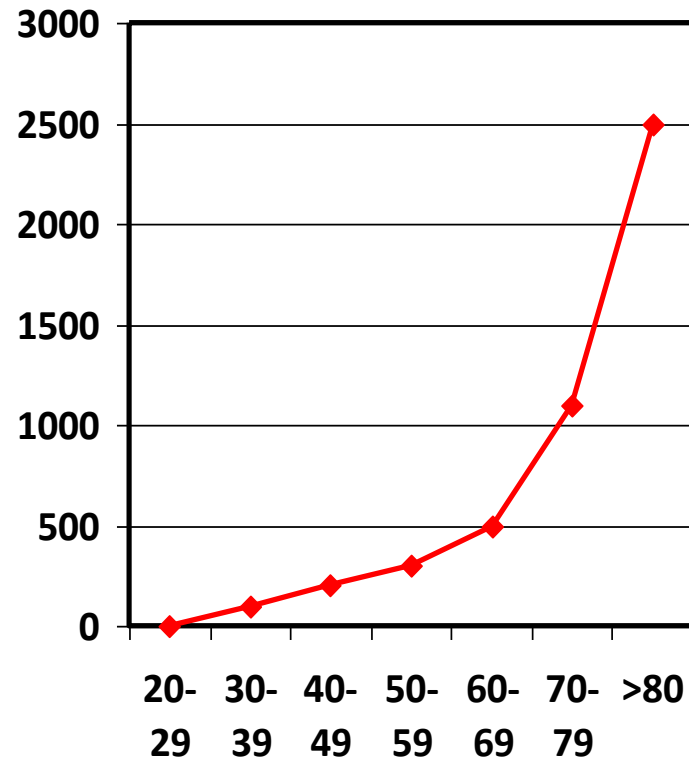


Maladie de Parkinson idiopathique

Pr Christine Tranchant
Service de Neurologie
CHU Hautepierre
Strasbourg

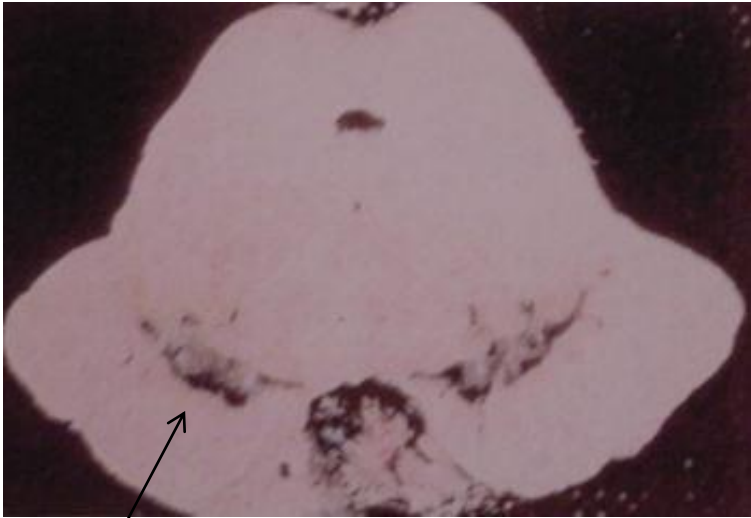
Maladie de Parkinson

- Prévalence: 1 à 2/1000 habitants
 - 1,5/1000 entre 50 et 59 ans
 - 6/1000 entre 60 et 69 ans
 - 1.5% entre 70 et 79 ans
 - 3% après 80 ans
- Sexe-ratio: H/F:1,46



Incidence

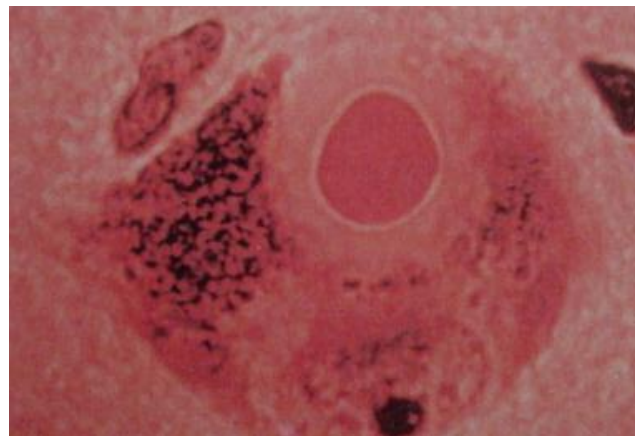
- Dégénérescence sélective des neurones dopaminergiques de la substantia nigra (pars compacta)



