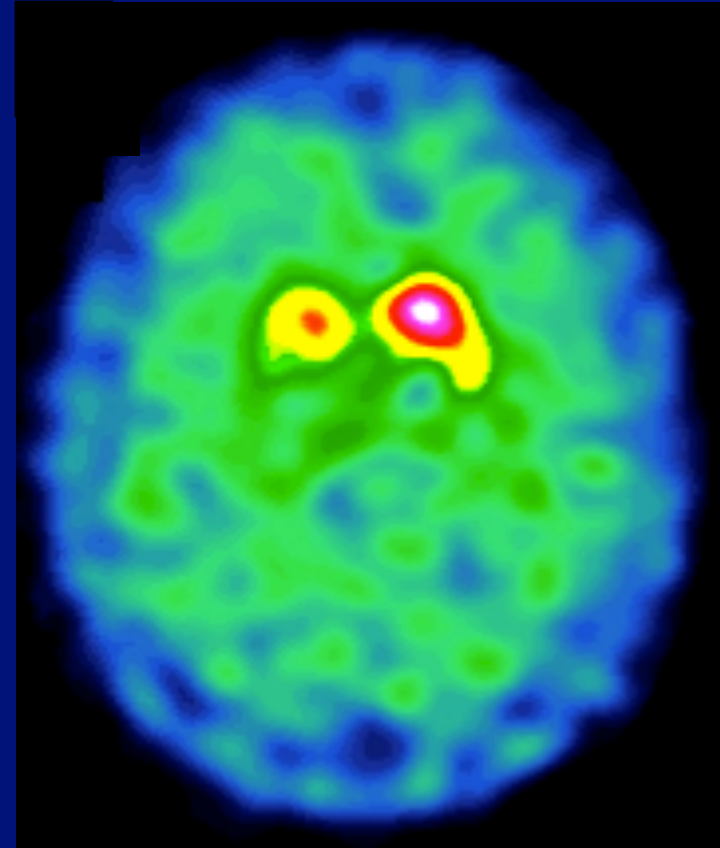


Sévère
Sévère

Ligand du transporteur de la dopamine : ^{123}I -FP-CIT (DaTSCAN[®])



Tremblement Essentiel
Ou Sujet normal



Maladie de Parkinson

Les étapes évolutives

- Phase de diagnostique
- « Lune de miel » sous traitement
- Complications motrices :
 - Fluctuations (motrices et non motrices)
 - Mouvements involontaires (dyskinésies)
- Troubles cognitifs (démence 40 %) et psychiques
- Signes moteurs axiaux tardifs

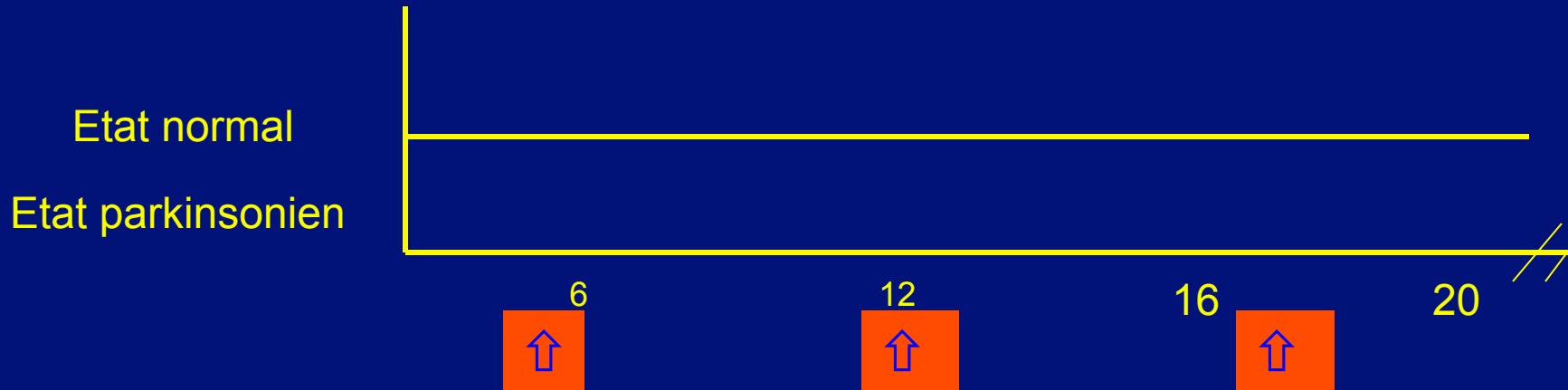
Complications motrices
Fluctuations motrices
& Dyskinésies

