

# Cognition et maladie de Parkinson : Critères et difficultés diagnostiques

C. Atkinson-Clement<sup>1,2</sup>, S. Pinto<sup>1,2</sup>, A. Eusebio<sup>3,4</sup>

**1** Aix-Marseille Université, CNRS, Laboratoire Parole et Langage, UMR 7309, Aix-En-Provence, France.

**2** Aix-Marseille Université, CNRS, Brain and Language Research Institute, France.

**3** Aix-Marseille Université, CNRS, Institut de Neurosciences de la Timone, UMR 7289, Marseille, France.

**4** APHM, CHU Timone, Service de Neurologie et Pathologie du Mouvement, 13385 Marseille Cedex 05, France

Pour toutes correspondances : cyril.atkinson-clement@lpl-aix.fr

## Résumé

La maladie de Parkinson est connue classiquement au travers de ses symptômes moteurs (akinésie, rigidité et tremblement de repos), toutefois, il s'agit d'une pathologie dont l'étendue est beaucoup plus importante. Ainsi, d'autres symptômes sont fréquemment retrouvés, tant sur les plans moteur et végétatif que sur les plans cognitif et comportemental. Pour ce qui est des atteintes cognitives, elles représentent un challenge lors de la pratique clinique, de par la difficulté concernant leur diagnostic, mais également compte tenu de l'impact qu'elles ont sur le quotidien des patients. Ces difficultés cliniques dépendent en grande partie de l'hétérogénéité des troubles cognitifs associés à la maladie, ainsi que de l'hétérogénéité des outils qui permettent de les évaluer.

## Quid des troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson ?

La littérature scientifique concernant la description des troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson (MP) est très hétérogène. Bien que leur existence soit reconnue et étudiée, la proportion de patients qui en souffrirait reste difficile à déterminer. De plus, la description de ces troubles a longtemps manqué de critères consensuels. Généralement, les individus présentant des difficultés cognitives peuvent être classés en deux catégories:

- 1/** le *Mild Cognitive Impairment (MCI)* pour les personnes présentant des difficultés cognitives subjectives ou objectives n'ayant pas de répercussions fonctionnelles (Peterson, 2004) ;
- 2/** la démence correspond quant à elle à "un déclin cognitif qui compromet l'indépendance de la personne" (DSM-V ; American Psychiatric Association, 2013).

Notons qu'il existe aussi depuis moins longtemps une catégorie de "Subjective Cognitive Impairment"

(*SCI* ; Reisberg *et al.*, 2008) correspondant à des individus ayant une plainte cognitive infraclinique.

Concernant plus spécifiquement la MP, la *Movement Disorder Society Task Force on the Definition of Parkinson's Disease* a récemment recommandé des critères de diagnostic spécifiques à ces troubles cognitifs liés à la MP (*MCI* et démence ; respectivement : Litvan *et al.*, 2012 ; Emre *et al.*, 2007).

Ainsi, le *MCI* dans le cas de la MP se définit par :

- 1/** un déclin progressif des fonctions cognitives rapporté par le patient, un proche ou le clinicien ;
- 2/** un ou des déficits cognitifs n'altérant pas le degré d'autonomie de la personne, mais pouvant majorer la complexité de certaines activités ;
- 3/** une objectivation des difficultés cognitives [entre -1 et -2 scores Z] au travers de deux tests d'une même dimension ou d'un unique test pour plusieurs dimensions (attention et mémoire de travail, fonctions exécutives, langage, mémoire, fonctions visuospatiales).

Par la suite, dans le cas où ces critères sont remplis, les patients peuvent être classés en 4 catégories selon leurs difficultés :

- une difficulté ou plusieurs (“single” et “multiple” domaines);
- difficultés de mémoire ou non (“amnesic” et “non amnesic”).

Par ailleurs, la démence dans le cas de la MP se définit par :

**1/** des troubles cognitifs diffus ayant un fort impact sur les activités de la vie quotidienne du patient indépendamment des difficultés motrices générées par la maladie ;

**2/** des troubles cognitifs pouvant toucher les fonctions attentionnelles<sup>1</sup>, les fonctions exécutives<sup>2</sup>, les fonctions visuospatiales<sup>3</sup>, la mémoire<sup>4</sup> et le langage<sup>5</sup>.

**3/** ces troubles cognitifs sont souvent associés à des modifications comportementales comme une apathie, des modifications de la personnalité et de l’humeur (anxieuse, voire dépressive), des hallucinations (souvent visuelles et complexes), des délusions (pensées paranoïdes) et un temps de sommeil important.

