

**Neuropsychologie
de la maladie de Parkinson
et des syndromes apparentés**

CHEZ LE MÊME ÉDITEUR

Du même auteur :

LA MALADIE DE PARKINSON, par L. DEFEBVRE, M. VÉRIN. *Monographies de neurologie*. 2006, 256 pages.

Dans la même collection :

L'INFIRMITÉ MOTRICE D'ORIGINE CÉRÉBRALE, par C. AMIEL-TISON. 2005, 2^e édition, 336 pages.

DÉMARCHE CLINIQUE EN NEUROLOGIE DU DÉVELOPPEMENT, par C. AMIEL-TISON, J. GOSSELIN. 2004, 240 pages.

CONDUITE DU BILAN NEUROPSYCHOLOGIQUE CHEZ L'ENFANT, par M. MAZEAU. 2003, 264 pages.

Autres ouvrages :

NEUROPSYCHOLOGIE, par R. GIL. *Abrégés de médecine*. 2006, 4^e édition, 432 pages.

LES TROUBLES DU SOMMEIL, par M. BILLIARD, Y. DAUVILLIERS. *Hors collection*. 2006, 416 pages.

NEUROPSYCHOLOGIE ET TROUBLES DES APPRENTISSAGES. DU SYMPTÔME À LA RÉÉDUCATION, par M. MAZEAU. *Collection Neuropsychologie rééducation*. 2005, 320 pages.

NEUROPSYCHOLOGIE CORPORELLE, VISUELLE ET GESTUELLE, par N. SÈVE-FERRIEU. *Collection Neuropsychologie rééducation*. 2005, 3^e édition, 208 pages.

NEUROLOGIE, par J. CAMBIER, M. MASSON, H. DEHEN. *Collection Abrégés de médecine*. 2004, 11^e édition, 576 pages.

TUMEURS CÉRÉBRALES, DU DIAGNOSTIC AU TRAITEMENT, par J. PHILIPPON. *Hors collection*, 2004, 304 pages.

Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés

2^e édition

Kathy DUJARDIN

Docteur en psychologie, habilitée à diriger des recherches,
professeur à la faculté de médecine de Lille et attachée
dans le service de neurologie et pathologie
du mouvement du Pr Destée au CHU de Lille

Luc DEFEBVRE

Neurologue, docteur en physiologie,
habilité à diriger des recherches,
professeur à la faculté de médecine de Lille
et praticien hospitalier dans le service de neurologie
et pathologie du mouvement du Pr Destée au CHU de Lille

Les auteurs mènent leurs travaux de recherche au sein de l'équipe d'accueil
« Syndromes parkinsoniens » (EA 2683) de l'Institut fédératif
de recherche de Lille (IFR 114)

*Préface du professeur Alain Destée
Chef du service de neurologie et pathologie du mouvement au CHU de Lille*



**ELSEVIER
MASSON**



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photocopillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. : 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle par quelque procédé que ce soit des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

ISBN : 2-294-08039-4

978-2-294-08039-5

ELSEVIER MASSON S.A.S. – 62, rue Camille Desmoulins – 92442 Issy-les-Moulineaux Cedex

PRÉFACE

Considérer, comme voici quelques décennies, que la fonction des noyaux gris centraux soit exclusivement motrice n'est aujourd'hui plus de mise. L'observation clinique et plus encore la pratique des tests neuropsychologiques n'ont cessé ces dernières années de démontrer leur implication dans les fonctions cognitives.

Les conséquences en sont évidentes pour la prise en charge des maladies neurodégénératives, tout particulièrement la maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens. Les désordres neuropsychologiques, comme le démontrent les auteurs, peuvent servir au diagnostic – parfois préclinique –, participent à l'établissement du pronostic, à l'évaluation des thérapeutiques, etc.

Certes, les fonctions cognitives des noyaux gris centraux – à l'image de leurs fonctions motrices – restent quelque peu mystérieuses. Certes, nos moyens d'investigations, notre interprétation de leurs résultats, sont en perpétuelle évolution. Il n'est cependant pas inutile aujourd'hui de faire le point.

C'est à cette tâche difficile, voire ingrate, que Kathy Dujardin et Luc Defebvre se sont aujourd'hui attelés. Leur maîtrise de la thématique, à la fois sur le plan théorique et dans la pratique quotidienne, explique la qualité de cet ouvrage qui intéressera à l'évidence un large public.

*Professeur Alain DESTÉE,
Responsable du département de Neurologie
et pathologie du mouvement,
Clinique neurologique, CHU de Lille*

| REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Professeur Claude-Alain Maurage pour ses conseils judicieux à propos des aspects anatomo-pathologiques.

1 | INTRODUCTION

1

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative fréquente. Même si ce sont rarement les troubles cognitifs qui amènent le patient à consulter, ceux-ci font partie intégrante de la symptomatologie et peuvent devenir invalidants avec l'évolution de la maladie. Dans les services spécialisés pour le diagnostic et la prise en charge des syndromes parkinsoniens, la cognition et le comportement font actuellement l'objet d'une évaluation quasi systématique.

Le propos de cet ouvrage est de rendre compte, de façon didactique, des principaux troubles cognitifs rencontrés dans la maladie de Parkinson et les principaux syndromes parkinsoniens. Après un court chapitre introductif qui rappelle rapidement la neuroanatomie et la physiologie des noyaux gris centraux, le cœur de l'ouvrage est consacré à la maladie de Parkinson. Les chapitres suivants sont consacrés aux syndromes apparentés (atrophie multisystématisée, paralysie supranucléaire progressive, dégénérescence cortico-basale, démence à corps de Lewy, maladie de Huntington). Par souci de fournir au lecteur intéressé par la neuropsychologie une approche globale des troubles du patient, le début de chaque chapitre présente les principaux éléments épidémiologiques, cliniques et étiopathogéniques. Ces derniers ne sont abordés que dans les grandes lignes, l'objectif n'étant pas de se substituer aux ouvrages complètement dédiés à cette question. Les principaux troubles cognitifs sont ensuite décrits, rapportés aux lésions ou dysfonctionnements qui les génèrent et, quand c'est possible, analysés à la lumière des modèles de la psychologie cognitive. Une attention particulière a été portée sur leur mode d'évaluation et sur les éléments apportés par les principaux outils d'évaluation cognitive. Puisque l'interprétation des troubles cognitifs ne peut se faire sans considérer les troubles psycho-comportementaux que peuvent présenter ces patients, une partie leur est aussi consacrée. Enfin, les principales règles de prise en charge sont brièvement présentées.

Ce travail de synthèse est donc destiné aux étudiants des deuxième et troisième cycles des études de psychologie, aux internes préparant le diplôme d'études spécialisées en neurologie, aux praticiens des services de neurologie (neurologues, neuropsychologues, orthophonistes, etc.), aux neurologues libéraux ainsi qu'aux gériatres, soucieux de mieux connaître et comprendre les dysfonctionnements cognitifs qui accompagnent la maladie de Parkinson et les autres syndromes parkinsoniens. Il a pour objectif de constituer un véritable outil de travail pour tous les praticiens amenés à travailler ou à collaborer avec les services de neurologie et pathologie du mouvement.

2

LES NOYAUX GRIS CENTRAUX : RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

2

ANATOMIE

Les noyaux gris centraux, représentés sur la figure 2.1., sont des formations de substance grise situées au sein de la substance blanche hémisphérique.

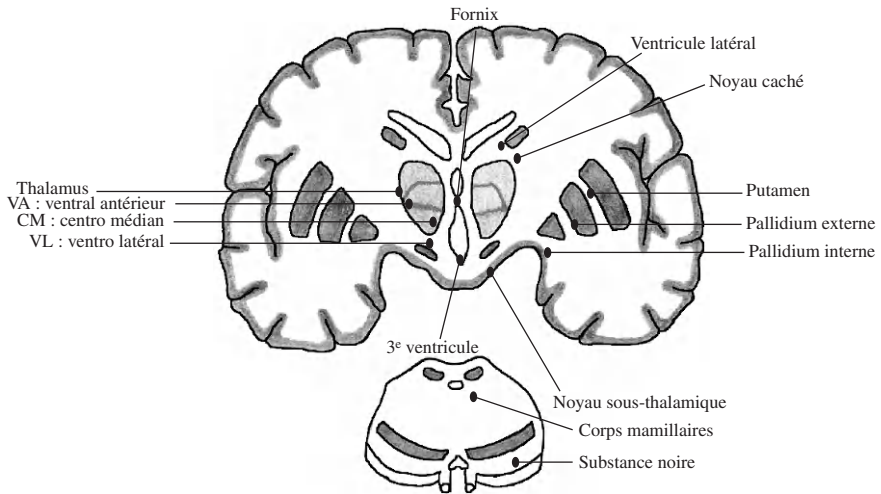


FIG. 2.1. — Anatomie des noyaux gris centraux.

Ils se composent principalement du noyau caudé, du putamen et du pallidum, auxquels s'ajoutent le noyau subthalamique (ou corps de Luys) et la *substantia nigra*, formation mésencéphalique formée de deux parties : la *pars compacta* et la *pars reticulata*. Le noyau caudé et le putamen forment, avec le noyau accumbens et le tubercule olfactif, le striatum. On distingue généralement le striatum dorsal, représentant la majeure partie du noyau caudé et du putamen, et le striatum ventral qui comprend le noyau accumbens, la partie ventromédiane du noyau caudé et du putamen ainsi que le tubercule olfactif. Le pallidum est formé de deux segments : interne (globus pallidus interne) et externe (globus pallidus externe).

Les multiples afférences des noyaux gris centraux convergent vers le striatum et le noyau subthalamique. La totalité du cortex, à la seule exception du cortex visuel primaire, envoie des axones au striatum. Les fibres cortico-striées sont des voies excitatrices glutamatergiques. Le striatum reçoit aussi des projections dopaminergiques excitatrices et inhibitrices en provenance de la *substantia nigra pars compacta*, et des afférences excitatrices du thalamus, de l'hippocampe et de l'amygdale. Pour le noyau subthalamique, les afférences sont plus limitées, restreintes au cortex frontal, au noyau parafasciculaire du thalamus et au noyau pédonculo-pontin.

Toutes les efférences des noyaux gris centraux sont issues du pallidum interne et de la *substantia nigra pars reticulata*. Ces structures exercent une inhibition tonique GABAergique sur les noyaux ventral antérieur et ventral latéral du thalamus qui projettent à leur tour vers le cortex cérébral, essentiellement le cortex frontal.

Les composantes des noyaux gris centraux sont reliées entre elles via deux grands systèmes de projection : la voie directe et la voie indirecte (Fig. 2.2).

La *voie directe* prend son origine dans les neurones striataux contenant du GABA plus de la substance P ou de la dynorphine et projette monosynaptiquement vers le

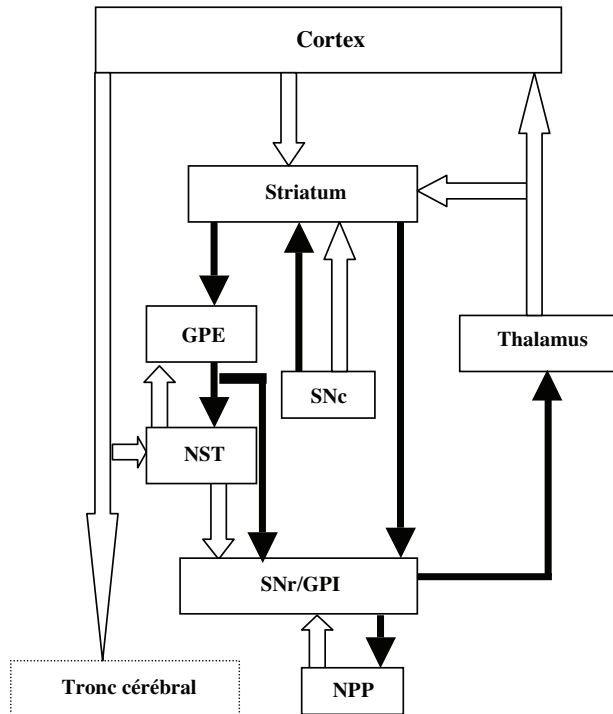


FIG. 2.2. — Schéma simplifié d'organisation des noyaux gris centraux.

GPE : globus pallidus externe, GPI : globus pallidus interne, NST : noyau subthalamique,
 SNc : substantia nigra pars compacta, SNr : substantia nigra pars reticulata,
 NPP : noyau pédonculo-pontin

Les flèches blanches indiquent des voies excitatrices, les flèches noires des voies inhibitrices.

complexe pallidum interne-*substantia nigra pars reticulata*. Si la substance P exerce une influence excitatrice sur les neurones cibles, les autres neurotransmetteurs sont inhibiteurs. *La voie indirecte* prend son origine dans les neurones striataux contenant du GABA plus de l'enképhaline et projette de façon polysynaptique vers le complexe pallidum interne-*substantia nigra pars reticulata* en faisant un relais par le pallidum externe et le noyau subthalamique. Cette voie comprend une projection inhibitrice GABAergique du striatum vers le pallidum externe, puis des projections inhibitrices GABAergique du pallidum externe vers le noyau subthalamique et le complexe pallidum interne-*substantia nigra pars reticulata*, enfin une projection excitatrice glutamatergique du noyau subthalamique vers le complexe pallidum interne-*substantia nigra pars reticulata*.

Au total entre ces pôles d'entrée et de sortie, on distingue *trois principaux circuits* de traitement de l'information : un circuit trans-striatal direct et deux circuits trans-subthalamiques, direct et indirect (Fig. 2.3). Les réponses électrophysiologiques obtenues après stimulation corticale chez le rongeur et chez le primate au niveau des neurones du GPI et de la SNr confirment la réalité fonctionnelle de ces trois circuits. On enregistre une activation à courte latence suivie d'une inhibition puis d'une activation tardive selon une séquence triphasique correspondant aux transmissions successives des circuits trans-subthalamique direct (voie hyperdirecte), trans-striatal (voie directe) et trans-subthalamique indirect (voie indirecte, trans-striato-pallido-subthalamique).

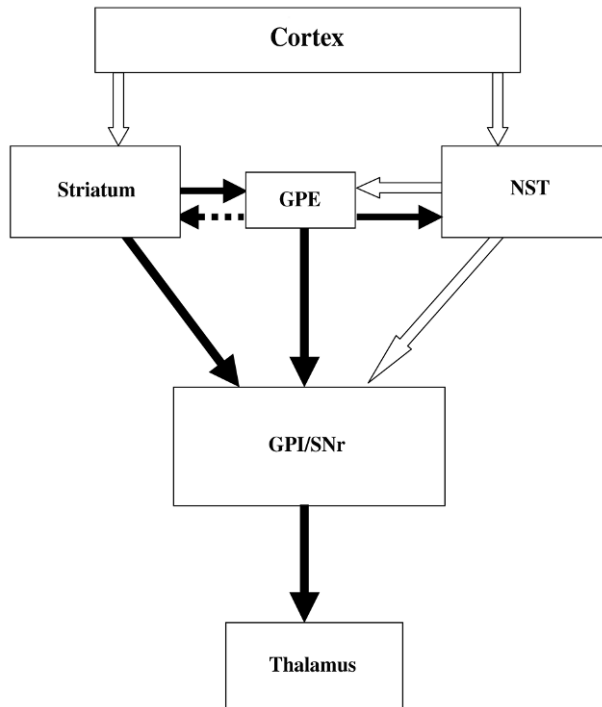


FIG. 2.3. — Pôles d'entrée et de sortie au sein des noyaux gris centraux.

Il existe trois principaux circuits de traitement de l'information : un circuit trans-striatal direct et deux circuits trans-subthalamiques direct et indirect (trans-striato-pallido-subthalamique).

GPE : globus pallidus externe, GPI : globus pallidus interne, NST : noyau subthalamique, SNr : substantia nigra pars reticulata

Les flèches blanches indiquent des voies excitatrices, les flèches noires des voies inhibitrices.

Via ses projections dopaminergiques, la *pars compacta* de la *substantia nigra* constitue le principal régulateur des ganglions de la base. La voie dopaminergique nigro-striée exerce une action excitatrice sur la voie directe et une action inhibitrice sur la voie indirecte. Ces effets opposés sont exercés respectivement par l'intermédiaire des récepteurs dopaminergiques D1 et D2. L'effet global de la dopamine est de limiter l'action de la voie inhibitrice de sortie des noyaux gris centraux et donc de faciliter l'activité des projections thalamo-corticales excitatrices. L'activité phasique de la voie directe réduit la sortie tonique des noyaux gris centraux, entraînant une désinhibition des neurones thalamo-corticaux et une facilitation de l'action (signal « Go »). Au contraire, l'activité phasique de la voie indirecte augmente les sorties des noyaux gris centraux et conduit à la suppression de l'action (signal « No Go »), limitant ainsi les programmes d'action en compétition.

Au total, le système des noyaux gris centraux ne peut se comprendre sans référence au cortex. La communication cortico-striatale servirait à la combinaison et à la sélection d'informations corticales (le striatum est tenu informé de la sélection des programmes d'action par le cortex). La communication striato-pallido-nigrale servirait à ajuster les confluences et convergences nécessaires à l'initiation et à la réalisation d'une tâche, en élaborant un message adapté pour le thalamus qui sera transmis au cortex. Au niveau moteur, le rôle principal des noyaux gris centraux est d'exécuter des programmes moteurs élémentaires déjà acquis qui s'enchaînent ou s'associent correcte-

ment à la fois dans leur chronologie et leur expression (intensité de l'activité musculaire, amplitude et direction du mouvement). L'ensemble de cette stratégie constitue le plan moteur. Ainsi, si l'on prend comme exemple un mouvement simple de flexion d'une articulation, la sélection d'un programme moteur dans le cortex cérébral entraîne une excitation par le glutamate des neurones striataux impliqués dans ce programme ; la décharge de ces neurones striataux entraîne une excitation des neurones GABAergiques efférents du striatum ; ceux-ci inhibent, par la voie directe, les neurones du pallidum interne impliqués dans ce mouvement, qui exercent à l'état basal une inhibition de la voie thalamo-corticale. La limitation de cette inhibition physiologique a pour effet d'augmenter l'activité des neurones thalamiques impliqués dans le mouvement de flexion et qui activent monosynaptiquement la voie cortico-spinale. L'action du striatum est aussi responsable, par la voie indirecte, d'une désinhibition du noyau subthalamique, qui entraîne à la sortie une inhibition des relais thalamiques. Cette activité inhibitrice exercée sur les relais thalamiques, via la voie indirecte, est cependant limitée par les afférences provenant de la *pars compacta* de la *substantia nigra*, qui inhibent la voie striato-pallidale indirecte et stimulent la voie striato-pallidale directe. En d'autres termes, la dopamine facilite le circuit activateur du relais thalamique et réprime le circuit inhibiteur thalamique ; l'activité du cortex est donc renforcée. Par ailleurs, les neurones striataux GABAergiques exercent par un système de collatérales une inhibition sur d'autres neurones striataux impliqués dans le contrôle d'autres mouvements, par exemple l'extension et la rotation de l'articulation.

Au total, la voie directe (trans-striatale) focalise, par un mécanisme de désinhibition, la commande sélectionnée (« désirée ») à l'entrée cortico-striatale. Les voies trans-subthalamiques (hyperdirecte et indirecte) contribuent à renforcer le phénomène de focalisation spatio-temporelle en atténuant les signaux adjacents (« compétitifs » et donc « non-désirés ») au niveau des cibles effectrices thalamo-corticales et du mésencéphale « d'inhibition latérale ».

Bien que connue avec moins de précision, le même type de régulation semble s'exercer au niveau *cognitif* où, grâce au rôle modulateur de la dopamine, les noyaux gris centraux faciliteraient l'exécution de la réponse la plus adaptée à l'objectif poursuivi par l'individu tout en inhibant les réponses en compétition, susceptibles de l'écarter de cet objectif. Les noyaux gris centraux jouent aussi un rôle central dans l'acquisition de *comportements* nouveaux. En effet, lors d'un apprentissage, le renforcement positif d'une réponse s'accompagne d'une libération de dopamine, facilitant l'expression de la réponse par la voie directe (via les récepteurs D1). À l'inverse, les réponses non renforcées s'accompagnent d'une pause dans la libération de dopamine, conduisant à une suppression de la réponse par la voie indirecte (via les récepteurs D2).

ORGANISATION FONCTIONNELLE

Ces projections baso-thalamo-corticales sont topographiquement organisées. Une région déterminée du striatum reçoit des afférences corticales précises et va projeter sur des régions précises du complexe pallidum interne-*substantia nigra pars reticulata*. Celles-ci envoient des projections vers des régions déterminées du thalamus qui, à leur tour, projettent vers les régions corticales d'origine.

Cette organisation a conduit à une modélisation du fonctionnement des ganglions de la base sous forme de circuits structurellement et fonctionnellement distincts, ayant chacun des composantes corticales, striatales, pallido-nigriques et thalamiques séparées. Le modèle prépondérant est celui de Alexander et coll. [1]. Selon ce modèle, les noyaux gris centraux et les régions corticales et thalamiques auxquelles ils sont

connectés sont organisés en cinq circuits parallèles et indépendants (Fig. 2.4). Ces auteurs décrivent deux circuits moteurs (moteur et oculomoteur), deux circuits associatifs (dorsolatéral préfrontal et cingulaire antérieur) et un circuit limbique (latéral orbitofrontal).

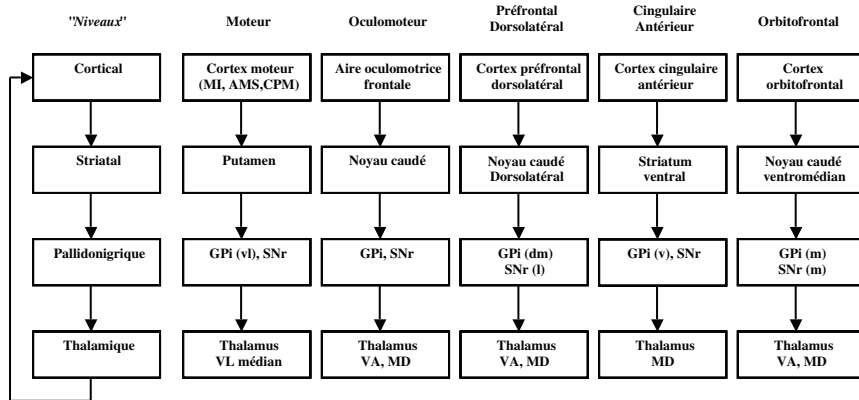


FIG. 2.4. — Circuits fonctionnels selon Alexander *et al.* [1].

MI : cortex moteur primaire ; AMS : aire motrice supplémentaire ; CPM : cortex prémoteur ;

GPI : pallidum interne ; SNr : substantia nigra pars reticulata ; VL, vl : ventrolatéral ; VA : ventral antérieur ; MD : médiodorsal ; dm : dorsomédian ; v : ventral ; m : médian ; l : latéral.

Des conceptions plus récentes comme celle de Parent et Hazrati [2] considèrent qu'un grand nombre de projections issues des régions motrices, associatives et limbiques du cortex convergent vers des régions striatales distinctes et que cette organisation tripartite est préservée dans le pallidum, divisé aussi en territoires moteur, associatif et limbique indépendants, desquels partent des projections vers les régions corticales d'origine. Ce modèle fonctionnel classique est cependant contesté, notamment le caractère strictement parallèle et indépendant des circuits qui est difficilement compatible avec la mise en œuvre de comportements cohérents. Joël et Weiner [3] ont par exemple proposé un modèle respectant l'organisation générale du modèle de Alexander et coll. [1], mais où les circuits sont interconnectés. Selon Joël et Weiner [3], chaque circuit se scinderait au niveau du striatum. En effet, chaque territoire striatal envoie, via la voie directe ou indirecte, des projections à la fois vers le pallidum interne et la *substantia nigra, pars reticulata*. Chacune de ces structures innerve des régions thalamiques différentes, qui vont elles-mêmes projeter sur des régions différentes du cortex frontal. Chaque circuit serait donc cortico-striato-pallido-thalamo-cortical et cortico-striato-nigro-thalamo-cortical. Pour rendre compte de cette divergence des projections, ces chercheurs ont introduit la notion de circuit « en fourche » (*split circuit*) où les projections cortico-striatales se scindent au niveau du striatum en un circuit dit « fermé » qui se termine sur l'aire corticale d'origine et un circuit dit « ouvert » se terminant sur une aire corticale différente de l'aire d'origine (Fig. 2.5).

À partir d'observations anatomiques chez le primate, ils ont identifié trois circuits « en fourche » : un circuit moteur dont une branche se termine sur les aires motrice et prémotrice d'origine et l'autre sur le cortex préfrontal associatif ; un circuit associatif dont une branche projette vers le cortex préfrontal associatif d'origine et l'autre sur le cortex prémoteur ; enfin, un circuit limbique dont une branche se termine sur le cortex limbique d'origine et l'autre sur le cortex préfrontal associatif et les cortex moteur et prémoteur.

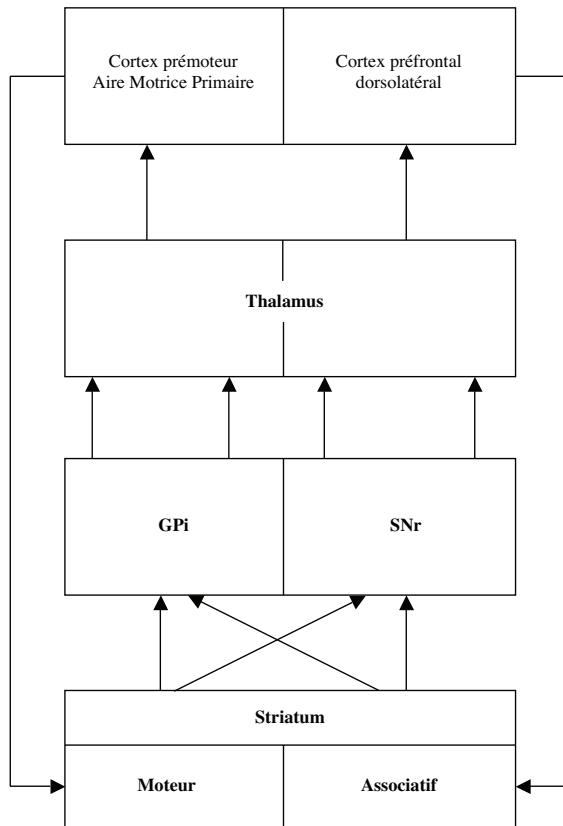


FIG. 2.5. — Illustration de la notion de circuit « en fourche » proposée par Joël et Weiner [3,4].

FONCTIONS DES NOYAUX GRIS CENTRAUX

Un grand nombre de travaux se sont intéressés aux fonctions motrices des noyaux gris centraux et démontrent le rôle de ces structures dans :

- la coordination des réflexes en vue de l'acquisition et du maintien de la station debout ;
- l'établissement de l'équilibre, la réalisation de déséquilibres contrôlés (par exemple, la marche), la formation du tonus d'attitude ;
- en collaboration avec le cortex moteur, l'exécution du geste dont ils sous-tendent la composante proximale.

Suite aux travaux de Alexander et coll. [1], de plus en plus de travaux ont montré que, parallèlement à ces fonctions motrices, une partie des noyaux gris centraux participe aussi au contrôle des aspects cognitifs et émotionnels du comportement.

En raison de l'importante convergence des projections corticales vers le striatum, le striatum associatif intègre des informations en provenance non seulement du cortex préfrontal dorsolatéral impliqué dans le contrôle cognitif de l'action mais aussi des cortex associatifs pariétal et temporal et des régions corticales impliquées dans le traitement des informations sensorielles (cortex somato-sensitif, visuel et auditif). Ses

projections en retour vers le cortex préfrontal associatif le font contribuer à la mémoire de travail, à la sélection de plans d'action et à l'attention. D'autres projections vers le cortex moteur font aussi intervenir le striatum associatif dans le contrôle des différentes étapes d'un programme moteur. Il serait aussi impliqué dans la sélection des programmes moteurs les plus adaptés à la situation en cours et dans la coordination des éléments moteurs et cognitifs d'un programme d'action, permettant ainsi la mise en place de comportements adaptés et dirigés vers un but.

Le striatum limbique intègre aussi des informations d'origine multiple : le cortex préfrontal limbique (cortex orbitofrontal et aire cingulaire antérieure) lui fournit des informations concernant les objectifs d'une action et la signification sociale et émotionnelle du contexte environnemental ; l'amygdale lui transmet des informations sur la signification émotionnelle et motivationnelle des stimuli, ainsi que sur les émotions de base ; l'hippocampe l'informe du résultat escompté d'une action et sur la différence entre résultats attendus et obtenus. En retour, le striatum limbique projette sur le cortex préfrontal limbique d'origine. Certaines projections atteignent aussi les cortex moteur et associatif. Le rôle du striatum limbique reste mal défini. Selon Joël et Weiner [4], il serait impliqué dans la régulation des objectifs de l'individu, c'est-à-dire qu'il permettrait de sélectionner tour à tour les objectifs les plus appropriés à la situation en cours. Par ses interactions avec le cortex moteur, il permettrait à l'individu de réaliser concrètement ses objectifs.

2

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Alexander GE, De Long MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 1986; 9 : 357-381.
- [2] Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Rev* 1995; 20 : 91-127.
- [3] Joël D, Weiner I. The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits : open interconnected rather than closed segregated. *Neuroscience* 1994; 63 : 363-379.
- [4] Joël D, Weiner I. Striatal contention scheduling and the split circuit scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry : from anatomy to behavior. In : Miller R, Wickens JR (Eds). *Conceptual advances in brain research : brain dynamics and the striatal complex*. Hardwood Academic Publishers, 1999 : 209-236.

3 | LA MALADIE DE PARKINSON

3

Épidémiologie
Signes cliniques de début
Signes cliniques à la phase d'état
Signes associés
Évaluation clinique du syndrome parkinsonien : les échelles de cotation
Critères diagnostiques
Évolution des troubles moteurs
Formes cliniques
Diagnostic différentiel
Examens paracliniques
Troubles cognitifs
Maladie de Parkinson et démence
Troubles psycho-comportementaux
Aspects étiopathogéniques
Traitements
Annexe

ÉPIDÉMIOLOGIE [1]

La maladie de Parkinson est au deuxième rang des maladies dégénératives après la maladie d'Alzheimer. Sa prévalence (nombre de cas total dans une population donnée) en augmentation lui confère un poids socio-économique grandissant : elle atteindrait 1,9 % des sujets âgés de plus de 65 ans. En France, on estime que le nombre de patients oscille entre 100 000 et 150 000. L'incidence (nombre de nouveaux cas dans une population donnée dans une période donnée) est de l'ordre de 17 cas pour 100 000 habitants par an. Très faible avant 40 ans, elle augmente rapidement jusqu'à 80 ans pour décroître ensuite. Le risque d'être atteint est équivalent pour les deux sexes.

L'âge moyen de début se situe entre 58 et 62 ans ; dans 10 % des cas, le début est précoce : avant 40 ans. Avant 20 ans, la maladie est exceptionnelle (forme juvénile) et doit faire rechercher, soit une forme héréditaire de maladie de Parkinson, soit une maladie de Wilson. Depuis l'avènement de la dopathérapie et l'amélioration de la prise en charge, l'espérance de vie s'est améliorée mais la mortalité reste plus élevée que dans la population générale.

La maladie de Parkinson s'intègre dans le cadre des synucléinopathies, avec l'atrophie multisystématisée et la démence à corps de Lewy.

3

SIGNES CLINIQUES DE DÉBUT

Les éléments de la triade parkinsonienne (tremblement, rigidité, akinésie) constituent les signes initiaux les plus fréquents [2].

Le tremblement de repos unilatéral reste le signe initial le plus classique constaté dans 70 % des cas. Il est parfois décrit initialement comme une sensation de tremblement intérieur, celui-ci apparaissant ensuite visible à l'entourage. Il débute classiquement aux membres supérieurs (l'index, le pouce, la main) et intéresse parfois de façon isolée le pied. Dans 5 à 10 % des cas, le tremblement inaugural est postural.

Le début par un syndrome akinéto-hypertonique isolé est plus insidieux dans 20 à 30 % des cas. Cette forme est responsable très souvent d'un retard du diagnostic. Elle se traduira selon les cas par une perte du balancement d'un bras à la marche, une gêne segmentaire limitée à un bras ou une jambe, parfois par une simple fatigabilité à la marche avec l'impression d'un pied qui traîne, enfin sous forme d'une micrographie isolée. De topographie initialement unilatérale, cette symptomatologie peut être bilatérale d'emblée mais avec un caractère asymétrique.

Les troubles de la marche et de la posture sont rarement constatés au stade initial de la maladie, sauf lorsque l'akinésie prédomine aux membres inférieurs. Leur apparition isolée doit faire rechercher une autre étiologie que la maladie de Parkinson.

Chez le sujet jeune de moins de 40 ans, la maladie débute volontiers, dans 25 % des cas, par une dystonie focalisée sous forme d'une crampe de l'écrivain en l'absence de micrographie associée, ou par une dystonie du pied en varus équin ou en extension du gros orteil. Il existe alors souvent un discret syndrome akinéto-hypertonique associé.

Certaines formes de début sont plus trompeuses telles que l'apparition dans 15 à 25 % des cas d'un syndrome dépressif isolé sans facteur causal déclenchant, résistant aux traitements antidépresseurs, en l'absence d'antécédents personnels ou familiaux de syndrome dépressif. Une telle symptomatologie masque souvent une akinésie débutive. Il en est de même des syndromes algiques révélateurs dans 10 à 15 % des cas.

Plusieurs situations peuvent se rencontrer :

– *Douleurs rhumatismales de l'épaule.* Il s'agit de douleurs mécaniques scapulaires unilatérales prenant parfois un caractère radicaire résistant aux antalgiques et aux anti-inflammatoires. Cliniquement, la symptomatologie évoque celle d'une capsulite rétractile avec épaule bloquée, les mouvements actifs et passifs de l'épaule étant limités dans les différents plans de l'espace. Le délai d'apparition du syndrome parkinsonien est de 1 à 2 ans, sous forme le plus souvent akinéto-hypertonique, latéralisé du côté de la symptomatologie douloureuse. Le tableau est parfois celui d'une périarthrite scapulo-humérale simple se limitant à des douleurs en abduction forcée. Cette symptomatologie reste sensible à la dopathérapie. Le diagnostic différentiel se pose avec différentes affections rhumatismales en cas de douleurs bilatérales associées à un syndrome inflammatoire.

– *Douleurs du rachis lombaire ou cervical.* Elles sont liées à des contractures latéralisées du rachis, il s'agit de douleurs musculaires et non osseuses sensibles à la dopathérapie. La mobilisation du rachis reste indolore. Chez le sujet âgé, les principaux diagnostics différentiels sont l'arthrose et l'ostéoporose.

– *Autres formes de douleur.* Elles sont variables d'un patient à l'autre, sous forme de paresthésies, de sensations de chaleur des extrémités, de fourmillements, de décharge électrique, parfois de tableau sciatalgique isolé. Le diagnostic de syndrome parkinsonien ne peut bien entendu être établi qu'en cas de syndrome akinéto-hypertonique ou trémulant associé. Parfois, il s'agit de crampes ou de sensations de tensions musculaires souvent matinales pouvant être associées alors à une symptomatologie dystonique de topographie distale. Cette symptomatologie douloureuse résiste le plus souvent à la dopathérapie.

– D'autres formes de début ont été rapportées plus récemment sous forme d'un déficit de l'odorat par atteinte du noyau du nerf olfactif ou de troubles du comportement en sommeil paradoxal (il s'agit de véritables rêves animés qui peuvent être responsables d'actes auto- ou hétéro-agressifs) liés à des lésions touchant les systèmes non dopaminergiques (lésions du complexe *locus caeruleus-subcaeruleus*). Ces symptômes peuvent précéder les troubles moteurs de plusieurs années.

SIGNES CLINIQUES À LA PHASE D'ÉTAT

Un syndrome parkinsonien est un syndrome moteur défini par la présence d'une akinésie associée à au moins l'un des symptômes suivants : tremblement de repos, rigidité extrapyramidale et instabilité posturale [3].

LE TREMBLEMENT

Signe le plus classique du syndrome parkinsonien, il est aisément reconnu. Il s'agit typiquement d'un tremblement de repos constaté lorsque le segment de membre se trouve en position de relâchement musculaire complet. Il est fait d'oscillations rythmiques, régulières, de faible amplitude, au rythme lent de 4 à 5 cycles par seconde. Le plus souvent il intéresse l'extrémité des membres supérieurs : au pouce et à l'index, le patient semble « émettre du pain », « rouler une cigarette » ou « compter de la monnaie » ; au poignet, il se traduit par des mouvements de flexion-extension successifs donnant l'impression que le patient « bat sa coulpe » ou « bat le tambour » lorsque les mouvements sont en pronation et supination. Aux membres inférieurs, il siège aussi aux extrémités sous forme de mouvements de pédalage du pied, ou d'abduction et adduction de la cuisse. Le tremblement peut intéresser également les lèvres, la mâchoire, la langue, mais respecte toujours l'extrémité céphalique.

Initialement le tremblement reste intermittent et fluctuant. Au début de la maladie, il est souvent unilatéral ; sa bilatéralisation est constatée au bout de quelques mois et, classiquement moins de trois ans après le début des symptômes, il prédomine alors sur l'hémicorps où il a débuté.

Si l'intensité du tremblement reste très variable d'un segment du corps à l'autre ou même au cours de la journée, il reste très influencé par la fatigue, l'émotion et l'épreuve du calcul mental qui permet de l'extérioriser au stade initial de la maladie, lorsqu'il est ressenti de façon intérieure sans qu'il soit visible. Il disparaît au maintien postural et au mouvement ainsi qu'au cours du sommeil. Lors de l'exécution de mouvements volontaires, il cesse pour réapparaître au bout de quelques secondes après la fin de son exécution ; le mouvement passif a aussi le même effet. Dans les formes sévères, le maintien d'attitude et le mouvement volontaire ne suppriment pas totalement le tremblement et peuvent parfois en augmenter la fréquence.

Le tremblement postural des membres supérieurs, parfois noté au stade initial de la maladie, reste dans certains cas isolé ; il expliquerait le phénomène de roue dentée perçue lors de la mobilisation passive d'un segment de membre. Ce tremblement prédomine aux membres supérieurs, apparaissant au maintien d'attitude. Sa fréquence est la même que celle du tremblement de repos. Il doit donc être distingué d'un tremblement postural de type essentiel de fréquence plus rapide (8 à 12 Hz), auquel il peut cependant être parfois associé, cette association n'étant que pure coïncidence pour certains auteurs ; d'autres ont au contraire démontré que la fréquence de la maladie de Parkinson dans le tremblement essentiel était supérieure à celle observée dans la population générale.

3

L'HYPERTONIE EXTRAPYRAMIDALE

L'hypertonie extrapyramidale ou rigidité se traduit à l'inspection par un aspect contracté des muscles sous la peau prenant une consistance ferme à la palpation. Celle-ci est généralisée mais prédomine sur les muscles fléchisseurs sous forme d'une résistance cireuse à la mobilisation passive d'un segment de membre. Elle est continue, homogène et égale quels que soient le degré et la vitesse d'étirement du membre. Celui-ci conserve à la fin du mouvement l'attitude exercée : on parle alors de rigidité en « tuyau de plomb ». Cette hypertonie plastique cède souvent par à-coups : c'est le phénomène de la roue dentée. Lorsque l'hypertonie est modérée, sa mise en évidence peut être sensibilisée par le signe du poignet figé de Froment : la rigidité apparaît ou augmente lorsque l'on étudie les mouvements passifs de flexion-extension du poignet en demandant au patient d'exécuter des gestes avec son autre main. L'hypertonie se majore à la fatigue, au froid et s'atténue au cours du sommeil. La rigidité parkinsonnienne s'oppose à la contracture pyramidale qui s'accroît au fur et à mesure de l'étirement d'un muscle, d'où le qualificatif d'élastique.

Cliniquement, l'hypertonie extrapyramidale est mise en évidence par une diminution du ballant de la main, de l'avant-bras ou de l'ensemble du membre supérieur, mais aussi par une chute lente de l'avant-bras lorsqu'il est projeté en flexion sur le bras par l'examineur (signe du fléau).

La responsabilité de l'hypertonie dans le handicap moteur est variable. Elle rend compte notamment des déformations posturales et des douleurs qui participent à la perturbation du mouvement. Une relation entre la rigidité et les déformations posturales peut être évoquée de par leur parallélisme évolutif. La rigidité joue un rôle marqué dans l'attitude en flexion des différents segments de membres, du cou et du tronc, mais aussi des épaules et des genoux. Par l'intermédiaire de cette posture fléchie, la rigidité participerait à l'instabilité posturale. Elle est aussi responsable des douleurs des membres supérieurs et des douleurs rachidiennes cervicales postérieures et lombaires.

L'AKINÉSIE

L'akinésie est une réduction de la motricité automatique et volontaire en l'absence de toute paralysie. Elle se distingue de l'hypertonie à laquelle elle est presque constamment associée. Sous ce terme d'akinésie qui désigne le plus souvent l'ensemble des troubles moteurs rencontrés dans la maladie de Parkinson, il faut distinguer l'akinésie proprement dite correspondant à un défaut d'initiation du mouvement – mesurée par une épreuve en temps de réaction – de l'hypokinésie correspondant à la réduction d'amplitude du mouvement, et enfin de la bradykinésie traduisant la lenteur d'exécution chiffrée par le temps d'exécution.

L'akinésie intéresse les *mouvements automatiques* : réduction du ballant automatique du bras à la marche, pauvreté de la gestualité spontanée qui n'accompagne plus le langage, faciès apparaissant inexpressif et figé avec une nette hypomimie et une rareté du clignement palpébral. Celle-ci peut apparaître précocement, les émotions ne s'expriment plus sur le visage, la paupière supérieure est rétractée, donnant au visage un aspect étonné. Dans certains cas la mobilité oculaire est perturbée, les mouvements volontaires deviennent hypométriques et les mouvements de poursuite s'effectuent par saccades (phénomène de roue dentée oculaire) ; les mouvements vers le haut sont tout particulièrement limités, de même que la convergence. La déglutition est affectée, expliquant en grande partie l'hypersialorrhée très gênante pour le patient.

Tous les gestes de la *motricité volontaire* peuvent être concernés. Ainsi, le patient peut présenter des difficultés dans l'exécution de gestes alternatifs rapides notamment lorsqu'il se rase, lorsqu'il se brosse les dents, lorsqu'il bat des œufs, etc. Cliniquement, ces gestes peuvent être appréciés aux membres supérieurs par des mouvements de marionnettes ou d'exécution de gestes fins des doigts ou de la main, et aux membres inférieurs en battant la mesure avec le pied. Les gestes fins tels que le boutonnage d'une chemise sont souvent maladroits. *L'écriture* apparaît progressivement micrographique, irrégulière et lente, avec une diminution de la taille des lettres du début à la fin de la ligne, ou d'une ligne à l'autre ; progressivement celle-ci peut devenir illisible, surtout en cas de tremblement associé.

L'akinésie axiale se traduit par des difficultés pour se lever d'une chaise, sortir d'une voiture, se retourner dans le lit, mimer le geste d'essuyer ses semelles sur un paillason. Elle explique les difficultés à la marche. L'akinésie axiale rend compte aussi de la *dysarthrie*. Le timbre de la parole est faible (hypophonie), le débit monotone ; il existe parfois une hésitation en début de phrase avec des phénomènes de palilalie (répétition de mots), de bégaiement et parfois d'accélération paradoxale du débit verbal (tachyphémie). Progressivement, la dysarthrie rend la parole peu compréhensible.

Si le patient conserve une stratégie d'exécution du geste satisfaisante, son initiation et son déroulement sont perturbés par perte d'automatisme primaire (programme moteur rendu difficilement opérationnel). Il existe parfois des *kinésies paradoxales* apparaissant sous le coup d'une émotion : les fonctions motrices se libèrent soudainement, le patient est alors capable de retrouver pendant une courte période une mobilité presque normale (levée de l'akinésie).

TROUBLES DE LA MARCHÉ ET INSTABILITÉ POSTURALE

Au début de la maladie, les troubles de la marche restent modérés, se limitant à une légère gêne pour accélérer le pas, celui-ci apparaissant moins délié d'un seul côté. Progressivement, la marche se fait à petits pas, sans élargissement du polygone de sustentation, le patient ayant tendance à courir après son centre de gravité en accélérant le pas (phénomène de festination). Les difficultés sont majorées au démarrage (retard

d'initiation à la marche), au demi-tour ou lors de franchissement d'obstacles ou du passage d'une porte. Les enrayages cinétiques (phénomène de *freezing*) peuvent durer plusieurs secondes et céder lorsque l'on demande au patient d'enjamber un obstacle.

L'instabilité posturale est considérée comme un signe tardif. Elle peut être spontanée ou favorisée par certaines circonstances (passage étroit, obstacle imprévu), le patient étant alors déséquilibré tantôt vers l'avant, tantôt vers l'arrière. Cette instabilité posturale favorise les chutes avec des risques de traumatismes, source d'un handicap fonctionnel.

Progressivement, l'attitude générale du patient est en flexion, le dos est courbé, la tête penchée en avant, les hanches, les genoux et les bras sont fléchis et collés au corps. Les pieds restent parfois collés au sol, entraînant des chutes brutales en avant.

3

SIGNES ASSOCIÉS

Les signes cardinaux du syndrome parkinsonien peuvent être associés à d'autres symptômes apparaissant à des degrés variables au cours de l'évolution de la maladie, ou même parfois au stade initial, entraînant progressivement une majoration du handicap fonctionnel [4-6].

SIGNES NEUROVÉGÉTATIFS

Ils restent très inconstants d'un patient à l'autre, témoignant de l'extension des lésions anatomopathologiques au noyau dorsal du vague, au locus cœruleus, à l'hypothalamus et aux ganglions sympathiques périphériques. On distingue :

- l'hypersialorrhée, qui peut être très gênante : elle résulte d'une stase salivaire par diminution des mouvements automatiques de déglutition. Initialement nocturne, elle peut devenir permanente. La cyphose cervicale, qui place le cou en antécolis, majore ce phénomène ;
- l'hyperséborrhée, qui donne un aspect de visage pommadé ;
- les troubles digestifs : les motricités gastrique et œsophagienne sont ralenties, entraînant une symptomatologie à type de hernie hiatale avec hoquet. La constipation est également très fréquente, liée à la réduction des activités mais également à une baisse de la sécrétion digestive et un ralentissement de la mobilité intestinale susceptible d'être majoré par un traitement anticholinergique ;
- l'hypotension artérielle orthostatique peut exister spontanément. Tantôt asymptotique, tantôt responsable de phénomènes lipothymiques ou plus rarement de syncopes lors du lever, elle est parfois aggravée par les traitements antiparkinsoniens ;
- les troubles vésico-sphinctériens : la perte du contrôle exercé par le système des ganglions de la base sur les centres mictionnels de la vessie facilite des contractions désinhibées du *detrusor*, qui se traduisent par des impériosités mictionnelles survenant préférentiellement au cours des périodes de blocages ou durant la nuit. Il existe alors une pollakiurie avec des mictions impérieuses et parfois des incontinences urinaires épisodiques. D'autres pathologies, notamment l'adénome prostatique chez l'homme et le prolapsus chez la femme, sont susceptibles de majorer ces dysfonctionnements sphinctériens. Des troubles de la libido et une impuissance peuvent s'associer aux troubles vésico-sphinctériens. Des conduites d'hypersexualité sont parfois observées, dont l'origine iatrogène (le plus souvent liée aux agonistes dopaminergiques) justifie une

adaptation thérapeutique ; parfois ils s'inscrivent dans un contexte plus large de psychose dopaminergique ou de syndrome de dysrégulation dopaminergique ;

- des troubles vasomoteurs avec froideur des extrémités associée à un œdème des membres inférieurs ou plus rarement des mains s'accompagnent d'un aspect cyanosé des téguments. Les œdèmes sont facilités par la station assise prolongée et l'absence d'exercice physique ; ils sont parfois majorés par certains traitements tels que l'amantadine ;

- des troubles respiratoires peuvent faire craindre une pathologie pulmonaire ou cardiaque évolutive. L'altération de la fonction pulmonaire et des muscles respiratoires est fréquente chez les parkinsoniens, même si les patients se plaignent rarement de dyspnée. Les plaintes fonctionnelles sont variées : simple difficulté respiratoire à l'effort, parfois l'expression clinique est plus bruyante avec des sensations d'oppression thoracique, de blocage respiratoire avec dyspnée, parfois de précordialgies associées. Ils s'observent essentiellement lors des périodes « Off » de façon contemporaine à la majoration du syndrome parkinsonien, plus rarement ils apparaissent au cours des périodes « On » (dyskinésies respiratoires) liées à une mauvaise coordination entre les muscles de la cage thoracique et des voies aériennes supérieures ;

- certains troubles neurovégétatifs sont plus rares : dérèglement de la température corporelle avec phénomène d'hyperthermie accompagnée de sudation et thermophobie, crises sudorales survenant dans les formes évoluées de la maladie, notamment au cours de périodes d'akinésie sévère, s'accompagnant très souvent d'une hyperthermie et d'un tremblement généralisé ;

- l'amaigrissement reste aspécifique puisqu'il peut accompagner toute maladie neurologique chronique. Cependant, le poids reste un bon indice de surveillance clinique. Un amaigrissement rapidement progressif est très souvent contemporain d'une majoration de la symptomatologie extrapyramidale.

TROUBLES SENSITIFS

Douleurs et phénomènes sensitifs à la phase d'état sont très fréquents et concernent 50 % des patients. On distingue les symptômes sensitifs primaires, les symptômes sensitifs secondaires, enfin les douleurs liées aux déformations.

Symptômes sensitifs primaires

La description des symptômes est très variable d'un sujet à l'autre sous forme de crampes, d'engourdissement, de picotements, de sensations de chaleur ou de froid des extrémités. Ces douleurs sont localisées du côté où la symptomatologie extrapyramidale prédomine. Elles sont plus fréquentes en cas de syndrome dépressif et de troubles du sommeil. La localisation est variable, pouvant intéresser la cheville, le poignet ou les extrémités distales des membres. Ces douleurs peuvent être contrôlées par les traitements antiparkinsoniens. À l'examen clinique, la sensibilité douloureuse, souvent considérée comme normale, peut en fait être affectée avec une sensibilité accrue aux stimuli douloureux, le seuil de douleur à la chaleur étant abaissé par rapport à des sujets contrôles. L'expression clinique des douleurs est dans certains cas déconcertante pour le praticien et peut faire craindre une pathologie viscérale associée se traduisant par des douleurs digestives (spasmes abdominaux, éructations, nausées), thoraciques (avec sensation d'apnée), orales (douleur et brûlures des gencives, des joues, de la langue, des dents), voire même génitales (douleurs vaginales, sensations de vibrations dans le petit bassin) en l'absence de pathologie locorégionale. De tels symptômes s'intègrent dans le cadre des fluctuations non motrices (voir paragraphe sur les fluctuations). Ces

douleurs semblent parfois en relation avec la dysautonomie s'accompagnant de sudations profuses et d'une hypotension orthostatique.

Un tableau d'impatience des membres inférieurs est souvent rapporté ; il se traduit par des paresthésies ou des sensations de brûlures des extrémités distales des membres inférieurs apparaissant au décubitus, calmées par la marche et responsables parfois d'une insomnie. Cette symptomatologie douloureuse reste peu sensible aux traitements antiparkinsoniens classiques.

Symptômes sensitifs secondaires

Les douleurs peuvent être liées aux symptômes moteurs de la maladie, souvent en étroite relation avec les complications motrices. Elles sont alors plus volontiers contemporaines des manifestations dystoniques de début et de fin de dose, des périodes off, le matin au réveil et au cours de la nuit. Il s'agit le plus souvent de torsions douloureuses des orteils ou du pied, parfois de la main, plus rarement de la région cervicale et du tronc ou de douleurs musculaires au cours des dyskinésies de milieu de dose s'exprimant par des mouvements choréïques.

D'autres symptômes sont liés à l'absence de mobilité. La cause principale est d'origine rhumatismale, sous forme essentiellement d'arthrose. Ces symptômes intéressent les épaules, le rachis cervical et lombaire, justifiant le recours à une kinésithérapie et parfois à un traitement anti-inflammatoire. Des douleurs des membres inférieurs peuvent être consécutives à des œdèmes distaux d'origine circulatoire ou iatrogène (agonistes dopaminergiques et amantadine). Un cortège douloureux très variable peut aussi être lié à l'existence d'un syndrome dépressif.

Douleurs liées aux déformations articulaires

Plus fréquentes chez la femme, elles se rencontrent essentiellement dans les formes akinéto-hypertoniques. Ces déformations articulaires ne sont pas associées à une mobilité pathologique des articulations ; le plus souvent il n'y a pas non plus d'anomalies radiologiques. Les déformations les plus typiques de la main se traduisent par une main pseudo-rhumatismale avec coup de vent cubital, adduction du pouce et flexion des articulations métacarpo-phalangiennes, avec extension des interphalangiennes proximales et distales. Il existe souvent des troubles vasomoteurs associés. Au pied, l'attitude la plus classique reste celle en varus équin avec orteils en griffe et parfois coup de vent péronier. Au rachis, on peut observer à un stade évolué de l'affection une scoliose dorsale ou dorso-lombaire, liée au déséquilibre postural engendré par l'asymétrie du syndrome parkinsonien (convexité homolatérale aux symptômes), associée à une exagération de l'hypertonie des masses musculaires. Une cyphose dorsale s'associe fréquemment à une attitude en flexum des hanches et des genoux. Plus rarement apparaît une flexion majeure du tronc sur le bassin (camptocormie), source de douleurs.

TROUBLES DU SOMMEIL ET DE LA VIGILANCE

Ils sont fréquemment rapportés par les patients. Le sommeil peut être perturbé par les troubles sphinctériens (pollakiurie) et par des difficultés motrices nocturnes et des mouvements anormaux (dystonie, crampe, myoclonie). L'insomnie est parfois initiale ou en deuxième partie de nuit (réveil matinal précoce) ; signalée par près de trois patients sur quatre, elle entrave les performances motrices matinales. Un syndrome des jambes sans repos (besoin impérieux de bouger les membres inférieurs) peut gêner l'endormissement. Les symptômes extrapyramidaux peuvent réapparaître au cours d'épisodes de réveils nocturnes, justifiant alors des prises nocturnes de lévodopa (L-

dopa). Pendant la journée, la somnolence diurne est parfois favorisée par les traitements, tout particulièrement les agonistes dopaminergiques. Des attaques de sommeil ont également été rapportées de même que des épisodes d'endormissement diurne en sommeil paradoxal, contemporains d'hallucinations. Des troubles nocturnes du comportement sont fréquents, caractérisés par de brefs épisodes confusionnels avec désorientation temporo-spatiale, agressivité, agitation, propos incohérents et hallucinations. Ils peuvent faire craindre dans certains cas une décompensation psychiatrique à la faveur d'une augmentation du traitement antiparkinsonien. Les troubles du comportement en sommeil paradoxal (*REM-Sleep Behavioral Disorder*) s'intègrent dans le cadre des parasomnies et ont une expression clinique plus marquée. Ils ont été décrits comme des signes potentiels inaugurant la maladie de Parkinson et plus largement le groupe des synucléinopathies (atrophie multisystématisée, démence à corps de Lewy).

Les tracés électroencéphalographiques nocturnes démontrent que les différents stades du sommeil sont perturbés : raccourcissement de la durée totale du sommeil, délai d'endormissement plus long, multiples réveils avec rêves agités. La fréquence des troubles du sommeil croît avec le degré du handicap moteur.

TROUBLES PSYCHIQUES ET COGNITIFS

Ils seront détaillés par la suite.

ÉVALUATION CLINIQUE DU SYNDROME PARKINSONNIEN : LES ÉCHELLES DE COTATION

Le caractère extrêmement variable d'un patient à l'autre des différents symptômes constituant le syndrome parkinsonien justifie une évaluation clinique rigoureuse des signes de la triade classique.

Le tremblement, de par son caractère fluctuant, est parfois difficile à évaluer malgré le handicap qu'il entraîne. Son évaluation doit prendre en compte sa localisation, son intensité, son type (tremblement de repos, tremblement postural), son apparition spontanée ou provoquée lors de l'épreuve du calcul mental, mais surtout son retentissement fonctionnel recueilli à l'anamnèse sur les différents gestes de la vie quotidienne (toilette, repas, etc.) et sur l'écriture. Cliniquement, il est apprécié sur des membres relâchés, au maintien de différentes postures, lors de l'exécution de mouvements simples, de transfert d'un liquide, à l'écriture (spirale d'Archimède, barreaux d'échelle). L'évaluation est plus rarement neurophysiologique, à l'aide de l'accélérométrie et de l'enregistrement électromyographique d'un groupe de muscles agonistes-antagonistes. L'étude de la rigidité se base sur la mobilisation passive d'un segment de membre avec manœuvre facilitatrice lorsque la rigidité reste modérée (manœuvre de Froment). Celle-ci est recherchée classiquement au poignet, au coude, à l'épaule mais aussi au genou et à la cheville et enfin au cou. L'intensité de l'akinésie est déterminée par l'exécution des gestes suivants : tapotement des doigts, mouvements des mains et des pieds. La marche et les troubles de la posture sont analysés par le lever d'une chaise (vitesse, nombre d'essais, aide nécessaire), la posture générale du patient, la stabilité posturale lors du test à la poussée (en avant et en arrière), enfin par les déplacements sur une dizaine de mètres pieds nus, en l'absence puis éventuellement en présence d'obstacles.

À l'examen clinique, la force musculaire est conservée, même lorsque l'akinésie est marquée, les réflexes ostéo-tendineux restent présents et symétriques sans signes

pyramidaux ; seuls les réflexes médians du visage sont vifs (réflexe naso-palpébral inépuisable). Le réflexe cutané plantaire reste en flexion.

Différentes échelles sont maintenant très couramment utilisées pour apprécier le degré du handicap fonctionnel chez le parkinsonien. L'échelle UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) [7], détaillée en annexe (voir p. 83), permet une analyse qualitative et quantitative de l'ensemble des symptômes constitutifs du syndrome parkinsonien. Elle est composée de 6 parties permettant d'apprécier :

- l'état mental et le comportement thymique (4 items) ;
- les activités dans la vie quotidienne, appréciées à l'interrogatoire (13 items) ;
- l'état moteur (14 items) ;
- les éventuelles complications du traitement : dyskinésies, fluctuations motrices et complications générales (11 items) ;
- le score de Hoehn et Yahr, qui évalue la sévérité globale du syndrome parkinsonien selon 5 stades ;
- enfin l'échelle de Schwab et England, qui apprécie globalement le degré d'autonomie du patient.

3

Cette échelle permet d'obtenir plusieurs scores chiffrés et peut être facilement réalisée au cours d'une consultation, appréciant ainsi l'évolution de la maladie et le bénéfice apporté par les traitements.

D'autres échelles, notamment de qualité de vie, peuvent aussi être remplies directement par le patient pour apprécier au mieux le handicap fonctionnel dans les activités et les gestes de la vie quotidienne. Il est en effet essentiel que cette évaluation clinique puisse être effectuée d'une part par le patient et d'autre part par le médecin de la façon la plus objective et reproductible possible [8].

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

La maladie de Parkinson représente environ 70 à 80 % des syndromes parkinsoniens. Pour déterminer au mieux le diagnostic du vivant du patient, il y a lieu de réunir des critères cliniques d'exclusion ainsi que des critères cliniques et évolutifs caractéristiques proposés par la *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* [3, 9]. Ces critères sont détaillés dans le tableau 3.1.

L'établissement de ces différents critères permet d'établir un diagnostic fiable dans environ 80 % des cas. La valeur prédictive des différents signes cliniques pour la maladie de Parkinson reste variable : la probabilité de porter à tort le diagnostic de maladie de Parkinson est plus élevée devant une forme akinéto-rigide que devant une forme à début trémulant, ce dernier symptôme ayant une grande valeur diagnostique.

Certains critères insistent sur le caractère évolutif du syndrome parkinsonien. Un recul est donc parfois nécessaire pour établir avec une forte probabilité le diagnostic. Un critère essentiel reste aussi la réponse significative à court et à long terme à la L-dopa. Cette sensibilité peut être prédite éventuellement par un test d'administration aiguë de L-dopa ou d'apomorphine ; il ne s'agit pas à proprement parler de tests diagnostiques, mais plutôt de tests permettant de prédire la réponse future à la L-dopa devant un syndrome parkinsonien quelle qu'en soit la nature. Il faudra surtout tenir compte de l'évolution favorable des symptômes après une administration chronique de L-dopa.

Malgré ces critères, le diagnostic clinique reste entaché de nombreuses erreurs : les confrontations cliniques et anatomopathologiques ont permis d'établir que 24 % des patients considérés de leur vivant comme présentant une maladie de Parkinson présen-

TABLEAU 3.1 — Critères diagnostiques de la maladie de Parkinson.

<p>1^{re} étape : Diagnostic d'un syndrome parkinsonien : bradykinésie et au moins un des signes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – rigidité musculaire ; – tremblement de repos à 4 à 6 Hz ; – instabilité posturale non expliquée par un dysfonctionnement primaire visuel, vestibulaire, cérébelleux ou proprioceptif. <p>2^e étape : Absence de critères d'exclusion de la maladie de Parkinson :</p> <ul style="list-style-type: none"> – histoire d'accidents vasculaires répétés avec progression par à-coups ; – antécédent de traumatismes crâniens répétés ; – antécédent documenté d'encéphalite ; – crises oculogyres ; – traitement neuroleptique précédant l'installation des premiers symptômes ; – antécédents familiaux de plusieurs cas de syndrome parkinsonien (ce critère apparaît maintenant relatif, puisqu'il existe des formes familiales de maladie de Parkinson) ; – rémission prolongée du syndrome parkinsonien ; – signes strictement unilatéraux après 3 ans d'évolution ; – paralysie supranucléaire du regard ; – syndrome cérébelleux ; – dysautonomie sévère et précoce ; – démence sévère et précoce avec troubles de la mémoire, du langage et des praxies ; – signe de Babinski ; – présence d'une tumeur cérébrale ou d'une hydrocéphalie communicante au scanner cérébral ou à l'IRM ; – réponse négative à des doses élevées de lévodopa (en l'absence de malabsorption) ; – exposition au MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydroxypyridine). <p>3^e étape : Établissement des critères positifs en faveur d'une maladie de Parkinson. Au moins trois de ces critères sont nécessaires pour poser le diagnostic :</p> <ul style="list-style-type: none"> – début unilatéral ; – présence d'un tremblement de repos ; – évolution progressive ; – asymétrie persistante touchant plus le côté initialement atteint ; – amélioration significative du syndrome parkinsonien par la lévodopa (plus de 70 %) ; – mouvements choréiques intenses induits par la lévodopa ; – sensibilité à la lévodopa pour une durée supérieure ou égale à 5 ans ; – durée de l'évolution clinique supérieure ou égale à 10 ans.
--

taient en fait après examen anatomopathologique *post mortem* une autre affection (atrophie multisystématisée, paralysie supranucléaire progressive) [10].

Notons enfin que l'existence d'antécédents familiaux ne doit plus être considérée comme un critère d'exclusion, puisque plusieurs locus associés à la maladie de Parkinson ont été mis récemment en évidence.

ÉVOLUTION DES TROUBLES MOTEURS

L'évolution naturelle de la maladie se traduit principalement par des complications motrices avec fluctuations de la symptomatologie et mouvements involontaires et par un déclin cognitif qui peut s'associer à des troubles psychiques. La vitesse de progression de l'affection reste très variable d'un sujet à l'autre, chaque patient présentant un profil évolutif particulier. La durée moyenne d'évolution est chiffrée à 15 ans et peut parfois dépasser 20 ans avec un handicap fonctionnel limité (forme bénigne de la

maladie). L'évolution des symptômes, notamment moteurs, doit être considérée en fonction du traitement ; en effet, en moyenne 5 ans après le début d'un traitement par L-dopa, 50 % des parkinsoniens présentent des fluctuations de la symptomatologie.

LES ÉTAPES ÉVOLUTIVES DE LA MALADIE

Trois principales étapes peuvent être distinguées dans le cours évolutif de la maladie.

