



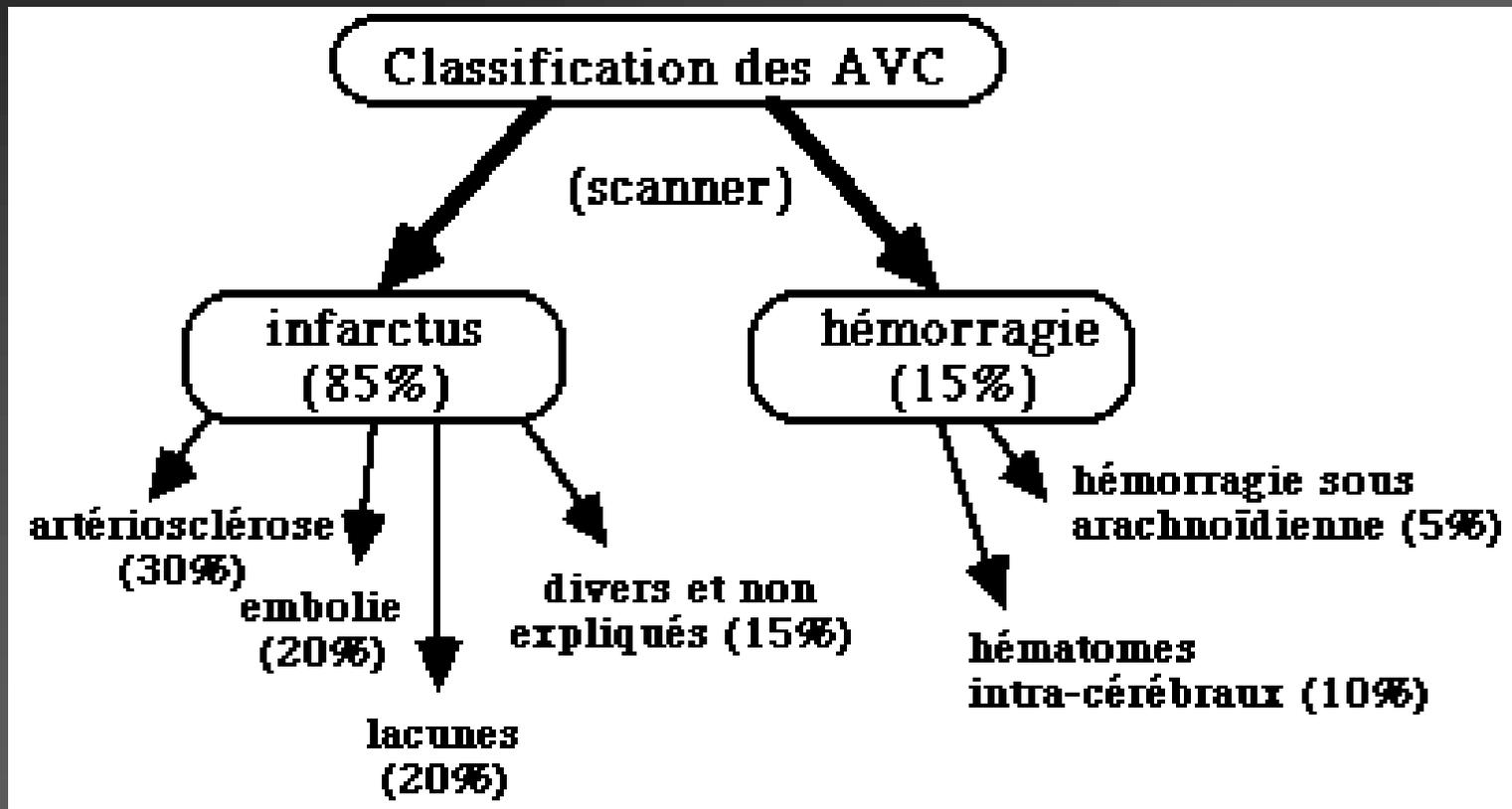
Les accidents vasculaires cérébraux

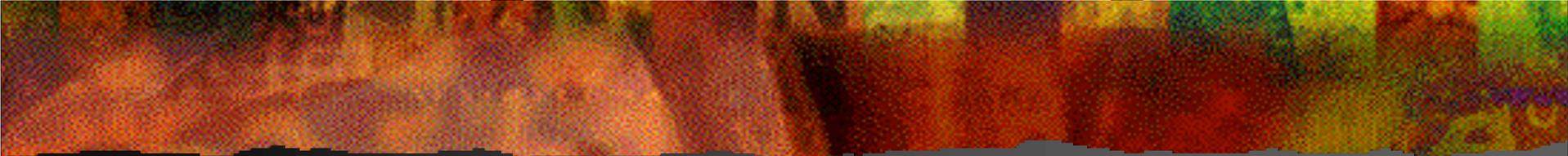
- Les AVC ischémiques
- Les AVC hémorragiques



Les AVC ischémiques

Classification des AVC

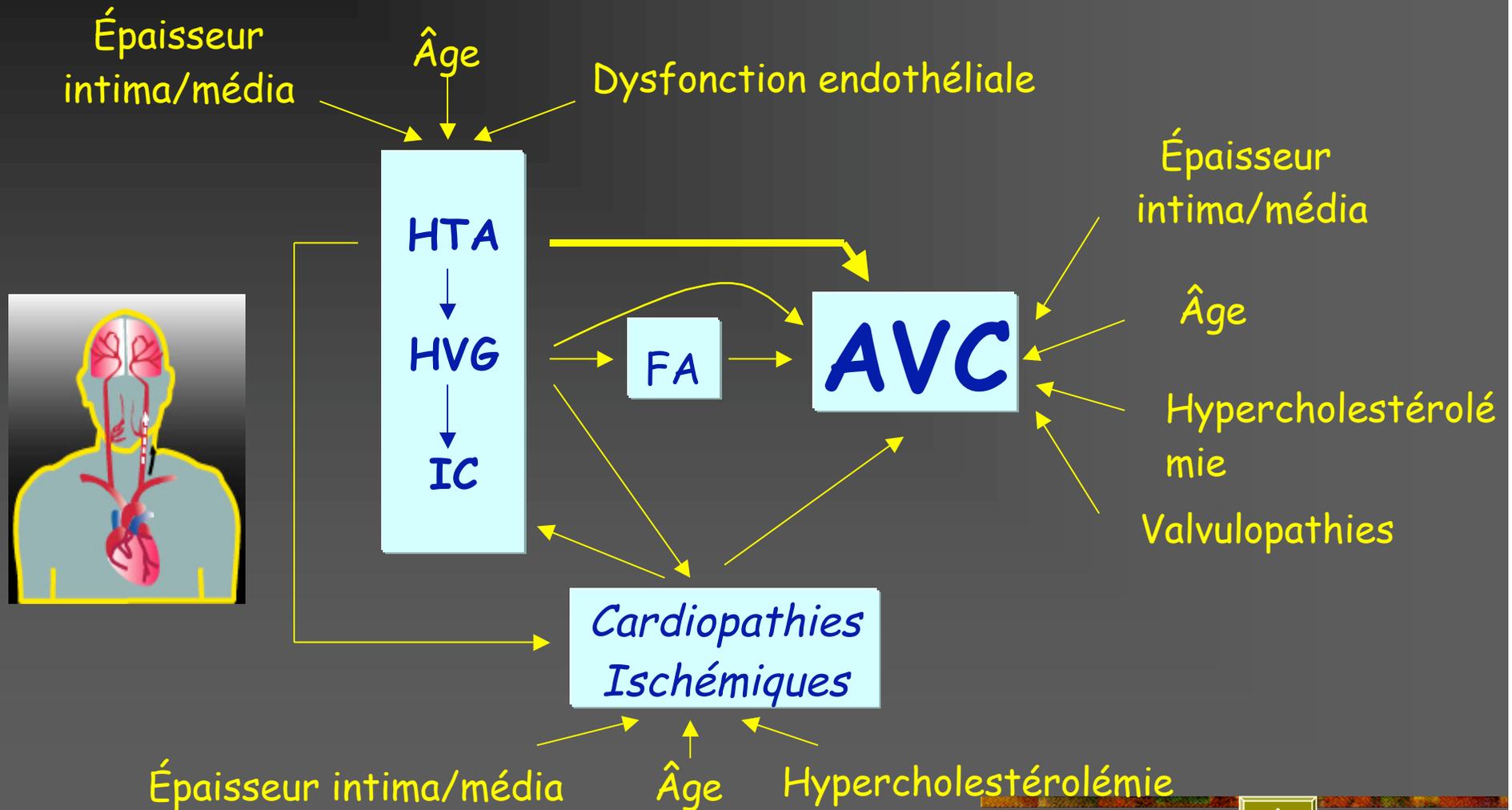




Epidémiologie des AVC

- 3^{ème} cause de mortalité
- 1^{ère} cause de handicap
- Mortalité 20% à 1 mois

L'AVC une conséquence des risques cardiovasculaires





AVC : UNE PATHOLOGIE FRÉQUENTE

150 000 nouveaux cas par an en France, soit un AVC toutes les 4 minutes

Incidence augmentant avec l'âge, et plus élevée chez l'homme

1/3 des AVC concerne un sujet jeune et 2/3 des sujets de plus de 65 ans (*Kaste et al., 1998*)

1/4 des AVC surviennent chez les hypertendus, 3/4 chez les normotendus, et 1/4 sont des récives





AVC : UNE PATHOLOGIE GRAVE

2^{ème} cause de mortalité dans le monde

2^{ème} cause de démence après la maladie d'Alzheimer

30% de décès dans les 5 ans qui suivent l'AVC

50% des patients atteints d'AVC ont un déficit neurologique résiduel qui limite l'indépendance, et 1/5 d'entre eux restent totalement dépendants

20% des survivants à un AVC auront un autre AVC dans les 5 ans





AVC : UNE PATHOLOGIE COÛTEUSE

Dans plusieurs pays européens, l'AVC est la maladie n°1 pour les dépenses hospitalières

En France : 2,7 milliards d'euros et 160 000 hospitalisations par an
(Levy et Le Pen, 1994)

Coût total de l'AVC aux USA : 30 milliards de dollars par an

Coût direct moyen du 1^{er} AVC jusqu'au décès en Suède : 90
000 euros (Asplund et al., 1993)





LA PRÉVENTION DEMEURE LE MEILLEUR MOYEN DE DIMINUER L'IMPACT DES AVC

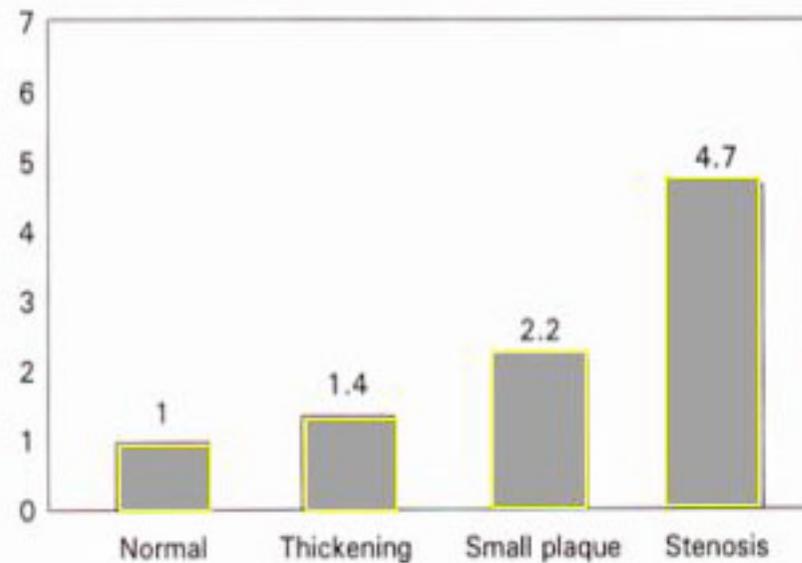


Figure 2 The 4-year risk of cerebrovascular stroke among 2181 men aged 42-60 years with different severities of common carotid atherosclerosis from the KJHD study. Data are based on strokes in 35 men





Quelques principes cliniques

3 caractéristiques cliniques des AVC

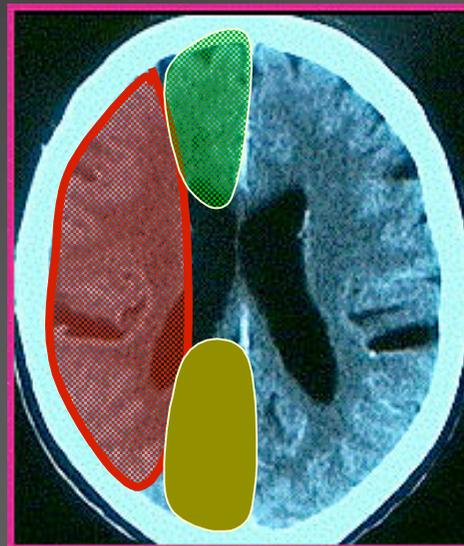
- Chronologie:
 - Début brutal
 - Aggravation sur quelques minutes
 - Amélioration progressive
- Atteinte correspondant avec un territoire vasculaire cérébral
- Contexte pathologique : HTA diabète IDM



Sémiologie caractéristique selon le territoire atteint

- AVC sylvien superficiel
 - Déficit brachiofacial + aphasie
- AVC sylvien profond
 - Hémiplégie massive

- AVC cérébrale antérieur
 - Apraxie idéomotrice
 - Déficit moteur de la jambe



- AVC cérébrale post
 - Trouble champ visuel





L'accident ischémique transitoire

- Une urgence diagnostique
- 25% feront un AVC dans les 5 ans
- D'une durée généralement < 30 mn



Prise en charge des AVC

Aspects pratiques

Une nouvelle discipline médicale: les urgences neurovasculaires

- Une prise en charge ultra-précoce pour utiliser les **fibrinolytiques**
- Une prise en charge multidisciplinaire dans des unités spécialisées pour diminuer la morbidité et la mortalité: **les unités neurovasculaires**
- Des **procédures** diagnostiques et thérapeutiques
- Une prévention primaire: **dépistage grand public des AIT**
- Une prévention secondaire imposant une **polythérapie**



Principes généraux du traitement

- Oxygénothérapie
- Respect réaction hypertensive
- lutte contre l'hyperthermie et l'hyperglycémie
- Nursing et kinésithérapie précoce
- Prévention des phlébites



CAT devant un AVC (1)

- Histoire clinique, examen clinique
- Ionogramme
- NFS
- Bilan de coagulation
- ECG
- Radiographie de thorax
- Saturométrie en O₂
- T°

- Doppler cervical
- Échographie des vaisseaux du cou
- Surveillance du rythme cardiaque
 - Monitoring
 - Holter
 - ECG répétés



CAT devant un AVC (2)

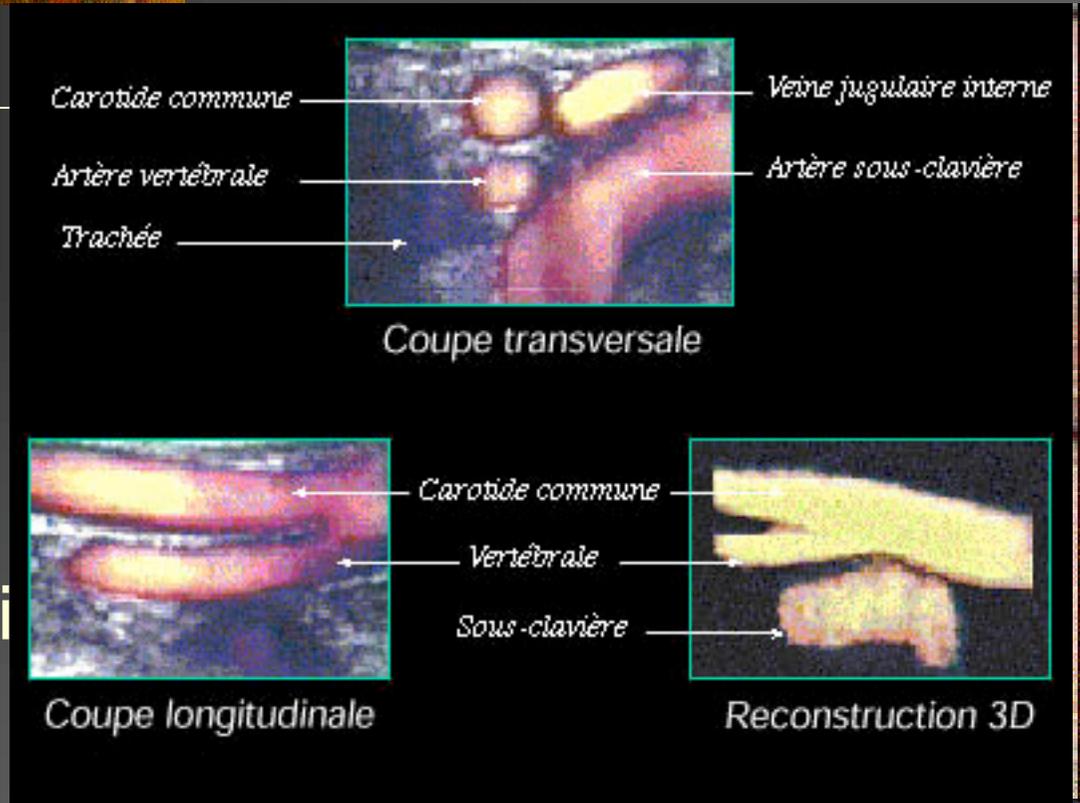
- Aspirine
- Héparinothérapie différée de 48 h à 1 semaine si
 - Cardiopathie emboligène
- Héparinothérapie rapide si
 - Dissection avec signes hémodynamiques
 - Thrombophlébite
 - Cardiopathie très emboligène
- HBPM

- Antipyrétiques
- Insulinothérapie
- Anti-infectieux
- Sonde gastrique
- Anti-oédemateux
- Anti-hypertenseurs
 - Immédiate si HTA >220/110 ou mal tolérée
 - Différée après 48 –72 h



CAT devant un AVC (3)

- ETO
 - Si sujet jeune
 - Si suspicion de cardiopathie emboligène
- Doppler transcrânien
- ARM
- Artériographie



2003: quoi de neuf pour la prise en charge des AVC à Pau ?

- Aspirine IV 500mg/24h
 - Sérum physiologique < 1l si prise alimentaire associée
 - Respecter HTA pendant les 48 premières heures (TAS 220 si ischémique, 200 si hémorragique)
 - Discuter anticoagulants en cas de cardiopathie emboligène à J4 ou avant si risque très important (place de l'ETO)
- Agir sur la fièvre précocement
 - Insuline au pousse seringue et arrêt antidiabétiques oraux
 - Réalimentation précoce
 - Prévention des récurrences: antihypertenseurs et hypolipémiants chez tous les patients?