Ainsi, les patients présentant des difficultés cognitives peuvent être classés en 5 catégories : 4 sous-catégories du *MCI* et la démence.

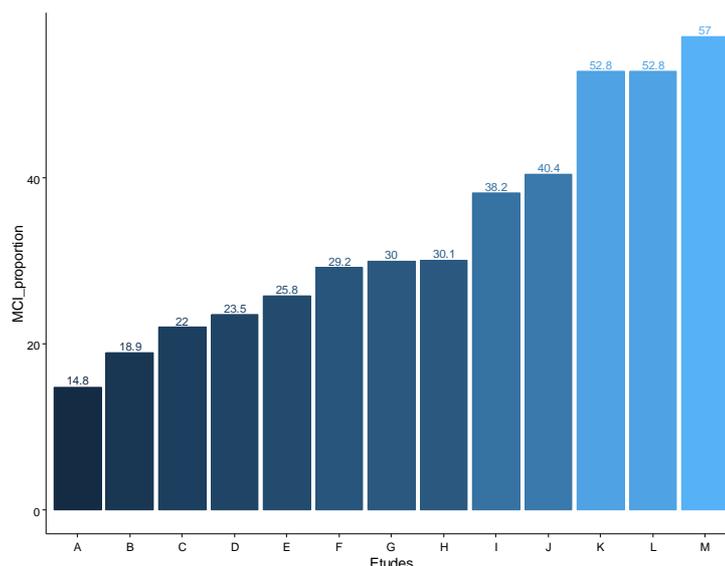
### **Troubles cognitifs fréquents ?**

La question de la fréquence des troubles cognitifs associés à la MP est un peu complexe. Elle dépend de variables cliniques (âge du patient, degré d’évolution de la maladie), thérapeutiques (nature des traitements pris par le patient) et du choix des évaluations cognitives.

Malgré les critères cités précédemment, la proportion de patients atteints de la MP et présentant un *MCI* ou une démence reste difficile à établir compte tenu de l’hétérogénéité des

publications scientifiques. En 2013, Yarnall et ses collaborateurs publient une méta-analyse portant sur 13 études et visant à déterminer quelle était la proportion de patients atteints de la MP qui présentaient des troubles cognitifs pouvant relever d’un *MCI* ou d’une démence. Selon leurs résultats, ils estiment que 22,8% des patients présenteraient un *MCI* et 21,4% une démence, soit près de la moitié des patients évalués en moyenne. Toutefois, cette proportion va de moins de 15% à 57% des patients selon les études (cf. **Figure 1**). De plus, la présence de certaines difficultés peut apparaître comme encore plus hétérogène. C’est le cas tout particulièrement pour les atteintes cognitivo-exécutives (11% des patients selon Yarnall *et al.*, 2014; 27.7% selon Wang *et al.*, 2014 ; 59.1% selon Yu *et al.*, 2012 et 100% selon Muslimovic *et al.*, 2005).

**Figure 1 : Proportion de patients présentant un *MCI* et répertoriée dans la revue de Yarnall *et al.*, 2013<sup>6</sup>.**



Nous pouvons observer ici que la proportion de patients concernés varie entre 14,8 et 57%, montrant ainsi une forte hétérogénéité des données.

Plus simplement, il est maintenant considéré qu’à terme, la quasi-totalité des patients développera des troubles cognitifs (dont l’amplitude est également hétérogène). C’est du moins ce que suggère une étude longitudinale, montrant que 20 ans après le diagnostic, 83% des patients présentaient une démence associée à leur MP (Hely *et al.*, 2008).

<sup>1</sup> Attention focalisée en particulier, et pouvant fluctuer au cours de la journée.

<sup>2</sup> Initiation, planification, formulation de concepts, déduction de règles, flexibilité cognitive, et vitesse de raisonnement.

<sup>3</sup> Difficultés dans les tâches nécessitant une orientation visuo-spatiale, ainsi que des tâches de perception ou de construction.

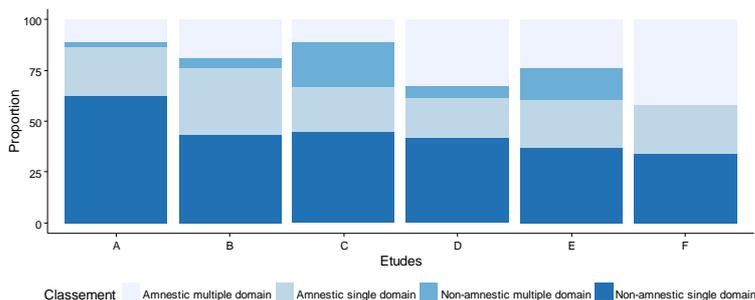
<sup>4</sup> Principalement pour des tâches de rappel libre d’événements récents, dans les tâches nécessitant d’apprendre un nouveau matériel. Toutefois, les performances sont améliorées lors de tâches indicées ou de reconnaissance.

