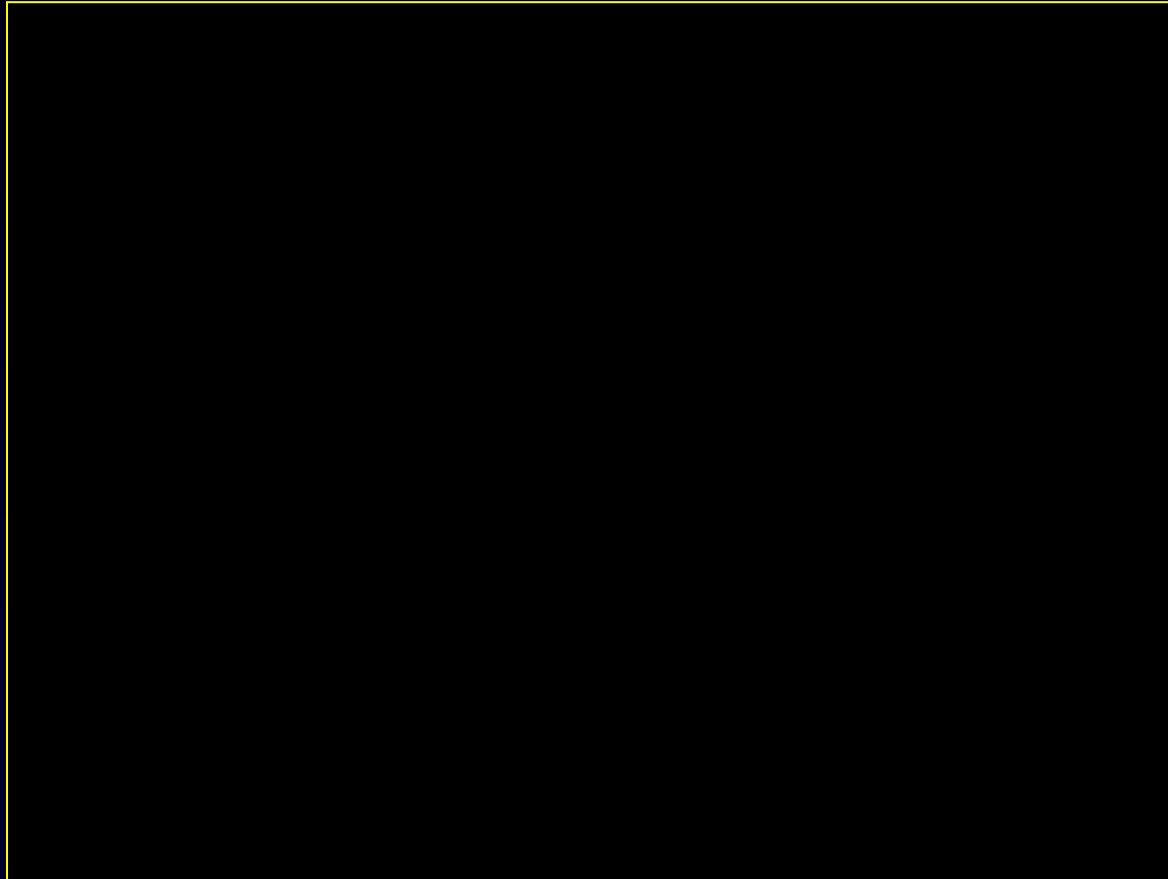


Dia 164 - Syndromes Parkinsoniens

Histoire, sémiologie, diagnostic



Charcot, 1877

Jean-Michel Gracies, MD, PhD
CHU Henri Mondor, Créteil

*Hypométrie
+ signe de la
synergie
controlatérale
(mouvements
« miroir »)*

24/10/16



07/03/17

Syndromes Parkinsoniens

Histoire, sémiologie, diagnostic



harcot, 1877

Jean-Michel Gracies, MD, PhD
CHU Henri Mondor, Créteil

Syndromes Parkinsoniens

Motricité et Neurorééducation

I Considérations diagnostiques

Histoire

Causes

Difficultés diagnostiques

James Parkinson

II Levodopa vs neurorééducation

III Particularités du sujet avancé



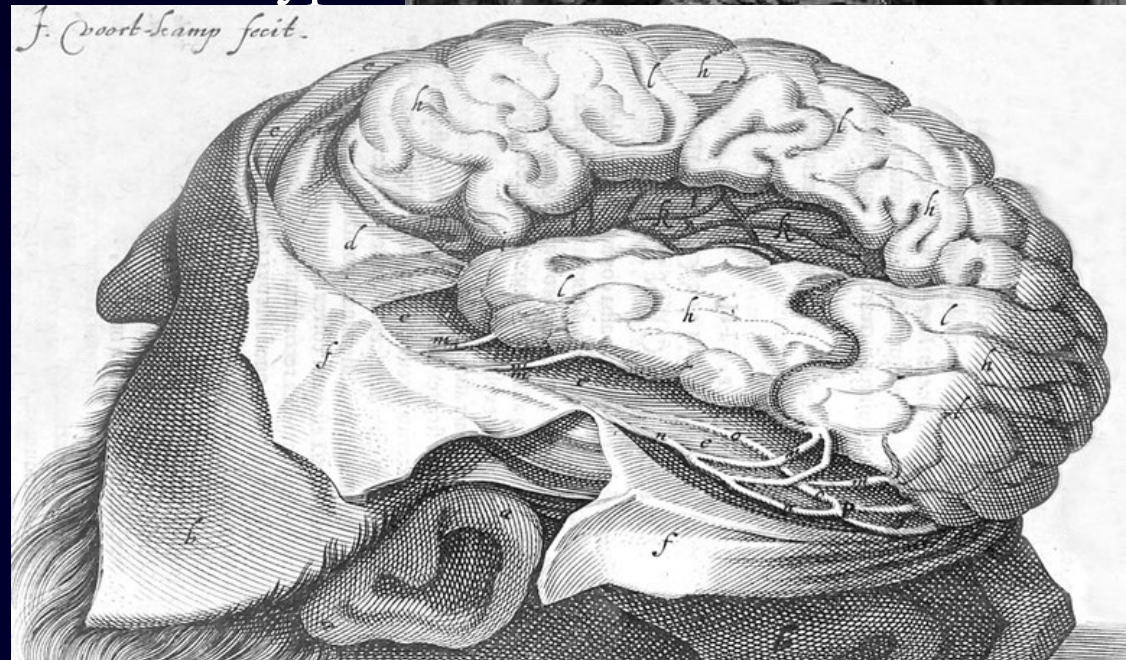
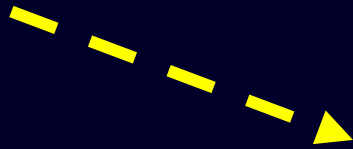


Histoire

Syndromes Parkinsoniens - Précurseurs



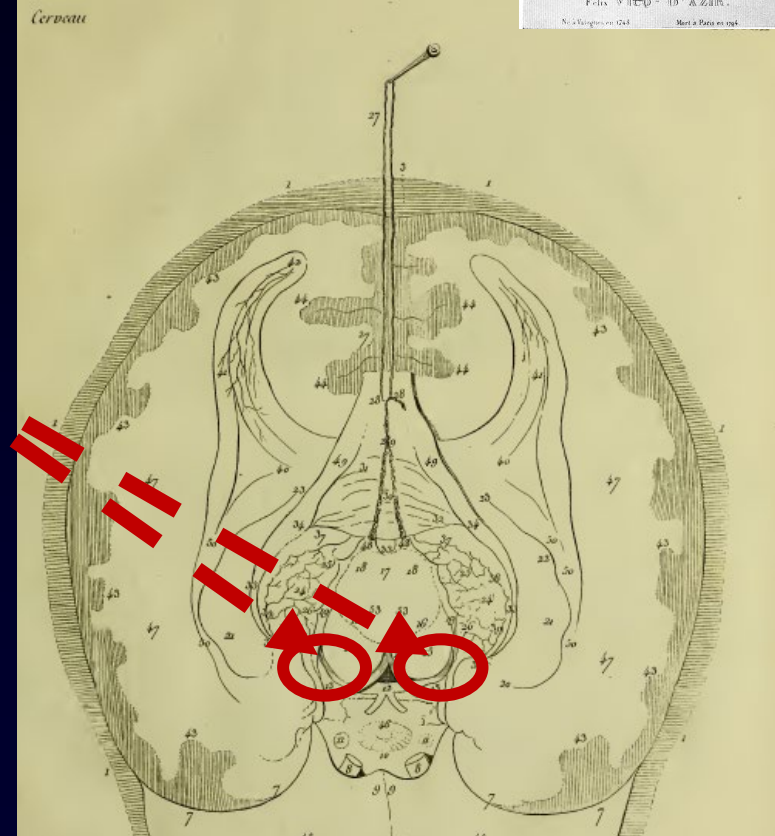
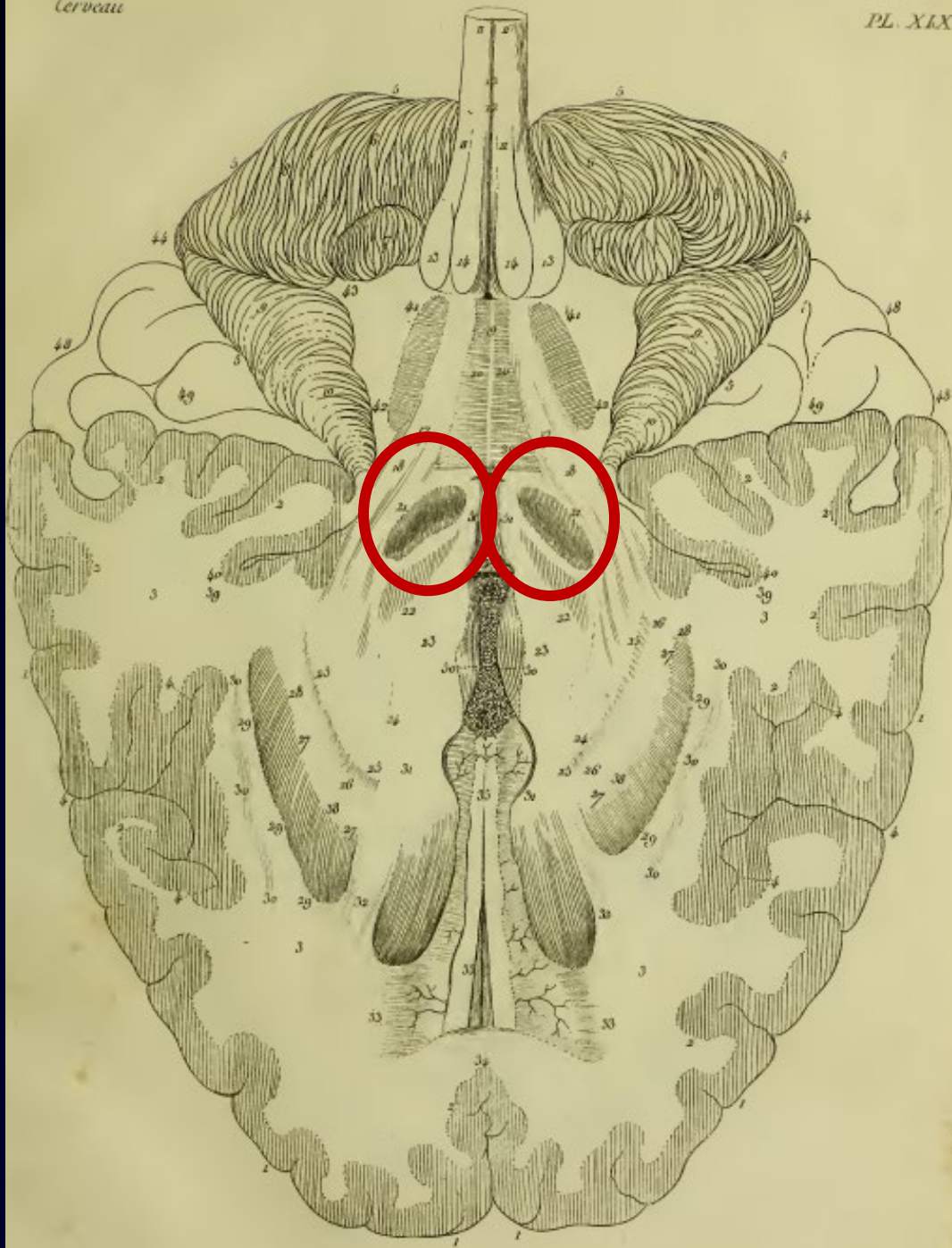
1650..: Franciscus *Sylvius* de la Boë (1614-1672) oppose le tremblement de repos involontaire *tremor coactus* aux autres types de tremblement.



1750s : François Boissier de la Croix de Sauvages, (1706-1767) : *sclerotyrbé festinans*

ens

*Traité d'anatomie
et de physiologie
(1786)*

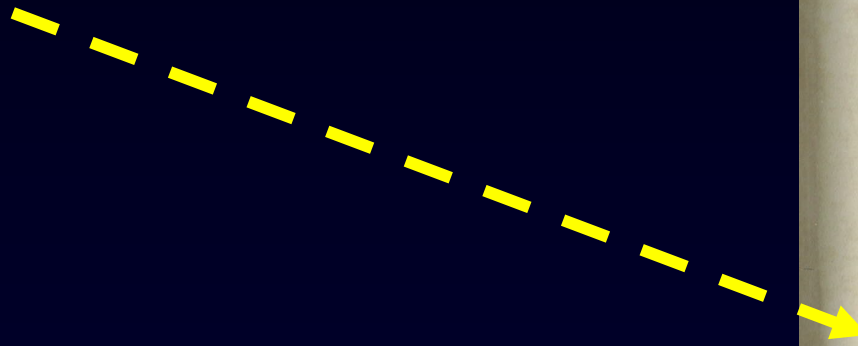


*ité de l'Anatomie du Cerveau. Paris
ary. "Forme le tome II de l'ouvrage"
<http://archive.org/details/b22007428>*

Syndromes Parkinsoniens

Histoire...

1817 : Description de la *paralysie agitante*,
J. Parkinson

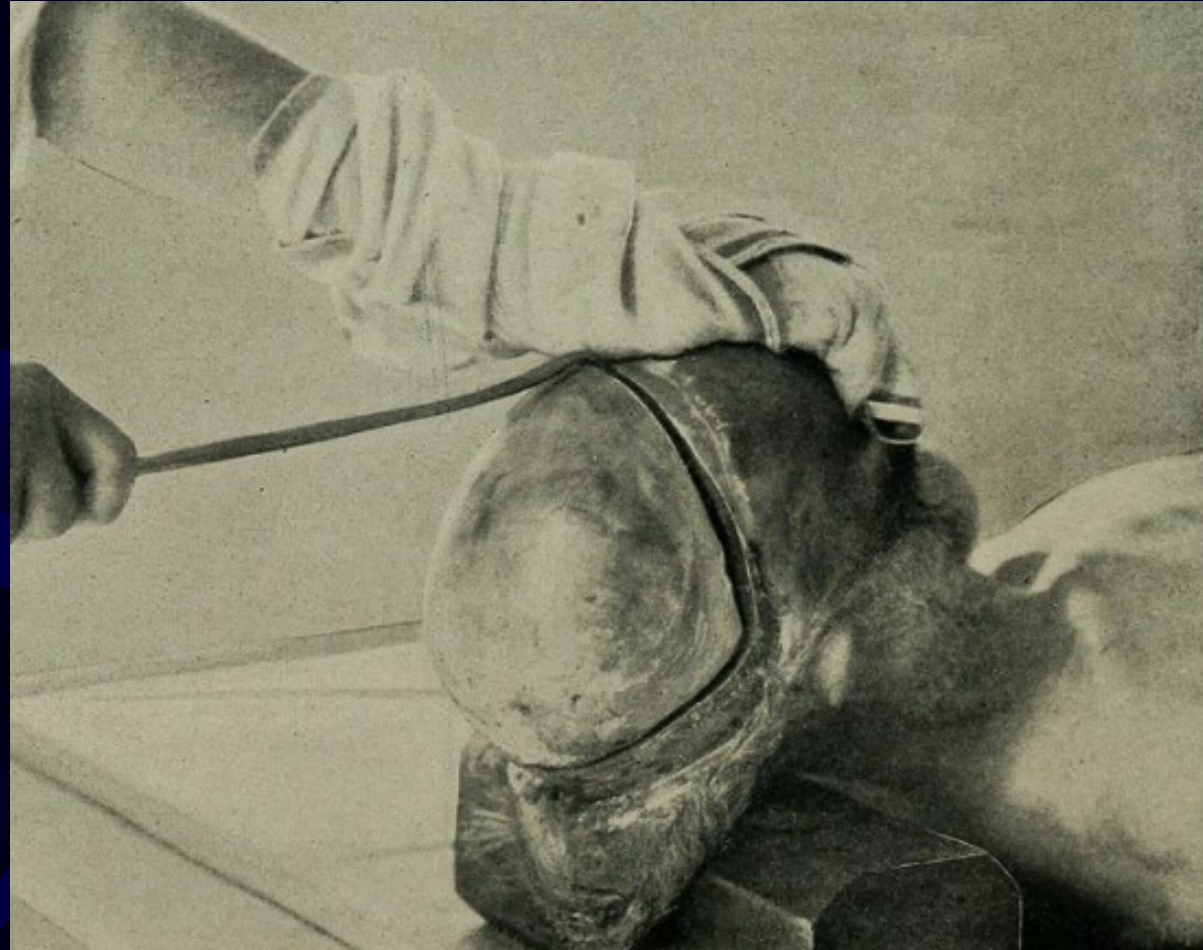


La Méthode Anatomico-clinique

Début 19^e siècle

L'Appel de Vicq d'Azyr :

Les maladies et la mort offrent de grandes leçons dans les hôpitaux. En profite-t-on? Ecrit-t-on l'histoire des maux qui y frappent tant de victimes ? Y ouvre-t-on les corps de ceux qui y périssent, pour découvrir le foyer des diverses affections auxquelles ils ont succombé? Y rédige-t-on un exposé des diverses constitutions médicales ? (Vicq d'Azyr, Félix, 1805, Œuvres Complètes, vol 5, Philosophie médicale, p. 64).



Henry W. Cattell. Post-mortem pathology; a manual of the technic of post-mortem examinations and the interpretations to be drawn therefrom. Philadelphia and London, J. B. Lippincott company, 1906.

Syndromes Parkinsoniens - Histoire...

1893 : Patient avec tremblement parkinsonien unilatéral gauche → découverte d'un « tuberculome » encapsulé au locus niger droit - Paul Blocq et Georges Marinesco



FIGURE 1 | Georges Marinesco, in the 20's. Personal photo collection of author S.

SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

Séance du 27 mai 1893.

329) **Sur un cas de tremblement parkinsonien hémiplegique, symptomatique d'une tumeur du pédoncule cérébral**, par Blocq et MARINESCO.

Tumeur de la grosseur d'une noisette, entièrement comprise dans le pédoncule droit; elle intéresse principalement la substance de Sœmmering. Les éléments de la calotte, bien que comprimés, ne sont pas détruits; légère raréfaction des fibres du ruban de Reil, au voisinage du *locus niger*. L'observation est à rapprocher du cas de Mendel, de ceux de Charcot, où le tremblement intentionnel ou parkinsonien avait pour cause une lésion pédonculaire. Toutefois, lorsque la calotte est lésée, on note plutôt de l'ataxie (Butt, Kahler, Pick, Krafft-Ebing). Les muscles sont capables, en des circonstances spéciales, de traduire leur énergie fonctionnelle par des contractions rythmiques; dans les cas ci-dessus, le mécanisme du tremblement peut-il être rapporté à l'irritation du faisceau pyramidal par une série de faibles excitations?

Syndromes Parkinsoniens

Histoire...

1895 : Hypothèse de **E. Brissaud** : maladie de Parkinson = lésion du LN

1912 : **Fritz Heinrich Lewy** montre l'existence d'agrégats de protéines dans certaines régions cérébrales (à l'extérieur du LN)

1919 : Thèse de **Konstantin Nikolaevich Tretiakoff** : pertes cellulaires dans le LN dans le Parkinson idiopathique et post encéphalitique, avec agrégats protéiques similaires à ceux décrits par Lewy dans le LN, qu'il nomma alors *Corps de Lewy*

*Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H.
100 years of Lewy pathology.
Nat Rev Neurol. 2013 Jan;9(1):13-24*





Etiologie

Cause(s)? → Symétrie symptômes?

Faits à expliquer – Thèse A Martini

1. Prédominance unilatérale des symptômes dans maladie de Parkinson
2. Prédominance plus fréquente du côté dominant
3. Ratio 60% c. dominant / 40% non-dominant
4. Patients à prédominance non-dominante = plus gravement atteints

Djaldetti R, et al. Lancet Neurol. 2006;5(9):796-802;

Djaldetti R, et al. Neurol Sci. 2009;30(4):301-5;

van der Hoorn A et al. Mov Disord. 2012;27(2):206-10 ;

Prasad S, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2018;53:28-32;

Haaxma CA, et al. Neuroscience. 2010;170(4):1282-5; Yust-Katz S, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2008;14(8):633-5 ;

Stewart KC, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2009;15(10):781-3;

van Rooden SM, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2009;15(7):546-7;

Barrett MJ et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(10):1122-4;

van der Hoorn A et al. Parkinsonism Relat Disord. 2011;17(1):58-60;

Shi J et al. Med Clin (Barc) 2014;142(4):141-4.

Cause(s)? → Asymétrie symptômes?

Hémisphère plus vulnérable à facteur exogène?

→ Si seulement exposition *systemique* à facteur exogène (transcutané, inhalation, ingestion, etc.), on devrait avoir 100% prédominance du côté le plus vulnérable

→ Il existe donc *aussi* probablement des lésions *focales*

- Djaldetti R, et al. Lancet Neurol. 2006;5(9):796-802;*
Djaldetti R, et al. Neurol Sci. 2009;30(4):301-5;
van der Hoorn A et al. Mov Disord. 2012;27(2):206-10 ;
Prasad S, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2018;53:28-32;
Haaxma CA, et al. Neuroscience. 2010;170(4):1282-5;
Yust-Katz S, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2008;14(8):633-5 ;
Stewart KC, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2009;15(10):781-3;
van Rooden SM, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2009;15(7):546-7;
Barrett MJ et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(10):1122-4;
van der Hoorn A et al. Parkinsonism Relat Disord. 2011;17(1):58-60;
Shi J et al. Med Clin (Barc) 2014;142(4):141-4.

Cause(s)? Agressions systémiques symétriques = facteur exogène?

1. Toxiques?

- *Langston JW*, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983;219(4587):979-80
- Lloyd et al. Adult and in utero exposure to cocaine alters sensitivity to the Parkinsonian toxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neuroscience*. 2006;137(3):905-13
- Jiao Y et al. Genetic dissection of strain dependent paraquat-induced neurodegeneration in the substantia nigra pars compacta. *PLoS One*. 2012;7(1):e29447
- Richardson JR et al. Developmental heptachlor exposure increases susceptibility of dopamine neurons to N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in a gender-specific manner. *Neurotoxicology*. 2008;29(5):855-63
- Richardson JR et al. Developmental exposure to the pesticide dieldrin alters the dopamine system and increases neurotoxicity in an animal model of Parkinson's disease. *FASEB J*. 2006;20(10):1695-7
- Caudle et al, 2012. Metals, solvents, and other organohalogen compounds
- Lewis MM, Sterling NW, Du G, Lee E-Y, Shyu G, Goldenberg M, et al. Lateralized Basal Ganglia Vulnerability to Pesticide Exposure in Asymptomatic Agricultural Workers. *Toxicol Sci*. 01 2017;159(1):170-8.

Cause(s)? Agressions systémiques symétriques = facteur exogène?

1. Toxiques? GABAergiques

- Leviel V, Chéramy A, Nieoullon A, Glowinski J. Symmetric bilateral changes in dopamine release from the caudate nuclei of the cat induced by unilateral nigral application of glycine and GABA-related compounds. Brain Res. 1979 ;175(2) :259-70
- Neurones dopaminergiques nigraux internes reçoivent inhibition par GABA (co relarguée avec A/C sur stimulation cholinergique)
- *Yoon B, Woo J, Chun Y, et al. Glial GABA, synthesized by monoamine oxidase B, mediates tonic inhibition. J Physiol. 2014;592(22):4951-4968*
- *Estakhr J, Abazari D, Frisby K, McIntosh JM, Nashmi R. Differential control of dopaminergic excitability and locomotion by cholinergic inputs in mouse substantia nigra. Curr Biol. 2017;27(13):1900-1914. e4*

H 69 ans, ATCD LAM 3 2010 traitée par chimio → convulsions traitée/ Gabapentine

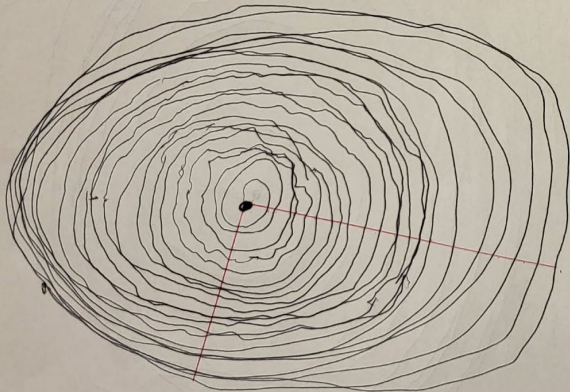
2019 : « Parkinsonisme atypique »

Septembre 2023 : réduction gabapentine de 900 mg à 100 mg en 3 mois

Gapabentine 900 mg/jour

→ Ecriture

J. Lami,
le 19 septembre 2023
il est temps maintenant
pour vous les hommes
de bonne volonté de
venir en aide



9/23
50/23

Gapabentine 100 mg/jour

J. Lami -
le 19 septembre 2023
il est temps maintenant
pour tous les hommes de bonne
volonté de venir en aide
à leur pair!

il est temps maintenant
pour tous les hommes de bonne
volonté de venir en aide à leur pair!

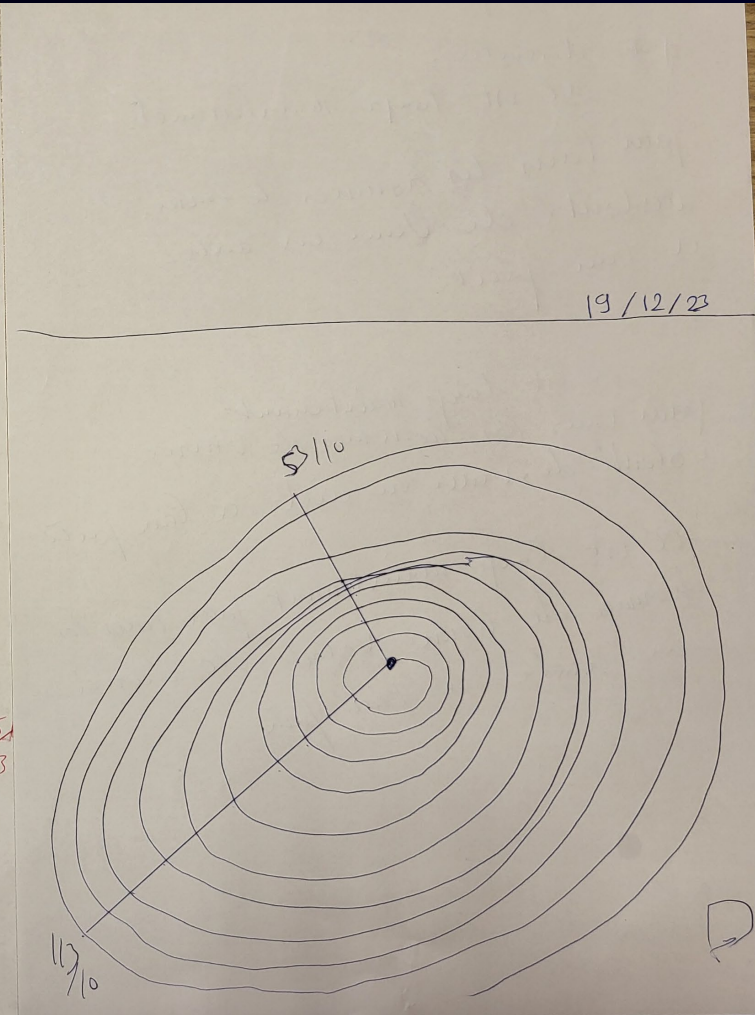
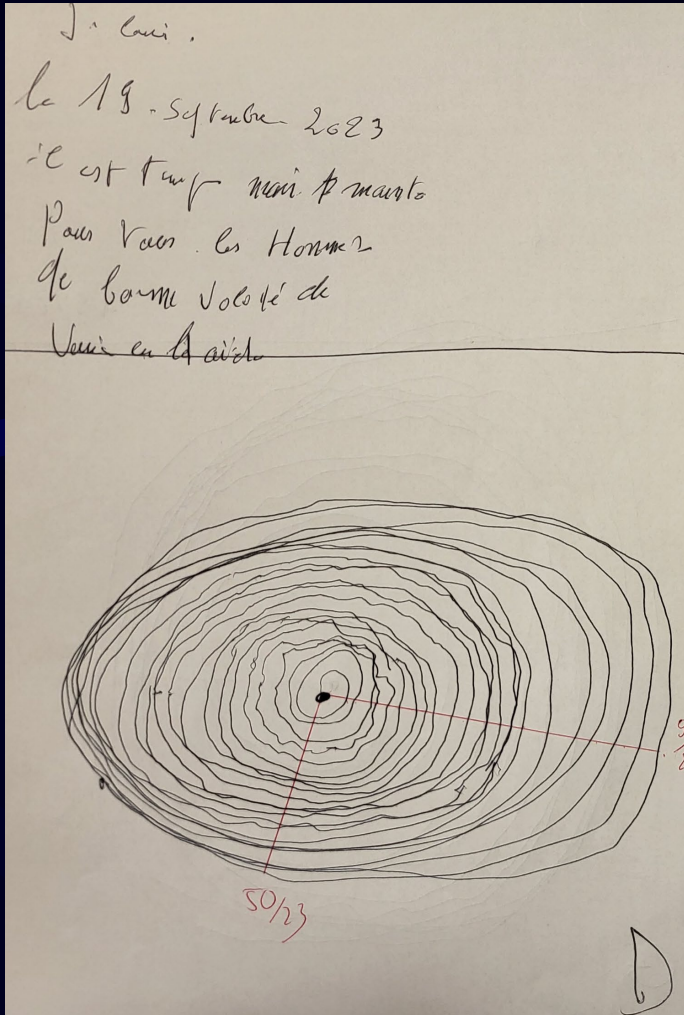
il est temps maintenant pour tous les
hommes de bonne volonté de venir
en aide à leur pair!

H 69 ans, ATCD LAM 3 2010 traitée par chimio → convulsions traitée/ Gabapentine
2019 : « Parkinsonisme atypique »
Septembre 2023 : réduction gabapentine de 900 mg à 100 mg en 3 mois

Gabapentine 900 mg/jour

Gabapentine 100 mg/jour

→ Spir D

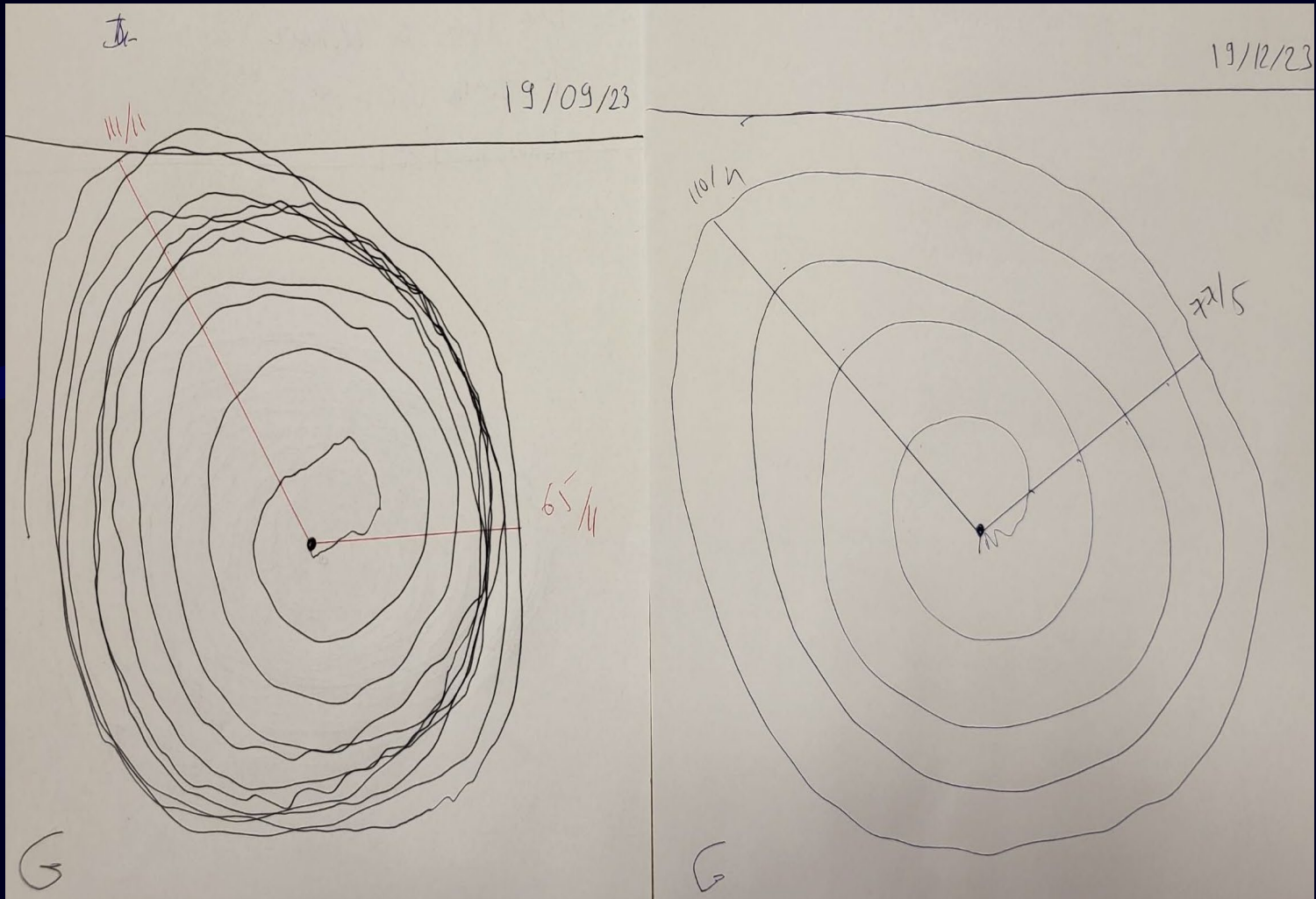


H 69 ans, ATCD LAM 3 2010 traitée par chimio → convulsions traitée/ Gabapentine
2019 : « Parkinsonisme atypique »
Septembre 2023 : réduction gabapentine de 900 mg à 100 mg en 3 mois

Gapabentine 900 mg/jour

Gapabentine 100 mg/jour

→ Spir G



H 69 ans, ATCD LAM 3 2010 traitée par chimio → convulsions traitée/ Gapapentine

2019 : « Parkinsonisme atypique »

Septembre 2023 : réduction gabapentine de 900 mg à 100 mg en 3 mois

Gapabentine 900 mg/jour

Gapabentine 100 mg/jour

→ MOCA

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Version 7.1 FRANÇAIS

NOM : _____ Sexe : _____ Date de naissance : 19/09/23
Scolarité : _____ DATE : 19/09/23

VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF

5 (E) Fin A B 2 (D) 1 Début 4 (C) 3

Copier le cube [] Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points) []

30 [] [0] [0] [0] [0] [0] 0/5

DÉNOMINATION

[] [] [] 1/3

MÉMOIRE Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.

