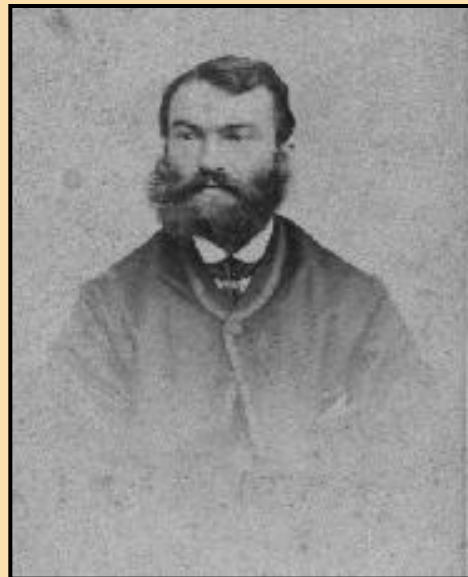


MALADIE DE PARKINSON



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

AN
ESSAY
ON THE
SHAKING PALSY.

BY
JAMES PARKINSON,
MEMBER OF THE ROYAL COLLEGE OF SURGEONS.

LONDON:
PRINTED BY WHITTINGHAM AND ROWLAND,
Goswell Street,
FOR SHERWOOD, NEELY, AND JONES,
PATERNOSTER ROW.

1817.

CONTENTS.

CHAP. I.

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

CHAP. II.

PATHOGNOMONIC SYMPTOMS EXAMINED—TREMOR
COACTUS—SCHELOTYRBE 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-

GÉNÉRALITÉS
DIAGNOSTIC DES FORMES DÉBUTANTES
IMPACT SUR L'ENTOURAGE

EPIDÉMIOLOGIE

- Age de début: ~60-65 ans (rare < 50 ans)
- Sex ratio: 55 hommes pour 45 femmes
- Incidence: 10/100000
- Prévalence:
 - 1-2/1000 dans population générale
 - 6-8/1000 entre 65-69 ans
 - 26-35/1000 entre 85-89 ans
- Dépendance:
 - 50% pour ADL (Activities of Daily Living), 80% pour Instrumental ADL.
 - 20% confinés au domicile
- Durée de vie peu réduite

ASPECTS SOCIO-ÉCONOMIQUES

- Coût médicaux : environ 4000 € par an
- Coût au stade des fluctuations motrices : environ 6200 € par an
- Par comparaison : 12.000 € pour traiter une SEP par an pendant > 30 ans...

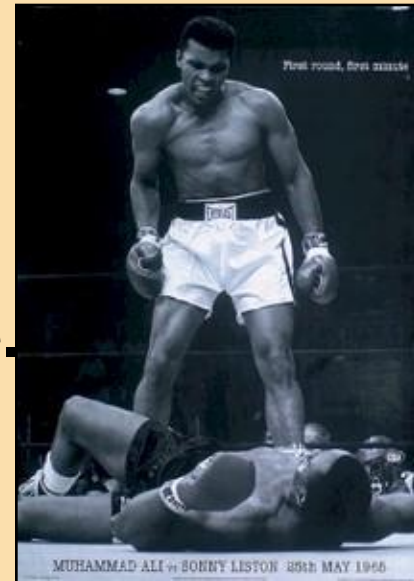
SYMPTÔMES PARKINSONIENS

(ou extrapyramidaux)

- Triade symptomatique motrice:
 - **Akinésie** : lenteur du mouvement
 - **Rigidité** : difficulté à étendre le bras du patient avec phénomène de « roue dentée »
 - **Tremblement de repos**
- **Asymétrie** des symptômes
- Syndrome parkinsonien (extrapyramidal) = akinésie + rigidité et/ou tremblement de repos

ETIOLOGIES ?

