

D 1034
96-021

CARACTÉRISATION MÉTABOLIQUE CÉRÉBRALE ET NEUROPSYCHOLOGIQUE DES SYNDROMES PARKINSONIENS

E. SALMON, M. VAN DER LINDEN, G. GARRAUX, F. COLLETTE, V. DEMOULIN, M. GEORGE, G. FRANCK

CARACTÉRISATION MÉTABOLIQUE CÉRÉBRALE ET NEUROPSYCHOLOGIQUE DES SYNDROMES PARKINSONIENS

E. SALMON (1, 6), M. VAN DER LINDEN (2, 6), G. GARRAUX (3), F. COLLETTE (4), V. DEMOULIN (4, 6), M. GEORGE (4, 6), G. FRANCK (5, 6)

RÉSUMÉ : S'il existe des signes neurologiques caractéristiques de la maladie de Parkinson, l'expérience clinique nous apprend que l'évolution individuelle des patients parkinsoniens est fort variable, et des études anatomopathologiques révèlent que le diagnostic clinique d'un syndrome parkinsonien est parfois difficile à poser. Nous revoyons dans cet article les diagnostics différentiels des syndromes parkinsoniens, et nous discutons l'utilité de la neuroimagerie fonctionnelle et du bilan neuropsychologique pour essayer de mieux en comprendre la présentation clinique.

LA MALADIE DE PARKINSON

La maladie de Parkinson se caractérise cliniquement par l'apparition progressive d'une bradykinésie, associée à une rigidité musculaire, à un tremblement de repos, et à une instabilité posturale. La bradykinésie consiste en une lenteur et une difficulté d'initiation du mouvement volontaire (akinésie), et en une diminution de la vitesse et de l'amplitude de mouvements répétés. La rigidité est de type plastique, responsable du signe de la "roue dentée". Le tremblement est un signe souvent précoce et asymétrique. La réponse à la dopathérapie est souvent excellente et elle est durable.

La caractéristique anatomopathologique de la maladie de Parkinson est la présence de corps de Léwy. La tendance actuelle est d'utiliser le concept de maladie à corps de Léwy, dont on peut individualiser différentes formes (1). Il existe une forme incidentelle, correspondant à une découverte fortuite au cours d'une autopsie, dont la prévalence varie entre 4% et 13% selon l'âge (2). La distribution des inclusions suggère qu'il s'agit là d'un stade présymptomatique de la maladie de Parkinson. Une autre forme s'accompagne uniquement de perturbations du système nerveux autonome, liées notamment à la présence de corps de Léwy dans la région intermédiolaterale de la moelle épinière, et dans les ganglions sympathiques et parasympathiques. La forme la plus fréquente s'accompagne d'une déplétion importante des cellules dopaminer-

giques de la substance noire (pars compacta). Elle est responsable de la maladie de Parkinson idiopathique. Enfin, la présence d'un nombre important de corps de Léwy dans les régions néocorticales et limbiques entraîne l'apparition d'une démence sénile.

Les troubles des fonctions cognitives sont fréquents dans la maladie de Parkinson. Dès les premiers stades de la maladie, on peut souvent mettre en évidence de discrètes perturbations des fonctions dites exécutives, qui dépendraient surtout du fonctionnement des lobes frontaux (3). Ces fonctions exécutives comprennent notamment la planification, l'initiation, le contrôle, le maintien et la flexibilité des traitements cognitifs nécessaires à la réalisation d'une tâche. On démontre ainsi chez les Parkinsoniens une réduction des ressources attentionnelles nécessaires pour mener à bien deux tâches simultanées (4). Nous avons pu confirmer également que ces patients ont des difficultés pour retrouver les mots d'une liste en rappel libre, spontané. En revanche, leur performance s'améliore considérablement lorsqu'on leur donne un indice, comme la catégorie dont fait partie le mot, ou quand on leur propose de reconnaître les mots parmi des distracteurs. Ceci démontre que l'encodage de l'information est souvent bien réalisé, mais que la stratégie de récupération intentionnelle, sous-tendue par les régions frontales, est perturbée (5). Il faut donc savoir que des difficultés cognitives peuvent s'ajouter aux troubles moteurs du patient Parkinsonien et sont susceptibles de compliquer son adaptation au handicap physique.