<sup>5</sup> Difficultés à trouver ses mots, et parfois difficultés à comprendre certaines phrases complexes.

<sup>6</sup> À : Poletti *et al.*, 2012 ; B : Aarsland *et al.*, 2009a ; C : McColgan *et al.*, 2012 ; D : Muslimovic *et al.*, 2005 ; E : Aarsland *et al.*, 2010 ; F : Mamikonyan *et al.*, 2009 ; G : Elgh *et al.*, 2009 ; H : Foltynie *et al.*, 2004 ; I : Pai & Chan, 2001 ; J : Kim *et al.*, 2009 ; K : Janvin *et al.*, 2006 ; L : Sollinger *et al.*, 2010 ; M : Williams-Gray *et al.*, 2007

Enfin, concernant la sous-classification des patients dans les groupes de patients présentant un *MCI*, les données sont tout aussi variables (cf. **Figure 2**). Récemment, Goldman et Litvan (2012) ont publié une revue de littérature sur le sujet. Selon eux, plus de la moitié des patients avec un *MCI* présentent un déficit de type “*single domain*” (entre 57 et 86% des patients) dont la majeure partie ne concerne pas la mémoire (mémoire : entre 19 et 32% ; autre : entre 36 et 62%).

**Figure 2 : Proportion de patients présentant un *MCI single / multiple domain* avec ou sans troubles de mémoire et répertorié dans la revue de Goldman et Litvan, 2012<sup>7</sup>.**



Nous pouvons observer ici que la proportion de patients varie fortement pour chaque catégorie, à l'exception de la catégorie « *Amnestic single domain* ».

### “Common and relatively quick”

Pendant longtemps il a été pensé que la MP n'induisait pas de troubles cognitifs, puis que ces troubles apparaissaient tardivement, puis encore plus récemment qu'ils seraient précoces, voire précéderaient les troubles moteurs (Pont-Sunyer *et al.*, 2015). Ainsi, le déclin cognitif dans la MP serait « *common and relatively quick* » (Pigott *et al.*, 2015). L'équipe de Poletti (2012) a récemment publié une recherche portant sur des patients atteints de la MP et dits « *de novo* » (nouvellement diagnostiqués et n'étant pas encore sous traitement pharmacologique). Ils ont ainsi pu remarquer que 14,8% des patients présentaient un profil de *MCI* au moment du diagnostic (contre 7% de la population contrôle saine). Ceci confirmerait que les patients atteints de la MP sont plus susceptibles de développer des troubles cognitifs, et ce précocement. Toutefois, il est relativement rare que les patients atteints de la MP développent rapidement des troubles cognitifs importants, induisant une démence. Dans ces cas-là, le diagnostic de MP est remis en question.

<sup>7</sup> A : Aarsland *et al.*, 2009b ; B : Aarsland *et al.*, 2010 ; C : Caviness *et al.*, 2007 ; D : Mamikonyan *et al.*, 2009 ; E : Sollinger *et al.*, 2010 ; F : Foltynie *et al.*, 2004 ; G : Janvin *et al.*, 2003

### Quels impacts ?

Outre les difficultés cliniques et diagnostiques, les troubles cognitifs dans la MP ont surtout d'importantes répercussions sur le quotidien des patients. Il s'agirait même d'un des éléments pouvant majorer la vitesse d'évolution de la maladie (Oosterveld *et al.*, 2015). Ceci est cohérent dans la mesure où des troubles cognitifs, et en particulier la présence d'une démence, vont réduire le degré d'autonomie de la personne. Ce constat s'explique aussi physiopathologiquement. Les troubles cognitifs ne relèvent pas des atteintes sous-corticales classiquement décrites dans la MP. Ils sont corrélés, si l'on se base sur les stades d'évolution de Braak (2004) à des atteintes plus diffuses, souvent corticales. De plus les troubles cognitifs sont fréquemment accompagnés de répercussions comportementales variées. Ainsi, ils sont souvent associés à d'autres symptômes dits non dopaminergiques. De fait, ces patients ont généralement un profil neurodégénératif plus étendu (De Lau *et al.*, 2014). Il faut aussi noter que la présence de troubles cognitifs importants peut suffire à écarter les patients de certaines approches thérapeutiques, et en particulier de la stimulation cérébrale profonde (ANAES 2002).