PRÉVENTION SECONDAIRE

→ Traitements antiagrégants :

Aspirine (50-325mg)

Clopidogrel (PLAVIX)

Dipyridamole + aspirine (ASASANTINE)

→ Traitements antihypertenseurs :

L'HTA multiplie le risque d'hémorragie cérébrale par 10
et le risque d'ischémie cérébrale par 7

Une diminution de 5 à 6 mmHg de la PAD en
prévention primaire réduit le risque d'AVC de 42 %

(Collins et al., 1990)

→ Traitement hypolipémiant (statines)

Antivitamines K après un AVC d'origine thromboembolique (FA)

→ Traitement anticoagulant oral :

→ Chirurgie : endartériectomie carotidienne



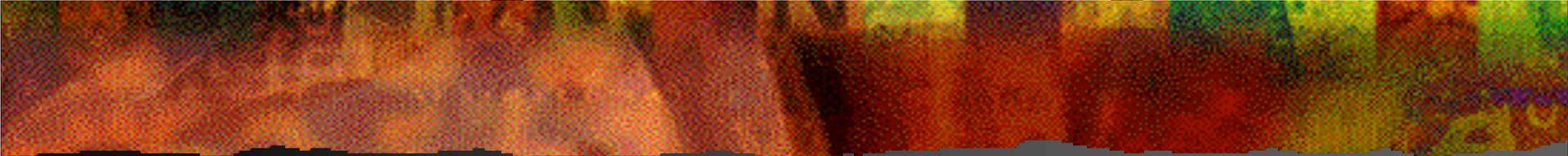
The image features a dark grey rectangular area in the center, which serves as a background for the text. Above and below this area are horizontal bands of abstract, colorful patterns in shades of brown, orange, and green. The text 'Les causes des AVC' is written in a bold, yellow, sans-serif font, centered within the dark grey area.

Les causes des AVC

3 mécanismes

- Atherothrombose
- Cardiopathie emboligène
- Lipohyalinose des artères intra-cérébrales

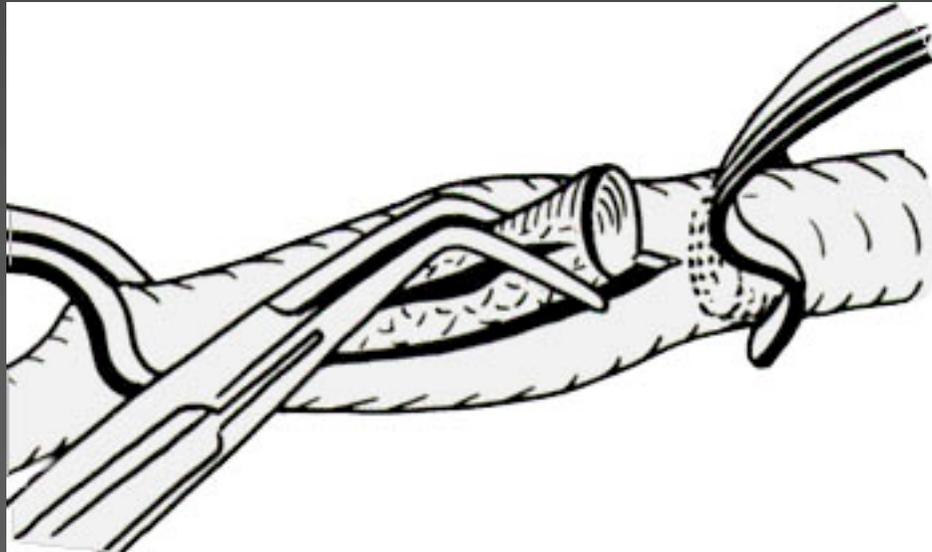




L'athérombose

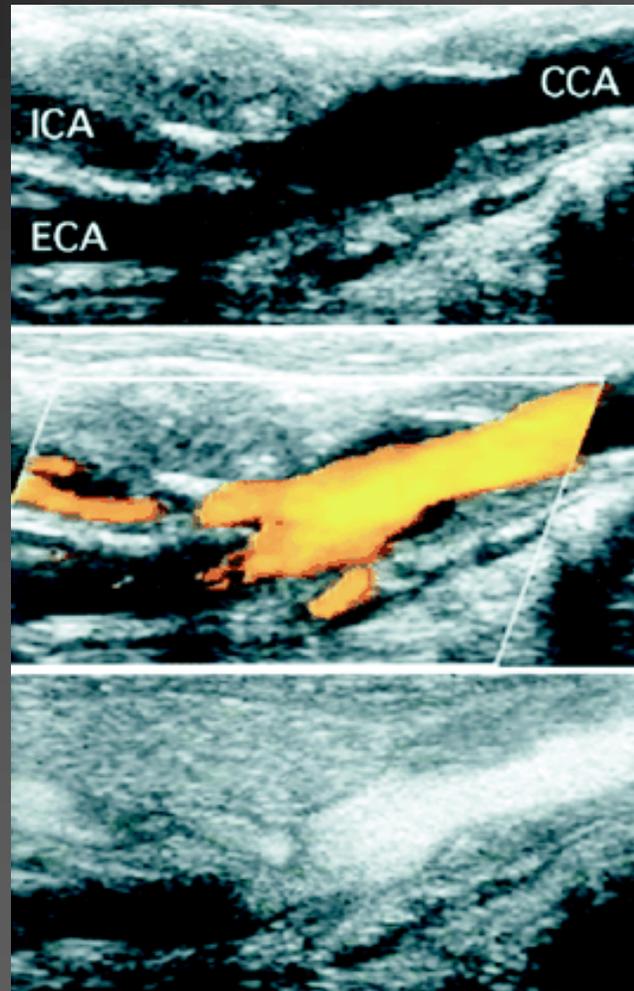
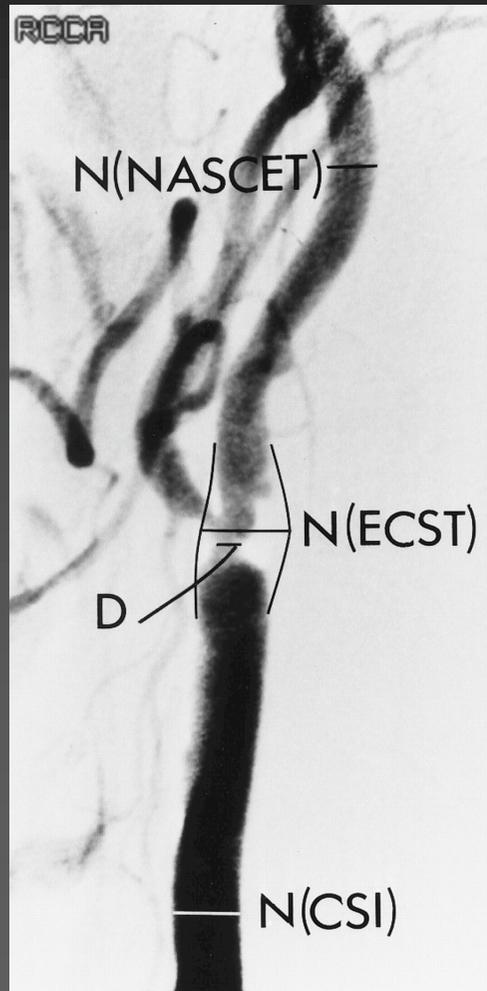
- Des vaisseaux du cou
- Des vaisseaux intracrâniens

La sténose carotidienne



Doit être recherchée en cas d'AIT ou AVC modéré car la récurrence peut être prévenue par la chirurgie

La sténose carotidienne (2)

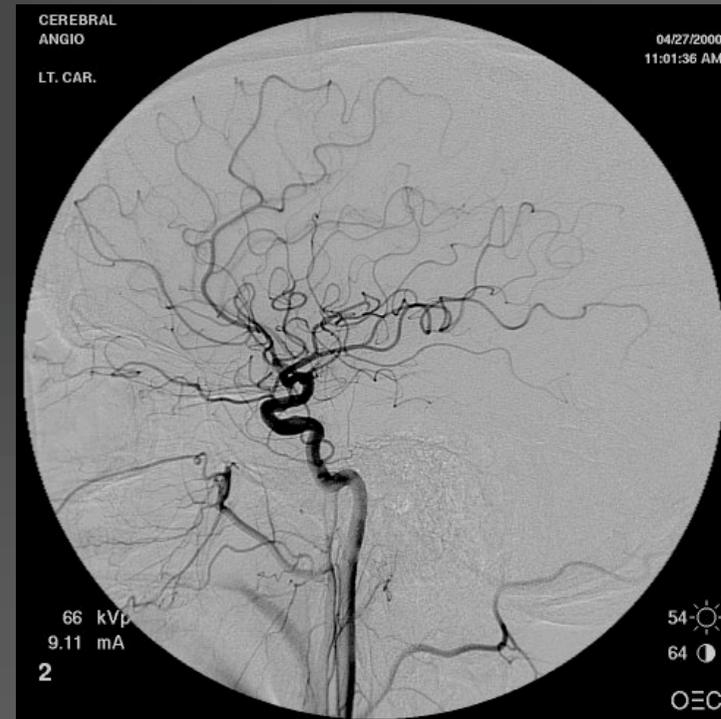
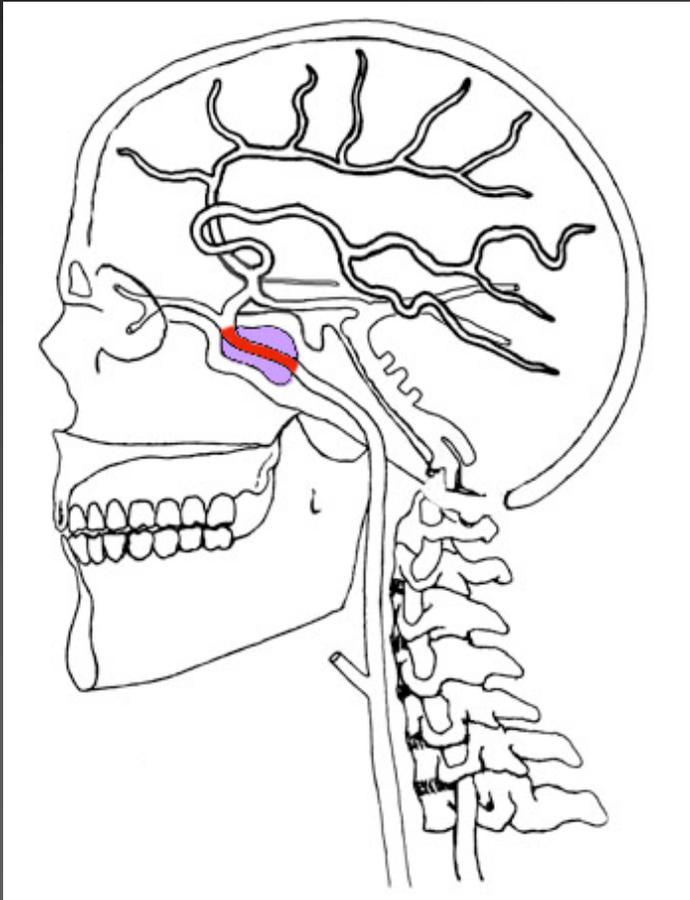


Peut être détecté au doppler

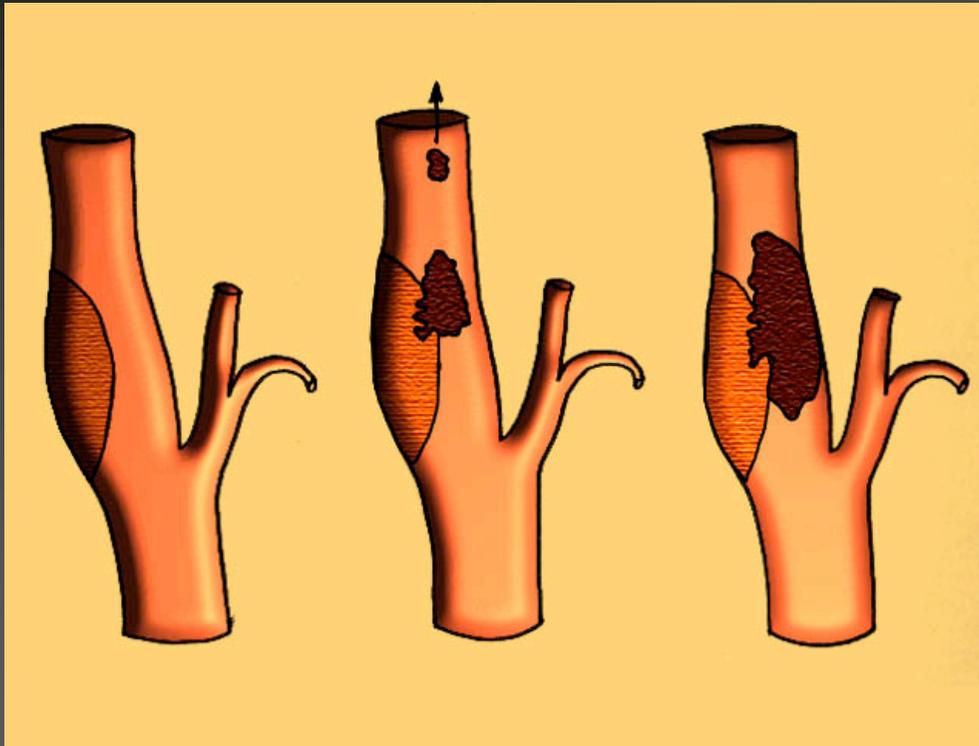
mais nécessite d'être mesurée avec l'artériographie



La sténose carotidienne



Un mécanisme le plus souvent embolique

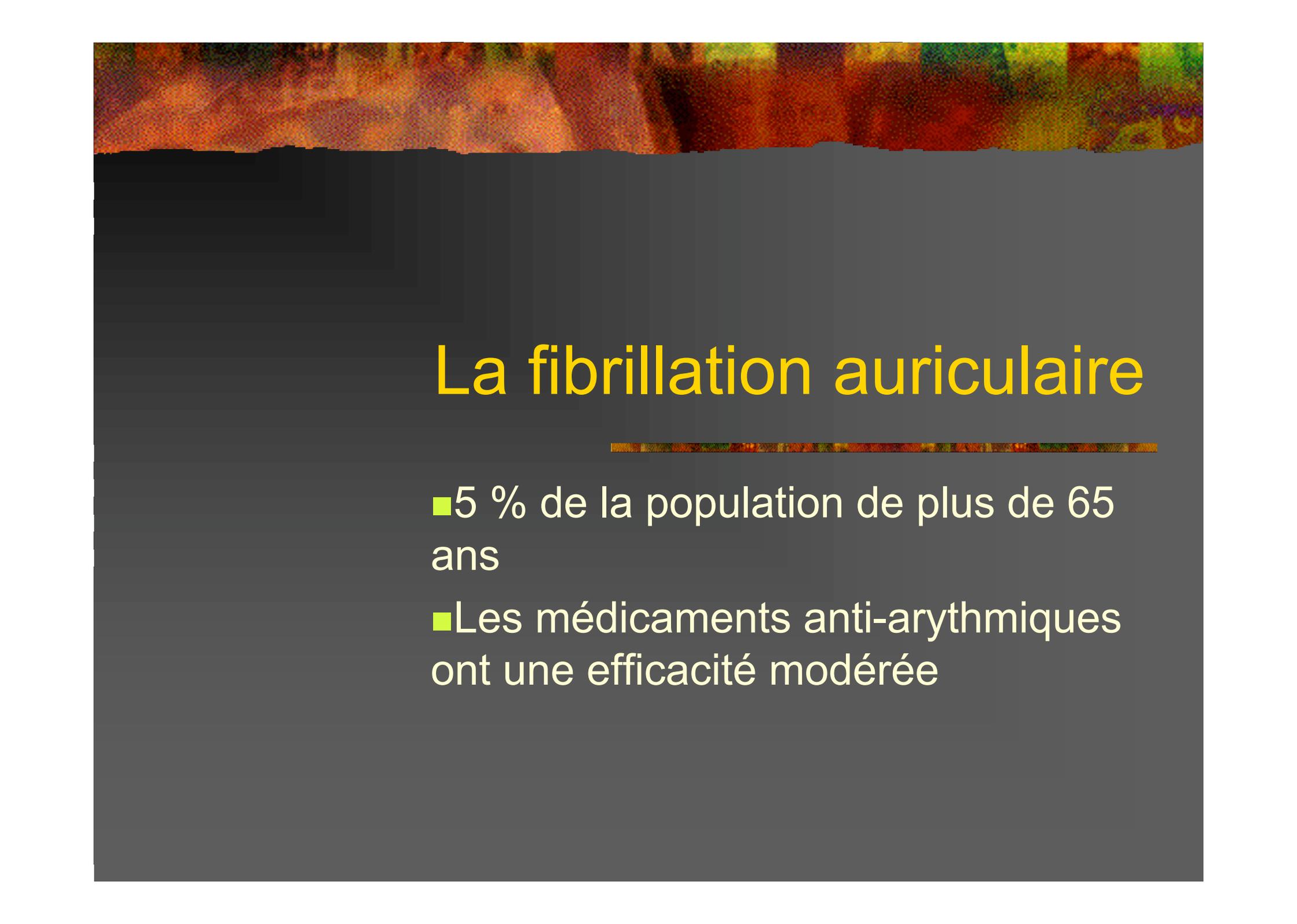


Le risque d'embolie
lorsque la sténose est
supérieure à 70%
justifie l'intervention
chirurgicale en cas
d'AIT