La démence sénile avec corps de Léwy "diffus" s'accompagne de troubles fluctuants de mémoire, de perturbations phasiques et praxiques, d'épisodes de confusion, d'hallucinations visuelles et auditives, et de délire paranoïde. Cependant, environ 20% des patients Parkinsoniens souffrent de démence (6), et la pathologie de ces syndromes démentiels peut être fort hétérogène. Les Parkinsoniens déments ont souvent une perte neuronale importante dans le noyau de Meynert, et la présence de lésions cérébrales de type Alzheimer est fréquente (2). Selon que les lésions de type Alzheimer sont rares ou abondantes, le bilan neuropsychologique pourrait signer une démence essentiellement sous-cortico-frontale, avec un syndrome

(1) Directeur médical, Université de Liège, Centre de Recherches du Cyclotron.

(2) Professeur, (4) Assistant, Université de Liège, Département de Neuropsychologie.

(3) Assistant, (5) Professeur, Université de Liège, Service de Neurologie.

(6) Clinique de la Mémoire, CHU de Liège, Service de Neurologie.

dysexécutif important, ou il pourrait démontrer des troubles de mémoire plus sévères, avec des difficultés d'encodage, de fausses reconnaissances et des intrusions, ainsi que des troubles instrumentaux (troubles phasiques et praxiques) plus caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

La présence de légers troubles dysexécutifs dès les premiers stades cliniques de la maladie de Parkinson, l'association fréquente à des perturbations de l'humeur, et l'hétérogénéité des lésions pathologiques susceptibles d'entraîner d'autres troubles cognitifs expliquent la difficulté que peut éprouver le clinicien pour reconnaître un syndrome démentiel compliquant le syndrome parkinsonien, et justifient la réalisation d'un bilan neuropsychologique dans la mise au point de l'affection.

L'exploration du métabolisme cérébral en tomographie par émission de positons peut se révéler utile à plusieurs stades de la maladie de Parkinson. L'étude de l'accumulation de (18F)fluorodopa, traceur analogue à la lévodopa, permet d'affirmer l'existence d'une atteinte des projections dopaminergiques nigro-striées, même de façon précoce, que ce soit en présence d'un tremblement isolé, ou dans des familles de Parkinsoniens. L'atteinte prédomine au niveau du putamen et le noyau caudé est relativement moins touché (fig. 1). L'étude du métabolisme glucidique, d'autre part, confirme l'intégrité fonctionnelle des noyaux gris centraux et leur réceptivité à la dopathérapie, et permet d'explorer l'activité des régions corticales qui participent aux circuits neuronaux moteurs et aux réseaux cognitifs.



Fig. 1. Accumulation striatale de (18F)fluorodopa chez un sujet témoin et chez un patient atteint de maladie de Parkinson. Chez le Parkinsonien, l'examen démontre une atteinte des projections dopaminergiques nigro-striées prédominant au niveau du putamen (CR Cyclotron, ULg).

LES SYNDROMES PARKINSONIENS

La maladie de Parkinson idiopathique est responsable d'environ 70% des syndromes parkinsoniens dont on réalise l'examen neuropathologique (7). Dans une étude anatomoclinique portant sur 100 sujets avec un diagnostic clinique de maladie de Parkinson, 76 patients présentaient effectivement une maladie à corps de Léwy, tandis que les autres souffraient de pathologies diverses, telles une maladie de Steele-Richardson-Olszewski, une forme d'atrophie multisystématisée, ou une maladie de type Alzheimer (8).