	VISAGE	VELOURS	EGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Pas de point
1 ^{er} essai	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
2 ^{ème} essai	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

ATTENTION Lire la série de chiffres (1 chiffre/sec.). Le patient doit la répéter. [05] 2 1 8 5 4 "5522"
Le patient doit la répéter à l'envers. [0] 7 4 2

0/2

Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pos de point si 2 erreurs
[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB

0/1

Soustraire série de 7 à partir de 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65
4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt

0/3

LANGAGE Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable. [] L'argument de l'avocat les a convaincus. []

2/2

Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min [] (N≥11 mots)

1/1

ABSTRACTION Similitude entre ex : banane - orange = fruit [] train - bicyclette [] montre - règle

0/2

RAPPEL Doit se souvenir des mots SANS INDICES

	VISAGE	VELOURS	EGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Points pour rappel SANS INDICES seulement
Optionnel	[]	[]	[]	[]	[]	1

0/5

ORIENTATION [] Date [] Mois [] Année [] Jour [] Endroit [] Ville

2/6

© Z.Nosreddine MD www.mocatest.org Normal ≥ 26 / 30 TOTAL 45 / 30
Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Version 7.1 FRANÇAIS

NOM : _____ Sexe : _____ Date de naissance : 13/12/23
Scolarité : _____ DATE : 13/12/23

VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF

5 (E) Fin A B 2 (D) 1 Début 4 (C) 3

Copier le cube [] Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points) []

[] [] [] [] [] [] 1/5

DÉNOMINATION

[] [] [] 3/3

MÉMOIRE Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.

	VISAGE	VELOURS	EGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Pas de point
1 ^{er} essai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2 ^{ème} essai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

ATTENTION Lire la série de chiffres (1 chiffre/sec.). Le patient doit la répéter. [] 2 1 8 5 4
Le patient doit la répéter à l'envers. [] 7 4 2

2/2

Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pos de point si 2 erreurs
[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB

1/1

Soustraire série de 7 à partir de 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65
4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt

0/3

LANGAGE Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable. [] L'argument de l'avocat les a convaincus. []

2/2

Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min [] (N≥11 mots)

0/1

ABSTRACTION Similitude entre ex : banane - orange = fruit [] train - bicyclette [] montre - règle

1/2

RAPPEL Doit se souvenir des mots SANS INDICES

	VISAGE	VELOURS	EGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Points pour rappel SANS INDICES seulement
Optionnel	[]	[]	[]	[]	[]	0

2/5

ORIENTATION [X] Date [] Mois [] Année [] Jour [] Endroit [] Ville

4/6

© Z.Nosreddine MD www.mocatest.org Normal ≥ 26 / 30 TOTAL 18 / 30
Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans

Cause(s)? Agressions systémiques, symétriques : facteur endogène?

2. Génétiques? → ~5%

- PINK1, récessif autosomique, début jeune – mutations hétérozygotes = facteurs de susceptibilité?
- PARK2, récessif autosomique, début jeune, ↗ temps conduction central et ↘ excitabilité corticale
- LRRK2 p.G2019S
- GBA p.N370S

Eggers C et al. Progression of subtle motor signs in PINK1 mutation carriers with mild dopaminergic deficit. Neurology. 2010;74(22):1798-805

Schneider SA et al. Motor cortical physiology in patients and asymptomatic carriers of parkin gene mutations. Mov Disord. 2008;23(13):1812-9

Nalls MA, Parkinson's Progression Marker Initiative (PPMI) investigators. Baseline genetic associations in the Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI).

Mov Disord. 2016;31(1):79-85

Cause(s)? Agressions focales, asymétriques

3. Traumatismes?

Hutson et al. Traumatic brain injury in adult rats causes progressive nigrostriatal dopaminergic cell loss and enhanced vulnerability to the pesticide paraquat. J Neurotrauma. 2011;28(9):1783-801

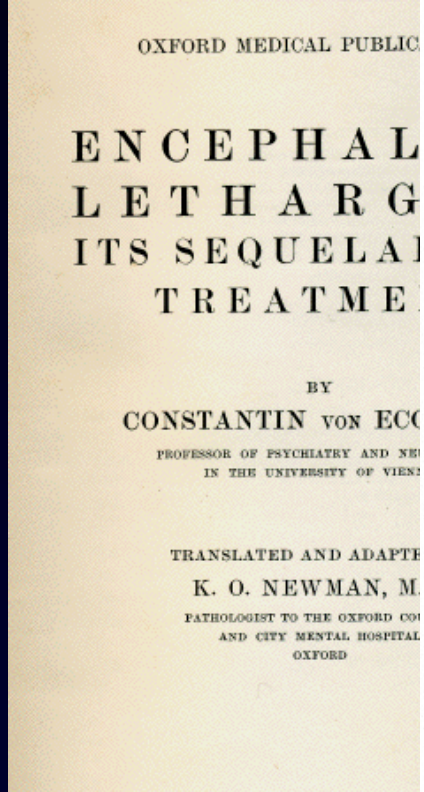
Huang CH, Lin CW, Lee YC, Huang CY, Huang RY, Tai YC, Wang KW, Yang SN, Sun YT, Wang HK. Is traumatic brain injury a risk factor for neurodegeneration? A meta-analysis of population-based studies. BMC Neurol. 2018 Nov 5;18(1):184 → **NO**

Encéphalopathie traumatique chronique” (Crichtley, 1949) ou Dementia Pugilistica: McKee AC, Cairns NJ, Dickson DW, Folkerth RD, Keene CD, Litvan I, Perl DP, Stein TD, Vonsattel JP, Stewart W, Tripodis Y, Crary JF, Bieniek KF, Dams-O'Connor K, Alvarez VE, Gordon WA; TBI/CTE group. The first NINDS/NIBIB consensus meeting to define neuropathological criteria for the diagnosis of chronic traumatic encephalopathy. Acta Neuropathol. 2016;131(1):75-86

4. Infectieuses? In

Nile and HIV?

Jang H et al. Highly nervous system and Proc Natl Acad Sci



1876-1931 - Elève de Nothnagel à Vienne en 1902.. Puis de Pierre Marie à Paris
Jean-René Cruchet (*L'encéphalite épidémique*. Paris, 1928) a décrit la même affection en 1928, un an avant le livre de Von Economo, Jean-René Cruchet - Somnolence, myalgies, fièvre, état stuporeux, ophtalmoplégie avec diplopie, parésie puis forme de parkinsonisme akinétique sévère dans l'année - découverte d'antigènes du virus influenza chez les patients atteints d'EL - Oliver Sacks, livre *Awakenings* (*L'Éveil*), paru en 1973



Parasites?

Miman O, Kusbeci OY, Aktepe OC, Cetinkaya Z. The probable relation between Toxoplasma gondii and Parkinson's disease. Neurosci Lett. 2010;475(3):129-31

5) Parkinsonisme vasculaire?

“Parkinsonisme artériosclérotique” (Crichtley, 1929)

Poirier J. Giant cerebral lacuna due to dilatation of perivascular space: a case report. Clin Neuropathol. 1983;2(3):138-40.

An asymptomatic giant cerebral lacuna situated in the left subputaminal region is reported. This lacuna was due to a dilatation of the perivascular space surrounding the lenticulostriate arteries at their entrance into the lenticular nucleus. This giant cavity was asymptomatic; however, the patient suffered from an atheromatous polyarteriopathy involving not only the arteries of the lower limbs and the coronary arteries but also both internal carotid arteries.

Fénelon G, Gray F, Wallays C, Poirier J, Guillard A. *Parkinsonism and dilatation of the perivascular spaces (état criblé) of the striatum: a clinical, magnetic resonance imaging, and pathological study.* Mov Disord. 1995;10(6):754-60.

Two men, 89 and 83 years of age, presented with predominantly axial parkinsonian signs. In both cases, magnetic resonance imaging of the brain showed numerous small foci, delineating the striatum. The lesions had the same signal as cerebral spinal fluid in both T1 and T2 sequences. Postmortem examination of the brain showed numerous lacunes due to dilatation of the perivascular spaces, frequently associated with alterations of the surrounding brain parenchyma. Typical changes of Parkinson's disease were associated in one case. Such vascular changes may produce, or modify, a parkinsonian syndrome.

Administration of Dihydroxyphenylalanine to Parkinsonian Patients

P. L. McGEER, M.D., Ph.D. and L. R. ZELDOWICZ, M.D.,
Vancouver, B.C.

THE etiology of parkinsonism is as much a mystery today as when it was first described by James Parkinson in 1817. Although the disease is now classified into subtypes such as idiopathic, postencephalitic and arteriosclerotic, such a classification reflects special circumstances under which this clinical entity can occur, but does not suggest any specific etiological mechanism. The symptoms of the disease, however, indicate that a specific poisoning or degeneration of certain cells of the extrapyramidal system is involved; these cells must be peculiarly vulnerable, since other cells in the brain are relatively unaffected.

More specific suggestions regarding the basic causative process have developed from investigations of drug-induced parkinsonism. Drug-induced parkinsonism is a side effect of tranquillizer therapy, closely resembling other forms of parkinsonism both in symptomatology and in response to medication.

ABSTRACT

Dihydroxyphenylalanine (dopa), the metabolic precursor of dopamine, was administered to 10 parkinsonian patients in oral doses of 1-5 g. and intravenous doses of 0.2-0.5 g. Increases in dopamine excretion of 100- to 1000-fold following the dopa administration indicated that dopa was being absorbed and metabolized. Only two of the 10 patients showed any objective improvement on this treatment. Although dopa did not show sufficient beneficial results in this study to be considered a useful therapeutic agent, its slight activity is consistent with other evidence suggesting that some extrapyramidal cells are sensitive to dopamine.

Sensibilité à l'ischémie

- Chez les patients Parkinson, viscosité sanguine ↑ 25%
(Meininger et al, 1984)
- Terminaux dopaminergiques/catécholaminergiques = plus consommateurs d'énergie et sensibles à l'ischémie que d'autres (5HT, GLU, GABA)

Meininger V, Phan T, Camelin JC, Gauthier A, Mizoule J, Benavides J, Uzan A, Awad L, Laquais B, Lefur G. [Methylation of erythrocyte membrane phospholipids: correlation with membrane viscosity. Study of normal and parkinsonian subjects]. Rev Neurol (Paris). 1984;140(8-9):488-92

Weinberger J, Cohen G. The differential effect of ischemia on the active uptake of dopamine, gamma-aminobutyric acid, and glutamate by brain synaptosomes. J Neurochem. 1982;38(4):963-8

Weinberger J, Cohen G, Nieves-Rosa J. Nerve terminal damage in cerebral ischemia: greater susceptibility of catecholamine nerve terminals relative to serotonin nerve terminals. Stroke. 1983;14(6):986-9

Anapath et parkinsonisme vasculaire?

Normal

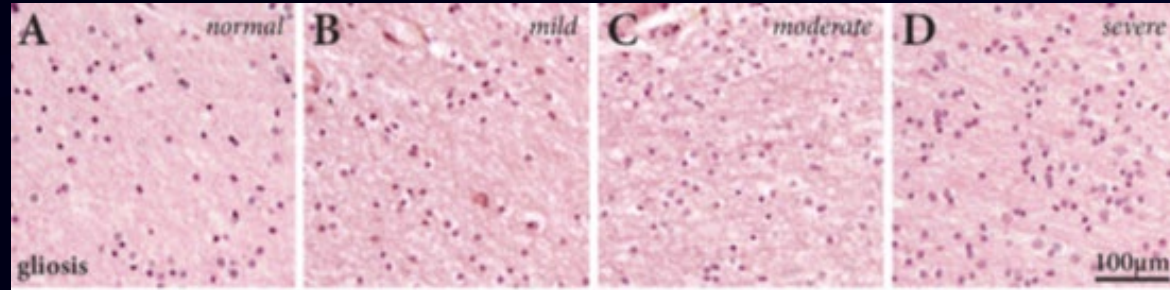
Discret

Modéré

Sévère

*Différents types de lésions
microvasculaires*

A–D: gliosis;

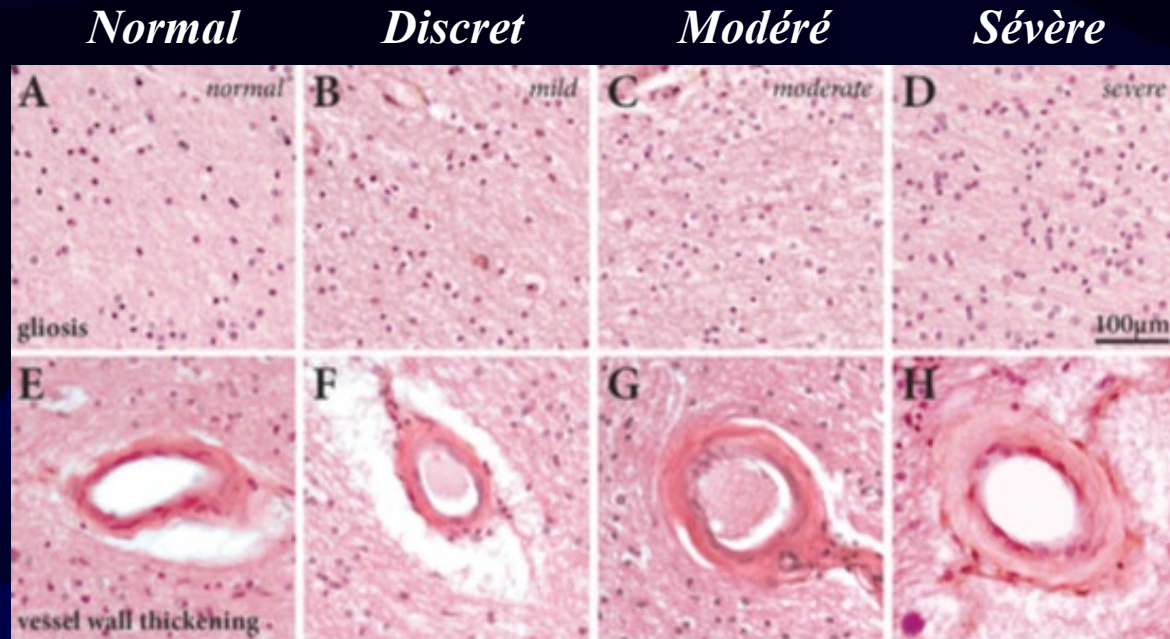


*Schwartz RS, Halliday GM et al,
Mov Dis, 2012;27(12):1506–12*

Anapath et parkinsonisme vasculaire?

Différents types de lésions
microvasculaires

A–D: gliosis;
E–H: vessel wall thickening

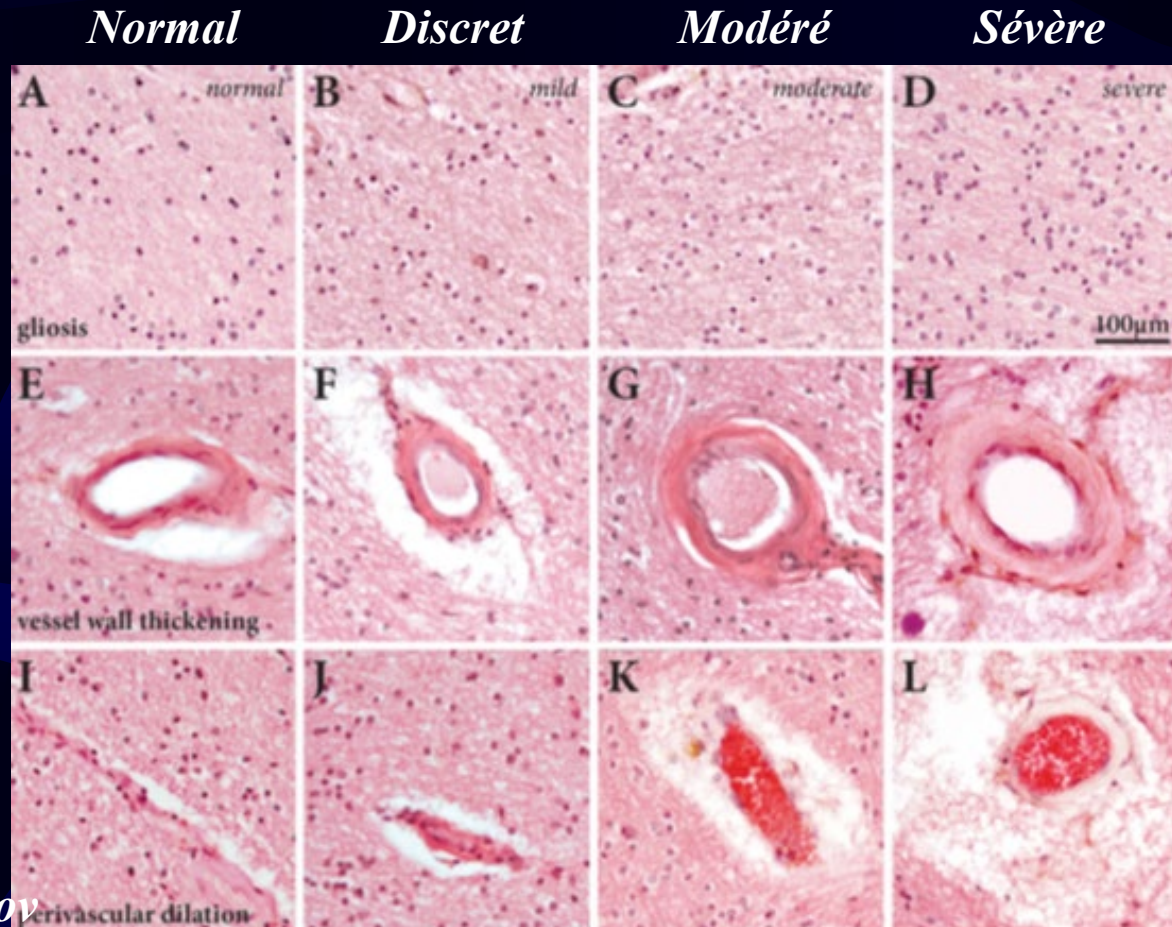


*Schwartz RS, Halliday GM et al,
Mov Dis, 2012;27(12):1506–12*

Anapath et parkinsonisme vasculaire?

Différents types de lésions microvasculaires

A–D: gliosis;
E–H: vessel wall thickening;
I–L: perivascular dilatation;



Schwartz RS, Halliday GM et al, *Mov Dis*, 2012;27(12):1506–12

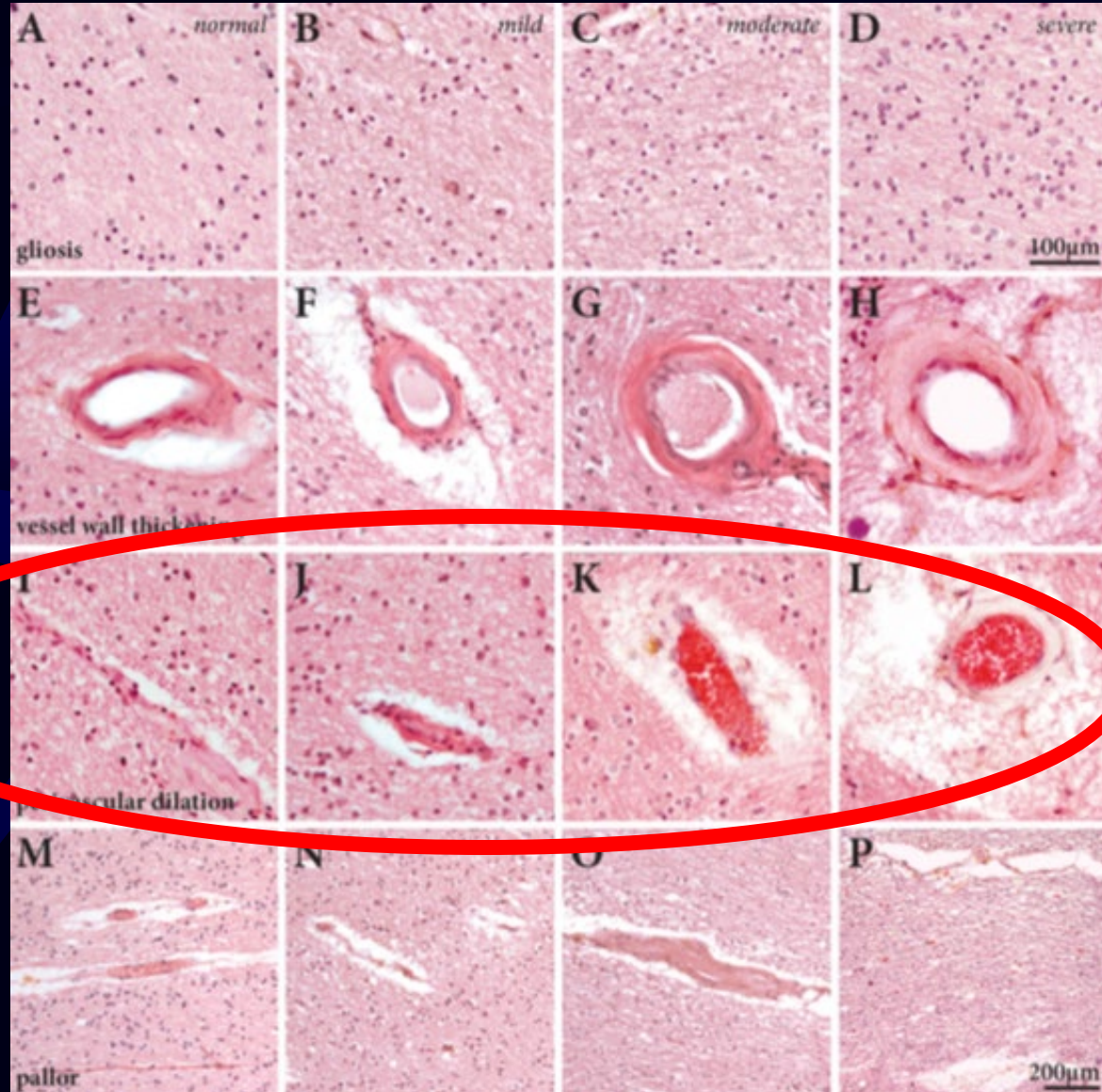
Anapath et parkinsonisme vasculaire?

Normal

Discret

Modéré

Sévère



Différents types de lésions microvasculaires

A–D: gliosis;

E–H: vessel wall thickening;

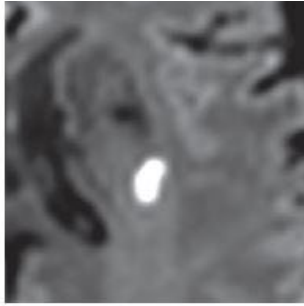
I–L: perivascular dilatation;

M–P: pallor.

*Schwartz RS, Halliday GM et al,
Mov Dis, 2012;27(12):1506–12*

Petit infarct sous-cortical récent

Example image



Schematic



Usual diameter	≤20 mm
Comment	Best identified on DWI
DWI	↑
FLAIR	↑
T2	↑
T1	↓
T2*-weighted GRE	↔

Wardlaw JM, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. Lancet Neurol. 2013;12(8):822-38

Espaces péri-vasculaires = caractéristiques de la maladie des petits vaisseaux

IRM T2 : séquence la plus ss pour les voir (> T1, FLAIR)

Associés à

- Lacunes (n=4894; OR 3.56, IC95 1.39-9.14, p = 0.008)
- Microsaignements (5015; OR 2.26, 1.04-4.90, p = 0.04)
- HTA (OR 1.67, IC95 1.20-2.31, p = 0.002)
- Hyperuricémie (*Yang et al, 2017*)
- Hyperhomocystéinémie
- Age (n=8395; OR 1.47, IC95 1.28-1.69, p = 0.00001)
- Hypersignaux SB ($\beta=0.47$; $P<0.0001$; *Stroke 2014*)
- Marqueurs inflammatoires circulants (Fib, CRP, IL6)

Hernández Mdel C, ... Wardlaw JM. J Magn Reson Imaging. 2013;38(4):774-85

Aribisala BS, ... Wardlaw JM. Stroke. 2014;45(2):605-7

Yang S et al. Sci Rep. 2017;7(1):16435

Francis F, Ballerini L, Wardlaw JM. Int J Stroke. 2019:17474930198303214

Nam KW, et al. Neurology. 2019;92(4):e317-e325

Espaces péri-vasculaires = caractéristiques de la maladie des petits vaisseaux

Elargissement des EPV = débris cellulaires péri-vasculaires parties d'un cercle vicieux impliquant mauvaise réactivité cérébrovasculaire, dysfonction de la BHE, inflammation périvasculaire et au final mauvais nettoyage de protéines de dégradation des espaces intersticiels → accumulation toxines, hypoxie, lésions tissulaires.

Brown R, Benveniste H, Black SE, Charpak S, Dichgans M, Joutel A, Nedergaard M, Smith KJ, Zlokovic BV, Wardlaw JM. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. Cardiovasc Res. 2018;114(11):1462-1473

Espaces péri-vasculaires noyaux gris centraux

Physiologiquement, associés à

- Index pulsatilité SLS (OR 1.38, 95% IC 1.06, 1.79)

Cliniquement, associés à:

- Détérioration cognitive, particulièrement dans domaines visuo-spatiaux et non verbaux
- Alzheimer

MacLulich et al, 2004

Boespflug EL, et al.. J Alzheimers Dis. 2018;66(4):1587-1597

Shi Y, ...Wardlaw JM. J Cereb Blood Flow Metab. 2018:271678X18803956

Espaces péri-vasculaires et lacunes noyaux gris centraux dans le Parkinson

Scores tremblements corrélés à :

- EPVS dans NGCx ($p = 0.032$; *Wan et al 2019*)
- Lacunes nigrostriées (*Motavasseli et al, en preparation*)

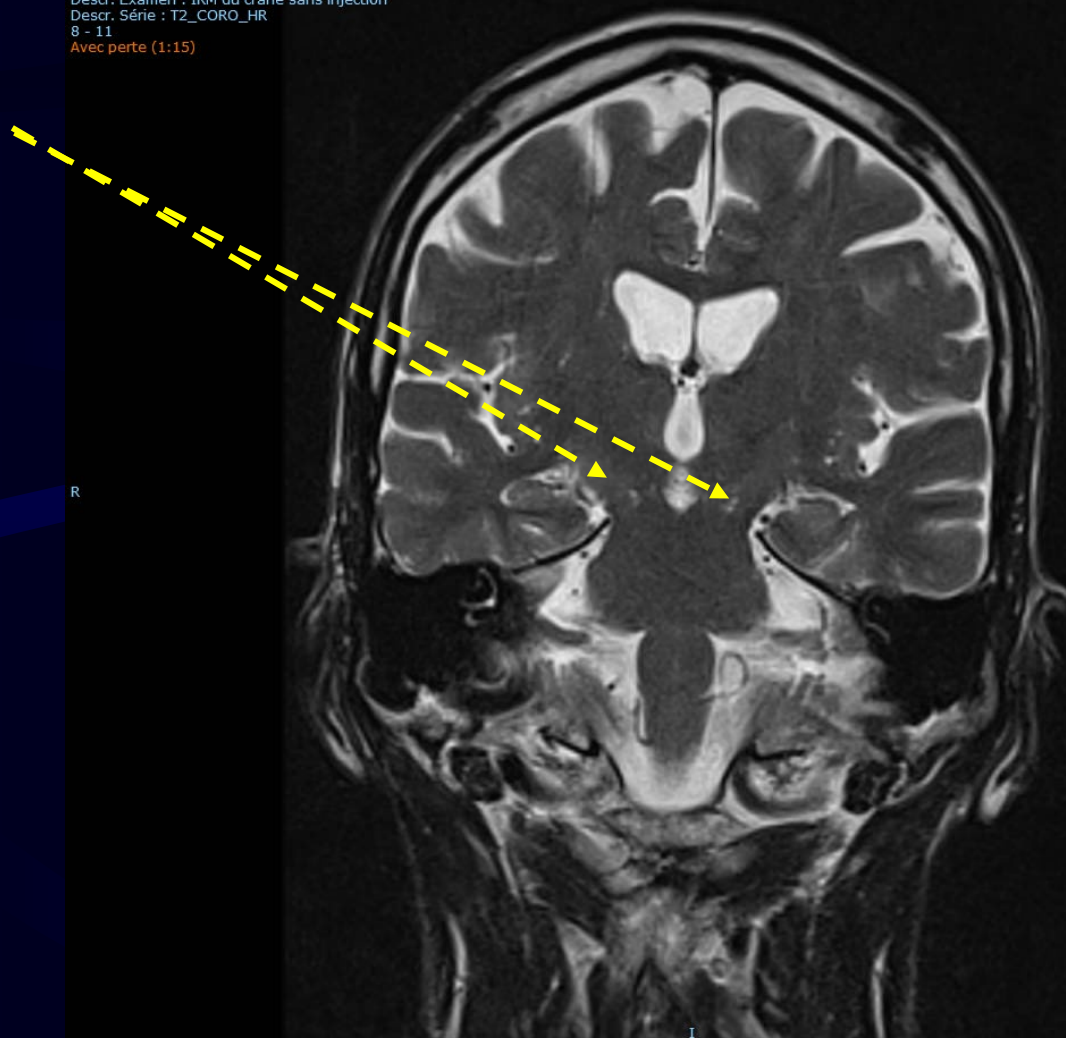
Wan Y, Hu W, Gan J, Song L, Wu N, Chen Y, Liu Z. Exploring the association between Cerebral small-vessel diseases and motor symptoms in Parkinson's disease. Brain Behav. 2019;9(4):e01219

IRM et parkinsonisme vasculaire?

Lacunes locus niger

JONDREVILLE BERNARD ROLAND MR,8004359074
Acc : 30001381027
Descr. Examen : IRM du crâne sans injection
Descr. Série : T2_CORO_HR
8 - 11
Avec perte (1:15)

09/06/2015,11:41:42
Henri Mondor
Pos : -15.62 mm
SW : 4.00 mm
C :548 W :1164
Zoom : 301%



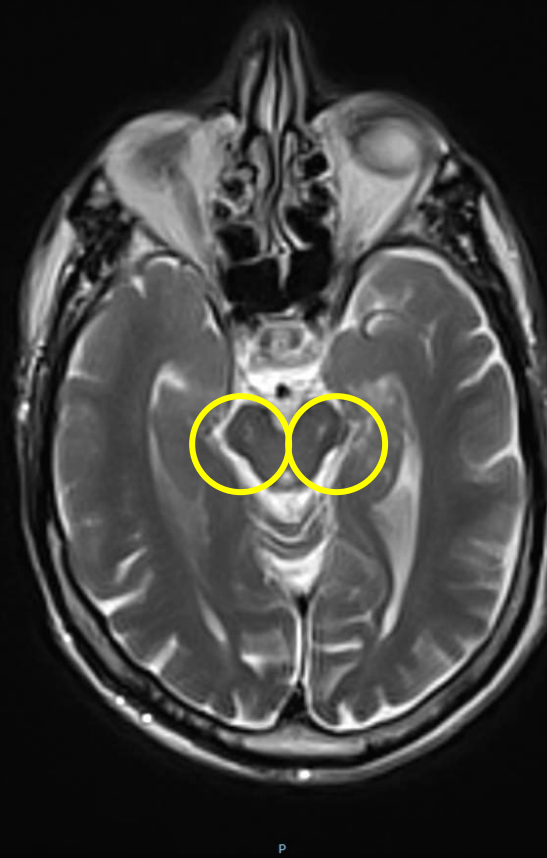
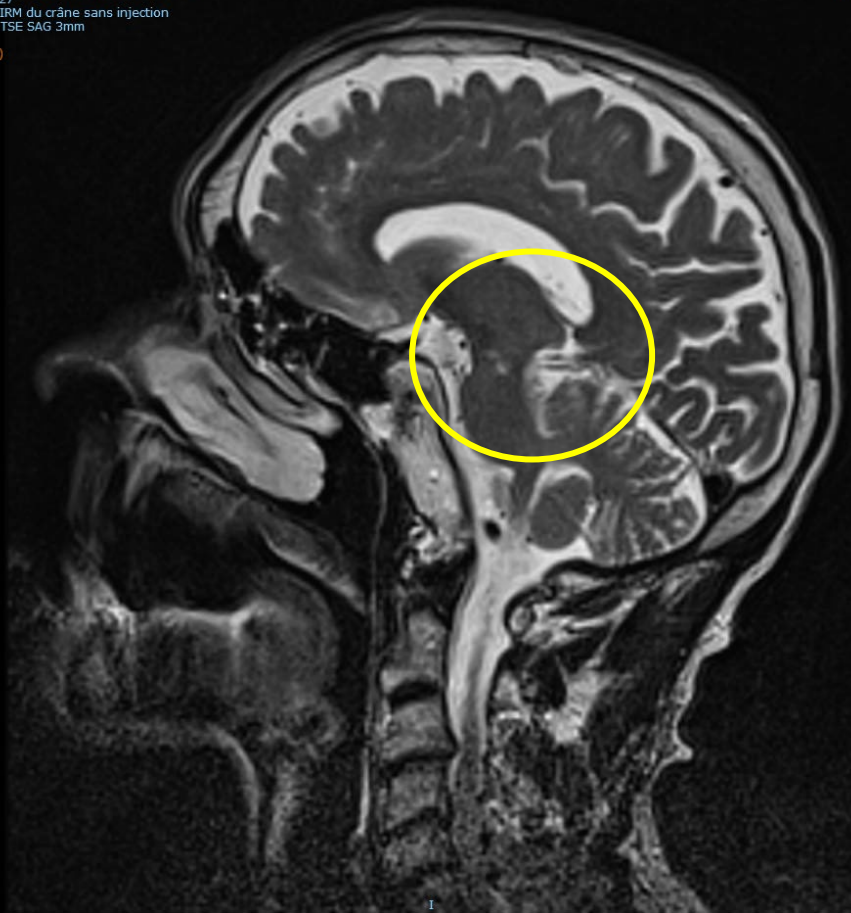
IRM et parkinsonisme vasculaire?

