

Troubles cognitifs et comportementaux du parkinsonien

F.VIALLET, CH Aix en Provence
F. TISON, CHU de Bordeaux
Atelier 1 Novartis
10emes journées du CNNHG
Biarritz, 6 octobre 2007

Cas clinique

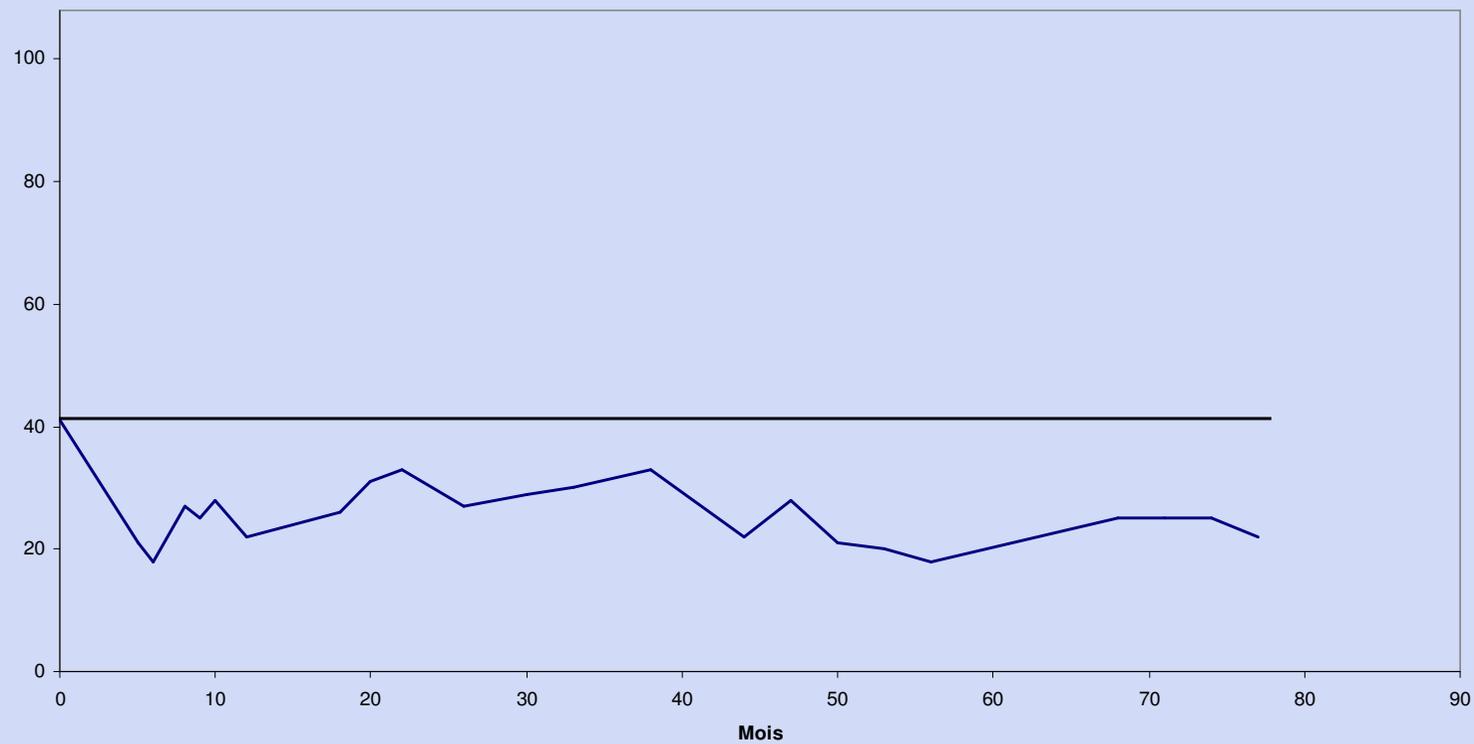
- Homme né le 13/10/28, marié, 3 enfants, retraité
- Début en 1997 (69 ans) par un syndrome akinéto-rigide axial avec tremblement des MI dans un contexte de pathologie fonctionnelle et rhumatismale ancienne
- Traitement initial par Trihexiphenidyle, puis par L-Dopa en monothérapie (Levodopa-carbidopa augmenté en 2 ans à 1400mg/j) avec un bon résultat sur la mobilité et une tolérance satisfaisante
- Apparition dès 1998 de troubles cognitifs qui s'aggravent, de troubles du comportement avec agressivité et de traits dépressifs, puis de chutes, faisant ajouter Méprobamate et IRS
- Fin 2000, aggravation comportementale, hallucinations (personnes dans la maison, ne reconnaît pas sa femme, trous dans le mur) et incontinence urinaire nocturne avec mise sous Tiapride, le tout conduisant à une demande d'hospitalisation

Cas clinique (suite)

- Bilan initial en hôpital de jour fin janvier 2001
- Score URSP moteur: 41/108; MMS:11/30; BREF: 3/18
- EEG et Scanographie cérébrale: normaux
- Arrêt de Tiapride et début de Clozapine 12,5 mg/j avec réduction de la L-Dopa à 1200 mg/j
- Dès le mois de février, disparition des hallucinations et de l'incontinence urinaire, amélioration de la marche et du sommeil, score URSP moteur: 33/108; MMS: 24/30
- En mars, MMS à 18/30, évocation de l'hypothèse de maladie à corps de Léwy et ajout d'anticholinestérasique.
- En avril, MMS: 28/30 et URSP: 30/108; anticholinestérasique remplacé par Mémantine 2 ans après.
- Suivi URSP et MMS sur 78 mois et BREF sur 3 ans; seule la Clozapine a été ajustée à 50 mg/j après 9 mois puis à 62,5 mg/j

