

MALADIE DE PARKINSON

Dr B. DEGOS

Département de Neurologie, Hôpital Salpêtrière, Paris 13

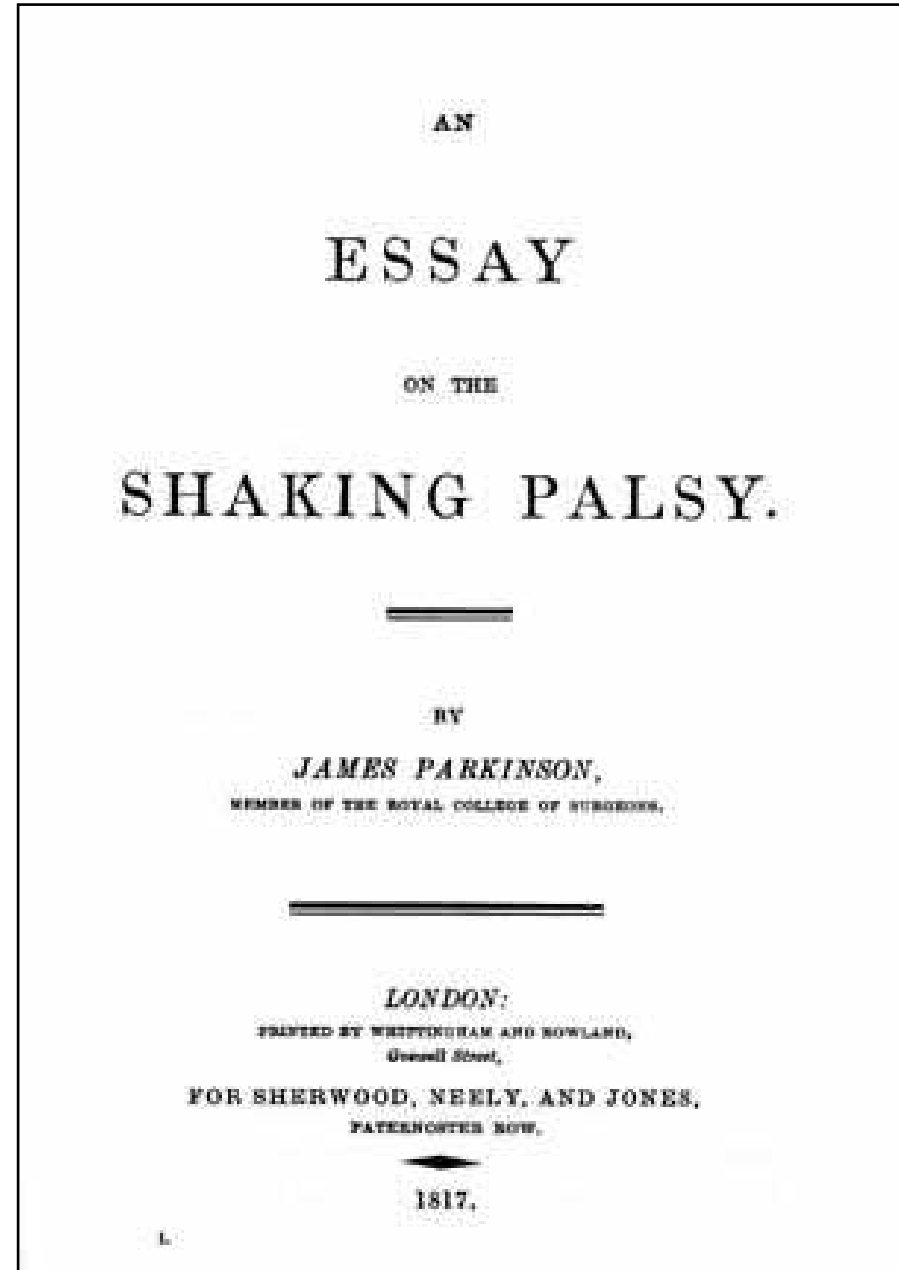
Historique

- James Parkinson (11 avril 1755-21 décembre 1824, Londres)
- Médecin anglais et paléontologue amateur





« Essai sur la paralysie trépidante »,
actuelle Maladie de Parkinson publiée
en 1817



CONTENTS.

CHAP. I.

DEFINITION—HISTORY—ILLUSTRATIVE CASES..... 1

CHAP. II.

PATHOGNOMONIC SYMPTOMS EXAMINED—TREMOR
COACTUS—SCHELOTYRDE FESTINANS..... 19

CHAP. III.

SHAKING PALSY DISTINGUISHED FROM OTHER DIS-
EASES WITH WHICH IT MAY BE CONFOUNDED..... 27

CHAP. IV.