La première constitue la « lune de miel » pendant plusieurs années (2 à 6 ans), le patient restant peu gêné et pouvant mener une vie pratiquement normale (stades I et II de Hoehn et Yahr). Les différents traitements proposés permettent un contrôle satisfaisant des symptômes, les adaptations posologiques s'efforçant de déterminer la dose de traitement minimale efficace et bien tolérée. Même au cours de cette première étape évolutive, la maladie est susceptible de s'aggraver au décours de phénomènes intercurrents (traumatismes psychiques, infection).

Au cours de la deuxième période, les complications motrices et non motrices commencent à apparaître. La gêne motrice se majore progressivement, entraînant un handicap fonctionnel pour les activités quotidiennes et professionnelles. Une aide partielle est parfois nécessaire. La conduite automobile doit souvent être interrompue, les déplacements restent plus limités. Au cours d'une même journée, le patient peut passer du stade II ou III de Hoehn et Yahr au stade V, nécessitant une aide permanente. C'est à ce stade que les troubles intellectuels et psychiques sont susceptibles de se majorer.

Au dernier stade, la marche est devenue impossible (stade V de Hoehn et Yahr), le patient a perdu toute autonomie et doit être aidé pour les différents gestes de la vie quotidienne. Le degré de la dysarthrie rend la communication plus difficile, les déformations articulaires et les douleurs majorent le handicap. À ce stade, les fluctuations sont souvent beaucoup moins prononcées, de même que les mouvements anormaux alors que les signes axiaux et les troubles cognitifs prédominent. L'association à d'autres pathologies (affections rhumatologique, cardiaque, pulmonaire ou digestive) majore l'inconfort physique et rend l'adaptation thérapeutique extrêmement limitée.

LES COMPLICATIONS MOTRICES : FLUCTUATIONS ET MOUVEMENTS INVOLONTAIRES [11]

Les complications motrices sont constantes dans le cours évolutif de la maladie de Parkinson et constituent même un bon argument en faveur du diagnostic. Sous le terme de complications motrices de la dopathérapie, il faut distinguer les fluctuations motrices qui se définissent comme la résurgence des signes parkinsoniens, et les dyskinesies induites par la L-dopa qui s'associent précocement à ces fluctuations. À ce stade, le traitement dopaminergique n'agit plus que par intermittence, il s'agit donc spécifiquement de fluctuations d'efficacité du traitement. Ces complications sont souvent précoces, observées chez 60 à 80 % des patients après 3 à 5 ans de traitement, notamment chez les patients dont la maladie a débuté avant l'âge de 50 ans

Ces fluctuations motrices sont tantôt prévisibles et rythmées par les prises médicamenteuses, tantôt imprévisibles. Elles se manifestent sous différentes formes : par une akinésie de fin de dose avec un raccourcissement progressif de l'effet de chaque prise de L-dopa, la symptomatologie extrapyramidale réapparaissant avant la prise suivante ; par une akinésie matinale qui peut rester longtemps isolée ; par une akinésie nocturne à un stade plus évolué de la maladie ; par une akinésie nyctémérale survenant à horaires

réguliers, fréquemment l'après-midi. Le plus souvent ce sont les signes moteurs qui se majorent au cours de ces fluctuations (tremblement, akinésie, rigidité, troubles de la marche). D'autres signes s'y associent correspondant à des fluctuations non motrices. Elles sont constantes et parfois plus invalidantes que les fluctuations motrices. Elles prennent la forme de dérèglements végétatifs (nausées, douleurs abdominales, dysphagie, mictions impérieuses, sueurs, modification de la température), de douleurs et paresthésies d'allure radiculaire intéressant la racine des membres ou les extrémités, de sensations de blocage de la respiration. Des épisodes dépressifs aigus ou des attaques de panique sont aussi possibles.

Des mouvements anormaux involontaires apparaissent avec les fluctuations ou dans un second temps. Différents aspects séméiologiques sont décrits. On distingue les dyskinésies de milieu de dose, contemporaines de taux sériques élevés de L-dopa (stimulation dopaminergique excessive). Elles se caractérisent par des mouvements choréiques ou choréo-athétosiques des membres, du tronc ou de la région cervicale, associés parfois à des manifestations dystoniques de l'extrémité céphalique (visage grimaçant, blépharospasme, torticolis). Initialement peu intenses, elles peuvent progressivement occasionner une gêne fonctionnelle. Les dyskinésies biphasiques de début de dose annoncent l'efficacité thérapeutique ; elles sont volontiers caractérisées par des mouvements balliques ou des mouvements alternatifs répétitifs des membres inférieurs ; au contraire, en fin de dose, elles annoncent le retour à l'état parkinsonien : il s'agit alors de postures dystoniques des membres inférieurs, volontiers douloureuses. Des mouvements dystoniques (pied en varus équin, extension spontanée du gros orteil) sont aussi observés au cours des périodes de blocage ou le matin au réveil avant la première prise médicamenteuse (*early morning dystonia*). Des myoclonies nocturnes des membres inférieurs peuvent être ressenties par le parkinsonien en dehors de tout traitement. Parfois, elles surviennent 10 à 20 minutes après la prise de L-dopa.

Fluctuations et mouvements involontaires peuvent s'associer au cours de périodes *on-off* : le patient peut passer en quelques secondes d'un état *on* normal (période *on*), avec ou sans mouvement involontaire choréique, à un état parkinsonien (période *off*), caractérisé par une recrudescence majeure des troubles moteurs.

LES SIGNES MOTEURS TARDIFS [11]

Les signes axiaux peuvent passer progressivement au premier plan, notamment l'akinésie, qui prédomine alors sur la musculature axiale, s'exprimant par une amimie, une hypophonie, une dysarthrie, des troubles de la déglutition et des troubles de la marche. Celle-ci est perturbée par des épisodes de blocages et de piétinements sur place, qui, associés à l'instabilité posturale, sont source de chutes répétées, annonçant cette période de déclin moteur. Les risques de complications traumatiques sous forme de fractures sont dans certains cas responsables du décès. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer les chutes : chutes accidentelles contre un obstacle, favorisées aussi par la baisse d'acuité visuelle ; chutes liées à l'hypotension orthostatique, s'accompagnant alors de sensations de malaise et témoignant de la dysautonomie ; chutes au cours d'épisodes d'enrayage cinétique ou de festination : le blocage brutal de la motricité est alors responsable d'une chute en avant, souvent précédée d'un piétinement, les pieds restant collés au sol ; chutes par instabilité posturale permanente en l'absence de sensations vertigineuses, de syndrome cérébelleux ou de déficit proprioceptif (ces chutes se font préférentiellement en arrière à l'occasion d'un changement de direction ou d'un simple ralentissement, ou même au cours de l'arrêt) ; chutes par surdosage médicamenteux contemporaines d'épisodes aigus de mouvements involontaires de surdosage, le plus souvent choréo-athétosiques ou balliques.

Les déformations du rachis accentuent également l'altération du contrôle postural, avec dans certains cas l'installation d'une camptocormie, caractérisée par une flexion majeure du tronc sur le bassin, aggravée par la station debout et la marche et qui a pour particularité de disparaître totalement en décubitus dorsal ou lorsque le patient prend appui sur un support ou des cannes.

FORMES CLINIQUES

FORMES SELON L'ÂGE DE DÉBUT

3

L'âge de début moyen de la maladie se situe entre 58 et 62 ans ; toutefois, environ 10 % des maladies de Parkinson débutent avant 40 ans et 15 % après 70 ans. Les formes à début précoce, avant 40 ans, se caractérisent par la rareté des formes tremblantes pures, la précocité d'apparition des mouvements involontaires et des fluctuations de la symptomatologie sous dopathérapie, enfin le caractère tardif des troubles posturaux et cognitifs.

À l'opposé, les formes à début tardif après 70 ans ont une évolution plus sévère, la sensibilité à la L-dopa apparaît moins prononcée, l'évolution vers le déclin d'efficacité est plus rapide. L'instabilité posturale et les signes moteurs axiaux apparaissent plus précocement, de même que la détérioration intellectuelle et les épisodes de confusion mentale. Dans cette forme, les fluctuations de la symptomatologie et les mouvements involontaires sous L-dopa sont aussi plus rares.

FORMES SELON LA SYMPTOMATOLOGIE

L'un des signes de la triade parkinsonienne peut être le symptôme prédominant au cours de l'évolution de la maladie. Les patients parkinsoniens dont le tremblement inaugural reste le signe le plus net après plusieurs d'années d'évolution ont classiquement un meilleur pronostic en terme de handicap moteur ; les fluctuations apparaissent plus tardivement, de même que les déficits cognitifs, enfin leur espérance de vie est plus longue. Néanmoins, ce tremblement représente une gêne sociale indéniable.

Les formes akinéto-hypertoniques ont en revanche une évolution classiquement plus rapide avec une perte d'autonomie plus précoce ; les signes axiaux s'installent précocement, sous forme d'une dysarthrie, de troubles de la marche et de la posture avec une instabilité en position orthostatique.

Les formes mixtes akinéto-rigides et trémulantes restent les plus fréquentes. Si le début est très souvent unilatéral, l'autre côté peut être touché de façon légère pendant plusieurs années. Ces formes unilatérales évoluent plus favorablement que les formes d'emblée bilatérales qui doivent faire évoquer de principe un autre diagnostic que celui de la maladie de Parkinson (par exemple, la prise de neuroleptiques).

FORMES SELON L'ÉVOLUTION

La vitesse de progression de la symptomatologie reste très variable d'un patient à l'autre. Il existe des formes d'évolution lente, où le patient reste peu gêné pendant de longues années, le maintien d'une vie sociale et professionnelle restant proche de la

normale, sous couvert de la prise régulière d'un traitement antiparkinsonien. Dans ce cas, les complications telles que les fluctuations d'efficacité et les mouvements involontaires n'apparaissent que très tardivement. À l'opposé, il existe des formes d'évolution rapide, où les fluctuations de la symptomatologie apparaissent précocement au bout de deux à trois ans, les mouvements involontaires, le déclin moteur, les troubles axiaux et les chutes majorant le handicap moteur.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

La seule présence d'un syndrome parkinsonien d'évolution progressive ne permet pas d'assurer le diagnostic de maladie de Parkinson avec certitude. En effet, d'autres étiologies peuvent être en cause. Ainsi, le diagnostic clinique de maladie de Parkinson reste erroné une fois sur cinq comme en témoignent les résultats des études anatomopathologiques qui permettent avec certitude de retenir un autre diagnostic. Deux situations doivent être distinguées : soit le diagnostic de syndrome parkinsonien est évoqué à tort, soit il s'agit bien d'un syndrome parkinsonien, mais qui n'est pas lié à une maladie de Parkinson.

3

CE QUI N'EST PAS UN SYNDROME PARKINSONNIEN

Ce problème diagnostique se pose essentiellement à la période initiale. Dans les formes tremblantes, le tremblement essentiel constitue un diagnostic différentiel classique. Il s'agit dans ce cas d'un tremblement d'attitude disparaissant au repos. S'il touche le plus souvent les membres supérieurs, il peut aussi intéresser la tête et le cou, ainsi que la voix, responsable d'un timbre chevrotant. Il reste strictement isolé, l'examen neurologique confirmant l'absence d'akinésie et d'hypertonie associée. Ce tremblement évolue de façon sporadique ou dans un contexte familial dans environ la moitié des cas (transmission autosomique dominante). Il peut apparaître à l'écriture, qui devient irrégulière, mais sans micrographie. Rappelons cependant que l'association d'un tremblement de type essentiel et d'une maladie de Parkinson reste possible.

Chez le sujet âgé, les troubles de la marche – celle-ci s'effectuant à petits pas – peuvent être consécutifs à une hydrocéphalie chronique à basse pression. Il existe dans ce cas une instabilité posturale marquée, avec tendance à la répropulsion et élargissement du polygone de sustentation, associée à des troubles des conduites sphinctériennes et à une détérioration intellectuelle (triade de Hakim et Adams). Des lésions ischémiques multiples peuvent aussi être responsables d'une démarche à petits pas. L'existence de facteurs de risque vasculaires, une évolution par à-coups de la symptomatologie, la mise en évidence de signes pyramidaux, d'un syndrome pseudo-bulbaire, de troubles sphinctériens et d'une détérioration intellectuelle précoce sont autant d'arguments qui plaident en faveur d'une origine vasculaire. Les lésions ischémiques des noyaux gris centraux seront révélées par l'IRM.

AUTRES SYNDROMES PARKINSONNIENS

La présence isolée d'un syndrome parkinsonien d'évolution progressive ne suffit pas à assurer le diagnostic de maladie de Parkinson. D'autres étiologies peuvent être en cause : un syndrome parkinsonien iatrogène consécutif à la prise de neuroleptiques ou à une substance « *neuroleptic-like* », une autre affection neurodégénérative (atrophie

multisystématisée, paralysie supranucléaire progressive, démence à corps de Lewy, dégénérescence cortico-basale), où l'extension des lésions bien au-delà de ce qui est constaté dans la maladie de Parkinson, explique la richesse séméiologique (pyramidale, cérébelleuse ou oculomotrice) et l'insensibilité à la L-dopa. Ces différentes pathologies sont détaillées dans les chapitres suivants.

Nous mentionnons dans le tableau 3.2 les signes d'alerte qui doivent faire penser à une cause dégénérative autre qu'une maladie de Parkinson devant l'existence d'un syndrome parkinsonien, qu'il soit akinéto-hypertonique, trémulant ou mixte.

TABLEAU 3.2. — Signes d'alerte qui doivent faire penser à une cause dégénérative autre qu'une maladie de Parkinson.

<ul style="list-style-type: none"> – instabilité posturale, avec chutes précoces – dysphagie, dysarthrie précoce et syndrome pseudo-bulbaire – dysautonomie sévère et précoce (initiale ou datant de moins de deux ans) – démence initiale ou précoce – signes pyramidaux, signes cérébelleux, signes d'atteinte de la corne antérieure – signes cortico-pariétaux asymétriques : troubles sensitifs, apraxie, phénomène de la main étrangère – troubles de l'oculomotricité avec parésie du regard vers le bas – tremblements, myoclonies atypiques – évolution rapide de la symptomatologie extrapyramidale – perte rapide de la marche, de la station debout – absence de réponses trop longues à la L-dopa – dyskésies dopa-induites, absentes ou atypiques notamment lorsqu'elles prédominent au visage
--

3

EXAMENS PARACLINIQUES [12]

Le diagnostic de certitude d'une maladie de Parkinson repose sur l'examen anatomo-pathologique. Du vivant du patient, le diagnostic est clinique. Peu d'examens sont contributifs, sauf en cas d'atypies cliniques. Ces examens complémentaires jouent donc un rôle limité dans le suivi de cette affection. Si certains, tels que l'enregistrement électromyographique du tremblement, constituent une aide au diagnostic, d'autres comme les potentiels évoqués cognitifs, les potentiels de préparation motrice, la tomographie à émission de positons restent du domaine de la recherche.

TESTS PHARMACOLOGIQUES

Un test d'administration aiguë à la L-dopa par voie orale (200 mg) ou à l'apomorphine par injection sous-cutanée (3 à 6 mg) permet d'apprécier la sensibilité du syndrome parkinsonien au traitement. Elle ne constitue cependant pas un critère diagnostique formel de maladie de Parkinson ; en effet, d'autres syndromes parkinsoniens sont parfois sensibles à ces traitements au début de l'évolution (notamment les atrophies multisystématisées).

TECHNIQUES ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES

L'enregistrement électromyographique du tremblement permet de distinguer un tremblement de repos lent à 4-6 Hz d'un tremblement d'attitude plus rapide entre 8 et 12 Hz. Il permet parfois de dépister des myoclonies prises à tort pour un tremblement.

L'électro-oculographie révèle de légères anomalies dans l'élévation du regard. Cet examen garde son intérêt lorsqu'on suspecte une paralysie supranucléaire progressive débutante.

TECHNIQUES D'IMAGERIE

Le scanner cérébral et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) encéphalique n'apportent pas de renseignements spécifiques dans le cas d'une maladie de Parkinson. Ils permettent par contre d'éliminer une éventuelle hydrocéphalie chronique à basse pression, des lésions cérébrales ischémiques multiples, des calcifications des noyaux gris centraux, des modifications de signal en regard des noyaux gris centraux ou une atrophie ponto-cérébelleuse en faveur d'une atrophie multisystématisée, une atrophie mésencéphalique débutante en faveur d'une paralysie supranucléaire progressive, enfin plus rarement une tumeur cérébrale responsable d'une infiltration ou d'un effet de masse sur les noyaux gris centraux (méningiome). Dans la pratique, l'imagerie cérébrale n'est demandée qu'en cas d'atypies cliniques, lorsque le début de la symptomatologie est précoce ou que celle-ci reste longtemps latéralisée ou associée à d'autres signes neurologiques.

L'imagerie isotopique, notamment la tomographie par émission de positons utilise des traceurs tels que la fluorodopa marquée, qui se transforme en fluorodopamine dans le cerveau. Elle apprécie les capacités de synthèse, de stockage et de libération de la dopamine en regard des noyaux gris centraux. Dans la maladie de Parkinson, il existe une diminution de l'activité dopaminergique visible dans le putamen, en relation avec le degré du handicap moteur. Cette diminution de fixation peut être quantifiée ; elle est essentiellement utilisée dans le cadre de la recherche, mais aussi pour le suivi des greffes. Plus facilement disponible, l'utilisation de transporteurs de la dopamine en tomographie monophotonique permet aussi de confirmer la dénervation dopaminergique avec une diminution de fixation bilatérale et asymétrique en regard du striatum prédominant sur le putamen.

EXAMENS BIOLOGIQUES

Les examens biologiques usuels restent normaux. La découverte d'un syndrome parkinsonien chez un sujet de moins de 40 ans doit faire évoquer de principe une maladie de Wilson, justifiant de réaliser un bilan cuivrique.

La notion de maladie de Parkinson à début précoce avec quelques atypies (dystonie initiale, dyskinésies précoces) justifie de rechercher une mutation du gène de la parkine.

TROUBLES COGNITIFS

En dehors de toute détérioration cognitive globale, les patients souffrant d'une maladie de Parkinson présentent des déficits cognitifs spécifiques qui concernent principalement la vitesse de traitement de l'information, le traitement des informations visuo-spatiales, la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives. Ces déficits peuvent se manifester dès les stades précoces de la maladie et deviennent de plus en plus marqués au cours de son évolution.

MALADIE DE PARKINSON ET RALENTISSEMENT COGNITIF

Si le ralentissement de la pensée ou bradyphrénie est indéniable dans les démences d'origine sous-corticale, sa présence dans la maladie de Parkinson reste discutée. Le ralentissement moteur ou bradykinésie est en effet un des signes majeurs de la maladie et même si les patients se disent aussi plus lents à réagir ou à réfléchir, il n'est pas toujours aisé de dissocier les composantes motrices et cognitives de ce déclin. Les principales études consacrées à cette question ont comparé la performance de patients et de témoins à des épreuves de temps de réaction simple et de temps de réaction de choix de complexité croissante en veillant à ce que les aspects perceptifs et d'exécution de la réponse soient constants dans toutes les conditions afin de neutraliser les aspects sensorimoteurs. Elles aboutissent en général au constat d'une augmentation globale des temps de réponse chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Cependant, ce ralentissement est nettement accentué dans les tâches de temps de réaction de choix, d'autant plus que la complexité de la tâche augmente (p.ex. lorsque la prise de décision est conditionnelle à plusieurs dimensions du stimulus). Le fait que le temps de réponse augmente proportionnellement à la complexité de la tâche alors que les caractéristiques perceptives du stimulus et le mode de réponse sont constants, suggère que la maladie de Parkinson entraîne un retard des processus d'identification des caractéristiques du stimulus et de prise de décision. Ceci est corroboré par l'analyse des potentiels évoqués liés au mouvement qui montrent, chez le patient parkinsonien, un allongement à la fois des processus moteurs et prémoteurs, notamment ceux liés à la prise de décision. Ce ralentissement est présent dès les stades précoces de la maladie et s'aggrave progressivement. Bien que n'étant pas associé à la présence d'une démence, il est généralement corrélé à l'état cognitif et à la sévérité des signes moteurs. Ses implications dépassent les temps de réponse puisqu'il semble contribuer aux difficultés de compréhension syntaxique et d'imagerie mentale fréquentes dans la maladie de Parkinson, même si sa réalité est contestée dans ces tâches complexes et multidéterminées.

Les bases physiopathologiques de ce ralentissement cognitif restent largement méconnues.

MALADIE DE PARKINSON ET TROUBLES VISUO-SPATIAUX

Les fonctions visuo-spatiales regroupent un ensemble assez vaste de capacités permettant la perception, l'analyse et la transformation des informations visuelles ainsi que leur organisation dans l'espace. Elles impliquent un vaste réseau de structures corticales et sous-corticales (pour une revue, voir [13]).

Les travaux s'intéressant aux perturbations de ces fonctions dans la maladie de Parkinson se scindent en deux grands groupes : l'un centré sur les aspects cognitifs et l'autre sur les aspects visuo-perceptifs.

Les travaux du premier groupe rapportent l'existence de troubles du traitement des informations visuo-spatiales dans la maladie de Parkinson. Chez les patients non déments, des déficits ont été rapportés dans des tâches aussi diverses que la discrimination d'orientation de lignes, l'appariement d'angles, la reproduction de dessins en trois dimensions et la discrimination de figures imbriquées. À l'épreuve de reproduction de la figure de Rey, on décrit des déficits d'organisation spatiale. Il subsiste néanmoins une controverse quant au caractère généralisé de ces troubles et aux mécanismes sous-jacents puisque d'autres travaux montrent le caractère intact des capacités visuo-spatiales dans la maladie de Parkinson et considèrent que seuls les

patients déments présentent ce type de déficit. Ces troubles visuo-spatiaux sont souvent interprétés comme étant une conséquence d'un trouble des fonctions exécutives puisqu'ils s'observent essentiellement dans les épreuves faisant intervenir la flexibilité cognitive, les capacités à générer des stratégies d'exploration des stimuli présentés ou les capacités d'inhibition d'une réponse non appropriée. Par exemple, Flowers et Robertson [14] ont utilisé trois tâches visuo-perceptives comparables dont ils faisaient varier la complexité visuelle et le degré de manipulation mentale du matériel présenté. Les déficits manifestés par les patients parkinsoniens ne concernaient pas l'identification visuelle des formes, mais s'observaient lorsqu'ils devaient intégrer l'information visuelle dans un tout perceptif et/ou imposer une forme à champ perceptif ambigu. Le traitement des données visuo-spatiales semble donc respecté, mais c'est l'utilisation de ces données pour élaborer une réponse qui serait perturbée. De plus, ces déficits étaient absents aux stades précoces de la maladie et n'apparaissaient qu'avec son aggravation. En faveur de cette interprétation, plaide aussi le fait que, lorsqu'on réalise une analyse en composantes principales sur les scores obtenus à des épreuves évaluant les fonctions visuo-spatiales et exécutives, seule la composante exécutive permet d'expliquer les différences observées entre patients parkinsoniens et témoins sains.

Les travaux du second groupe partent du constat que les voies visuelles sont touchées à plusieurs niveaux dans la maladie de Parkinson : au niveau rétinien où il existe une déplétion dopaminergique et au niveau cortical où il existe une hypoperfusion et un hypométabolisme du cortex occipital. Ils ont permis de montrer que la maladie de Parkinson entraîne une réduction de la sensibilité aux contrastes et de la discrimination des couleurs [15,16]. Les déficits aux tâches de discrimination des couleurs semblent indépendants du stade d'évolution de la maladie alors que la perte de sensibilité aux contrastes s'aggrave progressivement [16]. L'utilisation de méthodes psychophysiques quantitatives a permis de mettre en évidence des atteintes différentielles et indépendantes des voies visuelles parvo-, konio- et magno-cellulaires chez le patient non dément. Ceci confirme des données électrophysiologiques suggérant une atteinte sélective de la voie visuelle rapide magnocellulaire (voie M occipito-pariétale) impliquée principalement dans la perception du mouvement, de la profondeur et de la coordination visuo-motrice avec préservation de la voie lente parvocellulaire (voie P occipito-temporale) impliquée dans la perception consciente des objets [17]. Ce déclin des fonctions visuelles est corrélé à la réduction des activités de la vie quotidienne, soulignant son impact fonctionnel. Ces déficits entraînent une impression de vision floue, souvent considérée comme secondaire et non signalée par les patients mais un interrogatoire systématique révèle leur présence chez 57 % des patients. En altérant la qualité des percepts, ils réduisent les informations disponibles pour un traitement cognitif et pourraient contribuer à déterminer le statut cognitif global des patients, même en dehors de la démence. Par ailleurs, la privation sensorielle partielle induite par ces déficits constitue un facteur de risque pour l'apparition des hallucinations visuelles. Cette hypothèse est appuyée par le fait que les patients ayant des hallucinations visuelles réussissent moins bien aux épreuves de discrimination des couleurs et de sensibilité aux contrastes que les patients sans hallucinations visuelles, soulignant le rôle des perturbations de la vision périphérique dans la genèse des hallucinations [15]. De plus, avec l'évolution de la maladie, ces modifications de la sensibilité aux contrastes et de la discrimination des couleurs peuvent fluctuer (effet « on/off ») et compromettre encore plus la constance et la fidélité des informations perçues.

Une évaluation systématique des capacités visuo-perceptives du patient parkinsonien est donc souhaitable à condition que les épreuves choisies ne soient pas multi-déterminées mais permettent d'identifier l'origine sensorielle, perceptuelle ou cognitive des déficits.

MALADIE DE PARKINSON ET CAPACITÉS ATTENTIONNELLES

L'attention correspond à l'effort mental produit par l'individu pour sélectionner dans le milieu externe ou interne les informations pertinentes pour l'action en cours. Cette sélection constitue une adaptation aux capacités limitées de nos systèmes de traitement en n'autorisant l'accès à un traitement conscient et élaboré qu'aux informations les plus pertinentes. La nature et l'ampleur de cet effort varient selon le contexte, ce qui d'un point de vue opérationnel amène à distinguer plusieurs sous-modalités attentionnelles. L'attention soutenue fait référence au degré d'activation, c'est-à-dire la capacité de maintenir durablement un niveau d'efficacité adéquate et stable alors que le concept d'attention sélective renvoie à la capacité de ne traiter que les informations pertinentes pour la réalisation d'un comportement adapté.

Dans les situations d'attention soutenue, le sujet est soumis à une seule source de stimulation, dont il doit détecter la survenue et à laquelle il doit répondre de façon appropriée. Ce sont typiquement les situations de surveillance.

3

Dans les situations d'attention sélective, le sujet est soumis à plusieurs sources de stimulation (plusieurs stimuli ou des stimuli multi-dimensionnels). En condition d'attention focalisée, il doit répondre adéquatement à une seule d'entre elles et ignorer les autres. La complexité de cette sélection varie selon un certain nombre de facteurs tels que la vitesse de présentation, l'orientation vers l'information cible, la proximité perceptive ou conceptuelle des informations à discriminer, etc. Dans les situations d'attention partagée, le sujet doit fournir simultanément une réponse appropriée et différente à plusieurs sources de stimulation. Ce sont les classiques situations de double tâche.

Ces différentes modalités attentionnelles sont classiquement évaluées par des épreuves de temps de réaction simples ou de choix. Par exemple, la batterie de Zimmerman et Fimm (Tests d'évaluation de l'attention, TEA), adaptée en langue française par North et coll. [18], propose une série d'épreuves informatisées, dont chacune évalue une modalité attentionnelle particulière. L'attention soutenue est évaluée par des épreuves de temps de réaction simples. L'une d'elles, où le sujet doit détecter la survenue d'un événement rare sur une longue période, permet d'explorer la vigilance ; une autre, où il doit répondre le plus rapidement possible à l'apparition d'une croix annoncée ou non par un avertisseur, permet d'explorer l'alerte.

L'attention sélective est évaluée par diverses épreuves de temps de réaction de choix. L'une d'elles explore les capacités d'inhibition. On y présente de façon aléatoire les signes « + » et « x » au centre d'un écran et le sujet a pour consigne de ne répondre qu'à un seul de ces stimuli et ignorer l'autre. Les capacités d'attention divisée sont explorées par une épreuve où le sujet doit simultanément repérer la survenue d'une configuration spatiale sur une grille présentée au centre de l'écran et détecter la présentation successive de deux sons de même fréquence.

Malgré un allongement général des temps de réponse, la plupart des travaux montrent une conservation des capacités d'attention soutenue dans la maladie de Parkinson. Les systèmes de vigilance et d'alerte sont préservés. Par contre, il existe une baisse des capacités d'attention focalisée et ce, dès les premiers stades de la maladie. Aux épreuves de temps de réaction de choix, les temps de réponse des patients parkinsoniens sont généralement allongés et l'écart entre parkinsoniens et témoins augmente en fonction de la complexité de la tâche.

Les situations de double tâche sont souvent difficiles à mettre en œuvre, entraînant des déficits marqués. Malapani et coll. [19] ont rapporté que des patients parkinsoniens sont capables d'effectuer normalement des épreuves de temps de réaction simples visuels ou auditifs mais, contrairement aux sujets sains, ils sont incapables d'effectuer les deux épreuves simultanément. Leurs résultats montrent que les deux informations

sont traitées successivement et non simultanément comme chez le sujet normal, ce qui suggère des difficultés pour les patients parkinsoniens à partager leurs ressources attentionnelles.

Ces déficits d'attention sélective pourraient être liés à la déplétion dopaminergique des voies mésolimbiques et mésocorticales.

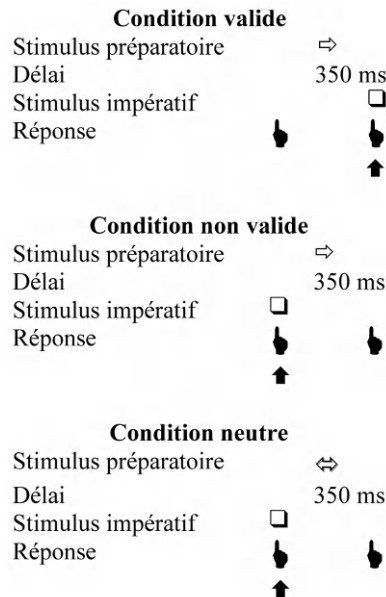


FIG. 3.1. — Paradigme de Posner.

D'autres travaux se sont intéressés aux conséquences de la maladie de Parkinson sur le phénomène d'orientation implicite de l'attention spatiale décrit par Posner [20]. Dans le paradigme de Posner (figure 3.1), le sujet qui se focalise sur un point de fixation au centre du champ visuel, doit répondre le plus rapidement possible à un stimulus survenant soit à gauche soit à droite de ce point de fixation. La survenue du stimulus impératif est annoncée par un signal préparatoire le précédant de 350 ms. Cet intervalle entre signal préparatoire et stimulus impératif est volontairement long afin que les composantes volontaires de l'orientation attentionnelle soient mobilisées et non les composantes automatiques. Dans une proportion élevée de cas (généralement 80 %), le stimulus impératif survient dans la position du champ visuel annoncée par le stimulus préparatoire : c'est la condition valide ; mais parfois, il survient dans une position du champ visuel opposée à celle annoncée par le stimulus préparatoire : c'est la condition non valide. Comparativement à une situation où le signal préparatoire ne fournit aucune information sur le côté de survenue du stimulus impératif (condition neutre), on montre que, chez le sujet normal, il y a un abaissement des temps de réaction (ou bénéfice) en condition valide et un allongement (ou coût) en condition non valide. La comparaison de ces différentes conditions permet de mesurer l'efficacité des mécanismes d'orientation, de maintien et de mobilité de l'attention visuelle dans l'espace en l'absence de mouvements des yeux et de la tête. Chez le patient parkinsonien, malgré un ralentissement général des temps de réponse, le bénéfice en condition valide est comparable à celui des sujets contrôles. Les patients engagent donc leur attention aussi facilement que les témoins. Par contre, il existe une baisse significative des coûts, témoin du fait

qu'ils désengagent plus rapidement leur attention que les témoins. La perturbation de ces mécanismes attentionnels dépend néanmoins de la sévérité des troubles moteurs et de la durée d'évolution de la maladie, puisqu'elle n'apparaît que chez les patients sévèrement atteints et dont la maladie évolue depuis longtemps.

MALADIE DE PARKINSON ET FONCTIONS MNÉSQUES

Des troubles de la mémoire sont fréquemment rapportés dans la maladie de Parkinson, même aux stades précoces de la maladie. Ces troubles touchent essentiellement la mémoire de travail, la mémoire épisodique et l'apprentissage procédural.

Maladie de Parkinson et mémoire de travail

3

La mémoire de travail est un système à capacité limitée qui assure simultanément le maintien temporaire et la manipulation des représentations cognitives nécessaires à la réalisation de tâches complexes telles que la compréhension du langage, le raisonnement ou la résolution de problèmes. Selon le modèle de Baddeley [21], la composante principale de ce système est l'administrateur central qui contrôle des systèmes esclaves, notamment la boucle phonologique et le calepin visuospatial. La boucle phonologique assure le maintien temporaire des informations verbales auditives ou écrites. Elle se compose d'un stock phonologique et d'une boucle de récapitulation articuloire. Le stock phonologique reçoit directement les informations auditives et les conserve sous forme de codes phonologiques pendant un temps très bref (1 à 2 secondes). La boucle de récapitulation articuloire, par le biais de l'autorépétition mentale, réintroduit continuellement et aussi longtemps que nécessaire les informations dans le stock phonologique. Les informations verbales écrites font d'abord l'objet d'un codage phonologique avant d'être transmises à la boucle de récapitulation articuloire.

Le calepin visuospatial est responsable du maintien temporaire des images visuelles peu verbalisables. Son fonctionnement est nettement moins connu que celui de la boucle phonologique. Selon Baddeley, il se composerait d'un système de stockage passif et d'une boucle de récapitulation permettant le maintien actif des informations visuelles (figure 3.2).

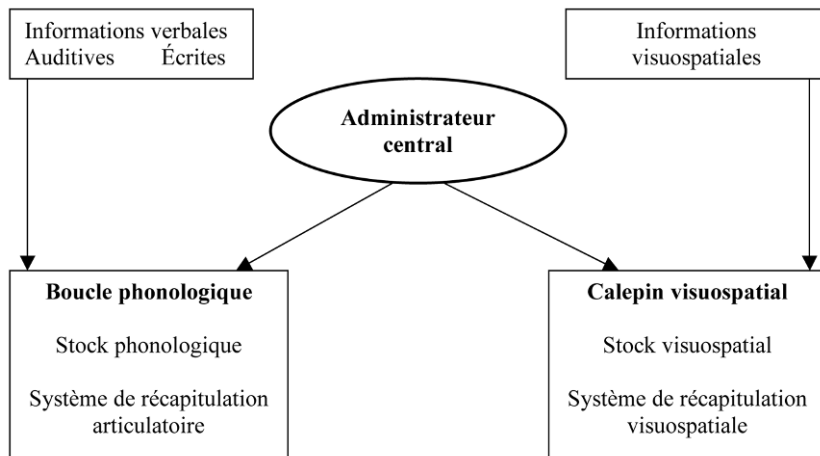


FIG. 3.2. — Modèle de la mémoire de travail selon Baddeley (1986).

L'administrateur central agit comme un superviseur, sélectionnant les stratégies de réponse et intégrant l'information en provenance de sources diverses. Baddeley a adopté le modèle du contrôle attentionnel de Norman et Shallice [16] pour modéliser le fonctionnement de l'administrateur central. Norman et Shallice considèrent que beaucoup de schémas d'action sont automatiques et peuvent s'effectuer en parallèle. Si ces schémas entrent en conflit, un système automatique de régulation (*contention scheduler*) donne la priorité à l'un des schémas d'action en compétition en fonction des contingences de l'environnement au moment du conflit. Par contre, quand une situation nécessite l'abandon des réponses automatiques et la focalisation volontaire des ressources attentionnelles, un superviseur attentionnel (*supervisory attentional system*) interviendrait. Ce superviseur est décrit par Norman et Shallice [22] comme ayant des capacités limitées. En conséquence, il ne serait impliqué que dans certaines situations telles que la planification de l'action, la prise de décision, les tâches peu ou nouvellement apprises, pour lesquelles il n'existe pas de schéma préprogrammé, ou les situations qui nécessitent l'abandon de réponses fortement automatisées.

Ce modèle de la mémoire de travail pourrait rendre compte de nombreuses caractéristiques du profil cognitif des patients parkinsoniens, comme l'ont proposé Brown et Marsden [23]. Dans une version adaptée du test de Stroop, ils présentaient au centre d'un écran soit le mot « vert », soit le mot « rouge » écrits en rouge pour « vert » et en vert pour « rouge ». Les sujets recevaient pour consigne soit de lire le mot, soit de désigner la couleur de l'encre avec laquelle il était écrit. Pour la moitié des essais, un indice en haut de l'écran rappelait en permanence la consigne (indice explicite), alors que pour l'autre moitié, la consigne était donnée avant de commencer l'épreuve et ensuite n'était plus rappelée (indice implicite). Brown et Marsden [23] ont constaté que les patients parkinsoniens avaient des performances inférieures à celles des témoins sains uniquement lorsque la mobilisation attentionnelle se faisait implicitement, alors que leur performance était normale lorsque l'indice était explicite. Selon ces auteurs, la demande en ressources attentionnelles serait inférieure en condition explicite par rapport à la condition implicite et ils suggèrent que le déficit des patients parkinsoniens en condition implicite serait lié à la perte d'une partie des ressources naturelles du système de supervision attentionnelle ou à un mauvais partage de ces ressources. Cette hypothèse est confirmée par d'autres travaux, dont les résultats sont en faveur de difficultés dans l'allocation stratégique des ressources plutôt que d'une diminution globale non spécifique de ces ressources.

Ces déficits semblent varier en fonction du stade évolutif de la maladie et du type de matériel utilisé. Ainsi, Owen et coll. [24] ont développé trois tâches de mémoire de travail comparables, ne différant que par le caractère verbal, visuel ou spatial du matériel utilisé. Toutes trois nécessitaient la mise en place d'une stratégie de recherche et le maintien temporaire d'informations en mémoire à court terme. Ils ont comparé la performance de trois groupes de patients (*de novo*, traités avec des symptômes modérés et traités avec des symptômes sévères) à ces trois tâches. Seuls les patients sévèrement atteints avaient une performance significativement inférieure aux sujets contrôles aux trois tâches. Les patients traités avec symptômes modérés n'étaient déficients que pour la tâche de mémoire de travail spatiale. Les patients *de novo* ne présentaient aucun déficit par rapport aux sujets contrôles. Ceci démontre que le degré d'évolution de la maladie influence très nettement les déficits en mémoire de travail des patients parkinsoniens. En comparant leur performance à celles de patients ayant subi des excisions frontales, temporales ou amygdalo-hippocampiques, Owen et coll. [24] considèrent que, lorsque les symptômes sont modérés, les déficits des patients parkinsoniens se rapprochent de ceux présentés par des patients porteurs d'une lésion frontale et touchent spécifiquement la mémoire de travail spatiale. Avec l'évolution de la maladie, les déficits vont s'étendre et devenir comparables à ceux présentés par les patients ayant des lésions plus postérieures, entraînant alors des déficits en mémoire de travail

verbale et visuelle. Ils soulignent aussi que l'absence de troubles chez les patients *de novo* ne doit pas être considérée comme un signe d'intégrité du fonctionnement de la mémoire de travail à ce stade de la maladie, puisque ces patients présentent des déficits à d'autres épreuves. Au stade précoce de la maladie de Parkinson, les déficits ne concerneraient que certains modes de mise en œuvre de l'administrateur central. Par exemple, dans une tâche de mémoire de travail spatiale, dont les demandes de planification de l'action étaient plus importantes, Owen et coll. [25] ont montré l'existence d'un déficit, même chez des patients *de novo*. Dujardin et coll. [26] ont comparé la performance de 17 patients parkinsoniens *de novo* à celle de 17 témoins sains à des épreuves mettant en œuvre différents modes d'intervention du superviseur attentionnel et ont pu montrer que, à ce stade de la maladie, les patients parkinsoniens avaient des difficultés à établir et maintenir un schéma de réponse inhabituel, ainsi qu'à inhiber une réponse non pertinente, alors que leurs capacités de partage des ressources attentionnelles étaient comparables à celles des sujets sains.

3

Maladie de Parkinson et mémoire épisodique

Les premiers travaux révélant la présence de troubles mnésiques chez les patients parkinsoniens se basaient sur des épreuves ne permettant pas d'identifier les aspects déficients du fonctionnement mnésique. Depuis la fin des années quatre-vingt, l'utilisation d'épreuves permettant une analyse spécifique des sous-processus mnésiques, telles que le test d'apprentissage d'une liste de mots de Gröber et Buschke ou de Californie, a été largement adoptée. Par exemple, lors de l'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items selon la procédure de Gröber et Buschke [27], contrairement à la plupart des épreuves de mémoire épisodique, l'encodage est contrôlé. Les mots à mémoriser sont présentés par groupes de quatre sur des cartes semblables à celle représentée à la figure 3.3.

Gilet	Jonquille
Domino	Hareng

Fig. 3.3. — L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items selon la procédure de Gröber et Buschke [27].

Lors de la phase d'apprentissage, l'examineur demande au sujet de désigner et lire à haute voix le mot correspondant à l'indice sémantique qu'il fournit : par exemple, « hareng » en réponse à la question « quel est le nom du poisson ? ». Après la dénomination correcte des quatre mots, on procède à un rappel indicé immédiat au cours duquel l'examineur fournit successivement les quatre indices sémantiques et demande au sujet de rappeler le mot correspondant. Si le sujet ne parvient pas à rappeler les quatre mots, on répète cette procédure et on ne passe à la carte suivante que lorsque les quatre items ont été rappelés au moins une fois. À la fin de la phase d'apprentissage, on est donc sûr qu'il y a eu un encodage sémantique des 16 mots de la liste.

Après une brève tâche interférente de comptage à rebours, on passe à la phase de rappel. Le sujet est invité à rappeler pendant deux minutes le plus possible de mots parmi les seize qui viennent de lui être présentés. L'ordre de rappel n'a pas d'importance. À l'issue de ce rappel libre, l'examineur fournit les indices sémantiques des items manquants. L'épreuve comporte trois essais successifs de rappels libre et indicé

immédiat. Chaque essai est séparé du suivant par une brève tâche interférente de comptage à rebours.

Après un délai de vingt minutes, on procède à un nouvel essai de rappel libre et indicé suivi d'une épreuve de reconnaissance au cours de laquelle les 16 mots de la liste apprise sont mélangés à 16 distracteurs proches (appartenant aux mêmes catégories sémantiques que celles utilisées dans la liste apprise, par exemple « sardine » pour la catégorie « poisson ») et 16 distracteurs lointains (appartenant à des catégories sémantiques différentes, par exemple « mazout »). Pour chaque mot, le sujet doit dire si oui ou non il appartenait à la liste apprise.

À l'issue de l'épreuve, on obtient les scores suivants :

- score d'apprentissage (sur 16 points) : correspond au nombre de mots correctement rappelés lors du rappel 4 par 4 ;
- score de rappel libre immédiat (sur 48) : correspond au nombre de mots spontanément rappelés lors des trois essais de rappel libre ;
- score de rappel total immédiat (sur 48) : correspond au nombre de mots récupérés à l'issue des trois essais de rappel libre et indicé ;
- score de rappel libre différé (sur 16) : correspond au nombre de mots spontanément rappelés lors du rappel libre différé ;
- score de rappel différé total (sur 16) : correspond au nombre de mots récupérés à l'issue du rappel libre et indicé différé ;
- score de reconnaissance (sur 16) : correspond au nombre de mots correctement identifiés lors de la reconnaissance parmi des distracteurs.

Dans la maladie de Parkinson, le score d'apprentissage est égal ou très proche de 16. Le score de rappel libre immédiat est assez faible, les patients rappellent en général 6 à 8 mots par essai et il y a une faible progression au fil des essais. Le score de rappel total est normal, souvent proche de 48. Au rappel libre différé, le score est généralement proche de celui observé au dernier essai de rappel libre immédiat ; lors du rappel indicé, la performance se normalise. La reconnaissance est généralement parfaite.

Les résultats de nombreux travaux convergent vers le constat maintenant très classique chez le patient parkinsonien d'un contraste entre le déficit aux épreuves de rappel libre et l'intégrité de la performance aux épreuves de rappel indicé et de reconnaissance. L'analyse des profils de performance montre que les capacités des patients parkinsoniens à encoder, stocker et consolider les souvenirs sont intactes. Ce sont les opérations de récupération du contenu de la mémoire qui sont déficitaires. Dans la maladie de Parkinson, il n'existe donc pas de troubles de la mémoire de type amnésique comme chez les patients avec des lésions ou des dysfonctionnements des aires hippocampiques et parahippocampiques. En revanche, il existe un déficit des processus neuronaux impliqués dans l'utilisation fonctionnelle du contenu de la mémoire. Ce déficit est classiquement considéré comme l'expression d'un trouble des fonctions exécutives : les patients parkinsoniens auraient perdu leurs capacités à générer spontanément des stratégies d'encodage et de recherche active des informations en mémoire. Le simple fait de rendre explicite une telle stratégie, par exemple en fournissant des indices sémantiques, leur permet en effet de normaliser leur performance.

Ce trouble n'est d'ailleurs pas limité au matériel verbal. En effet, Pillon et coll. [28] ont développé une épreuve d'apprentissage de localisations spatiales selon une procédure très proche du test de Gröber et Buschke. Ils ont montré que, malgré des capacités d'encodage et une vitesse d'apprentissage comparables à celles des sujets contrôles, les patients parkinsoniens présentaient un déficit sévère de l'apprentissage visuospatial nettement supérieur aux difficultés rencontrées avec un matériel verbal. Ce trouble était par ailleurs précoce, puisque le même profil de performance était retrouvé chez des patients *de novo*. Selon Pillon et coll. [29], cette dissociation observée entre la mémoire épisodique pour un matériel verbal et la mémoire épisodique pour un matériel visuos-

patial ne s'expliquerait pas par l'influence du type d'information à traiter mais par une mobilisation différente des ressources attentionnelles dans les deux épreuves. En effet, dans l'épreuve d'apprentissage verbal, le patient doit retenir une liste de mots dont l'encodage est contrôlé par des indices sémantiques et l'apprentissage peut donc s'appuyer sur des liens associatifs préexistants. Par exemple, le lien entre « poisson » et « hareng » est antérieur à la situation d'apprentissage. Au contraire, dans l'épreuve d'apprentissage de localisations spatiales, le patient doit retenir la localisation d'images sur une matrice et dans ce cas, il n'existe aucun lien associatif préexistant à la situation d'apprentissage. Ce caractère nouveau nécessiterait un contrôle cognitif plus intense et donc une mobilisation plus grande des ressources attentionnelles. Pour vérifier cette hypothèse, ils ont élaboré deux épreuves d'apprentissage associatif, l'une verbale et l'autre visuospatiale, pour lesquelles les liens entre l'indice et l'item à mémoriser étaient complètement arbitraires. Dans ce cas, les patients parkinsoniens avaient des performances également perturbées aux deux épreuves, ce qui démontre que leurs performances en mémoire épisodique ne dépendent pas du caractère verbal ou visuospatial des informations à mémoriser, mais de la complexité du lien associatif à établir et donc des capacités d'organisation spontanée de ces informations.

Des conclusions comparables émanent des travaux sur la mémoire des événements anciens, qui montrent que les patients parkinsoniens manifestent des difficultés à évoquer spontanément et à dater un événement passé, alors que son contenu est préservé et que la présentation d'indices de rappel permet une récupération correcte de cet événement.

Dans la maladie de Parkinson, la consolidation de la trace mnésique qui dépend du système hippocampique et parahippocampique est donc préservée, alors que les processus stratégiques d'organisation des informations à mémoriser liés au fonctionnement du cortex préfrontal sont perturbés. Les déficits en mémoire épisodique de ces patients sont donc le reflet du dysfonctionnement des voies reliant les structures striatales au cortex préfrontal dorsolatéral.

Maladie de Parkinson et mémoire procédurale

Les modèles cognitifs de la mémoire préconisent la distinction entre mémoires déclarative et procédurale.

Par mémoire déclarative, on entend la capacité de stocker et rappeler ou reconnaître consciemment des informations sous forme de mots, d'images visuelles ou d'événements. Elle se rapporte donc aux contenus sémantiques et épisodiques. Son fonctionnement dépend de l'intégrité des structures hippocampiques et parahippocampiques. Elle s'évalue grâce à des épreuves qui nécessitent le rappel ou la reconnaissance explicites d'un apprentissage préalable.

Par apprentissage procédural, on entend la capacité d'acquérir graduellement une aptitude motrice ou cognitive grâce à l'exposition régulière à une activité spécifique obéissant à des règles invariables. L'acquisition de ces aptitudes motrices ou cognitives est implicite et se manifeste par une réduction significative des temps de réponse et du nombre d'erreurs au fil des essais. Son fonctionnement dépend, entre autres, de l'intégrité des structures striatales. Elle s'évalue à l'aide de tâches où le souvenir s'exprime implicitement par des changements de performance consécutifs à une expérience préalable.

On peut considérer que le produit de la mémoire déclarative est un souvenir, alors que celui de l'apprentissage procédural est une habitude.

Certains travaux ont montré l'existence d'un trouble sélectif de l'apprentissage procédural dans les affections dégénératives des noyaux gris centraux.

L'épreuve la plus utilisée et largement validée pour évaluer les capacités d'apprentissage procédural est le paradigme des temps de réaction sériels. Dans sa forme typique développée par Knopman et Nissen [30], les sujets sont face à un écran d'ordi-

nateur sur lequel apparaît un stimulus visuel à une localisation parmi quatre possibles. Ils disposent pour répondre de quatre clés de réponse associées à chacune des localisations dans une disposition spatiale compatible. Ils reçoivent pour consigne d'appuyer le plus rapidement possible sur la clé de réponse associée au stimulus présenté. À l'insu des participants, la succession des localisations est fixée de telle sorte qu'une séquence (par exemple constituée de 10 éléments) est continuellement répétée. La tâche comporte plusieurs blocs successifs de 100 essais pour lesquels on mesure le temps de réaction moyen et le nombre d'erreurs. Les quatre premiers blocs obéissent à la règle de succession qui a été fixée. On administre généralement un cinquième bloc, où les localisations se suivent de façon aléatoire, et un sixième qui obéit à la même règle que les quatre premiers. L'existence d'un apprentissage procédural est objectivée par une diminution progressive des temps de réponse et du nombre d'erreurs au fil des quatre premiers blocs, une augmentation des temps de réponse et des erreurs lors du cinquième bloc et une nouvelle amélioration des performances au cours du sixième bloc (figure 3.4).

3

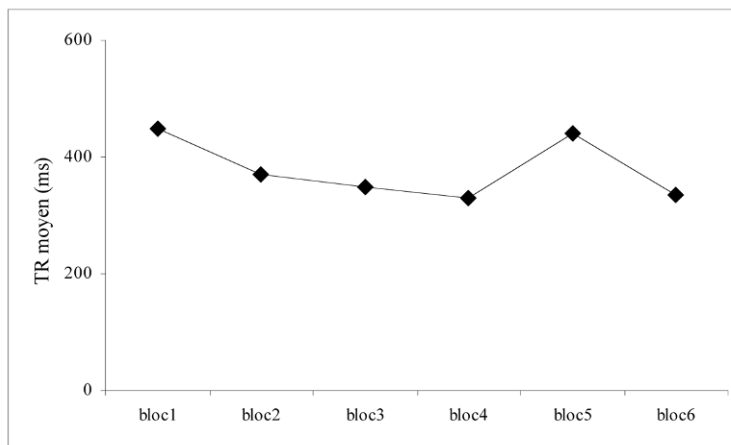


FIG. 3.4. — Épreuve des temps de réaction sériels : évolution des performances.

Lors d'une dernière phase du paradigme consacrée au test de la connaissance explicite de la règle de succession des localisations, on informe les sujets de l'existence d'une loi de succession des items et on leur demande de générer des séquences d'après le souvenir qu'ils en ont.

À ce type d'épreuve, les patients parkinsoniens sont capables d'un apprentissage procédural mais à un rythme plus lent que les sujets contrôles ; l'amélioration graduelle des performances au cours des séances successives est plus faible que chez les témoins.

Dans une approche des processus impliqués dans l'apprentissage procédural, Dominey et coll. [31] ont utilisé une tâche de temps de réaction sériels basée sur le transfert analogique d'un apprentissage préalable. Ils ont montré que les patients parkinsoniens sont aussi aptes que les témoins à apprendre implicitement une règle et à la transférer à des situations isomorphes. Leur performance n'est inférieure à celles des témoins que dans les conditions où ils ne reçoivent aucun *feedback* explicite concernant leurs erreurs. Les capacités d'apprentissage implicite de règles des patients parkinsoniens semblent donc préservées, mais ils présentent des difficultés à tenir compte spontanément de leurs erreurs afin d'adapter leur réponse.

Afin de préciser le rôle des structures striatales, cérébelleuses et frontales dans l'apprentissage procédural, Doyon et coll. [32] ont comparé la performance de patients

parkinsoniens, de patients avec une lésion cérébelleuse ou frontale et de témoins sains à une épreuve de temps de réaction sériels. Globalement, aucune différence entre parkinsoniens et témoins n'était observée. Cependant, en répartissant les patients en deux sous-groupes en fonction de la sévérité de la maladie (patients au stade I de Hoehn et Yahr d'une part et patients aux stades II-III d'autre part), ils observaient un déficit d'apprentissage procédural chez les patients les plus sévèrement atteints, dont la vitesse d'acquisition de la séquence était plus lente. Un déficit fut aussi observé chez les patients avec lésion cérébelleuse, mais pas chez les patients avec une lésion frontale. Selon Doyon et coll. [32], l'apprentissage implicite d'une séquence visuo-motrice dépendrait donc de l'intégrité du striatum et du cervelet, mais non du cortex préfrontal. Des études en tomographie par émission de positons chez le sujet normal ont confirmé cette implication du striatum dans l'apprentissage procédural, mais suggèrent que l'intégrité du circuit fonctionnel striato-préfrontal est nécessaire à l'acquisition d'une séquence visuo-motrice.

3

Cependant, la plupart des travaux s'intéressant aux capacités d'apprentissage procédural dans la maladie de Parkinson ont utilisé des tâches à forte composante motrice. Il est donc difficile d'établir si les troubles résultent d'un déficit général des capacités d'apprentissage implicite ou de difficultés spécifiques pour les apprentissages moteurs. C'est pourquoi, Peigneux et coll. [33] ont utilisé une tâche sans composante motrice : l'apprentissage des règles d'une grammaire artificielle. Dans ces conditions, les patients parkinsoniens ont des capacités d'apprentissage implicite comparables à celles des témoins sains. Le striatum ne serait donc pas impliqué dans les processus d'apprentissage associatif en soi, mais ne serait sollicité que lorsque cet apprentissage fait intervenir une composante motrice.

L'existence d'un déficit d'apprentissage procédural dans la maladie de Parkinson reste donc très controversé. Ce déficit semble dépendre de plusieurs facteurs :

- le type de tâche utilisée. Il concernerait principalement les tâches à forte composante motrice et celles faisant intervenir des associations multimodales ;
- la complexité de la tâche : les tâches impliquant un taux d'anticipation élevé seraient particulièrement touchées ;
- la forme clinique de la maladie : la fréquence d'un déficit est plus élevée chez les patients bradykinétiques que chez les patients trémulants ;
- la sévérité des symptômes moteurs : le déficit d'apprentissage procédural est plus marqué chez les patients sévèrement atteints.

Maladie de Parkinson et métamémoire

Quelques rares travaux se sont intéressés aux fonctions métamnésiques dans la maladie de Parkinson. La métamémoire fait référence à la perception subjective qu'a chacun de sa propre mémoire et aux capacités d'en contrôler le fonctionnement, notamment en utilisant des stratégies mnésiques. La maladie de Parkinson épargne les connaissances qu'ont les patients du fonctionnement de la mémoire ; par contre, elle réduit l'utilisation spontanée de stratégies capables d'améliorer la mémoire (utilisation de listes, d'indices dans l'environnement, d'images mentales, etc.). À niveau de performance comparable, le sentiment de connaissance des patients parkinsoniens est généralement inférieur à celui de témoins sains.

MALADIE DE PARKINSON ET FONCTIONS EXÉCUTIVES

La mise en évidence de similarités entre les déficits cognitifs observés chez les patients parkinsoniens et les patients ayant des lésions focales frontales a suscité un grand intérêt pour l'étude des fonctions exécutives dans la maladie de Parkinson.

Le concept de fonctions exécutives fait référence à l'ensemble des processus impliqués dans la mise en place des comportements finalisés, nécessitant un contrôle volontaire de l'action ou de la pensée. Elles interviennent dans une large variété de situations : chaque fois qu'il est nécessaire de se projeter dans le futur pour planifier une action, anticiper ses conséquences ou élaborer une stratégie, lorsqu'il faut éviter de produire une action routinière mais inadaptée à la situation en cours, lorsqu'il faut se montrer flexible en s'adaptant à la nouveauté, en faisant face à l'imprévu ou en alternant entre plusieurs actions, ou encore quand il est nécessaire d'intégrer plusieurs sources d'information afin de coordonner notre action. Cette liste n'est évidemment pas exhaustive mais la diversité de ces situations laisse imaginer l'importance du rôle joué par les fonctions exécutives dans la conduite humaine. Elles permettent de préserver dans la durée la cohérence cognitive afin de maintenir une certaine unité comportementale. Leur rôle dépasse la gestion des aspects purement cognitifs d'une situation mais concerne la gestion du comportement au sens large puisqu'elles interviennent aussi dans l'adaptation sociale, la régulation des émotions et la motivation. De nombreux travaux ont montré qu'elles sont assujetties au fonctionnement du cortex préfrontal, essentiellement la partie dorsolatérale.

3

Étant donné l'existence de nombreuses associations anatomiques et fonctionnelles entre le striatum et le cortex frontal, il est légitime de penser que, dans la maladie de Parkinson, le dysfonctionnement des régions striatales (notamment du noyau caudé), consécutif à la déplétion dopaminergique nigro-striée, aura un impact sur les fonctions cognitives dépendantes du cortex préfrontal. Par ailleurs, la maladie de Parkinson entraîne une perte directe de dopamine dans le cortex frontal au niveau des régions recevant les projections de l'aire tegmentale ventrale (système dopaminergique méso-cortico-limbique).

De fait, dans leur vie quotidienne, les patients parkinsoniens se montrent plus sensibles à l'interférence, réussissent difficilement à s'adapter au changement, ont des difficultés à intégrer plusieurs sources d'information et à alterner entre des schémas d'action. Bref, ils sont en difficulté dans les situations qui demandent un contrôle cognitif actif. Par ailleurs, de nombreux travaux relatent l'existence de déficits aux tâches évaluant les fonctions exécutives chez les patients parkinsoniens.

Cependant, comme la plupart des processus cognitifs, les fonctions exécutives constituent un système multidimensionnel. Ce système est actuellement moins bien modélisé que celui d'autres fonctions cognitives comme la mémoire, par exemple, mais on s'accorde néanmoins sur l'existence de différentes composantes exécutives et sur la nécessité de les évaluer spécifiquement.

On distingue classiquement :

- la planification, qui fait référence aux capacités d'élaboration d'un plan d'action ou d'un concept ;
- la résistance à l'interférence, qui concerne les capacités à maintenir la représentation mentale d'un programme d'action en cours et à inhiber des informations interférentes ;
- la flexibilité cognitive, c'est-à-dire la capacité d'adapter un plan d'action aux exigences d'un environnement changeant ;
- la coordination de l'action, qui concerne la capacité de contrôler et manipuler des informations de sources diverses pour produire une réponse adaptée.

L'effet de la maladie de Parkinson sur ces différentes composantes a été largement étudié.

Maladie de Parkinson et élaboration d'un plan d'action ou d'un concept

La planification de l'action est classiquement évaluée par l'épreuve de la Tour de Londres. Cette épreuve consiste à amener un ensemble d'éléments d'une disposition initiale à une disposition finale, toutes deux imposées par l'examinateur. Le matériel comporte deux planchettes sur lesquelles sont fixées trois tiges de taille croissante. Trois boules de couleurs différentes (bleue, rouge et jaune) sont disposées sur chacun des dispositifs afin de déterminer une position de départ et une position d'arrivée (figure 3.5).

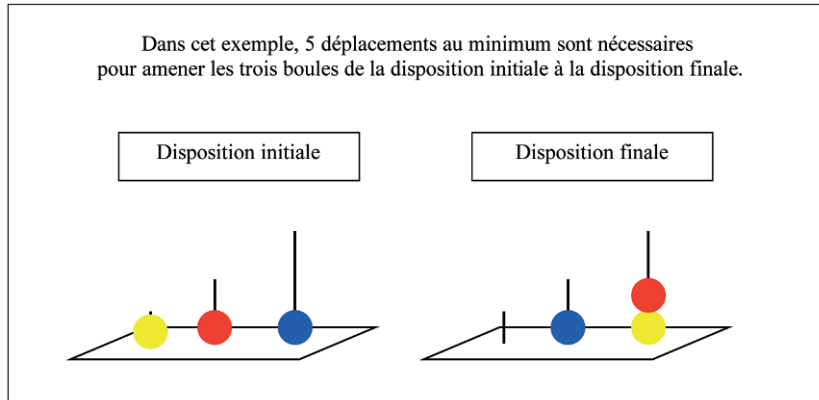


FIG. 3.5 — Test de la Tour de Londres.

La tâche du sujet est d'amener les boules de la disposition initiale à la disposition finale, en ne déplaçant qu'un seul élément à la fois et en effectuant le plus petit nombre de déplacements possible pour parvenir à la solution. Plusieurs problèmes de complexité différente sont proposés.

À cette épreuve, on montre que les patients parkinsoniens ont des temps de résolution plus longs que les sujets contrôles et ont besoin d'un plus grand nombre d'essais pour aboutir à la solution des problèmes.

Owen et coll. [34] ont comparé la performance de patients parkinsoniens à divers stades de la maladie à celle de patients ayant des lésions frontales au cours d'une version informatisée de cette épreuve. Seuls les patients parkinsoniens les plus sévèrement atteints avaient des difficultés de résolution de problème comparables aux patients frontaux et réalisaient un nombre de déplacements significativement plus élevé pour aboutir à la solution. Cependant, en termes de temps de résolution, les patients parkinsoniens se différenciaient complètement des sujets frontaux. En effet, ces derniers déplaçaient la première boule aussi rapidement que les sujets contrôles mais avaient des temps consécutifs de déplacement significativement plus élevés, ce qui reflétait une absence de planification et l'adoption d'une procédure de résolution de problèmes par essais et erreurs. Au contraire, les patients parkinsoniens avaient un temps initial de déplacement significativement prolongé, mais ensuite des temps consécutifs comparables à ceux des sujets contrôles. Les patients parkinsoniens seraient donc capables de planifier une action. Leur ralentissement pourrait être dû à une difficulté d'alterner mentalement entre des schémas d'action et serait donc davantage lié à un trouble de flexibilité cognitive que de planification. Cette hypothèse n'est cependant pas appuyée par les résultats de travaux en imagerie cérébrale d'activation qui montrent, dans ces tâches complexes, une implication spécifique du noyau caudé dans la phase de planification de la tâche [35]. En mesurant les modifications du débit

sanguin cérébral régional chez des patients parkinsoniens et des témoins sains lors de la réalisation du test de la Tour de Londres, Dagher et coll. [36] observent une activation comparable du cortex préfrontal dans les deux groupes alors que l'activation du noyau caudé retrouvée chez les témoins sains ne l'était pas chez les patients parkinsoniens. Des travaux ultérieurs sont venus confirmer ces résultats et démontrer l'existence d'une corrélation entre les capacités de planification de l'action et le métabolisme des régions striales antérieures chez le patient parkinsonien.