- Apoptose (production de radicaux libres) ou...
- **Toxiques**
 - toxicos au **MPTP**(1-méthyl-4phényl-1,2,4,6 tétrahydropyridine)
 - Kava (Vanuatu), Cicas ou Aluminium (ile de Guam), Mn...
 - Analogues du MPTP: diquat et paraquat, pesticides et insecticides
 - Roténone/ complexe I mitochondrial
 - Organophosphorés/ transport de dopamine
 - Dithiocarbamates/ complexe III mitochondrial
- **Vasculaire, Infectieux, génétique, traumatique.**



MUHAMMAD ALI vs SONNY LISTON 25th MAY 1966

MP génétique dans 5-10 % des cas: 9 gènes et 13 loci

PD-associated loci and genes with conclusive evidence

PARK1/ PARK4	SNCA	4q21	EOPD AD and sporadic
PARK8	LRRK2	12q12	LOPD AD and sporadic
PARK2	Parkin	6q25–q27	Juvenile and EOPD AR and sporadic
PARK6	PINK1	1p35–p36	ARPD
PARK7	DJ-1	1p36	EOPD AR
PARK9	ATP13A2	1p36	Juvenile AR Kufor–Rakeb syndrome and EOPD

PD-associated loci and genes with unknown relevance

PARK3	Unknown	2p13	LOPD AD
PARK5	UCHL1	4p14	LOPD AD
PARK10	Unknown	1p32	Unclear
PARK11?	GIGYF2	2q36–q37	LOPD AD
PARK13	Omi/HTRA2	2p13	Unclear
PARK14?	PLA2G6	22q13.1	Juvenile AR levodopa-responsive dystonia-parkinsonism
PARK15?	FBXO7	22q12–q13	EO AR parkinsonian-pyramidal syndrome
PARK12	Unknown	Xq	Unclear

PD-associated genes proposed by candidate gene approach

Not assigned	SCA2	12q24.1	Unclear, dominant for SCA2
Not assigned	GBA	1q21	Unclear, recessive for GD