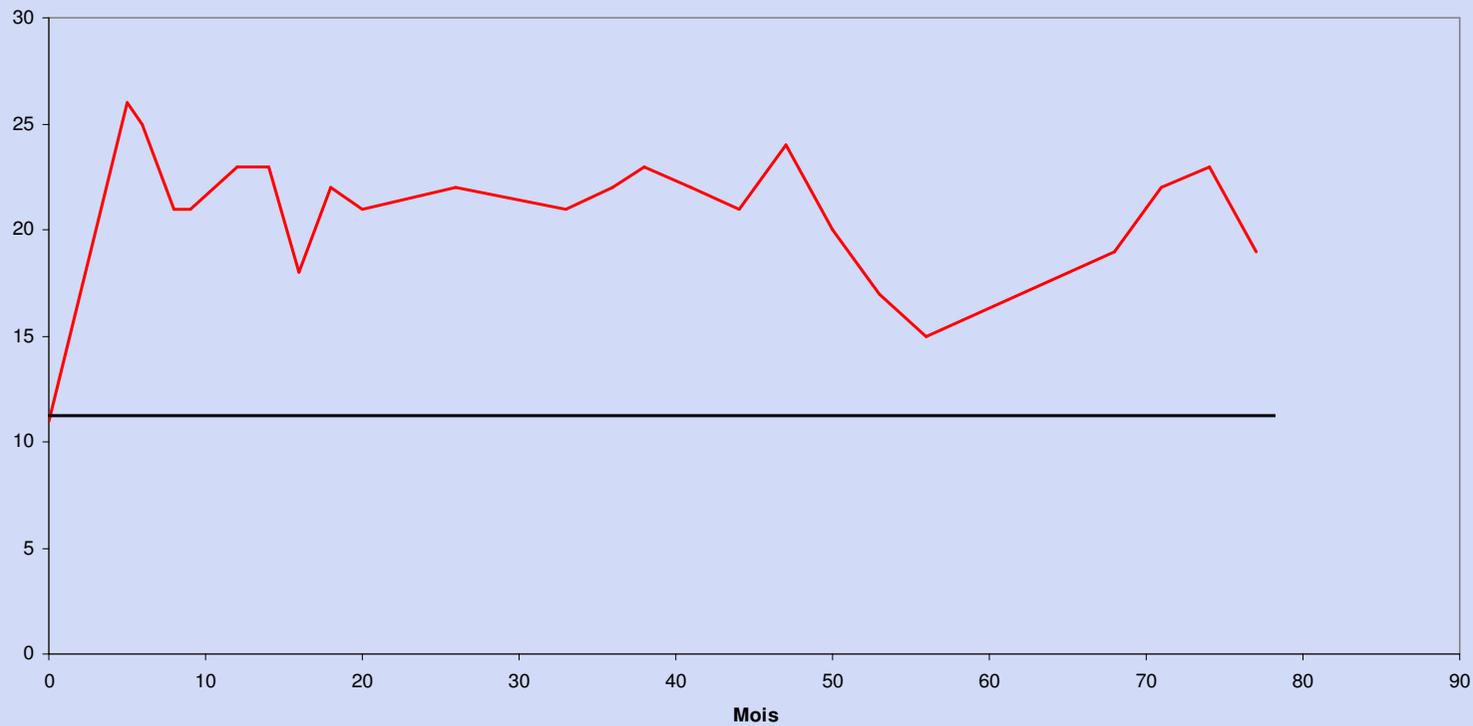
Cas clinique: suivi URSP, MMS, BREF

URSP



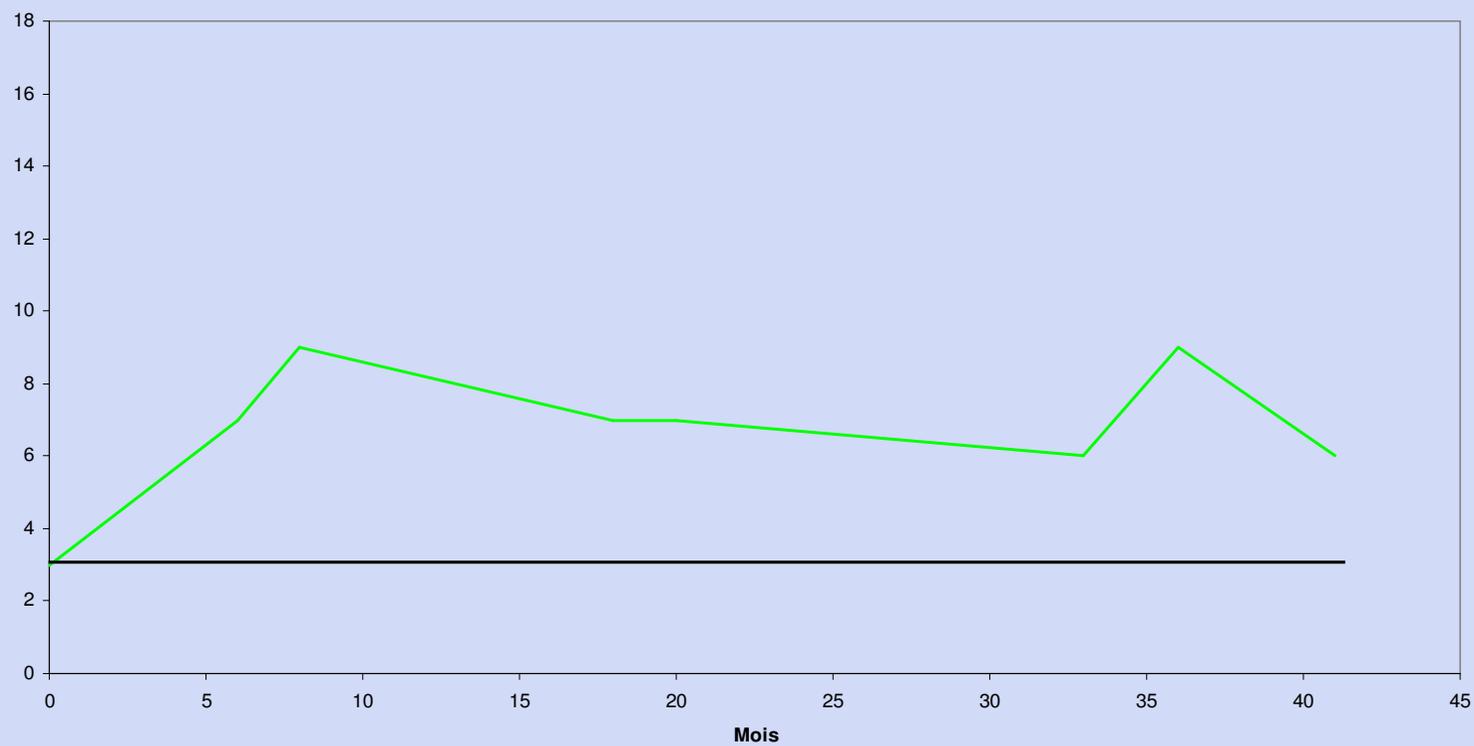
Cas clinique: suivi URSP, MMS, BREF

MMS



Cas clinique: suivi URSP, MMS, BREF

BREF



Démence associées à la maladie de Parkinson (DMP) ou Démence à corps de Lewy (DCL) ?

Le point de vue clinique

Pr. François Tison
CHU de Bordeaux, GH Sud

De quoi s'agit-il ?

- Des causes les plus fréquentes de démence après la MA :
DMP: prévalence 30%, incidence 4 X 6 population du même âge, DCL = 20 % des causes de démences
- De la combinaison d'une démence et d'un syndrome parkinsonien
- De synucleinopathies
- En général facile à différentier d'une MA (démence temporo-hippocampique, altération mémoire et fonctions instrumentales). Mais cas « gris » : vasculaire, variant à corps de Lewy de MA.

De quoi s'agit-il ?
Critères diagnostiques:
Critères « obligatoires »
(« *central features* »)

DMP=

1. **D'une maladie de Parkinson** (UKPDSBB)
2. + une démence: déclin, progressif, au moins 1 fonction cognitive, impact ADL

DCL = **D'une démence** : déclin cognitif progressif
altération de la vie sociale et/ou prof. Déficit
de l'attention, déficit aux test des fonction
exécutives et visuospatiales prédominant

Peut-on différencier la démence ?

OUI par le timing : règle des 1 an

Mais cas où SP et démences surviennent en apparence de manière simultanée

NON le profil est plus similaire que différent : atteinte dysexécutive, attention, visuo-spatiale, langage, rappel (indiçage)

Mais : plus d'erreurs conceptuelles et attentionnelles dans la DMP ?

Les outils du diagnostic: marqueurs neuropsychologiques

Tableau 4.

Troubles neuropsychologiques dans les maladies neurodégénératives.

	MDP	AMS	DCB	PSP	MDP + D	MH	DLBD	A +EP
Démence								
troubles diffus	-	-	+	+	+	+	+	+
fluctuations	-	-	-	-	-	+	+	-
Mémoire								
apprentissage	-	-	-	-	-	+	+	+
rappel	+	+	+	+	+	+	+	+
Fonctions instrumentales								
langage	-	-	+	±	±	+	+	+
praxies	-	-	+	±	±	+	+	+
Fonctions exécutives								
stratégies	+	+	+	+	+	+	+	+
comportements	±	±	+	+	+	±	±	±
Troubles psychiques								
	-	-	-	-	±	+	+	+

- : absent ; +/- : minime ; + : modéré ; ++ : sévère, +++ : signe majeur ; les zones en grisé soulignent les caractères principaux de la maladie. MDP : maladie de Parkinson ; AMS : atrophie multisystématisée ; DCB : dégénérescence corticobasale ; PSP : paralysie supranucléaire progressive ; MDP+D : maladie de Parkinson + démence ; MH : maladie de Huntington ; DLBD : maladie des corps de Lewy diffus ; A+EP : maladie d'Alzheimer + signes extrapyramidaux.

Le profil neuropsychologique est-il contributif ?

Larsen et al. Mov Disord 2006; 21:337-342

Profil	DTA	DMP	DCL
« Sous-cortical »	33%	56%	55%
« Cortical »	67%	30%	26%

Le bilan neuropsychologique contribue au diagnostic de démence et à en évaluer la sévérité, mais ne permet pas le diagnostic différentiel

De quoi s'agit-il ?

Critères diagnostiques:

Le coeur du diagnostic (« core features »)

DMP:

La nature des troubles cognitifs

Les troubles comportementaux: apathie, dépression, hallucinations, psychose, SDE

DCL:

1. La fluctuation de la cognition (variation prononcée de l'attention et éveil)
2. Hallucinations récurrentes typiquement bien formées et détaillées
3. Syndrome parkinsonien spontané

2/3 probable DCL, 1/3 possible DCL

DCL : critères évocateurs « suggestive »

- RBD
- Sensibilité sévère aux neuroleptiques
- SPECT/PET anormal (transporteur DA)

Si ≥ 1 possible devient probable

***Si pas de « core features » et $\geq 1 = DCL$
possible***

Les critères de soutien « supportive »

- Syncopes et chutes répétées
- Perte transitoire de conscience inexpliquée
- Dysautonomie sévère (OH, incontinence)
- Hallucinations d'autres modalités
- Délire systématisé
- Dépression
- Préservation temporelle en IRM
- Perfusion SPECT/PET : prédominance postérieure
- EEG : ralentissement + « sharps » transitoires temporaux

La présence de troubles psycho-comportementaux a-t-elle une valeur diagnostique ?