Dans une tâche de génération de séquences spatiales où, à partir de quatre localisations spatiales, le sujet doit réaliser le plus possible de séquences spatiales différentes, Owen et coll. [37] ont observé l'existence de déficits, même chez les patients *de novo*. La réussite à ce type de tâche dépend de la mise en place d'une stratégie qui réduit considérablement la charge en mémoire de travail. Il semble donc que, dans ce cas et comme cela a été démontré chez les sujets frontaux, les patients parkinsoniens, dès les premiers stades de la maladie, manifestent un déficit dans l'utilisation de stratégies d'organisation. Ils conserveraient donc des capacités à planifier l'action, mais leur mise en œuvre serait plus difficile lorsque le contrôle de la tâche est interne et qu'elle présente une charge cognitive importante.

L'élaboration d'un plan d'action est aussi évaluée par les épreuves de fluence verbale, au cours desquelles on demande au sujet de citer le plus possible de mots commençant par une lettre ou appartenant à une catégorie sémantique. Ces épreuves sont généralement utilisées pour évaluer l'état de la mémoire sémantique et les capacités d'accès au lexique. Lors des épreuves de fluence phonémique, on demande au sujet de produire le plus possible de mots commençant par une certaine lettre, alors qu'en fluence sémantique, il doit générer le plus possible d'exemplaires d'une catégorie donnée. Le temps est limité : 60 secondes sont en général allouées. Les variables dépendantes sont généralement le nombre de mots corrects énoncés, le nombre de répétitions et le nombre de violations des consignes (production d'un mot appartenant à une autre catégorie sémantique ou commençant par une autre lettre que celle demandée). Ces mesures sont sensibles aux dysfonctionnements cérébraux. Par exemple, les fluences phonémiques sont perturbées en cas de lésion des lobes frontaux, alors que les fluences sémantiques sont affectées en cas de lésion du lobe temporal. Les fluences phonémiques exigeraient le déploiement et le maintien de stratégies de récupération plus importants que les fluences sémantiques, ce qui expliquerait en partie pourquoi les épreuves de fluence sémantique sont plus faciles que les épreuves de fluence phonémique.

Dans la maladie de Parkinson, le dysfonctionnement des circuits baso-thalamo-corticaux ayant principalement pour conséquence une difficulté à initier et utiliser spontanément de telles stratégies de récupération, on peut penser que les déficits seraient plus importants pour les épreuves de fluence phonémique que pour celles de fluence sémantique. Cependant, les résultats sont divergents. Si certaines études rapportent des déficits aux deux types d'épreuves, d'autres n'en observent aucun, d'autres encore rapportent un déficit en fluence phonémique avec une performance normale en fluence sémantique ou le profil opposé.

Un certain nombre de facteurs peuvent expliquer ces divergences :

- la difficulté des tâches de fluence varie selon la lettre ou la catégorie proposées ; or, celles-ci ne sont pas forcément identiques d'une étude à l'autre ;
- la procédure est en outre variable. Si beaucoup d'études anglo-saxonnes accordent un temps de 60 secondes par lettre ou catégorie sémantique, certaines accordent 90 ou 120 secondes. Parfois, la production est unique (une seule lettre et une seule catégorie), parfois on multiplie les productions (plusieurs lettres et catégories successives : par exemple, la majorité des études anglo-saxonnes utilisent les lettres F, A, S et les animaux) ;

– le statut cognitif des patients n'est pas systématiquement pris en compte : certains travaux rapportent des résultats obtenus chez des patients parkinsoniens sans trouble cognitif, alors que d'autres s'intéressent à des patients ayant une baisse d'efficacité cognitive globale ;

– l'influence des traitements antiparkinsoniens n'est pas systématiquement contrôlée.

Face à ces divergences, certaines études ont adopté une approche plus analytique des déficits en fluence verbale dans la maladie de Parkinson. Partant du constat que les mots ont tendance à être produits sous forme de regroupements (*clusters*) sémantiques dans les épreuves de fluence sémantique (par exemple, quand on demande de citer le plus possible de noms d'animaux, les sujets regroupent les animaux de la ferme « oie, coq... », de la forêt « chevreuil, sanglier,... », d'Afrique « lion, tigre... ») et de regroupements lexicaux dans les épreuves de fluence phonémique (par exemple, quand on demande de citer le plus possible de mots commençant par la lettre « m », les sujets regroupent les mots commençant par « ma » [« marée, mariage... »], les mots qui riment [« monter, minuter... »], les homophones [« maître, mètre... »]). Troyer et coll. [38] ont développé une méthode de quantification de ces processus. Ils proposent de mesurer la taille moyenne des regroupements (le « *clustering* ») et le nombre d'alternances entre regroupements (le « *switching* »). Par exemple, dans la production suivante : « plat, pluie, piscine, pissenlit, pomme, poire, prune, pêche, prairie, plot, pot, poteau, plastique », les mots sont répartis en six regroupements dont la taille est égale au nombre de mots au sein d'un regroupement moins un :

plat - pluie	taille = 1
piscine - pissenlit	taille = 1
pomme - poire - prune - pêche	taille = 3
prairie	taille = 0
plot - pot - poteau	taille = 2
plastique	taille = 0

La taille moyenne des regroupements est donc égale à 1,17.

Le nombre d'alternances entre regroupements est égal à 5, puisque le sujet a changé cinq fois sa règle de production.

Selon Troyer et coll. [38], le regroupement fournit une mesure de la capacité d'accéder aux exemplaires d'une sous-catégorie phonémique ou sémantique, alors que le nombre d'alternances est une mesure de la capacité à passer rapidement et efficacement d'une sous-catégorie à une autre. En effet, un élément essentiel du processus de récupération est la capacité de contrôler les mots produits, d'évaluer rapidement si une catégorie est épuisée et de se désengager de cette catégorie ou de cette lettre pour se tourner vers une autre.

En étudiant ces deux indices dans la maladie de Parkinson et la démence de type Alzheimer, Troyer et coll. [38] ont rapporté que comparativement aux témoins, les patients des deux groupes produisent moins de mots tant en fluence sémantique que phonémique. La taille des regroupements effectués par les patients parkinsoniens était identique à celle des sujets sains, mais le nombre d'alternances entre regroupements était significativement moins élevé dans les deux épreuves. Le profil inverse était observé dans la démence de type Alzheimer : une taille de regroupements significativement inférieure à celle des témoins dans les deux épreuves, alors que le nombre d'alternances était inférieur à celui des témoins, uniquement en fluence sémantique. Cependant, la sévérité de la démence n'était pas comparable dans les deux groupes. En prenant en compte ce facteur, Tröster et coll. [39] n'ont observé aucune différence entre les patients parkinsoniens déments et les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Dans les deux groupes, les patients produisaient moins de mots que les témoins et la

taille des regroupements, de même que le nombre d'alternances, étaient inférieurs quelle que soit l'épreuve. Par contre, les patients parkinsoniens non déments avaient des performances totalement comparables à celles des sujets témoins. D'autres travaux ont signalé cependant une réduction significative du nombre de mots générés et du nombre d'alternances entre regroupements chez des patients parkinsoniens non déments, que l'épreuve soit phonémique ou catégorielle.

Face à cette inconstance des résultats, des travaux récents se sont interrogés sur l'intérêt d'autres types de fluence verbale. En effet, l'implication du lobe frontal dans les épreuves de restitution de verbes a été démontrée ; les opérations de récupération en mémoire des substantifs et des verbes seraient contrôlées par des circuits neuro-naux différents : les circuits préfrontaux seraient impliqués dans la récupération des verbes, alors que la récupération des noms dépendrait de circuits temporaux et pariétaux. On a ainsi montré que les patients avec des lésions du lobe frontal avaient des déficits dans la production des verbes, alors qu'ils retrouvaient normalement les noms. En revanche, en cas de lésions postérieures, on observait le profil inverse : préservation de la production des verbes et déficits en production de noms. Des études en tomographie par émission de positons ont montré aussi chez le sujet sain une activation du cortex préfrontal gauche, notamment la région dorsolatérale, pendant une épreuve de dénomination de verbes d'action. Cependant une activation des régions temporales et pariétales a aussi été observée dans d'autres études. Étant donné le rôle des régions frontales dans la production de verbes d'action et la physiopathologie fronto-striatale de la maladie de Parkinson, Piatt et coll. [40] ont comparé la performance de patients parkinsoniens déments et non déments à des épreuves de fluence phonémique, sémantique et de verbes d'action. Les patients parkinsoniens non déments avaient une performance strictement comparable aux sujets témoins aux trois épreuves. Les patients déments avaient des déficits à chaque épreuve, mais ceux-ci étaient significativement plus marqués en fluence des verbes d'action que dans les deux autres épreuves. Ce type de fluence serait donc un marqueur plus stable et plus fiable de l'existence de troubles des fonctions exécutives dans la maladie de Parkinson.

Lee et coll. [41] ont comparé la performance de patients parkinsoniens non déments et de sujets contrôles à des épreuves de fluence phonémique, sémantique et alternée. Dans ce dernier type d'épreuve, il est demandé au sujet de produire alternativement un mot d'une catégorie et un mot d'une autre catégorie (par exemple alterner entre un mot commençant par T et un mot commençant par V ou alterner un nom d'animal et un nom de légume). Ils ont constaté un déficit constant à l'épreuve de fluence alternée, que celle-ci porte sur des catégories sémantiques ou des lettres et quels que soient les stimuli utilisés, alors qu'aux autres épreuves, l'apparition d'un déficit est très variable. Cette baisse de performance à l'épreuve de fluence alternée est d'ailleurs encore plus manifeste en condition d'alternance interdimensionnelle (c'est-à-dire quand il s'agit d'alterner entre un mot appartenant à une catégorie sémantique et un mot commençant par une lettre). Ce type d'épreuve, par la mobilisation plus intense des ressources de traitement qu'elle entraîne, serait donc un indicateur plus fiable des difficultés qu'ont les patients parkinsoniens à utiliser spontanément des stratégies efficaces de recherche en mémoire sémantique. Cependant, en plus des capacités de mise en place d'un plan d'action, elles font aussi appel aux capacités d'alterner entre des catégories de réponse, ce qui complexifie leur interprétation.

Les épreuves des cubes ou des similitudes de la WAIS-R sont parfois administrées pour évaluer les capacités de planification et d'élaboration d'un concept. Les patients parkinsoniens y présentent aussi des déficits. Cependant, elles sont plus critiquables en termes d'interprétation des résultats.

Maladie de Parkinson et résistance à l'interférence

Ces capacités sont classiquement évaluées au moyen du test de Stroop.

Il existe de nombreuses adaptations de cette épreuve élaborée en 1935 par Stroop. En neuropsychologie, on opte en général pour des versions utilisant un matériel plus simple que celui décrit dans l'article princeps. L'épreuve comporte généralement deux phases. Une première au cours de laquelle on présente au sujet une feuille remplie de rectangles colorés (figure 3.6).

Phase 1 : dénomination de la couleur des polygones



Phase 2 : dénomination de la couleur des mots



FIG 3.6. — Test de Stroop.

On lui demande de parcourir la feuille, ligne par ligne, le plus rapidement possible et d'identifier la couleur de chaque rectangle. On note le temps mis pour parcourir la feuille et le nombre d'erreurs d'identification. Lors de la seconde phase, on présente une feuille remplie de mots : il s'agit des mots « rouge », « vert » et « bleu » qui ont pour particularité d'être écrits dans une couleur différente de celle désignée par le mot. De nouveau, le sujet doit parcourir la feuille, ligne par ligne, le plus rapidement possible et, pour chaque mot, dire dans quelle couleur il est écrit. Ainsi, pour le premier mot, présenté dans notre exemple, la réponse est « vert » et non pas « rouge ». La difficulté consiste donc à inhiber la réponse la plus automatique, qui est de lire les mots, et de produire une réponse inhabituelle, c'est-à-dire donner la couleur de l'encre avec laquelle les mots ont été écrits. On note le temps mis pour parcourir la feuille ainsi que le nombre d'erreurs.

Plusieurs paramètres sont intéressants :

- le temps mis pour réaliser la phase 1 est un indicateur général de la vitesse de traitement de l'information ;
- la présence d'erreurs en phase 1 traduit généralement des difficultés de maintien de l'attention ;
- le rapport entre le temps mis pour réaliser la phase 2 et celui mis pour la phase 1 constitue un indice d'interférence qui traduit le coût induit par la situation d'interférence ;
- le nombre d'erreurs commises en phase 2 permet d'évaluer les difficultés d'inhibition d'une réponse automatique et de résistance à l'interférence.

Dans la maladie de Parkinson, il existe un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information. En début de maladie, il est généralement modéré, nettement moins marqué que dans les autres syndromes parkinsoniens. Les erreurs en phase 1 sont extrêmement rares. Le coût induit par la situation d'interférence peut être important. Chez les témoins, le temps mis en situation d'interférence est en général 1,5 fois plus long que le temps mis pour dénommer la couleur des rectangles. Chez le patient parkinsonien, il est deux à trois fois plus élevé. Par ailleurs, le taux d'erreurs est aussi plus grand, ce qui traduit des difficultés de maintien d'un programme mental et de résistance

à l'interférence induite par une dimension non pertinente des stimuli. Ces déficits peuvent être très modérés en début de maladie, leur sévérité augmentant en général progressivement avec l'évolution.

Maladie de Parkinson et flexibilité cognitive

La flexibilité cognitive est la capacité à passer d'une règle de pensée à une autre, d'un plan d'action à un autre. C'est un processus essentiel au comportement humain adapté.

Cette capacité est très classiquement évaluée par le test d'assortiment de cartes du Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test*, WCST). Il s'agit d'une épreuve de classement de cartes, qui sollicite les capacités de catégorisation, de mise à jour de la mémoire de travail et de flexibilité cognitive. La version modifiée de Nelson [42] est la plus utilisée dans le cadre des affections neurodégénératives. Lors de ce test, quatre cartes stimulus sont présentées au sujet. Ces cartes (figure 3.7) diffèrent par le nombre d'items représentés, leur forme et leur couleur.

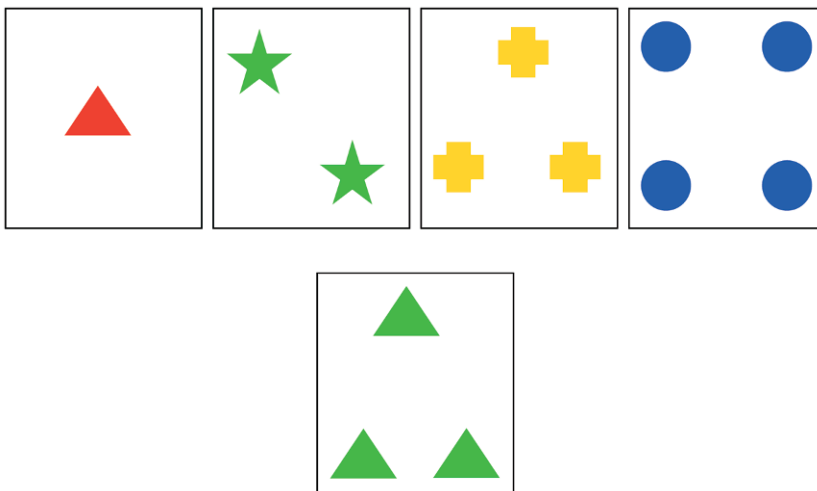


FIG. 3.7 — Test de classement de cartes du Wisconsin.

L'examineur présente une à une des cartes réponses que le sujet doit appairer avec une des quatre cartes stimulus selon un critère déterminé. Dans la version de Nelson, le sujet choisit un premier critère d'appariement et doit le maintenir pendant six essais consécutifs. Ensuite, on lui signale qu'il doit changer de critère et appairer les cartes selon une nouvelle règle de classement. Une fois celle-ci trouvée, il doit la maintenir pendant six essais au bout desquels on lui signale un nouveau changement et ainsi de suite jusqu'à ce que le sujet ait complété six catégories (deux fois chacune des catégories possibles) ou que les 48 cartes du jeu aient été utilisées.

On calcule plusieurs paramètres de performance :

- le nombre de catégories complétées avec six classements consécutifs corrects ;
- le nombre total d'erreurs ;
- le nombre d'erreurs persévératives : une erreur est considérée comme persévérative quand, malgré un *feedback* négatif de l'examineur, le sujet persiste dans la même catégorie de classement ;
- le nombre d'erreurs de maintien : on parle d'erreur de maintien quand, après plusieurs classements corrects selon le même critère, le sujet change de critère alors

qu'aucun changement n'est demandé et qu'il n'a pas effectué six classements consécutifs corrects ;

– le nombre d'erreurs de flexibilité : on parle d'erreur de flexibilité quand, après un *feedback* négatif de l'expérimentateur, le sujet n'arrive pas à alterner entre les réponses possibles pour déduire le critère à utiliser.

Dans la maladie de Parkinson, les déficits peuvent toucher plusieurs de ces paramètres. Des difficultés de conceptualisation peuvent gêner ou retarder l'identification des trois règles de classement entraînant une diminution du nombre de catégories complétées et l'apparition d'erreurs de flexibilité. Des difficultés d'alternance entre règles de classement vont entraîner des erreurs persévératives et des erreurs de flexibilité. Des difficultés à maintenir un programme mental vont entraîner l'apparition d'erreurs de maintien et pourront aussi réduire le nombre de catégories. Ces difficultés de maintien d'un programme mental sont assez spécifiques des dysfonctionnements sous-cortico-frontaux et les différencient des patients ayant des lésions du cortex préfrontal qui font plutôt des erreurs persévératives et ont de grandes difficultés à alterner entre règles de classement.

3

Cette observation a été interprétée par Owen et coll. [43] comme une incapacité des patients parkinsoniens à orienter leurs ressources attentionnelles vers une dimension du stimulus qu'il fallait jusque-là ignorer. En effet, comme le suggèrent Owen et coll. [43], un déficit de flexibilité cognitive reflète soit une incapacité d'abandonner le traitement d'une dimension d'un stimulus jusque-là pertinente, ce qui entraîne des erreurs persévératives, soit une incapacité de s'orienter vers une dimension du stimulus qu'il fallait jusque-là ignorer, ce qui entraîne une inadaptabilité. Pour séparer ces deux aspects qui interviennent de façon concomitante dans le test du Wisconsin, ils ont imaginé une épreuve permettant de dissocier ce qui relève du désengagement des ressources attentionnelles d'une dimension jusque-là pertinente et ce qui relève du réengagement des ressources attentionnelles dans une nouvelle dimension. Il s'agit d'une simple épreuve de discrimination visuelle, où les sujets doivent apprendre à choisir entre deux stimuli visuels en fonction du *feedback* donné par l'ordinateur. La complexité des stimuli à discriminer croît progressivement, mais dans les premières phases de l'épreuve, la règle qui détermine le choix est constante. Par exemple, au départ, les sujets sont invités à choisir entre deux stimuli qui se distinguent par une seule dimension (par exemple, la couleur) et doivent apprendre à choisir un stimulus en fonction d'une couleur donnée (figure 3.8A).

Après 6 choix consécutifs corrects, l'épreuve se complexifie et les stimuli présentés varient selon deux dimensions (par exemple, la couleur et le nombre), mais la règle qui détermine le choix reste la couleur (figure 3.8B).

Il y a donc ce que Owen et coll. [43] appellent un *intradimensional shift*. En effet, certains attributs des stimuli changent mais la règle de choix est constante.

À la dernière phase de l'épreuve, la règle de choix change, ce qui entraîne un « *extradimensional shift* ». Les stimuli varient toujours selon deux dimensions, mais l'une d'elles est nouvelle. Deux conditions existent :

– soit cette nouvelle caractéristique (par exemple la taille) devient le critère de choix et le sujet doit ignorer la caractéristique qui était pertinente auparavant (c'est-à-dire la couleur, comme c'est le cas de l'exemple de la figure 3.8C) ;

– soit le critère de choix est l'ex-caractéristique non pertinente (c'est-à-dire le nombre) et c'est la nouvelle caractéristique qu'il faut ignorer (comme dans le cas de la figure 3.8D).

Les patients parkinsoniens, comme les sujets ayant une lésion frontale, présentaient des déficits à partir du moment où était introduite une nouvelle règle de choix (« *extradimensional shift* »). Cependant, contrairement aux patients ayant des lésions frontales, ces déficits n'apparaissaient que dans la condition où il fallait appliquer un

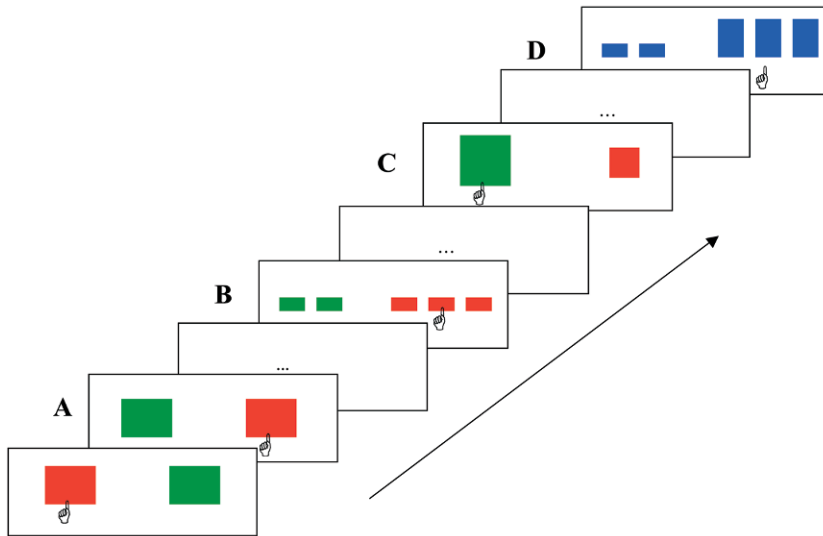


FIG 3.8. — Épreuve de flexibilité cognitive (Owen et coll. [43]).
A. Choix selon une dimension. **B.** « Intradimensional shift ».
C. et D. « Extradimensional shift ».

critère jusque-là non pertinent, alors qu'ils n'avaient pas de déficit quand le changement de règle nécessitait d'ignorer un critère auparavant pertinent.

D'autres travaux confirment cette difficulté d'acquisition de nouvelles règles. Par exemple, Joosten et coll. [44] ont montré que les patients parkinsoniens sont capables d'abandonner une règle précédemment apprise et d'en sélectionner une nouvelle. Cependant, ils ont besoin de beaucoup plus d'essais que les sujets contrôles pour stabiliser l'utilisation d'une nouvelle règle. Selon ces auteurs, ce déficit du maintien d'un nouveau plan d'action serait lié au fait que le degré d'activation des hypothèses de travail n'est pas aussi fortement augmenté par un *feedback* positif que chez les sujets contrôles. D'autres considèrent cependant que ces difficultés reflètent plutôt une incapacité de générer sans aide externe des stratégies de résolution de problème.

Ces travaux confortent l'hypothèse selon laquelle les noyaux gris centraux interviendraient dans la stabilisation et le maintien de schémas cognitifs ou moteurs.

Maladie de Parkinson et coordination de l'action

La baisse des ressources de traitement du système de supervision attentionnelle a souvent été évoquée comme source des difficultés cognitives associées à la maladie de Parkinson. Une méthode classique pour vérifier cette hypothèse est de mettre les sujets dans une situation de double tâche qui va leur demander de contrôler et manipuler simultanément des informations de sources diverses. En effet, le concept d'un processeur central à capacité limitée, tel que le système de supervision attentionnelle, implique que, si les demandes en ressources de traitement de deux tâches combinées excèdent les ressources disponibles, la performance à l'une des deux tâches se dégradera.

Brown et Marsden [45] ont ainsi utilisé leur version adaptée du paradigme de Stroop, que nous avons décrite précédemment, en situation de double tâche. Concomitamment à la réalisation de la tâche de type Stroop, les sujets devaient générer des nombres de façon aléatoire. Dans ce cas, même les sujets contrôles avaient une baisse de leur performance sous forme d'une augmentation des temps de réponse lorsque l'indice était implicite.

Cette augmentation des temps de réponse était significativement plus élevée chez les patients parkinsoniens. Selon Brown et Marsden [45], le fait que les temps de réponse des patients parkinsoniens soient fortement allongés, lorsque l'indice est implicite sans augmentation significative du nombre d'erreurs, n'est pas en faveur d'une baisse générale des ressources de traitement du système de supervision attentionnelle mais suggère plutôt l'existence chez eux de difficultés à répartir ces ressources entre les différentes tâches.

C'est ce que confirment les résultats de Dalrymple-Alford et coll. [46], qui ont utilisé un paradigme de double tâche où le sujet doit rappeler dans l'ordre des séries de chiffres tout en effectuant une tâche de poursuite de cible. Alors qu'en tâche simple, les deux groupes avaient des performances comparables, en situation de double tâche, les patients parkinsoniens avaient des performances significativement inférieures à celles des sujets contrôles, témoignant d'une difficulté chez eux à coordonner les deux tâches et à développer des stratégies efficaces de partage des ressources de traitement.

Cette incapacité de traiter simultanément plusieurs informations se retrouve même lorsque les tâches sont peu complexes, comme dans l'étude de Malapani et coll. [19], où les patients effectuaient normalement des épreuves de temps de réaction simples visuels ou auditifs, mais étaient incapables d'effectuer les deux simultanément.

La maladie de Parkinson n'entraînerait donc pas une baisse globale non spécifique des ressources du système de supervision attentionnelle, mais des difficultés à allouer de façon stratégique ces ressources de traitement. Les informations ne seraient pas traitées en parallèle mais séquentiellement.

3

CONCLUSIONS

Des troubles cognitifs accompagnent fréquemment la maladie de Parkinson. En dehors de la démence, leur prévalence est relativement méconnue : elle est estimée entre 24 % et 36 % chez les patients *de novo* et toucherait jusqu'à 50 % des patients dans les cinq premières années d'évolution. En général, le patient exprime une impression de moindre performance dans l'accomplissement des tâches quotidiennes ou le sentiment d'être débordé par des situations qui auparavant ne comportaient pas de difficulté particulière. Le retentissement de ces troubles est variable selon le niveau d'activité du patient : s'ils ne mettent généralement pas un frein à la vie sociale d'un retraité, ils peuvent néanmoins interférer avec une activité professionnelle exigeante. Ils augmentent le risque d'erreurs lors de la conduite automobile et peuvent accroître les troubles de la marche.

Il s'agit essentiellement de troubles du contrôle cognitif liés à une baisse générale des ressources attentionnelles venant réduire les capacités d'intégration des informations visuo-spatiales, d'organisation spontanée du contenu de la mémoire, de mise en place de stratégies, de résistance à l'interférence, ainsi que de planification et de coordination de l'action. Ces difficultés résultent du dysfonctionnement du cortex préfrontal dorsolatéral entraîné par la déplétion dopaminergique des voies nigro-striées et méso-cortico-limbique. Il est probable que l'atteinte d'autres systèmes ascendants de neurotransmission, notamment le système cholinergique, soit aussi impliquée. Des études volumétriques (*voxel based morphometry*, VBM) à partir d'IRM-3D à haute résolution ont également montré que, chez les patients non déments, la maladie de Parkinson entraîne une atrophie des régions limbiques/paralimbiques et du cortex préfrontal. Cette atrophie ne s'observe néanmoins que chez les patients dont la maladie est évoluée alors qu'en cas de troubles modérés, aucune différence n'était retrouvée comparativement aux témoins, suggérant que l'apparition d'une telle atrophie pourrait constituer un facteur de risque d'évolution vers une démence.

La sévérité de ces troubles cognitifs dépend d'un certain nombre de facteurs comme l'âge, la durée d'évolution de la maladie ou la forme clinique. Comme nous le verrons,

elle pourra être amplifiée par l'apparition de signes dépressifs ou sous l'effet toxique de certains traitements antiparkinsoniens.

Ces troubles sont spécifiques et ne peuvent être évalués au cours d'un simple examen clinique. Ils nécessitent l'utilisation d'instruments adaptés et donc l'intervention de praticiens formés à la neuropsychologie et habitués à l'utilisation et l'interprétation de ces tests.

Donc, d'un point de vue pratique, face à un patient ayant une maladie de Parkinson, l'examen neuropsychologique devra évaluer :

– l'efficacité cognitive globale : classiquement, on utilise l'échelle de démence de Mattis [47] (tableau 3.3), sensible à la dégradation cognitive associée aux syndromes parkinsoniens et qui présente l'avantage de comporter des items spécifiquement dédiés à l'évaluation des fonctions exécutives. En règle générale et malgré une préservation du statut cognitif, le score des patients parkinsoniens est légèrement inférieur à celui des témoins sains en raison de difficultés à certains items, notamment ceux de l'échelle d'initiation ;

– le ralentissement psychomoteur à partir d'épreuves de temps de réaction simples, du temps mis pour réaliser la partie A du *Trail Making Test* ou la première phase du test de Stroop ;

– le traitement des informations visuospatiales au moyen d'épreuves telles que le test des quinze objets de Pillon [48] ou de batteries plus complètes telles que la batterie de perception visuospatiale des objets de Warrington et James [49] ;

– les capacités attentionnelles. Quand l'état moteur le permet, on privilégiera l'utilisation d'épreuves de temps de réaction telles que celles que l'on trouve dans la batterie d'évaluation de l'attention de Zimmerman et Fimm [18] permettant de cibler différentes sous-composantes attentionnelles ;

– la mémoire, notamment la mémoire de travail. L'utilisation du paradigme de Brown-Peterson par exemple permet de mettre en évidence un affaiblissement des capacités de l'administrateur central sans perturbation de la boucle phonologique. En mémoire épisodique, on privilégie des épreuves telles que le test de rappel libre/rappel indicé à 16 items selon la procédure de Gröber et Buschke, permettant la mise en évidence de troubles de la récupération spontanée des souvenirs sans perturbation des opérations d'encodage, de consolidation et de stockage en mémoire à long terme ;

– les fonctions exécutives dont l'examen doit être approfondi, puisqu'elles peuvent être touchées précocement et que le syndrome dysexécutif est au cœur des troubles cognitifs associés à la maladie de Parkinson. Tous les aspects doivent être évalués : la planification de l'action, en administrant, par exemple, le test de la Tour de Londres ; la résistance à l'interférence, avec des épreuves telles que le test de Stroop, le *Go-no go* ; la flexibilité cognitive avec, par exemple, le WCST, le *Trail Making Test*, les fluences verbales alternées, les séquences graphiques ou motrices ; enfin, les capacités de coordination de l'action avec, par exemple, le paradigme de Brown-Peterson, le test des additions en série (*Paced Auditory Serial Addition Test*) ou d'autres situations de doubles tâches disponibles dans les batteries informatisées ;

– les troubles thymiques et anxieux sont recherchés lors de l'anamnèse. Leur sévérité peut être estimée par des échelles classiquement destinées à cet effet (échelle de dépression de Beck [BDI] ou de Montgomery et Asberg [MADRS]). On doit retenir cependant qu'en raison d'un certain recouvrement des symptômes, les signes dépressifs ont tendance à être surestimés par ces questionnaires.

TABLEAU 3.3. — Échelle de démence de Mattis.

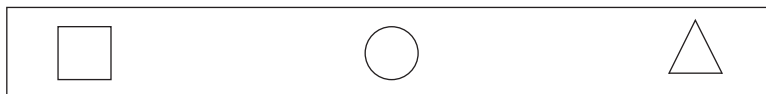
Cette épreuve évaluant l'efficacité cognitive globale se compose de 37 items répartis en 5 sous-échelles : attention, initiation, construction, formation de concepts et mémoire.

Les items regroupés sous la rubrique « *attention* » évaluent le rappel de séries de chiffres en ordre direct et inverse, la réalisation d'ordres contraires, la détection d'un item cible parmi des distracteurs, la lecture d'une série de mots et l'appariement de stimuli visuospatiaux.

Dans la rubrique « *initiation* », on retrouve une épreuve de fluence verbale sémantique où le sujet est invité à nommer le plus possible de choses que l'on peut acheter dans un supermarché et la réalisation de séquences gestuelles et graphiques.

Quelques items consistant à reproduire des dessins simples sont repris dans la rubrique « *construction* ».

La rubrique « *formation de concepts* » réunit deux épreuves de catégorisation, l'une avec des items verbaux (p. ex. « Quel est le point commun entre une pomme et une banane ? »), l'autre avec des items visuospatiaux (p. ex. « Parmi ces trois dessins quels sont ceux qui se ressemblent le plus ? »).



La réponse attendue est le carré et le triangle parce qu'ils ont des angles.

Les items de la rubrique « *mémoire* » évaluent l'orientation dans le temps et l'espace et différents aspects du fonctionnement mnésique : rappel différé d'une phrase lue et d'une phrase autoproduite, reconnaissance de 5 mots parmi des distracteurs, reconnaissance de 4 stimuli visuospatiaux parmi des distracteurs.

Le score maximum est de 144. Il existe une baisse d'efficacité cognitive globale quand la performance du sujet se situe à plus de deux écart-types en dessous du score moyen d'une population de référence. Schmidt *et al.* (1994) ont publié des données normatives recueillies auprès de 1001 individus répartis selon leur âge et leur niveau d'éducation.

L'utilisation de ses données normatives évite de recourir à une note charnière qui réduit énormément la sensibilité d'un test.

Par exemple, pour un individu de 65 ans, scolarisé pendant 8 ans, on considère qu'il existe une dégradation du statut cognitif si son score à l'échelle de Mattis est inférieur à 132 alors que pour un individu du même âge, scolarisé pendant plus de 13 ans, on tire la même conclusion pour un score inférieur à 139.

Dans la pratique, beaucoup considèrent qu'un score inférieur à 130 reflète une dégradation du statut cognitif. Le pouvoir discriminant de ce score charnière reste néanmoins sujet à discussion puisque d'autres valeurs semblent offrir un meilleur compromis entre sensibilité et spécificité.

MALADIE DE PARKINSON ET DÉMENCE

Après plusieurs années d'évolution, l'état cognitif du patient parkinsonien peut progressivement s'aggraver et conduire à une démence répondant aux critères du DSM-IV. L'examen neuro-cognitif révèle alors une majoration du ralentissement cognitif et une aggravation notable du syndrome dysexécutif ainsi que des troubles attentionnels et

mnésiques. Par contre, l'orientation dans le temps et l'espace reste relativement préservée de même que les fonctions instrumentales. Cette aggravation de l'état cognitif s'accompagne d'une altération de l'autonomie cognitive et comportementale dans les activités de la vie quotidienne.

La démence associée à la maladie de Parkinson (ou démence parkinsonienne) était autrefois reprise sous le terme de démence sous-corticale. Ce concept avait été introduit en 1974 par Albert et coll. [50] pour désigner les perturbations cognitives rencontrées dans certaines affections dégénératives du système nerveux central touchant des structures sous-corticales, essentiellement les ganglions de la base. En plus de la référence à une localisation bien précise des lésions cérébrales, ce concept visait aussi à désigner un tableau clinique assez spécifique et différent de celui rencontré dans les démences corticales comme la démence de type Alzheimer.

Selon Albert et coll. [50], les démences sous-corticales se caractérisent au plan cognitif et psychique par :

- un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information ;
- des troubles de l'évocation mnésique sous forme de déficits marqués aux épreuves où la recherche des informations en mémoire doit être auto-initiée, comme dans les épreuves de rappel libre, alors que la performance est normale quand cette recherche peut se baser sur des indices présents au moment de l'apprentissage, comme dans les épreuves de rappel indicé ou de reconnaissance ;
- des difficultés à manipuler des informations abstraites entraînant des déficits dans les situations de résolution de problèmes et de mise en place de stratégies ;
- des modifications du caractère et de la personnalité marquées par l'apparition d'une apathie et de signes dépressifs.

À côté de cela, ils notent que :

- l'efficacité cognitive générale est relativement préservée ;
- les patients ne présentent pas de désorientation dans le temps et l'espace ;
- il n'y a pas de trouble des fonctions instrumentales.

Ce concept a été et est encore largement controversé. En effet, la description clinique de la démence sous-corticale ne fait pas état des symptômes cardinaux d'une authentique démence, notamment la perte d'autonomie. Par ailleurs, d'un point de vue neuroanatomique, il n'existe pas de stricte dichotomie des lésions entre démences sous-corticales et corticales.

Actuellement, on utilise volontiers le concept de « syndrome sous-cortico-frontal » pour désigner les affections entraînant ce type de troubles, sachant que, pour une partie des patients qui en souffrent, ce syndrome pourra s'accompagner d'une démence.

Une revue systématique des études de prévalence de la démence associée à la maladie de Parkinson (36 études regroupant 1 767 patients) a permis d'établir que 25 à 30 % des patients parkinsoniens étaient déments, 3 à 4 % de l'ensemble des démences étant associé à la maladie de Parkinson. À l'échelle de la population générale, la prévalence de la démence parkinsonienne est de 30 pour 100 000 habitants et de 150 à 500 pour 100 000 individus chez les plus de 65 ans [51]. Par ailleurs, le suivi longitudinal d'une cohorte de 238 patients parkinsoniens pendant 8 ans révèle que 78 % d'entre eux développent une démence au cours de l'évolution de leur maladie [52]. Une fois la démence installée, le déclin cognitif semble aussi rapide que dans la maladie d'Alzheimer. L'étude des facteurs de risque montre que l'âge avancé, la survenue précoce d'hallucinations, la sévérité des troubles moteurs, notamment des troubles peu sensibles à la levodopa (marche, posture, parole) sont associés à un risque accru de déclin cognitif rapide. Une autre étude prospective a examiné à intervalles réguliers pendant 10 ans une cohorte de 83 patients parkinsoniens et de 50 témoins sains et a montré que l'incidence de la démence était beaucoup plus élevée chez les parkinson-

niens que dans la population générale (46,9 cas pour 1 000 individus par an dans le groupe de parkinsoniens, soit le double de la population générale) [53].

L'entrée dans la démence du parkinsonien est classiquement marquée par une aggravation du syndrome dysexécutif, des troubles visuo-perceptifs et des troubles de la mémoire. Cependant, la formation et la consolidation des souvenirs sont relativement préservées. Aux épreuves de rappel libre, la performance est aussi faible que celle des patients ayant une démence de type Alzheimer de sévérité comparable ; cependant, les procédures d'aide à la récupération du contenu de la mémoire épisodique (rappel indicé et reconnaissance) restent efficaces, ce qui n'est pas le cas dans la maladie d'Alzheimer, comme l'illustrent les résultats de Pillon et coll. [54] reproduits dans la figure 3.9. Les opérations d'encodage et de consolidation de la trace mnésique qui

3

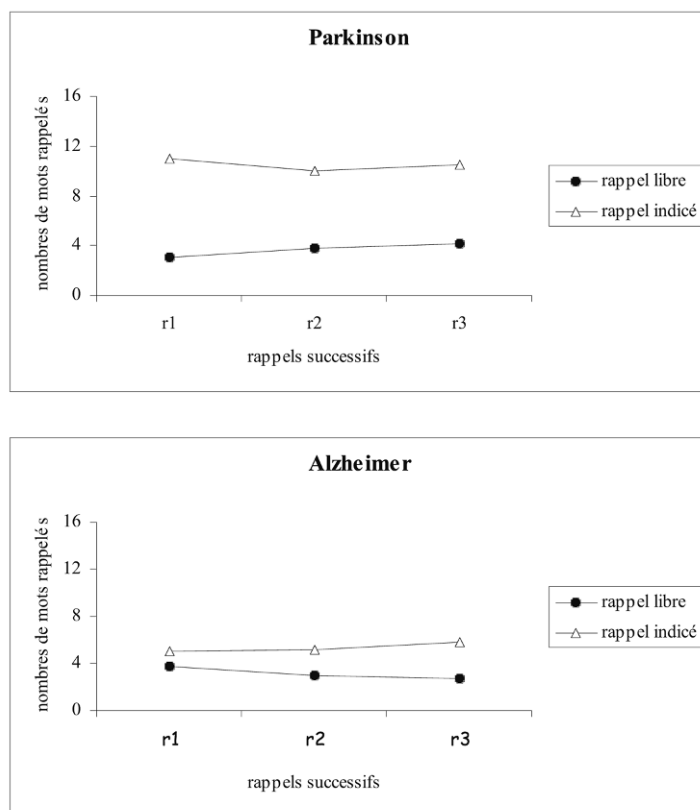


FIG. 3.9. — Performances en rappel d'une liste de mots selon la procédure de Gröber et Buschke dans la démence de la maladie de Parkinson et la démence de type Alzheimer (d'après Pillon et coll. [54]).

dépendent des régions hippocampiques restent donc possibles dans la démence parkinsonienne, mais les processus stratégiques d'élaboration de cette trace sous contrôle des lobes frontaux sont fortement perturbés.

Le syndrome dysexécutif est généralement sévère et l'aggravation des troubles des fonctions exécutives chez le patient non dément est souvent considérée comme un facteur de risque d'évolution vers une démence, de même que la mise en évidence précoce d'un syndrome dysexécutif sévère.

Les fonctions instrumentales sont généralement préservées. Des difficultés linguistiques et gestuelles sont parfois observées, mais elles seraient en rapport avec les troubles des fonctions exécutives.

Au total, dans la démence parkinsonnienne, les troubles cognitifs sont donc plus sévères et plus étendus que chez les patients non déments, mais leur nature reste identique et distincte des troubles observés dans la maladie d'Alzheimer. Cette aggravation de l'état cognitif s'accompagne le plus souvent de l'apparition ou de l'aggravation de troubles du comportement, avec notamment des hallucinations, des idées délirantes, des troubles du sommeil (agitation nocturne, cauchemars, etc.). L'apathie particulièrement invalidante et mal tolérée par l'entourage est fréquente et majeure des conséquences du déclin cognitif. Le patient garde assez longtemps un regard critique sur son état, l'anosognosie étant relativement tardive.

Ce tableau démentiel survient généralement plusieurs années après l'apparition des troubles moteurs. Ce délai de plusieurs années entre l'apparition des signes parkinsonniens et de la détérioration intellectuelle reste un élément majeur du diagnostic différentiel entre démence parkinsonnienne et démence à corps de Lewy. Cependant, les deux entités ne sont pas complètement superposables. Si la sémiologie de certaines formes de démence parkinsonnienne s'apparente fortement à la démence à corps de Lewy, d'autres au contraire se caractérisent par une réduction significative des centres d'intérêts et une aggravation importante des troubles cognitifs classiquement associés à la maladie de Parkinson, les manifestations comportementales restant relativement discrètes. La question du diagnostic différentiel entre ces entités sera traitée plus longuement dans le chapitre consacré à la démence à corps de Lewy.

D'un point de vue neuropathologique, les principales lésions associées à la démence de la maladie de Parkinson sont des corps et prolongements de Lewy dans le néocortex et les régions limbiques. Braak et coll. [55] ont montré qu'en cours d'évolution de la maladie, ces lésions s'étendent progressivement des régions sous-corticales où elles apparaissent dès les stades pré-cliniques de la maladie vers le néocortex. C'est l'atteinte du néocortex, aux stades 5 et 6 de Braak, qui serait responsable de l'apparition d'une démence. Des analyses morphométriques de l'IRM encéphalique (*voxel-based morphometry*, VBM) ont mis en évidence une baisse progressive du volume de la substance grise au cours de la maladie de Parkinson, affectant les régions limbiques, paralimbiques et les régions néocorticales associatives. Chez les déments, cette réduction de volume est majorée au niveau du néocortex. L'imagerie isotopique (tomographie d'émission de positons) a permis de montrer que la démence parkinsonnienne s'accompagne d'un hypométabolisme dopaminergique au niveau des régions striatales, comparable à celui observé chez les patients non déments, et d'un hypométabolisme cholinergique au niveau des cortex frontaux, temporaux et pariétaux, significativement plus étendu et supérieur à celui observé chez les patients non déments. Il semble donc que la déplétion cholinergique corticale consécutive à la disparition des neurones du noyau basal de Meynert contribue fortement au déclin cognitif associé à la maladie de Parkinson.

Souffrir d'une maladie de Parkinson augmente donc considérablement le risque de développer une démence. Ceci implique une vigilance toute particulière, principalement en cas de maladie de Parkinson à début tardif ou lorsque la symptomatologie motrice est dominée par les troubles de la marche et l'instabilité posturale. Par ailleurs, certains signes de la maladie de Parkinson peuvent entraîner une sous-estimation des troubles cognitifs : l'hypomimie peut cacher un véritable déclin intellectuel, le ralentissement moteur peut être associé à un véritable ralentissement intellectuel, la réduction des activités quotidiennes peut être attribuée à tort à la tristesse apparente. Une évaluation régulière de l'état cognitif et psycho-comportemental permet en général de clarifier la situation. L'enjeu est d'autant plus important qu'il est aujourd'hui possible de proposer des traitements capables de limiter les conséquences de la démence parkinsonnienne.

TROUBLES PSYCHO-COMPORTEMENTAUX

Les troubles psychiques présentés par les patients parkinsoniens, notamment les perturbations affectives, ont longtemps été considérés comme une réaction psychologique au handicap causé par la maladie. Cependant, la persistance de ces troubles en dépit de l'amélioration motrice obtenue par les traitements dopaminergiques, de même que la mise en évidence de nombreuses liaisons anatomiques et fonctionnelles entre les ganglions de la base, les lobes frontaux et le système limbique, ont conduit à considérer le dysfonctionnement des circuits baso-thalamo-corticaux comme étant en cause dans ces manifestations psychiques rencontrées chez un grand nombre de patients.

Bien que la majorité des travaux se soit intéressée aux troubles thymiques, ces derniers ne constituent pourtant pas l'unique complication psychiatrique associée à la maladie de Parkinson : syndromes anxieux, troubles du contrôle des émotions, apathie, conduites addictives et manifestations psychotiques peuvent aussi l'accompagner.

3

TROUBLES DE L'HUMEUR

La maladie de Parkinson s'accompagne fréquemment de troubles de l'humeur, se manifestant principalement sur un versant dépressif. La prévalence exacte de la dépression reste difficile à déterminer. Elle varie de 7 à 70 %, selon les études [56]. Elle est généralement plus élevée lorsque le recrutement s'est fait dans des centres spécialisés plutôt que dans la population générale. La plupart des travaux concluent à une prévalence moyenne de 40 %, 25 % des patients environ répondant aux critères de syndrome dépressif majeur selon le DSM-IV. Le diagnostic d'une dépression chez un patient parkinsonien est généralement compliqué en raison du recouvrement qui existe entre certains symptômes moteurs (entre autres, le ralentissement moteur, l'amimie, l'hypophonie, la posture en flexion) et non moteurs (entre autres, les troubles du sommeil, la perte de poids, la perte d'énergie, l'apathie) de la maladie de Parkinson et de la dépression. Par conséquent, il doit s'appuyer sur d'autres symptômes traditionnels de la dépression : la dévalorisation, l'humeur triste, le pessimisme, la perte d'espoir ou encore le sentiment de culpabilité. Certains patients parkinsoniens dépressifs présentent aussi des idées suicidaires mais la fréquence du suicide chez les patients parkinsoniens n'est pas supérieure à celle de la population générale. Ces symptômes dépressifs s'accompagnent très souvent de troubles anxieux (tension intérieure, préoccupations entraînant des difficultés de concentration, irritabilité, fatigabilité). Compte tenu de ces difficultés, le diagnostic de dépression chez un patient parkinsonien doit donc se baser sur des critères de diagnostic appropriés et la sévérité des symptômes ou la réponse au traitement doivent s'évaluer au moyen d'échelles faiblement pondérées par des symptômes communs aux deux affections. L'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS) répond particulièrement bien à ces critères. Bien qu'elles accordent plus de poids aux symptômes somatiques, l'échelle de Hamilton (HAM-D) et l'inventaire de dépression de Beck (BDI) sont fréquemment utilisées et leur sensibilité à la dépression du patient parkinsonien a été démontrée.

La majorité des patients parkinsoniens qui présentent un trouble dépressif ont développé le premier épisode après l'installation de la maladie de Parkinson. Cependant, la dépression précède l'installation de la maladie de Parkinson dans 10 % des cas environ. Ceci renforce l'idée que le handicap fonctionnel entraîné par la maladie de Parkinson n'est pas un déterminant majeur de la dépression puisque la prévalence des troubles dépressifs est identique aux stades précoces – lorsque les signes moteurs sont modérés – et aux stades tardifs – où ils sont sévères. Les facteurs de risque d'une dépression sont les mêmes chez les patients parkinsoniens que dans la population géné-

rale [57] : âge, sexe, d'histoire familiale ou personnelle de dépression, co-morbidité somatique. L'influence de facteurs spécifiques à la maladie de Parkinson tels que l'âge de début, la durée d'évolution, la forme clinique ou la sévérité des troubles moteurs reste débattue. Les patients dont la maladie de Parkinson s'accompagne d'une dépression majeure présentent en général un déclin plus rapide que les patients sans dépression aux échelles d'activité de la vie quotidienne et au *Mini Mental State*. Globalement, leurs performances cognitives sont inférieures à celles des patients non dépressifs [58]. Ce déficit est particulièrement marqué aux épreuves évaluant les fonctions exécutives, ce qui suggère un dysfonctionnement plus important du cortex préfrontal chez les patients parkinsoniens dépressifs que non dépressifs.

La physiopathologie des troubles de l'humeur associés à la maladie de Parkinson reste en partie méconnue. Le rôle joué par la déplétion dopaminergique, prépondérante dans la maladie de Parkinson, est souvent évoqué mais d'autres systèmes de neurotransmission, notamment noradrénergique et sérotoninergique, également touchés par le phénomène neuro-dégénératif pourraient aussi intervenir. À l'autopsie, la déplétion dopaminergique au niveau du tegmentum ventral et de la substance noire est plus marquée chez les patients parkinsoniens dépressifs que non dépressifs. C'est également le cas de la déplétion noradrénergique au niveau du locus coeruleus. En étudiant la fixation de L-dopa marquée au fluor radioactif en tomographie par émission de positons, Mayberg et coll. [59] ont observé un hypométabolisme plus important des régions corticales préfrontales et orbito-frontales (cibles des projections du tegmentum ventral) chez les patients parkinsoniens dépressifs que non dépressifs. Une autre étude en tomographie par émission de positons suggère que la baisse de l'innervation dopaminergique mais aussi noradrénergique au niveau du striatum ventral jouerait un rôle important dans la dépression associée à la maladie de Parkinson [60]. L'implication de la sérotonine dans la pathogenèse de la dépression associée à la maladie de Parkinson est aussi très probable puisqu'il existe une réduction plus importante des métabolites de la sérotonine dans le liquide céphalorachidien des patients parkinsoniens dépressifs que non dépressifs et l'autopsie révèle que la disparition des neurones sérotoninergiques du noyau dorsal du raphé est plus sévère chez les patients dépressifs.

Par manque de preuves de l'efficacité des différents traitements anti-dépresseurs, il est actuellement difficile de définir une conduite à tenir pour le traitement des troubles dépressifs dans la maladie de Parkinson. Concrètement, on évite aujourd'hui les anti-dépresseurs tricycliques en raison du risque élevé d'effets indésirables (dysautonomie, sédation) et de leur action anti-cholinergique susceptible de provoquer ou de majorer les manifestations psychiques (confusion, hallucinations) et cognitives. Même si leur efficacité n'a pas été prouvée lors d'essais en double aveugle contre placebo, les inhibiteurs de recapture de la sérotonine ou les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline semblent améliorer l'état anxio-dépressif des patients, sans aggravation du syndrome parkinsonien. On évitera néanmoins leur prescription chez le patient sous sélégiline en raison du risque de syndrome sérotoninergique. Enfin, même s'il manque là aussi de preuves, il ne faut pas négliger l'effet antidépresseur de la levodopa et de certains agonistes dopaminergiques, notamment les agonistes de seconde génération, non dérivés de l'ergot de seigle, ayant une affinité pour les récepteurs D3 largement exprimés au niveau de la voie méso-limbique (ropinirole et pramipexole). Chez le patient de plus de 70 ans, ces derniers seront prescrits avec prudence en raison du risque d'induire des hallucinations. Certaines formes sévères ont été améliorées par la sismothérapie. Des cas d'amélioration par stimulation magnétique transcrânienne répétitive sont également rapportés. L'efficacité potentielle des thérapies cognitives reste largement méconnue.

Des épisodes maniaques ou hypomaniaques ont été décrits. Ils surviennent le plus souvent dans un contexte de syndrome de dysrégulation dopaminergique (voir ci-dessous).

Chez les patients fluctuants, il n'est pas rare que les fluctuations motrices s'accompagnent de fluctuations de l'humeur, une humeur exaltée et une hyperactivité étant associées aux phases « on » alors que les phases « off » se caractérisent par une humeur triste et un profond découragement.

TROUBLES ANXIEUX

La prévalence des troubles anxieux serait de l'ordre de 40 % dans la maladie de Parkinson alors qu'elle varie entre 5 et 15 % dans la population générale.

Les patients décrivent des sentiments excessifs ou inappropriés d'appréhension, de nervosité, d'agitation ou de tension qui persistent ou sont récurrents. Cette anxiété s'accompagne de perturbations du système nerveux végétatif sous forme d'une hypervigilance, de troubles du sommeil, de pertes d'énergie et de troubles de la concentration. Ces troubles anxieux peuvent survenir de façon isolée, précéder ou accompagner un syndrome dépressif, mais peuvent persister malgré le traitement des troubles dépressifs.

Trois types de syndromes anxieux s'associent fréquemment à la maladie de Parkinson.

Le trouble panique

Cet état anxieux se traduit par l'occurrence de périodes de crainte et de malaise intense s'accompagnant de manifestations végétatives diverses (tachycardie, vertiges, dyspnées, nausées, bouffées de chaleur, etc.), d'une impression de mort imminente ou de la peur de perdre le contrôle de soi. S'y associent la crainte persistante que surviennent d'autres attaques de paniques ou des préoccupations à propos des conséquences possibles de ces troubles. Elles entraînent généralement une aggravation des symptômes moteurs. Elles peuvent perdurer ou se répéter au gré des fluctuations motrices, contrairement aux attaques de panique classiques qui cèdent plus rapidement.

On connaît peu les mécanismes de ces troubles dans la maladie de Parkinson.

Le syndrome d'anxiété généralisée

Il se manifeste par une anxiété et des inquiétudes excessives s'accompagnant d'une hypervigilance, d'une augmentation de la tension musculaire, d'une baisse de concentration, d'une irritabilité et de troubles du sommeil. Douze pour cent des parkinsoniens en souffriraient [61].

Les phobies

Il s'agit de peurs irraisonnées et excessives qui entraînent un évitement de l'objet ou de la situation qui les déclenchent.

Dans la maladie de Parkinson, on observe essentiellement des phobies situationnelles. L'agoraphobie, se manifestant, par exemple, par une peur excessive de la foule au supermarché ou de se retrouver dans une file d'attente, est assez fréquente et conduit rapidement à un évitement de ces situations. Les phobies sociales ne sont pas rares, notamment chez les patients dysarthriques et dyskinétiques. Enfin, il n'est pas exclu que certains troubles de la marche traduisent une phobie de la chute, en cas de troubles posturaux. On ignore la prévalence de ce type de troubles anxieux qui restent souvent méconnus.

La mise en évidence de troubles anxieux en début de maladie, voire pendant une période prodromale avant l'apparition des troubles moteurs, suggère que les troubles anxieux des parkinsoniens sont en relation avec les processus dégénératifs responsables

de la maladie. Des mécanismes noradrénergiques centraux ont été impliqués dans la physiopathologie des troubles anxieux du parkinsonien. En effet, la maladie de Parkinson entraîne une perte neuronale, une dépigmentation et des dépôts de corps de Lewy dans le locus coeruleus, ainsi qu'une réduction des récepteurs adrénergiques α_2 dans le cortex cérébral. De plus, la déplétion dopaminergique réduit l'inhibition du locus coeruleus. Il y a donc une réduction des concentrations de dopamine, mais pas de norépinéphrine, et ce déséquilibre dopamine/norépinéphrine pourrait contribuer à l'apparition de troubles anxieux, notamment les attaques de panique.

APATHIE

Cliniquement, l'apathie se caractérise par une perte d'intérêt pour et une moindre participation aux activités habituelles, un manque d'initiative, une tendance à l'abandon prématuré des activités entamées, une indifférence à soi et aux autres ainsi qu'un émoussement affectif [62]. La prévalence de l'apathie dans la maladie de Parkinson est estimée entre 16 et 42 %, variant selon l'instrument utilisé ou la composition de l'échantillon examiné. En utilisant le *Neuropsychiatric Inventory*, basé sur l'interview de l'aidant le plus proche, Aarsland et coll. [63] ont observé que 16,5 % des patients parkinsoniens étaient apathiques. Avec la version de l'échelle de Marin destinée au clinicien, Pluck et Brown [64] obtiennent une proportion de 37,8 %. Dans une étude menée auprès de 159 malades parkinsoniens, Dujardin et coll. [65] ont observé que 32,1 % des patients étaient apathiques, avec une fréquence élevée (56 %) chez les patients déments et plus faible (15 %) en début de maladie lorsque la symptomatologie reste discrète et bien stabilisée par le traitement.

La sévérité de l'apathie n'est généralement pas liée à la sévérité des troubles moteurs. Par contre, elle semble en lien avec l'importance des troubles cognitifs, notamment exécutifs.

Le lien entre apathie et dépression est au centre de nombreux débats, étant donné que la dépression est très fréquente dans la maladie de Parkinson et qu'il existe un certain recouvrement sémiologique entre les deux syndromes (tableau 3.4).

TABLEAU 3.4. — Manifestations cliniques communes et spécifiques à l'apathie et la dépression.

<i>Symptômes propres à l'apathie</i>	<i>Symptômes communs à l'apathie et la dépression</i>	<i>Symptômes propres à la dépression</i>
Absence de motivation	Perte d'intérêt	Tristesse
Manque d'initiative	Ralentissement psychomoteur	Idées suicidaires
Réduction des réponses émotionnelles	Fatigue, perte d'énergie	Dévalorisation
Indifférence	Hypersomnie	Sentiments de culpabilité
Retrait social	Manque de perspicacité	Pessimisme, idées noires
Absence de persévérance		Perte d'espoir
		Perte d'appétit

Cependant, malgré une co-morbidité relativement fréquente, plusieurs études ont mis en évidence une double dissociation, certains patients apathiques n'étant pas déprimés et inversement. La confusion provient souvent du fait que la plupart des échelles de dépression contiennent des items portant sur des symptômes communs aux deux syndromes et considèrent l'apathie comme une simple manifestation de la dépres-

sion. Dans la maladie de Parkinson comme dans d'autres maladies neuro-dégénératives, ce sont les manifestations communes aux deux syndromes qui amènent souvent à porter le diagnostic de dépression alors même que les manifestations dysphoriques (tristesse, sentiment de culpabilité, dévalorisation, perte d'espoir, idées suicidaires) sont absentes, entraînant une surestimation des syndromes dépressifs et une sous-estimation de l'apathie dans ces populations. Il est donc indispensable de disposer d'échelles d'évaluation de l'apathie indépendantes de la dépression et inversement afin d'accroître la précision du diagnostic. La *Lille Apathy Rating Scale* répond à cette exigence [66]. Elle se présente sous forme d'un entretien structuré destiné au patient. Elle comporte 33 items répartis en 9 domaines correspondant aux différentes manifestations cliniques de l'apathie, chacun intervenant avec la même pondération dans le calcul du score total. L'échelle dont les qualités psychométriques sont satisfaisantes, a été validée auprès d'un échantillon de 58 sujets sains et 159 malades parkinsoniens. Les résultats révèlent une structuration de l'échelle en 4 dimensions (curiosité intellectuelle, initiation de l'action, émotion et auto-critique) permettant de définir des profils d'apathie. La *Lille Apathy Rating Scale* est une des rares échelles à avoir bénéficié d'une étude de sensibilité et spécificité, ce qui a permis de définir un « cut-off » pour le diagnostic d'apathie et de proposer des degrés de sévérité.

3

TROUBLES DU CONTRÔLE DES ÉMOTIONS

Environ 40 % des parkinsoniens se déclarent davantage sujets aux crises de larmes qu'avant leur maladie et 11 % souffriraient d'un trouble chronique du contrôle des émotions [67]. Il s'agit le plus souvent d'une hyperémotivité avec une intensification excessive mais involontaire des réactions émotionnelles qui deviennent inappropriées. Cette hyperémotivité est déclenchée par une variété de stimuli à valence positive ou négative tels que des scènes poignantes à la télévision, l'annonce d'un événement désagréable, etc. Pour certains patients, ces réponses émotionnelles incontrôlées constituent une gêne sociale certaine et peuvent conduire à une véritable phobie sociale. Si beaucoup de patients ainsi que leurs proches interprètent cette hyperémotivité comme un signe de dépression, il n'existe en fait pas de relation évidente entre le trouble du contrôle des émotions, les troubles cognitifs et les troubles thymiques dans la maladie de Parkinson.

L'existence d'une dysprosodie émotionnelle, c'est-à-dire l'incapacité ou la difficulté d'exprimer oralement des sentiments et des intentions dans la communication verbale (interrogation, humour, imitation) est aussi un symptôme fréquemment rapporté dans la maladie de Parkinson. Son interprétation reste cependant largement discutée et on ignore actuellement s'il faut la considérer comme un trouble articulaire, exclusivement moteur et/ou un déficit du traitement des stimuli émotionnels.

Ces troubles du contrôle des émotions, de même que la fréquence des troubles anxio-dépressifs ont amené à s'interroger sur l'existence de difficultés à traiter les informations à caractère émotionnel dans la maladie de Parkinson. Benke et coll. [68] se sont intéressés aux capacités de production et de reconnaissance d'une prosodie émotionnelle chez le patient parkinsonien et ont examiné si ces capacités de traitement émotionnel étaient liées à des variables telles que la sévérité de la maladie. Ils ont montré que les patients présentant de légers déficits cognitifs (essentiellement mnésiques) étaient déficients à la fois en reconnaissance et en production d'une prosodie émotionnelle, alors que les patients sans trouble cognitif présentaient des difficultés uniquement en production. Ces déficits n'étaient corrélés à aucune variable clinique (durée de la maladie, traitement ou sévérité des troubles moteurs). Plusieurs études ont utilisé le paradigme classique de reconnaissance des expressions faciales émotion-

nelles. Même si leurs résultats divergent, la plupart s'accordent autour du fait que la maladie de Parkinson entraîne une réduction des capacités de décodage des émotions. Ces troubles sont présents précocement et semblent liés à la sévérité du syndrome dysexécutif [69].

SYNDROME DE DYSRÉGULATION DOPAMINERGIQUE

Certains patients parkinsoniens développent une addiction sévère à la dopamine et réclament des doses de plus en plus importantes de traitement, tout en rapportant une tolérance aux effets bénéfiques de la L-dopa. Ce syndrome de dysrégulation dopaminergique fait partie des effets indésirables sur le comportement du traitement dopaminergique. Il toucherait entre 3,5 et 4 % des patients suivis dans les centres spécialisés. Il s'agit le plus souvent de patients de sexe masculin, chez qui la maladie est apparue précocement. D'autres facteurs de susceptibilité ont été identifiés : un tempérament impulsif dominé par la recherche de la nouveauté, des symptômes dépressifs et une consommation régulière d'alcool.

Ce syndrome pourrait résulter d'une stimulation excessive de la voie dopaminergique méso-cortico-limbique. Cette voie reliant l'aire tegmentale ventrale au striatum ventral est impliquée dans le traitement de la récompense et favorise les apprentissages renforcés positivement. Dans la maladie de Parkinson, elle est relativement épargnée mais les traitements dopaminergiques administrés en vue de compenser la déplétion dopaminergique nigro-striatale pourraient la stimuler anormalement et engendrer des troubles du comportement du même type que ceux associés à l'addiction aux psychostimulants. En comparant, en tomographie par émission de positons, les modifications de la transmission dopaminergique induites par la L-dopa au niveau du striatum ventral chez des patients parkinsoniens avec et sans syndrome de dysrégulation dopaminergique, Evans et al. [70] ont montré que le taux de dopamine était significativement plus élevé dans cette région chez les patients souffrant d'un syndrome de dysrégulation dopaminergique. Ces résultats suggèrent que les neurones de l'aire tegmentale ventrale libérant de la dopamine au niveau du striatum ventral pourraient être sensibilisés à la dopamine exogène chez les patients ayant un syndrome de dysrégulation dopaminergique. Les troubles traduiraient alors un phénomène de sensibilisation comportementale et neurochimique, comparable à celui décrit depuis longtemps dans le domaine de l'addiction aux drogues d'abus. La théorie de la *incentive sensitization* proposée par Robinson et Berridge [71] postule en effet que l'usage répété de substances potentiellement addictives induit des neuroadaptations au niveau du système nerveux central, produisant une sensibilisation (augmentation progressive des réponses) du circuit de la récompense aux effets de ces drogues. Ce processus de sensibilisation de l'activité du système dopaminergique méso-cortico-limbique ne serait qu'un exemple de la dérégulation homéostatique hédonique décrite par Koob et Le Moal [72]. La sensibilisation comportementale traduirait une augmentation de la valeur affective attractive attribuée à une drogue et aux stimuli qui lui sont associés, conduisant à une recherche compulsive de cette drogue (le *wanting*) dissociée du plaisir procuré par celle-ci (le *liking*). Cette conception de l'addiction permettrait d'expliquer l'usage compulsif de dopamine chez les patients parkinsoniens ayant un syndrome de dysrégulation dopaminergique puisqu'il existe chez eux aussi une tolérance aux effets agréables du traitement qu'ils réclament néanmoins de plus en plus.