Sujet normal



Maladie de Parkinson

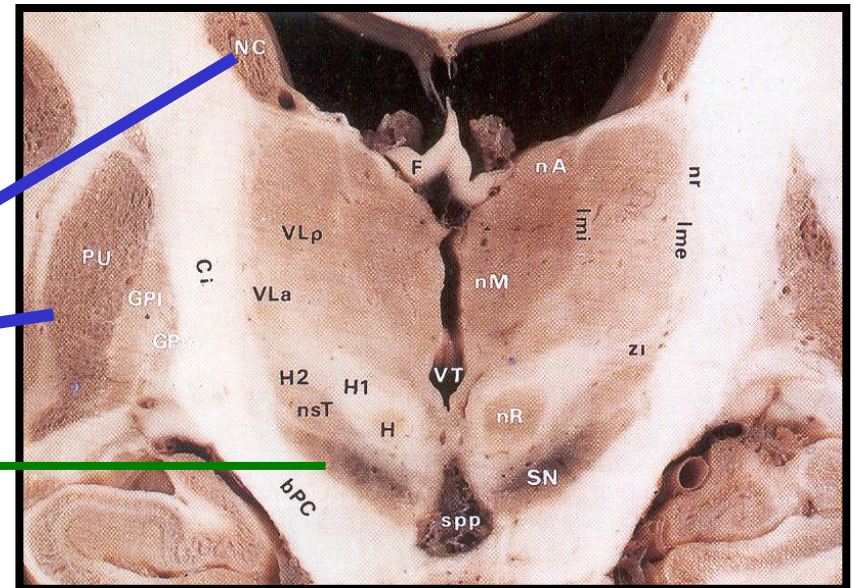
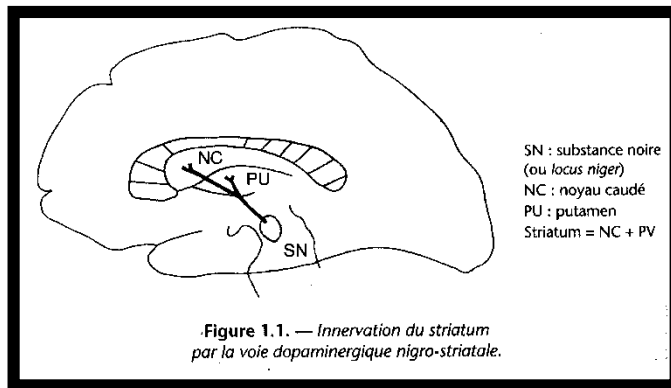


Corps de lewy

Alpha-synucléine
Ubiquitine

Dégénérescence des neurones dopaminergiques NIGRO-STRIATAUX

→ DEFICIT EN DOPAMINE dans le striatum → symptomatologie motrice

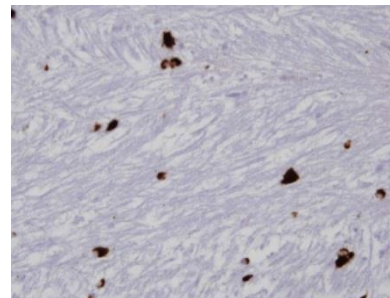
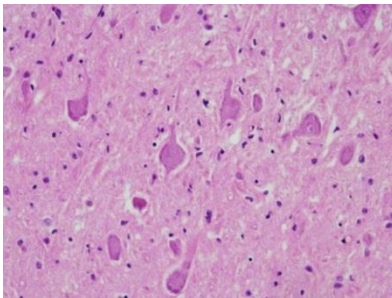
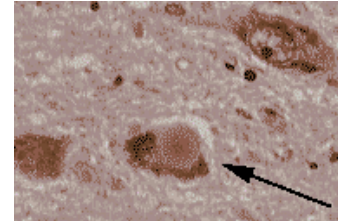


STRIATUM

SUBSTANCE NOIRE

Synucléopathies

- **Maladie de Parkinson idiopathique**
 - Les corps de Lewy présents dans les neurones en dégénérescence sont constitués d'alpha synucléine
- **Maladie à corps de lewy**
- **Atrophie multisystématisée**



Inclusions oligodendrogiales et neuronales

Les lésions ne se limitent pas au SNC ni au système DA

- Dégénérescence des neurones DA
 - Signes moteurs de la maladie
- Dégénérescence des neurones non DA (NA :locus coeruleus, 5HT: noyau dorsal du raphe, Cholinergiques: nucleus basalis de Meynert)
 - Signes axiaux
 - Troubles cognitifs
 - Troubles dysautonomiques
 - Troubles du sommeil
 -
- Maladie multisystémique
 - Neurones DA du tube digestif

MP: Progression de la pathologie intraneuronale



(i)

	dm	co	sn	mc	hc	fc
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Dm: dorsal motor nucleus of the glossopharyngeal and vagal nerves
Co: coeruleus–subcoeruleus complex; Sn: substantia nigra;
Mc: anteromedial temporal mesocortex; Hc: high order sensory association areas and prefrontal fields; Fc: first order sensory association areas, premotor areas, as well as primary sensory and motor fields

Causes de cette dégénérescence?