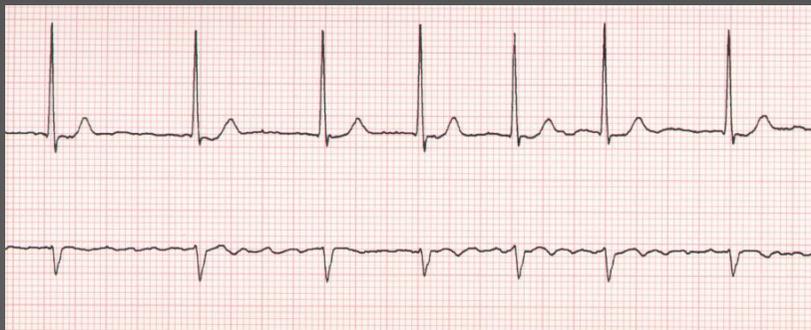
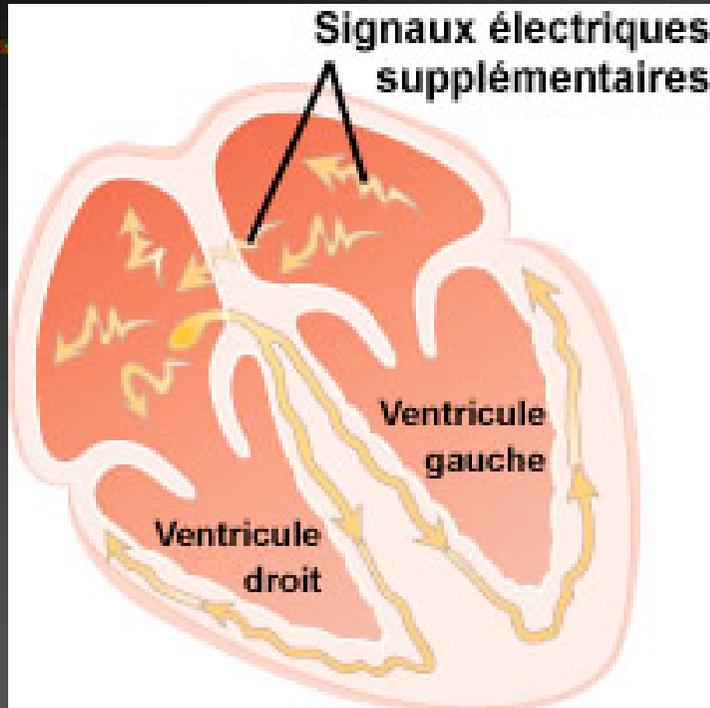
Les cardiopathies emboligènes



La fibrillation auriculaire

- 5 % de la population de plus de 65 ans
- Les médicaments anti-arythmiques ont une efficacité modérée

La fibrillation auriculaire

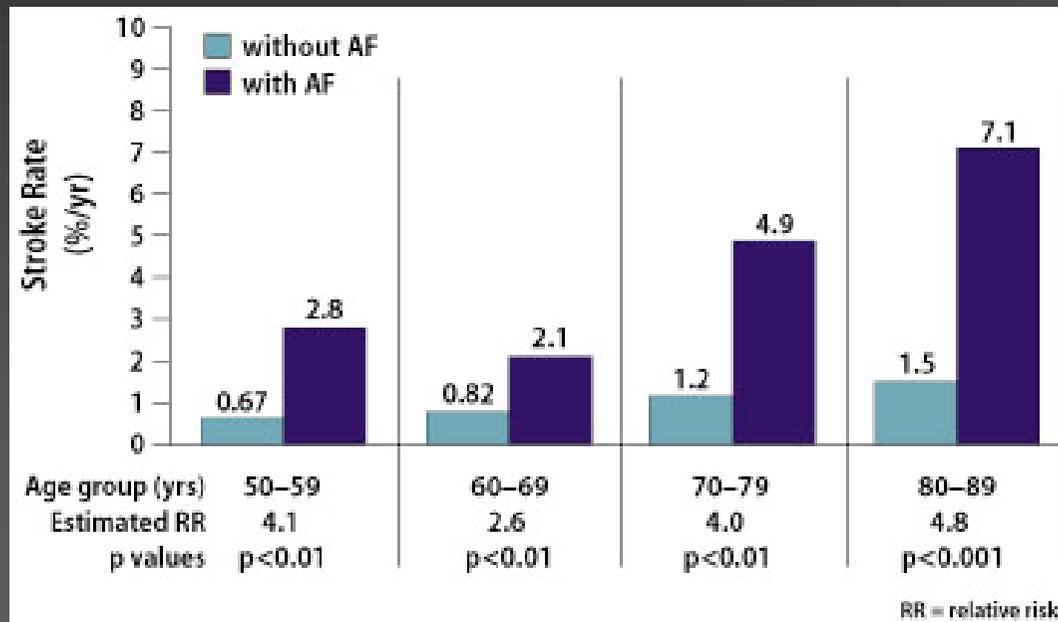


Dans la fibrillation, les cellules envoient des signaux électriques supplémentaires (dits ectopiques) qui font battre irrégulièrement et rapidement l'oreillette. Elle bat si vite et si irrégulièrement qu'elle peut frémir au lieu de se contracter. Si elle ne se contracte plus, elle ne peut plus propager assez de sang dans le ventricule et cela peut entraîner des symptômes tels que vertiges et faiblesse.

- Le sang qui ne circule pas correctement peut former des caillots dans l'oreillette et ces caillots, en se déplaçant dans le corps, peuvent provoquer de sérieux dommages, par exemple : un accident vasculaire cérébral (attaque).



Fibrillation auriculaire (2)



- Risque faible <1%
 - Sujet de moins de 65 ans
- Risque intermédiaire (2-5%)
 - Sujet <75 ans sans facteur de risque
- Risque élevé >5%



Choix du traitement

- Facteurs de risques
 - ATCD d'embolie artérielle ou d'AVC
 - Sujet de plus de 75 ans et:
 - HTA
 - Diabète
 - Insuffisance cardiaque
 - Dysfonction ventriculaire G
 - Dilatation de l'oreillette G

	<65 ans	65-75 ans	>75 ans
Absence de facteur de risque	Aspirine	Aspirine ou AVK	AVK
Présence de facteur de risque	AVK	AVK	AVK





Les autres causes d'embolie cardiaque

- Anévrismes du septum inter-auriculaire
- Prothèses valvulaires
- Insuffisance cardiaque
- Infarctus du myocarde

....

Risque emboligène détermine la décision AVK ou antiagrégants

■ Risque élevé

- RM avec FA
- IDM récent
- Tumeur de l'oreillette
- Cardiopathie dilatée
- Dilatation de l'oreillette G
- Valve artificielle
- FA
- Maladie de l'oreillette
- Endocardite infectieuse
- Myxome de l'oreillette
- Akinésie segmentaire du VG
- Thrombus de l'oreillette

■ Risque modéré

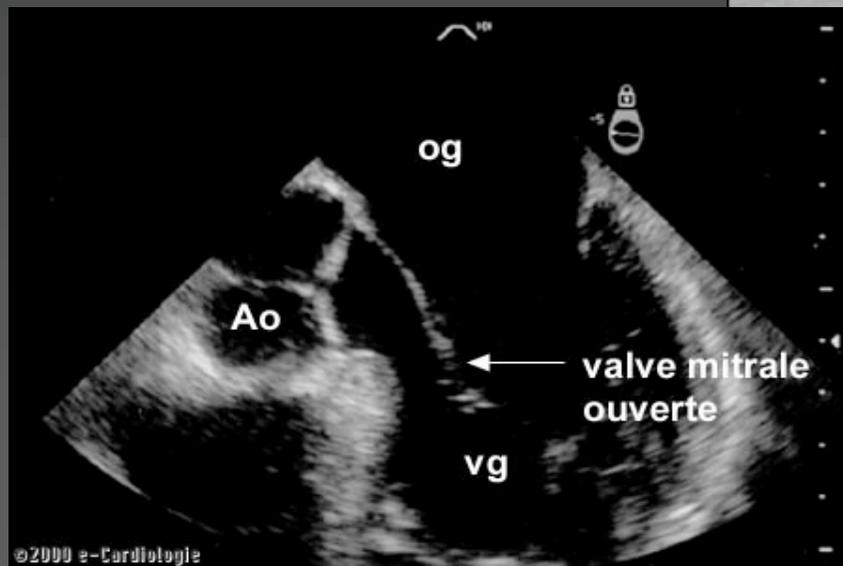
- RM sans FA
- RAC
- Calcifications annulaires mitrales
- bioprothèse
- FOP
- ASIA
- FA isolée
- Flutter
- Cardiopathie hypertrophique
- Hypokinésie segmentaire VG
- Insuffisance cardiaque congestive
- Endocardite non bactérienne



Place de l'échocardiographie transoesophagienne (ETO)

Détecte:

- Thrombus intra auriculaire
- Athérome AO
- Endocardite
- Anévrisme inter auriculaire, CIA, foramen ovale

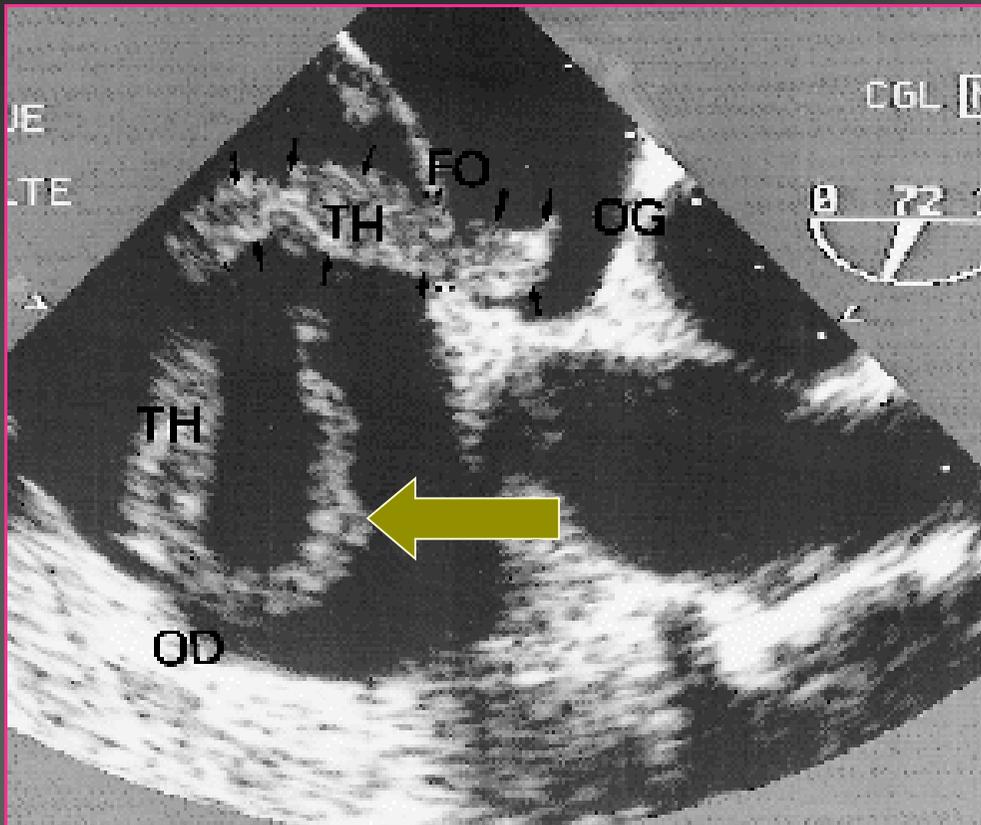


En urgence

- Si suspicion d'endocardite infectieuses
- Si décision d'anticoaguler FA



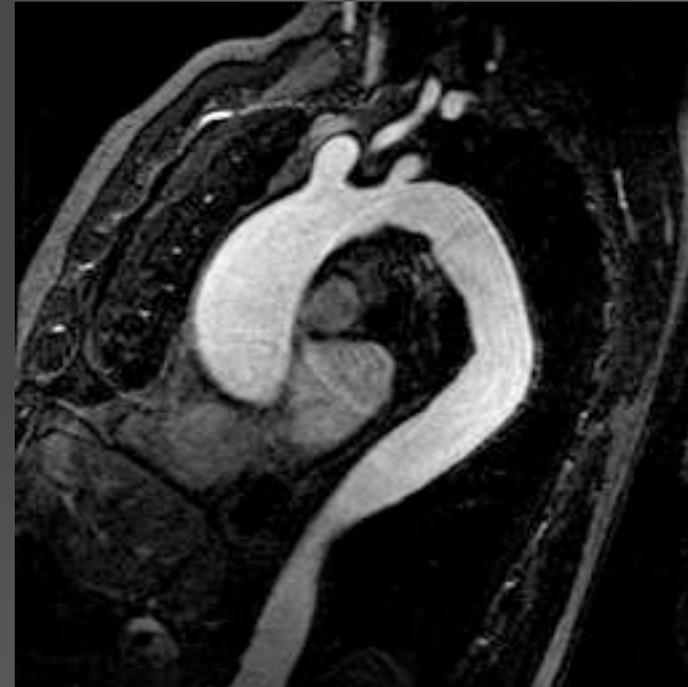
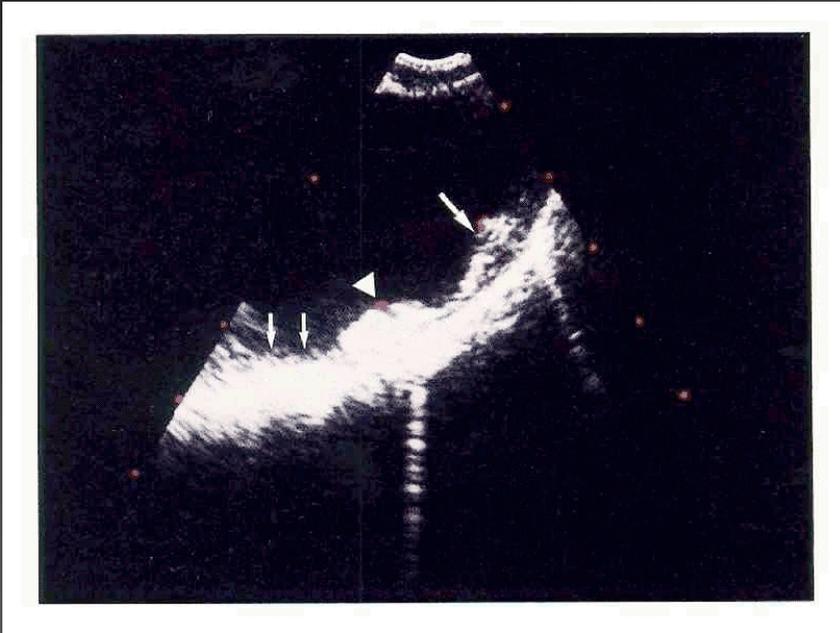
L'ETO visualise les thrombus



La présence de thrombus dans l'oreillette G incite à mettre en route un traitement anticoagulant



Athérome de l'aorte ne peut qu'être détecté en ETO



Facteur de risque d'AVC important dès que la plaque dépasse 4 mm. AVK peuvent être utilisés si caillot mobile





L'avenir

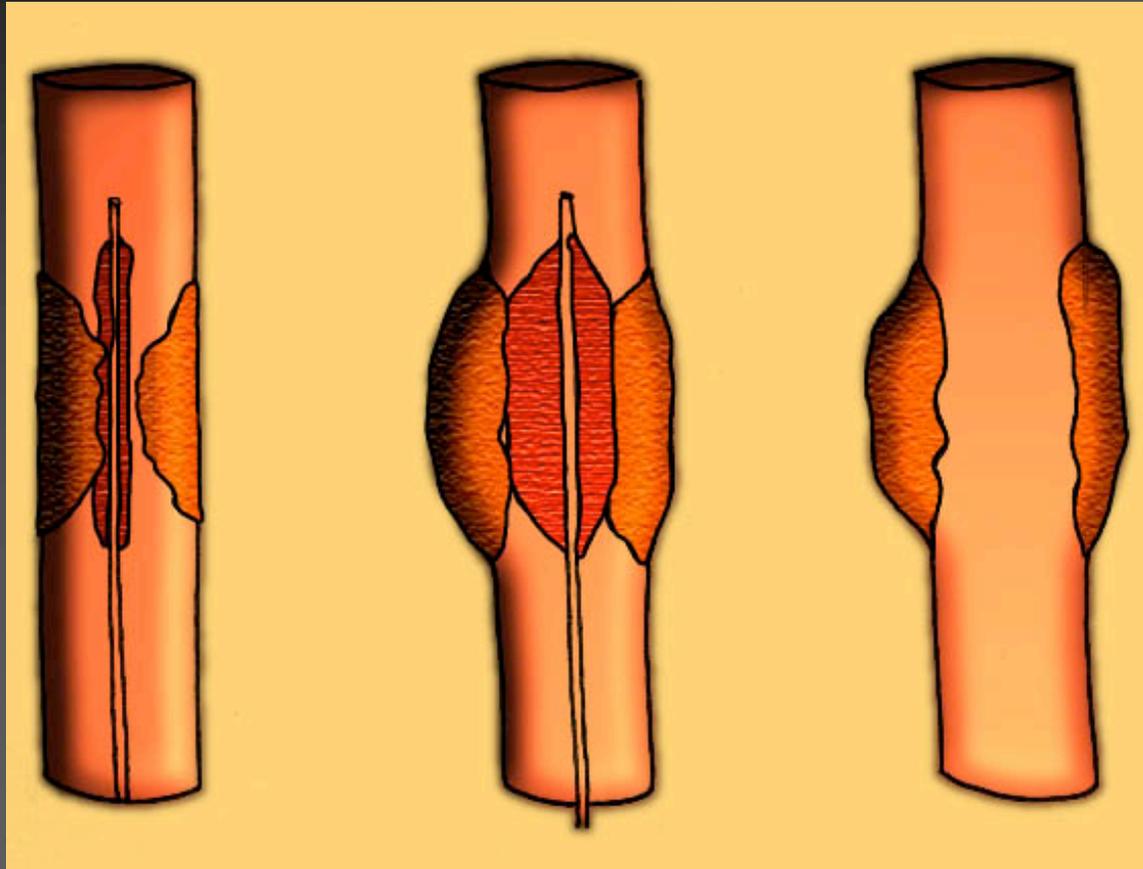
- Les unités neurovasculaires
- Les nouvelles thérapeutiques
- Les nouveaux moyens d'imagerie