D'autres manifestations addictives sont aussi fréquemment associées au syndrome de dysrégulation dopaminergique : hypomanie, hypersexualité, jeu pathologique ou encore le *punding*. Il s'agit d'un trouble du comportement caractérisé par une fascination intense avec manipulation répétitive, examen, collection et rangement interminable

d'objets communs. Sa présence et sa sévérité sont fortement liées à l'usage compulsif de L-dopa. En effet, parmi 123 patients parkinsoniens dont 50 recevaient de fortes doses de traitement dopaminergique (plus de 800 mg/j en équivalent dopa), Evans et al. [73] ont identifié 14 % de patients souffrant de *punding*, faisant tous partie des patients recevant de fortes doses de traitement dopaminergique. Ce trouble est souvent associé à syndrome de dysrégulation dopaminergique et sa sévérité est corrélée positivement à l'augmentation du taux de dopamine induite par la L-dopa au niveau du striatum ventral [70].

On ignore actuellement pourquoi le syndrome de dysrégulation dopaminergique ne touche qu'une faible proportion de patients. Certains d'entre eux ayant des antécédents d'abus de drogues, il n'est pas exclu qu'une pré-exposition des voies méso-cortico-limbiques à d'autres drogues ou une prédisposition génétique à l'abus de drogue puisse en faciliter l'expression mais ces hypothèses demandent à être validées.

Compte tenu des conséquences dramatiques à la fois cliniques et socio-économiques du syndrome de dysrégulation dopaminergique, l'identification des patients à risque constitue un véritable challenge, tout comme la mise en place de mesure d'accompagnement de ces patients et de leurs proches. Quelques cas ont tiré bénéfice d'un traitement par stimulation chronique des noyaux subthalamiques [74].

3

TROUBLES PSYCHOTIQUES

L'apparition de troubles psychotiques va considérablement accroître la morbidité de la maladie de Parkinson. Avec la démence, ils constituent l'un des principaux motifs d'institutionnalisation du patient. Bien que les manifestations psychotiques associées à la maladie de Parkinson soient assez variables (hallucinations, idées délirantes, agitation, états confusionnels), les hallucinations visuelles sont les plus fréquentes. Elles touchent environ un tiers des patients. Leur phénoménologie est assez variable allant de phénomènes hallucinatoires mineurs (sensations de présence ou de passage) à des hallucinations visuelles complexes mettant en scène des personnages, des animaux ou des objets. Elles peuvent ou non s'accompagner de sons qui forment alors le contenu d'hallucinations auditives. Les hallucinations olfactives, gustatives et tactiles sont plus exceptionnelles. Elles surviennent alors que le patient est vigile et peuvent apparaître à tout moment de la journée, même si elles sont favorisées par un environnement sombre. Le patient non dément conserve généralement un jugement critique et les hallucinations sont alors bien supportées. En cas d'affaiblissement cognitif, la perspicacité du jugement est réduite et il n'est pas rare que les hallucinations s'associent à des idées de persécution ou une certaine agitation.

Souvent considérés comme un effet indésirable du traitement dopaminergique, il est aujourd'hui admis que les hallucinations et autres troubles psychotiques ne sont pas une simple conséquence de ces traitements mais ont une origine multi-factorielle. Le déclin cognitif, l'âge, les troubles dépressifs, la durée d'évolution et la sévérité de la maladie sont de fréquents facteurs de risque de même que l'aggravation des troubles posturaux.

La prise en charge dépendra du retentissement de ces manifestations psychotiques et des troubles associés (pour une revue, voir [75]).

En raison des complications entraînées par les médicaments destinés au traitement de ces troubles psychiques de la maladie de Parkinson, les prises en charge non pharmacologiques constituent un enjeu intéressant. L'éducation à la reconnaissance des troubles psychiques, la démonstration de leur relation avec la maladie neurodégénérative sous-jacente et de leur relative contribution à l'aggravation des troubles moteurs et cognitifs peuvent aider les patients et leur famille à mieux aborder ces problèmes. La psychothé-

rapie de soutien, mais également les thérapies cognitivo-comportementales axées sur l'apprentissage de stratégies de réduction de l'anxiété ou sur les modes de *coping*, par exemple, peuvent s'avérer intéressantes, même si à l'heure actuelle, elles sont peu développées en France et s'il n'existe pas d'évaluation formelle de leur efficacité. La relaxation et les groupes de soutien peuvent aussi améliorer le bien-être général du patient. L'objectif de ces prises en charge est de combattre la perte de satisfaction dans les activités de la vie quotidienne et la réduction de l'estime de soi qui accompagnent inévitablement l'apparition et l'évolution d'une maladie neurodégénérative afin d'éviter le repli sur soi et le retrait de la vie sociale rencontrés chez beaucoup de patients.

ASPECTS ÉTIOPATHOGÉNIQUES [76]

LÉSIONS NEURONALES

3

La maladie de Parkinson est parfaitement définie sur le plan anatomique, se traduisant par une dépopulation des neurones pigmentés de la *substantia nigra pars compacta* (figure 3.10) associée à la signature histologique que constitue la présence, dans les neurones survivants, de corps de Lewy.

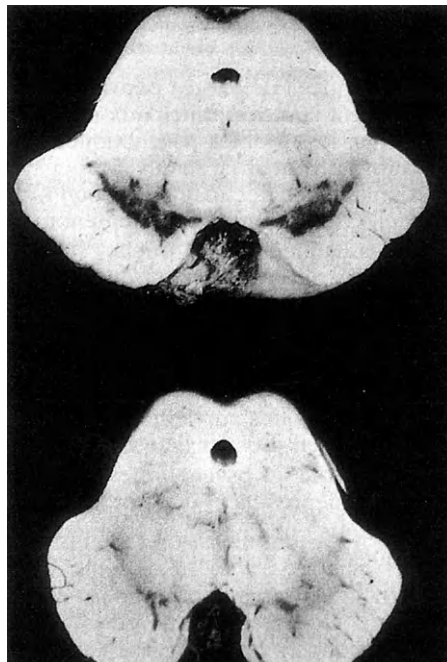


FIG. 3.10. — Coupe axiale passant par le mésencéphale.

En bas, on note la dépigmentation bilatérale de la *substantia nigra* dans un cas de maladie de Parkinson par rapport à un sujet normal en haut.

La perte neuronale touche essentiellement le système dopaminergique, principalement la *pars compacta* de façon hétérogène, touchant plus sévèrement la partie caudale et ventrolatérale. La partie interne de la *substantia nigra* à l'origine du système méso-

cortico-limbique serait intéressée plus tardivement au cours de la maladie et plus souvent en cas de démence associée. D'autres formations pigmentées du tronc cérébral (locus cœruleus, noyau dorsal du vague) ou non pigmentées (noyau basal de Meynert, noyau *raphe dorsalis*) sont le siège de lésions analogues. Des neurones dopaminergiques au niveau de la région fovéale de la rétine (rôle dans la discrimination des contrastes) et dans la paroi du tube digestif peuvent être également détruits.

Les corps de Lewy dont la présence est indispensable au diagnostic neuropathologique de la maladie de Parkinson sont des inclusions neuronales éosinophiles intracytoplasmiques, sphériques, décrites dans les noyaux sous-corticaux touchés par la perte neuronale. Ils ne sont pas spécifiques de la maladie de Parkinson. Ils peuvent s'observer dans 8 à 15 % des cas de cerveaux d'individus normaux de plus de 65 ans mais aussi dans d'autres maladies dégénératives.

Braak et coll. [77] ont démontré que le processus dégénératif débute au sein du noyau dorsal des nerfs vague et glosso-pharygien et du noyau olfactif puis gagne de façon ascendante la partie haute du tronc cérébral et finalement les structures corticales. Ces auteurs ont proposé ainsi 6 stades neuropathologiques.

3

CONSÉQUENCES NEUROCHIMIQUES

La principale anomalie neurochimique de la maladie de Parkinson est la baisse des taux de dopamine au sein du striatum (prédominant dans le putamen). Cette baisse est la conséquence directe de la raréfaction des neurones dopaminergiques nigro-striataux qui normalement libèrent la dopamine dans le striatum. Il faut une chute marquée du taux de dopamine striatale, de plus de 50 %, pour que le syndrome parkinsonien apparaisse. Auparavant, se produisent des phénomènes de compensation avec une hyperactivité des neurones résiduels. L'apparition des premiers signes parkinsoniens est donc précédée d'une période préclinique qui dure probablement plusieurs années et qui peut se traduire par des signes non moteurs tels qu'un déficit de l'odorat ou des troubles du comportement en sommeil paradoxal.

Les systèmes non dopaminergiques sont aussi le siège d'une perte neuronale expliquant la présence de signes résistant au traitement dopaminergique (troubles de l'équilibre ou détérioration cognitive par exemple), en particulier les systèmes noradrénergique issu du locus cœruleus, sérotoninergique issu du raphé, cholinergique issu du noyau basal de Meynert, du noyau pédonculo-pontin et du noyau *subcœruleus*, enfin adrénénergique issu de la *medulla oblongata* (figure 3.11). Ces systèmes projettent de manière diffuse sur diverses structures encéphaliques, corticales et sous-corticales. Des lésions corticales ont pu également être identifiées avec la présence de corps de Lewy.

PRINCIPALES HYPOTHÈSES ÉTIOLOGIQUES

Plusieurs hypothèses sont évoquées pour expliquer la destruction des neurones dopaminergiques dans la maladie de Parkinson.

La maladie pourrait être la conséquence d'un vieillissement accéléré puisque, avec l'âge, un grand nombre de neurones dopaminergiques meurent, entraînant une diminution progressive du taux de dopamine striatale chez la personne âgée. Cependant la topographie de la perte des neurones dopaminergiques au cours du vieillissement normal est différente de celle observée dans la maladie de Parkinson ; de plus la symptomatologie extrapyramidale observée chez les sujets âgés n'est pas améliorée par la L-dopa. Cette affection dégénérative n'est donc pas liée exclusivement à une accélération du vieillissement.

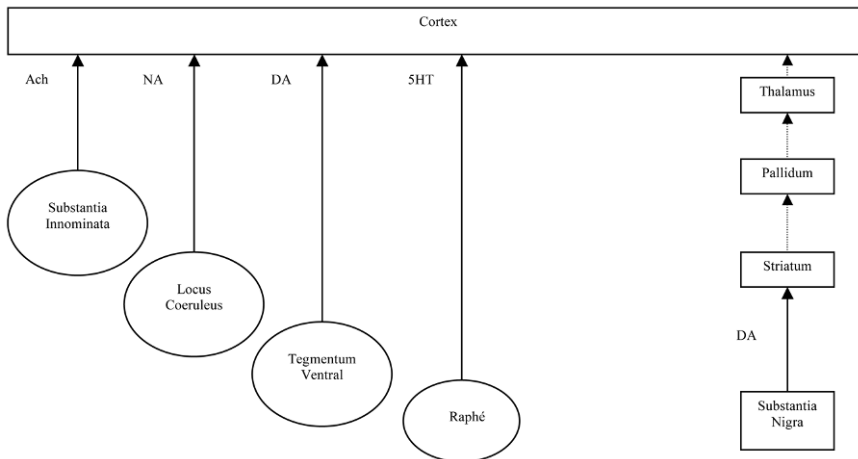


FIG. 3.11. — Systèmes ascendants de neurotransmission touchés par la maladie de Parkinson.

L'hypothèse d'un facteur toxique environnemental a pu être évoquée après l'observation de syndromes extrapyramidaux secondaires à une intoxication par le MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropérydine) chez des toxicomanes. Le tableau clinique et neuropathologique de ces syndromes parkinsoniens est très proche de la maladie de Parkinson et a permis d'obtenir un modèle animal de la maladie. De nombreuses études épidémiologiques ont été menées pour identifier les toxiques potentiellement responsables. Les insecticides (roténone) et les herbicides (paraquat) ont une structure chimique proche de celle du MPTP. Bien que le rôle d'un toxique n'ait pu être prouvé avec certitude, la prévalence de la maladie est plus élevée dans les régions industrialisées (chimie, pesticides) et dans les zones rurales (usage intensif d'insecticides). L'usage d'eau de puits comme boisson pourrait expliquer dans certaines régions une fréquence élevée de maladie de Parkinson à début précoce. Si une origine toxique exogène constitue un facteur causal potentiel, il est probable qu'il existe une susceptibilité individuelle, peut-être d'ordre génétique, à ces toxiques. Une relation inverse entre la consommation de tabac et la survenue d'une maladie de Parkinson semble bien établie ; elle pourrait être liée à un éventuel rôle neuroprotecteur du tabac ou serait le témoin d'une personnalité pré-morbide. La consommation de café semble également associée négativement au risque de maladie de Parkinson.

L'existence d'un facteur génétique est corroborée par le fait que 15 à 20 % des patients rapportent l'atteinte d'un autre membre de la famille (le risque relatif des apparentés au premier degré de patient est trois à quatre fois supérieur à celui des apparentés de témoins). Une forte concordance est observée aussi chez les jumeaux monozygotes. Il existe des formes familiales de transmission autosomique dominante ou autosomique récessive. Plusieurs *loci* liés à des formes monogéniques de maladie de Parkinson ont été identifiés permettant un classement de PARK1 à PARK11. Sept gènes sont clairement associés à la maladie, qui codent respectivement pour l' α -synucléine, une ubiquitine carboxyterminale hydrolase-L1 (UCHL-1), la dardarine, Nurr-1, la parkine, PINK1 et DJ-1, les quatre premières formes se transmettant selon le mode autosomique dominant et les trois dernières selon le mode autosomique récessif. À titre d'exemple, la mutation du gène codant pour la parkine, localisé sur le chromosome 6 (PARK2), est responsable d'un syndrome parkinsonien juvénile très sensible à la L-dopa avec des fluctuations précoces de la symptomatologie, aucun corps de Lewy n'étant identifié sur le plan neuropathologique. La mutation du gène LRRK2 (*leucine rich repeat kinase*)

localisé sur le chromosome 12 (PARK8) et codant pour une protéine, la dardarine, présente un phénotype superposable à celui de la maladie de Parkinson idiopathique avec des résultats neuropathologiques très variables d'un patient à l'autre, même au sein d'une même famille. Dans cette forme, plusieurs mutations faux-sens ont été rapportées dans des familles européennes ou nord-américaines. Une nouvelle mutation (G2019S) est présente dans 2 à 6 % des cas familiaux de forme autosomique dominante et 1 à 2 % des formes sporadiques, elle serait même plus fréquente en Afrique du Nord (près de 39 % des cas).

On retiendra cependant que, dans la majorité des cas, la maladie de Parkinson est sporadique et vraisemblablement d'origine multifactorielle avec l'implication de facteurs génétiques et environnementaux.

MÉCANISMES DE LA MORT NEURONALE

3

Quelle que soit la cause de la maladie de Parkinson, la mort neuronale est consécutive à une production excessive de radicaux libres. Il s'agit d'un véritable « stress oxydatif » dont le caractère primaire ou secondaire n'est pas encore parfaitement établi. Celui-ci résulte à la fois d'un excès de production de radicaux libres – le catabolisme de la dopamine produit de grandes quantités de radicaux libres – et d'un déficit enzymatique ou des systèmes protecteurs permettant physiologiquement de contrôler l'effet délétère de ces radicaux libres. Les lésions dopaminergiques sont hétérogènes au sein du mésencéphale et intéressent préférentiellement les régions où les moyens de défense contre le stress oxydatif sont faibles.

La dégénérescence des neurones dopaminergiques conduit au phénomène d'apoptose (mort cellulaire programmée, la cellule déclenchant différents événements biochimiques conduisant à son autodestruction). Elle serait consécutive à plusieurs facteurs : altération de la chaîne respiratoire mitochondriale, production excessive de radicaux libres, augmentation de la teneur en fer, accumulation anormale de protéines (essentiellement l' α -synucléine), défaut de dégradation de ces protéines par le système ubiquitine-protéasome, activation microgliale produisant des cytokines et des radicaux libres, ces composés étant capables d'activer des voies de signalisation cellulaire intraneuronales pro-apoptotiques.

TRAITEMENTS

THÉRAPEUTIQUES MÉDICAMENTEUSES

Généralités

Le traitement de la maladie de Parkinson reste symptomatique et repose principalement sur l'utilisation de médicaments dopaminergiques, qui n'agissent ni sur la cause, ni sur la progression de la maladie. Les médicaments utilisés ont pour but de restaurer la transmission dopaminergique striatale selon trois modes d'action différents :

- en majorant les taux de dopamine grâce à l'administration de son précurseur la L-dopa, associée à un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique ;
- en stimulant directement les récepteurs dopaminergiques par les agonistes dopaminergiques ;

– en réduisant la dégradation de la dopamine par l'utilisation d'inhibiteurs enzymatiques de la mono-aminoxydase B (IMAOB) ou de la catéchol-O-méthyl-transférase (ICOMT). Deux autres médicaments existent, mais leur place est mineure : les anticholinergiques de synthèse, tendant à corriger le déséquilibre entre les voies dopaminergique et cholinergique du striatum, agissent essentiellement sur le tremblement, et l'amantadine, antiviral ayant une activité antiparkinsonienne légère sur l'akinésie en favorisant la libération de dopamine et possédant aussi une action antiglutamatergique qui limite l'intensité des dyskinésies de milieu de dose.

Plusieurs facteurs doivent être pris en compte avant la mise en route d'un traitement antiparkinsonien. Les choix thérapeutiques dépendent du type de symptômes et surtout de l'ampleur du handicap, de l'âge, de l'état cognitif et psychique, enfin du risque de survenue d'effets indésirables à court terme (par exemple troubles psychiques induits par les anticholinergiques et les agonistes) et à moyen terme (principalement les complications motrices : fluctuations de la symptomatologie et mouvements involontaires). La notion de handicap fonctionnel doit toujours s'intégrer en fonction des données familiales, sociales et professionnelles du patient. Ainsi, même si le diagnostic de maladie de Parkinson est retenu, il peut être justifié chez un sujet âgé peu gêné par ses symptômes de ne pas le traiter, alors qu'au contraire chez un sujet jeune et actif sur le plan professionnel un traitement s'impose le plus souvent.

Les différentes stratégies thérapeutiques selon le stade évolutif de la maladie ont été définies au cours d'une conférence de consensus en mars 2000 (traitement médical, traitement chirurgical, mesures de rééducation) [78, 79].

Traitements à la phase initiale

La place de la dopathérapie au stade initial de la maladie a fait l'objet de nombreux débats. Si le risque de survenue de fluctuations motrices et de mouvements involontaires justifie fort logiquement chez le sujet jeune de retarder la prescription d'une dopathérapie, en revanche, la crainte d'un effet toxique de la L-dopa sur les neurones dopaminergiques, qui risquerait d'aggraver l'évolution de la maladie, n'a pu être validée [80]. La prescription d'un agoniste dopaminergique en monothérapie peut être préférée à l'instauration d'un traitement par L-dopa, notamment dans les formes peu invalidantes, afin de limiter le risque de fluctuations motrices mais aussi en raison d'un possible effet neuroprotecteur. Cependant, la prescription isolée d'un agoniste dopaminergique reste parfois limitée, en effet en moyenne seul un peu plus d'un tiers des patients peut conserver un tel traitement au-delà de 3 ans, soit par perte d'efficacité, soit en raison d'effets secondaires. En France, six agonistes (forme orale) sont commercialisés : la bromocriptine (*Parlodel*), le piribédil (*Trivastal*), le lisuride (*Dopergine*), le ropinirole (*Requip*), le pergolide (*Célanche*) et le pramipexole (*Sifrol*). Une autre stratégie consiste à associer secondairement à un agoniste dopaminergique de petites doses de la L-dopa, afin de combiner l'effet de ces deux thérapeutiques, tout en limitant le risque d'effets indésirables par rapport à la prise en monothérapie de l'un ou l'autre de ces deux traitements. Trois formes de L-dopa peuvent être proposées, se distinguant les unes des autres par leur différence d'absorption : la forme standard, la forme dispersible dont l'absorption est la plus rapide, enfin les formes à libération prolongée, absorbées après une période d'une à trois heures et dont la biodisponibilité est plus réduite.

Traitements au stade des complications motrices

L'analyse précise de ces différents phénomènes moteurs est souvent indispensable avant d'envisager des modifications thérapeutiques (courte hospitalisation, cotation horaire et autocotation par le patient).

En cas de résurgence isolée du syndrome parkinsonien sans mouvement involontaire associé, les solutions suivantes pourront être envisagées : augmentation des doses de L-dopa, diminution de l'intervalle de temps entre deux prises, association à un agoniste dopaminergique, utilisation d'une forme dispersible, limitation des apports protidiques en cas d'akinésie survenant l'après-midi, introduction d'une ou de plusieurs prises de L-dopa le soir au coucher ou la nuit en cas d'akinésie nocturne ou du petit matin, prescription d'un ICOMT. Cette classe d'inhibiteurs enzymatiques ralentit la dégradation périphérique de la L-dopa et prolonge sa demi-vie et sa durée d'action (entacapone : *Comtan* ou *Stalevo* , forme galénique associant de la L-dopa, un inhibiteur de la dopa-décarboxylase et l'entacapone ; enfin, en cas d'échec, il est possible de prescrire la tolcapone : *Tasmar*, sous surveillance hépatique).

Pour les mouvements involontaires de milieu de dose, on diminuera ou on fractionnera les traitements ; au contraire, pour les mouvements involontaires de début ou de fin de dose, ils seront renforcés. L'apomorphine (*Apokinin* stylo injectable) peut être utilisée en sous-cutanées quotidiennes, lors de la survenue brutale d'une phase « *off* » sévère.

En cas de complications motrices sévères résistantes aux traitements précédemment développés, la solution chirurgicale par stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques doit être évoquée (cf. *Thérapeutiques neurochirurgicales*). Deux autres solutions méritent également d'être discutées : l'injection sous-cutanée en continu d'apomorphine et l'infusion intra-duodénale en continu de gel de L-dopa et carbidopa, par sonde de gastrostomie per-endoscopique (*Duodopa*). Ces deux techniques permettent de maintenir une stimulation dopaminergique striatale stable, atténuant considérablement les fluctuations motrices et les dyskinésies. L'indication de ces techniques est du ressort d'une équipe spécialisée.

Prise en charge des autres complications

La survenue de certaines complications telles que l'hypotension orthostatique et les troubles cognitifs justifie parfois des changements de traitement. Dans la maladie de Parkinson, l'hypotension orthostatique est souvent causée ou aggravée par le traitement, en particulier les agonistes dopaminergiques. Les traitements correcteurs suivants peuvent être proposés : la fludrocortisone et les agonistes alpha-adrénergiques (*Minodrine* : *Gutron*). Pour les troubles psychiques (confusion, hallucinations, délire), il est nécessaire d'arrêter les anticholinergiques et les agonistes dopaminergiques, qui sont le plus souvent en cause, et de maintenir une monothérapie par L-dopa à posologie réduite. Cette limitation du traitement, qui majore le handicap moteur, peut parfois être évitée avec l'utilisation de neuroleptiques atypiques (clozapine). Au cours de l'évolution, un certain nombre de symptômes tels que la dépression, les troubles du sommeil et les troubles sphinctériens (constipation, mictions impérieuses) justifient une prise en charge spécifique.

Thérapeutiques futures

Une nouvelle orientation mérite d'être mentionnée : l'utilisation d'agents neuroprotecteurs qui seraient capables de freiner ou de stopper efficacement le processus dégénératif responsable de la mort des neurones dopaminergiques ou de bloquer l'hyperactivité réactionnelle de systèmes neuronaux utilisant des acides aminés excitateurs, notamment le glutamate. Des études sont actuellement menées avec plusieurs molécules.

Traitement des troubles cognitifs

La prise en charge des troubles cognitifs associés à la maladie de Parkinson reste très limitée. Chez le patient non dément, on s'est très peu intéressé aux bénéfices des tech-

niques de réhabilitation cognitive. Cependant, un programme de stimulation cognitive peut entraîner un renforcement durable des stratégies cognitives des patients en début d'évolution et ayant des troubles cognitifs modérés, avec pour conséquence une amélioration des capacités de contrôle cognitif [81]. Ce type de programme a aussi des effets positifs sur l'estime de soi et semble favoriser le maintien de l'intégration sociale et familiale des patients.

En cas de démence associée à la maladie de Parkinson, il est aujourd'hui justifié de proposer un traitement par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. En effet, une étude récente en double aveugle contre placebo sur un large échantillon de patients ayant une maladie de Parkinson associée à une démence a démontré que la rivastigmine administrée à la dose moyenne de 8,6 mg/j améliorait de façon significative l'efficacité cognitive et les troubles du comportement [82]. Une étude complémentaire révèle que cette amélioration globale de l'état cognitif après 24 semaines de traitement est essentiellement liée à une réduction des troubles attentionnels (amélioration des capacités de concentration et de maintien de l'attention, amélioration de la vitesse de traitement de l'information et réduction de la variabilité des performances) chez les patients traités alors que le déclin se poursuit chez les patients recevant un placebo [83]. La poursuite en ouvert de cette étude a permis de montrer le maintien à long terme de ce bénéfice.

Les effets indésirables de ces traitements sont essentiellement de nature digestive (nausées, vomissements). L'aggravation des signes extrapyramidaux est mineure. Les manifestations digestives sont généralement transitoires et la prescription conjointe d'un antiémétisant permet de les atténuer. Compte tenu des bénéfices obtenus, elles ne doivent donc motiver l'arrêt du traitement que de façon exceptionnelle. En effet, l'interruption brutale même transitoire du traitement est généralement préjudiciable, entraînant une aggravation brutale du déclin cognitif et des troubles du comportement aussi bien dans la démence associée à la maladie de Parkinson que la démence à corps de Lewy.

RÔLE DE LA DOPAMINE ET DES AUTRES SYSTÈMES DE NEUROTRANSMISSION DANS L'APPARITION ET L'ÉVOLUTION DES TROUBLES COGNITIFS AU COURS DE LA MALADIE DE PARKINSON

Puisque la principale lésion à l'origine de la maladie de Parkinson est la perte des neurones dopaminergiques de la substantia nigra pars compacta, entraînant une baisse de l'afflux dopaminergique striatal, des travaux se sont intéressés au rôle de cette déplétion dopaminergique dans l'apparition des troubles cognitifs chez le parkinsonien. Il a d'abord été suggéré que la disparition des afférences dopaminergiques mésocorticales en direction du cortex préfrontal était à l'origine de ces troubles cognitifs, mais Taylor et coll. [84], se basant sur le schéma fonctionnel d'Alexander et coll. [85], ont proposé que ces troubles cognitifs étaient consécutifs à la perturbation de la boucle préfrontale dorsolatérale due au déficit d'apport dopaminergique vers le noyau caudé. Par la suite, les travaux en imagerie fonctionnelle ont apporté des arguments en faveur de chacune de ces hypothèses. Ainsi, appuyant une implication de la voie dopaminergique nigro-striée (voir figure 3.12), plusieurs études ont montré, chez le patient parkinsonien, l'existence d'un lien entre l'importance de la déplétion dopaminergique striatale (notamment au niveau du noyau caudé) et la performance à des tâches évaluant les fonctions exécutives. D'autres, au contraire, n'ont observé aucune modification du métabolisme au niveau des ganglions de la base mais plutôt au niveau des régions préfrontales lors de la réalisation de ces mêmes tâches, plaidant en faveur d'une implication de la voie dopaminergique méso-corticale [86].

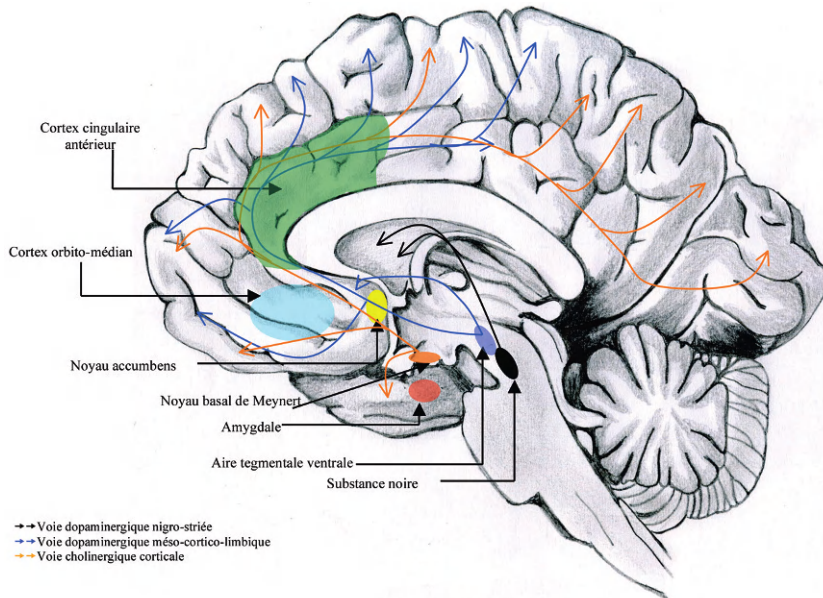


FIG. 3.12. — Représentation schématique des voies dopaminergiques et de la voie cholinergique corticale.

La preuve la plus nette de l'existence d'un lien entre troubles cognitifs et déficit dopaminergique dans la maladie de Parkinson vient des travaux sur les effets du MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine). Le MPTP, sous-produit de la mépéridine utilisée par certains toxicomanes, est une toxine qui cause des lésions très spécifiques des neurones dopaminergiques nigro-striataux et entraîne des troubles cognitifs sous forme d'un syndrome sous-cortico-frontal très proche de celui observé chez les parkinsoniens non déments. Stern et coll. [87] ont même observé des déficits comparables chez des sujets dits « asymptomatiques », chez qui les lésions nigrales sont insuffisantes pour produire des troubles moteurs.

D'autres résultats vont cependant à l'encontre d'une relation causale entre lésion dopaminergique et troubles cognitifs. Ainsi Dubois et coll. [88], montrent qu'en cas de maladie de Parkinson à début précoce, caractérisée par une akinésie sévère et une excellente réponse à la lévodopa, ce qui peut être considéré comme le reflet d'une atteinte sélective de la voie nigro-striatale, on n'observe pas de trouble cognitif, même après plusieurs années d'évolution. De même, à partir d'observations recueillies auprès de 120 patients, Pillon et coll. [89] observent que la rigidité, l'akinésie et le tremblement qui sont les symptômes moteurs répondant le mieux à la L-dopa, ne sont que faiblement voire non corrélés aux performances cognitives, alors que de fortes corrélations sont retrouvées avec les signes axiaux (marche et dysarthrie) qui répondent peu à la L-dopa. De plus, l'absence de bénéfice du traitement dopaminergique sur les manifestations cognitives en dépit d'une excellente efficacité sur les signes moteurs plaide également dans ce sens.

Les conséquences sur la cognition des traitements dopaminergiques restent aujourd'hui largement débattues. Si certains travaux montrent que l'administration de dopamine entraîne une amélioration des performances cognitives, d'autres sont plus réservés. En fait, la prise de L-dopa entraîne en général une réduction des temps de réponse, est sans conséquence sur certains tests, notamment les tests de mémoire mais a des effets variables (dégradation ou amélioration) sur la performance aux épreuves

évaluant les fonctions exécutives [90]. Selon Cools [90], plusieurs facteurs sont susceptibles de rendre de compte de ces résultats apparemment paradoxaux. Tout d'abord, des biais méthodologiques : en effet, beaucoup de travaux s'intéressant au rôle du traitement dopaminergique sur les fonctions cognitives des patients parkinsoniens ont comparé leurs performances avant et après mise sous traitement, ce qui empêche de dissocier l'effet du traitement des conséquences de l'évolution de la maladie. Il semble donc préférable de comparer, chez les mêmes patients, les performances avec et sans traitement, à condition de disposer d'épreuves peu sensibles aux effets d'apprentissage et de prendre des dispositions réduisant le plus possible les effets test-retest. La nature de la tâche jouerait également un rôle important. En effet, un contrôle cognitif efficace repose à la fois sur le maintien stable et durable des représentations cognitives afin de résister aux sources d'interférence et une certaine flexibilité permettant d'alterner entre ces représentations pour s'adapter aux exigences d'un environnement changeant. Or, des travaux chez l'animal mais aussi chez l'homme (pour une revue, voir [90]), ont montré que cette stabilité et cette plasticité des représentations cognitives étaient sous-tendues par des systèmes différents puisqu'une action sur le système dopaminergique préfrontal (où prédominent les récepteurs D1) module essentiellement le maintien durable des représentations alors qu'en agissant sur le système dopaminergique striatal (où prédominent les récepteurs D2), on module leur flexibilité. Les effets d'un traitement dopaminergique peuvent donc dépendre des exigences de la tâche ainsi que du taux de dopamine disponible au niveau préfrontal et striatal. Dans la maladie de Parkinson, l'administration de L-dopa accroît essentiellement le taux de dopamine striatal, rendant ainsi compte d'une absence d'effet sur les tâches purement mnésiques qui dépendent du système préfrontal. Enfin, ces effets variables de la L-dopa pourraient aussi résulter de la progression spatio-temporelle de la déplétion dopaminergique striatale. Aux stades précoces de la maladie de Parkinson, elle est en effet plus sévère au niveau du striatum dorsal et progresse ensuite vers les régions ventrales du striatum. Or, les régions dorsales et ventrales du striatum sont respectivement interconnectées aux régions dorsales et ventrales du cortex préfrontal latéral et leur implication dans les fonctions exécutives diffère puisque les premières interviennent dans l'alternance rapide entre routines comportementales alors que les secondes seraient impliquées dans l'adaptation progressive au contexte (voir figure 3.13.).

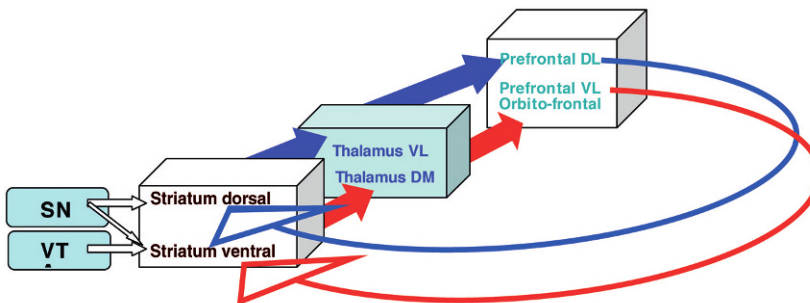


Fig. 3.13. — Circuits fronto-striataux dorsal (en bleu) et ventral (en rouge).

En comparant un groupe de patients en début d'évolution avec et sans L-dopa, Cools et Robbins [91] ont montré que la prise de L-dopa entraînait une amélioration des performances aux épreuves impliquant une alternance rapide entre deux catégories de réponse mais une dégradation aux épreuves impliquant de prendre en compte le feedback de l'examineur pour modifier progressivement sa réponse. La difficulté des tâches étant comparable, l'administration de L-dopa en début d'évolution rétablirait

donc un équilibre favorable à l'amélioration fonctionnelle des régions dorsales mais, dans le même temps serait néfaste, en raison d'un effet d'overdose, aux fonctions dépendant du striatum ventral moins touchées par la déplétion dopaminergique.

Avec l'évolution de la maladie et l'extension des lésions à d'autres structures du mésencéphale et diencéphale (noyau basal de Meynert, locus coeruleus, noyau du raphé), d'autres systèmes de neurotransmission vont être impliqués dans les manifestations cognitives de la maladie de Parkinson, notamment le système cholinergique (voir figure 3.12). En effet, les projections cholinergiques innominateo-corticales et septo-hippocampiques sont réduites de 60 à 80 % dans la maladie de Parkinson et d'autres systèmes cholinergiques sont également lésés : ceux provenant des noyaux du tegmentum pédonculopontin et latérodorsal qui projettent vers le thalamus, les noyaux gris centraux et le cortex préfrontal. La déplétion cholinergique corticale est très importante dans la maladie de Parkinson et semble en lien avec l'apparition de troubles cognitifs. Des travaux ont attiré l'attention sur le caractère néfaste de la prescription d'anticholinergiques chez le patient parkinsonien puisqu'ils entraînent des troubles de la mémoire, les effets étant plus marqués chez les patients âgés et chez ceux dont l'efficacité globale est réduite [88]. Par ailleurs, la contribution de la déplétion cholinergique corticale à l'apparition de la démence associée à la maladie de Parkinson est maintenant largement admise (voir la section de ce chapitre consacrée à la démence). De façon plus spécifique, Bédard et coll. [92] ont évalué la performance à une large batterie de tests chez des patients non déments recevant pendant deux semaines un anticholinergique (le trihexylphenidyl, 6 mg/j) comparativement à un placebo. Les effets du traitement anticholinergique variaient selon les épreuves mais étaient néfastes pour les épreuves impliquant les fonctions exécutives : le syndrome sous-cortico-frontal était exacerbé par l'administration durable de ce traitement anticholinergique. Dans une seconde expérience, ils ont administré une dose aiguë de scopolamine à des patients parkinsoniens et des témoins sains et ont examiné les effets de ce traitement sur différentes épreuves évaluant les fonctions exécutives. Ils ont pu observer que l'administration aiguë d'une dose infraclinique de scopolamine entraînait un syndrome sous-cortico-frontal transitoire chez les patients parkinsoniens, ce qui suggère que la déplétion cholinergique pourrait en partie être responsable du syndrome dysexécutif qui caractérise le fonctionnement cognitif de ces patients. Des travaux en neuroimagerie confirment cette implication de la déplétion cholinergique corticale dans l'apparition des troubles attentionnels et exécutifs et leur aggravation en cas de démence [93].

La déplétion noradrénergique consécutive à la perte neuronale touchant le locus coeruleus pourrait être responsable de troubles attentionnels alors que la déplétion sérotoninergique, bien qu'impliquée essentiellement dans les troubles thymiques, participerait aussi à la réduction du contrôle inhibiteur.

En conclusion, la maladie de Parkinson s'accompagne de perturbations des principaux systèmes de neurotransmission. La déplétion dopaminergique et cholinergique semblent jouer un rôle central dans l'apparition de troubles cognitifs mais les autres neurotransmetteurs y participent également. Les conséquences de ces modifications complexes de la neurochimie du cerveau restent en partie méconnues, ce qui complique la proposition de thérapeutiques adaptées aux conséquences cognitives de la maladie de Parkinson.

THÉRAPEUTIQUES NEUROCHIRURGICALES

Historique

Le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson a été proposé couramment dès les années cinquante sous forme de lésions par thermocoagulation réalisées en

condition stéréotaxique au sein du thalamus pour le contrôle du tremblement. Cependant, les thermolésions présentent des inconvénients – surtout en cas de procédure bilatérale – se manifestant sous forme de troubles cognitifs, de l'équilibre et de dystonie. Après l'avènement de la dopathérapie, le nombre de ces interventions a diminué. Une meilleure connaissance de l'organisation fonctionnelle des noyaux gris centraux (*cf. infra, Support physiopathologique à la stimulation cérébrale profonde*) a permis ces dernières années un développement spectaculaire de la neurochirurgie fonctionnelle avec tout particulièrement l'avènement de la stimulation cérébrale profonde. Cette technique consiste à implanter de façon chronique une électrode de stimulation au sein d'une structure cible : initialement le thalamus (noyau ventral intermédiaire) et plus récemment dans deux autres structures profondes que sont le pallidum interne et le noyau subthalamique [94].

Support physiopathologique à la stimulation cérébrale profonde

Les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson résultent principalement d'une dégénérescence de la voie dopaminergique nigro-striée (figure 3.14).

3

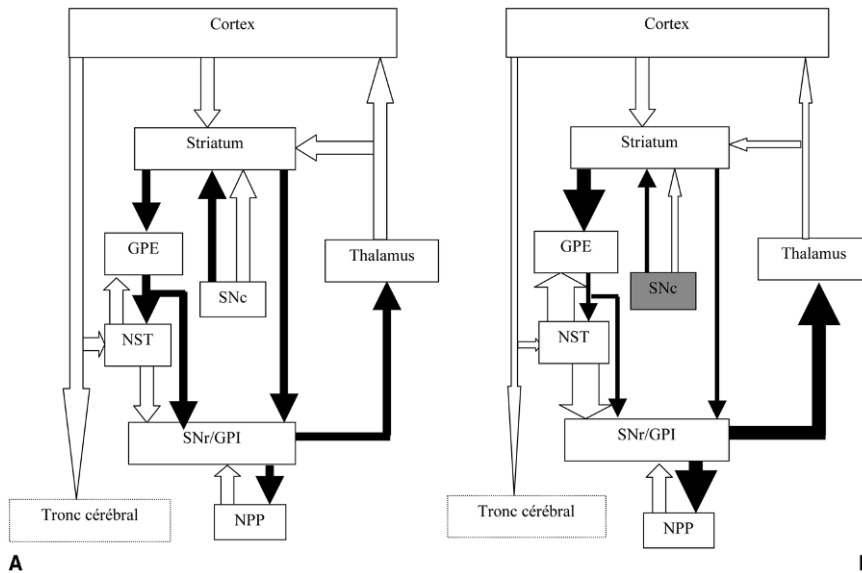


FIG. 3.14 — Schéma de l'organisation fonctionnelle du circuit moteur des noyaux gris centraux.

A : dans la situation normale.

B : dans la maladie de Parkinson (lésions de la *pars compacta* de la substance noire). (Voir le détail des explications dans le texte.)

GPE : globus pallidus externe, GPI : globus pallidus interne, NST : noyau subthalamique, SNc : *substantia nigra pars compacta*, SNr : *substantia nigra pars reticulata*, NPP : noyau pédonculo-pontin. *En blanc* : liaison excitatrice ; *en noir* : liaison inhibitrice.

L'effet excitateur exercé par la dopamine sur la voie directe inhibitrice entre le striatum et le pallidum interne est diminué, l'activité du pallidum interne se trouve renforcée. Parallèlement l'effet inhibiteur exercé par la dopamine sur la voie indirecte – passant par le pallidum externe, le noyau subthalamique, puis le pallidum interne – est aussi diminué. La conséquence principale est une augmentation de l'activité des neurones glutamatergiques du noyau subthalamique qui stimulent de façon excessive

ses deux structures cibles : la substance noire réticulée et le pallidum interne. Ainsi, cette hyperactivité subthalamique à l'origine de l'hyperactivité pallidale interne entraîne une inhibition tonique majeure du thalamus moteur et, par là même, la perte de l'activation normale des aires motrices corticales qui rend compte de la symptomatologie parkinsonienne. L'activité excessive du noyau subthalamique joue donc un rôle clé dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson.

Dans un premier temps, la destruction par coagulation d'une partie limitée du pallidum interne fut proposée pour contrôler les dyskinésies dopa-induites invalidantes et plus partiellement le syndrome akinéto-hypertonique et trémulant. Les risques encourus par une pallidotomie bilatérale (dysarthrie et troubles cognitifs notamment) ont incité à proposer la stimulation électrique chronique du pallidum interne, technique déjà utilisée sur le thalamus en remplacement de la thalamotomie. La méthode de stimulation électrique chronique du noyau subthalamique a été introduite en 1993 par l'équipe grenobloise. Les travaux de recherche sur la stimulation du noyau subthalamique reposent sur des bases expérimentales conduites chez le singe MPTP. Dans ce modèle animal, une augmentation directe de l'activité des neurones du noyau subthalamique a pu être détectée ; sa destruction ou sa stimulation entraînent alors la disparition des signes parkinsoniens et notamment de l'akinésie et de la rigidité. La stimulation du noyau subthalamique inhibe l'hyperactivité de cette structure et par conséquent réduit l'action inhibitrice du pallidum interne sur le thalamus, facilitant la volée efférente excitatrice du thalamus vers le cortex. Ces données ont été confirmées en tomographie par émission de positons : la stimulation à haute fréquence du noyau subthalamique augmente l'activité de l'aire motrice supplémentaire, du cortex préfrontal dorsolatéral et de la région cingulaire.

3

Intérêts de la stimulation cérébrale profonde

La stimulation électrique chronique de ces structures reproduit l'effet thérapeutique souhaité sans induire de lésion anatomique. Elle présente par rapport à la technique lésionnelle de nombreux avantages : elle est hypersélective et modulable, elle peut être réalisée de façon uni- ou bilatérale, entraînant des effets secondaires parfois réversibles après arrêt de la stimulation ou diminution de son intensité. Elle a en revanche pour inconvénients de représenter un coût élevé. Les multiples avantages de la stimulation chronique font qu'actuellement cette technique moins invasive est largement préférée à la thermolésion.

Cette chirurgie reste réservée à des patients ayant une forme évoluée de maladie de Parkinson, chez lesquels le traitement médical classique ou les différentes associations médicamenteuses ne permettent qu'un contrôle limité des fluctuations motrices et des dyskinésies. Les autres critères sont la persistance d'une bonne sensibilité à la L-dopa du syndrome parkinsonien, un état général correct, un âge inférieur à 70 ans, enfin l'absence de troubles psychiatriques ou cognitifs et de lésions vasculaires. Un tremblement invalidant résistant aux thérapeutiques classiques peut aussi justifier une stimulation cérébrale profonde unilatérale. Ces interventions nécessitent une évaluation préopératoire minutieuse en milieu spécialisé justifiant une collaboration étroite entre les équipes médicale et chirurgicale spécialisées dans le domaine de la maladie de Parkinson. Une bonne coopération du patient est indispensable ; ce dernier devra notamment accepter un suivi régulier pour le réglage des différents paramètres de stimulation.

Cibles de stimulation

Nous avons vu qu'elles étaient classiquement au nombre de trois : le noyau ventral intermédiaire du thalamus, le pallidum interne et le noyau subthalamique.

Le noyau ventral intermédiaire du thalamus

La stimulation électrique chronique du noyau ventral intermédiaire du thalamus a été très longtemps proposée dans les formes tremblantes sévères, invalidantes dans la vie quotidienne et résistant à un traitement médical bien conduit, ou en cas d'effets secondaires limitant l'augmentation posologique. L'efficacité sur le tremblement est remarquable, permettant un contrôle complet de la symptomatologie dans 85 à 90 % des cas, avec un recul de plus de dix ans. L'efficacité reste très limitée sur la rigidité et sur les dyskinésies, alors que cette stimulation n'agit pas sur l'akinésie, justifiant de poursuivre après l'intervention un traitement antiparkinsonien classique. Les effets secondaires se traduisent par des dysesthésies et plus rarement des manifestations dystoniques mineures et réversibles après réduction de l'intensité de la stimulation.

Le pallidum interne puis le noyau subthalamique

Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie de Parkinson et des dysfonctionnements enregistrés dans les noyaux gris centraux (cf. *supra*) ont justifié de recourir à la stimulation du pallidum interne puis du noyau subthalamique.

La stimulation de la partie ventropostérolatérale du pallidum interne fut proposée dans un premier temps pour le traitement des dyskinésies sévères induites par la L-dopa, le caractère le plus souvent bilatéral des symptômes justifiant une stimulation bilatérale d'emblée. L'efficacité de la stimulation pallidale sur la triade parkinsonienne reste très variable avec un bénéfice chiffré entre 30 et 80 % selon les cas. Les effets secondaires peuvent se traduire notamment par une dysarthrie ou des troubles cognitifs.

La stimulation du noyau subthalamique permet un contrôle de la plupart des symptômes de la maladie de Parkinson, que ce soient le syndrome akinéto-hypertonique et trémulant, mais aussi les mouvements involontaires dont le contrôle est obtenu secondairement après la diminution, voire la suppression totale dans certains cas, des traitements antiparkinsoniens. Un recul de quelques années confirme que, si l'effet thérapeutique de la stimulation de cette structure se maintient, il ne semble pas empêcher la survenue de certains symptômes tels que les troubles posturaux et intellectuels. L'apparition secondaire de troubles axiaux doparésistants (instabilité posturale, enrayages cinétiques de la marche, dysarthrie), de troubles cognitifs et d'une apathie, observés chez certains patients, peut être la conséquence de l'évolution naturelle de la maladie mais semble parfois précipité par la stimulation subthalamique, sans qu'il soit possible à l'heure actuelle de prévoir une telle évolution.

Transplantations et thérapies cellulaires [94]

La transplantation de cellules fœtales consiste à implanter au niveau du striatum des cellules dopaminergiques issues de fœtus dont l'âge gestationnel varie entre 6 et 9 semaines. Elle vise à rétablir les connexions dopaminergiques et à compenser la dégénérescence des voies dopaminergiques nigro-striées. Des survies prolongées du greffon au-delà de dix ans ont été observées. Deux essais cliniques contrôlés, prospectifs, randomisés, en double aveugle contre placebo, incluant un total de 74 patients parkinsoniens avec un suivi évolutif sur deux ans pour 34 d'entre eux, ne démontrent pas d'amélioration significative des scores moteurs en phase « off », ni de la qualité de vie, hormis pour les patients âgés de moins de 60 ans. Après 18 mois de suivi, 15 % des patients ont développé des dyskinésies invalidantes et persistantes malgré l'interruption des traitements dopaminergiques. Au total, les difficultés d'application technique de cette méthode, les considérations éthiques qui en découlent et les résultats des essais cliniques contrôlés rendent difficile l'application de cette thérapeutique à un grand nombre de patients.

Les cellules souches sont des cellules ayant une capacité prolongée d'auto-renouvellement et sont capables, selon leur origine de se différencier en de multiples types cellulaires. Le développement et l'utilisation de cellules souches comme source renouvelable de neurones dopaminergiques constitue un principe thérapeutique attrayant mais reste actuellement dans le domaine de la recherche. Il en est de même des nouvelles stratégies thérapeutiques fondées sur la neuroprotection des neurones dopaminergiques ou la restauration du fonctionnement normal de la voie nigro-striée qui font appel à des techniques de remplacement des enzymes de biosynthèse ou de modulation *in situ* de la neuromédiation ainsi qu'à des techniques neuroprotectrices via l'administration de facteurs neurotrophiques.

Traitements chirurgicaux, fonctions cognitives et comportement

Bien que ces interventions ciblent les régions motrices des structures concernées, elles peuvent avoir un impact sur les fonctions cognitives et le comportement.

3

Thalamotomies et stimulation thalamique

Depuis assez longtemps, le thalamus constitue une cible permettant de réduire le tremblement. Bien que les thalamotomies puissent induire des modifications négatives transitoires des fonctions cognitives (troubles du langage et de la mémoire), aucune modification durable n'est observée, quel que soit le côté lésé. La stimulation thalamique unilatérale a aussi un faible impact sur les fonctions cognitives. Ainsi, Caparros-Lefebvre et coll. [95] n'ont observé aucune modification significative des performances cognitives après stimulation.

Pallidotomies uni- et bilatérales

Les conséquences des pallidotomies unilatérales sont assez variables. Si dans plusieurs études, il n'a été observé aucune modification majeure du fonctionnement cognitif plusieurs mois après l'intervention, dans d'autres, il a été signalé l'apparition de troubles des fonctions exécutives ainsi que des modifications du comportement évoquant une symptomatologie frontale. Ces séquelles cognitives semblent dépendre de l'état cognitif préalable des patients et de l'hémisphère lésé. Ainsi, la réduction de la fluence verbale phonémique ou sémantique, qui apparaît comme la modification la plus constante et la plus marquée, est beaucoup plus fréquente en cas de pallidotomie gauche que droite, et le risque de détérioration intellectuelle globale est plus élevé chez les patients ayant des déficits cognitifs préalables à l'intervention. Lombardi et coll. [96] ont montré que la morbidité cognitive était peu dépendante de l'étendue de la lésion (évaluée par analyse volumétrique en IRM), mais liée à sa position sur un axe allant de la région antéromédiane à la région postérolatérale du pallidum. Plus les lésions se situaient en région antéromédiane, plus les effets délétères sur les fonctions cognitives, notamment la mémoire, étaient marqués.

Si les études de groupe ne font pas apparaître de modifications importantes des fonctions cognitives consécutives à la pallidotomie unilatérale, les évolutions individuelles semblent néanmoins très variables.

La pallidotomie bilatérale présente plus de risques, puisque l'apparition d'états démentiels a été décrite après cette intervention. Ghika et coll. [97] ont estimé que, malgré une amélioration significative des symptômes moteurs, la pallidotomie bilatérale était à éviter en raison de ses conséquences comportementales et cognitives. Ils ont en effet observé chez quatre patients parkinsoniens non déments, trois mois après une pallidotomie bilatérale, l'installation d'une humeur dépressive, d'une aboulie et de troubles relativement sévères des fonctions exécutives.

Stimulation du pallidum interne

Des épisodes de confusion sont parfois observés dans les jours ou semaines qui suivent la mise en route du traitement. Cependant, ils régressent en général spontanément ou après ajustement des paramètres de la stimulation. Trois à six mois après l'intervention, la plupart des études n'ont rapporté aucune modification des performances aux épreuves d'évaluation clinique. Les évolutions individuelles sont toutefois variables, puisque Dujardin et coll. [98] ont observé l'installation d'un syndrome dysexécutif sévère chez une patiente bénéficiant d'un traitement par stimulation bilatérale du pallidum interne et dont les troubles étaient partiellement réversibles à l'arrêt du stimulateur. De même, chez des patients bénéficiant d'une stimulation unilatérale du pallidum interne, Vingerhoets et coll. [99] ont rapporté trois mois après l'intervention un déclin cognitif global chez 6 des 20 patients opérés, alors que l'examen des données de groupe ne montrait aucune modification du statut cognitif après l'intervention. Ces six patients avaient tous subi une intervention à gauche, ils étaient plus âgés au moment de l'intervention et recevaient des doses plus élevées de L-dopa.

Stimulation des noyaux subthalamiques

Des premières études cliniques jusqu'aux récentes méta-analyses, il ressort que la stimulation des noyaux subthalamiques a peu d'impact sur les fonctions cognitives. Le résultat le plus fréquemment retrouvé est une réduction de la fluence verbale après l'intervention (pour une revue, voir [100,101]). Elle est généralement modérée, reste stable à long terme et semble avoir peu d'incidence sur la qualité de la communication verbale des patients. Bien que mise en relation avec une réduction du métabolisme cérébral au niveau des cortex temporal et frontal inférieur, les mécanismes à l'origine de cette modification de la capacité à générer des mots restent non élucidés.

Les autres modifications concernent les fonctions exécutives, l'apprentissage verbal et la mémoire qui subissent un léger déclin. L'efficacité globale est généralement préservée mais les patients âgés ou ayant déjà un déclin cognitif modéré avant l'intervention semblent plus à risque d'une aggravation de leur état après l'intervention. Toutefois, il est difficile de le prouver étant donné que les patients âgés et/ou déments ne sont généralement pas éligibles pour ce type de traitement.

Seules quelques études ont évalué les fonctions cognitives avec le stimulateur branché ou débranché. Les différences entre les deux conditions étaient globalement faibles et le principal effet bénéfique de la stimulation était de réduire le ralentissement psychomoteur des patients. Son effet sur les épreuves évaluant les fonctions exécutives était variable d'une tâche à l'autre.

Un certain nombre de troubles psycho-comportementaux ont été rapportés après stimulation des noyaux subthalamiques (pour une revue, voir [100]). Des épisodes dépressifs sont signalés chez 1,5 à 25 % des patients pendant la période post-opératoire, sans lien systématique avec une histoire dépressive antérieure à l'intervention. Dans les trois mois qui suivent l'intervention, ils sont souvent induits par les modifications du traitement dopaminergique chez des patients ayant une certaine vulnérabilité. Les manifestations aiguës induites par la stimulation, bien que spectaculaires, sont rares et transitoires. Elles résultent généralement d'un mauvais positionnement du contact actif. Des tentatives de suicide ou des suicides ont été rapportés mais leur taux reste assez faible (0,5 % selon une étude multicentrique incluant 450 patients). L'apathie est une complication assez fréquente. Dans les trois mois suivant l'intervention, elle est souvent consécutive à la réduction drastique du traitement dopaminergique. Malgré un traitement optimal, elle persiste chez 12 à 25 % des patients 3 à 5 ans après l'intervention, souvent en association avec un déclin des fonctions cognitives. Elle est un frein sérieux à la réintégration sociale des patients. Une hypomanie a été observée chez 4 à 15 % des patients dans les trois mois suivant l'intervention. Elle disparaît généralement

après ajustement des paramètres de stimulation et du traitement dopaminergique. Elle peut s'inscrire dans un syndrome de dysrégulation dopaminergique puisque quelques cas de consommation abusive de traitements anti-parkinsoniens ont été décrits en période post-opératoire. À l'inverse, comme nous l'avons signalé ci-dessus, quelques cas de patients souffrant d'un syndrome de dysrégulation dopaminergique ont tiré bénéfice d'un traitement par stimulation des noyaux subthalamiques [74].

Les résultats de toutes ces études doivent toutefois être considérés avec précaution en raison de problèmes méthodologiques. En effet, la plupart de ces travaux repose sur l'examen de petits groupes de patients, ce qui limite la puissance statistique et donc la possibilité de pouvoir mettre en évidence des effets. Seules quelques-unes ont eu recours à des groupes contrôles, unique moyen de déterminer si les changements observés sont attribuables au traitement chirurgical ou imputables à d'autres facteurs (évolution naturelle de la maladie, traitement médical, effets d'entraînement aux tests, etc.). Enfin, la recherche des facteurs de risque de morbidité cognitive et comportementale est souvent rétrospective alors qu'elle devrait être prospective grâce à une évaluation large et systématique des variables psycho-comportementales en période pré-opératoire.

En conclusion, la stimulation cérébrale profonde permet indéniablement de soulager des patients chez qui les traitements habituels ne sont plus satisfaisants, avec des conséquences minimales sur les fonctions cognitives. Il est très probable que la personnalité du patient ainsi que son équilibre psychique et affectif avant l'intervention jouent un rôle considérable dans la survenue de troubles du comportement mais on ignore actuellement quels en sont les déterminants. Des études contrôlées sur de larges échantillons devraient dans le futur permettre de les identifier.

3

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Chrysostome V, Tison F. Epidémiologie. In Defebvre L et Vérin M (Eds), *La maladie de Parkinson*. Masson, Paris, 2006, 3-9.
- [2] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism : onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17 : 427-442.
- [3] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease : a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992; 55 : 181-184.
- [4] Defebvre L. Signes associés et leurs traitements. In Defebvre L et Vérin M (Eds), *La maladie de Parkinson*. Masson, Paris, 2006, 63-77.
- [5] Amarenco G. Troubles vésico-sphinctériens dans la maladie de Parkinson. In : *La Maladie de Parkinson*. Sous la direction d'André Rascol (eds). Acanthe, Masson, Paris, 1998 ; chapitre 5 : 119-124.
- [6] Sénard JM. Troubles tensionnels dans la maladie de Parkinson. In : *La Maladie de Parkinson*. Sous la direction d'André Rascol (eds). Acanthe, Masson, Paris, 1998 ; chapitre 5 : 125-133.
- [7] Fahn S, Elton RL and members of the UPDRS development committee. Unified Idiopathic Parkinson's disease Rating Scale. In : Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, New Jersey : Mac Millan Healthcare Information, USA, 1987 ; Vol.2 : 153-164.
- [8] Krystkowiak P. Echelles et questionnaires d'évaluation. In Defebvre L et Vérin M (Eds), *La maladie de Parkinson*. Masson, Paris, 2006, 113-134.
- [9] Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1988 ; 51 : 745-752.

- [10] Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What feature improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease : a clinicopathological study. *Neurology* 1992; 42 : 1142-1146.
- [11] Defebvre L. Manifestations cliniques. In Defebvre L et Vérin M (Eds), *La maladie de Parkinson*. Masson, Paris, 2006, 45-62.
- [12] Thobois S, Peysson S, Broussolle E. Imagerie et investigations paracliniques. In Defebvre L et Verin M (Eds), *La maladie de Parkinson*. Masson, Paris, 2006, 135-149.
- [13] Bullier, J. Architecture fonctionnelle du système visuel. In M. Boucart, M.-A. Henaff, C. Belin,(eds.), *Vision : aspects perceptifs et cognitifs*, Editions Solal, Marseille, 1998 : 11-41.
- [14] Flowers KA, Robertson C. Perceptual abnormalities in Parkinson's disease : top-down or bottom-up processes ? *Perception* 1995; 24 : 1201-1221.
- [15] Diederich NJ, Goetz CG, Stebbins GT. Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions : focused review and a new integrative model. *Mov Disord.* 2005; 20(2) : 130-40.
- [16] Silva MF, Faria P, Regateiro FS, Forjaz V, Januario C, Freire A, Castelo-Branco M. Independent patterns of damage within magno-, parvo- and koniocellular pathways in Parkinson's disease. *Brain* 2005; 128 : 2260-71.
- [17] Arakawa K, Tobimatsu S, Kato M, Kira J. Parvocellular and magnocellular visual processing in spinocerebellar degeneration and Parkinson's disease : an event-related potential study. *Clin Neurophysiol* 1999 ; 110 : 1048-57.
- [18] Zimmerman P, Fimm B. *Tests d'évaluation de l'attention*. Adaptation française de North P, Leclercq M, Crémel N, Tassi P, Dieter J. Psytest, 1994.
- [19] Malapani C, Pillon B, Dubois B, Agid Y. Impaired simultaneous cognitive task performance in Parkinson's disease : a dopamine-related dysfunction. *Neurology* 1994; 44(2) : 319-326.
- [20] Posner MI. Orienting of attention. *Quarterly J Exp Psychol* 1980; 32 : 3-25.
- [21] Baddeley AD. *Working memory*. Clarendon Press, Oxford, 1986.
- [22] Norman DA, Shallice T. Attention to action : willed and automatic control of behavior. In : Davidson R.J. Schwartz G.E., Shapiro D. *Consciousness and self-regulation. Advances in research and theory*, vol. 4. Plenum Press, New York, 1986 : 1-18.
- [23] Brown RG, Marsden CD. Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain* 1988; 111 : 323-345.
- [24] Owen AM, Iddon JL, Hodges JR, Summers BA, Robbins TW. Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1997; 35(4) : 519-532.
- [25] Owen AM, Sahakina BJ, Semple J, Polkey CE, Robbins TW. Visuo-spatial short-term recognition memory and learning after temporal lobe excisions, frontal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Neuropsychologia* 1995; 33(1) : 1-24.
- [26] Dujardin K, Degreef JF, Rogelet P, Defebvre L, Destée A. Impairment of the Supervisory Attentional System in early untreated patients with Parkinson's disease. *J Neurol*, 1999; 246(9) : 783-788.
- [27] Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calicis F, Wyns C, Adam S et les membres du GREMEM. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In Van der Linden M et les membres du GREMEM (Eds). *L'évaluation des troubles de la mémoire*. Solal, Marseille, 2004 : 25-47.
- [28] Pillon B, Ertle S, Deweer B, Sarazin M, Agid Y, Dubois B. Memory for spatial location is affected in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1996; 34(1) : 77-85.