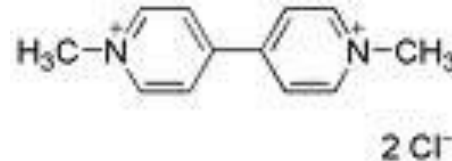
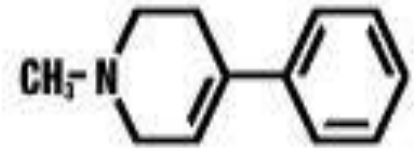
- Interaction de facteurs génétiques et environnementaux

Facteurs environnementaux toxiques

– Exposition au MPTP (toxicomanes de la côte ouest USA)

– Paraquat: pesticide

- Incidence plus importante de MPI dans les régions où ce pesticide est utilisé au Canada



– Exposition professionnelle aux insecticides organochlorés est considérée comme un facteur de risque (reconnaissance maladie professionnelle)

Facteurs génétiques

- Formes familiales de transmission mendélienne
 - 10 à 15% des MP
 - Certaines formes familiales sont de Transmission autosomique dominante, d'autres de transmission autosomique récessive
 - Les formes récessives sont souvent de début chez l'adulte jeune

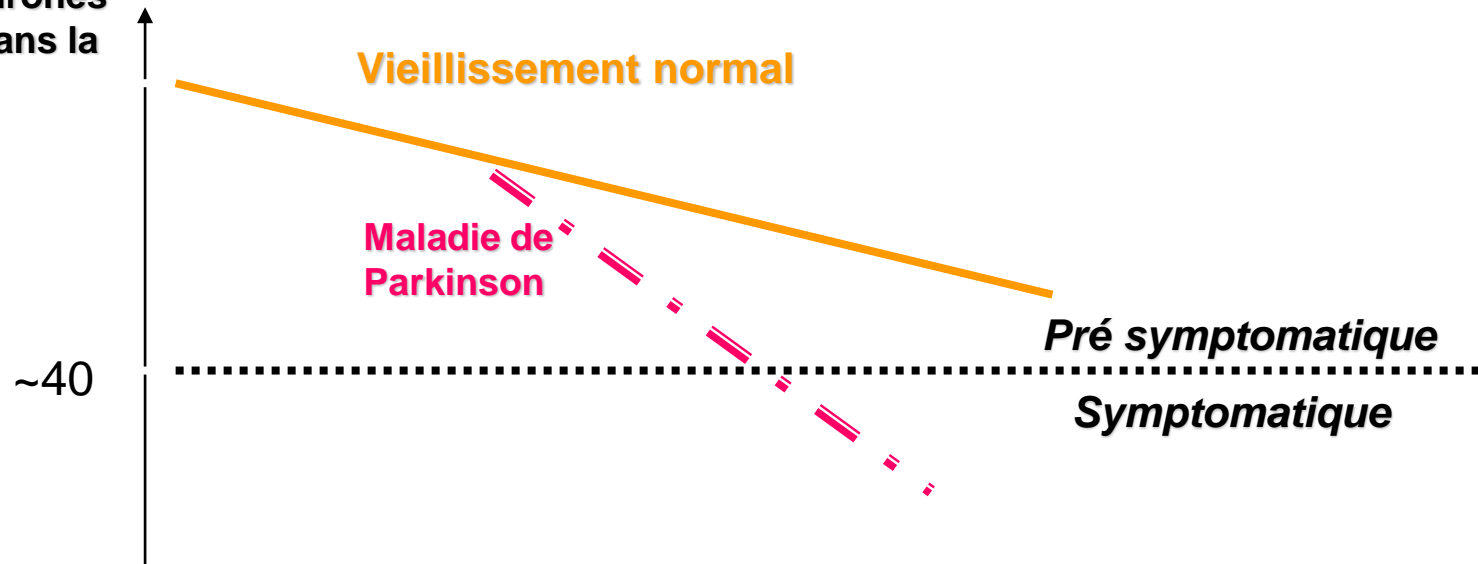
Gene	Inheritance	Strategy	Pathological features	Clinical phenotype
<i>SNCA</i>	Dominant	GW-linkage	LBs, atypical in some cases (MSA-like)	Earlier-onset PD, aggressive
<i>LRRK2</i>	Dominant	GW-linkage	Pleomorphic, typical LBs in most cases	Typical, late-onset PD
<i>GBA</i>	Dominant	Candidate gene	Typical LBs	Typical, late-onset PD
<i>VPS35</i>	Dominant	Exome sequencing	Unknown	Typical, late-onset PD
<i>Parkin</i>	Recessive	GW-linkage	No LBs in most cases	Early-onset PD, slow course
<i>PINK1</i>	Recessive	GW-linkage	LBs (only 1 brain available)	Early-onset PD, slow course
<i>DJ-1</i>	Recessive	GW-linkage	Unknown	Early-onset PD, slow course
<i>ATP13A2</i>	Recessive	GW-linkage	Ceroid lipofuscinosis (only 1 brain available)	Juvenile onset, atypical
<i>PLA2G6</i>	Recessive	GW-linkage	Typical LBs, brain iron accumulation	Juvenile onset, atypical
<i>FBXO7</i>	Recessive	GW-linkage	Unknown	Juvenile onset, atypical
<i>DNAJC6</i>	Recessive	Linkage/Exome sequencing	Unknown	Juvenile onset, atypical
<i>SYNJ1</i>	Recessive	Linkage/Exome sequencing	Unknown	Juvenile onset, atypical