PROXIMATE CAUSE—REMOTE CAUSES—ILLUSTRATIVE
CASES..... 33

CHAP. V.

CONSIDERATIONS RESPECTING THE MEANS OF CURE.. 56

AN ESSAY

ON THE SHAKING PALSY.

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 forwards, 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. By some it has been used to designate or-

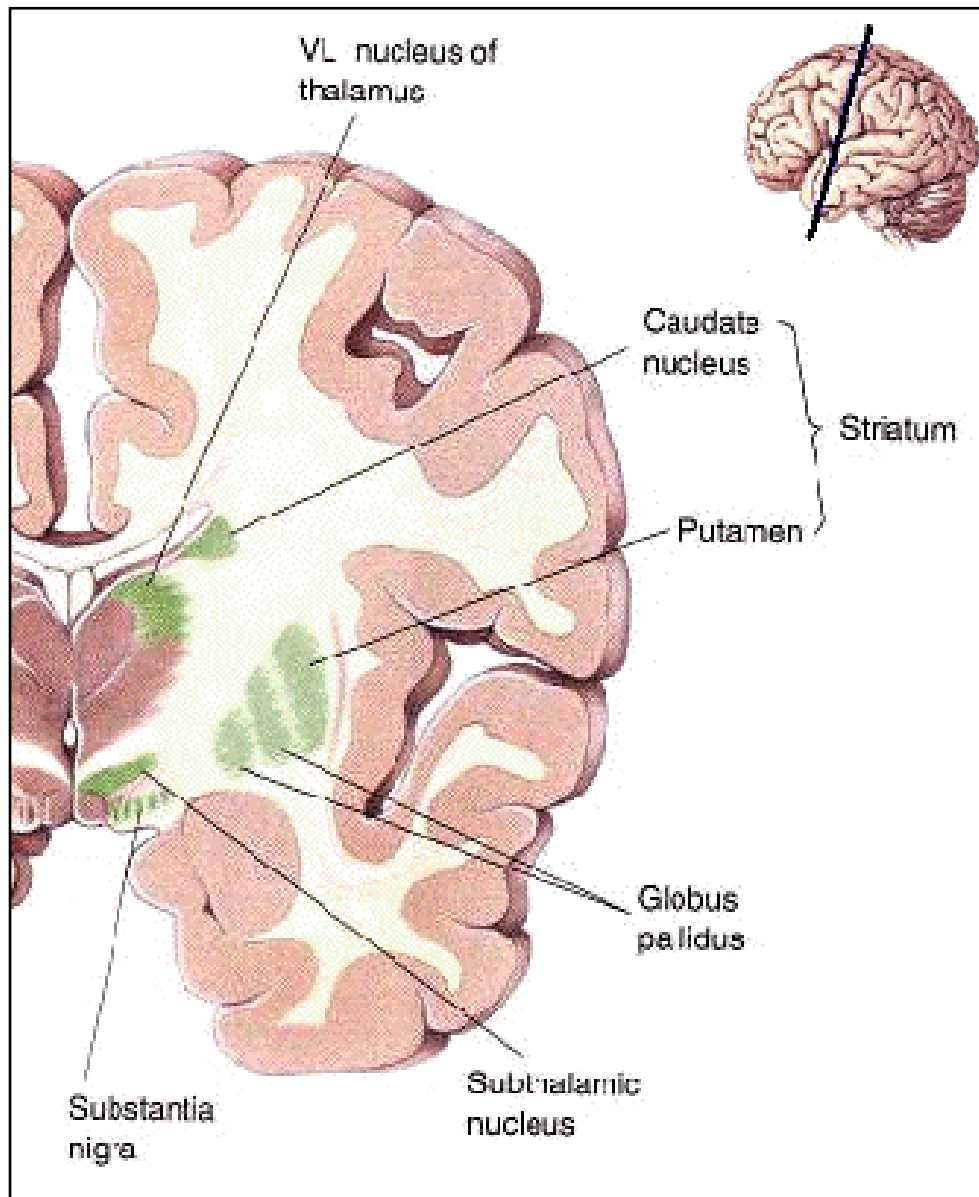


Figure AB-18: Basal Ganglia

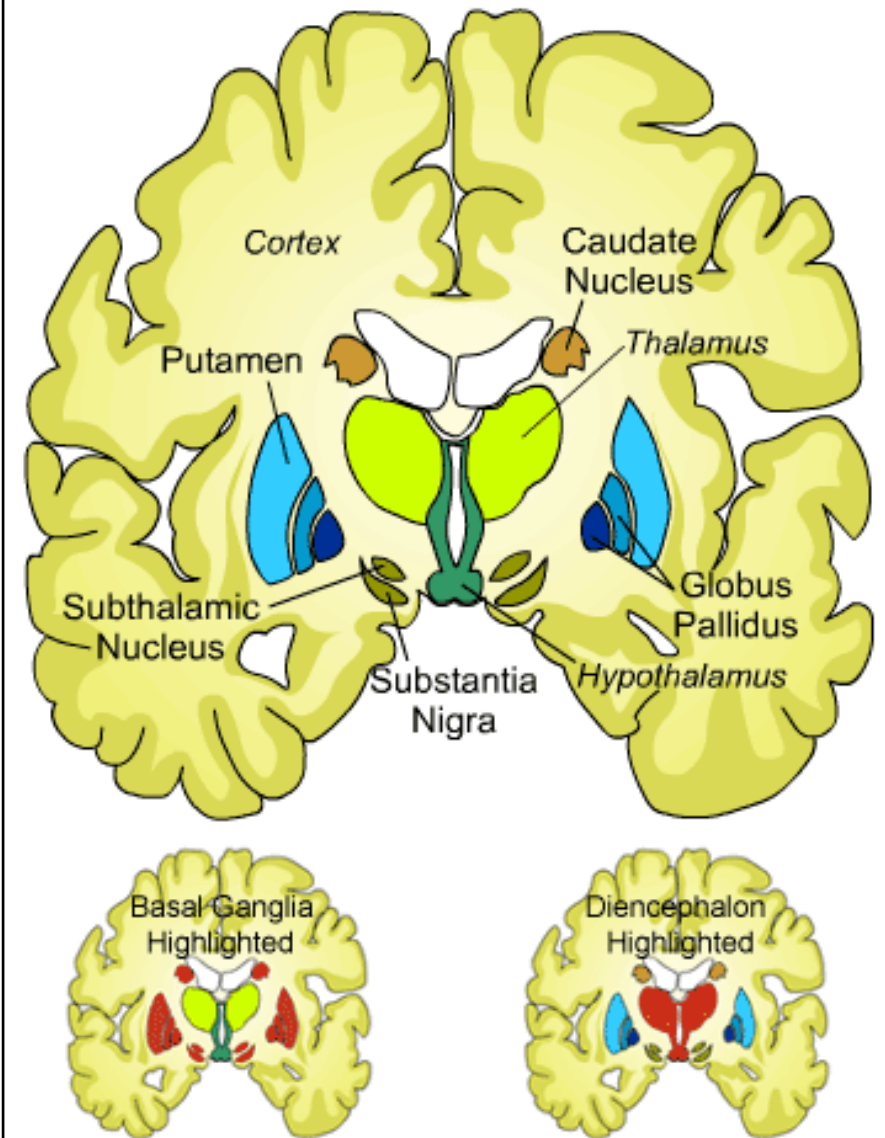


Diagram colors are consistent with Figure AB-19.

Anatomopathologie

Perte des neurones dopaminergiques de la substance noire compacte



Epidémiologie

- Age de début: ~60 ans (rare < 50 ans)
- Sex ratio: 55 hommes pour 45 femmes
- Incidence:
 - 1-2/1000 dans population générale
 - 6-8/1000 entre 65-69 ans
 - 26-35/1000 entre 85-89 ans
- Durée de vie +/- réduite

Symptômes initiaux de la Maladie de Parkinson

- **Syndrome parkinsonien** =
 - Akinésie (obligatoire) (= lenteur du mouvement)
 - + rigidité (= difficulté à étendre le bras du patient avec phénomène de « roue dentée ») et/ou tremblement de repos
- **Asymétrie** des symptômes
- **DOPA-sensible** (= traitement sensible)

Symptômes absents classiquement dans la maladie de Parkinson

- Myoclonies (=secousses musculaires)
 - Syndrome pyramidal
 - Syndrome cérébelleux
 - Trouble des réflexes de posture (test de la traction)
 - Dysautonomie
 - Troubles oculomoteurs
 - Dysarthrie
 - Démence
 - Apraxie
- Si présents, rechercher un autre syndrome parkinsonien que la maladie de Parkinson

Symptômes tardifs de la maladie de Parkinson

- Dysautonomie:
 - Incontinence urinaire
 - Parésie intestinale
 - Hypotension artérielle orthostatique
- Cognition:
 - Démence
 - Confusion
 - Hallucinations, délire
- Vigilance
- Motricité:
 - Posture
 - Déséquilibre (chutes)
 - « freezing » de la marche (piétinement)
 - Dysarthrie, dysphagie

Evolution (1)

- Maladie évoluant progressivement
- Maladie devient symptomatique dès que la perte neuronale (neurones dopaminergiques) atteint 80%
- « Lune de miel » sous traitement initialement → tout va bien
- Puis moindre voire perte d'efficacité du traitement car la perte neuronale se poursuit inexorablement → ça va de plus en plus mal