COMPRENDRE LA MALADIE DE PARKINSON

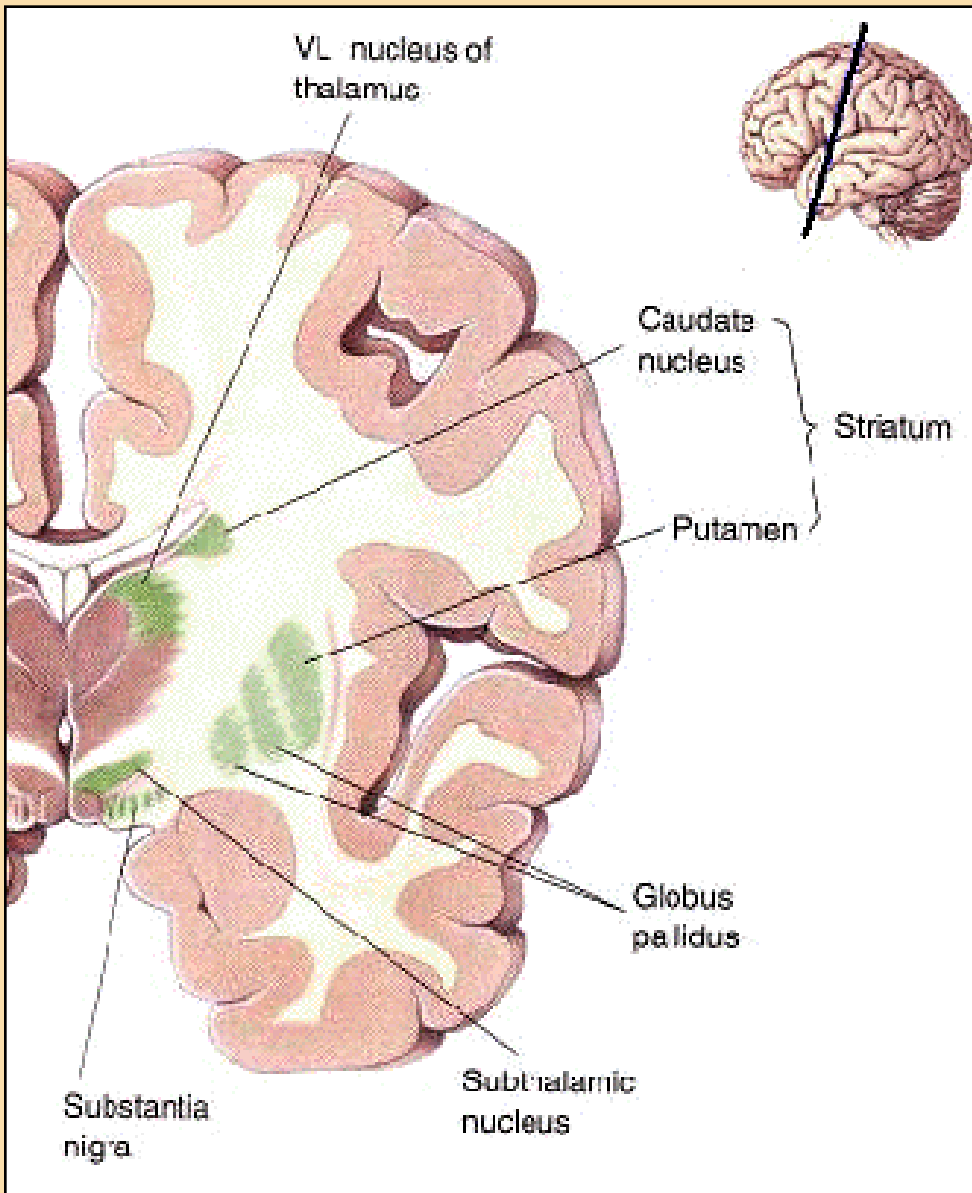


Figure AB-18: Basal Ganglia