Les Fluctuations Motrices

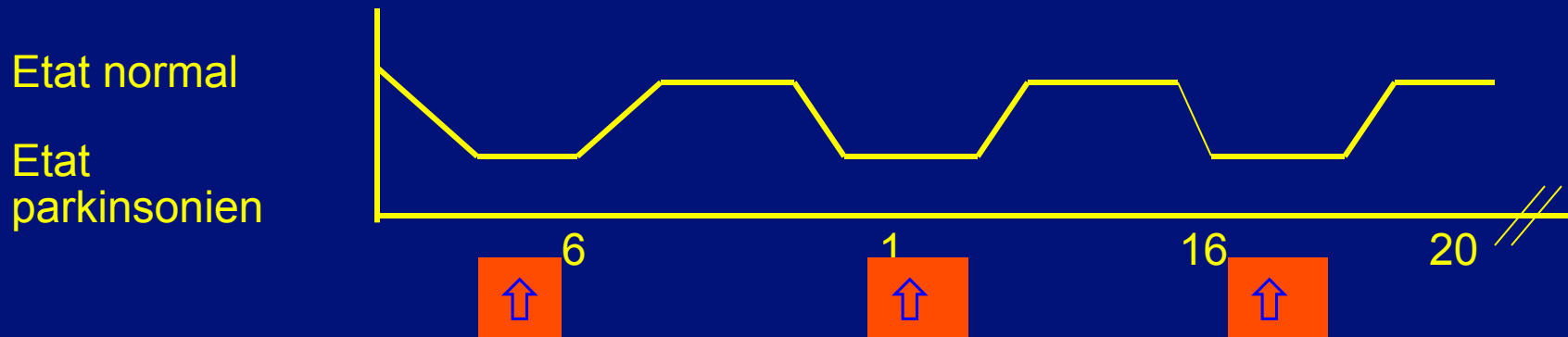
- 50 % des patients après 5 ans de traitement par L-dopa
- Très souvent voire toujours associées à terme à des Dyskinésies
- Akinésie de fin de dose
- Akinésie matinale
- Akinésie nocturne
- Akinésie circadienne (l'AM)
- Akinésie paradoxale
- Akinésie résistante ou insensible
- Akinésie imprévisible
- Effet On – Off, « Yo-Yo »-ing