Evolution (2): Fluctuations motrices induites par la L-DOPA

- Détérioration de fin de dose ou effet wearing off:
 - Akinésie ou tremblement ou syndrome parkinsonien de fin de dose
 - Akinésie nocturne
 - Akinésie du réveil
- Effet on/off:
 - Fluctuations soudaines et prévisibles (si les doses de L-DOPA sont hautes et espacées de plus de 3h)
 - Fluctuations soudaines imprévisibles (si les doses de L-DOPA sont petites et fréquentes)
- Augmentation de la latence de réponse d'une dose
- Absence de réponse
- Réponse absente ou différée en relation avec l'alimentation
- Superparkinsonisme de rebond

Evolution (3): Dyskinésies induites par la L-DOPA

- Dystonies de la période off:
 - Matinales
 - Succédant à une période bénéfique
- Akathisie (besoin incessant de bouger) de la période off
- Dyskinésies de la période on:
 - De milieu (ou pic) de dose
 - De début et/ou de fin (diphasiques) de dose
 - En onde carrée
- Autres dyskinésies (rare): myoclonies, astérisis, tics

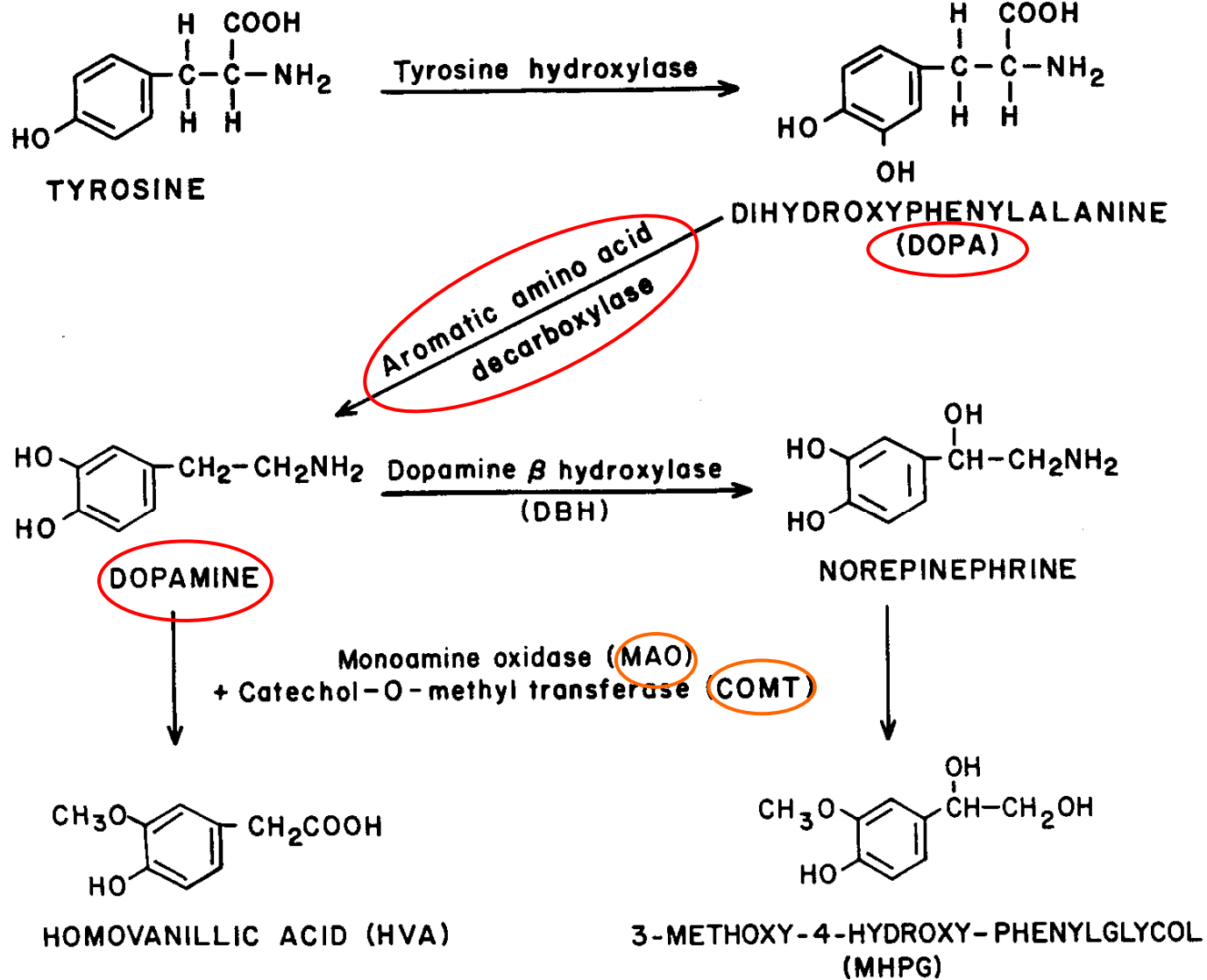


Figure 38-3.