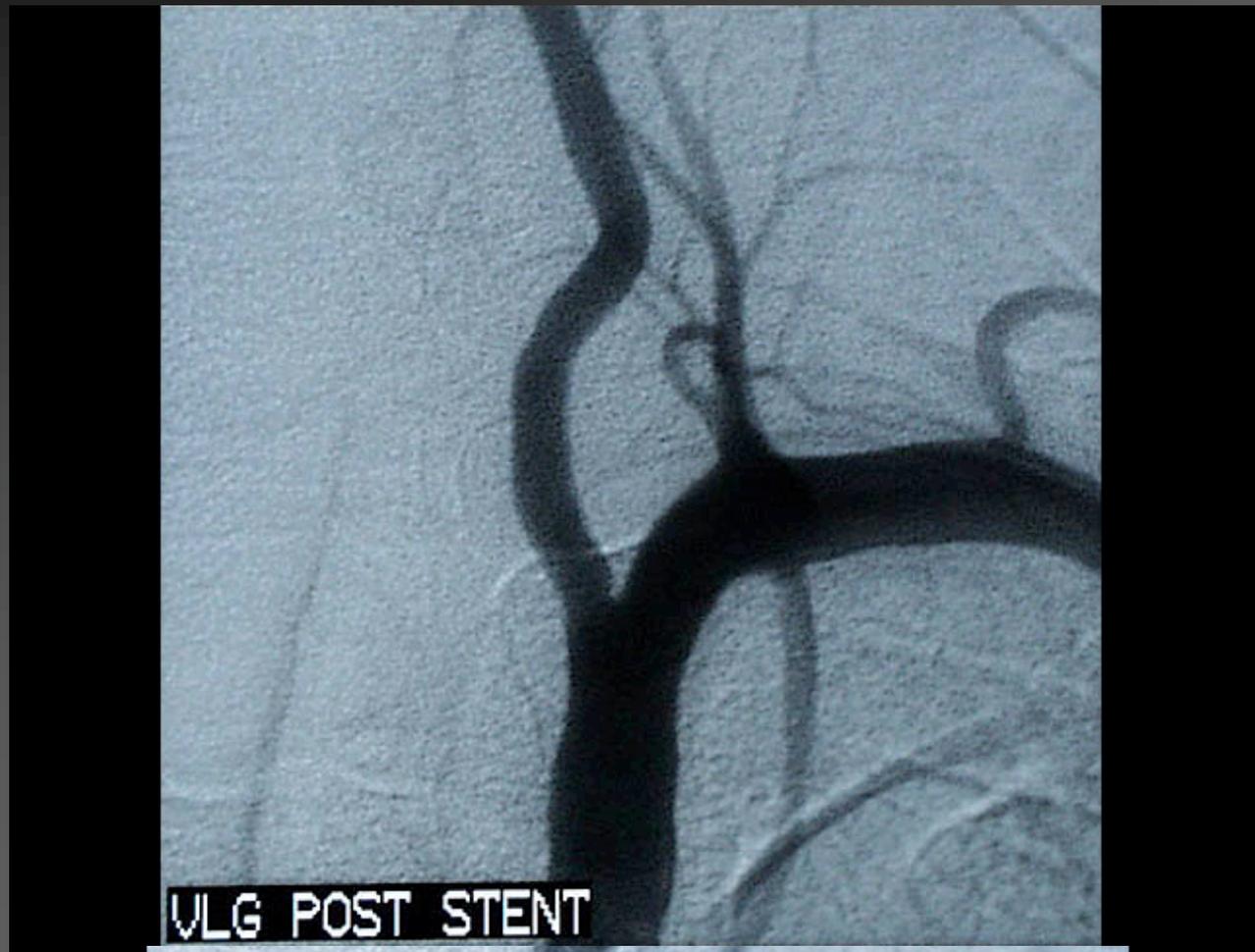
Les nouvelles thérapeutiques

- L'angioplastie des vaisseaux du cou
- Les fibrinolytiques
- La fibrinolyse intra-artérielle
- Les associations d'anti-aggrégants, les nouveaux antiaggrégants et anticoagulants

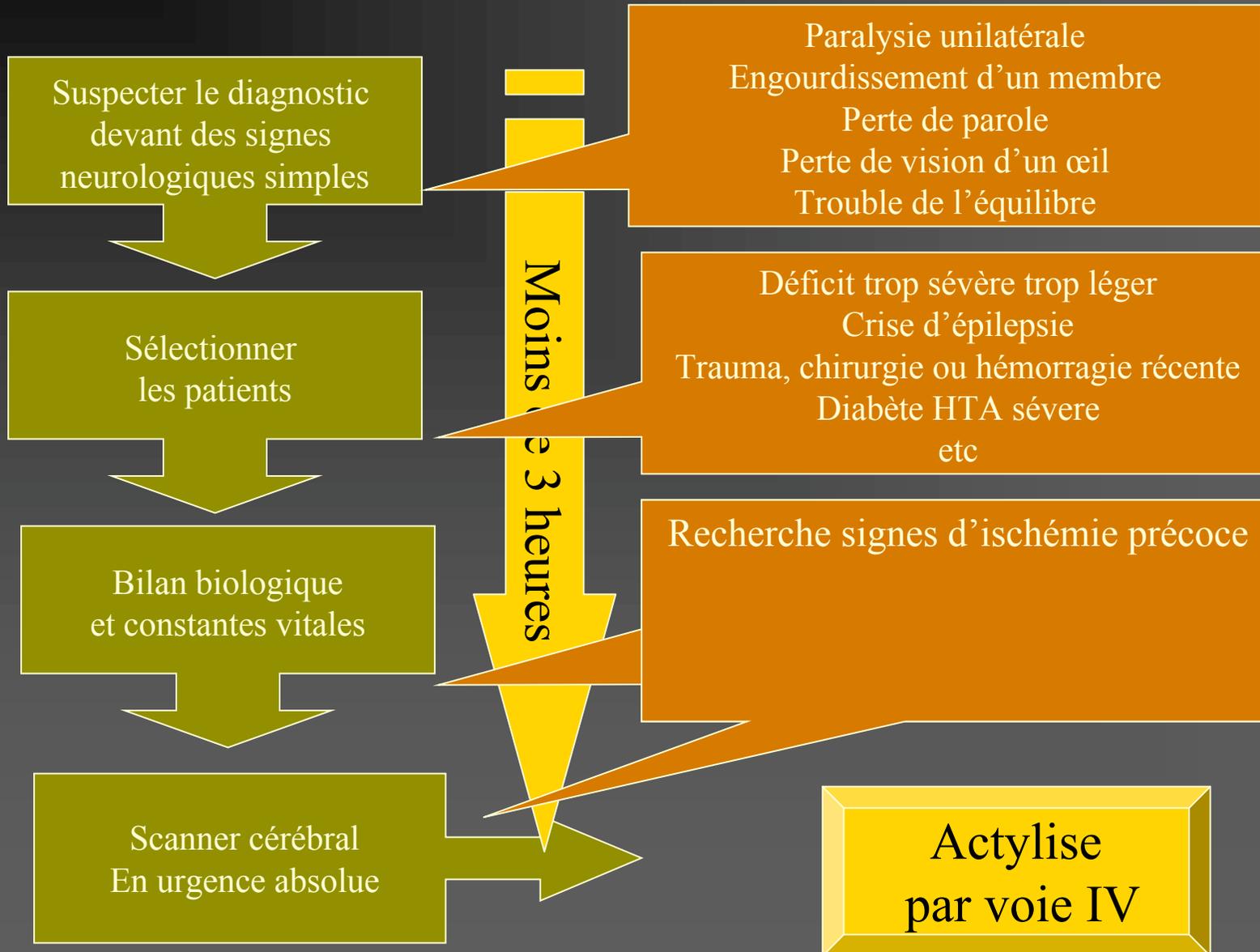
Le ballon introduit avec un cathéter comprime la plaque d'athérome



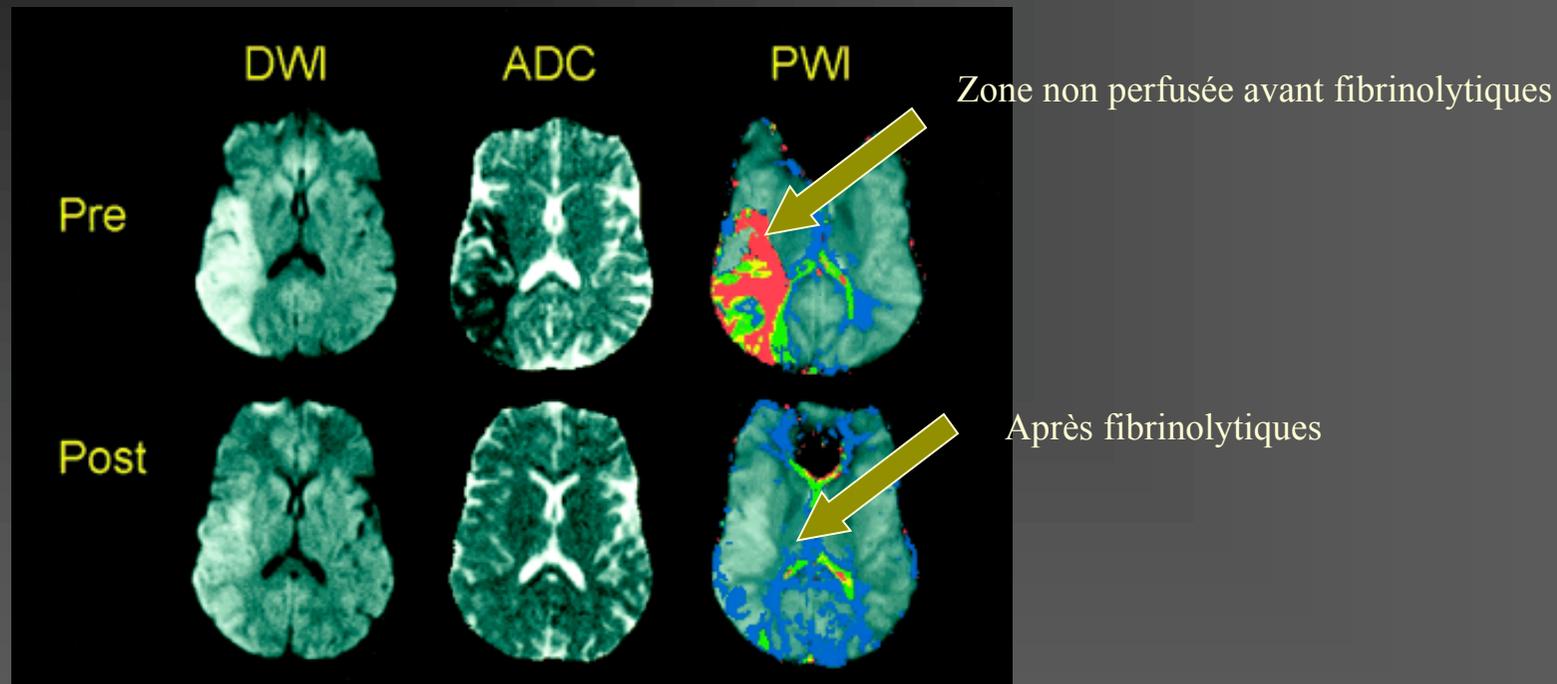
L'angioplastie peut corriger la sténose



Fibrinolyse: une course de vitesse

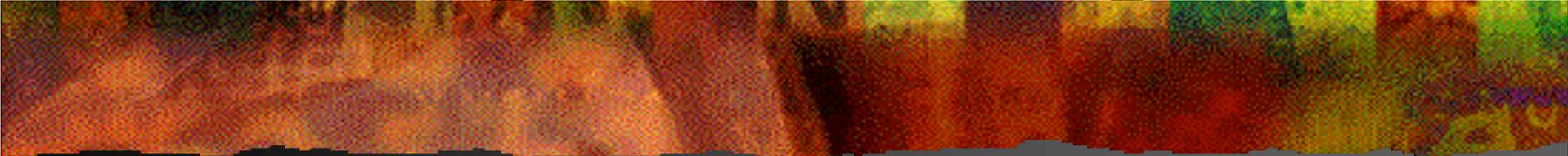


Les fibrinolytiques



- Les fibrinolytiques utilisés moins de 3 h après le début des symptômes peuvent dissoudre la caillot dans l'artère et éviter la destruction du tissu cérébral

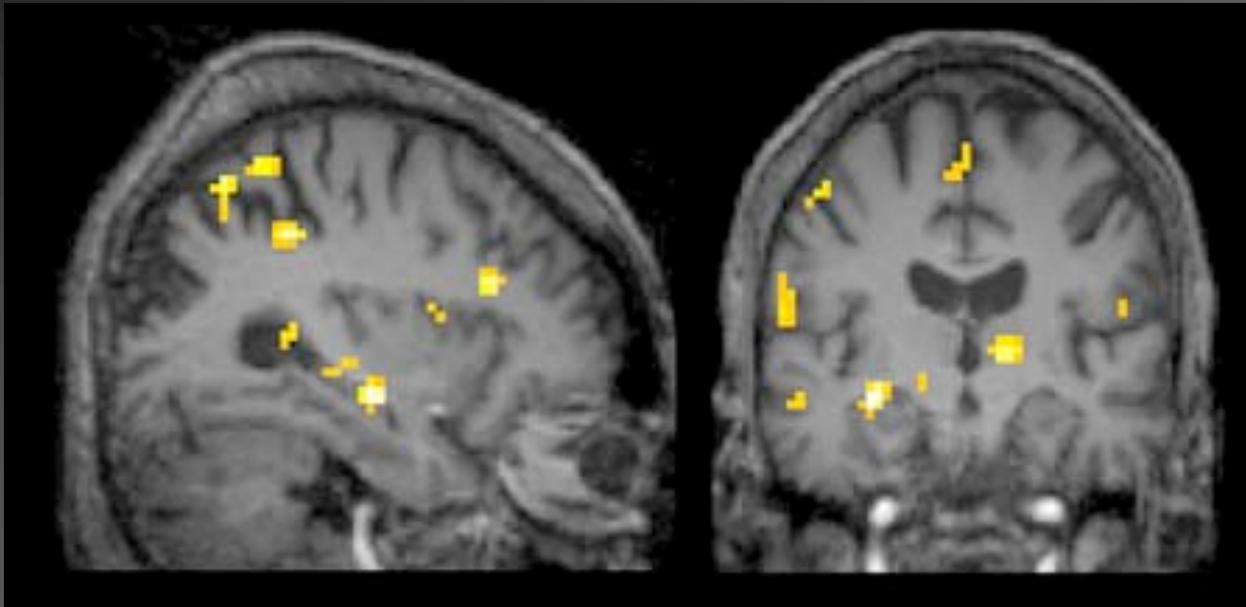




Les nouvelles techniques d'imagerie

- Imagerie fonctionnelle: visualiser le fonctionnement du cerveau
- ARM: voir les vaisseaux et remplacer l'artériographie
- IRM diffusion/perfusion: voir les zones hypoperfusées et à un stade précoce de l'ischémie

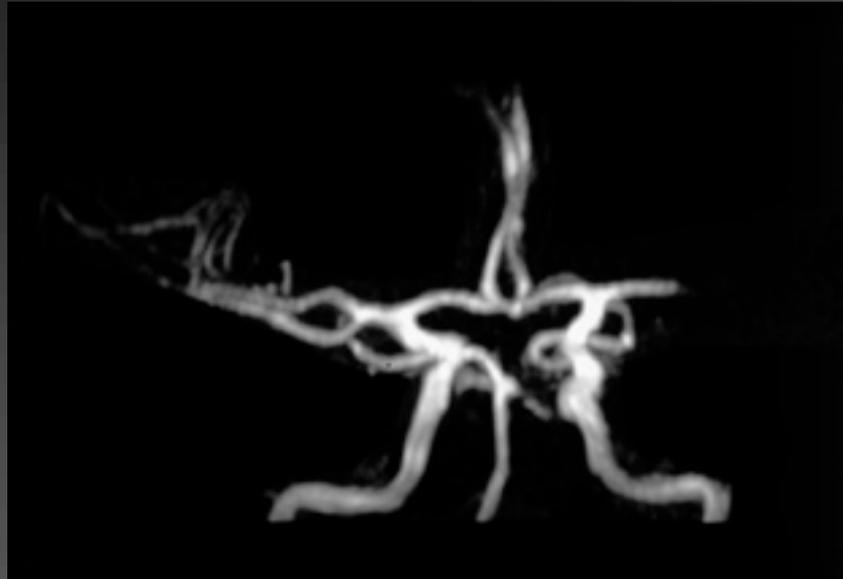
Imagerie fonctionnelle



- Permet de visualiser l'activité des zones cérébrales et de voir un dysfonctionnement sans lésion anatomique