Le tableau I reprend les étiologies de syndromes parkinsoniens non dégénératifs. Certaines de ces affections sont actuellement rares (parkinsonisme postencéphalitique, Creutzfeldt-Jakob, maladie de Wilson ou de Fahr), et d'autres ont des mécanismes d'installation fort spécifiques (parkinsonisme post-traumatique, intoxication par monoxyde de carbone ou par manganèse). Il faut en revanche rechercher chez le sujet âgé la présence d'une pathologie vasculaire susceptible d'induire un syndrome parkinsonien souvent atypique, et un examen de neuroimagerie anatomique permettra également d'exclure un processus expansif ou une hydrocéphalie de l'adulte. Il importe surtout d'essayer de retirer les médicaments susceptibles de bloquer la transmission dopaminergique.

TABLEAU I. PATHOLOGIE DES SYNDROMES PARKINSONIENS NON DEGENERATIFS

Syndromes parkinsoniens
post-encéphalitique
post-traumatique
vasculaire
toxique
tumoral
médicamenteux
Hydrocéphalie de l'adulte
Maladie de Creutzfeldt-Jacob
Maladie de Wilson
Maladie de Fahr

Le tableau II reprend les syndromes parkinsoniens dégénératifs les plus classiques, sachant qu'il existe de nombreuses formes plus rares, et notamment familiales. Les atrophies pallidales et les formes juvéniles de maladie de Huntington sont rares, elles surviennent souvent chez un

TABLEAU II. PATHOLOGIE DES SYNDROMES PARKINSONIENS DEGENERATIFS

Atrophies systématisées multiples
Paralysie supranucléaire progressive
Dégénérescence cortico-basale
Atteintes pallidales primitives
Maladie de Huntington
Maladie d'Alzheimer
Maladie de Pick
Syndrome de l'île de Guam

patient jeune, et l'on peut généralement retrouver une transmission héréditaire. La maladie d'Alzheimer et les démences frontales constituent certainement des diagnostics différentiels difficiles. Il s'agit d'affections fort hétérogènes, même d'un point de vue anatomopathologique en ce qui concerne les démences frontales. On a pu définir en général des perturbations caractéristiques des examens neuropsychologiques (9) et de la distribution du métabolisme cérébral (10) dans ces démences "corticales", mais il faudra recourir à ces examens de façon plus prospective si l'on veut essayer de comprendre la part respective de pathologies associées (comme les corps de Léwy et les lésions de type Alzheimer) dans la symptomatologie motrice et cognitive. Dans les paragraphes suivants, nous allons plus précisément décrire les critères cliniques et anatomiques qui définissent des syndromes parkinsoniens relativement fréquents, les atrophies multisystématisées, la paralysie supranucléaire progressive, et la dégénérescence cortico-basale.

LES ATROPHIES MULTISYSTÉMATISÉES

On regroupe sous l'appellation d'atrophies multisystématisées la dégénérescence striato-nigrique, le syndrome de Shy et Drager, et les formes sporadiques d'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse (11). Des inclusions argyrophiles intracytoplasmiques des oligodendrocytes et des neurones constituent la signature de la maladie, dont l'unité ne fait plus de doute (12). Une perte cellulaire et une gliose affectent à des degrés variables la substance noire et le striatum, les noyaux pontins, les cellules de Purkinje du cervelet, les olives inférieures du bulbe, les colonnes intermédiolatérales de la moelle épinière thoracique, et le noyau d'Onuf dans la moelle sacrée.

La symptomatologie clinique reflète la distribution des lésions du système nerveux central. Le syndrome parkinsonien est plus souvent symétrique et le tremblement de repos est plus rare que dans la maladie de Parkinson idiopathique. La réponse à la dopathérapie est faible. Des chutes inexplicables peuvent survenir précocement, et l'on observe des signes cérébelleux et un syndrome pyramidal. Il faut rechercher les signes de dysautonomie que constituent l'hypotension orthostatique, la dysurie, l'anhydrose et l'impuissance. Ces différents symptômes apparaissent en combinaisons variables, et un recul de quelques années est souvent nécessaire pour pouvoir poser le diagnostic.