L'akinésie de fin de dose - ON et OFF

Stade initial



Fluctuation

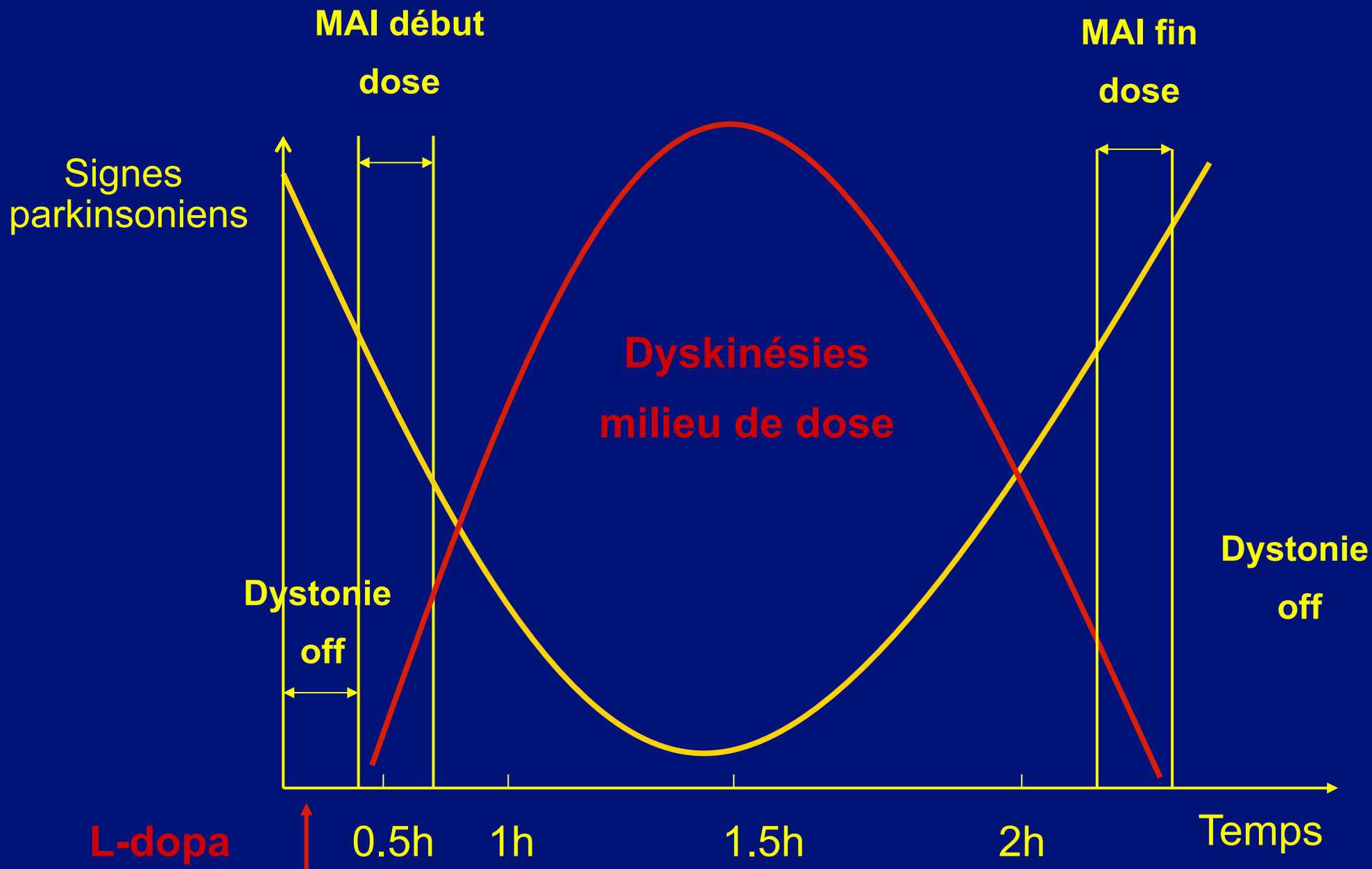


Dyskinésies : les mouvements choréiques

- Tête, cou, tronc et MS
- Gène tantôt limitée, tantôt sévère
- Parfois anosognosie
- Au repos et surtout à l' action, effet des tâches intellectuelles
- Durée souvent prolongée
- Non douloureux au début
- Amaigrissement si sévères
- Surdosage, phénomène de milieu de dose

Dyskinésies : les mouvements dystoniques

- Extrémités des membres inférieurs (pied varus équin, GO)
 - Membre supérieur
 - Visage et cou (blépharospasme, torticolis)
 - Parfois axiale
-
- Du côté du SP, présente au repos
 - Troubles de la marche et chutes
 - Douleurs, réveils nocturnes
 - Durée variable
 - Le plus souvent sous dosage (off, fin de dose), parfois surdosage



Les fluctuations non motrices

- **Fréquence variable et sous-estimée (Riley et Lang, 1993)**
- **Witjas, 2002 (50 MP fluctuants) : 100 %**
- **Gunal, 2002 (85 patient consécutifs) : 100 %**
- **Le plus souvent au cours des périodes Off,
mais aussi périodes On**
- **Corrélation avec le niveau de handicap moteur,
durée de maladie, traitement L-dopa (dose et durée)**
- **1/4 des patients FNM plus gênantes que FM ++**

Les fluctuations non motrices : 3 groupes

- Sensitives et douloureuses :
 - Phase Off
 - Akathisie (50%), douleurs : brûlures, paresthésies, myalgies, états, douleurs diffuses, douleurs pseudo-rhumatismales

Fluctuations dysautonomiques

- Dyspnée +
- Stridor
- Accès de toux sèche
- Précordialgie, oppression
- Oedèmes
- Palpitations
- Hypertension, hypotension
- Dysurie
- Mictions impérieuses
- Pollakiurie
- Dysphagie +, éructations
- Ballonnement abdominal
- Douleurs abdominales
- Flatulences
- Constipation +
- Pyrosis
- Nausées
- Hypersalivation
- Sécheresse buccale
- Sensation de faim
- Ténésme
- Accès de transpiration +
- Bouffées de chaleur +
- Flush visage +
- Pâleur faciale
- Troubles visuels
- Troubles vasomoteurs +