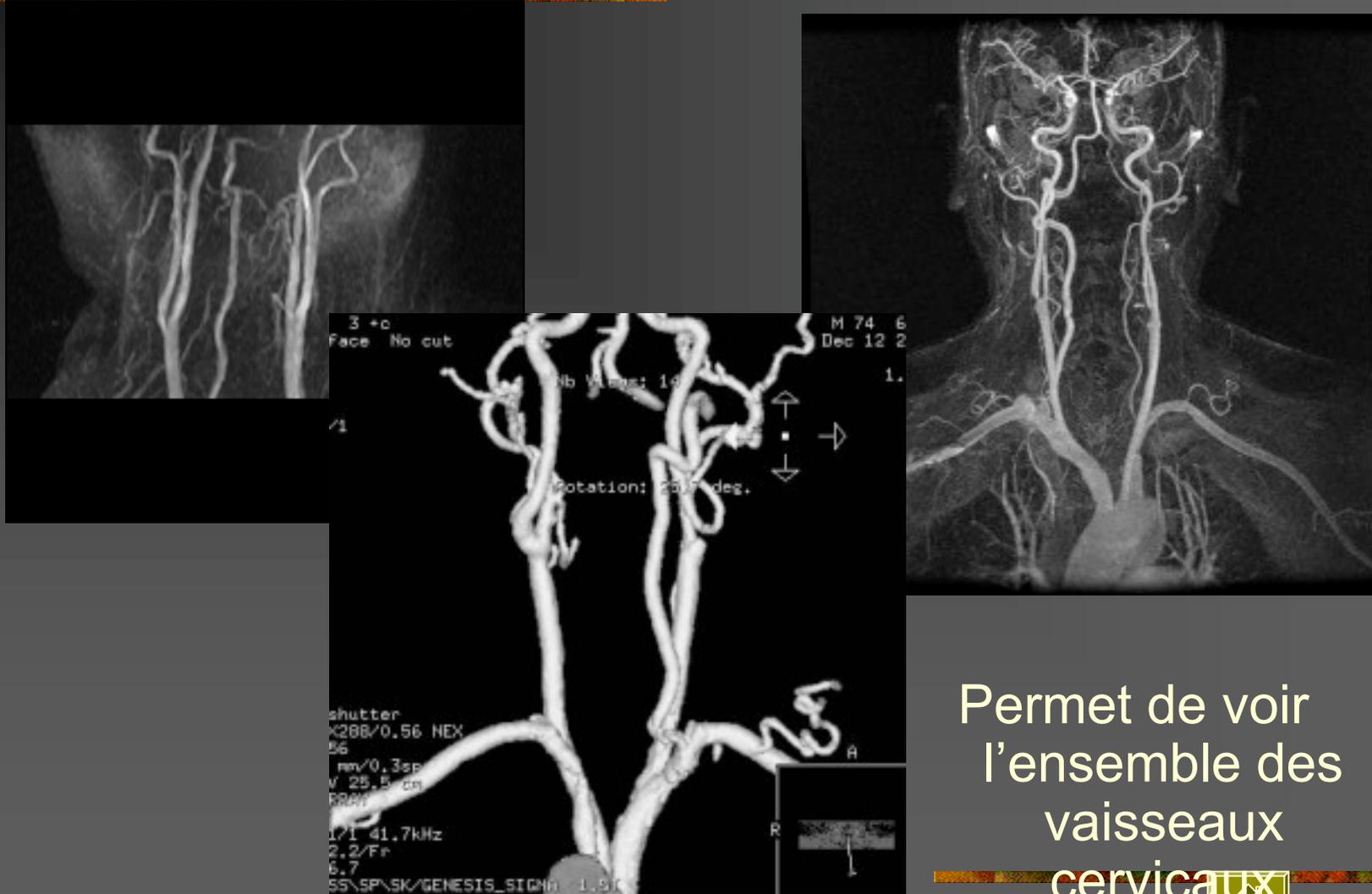
Nouvelles techniques d'imagerie:ARM



Permet de visualiser les
vaisseaux intra-cérébraux
sans artériographie



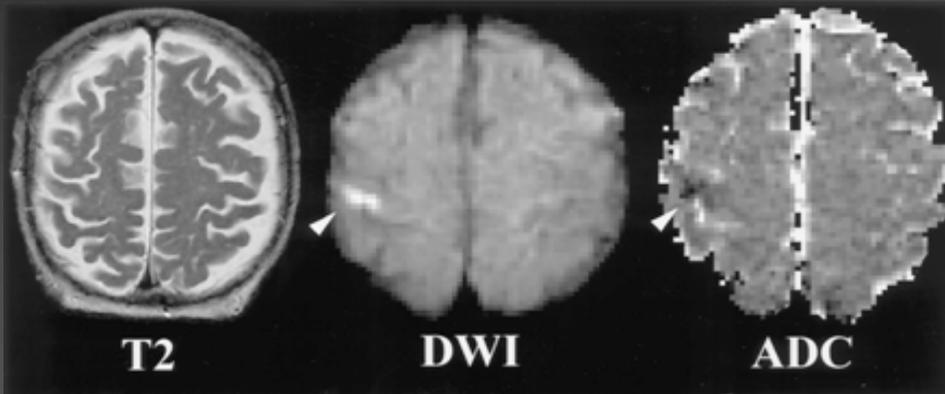
ARM des vaisseaux cervicaux



Permet de voir
l'ensemble des
vaisseaux
cervicaux



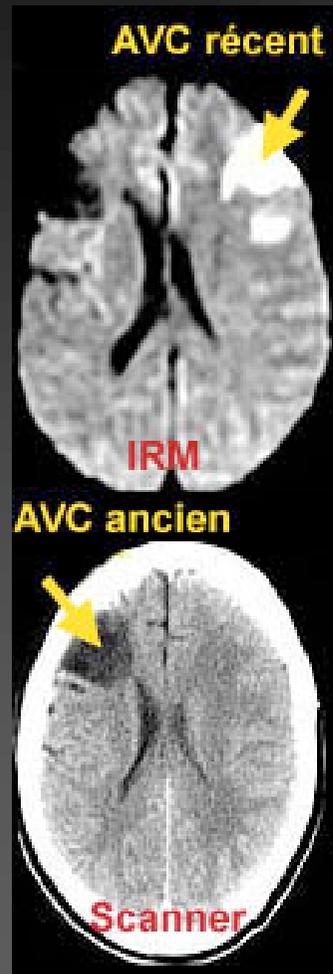
Nouvelles techniques d'imagerie:IRM de diffusion/perfusion



- Permet de voir les signes d'ischémie précoce et de déterminer la zone de pénombre ischémique qui pourrait bénéficier d'une reperfusion par les fibrinolytiques



IRM diffusion/perfusion



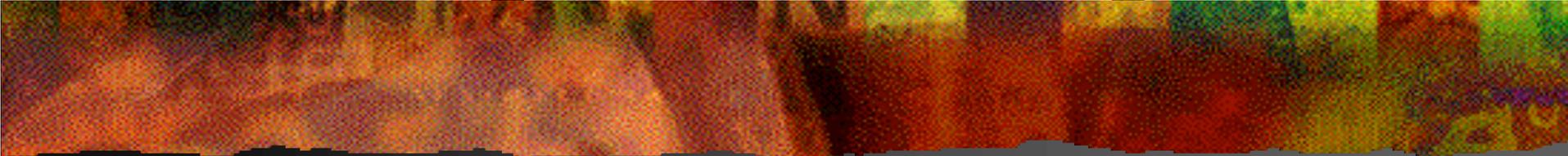
IRM plus sensible que
la TDM et permet de
faire le diagnostic
d'AVC plus
précocement



Conclusions

- Un grand chantier qui va changer nos habitudes
- On entre dans l'ère thérapeutique
- Il était temps...





Maladie de Parkinson:



✦ « Car le jeune homme est beau, mais le
vieillard est grand. »

✦ *Hugo, la légende des siècles. « booz endormi ». 1859*

La neurologie evolue...

- **Evolution importante des pratiques neurologiques**
 - ✓ Implication des neurosciences
 - ✓ Thérapeutiques à cout élevé
 - ✓ Hyperspécialisation
 - ✓ Imagerie ultraperformante et évolutive: pierre angulaire du diagnostic
- **15% des urgences médicales**
- **Activité croissante en raison du vieillissement de la population**
- **2 problèmes majeurs de santé publique:**
 - ✓ AVC
 - ✓ Démences et troubles apparentés



Cartographie des pathologies neurologiques en France^(1,2)

60 000 médecins généralistes - 1 600 neurologues

Migraine

6 millions
de patients

Epilepsie

600 000

**Maladie
d'Alzheimer**

400 000

**Maladie de
Parkinson**

60 000

**Sclérose
en plaques**

120 000

**Pathologie
vasculaire
cérébrale**

300 000

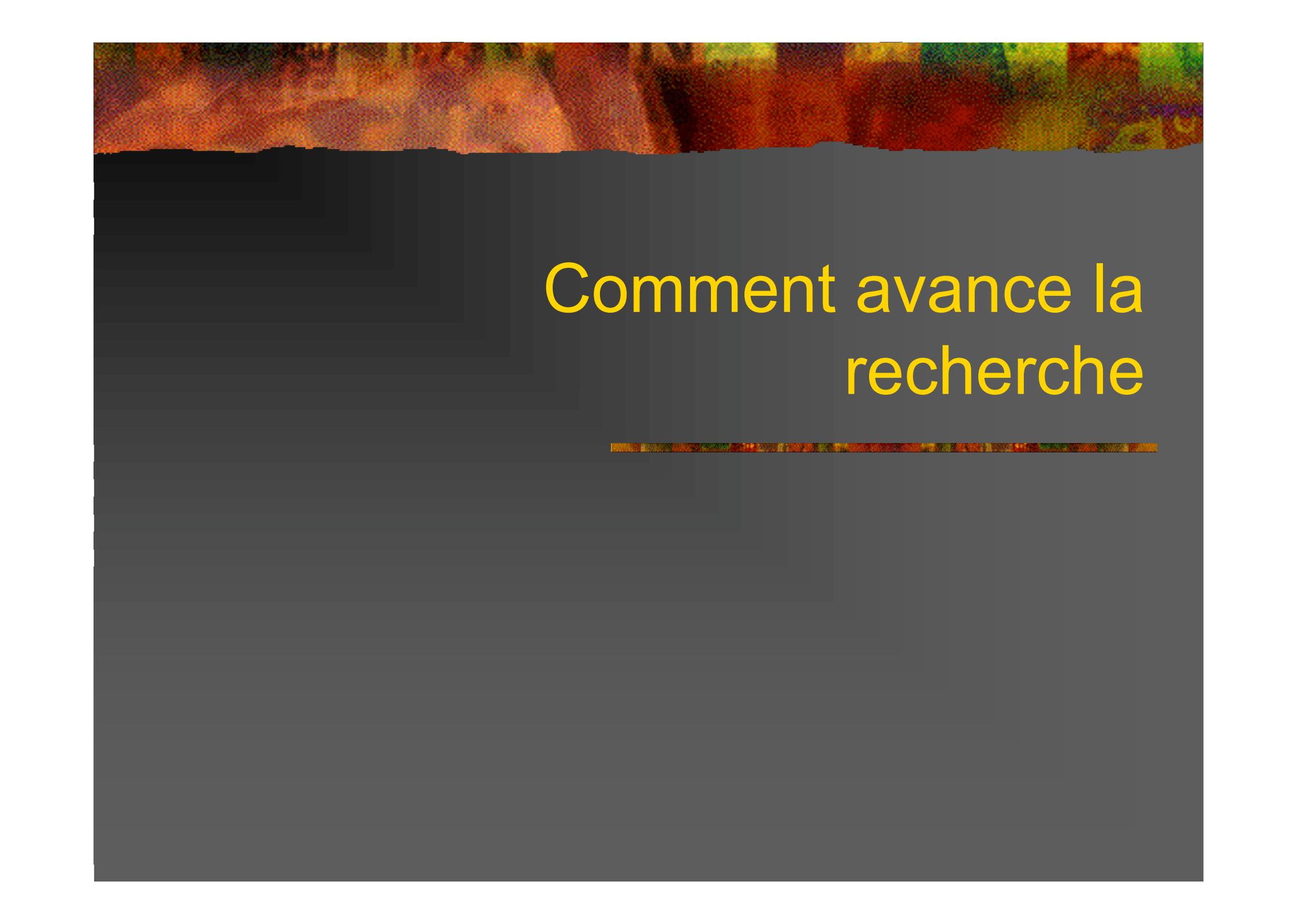
1,48 million
de patients

(1) Livre blanc de la neurologie française 2001.
(2) Cambier J. Abrégés Neurologie, 2000. Editions Masson.

Une maladie qui à une place particulière au sein de la neurologie

- Une maladie fréquente et invalidante
- Maladie neurologique qui a toujours bénéficié des dernières avancées des neurosciences et de la thérapeutique
- Importance de la recherche en neurologie:
 - The decade of the brain
 - Neurodon
 - Semaine du cerveau





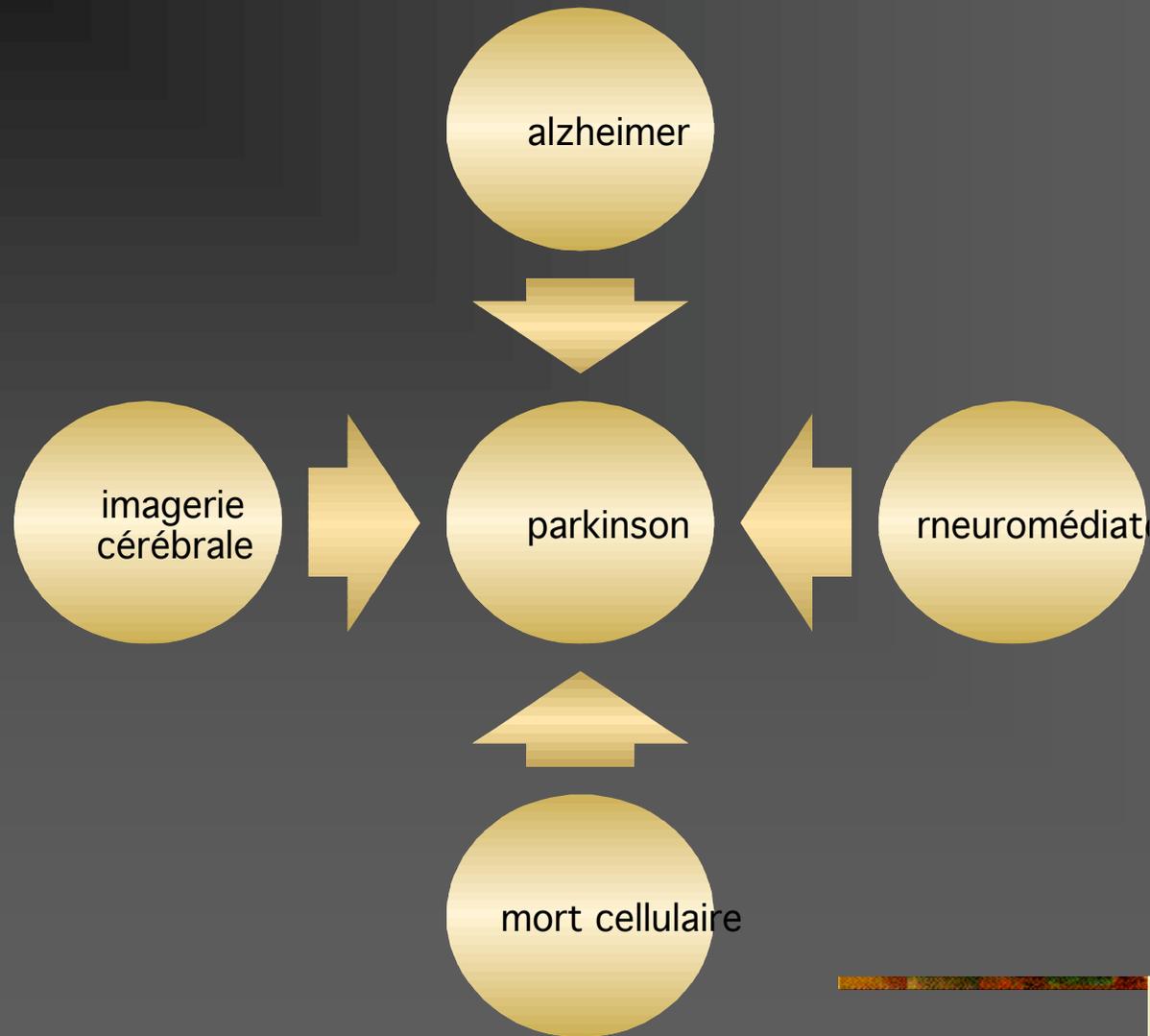
Comment avance la recherche

Une recherche nécessairement multimodale

- Recherche fondamentale
 - Utilisation de modèles animaux: souris transgéniques
 - Études cellulaires et moléculaires de la mort neuronale
- Recherche clinique
 - Recherche de gènes impliqués dans la maladie
 - Etudes épidémiologique: facteur toxique
 - Etudes de cas cliniques isolés
 - Etude d'observation de séries de patients
- Recherche thérapeutique
 - Traitement symptomatique
 - Traitement étiologique:
- Optimisation de la prise en charge



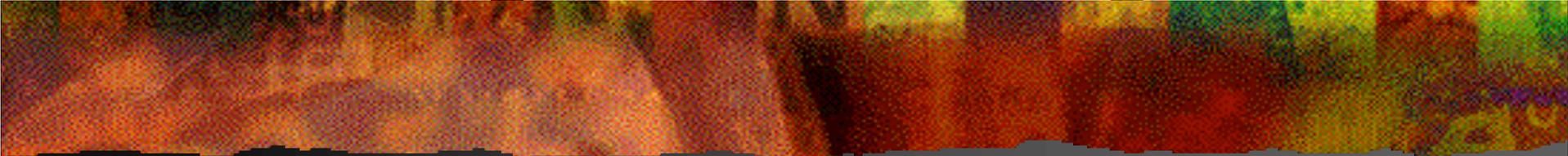
La recherche profite à tout le monde



Des parkinsoniens célèbres

- Cassius Clay
- Jean Paul II
- Sam Broderick
- Yasse arafat





Chez qui apparaît le parkinson ?

Epidemiologie

■ Incidence

- 5-24/ 10^5 répartition mondiale (USA: 20.5/ 10^5)
- Incidence de PS/PD augmente progressivement avec le vieillissement de la population

■ Prévalence

- 57-371/ 10^5 répartition mondiale (USA/Canada 300/ 10^5)
- 35%-42% of de cas non diagnostiqués

■ début

- moyenne PS 61.6 ans; PD 62.4 ans
- rare avant l'âge 30; 4-10% cases avant l'âge 40



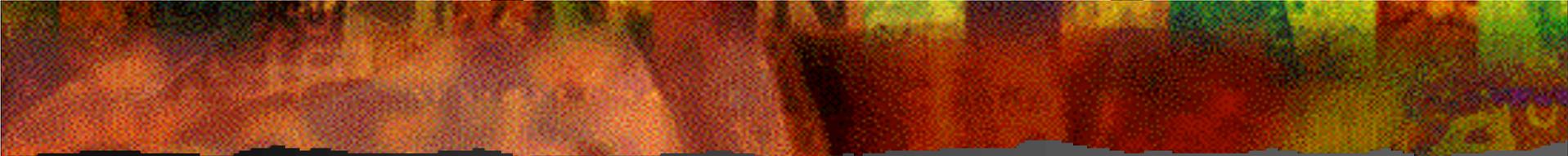


L'environnement joue t'il un rôle?