Traitement médical oral

- Traitement princeps:
DOPAthérapie (L-DOPA) (ex: SINEMET®, MODOPAR®)
→ substituer la dopamine manquante au niveau cérébral
- Agonistes dopaminergiques (~L-DOPA) (ex: REQUIP®, SIFROL®, TRIVASTAL®, ...)
- Anticholinergiques (ARTANE®, PARKINANE®, ...)
- IMAO B (ex: DEPRENYL®, SELEGILINE®): inhibiteur de la mono-amine-oxydase B dégradant la dopamine
- ICOMT (ex:COMTAN®, TASMAR®): inhibiteur de la catéchol-O-méthyl-transférase dégradant la dopamine
- MANTADIX® (AMANTADINE, antiviral)

L-DOPA: autres voies d'administration

- APOKINON® (apomorphine) par voie sous-cutanée: en click à la demande ou à la pompe en continue durant la journée (surtout pour les patients à un stade évolué de la maladie)
- DUODOPA®: administration duodénale continue par une stomie digestive (gastrostomie endoscopique percutanée ou gastro-jejunostomie radiologique) mais mise en route difficile (essai par sonde naso-duodénale, recherche de la dose efficace), très coûteuse et efficacité de cette thérapeutique pas nette (déplacement de la sonde...) → SMR (service médicale rendu) mineure coté à IV

Effets indésirables de la L-DOPA

- **Troubles digestifs:**
 - Anorexie
 - Nausées/vomissements
 - Gastralgies
- **Hypotension orthostatique** (par effet vasodilatateur liée à la compétition avec l'adrénaline)
- **Troubles psychiques** (confusion, hallucinations, délire)
- **Complications motrices** (fluctuations et dyskinésies)

Interactions médicamenteuses

- **Antagonistes des récepteurs dopaminergiques centraux (neuroleptiques):** ne pas oublier Primpéran®, Vogalène®,...
- **Antihypertenseurs centraux** (Aldomet®, Catapressan®) inhibant la décarboxylation centrale de la L-DOPA
- **Vitamine B6** à fortes doses (coenzyme de la dopadécarboxylase périphérique)
- **Pansements gastriques** (Maalox®, Phosphalugel®) diminuant l'absorption intestinale de la L-DOPA
- **IMAO** (inhibiteurs de la mono-amine-oxydase) classiques non sélectifs interdits en raison du risque d'hypertension artérielle brutale
- **Anesthésiques:** arrêter la L-DOPA 24h avant une anesthésie utilisant le fluothane ou le cyclopropane car sinon risque de troubles du rythme ventriculaire

Conduite pratique d'utilisation de la L-DOPA

- Pas de traitement obligatoire initialement car traitement symptomatique
- Plutôt L-DOPA si:
 - Sujet âgé > 70 ans (car risque de troubles cognitifs ou comportementaux avec les agonistes dopaminergiques, les anticholinergiques,...)
 - État de santé général moyen
 - Sévérité de la maladie (sinon préférer les agonistes pour retarder les fluctuations motrices induites par la L-DOPA)
- Plutôt agoniste dopaminergique si:
 - Sujet jeune < 60 ans car en général absence de troubles cognitivo-psychiatrique et donc peu de risque de décompensation confusionnelle ou délirante et pour éviter la survenue des fluctuations motrices et dyskinésies dopa-induites trop précocément
 - État de santé général bon
 - maladie peu évoluée
- Entre 60-70 ans, au cas par cas en fonction notamment de l'état cognitif
- Associer Motilium® à la L-DOPA si troubles digestifs (ou bien d'emblée)
- Introduction progressive
- Ne jamais arrêter brutalement le traitement

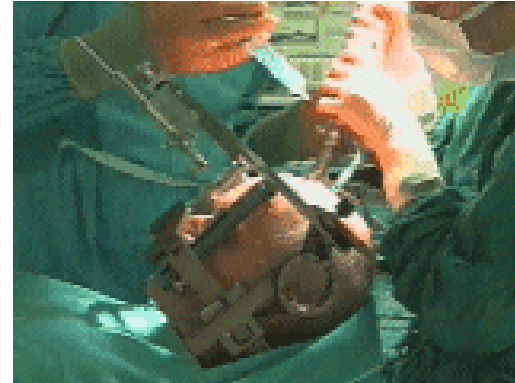
Principales contre-indications à la L-DOPA