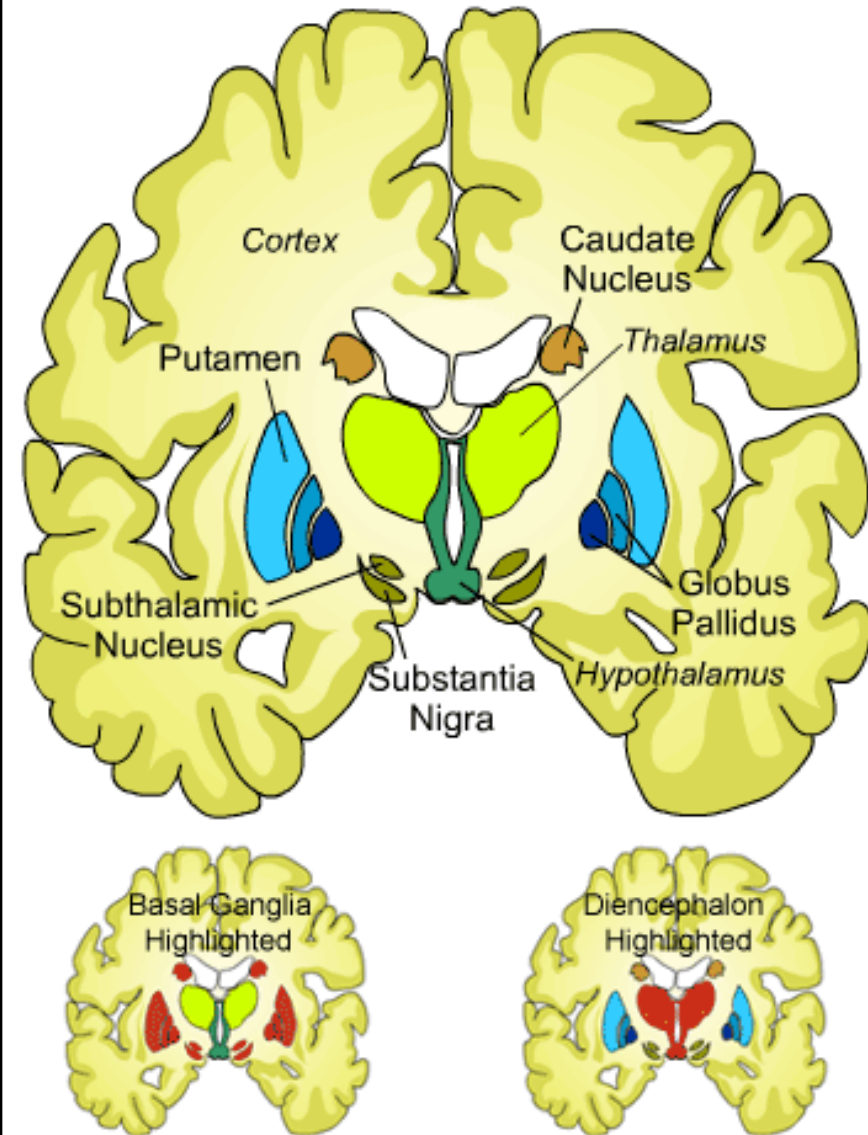
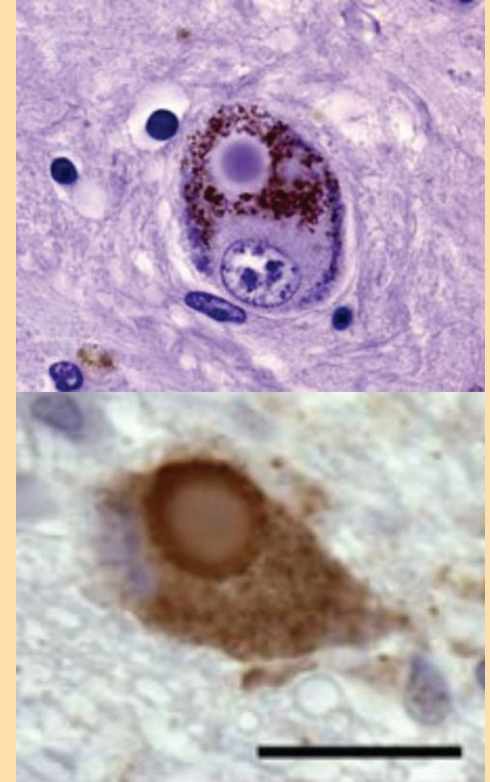
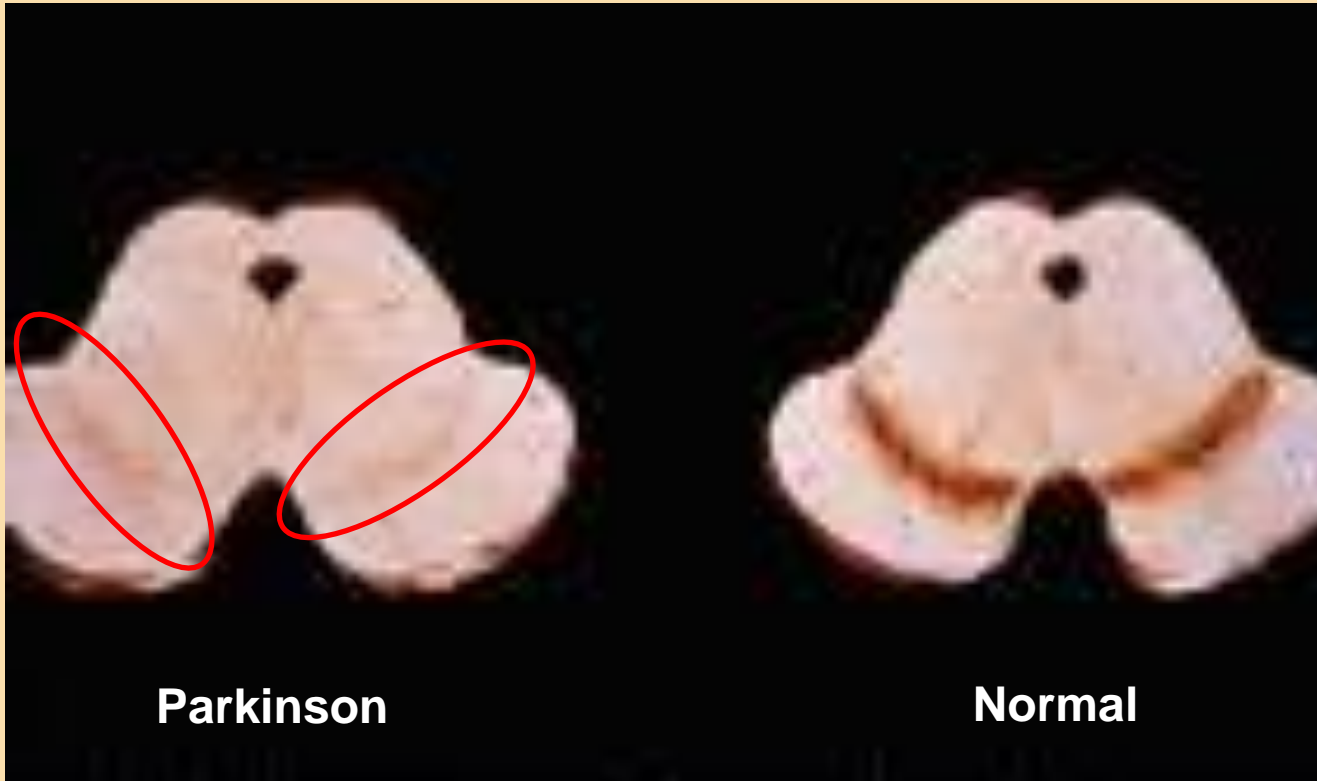