- [29] Pillon B, Deweer B, Vidailhet M, Bonnet AM, Hahn-Barma V, Dubois B. Is impaired memory for spatial location in Parkinson's disease domain specific or dependent on 'strategic' processes? *Neuropsychologia* 1998; 36(1) : 1-9.
- [30] Knopman DS, Nissen MJ. Implicit learning in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1987; 37(5) : 784-788.
- [31] Dominey PF, Ventre-Dominey J, Broussoles E, Jeannerod M. Analogical transfer is effective in a serial reaction time task in Parkinson's disease : Evidence for a dissociable form of sequence learning. *Neuropsychologia* 1997; 35(1) : 1-9.
- [32] Doyon J, Gaudeau D, Laforce R, Castonguay M, Bedard PJ, Bedard F, Bouchard JP. Role of the striatum, cerebellum and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain Cogn* 1997; 34 : 218-245.
- [33] Peigneux P, Meulemans T, Van der Linden M, Salmon E, Petit H. Exploration of implicit artificial grammar learning in Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg* 1999 Jun ; 99(2) :107-117.
- [34] Owen AM, James M, Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, Quinn NP, Lange KW, Robbins TW. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain* 1992; 115 :1727-1751.
- [35] Monchi O, Petrides M, Strafella AP, Worsley KJ, Doyon J. Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Ann Neurol*. 2006; 59(2) : 257-64.
- [36] Dagher A, Owen AM, Boecker H, Brooks DJ. The role of the striatum and hippocampus in planning : A PET activation study in Parkinson's disease. *Brain* 2001; 124 : 1020-1032.
- [37] Owen AM, Sahakian BJ, Hodges JR, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology* 1995; 9(1) : 126-140.
- [38] Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G. Clustering and switching on verbal fluency tests : evidence from healthy controls and patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 1996; 2 :11.
- [39] Troster AI, Fields JA, Testa JA, Paul RH, Blanco CR, Hames KA, Salmon DP, Beatty WW. Cortical and subcortical influences on clustering and switching in the performance of verbal fluency tasks. *Neuropsychologia* 1998; 36(4) : 295-304.
- [40] Piatt AL, Fields JA, Paolo AM, Koller WC, Troster AI. Lexical, semantic, and action verbal fluency in Parkinson's disease with and without dementia. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1999 Aug ; 21(4) : 435-443.
- [41] Lee SS, Wild K, Hollnagel C, Grafman J. Selective visual attention in patients with frontal lobe lesions or Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1999 May ; 37(5) : 595-604.
- [42] Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defect. *Cortex* 1976; 12 : 313-324.
- [43] Owen AM, Roberts AC, Hodges JR, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW. Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. *Brain* 1993; 116 : 1159-1175.
- [44] Joosten JPA, Coenders CJH, Eling PATM. Shifting behavior : an analysis of response patterns of Parkinson patients in discrimination learning. *Brain Cogn* 1995; 29 :115-126.
- [45] Brown RG, Marsden CD. Dual task performance and processing resources in normal subjects and patients with Parkinson's disease. *Brain* 1991; 114 : 215-231.
- [46] Dalrymple-Alford JC, Kalders AS, Jones RD, Watson RW. A central executive deficit in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994, 57 : 360-367.

- [47] Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In : Bellak L, Karasy TE (eds). *Geriatric Psychiatry*. Gruse and Stratton, New York, 1976 : 77-121.
- [48] Pillon B, Dubois B, Bonnet AM, Esteguy M, Guimaraes J, Vigouret JM, Lhermitte F, Agid Y. Cognitive slowing in Parkinson's disease fails to respond to levodopa treatment : The 15-objects test. *Neurology* 1989; 39 : 762-768.
- [49] Warrington EK, James M. The visual object and space perception battery. Thames Valley Test Company, Bury St Edmunds, 1991.
- [50] Albert ML, Feldman RG, Willis AL. The subcortical dementia of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37 : 121-130
- [51] Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005; 20(10) : 1255-63.
- [52] Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease : an 8-year prospective study. *Arch Neurol*. 2003; 60(3) : 387-92
- [53] Hughes TA, Ross H, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham RH, Spokes EG. A ten year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54 : 1596-1602.
- [54] Pillon B, Deweer B, Agid Y, Dubois B. Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 1993; 50 : 374-379.
- [55] Braak H, Rub U, Jansen Steur EN, Del Tredici K, de Vos RA. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64(8) : 1404-10.
- [56] Brandstadter D, Oertel WH. Depression in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2003; 91 : 371-81.
- [57] Leentjens AFG, Lousberg R, Verhey FRJ. Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106 : 196-201.
- [58] Murray JB. Depression in Parkinson's disease. *The Journal of Psychology* 1996; 130(6) : 659-667.
- [59] Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B et coll. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1990; 28 : 57-64.
- [60] Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease : loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*. 2005; 128(Pt 6) : 1314-22.
- [61] Marsh L. Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Int Rev Psychiatry* 2000 ; 12(4) : 307-318.
- [62] Marin RS. (1991) Apathy : a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, 1991; 3(3) : 243-54.
- [63] Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, Cummings JL. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 ; 67(4) : 492-496.
- [64] Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002 ; 73(6) : 636-42
- [65] Dujardin K, Sockeel P, Devos D, Destée A, Defebvre L. Apathy : its characteristics in Parkinson's disease. *Neurology* 2006 ; 66 (Suppl 2) : A210.
- [66] Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Denève C, Destée A, Defebvre L. The Lille Apathy Rating Scale : a new instrument for detecting and quantifying apathy : validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77 : 579-84.
- [67] Marsh L. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *Psychosomatics* 2000 ; 41 (1) : 15-23.

- [68] Benke T, Bösch S, Andree B. A Study of emotional processing in Parkinson's disease. *Brain Cogn* 1998; 38 : 36-52.
- [69] Dujardin K, Blairy S, Defebvre L, Duhem S, Noel Y, Hess U, Destée A. Deficits in decoding emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 2004 ; 42(2) : 239-50.
- [70] Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, Tai YF, Appel S, Doder M, Brooks DJ, Lees AJ, Piccini P. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol*. 2006; 59(5) : 852-8.
- [71] Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving : an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*. 1993 ; 18(3) : 247-91.
- [72] Koob GF, Le Moal M. Drug abuse : hedonic homeostatic dysregulation. *Science*. 1997 ; 278(5335) : 52-8
- [73] Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, Lees AJ. Punding in Parkinson's disease : its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord*. 2004; 19(4) : 397-405.
- [74] Witjas T, Baunez C, Henry JM, Delfini M, Regis J, Cherif AA, Peragut JC, Azulay JP. Addiction in Parkinson's disease : impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2005;20(8):1052-5.
- [75] Fénelon G. Troubles psychiques et comportementaux et leurs traitements. In Defebvre L et Vérin M (Eds), *La maladie de Parkinson*. Masson, Paris, 2006, 95-106.
- [76] Derkinderen P, Damier P. Etiopathogénie. In Defebvre L et Vérin M (Eds), *La maladie de Parkinson*. Masson, Paris, 2006, 11-21.
- [77] Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 ; 24 : 197-211.
- [78] Conférence de consensus sur la maladie de Parkinson, critères diagnostiques et thérapeutiques (3 mars 2000). *Rev Neurol* 2000; 156, supplément 2 bis.
- [79] Vérin M. Stratégies médicamenteuses antiparkinsoniennes. In Defebvre L et Verin M (Eds), *La maladie de Parkinson*. Masson, Paris, 2006, 151-172.
- [80] Agid Y. Levodopa : is toxicity a myth ? *Neurology* 1998; 50 : 858-863.
- [81] Sinforiani E, Banchieri L, Zucchella C, et coll. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease. *Arch Gerontol Geriatr* 2004 ; *Suppl 9* : 387-91.
- [82] Emre M, Aarsland D, Albanese A, et coll. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2509-18.
- [83] Wesnes KA, McKeith I, Edgar C, Emre M, Lane R. Benefits of rivastigmine on attention in dementia associated with Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65(10) : 1654-6.
- [84] Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease : the cortical focus of neostriatal outflow. *Brain* 1986; 109 : 845-883.
- [85] Alexander GE, De Long MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 1986 ; 9 : 357-381.
- [86] Remy P, Samson Y. The role of dopamine in cognition : evidence from functional imaging studies. *Curr Opin Neurol*. 2003; 16 *Suppl 2* : S37-41.
- [87] Stern Y, Langston JW. Intellectual changes in patients with MPTP-induced parkinsonism. *Neurology* 1985; 35 : 1506-1509.
- [88] Dubois B, Pillon B. Biochemical correlates of cognitive changes and dementia in Parkinson's disease. In : Huber SJ, Cummings JL (eds.). *Parkinson's disease. Neurobehavioral aspects*. Oxford University Press, New York, 1992 :178-198.

- [89] Pillon B, Dubois B, Cusimano G, Bonnet AM, Lhermitte F, Agid Y. Does cognitive impairment in Parkinson's disease result from non-dopaminergic lesions ? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989 ; 52 : 201-206.
- [90] Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for 1-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006 ; 30(1) : 1-23.
- [91] Cools R, Robbins TW. Chemistry of the adaptive mind. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci.* 2004 ; 362(1825) : 2871-88.
- [92] Bedard MA, Pillon B, Dubois B, Duchesne N, Masson H, Agid Y. Acute and long-term administration of anticholinergics in Parkinson's disease : specific effects on the subcortico-frontal syndrome. *Brain Cogn* 1999 Jul ; 40(2) : 289-313.
- [93] Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Ivanco LS, Lopresti BJ, Constantine GM, Mathis ChA, Davis JG, Moore RY, Dekosky ST. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol.* 2006 ; 253(2) : 242-7.
- [94] Fraix V. Traitement chirurgical. In Defebvre L et Vérin M (Eds), *La maladie de Parkinson*. Masson, Paris, 2006, 173-189.
- [95] Caparros-Lefebvre D, Blond S, Pecheux N, Pasquier F, Petit H. Neuropsychological evaluation before and after thalamic stimulation in 9 patients with Parkinson disease. *Rev Neurol* 1992 ; 148(2) : 117-122.
- [96] Lombardi WJ, Gross RE, Trepanier LL, Lang AE, Lozano AM, Saint-Cyr JA. Relationship of lesion location to cognitive outcome following microelectrode-guided pallidotomy for Parkinson's disease : support for the existence of cognitive circuits in the human pallidum. *Brain* 2000 ; 123(Pt 4) : 746-758.
- [97] Ghika J, Ghika-Schmid F, Fankhauser H, Assal G, Vingerhoets F, Albanese A, Bogousslavsky J, Favre J. Bilateral contemporaneous posteroventral pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease : neuropsychological and neurological side effects. Report of four cases and review of the literature. *J Neurosurg* 1999 ; 91(2) : 313-321.
- [98] Dujardin K, Krystkowiak P, Defebvre L, Blond S, Destée A. A case of severe dysexecutive syndrome consecutive to chronic bilateral pallidal stimulation. *Neuropsychologia* 2000 ; 38(9) : 1305-1315.
- [99] Vingerhoets G, Van der Linden C, Lannoo E, Vandewalle V, Caemaert J, Wolters M, Van den Abbeele D. Cognitive outcome after unilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 Mar ; 66(3) : 297-304.
- [100] Voon V, Kubu C, Krack P, Houeto JL, Troster AI. Deep brain stimulation : Neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov Disord.* 2006 ; 21(S14) : S305-S327
- [101] Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Troster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease : a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2006 ; 5(7) : 578-88.

ANNEXE

ÉCHELLE D'ÉVALUATION UNIFIÉE POUR LA MALADIE DE PARKINSON (UPDRS)

I - Etat mental, comportemental et thymique

1 - Affaiblissement intellectuel

0 = absent

1 = léger. Manque de mémoire habituel avec souvenir partiel des événements, sans autre difficulté.

2 = perte mnésique modérée, désorientation et difficultés modérées de faire face à des problèmes complexes. Atteinte légère mais indiscutable des capacités fonctionnelles avec besoin d'une incitation occasionnelles de l'entourage.

3 = déficit mnésique grave avec désorientation dans le temps et souvent dans l'espace. Handicap grave face aux problèmes.

4 = perte mnésique sévère avec uniquement préservation de sa propre orientation. Incapacité de porter des jugements et de résoudre des problèmes, demande d'aide pour les soins personnels, ne peut plus être laissé seul.

2 - Troubles de la pensée (en rapport avec la démence ou une intoxication médicamenteuse)

0 = aucun

1 = rêves animés

2 = hallucinations bénignes critiquées

3 = hallucinations occasionnelles ou fréquentes ou idées délirantes non critiquées, pouvant gêner les activités quotidiennes

4 = hallucinations continues, idées délirantes ou psychose expansive, incapacité de prendre soin de soi.

3 - Dépression

0 = absente

1 = périodes de tristesse ou sentiment de culpabilité excessif ne persistant pas plusieurs jours ou semaines

2 = dépression durable (une semaine ou plus)

3 = dépression durable avec symptômes végétatifs (insomnie, anorexie, perte de poids, perte d'intérêt)

4 = dépression durable avec troubles végétatifs, pensées ou intentions suicidaires.

4 = Motivation - initiative

0 = normale

1 = moins franche que d'habitudes, plus passif

2 = perte d'initiative et désintérêt pour certaines activités non routinières

3 = perte d'initiative ou désintérêt dans les activités quotidiennes routinières

4 = absence d'initiative, perte totale d'intérêt.

II - Activités dans la vie quotidienne (à déterminer en période ON et en période OFF)

5 - Parole

0 = normale

- 1 = légèrement perturbée, pas de difficultés à être compris
- 2 = modérément perturbée. On doit lui demander occasionnellement de répéter,
- 3 = gravement perturbée. On doit lui demander fréquemment de répéter.
- 4 = incompréhensible la plupart du temps.

6 - Salivation

- 0 = normale
- 1 = légère, mais excès habituel de salive dans la bouche, peut baver la nuit
- 2 = hypersialorrhée modérée, peut baver un peu
- 3 = hypersialorrhée nette avec un peu de bave
- 4 = écoulement habituel de bave nécessitant en permanence un mouchoir.

7 - Déglutition

- 0 = normale
- 1 = s'étrangle rarement
- 2 = s'étrangle occasionnellement
- 3 = nécessite une alimentation semi-liquide
- 4 = nécessite une alimentation par sonde gastrique ou une gastrectomie.

8 - Ecriture

- 0 = normale
- 1 = légèrement ralentie ou micrographique
- 2 = nettement ralentie ou micrographique, tous les mots sont lisibles
- 3 = gravement perturbée, tous les mots ne sont pas lisibles
- 4 = la majorité des mots est illisible.

9 - S'alimenter et manipuler les couverts

- 0 = normal
- 1 = un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé
- 2 = peut se débrouiller seul pour la plupart des aliments mais lent et maladroit
- 3 = a besoin d'une aide pour les repas mais peut encore s'alimenter lentement
- 4 = on doit lui donner à manger.

10 - Habillage

- 0 = normal
- 1 = un peu lent mais ne doit pas être aidé
- 2 = aide occasionnelle pour boutonner ou enfiler une manche
- 3 = a besoin d'être très aidé mais peut faire certaines choses seul
- 4 = totalement dépendant.

11 - Hygiène

- 0 = normale
- 1 = un peu lent mais n'a pas besoin d'aide
- 2 = nécessite une aide pour la douche ou le bain, très lent dans les soins hygiéniques
- 3 = nécessite une aide pour se laver, se brosser les dents, se coiffer, se baigner
- 4 = sonde urinaire ou autres aides mécaniques.

12 - Se retourner dans le lit, arranger draps et couvertures

- 0 = normal
- 1 = un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé
- 2 = peut se retourner seul ou arranger les draps mais avec une grande difficulté

- 3 = peut commencer le geste mais n'arrive pas à se retourner ou arranger les draps seul
 4 = dépendant.

13 - Chute non liée au piétinement

- 0 = aucune
 1 = chutes rares
 2 = chutes occasionnelles mais moins d'une fois par jour
 3 = en moyenne une chute par jour
 4 = chutes pluriquotidiennes

14 - Piétinement lors de la marche

- 0 = aucun
 1 = rare, peut avoir une hésitation au départ
 2 = piétinement occasionnel lors de la marche
 3 = piétinement fréquent entraînant occasionnellement des chutes
 4 = chutes fréquentes dues au piétinement

15 - Marche

- 0 = normale
 1 = difficultés légères, peut balancer les bras, traîne les pieds
 2 = difficultés modérées mais ne demande que peu ou pas d'aide
 3 = difficultés importantes nécessitant une aide
 4 = ne peut marcher du tout même avec aide.

16 - Tremblement

- 0 = absent
 1 = léger et rarement présent
 2 = modéré, gênant le patient
 3 = important gênant certaines activités
 4 = marqué, gênant la plupart des activités

17 - Troubles subjectifs sensitifs liés au parkinsonisme

- 0 = aucun
 1 = occasionnellement, engourdissement, picotements, douleurs légères
 2 = engourdissement, picotements, douleurs fréquentes, pas gênant
 3 = sensations douloureuses fréquentes
 4 = douleurs très vives

III- Examen moteur

18 - Parole

- 0 = normale
 1 = légère perte d'expression, de la diction et/ou du volume vocal
 2 = voix monotone, bredouillée mais compréhensible, altération modérée
 3 = altération marquée, difficile à comprendre
 4 = incompréhensible

19 - Expression faciale

- 0 = Normale
 1 = Hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible
 2 = Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale

3 = Hypomimie modérée ; lèvres souvent entrouvertes

4 = Masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale : lèvres entrouvertes (0.6 cm ou plus)

20 - Tremblement de repos

0 = Absent

1 = Léger et rarement présent

2 = Tremblement de faible amplitude mais persistant. Ou d'amplitude modérée mais présent seulement de façon intermittente

3 = Tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps

4 = Tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps

21 - Tremblement d'action ou tremblement postural des mains

0 = Absent

1 = Léger : présent lors de l'action

2 = Modéré en amplitude, présent lors de l'action

3 = Modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action

4 = Amplitude marquée : gêne l'alimentation

22 - Rigidité (évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations avec un malade relâché, en position assise. Ne pas tenir compte de la roue dentée)

0 = Absent

1 = Minimale ou apparaissant lors des manœuvres de sensibilisation

2 = Légère à modérée

3 = Marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément

4 = Sévère, les mouvements sont effectués difficilement

23 - Tapotement des doigts (le malade fait les mouvements rapides et de large amplitude du pouce sur l'index)

0 = Normal

1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude

2 = Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement

3 = Sévèrement perturbé. Hésitation fréquente au démarrage du mouvement

4 = Peut à peine effectuer le mouvement

24 - Mouvements des mains (le malade ouvre et ferme rapidement les mains avec la plus grande amplitude possible, chaque main séparément)

0 = Normal

1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude

2 = Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement

3 = Sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement

4 = Peut à peine effectuer la tâche

25 - Mouvements alternatifs rapides (mouvements de pronosupination des mains verticalement ou horizontalement, avec la plus large amplitude possible, les deux mains simultanément)

0 = Normal

1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude

2 = Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement

3 = Sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement

4 = Peut à peine effectuer la tâche

26 - Agilité de la jambe (le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant tout le pied ; l'amplitude doit être d'environ 7.5 cm) (en position assise)

0 = Normal

1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude

2 = Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement

3 = Sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement

4 = Peut à peine effectuer la tâche

3

27 - Se lever d'une chaise (le patient essaye de se lever d'une chaise à dos droit en bois ou en métal, les bras pliés devant la poitrine)

0 = Normal

1 = Lentement ou a besoin de plus d'un essai

2 = Se pousse sur les bras du siège

3 = Tend à tomber en arrière et doit essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide

4 = Incapable de se lever sans aide.

28 - Posture

0 = Normalement droite

1 = Pas tout à fait droite, posture légèrement fléchie cette attitude peut être normale pour une personne plus âgée

2 = Posture modérément fléchie, nettement anormale : peut être légèrement penché d'un côté

3 = Flexion sévèrement fléchie avec cyphose : peut être modérément penché d'un côté

4 = Flexion marquée avec posture très anormale

29 - Stabilité posturale (réponse à un déplacement postérieur soudain produit par une poussée sur les épaules alors que le patient est debout les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés. Le patient doit être prévenu).

0 = Normale

1 = Rétropulsion mais l'équilibre est rétabli sans aide

2 = Absence de réponse posturale : peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examineur

3 = Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément

4 = Incapable de se tenir debout sans aide

30 - Démarche

1 = Marche lentement, peut trainer les pieds et faire de petits pas, mais sans festination ni propulsion

2 = Marche avec difficultés, mais nécessite peu ou pas d'aide ; peut avoir un peu de festination, des petits pas ou une propulsion

3 = Perturbations sévères de la marche, nécessitant une aide

4 = Ne peut marcher du tout, même avec aide

31 - Bradykinésie corporelle ou hypokinésie (combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant des bras, l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général)

0 = Aucune

1 = Lenteur minime, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normal pour certaines personnes. Possibilité d'une réduction d'amplitude

2 = Degré léger de lenteur et de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal. De plus, une certaine réduction d'amplitude

3 = Lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement

4 = Lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement

IV - Complications du traitement (au cours de la dernière semaine)

A - Dyskinésies

32 - Durée : durant quelle proportion de la journée, les dyskinésies sont-elles présentes ? (information tenue par l'interrogatoire)

0 = aucune

1 = 1 à 25 % de la journée

2 = 26 à 50 % de la journée

3 = 51 à 75 % de la journée

4 = 76 à 100 % de la journée

33 - Incapacité : quelle incapacité entraîne les dyskinésies ?

0 = aucune

1 = légère

2 = modérée

3 = sévère

4 = complète

34 - Douleur : les dyskinésies entraînent-elles des douleurs ?

0 = aucune

1 = légère

2 = modérée

3 = sévère

4 = complète

35 - Présence d'une dystonie matinale précoce (information obtenue à l'interrogatoire)

0 = oui

1 = non

B - Fluctuations cliniques

36 - Y-a-t-il des périodes off dont on peut prédire le moment après une prise médicamenteuse ?

0 = oui

1 = non

37 - Y-a-t-il des périodes off dont on ne peut pas prédire le moment après une prise médicamenteuse ?

0 = oui

1 = non

38 - Est-ce que certaines des périodes off viennent soudainement, c'est-à-dire en quelques secondes ?

0 = oui

1 = non

39 - Quelle est la proportion de la journée durant laquelle le patient est en situation off ?

0 = aucune

1 = 1 à 25 % de la journée

2 = 26 à 50 % de la journée

3 = 51 à 75 % de la journée

4 = 76 à 100 % de la journée

C- Autres complications

40 - Le patient a-t-il de l'anorexie, des nausées, des vomissements ?

0 = oui

1 = non

41 - Le patient a-t-il une hypotension orthostatique symptomatique ?

0 = oui

1 = non

V – Stade de Hoehn et Yahr

Elle évalue la sévérité globale du syndrome parkinsonien selon 5 stades :

Stade 1 = maladie unilatérale.

Stade 1,5 = maladie unilatérale avec atteinte axiale.

Stade 2 = maladie bilatérale sans trouble de l'équilibre.

Stade 2,5 = maladie bilatérale légère avec retentissement lors du test de la poussée.

Stade 3 = maladie bilatérale légère à modérée, certaine instabilité posturale, physiquement autonome.

Stade 4 = handicap sévère, toujours capable de marcher ou de se tenir debout sans aide.

Stade 5 = malade en chaise roulante ou alité, n'est plus autonome.

VI – L'échelle de Schwab et England

Elle apprécie globalement le degré d'autonomie du patient :

- 100 % : totalement indépendant,

- 90 % : indépendant mais plus lent,

- 80 % : indépendant mais conscient de sa lenteur,

- 70 % : pas tout à fait indépendant, 3 à 4 fois plus lent,

- 60 % : partiellement dépendant,

- 50 % : aidé dans 50 % des activités,

- 40 % : très dépendant,

- 30 % : peu d'activités effectuées seul

- 20 % : ne fait rien seul, aide légèrement

- 10 % : alité, totalement dépendant,

- 0 % : alité, troubles végétatifs.

4 | L'ATROPHIE MULTISYSTÉMATISÉE

4

Manifestations cliniques
Lésions anatomopathologiques
Critères diagnostiques
Troubles cognitifs
Troubles du comportement
Examens paracliniques
Traitements

Le terme d'atrophie multisystématisée a été introduit en 1969 par Graham et Oppenheimer [1]. Cette entité se caractérise cliniquement par la combinaison à des degrés divers de symptômes parkinsoniens, dysautonomiques, pyramidaux et cérébelleux. Cette dénomination d'atrophie multisystématisée illustre l'unité nosologique d'affections auparavant désignées sous les termes de syndrome de Shy et Drager, dégénérescence striato-nigrique et atrophie olivo-ponto-cérébelleuse non familiale. Ces différentes affections ont des caractéristiques cliniques et neuropathologiques communes, avec présence d'inclusions oligodendrogiales caractéristiques contenant de l'alpha-synucléine [2]. Cette pathologie s'intègre dans le cadre des *synucléinopathies* avec la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy.

L'atrophie multisystématisée est une maladie neurodégénérative sporadique d'évolution progressive, de cause inconnue. Elle constitue la forme la plus fréquente de syndrome parkinsonien atypique. Classiquement, le début se situe entre 52 et 63 ans, avec des extrêmes allant de 30 à 80 ans. Une légère prédominance masculine est souvent signalée. L'atrophie multisystématisée est la pathologie la plus fréquemment confondue cliniquement avec la maladie de Parkinson. Sa fréquence est d'environ une atrophie multisystématisée pour 10 à 20 maladies de Parkinson. La prévalence estimée dans la population générale est comprise entre 8 et 17 pour 100 000 habitants.

Le handicap moteur est beaucoup plus précoce du fait de la faible efficacité des traitements antiparkinsoniens.

4

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les principales manifestations cliniques de l'atrophie multisystématisée sont un syndrome parkinsonien, un syndrome cérébelleux, un syndrome pyramidal et une dysautonomie [3]. Dans l'atrophie multisystématisée de type P, c'est le syndrome parkinsonien qui prédomine ; dans celle de type C, c'est le syndrome cérébelleux. Trois quarts des atrophies multisystématisées sont de type P prédominante et un quart de type C prédominante. L'expression de la dysautonomie est presque constante. Le mode de début est donc variable en fonction de la forme clinique.

LE SYNDROME PARKINSONIEN

Le syndrome parkinsonien, constant dans les formes P, est présent dans 50 % des formes C [4]. Il s'exprime par un syndrome akinéto-hypertonique à prédominance axiale, parfois asymétrique. Le tremblement est souvent atypique, rapide et irrégulier avec une composante posturale myoclonique. Dans moins de 10 % des cas, il s'agit d'un tremblement de repos caractéristique d'une maladie de Parkinson [3]. L'instabilité posturale et les chutes sont très précoces de même que l'hypophonie et l'antécolis. Les troubles de la marche peuvent inaugurer l'affection. Globalement, l'efficacité de la L-dopa est souvent faible ou nulle [5]. Un bénéfice significatif et prolongé au-delà de 3 à 5 ans ne concerne qu'une minorité de patients (10 %). Les dyskinésies dopa-induites sont moins fréquentes dans l'atrophie multisystématisée que dans la maladie de Parkinson (un tiers des patients après 5 ans de traitement [3]). Ces dyskinésies, souvent de localisation orofaciale, volontiers asymétriques, présentent souvent un caractère dystonique. Des dystonies non dopa-induites sont également rapportées avec un caractère focal et fixé.

LE SYNDROME CÉRÉBELLEUX

Le syndrome cérébelleux est observé dans 54 % des cas [3]. Il est précoce et intense dans l'atrophie multisystématisée de type C, plus tardif dans la forme de type P où il est alors masqué par le syndrome parkinsonien. Il se traduit par une instabilité à la marche avec élargissement du polygone de sustentation. Un syndrome cinétique et un tremblement intentionnel peuvent être présents, de même qu'une dysarthrie avec voix scandée s'associant à l'hypophonie de la dysarthrie parkinsonienne. Les signes cérébelleux oculaires tels qu'un nystagmus, des saccades hypo- ou hypermétriques et des anomalies de fixation peuvent constituer une aide au diagnostic.

LES SIGNES PYRAMIDAUX

Les signes pyramidaux sont très fréquemment observés (50 % des patients) sous forme d'un réflexe cutané plantaire en extension associé à des réflexes vifs et diffusés [3].

4

LES SIGNES DE DYSAUTONOMIE

Les signes de dysautonomie sont précoces et constants au cours de l'évolution.

La première manifestation clinique de cette dysautonomie est le plus souvent génito-sphinctérienne sous forme d'une impuissance chez l'homme et de troubles urinaires variés : hypertonie avec instabilité du détrusor dans deux tiers des cas (pollakiurie nocturne, urgences urinaires avec résidu postmictionnel, incontinence), faiblesse du détrusor avec rétention chronique dans un tiers des cas [6].

Sur le plan digestif, une constipation sévère peut être liée à des spasmes dystoniques et douloureux du sphincter. Diarrhée et incontinence rectales sont aussi également rapportées. L'hypotension orthostatique est observée dans 68 % des cas, se traduisant par une sensation d'asthénie, de vertige ou de lipothymie lors des changements de position. Les épisodes de syncope sont possibles mais rares (15 % des cas). Cette hypotension s'accompagne d'une disparition de la tachycardie réactionnelle. Elle est définie par une baisse d'au moins 30 mm Hg de la tension systolique et ou une baisse de la tension diastolique d'au moins 15 mm Hg après 3 minutes d'orthostatisme. D'autres signes cliniques de dysautonomie peuvent exister : troubles vasomoteurs avec mains froides et violacées, troubles de la sudation et de la thermorégulation, troubles de la motricité pupillaire, diminution des sécrétions lacrymales et sécheresse buccale.

AUTRES SIGNES CLINIQUES

D'autres signes cliniques ont été décrits : un antécolis sévère et précoce ; un ronflement nocturne avec paralysie des abducteurs des cordes vocales responsables d'un stridor par dégénérescence du noyau ambigu, pouvant justifier parfois une trachéotomie ; des troubles du sommeil avec ronflements, apnée et troubles du comportement en sommeil paradoxal ; des myoclonies spontanées ou déclenchées par des stimuli sensitifs ; une atteinte de la corne antérieure ; un syndrome pseudo-bulbaire ; une dystonie des membres ; des douleurs rhumatismales liées le plus souvent à des contractures dystoniques. Les troubles oculomoteurs se caractérisent également par des

anomalies de fixation et une limitation de la verticalité, surtout des saccades vers le haut, et plus rarement de l'horizontalité.

ÉVOLUTION

L'évolution est sévère, avec une médiane de survie à partir des premiers signes entre six et dix ans. Après un délai de 5 ans en moyenne, bon nombre de patients sont obligés de se déplacer en fauteuil roulant. Le développement du tableau complet d'atrophie multisystématisée s'établit parfois sur une période de 4 à 5 ans ; il est alors difficile de différencier une authentique maladie de Parkinson d'une atrophie multisystématisée, surtout si la réponse initiale à la L-dopa est présente. Il n'existe pas de différence significative de survie entre l'atrophie multisystématisée de type P et celle de type C ; la survie des patients dont la maladie a débuté par une dysautonomie sévère serait en revanche moins bonne. Les principales causes de décès sont les pneumopathies et les morts subites.

4

LÉSIONS ANATOMOPATHOLOGIQUES

À l'examen macroscopique, on observe une atrophie du cervelet, des olives bulbaires, du pont, du locus cœruleus, de la substance noire et du putamen dont la coloration brunâtre est liée à une surcharge en fer.

Sur le plan microscopique, les lésions anatomopathologiques associent une perte neuronale et une gliose atteignant de façon variable les relais des ganglions de la base (striatum, substance noire), du cervelet (cellule de Purkinje, olives bulbaires inférieures, pédoncules cérébelleux moyens et inférieurs), des centres neurovégétatifs (noyau dorsal du vague, noyau ambigu, colonne intermédiolatérale de la moelle, noyau d'Onuf), du système pyramidal et d'autres noyaux (locus cœruleus, noyaux du pont) [7].

La présence d'inclusions argyrophiles (mises en évidence par des imprégnations argentiques) intracytoplasmiques et intranucléaires dans les oligodendrocytes, et de façon moins abondante dans le cytoplasme et le noyau des neurones, est caractéristique des atrophies multisystématisées [8] mais n'est pas pathognomonique puisque ces anomalies ont aussi été détectées dans plusieurs cas de paralysie supranucléaire progressive et de dégénérescence cortico-basale [9]. Ces inclusions sont marquées par les anticorps dirigés contre l'alpha-synucléine. La présence de corps de Lewy n'exclut pas le diagnostic d'atrophie multisystématisée si les autres aspects cliniques et neuropathologiques sont présents (les corps de Lewy peuvent être observés incidemment en raison de leur prévalence élevée dans la population de cet âge).

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Ils sont détaillés dans le tableau 4.1 [10]. Les critères d'atrophie multisystématisée ont fait l'objet de plusieurs révisions (pour une synthèse, voir [11]). Ces critères ont une bonne valeur prédictive positive supérieure à 80 % [12]. La notion de dysautonomie occupe maintenant une place plus importante.

TABLEAU 4.1. — Critères diagnostiques d'atrophie multisystématisée.

Domaine clinique	<p>1 – Dysautonomie <i>Signes</i> : hypotension orthostatique (> 20 mmHg pour la systolique et > 10 mmHg pour la diastolique à 3 minutes) ; incontinence urinaire ou vidange vésicale incomplète <i>Critères</i> : hypotension orthostatique symptomatique ou non (> 30 mmHg pour la systolique et > 15 mmHg pour la diastolique à 3 minutes) ou incontinence urinaire (vidange vésicale involontaire, persistante partielle ou totale, accompagnée d'impuissance chez l'homme)</p> <p>2 – Syndrome parkinsonien <i>Signes</i> : bradykinésie, rigidité, tremblement, troubles posturaux <i>Critères</i> : bradykinésie, plus un autre signe</p> <p>3 – Syndromes cérébelleux <i>Signes</i> : ataxie à la marche (polygone élargi et pas irréguliers), dysarthrie, ataxie des membres, nystagmus soutenu dans le regard latéral <i>Critères</i> : ataxie à la marche, plus un autre signe</p> <p>4 – Atteinte du faisceau cortico-spinal <i>Signes</i> de Babinski, plus réflexes vifs</p>
Définitions	<p>1 – Atrophie multisystématisée certaine : confirmation pathologique</p> <p>2 – Atrophie multisystématisée probable : un critère de dysautonomie, plus un critère de syndrome parkinsonien peu dopa-sensible (réponse < 50 %, dose > 1 g, 3 mois) ou un critère cérébelleux</p> <p>3 – Atrophie multisystématisée possible : un critère d'un domaine, plus 2 autres signes de domaines différents ; si le syndrome parkinsonien a une réponse pauvre à la L-dopa, alors un seul signe supplémentaire suffit</p>
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Âge inférieur à 30 ans, histoire familiale similaire – Maladie systémique ou autres causes neurologiques expliquant les troubles, hallucinations spontanées, démence (DSM-IV) – Saccades verticales lentes ou paralysie supranucléaire – Signes corticaux : aphasie, membres étrangers, apraxie

TROUBLES COGNITIFS

Selon Quinn [13], l'atrophie multisystématisée n'entraîne pas de baisse globale de l'efficacité cognitive. Cependant, un examen approfondi des fonctions cognitives révèle chez ces patients l'existence d'un certain nombre de dysfonctionnements de type frontal. Par exemple, en utilisant une large batterie de tests, Robbins et coll. [14] n'ont observé aucun trouble d'apprentissage ni de mémoire, mais des déficits à l'ensemble des épreuves sensibles aux lésions du lobe frontal et à la maladie de Parkinson. Comparativement à un groupe de sujets sains strictement appariés, les patients ayant une atrophie multisystématisée avaient des déficits à une épreuve de mémoire de travail visuospatiale où on leur demandait à chaque essai de sélectionner parmi des localisations spatiales une localisation qui n'avait pas encore été sélectionnée aux essais précédents. Ils présentaient aussi des troubles de la planification au test de la Tour de Londres et des difficultés à alterner entre des catégories de réponse à une épreuve de flexibilité cognitive. En revanche, leur performance aux épreuves d'apprentissage associatif et de reconnaissance des objets et des localisations spatiales était comparable à celle des témoins. Le profil de performance observé était très proche de celui rencontré dans les lésions focales du lobe frontal.

4

Robbins et coll. [15] ont aussi tenté de comparer les troubles cognitifs observés dans l'atrophie multisystématisée à ceux observés dans les autres syndromes parkinsoniens. Parmi les épreuves utilisées dans l'étude précédente, ils n'ont retenu que celles sensibles aux lésions focales frontales et pour lesquelles les patients ayant une atrophie multisystématisée avaient des déficits. Ils les ont alors administrées à des patients parkinsoniens, des patients souffrant d'une paralysie supranucléaire progressive ou d'une atrophie multisystématisée et ont comparé la performance de chaque groupe à celle d'un groupe de témoins sains strictement appariés. Par rapport à leur groupe contrôle, les patients ayant une atrophie multisystématisée présentaient des déficits à l'ensemble des épreuves sensibles aux dysfonctionnements frontaux. Ces déficits étaient moins sévères que ceux observés dans la paralysie supranucléaire progressive et presque comparables à ceux présentés par les parkinsoniens. Une différence entre les deux affections apparaissait à l'épreuve de la Tour de Londres, où les patients souffrant d'une atrophie multisystématisée avaient un profil plus proche des sujets frontaux que des parkinsoniens. En effet, comme dans les lésions frontales focales, les patients ayant une atrophie multisystématisée effectuaient un premier déplacement aussi rapidement que la population de référence ; par contre, la latence des déplacements ultérieurs était significativement plus élevée. À l'opposé, dans la maladie de Parkinson, la latence du premier déplacement était plus longue, alors que celle des déplacements suivants était normale.

À partir de ces résultats et malgré l'absence de comparaison directe des groupes de patients en raison de caractéristiques d'âge et de niveau de scolarité trop variables d'un groupe à l'autre, Robbins et coll. [15] ont proposé que le mécanisme à l'origine des dysfonctionnements cognitifs était identique dans la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée.

Malgré l'utilisation de procédures de test beaucoup moins spécifiques, cette similitude des profils cognitifs dans la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée a aussi été retrouvée par Testa et coll. [16], qui ont rapporté dans les deux affections un ralentissement psychomoteur marqué, des troubles de l'organisation visuospatiale et des difficultés visuoconstructives.

D'autres travaux ont cependant suggéré l'existence de différences dans le profil cognitif de ces deux types de patients.

Pillon et coll. [17] ont aussi comparé le *syndrome dysexécutif* présenté chez les patients souffrant d'une maladie de Parkinson, d'une paralysie supranucléaire progressive ou d'une atrophie multisystématisée. Ils ont observé que les patients ayant une paralysie supranucléaire progressive étaient plus sévèrement atteints que ceux des deux autres groupes. Le syndrome dysexécutif des parkinsoniens et des patients ayant une atrophie multisystématisée, bien que comparable, était cependant plus sélectif dans l'atrophie multisystématisée que dans la maladie de Parkinson. En effet, comparativement aux données normatives recueillies auprès d'un échantillon témoin, les patients ayant une atrophie multisystématisée avaient des déficits aux épreuves de fluence verbale et au *Trail Making Test*, mais avaient des performances normales au test de classement de cartes du Wisconsin et au test de Stroop. Quand leur performance était comparée à celle d'un groupe de parkinsoniens idiopathiques, la seule différence entre ces deux groupes de patients concernait le test de classement de cartes du Wisconsin, où les parkinsoniens avaient une performance inférieure à celle des patients ayant une atrophie multisystématisée.

Pillon et coll. [17] ont interprété ce résultat en utilisant la distinction faite par Eslinger et Grattan [18] entre flexibilité spontanée et réactive. Selon Eslinger et Grattan [18], la flexibilité cognitive, c'est-à-dire la capacité d'alterner entre des catégories de concepts ou des plans d'action n'est pas un processus unitaire. En effet, la charge cognitive n'est pas la même quand il s'agit de formuler spontanément une diversité

d'idées ou de modifier un plan d'action en réponse aux contraintes de l'environnement. Ils ont proposé de distinguer deux types de situations : celles qui exigent du sujet de produire et parfois de créer des solutions diverses en élaborant des stratégies pour alterner entre des catégories de connaissances ou de réponses et celles qui demandent de modifier une réponse ou un comportement en réponse à une situation contextuelle particulière. Selon Eslinger et Grattan [18], les premières font appel à la flexibilité spontanée, les secondes à la flexibilité réactive. Des épreuves telles que les fluences verbales ou figurales, qui nécessitent de générer le plus grand nombre possible d'exemplaires d'une catégorie et d'alterner entre les sous-catégories, sont typiquement des épreuves évaluant la flexibilité spontanée. Des épreuves telles que le test de classement de cartes du Wisconsin, où le sujet doit alterner entre des règles de réponse en fonction d'indices externes, évaluent au contraire la flexibilité réactive.

Ainsi, Pillon et coll. [17] ont proposé que dans l'atrophie multisystématisée, le syndrome dysexécutif pourrait être limité à une perte des capacités de flexibilité spontanée, avec préservation de la flexibilité réactive, alors que l'inverse s'observerait dans la maladie de Parkinson. L'une des principales difficultés étant le diagnostic différentiel précoce entre la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée, on comprend l'intérêt clinique que pourrait représenter une telle dissociation.

À ce jour, cette hypothèse n'a pas encore été confirmée. Des résultats contradictoires ont même été rapportés. En effet, en comparant la performance de patients souffrant d'une atrophie multisystématisée ou d'une maladie de Parkinson à celle de sujets témoins, Meco et coll. [19] ont observé que les deux groupes de patients avaient une performance inférieure aux sujets témoins aux épreuves évaluant les fonctions exécutives. Seul le test de Stroop permettait de différencier les deux groupes de patients : en condition d'interférence, les patients ayant une atrophie multisystématisée étaient significativement plus ralentis et commettaient plus d'erreurs que les parkinsoniens. Ces résultats suggèrent donc une perturbation des deux types de flexibilité dans les deux groupes, mais un trouble de la flexibilité réactive plus sévère dans l'atrophie multisystématisée que dans la maladie de Parkinson.

Le fait que les patients ayant une atrophie multisystématisée puissent présenter des troubles des fonctions exécutives plus marqués que les parkinsoniens a été confirmé par les résultats d'une de nos études [20], où, à un ensemble d'épreuves évaluant les fonctions exécutives, la performance de patients ayant une atrophie multisystématisée ou une maladie de Parkinson a été comparée à celle de témoins strictement appariés. Deux épreuves mettaient en jeu la flexibilité spontanée : une épreuve de fluence verbale et une épreuve de génération de séquences spatiales, où il s'agissait de produire le plus de combinaisons différentes possibles à partir de quatre localisations (figure 4.1).

Deux autres épreuves mettaient en jeu la flexibilité spontanée : le test de classement de cartes du Wisconsin et le test de Stroop. Les deux types de patients présentaient des troubles des fonctions exécutives, mais le syndrome dysexécutif des patients ayant une atrophie multisystématisée était plus marqué que celui des parkinsoniens. En effet, ils présentaient des déficits à l'ensemble des épreuves, alors que les parkinsoniens n'avaient de déficits qu'au test de classement de cartes du Wisconsin et au test de Stroop, c'est-à-dire les épreuves évaluant la flexibilité réactive. La performance des deux types de patients se distinguait à une seule épreuve, celle des fluences verbales, où les patients ayant une atrophie multisystématisée généraient significativement moins de mots que les parkinsoniens. On retrouve donc une différence entre flexibilités spontanée et réactive, mais ces résultats semblent indiquer que les deux types seraient atteints dans l'atrophie multisystématisée, alors que, dans la maladie de Parkinson, les déficits ne concerneraient que les situations faisant intervenir la flexibilité réactive.

Des différences neuropathologiques entre les deux affections peuvent expliquer que le syndrome dysexécutif prenne un caractère plus diffus dans l'atrophie multisystéma-

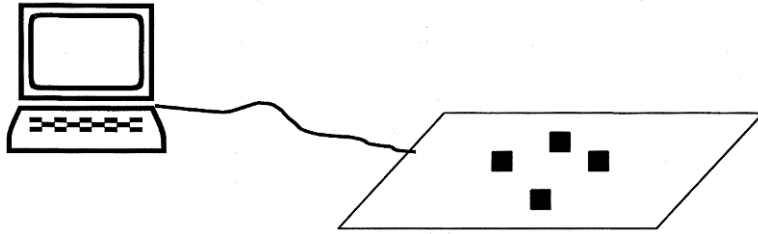


FIG. 4.1 — Tâche de génération de séquences spatiales.

Le sujet dispose d'un petit clavier sur lequel sont disposées quatre clés de réponses. Il reçoit comme consigne de réaliser le plus possible de séquences différentes en touchant à chaque fois ces quatre touches. Il peut commencer par n'importe laquelle et aller dans n'importe quel sens, mais chaque fois il doit toucher les quatre touches en évitant de faire des répétitions. Il dispose de 24 essais mais il n'est pas informé qu'il y a au total 24 (factoriel 4) combinaisons possibles. Le temps n'est pas limité.

4

tisée. En effet, la maladie de Parkinson entraîne une perte des neurones pigmentés de la *pars compacta* de la substance noire. La déplétion dopaminergique qui en résulte va perturber le fonctionnement du striatum dont les neurones sont intacts, mais qui, privés de leur influx dopaminergique, vont conduire à un dysfonctionnement des circuits les reliant au cortex préfrontal. Dans l'atrophie multisystématisée, la dégénérescence touche non seulement la substance noire mais aussi le striatum, entraînant donc à la fois des déficits fonctionnels et structuraux. Cette plus large atteinte striatale pourrait donc être à l'origine de troubles des fonctions exécutives plus marqués que dans la maladie de Parkinson et expliquer la dégradation plus rapide de l'état cognitif avec l'évolution de la maladie [21]. Par ailleurs, la similarité du profil cognitif dans les formes striatonigriques et cérébelleuses d'atrophie multisystématisée est en faveur de l'origine sous-corticale de l'atteinte cognitive [22].

Les études qui se sont intéressées aux troubles cognitifs dans l'atrophie multisystématisée rapportent donc des résultats assez variables. Le seul point sur lequel s'accordent tous les auteurs est que l'atrophie multisystématisée s'accompagne d'un syndrome dysexécutif. Celui-ci ne semble pas en relation avec la sévérité des troubles moteurs. Ses caractéristiques et sa spécificité restent à préciser.

En conclusion, si l'examen neuropsychologique apporte des éléments au diagnostic de l'atrophie multisystématisée, notamment en objectivant une efficacité cognitive générale préservée et des troubles cognitifs limités à un syndrome dysexécutif, il contribue actuellement peu au diagnostic différentiel précoce entre l'atrophie multisystématisée et la maladie de Parkinson idiopathique.

TROUBLES DU COMPORTEMENT

Bien qu'ils aient rarement fait l'objet d'une investigation systématique, ils ne semblent pas être au premier plan dans cette affection. Une augmentation de la labilité émotionnelle et le développement d'une dysthymie ont été rapportés [20].

En pratique, la conduite à tenir est identique à celle décrite pour la maladie de Parkinson. On évalue donc :

- l'efficacité cognitive générale, par exemple à partir du score obtenu à l'échelle de démence de Mattis ;
- le ralentissement de la vitesse de traitement de l'information à partir d'épreuves de temps de réaction ou à partir du temps mis pour réaliser la partie A du *Trail Making Test*, la première phase du test de Stroop, ou encore pour réaliser le sous-test du code de la WAIS-R ;
- les capacités de maintien, de focalisation et de partage attentionnel à l'aide d'épreuves de barrages ou d'épreuves informatisées ;
- les troubles de la mémoire, particulièrement la mémoire immédiate, la mémoire de travail et la mémoire épisodique ;
- les fonctions exécutives, en diversifiant le plus possible les épreuves afin de recueillir des éléments concernant chaque sous-composante exécutive ;
- le retentissement de la maladie sur l'humeur pourra s'apprécier à partir d'une échelle de dépression.

EXAMENS PARACLINIQUES

Certaines explorations complémentaires peuvent apporter des arguments pour le diagnostic d'atrophie multisystématisée.

IMAGERIE MORPHOLOGIQUE

L'IRM permet de visualiser l'atrophie cérébelleuse et pontique constante dans les formes C (figure 4.2) et un hyposignal putaminal à prédominance postérieure et latérale sur les séquences pondérées en T2 traduisant une augmentation de la teneur en fer de cette structure [24]. Cette hypo-intensité T2 putaminale est parfois bordée d'un hypersignal linéaire anormal secondaire à l'atrophie putaminale (figure 4.3). Un hypersignal en croix au sein du pont est aussi un signe radiologique très évocateur du diagnostic d'atrophie multisystématisée (figure 4.4) ; une atrophie des pédoncules cérébelleux avec présence d'un hypersignal floconneux et un hyposignal des noyaux dentelés peuvent aussi être mis en évidence.

Il semble que ces anomalies soient corrélées au degré de dégénérescence striatale et à la surcharge en fer [25,26]. Soulignons que ces anomalies sont inconstantes et que l'IRM est parfois normale surtout au stade initial de la maladie. L'imagerie de diffusion et l'étude volumétrique par voxel permettra peut-être à terme de faciliter le diagnostic d'atrophie multisystématisée.

IMAGERIE ISOTOPIQUE

L'imagerie isotopique correspond aux images obtenues par les techniques de tomographie d'émission de positons et de tomographie monophotonique.

Les anomalies métaboliques rapportées dans le cadre de l'atrophie multisystématisée sont le reflet d'une atteinte combinée de la voie dopaminergique nigro-striée et du striatum. Il existe essentiellement une diminution de la consommation de glucose et de



FIG. 4.2 — IRM encéphalique, séquence T1 coupes sagittales.

À gauche : atrophie discrète du pont (*flèche 1*), dilatation du 4^e ventricule (*flèche 2*) et atrophie du cervelet (*flèche 3*). À droite : atrophie sévère du pont et du cervelet (*flèches 4 et 5*).

4

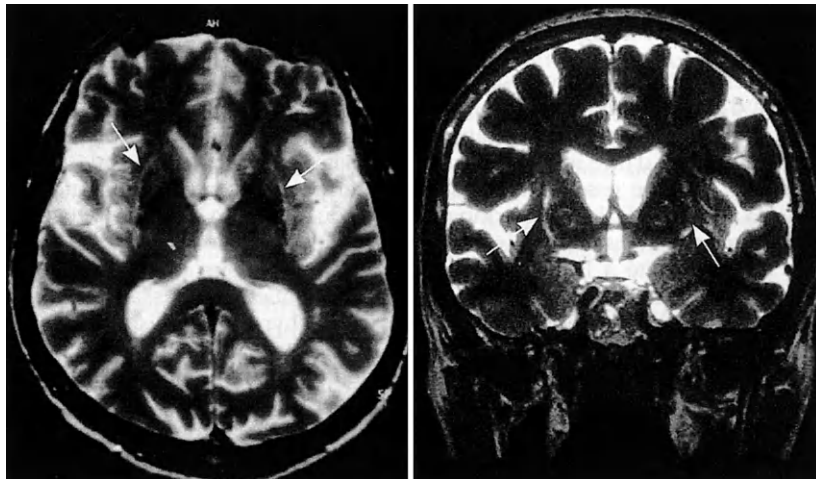


FIG. 4.3 — IRM encéphalique, séquence T2.

À gauche : coupe axiale, avec hypersignal bilatéral du bord latéral du putamen (*flèches*).

À droite : coupe coronale, avec hypersignal bilatéral du bord latéral du putamen, plus marqué à droite (*flèches*).

la fixation de la fluoro-dopa au sein du putamen et du noyau caudé, se majorant progressivement avec le recul évolutif. Cet hypométabolisme a une valeur prédictive d'insensibilité à la L-dopa [27]. Par ailleurs, la consommation cérébrale de glucose au sein du cortex apparaît globalement diminuée, intéressant préférentiellement le cortex moteur, prémoteur et préfrontal ; un hypométabolisme au niveau du cervelet est constaté surtout chez les patients présentant un syndrome cérébelleux. L'intensité de l'hypométabolisme frontal est modérée et peut être corrélée à l'existence de troubles cognitifs consécutifs à un dysfonctionnement de type sous-cortico-frontal.

La diminution de fixation de la fluoro-dopa (tomographie d'émission de positons) ou de transporteurs de la dopamine (tomographie monophotonique) au niveau du striatum n'est nullement caractéristique de l'atrophie multisystématisée puisqu'elle s'observe



FIG. 4.4 — IRM encéphalique, séquence T2 coupe axiale. Hypersignal en croix au niveau du pont (*flèche*).

également dans la maladie de Parkinson (si l'atteinte du noyau caudé est plus sévère dans l'atrophie multisystématisée, elle ne permet pas de distinguer avec certitude ces deux pathologies au plan individuel) [28]. En revanche, une étude récente utilisant le ^{123}I -Beta-CIT, qui a une affinité pour le transporteur de la dopamine mais aussi pour celui de la sérotonine, a montré que la combinaison de l'atteinte du noyau caudé et du tronc cérébral permettrait de distinguer (95 %) les parkinsoniens des patients ayant une atrophie multisystématisée peu évoluée (< 3 ans) [29]. Cette réduction de traceur particulière dans le tronc cérébral peut être due à l'atteinte du système sérotoninergique.

La diminution de consommation de glucose dans le striatum paraît plus marquée dans l'atrophie multisystématisée que dans la maladie de Parkinson. La diminution de la liaison de ligands reconnaissant les récepteurs dopaminergiques D2 confirme l'existence d'une dégénérescence des neurones de projections striataux, cette atteinte striatale permettant de différencier l'atrophie multisystématisée de la maladie de Parkinson [30]. Elle serait prédictive d'une mauvaise réponse dopaminergique.

Enfin la *scintigraphie cardiaque au ^{123}I -MIBG* permet de différencier la maladie de Parkinson (baisse de fixation reflétant l'atteinte post-ganglionnaire) et l'atrophie multisystématisée (fixation normale par atteinte pré-ganglionnaire).

ÉLECTROPHYSIOLOGIE

L'exploration de la dysautonomie comporte une étude de l'hypotension orthostatique sur table basculante (*Tilt test*). Cette étude est complétée par une analyse électrocardiographique de l'intervalle R-R en réponse à l'orthostatisme, à la respiration profonde ou à la manœuvre de Valsalva [31]. Ces tests doivent être effectués en l'absence de drogue dopaminergique ou anticholinergique. Leur interprétation doit tenir compte de l'âge du patient. Le Holter tensionnel complète utilement cette exploration de la dysautonomie (recherche d'une hypertension artérielle nocturne associée).

L'étude de l'EMG du sphincter urétral et/ou anal peut mettre en évidence des signes de dénervation liés à la dégénérescence des neurones du noyau sacré d'Onuf [6, 32]. L'analyse du sphincter anal est aussi fiable que celle du sphincter urétral et elle est souvent préférée pour des raisons techniques et de tolérance. Cette exploration bien que sensible (anormale dans 90 à 100 % des cas d'atrophie multisystématisée avec troubles vésico-sphinctériens), n'est pas totalement spécifique puisque des anomalies peuvent aussi être observées dans 10 à 30 % des maladies de Parkinson et 40 % des cas de paralysie supranucléaire progressive.

L'examen urodynamique et l'échographie vésicale (recherche d'un résidu post-mictionnel) permettent de mieux comprendre la nature des troubles urinaires et d'orienter la décision thérapeutique.

Les potentiels évoqués moteurs peuvent rendre compte d'une atteinte de la voie pyramidale. La polygraphie de sommeil avec étude de la saturation en oxygène est indiquée en cas de suspicion d'apnée nocturne et/ou de stridor.

4

TRAITEMENTS

La *L-dopa* doit être proposée de principe pour le contrôle du syndrome parkinsonien (*cf. supra*). Les agonistes dopaminergiques ne sont pas plus efficaces que la *L-dopa*. La prescription des médicaments dopaminergiques peut être limitée par l'hypotension orthostatique, qu'ils sont susceptibles d'aggraver. La prescription de dompéridone (30 à 60 mg par jour) peut être un complément utile. L'indication d'une stimulation cérébrale profonde ne peut être retenue.

Les médicaments proposées pour le contrôle du syndrome cérébelleux se révèlent le plus souvent inefficaces, notamment les précurseurs sérotoninergiques comme la lévo-tonine.

Antispastiques et injections de toxines botuliniques peuvent être proposés pour les contractures dystoniques. La kinésithérapie doit toujours être envisagée. Pour les troubles du sommeil un traitement par ventilation nocturne à pression positive peut se justifier ; elle s'avère aussi utile en cas de stridor inspiratoire nocturne susceptible d'entraîner une mort subite.

Pour le contrôle de l'*hypotension orthostatique*, certains petits moyens seront proposés systématiquement : arrêt des médicaments potentiellement hypotensives, limitation des agents dopaminergiques, auxquels il faut associer systématiquement de la dompéridone, une ration sodée suffisante pour assurer une volémie correcte, le port de bas de contention, la surélévation de la tête lors du décubitus nocturne, une incitation aux changements progressifs de positions, surtout le matin au réveil et après les repas, qui devront ne pas être copieux, une limitation des bains ou des douches trop chauds et de l'exposition à la chaleur. Les thérapeutiques les plus souvent utilisées sont la dihydroergotamine, la caféine, la fludrocortisone et la minodrine. Le risque potentiel de ces différentes médications est l'aggravation de l'hypertension de décubitus.

Le traitement des troubles vésico-sphinctériens dépend de leur nature : les anticholinergiques peuvent améliorer l'incontinence, au risque de la survenue d'une rétention urinaire. La polyurie nocturne peut être contrôlée par la desmopressine (*Minirin*). En cas de résidus postmictionnels et de rétention, le sondage urinaire itératif sera proposé. Le traitement de l'impuissance peut faire appel aux injections intracaverneuses de médicaments vasodilatateurs et à la prescription de sildevafil (*Viagra*).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969 ; 32 : 28-34.
- [2] Lantos PL, Papp MI. Cellular pathology of multiple system atrophy : a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994 ; 57 : 129-133.
- [3] Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy : a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord* 1997 ; 12 : 133-147.
- [4] Albanese A, Colosimo C, Bentivoglio A, Finici R, Melillo G, Colosimo C et coll. Multiple system atrophy presenting as parkinsonism : clinical features and diagnosis criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 ; 59 : 144-151.
- [5] Hughes AJ, Colosimo C, Kleedorfer B, Daniel SE, Lees AJ. The dopaminergic response in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992 ; 55 : 1009-1013.
- [6] Beck RO, Betts CD, Fowler CJ. Genitourinary dysfunction in multiple system atrophy : clinical features and treatment in 62 cases. *J Urol* 1994 ; 151 : 1336-1341.
- [7] Ozawa T, Paviour D, Quinn NP, et coll. The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy : clinicopathological correlations. *Brain* 2004 ; 127 : 2657-2671.
- [8] Costa C, Duyckaerts C, Cervera P, Hauw JJ. Les Inclusions oligodendrogiales, un marqueur des atrophies multisystématisées. *Rev Neurol* 1992 ; 148 : 274-280.
- [9] Daniel SE, Geddes JF, Revesz T. Glial cytoplasmic inclusions are not exclusive to multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 ; 58 : 262.
- [10] Gilman S, Low PA, Quinn N et coll. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Auton Nerv Syst* 1998 ; 74 : 189-192.
- [11] Tison F. Évolution des critères cliniques du diagnostic d'atrophie multisystématisée. *Rev Neurol* 2000 ; 8-9 : 711-717.
- [12] Osaki Y, Wenning GK, Daniel SE, Hughes A, Lees AJ, Mathias CJ, Quinn N. Do published criteria improve clinical diagnostic accuracy in multiple system atrophy? *Neurology* 2002 ; 59 : 1496-1491.
- [13] Quinn N. Multiple system atrophy. The nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989 ; 2 : 78-89.
- [14] Robbins TW, James M, Lange KW, Owen AM, Quinn NP, Marsden CD. Cognitive performance in multiple system atrophy. *Brain* 1992 ; 115 : 271-291.
- [15] Robbins TW, James M, Owen AM, Lange KW, Lees AJ, Leigh PN, Marsden CD, Quinn NF, Summers BA. Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994 ; 57 : 79-88.
- [16] Testa D, Fetoni V, Soliveri P, Musicco M, Palazzini E, Girotti F. Cognitive and motor performance in multiple system atrophy and Parkinson's disease compared. *Neuropsychologia* 1993 ; 31 : 207-210.
- [17] Pillon B, Gouider-Khouja V, Deweer B et coll. Neuropsychological pattern of striatonigral degeneration : comparison with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 ; 58 : 174-179.
- [18] Eslinger PJ, Grattan LM. Frontal lobe and frontal striatal substrates for different forms of human cognitive flexibility. *Neuropsychologia* 1993 ; 31 : 17-28.
- [19] Meco G, Gasparini M, Doricchi F. Attentional functions in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 ; 60 : 393-398.

- [20] Dujardin K, Defebvre L, Krystkowiak P, Degreef JF, Destée A. Executive Function Differences in Multiple System Atrophy and Parkinson's Disease. *Parkinsonism and related disorders*, 2003 ; 9 : 205-211.
- [21] Soliveri P, Monza D, Paridi D, et coll. Neuropsychological follow up in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration-type multisystem atrophy, and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 ; 69 : 313-8.
- [22] Burk K, Daum I, Rub U. Cognitive function in multiple system atrophy of the cerebellar type. *Mov Disord* 2006 ; 21 : 772-776.
- [23] Fukutani Y, Takeuchi N, Kobayashi K, Miyazu K, Yamaguchi N, Terada T, Nakamura I, Isaki K. Striatonigral degeneration combined with olivoponto-cerebellar atrophy with subcortical dementia and hallucinatory state. *Dementia* 1995 ; 6 : 235-240.
- [24] Konayaga M, Konayaga Y, Lida M. Clinical and magnetic resonance imaging study of extrapyramidal symptoms in multiple system atrophies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994 ; 57 : 1528-1531.
- [25] Lang AE, Curran T, Provias J, Bergeron C. Striatonigral degeneration : iron deposition in putamen correlates with the slit-lijke void signal in magnetic resonance imaging. *Can J Neurol Sci* 1994 ; 21 : 311-318.
- [26] Schrag A, Good CD, Miszkiel K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ, Quinn NP. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 ; 65 : 65-71.
- [27] De Volder AG, Francart J, Laterre C et coll. Decreased glucose utilization in the striatum and frontal lobe in probable striatonigral degeneration. *Ann Neurol* 1989 ; 26 : 239-247.
- [28] Antonini A, Leenders KL, Vontobel P et coll. Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Brain* 1997 ; 120 : 2187-2195.
- [29] Scherfler C, Seppi K, Donnemiller E et coll. Voxel-wise analysis of [¹²³I]beta-CIT SPECT differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease. *Brain* 2005 ; 128 : 1605-1612.
- [30] Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV et coll. Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease. Striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with [¹¹C] raclopride and positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992 ; 31 : 184-192.
- [31] Bordet R, Benhadjali J, Destée A, Hurtevent JF, Bourriez JL, Guieu JD. Sympathetic skin response and R-R interval variability in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996 ; 11 : 268-272.
- [32] Eardley I, Quinn NP, Fowler CJ et coll. The value of urethral sphincter electromyography in the differential diagnosis of Parkinsonism. *Br J Urol* 1989 ; 64 : 360-362.

5

LA PARALYSIE SUPRANUCLÉAIRE PROGRESSIVE

5

Manifestations cliniques
Lésions anatomopathologiques
Critères diagnostiques
Troubles cognitifs
Troubles du comportement
Examens paracliniques
Traitements

La description clinique et anatopathologique de la paralysie supranucléaire progressive a été proposée en 1964 par Steele, Richardson et Olszewski [1], qui ont défini cette maladie par une dégénérescence hétérogène atteignant le tronc cérébral, les ganglions de la base et le cervelet, comportant une paralysie de la verticalité du regard, une paralysie pseudo-bulbaire, une dystonie axiale et une démence.

La fréquence de la paralysie supranucléaire progressive est très certainement sous-estimée, cette maladie n'étant souvent reconnue qu'après plusieurs années d'évolution, le délai du diagnostic variant de quelques mois à plusieurs années. La paralysie supranucléaire progressive représente 1 à 4 % des syndromes parkinsoniens. Sa prévalence est de 6,4 pour 100 000, ce qui la place au 3^e rang des syndromes parkinsoniens dégénératifs après la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée [2]. Le sex-ratio révèle une légère prédominance masculine (1,2 à 1,7). L'âge moyen du début est de 63 ans, avec des extrêmes de 44 à 75 ans. Cette affection évolue sur un délai moyen de 6 à 7 ans, avec des extrêmes de 2 à 12 ans. Le décès résulte le plus souvent de complications de décubitus ou de troubles de déglutition compliqués de pneumopathies.