Facteurs de risque de maladie de Parkinson

- défini: age avancé
- Très vraisemblable: MZ co-twin avec début précoce
- Probable: histoire familiale positive
- Possible: Herbicides, pesticides, métaux lourds, proximité avec des industries, habitat rural, eau de puits, trauma crânien répété, etc.
- Possible effet protecteur: tabac



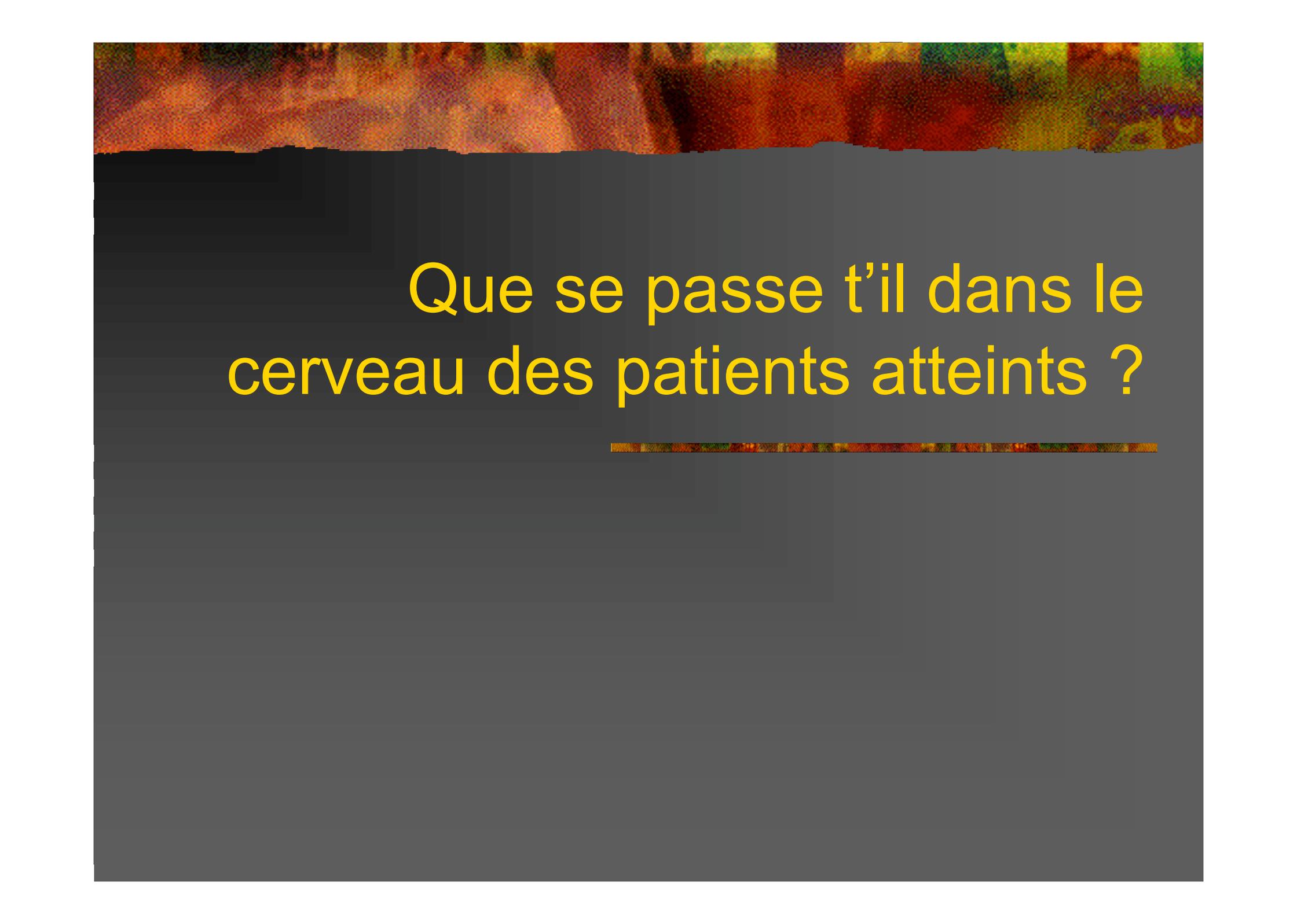


Ce n'est pas une maladie
génétique mais.....

Influence génétique

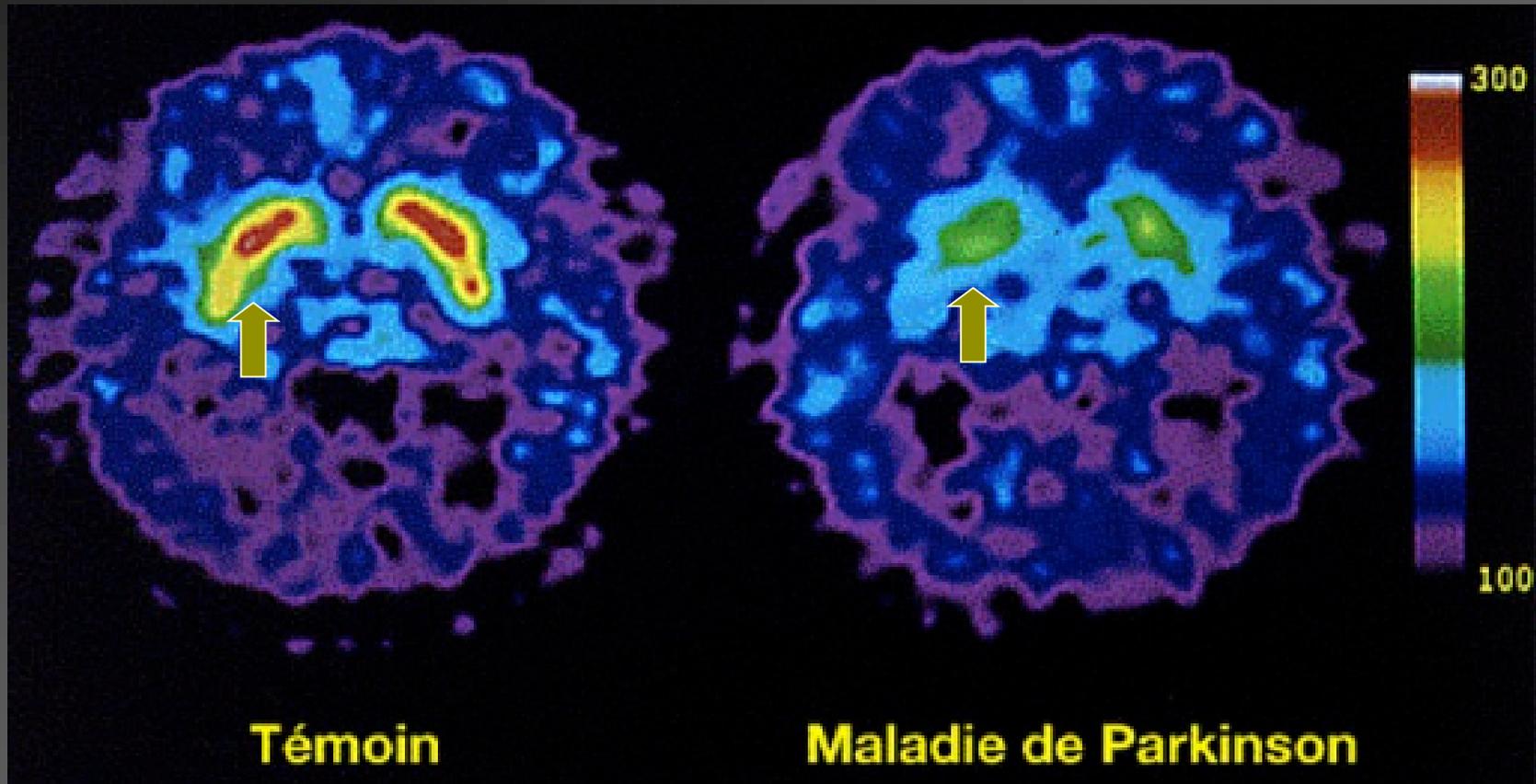
- Inconnu dans la majorité des cas; ce n'est pas un vieillissement exagéré
- Gènes
 - Hérité autosomique dominante(très rare)
 - mutation du gène de l'Alpha synuclein (chromosome 4q) identifiée dans une large familles italienne (Contursi) et 5 Grecques (autosomique dominant)
 - Autosomique récessif
 - mutation de la parkin dans le parkinson juvénile



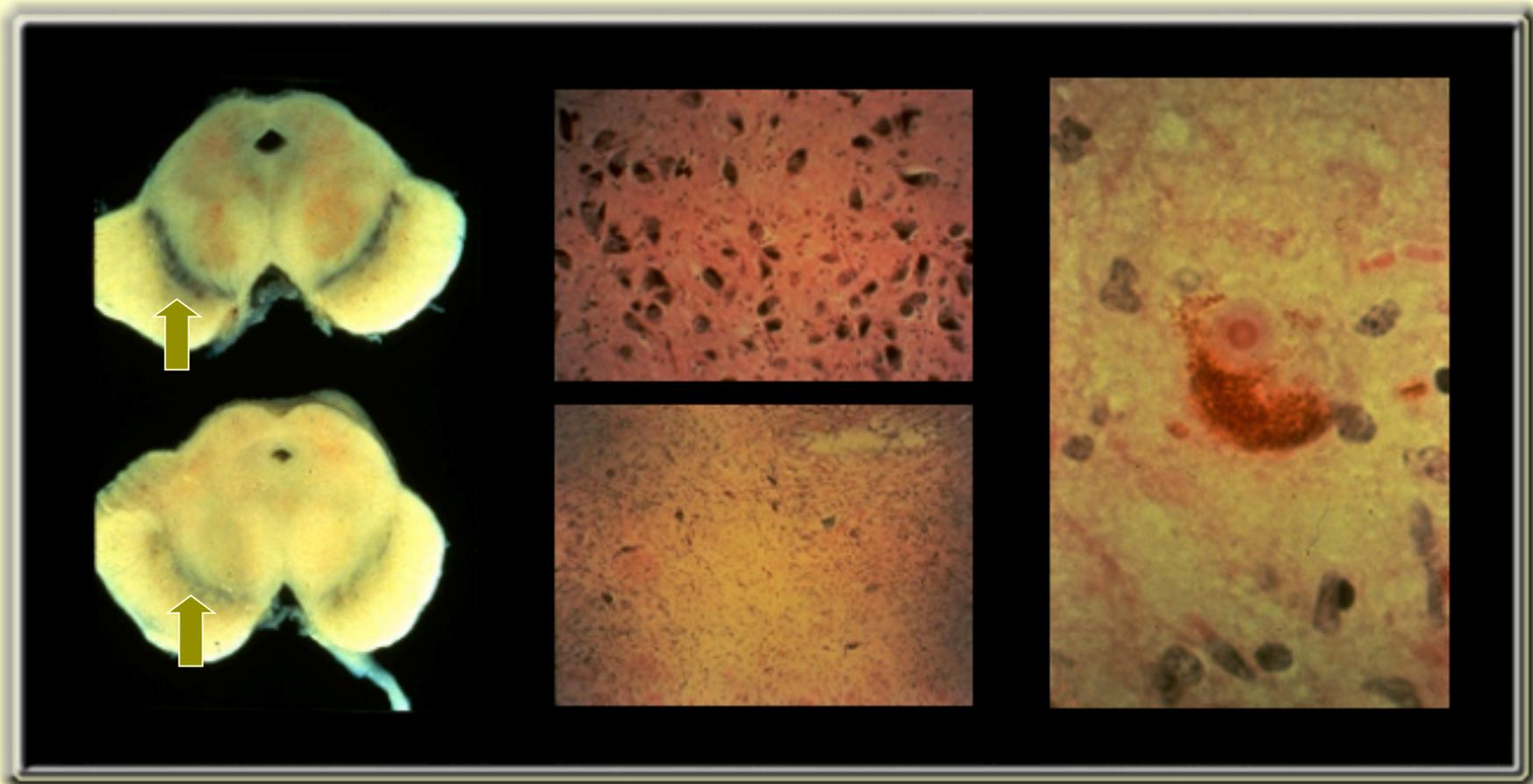
The image features a dark grey rectangular area in the center, which serves as a background for the text. Above and below this area are horizontal bands of abstract, colorful patterns in shades of brown, orange, and green. The text is written in a bold, yellow, sans-serif font.

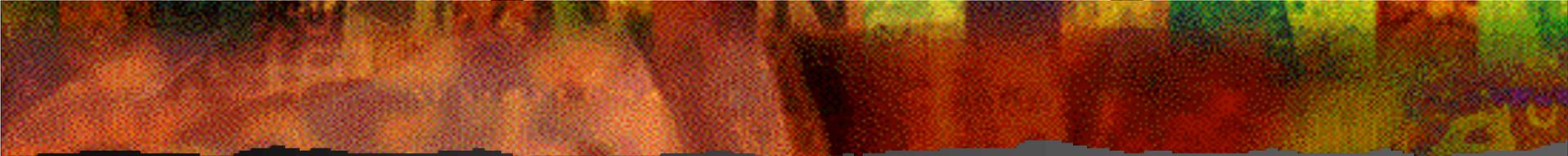
Que se passe t'il dans le
cerveau des patients atteints ?

Le PETscan démontre l'absence de Dopamine dans le cerveau



Dégénérescence du mésencéphale





Quels sont les premiers
signes ?

Tableau clinique/Signes cardinaux

- 1817: James Parkinson “An Essay on the Shaking Palsy”
- Le diagnostic nécessite au moins 2 des 3 signes suivants:
 - Bradykinésie, rigidité, tremblement (de repos)
- Autres signes: amimie, hypophonie, troubles de déglutition, micrographie, attitude en flexion, démarche hésitante et freezing
- début: insidieux, unilatéral devenant bilatéral



« Je bouge moins, et j'ai mal un peu partout, surtout la nuit ».

Mouvement difficile et Maladie de Parkinson ⁽¹⁾

- **Un début parfois insidieux**
- **Une errance diagnostique toujours possible, surtout en cas**
 - de tremblement asymétrique
 - de douleurs mal systématisées
 - Pouvant être la plainte principale des malades
 - d'une fatigabilité
 - d'une réduction de l'activité
 - Orientation à tort vers une affection rhumatismale ou un état dépressif

« Je tremble surtout quand je suis fatigué ».

Tremblement et Maladie de Parkinson ⁽¹⁾

• Tremblement de repos symétrique

- Diagnostic évoqué dans la plupart des cas

• Tremblement asymétrique

- Banal au début de la maladie
- Diagnostic plus difficile

Diagnostic différentiel:
tremblement
essentiel

tremblements



« J'ai de plus en plus de difficultés à signer mes chèques ».

Mouvement difficile et Maladie de Parkinson ⁽¹⁾

- **Rareté et lenteur des mouvements : des signes précoces**
- **La pauvreté de l'expression gestuelle caractérise l'akinésie**

- Atteinte initiale souvent asymétrique
- Le patient est obligé de vouloir et de penser chacun de ses gestes

- Autres signes classiques

- Masque figé et inexpressif
 - Parfois amimie asymétrique donnant l'impression
- Réduction du balancement des bras
- Micrographie

Diagnostic différentiel:
akinésie du sujet frontal

« Mon mari traîne de plus en plus les pieds quand il marche ».

Mouvement difficile et Maladie de Parkinson ⁽¹⁾

• La rigidité et l'attitude générale en flexion caractérisent l'hypertonie

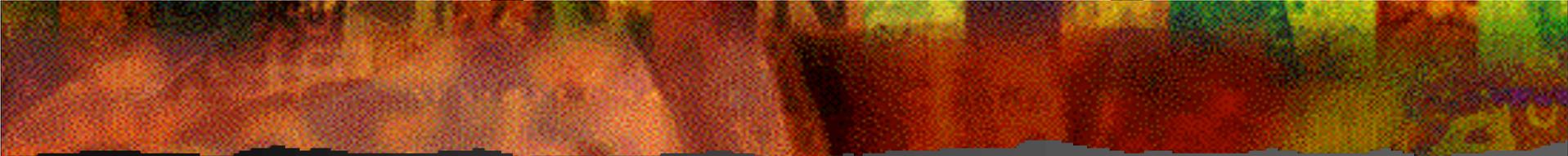
- Rigidité

- Diminution du ballant de la main uni ou bilatérale
- Phénomène de la « roue dentée » à la mobilisation passive
- Exagération des réflexes de posture
 - Concerne les muscles fléchisseurs
 - Biceps, fléchisseurs de la main, jambier
 - Se manifeste par une saillie du tendon sous la p

- Attitude générale en flexion

- Manifestation précoce au niveau du coude
- Attitude figée, marche à petits pas, instabilité du demi-tour
- Signe de l'oreiller

Diagnostic différentiel: rigidité oppositionnelle du sujet frontal



Un diagnostic qui peut être
difficile

Les erreurs diagnostiques

■ Par excès

- Autres syndromes parkinsoniens
 - Syndromes dégénératifs
 - Causes toxiques
 - Causes vasculaires
 - hydrocéphalie

■ Par défaut

- Syndrome dépressif
- Névrose
- pathologie rhumatismale
- Sénilité

• **Mauvaise réponse ou réponse transitoire à la LDOPA**

• **Pronostic différent**





Qu'apportent les examens
complémentaires ?

Examens complémentaires

• Imagerie ⁽¹⁾

- L'IRM supplante le scanner

- Utile au diagnostic de Maladie de Parkinson

- Utile en cas de doute sur l'origine du syndrome parkinsonien

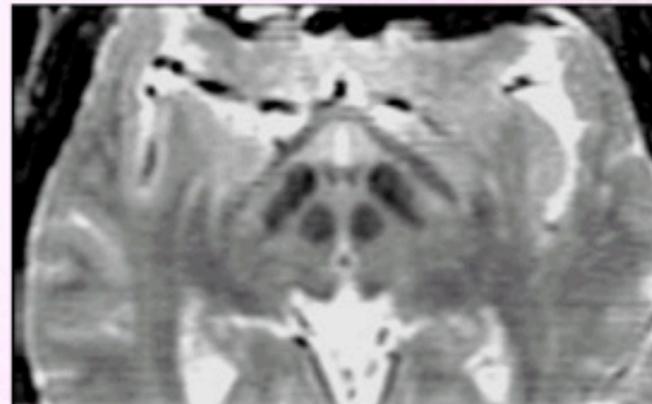
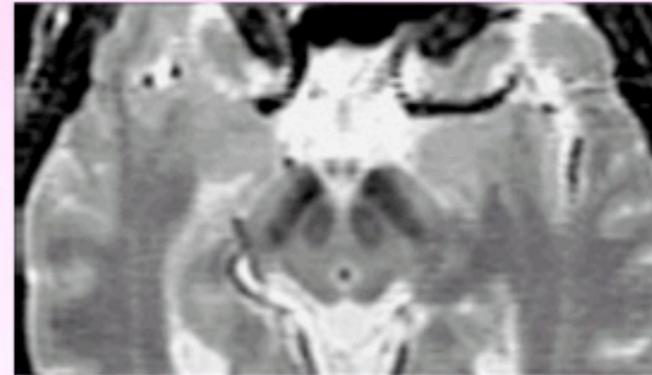
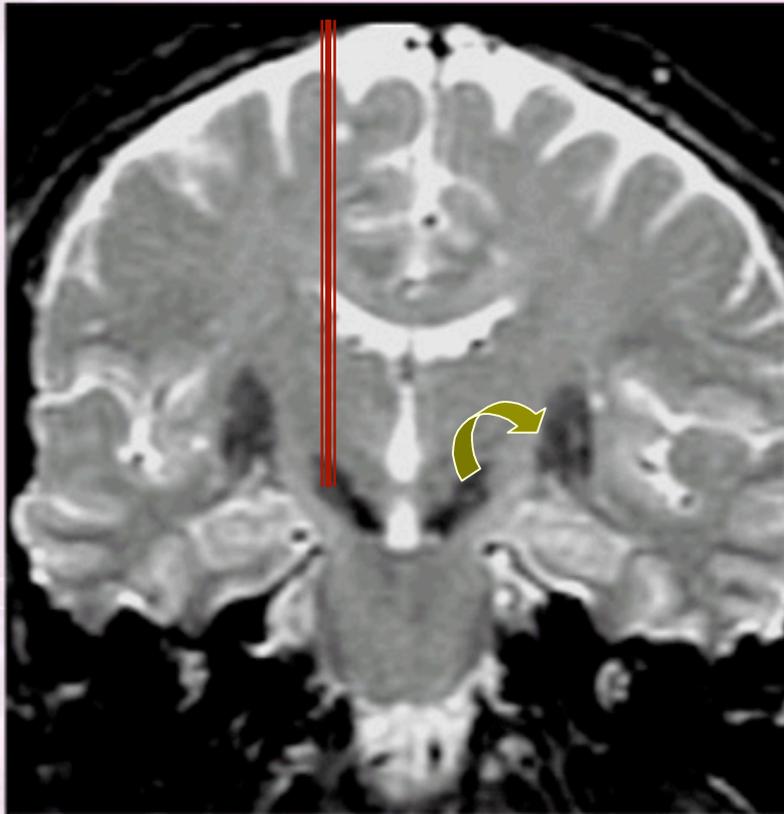
 - Origine vasculaire, tumeur frontale médiane, maladie de Fahr...