Diagram colors are consistent with Figure AB-19.

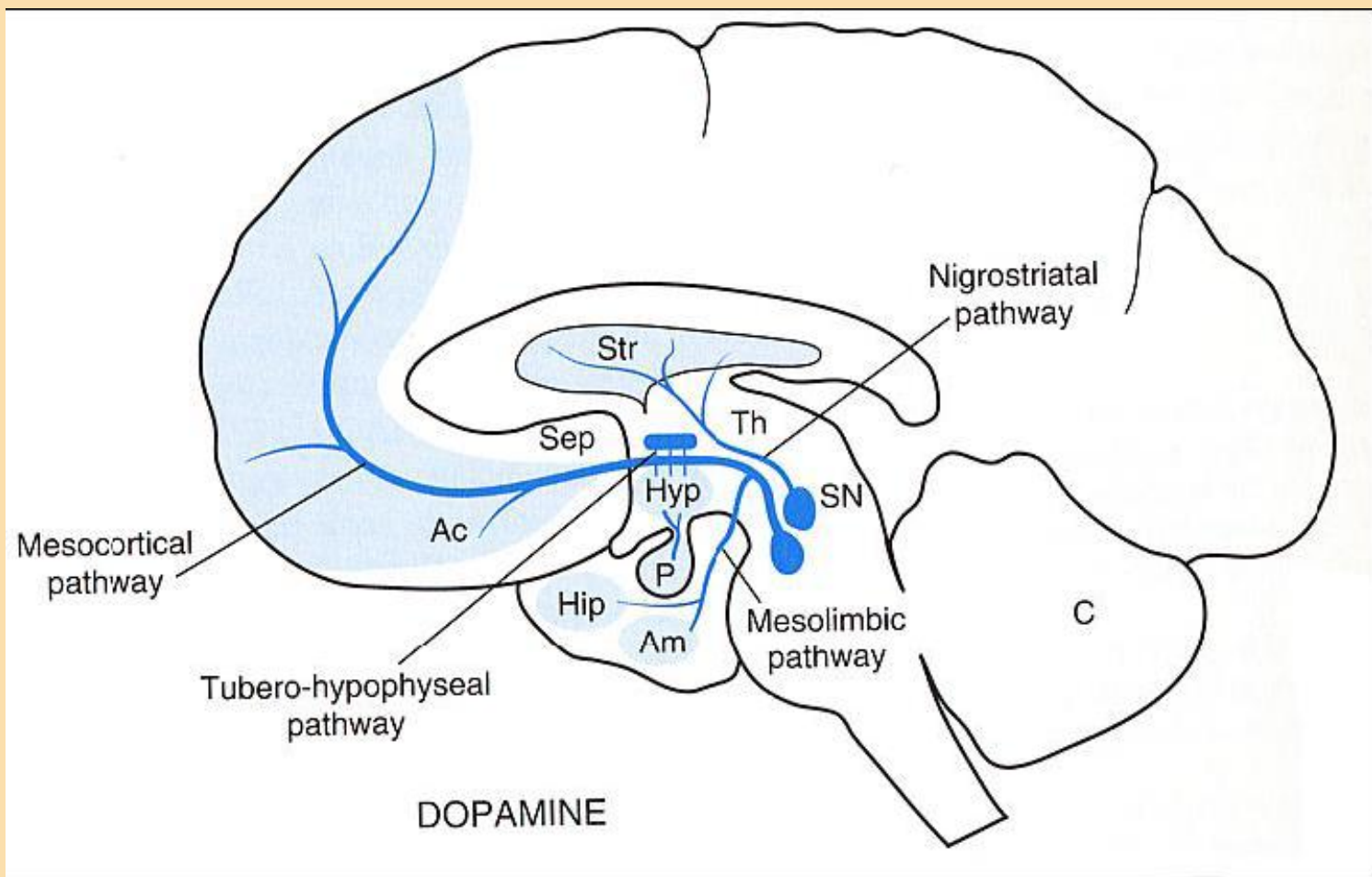
ANATOMOPATHOLOGIE



**Perte des neurones dopaminergiques de la
Substance noire *pars compacta* (A9)**

**Corps de Lewy
(DCL/MSA)**

Mais aussi...