### Quel pronostic ?

Concernant le devenir des patients, il est particulièrement difficile à définir en plus d'être une fois encore hétérogène. Toutefois, il semblerait que les patients présentant un *MCI*, et plus particulièrement des atteintes des fonctions exécutives, soient à terme plus susceptibles d'évoluer vers une démence (Williams-Gray *et al.*, 2007).

De plus, il existe une forte relation entre les troubles cognitifs et le degré de sévérité de la dépression (Starkstein *et al.*, 1989). Ainsi ces deux symptômes peuvent s'amplifier mutuellement. Toujours concernant les symptômes psycho-comportementaux, il semblerait que l'apathie soit aussi fréquemment associée à un dysfonctionnement exécutif (Czernecki *et al.*, 2002).

Enfin, d'autres symptômes sont souvent associés à des troubles cognitifs. C'est le cas des hallucinations visuelles (Shin *et al.*, 2012), des difficultés de marche associées à des chutes (Allcock *et al.*, 2009), la *freezing* de la marche (Amboni *et al.*, 2010) et les autres symptômes dits axiaux.

## Conclusion

Il est donc particulièrement difficile de se prononcer quant à la proportion de patients présentant des difficultés cognitives associées à une MP. Cependant, il semblerait qu'une large proportion de patients en souffre. Leur identification et classification a fait l'objet de nombreuses difficultés, mais bénéficie maintenant de critères spécifiques tant pour le *MCI* que pour la démence (cf. **Figure 3** pour un résumé graphique). Enfin, ces difficultés cognitives sont primordiales et incontournables dans la mesure où elles déterminent en partie la qualité de vie du patient, son autonomie ainsi que son pronostic.

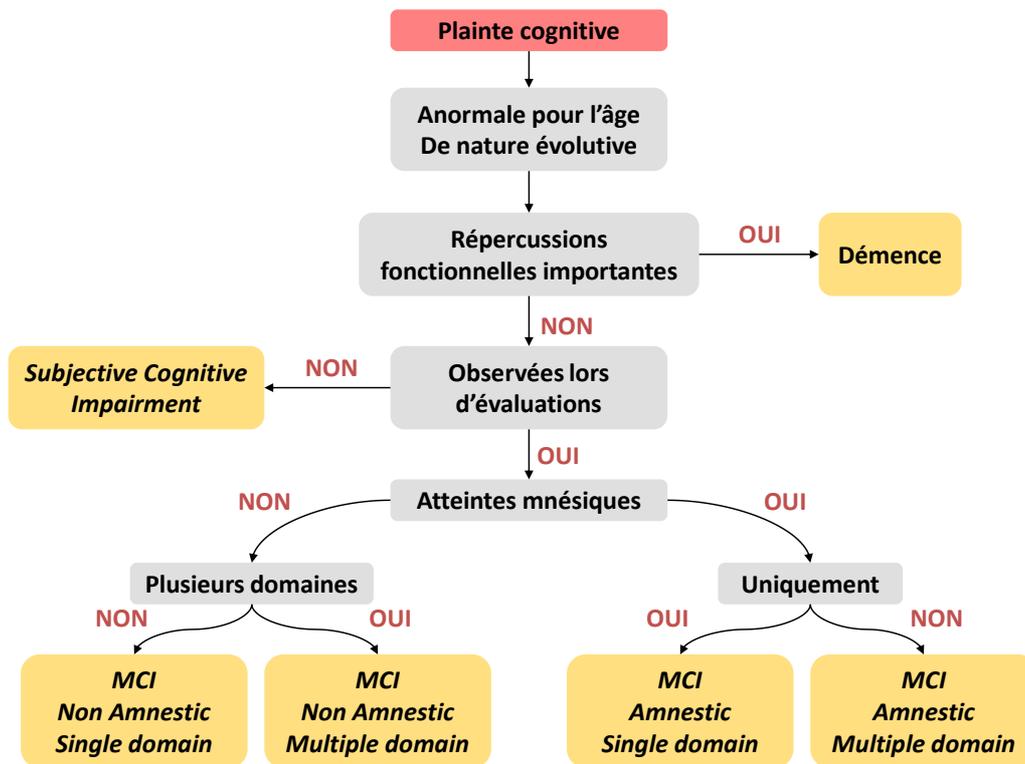


Figure 3 : Résumé graphique des classifications de patients selon les groupes de *Subjective Cognitive Impairment*, *Mild Cognitive Impairment* et démence.