Gene	Inheritance	Strategy	Pathological features	Clinical phenotype
<i>SNCA</i>	Dominant	GW-linkage	LBs, atypical in some cases (MSA-like)	Earlier-onset PD, aggressive
<i>LRRK2</i>	Dominant	GW-linkage	Pleomorphic, typical LBs in most cases	Typical, late-onset PD
<i>GBA</i>	Dominant	Candidate gene	Typical LBs	Typical, late-onset PD
<i>VPS35</i>	Dominant	Exome sequencing	Unknown	Typical, late-onset PD
<i>Parkin</i>	Recessive	GW-linkage	No LBs in most cases	Early-onset PD, slow course
<i>PINK1</i>	Recessive	GW-linkage	LBs (only 1 brain available)	Early-onset PD, slow course
<i>DJ-1</i>	Recessive	GW-linkage	Unknown	Early-onset PD, slow course
<i>ATP13A2</i>	Recessive	GW-linkage	Ceroid lipofuscinosis (only 1 brain available)	Juvenile onset, atypical
<i>PLA2G6</i>	Recessive	GW-linkage	Typical LBs, brain iron accumulation	Juvenile onset, atypical
<i>FBXO7</i>	Recessive	GW-linkage	Unknown	Juvenile onset, atypical
<i>DNAJC6</i>	Recessive	Linkage/Exome sequencing	Unknown	Juvenile onset, atypical
<i>SYNJ1</i>	Recessive	Linkage/Exome sequencing	Unknown	Juvenile onset, atypical

Signes Cliniques

Evolution des Lésions neuronales

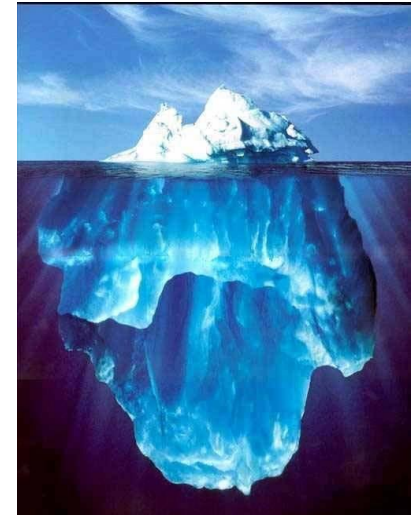
Pourcentage de neurones dopaminergiques dans la substance noire



Il existe des signes pré-moteurs qui précèdent l'apparition des signes moteurs
De plusieurs mois ou plusieurs années (Phase pré-motrice)

Siderowf and Lang, 2012

Maladie de Parkinson	Signes moteurs (akinésie, tremblement de repos, hypertonie)
Phase pré diagnostique	Signes parkinsoniens a minima
Phase pré-motrice	Hyposmie, constipation Troubles du sommeil, Dépression et anxiété,....
Phase pré-clinique	Biomarqueurs altérés
Phase pré-physiologique	Terrain prédisposant (génétique...)