Lacunes locus niger

JONDREVILLE BERNARD ROLAND MR,8004359074
Acc : 30001381027
Descr. Examen : IRM du crâne sans injection
Descr. Série : T2 TSE SAG 3mm
2 - 13
Avec perte (1:14)

09/06
du crâne sans injection
BLADE TRA

09/06/2015,11:45:07
Henri Mondor
Pos : -0.99 mm
SW : 5.00 mm
C : 541 W : 1145
Zoom : 377%

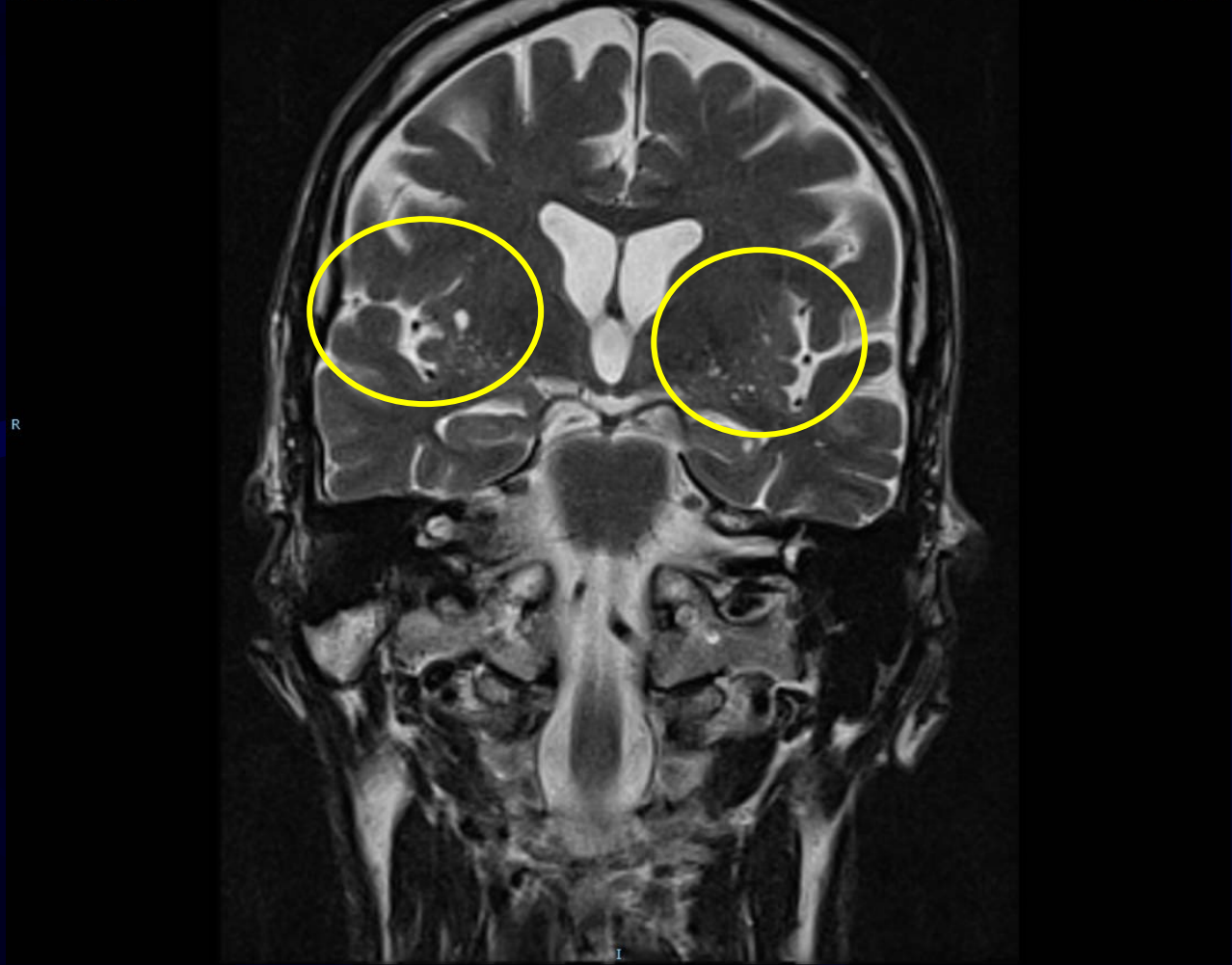


IRM at parkinsonisme vasculaire?

Lacunes sous-putaminales

JONDREVILLE BERNARD ROLAND MK,80043590/4
Acc : 30001381027
Descr. Examen : IRM du crâne sans injection
Descr. Série : T2_CORO_HR
8 - 13
Avec perte (1:15)

09/06/2015, 11:41:42
Henri Mondor
Pos : -23.62 mm
SW : 4.00 mm
C : 588 W : 1221
Zoom : 301%



IRM et parkinsonisme vasculaire?

Lacunes putaminales externes

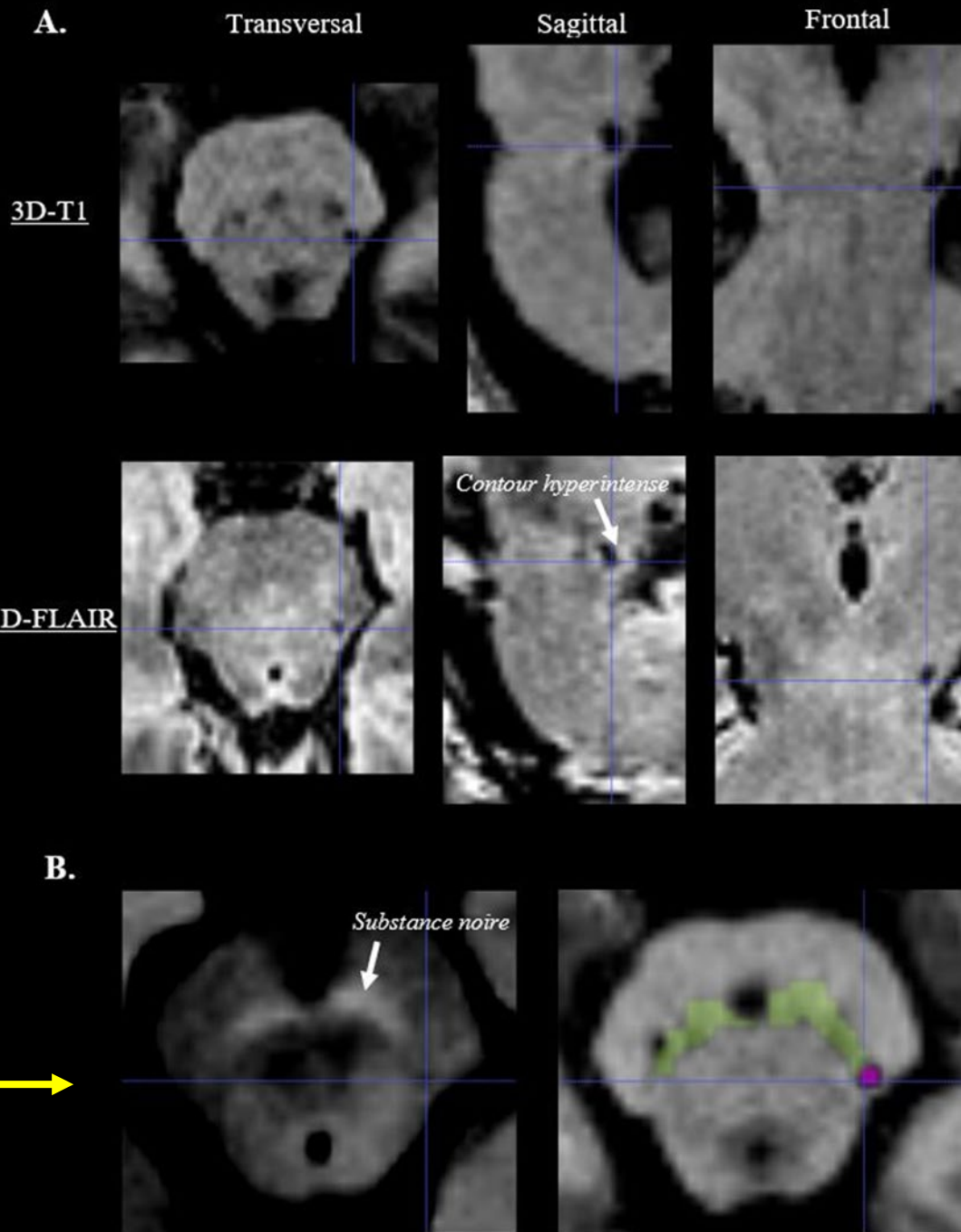


IRM 3DT1 et FLAIR et parkinsonisme vasculaire? Lacunes nigrales

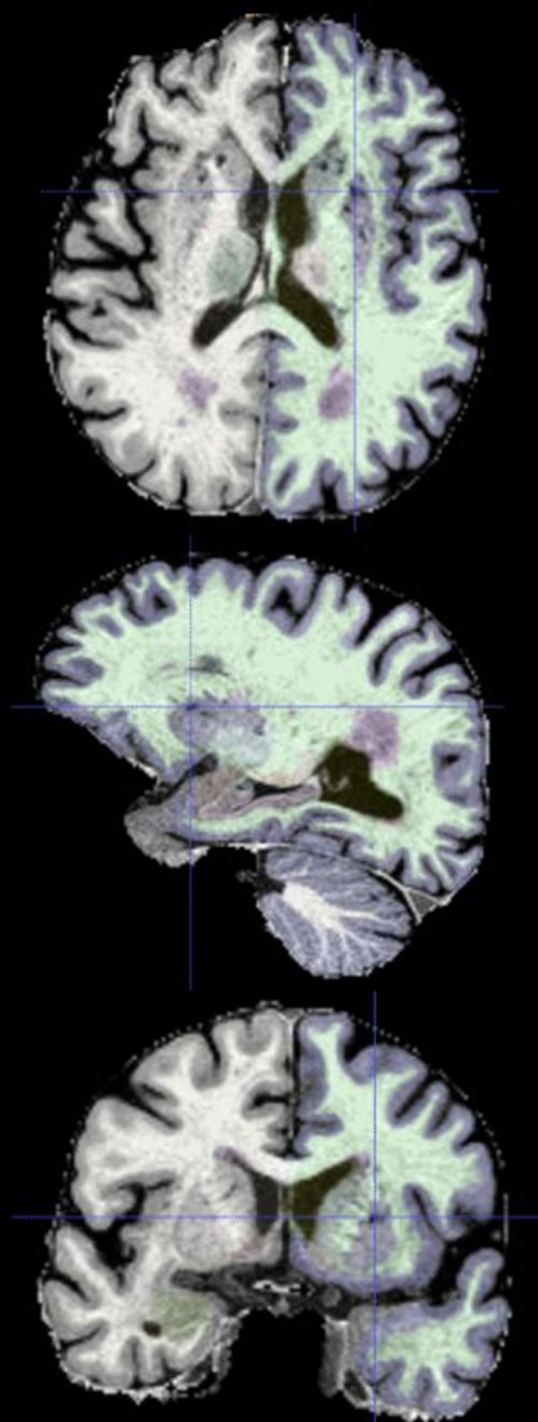
*séquence de Neuromélanine
permettant la visualisation de la
substance noire*



D Motavasseli, thèse 2019



**IRM 3DT1 et
FLAIR et
parkinsonisme
vasculaire?
Lacunes striato-
pallidales**





IRM 3DT1 et

FLAIR et

parkinsonisme

vasculaire?

Lacunes striato-

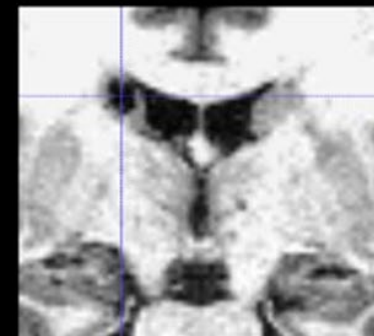
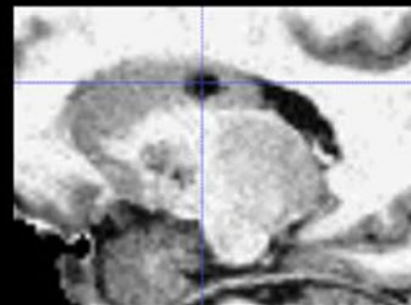
pallidales

Transversal

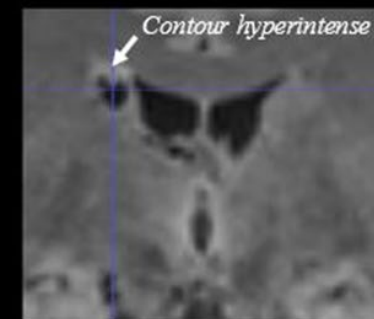
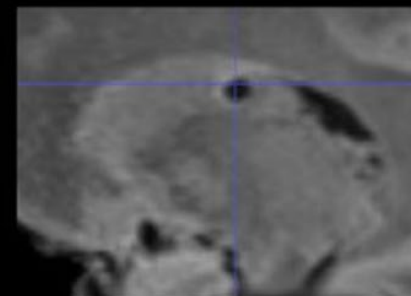
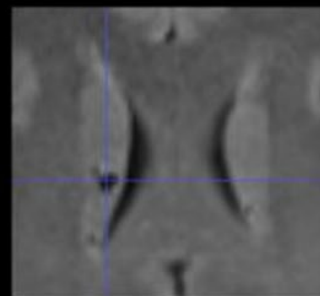
Sagittal

Frontal

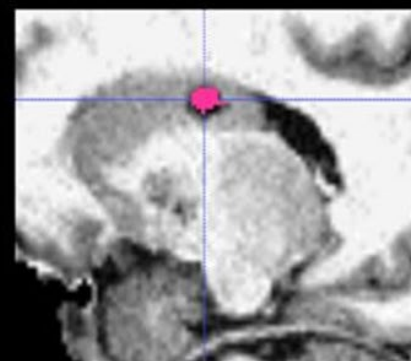
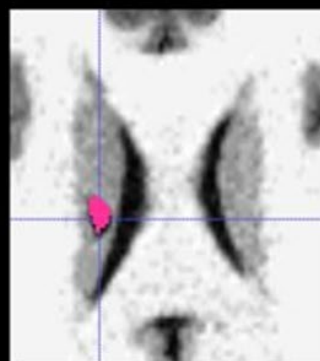
Séquence 3D-T1



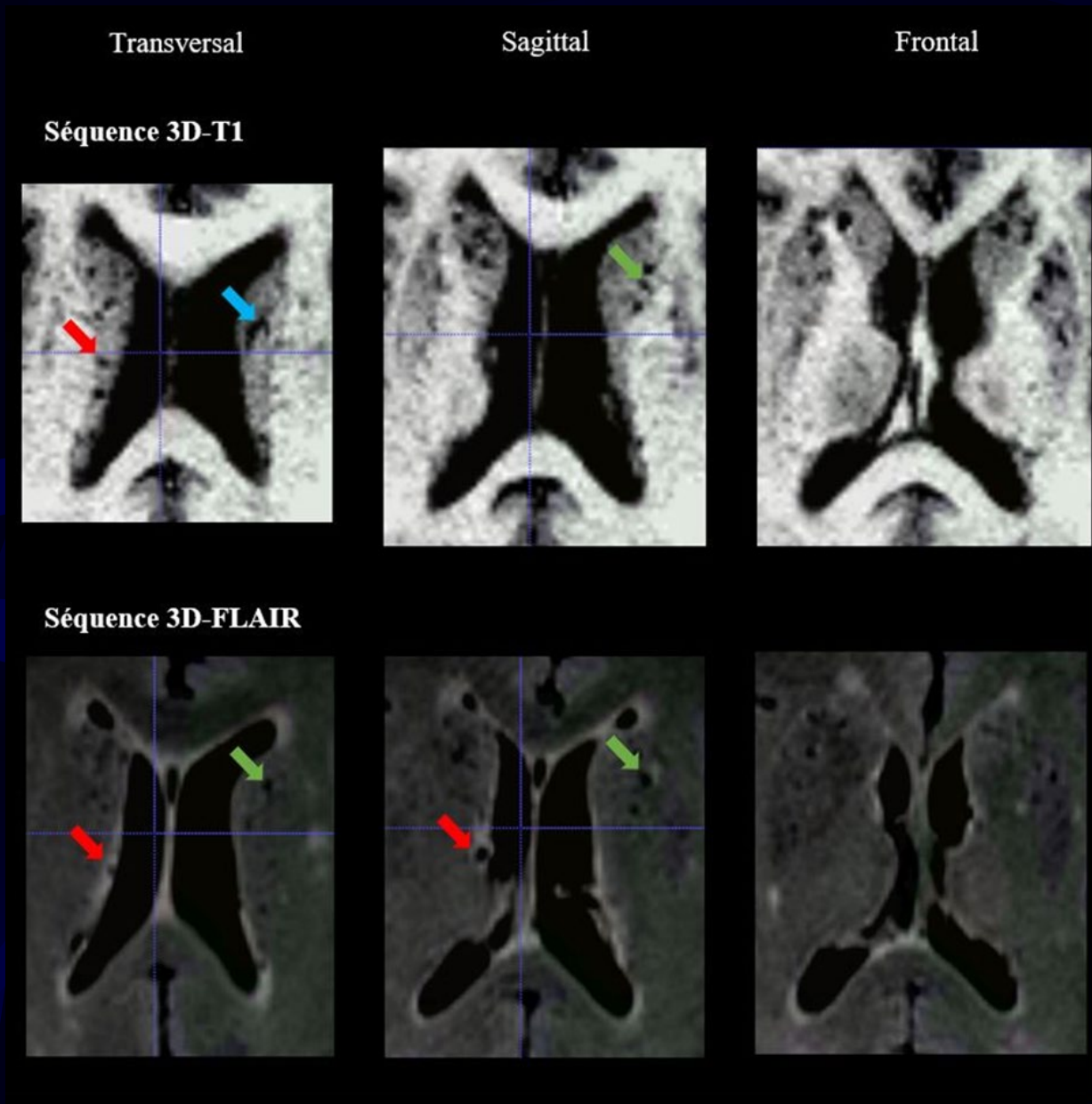
Séquence 3D-FLAIR



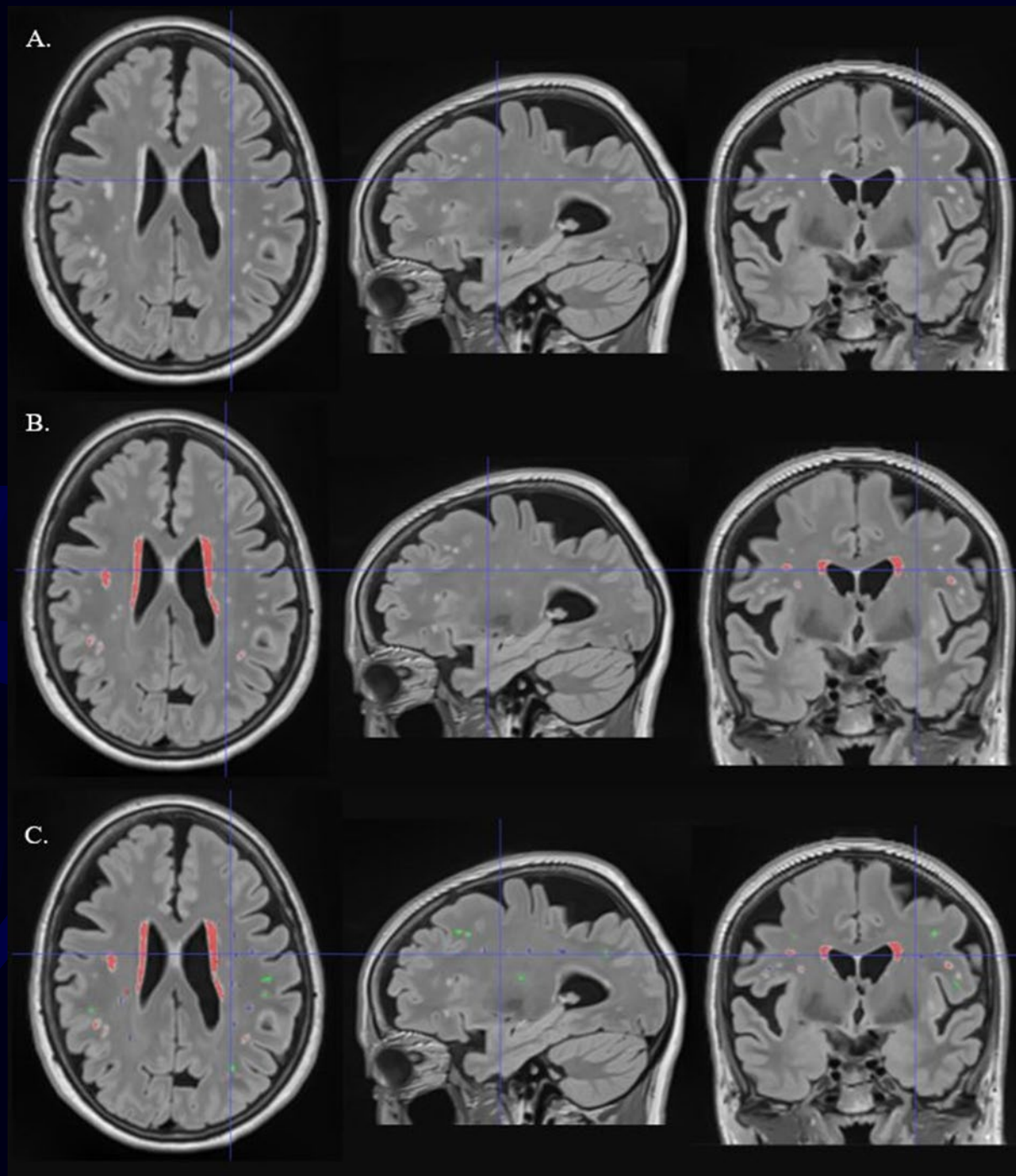
Segmentation de la lacune sur la séquence 3D-T1



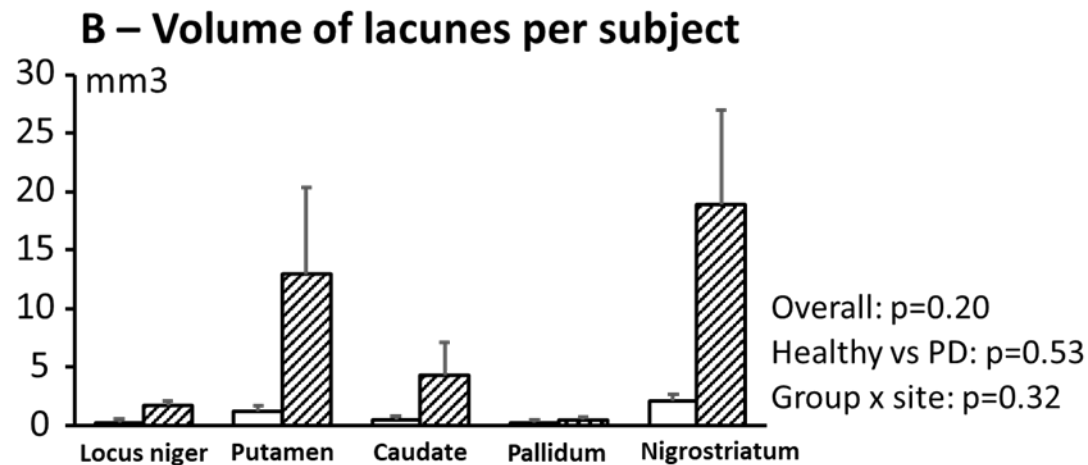
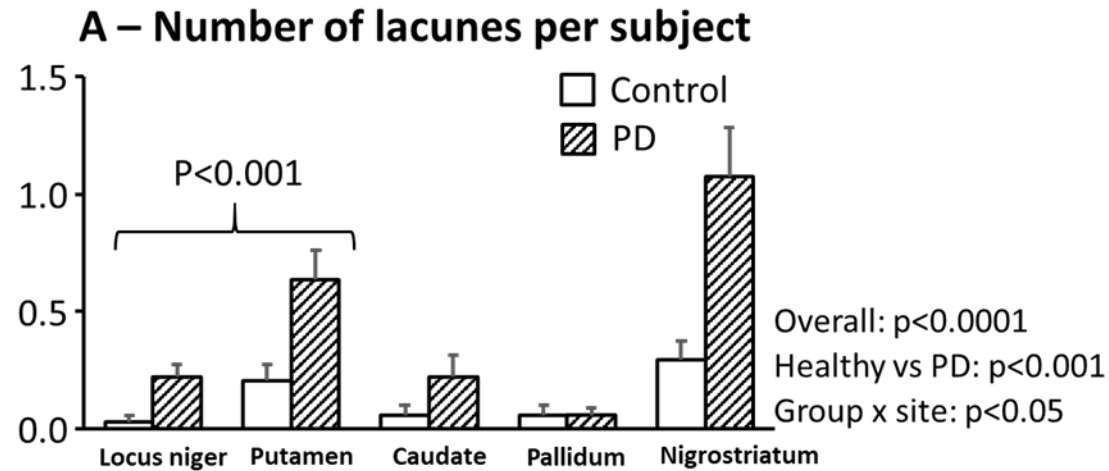
IRM 3DT1 et FLAIR et parkinsonisme vasculaire? Etat criblé



IRM FLAIR et parkinsonisme vasculaire? Hypersignaux SB



Increased nigrostriatal lacunes in Parkinson's disease and correlation with rest tremor



Increased nigrostriatal lacunes in Parkinson's disease and correlation with rest tremor

A.

1) *Non-lateralized correlations between presence of symptoms and presence of lacunes (p-values)*

	Nigrostriatum	Substantia nigra	Putamen	Caudate	Pallidum
Resting tremor	0.004**	0.609	0.023*	0.056	0.974
Rigidity	0.662	0.610	0.681	0.297	0.279
Bradykinesia	NA	NA	NA	NA	NA

Prévention de la maladie des petits vaisseaux

Physiologiquement, associés à

- Activité physique quotidienne, notamment sur perte neuronale nigrale (*Buchman et al, 2018*)
- Entraînement aérobie fractionné à haute intensité → ↗ vascularisation artérielle rétinienne (*Hanssen et al, 2018*)

Buchman AS, et al. Brain pathology is related to total daily physical activity in older adults. Neurology 2018;90(21):e1911-e1919.

Hanssen H et al. Effects of different endurance exercise modalities on retinal vessel diameters in unipolar depression. Microvasc Res. 2018;120:111-116

Parkinsonisme d'origine psychique?

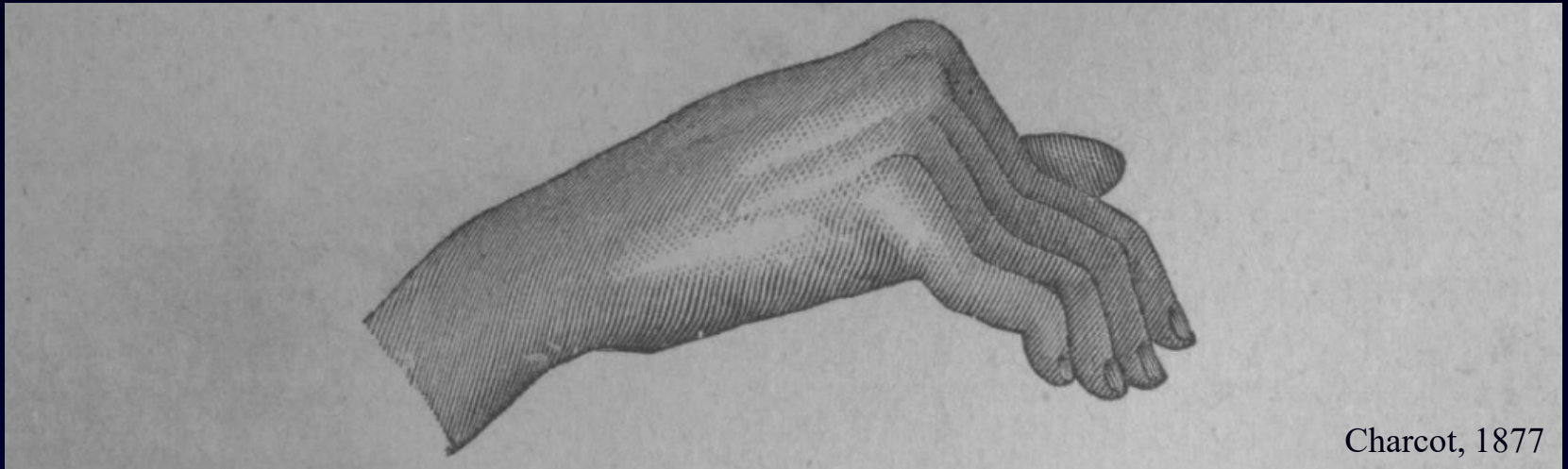
Ischémie corticale focale chez souris adultes :

Stress chronique en plus de l'ischémie => ↓
marqueurs réorganisation microgliale et monocytaire,
associée à *perte additionnelle de neurones* →
neurodégénérescence thalamique secondaire ++

Jones KA et al, Brain Behav Immun. 2015

Maladie de Parkinson

Physiopathologie et Sémiologie



Jean-Michel Gracies, MD, PhD
Université Paris-Est, Créteil



Anatomie

Maladie(s) de Parkinson ; généralités

- **Désordre moteur progressif**
- **Cause** : dégénérescence accélérée de certaines populations neuronales : locus niger, locus coeruleus (*Del Tredici et Braak, 2013*), noyau basal Meynert, noyau dorsal moteur du X (ambigu), cortex, ME, système nerveux périphérique...

Del Tredici K, Braak H. Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Jul;84(7):774-83

Stades de Braak

Parcours des corps de Lewy

Sporadic PD = multisystem disorder that involves predisposed nerve cell types in circumscribed regions of the nervous system (peripheral, enteric, and central nervous systems). A recent staging procedure for the pathological process proposes that, in the brain, the formation of intraneuronal Lewy bodies and Lewy neurites begins at two sites and continues in a topographically predictable sequence in 6 stages, during which components of olfactory, autonomic, limbic, and somatomotor systems become progressively involved.

Stades 1 – 2 – Corps de Lewy confinés au **tegmentum bulbaire /pontique et structures olfactives antérieures**.

Stades 3 – 4 – **Locus Niger**, autres noyaux gris centraux diencéphaliques, et mésocortex. Maladie devient évidente cliniquement.

Stades 5 – 6 - Lésions apparaissent dans le **néocortex**.

*H Braak, K Del Tredici. [Pathophysiology of sporadic Parkinson's disease]
Fortschr Neurol Psychiatr 2010 Mar;78 Suppl 1:S2-4*



Epidémiologie

Epidémiologie

Maladie(s) de Parkinson

- Incidence à 63a (Tübingen) : 2.8%/10 ans (Del Din et al, 2019)
- **Prévalences** : 700 000 en France ; 40-49a: 0,04%; 50-59a: 0,1%; 60-69a: 0,43%; **70-79a: 1,1%**; 80a : 1,9%
>85a: 4%?
- Chine: >65 = 1,7% → **Va augmenter**

Zhang ZX, ...Zahner GE. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai. Lancet. 2005;365(9459):595-7

Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 2014;29(13):1583-90

Del Din S, ...Rochester L, Maetzler W. Gait analysis with wearables predicts conversion to Parkinson disease. Ann Neurol. 2019;86(3):357-367



Sémiologie

Maladie de Parkinson

Histoire naturelle

- **Signes « cardinaux »** : bradykinésie, rigidité, tremblement de repos, anomalies posture et marche
- **Mouvements altérés = d'abord mouvements “automatiques”** : marche, articulation du langage, phonation, écriture, déglutition etc.
- **Évolution (non traitée)** : état akinétique et rigide en 5 à 10 ans avec dépendance fonctionnelle complète
- **Risques** : pneumopathie d'inhalation, embolie pulmonaire, embolies, etc..

Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases

Andrew J Hughes, Susan E Daniel, Linda Kilford, Andrew J Lees

Abstract

Few detailed clinico-pathological correlations of Parkinson's disease have been published. The pathological findings in 100 patients diagnosed prospectively by a group of consultant neurologists as having idiopathic Parkinson's disease are reported. Seventy six had nigral Lewy bodies, and in all of these Lewy bodies were also found in the cerebral cortex. In 24 cases without Lewy bodies, diagnoses included progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy, Alzheimer's disease, Alzheimer-type pathology, and basal ganglia vascular disease. The retrospective application of recommended diagnostic criteria improved the diagnostic accuracy to 82%. These observations call into question current concepts of Parkinson's disease as a single distinct morbid entity.

Kingdom. Seventy cases were registered donors and had been prospectively assessed annually by neurologists associated with the PDSBB. All other cases had been diagnosed by consultant neurologists or geriatricians as having IPD. Hospital and consultant case notes were reviewed to supplement clinical information. Age at onset of illness, disease duration, initial response to levodopa, and severity of disease at death, as measured by the Hoehn and Yahr score,⁸ were correlated with the pathological findings.

Half brains fixed in 10% neutral formalin were available for examination by standard neuropathological methods. Tissue for paraffin embedding was taken from the cerebral cortex, striatum, midbrain, pons, and medulla. In most cases all areas of cortex (frontal, temporal, parietal, occipital) and the cerebellum (hemisphere and vermis) were examined. Sections were stained with haematoxylin-eosin (HE), luxol fast blue cresyl-violet, and mod-

Hughes et al., JNNP 1992

Etude anatomo-clinique - 100 cas

Peu de données anatomo-cliniques précises

Méthodes

- **Anatomo-pathologie** examinée - **100 cas consécutifs** diagnostic clinique prospectif MPI (70 / neurologues)
- **Dg anapath**: déplétion claire en neurones pigmentés du TC (SN, LC) – 2 observateurs indépendants – avec corps de Lewy dans certaines des cellules restantes.

Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, Hardy J, Leverenz JB, Del Tredici K, Wszolek ZK, Litvan I. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. Lancet Neurol. 2009;8(12):1150-7

Hughes et al., JNNP 1992

Etude anatomo-clinique - 100 cas

Résultat : 24% erreurs diagnostiques

- PSP : 6
- AMS : 5
- Alzheimer : 6
- Vasculaire : 3
- Atrophie nigrale isolée sans corps de Lewy : 2
- Post encéphalitique : 1
- Pas de pathologie anormale : 1

UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria

Step 1 Diagnosis of Parkinsonian syndrome

- Bradykinesia (slowness of initiation of voluntary movement with progressive reduction in speed and amplitude of repetitive actions)
- And at least one of the following:
 - muscular rigidity
 - 4–6 Hz rest tremor
 - postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar, or proprioceptive dysfunction.

Step 2 Exclusion criteria for Parkinson's disease

- History of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features
- History of repeated head injury
- History of definite encephalitis
- Oculogyric crises
- Neuroleptic treatment at onset of symptoms
- More than one affected relative
- Sustained remission
- Strictly unilateral features after 3 years
- Supranuclear gaze palsy
- Cerebellar signs
- Early severe autonomic involvement
- Early severe dementia with disturbances of memory, language, and praxis
- Babinski sign
- Presence of cerebral tumour or communicating hydrocephalus on CT scan
- Negative response to large doses of levodopa (if malabsorption excluded)
- MPTP exposure

Step 3 Supportive prospective positive criteria for Parkinson's disease

(Three or more required for diagnosis of definite Parkinson's disease)

- Unilateral onset
- Rest tremor present
- Progressive disorder
- Persistent asymmetry affecting side of onset most
- Excellent response (70–100%) to levodopa
- Severe levodopa-induced chorea
- Levodopa response for 5 years or more
- Clinical course of 10 years or more

Hughes et al., JNNP, 1992

Etude anatomoclinique - 100 cas

24% erreurs diagnostiques (suite)

- Utilisation rétrospective des critères UK-PDSBB
→ Justesse Dg passe de 76% à 82%...
- Réponse initiale claire à la L-Dopa dans 96% MPI, mais aussi dans 82% de non-MPI!
- Pathologie coexistante : striatale dans 36% MPI, surtout vasculaire++; non-striatale dans 22% MPI (Alzheimer ou vasculaire)

Hughes et al., Neurology 1992

“What features improve the diagnostic accuracy of the diagnosis of PD?”

Meilleure Valeur Prédictive Positive pour diagnostic anapath de MPI :

- Tremblement de repos
- Asymétrie des symptômes
- Absence de signes atypiques : ex rigidité axiale marquée, troubles oculomoteurs, cutanés plantaires anormaux, signes cérébelleux

Hughes AJ et al, Neurology, 2001

“Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease”

100 cas consécutifs Dg clinique MPI, tous patients vus dans stades avancés (86/neurologues).

Ana-path :

90 = critères anatomo-pathologiques pour MPI.

10 = erreurs diagnostiques : AMS (6), PSP (2), post-encéphalitique (1), parkinsonisme vasculaire (1).

“An accuracy of 90% may be the highest that can be expected using current diagnostic criteria.”

Hughes et al, Brain, 2002

“The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service”

143 cas de parkinsonisme : 73 MPI, 70 parkinsonisme atypique. Ana-path :

98.6% = VP Positive du diagnostic clinique de MPI.

90% = VP Négative du diagnostic clinique de MPI.

“Neurologists with particular expertise in the field of movement disorders may be using a method of pattern recognition for diagnosis which goes beyond that inherent in any formal set of diagnostic criteria”.

Maladie de Parkinson : changement d'époque

- Depuis fin années 80 : nouveaux traitements
- Surtout : nouvelles techniques chirurgicales
- Mortalité peu ↗ / population générale
- Rapport bénéfices risques plus délicat
- **Importance grandissante de la justesse diagnostique : critères diagnostiques cliniques doivent avoir valeur positive prédictive optimale.**

Savica R, ..., Mielke MM. Survival and Causes of Death Among People With Clinically Diagnosed Synucleinopathies With Parkinsonism: A Population-Based Study. JAMA Neurol. 2017;74(7):839-846

Maladie de Parkinson

- **Traits cliniques dans la description originale de Parkinson (1817)**
 - Tremblement de repos
 - Festination
- **“Ajouts”** : Signes ajoutés par les auteurs anglais (Sanders), Trousseau et Charcot (1864 - 1888) + descriptions modernes
→ critères diagnostiques actuels
- **Conséquences** : (in)aptitude diagnostique actuelle, surtout tôt dans l'évolution (*Hughes, 1992, 2001; Rajput, 1991, etc..*)
- **Imagerie** : SPECT, PET Scan, IRM, échographie..

Diagnostic Maladie de Parkinson SPECT (DATScan™) est sensible

Fixation striatale du [(123)I]-FP-CIT dans putamen and striatum contralateral, corrélé à :

- UPDRS au début, et plus encore au bout d'un an de suivi
- Différence de scores moteurs entre début et un an plus tard

Djaldetti R, Treves TA, Ziv I, Melamed E, Lampl Y, Lorberboym M. Use of a single [123I]-FP-CIT SPECT to predict the severity of clinical symptoms of Parkinson disease. Neurol Sci. 2009;30(4):301-5

Diagnostic Maladie de Parkinson

PET Scan est sensible

1. Recaptage striatal de ^{18}F -dopa en PET (intégrité du système nigrostriatal) constamment réduit :

- dans MPI, particulièrement putamen postérieur
(*Brooks, 1998; Leenders et al, 1990*)
- Chez individus asymptomatiques avec risque
↑ de MPI (membres famille, jumeaux)
(*Burn et al, 1992; Piccini et al, 1997*)

Echographie Trans Crânienne

Hyperéchogénicité de la Substantia nigra (SN) =
caractéristique dans la MPI - technique peu utilisée
pour l'instant (*Kwon, 2010, Mehnert, 2010*)

Cependant, hyperéchogénicité associée à trouble
excitabilité (↑ facilitation intracorticale) du M1 ipsilat à
D (*Todd et al, 2023*)

*Kwon DY et al. Transcranial brain sonography in Parkinson's disease with restless
legs syndrome. *Mov Disord.* 2010;25(10):1373-8*

*Mehnert S, et al. Transcranial sonography for diagnosis of Parkinson's disease.
BMC Neurol. 2010 Jan 21;10:9.*

*Todd G, .. Gandevia SC, ...Double KL. Motor cortical excitability and pre-
supplementary motor area neurochemistry in healthy adults with substantia nigra
hyperechogenicity. *J Neurosci Res.* 2023;101(2):263-277*

AN

ESSAY

ON THE

SHAKING PALSY.

BY

JAMES PARKINSON,

MEMBER OF THE ROYAL COLLEGE OF SURGEONS.

LONDON:

PRINTED BY WHITTINGHAM AND ROWLAND,
Goswell Street,

FOR SHERWOOD, NEELY, AND JONES,
PATERNOSTER ROW.

1817.

CHAPTER I.

DEFINITION—HISTORY—ILLUSTRATIVE CASES.

SHAKING PALSY. (*Paralysis Agitans.*)

Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forward, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured.

THE term Shaking Palsy has been vaguely employed by medical writers in general.

Parkinson, 1817



HISTORY.

So slight and nearly imperceptible are the first inroads of this malady, and so extremely slow is its progress, that it rarely happens, that the patient can form any recollection of the precise period of its commencement.



Histoire Naturelle de la maladie

Stade des prodromes

- Insidieuse
- Premiers symptômes :
 - Fatigabilité et sensation de faiblesse
 - Propension à trembler, dans une main
 - Irritabilité
 - Sensations erratiques
 - Micrographie
 - Détérioration de l'état général

Histoire Naturelle de la maladie

Stade des curiosités

> 1 an après

Tremblement s'étend à l'autre main		<i>remarqué</i>
Jambe traîne		<i>par patient</i>
Difficulté à conserver posture érigée		<i>remarqué</i>
Changement d'expression du visage		<i>par les autres</i>

« Difficulté à conserver posture érigée »

Influence décharge (75, 50, 25% Pds corps) sur activation muscles jambes pendant marche sur tapis roulant

- Activité EMG fléchisseurs : indépendante mise en charge
- Activité EMG extenseurs : sensible à mise en charge
- Sensibilité (réflexe) de l'activité des extenseurs à la mise en charge diminue progressivement des sujets jeunes à des sujets plus âgés (appariés aux Park), puis aux Park eux-mêmes.

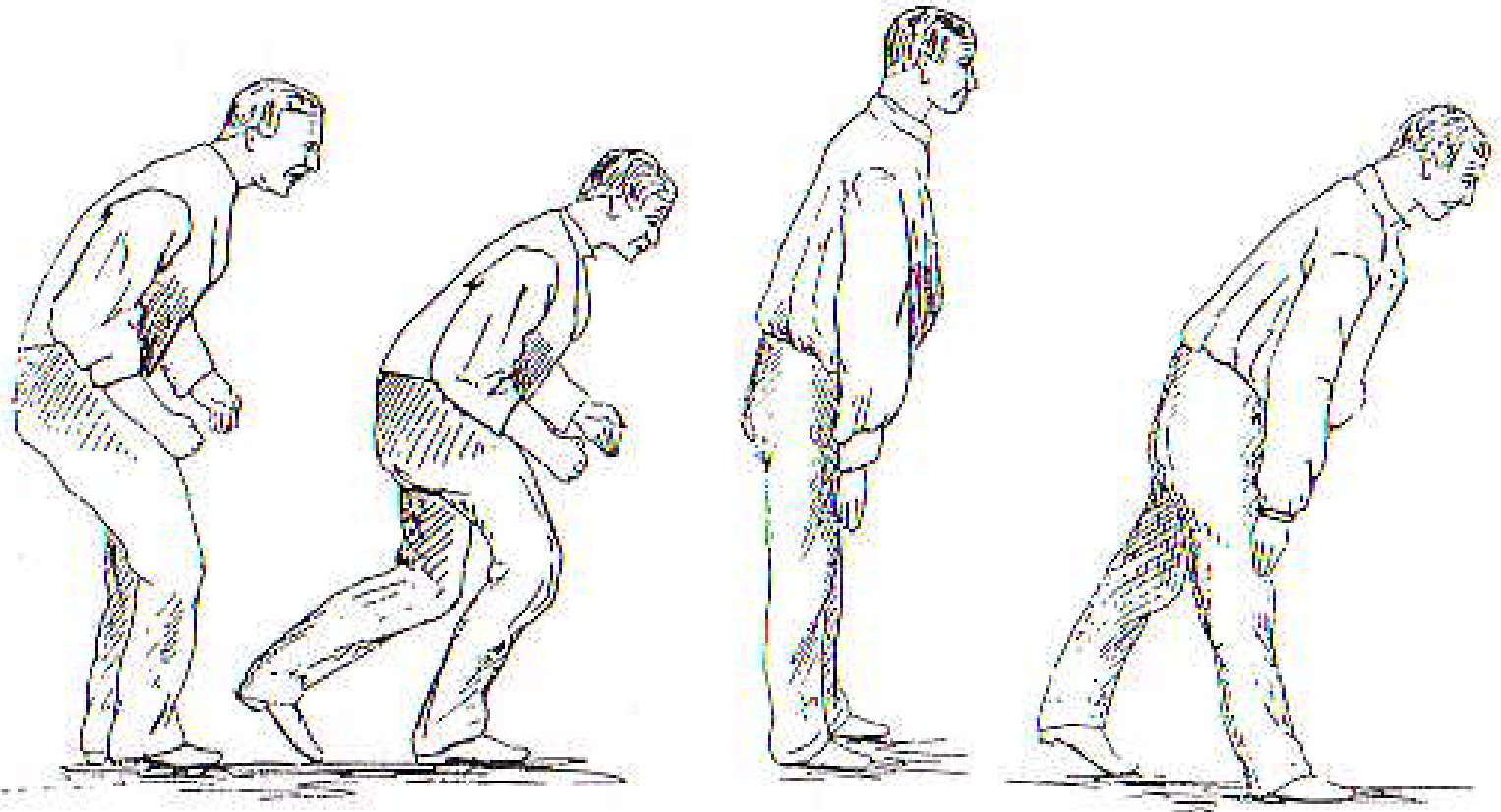
Dietz V, Colombo G. Influence of body load on the gait pattern in Parkinson's disease. Mov Disord. 1998;13(2):255-61

Histoire Naturelle de la maladie

Stade des difficultés fonctionnelles

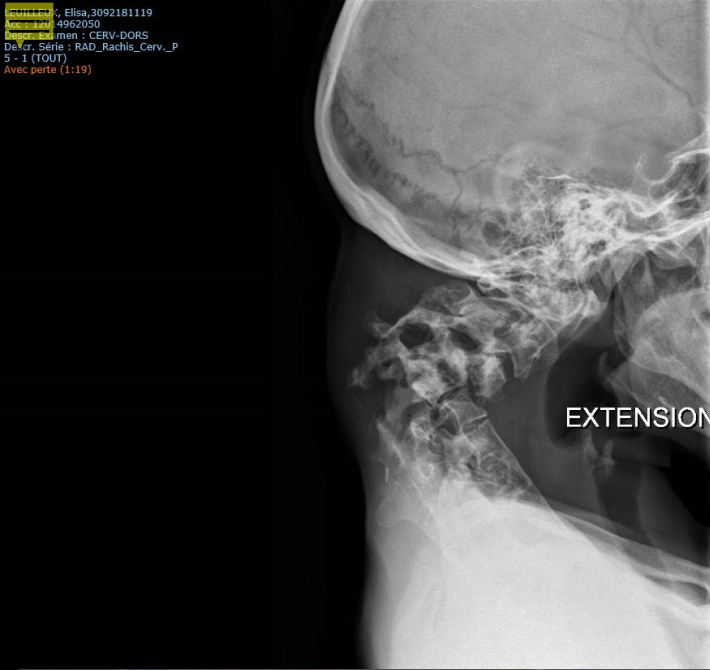
➤ 3 ans après

- Risque de chutes (en avant) : la marche requiert de l'attention ; sur pointe des pieds ; pas plus rapides, plus courts
- Perte de la dextérité des doigts (écriture, boutons..)
- Intensification du tremblement (*appelée plus tard « réemergence »*)
- Posture se voûte progressivement
- Troubles du sommeil, fréquents réveils nocturnes
- Troubles Sphinctériens : pollakiurie, constipation



Charcot, 1888









Normale

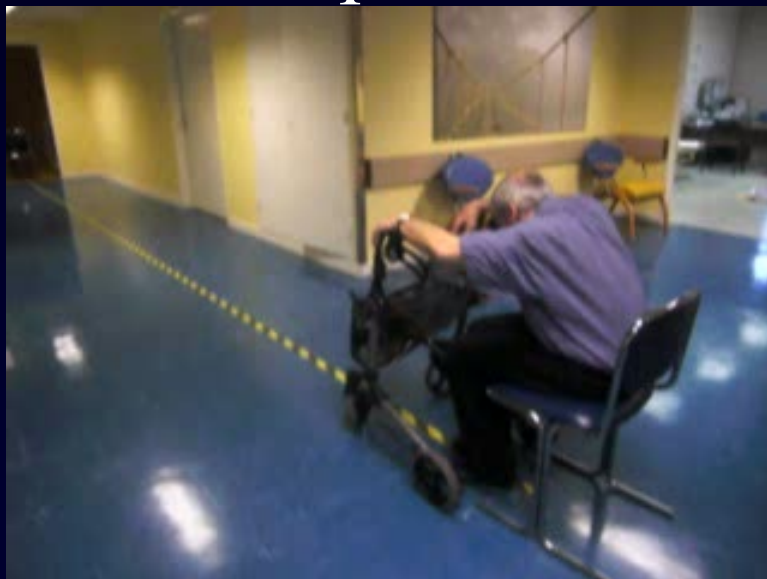
+ déambulateur



Rapide



Grands pas



arphy0197off.jpg

Grands pas + déambulateur

Histoire Naturelle de la maladie

Stade terminal

> 5 ans après = Derniers stades

- Dysarthrie, langage inintelligible
- Marche avec aides techniques (cane, déambulateur), puis assistance humaine, puis fauteuil
- Incontinence salivaire
- Difficulté déglutition (étouffements)
- Tremblement devient véhément
- Incontinence sphinctérienne
- Évolution terminale : “somnolence constante, confusion, épuisement extrême..”



Apraxie du lever



Début de festination



Rire brisant le masque, hypophonie



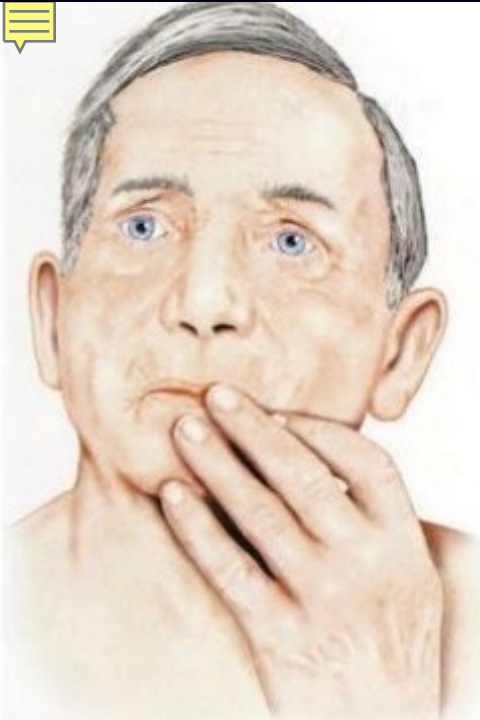
*Organisation des souvenirs anciens...
Jugement préservé*

Festination = tegmentum pontique?

Localized lesions or local applications of gamma-aminobutyric acid (GABA) in nucleus reticularis tegmenti pontis (NRTP) of rats cause rapidly accelerating forward locomotion. Such "festination" can coexist with blockade of the dopamine system. We suggest that

- (i) akinesia produced by dopamine deficiency results at least in part from release of excessive inhibition of locomotion by a neural system whose final common inhibitory path includes NRTP
- (ii) when it occurs in addition to nigrostriatal damage, destruction in NRTP might cause festination in patients w Parkinsonism.

Cheng JT, Schallert T, De Ryck M, Teitelbaum P. Galloping induced by pontine tegmentum damage in rats: a form of "Parkinsonian festination" not blocked by haloperidol. Proc Natl Acad Sci U S A. 1981;78(5):3279-83.



Seborrhea

Orthostatic hypotension

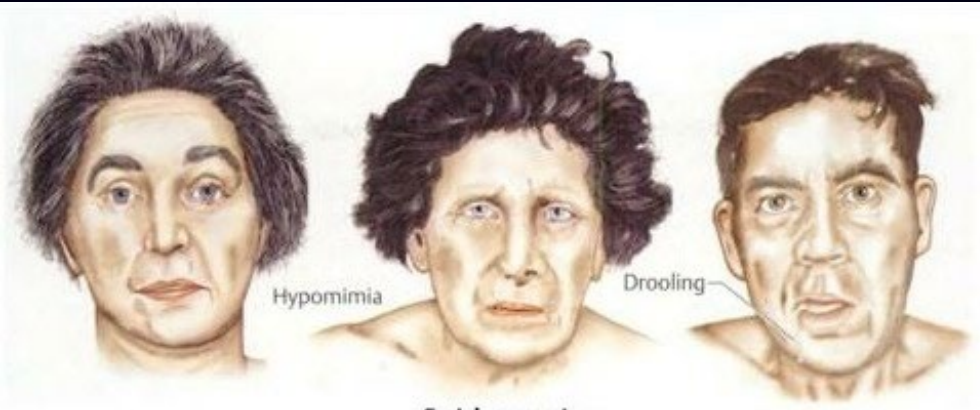
Constipation

Urinary dysfunction, impotence



Edema

Autonomic dysfunction



Hypomimia

Drooling

Facial expression

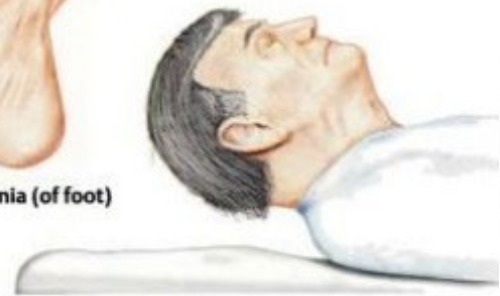
Behavioral changes
(depression, anxiety, dementia)



Pain



Dystonia (of foot)

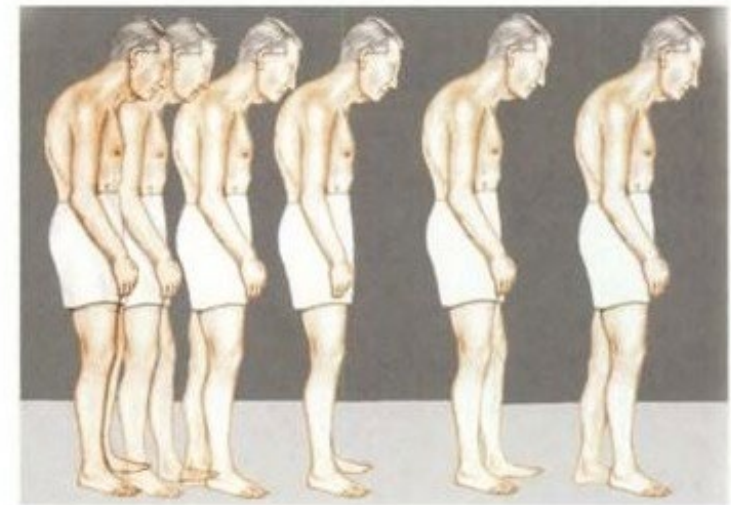


Sleep disorder

(increased rigidity at night, "mental pillow")



Postural change
(hypokinesia-left)



Gait impairment (postural instability, propulsion, festination)



Micrographia



Tremblement de repos

⏪ But a much more satisfactory and useful distinction is made by Sylvius de la Boë into those tremors which are produced by attempts at voluntary motion, and those which occur whilst the body is at rest †. Sauvages distinguishes the latter of these species (*Tremor Coactus*) by observing, that the tremulous parts leap, and as it were vibrate, even when supported: whilst every other tremor, he observes, ceases, when the voluntary exertion for moving the limb stops, or the part is supported, but returns when we will the limb to move; whence, he says, tremor is distinguished from every other kind of spasm*. ⏩

Tremblement de Repos : caractéristiques

Localisation :

- Doigts (++) ; Extrémités > lèvres, langue
- MS > MI ; Tête : exceptionnel

Amplitude : Grande ++, lenteur (4 à 7 Hz), régulier, asymétrique

Augmenté par :

- Distraction (mentale ; motrice, ex marche, activité autre membre) (++)
- Stress (émotion, anxiété), froid, fatigue

Diminué par :

- Activité dans les muscles impliqués (++)
- Stimulation cutanée sur le membre impliqué
- Sommeil

*Tremblement débutant : Présence à la distraction,
absence si non observation*



Tremblement débutant : Présence à la distraction, disparition à l'action



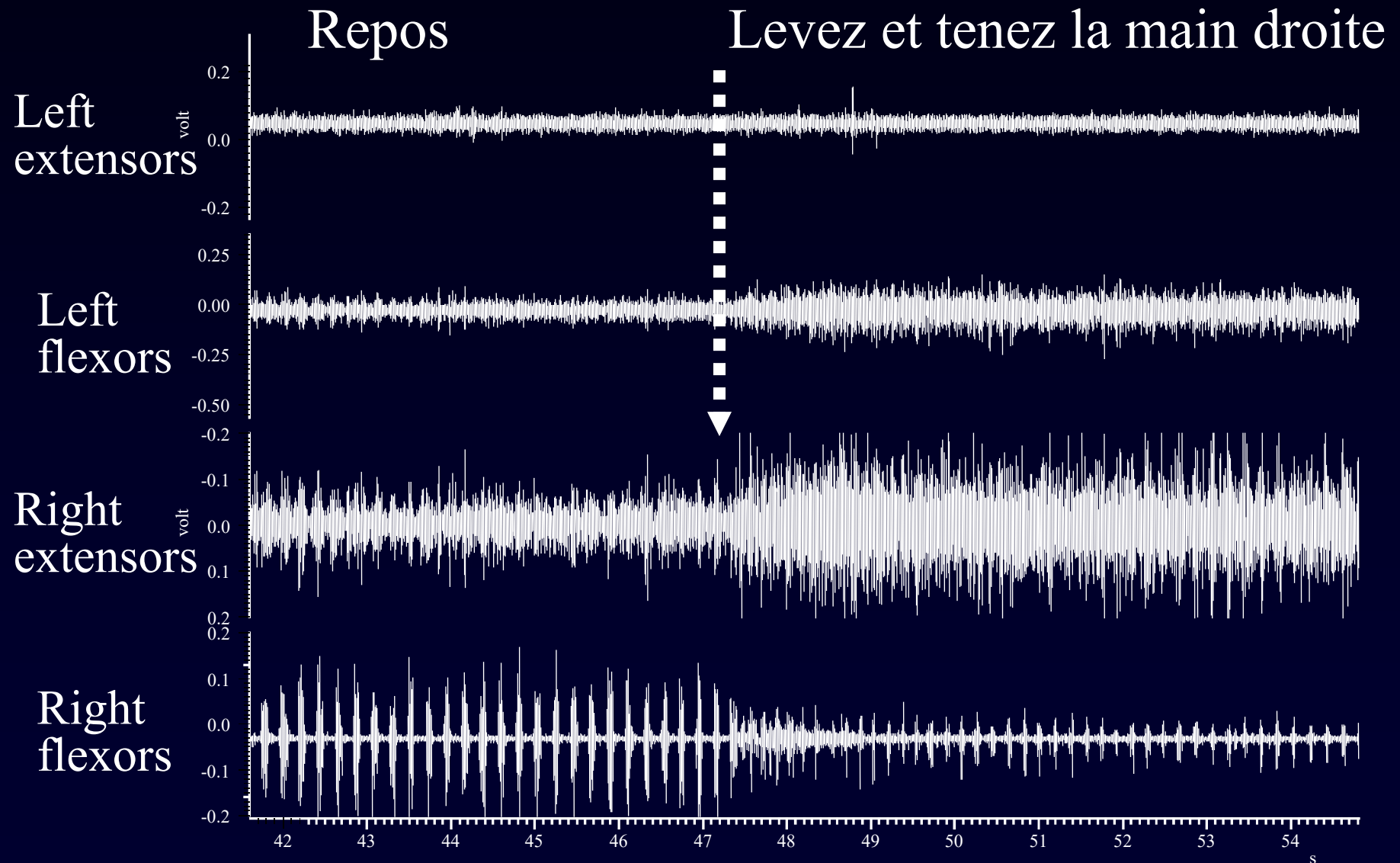
Réémergence du tremblement

“Dans de nombreux cas de paralysis agitans il est vrai que le tremblement persiste au cours du mouvement volontaire”

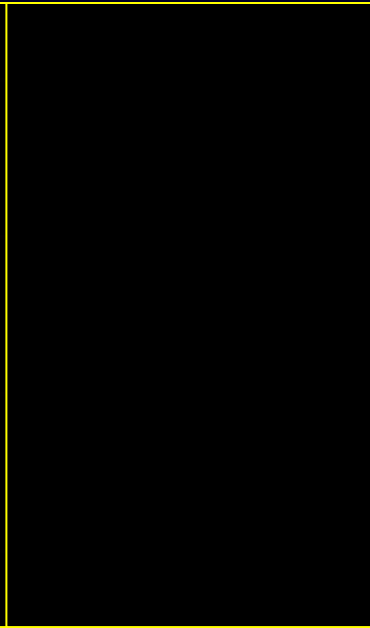
(Buzzard, 1881)

Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;67(5):646-50.

Tremblement réémergent



Tremblement plus avancé : Présence à la distraction, première ré-émergence à l'activité, posture > action



Tremblement avancé : Epuisement...



Poignet



Coude (flexion/extension)



Distraction + “Tremblement du jambier antérieur”

“The tremulous parts leap, and as it were, vibrate, even when supported..” J. Parkinson, 1817

Tremblement des doigts à la marche... et des ischio- jambiers!



CHAP. II.

PATHOGNOMONIC SYMPTOMS EXAMINED—*TREMOR COACTUS*—*SCELOTYRBE FESTINANS*.

It has been seen in the preceding history of the disease, and in the accompanying cases, that certain affections, the tremulous agitations, and the almost invincible propensity to run, when wishing only to walk, each of which has been considered by nosologists as distinct diseases, appear to be pathognomonic symptoms of this malady.



Apraxie du lever



Début de festination

(Capacité réduite de terminer mvts - Weiss et al, 1997)



Rire brisant le masque, hypophonie



*Organisation des souvenirs anciens...
Jugement préservé*

Individualisation d'une maladie

27

Having made the necessary inquiries respecting these two affections, *Tremor coactum* of Sylvius de la Boë and of Sauvages, and *Scelotyrbæ festinans* of the latter nosologist, which appear to be characteristic symptoms of this disease, it becomes necessary, in the next place, to endeavour to distinguish this disease from others which may bear a resemblance to it in some particular respects.

Caractéristiques cliniques de la Maladie de Parkinson

J Parkinson 1755-1824

John Cooke (1821)

Robert Bentley Todd (1834, 1854)

Marshall Hall (1836)

Stokes (1843)

Graves (1843)

Elliotson (1839)

Romberg (1840-1846): 1er clinicien pur neuro

Oppolzer (1861)

Trousseau (1859, 1868)

Sanders (1868)

JM Charcot 1825-1893



Caractérisations ultérieures de la maladie de Parkinson

Robert Bentley Todd (1834, 1854) et **Romberg** (1840-1846) concourent sur la festination comme un critère définissant la maladie.

Trousseau: “Cours de Médecine Clinique”

XV (1859, 1868)

- “Pas de paralysie au commencement de cette forme étrange de chorée” (mesures dynamométriques montrent en fait force un peu diminuée).
- “Rigidité qui ressemble à celle qui suit une hémorragie ou un infarctus dans le cerveau”.
- “Son corps est penché en avant pendant la marche et le patient garde le bras du côté affecté dans une attitude semi-fléchie, pressée contre le tronc”.
- Lenteur : “les muscles ont conservé leur force, et pourtant leur fonction est presque abolie”.

“Son corps est penché en avant pendant la marche et le patient garde le bras du côté affecté dans une attitude semi-fléchie, pressée contre le tronc”.

Trousseau, 1859



Trousseau: “Cours de Médecine Clinique” # XV (1859, 1868)

- Troubles sphinctériens: “d’autre part la vessie se paralyse, il y a d’abord une rétention puis une incontinence”.
- “L’intellect est d’abord intact, mais finit par s’affaiblir aussi; le patient perd la mémoire, et ses amis remarquent bientôt que son esprit n’est plus aussi clair qu’il ne l’était: une caducité précoce s’installe”
- “La Pneumonie était la cause ultime de la mort dans de nombreux cas”.

soient les moyens de traitement que l'on emploie pour la combattre. Il est toutefois une observation singulière que j'ai pu faire chez trois de ces malades que j'ai suivis jusqu'à la fin : ils sont tous morts de pneumonie. Il est peu probable que d'autres praticiens aient l'occasion de constater une semblable coïncidence entre une névrose et une péripneumonie.

Trousseau: "Cours de Médecine Clinique"
XV (1859, 1868)



*Trouble de la récupération mnésique,
mais jugement préservé*

Sanders, 1868

- “There is postural instability, which is late in appearing.”
- “The legs feel heavy as lead, and are not raised to the height or with the promptitude which the will directs, so that care is necessary to prevent frequent falls”.
- “In a case recently observed by the writer, startlings of the limbs took place during sleep, in the form of powerful flexion of the knees, by which the legs were drawn up. On the relaxation of the spasms, the limbs were slowly let down to their previous position without awakening the patient”
→ REM behavior disorder?
- “Owing to deficient power in the extensor muscles of the back, the patient becomes less able to preserve erect posture”.

LEÇONS

SUR LES

MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

FAITES A LA SALPÊTRIÈRE

PAR

J.-M. CHARCOT

Professeur à la Faculté de médecine de Paris, Médecin de la Salpêtrière,
Membre de l'Académie de médecine, de la Société clinique de Londres,
de la Société clinique de Buda-Pesth,
de la Société des Sciences naturelles de Bruxelles,
Président de la Société anatomique,
Ancien vice-président de la Société de Biologie, etc.

RECUEILLIES ET PUBLIÉES

PAR

BOURNEVILLE

Rédacteur en chef du *Progrès médical*.



TOME PREMIER.

Troisième édition.

PARIS

V. ADRIEN DELAHAYE ET C^o, LIBRAIRES-ÉDITEURS

PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1877

CINQUIÈME LEÇON

De la paralysie agitante.

SOMMAIRE. — Du tremblement en général. — Ses variétés. — Tremblement intermittent. — Tremblement continu. Influence du sommeil, du repos et des mouvements volontaires. — Distinction établie par Van Swieten. — Opinion de M. Gubler. — Le tremblement d'après Galien. — Indépendance de la paralysie agitante et de la sclérose en plaques. — Recherches de Parkinson. — Travaux français : MM. G. Séo, Troussseau, Charent et Vulpian. — La paralysie agitante prend droit de domicile dans les traités classiques.

Caractères fondamentaux de la paralysie agitante. — C'est une maladie de la seconde période de la vie. — Ses symptômes. — Modifications de la marche. — Tendance à la propulsion et à la répropulsion. — Début ; ses modes : il est lent ou brusque. — Période d'état. — Le tremblement respecte la tête et le cou. — Changements dans la parole. — Rigidité des muscles. — Attitude du tronc et des membres. — Déformation des mains et des pieds. Ralentissement dans l'exécution des mouvements. — Perversions de la sensibilité. — Crampes : sentiment général de tension et de fatigue ; besoin de déplacement. — Sensation habituelle de chaleur excessive. — Température dans la paralysie agitante. — Influence de la nature des convulsions (statiques ou dynamiques).

Période terminale. — Confinement au lit. Troubles de la nutrition. — Affaiblissement de l'intelligence. — Eschares sacrées. — Maladies terminales : elles diffèrent de celles de la sclérose en plaques. — Durée de la paralysie agitante.