## Bibliographie

Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Norwegian ParkWest Study G. (2009a). **Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study.** *Neurology*, 72, 1121-6.

Aarsland, D., Bronnick, K., Weintraub, D., Marder, K., Burn, D., Allcock, L. M., Barker, R. A. (2009b). **Frequency and profile of mild cognitive impairment (MCI) in Parkinson's disease: a multicentre meta-analysis of neuropsychological data.** *Mov Disord*, 24 (Suppl 1), S288-S289.

Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C. Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., Burn, D., Barone, P., Pagonabarraga, J., Allcock, L., Santangelo, G., Foltynie, T., Janvin, C., Larsen, J. P., Barker, R. A., Emre, M. (2010). **Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis.** *Neurology*, 75, 1062-9.

Allcock, L. M., Rowan, E., Steen, I., Wesnes, K., Kenny, R., Burn, D. (2009). **Impaired attention predicts falling in Parkinson's disease.** *Parkinsonism Relat Disord*, 15, 110-5.

Amboni, M., Barone, P., Picillo, M., Cozzolino, A., Longo, K., Erro, R., Iavarone, A. (2010). **A two-year follow-up study of executive dysfunctions in parkinsonian patients with freezing of gait at on-state.** *Mov Disord*, 25, 800-2.

American Psychiatric Association. (2013). **Diagnostic and statistical manual of mental disorders** (5th ed.). Washington, DC.

Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., Del Tredici, K. (2004). **Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology.** *Cell Tissue Res*, 318 (1), 121-34.