Troubles du comportement du sommeil paradoxal

Perte de l'atonie en sommeil paradoxal;
le patient « vit ses rêves »
Cris, agitation nocturne

Locus coeruleus et
sub coeruleus

(i)

	dm	co	sn	mc	hc	fc
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Le syndrome parkinsonien

- **Akinésie:**
 - lenteur d'initiation du mouvement volontaire avec réduction progressive de la vitesse et de l'amplitude des mouvements
 - Troubles de la motricité automatique
- **Tremblement de repos**
 - Présent sur les muscles relâchés , disparaissant lors de la contraction musculaire et donc lors du mouvement
 - Ne perturbe en général pas le mouvement
- **Hypertonie plastique ou rigidité extra pyramidale**
 - Augmentation du tonus musculaire se traduisant par une raideur

Signes de début de la MPI

- Signes de la triade:
 - Tremblement de repos
 - Hypertonie plastique
 - Akinésie:
 - Micrographie
 - Difficultés, lenteur dans la réalisation des gestes
 - Troubles de la marche..
- Autres signes:
 - Douleurs
 - Dystonie
 - Dépression

Asymétrie



Causes de syndrome parkinsonien nombreuses

- Iatrogènes
- Dégénératives
 - Maladie de Parkinson
 - Atrophie multisystématisée
 - Paralyse supranucléaire progressive
- Vasculaires
- Métaboliques
- ...

Critères en faveur du diagnostic de MP idiopathique

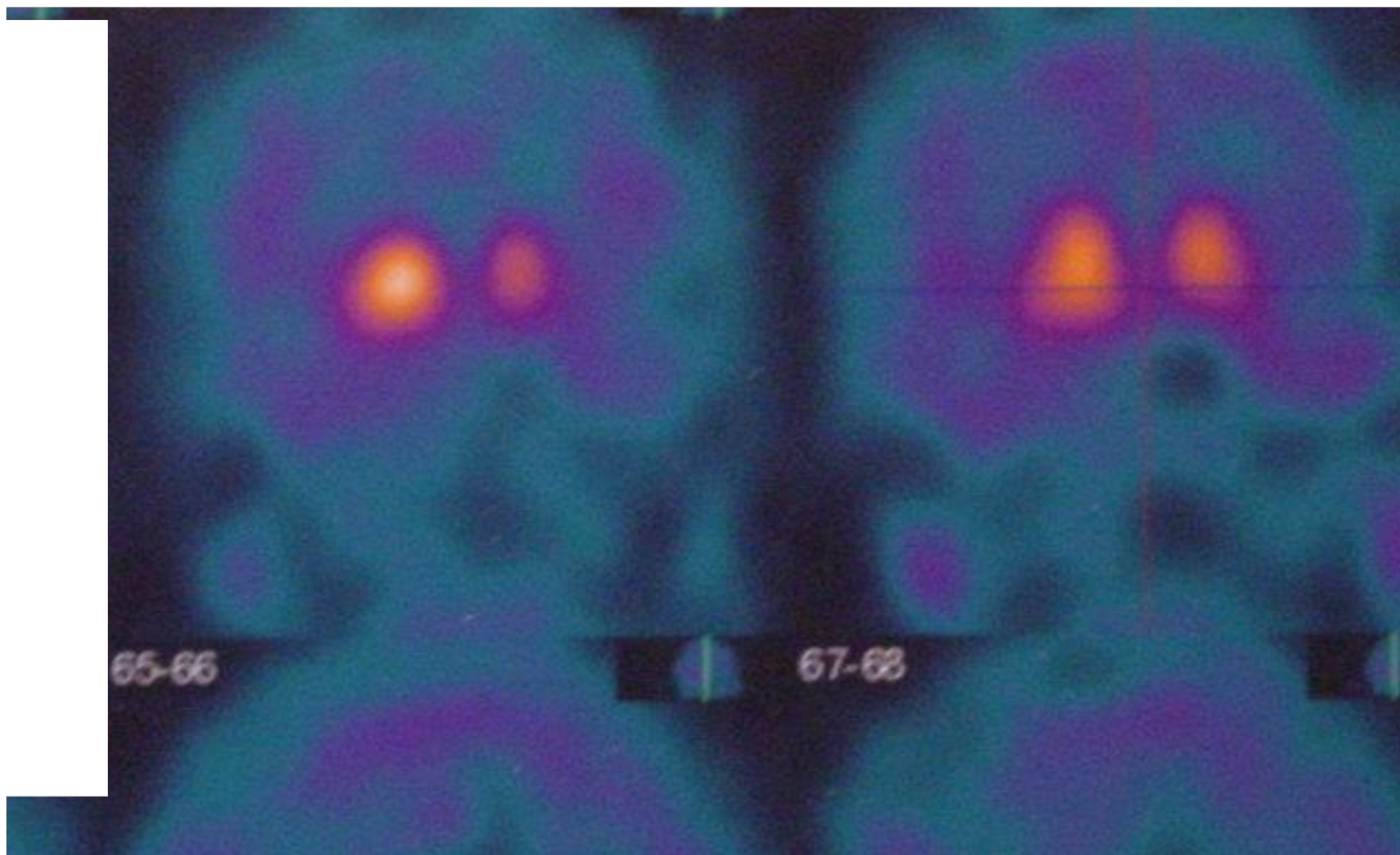
- Début unilatéral
- Présence d'un tremblement de repos
- Aggravation progressive
- Asymétrie persistante des symptômes
- Réponse positive à la Ldopa >5ans
- Mouvements anormaux d'intensité sévère sous LDopa