Cette pathologie s'intègre dans le cadre des *tauopathies* avec la dégénérescence cortico-basale. Si les cas familiaux sont rares, il semble exister une prédisposition génétique avec une sur-représentation de l'allèle A0/A0 du gène de la protéine tau. L'intrication de facteurs génétiques et environnementaux est évoquée devant la prévalence élevée de cas de paralysie supranucléaire progressive dans les caraïbes françaises associés à une consommation importante de plantes et de fruits tropicaux (substances annacées) aux effets neurotoxiques.

5

MANIFESTATIONS CLINIQUES

SIGNES INITIAUX

Le diagnostic au début de la maladie est souvent difficile de par le caractère insidieux de la symptomatologie clinique et son caractère aspécifique : asthénie, ralentissement psychomoteur, troubles visuels (vision floue, diplopie). Les troubles de la marche et de l'équilibre responsables de chutes en rétropulsion inaugurent le tableau clinique dans un tiers des cas ; ils constituent une caractéristique essentielle de la maladie. À ce stade, les altérations cognitives sont présentes dans un tiers des cas, le plus souvent en association aux autres symptômes. Le syndrome parkinsonien est inaugural dans 30 à 50 % des cas et peut faire évoquer à tort une maladie de Parkinson idiopathique lorsqu'il est isolé.

SIGNES À LA PHASE D'ÉTAT [1, 3-5]

Le tableau clinique typique comporte :

- un *syndrome parkinsonien akinéto-rigide* à nette prédominance axiale, avec une hypertonie en extension de la région cervicale responsable d'une attitude en rétrocolis. La précocité de l'instabilité posturale est responsable de chutes en rétropulsion, la marche est enraidie avec un léger élargissement du polygone de sustentation, alors que les bras sont écartés avec un balancement automatique qui peut être conservé. Le tremblement est rare, voire absent, ou parfois observé transitoirement. Ce syndrome parkinsonien n'est que peu ou pas amélioré par la L-dopa ;

– une *ophtalmoplégie supranucléaire*, caractéristique de l'affection, se traduisant par une limitation, puis une paralysie des mouvements de verticalité volontaires (saccade) et automatiques (poursuite) davantage marqués vers le bas que vers le haut. Les mouvements de latéralité sont aussi très souvent affectés, avec un aspect saccadé. Les noyaux oculomoteurs étant épargnés, les mouvements oculaires d'origine réflexe à la mobilisation passive de la tête sont donc conservés. Cette ophtalmoplégie peut apparaître tardivement dans le cours évolutif de la maladie, voire même plus rarement faire défaut tout au long de l'évolution. D'autres troubles oculomoteurs peuvent être constatés : anomalie de la convergence, trouble de la mobilité palpébrale avec rétraction des paupières supérieures, apraxie de l'ouverture des paupières, blépharospasme ;

– un *syndrome pseudo-bulbaire* responsable d'une dysarthrie invalidante, de troubles de déglutition précoces, compliqués fréquemment de pneumopathie d'inhalation. À un stade avancé, une anarthrie s'installe progressivement. L'hypertonie du visage donne au faciès un aspect grimaçant, s'associant à une vivacité des réflexes faciaux et massétéris. L'association de ce faciès spastique, d'un écarquillement avec fixité du regard et d'une hyperextension de la nuque donne à la physionomie du patient une expression caractéristique de la maladie ;

– des troubles sphinctériens, notamment sous forme d'une incontinence urinaire, sont possibles mais présents à un stade tardif de la maladie ;

– une atteinte des fonctions cognitives conduisant à une démence sous-cortico-frontale. Elle est développée plus loin dans ce chapitre.

LÉSIONS ANATOMOPATHOLOGIQUES [6,7]

Macroscopiquement, on observe une dilatation des 3^e et 4^e ventricules et de l'aqueduc de Sylvius, une décoloration de la substance noire, une atrophie du pallidum, du putamen, du noyau dentelé et du noyau sous-thalamique.

Les lésions microscopiques sont caractérisées par une perte neuronale, une gliose, une dégénérescence neurofibrillaire (mise en évidence par des anticorps anti-protéine tau) et des fibres tortueuses dystrophiques. Les structures sous-corticales suivantes sont constamment et sévèrement touchées par les lésions : le complexe pallido-thalamique, la substance noire, le colliculus supérieur, la substance grise périaqueducale, la formation réticulée pontique et pédonculaire, les noyaux du pont. Sur le plan immunohisto-chimique, il s'agit comme dans la dégénérescence cortico-basale d'inclusions tau-positives (64-69 kD). Une accumulation de protéines tau est également observée dans les astrocytes (« touffe astrocytaire ») au sein du cortex (en particulier des aires motrice, prémotrice et motrice supplémentaire).

Sur le plan neurochimique, l'atteinte dopaminergique est prédominante, touchant le système nigro-striatal, à la fois sur ses composantes pré- et postsynaptiques (chute du taux de dopamine striatale et réduction du nombre de récepteurs dopaminergiques D2) et épargnant les systèmes mésocortical et mésolimbique. Il existe aussi une atteinte cholinergique avec une réduction de l'activité choline-acétyl-transférase dans le striatum, le pallidum, le noyau basal de Meynert et dans le tronc cérébral (colliculus supérieur, noyau pédonculo-pontin).

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES [5]

Ils sont résumés dans le tableau 5.1.

TABLEAU 5.1. — Critères diagnostiques de la paralysie supranucléaire progressive.

Diagnostic possible	Affection d'évolution progressive après 40 ans, ophtalmoplégie supranucléaire progressive avec paralysie de la verticalité du regard (bas ou haut) ou ralentissement des saccades verticales avec instabilité posturale et chutes dans la première année d'évolution
Diagnostic probable	Affection d'évolution progressive après 40 ans, ophtalmoplégie supranucléaire progressive avec paralysie de la verticalité du regard (bas ou haut) et instabilité posturale avec chutes dans la première année d'évolution
Critères d'exclusion	Syndrome de la main étrangère, signes corticosensitifs, atrophie focale ou pariétale, hallucinations indépendantes de la L-dopa, démence de type Alzheimer, dysautonomie marquée et précoce, syndrome cérébelleux précoce ou prédominant
Critères secondaires	Syndrome akinéto-hypertonique symétrique à prédominance proximale, rétrocolis, peu ou pas de réponse du syndrome parkinsonien à la L-dopa, dysarthrie et troubles de la déglutition précoces, troubles cognitifs précoces comprenant au moins deux des éléments suivants : apathie, difficulté de pensée abstraite, réduction des fluences, comportement d'utilisation, d'imitation, signes moteurs frontaux.

5

Les meilleures variables prédictives de la paralysie supranucléaire progressive sont une atteinte de la verticalité des mouvements oculaires, principalement vers le bas, et une instabilité posturale avec chutes (valeur prédictive positive = 100 %). Si les critères de paralysie supranucléaire progressive probable sont très spécifiques (100 %), ils sont peu sensibles à la phase précoce de la maladie (50 %). Leur précision a été évaluée à partir de 60 observations avec vérification neuropathologique : le diagnostic clinique a été confirmé dans 78 % des cas [8]. On constate surtout un recouvrement du phénotype anatomo-clinique avec la dégénérescence cortico-basale. Récemment deux phénotypes cliniques ont été identifiés à partir de cas confirmés sur le plan neuropathologique : l'un spécifique dénommé syndrome de Richardson avec des caractéristiques cliniques typiques précédemment décrites, l'autre moins spécifique évoluant sous une forme parkinsonienne [9].

TROUBLES COGNITIFS

Les modifications cognitives et comportementales sont présentes dès le début de la maladie. Elles se caractérisent par un ralentissement cognitif marqué et la présence d'un syndrome sous-cortico-frontal plus sévère que dans la maladie de Parkinson ou l'atrophie multisystématisée [10-11].

Un examen neuropsychologique approfondi met en évidence un certain nombre de dysfonctionnements.

DÉFICIT COGNITIF GLOBAL

Il existe une baisse globale de l'efficacité cognitive. Comme dans la maladie de Parkinson, celle-ci est généralement évaluée par la performance à l'échelle de démence de Mattis (présentée dans le chapitre 3). On y observe des déficits assez diffus ; mais certains items sont particulièrement touchés. Le rappel de séries de chiffres en ordre direct ou inverse est généralement faible. La plupart des items du sous-test d'initiation sont concernés : la fluence verbale sémantique est faible, les séquences de gestes sont

difficilement réalisées et on peut observer des persévérations lors de la reproduction de séquences graphiques. La formation de concepts est difficile.

RALENTISSEMENT DU TRAITEMENT DE L'INFORMATION

Le ralentissement de la vitesse de traitement de l'information entraîne une augmentation des temps de réaction. Ce ralentissement existe dès les premiers stades de la maladie et s'accompagne très précocement d'une augmentation de latence de la composante P300 des potentiels évoqués cognitifs [12].

TROUBLES ATTENTIONNELS

Les capacités de maintien, de focalisation et d'orientation de l'attention sont affaiblies. Ces déficits attentionnels, présents précocement, perturbent souvent l'examen neuropsychologique et exigent du neuropsychologue une vigilance particulière : il est nécessaire de recentrer régulièrement le patient sur la tâche et de lui répéter les consignes. Peu de travaux ont été consacrés à une étude systématique des troubles attentionnels dans la paralysie supranucléaire progressive, en utilisant des épreuves évaluant les différentes sous-modalités attentionnelles. Esmonde et coll. [13] ont rapporté un trouble général du maintien attentionnel et des troubles du partage attentionnel dans les situations de double tâche.

5

DÉFICITS MNÉSQUES

Les déficits mnésiques sont distincts de ceux observés dans la démence de type Alzheimer, mais plus sévères que ceux observés dans les autres syndromes sous-corticofrontaux. Les patients souffrant d'une paralysie supranucléaire progressive ont des capacités réduites à consolider l'apprentissage d'informations nouvelles en mémoire épisodique et présentent des déficits sévères aux épreuves de rappel libre d'une liste de mots. Au cours d'une épreuve telle que l'apprentissage en 5 essais d'une liste de 15 mots de Rey, où, lors de plusieurs essais successifs, le sujet est invité à rappeler le plus d'items possible d'une liste de 15 mots qui viennent de lui être lus, l'acquisition est pauvre et la courbe d'apprentissage ne progresse pas au fil des essais. De plus, d'essai en essai, les items rappelés sont inconstants et lors du rappel différé, vingt minutes après le dernier essai de rappel immédiat, le taux d'oubli est élevé. À ce type d'épreuve, les déficits des patients souffrant d'une paralysie supranucléaire progressive sont aussi sévères que ceux des patients souffrant d'une démence de type Alzheimer, à sévérité de la démence comparable. Cependant, lorsque l'encodage est contrôlé, comme dans l'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items selon la procédure de Gröber et Buschke (présentée dans le chapitre 3) et quand, au moment du rappel, on fournit des indices externes permettant l'organisation de celui-ci, les patients souffrant d'une paralysie supranucléaire progressive rappellent autant d'items que les sujets contrôlés et leur taux de rétention à long terme est normal aussi.

Le profil de performances classiquement observé à cette épreuve est le suivant :

– un score d'apprentissage inférieur à celui observé dans la maladie de Parkinson : il n'est pas rare de devoir procéder à plusieurs essais avant qu'un mot soit encodé ;

- un score de rappel libre immédiat très effondré, beaucoup plus faible que dans la maladie de Parkinson : dans la paralysie supranucléaire progressive, les patients rappellent 3 à 4 mots par essai et la progression au cours des trois essais est limitée ;
- un score de rappel total normal : la plupart des mots sont récupérés quand on fournit l'indice sémantique ;
- un score de rappel libre différé un peu inférieur au dernier essai de rappel libre immédiat, mais à nouveau normalisé lors du rappel indicé ;
- une reconnaissance normale.

Un tel type de performances va donc à l'encontre de l'existence d'un véritable syndrome amnésique dans la paralysie supranucléaire progressive. Pillon et coll. [14] considèrent que ces résultats sont le reflet d'une perte de la capacité d'organiser spontanément des informations nouvelles, tant au moment de leur encodage que de leur récupération, capacité qui dépend de l'intégrité des lobes frontaux et qui serait perturbée en raison du dysfonctionnement striato-préfrontal lié au processus dégénératif observé dans la paralysie supranucléaire progressive. En revanche, les processus mnésiques, sous dépendance des systèmes temporo-hippocampiques, semblent préservés.

5

SYNDROME DYSEXÉCUTIF

Le syndrome dysexécutif touche l'ensemble des épreuves d'évaluation des fonctions exécutives. Les capacités de planification de l'action et de mise en place de stratégies sont faibles, entraînant un échec aux épreuves de résolution de problèmes. La formation de concepts est difficile et la réussite est faible, même aux tâches qui ne demandent ni catégorisation ni résolution de problèmes comme le sous-test des similitudes de la WAIS-R, l'interprétation de proverbes ou le sous-test de formation de concepts de l'échelle de Mattis. Associée au ralentissement cognitif général, cette difficulté dans la formation de concepts explique aussi la faiblesse des performances aux épreuves de fluence verbale phonémique et sémantique. Au cours de ces épreuves, une tendance spontanée à persévérer se manifeste. Elle s'observe précocement dans la paralysie supranucléaire progressive, alors qu'elle est classiquement absente en début d'évolution de la maladie de Parkinson. Les capacités d'alternance sont faibles : au test de classement de cartes du Wisconsin (voir chapitre 3), les patients ayant une paralysie supranucléaire progressive complètent moins de catégories que les sujets témoins et les parkinsoniens. Ils commettent plus d'erreurs persévératives au moment où il est nécessaire d'alterner entre les catégories. Ces difficultés d'alternance sont évidentes aussi aux épreuves telles que le *Trail Making Test* et les séquences motrices de Luria. Les patients résistent difficilement à l'interférence. Dans une épreuve telle que le test de Stroop (présenté dans le chapitre 3), outre le ralentissement de la vitesse de traitement de l'information qui affecte les deux parties du test, on observe un nombre élevé d'erreurs en situation d'interférence.

Ces déficits exécutifs sont plus marqués que dans les autres syndromes parkinsoniens [15, 16]. Ils s'aggravent de façon plus sévère au cours de l'évolution, contribuant pour une grande part à l'installation d'un syndrome démentiel sous-cortico-frontal [17, 18].

TROUBLES DE LA REPRODUCTION DE SÉQUENCES GESTUELLES

L'imitation de séquences de gestes et la reproduction de rythmes sont particulièrement déficitaires et constituent des éléments essentiels du diagnostic différentiel

entre la paralysie supranucléaire progressive et d'autres syndromes parkinsoniens, notamment la dégénérescence cortico-basale [17, 19]. En effet, dans la dégénérescence cortico-basale, malgré une maladresse pour réaliser certains gestes, le séquencement des gestes simples reste possible, alors que, dans la paralysie supranucléaire progressive, le manque de flexibilité cognitive gêne très rapidement ce séquencement.

APRAXIE IDÉOMOTRICE

Des signes d'apraxie idéomotrice sont parfois observés [19]. Leur sévérité est corrélée au degré de détérioration cognitive des patients mais est moins marquée que dans la dégénérescence cortico-basale [20].

En cours d'évolution, les désordres cognitifs vont progressivement s'aggraver. Le critère de démence sera atteint par une proportion élevée de patients. Pillon et Dubois [21] ont signalé une fréquence de démence passant de 37,5 à 70 % en 15 mois d'évolution. Soliveri et coll. [18] – qui ont comparé sur une période de 18 à 24 mois des patients ayant une paralysie supranucléaire progressive, une maladie de Parkinson ou une atrophie multisystématisée – ont montré qu'initialement les patients souffrant d'une paralysie supranucléaire progressive ont des performances inférieures aux patients des deux autres groupes, que la dégradation de leurs performances est plus rapide et concerne principalement les épreuves évaluant les fonctions exécutives.

Ce déclin cognitif dans la paralysie supranucléaire progressive est généralement attribué à la désafférentation marquée des aires prémotrices et préfrontales, consécutive à l'altération des voies striato-thalamo-corticales caractéristique de cette affection. Néanmoins, les lésions de la formation réticulée ascendante, qui projette de façon diffuse sur le cortex préfrontal, semblent aussi en cause, de même que des lésions corticales touchant directement les aires prémotrices et préfrontales.

L'atrophie de la partie antérieure du corps calleux serait aussi corrélée aux déficits cognitifs, notamment exécutifs.

Les études métaboliques montrent une réduction du métabolisme du glucose au niveau du cortex préfrontal. La mesure du taux de capture de la fluoro-dopa met en évidence des déficits métaboliques sous-corticofrontaux, objectivant la perte dans la paralysie supranucléaire progressive des connexions fonctionnelles entre le mésencéphale, le cervelet, les régions temporales médianes et inférieures ainsi que le pallidum [22].

5

TROUBLES DU COMPORTEMENT

Associées aux signes cognitifs, il existe des anomalies comportementales évoquant un *syndrome frontal* : apathie, aboulie, désinhibition, augmentation des réflexes de *grasping*, comportements moteurs aberrants [10, 17, 23, 24]. Les perturbations comportementales sont globalement plus sévères dans la paralysie supranucléaire progressive que dans les autres affections dégénératives des noyaux gris centraux.

Face à une suspicion de paralysie supranucléaire progressive, il est donc souhaitable de compléter l'examen neuropsychologique par une évaluation des troubles du comportement. En effet, leur association au ralentissement cognitif général et aux signes dysexécutifs est très évocatrice de cette affection. Malheureusement, il existe

peu d'échelles standardisées permettant leur évaluation objective. En langue française, la batterie rapide d'évaluation frontale de Dubois et coll. [25] comporte quelques items permettant le repérage des comportements moteurs aberrants (par exemple, l'examineur s'assoit face au patient, dont les mains reposent sur les genoux, et place ses mains dans celles du patient pour voir s'il les saisit spontanément, ou l'examineur fait certains gestes tels que croiser les bras, se tapoter le genou, etc., afin de voir si le patient va l'imiter) et des troubles de l'inhibition (par exemple, l'examineur demande au sujet de taper une fois chaque fois que lui-même tape deux fois et inversement, ou encore le patient doit taper une fois quand l'examineur tape une fois et ne pas taper lorsqu'il tape deux fois). L'utilisation de cette échelle a permis de montrer que dans la paralysie supranucléaire progressive les comportements d'imitation étaient significativement plus fréquents que dans d'autres syndromes démentiels.

L'utilisation de l'inventaire neuropsychiatrique de Cummings et coll. [26] peut être intéressante. Il s'agit d'un instrument destiné à recueillir des informations sur la présence de troubles psycho-comportementaux chez des patients souffrant de pathologies cérébrales. Douze domaines comportementaux sont pris en compte :

- idées délirantes ;
- hallucinations ;
- agitation ;
- dépression ;
- anxiété ;
- euphorie ;
- apathie ;
- désinhibition ;
- irritabilité ;
- comportements moteurs aberrants ;
- comportements durant la nuit ;
- modifications des conduites alimentaires.

La cotation se base sur les informations obtenues auprès d'un aidant qui, de préférence, vit avec le patient. Cet inventaire neuropsychiatrique cible les changements comportementaux survenus récemment et indépendants des traits habituels du patient. Chaque domaine est abordé par une question de sélection, afin de déterminer s'il existe un changement dans ce domaine (par exemple pour l'apathie, la question de sélection est : « Le patient/la patiente a-t-il/elle perdu tout intérêt pour le monde qui l'entoure ? N'a-t-il/elle plus envie de faire des choses ou manque-t-il/elle de motivation pour entreprendre de nouvelles activités ? Est-il devenu plus difficile d'engager une conversation avec lui/elle ou de le/la faire participer aux tâches ménagères ? Est-il/elle apathique ou indifférent/e ? »). En cas de réponse négative, on passe à la section suivante. Si la réponse est positive, un ensemble de 7 à 9 questions complémentaires permet la description de ce changement (par exemple, après une réponse « oui » à la question précédente, on posera des questions telles que : « Le patient/la patiente semble-t-il/elle moins spontané/e ou actif/ve que d'habitude ? » ; « Le patient/la patiente semble-t-il/elle moins s'intéresser aux activités et aux projets des autres ? » ; « Le patient/la patiente est-il/elle moins enthousiaste par rapport à ses centres d'intérêts habituels ? », etc.). Ensuite, on évalue la fréquence des troubles, leur sévérité et leur retentissement sur le proche.

Aarsland et coll. [24] ont utilisé cet inventaire pour évaluer systématiquement les manifestations psycho-comportementales chez 61 patients ayant une paralysie supranucléaire progressive et 103 patients parkinsoniens. Globalement, ces manifestations étaient plus nombreuses et plus sévères chez les patients souffrant de paralysie supranu-

cléaire progressive. L'apathie était le trouble le plus fréquent, suivi par la désinhibition et la dépression. À sévérité comparable des troubles moteurs, la maladie de Parkinson s'accompagnait le plus souvent d'une dépression, venait ensuite l'apathie, l'anxiété et les hallucinations.

L'établissement de corrélations anatomo-cliniques a permis d'établir un lien entre ces troubles du comportement et l'atrophie du cortex orbito-frontal et des régions fronto-médianes dans la paralysie supranucléaire progressive [27].

Donc, d'un point de vue pratique, face à une suspicion de paralysie supranucléaire progressive, l'examen neuropsychologique doit chercher :

- une baisse d'efficacité cognitive globale objectivée, par exemple, à partir du score obtenu à l'échelle de démence de Mattis ;
- un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information mis en évidence à partir d'épreuves de temps de réaction, mais aussi à partir du temps mis pour réaliser la partie A du *Trail Making Test* et la première phase du test de Stroop ;
- des troubles du maintien et de la focalisation de l'attention idéalement explorés à l'aide de batteries spécifiques telles que les tests d'évaluation de l'attention de Zimmerman et Fimm [28] ; lorsque les troubles moteurs du patient le permettent encore, on peut aussi envisager l'utilisation de tests de barrage d'items cibles ;
- des troubles de la récupération spontanée des informations en mémoire épisodique entraînant un pattern de performance tout à fait spécifique aux tests d'apprentissage et de rappel d'une liste de mots qui permettent le rappel indicé ;
- un syndrome dysexécutif sévère qui retentit sur un grand nombre d'épreuves telles que les tests de fluence verbale phonémique et sémantique, le test de classement de cartes du Wisconsin, la partie B du *Trail Making Test*, le test de Stroop, les épreuves de raisonnement et de résolution de problèmes, les épreuves de séquençement graphique et moteur. Au lit du malade, la batterie rapide d'évaluation frontale de Dubois et coll. [25] peut apporter des informations intéressantes. Elle réunit six épreuves courtes permettant une évaluation minimale des fonctions exécutives. La recherche de similitudes entre divers items permet d'évaluer le raisonnement, l'évocation lexicale donne une idée des capacités d'initiation verbale, la réalisation de séquences motrices alternées reflète la flexibilité du comportement alors que le respect de consignes conflictuelles et l'épreuve de *go-no go* permettent de juger des capacités d'inhibition ; enfin, la recherche d'un comportement de préhension permet d'apprécier l'autonomie environnementale. Les items de la batterie sont présentés dans le tableau 5.2. Paviour *et al.* [11] ont montré que cet instrument contribuait au diagnostic différentiel entre paralysie supranucléaire progressive, atrophie multisystématisée et maladie de Parkinson. Les patients ayant une paralysie supranucléaire progressive avaient des déficits particulièrement sévères aux items d'évocation lexicale et de séquences gestuelles ;
- des troubles du comportement, principalement une apathie et une désinhibition, parfois une dysthymie mis en évidence par une observation attentive du patient pendant l'examen et par l'interrogatoire minutieux, si possible, d'un de ses proches.

TABLEAU 5.2. — Batterie rapide d'évaluation frontale de Dubois *et al.*[25].

1. Similitudes	/3
<p>– Une orange et une banane, en quoi ça se ressemble ? Si le patient ne sait pas répondre spontanément à ce premier item, on l'aide en lui disant : « une orange et une banane, ce sont toutes les deux des... » Ne plus donner d'aide pour les deux items suivants.</p> <p>– une table et une chaise ? – une tulipe, une rose et une marguerite ? Seules les réponses catégorielles (fruits, meubles, fleurs) sont considérées comme correctes, 1 point par réponse correcte.</p>	
2. Évocation lexicale	/3
<p>« Nommez-moi le plus possible de mots différents, p.ex. des animaux, des plantes, des objets qui commence par la lettre S. Attention, il ne faut pas me donner de prénom ni de nom propre ».</p> <p>Si au bout de 5 secondes, le patient ne dit rien, on lui dit : « par exemple serpent,... » En cas de pause de plus de 10 secondes, on le stimule en lui disant « n'importe quel mot qui commence par S ». On arrête au bout de 60 secondes.</p> <p>Les répétitions de mots, les variations d'un même mot ne sont pas comptées comme des bonnes réponses >10 mots = 3 ; 6 à 10 mots ; 2 ; 3 à 5 mots = 1 ; < 3 mots = 0.</p>	
3. Comportement de préhension	/3
<p>L'examineur est assis face au patient dont les mains reposent sur les genoux, paumes ouvertes vers le haut. L'examineur approche doucement les mains et touche celles du patient pour voir s'il va les saisir spontanément. Si le patient les prend, lui demander « Maintenant ne prenez plus mes mains ».</p> <p>Le patient ne prend pas les mains = 3 ; il hésite et demande ce qu'il doit faire = 2 ; il prend les mains sans hésitation = 1 ; il prend les mains sans hésitation et continue à les prendre après qu'on lui ait demandé d'arrêter = 0.</p>	
4. Séquences motrices	/3
<p>« Regardez attentivement ce que je fais ».</p> <p>L'examineur réalise seul 3 fois de suite la séquence tranche-poing-paume avec la main gauche. « Maintenant vous allez faire comme moi avec votre main droite. D'abord en même temps que moi puis seul ». L'examineur exécute 3 fois la séquence avec la main gauche en même temps que le patient. Le patient exécute au moins 6 séquences correctes seul = 3 ; au moins 3 séquences correctes seul = 2 ; échoue seul mais 3 séquences correctes en même temps que l'examineur = 1 ; sinon = 0.</p>	
5. Consignes conflictuelles	/3
<p>« Lorsque je tape une fois, vous devez taper deux fois. » Faire 3 essais « Lorsque je tape 2 fois, vous devez taper une fois. » Faire 3 essais « Maintenant on mélange les deux. » Faire la séquence 1,1,2,1,2,2,2,1,1,2 Aucune erreur = 3 ; 1 ou 2 erreurs = 2 ; plus de 2 erreurs = 1 ; plus de 4 erreurs = 0.</p>	
6. Go No Go	/3
<p>« Lorsque je tape une fois, vous devez taper une fois. » Faire 3 essais « Lorsque je tape 2 fois, vous ne devez pas taper. » Faire 3 essais « Maintenant on mélange les deux. » Faire la séquence 1,1,2,1,2,2,2,1,1,2 Aucune erreur = 3 ; 1 ou 2 erreurs = 2 ; plus de 2 erreurs = 1 ; plus de 4 erreurs = 0.</p>	

EXAMENS PARACLINIQUES

Comme nous venons de le montrer, *l'examen neuropsychologique* est prépondérant.

L'analyse des mouvements oculaires met en évidence une réduction de l'amplitude et de la vitesse des saccades, alors que l'allongement des latences n'apparaît qu'à une phase plus tardive de la maladie (critère de diagnostic différentiel avec la dégénérescence cortico-basale) [29]. Dans les formes de début, l'exploration oculographique peut mettre en évidence des perturbations infracliniques, en particulier un ralentissement de la vitesse des saccades oculaires, ce qui n'est pas observé dans les autres syndromes parkinsoniens, y compris la maladie de Parkinson [30].

En imagerie morphologique, l'IRM est relativement peu contributive au diagnostic précoce de paralysie supranucléaire progressive. Les principales anomalies sont l'atrophie mésencéphalique (figure 5.1) associée à un élargissement des cisternes interpédunculaires (réduction du diamètre antéro-postérieur du mésencéphale), une dilatation de l'aqueduc de Sylvius et du troisième ventricule. Des hypersignaux mésencéphaliques sont également décrits.

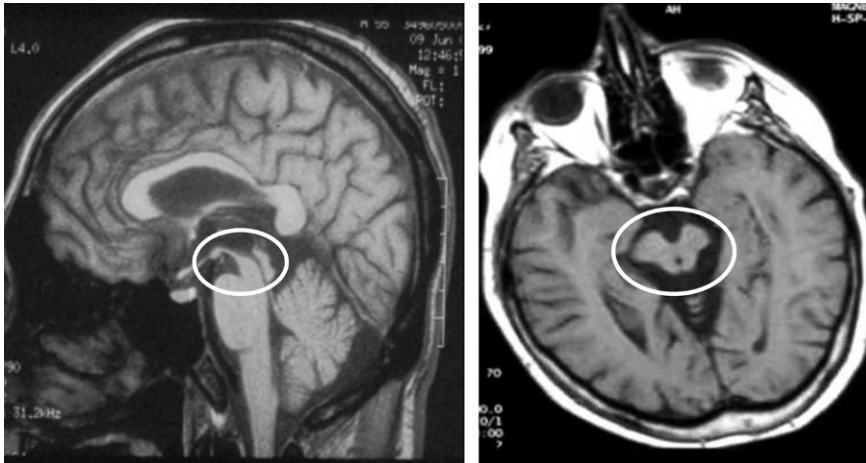


FIG 5.1. — IRM encéphalique : atrophie mésencéphalique visible en coupe sagittale (à gauche) et en coupe axiale (à droite) avec dilatation de l'aqueduc de Sylvius.

L'imagerie isotopique (tomographie d'émission de positons et tomographie monophotonique) met en évidence des signes d'hypométabolisme [31] ou d'hypoperfusion frontale [32] présents à un stade précoce de l'affection, se majorant parallèlement avec l'évolution de la maladie. Cet hypométabolisme frontal résulterait d'une perte des afférences provenant des structures sous-corticales (phénomène de désafférentation), mais aussi d'une réduction du nombre de neurones fonctionnels induite par des lésions corticales directes sous forme de dégénérescence neurofibrillaire.

Dans les structures sous-corticales, l'hypométabolisme intéresse tout particulièrement le striatum (putamen et noyau caudé) et le thalamus. La diminution de fixation de la fluoro-dopa (tomographie d'émission de positons) ou de transporteurs de la dopamine (tomographie monophotonique) au sein du striatum est généralement massive. La diminution de la liaison de ligands reconnaissant les récepteurs dopaminergiques D2 confirme, comme dans l'atrophie multisystématisée, l'existence d'une dégénérescence des neurones de projections striataux, cette atteinte striatale permettant de différencier

la paralysie supranucléaire progressive de la maladie de Parkinson mais pas des autres syndromes parkinsoniens atypiques.

TRAITEMENTS

La dopathérapie doit constituer le traitement de première intention, même si son efficacité sur les syndromes parkinsonien et pseudobulbaire reste partielle et transitoire, sans modification des troubles oculomoteurs [33]. Les agonistes dopaminergiques n'apportent pas de bénéfice supérieur. L'amitriptylline, de par ses propriétés sérotoninergiques, est susceptible d'améliorer la marche et la rigidité. Les agonistes cholinergiques sont sans effet. L'idazoxan, un antidépresseur noradrénergique, s'est révélé efficace sur les troubles de la marche, mais ses effets secondaires sympathicomimétiques en limitent l'utilisation.

En raison de leur efficacité dans d'autres pathologies affectant le système cholinergique (maladie d'Alzheimer, démence à corps de Lewy et plus récemment démence de la maladie de Parkinson), quelques études ont évalué l'impact des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur les fonctions cognitives et le comportement dans la paralysie supranucléaire progressive. Une étude en ouvert menée auprès de 6 patients n'objectivait aucun effet d'un traitement par donepezil (10 mg/j) pendant trois mois [34]. Une autre étude en double aveugle contre placebo menée auprès de 21 patients mettait en évidence une légère amélioration des fonctions cognitives après 6 semaines de traitement par donepezil (10 mg/j), mais au prix d'une aggravation des troubles moteurs et d'une réduction des activités de la vie quotidienne [35]. Ces résultats n'incitent donc pas à la prescription d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase pour agir sur les troubles cognitifs et comportementaux dans la paralysie supranucléaire progressive. Cette absence de résultats est probablement liée à l'importance de la perte des neurones cholinergiques dans cette pathologie ; or, pour être efficaces, ces substances requièrent une libération suffisante d'acétylcholine au niveau des terminaisons pré-synaptiques. Des recherches sont en cours pour tester l'efficacité de substances agissant au niveau post-synaptique [36].

Les mesures de rééducation restent essentielles (kinésithérapie, orthophonie), s'associant à un stade plus évolué de la maladie à la mise en place de systèmes d'alimentation (sonde gastrique ou gastrostomie). Des injections de toxine botulinique peuvent limiter l'intensité du blépharospasme ou d'une dystonie focale.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy : a heterogeneous degeneration involve the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Ann Neurol* 1964; 10 : 333-359.
- [2] Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy : a cross-sectional study. *Lancet* 1999; 354 : 1771-1775.
- [3] Jackson JA, Jankovic J, Ford J. Progressive supranuclear palsy : clinical features and response to treatment in 16 patients. *Ann Neurol* 1983; 13 : 273-278.
- [4] Fénelon G, Guillard A, Romatet S, Feve A, Mahieux F. Les Signes parkinsoniens du syndrome de Steele-Richardson-Olszewski. *Rev Neurol* 1993; 149 : 30-36.

- [5] Litvan I, Agid Y, Calne D et coll. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) : report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996; 47 : 1-9.
- [6] Litvan I, Hauw JJ, Bartko JJ et coll. Variability and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria for progressive supranuclear palsy and related disorders. *J. Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55 : 97-105.
- [7] Verny M, Duyckaerts C, Hauw JJ, Neuropathologie de la paralysie supranucléaire progressive., in *Démences*, C. Duyckaertset F. Pasquier, Doin, Rueil-Malmaison, 2002.
- [8] Osaki Y, Ben-Shlomo Y, Lees A et coll. Accuracy of clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* 2004; 19 : 181-189.
- [9] Williams DR, De Silva R, Paviour DC et coll. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy : Richardson's syndrome and PSP- parkinsonism. *Brain* 2005; 128 : 1247-1258.
- [10] Pillon B, Dubois B, Agid Y. Testing cognition may contribute to the diagnosis of movement disorders. *Neurology* 1996; 46 : 324-334.
- [11] Paviour DC, Winterburn D, Simmonds S, Burgess G, Wilkinson L, Fox NC, Lees AJ, Jahanshahi M. Can the frontal assessment battery (FAB) differentiate bradykinetic rigid syndromes? Relation of the FAB to formal neuropsychological testing. *Neurocase* 2005; 11 : 274-82.
- [12] Nakano Y, Kaseda Y, Nakamura S, Neshige R. Visual event-related potentials in progressive supranuclear palsy. *Hiroshima J Med Sci* 2000; 49 : 37-42.
- [13] Esmonde T, Giles E, Gibson M, Hodges JR. Neuropsychological performance, disease severity, and depression in progressive supranuclear palsy. *J Neurol* 1996; 243 : 638-643.
- [14] Pillon B, Gouider -Khouja N, Deweer B, Vidaihet M, Malapani C, Dubois B, Agid Y. Neuropsychological pattern of striatonigral degeneration : comparison with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58 : 174-179.
- [15] Pillon B, Dubois B, Ploska A, Agid Y. Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1991; 41 : 634-643.
- [16] Owen AM, Robbins TW. Comparative neuropsychology of parkinsonian syndromes. In : Wolters EC, Scheltens P (eds.). *Mental dysfunction in Parkinson's disease*. Vrije Universiteit, Amsterdam, 1993 : 221-241.
- [17] Soliveri P, Monza D, Paridi D, Radice D, Grisoli M, Testa D, Savoiardo M, Girotti F. Cognitive and magnetic resonance imaging aspects of corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1999; 53 : 502-507.
- [18] Soliveri P, Monza D, Paridi D, Carella F, Genitrini S, Testa D, Girotti F. Neuropsychological follow up in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration-type multisystem atrophy, and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69 : 313-318.
- [19] Monza D, Soliveri P, Radice D, Fetoni V, Testa D, Caffarra P, Caraceni T, Girotti F. Cognitive dysfunction and impaired organization of complex motility in degenerative Parkinsonian syndromes. *Arch Neurol* 1998; 55 : 372-378.
- [20] Pharr V, Uttl B, Stark M, Litvan I, Fantie B, Grafman J. Comparison of apraxia in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2001; 56 : 957-63.
- [21] Pillon B, Dubois B. Cognitive and behavioral impairments. In : Litvan I, Agid Y (eds). *Progressive supranuclear palsy : clinical and research approaches*. Oxford University Press, New York, 1992 : 223-239.

- [22] Garraux G, Salmon E, Degueldre C, Lemaire C, Laureys S, Franck G. Comparison of impaired subcortico-frontal metabolic networks in normal aging, subcortico-frontal dementia, and cortical frontal dementia. *Neuroimage* 1999; *10* : 149-162.
- [23] Litvan I, Grimes DA, Lang AE, Jankovic J, McKee A, Verny M, Jellinger K, Chaudhuri KR, Pearce RK. Clinical features differentiating patients with post-mortem confirmed progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol.* 1999 ; *246 (suppl. 2)* : II 1-5.
- [24] Aarsland D, Litvan I, Larsen JP. Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2001 ; *13* : 42-9.
- [25] Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB : A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000 ; *55* : 1621-1626.
- [26] Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory : comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994 ; *44* : 2308-14.
- [27] Cordato NJ, Duggins AJ, Halliday GM, Morris JG, Pantelis C. Clinical deficits correlate with regional cerebral atrophy in progressive supranuclear palsy. *Brain* 2005 ; *128* : 1259-66.
- [28] Zimmerman P, Fimm B. Diagnosis of attentional deficits : theoretical considerations and presentation of a test battery. In : Stachowiak FJ (ed). *Developments in the assessment and rehabilitation of brain-damaged patients.* Narr Verlag, Tübingen, 1993.
- [29] Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Pillon B, Fournier E, Agid Y. Lateral visually-guided saccades in progressive supranuclear palsy. *Brain* 1989 ; *112* : 471-487.
- [30] Vidailhet M, Rivaud S, Gouider-Khouja N et coll. Eye movements in parkinsonians syndromes. *Ann Neurol* 1994 ; *35* : 420-426.
- [31] D'Antona R, Baron JC, Samson Y, Serdaru M, Viader F, Agid Y, Cambier J. Subcortical dementia. Frontal cortex hypometabolism detected by positron emission tomography in patients with progressive supranuclear palsy. *Brain* 1985 ; *108* : 785-799.
- [32] Defebvre L, Lecouffe P, Destée A, Houdart P, Steinling M. Tomographic measurements of regional cerebral blood flow in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1995 ; *92* : 235-241.
- [33] Litvan I, Dickson DW, Buttner-Ennever JA et coll. Research goals in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2000 ; *15* : 446-458.
- [34] Fabbrini G, Barbanti P, Bonifati V, Colosimo C, Gasparini M, Vanacore N, Meco G. Donepezil in the treatment of progressive supranuclear palsy. *Acta Neurol Scand* 2001 ; *103* : 123-5.
- [35] Litvan I, Phipps M, Pharr VL, Hallett M, Grafman J, Salazar A. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2001 ; *57* : 467-73.
- [36] Warren NM, Piggott MA, Perry EK, Burn DJ. Cholinergic systems in progressive supranuclear palsy. *Brain* 2005 ; *128* : 239-49.

6 | LA DÉGÉNÉRESCENCE CORTICO-BASALE

6

Manifestations cliniques
Troubles cognitifs
Troubles du comportement
Critères diagnostiques
Dégénérescence cortico-basale ou syndrome cortico-basal ?
La question du diagnostic différentiel
Lésions anatomopathologiques
Examens paracliniques
Traitements

Ce syndrome parkinsonien rare a été décrit pour la première fois en 1967 par Rebeiz [1]. Il est difficile d'apprécier la fréquence de cette maladie qui affecte à la fois le cortex et les structures sous-corticales. Elle est probablement sous-estimée car la maladie est souvent reconnue après plusieurs années d'évolution, le diagnostic de paralysie supranucléaire progressive ou d'une autre démence étant parfois porté à tort (voir la partie consacrée au diagnostic différentiel). La dégénérescence cortico-basale débute vers l'âge de 65 ans et sa durée d'évolution n'excède pas 6 à 8 ans. Quelques formes familiales ont été décrites [2]. Cliniquement, la dégénérescence cortico-basale se caractérise par un syndrome extrapyramidal d'installation progressive, asymétrique, associé à des signes de dysfonctionnement des cortex frontal et pariétal. Sur le plan neuropathologique, elle se traduit par des dépôts de protéine tau anormalement phosphorylée et s'intègre dans le cadre des taupathies comme la paralysie supranucléaire progressive et la démence fronto-temporale.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

SIGNES INITIAUX

6

La présentation initiale se traduit dans deux tiers des cas par des symptômes débutant aux membres supérieurs sous forme d'une maladresse de la main liée à des troubles praxiques ou sous forme de troubles sensitifs subjectifs mal systématisés s'associant à une légère hypoesthésie [3]. Le deuxième mode d'entrée se traduit par des troubles de la marche caractérisés par une impression de raideur et de lenteur associée à une instabilité posturale et parfois une apraxie de la marche. Un tremblement d'action unilatéral ou une dystonie du membre supérieur peuvent aussi inaugurer la dégénérescence cortico-basale. Plus rarement, une dysarthrie isolée, des troubles phasiques, des troubles cognitifs avec l'apparition progressive d'une démence (avec peu ou pas de signes moteurs) ou des troubles du comportement seront la seule plainte initiale.

SIGNES À LA PHASE D'ÉTAT

Les signes cliniques à la phase d'état de la dégénérescence cortico-basale se caractérisent par un syndrome parkinsonien asymétrique associé à une dystonie, une apraxie, des troubles sensitifs et des troubles cognitifs témoignant d'un dysfonctionnement frontal [3-5].

Le syndrome parkinsonien akinéto-hypertonique est constant, unilatéral ou bilatéral, il reste très asymétrique et résistant à la L-dopa ; l'hypertonie segmentaire est plus marquée que l'hypertonie axiale. Ce syndrome s'associe dans la moitié des cas à une dystonie du membre supérieur, à un tremblement postural et d'action, irrégulier et rapide, d'apparition précoce, enfin à des myoclonies spontanées ou déclenchées par le mouvement ou des stimulations sensitives ; celles-ci prédominent en distal, mais peuvent s'étendre à la totalité du membre supérieur. La dystonie a tendance à se fixer au cours de l'évolution avec une posture anormale du poignet et de la main, irréductible, qui peut devenir douloureuse. Les troubles de la marche et de la posture présents dans trois quarts des cas sont responsables de chutes en rétropulsion.

Les troubles sensitifs, présents dans 44 % des cas, restent souvent modérés, sous forme d'une extinction sensitive (l'extinction sensitive se recherche par une stimulation bilatérale et simultanée : la stimulation du côté sain est seule perçue alors que, lors de la

stimulation isolée du côté atteint, celle-ci est perçue normalement), de troubles de la sensibilité proprioceptive ou d'une astéréognosie.

Le signe de la main étrangère ou capricieuse se caractérise par un comportement moteur inadapté et involontaire d'un des membres supérieurs. Il concerne 50 % des cas. Il s'agit d'activités motrices stéréotypées concernant le membre le plus atteint. Selon le siège plutôt frontal ou pariétal des lésions, on observera une main capricieuse qui saisit et manipule (mouvements de préhension ou de manipulation involontaire) ou qui évite et lévite (déplacements erratiques).

D'autres symptômes peuvent aussi être observés : un syndrome pyramidal sous forme de réflexes ostéo-tendineux vifs et/ou d'un signe de Babinski (60 % des cas), un syndrome pseudo-bulbaire responsable de troubles de déglutition, une dysarthrie, voire même parfois une anarthrie en fin d'évolution, aboutissant à un mutisme.

Des perturbations oculomotrices sont tardives mais fréquentes (90 % des cas) : il s'agit d'une ophtalmoplégie supranucléaire avec une limitation des mouvements verticaux et horizontaux (ce sont surtout les latences qui sont augmentées) s'associant à une apraxie de l'ouverture ou de la fermeture des paupières.

L'atteinte des fonctions cognitives est développée ci-dessous.

TROUBLES COGNITIFS

6

La dégénérescence cortico-basale entraîne généralement une *baisse d'efficacité cognitive modérée accompagnée de troubles praxiques*. D'autres troubles, notamment mnésiques, exécutifs, visuospatiaux et du langage sont également observés [6, 7].

Un examen neuropsychologique approfondi met en évidence :

1. *Un déclin cognitif global* objectivé par des déficits aux échelles de démence. Bien que longtemps considéré comme assez rare et tardif dans la dégénérescence cortico-basale, ce déclin semble en réalité assez fréquent [8], la démence étant même inaugurale dans certains cas [9]. La prévalence de la démence est estimée à 25 %. Selon Pillon et Dubois [6], il s'agit d'un tableau de démence sous-cortico-frontale associée à des troubles de la gestualité.

2. *Un ralentissement psychomoteur* précoce, moins important que dans la paralysie supranucléaire progressive mais plus important que dans la maladie de Parkinson.

3. *L'orientation spatio-temporelle, la mémoire des faits anciens et récents* sont généralement préservés en début de maladie. La performance à des épreuves telles que l'échelle clinique de mémoire de Wechsler est comparable à celle des sujets témoins. L'utilisation d'épreuves plus spécifiques comme le rappel libre/rappel indicé selon la procédure de Grober & Buschke montre une réduction des capacités d'encodage et des stratégies de rappel. Les difficultés observées concernent surtout le rappel libre. Elles sont facilement levées par la présentation d'aides à la récupération. On retrouve *donc un pattern de troubles mnésiques comparable à celui observé dans les autres syndromes sous-cortico-frontaux* avec préservation des opérations mnésiques sous dépendance des régions temporo-hippocampiques et perturbation des opérations sous dépendance des régions frontales [6].

4. *La dégénérescence des régions préfrontales et sous-corticales associatives* va entraîner un *trouble des fonctions exécutives*. Les patients souffrant d'une dégénérescence cortico-basale présentent des déficits aux épreuves nécessitant un contrôle mental, une inhibition d'informations non pertinentes, une auto-activation de stratégies ou une intervention des capacités de flexibilité cognitive [10,11]. Ce trouble des fonctions exécutives est significativement plus important que dans la maladie d'Alzheimer [10,12] mais est assez comparable à celui observé dans la paralysie supranucléaire

progressive. Il existe néanmoins une différence importante entre paralysie supranucléaire progressive et dégénérescence cortico-basale puisque le syndrome dysexécutif s'accompagne rarement de signes comportementaux frontaux dans la dégénérescence cortico-basale alors qu'ils sont fréquemment signalés dans la paralysie supranucléaire progressive (comportements d'utilisation, aboulie, apathie) [6,11].

Ce syndrome dysexécutif est généralement précoce. Il est d'emblée assez sévère et concerne tous les aspects des fonctions exécutives. Aux épreuves de fluence verbale, le nombre moyen de mots générés à l'épreuve de fluence verbale phonémique est généralement très faible. Il est inférieur à celui produit en fluence verbale sémantique, ce qui suggère l'existence de faibles capacités à organiser spontanément une recherche en mémoire sémantique. A l'épreuve de classement de cartes du Wisconsin, peu de catégories sont complétées. Les erreurs sont nombreuses, mais la proportion d'erreurs persévératives est moins importante que dans la paralysie supranucléaire progressive. Les capacités de résistance à l'interférence sont très affaiblies, entraînant un ralentissement important et de nombreuses erreurs en situation d'interférence au test de Stroop. Les capacités d'alternance sont également très affaiblies : des épreuves telles que la partie B du *Trail Making Test* ou l'épreuve de fluence verbale alternée mettent rapidement le patient en échec.

5. En plus d'une réduction quasi systématique des capacités d'évocation lexicale, des *troubles de la parole et du langage* sont fréquemment rapportés dans la dégénérescence cortico-basale. Selon certaines études, 10 % des patients présenteraient des signes d'aphasie. Frattali et coll. [7] rapportent que 8 des 15 patients examinés à l'aide d'une large batterie neuropsychologique présentaient une aphasie soit de type anomique, soit de Broca, soit transcorticale motrice. Graham et coll. [13] ont mis en évidence des troubles du langage, même chez les patients qui n'avaient pas de signes cliniques d'aphasie. Huit patients parmi les 10 examinés avaient des performances anormales aux épreuves de traitement phonologique et d'épellation de mots réguliers et irréguliers. Les résultats concernant les capacités de dénomination, de lecture et de traitement syntaxique sont beaucoup plus mitigés, certaines études rapportant des cas de déclin et d'autres des capacités préservées [8].

Ce syndrome aphasique est rarement isolé comme dans l'aphasie progressive primaire. Néanmoins, l'aphasie progressive peut être inaugurale d'une dégénérescence cortico-basale.

Des troubles de la parole (hypophonie, tachyphémie) peuvent apparaître de façon précoce. Avec l'évolution de la maladie, l'expression verbale est fréquemment gênée par une dysarthrie qui, dans certains cas, évoluera jusqu'à une anarthrie en fin de vie. S'y associe souvent une apraxie bucco-linguo-faciale [10,14], touchant de façon assez spécifique les mouvements séquentiels [15].

6. D'importantes *difficultés de calcul* ont été rapportées [16]. Elles concernent non seulement les aspects combinatoires (opérations) et exécutifs (attention et mémoire de travail) du calcul mais aussi les jugements de numérosité (dénombrement ou estimation d'une quantité). Cette spécificité serait en rapport avec une perte de la représentation des nombres en mémoire sémantique, consécutive à l'atrophie du cortex pariétal droit [17].

7. *Les troubles de la gestualité* constituent un des principaux signes corticaux de la dégénérescence cortico-basale. Ils sont caractéristiques de la maladie et sont en rapport avec la dégénérescence des régions pariétales et frontales. Ils sont rapportés dans 70 % des cas [14]. Initialement, il s'agit de difficultés à réaliser des mouvements fins des doigts d'une main. Les patients relatent une maladresse, une perte de dextérité. Ces signes évocateurs d'une *apraxie mélokinétique*, sont généralement unilatéraux et reflètent un dysfonctionnement du cortex prémoteur [18]. En plus de cette apraxie mélokinétique, l'examen systématique de la gestualité met fréquemment en évidence

une *apraxie idéomotrice* avec des déficits dans la réalisation et l'imitation de gestes symboliques et de pantomimes et l'imitation de gestes sans signification [10,12,14]. Le patient sait ce qu'il doit faire mais n'arrive plus à réaliser les gestes permettant d'atteindre son objectif. Le timing et l'organisation spatiale des gestes sont perturbés. L'utilisation d'objets réels peut éventuellement apporter une amélioration. Ces troubles sont bilatéraux mais typiquement asymétriques, prédominant au niveau du membre le plus affecté.

Chez les patients dont les troubles débutent du côté droit, la dyspraxie touche de façon équivalente les membres supérieurs droit et gauche alors qu'en cas de début des troubles à gauche, il persiste une nette prédominance de la dyspraxie à gauche. Selon Massman et coll. [12], cette généralisation des troubles praxiques en cas d'atteinte de l'hémisphère gauche résulterait de la dégradation des représentations mentales des mouvements appris qui sont stockées dans la partie inférieure du lobe pariétal gauche.

Il n'existe pas de dissociation automatico-volontaire et tous les gestes sont correctement identifiés, ce qui suggère que la représentation mentale des gestes est préservée.

La réalisation des mouvements séquentiels et des gestes nécessitant une coordination uni- ou bi-manuelle est également perturbée [10,12,14].

L'apraxie idéatoire est plus rare, souvent tardive et associée à une démence [19].

Selon les modèles classiques de l'apraxie [20,21], la réalisation d'un geste volontaire impliquerait deux composantes : le système conceptuel qui fournit une représentation abstraite de l'action, et le système de production qui inclut à la fois une connaissance sensori-motrice de l'action et les processus perceptivo-moteurs nécessaires à son organisation et à son exécution. D'un point de vue neuroanatomique, les représentations gestuelles (ce que Heilman et coll. [22] appellent les engrammes visuokinesthésiques, correspondant à l'idée des parties du corps à utiliser, de la vitesse, du rythme et de la séquence des mouvements nécessaires à la réalisation d'un geste) seraient stockées au niveau du lobe pariétal. Elles seraient ensuite transcodées en pattern d'innervation motrice au niveau de l'aire motrice supplémentaire avant d'être transmises au cortex moteur primaire qui commande la réalisation du mouvement. Dans la dégénérescence cortico-basale, la conservation des capacités d'identification et de description verbale des gestes est en faveur d'une préservation des aspects conceptuels des gestes. Le caractère essentiellement idéomoteur et kinesthésique des troubles gestuels plaide en faveur d'une atteinte sélective du système de production. Ceci a d'ailleurs été confirmé par Peigneux et coll. [23] qui, grâce à une investigation très précise prenant en compte les capacités d'auto-correction des gestes, ont montré que les troubles de la gestualité dans la dégénérescence cortico-basale étaient essentiellement de nature visuo-imitative, résultant d'une perturbation des processus perceptivo-moteurs. D'un point de vue fonctionnel, ces troubles étaient liés à un hypométabolisme au sein d'un réseau impliquant à la fois le lobe pariétal supérieur et l'aire motrice supplémentaire.

Dans la dégénérescence cortico-basale, l'apraxie serait donc le reflet d'un déficit d'intégration sensori-motrice, consécutif à la perturbation des réseaux fonctionnels impliqués dans le traitement de l'information gestuelle.

L'importance de ces troubles, dont la mise en évidence devant un syndrome parkinsonien permet un diagnostic précoce de la dégénérescence cortico-basale, justifie donc la pratique d'un examen approfondi de la gestualité. Différents aspects devront être explorés.

– Réalisation de gestes avec utilisation d'objets (plier une lettre et la mettre dans une enveloppe, couper une feuille de papier avec des ciseaux, ouvrir et fermer une serrure,...).

– Réalisation et imitation de gestes sans utilisation d'objets. On explorera :

- les gestes symboliques (faire le salut militaire, applaudir, montrer que quelque chose est tout petit...),
- les pantomimes où le sujet doit mimer l'utilisation d'un objet sans disposer de celui-ci (enfoncer un clou, se servir d'une gomme, se peigner, boire de la soupe avec une cuillère...),
- l'imitation de gestes sans signification.

On veillera à inclure des gestes réflexifs (actions orientées vers le corps) et non réflexifs (actions orientées vers l'extérieur). Chaque fois que c'est possible, ces gestes seront réalisés de la main gauche et de la main droite afin d'évaluer le caractère asymétrique des troubles.

C'est la nature des erreurs commises qui permettra de conclure au caractère idéatoire ou idéomoteur de l'apraxie.

- Imitation et réalisation de séquences gestuelles (ouvrir et fermer alternativement les poings, poser successivement sur la table la tranche, le poing et la paume de la main en répétant plusieurs fois cette séquence...) et de rythmes (une frappe à droite, deux frappes à gauche...) pour mettre en évidence les signes d'apraxie dynamique.

- Réalisation de gestes bucco-faciaux à la recherche d'une apraxie bucco-linguo-faciale (souffler, claquer la langue...).

- Reconnaissance de gestes avec utilisation d'objets, de gestes symboliques et de pantomimes réalisés par l'examineur ou présentés sur une vidéo pour s'assurer de la préservation des aspects conceptuels. Cette exploration peut être utilement complétée par une évaluation de la connaissance fonctionnelle des objets (demander à quoi servent des objets présentés visuellement) et de la connaissance des actions (sélectionner parmi des distracteurs, l'objet qui permet de réaliser une action) et des séquences d'actions (reconstituer le script d'une action à partir d'images à sérier).

- Écriture et dessin sur ordre et en copie pour évaluer les activités visuo-constructives.

6

TROUBLES DU COMPORTEMENT

Les troubles du comportement sont rarement au premier plan de la symptomatologie. Néanmoins, dans certains cas, ils sont proches de ceux rencontrés dans la démence fronto-temporale [3] et la dégénérescence cortico-basale est alors difficile à différencier d'une variante pariétale de la démence fronto-temporale [24]. Dans les descriptions cliniques de la forme motrice classique, prédominent trois grands types de manifestations psycho-comportementales associées à la dégénérescence cortico-basale : la dépression, les signes frontaux (apathie, impulsivité, perte de contrôle) et les troubles obsessionnels-compulsifs [25]. Litvan et coll. [26] ont exploré de façon systématique les symptômes comportementaux rencontrés dans la dégénérescence cortico-basale et la paralysie supranucléaire progressive au moyen de l'inventaire neuropsychiatrique de Cummings. Ils observent que, dans la dégénérescence cortico-basale, les troubles prédominants sont respectivement la dépression (70 % ces cas), l'apathie (40 %), l'irritabilité (20 %) et l'agitation (20 %), alors que dans la paralysie supranucléaire progressive, il s'agit de l'apathie (91 %), la désinhibition (36 %), l'anxiété (18 %) et la dépression (18 %). Les patients ayant une dégénérescence cortico-basale présentaient des signes dépressifs plus fréquents et plus sévères, mais une apathie moins importante que les patients atteints de paralysie supranucléaire progressive. Quarante-vingt-sept pour cent des dégénérescences cortico-basales examinées dans cette étude présentaient des troubles neuropsychiatriques.

Au total, d'un point de vue pratique, face à une suspicion de dégénérescence cortico-basale, l'examen neuropsychologique devra rechercher :

- une baisse globale d'efficacité cognitive objectivée, par exemple, à partir du score obtenu à l'échelle de démence de Mattis ;
- un ralentissement psychomoteur mis en évidence à partir du temps mis pour réaliser la partie A du *Trail Making Test* et la première phase du test de Stroop. L'utilisation d'épreuves orales est souhaitable en raison des troubles gestuels des patients qui rendent difficile, voire impossible l'utilisation des épreuves de temps de réaction ;
- des troubles de la récupération spontanée des informations en mémoire épisodique entraînant un pattern de performance tout à fait spécifique aux tests d'apprentissage et de rappel d'une liste de mots utilisant une procédure d'indigage ;
- un syndrome dysexécutif sévère qui retentit sur un grand nombre d'épreuves telles que les tests de fluence verbale phonémique et sémantique, le test de classement de cartes du Wisconsin, la partie B du *Trail Making Test*, le test de Stroop, les épreuves de raisonnement et de résolution de problèmes ;
- des troubles de l'expression verbale. Une attention particulière sera portée au langage spontané où vont apparaître des signes de dysarthrie. L'expression orale pourra s'explorer de façon plus spécifique au moyen d'épreuves de dénomination d'images et de fluence verbale. La compréhension verbale est généralement préservée. En cas de suspicion d'aphasie, cette exploration sommaire sera complétée par une évaluation approfondie réalisée par un(e) orthophoniste ;
- des troubles de la gestualité, le plus souvent asymétriques. Le membre supérieur le plus affecté est largement sous-utilisé et la posture est anormale. Il existe le plus souvent une apraxie idéomotrice qui touche les deux membres supérieurs mais prédomine nettement d'un côté. L'imitation des gestes sans signification est très précocement perturbée, de même que la réalisation de mouvements fins des doigts. L'examen des gestes avec utilisation d'objets et des activités visuoconstructives se limitera le plus souvent au côté le moins atteint ;
- une dysthymie et d'autres manifestations psycho-comportementales que révélera un interview adapté ;
- durant toute la réalisation de l'examen, on sera particulièrement attentifs aux activités motrices stéréotypées (préhension, évitement ou lévitation) évoquant une main capricieuse.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

De nouveaux critères cliniques associés à des investigations paracliniques ont été proposés [27] ; ils sont résumés dans le tableau 6.1. Ces derniers n'ont pas encore été validés au cours d'une réunion de consensus.

TABLEAU 6.1. — Critères diagnostiques du syndrome cortico-basal.

Critères principaux	<ul style="list-style-type: none"> • Début insidieux et évolution progressive • Pas de cause identifiable (tumeur, infarctus...) • Dysfonction corticale comprenant au moins un des signes suivants : <ul style="list-style-type: none"> – Apraxie idéomotrice focale ou asymétrique – Phénomène du membre étranger – Trouble sensitif cortical – Héminégligence sensitive ou visuelle – Apraxie constructive – Myoclonies focales ou asymétriques – Apraxie bucco faciale / aphasie non fluente • Syndrome extrapyramidal comprenant au moins un des signes suivants : <ul style="list-style-type: none"> – Hypertonie focale ou asymétrique d'un membre, dopa-résistante – Dystonie focale ou asymétrique d'un membre
Explorations complémentaires	<ul style="list-style-type: none"> • Trouble cognitif d'intensité variable, focal ou latéralisé avec une préservation relative de l'apprentissage ou de la mémoire au bilan neuropsychologique • Atrophie focale ou asymétrique au scanner ou à l'IRM prédominant sur le cortex pariétofrontal • Hypoperfusion focale ou asymétrique au SPECT ou au PET prédominant sur le cortex pariétofrontal avec ou sans atteinte des ganglions de la base et du thalamus

6

DÉGÉNÉRESCENCE CORTICO-BASALE OU SYNDROME CORTICO-BASAL ? LA QUESTION DU DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic clinique de dégénérescence cortico-basale reste difficile et la sensibilité des critères usuels est faible. Chez une proportion non négligeable de patients, le diagnostic clinique de dégénérescence cortico-basale n'est pas confirmé au moment de l'autopsie. À l'inverse, il n'est pas rare qu'un diagnostic histopathologique de dégénérescence cortico-basale soit porté chez des patients avec un diagnostic clinique de paralysie supranucléaire progressive, de démence fronto-temporale ou même de maladie d'Alzheimer. Pour cette raison, certains ont proposé de remplacer le terme de dégénérescence cortico-basale par celui de « syndrome cortico-basal » permettant d'englober les diverses pathologies sous-jacentes [27,28]. D'autres l'incluent dans le groupe des démences fronto-temporales [29].

Quand le tableau clinique est dominé par des troubles moteurs, la principale source de confusion est la paralysie supranucléaire progressive. En effet, les formes atypiques de paralysie supranucléaire progressive ne sont pas exceptionnelles, certaines avec un début asymétrique, d'autres avec une dystonie focale, d'autres encore avec des lévitations des membres mimant le phénomène du membre étranger.

Dans les cas qui débutent par une démence, il peut y avoir une confusion avec d'autres syndromes démentiels, le plus souvent, la démence fronto-temporale. Dans sa variante frontale, la démence fronto-temporale se caractérise par des modifications de la personnalité (perte des conventions sociales, impulsivité, manque d'adaptation), des troubles cognitifs relativement discrets mais dominés par un syndrome dysexécutif parfois comparable à celui observé dans la dégénérescence cortico-basale, un émoussement affectif, parfois une apathie et des troubles du comportement alimentaire. Bien que ce soit rare, *quand la dégénérescence cortico-basale débute par une démence avec*

des troubles du comportement, elle est difficile à différencier de cette variante frontale de la démence fronto-temporale.

Dans sa variante temporale, la démence fronto-temporale est dominée par des troubles du langage. Soit il s'agit d'un trouble de la compréhension alors que le langage reste fluent avec une grammaire et une prononciation appropriée. On parle alors de démence sémantique. Soit la maladie débute par une aphasie non fluente d'aggravation progressive, caractérisée par la pauvreté du langage, des paraphasies et évoluant graduellement vers un mutisme [30]. *Quand la dégénérescence cortico-basale est révélée par des troubles du langage*, il est très difficile de la différencier de l'aphasie progressive primaire, surtout si les patients ne développent pas ensuite de symptômes moteurs caractéristiques.

À de rares occasions, la maladie d'Alzheimer et la démence à corps de Lewy peuvent débiter avec des troubles moteurs évoquant une dégénérescence cortico-basale.

LÉSIONS ANATOMOPATHOLOGIQUES

Des critères neuropathologiques ont été récemment proposés [31].