Les examens par scanner à positons montrent une diminution d'accumulation striatale de la (18F)fluorodopa, et une réduction du métabo-

lisme glucidique prédominant tantôt au niveau du striatum (surtout dans le putamen, expliquant la faible réponse à la dopathérapie), tantôt au niveau du cervelet et du tronc cérébral (13,14; fig. 2). Le métabolisme cortical est modérément diminué, surtout dans les régions frontales.

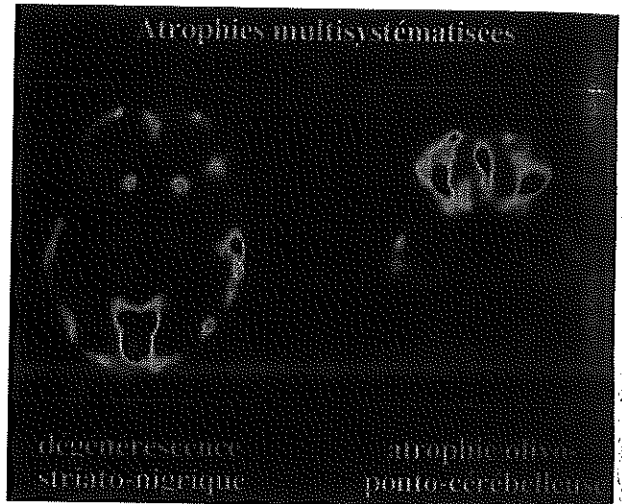


Fig. 2. Distribution du métabolisme cérébral dans deux formes d'atrophies multisystématisées. La dégénérescence striato-nigrique s'accompagne d'une atteinte métabolique importante du striatum, et l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse est caractérisée par une réduction majeure du métabolisme du cervelet (CR Cyclotron, ULg).

Les études neuropsychologiques sont encore peu nombreuses. Les patients souffrant d'atrophies multisystématisées montrent surtout des difficultés aux épreuves frontales, sans qu'il existe de démence. On n'a pas encore exploré le mécanisme de ces difficultés, ni les différences existant entre les atteintes à prédominance striatale (type dégénérescence striatonigrique) ou cérébelleuse (type atrophie olivo-ponto-cérébelleuse).

LA PARALYSIE SUPRANUCLÉAIRE PROGRESSIVE

La paralysie supranucléaire progressive a été fort bien décrite par Steele, Richardson et Ols-

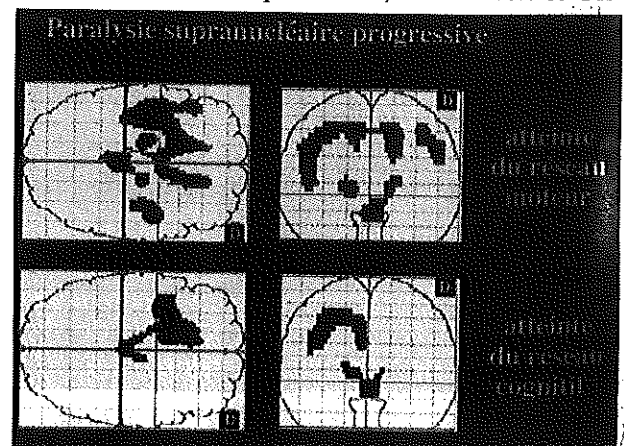


Fig. 3. Projections dans un espace stéréotaxique des régions cérébrales dont le métabolisme est significativement diminué dans la paralysie supranucléaire progressive. Ces régions appartiennent à un réseau neuronal moteur (A) ou cognitif (B).

zewski (18). Elle est caractérisée à l'examen neuropathologique par des lésions de dégénérescence neurofibrillaire, distinctes de celles de la maladie d'Alzheimer, localisées dans le globus pallidus, le noyau subthalamique, le noyau rouge, la substance noire, le colliculus supérieur, la substance grise périacqueducale, la substance réticulée mésencéphalique, le tegmentum du pont, le noyau dentelé du cervelet, et en quantité moins abondante dans certaines régions corticales.