Les arguments contre le diagnostic de MPI

- Présence d'autres signes neurologiques:
 - Syndrome pyramidal
 - Syndrome cérébelleux
 - Paralysie de la verticalité
- Dysautonomie précoce (troubles urinaires, hypotension orthostatique)
- Chutes précoces
- Dystonie d'un membre
- Absence d'asymétrie
- Prédominance des signes axiaux

Conduite du diagnostic différentiel

- Interrogatoire ++
- Examen clinique ++
- Examens complémentaires?
 - Bilan métabolique?
 - cuivre, céruléoplasmine (<40 ans) *pour éliminer une maladie de Wilson chez un sujet jeune*
 - Examen neuroradiologique?
 - *inutile si le tableau est typique et asymétrique
 - *A réaliser si signes cliniques atypiques



DAT scan: scintigraphie au neurolithe qui est un Marqueur du transporteur de la Dopamine

Evolution naturelle de la MP

I	Atteinte unilatérale; gêne fonctionnelle minime
II	Atteinte bilatérale ou axiale sans troubles de l'équilibre
III	Apparition de troubles de l'équilibre Gêne fonctionnelle certaine
IV	Incapacité sévère La station debout et la marche sont encore possibles mais avec de grandes difficultés
V	Le patient reste confiné au fauteuil roulant ou au lit

Les signes axiaux

- Troubles de la posture
- Troubles de la marche
- Troubles de la phonation
- Freezing; enrayage cinétique

Sensibilité réduite à la LDopa

- Freezing of gait:
 - trouble de la marche au cours duquel le patient est incapable d'initier ou de continuer la marche
 - Difficulté à lever le pied du sol et tremblement des MI apparaissant pendant la marche ou lors de son initialisation
- Festination:
 - Le patient ressent une attraction vers l'avant, marche sur la pointe des pieds , à petits pas très rapides, comme s'il courrait

Association fréquente
Mécanisme commun?

Troubles de la parole

- Dysarthrie
- Hypophonie

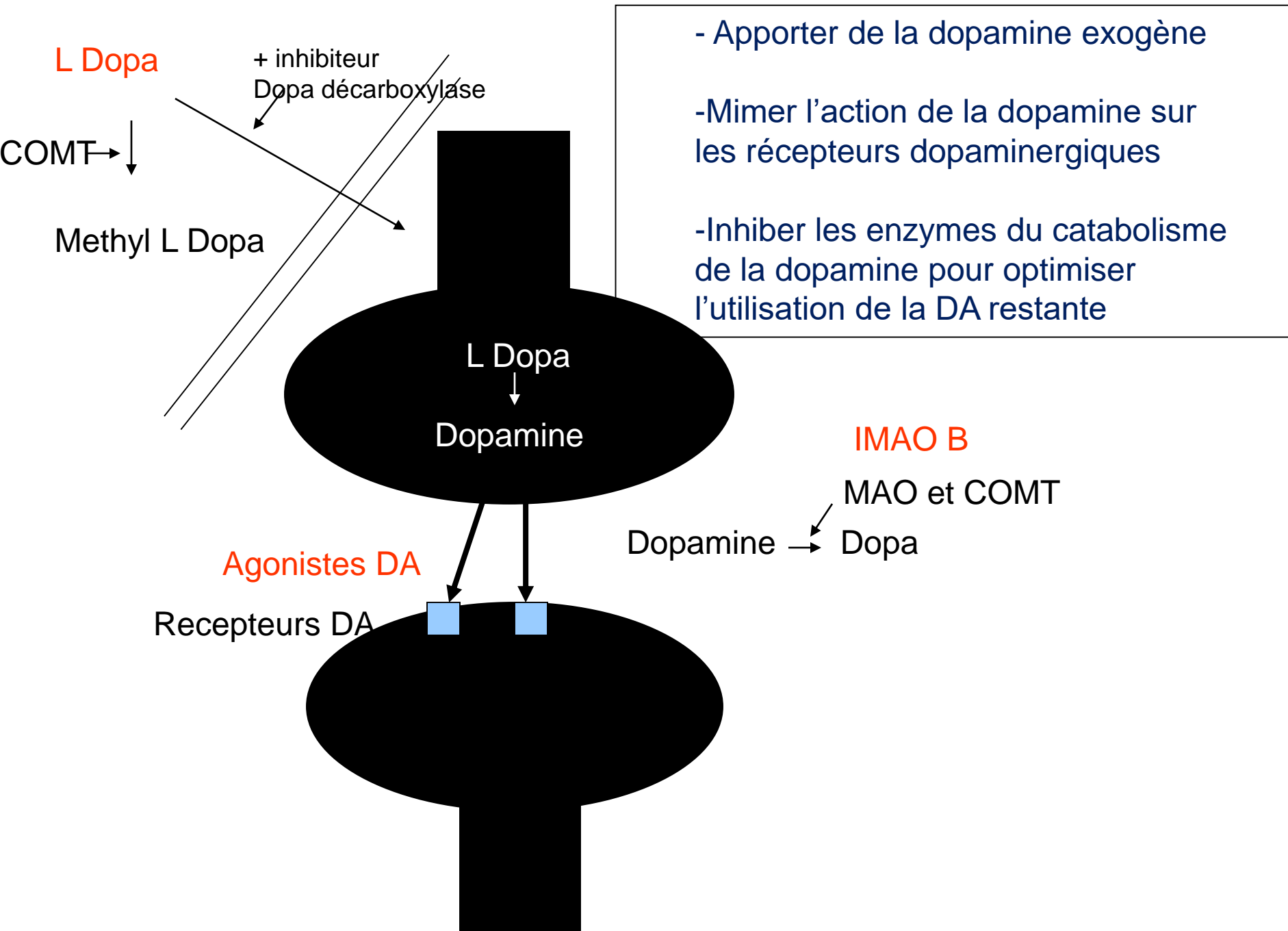
Complication éventuelle du ttt chirurgical