À l'examen macroscopique, l'atrophie corticale asymétrique siège au niveau des lobes frontal et pariétal. La substance noire est toujours dépigmentée.

Sur le plan microscopique, la dégénérescence cortico-basale résulte d'une dégénérescence achromatique des neurones striataux, pallidaux, sous-thalamiques et corticaux. La perte neuronale est majeure dans la région corticale atrophiée avec une gliose fibrillaire s'accompagnant d'une raréfaction axonale et myélinique dans la substance blanche sous-jacente. Les neurones corticaux et, à un moindre degré, ceux de la substance noire (*pars compacta*) présentent un cytoplasme gonflé avec des noyaux excentrés. Ces neurones ballonnés et achromatiques fréquents ne sont pas spécifiques de la dégénérescence cortico-basale. D'autres structures sous-corticales sont aussi intéressées par ces lésions : le striatum, le noyau sous-thalamique, le thalamus, le noyau rouge, le locus coeruleus, les noyaux du raphé et du mésencéphale, le noyau dentelé.

Des inclusions immunoréactives à la protéine tau sont surtout mises en évidence dans les neurones et les cellules gliales du néocortex et des régions sous-corticales. Sur le plan immunohistochimique, il s'agit comme dans la paralysie supranucléaire progressive, d'inclusions tau-positives (64-69 kD). Elles siègent au niveau neuronal, tout particulièrement dans la substance noire sous forme d'amas constitués de filaments intermédiaires droits ou hélicoïdaux. Au niveau glial, elles constituent des plaques astrocytaires non marquées par l'ubiquitine contrairement aux inclusions gliales de l'atrophie multisystématisée, dont les inclusions sont principalement constituées de synucléine et non de tau. La distinction entre la dégénérescence cortico-basale et la paralysie supranucléaire progressive repose, d'une part, sur la morphologie et le type d'accumulation de la protéine tau, respectivement sous forme de plaque astrocytaire et de touffe gliale, et, d'autre part, sur l'atteinte de la substance blanche, massive dans la dégénérescence cortico-basale, plus marginale dans la paralysie supranucléaire progressive (du moins lorsqu'elle est recherchée par immunohistochimie).

Si ces deux affections sont sporadiques, dans l'un et l'autre cas, l'haplotype H1 de la protéine tau est surreprésenté par rapport à l'haplotype alternatif H0 (dans la population caucasienne, 75 % des individus sont H1/H1 ; dans la dégénérescence cortico-basale, la proportion est de 95 %). Il pourrait donc exister une prédisposition génétique commune entre ces deux affections.

EXAMENS PARACLINIQUES

Leur aide au diagnostic reste limitée.

Le liquide céphalo-rachidien est normal ou peut révéler une hyperprotéinorachie modérée ; la protéine tau est augmentée mais de façon non spécifique.

Sur le plan électrophysiologique, l'exploration couplée de l'électroencéphalogramme et de l'électromyogramme confirme l'origine mixte corticale et sous-corticale des myoclonies avec un pattern particulier (absence de potentiel cortical prémyoclonique à l'EEG, potentiels somesthésiques déstructurés, réflexe de longue latence avoisinant 40 ms).

L'électro-oculographie peut apporter une aide au diagnostic différentiel entre la dégénérescence cortico-basale et la paralysie supranucléaire progressive [32] : il existe un allongement de la latence des saccades avec des vitesses normales et des amplitudes légèrement diminuées, alors que dans la paralysie supranucléaire progressive la latence des saccades est normale avec des vitesses lentes et des amplitudes réduites ; lors du test des antisaccades, le pourcentage d'erreur est augmenté, mais plus faiblement que dans la paralysie supranucléaire progressive.

L'IRM encéphalique reste peu contributive au diagnostic, révélant une atrophie frontale et pariétale asymétrique prédominant dans les gyrus postcentraux associée à une dilatation de la corne ventriculaire en regard (figure 6.1). Cette atrophie prédomine sur l'hémisphère controlatéral à l'hémicorps le plus atteint. À un stade plus évolué, il existe une atrophie cortico-sous-corticale diffuse à prédominance pariétale, s'associant à une hémiatrophie mésencéphalique, à une atrophie postérieure du corps calleux et à des modifications de signal au sein du putamen.

6

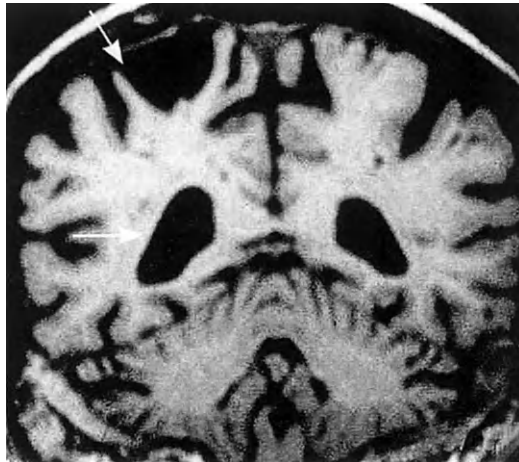


FIG. 6.1 — IRM encéphalique, avec séquence T1 coupe coronale : atrophie pariétale droite avec élargissement du ventricule (*flèches*).

L'imagerie isotopique (tomographie d'émission de positons et tomographie monophotonique) objective un hypométabolisme ou un hypodébit asymétrique aux dépens de l'hémisphère affecté dans le cortex pariétal et frontal. Cet hypométabolisme intéresse aussi le striatum et le thalamus. Ces stigmates de dysfonctionnements cortical et sous-cortical sont en relation avec l'apraxie et le syndrome parkinsonien asymétrique.

L'atteinte du système dopaminergique se traduit par une réduction de la fixation de la 18F-DOPA ou des ligands des transporteurs de la dopamine, qui est asymétrique comme dans la maladie de Parkinson mais est plus marquée dans le noyau caudé.

TRAITEMENTS

La prise en charge thérapeutique de la dégénérescence cortico-basale reste limitée [33]. Les traitements antiparkinsoniens classiques se révèlent inefficaces, notamment la dopathérapie. Il peut être proposé du baclofène pour limiter l'hypertonie, des injections de toxine botulinique pour la dystonie, enfin le clonazépam pour contrôler les myoclonies. Les mesures de rééducation (kinésithérapie, orthophonie, ergothérapie) restent essentielles.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. A progressive disorder of late adult life. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 1967 ; 92 : 23-26.
- [2] Brown J, Lantos PL, Roques P, Fidani et coll. Familial dementia with swollen achromatic neurons and corticobasal inclusion bodies : a clinical and pathological study. *J. Neurol. Sci.* 1996 ; 135 : 21-30.
- [3] Rinne JO, Lee MS, Thompson PD, Mardsen CD. Corticobasal degeneration : a clinical study of 36 cases. *Brain* 1994 ; 117 : 1183-1196.
- [4] Özsancak C, Auzou P, Hannequin D. La dégénérescence corticobasale. *Rev. Neurol.* 1999 ; 155 : 1007-1020.
- [5] Wenning GK, Litval I, Jankovic J, Granata R et coll. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998 ; 64 : 184-189.
- [6] Pillon B, Dubois B. Memory and executive processes in corticobasal degeneration. *Adv. Neurol.* 2000 ; 82 : 91-101.
- [7] Frattali CM, Grafman J, Patronas N, Makhlof F, Litvan I. Language disturbances in corticobasal degeneration. *Neurology* 2000 ; 54 : 990-992.
- [8] Graham NL, Bak TH, Hodges JR. Corticobasal degeneration as a cognitive disorder. *Mov Disord* 2003 ; 18 : 1224-32
- [9] Mahapatra RK, Edwards MJ, Schott JM, Bhatia KP. Corticobasal degeneration. *Lancet Neurol* 2004 ; 3 : 736-43.
- [10] Pillon B, Blin J, Vidailhet M, Deweer B, Sirigu A, Dubois B, Agid Y. The neuropsychological pattern of corticobasal degeneration : Comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *Neurology* 1995 ; 45 : 1477-1483.
- [11] Soliveri P, Monza D, Paridi D, Radice D, Grisoli M, Testa D, Savoiaro M, Girotti F. Cognitive and magnetic resonance imaging aspects of corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1999 ; 53 : 502-507.
- [12] Massman PJ, Kreiter KT, Jankovic J, Doody RS. Neuropsychological functioning in cortical-basal ganglionic degeneration : differentiation from Alzheimer's disease. *Neurology* 1996 ; 46 : 720-726.
- [13] Graham NL, Bak T, Patterson K, Hodges JR. Language function and dysfunction in corticobasal degeneration. *Neurology* 2003 ; 61 : 493-9.

- [14] Leiguarda RC, Lees AJ, Merello M, Starkstein S, Marsden CD The nature of apraxia in corticobasal degeneration. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994 ; 57 : 455-459.
- [15] Ozsancak C, Auzou P, Dujardin K, Quinn N, Destée A. Orofacial apraxia in corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 2004 ; 251 : 1317-23.
- [16] Halpern C, McMillan C, Moore P, Dennis K, Grossman M. Calculation impairment in neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci* 2003 ; 208 : 31-8.
- [17] Halpern CH, Glosser G, Clark R, Gee J, Moore P, Dennis K, McMillan C, Colcher A, Grossman M. Dissociation of numbers and objects in corticobasal degeneration and semantic dementia. *Neurology* 2004 ; 62 : 1163-9.
- [18] Leiguarda RC, Merello M, Nouzeilles MI, Balej J, Rivero A, Nogues M. Limb-kinetic apraxia in corticobasal degeneration : Clinical and kinematic features. *Mov Disord* 2003 ; 18 : 49-59.
- [19] Zadikoff C, Lang AE. Apraxia in movement disorders : a review. *Brain* 2005 ; 128 : 1480-97.
- [20] Roy EA, Square P. Common considerations in the studies of limb, verbal and oral apraxia. In : *Neuropsychological studies of apraxia and related disorders*. Roy EA (Ed). Amsterdam, Elsevier, 1985 : 111-156.
- [21] Rothi LJ, Ochipa C, Heilman KM. A cognitive neuropsychological model of limb praxis. *Cogn Neuropsych* 1991 ; 8 : 443-458.
- [22] Heilman KM, Rothi LJJ. Apraxia. In : *Clinical neuropsychology*. Heilman KM, Valenstein E (Eds). New York, Oxford University Press, 1985 : 131-150.
- [23] Peigneux P, Salmon E, Garraux G, Laureys S, Willems S, Dujardin K, Degueldre C, Lemaire C, Luxen A, Moonen G, Franck G, Destee A, Van Der Linden M. Neural and cognitive bases of upper limb apraxia in corticobasal degeneration. *Neurology* 2001 ; 57 : 1259-68.
- [24] Lang AE, Bergeron C, Pollanen MS, Ashby P. Parietal Pick's disease mimicking cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology* 1994 ; 44 : 1436-1440.
- [25] Cummings JL, Litvan I. Neuropsychiatric aspects of corticobasal degeneration. *Adv Neurol* 2000 ; 82 : 147-52.
- [26] Litvan I, Cummings JL, Mega M. Neuropsychiatric features of corticobasal degeneration. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998 ; 65 : 717-721.
- [27] Boeve BF, Lang AE, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2003 ; 54 : S15-9.
- [28] Lang AE. Corticobasal degeneration : selected developments. *Mov Disord* 2003 ; 18 : S51-6.
- [29] Sjogren M, Andersen C. Frontotemporal dementia-A brief review. *Mech Ageing Dev.* 2006 ; 127 : 180-7.
- [30] Le Rhun E, Richard F, Pasquier F. Natural history of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2005 ; 65 : 887-91.
- [31] Dickson DW, Bergeron C, Chin SS et coll. Office of rare diseases neuropathological criteria for corticobasal dégénération. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2002 ; 61 : 935-946.
- [32] Vidailhet M, Rivaud S, Gouider-Khouja N et coll. Eye movements in parkinsonian syndromes. *Ann. Neurol.* 1994 ; 35 : 420-426.
- [33] Lang AE. Treatment of progressive supranuclear palsy and corticobasal dégénération. *Mov. Disord.* 2005 ; 20, Suppl 12 : S83-S91.

7 | DÉMENCE À CORPS DE LEWY

7

Épidémiologie
Troubles cognitifs
Troubles du comportement
Les fluctuations du comportement et de la conscience
Le syndrome parkinsonien et les signes associés
Profils évolutifs
Critères diagnostiques et lésions neuropathologiques
Diagnostic différentiel
Étiopathogénie
Examens paracliniques
Traitements

La démence à corps de Lewy s'individualise cliniquement par la survenue d'une démence associée à des épisodes confusionnels fluctuants et à un syndrome psychiatrique sous forme d'hallucinations, d'idées délirantes et de troubles de l'humeur. Ce cortège symptomatique est tantôt isolé, tantôt précédé, accompagné ou suivi d'un syndrome parkinsonien. Sur le plan neuropathologique, la démence à corps de Lewy se caractérise essentiellement par la présence abondante et diffuse de corps de Lewy (inclusions riches en ubiquitine et en alphasynucléine) dans le système nerveux central, tout particulièrement au sein du cortex. Cette pathologie s'intègre dans le cadre des *synucléinopathies*, avec la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Il est probable que la fréquence de la démence à corps de Lewy soit encore sous estimée. Elle représente la deuxième cause de démence dégénérative après la maladie d'Alzheimer. Seules des études longitudinales avec un examen anatomopathologique plus systématique permettraient d'en préciser très exactement la prévalence. Celle-ci est évaluée à 0,7 % dans une population âgée de plus de 65 ans [1]. Ce diagnostic peut être porté dans 15 à 20 % des cas dans une population de sujets déments. La maladie débute en moyenne dans la sixième décennie mais l'âge de survenue est extrêmement variable de 50 à 83 ans [2]. L'âge de début serait plus tardif que dans la maladie de Parkinson.

7

La survie moyenne déterminée à partir de séries autopsiques est en général de moins de 10 ans [3]. Elle est comparable à celle de la maladie d'Alzheimer mais parfois plus brève. Des formes rapidement évolutives de démence à corps de Lewy, sur une période de 1 à 2 ans, sont parfois mentionnées justifiant de suspecter une maladie de Creutzfeldt-Jakob, surtout en cas de myoclonies. Le décès survient pour des raisons cardiaques, infectieuses ou pulmonaires. Il est éventuellement précipité par la prescription de neuroleptiques.

TROUBLES COGNITIFS

Le déclin cognitif constitue un mode d'entrée fréquent dans la démence à corps de Lewy. D'aggravation progressive, il va peu à peu réduire les capacités adaptatives, interférer avec le fonctionnement social et perturber la vie quotidienne du patient, le rendant incapable de la gérer de façon autonome. La démence est généralement installée après un à deux ans d'évolution, parfois en quelques mois.

Lorsque les troubles cognitifs sont très précoces, il s'avère souvent difficile de distinguer cliniquement la démence à corps de Lewy des autres démences, notamment la maladie d'Alzheimer, et seul un examen approfondi des fonctions cognitives peut contribuer à préciser la nature de ces troubles. Il cherchera à établir que la baisse d'efficacité cognitive globale s'accompagne de troubles exécutifs, visuo-perceptifs, attentionnels et mnésiques.

TROUBLES DES FONCTIONS EXÉCUTIVES

Le syndrome dysexécutif est d'emblée sévère et conduit à des déficits importants à l'ensemble des épreuves évaluant les fonctions exécutives (p.ex. le test de classement

de cartes du Wisconsin, le *Trail Making Test* ou le test de Stroop). Dans la vie quotidienne, il se traduira par des difficultés d'organisation, d'adaptation au changement ou de coordination de l'action.

Ces troubles sont nettement plus sévères que dans la maladie d'Alzheimer débutante. Ils sont souvent difficiles à différencier de ceux observés dans la démence de la maladie de Parkinson, bien que certains travaux signalent un syndrome dysexécutif plus sévère dans la démence à corps de Lewy [4].

TROUBLES VISUO-PERCEPTIFS

Ils sont particulièrement importants dès le début de la maladie et conduisent à un échec massif aux épreuves telles que le subtest des cubes de la WAIS-R, la copie de la figure complexe de Rey ou le dessin d'une horloge. Cependant, comme le souligne un travail récent de Mosimann et coll. [5], la plupart des études consacrées à la perception visuelle ont utilisé des épreuves visuo-constructives (horloge, pentagones) ; or, ceci peut constituer un biais en raison des troubles moteurs de ces patients, d'autant que la performance à ces tests est souvent corrélée à la sévérité des symptômes moteurs. C'est pourquoi, Mosimann et coll. [5] ont utilisé des épreuves n'impliquant pas la motricité et ont comparé les performances de quatre groupes de patients (maladie de Parkinson avec et sans démence, démence à corps de Lewy et maladie d'Alzheimer) et de témoins sains à un ensemble de tâches évaluant respectivement la discrimination visuelle (p.ex. des paires de lignes dont il faut distinguer la longueur), la perception des objets et des formes (p.ex. identification de figures imbriquées) ainsi que la perception spatiale et du mouvement (p.ex. appariement de localisations spatiales, comparaison de vitesses de déplacement). Ces tâches n'étaient pas contraintes dans le temps et ne requéraient aucune participation motrice. Ils ont constaté que la réussite des trois groupes de déments aux tâches visuo-perceptives était inférieure à celle des témoins et des patients parkinsoniens sans démence. Cependant, les patients ayant une démence de la maladie de Parkinson ou une démence à corps de Lewy avaient des déficits significativement plus sévères que les patients avec une maladie d'Alzheimer à l'ensemble des tâches, leurs profils respectifs étant très comparables. Au sein de ces deux groupes, les troubles de la perception visuelle étaient plus sévères chez les patients ayant des hallucinations visuelles que chez ceux sans hallucinations. Selon ces auteurs, la sévérité et l'étendue des troubles perceptifs constatés dans la démence de la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy reflètent probablement leur origine à la fois corticale et périphérique. En effet, dans les deux cas, les déficits cholinergiques et la densité des corps de Lewy sont particulièrement marqués dans les régions corticales impliquées dans la perception visuelle, notamment la région occipitale. Cependant, le constat de troubles de la discrimination visuelle met également en cause la perturbation des fonctions dopaminergiques au niveau rétinien.

Une exploration des capacités visuo-perceptives systématique et indépendante de la motricité s'impose donc dès qu'un syndrome parkinsonien s'accompagne d'un risque de démence puisqu'elle peut contribuer à orienter le diagnostic vers une démence à corps de Lewy.

TROUBLES DE L'ATTENTION

Bien que les troubles attentionnels soient généralement considérés comme étant plus importants dans la démence à corps de Lewy que dans la maladie d'Alzheimer, peu d'études les ont explorés de façon systématique en utilisant des épreuves spécifiques.

Un travail de ce type montre que toutes les composantes attentionnelles sont déficitaires dans la démence à corps de Lewy, contrairement à la maladie d'Alzheimer où les capacités d'attention soutenue sont longtemps préservées [6]. Ces troubles attentionnels massifs seraient liés à l'importante déplétion cholinergique observée dans la démence à corps de Lewy.

Ils se caractérisent aussi par leur aspect fluctuant que nous traiterons dans une section spécifique de ce chapitre.

TROUBLES DE LA MÉMOIRE

En début de maladie, ils ne sont pas au premier plan, mais apparaîtront systématiquement avec l'évolution. Contrairement à la maladie d'Alzheimer où il existe des troubles de l'acquisition et de la consolidation d'informations nouvelles en mémoire épisodique, il s'agit ici surtout de troubles de la récupération des souvenirs.

Une analyse détaillée des troubles de la mémoire dans la démence à corps de Lewy met en évidence :

- une relative préservation des capacités de la mémoire immédiate. Les empan auditivo-verbaux en ordre direct sont généralement normaux ou dans les limites inférieures des normes. Par contre, les empan visuo-spatial et spatial séquentiel sont affaiblis ;

- un affaiblissement des capacités de la mémoire de travail comme dans les autres démences ;

- un profil sous-cortico-frontal aux épreuves d'apprentissage et de rappel d'une liste de mots évaluant la mémoire épisodique. En effet, l'apprentissage d'informations nouvelles reste généralement possible même s'il est parfois difficile. Aux essais de rappel libre, les déficits sont importants et comparables à ceux observés dans la maladie d'Alzheimer : seuls quelques mots sont rappelés spontanément à chaque essai et l'amélioration d'essai en essai est quasi inexistante. Par contre, les procédures d'aide à la récupération (p.ex. la présentation d'indices sémantiques) ont une certaine efficacité et permettent la restitution d'une proportion importante d'items. Les capacités de reconnaissance parmi des distracteurs sont également préservées. Ce profil suggère donc l'existence de difficultés à initier des stratégies efficaces pour l'encodage et la récupération des souvenirs en mémoire épisodique ;

- des troubles de la mémoire sémantique parfois aussi sévères que dans la démence de type Alzheimer [7].

Les épreuves utilisant un matériel visuospatial sont plus difficiles à interpréter en raison de l'importance des troubles visuo-perceptifs et visuoconstructifs dont nous venons de parler.

Aucune étude à ce jour ne s'est intéressée aux troubles de l'apprentissage procédural dans cette affection.

TROUBLES DU COMPORTEMENT

Lorsqu'un patient présente un déclin cognitif d'apparition récente, c'est souvent la *précocité des troubles du comportement* d'emblée sévères, qui permettra d'évoquer la démence à corps de Lewy.

LES HALLUCINATIONS

Au premier rang des manifestations comportementales, les *hallucinations visuelles* constituent un symptôme évocateur de la maladie surtout quand leur apparition est précoce et qu'elles ont un caractère persistant. Il s'agit d'hallucinations récurrentes et détaillées. Les thèmes typiques sont la vision de personnes, d'enfants ou d'animaux qui s'introduisent dans la maison du patient. Elles peuvent générer des comportements tels que préparer le repas, mettre la table, etc. Les réactions émotionnelles qu'elles suscitent sont variables allant de la peur, à l'amusement ou à l'indifférence.

Favorisée par une réduction de la luminosité ambiante, les hallucinations visuelles surviennent souvent dans un contexte de vigilance altérée et accompagnent les épisodes confusionnels assez fréquents chez ces patients. Une fois installées, ces manifestations régressent peu. Elles toucheraient jusqu'à 70 % des patients après quelques années d'évolution de la maladie. Bien que la levodopa soit souvent évoquée comme facteur augmentant la fréquence des hallucinations visuelles, il n'y a généralement pas de lien entre le traitement dopaminergique et la présence des phénomènes hallucinatoires dans la démence à corps de Lewy. La physiopathologie des hallucinations visuelles reste débattue. Des études post-mortem ont montré que leur sévérité était proportionnelle à la déplétion cholinergique du cortex temporal [8]. Celle-ci, en dégradant les mécanismes de filtrage sensoriel, favoriserait l'accès à la conscience d'informations intrinsèques et sensorielles non pertinentes, à l'origine de ces perceptions sans objet. La perturbation de l'équilibre dopamine/sérotinine est également évoquée [9] sans exclure une implication rétinienne [10].

Il semble aussi exister un lien entre les hallucinations visuelles et les troubles visuo-perceptifs puisque la sévérité des deux phénomènes est fortement corrélée. Il est possible que la faible discrimination des contrastes et des couleurs altère la qualité des percepts visuels et réduise la qualité des informations disponibles pour leur identification, ce qui entraînerait une privation sensorielle partielle favorisant le développement des phénomènes hallucinatoires.

Bien que nettement moins fréquentes, des hallucinations auditives et cénesthésiques sont également signalées. Elles constituent d'ailleurs des critères secondaires de diagnostic.

LES TROUBLES DU COMPORTEMENT EN SOMMEIL PARADOXAL

Les troubles du comportement en sommeil paradoxal reflètent un dysfonctionnement des mécanismes de contrôle de cette phase de sommeil. Ils se caractérisent par une perte de l'atonie musculaire qui accompagne physiologiquement ce stade, entraînant dans certains cas l'émergence d'une activité motrice qui semble mimer le rêve. Les patients vocalisent, parfois crient ou émettent des propos injurieux. Les mouvements varient entre de simples secousses musculaires et des comportements complexes tels que donner des coups de poings, courir ou sauter du lit. Beaucoup de conjoints insistent sur la violence inhabituelle de ces gestes et propos durant la nuit. Les rêves sont la plupart du temps vécus comme des cauchemars au cours desquels le patient se sent attaqué ou poursuivi par des animaux ou des personnes menaçantes. La physiopathologie des troubles du comportement en sommeil paradoxal n'est pas clairement établie et plusieurs régions du tronc cérébral semblent impliquées, notamment la région péri-locus coeruleus, le noyau pédonculo-pontin et le tegmentum latéro-dorsal. La rupture de l'équilibre entre l'innervation cholinergique du noyau pédonculo-pontin et du tegmentum latéro-dorsal d'une part et l'innervation noradrénergique du locus coeruleus d'autre part, semble jouer un rôle dans la genèse des troubles du comportement en

sommeil paradoxal mais cela reste débattu et la voie dopaminergique méso-striatale semble également impliquée.

En cas de troubles cognitifs, ces troubles du comportement en sommeil paradoxal sont évocateurs du diagnostic de démence à corps de Lewy (*cf.* critères de diagnostic). C'est Boeve et coll. [11] qui se sont les premiers intéressés au profil cognitif d'une cohorte de 37 patients ayant des troubles du comportement en sommeil paradoxal et une démence. Chez la plupart, les troubles du comportement en sommeil paradoxal avaient précédé le début de la démence et bien que ces patients ne présentaient ni signes parkinsoniens ni hallucinations, leur profil cognitif était très évocateur d'une démence à corps de Lewy, avec notamment des déficits importants aux tests évaluant l'attention, la perception et l'organisation visuo-spatiale ainsi que les fonctions exécutives. Lors du suivi évolutif, la plupart ont présenté des signes parkinsoniens et/ou des hallucinations visuelles dans un délai de 1 à 3 ans après l'évaluation initiale. De plus, l'autopsie pratiquée chez certains de ces patients, révélait des signes anatomo-pathologiques compatibles avec un diagnostic de démence à corps de Lewy dans la majorité des cas et d'atrophie multisystématisée pour les autres, renforçant l'idée que les troubles du comportement en sommeil paradoxal sont une manifestation des alpha-synucléinopathies [12]. Ces résultats suggèrent donc qu'une histoire clinique de troubles du comportement en sommeil paradoxal dans un contexte de démence où prédominent les troubles visuo-spatiaux pourrait constituer une forme précoce de démence à corps de Lewy.

AUTRES TROUBLES

7

L'aggravation des hallucinations visuelles va favoriser l'apparition d'idées délirantes. Elles sont plus fréquentes que dans la maladie d'Alzheimer et toucheraient près de 50 % des patients. Elles sont systématisées et relativement complexes.

Des épisodes anxieux répondant aux critères de troubles anxieux généralisés peuvent s'observer.

Des états dépressifs surviennent dans la moitié des cas, certaines démences à corps de Lewy débutant comme une mélancolie du sujet âgé.

LES FLUCTUATIONS DU COMPORTEMENT ET DE LA CONSCIENCE

À la suite d'une étude de validation des critères de diagnostic de la démence à corps de Lewy, McKeith et coll. [13] déclaraient que les *fluctuations cognitives* étaient un symptôme plus fréquent et plus spécifique de la démence à corps de Lewy que les hallucinations visuelles ou les signes extrapyramidaux. Définies par la survenue de brèves interruptions de la conscience, de périodes de réduction de la vigilance pendant lesquelles la confusion est accrue, elles représentent le signe le plus difficile à caractériser et force est de constater qu'il n'est pas simple, en clinique courante, d'identifier ces fluctuations et de les différencier de celles rencontrées dans les autres démences (principalement la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire). Grâce à une analyse très précise du discours de l'entourage, Bradshaw et coll. [14] ont démontré la nature spécifique des fluctuations des patients atteints de démence à corps de Lewy. Les proches signalent en effet très fréquemment des « lacunes » dans le flux de la conscience ou de l'attention, correspondant à des moments où le patient est déconnecté de la réalité et qui alternent avec des périodes de normalité. La notion d'épisodes d'errance du regard pendant lesquels le patient semble ailleurs n'est rapportée que chez les patients atteints

de démence à corps de Lewy alors que dans la maladie d'Alzheimer, les proches décrivent des épisodes de confusion caractérisés par des répétitions dans le discours ou des oublis à mesure. Les fluctuations rapportées dans la maladie d'Alzheimer sont toujours en rapport avec une tâche ou une situation particulière dans laquelle le patient s'engage puis oublie, alors que dans la démence à corps de Lewy, elles correspondent à la survenue fortuite d'épisodes où le patient ne répond plus aux sollicitations. Dans la démence à corps de Lewy, l'entourage parle de modifications d'un moment à l'autre alors que dans la maladie d'Alzheimer, il évoque des bons et des mauvais jours.

Étant donné que tout individu est amené à faire l'expérience d'une variabilité dans ses performances et sa vigilance, la principale difficulté à l'heure actuelle réside en l'absence de moyens consensuels pour identifier et quantifier les fluctuations caractéristiques de la démence à corps de Lewy. L'idée de se fier aux variations du score au Mini Mental State Examination et d'évoquer la présence de fluctuations lorsqu'on observe une différence supérieure à cinq points lors deux évaluations distantes de six mois [15], ne semble plus retenue à l'heure actuelle mais l'usage d'agendas ou de questionnaires destinés aux informants les plus proches est de plus en plus répandu. Ainsi, Ferman et coll. [16] ont développé l'échelle composite de fluctuation comportant 19 questions relatives au comportement au cours du mois précédent. Ils l'ont administrée à l'informant le plus proche de 70 patients ayant une démence à corps de Lewy, 70 patients ayant une maladie d'Alzheimer et 200 témoins sains. Quatre parmi ces 19 questions différenciaient significativement les patients atteints de démence à corps de Lewy de ceux ayant une maladie d'Alzheimer (voir tableau 7.1.).

TABLEAU 7.1. — Items de l'échelle composite de fluctuation de Ferman et coll. [14] permettant de distinguer les patients avec un diagnostic de démence à corps de Lewy des sujets sains et des patients avec une maladie d'Alzheimer

1. présence constante ou fréquente d'une somnolence et léthargie dans la journée en dépit d'une durée de sommeil suffisante.
2. durée cumulée de sommeil diurne d'au moins deux heures.
3. présence de périodes prolongées de regard dans le vide.
4. épisodes de désorganisation du langage et de la pensée.
Une réponse positive de l'entourage à au moins trois de ces items est évocatrice du diagnostic de démence à corps de Lewy (valeur prédictive positive = 83 %).

Une réponse positive de l'entourage à au moins trois parmi ces quatre items avait une valeur prédictive positive de 83 % en faveur du diagnostic de démence à corps de Lewy alors que la présence de moins de trois de ces caractéristiques avait une valeur prédictive négative de 70 %. Les questions demandant directement si le patient était fluctuant ou alternait entre de bonnes et de mauvaises périodes n'étaient d'aucune contribution. Comme le souligne Cummings [17], ces quatre items concernent des caractéristiques qui ne sont pas typiquement considérées comme des fluctuations, ce qui souligne la nécessité d'élargir la phénoménologie clinique généralement explorée en cas de suspicion de démence à corps de Lewy et d'insister sur les états de vigilance et le niveau de conscience.

Bien que ce type d'outil constitue indiscutablement une aide pour conforter le diagnostic de démence à corps de Lewy, il ne permet pas d'évaluer la périodicité ou la sévérité des fluctuations. De plus, le recours à l'entourage peut dans certains cas constituer un obstacle.

L'utilisation d'épreuves de temps de réaction couplée à l'enregistrement électroencéphalographique peut contribuer à une analyse plus fine, comme l'ont démontré Walker et coll. [18]. Ils ont comparé les fluctuations de performance de patients ayant une démence à corps de Lewy, une démence de type Alzheimer et une démence vasculaire à des épreuves de temps de réaction évaluant la vigilance et l'attention focalisée. L'électroencéphalogramme était enregistré en continu pendant la réalisation de ces épreuves. L'évolution temporelle des temps de réaction montrait des fluctuations significativement plus nombreuses chez les patients ayant une démence à corps de Lewy que dans les deux autres groupes. Elles survenaient avec une périodicité de 90 secondes, identique à celle observée sur la fréquence moyenne de l'électroencéphalogramme. Ces fluctuations étaient indépendantes de la sévérité de la démence, du temps de réaction moyen et de la sévérité des signes parkinsoniens.

En pratique, face à une suspicion de démence à corps de Lewy, l'examen neuro-cognitif visera à :

1°) objectiver la baisse d'efficacité cognitive globale. Lors de l'administration de l'échelle de Mattis, on accordera une vigilance particulière aux sous-tests apportant des éléments facilitant le diagnostic différentiel entre démence à corps de Lewy et démence de type Alzheimer, comme le sous-test d'initiation motrice et verbale et le sous-test de construction où les déficits peuvent être particulièrement sévères en début de démence à corps de Lewy alors que le sous-test de mémoire est mieux réussi ;

2°) objectiver un syndrome dysexécutif en administrant des épreuves telles que les fluences verbales phonémiques et sémantiques, le test de Stroop, le test de classement de cartes du Wisconsin, les séquences gestuelles de Luria ou l'épreuve des ordres contraires. Compte tenu de l'existence fréquente et précoce de troubles visuo-perceptifs, on évitera l'utilisation d'épreuves à forte composante visuospatiale comme les séquences graphiques ou le *Trail Making Test* ;

3°) évaluer la vigilance et les capacités attentionnelles en étant particulièrement attentifs aux fluctuations de performance pouvant survenir au cours de l'épreuve. On privilégiera donc des épreuves de temps de réaction, si possible suffisamment longues. Si les troubles moteurs ne sont pas trop invalidants, les épreuves de vigilance et d'alerte de la batterie d'évaluation de l'attention de Zimmerman et Fimm semblent particulièrement adaptées ;

4°) qualifier les troubles de la mémoire épisodique. En effet, à une épreuve telle que le test de rappel libre/rappel indicé à 16 items, la performance aux essais de rappel libre sera très faible et comparable à celle observée en cas de démence de type Alzheimer ; mais, dans la démence à corps de Lewy débutante, la procédure d'indication sémantique gardera une certaine efficacité et permettra d'améliorer la performance lors du rappel indicé ;

5°) rechercher la présence de troubles visuo-perceptifs au moyen de batteries spécifiques telles que la batterie de perception visuelle des objets et de l'espace de Warrington et James. Des épreuves telles que la copie de la figure complexe de Rey, la discrimination de formes, l'identification de figures imbriquées ou le test du dessin d'une horloge apportent également des informations, bien que leur interprétation soit sujette à caution ;

6°) évaluer les troubles du comportement. L'interview du patient et de l'infirmier le plus proche recherchera particulièrement la présence d'hallucinations visuelles, d'une agitation nocturne, d'idées délirantes, de signes dépressifs et anxieux.

LE SYNDROME PARKINSONNIEN ET LES SIGNES ASSOCIÉS

Un syndrome parkinsonien est mentionné dans trois quart des cas avec preuve anatomique. Il est parfois discret malgré l'importance des lésions anatomopathologiques et pourrait être constant dans le cours évolutif de la maladie. Le tableau peut être comparable à celui observé dans une maladie de Parkinson mais la fréquence du tremblement est plus faible (27 % des cas [19]). La présentation du syndrome parkinsonien est donc souvent akinéto-rigide, parfois symétrique avec une expression plus franche chez les sujets jeunes. L'importance de la rigidité pourrait expliquer les cas décrits initialement de tétraplégie en flexion. L'atteinte axiale rend compte d'une posture le plus souvent en flexion cervicale et en extension lombaire. Plus rarement, l'hypertonie fixe le cou en hyperextension. Les troubles de la marche (petits pas, enrayages cinétiques et festination) prédominent souvent par leur précocité et leur sévérité s'associant rapidement à une instabilité posturale avec rétropulsion. La prédominance de ces signes serait en bonne concordance avec l'importance des lésions non dopaminergiques. Le syndrome parkinsonien est volontiers dopasensible (70 % des cas), des mouvements involontaires (dystonie ou chorée) sont alors rarement rapportés.

Une sensibilité aux neuroleptiques constitue un symptôme suggestif du diagnostic observé dans 30 % des cas. Elle peut survenir même avec des doses faibles et l'utilisation de neuroleptiques atypiques, une augmentation de doses constituant également un facteur précipitant [20]. Elle se traduit dans les formes sévères par une aggravation du syndrome parkinsonien, des chutes, une confusion et une majoration des troubles cognitifs, voire par un tableau évoquant un syndrome malin des neuroleptiques. Ces traitements doivent donc être à tout prix évités chez ces patients.

D'autres signes neurologiques peuvent être observés : des myoclonies qui apparaissent plus fréquemment la nuit et en fin d'évolution de la maladie, s'accompagnant alors volontiers de crises convulsives généralisées ; des troubles oculomoteurs avec une limitation des mouvements volontaires automatiques de verticalité vers le haut et de convergence, plus rarement un tableau évocateur d'une paralysie supranucléaire progressive ; un syndrome pseudobulbaire responsable d'une dysphagie et d'une dysarthrie sévères ; une insomnie ou des épisodes de léthargie ; des signes neurovégétatifs avec principalement incontinence urinaire, constipation et hypotension artérielle orthostatique ; un amaigrissement expliqué par la dysphagie et l'atteinte hypothalamique ; un déficit de l'odorat par atteinte du noyau du nerf olfactif ; enfin des signes d'atteinte du motoneurone (amyotrophie, fasciculations).

7

PROFILS ÉVOLUTIFS

La démence étant une des caractéristiques principales de la maladie, elle représente logiquement le mode de révélation le plus fréquent dans près de deux tiers des cas (61 %) [3]. Les autres symptômes, notamment moteurs, apparaissent alors après quelques mois ou années d'évolution. Cependant, dans 20 % des cas, les troubles cognitifs et comportementaux restent isolés, l'atteinte sous-corticale étant sans doute en deçà du seuil d'expression clinique. Un mode de début subaigu par des hallucinations et/ou des troubles du comportement ou par un syndrome parkinsonien se rencontrerait avec la même fréquence. Dans ce dernier cas de figure, dans un délai classiquement inférieur à 1 an, mais parfois limité à quelques semaines, les troubles cognitifs s'installent progressivement (cf. critères diagnostiques). Démence et syndrome parkinsonien peuvent s'observer également conjointement dès le début de la maladie.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES ET LÉSIONS NEUROPATHOLOGIQUES

Les critères diagnostiques cliniques de la démence à corps de Lewy ont été révisés en 2005 [21]. Ils sont détaillés dans le tableau 7.2.

TABLEAU 7.2. — Critères diagnostiques de la démence à corps de Lewy.

1. La caractéristique centrale pour le diagnostic de démence à corps de Lewy (DCL) est un déclin cognitif d'amplitude suffisante pour interférer avec une vie sociale ou professionnelle normale. Une altération mnésique importante ou persistante peut ne pas survenir au stade précoce mais devient habituellement patente avec l'évolution. Les déficits aux tests d'attention, de fonctions fronto-sous-corticales ou de capacités visuospatiales peuvent être particulièrement marqués.
2. La présence d'au moins deux des trois caractéristiques majeures suivantes est requise pour le diagnostic de DCL probable ; la présence d'un seul de ces critères majeurs est indispensable pour le diagnostic de DCL possible : <ol style="list-style-type: none"> fluctuations de l'état cognitif avec variations franches de l'attention et de la vigilance, hallucinations visuelles récurrentes, précises et détaillées, syndrome parkinsonien.
3. Symptômes suggestifs du diagnostic. Si un ou plus de ces critères est présent en association avec un critère majeur, le diagnostic de DCL probable peut être posé. En l'absence de critère majeur, un ou plusieurs critères suggestifs est suffisant pour poser le diagnostic de DCL possible. <ol style="list-style-type: none"> troubles comportementaux en sommeil paradoxal, sensibilité sévère aux neuroleptiques, diminution de la fixation du transporteur de la dopamine au niveau des noyaux gris centraux mise en évidence en SPECT ou PET.
4. Autres symptômes en faveur du diagnostic : <ol style="list-style-type: none"> chutes répétées et syncopes, pertes de connaissance brèves et inexplicables, dysautonomie sévère (hypotension orthostatique, incontinence urinaire...), hallucinations autres que visuelles, idées délirantes systématisées, diminution de fixation globale en SPECT/PET avec réduction de l'activité occipitale, dépression, préservation relative des structures temporales internes en TDM/IRM cérébrale, anomalies (hypofixation) à la scintigraphie myocardique au MIBI, ondes lentes prédominant en EEG avec ondes aiguës temporales.
5. Le diagnostic de DCL est moins probable : <ol style="list-style-type: none"> en présence d'un accident vasculaire, révélé par des signes neurologiques focaux ou par l'imagerie cérébrale, en présence de la démonstration par l'examen physique et les examens complémentaires de toute autre affection somatique ou cérébrale suffisante pour expliquer le tableau clinique, si le syndrome parkinsonien seul apparaît au stade de démence sévère.
6. Séquence temporelle des symptômes : la DCL est diagnostiquée si la démence débute avant ou en même temps que le syndrome parkinsonien (s'il est présent). Le terme « démence parkinsonienne » s'utilise pour une démence qui apparaît dans un contexte de maladie de Parkinson établie. Si nécessaire, la règle de « l'intervalle d'un an » est toujours valable pour distinguer démence parkinsonienne et DCL. Sinon, les deux phénotypes cliniques peuvent être rassemblés sous l'appellation : « maladie à corps de Lewy » ou « alpha-synucléinopathie ».

Par ailleurs, une meilleure identification des corps de Lewy par méthode immunohistochimique (mise en évidence de l'ubiquitine et de l'alphasynucléine) a grandement

facilité le diagnostic post-mortem de cette démence : la caractéristique essentielle repose sur la mise en évidence abondante et diffuse de corps de Lewy dans le système nerveux central tout particulièrement au sein du cortex.

Il existe deux types de corps de Lewy. *Le corps de Lewy sous-cortical* est caractérisé en microscopie optique par une inclusion arrondie de 5 à 25 μm siégeant dans le périkaryon, refoulant le noyau et le pigment mélanique (figure 7.1).

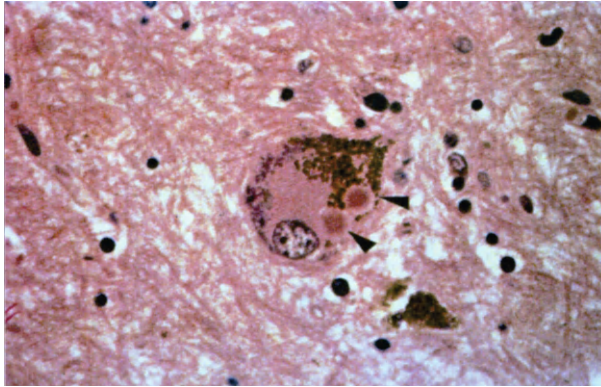


FIG. 7.1. — Neurone pigmenté de la substance noire comportant des corps de Lewy (tête de flèche).

Celui-ci est constitué d'un centre dense, éosinophile entouré d'un halo clair.

7

Il est constitué d'un cœur dense acidophile entouré d'un halo périphérique peu ou pas colorable (coloration hématoxyline-éosine). En microscopie électronique, il contient du matériel granulaire vésiculaire, ainsi que des filaments de 8 à 10 μm de diamètre disposés de façon aléatoire au centre et de façon radiaire en périphérie. Il est observé dans de nombreuses structures du tronc cérébral : noyaux pigmentés (substance noire, locus cœruleus, noyau dorsal du vague) et non pigmentés (noyau basal de Meynert, substance innommée, hypothalamus, substance réticulée mésencéphalique et pontique, *tractus intermediolateralis* de la moelle dorsale).

Le corps de Lewy cortical est de plus petite taille (5 à 15 μm), moins éosinophile avec un halo tantôt absent tantôt large de forme variable. En microscopie électronique, il n'y a pas de cœur, la structure lamellaire du centre et la disposition radiaire des filaments périphériques étant moins nets. Leur recherche est établie par des techniques de coloration usuelle (hématoxyline-éosine) et par un immunomarquage par les anticorps anti-ubiquitine. Ils ne sont pas marqués par les anticorps anti-tau, ce qui permet de les différencier dans le cortex des petites dégénérescences neurofibrillaires arrondies. Ils sont observés dans le gyrus cingulaire antérieur, le cortex frontal antérieur, temporal antérieur, pariétal, insulaire et entorhinal. Toutes les couches du cortex, à l'exception de la première, sont intéressées par ces lésions qui toutefois prédominent particulièrement dans les cellules pyramidales des cinquième et sixième couches. Les gyri pré- et postcentraux, l'hippocampe, l'amygdale, le noyau basal de Meynert, le noyau dorsal du vague et le cortex occipital semblent particulièrement épargnés.

D'autres lésions sont décrites dans la démence à corps de Lewy :

- des neurites liés aux corps de Lewy correspondent à des agrégats de neurofilaments marqués par les anticorps anti-ubiquitine (région CA2-3 de l'hippocampe et noyau basal de Meynert) ;
- des plaques séniles de tous types (diffuses, neuritiques, tau positives et tau négatives) dans le néocortex, le cortex limbique, parfois les structures sous-corticales ;

- des aspects de dégénérescence neurofibrillaire (dans la majorité des cas, la densité des plaques séniles est supérieure à celle de sujets contrôles mais insuffisante pour répondre aux critères de la maladie d'Alzheimer) ;
- une perte neuronale régionale, tout particulièrement dans le tronc cérébral (substantia nigra et locus cœruleus) et le noyau basal de Meynert ;
- une microvacuolation ayant l'aspect de modification spongiforme ;
- enfin, une perte synaptique peut être présente.

Sur le plan neurobiochimique, il existe dans la démence à corps de Lewy une diminution de l'activité cholinergique corticale. Dans le néocortex frontal, temporal et pariétal, elle serait plus sévère que celle observée dans la démence de type Alzheimer. Cette diminution d'activité cholinergique est liée à l'atteinte du noyau basal de Meynert et les hallucinations seraient en relation avec le dysfonctionnement de cette structure. La discrétion du syndrome parkinsonien pourrait s'expliquer par un déficit noradrénergique et principalement cholinergique du striatum. Des anomalies des récepteurs dopaminergiques rendent compte de la sensibilité aux neuroleptiques.

Bien qu'une pathologie vasculaire cérébrale avérée constitue un critère d'élimination, 31 % des cas de démence à corps de Lewy présentent des lésions vasculaires après étude anatomopathologique, contribuant parfois à établir par erreur le diagnostic de démence vasculaire.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

7

Bien que d'autres syndromes puissent être évoqués en raison de la présence soit de signes extrapyramidaux (certaines formes de démence fronto-temporale, paralysie supranucléaire progressive, maladie de Creutzfeldt-Jakob), soit d'hallucinations visuelles (syndrome de Charles Bonnet, dépression psychotique, démence alcoolique), soit de fluctuations cognitives (démence vasculaire), la question du diagnostic différentiel concerne essentiellement la maladie d'Alzheimer et la démence de la maladie de Parkinson.

DÉMENCE À CORPS DE LEWY OU MALADIE D'ALZHEIMER ?

Lorsque les troubles cognitifs sont très précoces et précèdent l'apparition du syndrome parkinsonien, il s'avère souvent difficile de distinguer cliniquement la démence à corps de Lewy et la maladie d'Alzheimer. En effet, la sémiologie clinique et la sévérité du déclin sont souvent comparables et les échelles de démence (Mini Mental State Examination, échelle de Mattis) contribuent peu à un diagnostic différentiel précis. Plusieurs études ont cependant suggéré qu'une analyse qualitative de la performance à ce type d'échelles pouvait fournir des éléments d'aide au diagnostic différentiel. À l'échelle de démence de Mattis p.ex., les patients avec une démence à corps de Lewy probable réussissent généralement mieux que ceux avec une démence de type Alzheimer aux sous-tests de mémoire verbale alors qu'ils ont généralement des scores inférieurs aux sous-tests d'initiation motrice et verbale ainsi qu'aux items évaluant les activités visuoconstructives [22]. Néanmoins, seule une exploration approfondie des fonctions cognitives apportera des éléments contributifs au diagnostic différentiel. Souvent, c'est la précocité des troubles du comportement d'emblée sévères, notamment les hallucinations visuelles, qui va faire évoquer la démence à corps de Lewy, ce que confirmera ensuite l'apparition des signes extrapyramidaux et des fluctuations de la conscience.

DÉMENCE À CORPS DE LEWY OU DÉMENCE DE LA MALADIE DE PARKINSON ?

La maladie de Parkinson s'accompagne précocement de manifestations cognitives. Il s'agit essentiellement d'une réduction des capacités de contrôle cognitif entraînant un certain inconfort, voire des difficultés dans la vie quotidienne en raison de la nécessité qu'ont les patients à produire un effort attentionnel permanent pour compenser cet affaiblissement du contrôle cognitif. Dans un certain nombre de cas néanmoins, le déclin cognitif sera plus marqué conduisant progressivement à une conduite inadaptée aux situations de la vie quotidienne, ce qui signe bien sûr l'entrée dans la démence. Selon les études transversales, environ 40% des patients seraient concernés alors qu'une étude longitudinale récente souligne que 78% des parkinsoniens développent une démence au cours de l'évolution de leur maladie [23]. On distingue alors deux grands cas de figures selon que la perte d'efficacité cognitive soit précoce ou plus tardive.

Si le déclin cognitif est concomitant à l'apparition des symptômes extrapyramidaux ou survient au plus tard dans l'année qui suit l'apparition de ces signes, le diagnostic de démence à corps de Lewy sera évoqué en première intention et on tentera de le confirmer en recherchant l'existence d'hallucinations visuelles précoces et/ou de fluctuations de la conscience.

Lorsque le déclin cognitif survient plusieurs années (tout délai supérieur à un an, selon les critères de McKeith) après l'apparition des troubles moteurs, on évoquera plutôt une démence de la maladie de Parkinson. Actuellement, ce délai arbitraire séparant la survenue des troubles moteurs et des troubles cognitifs constitue l'élément majeur de différenciation entre démence à corps de Lewy et démence de la maladie de Parkinson, si bien que certaines équipes préconisent de les situer sur le spectre d'une seule et même entité pathologique caractérisée par la présence de corps de Lewy corticaux [23,24]. Elles partageraient la même étiopathogénie (une anomalie de la protéine alphasynucléine), la divergence des phénotypes initiales reflétant des différences en termes de charge et de topographie lésionnelle. D'autres, au contraire, suggèrent de conserver deux entités distinctes en raison de certaines différences au niveau anatomo-pathologique, neurochimique et clinique. En l'absence d'études comparatives directes, il manque actuellement de preuves tangibles pour trancher dans ce débat. Si l'on se réfère aux éléments sémiologiques, les seuls dont dispose finalement le clinicien face au patient, il semble que plusieurs hypothèses soient envisageables lorsque la maladie de Parkinson se complique d'une démence. Chez un certain nombre de patients, le déclin cognitif s'accompagne très rapidement d'hallucinations visuelles et/ou de fluctuations de la conscience, les troubles cognitifs se caractérisent par la sévérité des troubles de l'attention, de la visuo-perception et du syndrome dysexécutif. La démence revêt alors les signes d'une démence à corps de Lewy et le nom qu'on y attachera dépendra uniquement du délai entre la survenue des troubles moteurs et des troubles cognitifs. Néanmoins, chez d'autres patients, le déclin cognitif peut s'installer de façon beaucoup plus insidieuse par une réduction des centres d'intérêt et des initiatives ainsi qu'une aggravation du ralentissement cognitif. L'examen des fonctions cognitives met alors en évidence un syndrome dysexécutif sévère ainsi qu'une aggravation des troubles de la mémoire et de l'attention. Néanmoins, les troubles conservent leur nature sous-cortico-frontale. Les hallucinations visuelles bien que parfois présentes ne dominent pas le tableau qui est plutôt marqué par l'importance de l'apathie. Cette forme sous-cortico-frontale de démence de la maladie de Parkinson s'installe en général plusieurs années après l'apparition des troubles moteurs, en moyenne 10 ans. Elle concerne un nombre non négligeable de malades parkinsoniens mais peut rester longtemps ignorée en raison de son caractère insidieux et de la discrétion des troubles du

comportement qui l'accompagnent. Sa détection passe par une évaluation régulière du statut cognitif afin d'instaurer dès que possible un traitement approprié. Enfin, il n'est pas exclu qu'un patient parkinsonien développe une maladie d'Alzheimer. Dans ce cas, l'examen des fonctions cognitives révélera un tableau évocateur d'un dysfonctionnement des réseaux temporo-limbiques, notamment des difficultés à acquérir et consolider de nouveaux contenus mnésiques, des troubles des fonctions instrumentales, une désorientation dans le temps et l'espace.

Cette question du diagnostic différentiel de la démence à corps de Lewy et de la démence de la maladie de Parkinson est donc délicate. Elle reste largement débattue et il ne fait aucun doute que ces concepts continueront d'évoluer dans un futur proche.

Les principales caractéristiques sémiologiques des démences associées à des signes extrapyramidaux sont reprises dans le tableau 7.3.

TABLEAU 7.3. — Sémiologie cognitive et comportementale des démences associées à des signes extrapyramidaux (SEPy).

	<i>Délai d'apparition du déclin cognitif</i>				
	<i>Avant ou moins d'1 an après les SEPy</i>		<i>Plus d'1 an après les SEPy</i>		
	<i>Maladie d'Alzheimer</i>	<i>Démence à corps de Lewy</i>	<i>Maladie d'Alzheimer</i>	<i>Démence de la maladie de Parkinson</i>	
			<i>de type corps de Lewy</i>	<i>de type sous-cortico-frontal</i>	
Orientation dans le temps et l'espace	Altérée	Plutôt préservée	Altérée	Plutôt préservée	Préservée
Encodage mnésique	Altéré	Préservé	Altéré	Préservé	Préservé
Troubles attentionnels	Présents	Marqués	Présents	Marqués	Présents
Fluctuations de la conscience	Faibles	Marquées	Faibles	Marquées	Faibles
Syndrome dysexécutif	Possible	Sévère	Possible	Sévère	Sévère
Fonctions instrumentales	Altérées	Altération possible	Altérées	Altération possible	Préservées
Perception visuelle	Préservée	Sévèrement altérée	Préservée	Sévèrement altérée	Altération possible
Hallucinations visuelles	Possibles	Fréquentes	Possibles	Fréquentes	Possibles
Idées délirantes	Possibles	Possibles	Possibles	Possibles	Rares
Signes dépressifs	Fréquents	Fréquents	Fréquents	Fréquents	Fréquents
Anosognosie	Marquée	Discrète	Marquée	Discrète	Rare

ÉTIOPATHOGÉNIE

Le cadre nosologique de la démence à corps de Lewy a fait l'objet de nombreux débats. Du fait de l'hétérogénéité de la répartition des lésions anatomopathologiques, la frontière qui pourrait être établie entre la maladie de Parkinson, liée à l'atteinte du tronc

cérébral, et la démence à corps de Lewy, liée à une atteinte du néo-cortex, s'estompe progressivement. En effet, il est maintenant clairement admis que des corps de Lewy corticaux peuvent être présents dans tous les cas de maladie de Parkinson, même en l'absence de détérioration intellectuelle, mais également chez des sujets contrôles. Ils sont abondants dans la maladie de Parkinson qui évolue depuis de nombreuses années et à laquelle s'associent des troubles cognitifs. Dans la démence à corps de Lewy, dont les signes cognitifs sont précoces, les corps de Lewy, abondants dans le cortex, sont également présents au sein du tronc cérébral. Les différences histologiques entre ces deux pathologies seraient donc principalement quantitatives. La maladie de Parkinson (avec ou sans atteinte cognitive) et la démence à corps de Lewy ne représenteraient que deux formes clinico-pathologiques d'une même entité avec un profil évolutif différent.

Une classification a été proposée pour tenir compte de l'ensemble de ces données [25]. Au sein de l'entité « maladie à corps de Lewy », on distinguerait 3 formes selon la distribution des corps de Lewy :

1. dans le tronc cérébral (maladie de Parkinson avec présence également de corps de Lewy en petit nombre dans le cortex),
2. dans le néo-cortex (forme corticale ou démence à corps de Lewy proprement dite),
3. lésions à la fois dans le tronc cérébral et le cortex, surtout limbique, correspondant à une forme transitionnelle.

Cette classification rendrait caduque le fait de distinguer de façon arbitraire la maladie de Parkinson, la maladie de Parkinson avec démence et la démence à corps de Lewy en fonction de la date d'apparition des troubles cognitifs. Cependant, si ces pathologies présentent des caractéristiques anatomopathologiques et biochimiques communes, à l'inverse un certain nombre de différences peuvent être mises en évidence faisant suspecter pour certains que la démence à corps de Lewy et la maladie de Parkinson avec démence constituent deux processus pathologiques distincts (pour une revue voir Aarsland et coll. [4]).

Il n'est pas possible d'établir une corrélation stricte entre la quantité de corps de Lewy au sein des structures corticales et la date d'apparition de la démence suggérant que ces lésions ne sont pas le seul élément qui contribue à l'apparition de ce symptôme. La présence en abondance de corps de Lewy dans le cortex temporal est plutôt corrélée avec les hallucinations visuelles qu'avec la sévérité ou la durée de la démence. À l'inverse, leur densité dans les cortex frontal et limbique dans la maladie de Parkinson avec démence est corrélée avec la sévérité de celle-ci. Les dépôts de substance β -amyloïde sont également plus marqués dans la démence à corps de Lewy en corrélation avec la sévérité de la démence, ce qui n'est pas le cas dans la maladie de Parkinson avec démence.

Sur le plan biochimique, le déficit dopaminergique au sein de la substance noire apparaît plus important dans la maladie de Parkinson et la maladie de Parkinson avec démence que dans la démence à corps de Lewy. Par contre, l'augmentation compensatrice des récepteurs D2 au sein du striatum est observée dans la maladie de Parkinson mais pas dans la démence à corps de Lewy. Le déficit cholinergique lié à l'atteinte du noyau basal de Meynert, caractéristique commune de la démence à corps de Lewy et de la maladie de Parkinson avec démence, joue un rôle essentiel dans la genèse des troubles cognitifs. Il existe de plus une corrélation entre les hallucinations visuelles et le déficit cholinergique au sein du cortex temporal dans la démence à corps de Lewy mais pas dans la maladie de Parkinson avec démence.

Un facteur génétique pourrait également constituer un facteur prédisposant à la démence à corps de Lewy. La présence d'une démence dans certains cas de forme familiale autosomique dominante de maladie de Parkinson liée à une mutation du gène de l'alpha-synucléine semble tout à fait compatible avec cette hypothèse. Enfin, l'allèle 4 de l'apolipoprotéine serait plus fréquent dans la démence à corps de Lewy par

rapport à une population contrôle et associé à une progression plus rapide des troubles cognitifs. Cette association a également été observée dans la maladie de Parkinson avec démence mais n'a pas été confirmée dans d'autres études.

EXAMENS PARACLINIQUES

L'imagerie morphologique est peu contributive au diagnostic, puisque l'aspect peut être normal ou révéler une simple atrophie corticale ou sous-corticale. L'IRM permet d'exclure une démence vasculaire. L'atrophie cérébrale globale est comparable dans la démence à corps de Lewy, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson avec démence. L'atrophie temporale interne est moins fréquente dans la démence à corps de Lewy que dans la maladie d'Alzheimer ; en terme de diagnostic différentiel l'absence de cette atrophie plaide en faveur d'une démence à corps de Lewy. Les études volumiques des noyaux gris centraux objectivent une atrophie du putamen. En spectroscopie, une diminution des pics N acétyl aspartate/Créatine, Glutamate/Créatine, Choline/Créatine a été observée dans la substance blanche sans anomalie associée de la substance grise. Plus récemment, l'IRM avec tenseur de diffusion a confirmé que les anomalies radiologiques peuvent être diffuses dans la démence à corps de Lewy, intéressant le corps calleux, les cortex frontal, pariétal et occipital, enfin le noyau caudé et le putamen alors que la substance blanche de la région temporale apparaît préservée par rapport à une population contrôle.

En imagerie isotopique, la démence à corps de Lewy se caractérise surtout par un hypométabolisme de la région occipitale. La perte dopaminergique nigro-striée peut être détectée par les ligands pré-synaptiques du système dopaminergique constituant un critère distinctif avec la maladie d'Alzheimer. La scintigraphie cardiaque au MIBG (I-1, 2, 3-Méta-iodobenzylguanidine) permet également de différencier ces deux pathologies révélant des perturbations en faveur d'une dénervation sympathique post-ganglionnaire dans la démence à corps de Lewy, absente dans la maladie d'Alzheimer.

L'EEG est normal ou peut révéler un ralentissement du rythme de base avec des bouffées d'ondes lentes frontale et temporale. D'autres aspects sont rapportés : ondes pointues prenant un aspect pseudo-périodique évocateur d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob. Un enregistrement polysomnographique sera envisagé en cas de suspicion de troubles du comportement en sommeil paradoxal. L'évaluation de la dysautonomie sera considérée au cas par cas afin d'adapter la prise en charge thérapeutique. Récemment, un dysfonctionnement de la rétine a pu être mis en évidence par l'électrorétinogramme ; il pourrait participer à la physiopathologie des hallucinations visuelles.

TRAITEMENTS

TRAITEMENT DES TROUBLES DE LA COGNITION ET DU COMPORTEMENT

Compte tenu de l'importance du déficit cholinergique dans la démence à corps de Lewy et de sa relation avec la sévérité des troubles cognitifs et comportementaux, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase constituent aujourd'hui le principal traitement proposé dans cette affection. L'efficacité de ces traitements (donepezil, galantamine, rivastigmine) a été démontrée à plusieurs reprises lors d'essais en ouvert sur de petits échantillons. Une seule étude en double aveugle contre placebo auprès de 120 patients

a démontré que la rivastigmine administrée à une dose moyenne de 9,2 mg/jour pendant 20 semaines, améliorait de façon significative l'efficacité cognitive (gain moyen de 1,5 points au MMSE) et réduisait les troubles du comportement [26]. Une étude en ouvert pendant 96 semaines a montré le maintien à long terme de cette efficacité puisqu'au terme de cette période, le score moyen au MMSE n'était pas significativement différent de celui enregistré au moment de l'entrée dans l'étude [27]. Il existe cependant une assez grande hétérogénéité dans la réponse au traitement qui est meilleure en cas de faible déclin cognitif au moment de l'instauration du traitement et chez les patients ayant des hallucinations visuelles.

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase apportent aussi une réponse favorable aux troubles du comportement. Ce traitement entraîne en effet une réduction des hallucinations, de l'apathie, de l'agitation, de l'anxiété et des idées délirantes. Il n'améliore cependant pas les troubles du sommeil et la dépression. En dépit de cette amélioration induite par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, certains symptômes psychotiques leur résistent, ce qui justifie d'y associer un autre traitement. En raison du risque lié à la prise de neuroleptiques chez ces patients (consécutif à la réduction des récepteurs D2 au niveau striatal), il est préconisé d'opter pour les antipsychotiques atypiques (rispéridone, olanzapine, clozapine et quétiapine, non commercialisée en France) dont l'efficacité a été démontrée au cours d'essais en ouvert.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont généralement préconisés pour le traitement des états dépressifs, bien qu'aucune étude n'ait réellement évalué leur efficacité.

En cas de troubles du comportement en sommeil paradoxal, l'administration de clonazepam est préconisée lorsque ces comportements représentent un danger pour le patient et/ou son conjoint. Là encore, l'efficacité de cette molécule n'a pas été étudiée spécifiquement dans ce type de pathologie.

7

TRAITEMENT DES TROUBLES MOTEURS

Les troubles moteurs ne justifient un traitement que s'il existe un handicap significatif compte tenu du risque d'effets indésirables des traitements dopaminergiques. La L-dopa reste le traitement de référence, les anticholinergiques étant contre-indiqués dans une maladie caractérisée par la sévérité du déficit cholinergique. Les agonistes dopaminergiques sont à éviter en raison du risque de confusion, de sédation et d'hallucinations. Une sensibilité à la L-dopa est possible, mais elle peut être modeste, voire nulle. La L-dopa ne semble pas avoir d'impact sur les capacités cognitives. La mise en route du traitement doit être très progressive, la posologie minimale efficace et bien tolérée est à conseiller comme dans la maladie de Parkinson. À forte dose, il faut se méfier des risques de confusion et d'hypotension artérielle. Des dystonies focales aiguës en extension ont été rapportées même avec de faibles doses (50 mg). Cependant, les fluctuations motrices et les dyskinésies restent peu fréquentes. En cas de fluctuations motrices la L-dopa associé à un inhibiteur de la catéchol-O-méthyl transférase peut alors être proposée.