Résultats nécropsiques. — Inconstance des lésions dans la paralysie agitante : fixité des lésions dans la sclérose en plaques. — Lésions du pont de Varole et de la moelle allongée (Parkinson, Oppolzer). — Physiologie pathologique.

Étiologie. — Causes extérieures : Emotions morales vives ; — action du froid humide, longtemps prolongée ; — irritation de certains nerfs périphériques. — Causes prédisposantes. — L'âge joue un certain rôle : la paralysie agitante se montre plus tard que la sclérose en plaques. — Sexe. — Hérité. — Influence de la race.

Messieurs.

Ceux d'entre vous qui, ce matin, ont parcouru nos salles, se sont étonnés peut-être d'y trouver réunies, en aussi



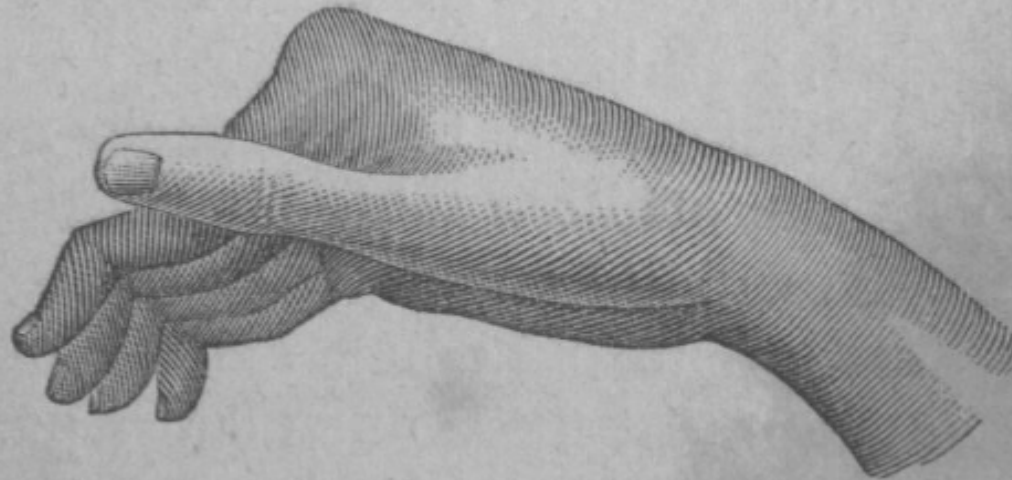
Other-
wise, the special hand deformity, the fixed stare, the immobility of the head, etc., everything else about him was typical of Parkinson's disease, even the rigid posture that makes you think that every joint in the patient's body must be soldered. The posture is so characteristic that it allows one to recognize patients even from a distance, without a medical history.

Charcot, 1888



Fig. 6. — Attitude habituelle dans les cas de paralysie agitante un peu prononcée. —
Attitude d'une main qui tient une plume pour écrire.

raison de la rigidité permanente de certains muscles, offrent des déformations qu'il est bon de connaître, parce que, dans maintes circonstances, elles ont rendu le diagnostic



Charcot, 1877

Fig. 7. — Déformations des doigts de la main simulant celles du rhumatisme articulaire chronique primitif.

“..même la posture rigide qui fait penser que chaque articulation du corps a été soudée..”

Charcot, 1888



Visage en masque



Fixité du regard





Figure 30. A Moroccan patient afflicted with Parkinson's disease, drawn by Charcot in 1889 while he was on a voyage (From ref. 9). As Charcot said to his students, "I have seen such patients everywhere, in Rome, Amsterdam, Spain always the same picture. They can be identified from afar. You do not need a medical history" (Tuesday, January 31, 1888).



And in passing,
I will add that this rigidity is problematic from a physiologic perspective. It has nothing in common with the spasticity that is characteristic of hemiplegic or paraplegic hypertonicity and where there is accompanying hyperactivity of the tendon reflexes. Such reflex changes are not seen with the rigidity of paralysis agitans.

Charcot, 1888

Symptômes ajoutés - Charcot (1861-1888)

- Re-distinction tremblement de repos - d'action
- Rigidité : distinction de la spasticité
- *Tremblement en « émiettement du pain »* : “presque pathognomonique”; “annihilé / sommeil naturel”
- Test de traction : instabilité posturale avec pro- ou rétropulsion ; probablement pas due à la posture penchée, mais à réactions posturales inadéquates.
- Fixité du regard (visage sans mouvement)
- Immobilité de la tête (0 tremblement de la tête)

Test de traction



**AVANT
lévodopa**



**APRES
lévodopa**

Symptômes ajoutés - Charcot (1861-1888)

- Demi-tours en-bloc (“*le patient bouge comme un automate*”.. J.Parkinson; “*automatons*”)
- Légère faiblesse musculaire
- Possibilité de début jeune
- “*Situations où la rigidité existe sans tremblement*”..

Demi-tours en bloc

Charcot, 1877



Symptômes dysautonomiques - Charcot, 1861

- **Sensations de chaleur, crises sudorales paroxystiques à température centrale normale**


“la sécrétion de la sueur, augmentée au visage, paraît diminuée, au contraire, sur les autres parties du corps; la température cutanée paraît inférieure à ce qu’elle est dans l’état normal”.

- **Episodes de vertiges et de lipothymie : hypotension orthostatique?** *“Il y a cinq semaines, à la suite d’un violent accès de vertige, le malade s’affaissa tout à coup sur lui-même, et se trouva dans l’impossibilité de se relever ; cependant il ne perdit nullement connaissance pendant toute la durée de l’attaque. »*

- **Dermite Séborrheique**

“..teinte terreuse du tégument externe, dont la surface est recouverte de nombreuses écailles épidermiques”

Charcot JM, Vulpian A. Revue Clinique de la paralysie agitante. A propos d’un cas de la clinique du professeur Oppolzer. *Gaz Hebdomadaire Med Chirurg* 1861;8:765-767



Many patients, including ours today, maintain, at least for a long time, good muscular strength. This shows how the term paralysis agitans destined to characterize the disease is not accurate, since the disease can exist without tremor and without paralysis. I feel these are reasons enough to justify abandoning "paralysis agitans" and substituting for it the term "Parkinson's disease." And besides, the foremost reason is that the patient prefers Parkinson's disease, finding the word paralysis most upsetting.

Charcot, 1888

Symptômes ajoutés depuis Charcot

- **Meilleure caractérisation de la Rigidité** : lisse (*tuyau de plomb*) ou rugueuse (*roue dentée*), renforcée par mouvement volontaire membre controlatéral (Froment)
- **Hypométrie (hypokinésie)**
 - Bradykinésie
 - Akinésie
- « **Enrayages cinétiques** » si changement de programme, tentative de virage, approche d'un passage de porte
- « **Réponse Constante à la lévodopa** » .. (*Watts, Koller, 1997*)
- « **Large variabilité phénotypique** ».. (*Watts & Koller, 1997*)
- « **Signes Cardinaux** ».. (*UKPDSBB, 1988*)

Symptômes ajoutés depuis Charcot

- Troubles discrets sensibilité profonde (dysfonction cortex sensoriel primaire insensible à la lévodopa) → « *apraxie cinétique* »
- *Apraxie idéomotrice* (formes sévères)

Maschke M, ... Konczak J. Dysfunction of the basal ganglia, but not the cerebellum, impairs kinaesthesia. Brain J Neurol. 2003;126(Pt 10):2312-22

Gebhardt A, ..., Bohlhalter S. Poor dopaminergic response of impaired dexterity in Parkinson's disease: Bradykinesia or limb kinetic apraxia? Mov Disord. 2008;23(12):1701-6

Foki T et al. Finger dexterity deficits in Parkinson's disease and somatosensory cortical dysfunction. Parkinsonism Relat Disord. 2015;21(3):259-65

Leiguarda R, ... , Marsden CD. Disruption of spatial organization and interjoint coordination in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, and multiple system atrophy. Mov Disord. 2000;15(4):627-40

TABLE 13-2 Manifestations of Parkinson's Disease

Cardinal manifestations

- Rest tremor
- Rigidity
- Akinesia/bradykinesia
- Postural instability

Secondary manifestations

Cognitive/neuropsychiatric

- Anxiety
- Bradyphrenia
- Dementia
- Depression
- Sleep disturbance

Cranial nerve/facial

- Blurred vision (impaired upgaze, blepharospasm)
- Dysarthria
- Dysphagia
- Glabellar reflex (Myerson's sign)
- Masked facies
- Olfactory dysfunction
- Sialorrhea

Musculoskeletal

- Compression neuropathies
- Dystonia
- Hand and foot deformities
- Kyphoscoliosis
- Peripheral edema

Autonomic (including gastrointestinal and genitourinary symptoms)

- Constipation
- Lightheadedness (orthostatic hypotension)
- Increased sweating
- Sexual dysfunction (impotence, loss of libido)
- Urinary dysfunction (frequency, hesitancy or urgency)

Sensory

- Cramps
- Pain
- Paresthesias

Skin

- Seborrhea

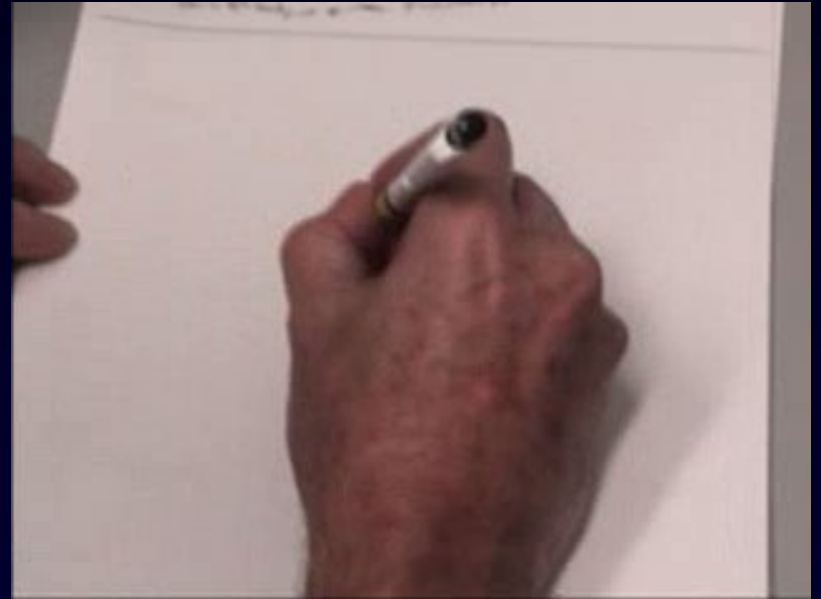
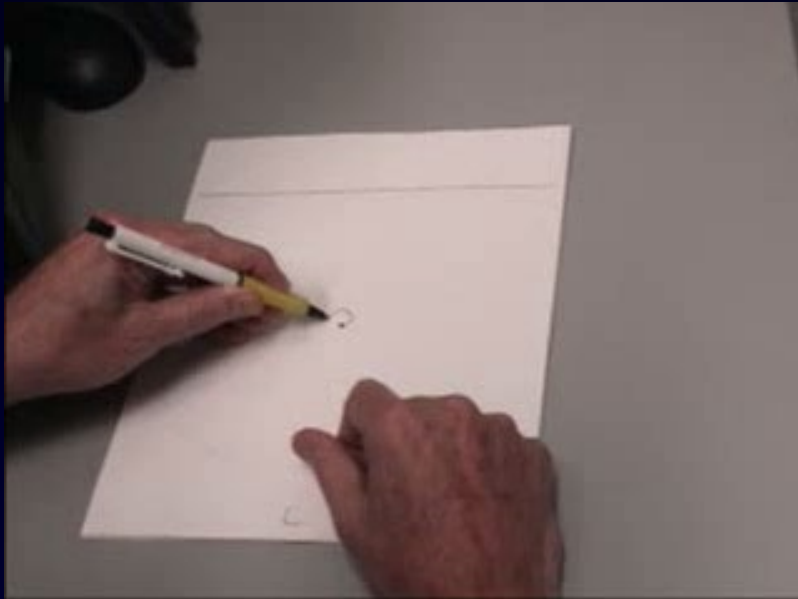
Critères modernes d'exclusion

Anamnestiques : absence d'autres causes de syndrome parkinsonien : plus d'un parent affecté, rémissions, usage de neuroleptiques dans l'année précédente, histoire d'encéphalite, TC répétés, crises oculogyres, signes cérébelleux, neuropathie dysautonomique, démence dès début des symptômes, signes pyramidaux, maladie cérébrovasculaire.

Cliniques :

- Instabilité posturale précoce et prédominante
- Démence précoce et prédominante
- Paralysie du regard vers le bas

Parkinson Anomalies Graphiques



Parkinson

Hypométrie or bradykinésie?

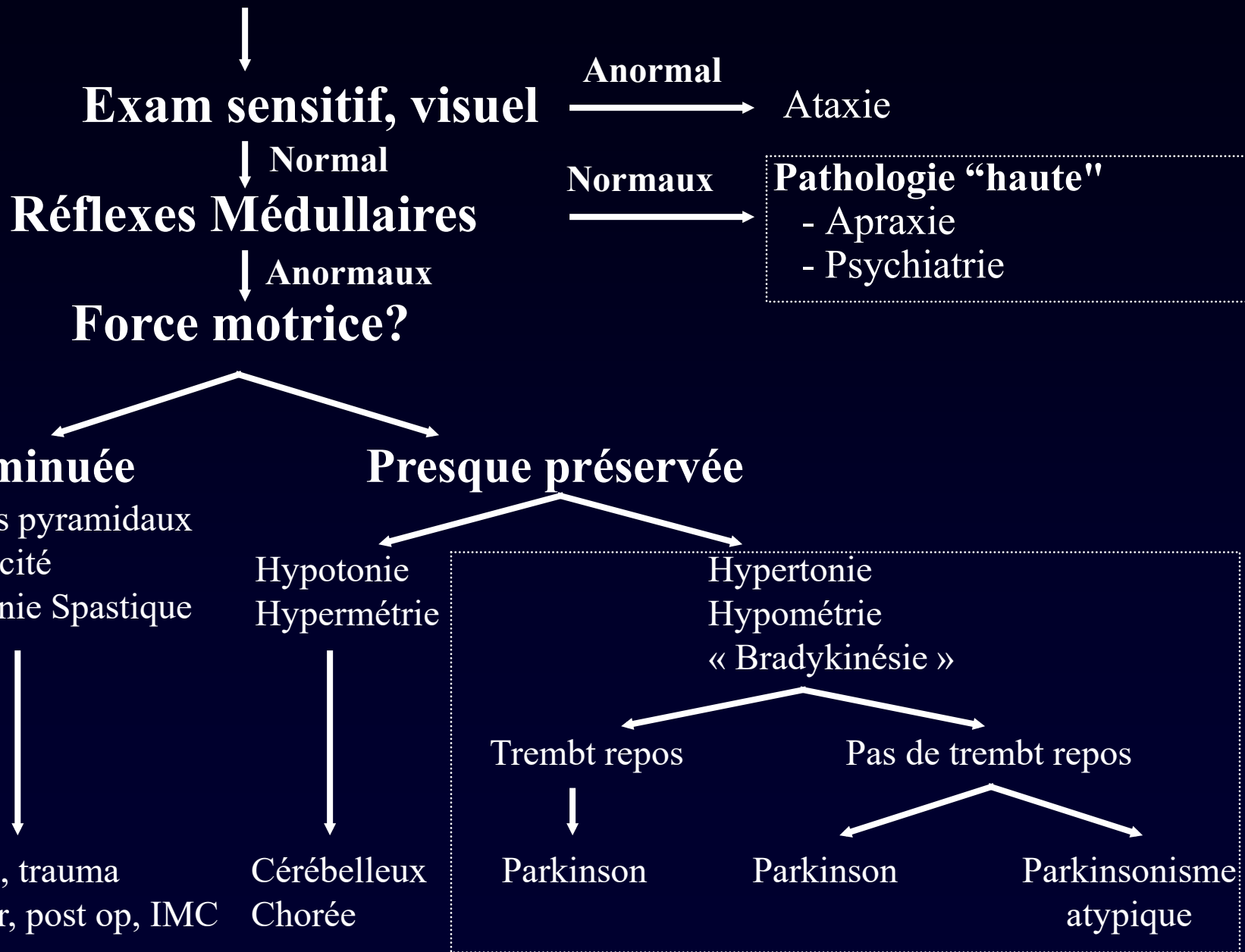


OFF lévodopa
Hypométrie!



ON lévodopa
DK du côté le plus affecté

Lenteur



Lenteur avec hypertonie

Hypertonie, hypométrie, bradykinésie

Tremblement repos

Pas de tremblement repos

Parkinson

Parkinson

Parkinsonisme
Atypique

Début
Évolution

Rigidité

Troubles Equilibre

Troubles Sphincters

Altération Cognition

Symptômes Orthostatiques

Réponse à la L-Dopa

Asymétrique

Lente
(pas de FR en 5 ans)

Extrémités

Modérés et tardifs

Modérés et tardifs

Modérés et tardifs

Modérés

Profonde

Symétrique

Rapide
(+/- FR en 5 ans)

Axiale

Sévères et précoces

Sévères et précoces

Sévères et précoces

Sévères

Pas claire

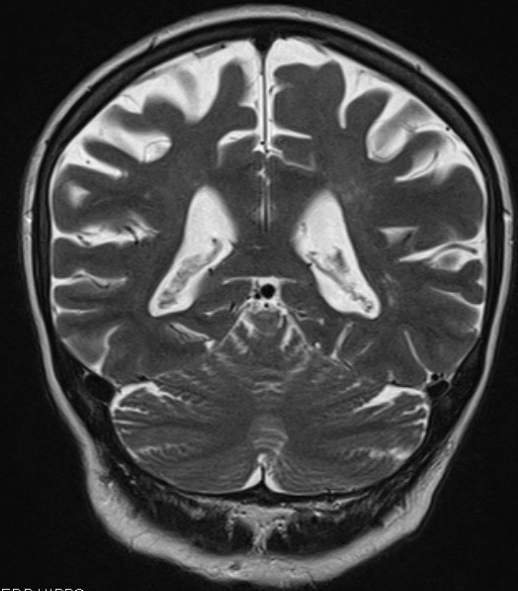


DCB

Dégénérescence Cortico-Basale (DCB)

- Début 50-70 ans : Hémiapraxie, hémi-hype
hypoesthésie, hémi-atrophie prédominante
- Chutes précoces+++
- Trouble précoce de l'expression orofaciale
 - Lenteur et rigidité progressive d'un côté (hémisp
premier)
 - Hyperactivité musculaire augmentée par mouven
 - Main et mb sup "bougeant tous seuls" (comme Alien Hand Syndrome) +
postures dystoniques
 - Trouble sensitif dans l'hémicorps affecté
- Myoclonies focales réflexes
- Apraxie, y compris sur mvts oculomoteurs dans toutes les directions
- Parésie supranucléaire regard, occasionnellement
- Préservation cognitive

F 66 Ans
Pos 23.80 mm

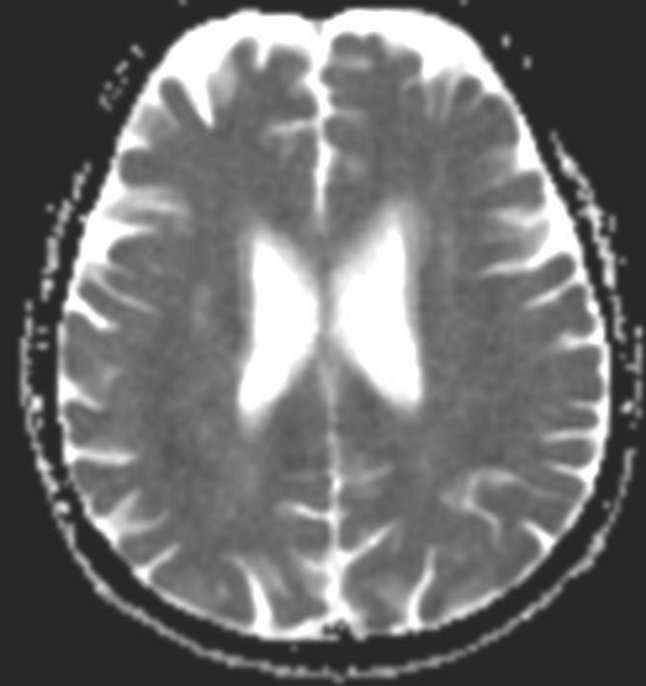


Rebeiz, Kolodny & Richardson. Arch Neurol 1968

DCB

- Progression lente –
décès/complication médicale
- Diagnostic = présomption sans
preuve anapath : perte neuronale
glio, corps cellulaires gonflés,
pâleur colorations = achromasie
Modif SN pars compacta et
système dentatorubrothalamique
- # “aphasie lente progressive sans
démence généralisée” (*Mesulam,*
Ann Neurol, 1982)
- Pick, Alzheimer, Creutzfeldt-Jakob

F 66 Ans
Pos 74.80 mm



Rebeiz, Kolodny & Richardson. Arch Neurol 1968

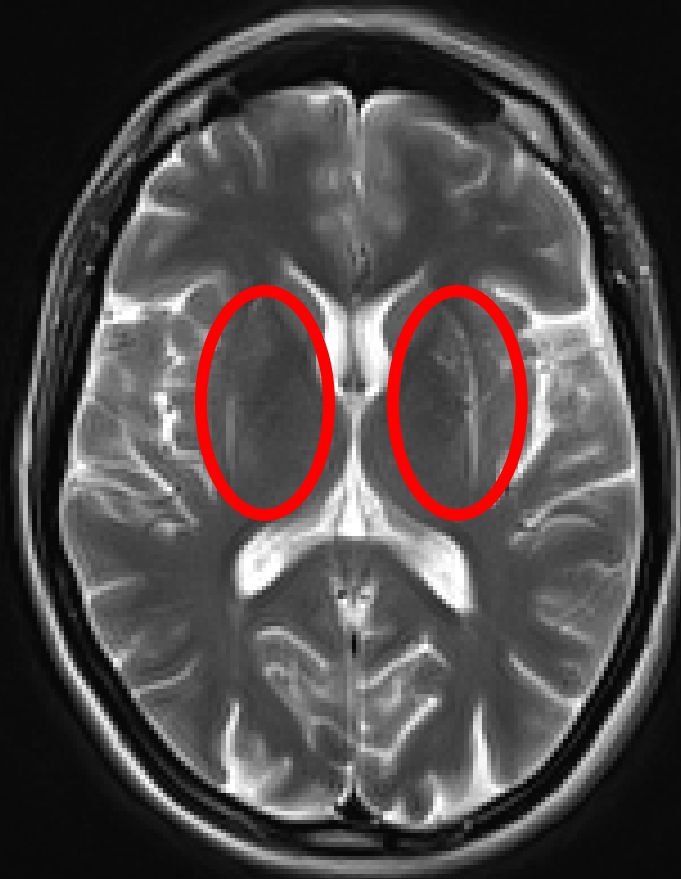


DCB

Rebeiz, Kolodny & Richardson. Arch Neurol 1968



AMS



Atrophie Multi-Systematisée - P

Józef Julian Franciszek Feliks Babiński

«De l'asynergie cérébelleuse», in: *Rev Neurol*, 7 (1899): 806-816.

8009087621

ALS

T2 AX BLADE

PATRICK^^

HENRI MONDOR

M

30013970012

071Y

15/03/2018-10:19

Se:20

Im:10

Loc: 14,45

RAS

LPI

ET: 35

TR: 4000,00 ms

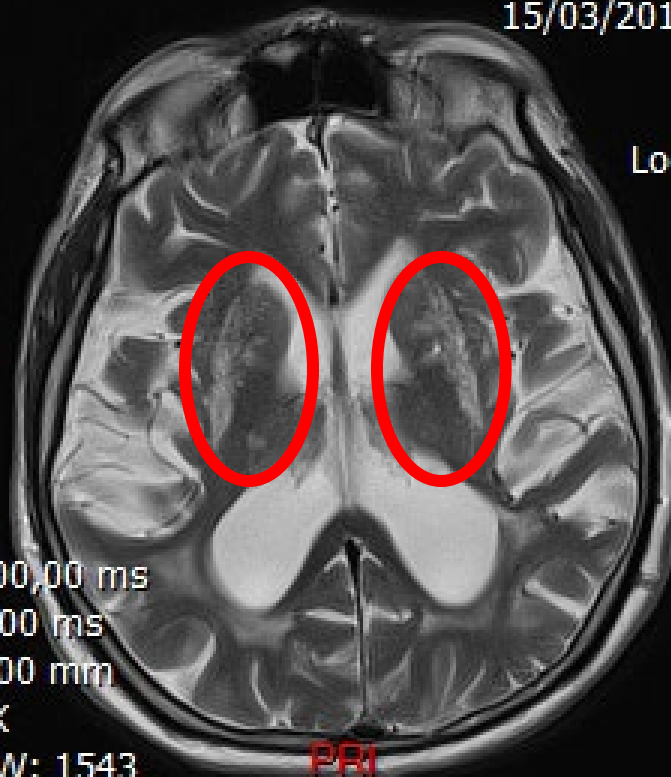
TE: 98,00 ms

Thk: 4,00 mm

Z: 3,1 X

L: 736 W: 1543

PRI



Atrophie Multi-Systematisée - P

József Julian Franciszek Feliks Babiński

«De l'asynergie cérébelleuse», in: *Rev Neurol*, 7 (1899): 806-816.



Atrophie Multi-Systematisée - C

L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse (type Déjerine-Thomas), par le Dr Pierre Loëw. Paris, G. Steinheil, éditeur, 2, rue Casimir-Delavigne. 1903.

AMS – IRM

- IRM planimétrique : atrophie cérébelleuse et tronc cérébral dans AMS-C > AMS-P
- Hsgnx pontocérébelleux (AMS-C>AMS-P) et hyposnx putaminaux AMS-P>AMS-C T2
- → implication combinée NGCx et pontocérébelleux chez presque tous patients AMS

Schulz JB, Klockgether T, Petersen D, Jauch M, Müller-Schauenburg W, Speiker S, Voigt K, Dichgans J. Multiple system atrophy: natural history, MRI morphology, and dopamine receptor imaging with 123IBZM-SPECT. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994;57(9):1047-56

AMS – Anapath

- Inclusions cytoplasmiques gliales d' α -synucléine (dans Park, inclusions Corps Lewy)

Sian-Hulsmann J, Riederer P. The ' α -synucleinopathy syndicate': multiple system atrophy and Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna). 2023 May 25. doi: 10.1007/s00702-023-02653-

AMS – histoire naturelle

- N= 16 with MSA w MRI and 123I-iodobenzamide single photon emission computed tomography (IBZM-SPECT) + 16 clinical F/U
- Subdivision into prominent parkinsonism (MSA-P, n = 11) and prominent cerebellar ataxia (MSA-C, n = 21).
- Autonomic symptoms present in 100% cases; preceded onset of motor symptoms in 63% cases.
- Median lifetime and median time to become wheelchair bound after onset of disease = shorter for **MSA-P** than for MSA-C : lifetime: **4.0 yrs** vs 9.1 years; wheelchair: 3.1 vs 5.0 years
- Loss of striatal dopamine receptors (<2 SD) detected / IBZM-SPECT in 63% cases (56% < 2.5 SD) similar in MSA-C and MSA-P.

Schulz JB, Klockgether T, Petersen D, Jauch M, Müller-Schauenburg W, Spieker S, Voigt K, Dichgans J. Multiple system atrophy: natural history, MRI morphology, and dopamine receptor imaging with 123IBZM-SPECT. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994;57(9):1047-56

AMS – histoire naturelle

Suivi clinique 2 ans patients Δ g AMS, avec Unified MSA Rating Scale (UMSARS), = cotation semiquantitative autonome et moteur

→ N=141 w moderately severe disease fulfilled MSA consensus criteria.

- **Mean age at Σ p onset 56.2** (SD 8.4).
- **Median survival from Σ p onset = 9.8 yrs** (CI 8.1-11.4)
- **AMS-P** (hazard ratio [HR] 2.08, 95%CI 1.09-3.97; p=0.026) et **rétention chronique urines** (HR 2.10, 1.02-4.30; p=0.044) = survie + courte.
- **24-mth progression rates of UMSARS ADL, motor, and total scores = 49%** (9.4 [SD 5.9]), **74%** (12.9 [8.5]), **57%** (21.9 [11.9]).
- **Autonomic Σ p scores progressed throughout F/U.** Shorter Σ p duration at baseline (OR 0.68, 0.5-0.9; p=0.006) and **absent levodopa response** (OR 3.4, 1.1-10.2; p=0.03) **predicted rapid progression.**

Wenning GK et al...., Poewe W; European Multiple System Atrophy Study Group. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study.

Lancet Neurol. 2013;12(3):264-74

AMS – histoire naturelle

Présentation non motrice initiale = péjoratif

Background and objectives: Nonmotor features often precede motor symptoms in MSA. However, little is known about differences between the natural history, progression, and prognostic factors for survival in patients with MSA with nonmotor vs motor presentations.

Methods: Records of autopsy-confirmed MSA cases at Queen Square Brain Bank who underwent both clinical examination and cardiovascular autonomic testing identified: clinical features, age at onset, sex, time from onset to diagnosis, disease duration, autonomic function tests, and plasma noradrenaline levels.

Results: n=47 with autopsy-confirmed MSA (age 60 ± 8 ; 28 men) identified. Time from symptom onset to first autonomic evaluation was 4 ± 2 years, and **disease duration was 7.7 ± 2.2 years**. Fifteen (32%) patients presented with nonmotor features including genitourinary dysfunction, orthostatic hypotension, or REM sleep behavior disorder before motor involvement (median delay 1-6 years). A third (5/15) were initially diagnosed with pure autonomic failure (PAF) before evolving into MSA. All had normal supine plasma noradrenaline levels (332.0 ± 120.3 pg/mL) with no rise on head-up tilt (0.1 ± 0.3 pg/mL). Patients with MSA with **early cardiovascular autonomic dysfunction** (within 3 yrs of symptom onset) had **shorter survival** compared with those with later onset of cardiovascular autonomic impairment: **6.8 yrs** [5.6-7.9] vs **8.5 yrs** [7.9-9.2]; $p = 0.026$). Patients with early urinary catheterization had shorter survival than those requiring catheterization later (6.2 years [4.6-7.8] vs 8.5 years [7.6-9.4]; $p = 0.02$). **Discussion:** Almost one-third of patients with MSA presented with nonmotor features, which could predate motor symptoms by up to 6 years. Cardiovascular autonomic failure and early urinary catheterization = predictors of poorer outcomes.

Vichayanrat E, Valerio F, Koay S, De Pablo-Fernandez E, Panicker J, Morris H, Bhatia K, Chelban V, Houlden H, Quinn N, Navarro-Otano J, Miki Y, Holton J, Warner T, Mathias C, Iodice V. Diagnosing Premotor Multiple System Atrophy: Natural History and Autonomic Testing in an Autopsy-Confirmed Cohort. (Queensquare) Neurology. 2022;99(11):e1168-e1177



23/02/09 Rapide 35 pas, 23 sec



23/02/09 Gds Pas 37 pas, 42 sec

23/02/09 – A6 – 2003 diff chaussage- écrit - tourner le volant

AMS

Józef Julian Franciszek Feliks Babiński
«De l'asynergie cérébelleuse», in: *Rev Neurol*, 7 (1899): 806-816.