- Syndrome psycho-hallucinatoire = une différence quantitative (DCL hallucinations (76%) et délire (57%) > DMP 54 et 29%) que qualitative (*Aarsland D Int J Clin Psychiatry 2001; 16: 528-36*)
- Sensibilité sévère aux neuroleptiques : commune mais plus fréquente dans DCL (53%) que DMP (39%) (*Aarsland D Clin Psychiatry 2005; 66; 633-7*)
- Les dopaminergiques seraient plus inducteurs dans la DCL

Existe-t-il une différence dans les troubles moteurs ?

- DMP : plus asymétrique au début
- DCL : signes moteurs moins sévères
- Plus de signes axiaux (marche et posture) et moins de tremblements typiques
- Les troubles de la marche et de l'équilibre sont 15 x plus fréquents dans DMP et DCL que DTA. Si trouble de la marche dans démence: sensibilité 78% et spécificité 100% pour démence non Alzheimer (*Allan L J Am Geriatr Soc 2005;53:1681-87*)
- Réponse significative à la L-Dopa : 1/3 des DCL (> 70 % DMP) (*Molloy S JNNP 2005;76: 1200-3*)

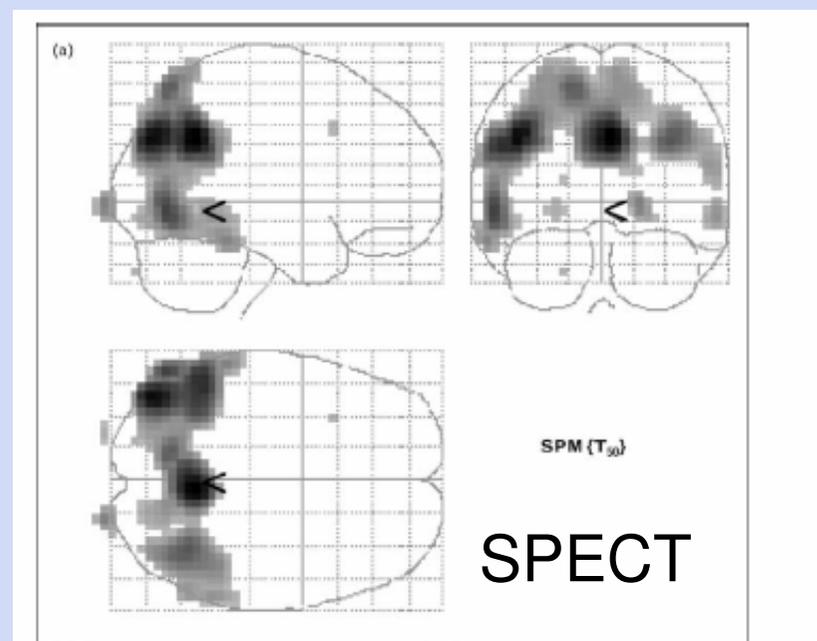
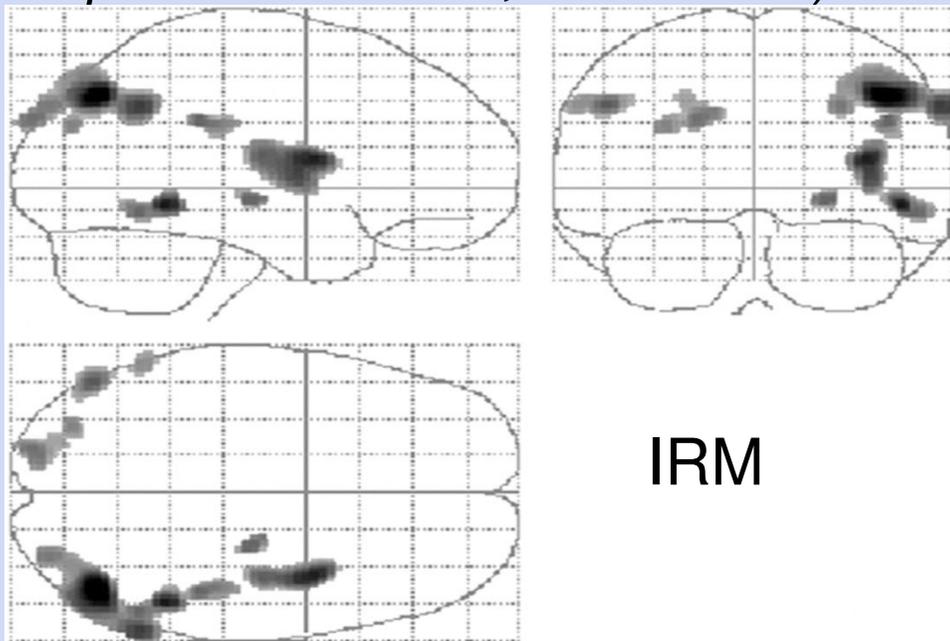
Les outils du diagnostic: autres marqueurs

- **Protéines du LCR:** alpha-synucléine, bêta-amyloïde, tau, phospho-tau, NSE, 14-3-3
- **Imagerie cérébrale:**
 - DAT-scan: DCL vs MA
 - Débit (SPECT, TEP): DFT, PSP vs DCL, MA; DCB
 - IRM: Cortex:DFT; DCB; MA
Sous-cortex et tronc cérébral: PSP,AMS

L'imagerie peut-elle différencier DMP et DCL?

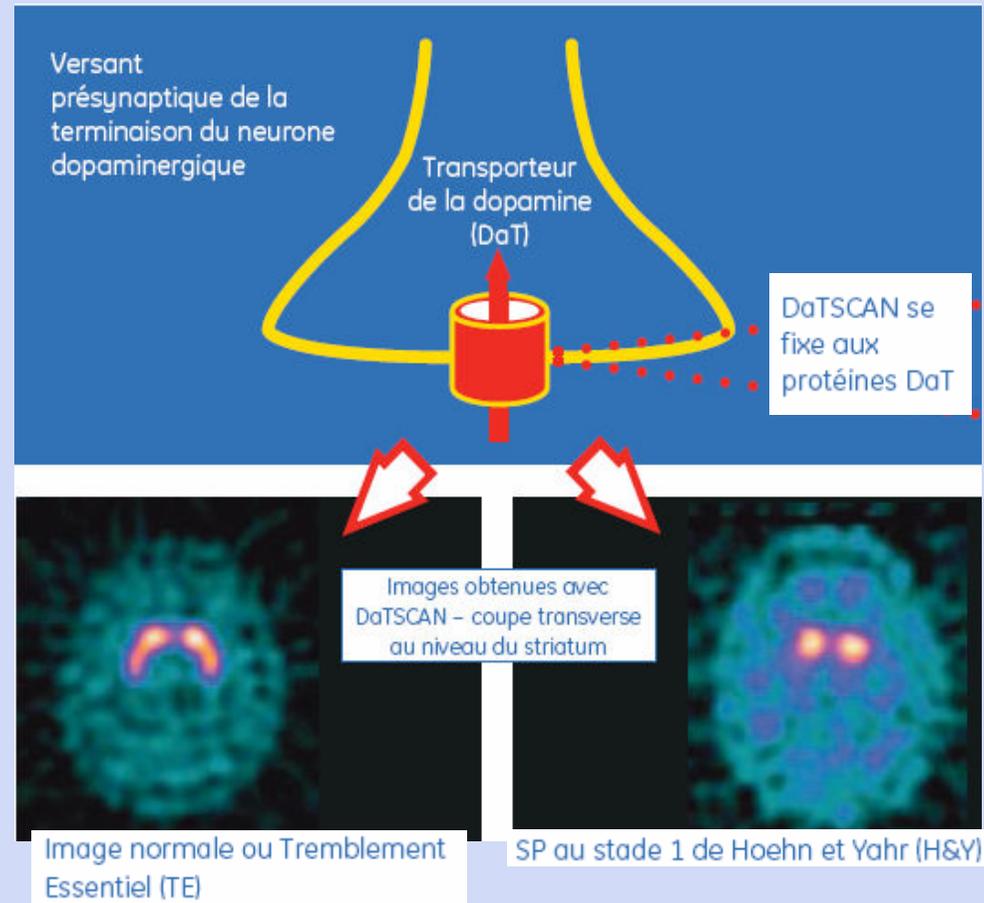
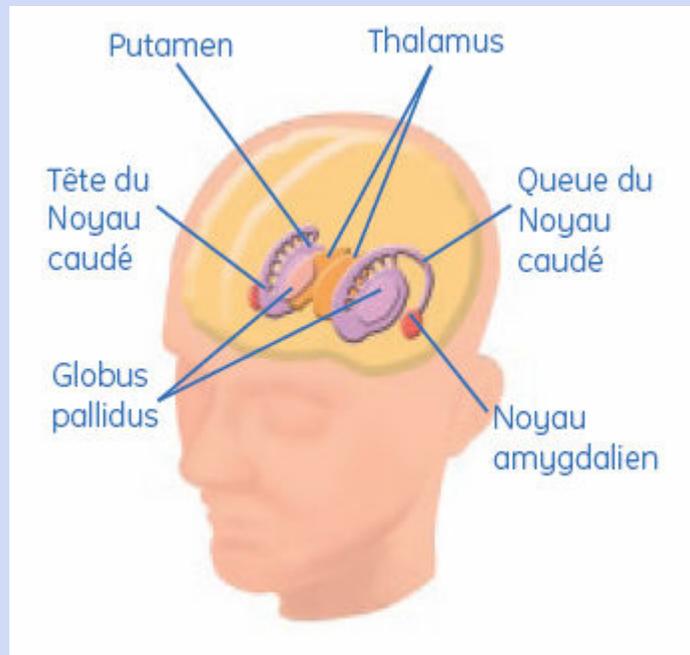
1. Non, pas à l'échelle individuelle
Mais ...