Le diagnostic clinique requiert la présence d'une paralysie du regard volontaire prédominant vers le bas ou de troubles d'équilibre inopinés pouvant entraîner des chutes (16). La symptomatologie comprend également un syndrome parkinsonien relativement symétrique, avec une bradykinésie, une rigidité à prédominance axiale, et une dystonie nuchale répondant peu à la dopathérapie. Le tremblement de repos est généralement absent ou peu marqué. On note encore un syndrome pyramidal, des signes pseudobulbaires, et une démence frontale.

La maladie de Steele, Richardson et Olszewski est l'archétype des démences dites sous-cortico-frontales. Une symptomatologie dysexécutive (frontale) majeure est un critère de diagnostic, et elle est démontrée par les examens neuropsychologiques (6). Un tableau clinique caractéristique a été décrit, comprenant des oublis, un ralentissement de la pensée, des modifications de personnalité avec des perturbations émotionnelles, et une diminution de la capacité de manipuler les connaissances acquises (17).

L'accumulation de (18F)fluorodopa est diminuée de façon relativement diffuse dans le striatum des patients souffrant de paralysie supranucléaire progressive, signant une atteinte du système nigro-strié. Cependant, la faible réponse à la dopathérapie ne s'explique pas par une atteinte (mineure) des cellules du putamen, mais par un dysfonctionnement métabolique de structures appartenant au réseau sous-cortico-cortical moteur, comme le globus pallidus, le noyau ventrolatéral du thalamus, le cortex précentral et prémoteur et le tegmentum mésencéphalique (fig. 3A). Le syndrome frontal dépend probablement d'une perturbation d'un circuit cognitif, comprenant le noyau thalamique dorsomédian, le cortex préfrontal et le cortex cingulaire antérieur (fig. 3B).

LA DÉGÉNÉRESCENCE CORTICO-BASALE

La dégénérescence corticobasale est une affection relativement rare, caractérisée par une atteinte des cortex périrolandiques fronto-pariétaux, de la substance noire, du globus pallidus,

des noyaux thalamiques latéraux, du noyau subthalamique, du noyau rouge, du tegmentum mésencéphalique et du locus coeruleus, et par la présence de larges neurones achromatiques (18).

La plainte initiale est souvent une maladresse de l'un ou l'autre membre, puis la symptomatologie reste asymétrique et devient fort invalidante. Elle peut associer un syndrome akinéto-rigide résistant à la dopathérapie, une dystonie focale, des myoclonies réflexes, un syndrome de main étrangère, une dyspraxie, un tremblement de posture ou d'action, un déficit sensitif d'origine pariétale, ainsi qu'un syndrome pyramidal, une paralysie supranucléaire, une instabilité posturale, une dysarthrie et des troubles cognitifs. Les tests neuropsychologiques ne révèlent généralement pas de démence, mais essentiellement un syndrome dysexécutif (frontal) semblable à celui de la paralysie supranucléaire progressive, et des troubles d'organisation motrice et gestuelle (19, 20). Les patients présentent des perturbations du contrôle moteur de gestes simples, des troubles de programmation motrice de type frontal, et des signes d'apraxie idéomotrice (difficulté de reproduction des postures, de réalisation de gestes symboliques, ou d'utilisation des objets), avec une préservation fréquente de l'identification et de la signification des gestes.

Des études par scanner à positons ont montré une diminution asymétrique de l'accumulation de (18F)fluorodopa dans le striatum, et une atteinte asymétrique du métabolisme des régions fronto-pariétales et des noyaux gris centraux.