23/02/09 – A6



23/02/09 – A6

AMS



23/02/09



23/02/09

AMS



03/02/11



04/05/15

AMS



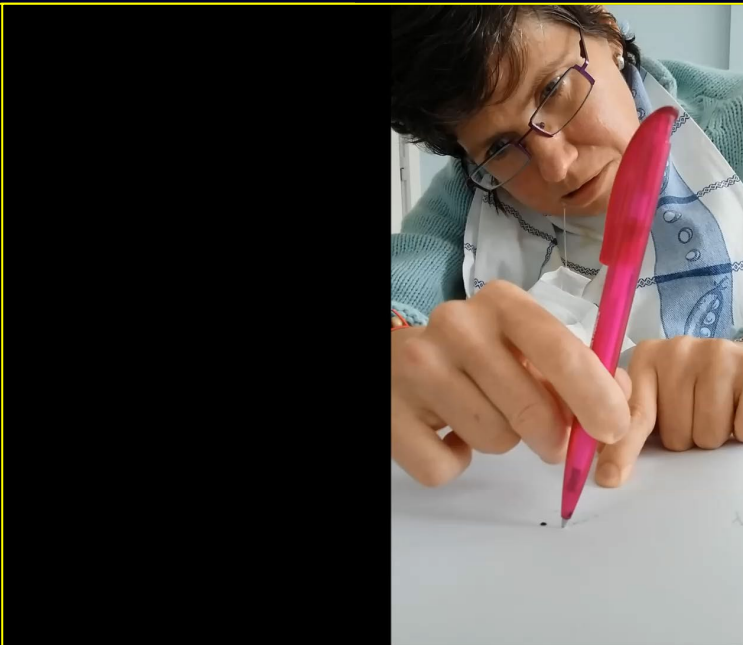
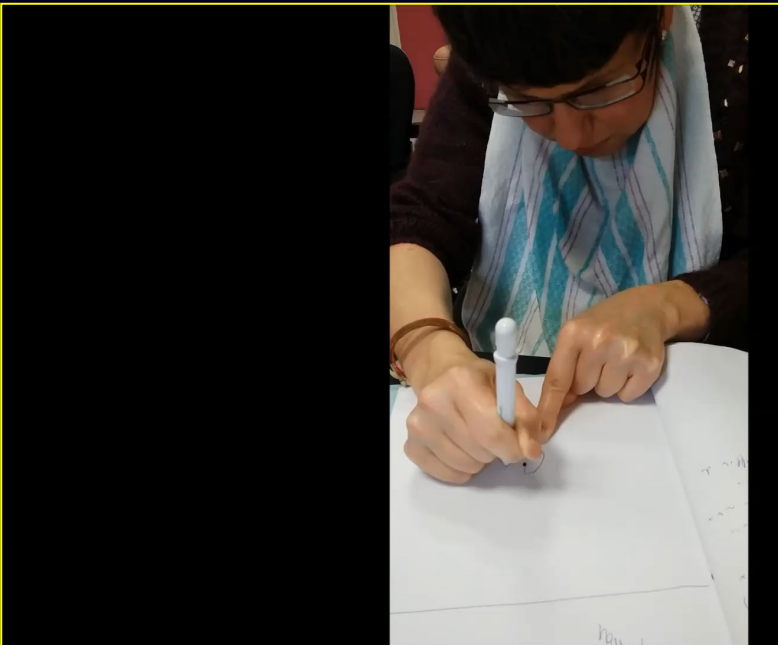
AMS

27/12/11



04/05/15

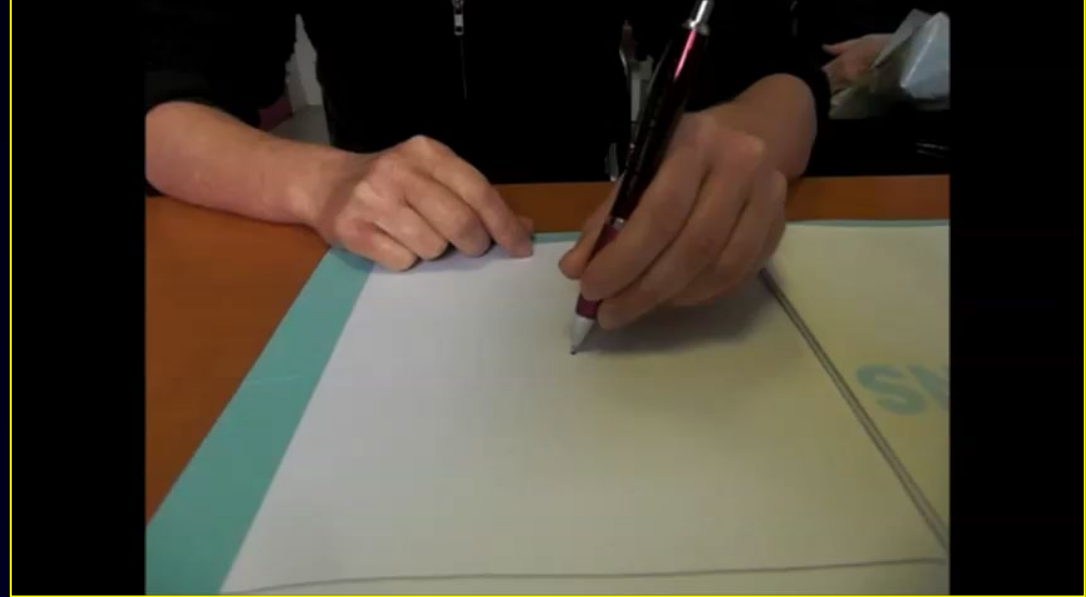
08/11/16





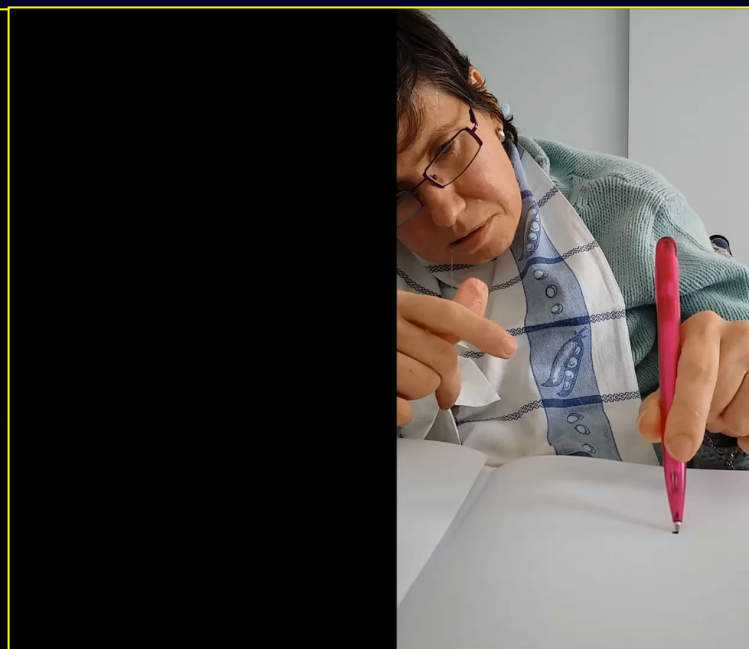
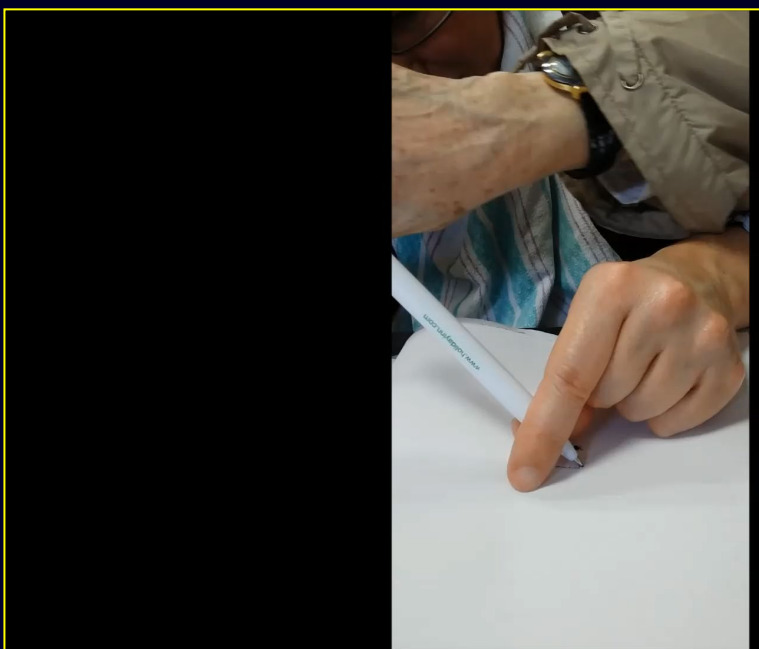
AMS

03/02/11



04/05/15

08/11/16



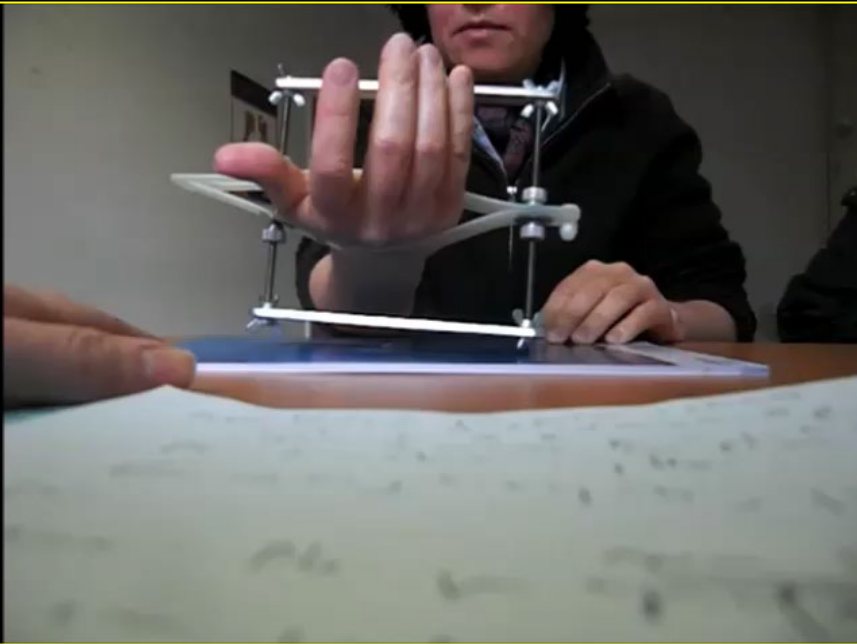


03/02/11



04/05/15

AMS

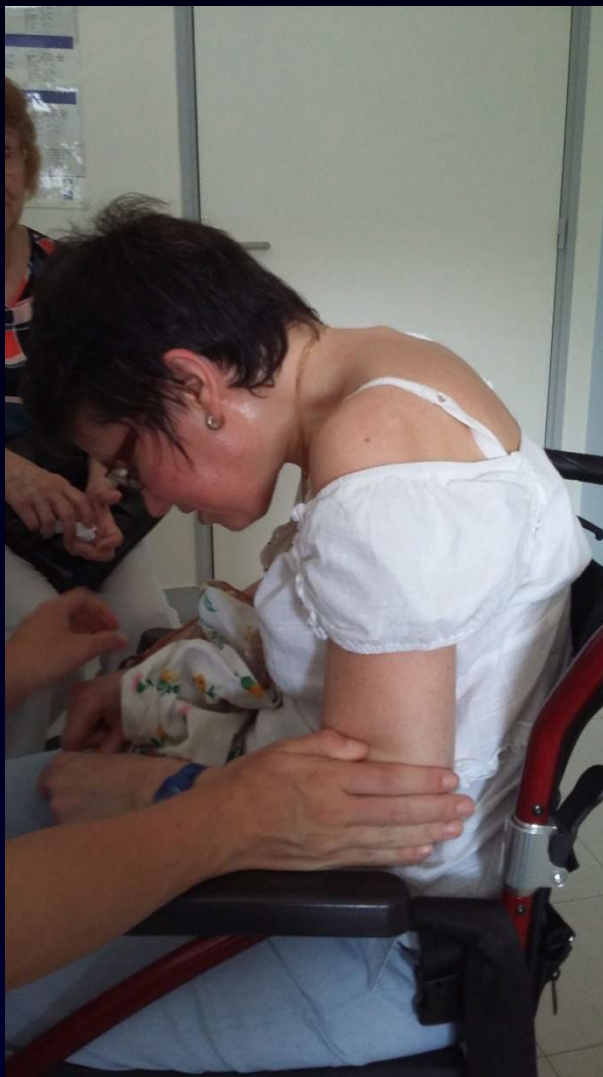


03/02/11



04/05/15

AMS



02/07/15



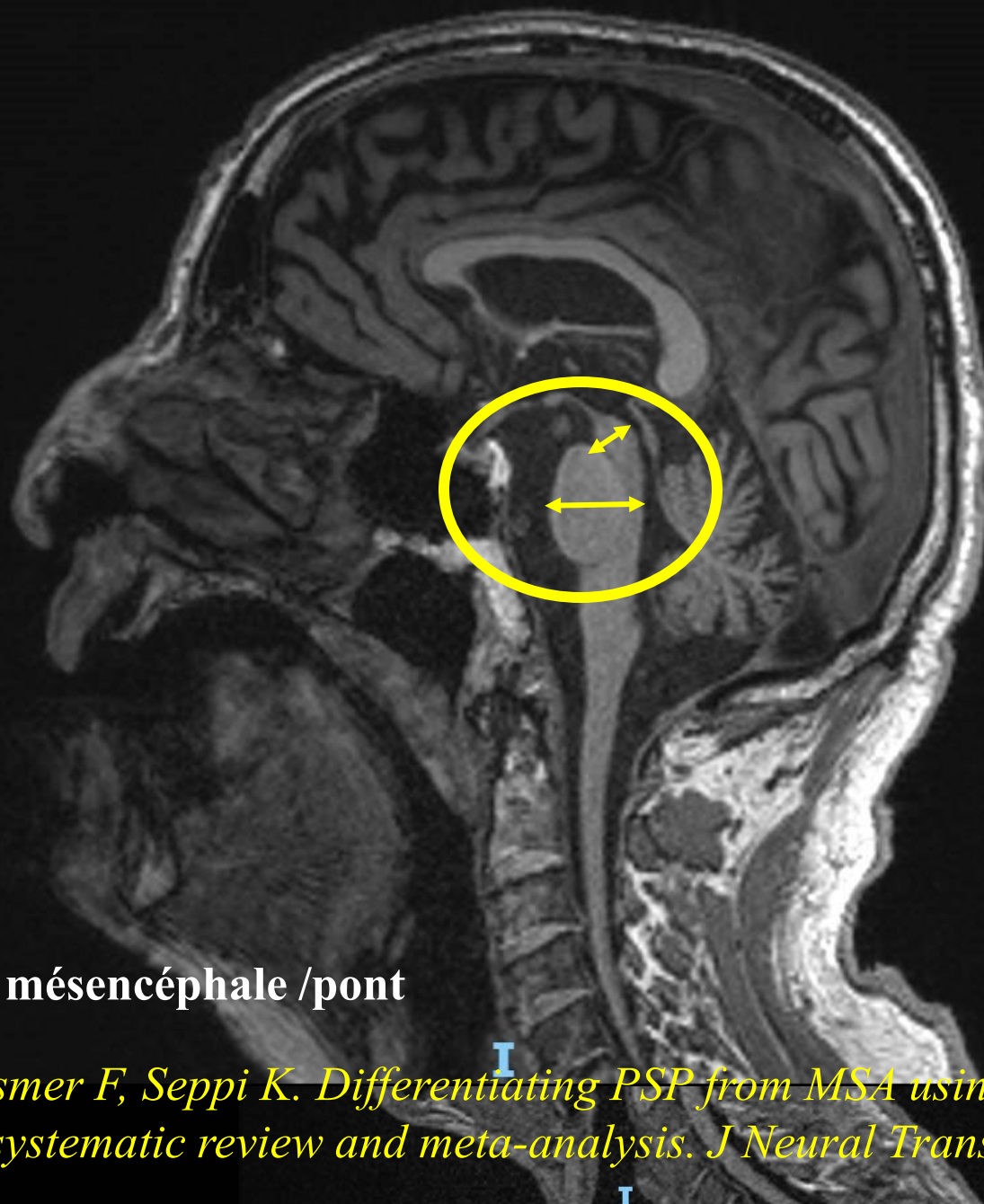
02/07/15 avec corset

AMS



PSP

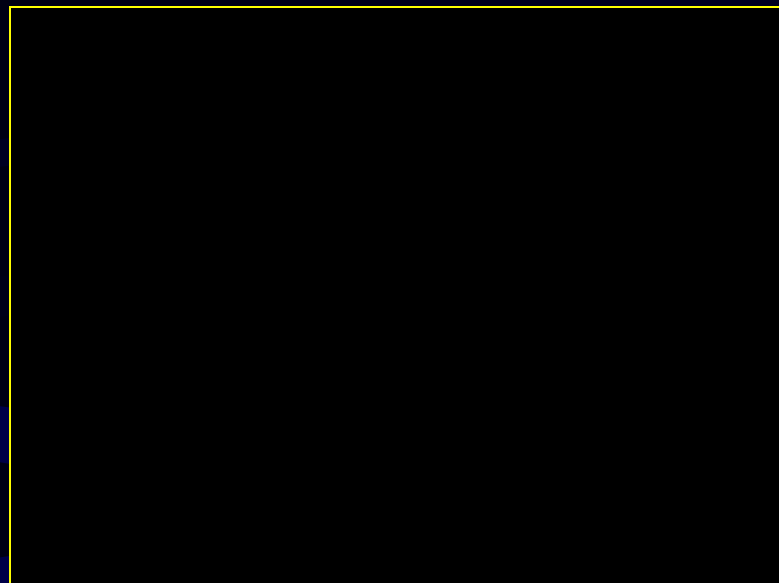
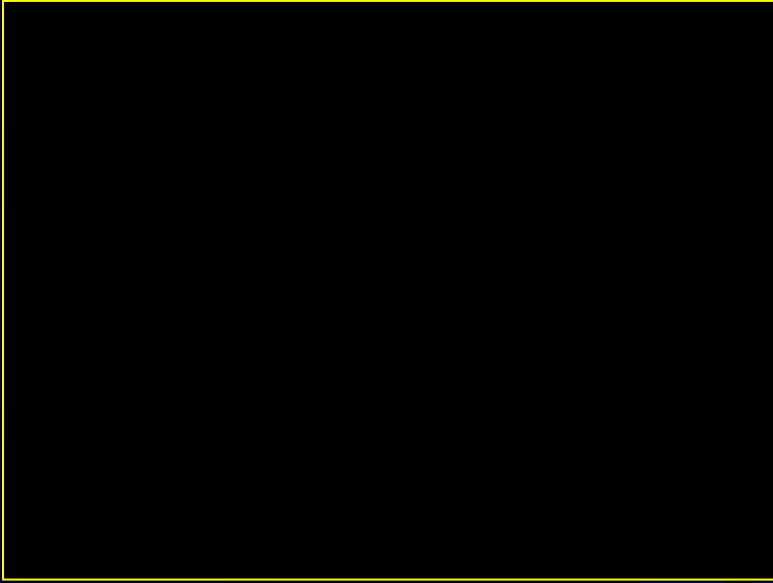
A



Calcul du ratio mésencéphale /pont

Heim B, Krismer F, Seppi K. Differentiating PSP from MSA using MR planimetric measurements: a systematic review and meta-analysis. J Neural Transm (Vienna). 2021

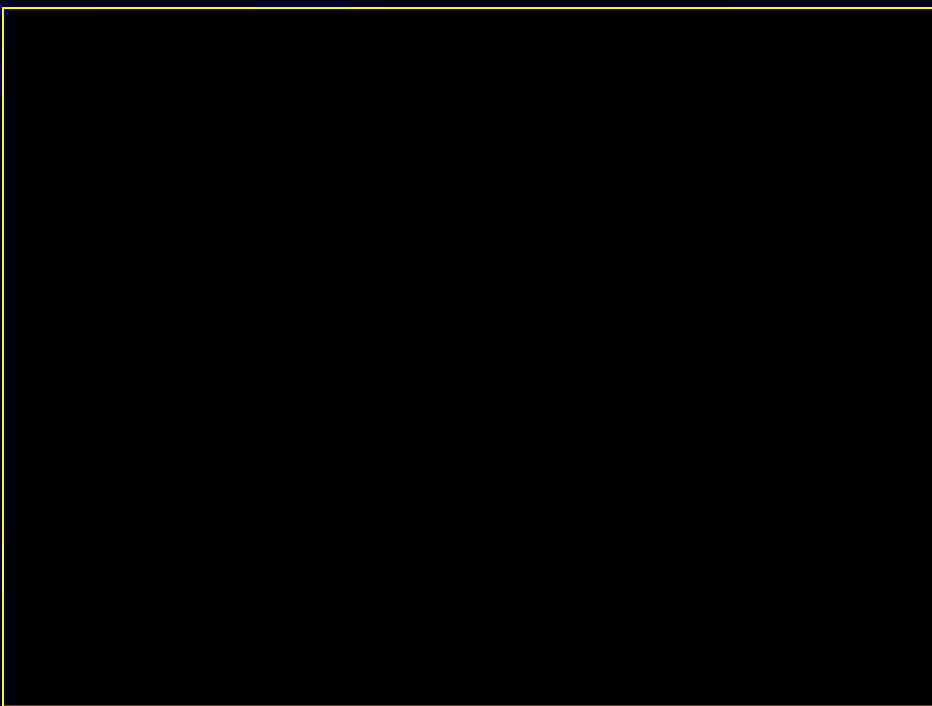
Jun 8



06/06/16 - A4

PSP

27/03/17 - A5

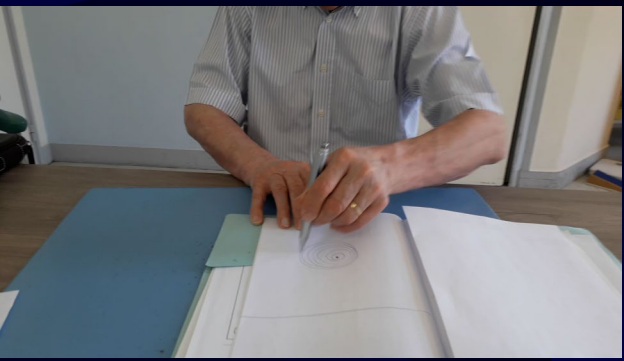




PSP



01/06/21 – A16



Distinction PSP vs PD :

Pas de décréement d'amplitude dans la PSP

Test tapes doigts (enregistrés 3D) et écriture : MPI (n = 15), PSP (n = 9) et sujets sains appariés (n = 16)

- Amplitude tapes doigts PSP $< 50\%$ / sujets sains et MPI
- Pente décréement = 0 en PSP ($0.01^\circ/\text{cycle}$) diff de pente negative MPI OFF levodopa ($-0.20^\circ/\text{cycle}$, $P = 0.002$)
- Micrographie, définie comme $< 50\%$ taille écriture sujets sains, chez 75% patients PSP et 15% MPI ($P = 0.022$)

Ling H, Massey LA, Lees AJ, Brown P, Day BL. Hypokinesia without decrement distinguishes progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. Brain. 2012 Apr;135(Pt 4):1141-53

Distinction PSP vs PD :

Fluence verbale

N=30 PD, n=11 PSP, n=40 sujets sains → ECAS + bilan neuropsychy.

→ ECAS a détecté trouble cognitif (MCI) chez 82% of PSP vs 30% of PD = chez

→ Total score ECAS a distingué entre PSP et sujets sains avec haute SS (91.0) et SP (86.8).

→ Aussi entre PSP et PD, mesures de fluence verbale → haute sensibilité (82.0) et spécificité (80.0).

Foley JA, Niven EH, Paget A, Bhatia KP, Farmer SF, Jarman PR, Limousin P, Warner TT, Morris HR, Bak TH, Abrahams S, Cipolotti L. Sensitivity and Specificity of the ECAS in Parkinson's Disease and Progressive Supranuclear Palsy. Parkinsons Dis. 2018;2018:2426012.

Diagnostic clinique Parkinson

Comment améliorer sa justesse?

Deux types de symptômes?

- Haute sensibilité : prévalents++, \pm quantifiables, intéressants pour suivi et évaluation effets traitements
 - *Bradykinésie, rigidité, troubles marche, PET, SPECT?*
- Haute spécificité : peut-être moins prévalents, peu quantifiables mais préférables en tant que symptômes “cardinaux” pour le diagnostic ?
 - *Tremblement de repos, Festination*

Diagnostic clinique Parkinson

Comment améliorer sa justesse?

1. Une définition clinique “contraignante”, proche de celle de Parkinson lui-même,

MPI = Tremblement de Repos \pm Festination

- permettrait meilleure corrélation anatomo-clinique
- correspondrait à entité unique = “MPI trémulante”

Diagnostic clinique Parkinson

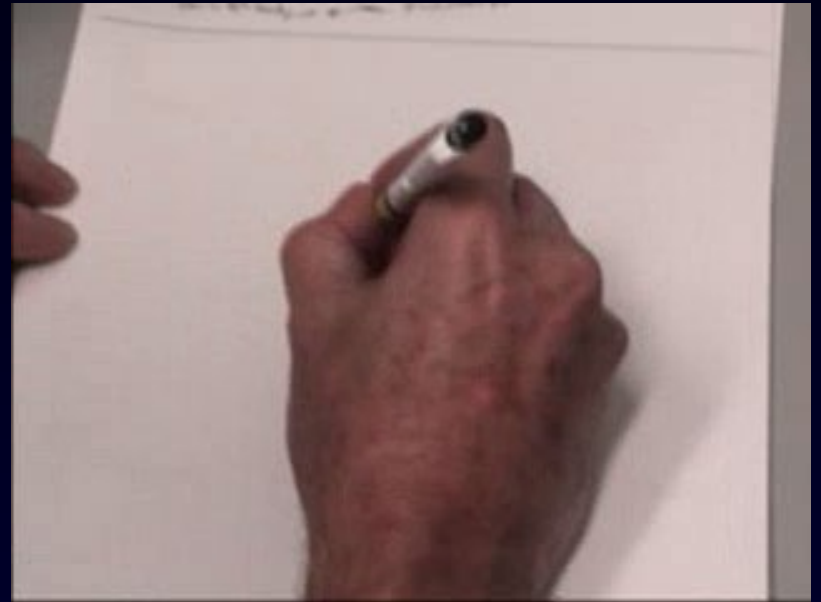
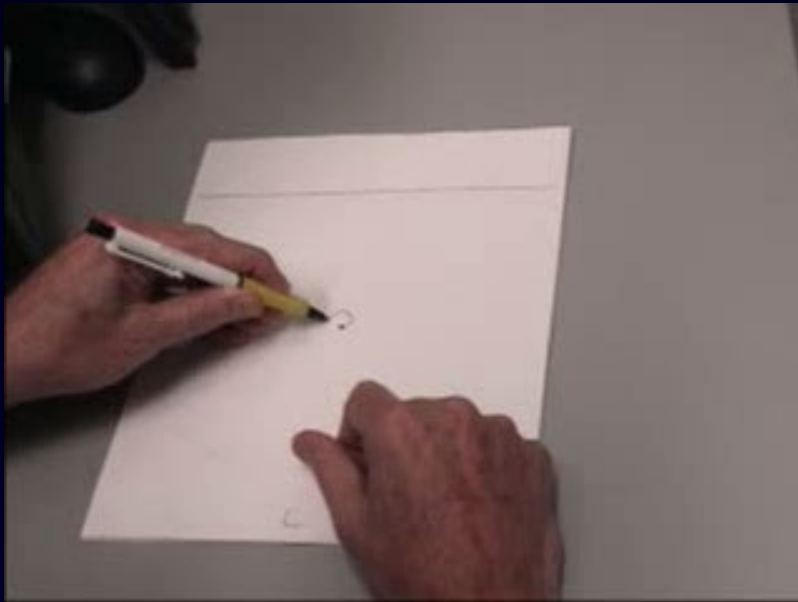
Comment améliorer sa justesse?

2. S'il fallait inclure *bradykinésie* dans les critères diagnostiques, précision de son type semble importante.

Cérébelleux, choréiques, fronto-calleux, pyramidaux, somatoformes produisent tous formes de bradykinésie.

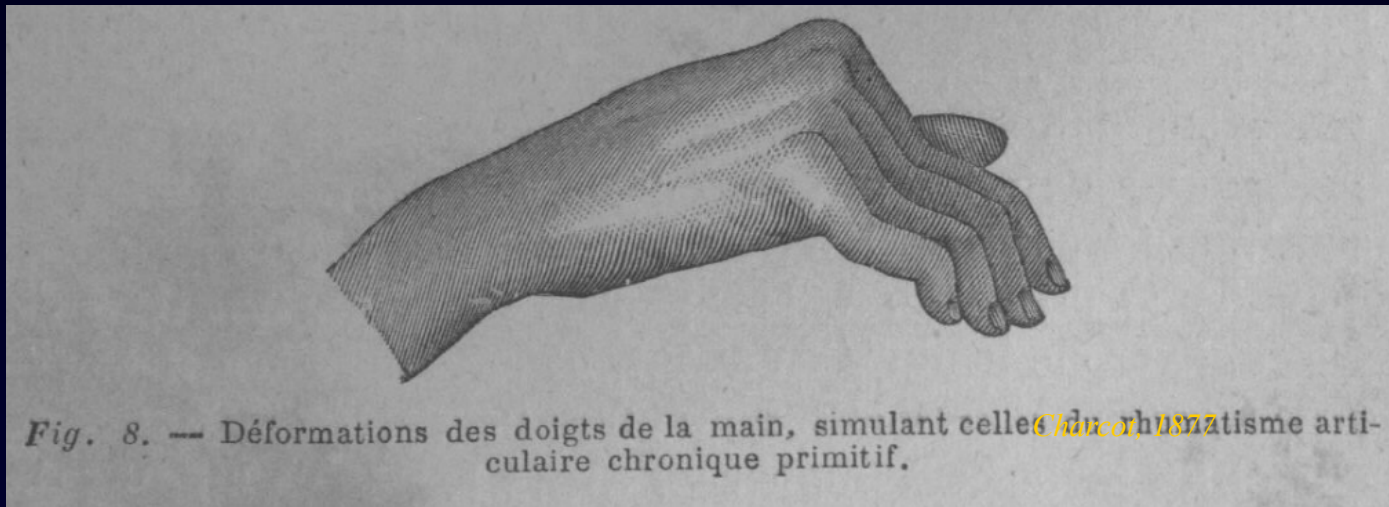
→ Utilité de mesures quantitatives affinées :

- Ratio grands/petits mouvements
- Contribution longueur de pas à accélération marche
- Coefficient de symétrie en spiralographie
- Profil accélérométrique de l'écriture
- Mesures de fluidité du mouvement...



Merci!

Physiopathologie - Tremblement et Hypométrie dans la Maladie de Parkinson



Stephen J Fried, MD, Elisabeth A Kappos
Karen Fung, MA, Donald J Weisz, PhD
Jean-Michel Gracies, MD, PhD

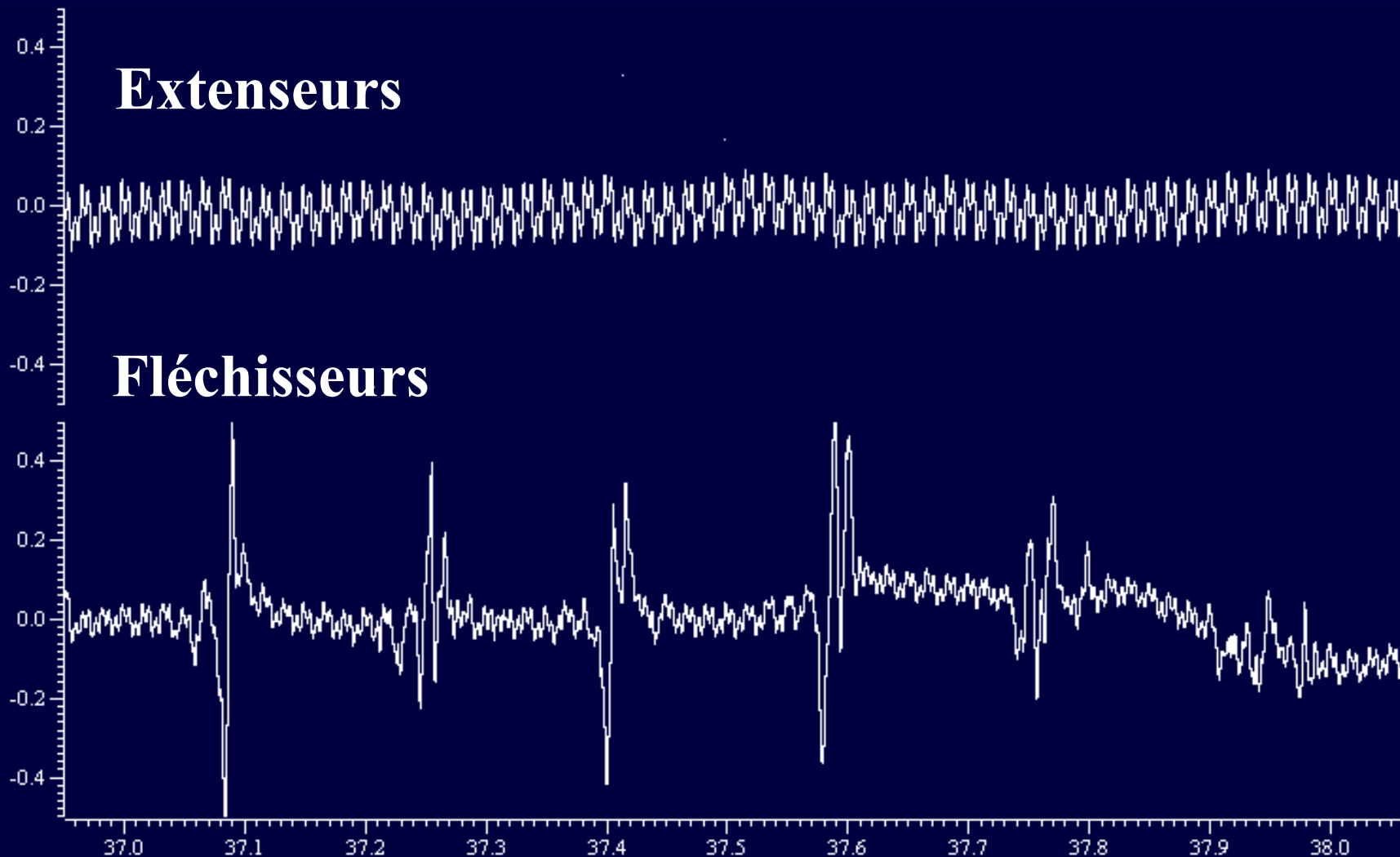
Effects of an intensive physical therapy program on spiralography in Parkinson's disease