2. IRM : plus d'atteinte corticale DCL > DMP en étude volumétrique 3D (*Beyer MK, Neurology 2007;67:1605-1611*) et plus d'hypoperfusion postérieure en SPECT (*Burn DJ, Curr Opin Neurol 2004;19:572-579*)



SPECT

Marqueur des terminaisons dopaminergiques striatales



Utile pour différentier DCL et DTA
Inutile pour différentier DCL et DMP

(DaT-SCAN) *McKieth I, Lancet Neurol 2007; 6: 305-13*

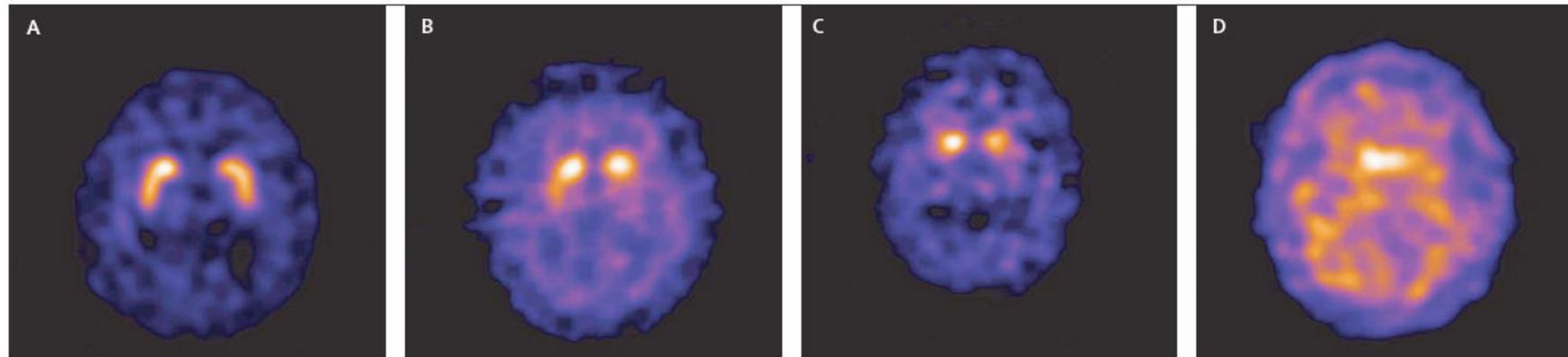


Figure 1: Normal and abnormal ¹²³I-FP-CIT SPECT images
A: normal. B: abnormal, type 1. C: abnormal, type 2. D: abnormal, type 3.

	Sensitivity (95% CI) (n=88)*	Specificity (95% CI) (n=144)*	Accuracy (95% CI) (n=232)*	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
Reader A	77.8 (67.2-86.3)	91.4 (85.4-95.5)	86.4 (81.1-90.6)	84.0 (73.7-91.4)	87.6 (81.1-92.5)
Reader B	75.0 (64.1-84.0)	88.6 (82.1-93.3)	83.6 (78.1-88.3)	78.9 (68.1-87.5)	86.1 (79.4-91.3)
Reader C	80.2 (69.9-88.3)	91.3 (85.3-95.4)	87.2 (82.1-91.3)	84.4 (74.4-91.7)	88.7 (82.3-93.4)
Mean	77.7 (64.1-88.3)	90.4 (82.1-95.5)	85.7 (78.1-91.3)	82.4 (68.1-91.7)	87.5 (79.4-93.4)

*Total number of patients varies slightly by reader, depending on number of evaluable images (readers A and B, n=220; reader C, n=219)

Table 2: Sensitivity, specificity, accuracy, PPV, and NPV of visual assessment of SPECT images in differentiating between probable DLB and non-DLB

	Probable DLB (n=88)*	Possible DLB (n=56)*	Probable AD (n=91)*	Possible AD (n=35)*	non-DLB (n=144)*
Reader A	77.8 (67.2-86.3)	41.5 (28.1-55.9)	5.8 (1.9-12.9)	15.6 (5.1-31.9)	8.6 (4.5-14.6)
Reader B	75.0 (64.1-84.0)	38.5 (25.3-53.0)	9.1 (4.0-17.1)	12.1 (3.4-28.2)	11.4 (6.7-17.9)
Reader C	80.2 (69.9-88.3)	34.5 (22.2-48.6)	5.9 (1.9-13.2)	12.1 (3.4-28.2)	8.7 (4.6-14.7)
Mean	77.7 (64.1-88.3)	38.2 (22.2-48.6)	6.9 (1.9-17.1)	13.3 (3.4-31.9)	9.6 (4.5-17.9)

Data are proportion of abnormal ¹²³I-FP-CIT SPECT images (95% CI). AD=Alzheimer's disease. *Number of patients with the respective consensus panel diagnosis. Total number of patients varies slightly by reader, depending on number of evaluable images (reader A, n=273; reader B, n=272; reader C, n=274).

Table 3: Proportion of abnormal SPECT visual assessment findings in relation to the groups of possible DLB, probable DLB, possible Alzheimer's disease, probable Alzheimer's disease, and non-DLB

La réponse au traitement peut-elle différentier DMP et DCL ?

- Réponse aux anticholinestérasiques (Rivastigmine) : NON mais pas différenciées dans les essais- aggravation du tremblement dans 10%
- Mémantine : données très partielles (11 patients ouvert *Sabbagh MN J Alzheimer Dis 2005; 7: 285-289*) dans la DCL mais risque d'induction psycho-hallucinatoire (*Ridha B, Neurology 2005;65:481-2*)
- Lévodopa : rapport risque/bénéfice plus défavorable dans la DCL
- Neuroleptiques: plus grande sensibilité de la DCL

En conclusion :

1. Plus de similitudes que de différences
2. Règle des 1 an: si démence précède, accompagne ou succède au syndrome parkinsonien dans l'année = plutôt DCL
3. **DCL = « Grosse démence - petit Parkinson »**
DMP = « Gros Parkinson - petite démence »
4. Risque dopaminergique (L-Dopa, agonistes, neuroleptiques) plus élevé dans la DCL
5. Chez la majorité des patients DCL et DMP sont facile à différentier de la DTA. Mais cas « gris »: vasculaire ou « mixte » (variant à corps de Lewy de MA) jusqu'à 30 % des cas

ETUDE ANATOMO-CLINIQUE DE 8 CAS: MPD ou DCL?