Fluctuations psychiques & cognitives

- Ralentissement idéatoire
- Difficulté de mémorisation
- Vide mental
- Défilement rapide la pensée
- Anxiété
- Tristesse, lassitude
- Fatigue (précoce)
- Dépression, mutisme
- Attaque de panique, idées suicidaires, mort imminente
- Irritabilité
- Agressivité
- Euphorie
- Hyperactivité, hypomanie
- Hallucinations
- Troubles sexuels



Troubles psychiques et comportementaux

Troubles psychiques & comportementaux



- Manifestations inaugurales
- Précédent parfois les troubles moteurs
- Au stade des fluctuations (motrices et non motrices)
- Au stade des dyskinésies
- A un stade plus tardif (déclin cognitif)

Influence des thérapeutiques

Troubles de l' humeur et anxiété

- 40% des patients
- Tristesse, pessimisme > culpabilité, autoaccusation
- Suicide rare
- Dépression inaugurale
- Diagnostic difficile : Symptômes confondants (hypomimie, hypophonie...)
- Anxiété : 40% des patients
 - Attaques de panique / Trouble anxieux généralisé
 - Syndromes phobiques : **Phobies sociales** et **Phobies du « off »**

Syndrome de dysrégulation dopaminergique

= conduite addictive (L-dopa ou agonistes) : « *craving* »

- Patients jeunes, prise de fortes doses, de manière anarchique, au prix de dyskinésies sévères, probablement pour éviter la dysphorie associée aux périodes OFF
- Mécanisme physiopathologique ? Overdose de la voie dopaminergique méso-cortico-limbique (circuit de la récompense) ?

Troubles du contrôles des impulsions (TCI)

- Troubles à caractère compulsif, sans être associés à des obsessions
- Jeu pathologique (casino, courses de chevaux, internet) (*gambling*)
- Hypersexualité et conduites déviantes
- Achats compulsifs
- Troubles du comportement alimentaire
- Fugues, parfois loin du domicile, sans but identifié
- Manipulations d'objets stéréotypées et sans finalité (*punding*)

Troubles psychotiques

- 20 à 40 % (Papapetropoulos, 2005) (hallucinations comprises)
- Dose dépendante
- Incidence : 6 à 22 % des de novo traités (Wint, 2004)
- A tous les stades mais + souvent stade avancé
- Mode d'installation subaiguë
- Signes prémonitoires : les hallucinations (recherche systématique)

Psychose Dopaminergique

- Signes cliniques variés :
 - syndrome délirant avec interprétation (persécution, jalousie)
 - syndrome confusionnel avec troubles de vigilance
 - hallucinations visuelles, auditives, tactiles
 - agitation nocturne, cauchemars, terreurs nocturnes
 - agressivité, hypomanie, hypersexualité

Troubles cognitifs tardifs

Les troubles cognitifs

- Absence de troubles phasiques, praxiques et gnosiques
 - ➡ Démence avec un profil sous-cortico-frontal
- Fréquence : 40 % ; études longitudinales : jusque 78% des patients
- Corrélation avec l'âge, l'âge de début de la maladie (début tardif), signes moteurs sévères, signes axiaux, ATCD familiaux de démence
- Deux présentations cliniques :
 - "type corps de Lewy"
 - "type sous-cortico-frontal »

Forme type Corps de Lewy

- Déclin cognitif : délai > 1 an
- Des hallucinations visuelles précoces, récurrentes
- Des Fluctuations de la conscience et du comportement
- Tableau cognitif dominé par des troubles sévères
 - fonctions exécutives
 - attention
 - perception visuo-spatiale
- Troubles du sommeil

Forme type sous-cortico-frontal

- Déclin cognitif : plusieurs années après le début de la MP (au-delà de 5 ans)
- Nette aggravation du syndrome dysexécutif
 - + baisse d'efficacité intellectuelle
 - ralentissement cognitif ++
 - troubles attentionnels ++
 - troubles de la mémoire ++
 - orientation dans le temps et l'espace ($\pm$)
 - fonctions instrumentales : OK
- Survenue de troubles du comportement
 - apathie
 - hallucinations, idées délirantes

Signes moteurs tardifs

Signes moteurs axiaux tardifs

- Freezing
- Festination
- Troubles de déglutition
- Dysarthrie
- Instabilité posturale
- Chutes
- Troubles posturaux

Dopa-résistants

Troubles posturaux