SOFMER 2014- MARSEILLE

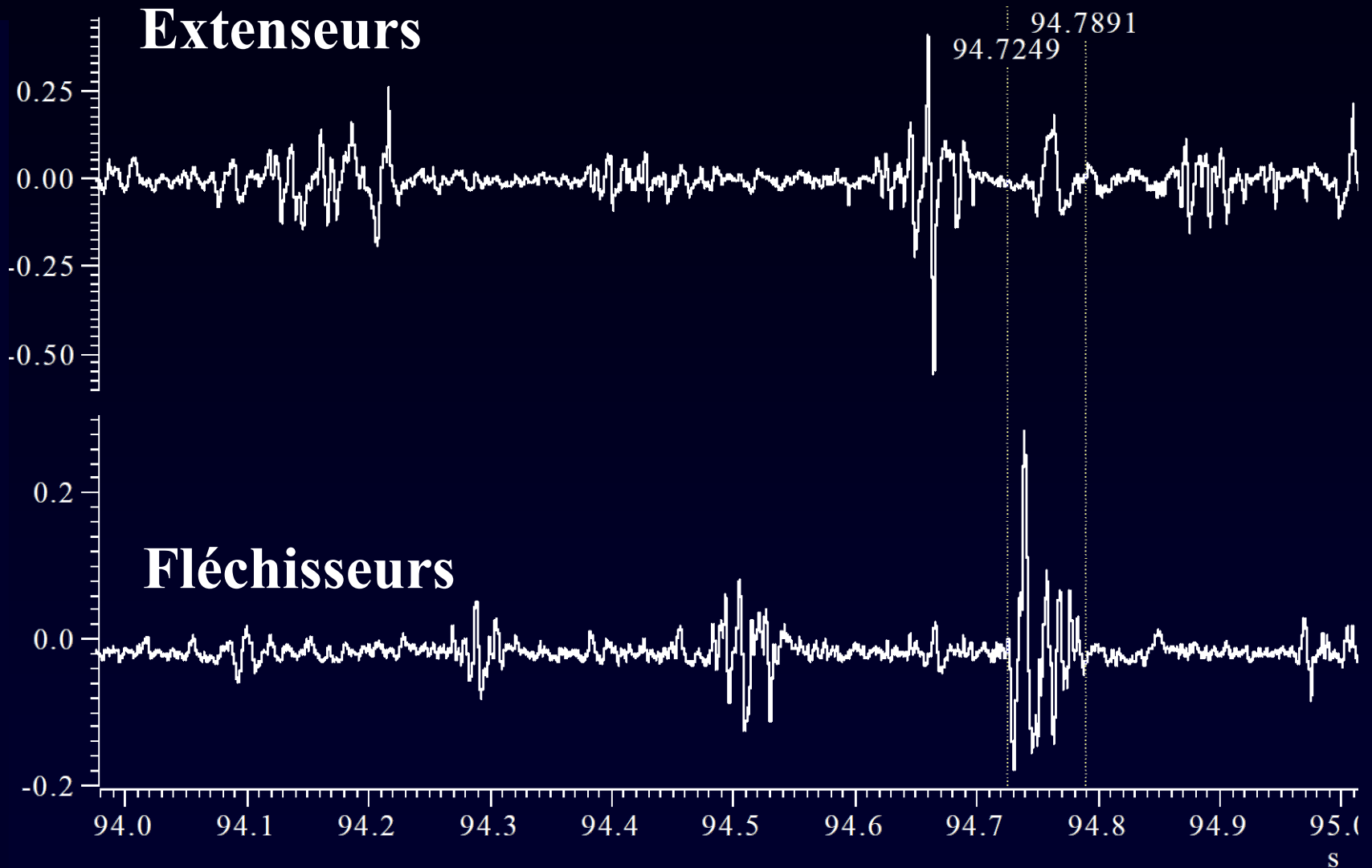
A. CALVALIDO, W. ALMANGOUR, C. PAUWELS,
E. HUTIN, N. BAYLE, J-M. GRACIES

**Service de Rééducation Neurolocomotrice
Hôpitaux Universitaires Henri Mondor**





Maladie de Parkinson

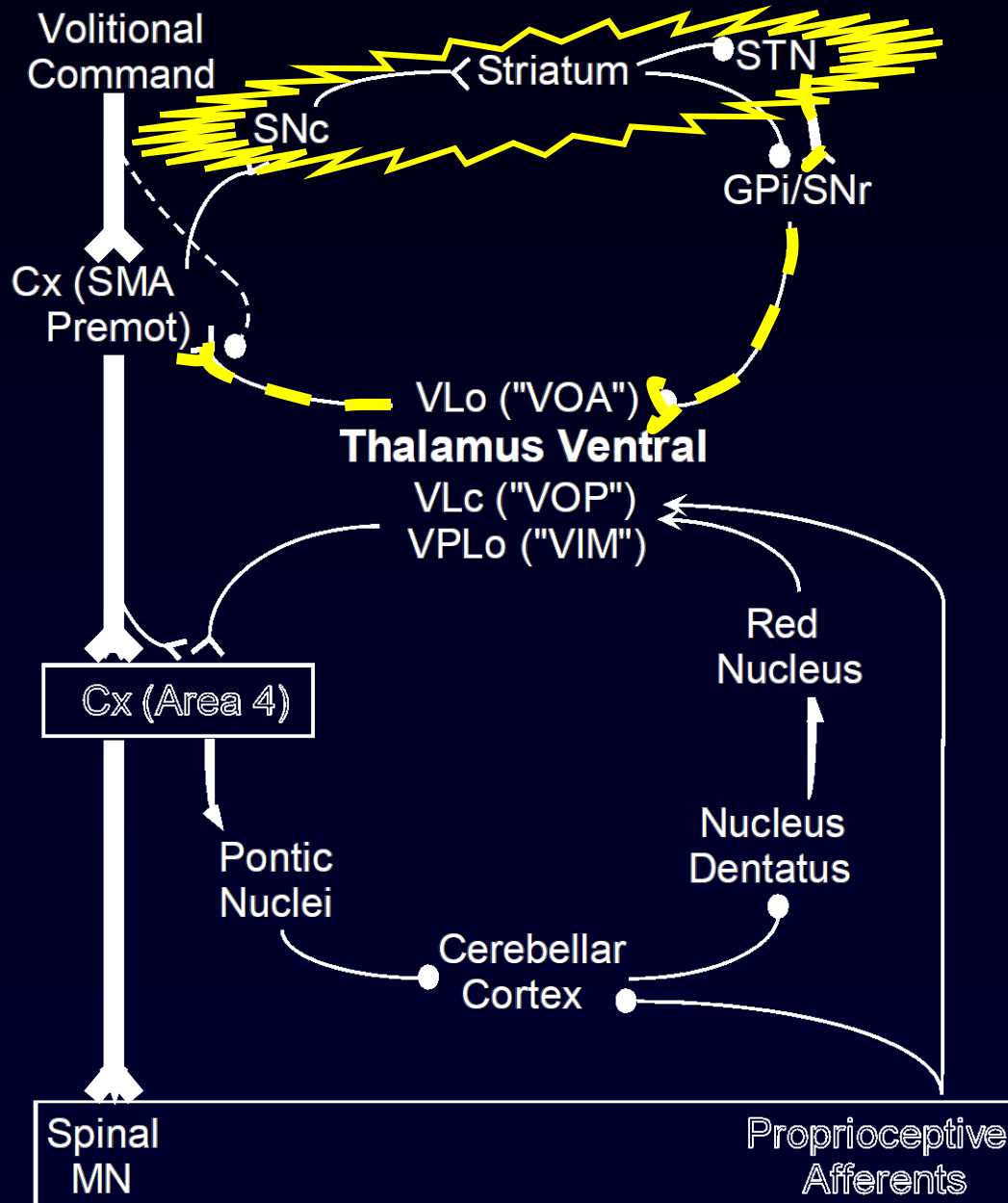


Homme 69 ans, Tremblement Essentiel depuis l'âge de 18 ans ; présent chez gd-mère, père, frère, fils et fille

Physiopathologie du tremblement de repos

1. **Oscillations physiologiques = propriétés mécaniques normales du membre** : équilibre entre accélération due à gravité (masse) et accélérations inverses élastiques des tissus mous (raideur) → résonance mécanique (0Δ avec âge)
2. **Réverbération entre réflexes**. Activité oscillatoire peut apparaître selon le gain des réflexes et les temps de conduction des boucles réflexes.
3. **Activité anormale d'oscillateurs centraux**. Noyau sous-thalamique (STN) - pallidum externe (GPe) - interne (GPi) - Thalamus ventral + *noyau rouge, olive inférieur?*
4. **Dysfonction des mécanismes cérébelleux de contrôle du mouvement** : correction antagoniste retardée

Two loops Two types of tremor



Mouvements à guidage interne

*Wiesendanger et al, 1987;
Amirnovin et al, 2004
Timmerman et al, 2004*

Genèse du mouvement volontaire

Concept (cinématique)

Motivation

Guidage externe

- Visuel : occipito-pariétal
- Acoustique : temporo-pariétal
- Extéroceptif : pariétal
- Frontal prémoteur latéral

« Automatique »

- (Guidage interne =
Mémoire motrice)
- Préfrontal
 - Pariétal inférieur

- Cortex limbique
- Cingulaire
- Pariétal postérieur
(hémisphère mineur)

**Niveau
Elaboré**

**Niveau
Intermédiaire**

**Niveau
Basal**

Préparation/programmation

- Aire prémotrice et motrice supplémentaire
- Noyaux gris centraux (thalamus...)
- Cervelet

Contrôle

- Voies sensibles
>> visuelles

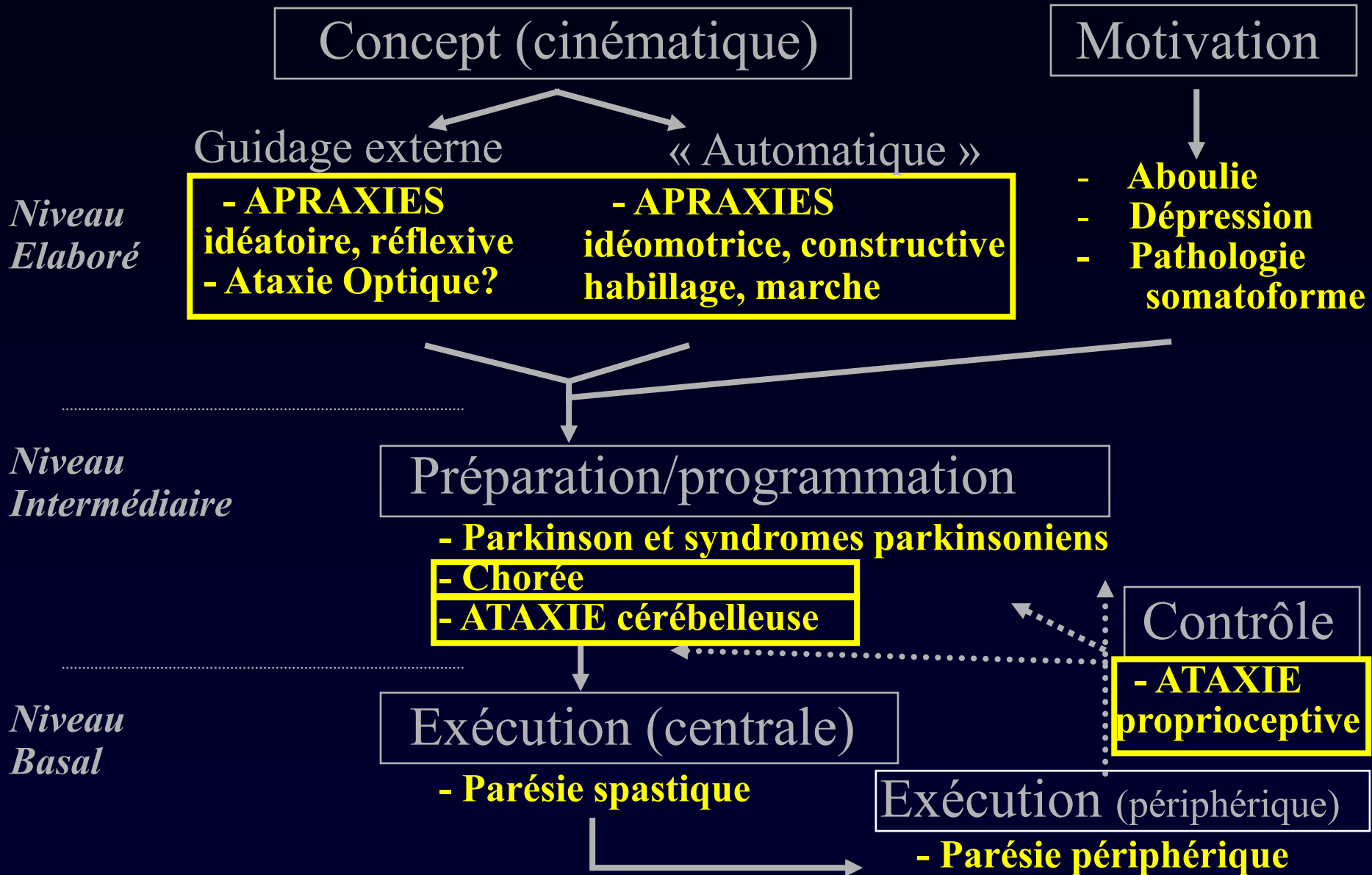
Exécution (centrale)

Aire motrice primaire (4)

Exécution (périphérique)

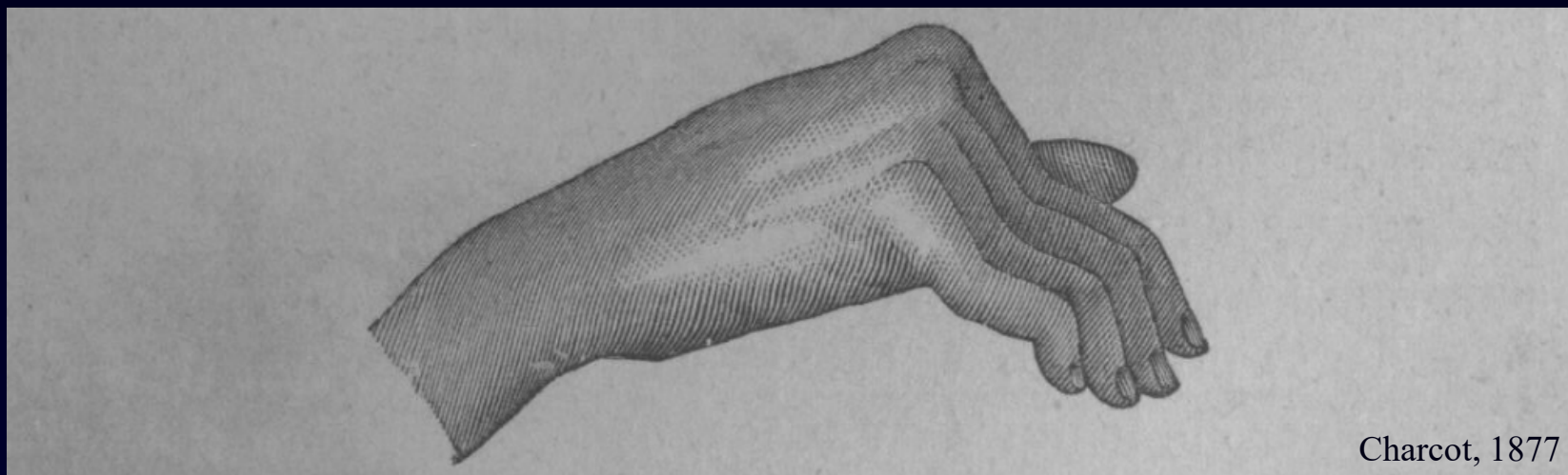
- Motoneurone – Nerf
périphérique – JNM - muscle

Anomalies du mouvement volontaire



Maladie de Parkinson

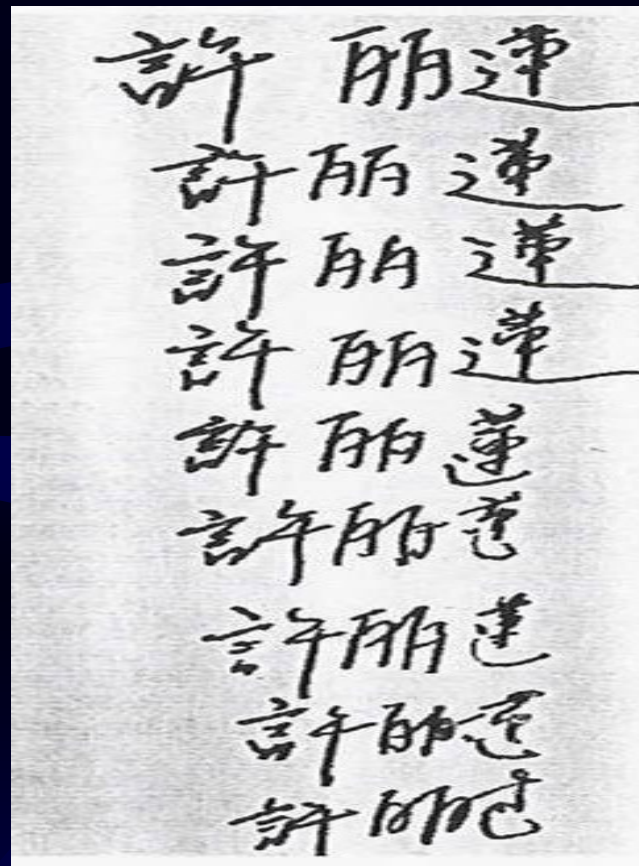
Physiopathologie et Neuroéducation



Jean-Michel Gracies, MD, PhD
Université Paris-Est, Créteil

Maladie de Parkinson

Physiopathologie et Neuroéducation

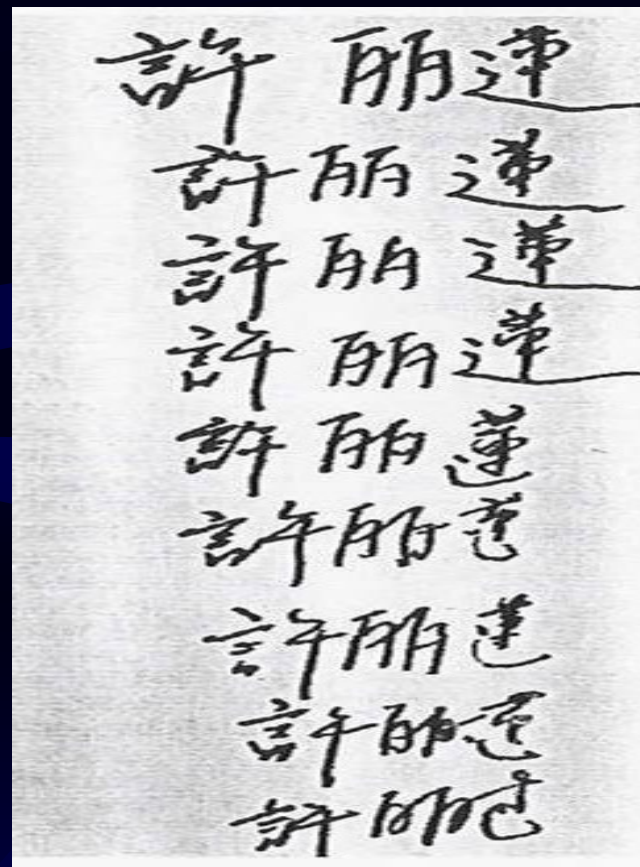


(Ho, JNNP 1995)

Jean-Michel Gracies, MD, PhD
Université Paris-Est, Créteil

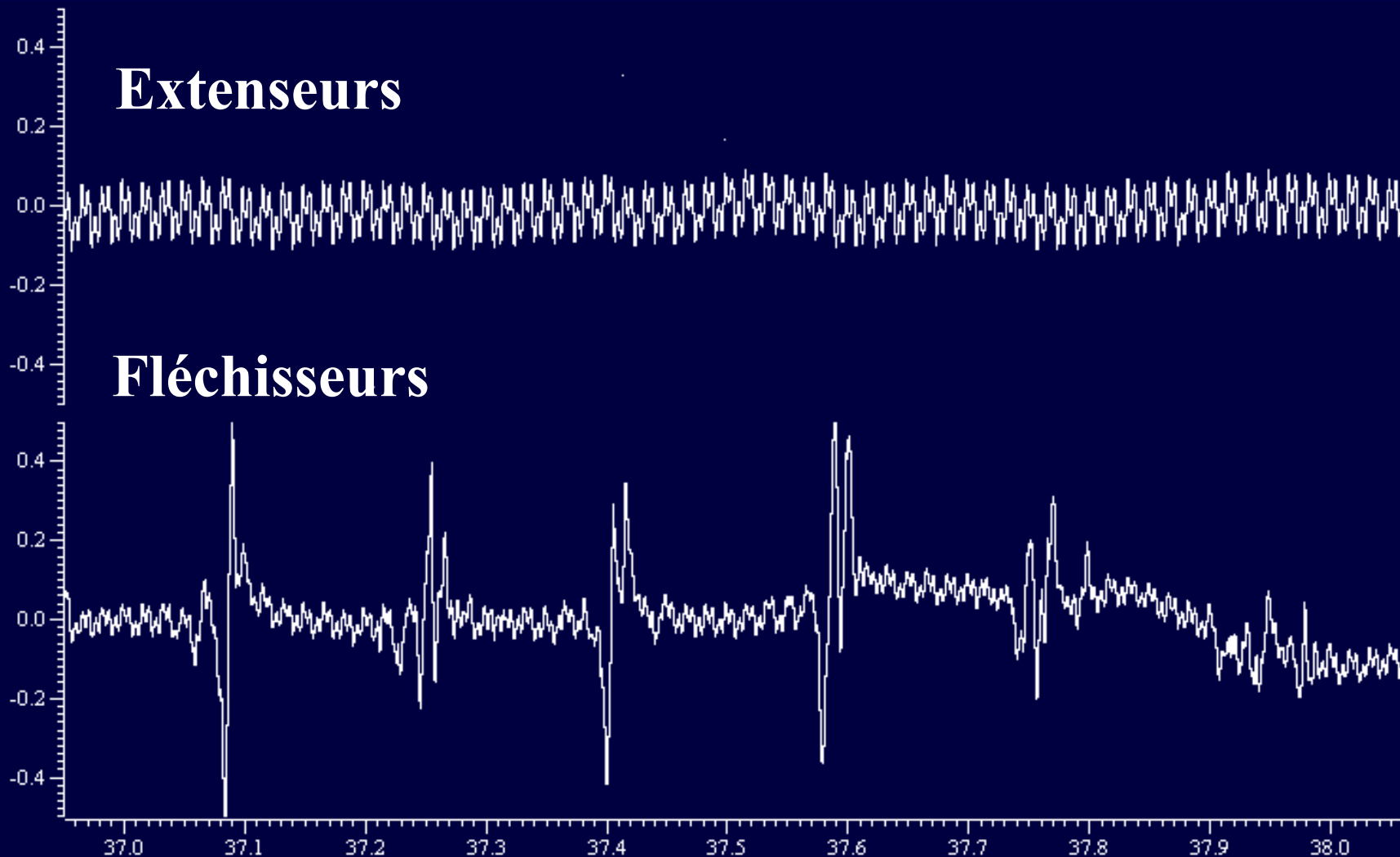
Maladie de Parkinson

Physiopathologie : fluidité du mouvement



(Ho, JNNP 1995)

Jean-Michel Gracies, MD, PhD
Université Paris-Est, Créteil



Maladie de Parkinson

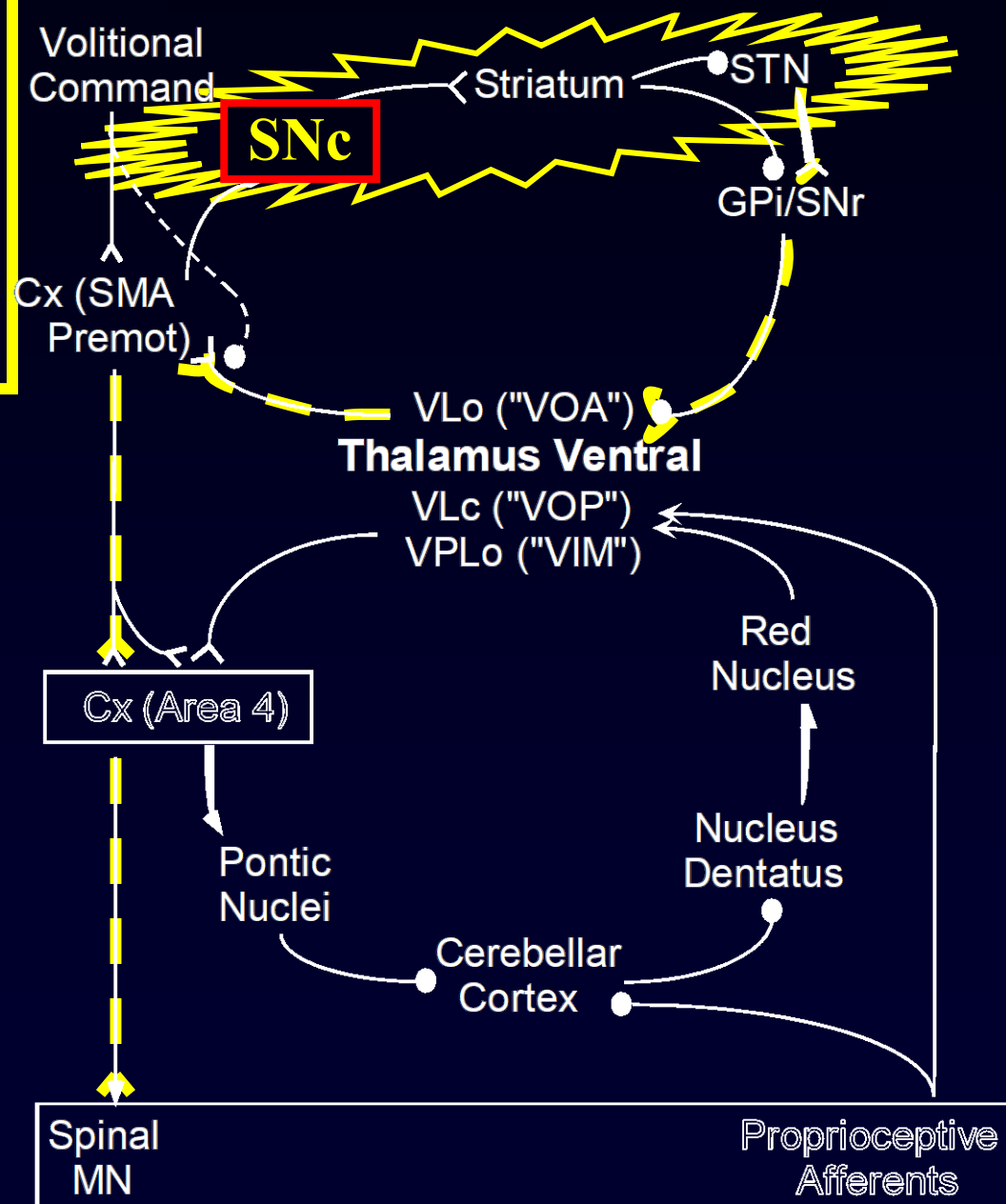
Maladie de Parkinson

Physiopathologie de la Bradykinésie

- Caractérisation clinique classique : lenteur (bradykinésie)
- Caractérisation électromyographique, bouffées agonistes :
 - Durée insuffisante (*Hallett and Khoshbin, 1980*)
 - Force insuffisante (*Berardelli et al, 1986; Phillips et al, 1994*)
- Modèle d'Alexander :
 - Bouffées agonistes insuffisantes à cause d'une préparation insuffisante = « déficit d'excitation interne » des cortex prémoteur et moteur par les noyaux de la base (*Alexander et al, 1990*)

Perte de l'autoactivation corticale motrice

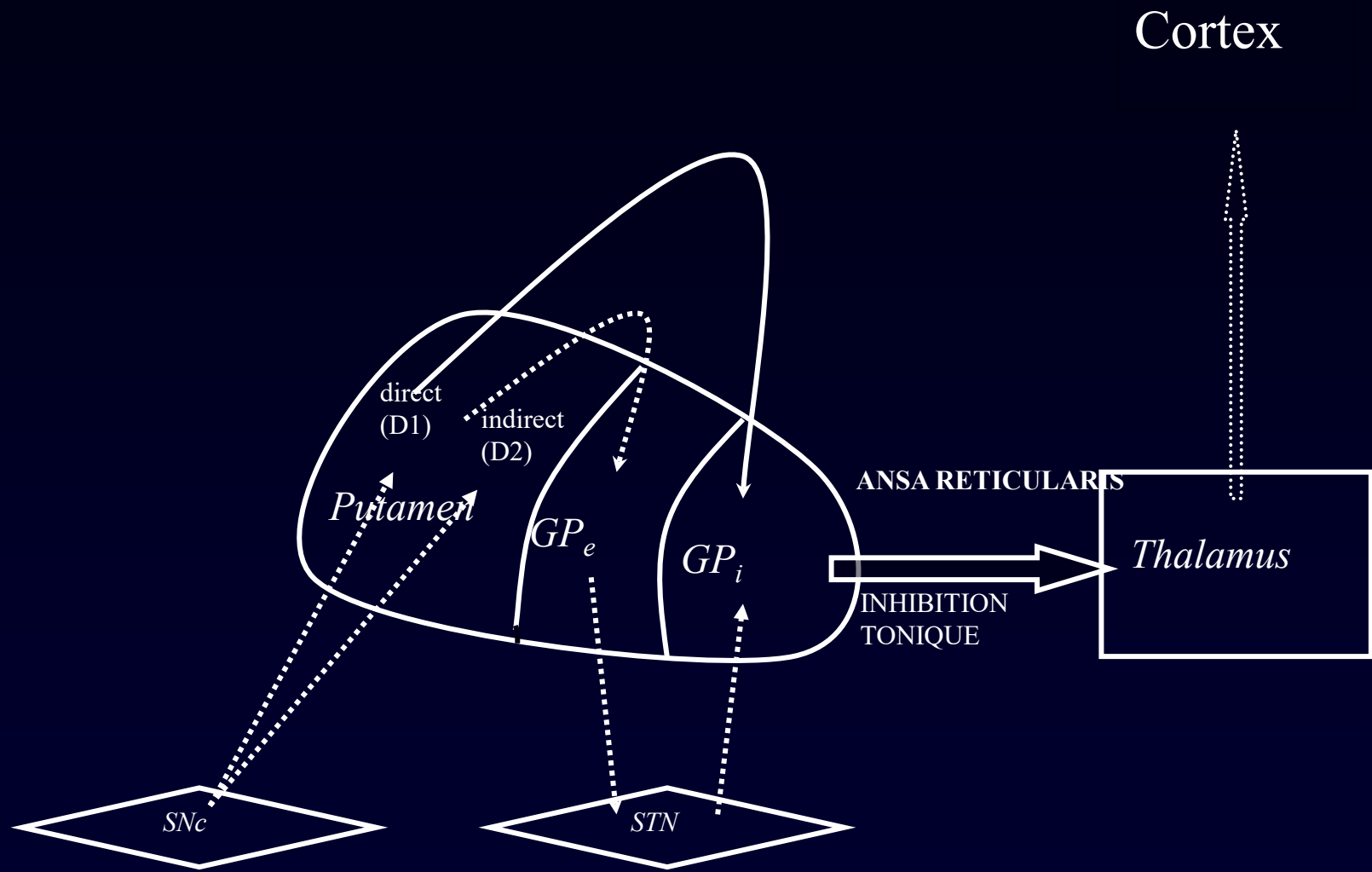
Mouvement automatisé



Brown et Marsden 1988
Freeman et al 1993;
Georgiou et al 1993;
Kritikos et al 1995

Dimensionnement du mouvement - pas direction = $W \text{NGCx} + \text{Cx}$ prémoteur dorsal

- 1: **Desmurget M**, Grafton ST, Vindras P, Gréa H, Turner RS. The basal ganglia network mediates the planning of movement amplitude. Eur J Neurosci. 2004;19(10):2871-80
- 2: **Desmurget M**, Gaveau V, Vindras P, Turner RS, Broussolle E, Thobois S. On-line motor control in patients with Parkinson's disease. Brain. 2004;127(Pt 8):1755-73
- 3: Vindras P, **Desmurget M**, Viviani P. Error parsing in visuomotor pointing reveals independent processing of amplitude and direction. J Neurophysiol. 2005;94(2):1212-24
- 4: **Desmurget M**, Grafton ST, Vindras P, Gréa H, Turner RS. Basal ganglia network mediates the control of movement **amplitude**. Exp Brain Res. 2003;153(2):197-209
- 5: Turner RS, **Desmurget M**, Grethe J, Crutcher MD, Grafton ST. Motor subcircuits mediating the control of movement extent and speed. J Neurophysiol. 2003;90(6):3958-66.



Caractérisation de la bradykinésie

- Bradykinésie : non spécifique du Parkinson (arthrose, dépression, cervelet, chorée, troubles fronto-calleux, parésie, apraxie, ataxie, médicamenteuse, somatoforme, etc..)
- Le TYPE de bradykinésie peut être précisé grâce à une analyse quantitative du mouvement
- **Hypothèse** : la quantification de la fluidité du mouvement peut permettre de caractériser la bradykinésie parkinsonienne.