Prélèvements encéphale post-mortem au
CH du pays d'Aix

Analyse histologique à la Faculté de
Médecine de Marseille

METHODOLOGIE

- Techniques classiques : Hématéine-éosine, luxol fast blue PAS, technique argentique de Gallyas.
- Techniques immunohistochimiques : Ac anti alpha-synucléine, Ac anti protéine TAU et AT8, Ac anti protéine A-bêta, Ac anti ubiquitine.

CLASSIFICATION

- Critères neuropathologiques selon «Newcastle »
 - Forme du tronc cérébral
 - Forme limbique transitionnelle
 - Forme néocorticale
- Zones cérébrales étudiées :
 - Néocortex frontal et occipital.
 - Système limbique : amygdale, hippocampe, noyau basal de Meynert.
 - Tronc cérébral : locus niger et coeruleus, bulbe.

Caractéristiques principales des 8 cas

patients	age	Durée maladie	Intervalle moteur/cognitif	Age de début	Age de début des troubles cognitifs
Formes du tronc cérébral (brainstem)					
A1	67	13	12	54	66
A2	82	10	7	72	79
A3	75	24	23	51	74
Formes limbiques transitionnelles (limbic transitional)					
A4	75	11	9	64	73
A5	78	7	3	71	74
A6	84	9	4	75	79
Formes néocorticales (neocortical)					
A7	68	20	16	48	64
A8	71	14	1	57	58

Nature et répartition des lésions

Forme du tronc cérébral

- Corps de Lewy prédominant dans le TC :
 - locus coeruleus
 - locus niger
 - bulbe
- Perte neuronale sévère dans la substance noire.

Nature et répartition des lésions

Forme limbique transitionnelle

- CL prédominant dans le TC et le système limbique:
 - hippocampe
 - amygdale
- Perte neuronale dans la substance noire.

Nature et répartition des lésions

Forme néocorticale

- CL intra cérébraux diffus :
 - néocortex
 - système limbique
 - tronc cérébral
- Raréfaction neuronale modérée.

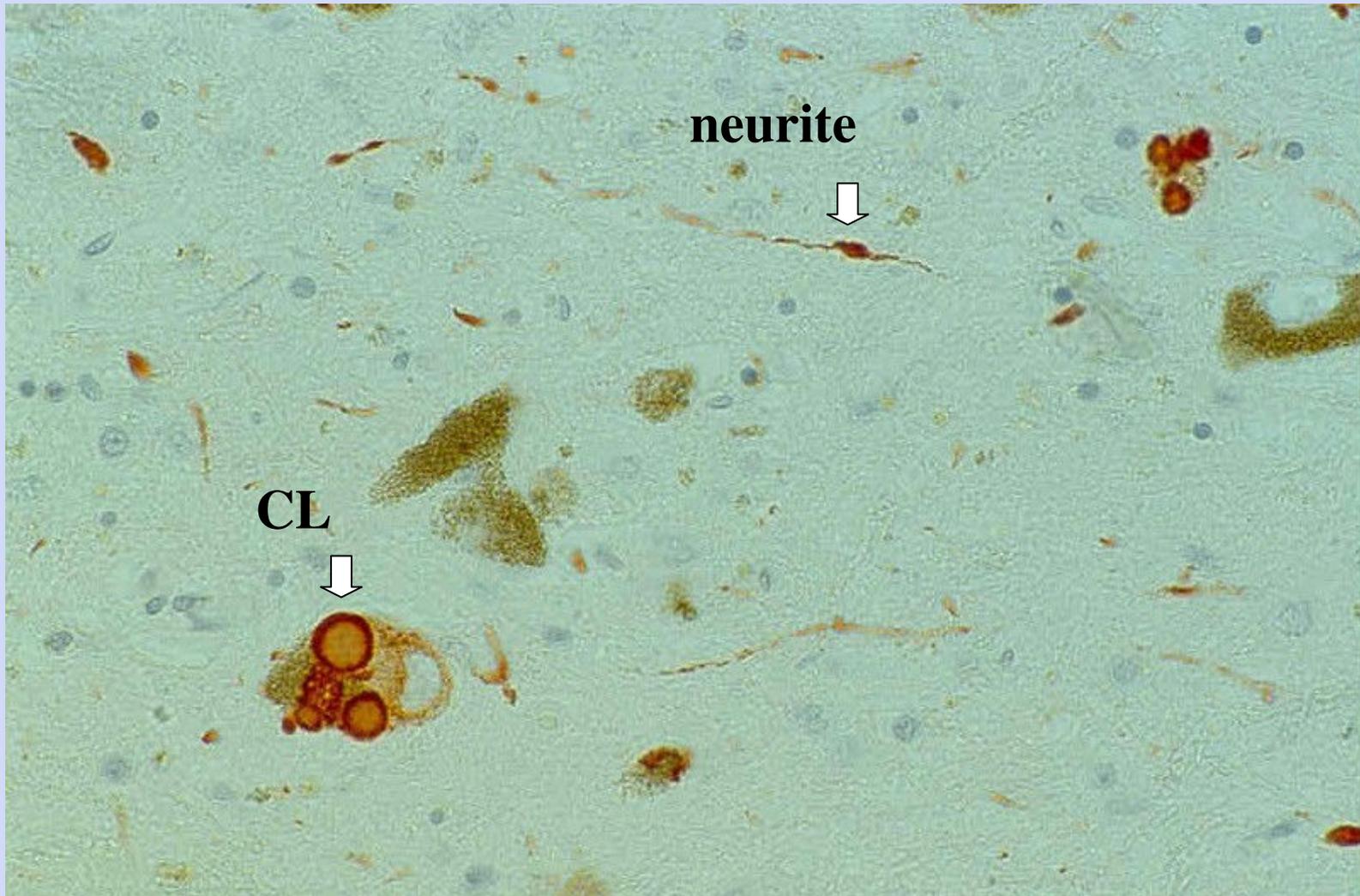
Lésions associées

- Angiopathie cérébrale amyloïde :
 - Plaques amyloïdes A-bêta
- Lésions de type Alzheimer :
 - Dégénérescences neuro-fibrillaires TAU+
 - Neurites TAU+
- Gliose
- Scléro-hyalinose

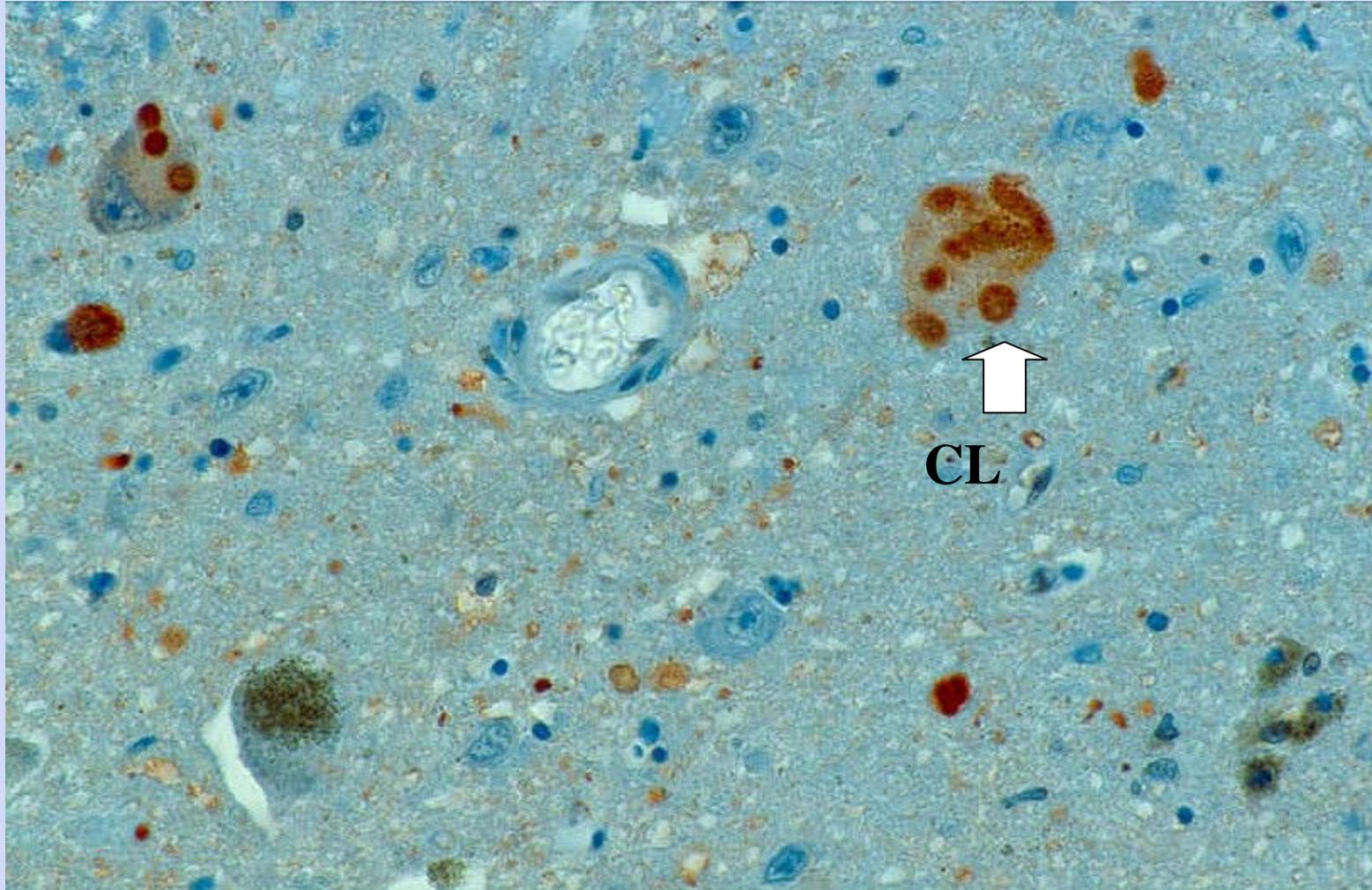
Répartition des corps de Lewy en fonction du type neuropathologique (densité des CL de 0 à +++)