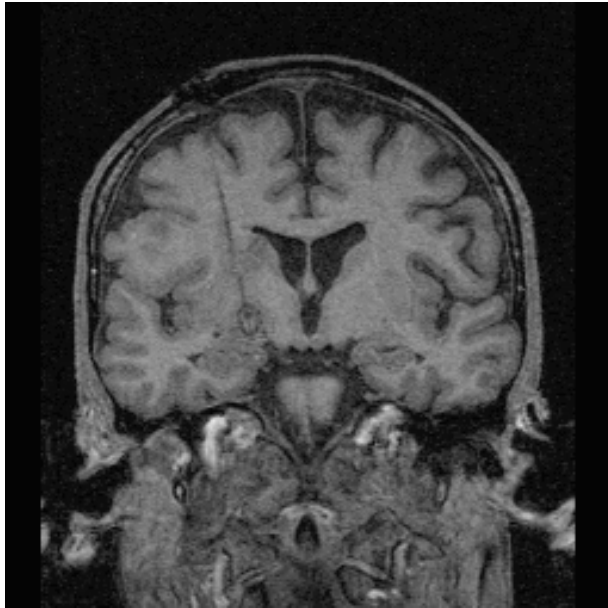
- Cardiaques: insuffisance coronaire aiguë, insuffisance cardiaque décompensée, trouble du rythme
- Psychiatriques: psychose, démence avancée
- Mélanome malin
- Ulcère gastro-duodéal en poussée

Traitements neurochirurgicaux

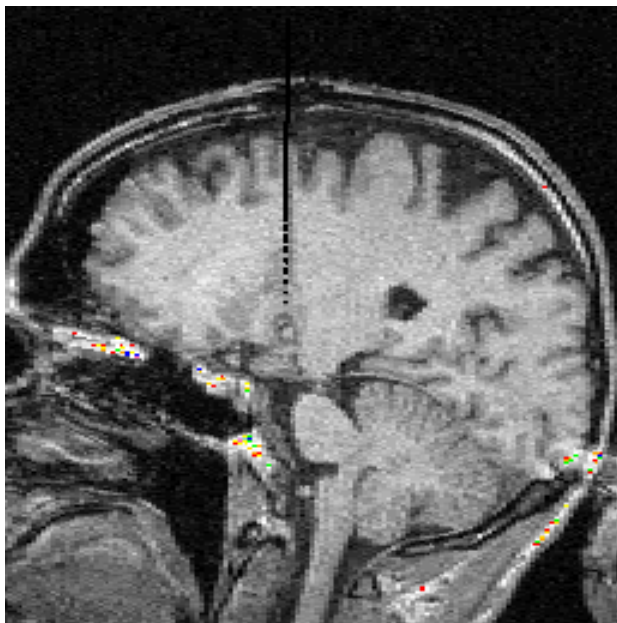
- Symptomatique mais pas étiologique (=pas de la cause)
- **Stimulation cérébrale profonde:**
 - Par stimulation électrique du noyau subthalamique (corps de Luys) plutôt que par lésion (pallidotomie=lésion du pallidum)
 - Indications:
 - Forme dopa-sensible pure (très bon score UPDRS « on »)
 - Aucun des signes axiaux (~signes tardifs de la maladie)
 - Forme du sujet jeune (pas à la phase évoluée)
- Autres: (expérimentations en cours)
 - greffe de tissus foëtaux
 - **Stimulation électrique épидurale** (sur la dure-mère)

Intervention pour stimulation cérébrale profonde





IRMs de contrôle



Réglages des paramètres de stimulation (2-3V; 130Hz; 90 μ sec)

Principaux effets indésirables de la stimulation cérébrale profonde

- **Saignement** per-opératoire (2% des patients avec séquelles)
- **Infection** du matériel implanté (2% des patients)
- **Confusion** post-opératoire
- **Troubles comportementaux** (origine multifactorielle)
- Autres...

Autres prises en charge

- **Rééducation fonctionnelle**: kinésithérapie active pour notamment prévenir les risques de chutes et maintenir une certaine autonomie
- **Soutien psychologique** (association de malades,...)
- **Toxine botulique** en cas de dystonie (=contraction musculaire involontaire exagérée responsable de mouvements ou postures anormales)
- **Syndrome des jambes sans repos, SDE, MP, TCMSP**
- Troubles des **affects** (anti-dépresseurs)
- **Psychose** (anti-psychotique: Clozapine (LEPONEX®) avec surveillance hématologique+++)
- **Démence** (rivastigmine)
- **Troubles dysautonomiques** (digestifs, urinaires, tensionnels, sudation)

Diagnostics différentiels de la maladie de Parkinson: les syndromes parkinsoniens