Movement Smoothness Differentiates Voluntary from Parkinsonian Bradykinesia

Nicolas Bayle^{1,2,6*}, Stephen J Fried³, Elisabeth A Kappos^{4,7}, Emilie Hutin^{1,2}, Karen Fung⁵, Donald J Weisz⁵ and Jean-Michel Gracies^{1,2}

¹Laboratoire Analyse et Restauration du Mouvement, Université Paris Est Créteil, Créteil, France

²Service de Rééducation Neurolocomotrice, Unité de Neurorééducation, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Créteil, France

³Physiologic Assessment Services, Teaneck, New Jersey, USA

⁴Department of Neurology, Mount Sinai Medical Centre, New York, USA

⁵Department of Neurosurgery, Mount Sinai Medical Centre, New York, USA

⁶Neuroscience Research Australia and University of New South Wales, Sydney, Australia

⁷Department of Plastic Hand Surgery, University Hospital Basel, Switzerland

***Corresponding author:** Nicolas Bayle, Service de Rééducation Neurolocomotrice AP-HP, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 94000 Créteil, France, Tel: +331 49 81 49 42; Fax: +331 49 81 24 84; E-mail: nicolas.bayle@aphp.fr

Received date: Nov 17, 2015; **Accepted date:** Jan 25, 2016; **Published date:** Jan 31, 2016

Copyright: © 2016 Bayle N, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Fluidité du Mouvement

- Quantifiée/variabilité du profil d'accélération ("jerk" = impulsion) = fréquence des inversions d'accélération
(Cozens et Bhakta, 2003)
- Modélisation mouvement humain normal : fluidité optimale
(Hogan, 1980)
- Mouvement parkinsonien :
 - Durée insuffisante bouffées EMG agonistes => accélérations insuffisantes (Broderick et al, 2009) rend nécessaire leur multiplication → celle pics d'accélération
(Hallett and Khoshbin, 1980)
 - Variabilité de la production de force (accélération)
(Stelmach et al., 1989)



Le mouvement parkinsonien manque de fluidité

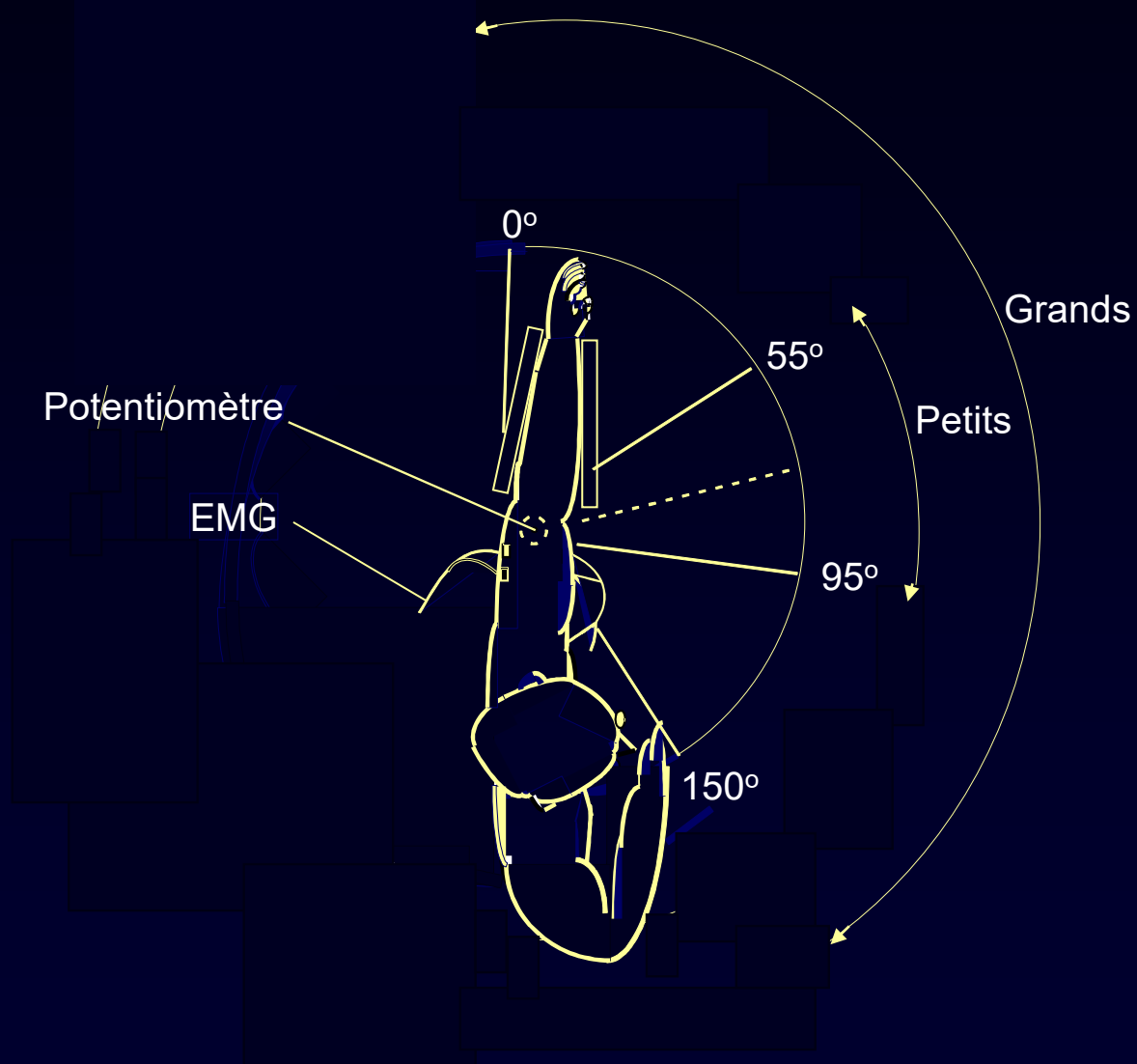
Bayle et al, J Add Res Ther, 2016

Principes de l'étude

- Tâches motrices : mouvements alternatifs rapides de flexion/extension du coude (150 et 40 deg)
- Huit patients diagnostiqués Parkinson (Hoehn and Yahr 2-4; 6/8 avaient tremblement de repos) examinés « OFF » levodopa et DBS-STN
- 12 sujets sains de même âge
- Six sujets sains devaient aussi effectuer des mouvements délibérément lents, en essayant de suivre vitesse moyenne des sujets parkinsoniens (métronome)



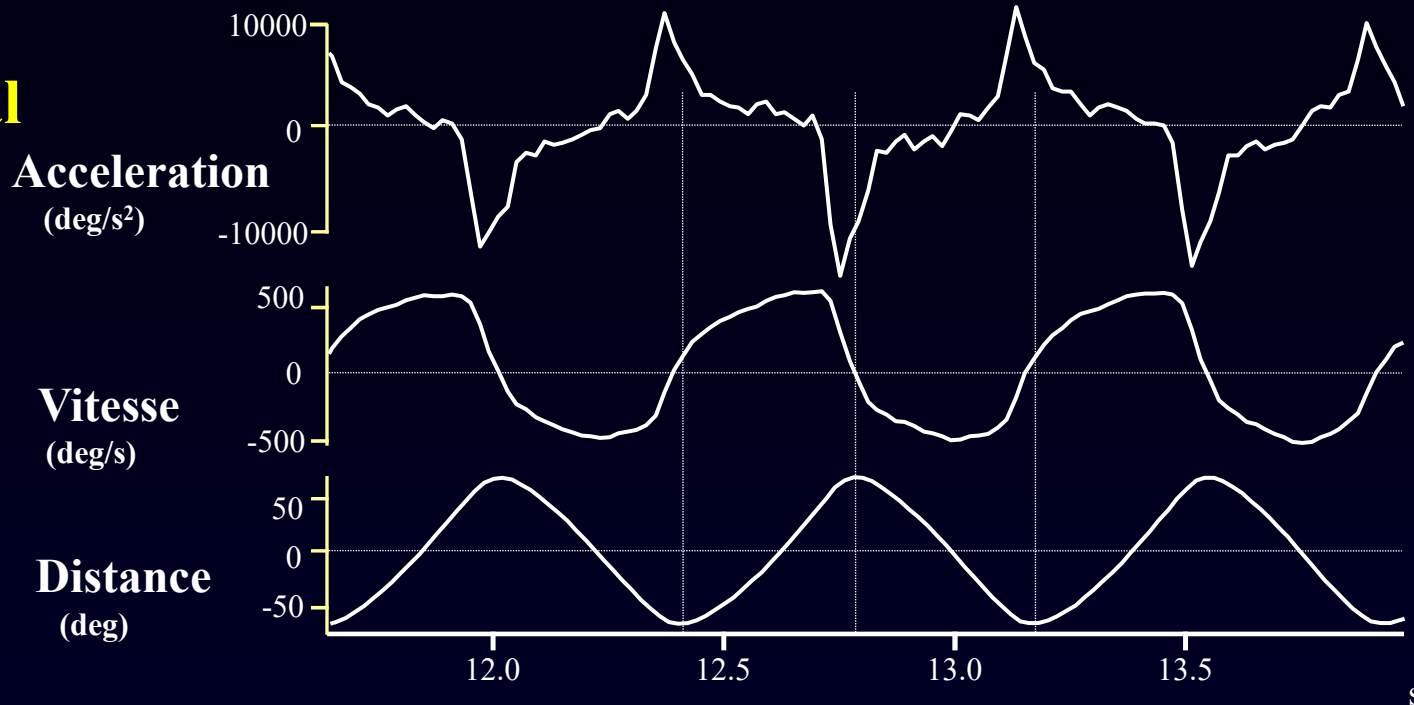
Dispositif expérimental



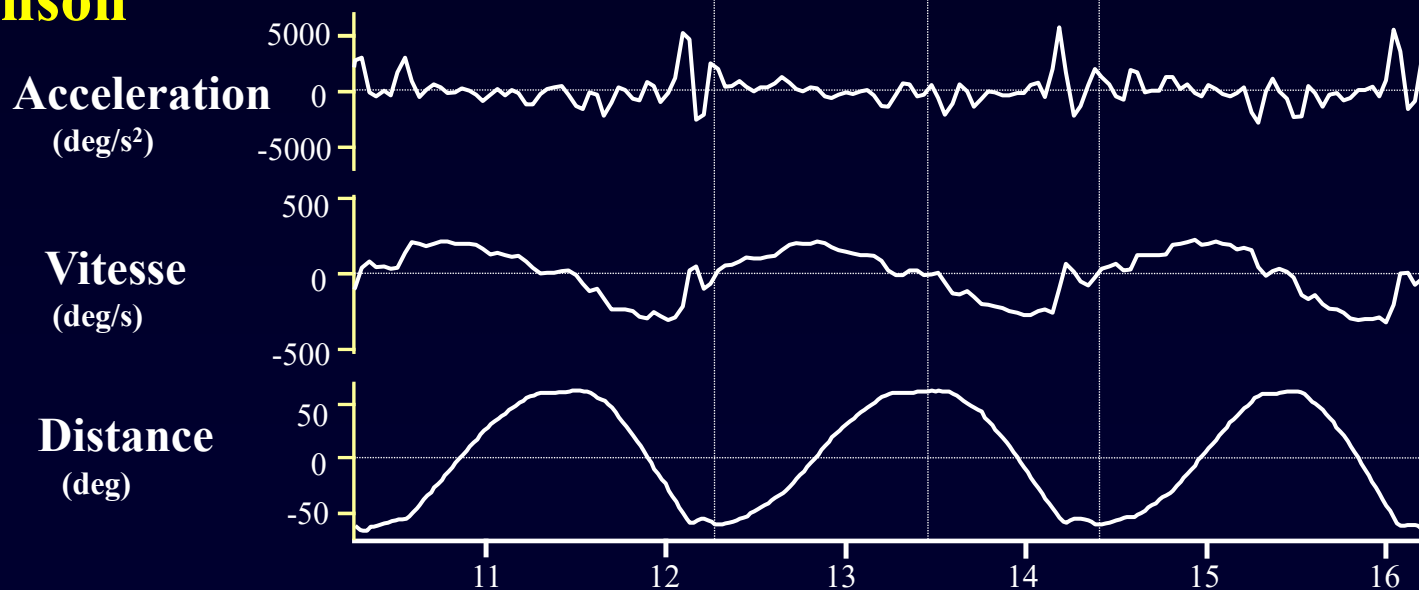
Mouvements du coude

Bayle et al, J Add Res Ther, 2016

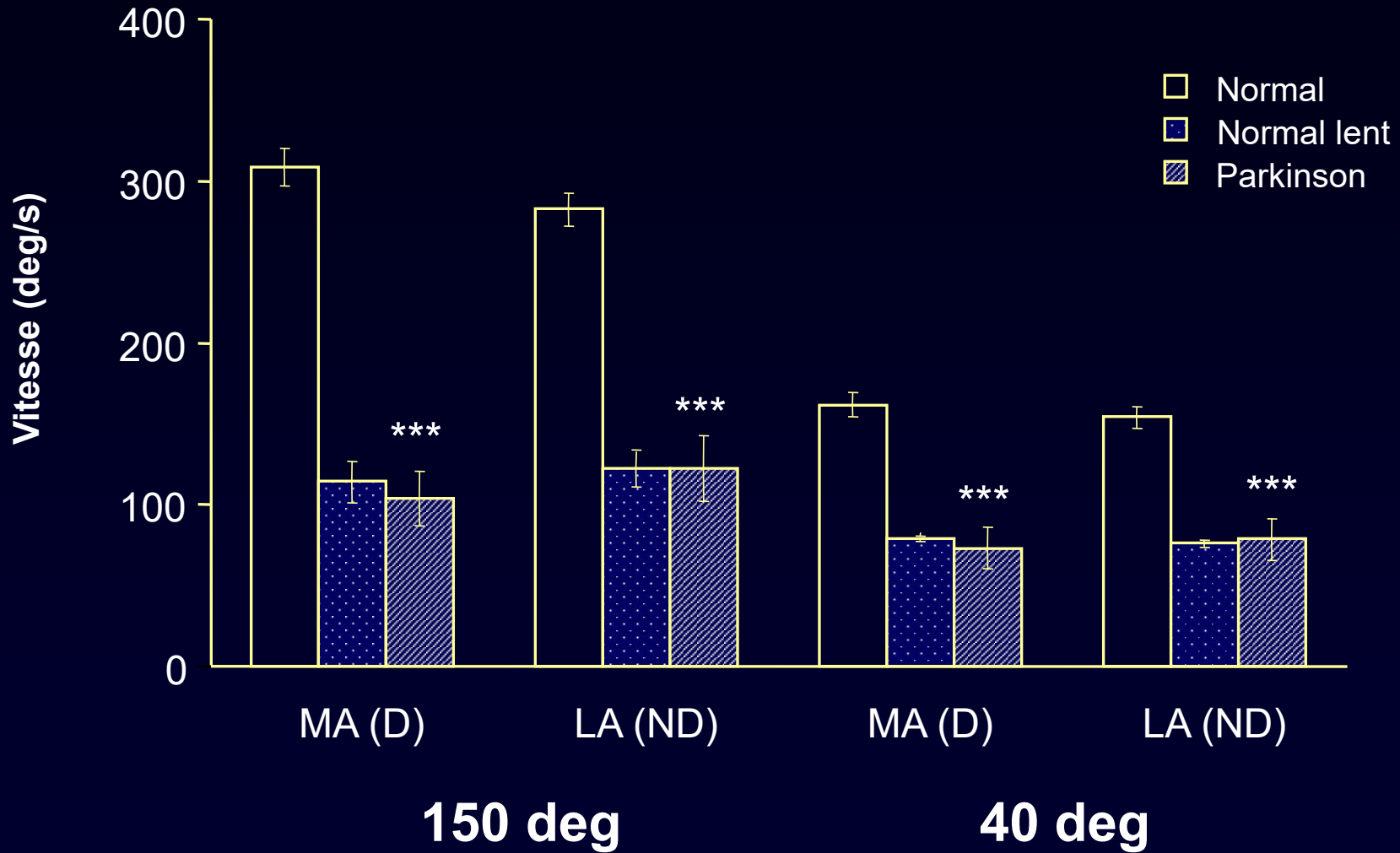
Normal



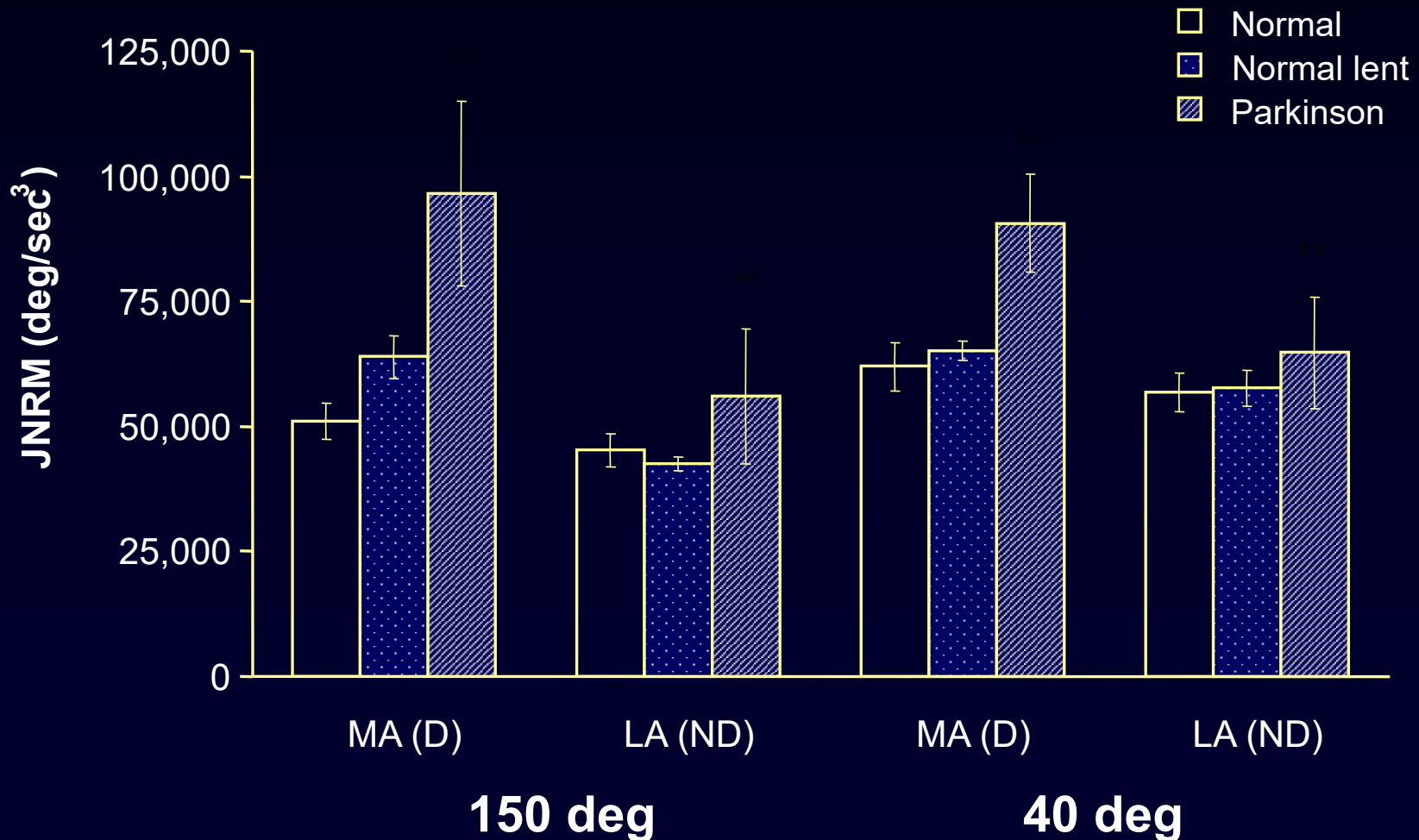
Parkinson



Vitesse angulaire moyenne

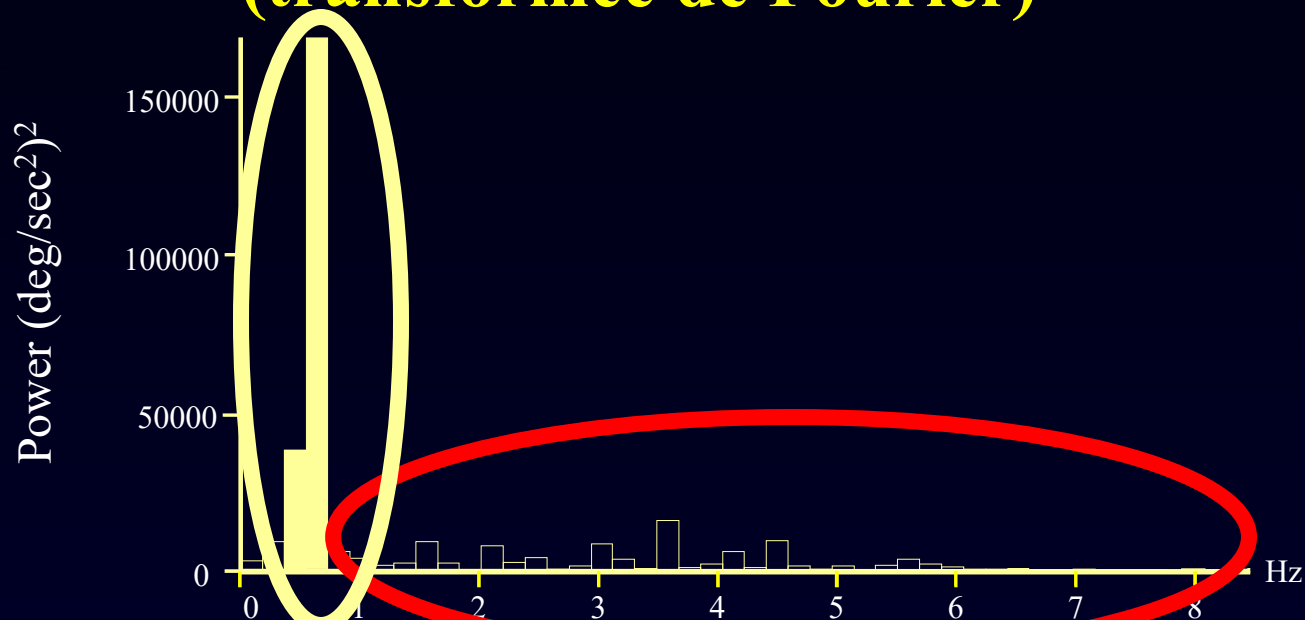


“Jerk” normalisé rectifié moyen

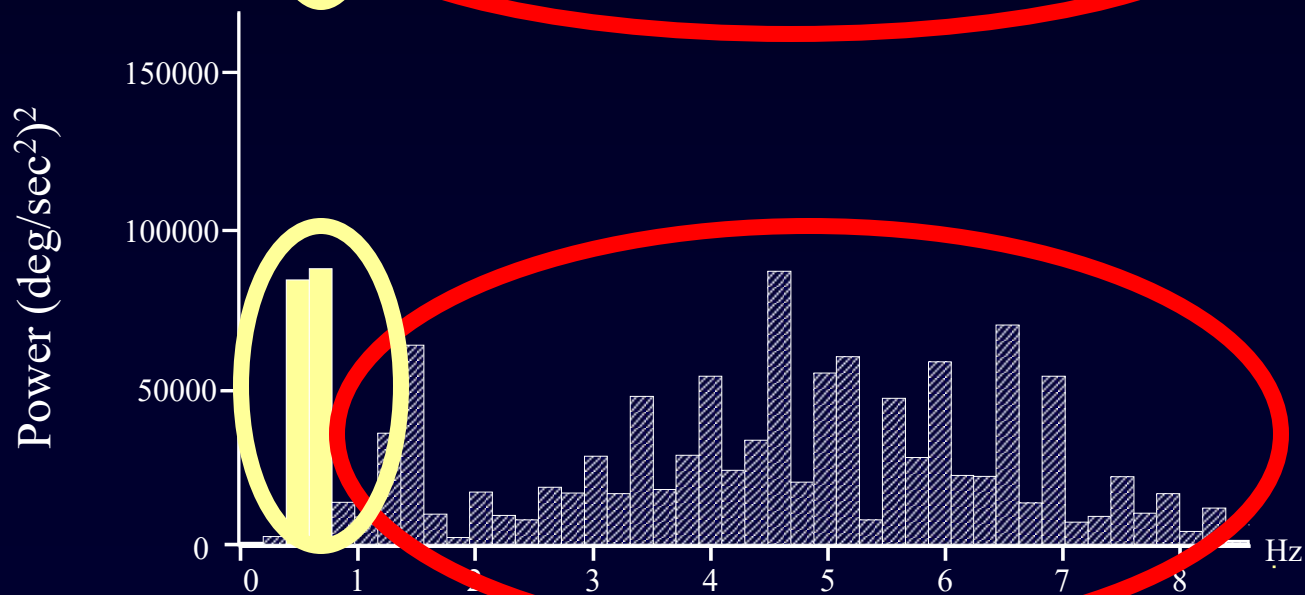


Analyse spectrale du profil d'accélération (transformée de Fourier)

Normal
lent



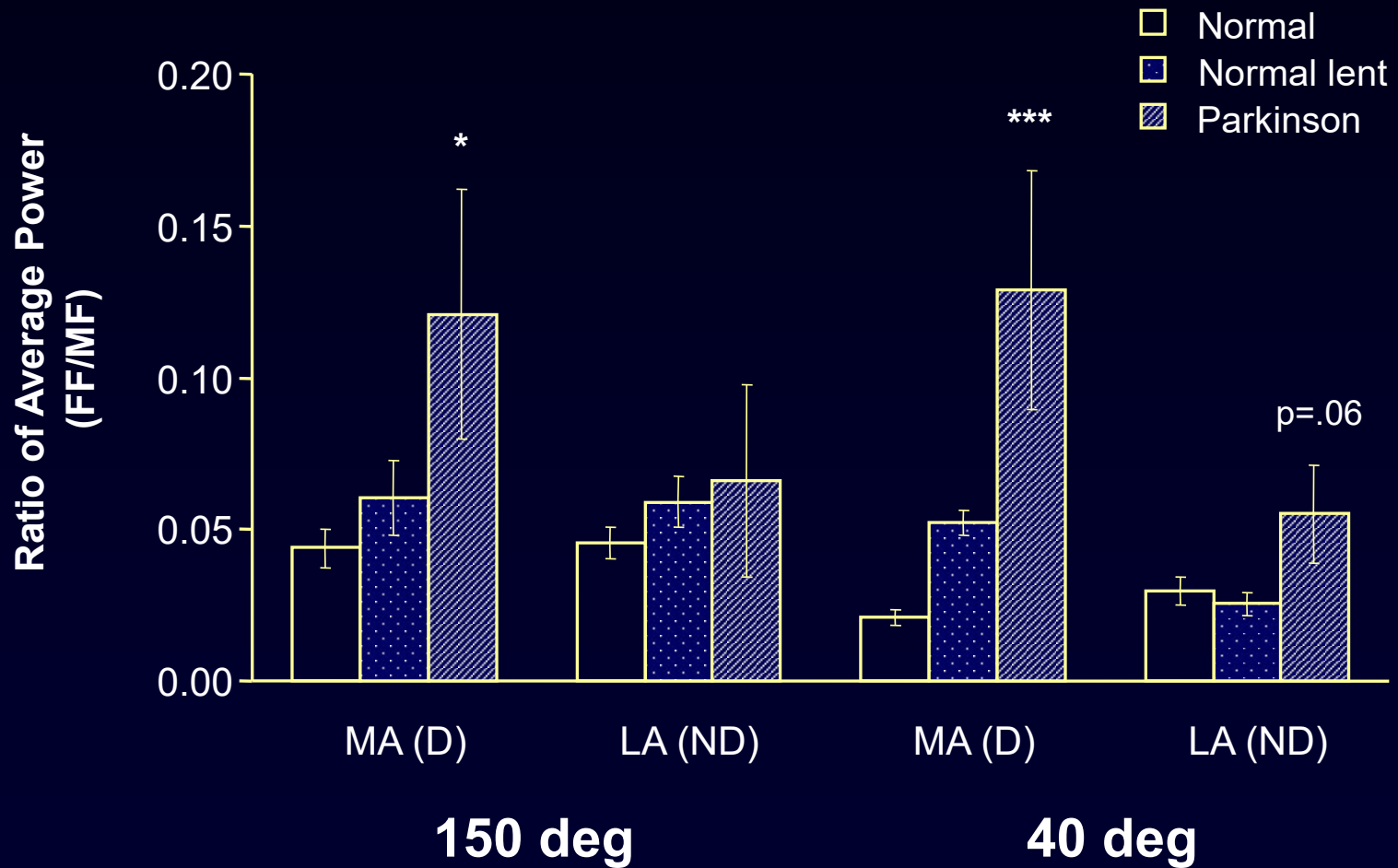
Parkinson



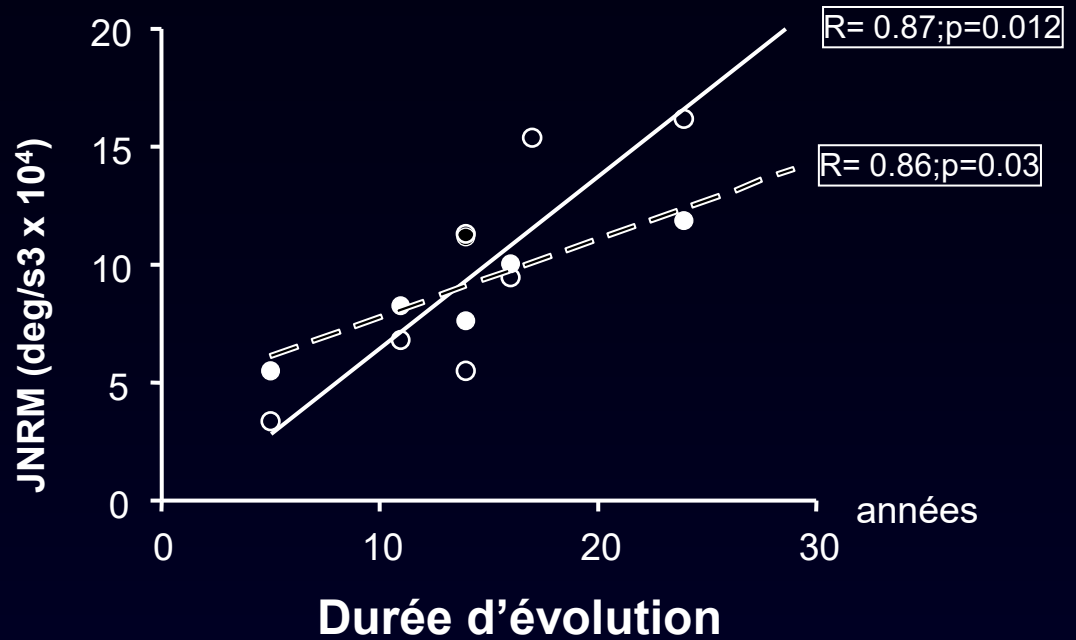
Bayle et al, J Add Res Ther, 2016

Quotient

Fréquences rapides/fréquence du mouvement

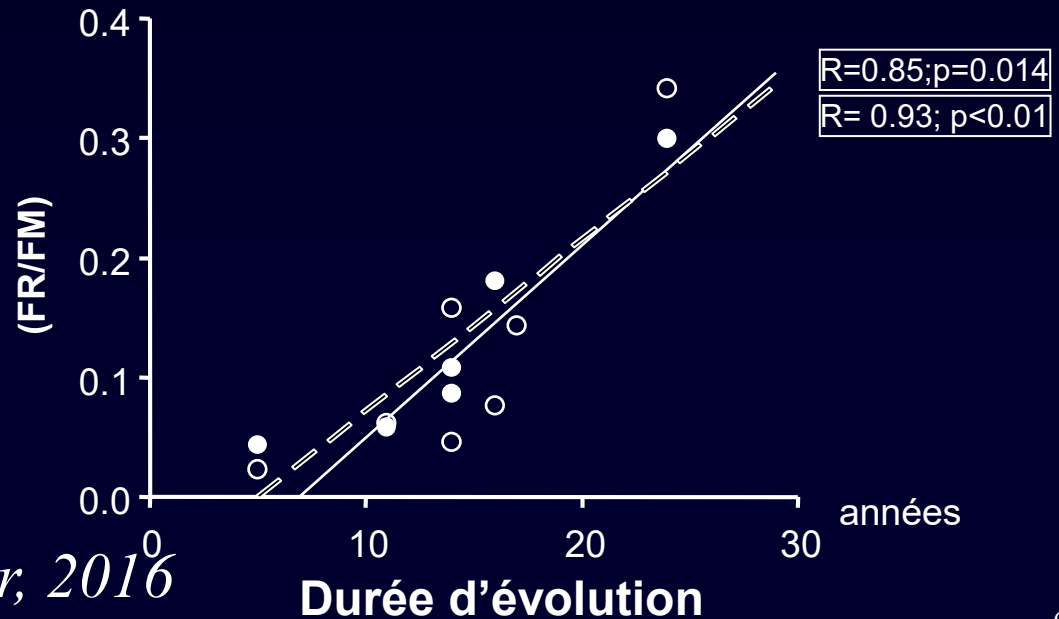


JNRM vs. durée d'évolution



○ MA(D) 150 deg
● MA(D) 40 deg

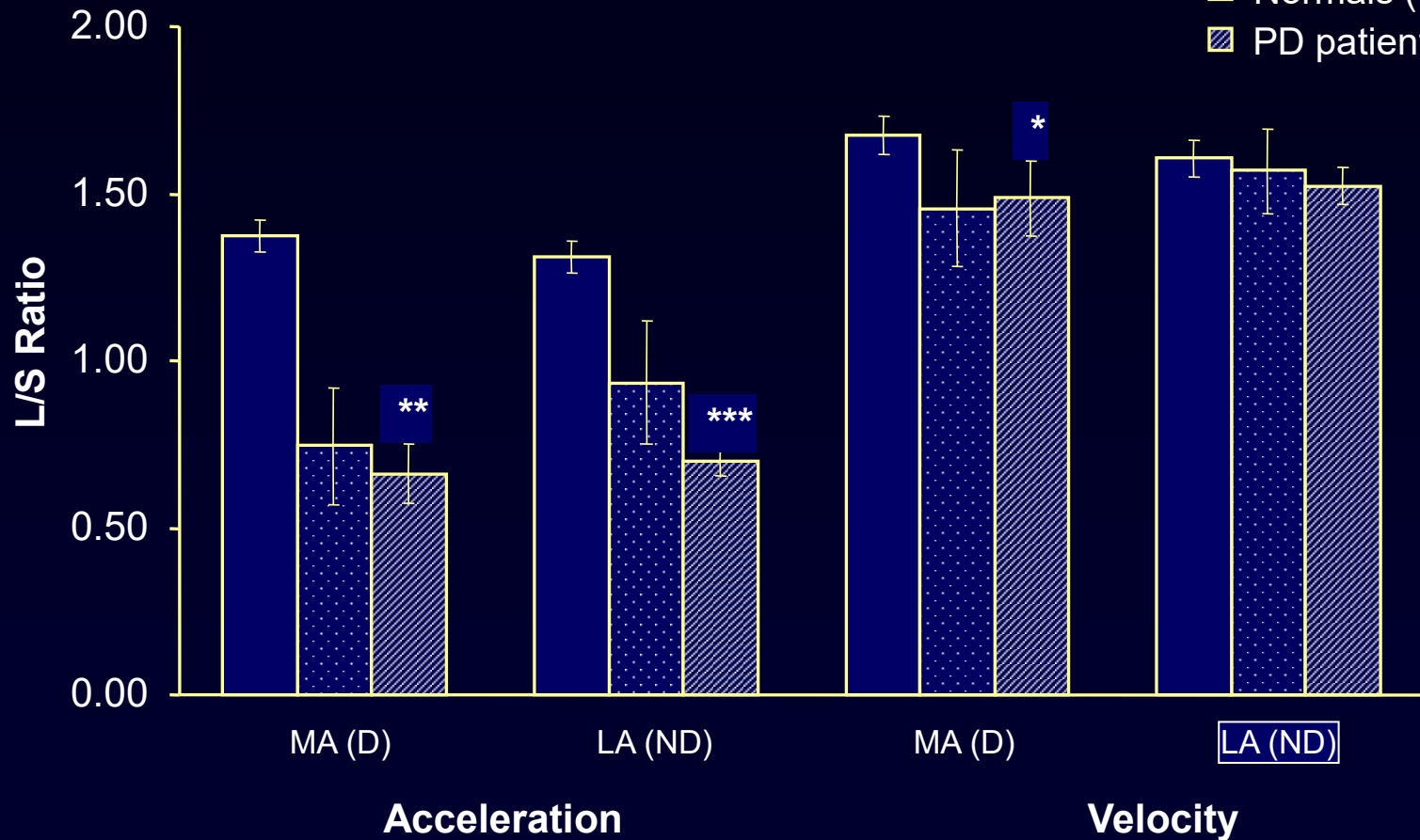
Quotient FR/FM vs. durée d'évolution



Bayle et al, J Add Res Ther, 2016

L/S Ratio

- Normals (AM)
- Normals (SM)
- PD patients



Conclusions

- Les deux méthodes proposées, JNRM and quotient FR/FM, évaluent la fluidité du mouvement par quantification de l'irrégularité du profil d'accélération.
- Ces deux méthodes sont capables de distinguer le mouvement parkinsonien du mouvement normal, et du mouvement normal lent volontaire de même vitesse.
- JNRM and quotient FR/FM pourraient permettre de caractériser la bradykinésie parkinsonienne par rapport à d'autres formes de bradykinésie (dépressive, frontale, parétique, arthrosique, cérébelleuse, choréique, etc.)

Parkinson avancé

A l'hypométrie s'ajoute l'apraxie...

Vanbellingen T, et al. Short and valid assessment of apraxia in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2012;18(4):348-50.