Patients		MP			LIMBIQUE TRANSITIONNEL			DCL	
		A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8
Néocortex	Frontal	0	0	0	0	+	+	+++	+++
	Occipital	0	0	0	0		+	+++	+++
Système limbique	Meynert	+++	+	+++	+++			+++	+++
	Hippocampe	0	0	+	++	+++	++	+++	+++
	Amygdale		+	0	+		++	+++	+++
Tronc cérébral	Locus niger	++	++	+	+	+++	+	+++	++
	Locus coeruleus	+++	++	++	+++	+++			++
	Bulbe	+++	++	++	+++	+++	+++	++	++

A1 – locus niger – α -synucléine



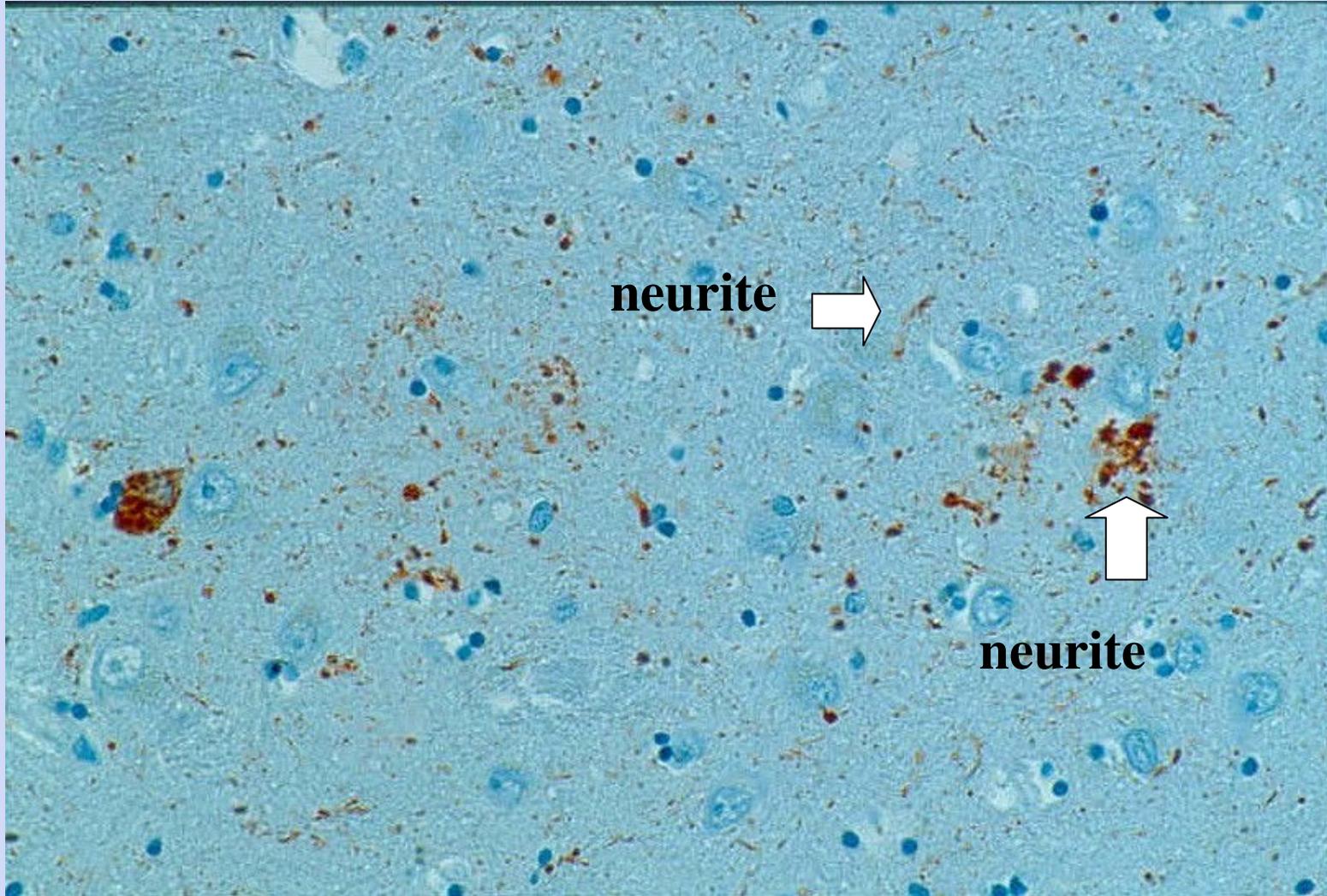
A2 – locus coeruleus – ubiquitine



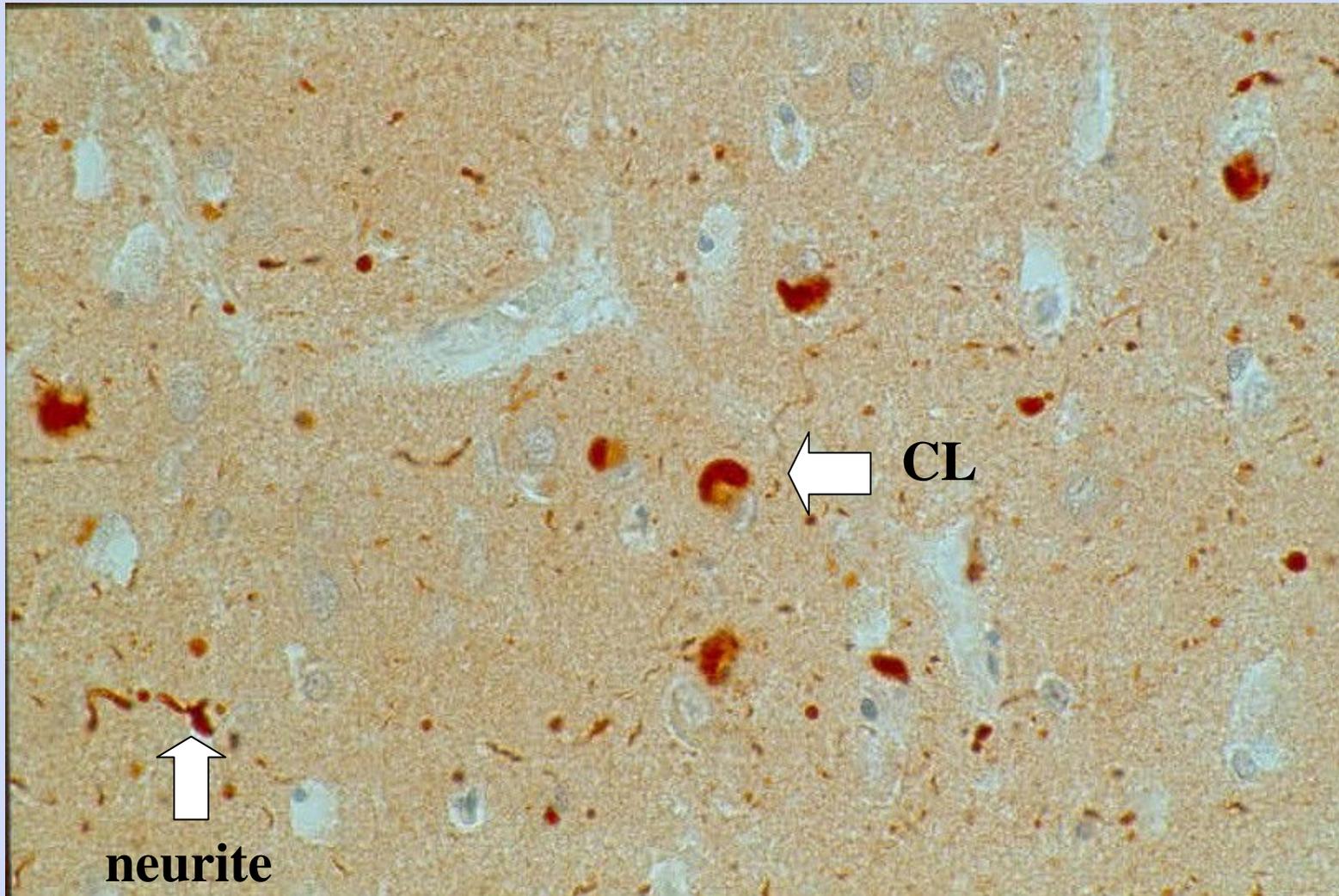
A4 – locus niger – α -synucléine



A5 – amygdale – AT8



A5 – amygdale – α -synucléine



Etude du cas A7:clinique

- Patient né le 12/7/35, décédé en 10/03 de pneumopathie.
- Syndrome akinéto-rigide asymétrique ayant débuté à l'âge de 48 ans avec thalamotomie VIM gauche après 5 ans d'évolution, puis L-Dopa entre 900 et 1600 mg/j avec bonne eff/tol (scores URSP entre 23/108 (01/97) et 18/108 (08/03)).
- Hallucinations inaugurales avec troubles du comportement après 16 ans d'évolution bien contrôlées par 12,5 mg/j de clozapine.
- Déclin cognitif modéré après 18 ans: Mattis 91/144 (05/01)
- MMS entre 25/30 (02/01) et 22/30 (08/03).
min 17/30, max 28/30
- BREF entre 13/18 (03/01) et 9/18 (08/03).
min 7/18, max 13/18