CONCLUSION

L'existence de traitements symptomatiques fort efficaces contre le syndrome bradykinéto-rigide et le tremblement dans la maladie de Parkinson idiopathique ne doit pas nous amener à sous-estimer les troubles associés de l'affection. Parmi ceux-ci, de discrets symptômes de type frontal sont souvent mis en évidence lors d'un examen neuropsychologique. Ils participent certainement à la symptomatologie clinique, et les études doivent être poursuivies pour démontrer l'utilité thérapeutique de programmes de révalidation cognitive chez certains parkinsoniens. Les études anatomocliniques soulignent ensuite la fréquence non négligeable de syndromes parkinsoniens différents de la maladie de Parkinson. Dans les formes dégénératives, la caractérisation de troubles cognitifs fournit souvent des arguments diagnostiques, et l'étude des différentes voies métaboliques par le scanner à positons est souvent le moyen le plus précoce d'établir un diagnostic.

REMERCIEMENTS

Les travaux décrits dans cet article sont en partie financés par le FNRS (crédit 34544.94). E. Salmon est Chargé de Recherches, et F. Collette Aspirante au FNRS.

BIBLIOGRAPHIE

1. Forno LS, Alvord EC.— The pathology of parkinsonism, in: McDowell FH, Markham CH, ed, *Recent advances in Parkinson's disease*. Blackwell, Oxford, 1971, 120-161.
2. Gibb WRG.— Neuropathology in movement disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989; suppl, 55-67.
3. Lees AR, Smith E.— Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain*, 1983, 106, 257-270.
4. Dalrymple 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.
5. Soy L.— *Exploration de la mémoire et des fonctions exécutives dans la maladie de Parkinson*. Thèse de Licence, Faculté de Psychologie, Université de Liège, 1995.
6. 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.
7. Jellinger K.— New developments in the pathology of Parkinson's disease, in: Streifler MB, Korczyn AD, Melamed E, Youdim MBH, ed, *Advances in neurology, vol 53. Parkinson's disease: anatomy, pathology and therapy*. Raven Press, New York, 1990, 1-16.
8. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ.— Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55, 181-184.
9. Van der Linden M.— Neuropsychologie des syndromes démentiels, in Seron X, Jeannerod, ed, *Neuropsychologie humaine*. Mardaga, Liège, 1994, 558-573.
10. Salmon E, Sadzot B, Maquet P, et al.— Differential diagnosis of Alzheimer's disease with PET. *J Nucl Med*, 1994, 35, 391-398.
11. Graham JG, Oppenheimer DR.— Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1969, 32, 28-34.
12. Papp MI, Kahn JE, Lantos PL.— Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striato-nigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci*, 1989, 94, 79-100.
13. Eidelberg D, Takikawa S, Moeller JR et al.— Striatal hypometabolism distinguishes striatonigral degeneration from Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 1993, 33, 518-527.
14. Gilman S, Koeppe RA, Junck L, et al.— Patterns of cerebral glucose metabolism detected with positron emission tomography differ in multiple system atrophy and olivopontocerebellar atrophy. *Ann Neurol*, 1994, 36, 166-175.
15. Collins SJ, Ahlskog JE, Parisi JE, Maraganore DM.— Progressive supranuclear palsy: neuropathologically based diagnostic clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, 58, 167-173.
16. Albert ML, Feldman RG, Willis AL.— The "subcortical dementia" of supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1974, 37, 121-130.
17. Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP.— Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol*, 1968, 18, 20-33.
18. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J.— Progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol*, 1964, 10, 333-359.
19. Pillon B, Blin J, Vidailhet M, et al.— The neuropsychological pattern of corticobasal degeneration: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *Neurology*, 1995, 45, 1477-1483.
20. Leiguarda R, Lees AJ, Merello M, et al.— The nature of apraxia in corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994, 57, 455-459.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr E. Salmon, Directeur Médical, Centre de Recherches du Cyclotron, B30 Sart Tilman, 4000 Liège.