• Utilité d'autres examens



(1) Berrebi W. *Diagnostics et thérapeutiques. Guide pratique du symptôme à la prescription. 2^e édition. 2001. Editions Estem*

IRM d'un patient atteint de Maladie de Parkinson



- Diminution de l'épaisseur du locus niger
 - Diminution du volume des noyaux gris centraux
 - Atrophie cérébrale globale au cours des MP évoluées
- Pr Dormont - Paris

Classification des syndromes parkinsoniens

- Parkinson idiopathique ~ 85%
- Parkinson lié aux neuroleptiques 7% - 9%
- MSA (SDS, SND, OPCD) ~ 2.5%
- PSP ~ 1.5%
- Parkinson vasculaire ~ 3%
- PS lié MPTP, CO, Mn, trauma cranien répété est plutôt rare
- Pas de nouveau cas post encéphalitique depuis 1960s



Un diagnostic difficile même pour des experts

- Il est important de bien examiner les patients, de connaître la maladie car il n'existe pas d'examen complémentaire permettant de faire un diagnostic de certitude
- UK Parkinson's disease society brain research 2002
 - Parkinson 98%
 - MSA 85%
 - DLB 80%





Les syndromes parkinsoniens

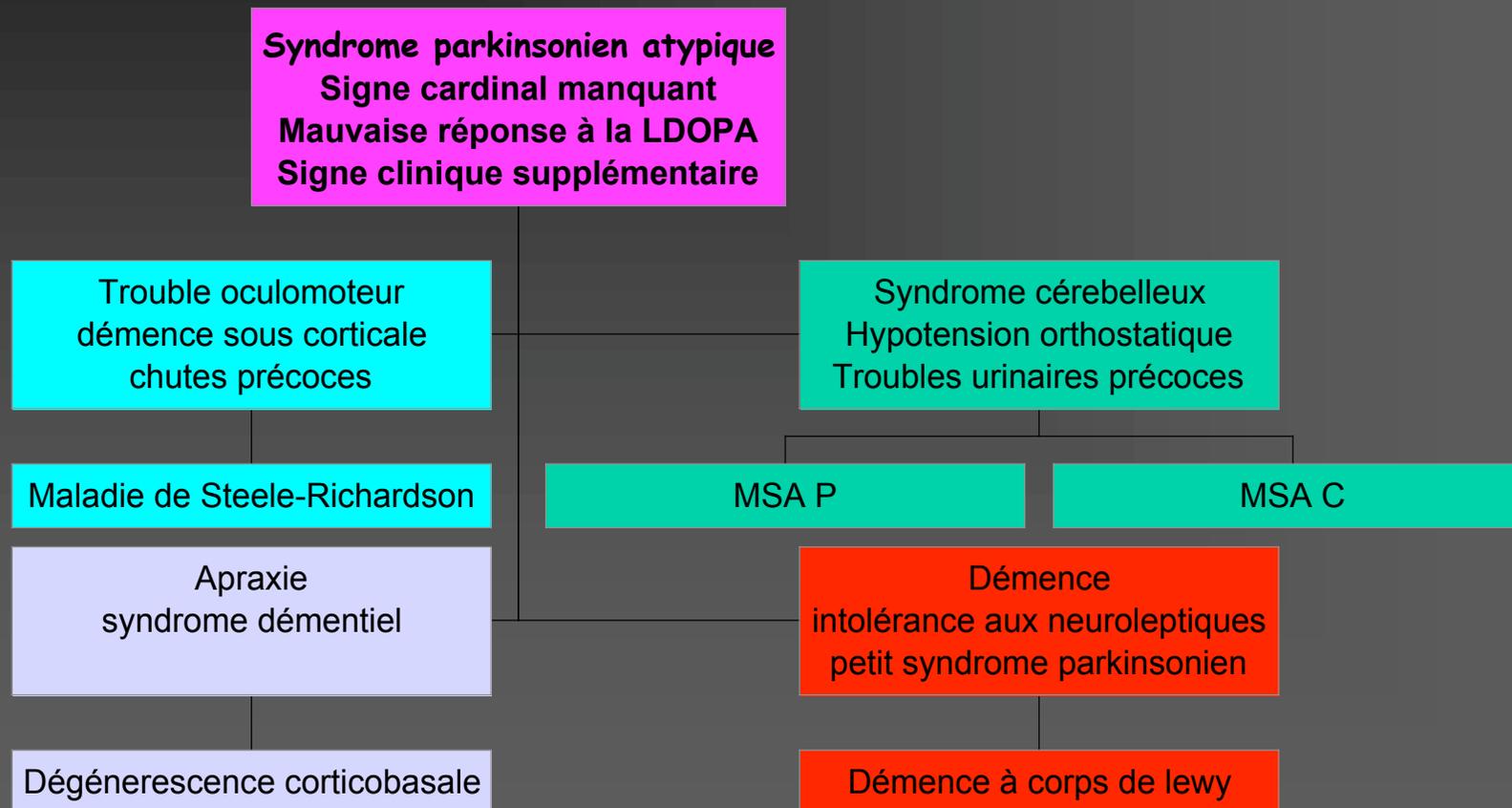
Maladie de Steele Richardson
Olzewski

Atrophies multisystématisées

La dégénérescence corticobasale

La démence à corps de Lewy

Démarche clinique face à un syndrome parkinsonien

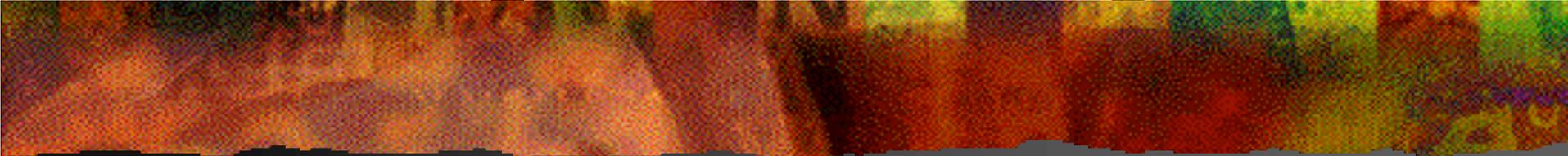


Une maladie dominée par des
troubles moteurs mais qui
peut atteindre d'autres
fonctions

Une maladie qui ne touche pas que la motricité

- Troubles de l'humeur
- Troubles du sommeil
- Troubles intellectuels
- Troubles urinaires
- Hypotension





Une maladie à l'évolution
variable très influencée par le
traitement



Une maladie qui évolue en 3 phases de durée variable selon les individus

- Phase de lune de miel
- Phase de diminution d'efficacité des médicaments dopaminergiques et d'apparition de signes non sensibles à la LDOPA
- Phase des complications motrices et psychiques



Les bases du traitement

- Pas de médicament agissant sur la cause
- Addition de substances dopaminergiques
- Éviter la prescription précoce de la LDOPA et l'administration pulsatile
- Favoriser le traitement symptomatique et la prise en charge



La lune de miel

- On privilégie les médicaments comme le requip®, dopergine®, trivastal®, celance®
- Attention aux accès de sommeil
- Parfois intolérance digestive
- Traitement nécessaire uniquement si gêne motrice



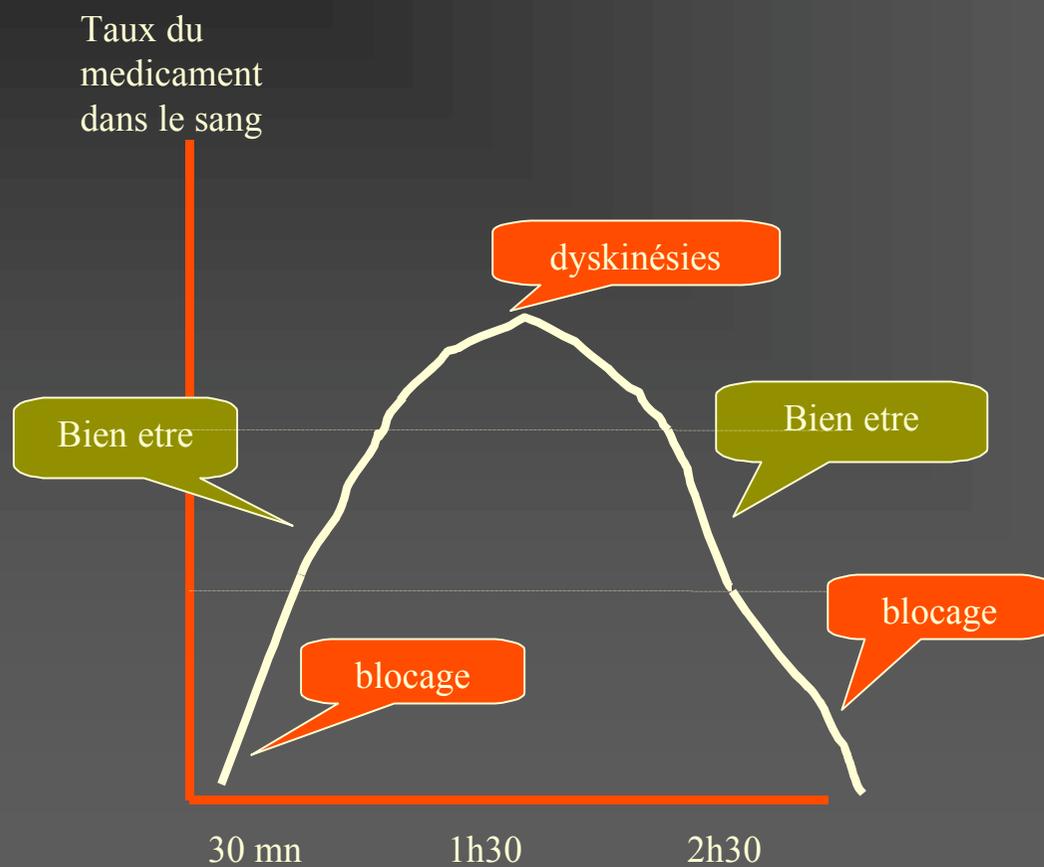
La phase des complications thérapeutiques

- Effet insuffisant dans la durée
- Dyskinésies
- Fluctuations
- Freezing
- hallucinations

Chirurgie



Pourquoi l'état du malade change au cours de la journée



La phase du handicap

- Symptômes qui ne répondent pas à la DOPA:
 - chute,
 - troubles de mémoire,
 - troubles de la parole
 - Troubles urinaires
 - Problèmes rhumatismaux

Kinésithérapie

gutron®

lutter contre infection
urinaire



Attention!

Penser à une autre cause de syndrome parkinsonien devant un patient présentant

- chutes précoces
- Hypotension orthostatique précoce
- Troubles urinaires précoces
- Troubles de la poursuite oculaire





Des examens pour explorer
d'autres fonctions

Tilt test

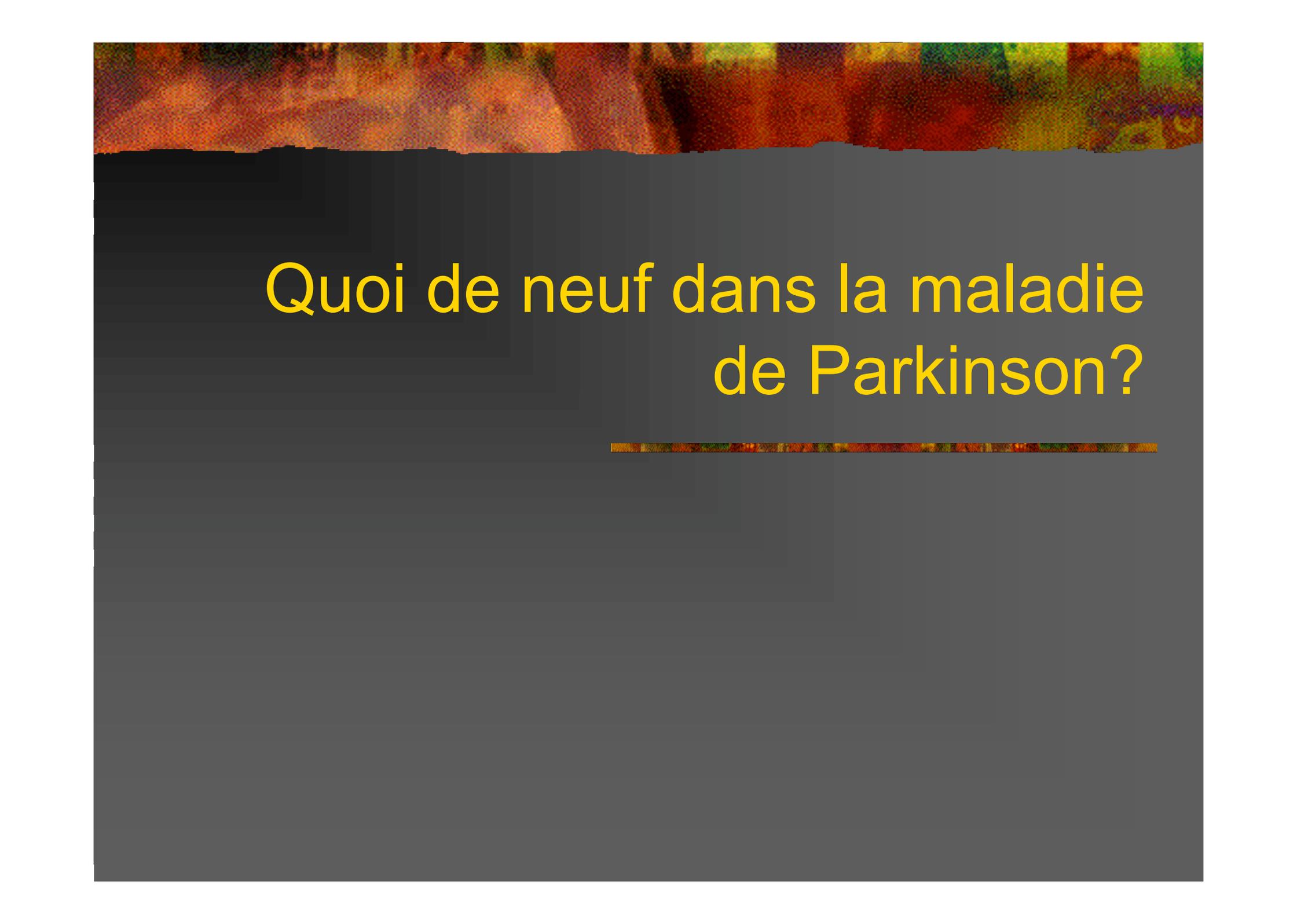
- Conditions de réalisation
 - T° stable 20°C
 - Silence
 - Décubitus strict (1h)
 - Inclinaison à 70° pendant _ heure
- 3 phases
 - Initiale (30s): grandes fluctuations
 - Adaptation (5mn):
↗TAD (10mm)↘ TAS (20mm)
 - Phase de stabilité



Des tests neuropsychologiques

- Démence corticale: Maladie d'Alzheimer (MMS)
- Démence sous corticale et frontale (BREF)
 - Similarités
 - Fluence lexicale (flexibilité mentale)
 - Séries motrices (programmation)
 - Instructions conflictuelles (sensibilité à l'interférence)
 - Go no go (contrôle inhibiteur)
 - Comportement de préhension



The image features a dark grey rectangular area in the center, which serves as a background for the text. Above and below this area are horizontal bands of abstract, colorful patterns in shades of brown, orange, and green. The text is written in a bold, yellow, sans-serif font.

Quoi de neuf dans la maladie de Parkinson?

Bilan de la décennie

- Identification de plusieurs gènes permettant la découverte de nouveaux marqueurs de la maladie
- Modèle toxique de la maladie (MPTP)
- Bénéfice de la stimulation intracérébrale chronique
- Essai des thérapies cellulaires
- Description des attaques de sommeil liées aux médicaments dopaminergiques
- Pas de médicament influençant la neurodégénérescence





Les greffes intracérébrales

Historique des greffes intracérébrales

1890 : Première tentative de xénogreffe de cortex cérébral de chat dans le cerveau de chien adulte (W.Thompson)

1905 : Échec des autogreffes de cortex cérébral adulte chez l'animal (S. Saltykow)

1917 : Survie des greffes de tissu cérébral immature (E. Dunn)

1940 : Le tissu foetal placé dans un nouvel environnement conserve en partie son organisation interne (W. Le Gross Clark)

1976-1981 : Le tissu greffé est capable d'établir des connexions avec l'hôte et de réduire le déficit fonctionnel secondaire à la déplétion dopaminergique (A. Björklund)

Mise au point de la technique de greffe de suspension cellulaire (A. Björklund)

1984-88 : les greffes de médullosurrénale peuvent être efficaces chez le primate

1982-86 : Premiers essais d'autogreffes de médullosurrénale chez les sujets parkinsoniens (E. Backlund)

1989 : Premiers essais de greffes de mésencéphale foetal dans le striatum des sujets parkinsoniens (O. Lindvall)

1989 : Moratoire recommandant la limitation des autogreffes de médullosurrénale

1990 : Mise en évidence in vivo chez l'homme de la synthèse de L DOPA par les greffons grâce à l'utilisation du PETscanner (O. Lindvall)

1992 : Efficacité à long terme de la greffe chez les sujets parkinsoniens à la suite d'absorption de MPTP (H. Widner)

1992 Mise au point d'une méthodologie spécifique permettant l'évaluation des effets cliniques des transplantations intracérébrales chez le sujet parkinsonien (CAPIT)

1995 : vérification anatomopathologique de la survie et du développement du greffon intracérébral chez un patient décédé (J. Kordower).