- Acholin. : bonne eff. mais mauvaise tol.

Cas A7: neuropathologie

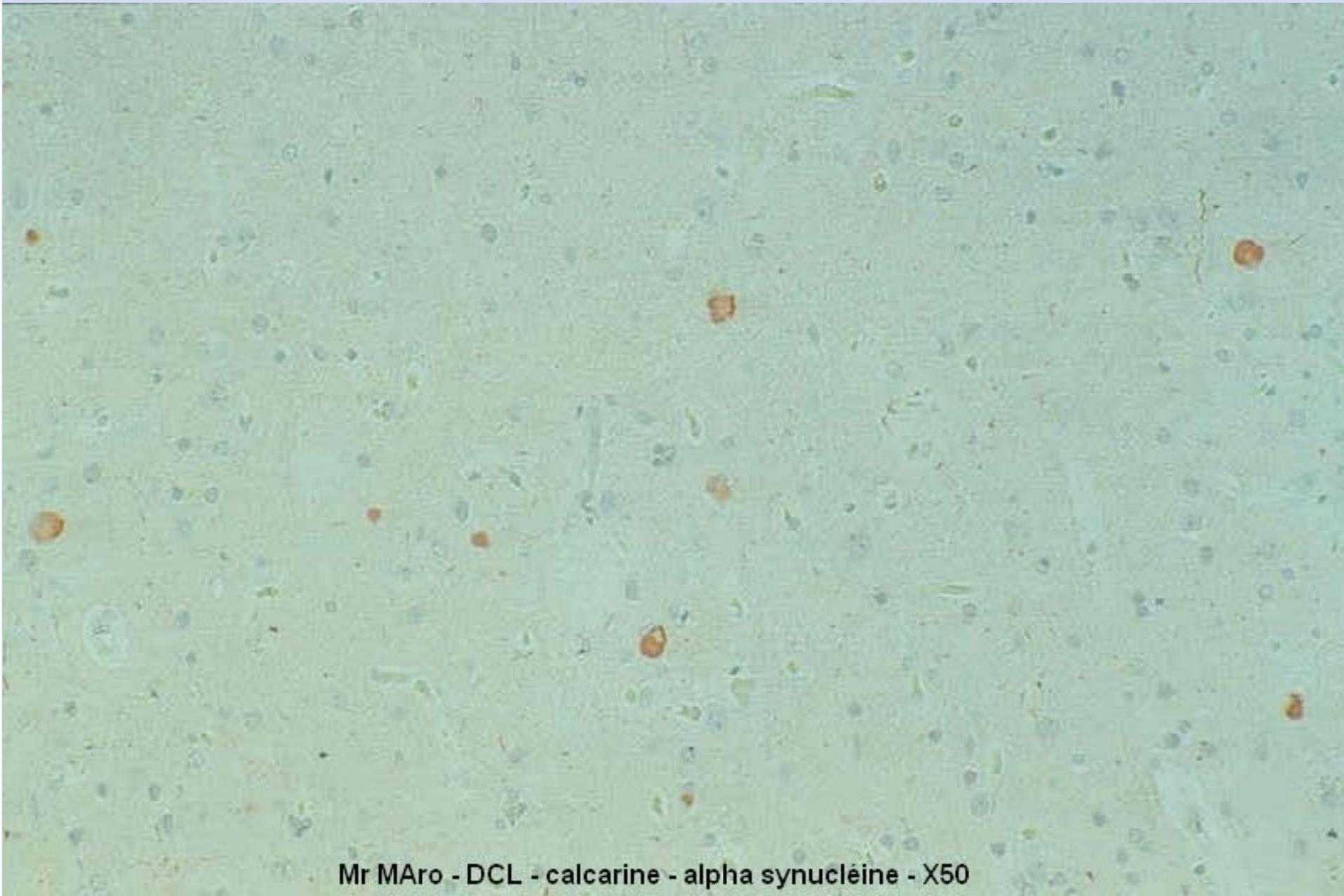
- Cortex cérébral: perte neuronale modérée et gliose, nombreuses plaques amyloïdes avec angiopathie mais pas de marquage tau et absence de DNF, très nombreuses inclusions de Léwy et neurites alphasynucléine + (score >5)
- Régions limbiques: plaques amyloïdes et angiopathie, discret marquage tau et AT8 dans CA, très nombreuses inclusions Léwy et neurites alphaS+ dans CA et entorhinal
- Striatum, pallidum: normaux
- Noyau basal de Meynert: perte neuronale, inclusions de Léwy et neurites alphaS+, rares DNF et marquage tau/AT8, pas de plaque amyloïde
- Amygdale: plaques amyloïdes et angiopathie, corps de Léwy et neurites alphaS+, rares neurites tau/AT8, pas de DNF
- Locus niger et coeruleus, N dorsal du vague et raphé médian: atteinte sévère avec perte neuronale, gliose, nombreux corps de Léwy et pré-Léwy avec neurites alphaS+, pas de marquage tau/AT8
- **Conclusion:** Synucléinopathie s'inscrivant dans le cadre d'une DCL (score élevé des inclusions Léwy dans les aires corticales) avec atteinte prononcée dans la région calcarine, nombreuses plaques amyloïdes et angiopathie amyloïde sans expression tau, DNF exceptionnelles. Absence de maladie d'Alzheimer associée