Si une dysautonomie est dépistée, notamment sous la forme d'une hypotension orthostatique, un traitement par midodrine peut être instauré avec le respect des contre-indications. En cas de troubles urinaires, les thérapeutiques ayant une action anticholinergique seront utilisées avec prudence en raison des risques de confusion. Une rééducation et une prise en charge orthophonique seront proposées au cas par cas en fonction de l'importance des troubles moteurs.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] McKeith I, Mintzer J, Aarsland D et coll. International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DLB. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 2004, 3 : 19-28.
- [2] Mc Keith I. Dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 2002, 180 : 144-147.
- [3] Geser F, Wenning GK, Poewe W, McKeith I. How to diagnose dementia with Lewy bodies : state of the art. *Mov Disord* 2005, 20 (suppl 12) : S11-S20.
- [4] Aarsland D, Ballard CG, Halliday G. Are Parkinson's Disease with dementia and Dementia with Lewy Bodies the Same Entity? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004, 17 : 137-145.
- [5] Mosimann UP, Mather G, Wesnes KA et coll. Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004, 63 : 2091-2096.
- [6] Calderon J, Perry RJ, Erzinclioglu SW et coll. Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, 70 : 157-164.
- [7] Lambon Ralph MA, Powell J, Howard D et coll. Semantic memory is impaired in both dementia with Lewy bodies and dementia of Alzheimer's type : a comparative neuropsychological study and literature review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001, 70 : 149-156.
- [8] Ballard C, Piggott M, Johnson M et coll. Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol* 2000, 48 : 868-876.
- [9] Diederich NJ, Goetz CG, Stebbins GT. Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions : focused review and a new integrative model. *Mov Disord* 2005, 20 : 130-140.
- [10] Maurage CA, Ruchoux MM, de Vos R et coll. Retinal involvement in dementia with Lewy bodies : a clue to hallucinations? *Ann Neurol* 2003, 54 : 542-547.
- [11] Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ et coll. REM sleep behavior disorder and degenerative dementia : an association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology* 1998, 51 : 363-370.
- [12] Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004, 17 : 146-157.
- [13] McKeith IG, Ballard CG, Perry RH et coll. Prospective validation of Consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000, 54 : 1050-1058.
- [14] Bradshaw J, Saling M, Hopwood M, Anderson V, Brodtmann A. Fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease is qualitatively distinct. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004, 75 : 382-387.
- [15] Mega MS, Masterman DL, Benson DF et coll. Dementia with Lewy bodies : reliability and validity of clinical and pathologic criteria. *Neurology* 1996, 47 : 1403-1409.
- [16] Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF et coll. DLB fluctuations : specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology* 2004, 62 : 181-187.
- [17] Cummings JL. Fluctuations in cognitive function in dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 2004, 3 : 266.
- [18] Walker MP, Ayre GA, Cummings JL et coll. Quantifying fluctuation in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, and vascular dementia. *Neurology* 2000, 54 : 1616-1625.

- [19] Louis ED, Goldman JE, Powers JM, Fahn S. Parkinsonian features of eight pathologically diagnosed cases of diffuse Lewy body disease. *Mov Disord* 1995, *10* : 188-194.
- [20] Ballard C, Grace J, Mc Keith I, Holmes C. Neuroleptic sensitivity in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Lancet* 1998, *351* : 1032-33.
- [21] McKeith IG, Dickson DW, Lowe J et coll. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005, *65* (12) : 1863-72.
- [22] Connor DJ, Salmon DP, Sandy TJ et coll. Cognitive profiles of autopsy-confirmed Lewy body variant vs pure Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998, *55* : 994-1000.
- [23] Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease : an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003, *60* : 387-392.
- [24] McKeith IG, Mosimann UP. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004 ; *10* (Suppl 1) : S15-18.
- [25] Kosaka K. Diffuse Lewy body disease in Japon. *J Neurol* 1990 ; *237* : 197-204.
- [26] McKeith IG, Del Ser T, Spano P et coll. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies : a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000, *356* : 2031-2036.
- [27] Grace J, Daniel S, Stevens T et coll. Long-Term use of rivastigmine in patients with dementia with Lewy bodies : an open-label trial. *Int Psychogeriatr* 2001, *13* : 199-205.

8 | LA MALADIE DE HUNTINGTON

8

Anatomopathologie et physiopathologie
Manifestations cliniques
Évolution
Examens paracliniques
Étude génétique – Diagnostic prédictif
Traitements

Décrite en 1872, la maladie de Huntington est une affection à transmission autosomique dominante. Liée à une dégénérescence striatale, elle se caractérise cliniquement par des mouvements involontaires, le plus souvent de type choréique, associés à des manifestations psychiatriques et une démence progressive. Le gène a été localisé sur le chromosome 4 en 1983 et son identification en 1993 permet un diagnostic prédictif (augmentation du nombre de répétitions d'un triplet nucléotidique cytosine-adénine-guanine). Sa prévalence en France est estimée entre 5 et 10 pour 100 000 habitants, avec un âge de début entre 35 et 45 ans (extrêmes de 4 à 70 ans). La fréquence des formes juvéniles débutant avant 20 ans est de 10 %, les cas à début tardif après 60 ans étant chiffrés à 15 %.

ANATOMOPATHOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

L'atrophie, la perte neuronale progressive et l'astrocytose intéressent le noyau caudé et le putamen, mais aussi le pallidum, la substance noire réticulée et le cervelet [1]. Avant l'apparition d'anomalies histologiques, en l'absence de perte cellulaire et de signes de gliose, des études immunohistochimiques ont montré une dégénérescence des neurones striataux inhibiteurs projetant sur le globus pallidus externe (voie indirecte). Une perte sélective des neurones pyramidaux des couches III, IV et VI du cortex préfrontal peut aussi être observée. Des inclusions neuronales intranucléaires sont également mises en évidence dans le cortex et à un moindre degré dans le striatum.

La mort cellulaire est très vraisemblablement liée à un mécanisme d'excitotoxicité, les cellules corticales glutamatergiques étant responsables de la mort par apoptose des cellules du striatum sur lesquelles elles projettent. Ce mécanisme serait sous-tendu par un mauvais fonctionnement des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) ; l'ouverture du canal calcique lié à ce récepteur entraînerait un phénomène d'excitotoxicité par l'intrusion intracellulaire d'une trop grande quantité de calcium. D'autres facteurs potentiels sont impliqués : agrégats de protéine huntingtine mutée dans le noyau et le cytoplasme des cellules, interaction de la huntingtine mutée avec d'autres protéines, dérégulation de la transcription, dysfonctionnement mitochondrial [2].

Le processus dégénératif qui touche électivement la matrice du striatum entraîne une perte des neurones inhibiteurs GABAergiques et des neurones à métenképhaline [3]. Cette atteinte sélective de la voie indirecte (striatum-pallidum externe-noyau sous-thalamique-pallidum interne) est responsable d'une augmentation d'activité de la voie directe inhibitrice entre le striatum et le pallidum interne ; en conséquence l'inhibition exercée par le pallidum interne sur le thalamus est diminuée, libérant la voie thalamo-corticale excitatrice responsable des mouvements involontaires choréiques (figure 8.1).

MANIFESTATIONS CLINIQUES

La maladie se révèle le plus souvent par :

- des modifications de la personnalité : désintérêt progressif, modification du caractère, tendance à l'agressivité, syndrome dépressif ;
- une baisse d'efficacité cognitive avec des troubles attentionnels ;
- des mouvements involontaires de type choréique d'installation progressive.

Le tableau clinique typique à la phase d'état comporte différents signes, détaillés ci-dessous.

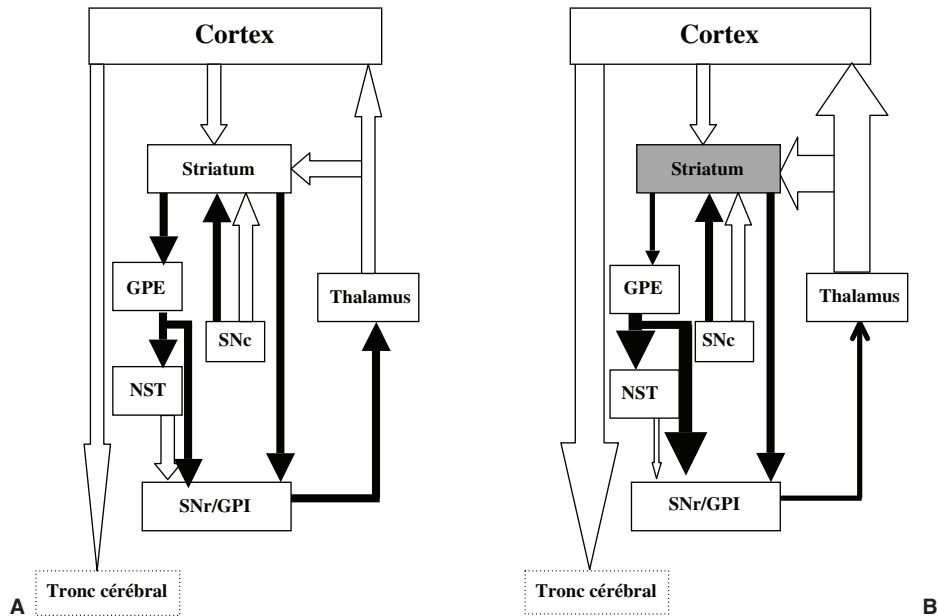


FIG. 8.1. — Schéma de l'organisation fonctionnelle du circuit moteur des noyaux gris centraux.

A : Dans la situation normale.

B : Dans la maladie de Huntington (lésions du striatum).

Voir le détail des explications dans le texte.

GPE : globus pallidus externe ; GPI : globus pallidus interne ; NST : noyau sous-thalamique ; SNc : *substantia nigra pars compacta* ; SNr : *substantia nigra pars reticulata* ; NPP : noyau pédonculo-pontin. *En blanc* : liaison excitatrice ; *en noir* : liaison inhibitrice.

MOUVEMENTS INVOLONTAIRES

Ce sont principalement des mouvements choréiques amples et rapides, volontiers de topographie distale aux membres supérieurs et inférieurs sur un fond d'hypotonie ; ils intéressent ensuite progressivement les racines, le tronc, la face et la sphère oro-buccale. Ils peuvent être confondus au début avec des manifestations de nervosité. Modérément invalidants au début de l'affection, ils ont tendance ensuite à se majorer progressivement et à se stabiliser pour faire place à des mouvements dystoniques s'associant à un certain degré de bradykinésie (lenteur gestuelle, amimie, perte du balancement automatique des bras) et de rigidité ainsi qu'à un syndrome cérébelleux responsable d'une démarche ébrieuse. L'ensemble de ces troubles entraîne des postures anormales du tronc et des membres. La dysarthrie et les perturbations des mouvements oculaires (lenteur et difficulté à initier les saccades) sont précoces, de même que la possibilité de maintenir la protraction linguale (impersistance motrice). Une dysphagie peut être responsable de fausses routes : celle-ci est liée aux mouvements involontaires, à une apraxie bucco-linguale, à une mastication irrégulière et incomplète avec tendance à la glotonnerie, enfin aux troubles attentionnels).

La forme juvénile et infantile, particulière par sa transmission paternelle prépondérante, associe un syndrome akinéto-hypertonique franc, un syndrome pyramidal, un syndrome cérébelleux, des crises convulsives et une détérioration mentale rapide. À l'autre extrémité, la forme à début tardif associe une chorée et une atteinte intellectuelle d'installation lentement progressive restant d'intensité modérée avec une évolution prolongée.

Une échelle de cotation des troubles moteurs, la *Unified Huntington Disease Rating Scale* (UHDRS) [4] a été développée pour évaluer l'importance des troubles moteurs, permettant un suivi plus précis des malades notamment dans le cadre d'essais thérapeutiques.

TROUBLES COGNITIFS

Les troubles moteurs s'accompagnent d'un déclin cognitif progressif conduisant à un syndrome démentiel de type sous-cortico-frontal. Cependant, en dehors de la démence, des déficits cognitifs existent à tous les stades de la maladie et concernent de nombreuses fonctions cognitives.

Attention et concentration

Malgré un ralentissement psychomoteur général, les systèmes d'éveil semblent préservés ; dans les tâches d'alerte, les patients ayant une maladie de Huntington ont des performances comparables aux témoins. Par contre, le maintien attentionnel est perturbé. Plusieurs études signalent des difficultés de concentration [5]. Dans les tâches de vigilance où le sujet doit maintenir volontairement son attention pendant une période de plusieurs minutes afin de détecter la survenue d'un stimulus dont la fréquence d'occurrence est faible, les patients souffrant d'une maladie de Huntington font un nombre élevé d'erreurs [6]. Les situations d'attention visuelle sont particulièrement difficiles, peut-être en lien avec la présence de troubles oculomoteurs [7].

Camus et coll. [8] ont étudié les troubles attentionnels dans la maladie de Huntington à l'aide d'une version adaptée du paradigme de Posner. Il s'agissait d'une tâche d'orientation de l'attention où un stimulus préparatoire central informait le sujet du côté de survenue d'un stimulus impératif. Dans 75 % des cas, le stimulus préparatoire était considéré comme « valide » puisque le stimulus impératif apparaissait du côté annoncé par celui-ci. Dans les autres cas, il était considéré comme « non valide » car le stimulus impératif apparaissait du côté opposé à celui annoncé. Camus et coll. [8] ont utilisé la différence entre les temps de réponse obtenus aux essais non valides et valides pour mesurer un « effet attentionnel » indépendant de la plupart des composantes sensorielles et motrices et mettant en œuvre les composantes endogènes de l'attention. Ils ont observé chez les patients souffrant d'une maladie de Huntington un effet attentionnel beaucoup plus marqué que chez les témoins. L'importance de cet effet était significativement corrélée à la durée de la maladie. Les capacités perceptives d'intégration audiovisuelles étaient préservées ; en revanche, les patients manifestaient un manque de flexibilité dans le contrôle cognitif d'une situation où la réponse dépend de règles complexes et variables d'un essai à l'autre. Selon ces auteurs, ces troubles seraient en relation avec un dysfonctionnement du réseau attentionnel antérieur impliquant le cortex préfrontal (ventromédian et dorsolatéral), les ganglions de la base et le gyrus cingulaire antérieur, réseau sollicité dans les opérations délibérées de contrôle attentionnel.

Ces patients ont aussi des difficultés marquées à contrôler simultanément plusieurs sources d'informations et à intégrer des informations de nature différente [6]. Leurs capacités à négliger les informations non pertinentes sont également touchées [9].

Mémoire

Mémoire de travail

Peu de travaux se sont intéressés de façon spécifique aux troubles de la mémoire de travail dans la maladie de Huntington. Lawrence et coll. [10] ont rapporté l'existence de troubles de la mémoire de travail dès les stades précoces de la maladie. Ils concerneraient essentiellement la manipulation active des informations spatiales. Ces déficits semblent évoluer avec la sévérité de la maladie, comme le montrent les profils de performance à

l'épreuve de mémoire de travail spatiale de la CANTAB. À cette épreuve, les sujets sont invités à rechercher des jetons cachés derrière des portes réparties à la surface de l'écran de l'ordinateur. Chaque fois qu'un jeton est trouvé, il est placé dans une réserve et le sujet doit en chercher un autre, la règle étant qu'aucune porte n'est utilisée deux fois. La réussite à ce type d'épreuve nécessite l'utilisation d'une stratégie de recherche qui consiste à utiliser à chaque essai la même trajectoire et à y intégrer à chaque nouvelle recherche les localisations qui ont déjà permis d'obtenir un jeton et sont donc à éviter. Deux sortes d'erreurs sont généralement commises qui correspondent à deux aspects différents de cette stratégie : les erreurs intra-essai, qui consistent au sein d'un même essai à revenir à une porte dont on a déjà pu voir qu'elle ne cachait pas de jeton, et les erreurs inter-essai qui consistent à rouvrir une porte derrière laquelle on a déjà découvert un jeton lors d'un essai précédent et qui, en conséquence, ne peut plus en cacher. Au début de la maladie, les patients ayant une maladie de Huntington commettent plus d'erreurs inter-essai que les sujets contrôles alors que le nombre d'erreurs intra-essai est identique. À un stade évolué de la maladie, les deux types d'erreurs sont présents en nombre élevé et il existe une forte tendance persévérative responsable de nombreuses erreurs intra-essai. Il semble donc qu'en début de maladie, les capacités de représentation et de maintien actif des informations soient préservées et que les déficits concernent les capacités de contrôle et de manipulation des informations. Avec l'évolution, les deux composantes seraient touchées. Selon le modèle de Petrides [11], les premières seraient sous dépendance de la partie ventrale du cortex préfrontal, alors que les secondes feraient intervenir la région préfrontale dorsolatérale. Ces données sont cohérentes avec l'hypothèse d'une progression dorsoventrale de la mort neuronale au sein du striatum. Le striatum médiodorsal serait touché en premier, alors qu'en début de maladie le striatum ventral et le noyau accumbens seraient relativement épargnés et ne seraient gagnés qu'ultérieurement par la perte cellulaire.

Mémoire déclarative

Les déficits en mémoire déclarative dans la maladie de Huntington sont très proches de ceux rencontrés dans les autres syndromes sous-corticofrontaux : un faible taux d'apprentissage, des déficits aux épreuves de rappel libre qui s'améliorent nettement lors du rappel indicé et de la reconnaissance, un taux de rétention à long terme préservé et une faible utilisation de stratégies organisationnelles telles que le regroupement sémantique des mots.

Ces troubles seraient davantage marqués en modalité visuelle qu'en modalité verbale. L'apprentissage et la rétention de localisations spatiales semblent particulièrement déficitaires [12].

Apprentissage procédural

Depuis la publication en 1984 d'une étude de Martone et coll. [13] mettant en évidence une double dissociation entre mémoire déclarative et mémoire procédurale chez des patients souffrant d'une maladie de Huntington d'une part et d'un syndrome de Korsakoff d'autre part, de nombreux travaux se sont intéressés aux troubles de l'apprentissage procédural dans la maladie de Huntington, afin de valider l'hypothèse selon laquelle le néostriatum serait le substrat neuronal de cette sous-composante mnésique. La plupart des travaux ont utilisé le paradigme des temps de réaction sériels (décrit dans le chapitre 3, page 37), où s'installe de façon implicite l'apprentissage de la séquence selon laquelle un stimulus visuel apparaît.

Knopman et Nissen [14] ont comparé la performance de 17 patients ayant une maladie de Huntington et celle de 21 sujets contrôles à ce type de tâche en veillant à bien scinder la part « procédurale », c'est-à-dire l'apprentissage spécifique de la séquence d'apparition des stimuli et la part « motrice », c'est-à-dire l'apprentissage lié à l'exécution de la réponse motrice, qui correspond à l'entraînement à appuyer sur une

clé de réponse et est indépendant du caractère séquentiel d'apparition des stimuli. Ils ont observé chez les patients comme chez les témoins une réduction progressive des temps de réponse au fil des essais, ce qui témoigne d'un apprentissage de la tâche motrice. En revanche, les patients manifestaient un déficit d'apprentissage spécifique de la séquence. En effet, lorsque, après la présentation de plusieurs séries de stimuli se succédant selon la même séquence, on introduisait une série de stimuli selon une séquence aléatoire, le temps de réaction moyen des patients ayant une maladie de Huntington augmentait de façon nettement moins marquée que celui des témoins. Cette différence ne pouvait s'expliquer par une meilleure connaissance explicite de la séquence chez les témoins par rapport aux patients, dans la mesure où aucun des deux groupes n'avait conscience de la séquence apprise.

Willingham et coll. [15] ont obtenu des résultats comparables avec une tâche de poursuite d'une cible en mouvement où, dans une première condition, la cible se déplaçait de façon aléatoire et l'amélioration de la performance au fil des essais était due à un entraînement à manipuler le dispositif de réponse. Dans une deuxième condition, la cible se déplaçait selon une séquence qui se reproduisait régulièrement. Il y avait donc comme dans la première condition un entraînement à manipuler le dispositif de réponse, mais en plus un apprentissage de la répétition de la séquence de mouvements associés à la cible, susceptible de réduire le temps de poursuite au fil des essais. La comparaison des deux conditions permet donc de séparer la part de performance attribuable aux aptitudes perceptivo-motrices de celle qui revient aux aptitudes de séquençement. Ils ont comparé la performance à cette tâche de 13 patients ayant une maladie de Huntington et 13 sujets contrôles. Ils ont observé que, globalement, les patients étaient très ralentis. L'amélioration de leur temps de réponse était cependant comparable à celui des témoins en condition de poursuite aléatoire. Par contre, en condition de poursuite séquentielle, les patients ne tiraient pas bénéfice, à l'instar des témoins, de la répétition des séquences. Il existe donc bien dans la maladie de Huntington un déficit de l'apprentissage des séquences motrices bien que les capacités d'intégration perceptivo-motrices soient préservées. Ce déficit, observé aussi dans la maladie de Parkinson [16], est en faveur d'une implication du striatum dans l'apprentissage de l'ordre temporel des événements.

Ce déficit d'apprentissage procédural est observé dès les stades précoces de la maladie et chez les porteurs asymptomatiques de la mutation génétique. Chez ces derniers, il est associé à des réorganisations fonctionnelles impliquant le noyau caudé et le cortex pariétal dont le métabolisme est réduit, ainsi que le cortex orbito-frontal et le noyau dorso-médian du thalamus dont l'activité est accrue lors d'un apprentissage séquentiel [17].

Fonctions exécutives

Dès les stades précoces de la maladie, les patients ayant une maladie de Huntington présentent des troubles des fonctions exécutives. Dans leur vie quotidienne, ils ont des difficultés à organiser et planifier leur activité et s'adaptent difficilement aux changements et aux événements imprévus. Très rapidement, ils présentent des déficits aux épreuves telles que le test de classement de cartes du Wisconsin, le test de Stroop, les épreuves de fluence verbale et de résolution de problèmes, épreuves largement validées pour l'évaluation des fonctions exécutives et connues pour leur sensibilité aux dysfonctionnements frontaux.

La perte neuronale dans le noyau caudé et le putamen entraînerait en effet un dysfonctionnement des circuits striato-préfrontaux à l'origine de la symptomatologie huntingtonienne.

La morphométrie volumétrique a permis de montrer que la sévérité du syndrome dysexécutif était corrélée à l'ampleur de l'atrophie des noyaux caudés et du cortex insulaire, ainsi que du thalamus dans les tâches chronométrées [18,19].

Planification de l'action

À l'épreuve de la Tour de Londres, on observe aux stades précoces de la maladie des déficits qui ne concernent que les problèmes les plus complexes. Pour aboutir à la solution, les patients ayant une maladie de Huntington réalisent un plus grand nombre de déplacements que les sujets contrôles. En terme de temps de réalisation, quand on exclut la part purement motrice, on observe que le temps du déplacement initial ainsi que des déplacements consécutifs sont prolongés. Ce profil est donc mixte et réunit à la fois des déficits observés dans les atteintes focales du cortex frontal (où les patients ont des temps de déplacements initiaux normaux, mais des temps de déplacements consécutifs significativement allongés) et dans la maladie de Parkinson (temps de déplacements initiaux significativement plus longs alors que les suivants sont normaux). Avec l'évolution de la maladie, les déficits vont s'aggraver et à un stade avancé, on observera des déficits même pour les problèmes les plus simples ne nécessitant que deux ou trois déplacements pour être résolus.

Il y a donc une progression des déficits de planification dans la maladie de Huntington. Au début, ce sont les processus de haut niveau permettant la sélection des réponses nécessaires à la mise en place de plans d'action complexes qui sont touchés. Avec l'évolution, les processus plus élémentaires permettant la sélection de réponses routinières seront aussi atteints.

Capacités d'alternance

Au test de classement de cartes du Wisconsin classiquement utilisé pour évaluer les capacités d'alternance, des déficits existent dès les stades précoces de la maladie. Ceux-ci concernent principalement les phases d'alternance entre catégories où les patients commettent beaucoup d'erreurs persévératives et continuent d'appliquer une règle de réponse devenue non pertinente. Le test de classement de cartes du Wisconsin mettant en jeu un grand nombre de processus, l'interprétation de ces déficits reste cependant difficile. Lawrence et coll. [20] ont cherché à les caractériser en utilisant une tâche de discrimination visuelle où le sujet doit apprendre à choisir entre deux stimuli visuels selon une règle qu'il doit inférer du *feedback* donné par l'ordinateur (par exemple, répondre aux stimuli de couleur rouge). Après plusieurs choix corrects, les stimuli se complexifient mais la règle de choix reste la même ; on teste alors les capacités que le sujet a d'alterner sa réponse au sein d'une même dimension. À un certain stade de l'épreuve, un changement de règle est introduit (par exemple, répondre aux stimuli de forme ronde) et on teste alors les capacités du sujet d'alterner entre différentes dimensions du stimulus.

Aux stades précoces de la maladie de Huntington, les difficultés n'apparaissent qu'au moment du changement de règle. Contrairement aux parkinsoniens, les patients ayant une maladie de Huntington n'ont pas de difficulté à sélectionner un critère et établir une règle de réponse. En revanche, ils ont des difficultés à abandonner un critère auparavant pertinent et qu'il faut maintenant ignorer, ce qui entraîne des réponses persévératives. Avec l'évolution, les déficits s'aggravent et la performance à cette épreuve des patients ayant une maladie de Huntington est inférieure à celle des déments de type Alzheimer dont la sévérité de la démence est comparable.

Ce comportement persévératif lié à un défaut d'inhibition des réponses précédemment renforcées constitue une spécificité de la maladie de Huntington. Il est d'ailleurs retrouvé aux stades précliniques de la maladie chez les sujets porteurs du gène ne présentant encore aucun symptôme de la maladie mais considérés comme à risque de la développer.

Plusieurs études longitudinales menées auprès de cohortes de patients relativement larges (entre 22 et 87 patients suivis entre 2 et 6 ans) ont toutes montré que, parmi les domaines de la cognition, les fonctions exécutives étaient les plus touchées par une dégradation précoce et progressive. Cependant, les épreuves évaluant les fonctions

exécutives ne subissent pas toutes le même taux de déclin : celles qui dépendent de la vitesse de traitement de l'information (test de Stroop, *Trail Making Test*, subtest du code de la WAIS-R) subissent le déclin le plus marqué et, ceci, indépendamment du ralentissement moteur, viennent ensuite les épreuves qui requièrent une planification de l'action (test de la Tour de Londres), d'autres épreuves comme le test de classement de cartes du Wisconsin ou les fluences verbales ont une sensibilité au déclin plus variable.

Les troubles cognitifs : un signe précoce d'entrée dans la maladie?

Un certain nombre de travaux se sont en effet intéressés aux troubles cognitifs présentés par les descendants de patients souffrant de la maladie de Huntington. Malgré quelques divergences, la plupart des études montrent chez les sujets sains porteurs de la mutation génétique, l'existence d'un déclin cognitif qui précède le début clinique de la maladie et dont la sévérité semble corrélée au nombre de répétitions du trinucléotide cytosine-adénine-guanine [21]. Lorsque l'on compare, parmi les descendants de patients ayant la maladie de Huntington, les porteurs et les non-porteurs de la mutation génétique, on observe chez les porteurs sains des déficits aux épreuves évaluant les fonctions exécutives, principalement une baisse des capacités d'inhibition et, ceci, en l'absence de toute symptomatologie motrice [22]. Le suivi longitudinal de ces sujets montre que ces déficits initialement limités aux fonctions exécutives s'étendent progressivement à l'attention et la mémoire [23]. Hahn Barna et coll. [24] ont observé que les porteurs de la mutation génétique se répartissent en deux sous-groupes : l'un ne présentant aucun trouble cognitif et dont les performances sont totalement comparables aux non porteurs ; l'autre avec des troubles cognitifs et dont le profil de performance est comparable à celui observé en début de maladie de Huntington. Cette observation rapportée à plusieurs reprises suggère qu'il s'agirait de sujets ayant déjà déclaré la maladie malgré l'absence de troubles moteurs et comportementaux.

Par ailleurs, chez ces porteurs asymptomatiques, la sévérité des troubles cognitifs est corrélée avec la réduction du volume striatal [25] et du métabolisme de la dopamine dans le noyau caudé [26] ; les sujets avec les troubles cognitifs les plus manifestes ont des réductions de volume striatal proches de celles observées chez les patients. Cela renforce l'hypothèse selon laquelle les troubles cognitifs – principalement les troubles des fonctions exécutives – pourraient constituer un mode d'entrée dans la maladie. À une époque où apparaissent de nouvelles thérapeutiques, le dépistage précoce de troubles cognitifs chez les porteurs « asymptomatiques » de la mutation génétique constitue un enjeu majeur. En effet, s'il s'agit bien d'un mode d'entrée dans la maladie, sa mise en évidence précoce pourrait permettre une prise en charge plus rapide des patients.

TROUBLES DU COMPORTEMENT

Les manifestations psycho-comportementales occupent une place centrale dans la symptomatologie de la maladie de Huntington et ont des conséquences importantes sur la qualité de vie du patient et de ses proches. Paradoxalement, il n'existe qu'une bonne dizaine d'études consacrées à cette question (pour une revue, voir [27]). De plus, la plupart d'entre elles ne se réfèrent pas à une classification consensuelle des troubles.

Troubles de l'humeur

La plupart des études mentionnent la présence de symptômes dépressifs. En se référant aux critères du DSM-III, Caine et Shoulson [28] ainsi que Folstein et coll. [29] rapportent respectivement 37 et 41 % de syndromes dépressifs ou de dysthymies, la dépression pouvant précéder l'apparition des troubles moteurs ou cognitifs dans un certain nombre

de cas. En utilisant une échelle évaluant spécifiquement les troubles du comportement dans la maladie de Huntington (le « *Problem Behavior Assessment* »), Craufurd et coll. [30] observent que 33 % des patients présentent des symptômes dépressifs.

Les idées suicidaires sont fréquentes et le taux de suicide est 8 fois plus élevé que dans la population générale.

D'un point de vue neurobiologique, les symptômes dépressifs seraient liés à une perte précoce des neurones de la partie médiane du noyau caudé qui ont des connexions avec les structures limbiques.

Des épisodes maniaques ou une hypomanie sont décrits dans la maladie de Huntington mais aucune étude de s'y est intéressée de façon systématique et en se référant à des critères de diagnostic consensuels [27].

Troubles psychotiques

Bien que l'entrée dans la maladie de Huntington puisse se faire par un épisode schizophrénique, cela ne concerne que de rares cas (environ 3 %), souvent associés à un début précoce de la maladie. Par contre, les idées paranoïaques ou les états délirants isolés sont plus fréquents, touchant entre 3 et 12 % des patients. Leur fréquence est liée à l'aggravation du déclin cognitif [27].

Irritabilité, agressivité

Les accès d'agressivité et l'augmentation de l'irritabilité font partie des troubles les plus fréquemment rapportés dans la maladie de Huntington et concerneraient 44 % des patients [30]. L'agressivité est l'une des causes les plus fréquentes d'hospitalisation de ces patients. Elle est souvent en rapport avec le développement d'une rigidité de la pensée qui amène les patients à persévérer sur un désir ou une idée donnée et qui déclenche une explosion agressive quand ces besoins ne sont pas satisfaits. Plus tard dans l'évolution, d'autres facteurs peuvent participer au développement de l'agressivité : la faim, la soif, la douleur, l'incapacité de communiquer, la frustration, l'ennui et les changements inattendus des habitudes.

Apathie

L'apathie a été peu étudiée dans la maladie de Huntington mais plusieurs travaux ont suggéré qu'il s'agissait d'une manifestation psycho-comportementale fréquente. Vingt et un pour cent des 34 patients examinés par Levy et coll. [31] avaient une apathie isolée et 38 % étaient à la fois apathiques et dépressifs. Lors d'une évaluation des troubles psycho-comportementaux auprès de 134 patients, Craufurd et coll. [30] rapportaient que les manifestations apathiques étaient les plus fréquentes, concernant plus de 60 % des patients interrogés alors que les troubles de l'humeur et l'irritabilité touchaient entre 30 et 50 % des participants. De plus, la sévérité des signes apathiques augmentait avec la durée d'évolution de la maladie, suggérant qu'il pourrait s'agir d'un marqueur général d'évolution de la maladie. Thompson et coll. [32] ont montré que la sévérité de l'apathie dans la maladie de Huntington était fortement corrélée à la réduction de la capacité fonctionnelle totale ainsi qu'à la sévérité des troubles cognitifs et des troubles moteurs. Ils ne retrouvaient pas une telle relation pour les troubles de l'humeur et l'irritabilité. L'apathie est fréquente dès les stades précoces de la maladie et déjà à ce stade, sa sévérité est liée à la sévérité des troubles attentionnels et exécutifs [33].

Troubles obsessionnels compulsifs

Les troubles obsessionnels compulsifs sont fréquents dans la maladie de Huntington. Anderson et coll. [34] les ont évalués auprès de 27 patients au moyen de l'échelle des

troubles obsessionnels compulsifs de Yale Brown. Ils retrouvent au moins un symptôme obsessionnel chez 52 % des patients examinés et au moins une compulsion chez 26 % d'entre eux. Néanmoins, seuls 2 patients parmi les 27 examinés répondaient aux critères DSM-IV de trouble obsessionnel compulsif. Ils ne retrouvaient aucun lien entre ces symptômes et les signes moteurs de la maladie. Par contre, les symptômes obsessionnels compulsifs avaient tendance à être corrélés au syndrome dysexécutif.

En conclusion, les troubles psycho-comportementaux sont fréquents dans la maladie de Huntington. Les faibles capacités d'introspection et l'anosognosie des patients ne facilitent pas leur diagnostic. En l'absence d'études contrôlées, leur traitement reste particulièrement difficile.

8

Donc, d'un point de vue pratique, face à un patient ayant une maladie de Huntington, l'examen neuropsychologique doit évaluer :

- l'efficacité cognitive générale, par exemple, à partir du score obtenu à l'échelle de démence de Mattis ;

- le ralentissement psychomoteur à partir d'épreuves de temps de réaction, du temps mis pour réaliser la partie A du *Trail Making Test* ou la première phase du test de Stroop ou le subtest du code de la WAIS-R ;

- les troubles de l'attention : quand les mouvements choréiques ne constituent pas un obstacle, l'idéal est l'utilisation de la batterie de tests d'évaluation de l'attention de Zimmerman et Fimm [35], qui permet d'évaluer spécifiquement les sous-composantes attentionnelles touchées par la maladie de Huntington ;

- la mémoire, à la recherche de troubles de la mémoire de travail, notamment visuospatiale, et de troubles de la récupération spontanée du contenu de la mémoire épisodique ; en clinique traditionnelle, la recherche de troubles de l'apprentissage procédural est difficile car elle exige que les procédures de tests soient répétées à plusieurs reprises, souvent sur plusieurs journées consécutives ;

- les fonctions exécutives : cette évaluation est fondamentale en phase initiale de la maladie puisque les troubles des fonctions exécutives sont souvent les premiers signes de l'atteinte cognitive chez ces patients ; tous les aspects doivent être évalués : la planification de l'action avec des épreuves telles que le test de la Tour de Londres, la résistance à l'interférence avec des épreuves telles que le test de Stroop, le *Go-no go*, les capacités d'alternance avec, par exemple, le *Trail Making Test*, les fluences verbales alternées et les capacités de coordination de l'action avec des situations de double tâche telles que le paradigme de Brown-Peterson, ou certaines épreuves de la batterie de tests d'évaluation de l'attention de Zimmerman et Fimm [35] ;

- une section de la *Unified Huntington Disease Rating Scale* [4] est dédiée à l'évaluation des fonctions cognitives. Elle inclut trois épreuves : un test de Stroop dont chaque partie est limitée à 45 secondes, une épreuve de fluence verbale à partir d'indices phonémiques (les lettres P, R et V) et une épreuve de transcodage de symboles comparable au subtest du code de la WAIS-R. Bien que n'offrant pas de normes auxquelles rapporter la performance du patient, cette section de l'UHDRS est intéressante car elle permet un suivi évolutif ;

- les troubles du comportement, afin d'apprécier leur incidence sur le fonctionnement cognitif et la qualité de vie du patient et de ses proches ; une section de la *Unified Huntington Disease Rating Scale* est prévue à cet effet ; elle pourra être complétée par une interview dirigée et quelques échelles spécifiques (échelle de dépression, échelle d'apathie, etc.).

ÉVOLUTION

Elle est plus rapide si le début a été précoce. La transmission paternelle favorise ce début plus jeune. À l'opposé, l'évolution est plus lente en cas de début tardif de la maladie avec transmission par la mère. Les principales causes du décès sont les pneumopathies liées directement à la maladie et les troubles cardio-vasculaires qui en sont indépendants. Si le suicide reste rare (3 % des cas), il est cependant plus élevé que dans la population générale (voir supra). Les troubles de déglutition peuvent entraîner un tableau de cachexie s'associant à une incontinence urinaire et fécale. La perte de poids peut aussi être favorisée par des troubles des conduites alimentaires et une augmentation du métabolisme basal. L'expression de la dysautonomie est variable avec troubles sphinctériens, hyperhydrose et acrocynaose alors que l'hypotension orthostatique reste rare.

L'aggravation est inéluctable et progressive sans rémission du tableau clinique. Le patient passe par trois stades évolutifs qui durent approximativement cinq années. Le stade I correspond à la présence de signes cliniques chez un patient qui reste autonome dans la plupart de ses activités y compris professionnelles avec pour certains des difficultés relationnelles ; le stade II se caractérise par un handicap plus sévère rendant le patient dépendant de son entourage ; le stade III est celui de la perte d'autonomie conduisant le plus souvent à l'institutionnalisation.

EXAMENS PARACLINIQUES

8

IMAGERIE CÉRÉBRALE

L'imagerie cérébrale (scanner cérébral, IRM) révèle une atrophie progressive du noyau caudé, mais aussi dans les formes akinéto-rigides des modifications de signal en T2 du noyau caudé et du putamen. Dans les formes évoluées, on peut observer une atrophie cortico-sous-corticale diffuse. La réduction du volume striatal peut constituer un signe précoce. L'intérêt de l'imagerie morphologique est aussi d'éliminer d'autres causes de chorée (lésions vasculaires).

IMAGERIE FONCTIONNELLE

L'imagerie isotopique (tomographie par émission de positons) objective à un stade précoce de la maladie une réduction du métabolisme du glucose dans les noyaux caudés et les putamens.

EXAMEN ÉLECTRO-OCULOGRAPHIQUE

Un examen électro-oculographique confirme les difficultés pour initier les saccades et révèle des anomalies dans la fixation du regard.

ÉTUDE GÉNÉTIQUE – DIAGNOSTIC PRÉDICTIF

La localisation du gène de la maladie sur le chromosome 4 a été mise en évidence en 1983 [36] et l'anomalie génique a été déterminée dix ans plus tard [37]. Cette anomalie se situe sur le bras court du chromosome 4 (4p16.3) ; le gène identifié de 210 kilobases est nommé IT15 et se caractérise par la répétition d'un triplet cytosine-adénine-guanine. Normalement, ce triplet se répète 11 à 34 fois. Dans la maladie de Huntington, il est observé une répétition excessive anormale de ce trinucléotide (de 36 à 121 fois). Il existe une corrélation entre la longueur de la répétition de ce trinucléotide et l'âge de début de la maladie : les plus grandes répétitions sont retrouvées dans les formes juvéniles. L'augmentation du nombre de répétitions de triplets à chaque génération explique le phénomène d'antéposition. L'évolutivité clinique (neurologique, cognitive et psycho-comportementale) serait corrélée au degré d'extension du triplet cytosine-adénine-guanine. La protéine produite par le gène IT15 a été dénommée « huntingtine ». La détermination de la fonction de cette protéine et ensuite celle du mécanisme par lequel la répétition excessive du trinucléotide conduit à la mort cellulaire des neurones spécifiques restent à découvrir.

Lorsqu'une forme sporadique de la maladie de Huntington est observée, trois explications doivent alors être évoquées : une mutation dynamique (le nombre de triplets a alors franchi un seuil critique), une fausse paternité, enfin le décès précoce de l'un des parents du patient. Par ailleurs, des mutations ont été décrites sur d'autres gènes dans des familles présentant des caractéristiques cliniques de maladie de Huntington (« *Huntington's disease-like* », HDL) mais sans amplification d'un triplet cytosine-adénine-guanine dans le gène IT15 : HDL1, gène de la protéine prion ; HDL2, gène de la junctophyline3 ; atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne, gène de l'atrophine ; ataxie cérébelleuse autosomique dominante, SCA17, gène de la TATA-binding protéine [38].

Un conseil génétique est très souvent justifié pour cette pathologie autosomique dominante, le risque de transmission étant de 50 %. La disponibilité d'un test diagnostique permet un diagnostic pré-symptomatique. Dans certains cas, la discrétion des signes initiaux, combinée à l'anosognosie présente au début de la maladie de Huntington contribue à des demandes de diagnostic pré-symptomatique chez des sujets ayant débuté la maladie mais sans en être conscient. Les conditions de réalisation de ces tests ont fait l'objet de recommandations afin de limiter l'impact parfois néfaste, sur le plan psychologique et social, des résultats de ces tests sur les candidats asymptomatiques. En France, le diagnostic pré-symptomatique s'inscrit dans le cadre du décret 20006570 du 23 juin 2000 qui fixe les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne. Cinq grands principes sont définis afin d'encadrer la bonne pratique de ces tests :

- le bénéfice pour le sujet demandeur, mais aussi pour les autres membres apparentés ;
- l'exigence d'autonomie, le respect du droit de l'individu à prendre une décision informée sur la pratique d'un examen pour révéler la présence d'un gène muté ;
- un choix éclairé ;
- la confidentialité vis-à-vis d'autres membres de la famille et vis-à-vis de tiers ;
- la justice, l'égalité dans la possibilité d'accès à ces tests dans le cadre du système de protection sociale.

Avant d'effectuer un diagnostic pré-symptomatique, il faut au préalable que la maladie ait été étiquetée sur le plan génétique en réalisant l'étude génétique chez un apparenté symptomatique. En effet, dans le cas contraire les personnes testées risque-

raient de recevoir des résultats faussement rassurants si l'analyse moléculaire ne concerne que la recherche d'une amplification dans le gène IT15.

Différentes règles découlent de ces principes :

- les tests prédictifs s'adressent à des sujets à risque, volontaires, majeurs, informés ; ce diagnostic pré-symptomatique ne peut être proposé aux mineurs en raison de l'absence de bénéfice thérapeutique ou préventif, ce qui permet également de préserver leur autonomie vis-à-vis d'une décision future ;

- la demande de tests doit être effectuée librement, sans aucune pression médicale, sans contrainte familiale, sans obligation socioprofessionnelle ; l'information reçue, orale et écrite, doit être répétée pour vérifier si elle est intégrée ; cette analyse doit être effectuée par un laboratoire garantissant le meilleur niveau technique lié à un centre universitaire réunissant une équipe pluridisciplinaire (conseiller génétique, neurologue, psychologue, infirmière et assistante sociale) ; l'équipe du laboratoire travaille sur des échantillons anonymes indépendamment de l'équipe clinique ; le conseiller génétique communique personnellement et oralement le résultat du test à la personne à risque qui en a fait la demande ; ce résultat n'est donc ni donné par écrit ni transmis à une tierce personne ;

- le déroulement du test est effectué en trois phases successives ; l'étape de pré-test est d'une durée de trois à six mois et au minimum d'un mois chez des sujets informés avec plusieurs entretiens ; le but de cette étape est d'éclairer la demande du sujet volontaire et d'aboutir ou non à la réalisation du test ; ensuite, le test nécessite un prélèvement sanguin pour le recueil d'ADN ; le résultat est donné oralement au demandeur dans un délai fixé au préalable ; enfin, la phase de post-test reste essentielle, avec un contact dès la première semaine et un suivi dont les modalités ont été décidées avec le demandeur avant la pratique du test et quel que soit le résultat ;

- un test prénatal peut être demandé par un couple qui veut éviter de mettre au monde un enfant porteur de l'anomalie génique ou qui a l'intention d'effectuer une interruption de grossesse si le risque du fœtus d'être porteur du gène est élevé ; si l'un des parents a des signes de début de la maladie ou se sait porteur de l'anomalie, le test peut être réalisé rapidement ; si le parent à risque n'a pas eu de test prédictif, la demande du test implique le parent et l'enfant attendu et les conditions requises sont celles décrites ci-dessus ; au cas où le parent ne souhaite pas connaître son propre risque, un test d'exclusion permet de dire si l'enfant n'est pas porteur du gène. Actuellement, il est aussi possible d'avoir recours au diagnostic pré-implantatoire. Il consiste à réaliser une analyse génétique sur des embryons humains obtenus par fécondation *in vitro*. À l'issue de cette analyse, seuls les embryons sains sont transférés dans l'utérus de la femme.

Ces tests ont une sensibilité de 98,8 % et une spécificité de 100 %.

TRAITEMENTS

La prescription de neuroleptiques peut être proposée en cas de mouvements choréiques invalidants, en tenant compte de leurs effets secondaires potentiels sur la dysarthrie et la dystonie. La survenue d'états psychotiques ou de troubles dépressifs sévères justifie la prescription de psychotropes. Une prise en charge sociale reste souvent indispensable, de même que le soutien associatif et les soins de kinésithérapie. L'absence de centre adapté entraîne des difficultés majeures de prise en charge lorsque les troubles cognitifs et psychiatriques sont marqués.

Plusieurs essais thérapeutiques menés afin d'évaluer l'effet neuroprotecteur de différentes molécules se sont révélés, pour le moment, négatifs.

La tétrabénazine (Xénazine) qui réduit le stockage vésiculaire pré-synaptique des monoamines (dopamine, sérotonine, noradrénaline) permet de limiter les mouvements involontaires dans la maladie de Huntington [39]. Cette molécule a obtenu récemment l'autorisation de mise sur le marché. Ce traitement peut être responsable d'un syndrome dépressif avec anxiété et d'un syndrome parkinsonien avec akathisie. Il est contre-indiqué en cas d'allongement de l'intervalle QT (risque de troubles du rythme ventriculaire). Sa posologie, à atteindre progressivement, est de 25 à 200 mg par jour.

Compte tenu de l'importante déplétion cholinergique liée à la disparition des neurones striataux dans la maladie de Huntington, une étude s'est intéressée aux effets des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur les fonctions cognitives et motrices des patients [40]. Cette étude conclut à l'absence d'efficacité de la rivastigmine administrée pendant 8 mois à 14 patients comparativement aux 7 patients recevant du placebo mais ces résultats doivent être considérés avec prudence étant donné la faiblesse des effectifs et l'usage d'échelles peu adaptées (p.ex. les fonctions cognitives étaient uniquement évaluées au moyen du MMS).

Les perspectives thérapeutiques pour la maladie de Huntington s'orientent vers la greffe de neurones fœtaux [41,42]. Le suivi pendant 6 ans de 5 patients ayant participé à un essai de transplantation de neurones fœtaux au niveau du striatum (noyaux caudés et partie antérieure des putamens) a montré un bénéfice prolongé tant sur le plan clinique qu'en termes de métabolisme cérébral chez 3 d'entre eux, la greffe ne s'étant pas développée chez les deux autres. Après une amélioration progressive au cours des deux premières années, l'état des patients s'est ensuite stabilisé, avec néanmoins une forte variabilité puisque une dégradation de l'état moteur est réapparue après 4 ans chez tous les patients et une dégradation de l'état cognitif chez l'un d'entre eux. Au niveau métabolique, le net bénéfice observé au bout de 2 ans au niveau des cortex frontal et préfrontal était maintenu à 6 ans mais par contre, une baisse du métabolisme était observée dans d'autres régions du néocortex [42]. La thérapie génique représente une autre perspective. Il s'agit d'une thérapie de protection des neurones : des cellules peuvent être modifiées par un vecteur (thérapie génique indirecte) dans lequel on a introduit le gène codant pour certains facteurs comme le CNTF (*Ciliary Neurotrophic Factor*) et que l'on administre chez l'hôte ; les cellules de l'hôte intègrent alors le gène et se mettent à produire le CNTF [43]. La thérapie cellulaire pourrait être associée à une stratégie de neuroprotection via l'administration de facteurs neurotrophiques [44].

Partant du constat qu'au stade précoce de la maladie, la perte des neurones striataux concerne essentiellement ceux qui projettent vers le pallidum externe et la substance noire réticulée, les neurones projetant vers le pallidum interne étant touchés plus tardivement, Ayalon et coll. [45] ont proposé qu'une lésion du pallidum externe pourrait améliorer les symptômes de la maladie, en réduisant l'hyperactivité de cette structure. En utilisant un modèle animal de la maladie de Huntington (destruction du striatum par injection d'acide quinolinique chez le rat), ils ont montré que la lésion bilatérale de la structure équivalente du GPe chez le primate permettait d'améliorer très nettement les performances motrices et cognitives des animaux. Compte tenu des progrès de la chirurgie stéréotaxique, ce type d'intervention est maintenant envisageable chez l'homme et les effets de la stimulation électrique chronique des pallidums externes sont actuellement en cours d'évaluation.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ross RA. Neuropathology of Huntington's disease. In : Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (eds). *Handbook of clinical neurology, extrapyramidal disorders*. Elsevier, Amsterdam, 1986 ; 5 : 315-326.

- [2] Liévens JC, Birman S. La chorée de Huntington chez la drosophile et chez la souris : vers de nouvelles pistes thérapeutiques. *Med Sci* 2003 ; 19 : 593-599.
- [3] Reiner A, Albin RL, Anderson KD, D'Amato CJ, Penney JB, Young AB. Differential loss of striatal projection neurons in Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 5733-5737.
- [4] Huntington Study Group. Unified Huntington's Disease Rating Scale : reliability and consistency. *Mov Disord* 1996 ; 11 : 136-142.
- [5] Zakzanis KK. The subcortical dementia of Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998 ; 20 : 565-578.
- [6] Sprengelmeyer R, Lange H, Homberg V. The pattern of attentional deficits in Huntington's disease. *Brain* 1995 ; 118 : 1450-1452.
- [7] Blekher TM, Yee RD, Kirkwood SC, Hake AM, Stout JC, Weaver MR, Foroud TM. Oculomotor control in asymptomatic and recently diagnosed individuals with the genetic marker for Huntington's disease. *Vision Res* 2004 ; 44 : 2729-36.
- [8] Camus JF, Turpin JC, Legrand C. Mesure des déficits attentionnels dans la maladie de Huntington, *Act Méd Int Psychiatrie* 2000 ; 17 : 236-242.
- [9] Stout JC, Wylie SA, Simone PM, Siemers ER. Influence of competing distractors on response selection in Huntington's disease and Parkinson's disease. *Cognitive Neuropsychology* 2001 ; 18 : 643-653.
- [10] Lawrence AD, Watkins LH, Sahakian BJ, Hodges JR, Robbins TW. Visual object and visuospatial cognition in Huntington's disease : implications for information processing in corticostriatal circuits. *Brain* 2000 ; 123 : 1349-1364.
- [11] Petrides M. Functional organization of the human frontal cortex for mnemonic processing. Evidence from neuroimaging studies. *Ann N Y Acad Sci*. 1995 ; 769 : 85-96.
- [12] Brandt J, Shpritz B, Munro CA, Marsh L, Rosenblatt A. Differential impairment of spatial location memory in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; 76 : 1516-9.
- [13] Martone M, Butters N, Payne M, Becker JT, Sax DS. Dissociations between skill learning and verbal recognition in amnesia and dementia. *Arch Neurol* 1984 ; 41 : 965-970.
- [14] Knopman D, Nissen M. Procedural learning is impaired in Huntington's disease : evidence from the serial reaction time task. *Neuropsychologia* 1991 ; 29 : 245-254.
- [15] Willingham DB, Koroshetz WJ, Peterson EW. Motor skills have diverse neural bases : spared and impaired skill acquisition in Huntington's disease. *Neuropsychology* 1996 ; 10 : 315-321.
- [16] Helmuth LL, Mayr U, Daum I. Sequence learning in Parkinson's disease : a comparison of spatial-attention and number-response sequences. *Neuropsychologia* 2000 ; 38 : 1443-1451.
- [17] Feigin A, Ghilardi MF, Huang C, Ma Y, Carbon M, Guttman M, Paulsen JS, Ghez CP, Eidelberg D. Preclinical Huntington's disease : Compensatory brain responses during learning. *Ann Neurol* 2006 ; 59 : 53-9.
- [18] Kassubek J, Juengling FD, Ecker D, Landwehrmeyer GB. Thalamic atrophy in Huntington's disease co-varies with cognitive performance : a morphometric MRI analysis. *Cereb Cortex* 2005 ; 15 : 846-53.
- [19] Peinemann A, Schuller S, Pohl C, Jahn T, Weindl A, Kassubek J. Executive dysfunction in early stages of Huntington's disease is associated with striatal and insular atrophy : A neuropsychological and voxel-based morphometric study. *J Neurol Sci* 2005 ; 239 : 11-9.

- [20] Lawrence AD, Sahakian BJ, Rogers RD, Hodge JR, Robbins TW. Discrimination, reversal, and shift learning in Huntington's disease: mechanisms of impaired response selection. *Neuropsychologia* 1999 ; 37 : 1359-1374.
- [21] Jason GW, Suchowersky O, Pajurkova EM, Graham L, Klimek ML, Garber AT, Poirier-Heine D. Cognitive manifestations of Huntington disease in relation to genetic structure and clinical onset. *Arch Neurol* 1997 ; 54 : 1081-1088.
- [22] De Boo GM, Tibben A, Lanser JBK, Jennekens-Schinkel A, Hermans J, Maat-Kievit A, Roos RAC. Early cognitive and motor symptoms in identified carriers of the gene for Huntington disease. *Arch Neurol* 1997 ; 54 : 1353-1357.
- [23] Lemiere J, Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Vandebussche E, Dom R. Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation A longitudinal follow-up study. *J Neurol* 2004 ; 251 : 935-42.
- [24] Hahn-Barma V, Deweer B, Durr A, Dode C, Feingold J, Pillon B, Agid Y, Brice A, Dubois B. Are cognitive changes the first symptoms of Huntington's disease ? A study of gene carriers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 ; 64 : 172-177.
- [25] Campodonico JR, Aylward E, Codori AM, Young C, Krafft L, Magdalinski M, Ranen N, Slavney PR, Brandt J. When does Huntington's disease begin ? *J Int Neuropsychol Soc* 1998 ; 5 : 467-473.
- [26] Lawrence AD, Weeks RA, Brooks DJ, Andrews TC, Watkins LH, Harding AE, Robbins TW, Sahakian BJ. The relationship between striatal dopamine receptor binding and cognitive performance in Huntington's disease. *Brain* 1998 ; 121 : 1343-1355.
- [27] Naarding P, Kremer HP, Zitman FG. Huntington's disease : a review of the literature on prevalence and treatment of neuropsychiatric phenomena. *Eur Psychiatry* 2001 ; 16 : 439-45.
- [28] Caine ED, Shoulson I. Psychiatric syndromes in Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 1983 ; 140 : 728-33.
- [29] Folstein S, Abbott MH, Chase GA, Jensen BA, Folstein MF. The association of affective disorder with Huntington's disease in a case series and in families. *Psychol Med* 1983 ; 13 : 537-42.
- [30] Craufurd D, Thompson JC, Snowden JS. Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2001 ; 14 : 219-26.
- [31] Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Masterman D, Miller BL, Craig AH, Paulsen JS, Litvan I. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998 ; 10 : 314-9
- [32] Thompson JC, Snowden JS, Craufurd D, Neary D. Behavior in Huntington's disease : dissociating cognition-based and mood-based changes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002 ; 14 : 37-43.
- [33] Baudic S, Maison P, Dolbeau G, Boisse MF, Bartolomeo P, Dalla Barba G, Traykov L, Bachoud-Levi AC. Cognitive impairment related to apathy in early Huntington's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006 ; 21(5-6) : 316-21.
- [34] Anderson KE, Louis ED, Stern Y, Marder KS. Cognitive correlates of obsessive and compulsive symptoms in Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 2001 ; 158 : 799-801.
- [35] Zimmerman P, Fimm B. Diagnosis of attentional deficits : theoretical considerations and presentation of a test battery. In : Stachowiak FJ (ed). *Developments in the assessment and rehabilitation of brain-damaged patients*. Narr Verlag, Tübingen, 1993.
- [36] Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM et coll. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature* 1983 ; 306 : 234-238.

- [37] The Huntington's disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993 ; 72 : 971-983.
- [38] Stevanin G, Fujigasaki H, Lebre AS, Camuzat A, Jeannequin C, Dodé C, Takahashi J, San C, Bellance R, Brice A, Durr A. Huntington's disease-like phenotype due to trinucleotide repeat expansions in the TBP and JPH3 genes. *Brain* 2003 ; 126 : 1599-1603.
- [39] Ondo WG, Tintner R, Thomas M, Jankovic J. Tetrabenazine treatment for Huntington's disease-associated chorea. *Clin Neuropharmacol* 2002 ; 6 : 300-302.
- [40] de Tommaso M, Specchio N, Sciricchio V, Difruscolo O, Specchio LM. Effects of rivastigmine on motor and cognitive impairment in Huntington's disease. *Mov Disord* 2004 ; 19 : 1516-8.
- [41] Bachoud-Levi A, Rémy P, Nguyen JP et coll. Motor and cognitive improvements in patients with Huntington's disease after neural transplantation. *Lancet* 2000a ; 356 : 1975-1979.
- [42] Bachoud-Levi AC, Gaura V, Brugieres P, Lefaucheur JP, Boisse MF, Maison P, Baudic S, Ribeiro MJ, Bourdet C, Remy P, Cesaro P, Hantraye P, Peschanski M. Effect of fetal neural transplants in patients with Huntington's disease 6 years after surgery : a long-term follow-up study. *Lancet Neurol* 2006 ; 5 : 303-9.
- [43] Bachoud-Levi A, Deglon N, Nguyen J et coll. Neuroprotective gene therapy for Huntington's disease using a polymer encapsulated BHK cell line engineered to secrete human CNTF. *Hum Gen Ther* 2000b ; 12 : 1723-1729.
- [44] Melone MAB, Jori FP, Peluso G. Huntington's disease : new frontiers for molecular and cell therapy. *Current Drug Targets* 2005 ; 6 : 43-56.
- [45] Ayalon L, Doron R, Weiner I, Joel D. Amelioration of behavioral deficits in a rat model of Huntington's disease by an excitotoxic lesion to the globus pallidus. *Exp Neurol* 2004 ; 186 : 46-58.

| INDEX

A

Agonistes dopaminergiques, 64
Akinésie, 12-13, 15, 19
Anxiété, 111
Apathie, 53, 57, 75, 109, 111, 122, 157
Aphasie, 120
Apoptose, 64
Apprentissage procédural, 153
Apraxie, 109
– idéatoire, 121
– idéomotrice, 121
– mélokinétique, 120
Atrophie multisystématisée, 90
Attention, 30, 107, 131, 152
– partagée, 30
– sélective, 30
– soutenue, 30

B

Bradykinésie, 15, 151
Bradyphrénie, 28

C

Camptocormie, 18, 24
Cellules souches, 74
Chute, 23, 90, 104
Confusion, 75
Coordination de l'action, 47
Corps de Lewy, 61, 139
Critères diagnostiques, 20, 92, 105, 123, 138

D

Dégénérescence cortico-basale, 117
Démence, 50, 109, 119, 130, 150
– à corps de Lewy, 53, 129
– associée à la maladie de Parkinson, 51, 67

– sous-corticale, 105
Dépression, 54, 57, 111, 122, 156
Dopamine, 62, 67, 71
Douleur, 13-14, 17-18
Dysarthrie, 15, 23, 151
Dysautonomie, 18, 91
Dyskinésie, 23, 72, 90
Dystonie, 90-91, 118

E

Échelle
– composite de fluctuation, 135
– cotation, 19
– de démence, 49-50
– de dépression, 54
– UHDRS, 152
– UPDRS, 82
Épisodes maniaques, 157

F

Flexibilité cognitive, 45, 94
Fluctuations, 134, 141
– de l'humeur, 56
– involontaires, 22
– motrices, 22, 56
– non motrices, 17, 23
Fluence verbale, 41-43
Fonctions exécutives, 38-39, 69, 108, 119, 154-155

G

Génétique, 63, 143, 160

H

Hallucinations, 53, 55, 60, 111, 131, 133
 – visuelles, 141
 Hypersialorrhée, 16
 Hypertonie, 15
 – extrapyramidale, 14
 Hypokinésie, 15
 Hypomanie, 157
 Hypophonie, 15
 Hypotension artérielle orthostatique, 16, 66, 91, 100

I

Idées délirantes, 53, 60, 134
 Imagerie isotopique, 27, 53, 113, 126, 144, 159
 Inclusions argyrophiles, 92
 Inhibiteurs
 – de l'acétylcholinestérase, 67, 144, 162
 – enzymatiques, 65
 Instabilité posturale, 13-16, 90
 IRM, 27, 53, 97, 113, 126, 144, 159
 Irritabilité, 157

L

L-dopa, 22, 24, 26, 64, 69, 100, 145

M

Main étrangère, 119
 Maladie de
 – Huntington, 150
 – Parkinson, 12
 Marche, 19
 Mémoire, 32
 – de travail, 32, 132, 152
 – déclarative, 153
 – des événements anciens, 36
 – épisodique, 34, 132
 – procédurale, 36
 Métamémoire, 38
 Mouvements
 – choréïques, 150-151
 – involontaires, 22, 151
 MPTP, 63, 68
 Myoclonies, 91, 118, 137

N

Neuroprotection, 74
 Noyau
 – gris central, 4
 – subthalamique, 71-73, 75

O

Odorat, 13
 Ophtalmoplégie supranucléaire, 105

P

Pallidum
 – externe, 71
 – interne, 71, 73
 Paralyse supranucléaire progressive, 103
 Planification de l'action, 40, 108, 155
 Protéine tau, 105, 125
Punding, 59

R

Ralentissement, 107, 119
 Résistance à l'interférence, 44
 Rigidité, 12, 19, 151

S

Signes axiaux, 23
 Signes pyramidaux, 91
 Stimulation
 – cérébrale profonde, 66, 76
 – du noyau ventral intermédiaire du thalamus, 73
 – noyau subthalamique, 73
 – pallidum interne, 73
 Striatum, 62, 69, 71
Substantia nigra, 61
 Syndrome
 – akinéto-hypertonique, 12, 72, 151
 – cérébelleux, 91, 151
 – cortico-basal, 124
 – de dysrégulation dopaminergique, 55, 59, 76
 – dysexécutif, 94-95, 130
 – parkinsonien, 90, 104, 118, 137
 – pseudo-bulbaire, 91, 105, 119, 137
 – pyramidal, 119
 – trémulant, 72
 Synucléinopathie, 12, 19, 90, 130, 134
 Système cholinergique, 70

T

Tauopathie, 104
 Thérapie cellulaire, 73
 Toxine botulinique, 100, 114, 127
 Traitements, 64, 144, 161
 Tremblement, 12, 19, 90, 118
 – d'attitude, 26
 – de repos, 13, 26

- essentiel, 25
- postural, 14
- Troubles
 - anxieux, 54, 56
 - cognitifs, 27
 - de l'humeur, 54-55
 - de la gestualité, 120
 - de la marche, 15, 104, 137
 - de la parole, 120
 - de la posture, 19
 - du comportement, 96, 109, 132, 156
 - en sommeil paradoxal, 13, 19, 91, 133
 - du contrôle des émotions, 58
- du sommeil, 18, 91
- neurovégétatifs, 17
- oculomoteurs, 91, 119, 137
- psycho-comportementaux, 54, 75
- psychotiques, 60, 157
- respiratoires, 17
- sensitifs, 118
- sommeil, 53
- urinaires, 91
- vasomoteurs, 17
- vésico-sphinctériens, 16
- visuo-perceptifs, 131
- visuo-spatiaux, 28