Signes non moteurs de la MPI *apparaissant au cours de l'évolution*

- Signes neurovégétatifs
 - Hypersudation, hypersalivation
 - Hypotension orthostatique
 - Troubles mictionnels (hyperactivité du détrusor)
 - constipation
- Troubles psychiatriques
 - Dépression
 - Anxiété
- Troubles cognitifs
 - Troubles dysexecutifs
 - Démence parkinsonienne
- Troubles du sommeil
 - Sommeil fragmenté
 - Troubles du comportement en sommeil paradoxal

Principes de traitement

- Prévenir ou ralentir la mort des neurones dopaminergiques ?
Aucun traitement disponible pour cela actuellement
- Compenser le déficit dopaminergique +++



Levodopa + inhibiteur de la dopadécarboxylase

- **SINEMET**: Levodopa +carbidopa
 - 10/100, 50/250 cps
 - 25/100 (**LP**) 50/200 (**LP**) cps
- **MODOPAR** : Lévodopa +benserazide
 - 62,5 (50mg Ldopa); 125 (100mgLDopa); 250 (200mg Ldopa). gélules
 - Modopar 125**LP**. gélules
 - Modopar 125 **dispersible** (100mg LDOPA) comprimés

- Gélules Modopar
 - Ne doivent pas être ouvertes
- Modopar dispersible
 - Cp
 - Peut être dissout dans l'eau
- Sinemet
 - Cp
 - Peuvent être écrasés

Effets secondaires Ldopa

- Nausées, vomissements
 - Domperidone
 - CI : metoclopramide

Domperidone
ECG

- HypoTA orthostatique
- Hallucinations
- Troubles du contrôle des impulsions

Agonistes dopaminergiques

- Ropinirole (Requip)
 - Formes standart
 - Formes LP 2,4,8 mg
- Pramipexole (Sifrol)
 - Formes standart
 - Formes LP: 0.26, 0.52, 1.05, 2.10
- Rotigotine (Neupro)
 - Patch LP
- Piribedil (Trivastal)
- Apomorphine injectable

Effets secondaires des agonistes DA

- Nausées, vomissements
- Hypotension orthostatique
- Somnolence diurne
- Hallucinations/ délire
- Troubles du contrôle des impulsions

- Oedème des MI

Avantages et inconvénients des médicaments antiparkinsoniens

Effets	L-DOPA	agonistes DA
Antiparkinsoniens	+++	++
Dyskinésies	+++	+/-
Indésirables	+	+++