Mr MAro - DCL - locus niger - alpha synucléine - x50

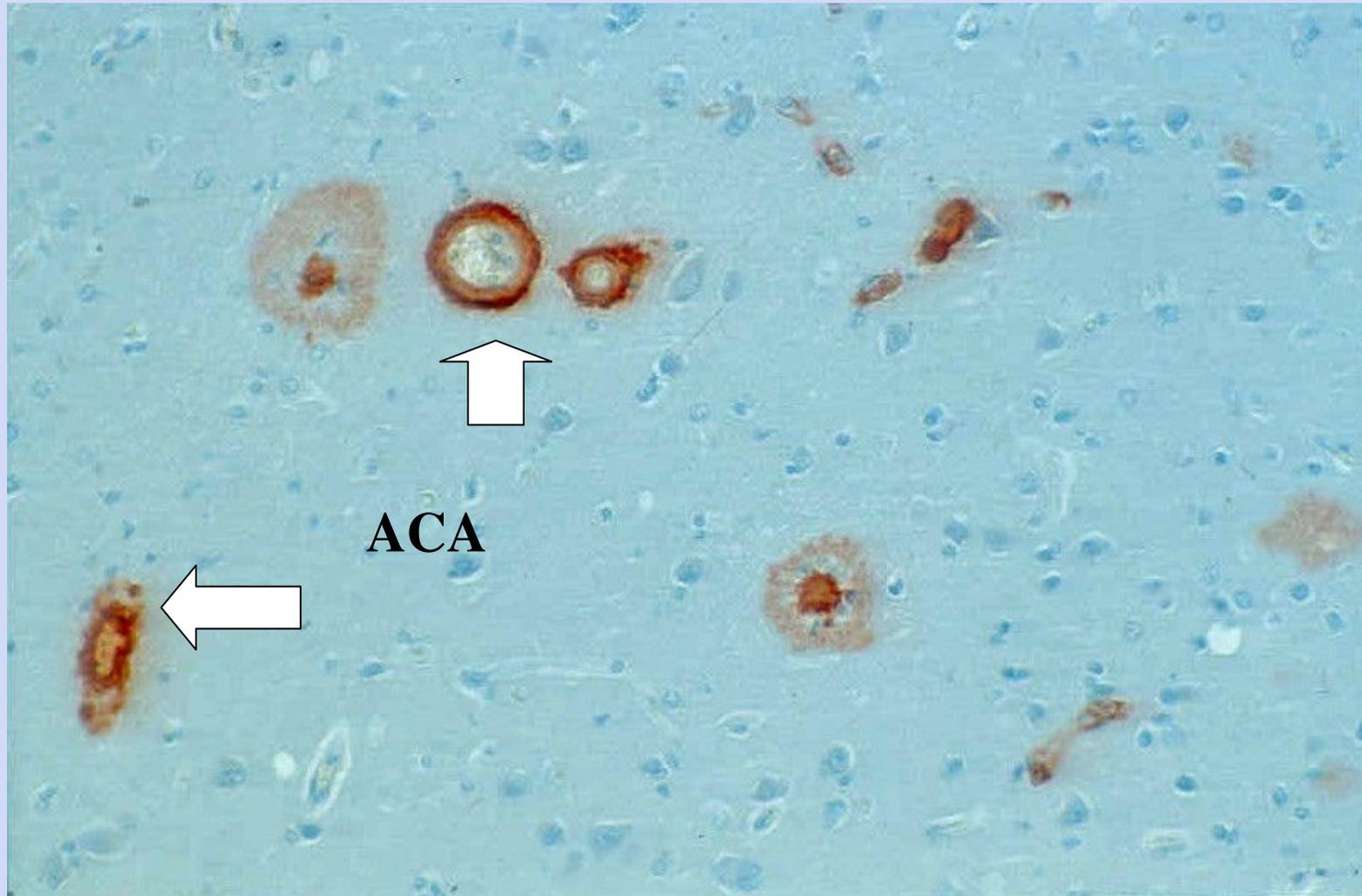


Mr MAro - DCL - cortex entorhinal - alpha synucléine - x50



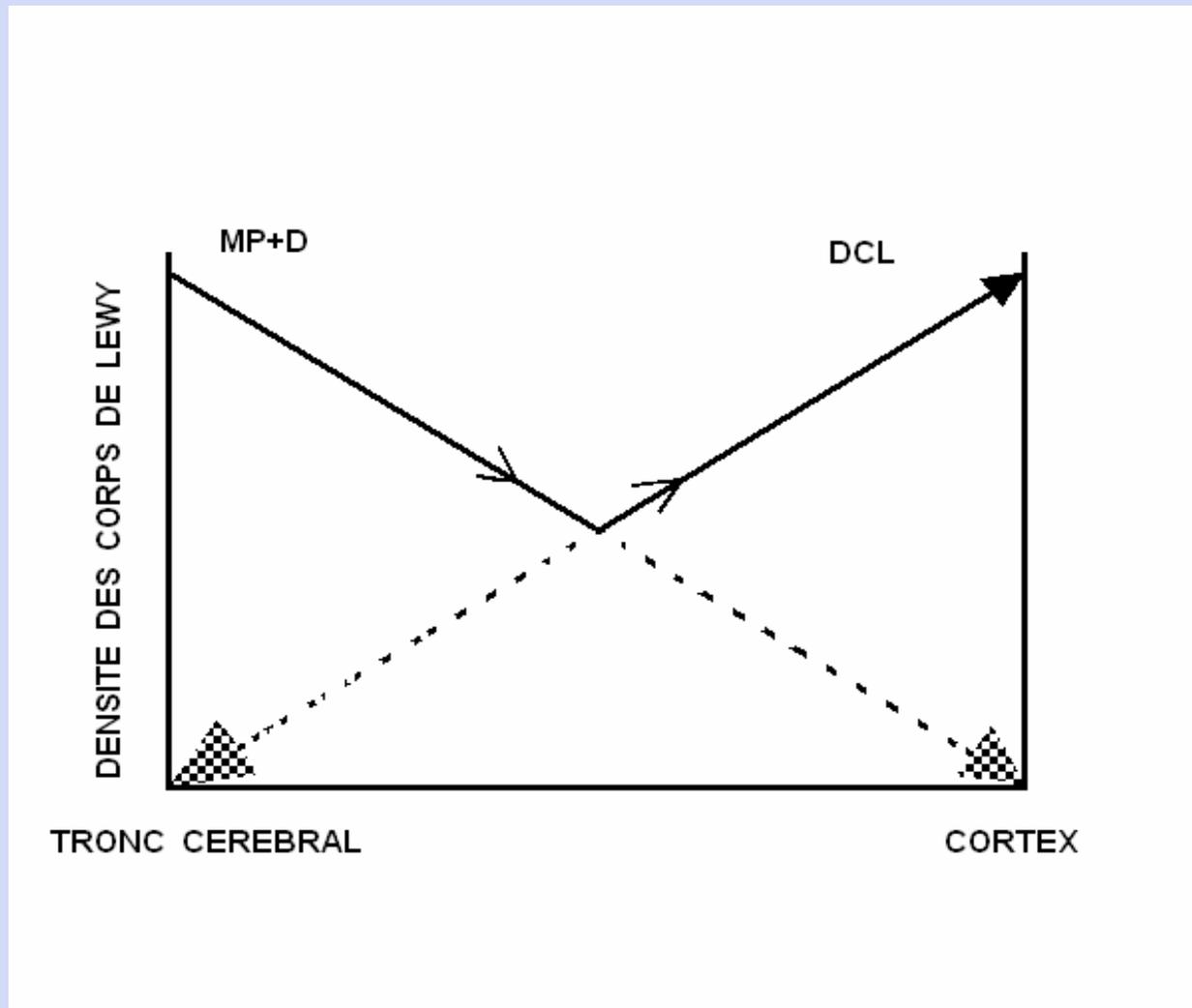
Mr MAro - DCL - calcarine - alpha synucléine - X50

A7 cortex entorhinal protéineA- bêta



Continuum MPD → DCL ??

- Evolution de la MP vers la MPD puis DCL ?
- Place de l'amyloïdopathie?



Les outils du diagnostic: marqueurs cliniques

- **Synucleinopathies:** troubles du comportement moteur du sommeil paradoxal, somnolence diurne excessive, réponse à la L-Dopa
 - MPi, MPD: « intervalle moteur-cognitif » long
 - DCL: « intervalle moteur-cognitif » < 1 an
 - AMS: Dysautonomie, S. cérébelleux
- **Tauopathies:** peu ou pas de réponse à la L-Dopa
 - PSP: trouble oculomoteur, S. frontal
 - DCB: apraxie d'exécution, myoclonies
 - FTDP17: histoire familiale