- Dégénératifs:
 - Paralyse supra-nucléaire progressive (syndrome de Steele-Richardson-Ozlewski)
 - Dégénérescence cortico-basale
 - Atrophie multi-systématisée
 - Maladie à corps de Lewy diffus
- Toxiques
- Autres (maladie de Wilson par ex)

1. les syndromes parkinsoniens neurodégénératifs

Paralyse Supra-nucléaire Progressive (maladie de Steele-Richardson- Ozlewski)

- 4% des syndromes parkinsoniens
- Début après 40 ans; non dopa-sensible
- Symptômes+++:
 - Troubles posturaux avec chutes dans la 1ère année d'évolution
 - Ralentissement des saccades oculaires verticales
- Autres indices:
 - Syndrome parkinsonien à prédominance axial
 - Syndrome frontal
 - Dystonie (=contraction involontaire entraînant des mouvements ou des postures anormales, avec co-contraction des muscles agonistes et antagonistes) du cou en extension
 - Dysarthrie et troubles de déglutition
 - Rire et pleurer spasmodiques
 - Blépharospasme (=clignements spontanés, involontaires et exagérés des paupières)

Dégénérescence cortico-basale

- Evolution progressive; durée de vie ~6 ans
- Début asymétrique
- Syndrome parkinsonien non dopa-sensible
- Dysfonctionnement cortical:
 - Apraxie = incapacité à réaliser correctement un mouvement
 - Troubles sensitifs corticaux
- Dystonie d'un membre
- Myoclonies réflexes

Atrophie multi-systématisée (MSA)

- 5-20% des syndromes parkinsoniens
- Début à 55 ans; durée de vie 9 ans
- = dysautonomie + Sd park ou Sd cérébelleux
- 2 formes:
 - MSA-P: dégénérescence striato-nigrique
 - MSA-C: syndrome cérébelleux
- Peu ou pas dopa-sensible
- Dysarthrie, pallilalie (=répétition de syllabes), antécolis (=chute de la tête en avant), contractures, douleurs
- Syndrome pyramidal

Maladie à corps de Lewy diffus

- Troubles cognitifs précoces (confusion-hallucinations fluctuantes) +++
- En second plan: chutes et syndrome parkinsonien
- Anatomopathologie: dépôt de corps de Lewy sur l'ensemble du cerveau

3. Causes toxiques et médicamenteuses

- Médicaments: 10% des syndromes parkinsoniens sont iatrogènes
 - **Neuroleptiques+++** (antagonistes des récepteurs dopaminergiques):
Attention aux formes « cachées » comme Agréal® ou Pimpéran®
 - Anticalciques, anti-épileptiques, antidépresseurs sérotoninergiques, lithium, amiodarone
 - Syndrome parkinsonien symétrique, akathisie, dyskinésies oro-faciales, réversible à l'arrêt du traitement. Surtout chez femme, âge avancé.
- Toxicomanie: héroïnomane consommant de l'héroïne contaminée par le MPTP. Le MPP+, son dérivé, est neurotoxique pour les neurones dopaminergiques
- Traitement agricole:
 - Roténone (substance extraite de plantes toxiques telles que Derris, Lonchocarpus ou Tephrosia utilisée comme pesticide)
 - Paraquat (herbicide utilisé sur les vignes et les arbres fruitiers entre autres)
- Intoxication au monoxyde de carbone(CO), au manganèse, au cyanure, au méthanol → souvent retard d'apparition du syndrome parkinsonien.

4. Autres causes

- Tumeurs cérébrales
- Hydrocéphalie à pression normale
- Maladie de Fahr (dépôts calciques)
- Accident vasculaire cérébral (lacune)
- Traumatiques (boxe)
- Infectieuse:
 - encéphalite (japonaise, de Von Economo, rougeole, oreillons, coxsackie, Lyme)
 - Infections ou abcès focaux du mésencéphale ou des noyaux gris centraux (SIDA, toxoplasmose, cryptococcose, listériose).