- **Ungersted(1971) :**
 - **voie nigro-striatale (A9) → striatum**
 - **voie meso-limbique (A10 = aire tegmentale ventrale) → Accumbens et Tub olfactif**
- **Lindvall–Fuxe(1974): voie méso-corticale (A9 -A10) → cortex**

SYMPTÔMES INITIAUX DE LA MALADIE DE PARKINSON

- Syndrome parkinsonien =
 - Akinésie (obligatoire)
 - + rigidité et/ou tremblement de repos (rarement présent au début; 20-30%)
- Asymétrie des symptômes
- Absence d'autres 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

EVALUATION INITIALE

- Les signes moteurs(A,R,T, posture) (*UPDRS III*)
- Le niveau d'impact sur les actes essentiels du quotidien (*UPDRS II*)
- La dépression (*UPDRS I*) et l'image de soi
- Échelles de handicap et autonomie :
 - échelle Hoehn-Yahr (*UPDRS V*) → handicap = stade
 - échelle Schwab-England (*UPDRS VI*) → dépendance, activités
- Qualité de vie : Short Formhealthsurvey ou SF36, Parkinson Disease Questionary ou PDQ39.

Hoehn and Yahr scale (1967):

- **Stage 0:** No signs of disease
- **Stage 1:** Unilateral symptoms only.
- **Stage 1.5:** Unilateral and axial involvement.
- **Stage 2:** Bilateral symptoms. No impairment of balance.
- **Stage 2.5:** Mild bilateral disease with recovery on pull test.
- **Stage 3:** Balance impairment. Mild to moderate disease. Physically independent.
- **Stage 4:** Severe disability, but still able to walk or stand unassisted.
- **Stage 5:** Needing a wheelchair or bedridden unless assisted.

Schwab and England Activities of Daily Living:

- **100%**-Completely independent. Able to do all chores w/o slowness, difficulty, or impairment.
- **90%**-Completely independent. Able to do all chores with some slowness, difficulty, or impairment. May take twice as long.
- **80%**-Independent in most chores. Takes twice as long. Conscious of difficulty and slowing
- **70%**-Not completely independent. More difficulty with chores. 3 to 4X along on chores for some. May take large part of day for chores.
- **60%**-Some dependency. Can do most chores, but very slowly and with much effort. Errors, some impossible
- **50%**-More dependant. Help with 1/2 of chores. Difficulty with everything
- **40%**-Very dependant. Can assist with all chores but few alone
- **30%**-With effort, now and then does a few chores alone of begins alone. Much help needed
- **20%**-Nothing alone. Can do some slight help with some chores. Severe invalid
- **10%**-Totally dependant, helpless
- **0%**-Vegetative functions such as swallowing, bladder and bowel function are not functioning. Bedridden.

FORMES « TROMPEUSES »

- **Mono symptomatique**
- **Tremblement mixte ou de position**
- **Juvéniles**
- **Symétriques**
- **Dépressive**
- **Douloureuse: épaule pseudo-rhumatismale, rachis**
- **Tremblement orthostatique: Park dans 25% des cas**
- **Pseudo-hémiplégique**

EVALUATION INITIALE : PRINCIPES

- Ne pas inquiéter (on annonce une maladie chronique incurable mais traitable)
- De nombreux signes sont absents
- Chercher les «drapeaux rouges» (pas MPI)
- Le malade dans sa globalité (autres patho, capacité de résilience)
- Le malade dans son environnement

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES : IMAGERIE ET ÉLECTROPHYSIOLOGIE