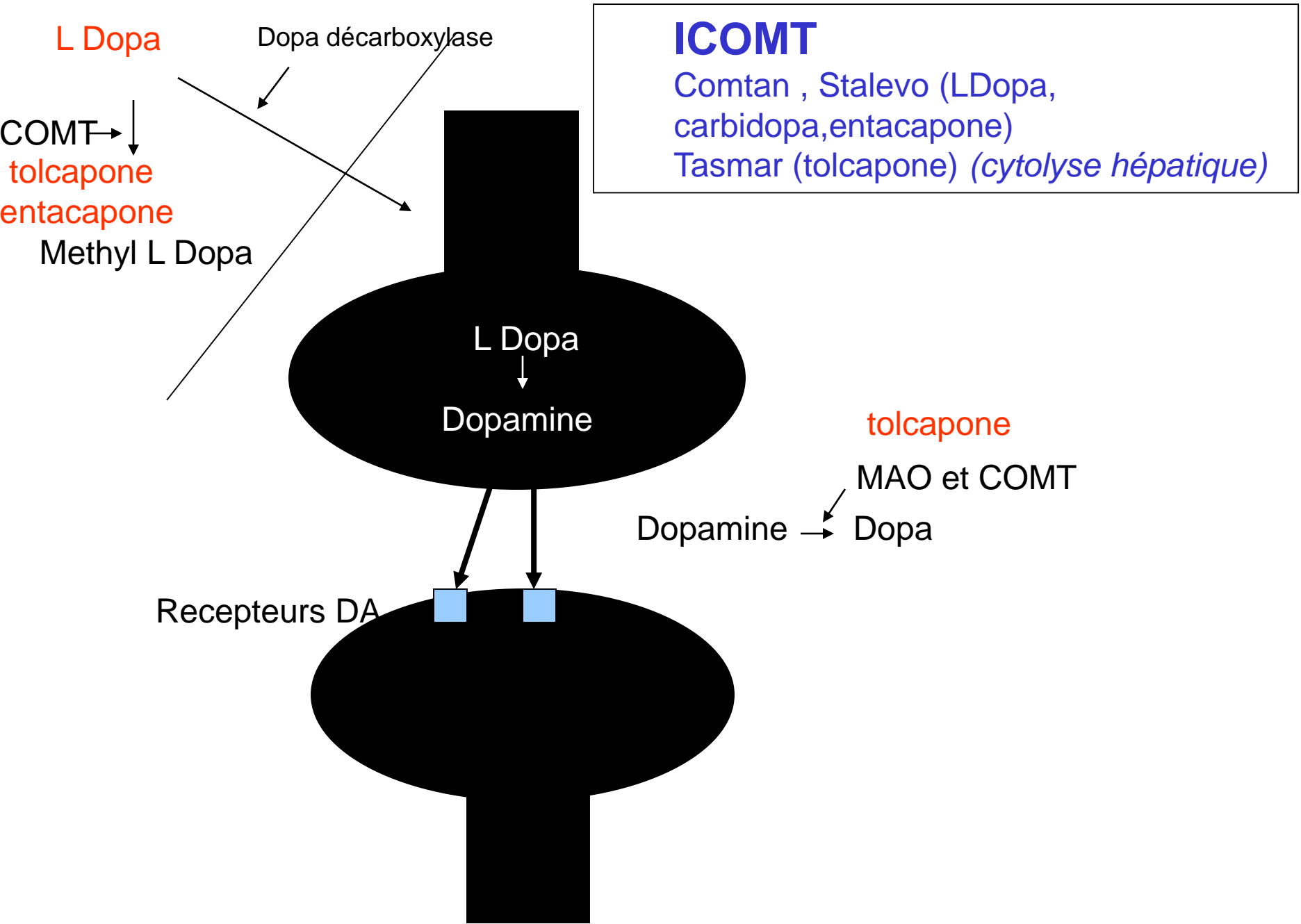
Indication en 1^{ère} intention?? : >60-65 ans <60-65 ans

IMAOB

- Rasagiline

Le traitement lors du diagnostic

- Quand faut-il débiter le traitement?
 - Lorsqu'il existe une gène fonctionnelle
- Traitement pharmacologique de 1ère intention
 - Agonistes dopaminergiques
 - Ldopa
 - IMAO B
- Kinésithérapie



ICOMT

- Entacapone

- Action périphérique
- COMTAN 200mg
 - 1 prise avec chaque prise de Ldopa
- STALEVO: Ldopa +carbidopa + entacapone
 - 50,75, 100,150, 200
 - Ne pas remplacer Stalevo 100 par 2 Stalevo 50..
- Effets secondaires:
 - Coloration orange des urines
 - Diarrhées
 - amaigrissement

- Tolcapone

- Action périphérique et centrale
- TASMAR
- 3X/j
- Surveillance hépatique