Normal

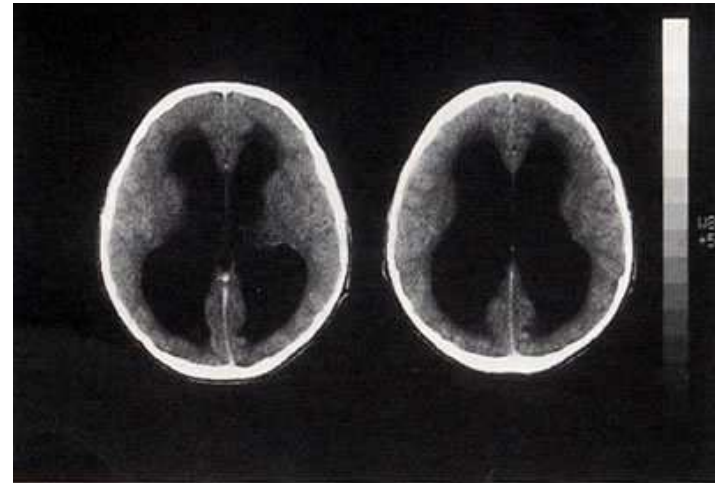
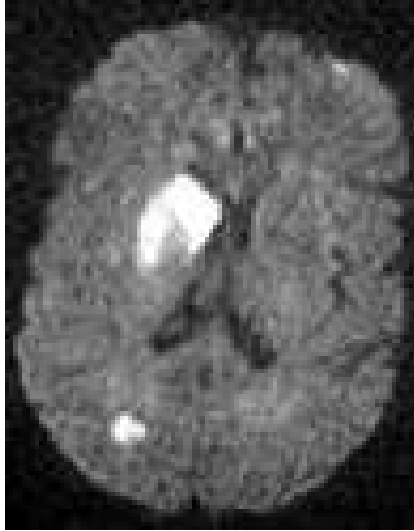
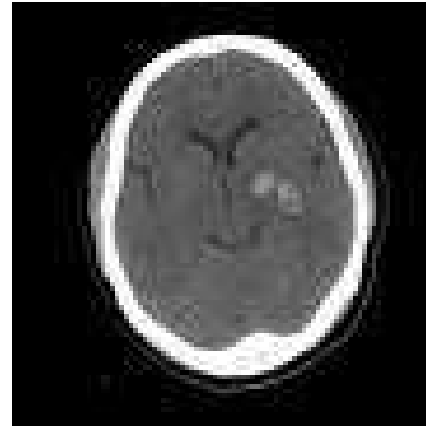


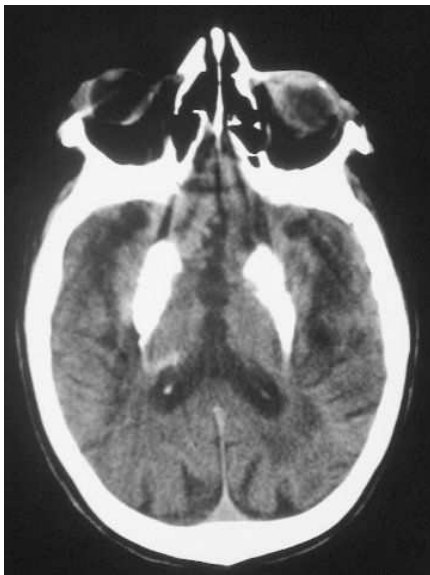
Fig 1 : TDM. Hydrocéphalie.



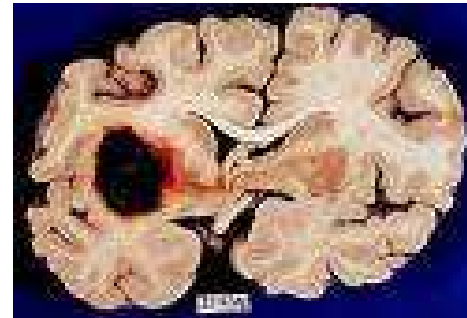
IRM d'un AVC ischémique



Scanner d'un AVC hémorragique



Scanner d'une maladie de Fahr



Anatomopathologie d'un AVC hémorragique

Conclusion

- **Maladie neurodégénérative** répandue, touchant les deux sexes et handicapante à moyen-long terme
- **Physiopathologie méconnue**
- Traitement médical princeps: **L-DOPA** mais perte d'efficacité après qqes années et apparition de fluctuations motrices et dyskinésies (penser aux autres traitements tels que les agonistes dopaminergiques)
- Traitement neurochirurgical par **stimulation cérébrale à haute fréquence du noyau subthalamique**: très efficace mais délai d'attente

MAIN CHARACTERISTICS OF MONOGENIC FORMS OF PARKINSON'S DISEASE

Designation	Locus	Gene	Transmission	Mean age at onset (years)	Progression	Lewy bodies
PARK1	4q21-33	α -synuclein point mutations	AD	Variable	Severe	+
PARK2	6q25-2.27	Parkin	AR	Early	Very slow	- (except two cases)
PARK3	2p13	?	AD	Late	Slow	+
PARK4	4q21	α -synuclein rearrangements	AD	Variable	Variable	+
PARK5	4p14	UCH-L1	Probable AD	50	?	ND
PARK6	1p35-36	Pink1	AR	Early	Slow	ND
PARK7	1p36	DJ-1	AR	Early	Slow	ND
PARK8	12p11.2-q13.1	LRRK2	AD	Late	?	Variable