- **MPI : diagnostic clinique !!!**
- Mais si Σ atypiques...
 - **Objet** : différentier la MPI des autres Syndromes Parkinsoniens
 - **Techniques** :
 - *IRM morphologique* : leucopathie vasculaire ? HPN ? mais aussi AMS ? PSP ?
 - *IRM en tenseur de diffusion* +++
 - *Imagerie fonctionnelle*: I123 ou DAT-scan: Tremblement essentiel? NL?
 - *Biologie* : Cu^{2+} (Wilson), acanthocytose (GR déformés en feuilles d'acanthé)
 - *Génétique*
 - *Urodynamique* : AMS troubles précoces.
 - *MOC*
 - *EEG* : MCJ (prions)
 - *Scinti cardiaque MIBG*

DATSCAN À L'IOFLUPANE (B CIT) MARQUÉ À L'IODE 123*

- Utile pour confirmer diagnostic **difficile** de Sd parkinsonien (**MPI versus TE ou NL**, +/- DCL, PSP, MSA, DCB, vasculaire, HPN)
- Peut être fait même sous NL, L-dopa, ou dopaminergique
- Seulement si doute...
- Prix, allergie, grossesse, thyroïde...

AFFECTION LONGUE DURÉE

- «Maladie de Parkinson»
 - Les signes
 - Leur impact quotidien
 - Les traitements
 - Le suivi spécialiste
-
- Conseiller aux familles de solliciter les aides sociales, les bénéficiaires de l'invalidité (MDPH), les associations de famille, prévoir la tutelle
 - <http://www.franceparkinson.fr/>

EDUCATION

- Annonce du diagnostic, annonce des buts et des stratégies des traitements
- Rigueur dans les horaires de prises
- Interdiction des NL (sauf clozapine)
- Mode de vie
- Gymnastique
- Respiration
- Nutrition
- Evaluation de l'impact sur les proches (stades de début et tardif) : la dépendance

RETENTISSEMENT SUR ENTOURAGE

- Echelles ? ...
- Entretien semi-directif :
 - Constellation d'aidants ?
 - Domicile ?
 - Aptitude à gérer une maladie chronique, évolutive qui va devenir invalidante : couple âgé, enfants ?
 - Résilience et besoin de soutien psycho, sociaux, matériel ?

COMPLICATIONS

EVOLUTION

- 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
- Atteinte des autres systèmes: cholinergique, sérotoninergique, noradrénergique...

SYMPTÔMES TARDIFS DE LA MALADIE DE PARKINSON

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

FLUCTUATIONS MOTRICES DOPA-INDUITES

- 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

DYSKINÉSIES DOPA-INDUITES

- 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

PRISE EN CHARGE DES FLUCTUATIONS/DYSKINÉSIES

Compenser...

- Fractionner les prises
- LP (mais efficacité difficile à évaluer)
- Ré-introduire les agonistes dopaminergiques
- I-COMT et I-MAO
- Pompe apomorphine, duo-dopa, chirurgie



toxine botulique

TRAITEMENTS : EFFETS INDÉSIRABLES COMMUNS

- **Périphériques**
 - Hypotension artérielle, hypertension
 - Vomissements,
 - Constipation
- **Centraux**
 - Dyskinésies
 - Confusions, hallucinations

TRAITEMENTS : EFFETS INDÉSIRABLES SPÉCIFIQUES

- **L-dopa** : troubles digestifs, HoTA, vigilance ; hydroxydopamine toxique?
Syndrome de sevrage brutal
- **Clozapine** (Leponex)... agranulocytose+++
- **Tolcapone** (Tasmar) hépatotoxique, **Entacapone** diarrhées
- **Dopaminergiques**
 - **ergotés** : fibrose
 - **tous** : troubles digestifs, somnolence, Sd de dysrégulation dopaminergique (hypersexualité, jeu pathologique...), HoTA ortho, oedème des MI
- **Anticholinergiques**
 - Dyskinésies, confusions, hallucinations
 - Sécheresse(oeil, bouche, transit)
 - Rétention d'urines
- **Neurochirurgie** : 1% de complications

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

ATTENTION+++

- La MPI évolue lentement
- Une décompensation brutale angoisse patient et aidants
- Une décompensation brutale doit faire chercher une cause interférente :
 - Interne
 - Externe
- On ne change les traitements que si aucune cause n'est retrouvée