- Caviness, J. N., Driver-Dunckley, E., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., Hentz, J. G., Noble, B., Evidente, V. G., Shill, H. A., Adler, C.H. (2007). **Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease.** *Mov Disord.*, 22 (9), 1272-7.
- Czernecki, V., Pillon, B., Houeto, J., Pochon, J., Levy, R., & Dubois, B. (2002). **Motivation, reward, and Parkinson's disease: Influence of dopa therapy.** *Neuropsychologia*, 40, 2257-67.
- De Lau, L. M., Verbaan, D., Marinus, J., van Hilten, J. J. (2014). **Survival in Parkinson's disease. Relation with motor and non-motor features.** *Parkinsonism Relat Disord*, 20, 613-6.
- Elgh, E., Domellof, M., Linder, J., Edstrom, M., Stenlund, H., Forsgren, L. (2009). **Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study.** *Eur J Neurol*, 16, 1278-84.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G. A., Cummings, J., Dickson, D. W., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Korczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., Quinn, N., Sampaio, C., Tolosa, E., Dubois, B. (2007). **Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease.** *Mov Disord*, 22(12), 1689-707.
- Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., Barker, R.A. (2004). **The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study.** *Brain*, 127, 550-60.
- Goldman JG & Litvan I. (2012). **Mild cognitive impairment in Parkinson's disease.** *Minerva Med*, 102 (6), 441-59.
- Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (2002). **Rapport d'étape : Evaluation de la stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson idiopathique.**
- Hely, M. A., Reid, W. G. J., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. L. (2008). **The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years.** *Mov Disord*, 23 (6), 837-44.
- Janvin, C., Aarsland, D., Larsen, J. P., Hugdahl, K. (2003). **Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia.** *Dement Geriatr Cogn Disord*, 15 (3), 126-31.
- Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D., Hugdahl, K. (2006). **Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia.** *Mov Disord*, 21, 1343-9.
- Kim, J. W., Cheon, S. M., Park, M. J., Kim, S. Y., Jo, H. Y. (2009). **Cognitive Impairment in Parkinson's disease without Dementia: Subtypes and Influences of Age.** *J Clin Neurol*, 5,133-8.
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., Mollenhauer, B., Adler, C. H., Marder, K., Williams-Gray, C. H., Aarsland, D., Kulisevsky, J., Rodriguez-Oroz, M. C., Burn, D. J., Barker, R. A., Emre, M. (2012). **Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines.** *Mov Disord*, 27 (3), 349-56.
- Mamikonyan, E., Moberg, P. J., Siderowf, A., Duda, J. E., Have, T. T., Hurtig, H. I., Stern, M. B., Weintraub, D (2009). **Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores.** *Parkinsonism Relat Disord*, 15, 226-31.
- McColgan, P., Evans, J. R., Breen, D. P., Mason, S. L., Barker, R. A., Williams-Gray, C.H. (2012). **Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease.** *Mov Disord*, 27, 1172-6.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., Schmand, B. (2005). **Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease.** *Neurology*, 65, 1239-45.
- Oosterveld, L. P., Allen, J. C., Reinoso, G., Seah, S.-H., Tay, K.-Y., Au, W.-L., Tan, L. C. S. (2015). **Prognostic factors for early mortality in Parkinson's disease.** *Parkinsonism Relat Disord*, 21(3), 226-30.
- Pai, M. C., Chan, S.H. (2001). **Education and cognitive decline in Parkinson's disease: a study of 102 patients.** *Acta Neurol Scand*, 103, 243-7.
- Petersen, R. C. (2004). **Mild cognitive impairment as a diagnostic entity.** *J Intern Med*, 256, 183-94.
- Pigott, K., Rick, J., Xie, S. X., Hurtig, H., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., Morley, J. F., Chahine, L. M., Dahodwala, N., Akhtar, R. S., Siderowf, A., Trojanowski, J. Q., Weintraub, D. (2015). **Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease.** *Neurology*, 85 (15), 1276-82.
- Poletti, M., Frosini, D., Pagni, C., Baldacci, F., Nicoletti, V., Tognoni, G., Lucetti, C., Del Dotto, P., Ceravolo, R., Bonuccelli, U. (2012). **Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naïve patients with Parkinson's disease.** *JNNP*, 83, 601-6.
- Pont-Sunyer, C., Hotter, A., Gaig, C., Seppi, K., Compta, Y., Katzenschlager, R., Mas, N., Hofeneder, D., Brücke, T., Bayés, A., Wenzel, K., Infante, J., Zach, H., Pirker, W., Posada, I. J., Álvarez, R., Ispuerto, L., De Fàbregues, O., Callén, A., Palasí, A., Aguilar, M., Martí, M. J., Valldeoriola, F., Salameo, M., Poewe, W., Tolosa, E. (2015). **The Onset of Nonmotor Symptoms in Parkinson's disease (The ONSET PDStudy): The Onset PD Study.** *Mov Disord*, 30 (2), 229-37.
- Reisberg, B., Prichep, L., Mosconi, L., John, E.R., Glodzik-Sobanska, L., Boksay, I., Monteiro, I., Torossian, C., Vedvyas, A., Ashraf, N., Jamil, I.A., de Leon, M.J. (2008). **The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement*, 4 (S1), S98-S108.
- Shin, S., Lee, J., Hong, J., Sunwoo, M., Sohn, Y., Lee, P. (2012). **Neuroanatomical substrates of visual hallucinations in patients with non-demented Parkinson's disease.** *JNNP*, 83, 1155-61.
- Sollinger, A. B., Goldstein, F. C., Lah, J. J., Levey, A. I., Factor, S. A. (2010). **Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Subtypes and motor characteristics.** *Parkinsonism Relat Disord*, 16, 177-80.
- Starkstein, S. E., Preziosi, T., Berthier, M., Bolduc, P., Mayberg, H., Robinson, R. (1989). **Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease.** *Brain*, 112, 1141-53.
- Wang, Q., Zhang, Z., Li, L., Wen, H., Xu, Q. (2014). **Assessment of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: prevalence and risk factors.** *Clinical Interventions in Aging*, 9, 275-81.
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., Barker, R. A. (2007). **Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort.** *Brain*, 130, 1787-98.
- Yarnall, A. J., Breen, D. P., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Coleman, S. Y., Firbank, M. J., Nombela, C., Winder-Rhodes, S., Evans, J. R., Rowe, J. B., Mollenhauer, B., Kruse, N., Hudson, G., Chinnery, P. F., O'Brien, J. T., Robbins, T. W., Wesnes, K., Brooks, D. J., Barker, R. A., Burn, D. J., ICICLE-PD Study Group. (2014). **Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study.** *Neurology*, 82 (4), 308-16.
- Yarnall, A. J., Rochester, L., Burn, D. J. (2013). **Mild cognitive impairment in Parkinson's disease.** *Age and Ageing*, 42 (5), 567-76.
- Yu, R.-L., Wu, R.-M., Tai, C.-H., Lin, C.-H., Cheng, T.-W., Hua, M.-S. (2012). **Neuropsychological profile in patients with early stage of Parkinson's disease in Taiwan.** *Parkinsonism & Relat Disord*, 18 (10), 1067-72.