1997: premier greffe de cellules animales chez le parkinsonien

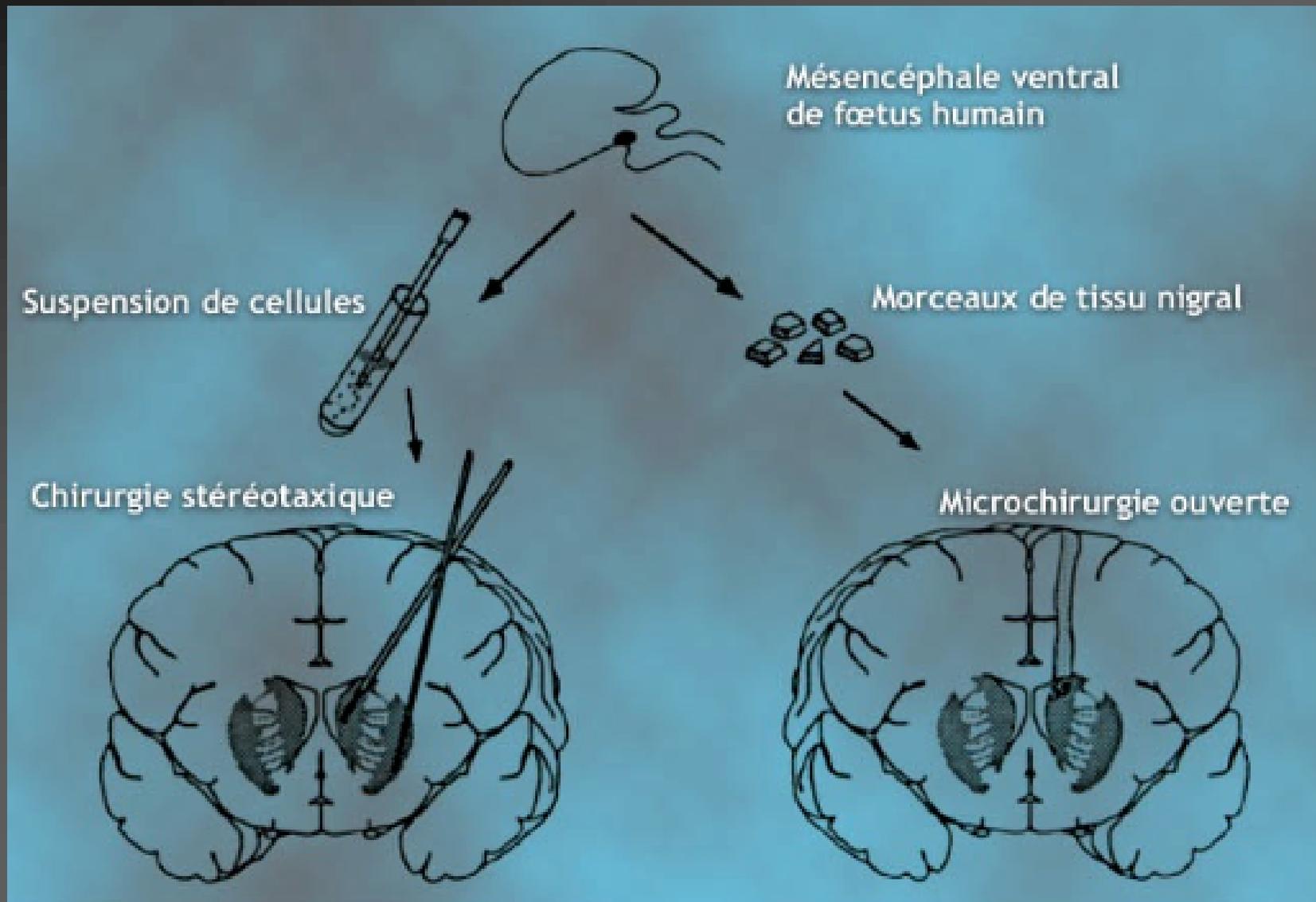


Thérapies cellulaires

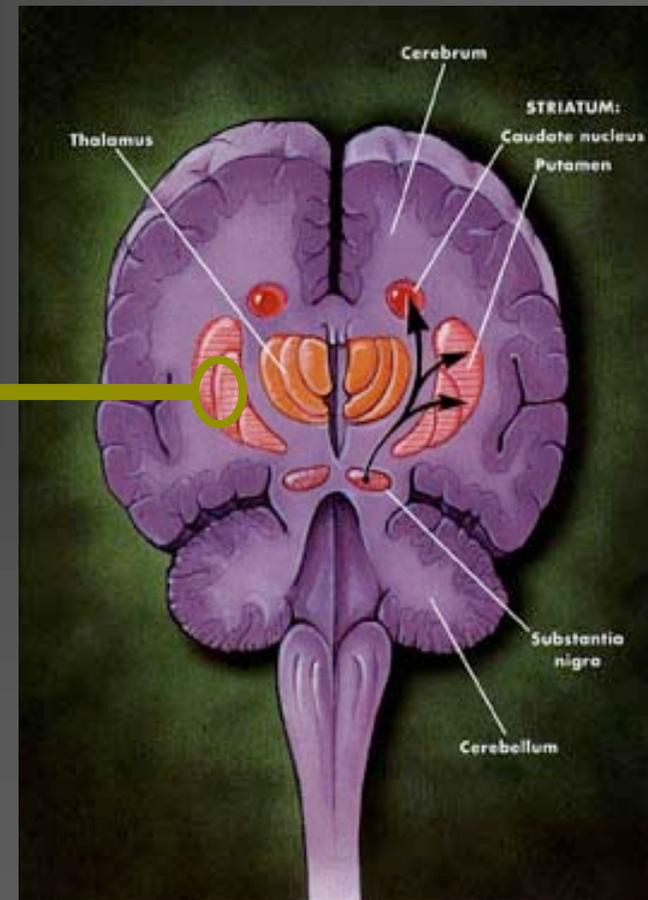
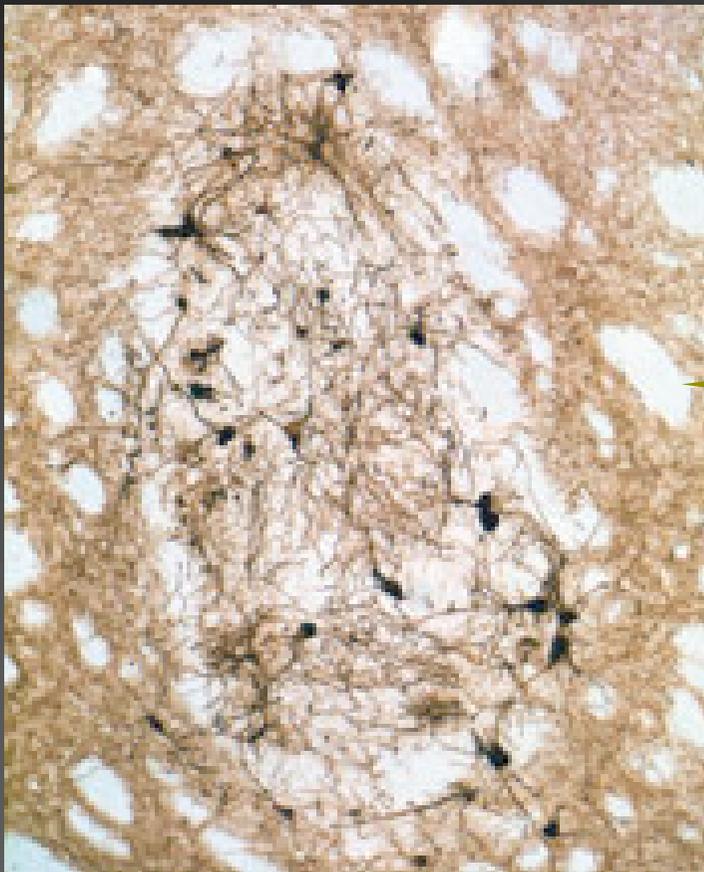
- Transplantation autologues de cellules de la médullosurrénale
 - inefficace
- Transplantation de cellules foetales humaines
 - Résultats initiaux positifs mais la technique est restée confidentielle
- Transplantation de cellules animales (porcine and bovine)
 - Premiers résultats montrent une survie limitée
- Cellules modifiées génétiquement
 - Cellules encapsulées



Greffe de cellules foetales



La greffe intracérébrale



Transplantation des cellules foetales

- Efficacité prouvée mais variable selon les équipes
 - Résultats intéressants chez les sujets jeunes
 - Les études en petscan démontrent la sécrétion de dopamine
 - Les autopsies ont mis en évidence la survie des greffons
- Problèmes
 - 4-10 embryons de moins de 10 semaines sont nécessaires
 - La nécessité d'une immunosuppression reste



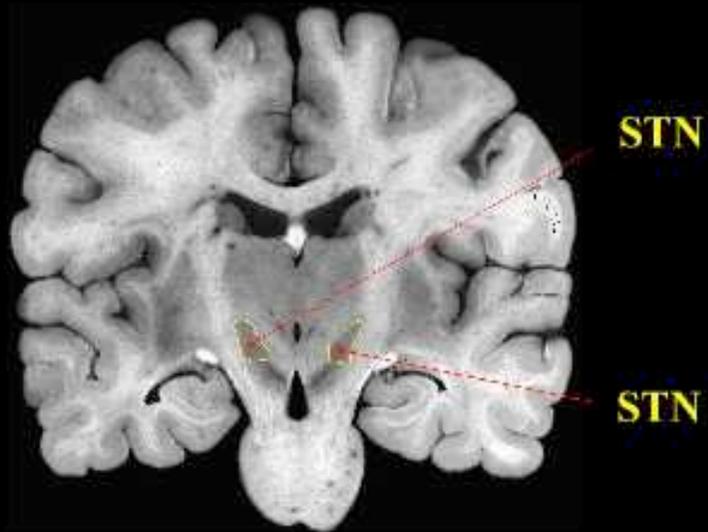


La stimulation intracérébrale chronique

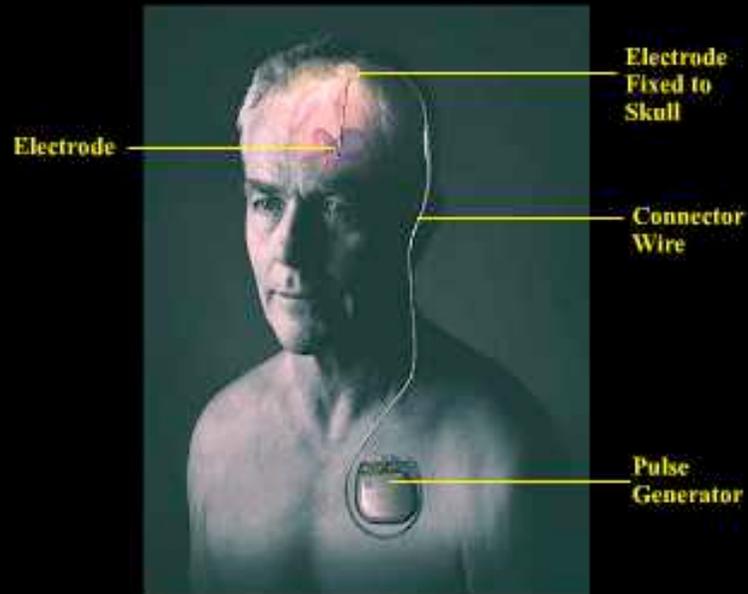
Stimulation bilatérale du noyau sous thalamique

- Stimulation bilatérale supérieure à la stimulation unilatérale
- Possible effet neuroprotecteur
- EI: confusion et hallucinations, dyskinésies, hypophonie, troubles psychiatriques, apraxie de l'ouverture des yeux, prise de poids, surgical complications





Micro Electrode Recording



Traitements disponibles ^(1,2)

- **Les agonistes dopaminergiques**

- Ropinirole, pergolide, lisuride, bromocriptine, priribédil, apomorphine
- Peuvent être donnés en 1^{ère} intention
- Sont utilisés de plus en plus tôt
 - Monothérapie (sauf le pergolide et le lisuride) ou association à la L-Dopa à une posologie plus faible

- **La lévodopa + inhibiteur de la décarboxilase (L-Dopa + bensérazide ou carbidopa)**

- « Lune de miel » dans les formes akinéto-hypertoniques puis iatrogénie invalidante

- **Autres traitements symptomatiques**

- Inhibiteurs de la COMT (catéchol-O-méthyltransférase)
 - Entacapone
 - uniquement en association avec lévodopa/bensérazide ou carbidopa
- Inhibiteurs du catabolisme de la dopamine (IMAO sélectifs de type B)
 - Sélégiline
- Amantadine
- Anticholinergiques

(1) Cambier J. *Abrégés Neurologie*. 2000. Editions Masson.

(2) *Guide pratique des médicaments*. Dorosz 2002. Editions Maloine

Traitements disponibles ^(1,2)

- **Les agonistes dopaminergiques**

- Ropinirole, pergolide, lisuride, bromocriptine, priribédil, apomorphine
- Peuvent être donnés en 1^{ère} intention
- Sont utilisés de plus en plus tôt
 - Monothérapie (sauf le pergolide et le lisuride) ou association à la L-Dopa à une posologie plus faible

- **La lévodopa + inhibiteur de la décarboxilase (L-Dopa + bensérazide ou carbidopa)**

- « Lune de miel » dans les formes akinéto-hypertoniques puis iatrogénie invalidante

- **Autres traitements symptomatiques**

- Inhibiteurs de la COMT (catéchol-O-méthyltransférase)
 - Entacapone
 - uniquement en association avec lévodopa/bensérazide ou carbidopa
- Inhibiteurs du catabolisme de la dopamine (IMAO sélectifs de type B)
 - Sélégiline
- Amantadine
- Anticholinergiques

(1) Cambier J. *Abrégés Neurologie*. 2000. Editions Masson.

(2) *Guide pratique des médicaments*. Dorosz 2002. Editions Maloine

Stratégie thérapeutique

• Traitements médicamenteux ⁽¹⁾

- Le traitement doit être entrepris dès qu'il y a gêne fonctionnelle
- Les agonistes dopaminergiques en 1^{ère} intention 
 - Monothérapie, notamment quand la maladie débute chez le sujet jeune ⁽²⁾, ou association à la L-Dopa
 - Le but de cette stratégie est de retarder les complications motrices du traitement
 - L'institution du traitement doit être très progressive
- La L-Dopa
 - En 1^{ère} intention chez le sujet âgé ⁽²⁾ ou 2^e intention
 - En monothérapie ou en association

• Autres mesures thérapeutiques ⁽³⁾

- Kinésithérapie
- Traitement par antidépresseurs

(1) Cambier J. *Abrégés Neurologie*. 2000. Editions Masson.

(2) ANAES. *La maladie de Parkinson: critères diagnostiques et thérapeutiques*. Conférence de consensus du 03 mars 2000. Texte du consensus, p 20.

(3) Berrebi W. *Diagnostiques et thérapeutiques*. Guide pratique du symptôme à la prescription. 2^e édition. 2001. Editions Estem. p. 661.

Morbidité du Parkinson

- Progressive (excepté pour les parkinson iatrogènes ou vasculaires)
 - plus rapide dans la in MSA et dans la PSP que dans la MPI
 - Non-linéaire et avec de grandes variations inter-individuelles
- Pronostic meilleur dans les formes sans démences
- Amélioration symptomatique et de la qualité de vie sous L Dopa



Mortalité dans la maladie de Parkinson

- Diminution de la durée de vie
 - Durée moyenne de vie après le début de 15 ans
 - Plus longue chez les patients non déments
 - Augmentée avec la L Dopa
- Durée de survie parkinson < MSA, PSP
- Les principales causes de décès:
 - Infections pulmonaires/fausses routes, infection urinaire, embolie pulmonaire et complication des chutes et fractures



Survie avant l'ère de la L DOPA

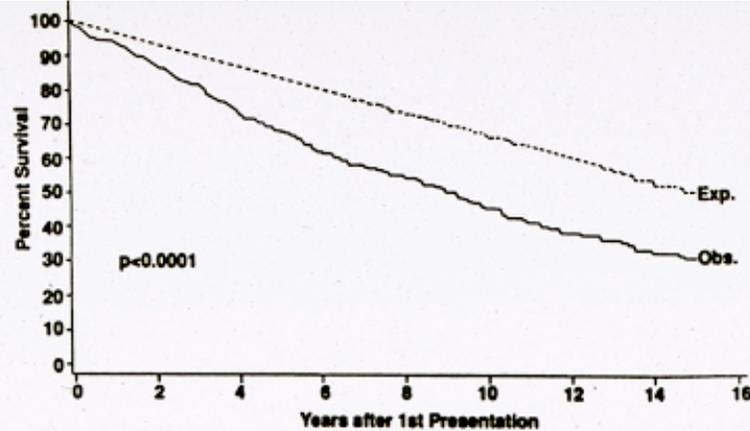


FIGURE 1. Obs = Observed survival in patients. Exp = Expected survival in general population. Observed survival in 215 parkinsonian patients who had onset and were first evaluated at Movement Disorder Clinic before 1-1-74 (Group IA) compared to expected survival in the general population matched for age, sex and the year of birth.

TIMELY LEVODOPA PROLONGS SURVIVAL IN PARKINSON'S DISEASE

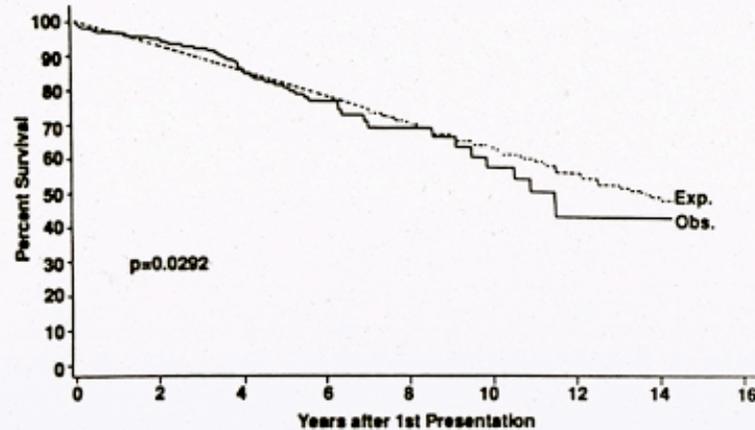


FIGURE 2. Obs = Observed survival in patients. Exp = Expected survival in general population. Observed survival in 565 parkinsonian patients who had symptomatic onset after December 31, 1973 (Group IIB) compared to the expected survival in general population matched for age, sex and the year of birth.