

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



LES SIGNES NON MOTEURS DE LA MALADIE DE PARKINSON

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN
MEDECINE**

OPTION : Neurologie

Mémoire présentée par :

Docteur LOUKILI Mouna
Née le 22 Mai 1983 à Rabat

Sous la direction de :
Professeur MESSOUAK OUAFAE

Mai 2014

PLAN

Introduction	7
Matériels et méthodes	9
1. Type	10
2. Lieu	10
3. Population	10
4. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	10
5. Recueil des données	10
6. Analyse des données.....	12
Résultats	13
1. Le sexe	14
2. L'âge moyen	14
3. Les antécédents	15
4. La durée d'évolution de la maladie de parkinson	15
5. Le traitement antiparkinsonien	15
6. La clinique	16
6.1 Les signes fonctionnels.....	16
6.1.1. Symptômes sensoriels	16
6.1.2. Troubles dysautonomiques.....	18
6.1.3. Troubles du sommeil.....	19
6.1.4. Troubles neuropsychiatriques	20
6.1.4.1. Dépression	20
6.1.4.2. Anxiété	20
6.1.4.3. Apathie	21
6.1.4.4. Anhédonie.....	21

6.1.4.5. Psychose	21
6.1.4.6. Hallucinations	22
6.1.4.7. Démence	23
6.2 L'examen clinique	24
Discussion	28
1. Physiopathologie des symptômes non moteurs de la maladie de parkinson	29
1.1 Concept d' α -synucléinopathie et pathologie à corps de lewy dans la maladie de parkinson	29
1.2 Atteinte du système ubiquitine-protéasome.....	30
1.3 Développement progressif de la pathologie à corps de lewy et théorie de BRAAK	31
1.4 Physiopathologie des troubles non moteurs liés à la maladie de Parkinson	36
1.4.1 Les troubles olfactifs : l'hyposmie	37
1.4.2 Les dysfonctions du système nerveux autonome	37
1.4.2.1. Les dysfonctions cardiovasculaires	39
1.4.2.2. Les dysfonctions gastro-intestinales	40
1.4.2.3. Les dysfonctions uro-génitales	41
1.4.2.4. Les troubles de la thermorégulation	42
1.4.3 La démence.....	42
1.4.4 L'anxiété et la dépression.....	43
1.4.5 Les troubles du comportement en sommeil paradoxal	43
2. Les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson	44
2.1 Troubles sensoriels.....	45
2.1.1. L'hyposmie	45
2.1.2. La douleur	46

2.1.3. Les troubles visuels	49
2.2 Troubles du système nerveux autonome	49
2.2.1. L'hypotension orthostatique	49
2.2.2. La Constipation	50
2.2.3. La dysphagie et les troubles gastriques	51
2.2.4. L'Hypersalivation	53
2.2.5. Les troubles uro-génitaux	53
2.2.6. Les troubles sexuels	54
2.2.7. L'hypersudation et autres troubles de la thermorégulation	55
2.2.8. Autres troubles neurovégétatifs	56
2.3 Troubles du sommeil	57
2.3.1. Insomnie	59
2.3.2. Les troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) (REM- sleep behavioral disorder RBD)	60
2.3.3. La somnolence diurne excessive (SDE) et attaque de sommeil (AS)	63
2.3.4. Syndrome de jambes sans repos	65
2.3.5. Syndrome d'apnées du sommeil (SAS)	66
2.4 Les troubles neuropsychologiques	66
2.4.1. Dépression	67
2.4.2. Anxiété	70
2.4.3. Apathie	72
2.4.4. Hallucinations.....	73
2.4.5. Psychose	75
2.4.6. Démence	76
3. Outils de dépistage.....	78

3.1	NMS Quest	79
3.2	Non-motor symptoms scale (NMSS)	80
3.3	Section UPDRS des symptômes non moteurs	81
3.4	Autres outils d'évaluation des symptômes non moteurs	82
4.	Prise en charge thérapeutique les signes non moteur de la maladie de Parkinson	85
4.1	Prise en charge des troubles dysautonomiques	86
4.1.1.	L'hypotension orthostatique	86
4.1.2.	Les troubles urinaires	88
4.1.3.	Les troubles sexuels	90
4.1.4.	Les troubles gastro-intestinaux	91
4.2	Prise en charge de la douleur	92
4.3	Prise en charge des troubles du sommeil	93
4.3.1.	L'insomnie.....	93
4.3.2.	Les troubles du comportement en sommeil paradoxal	94
4.3.3.	L'hypersomnie diurne	95
4.3.4.	Le syndrome de jambe sans repos (SJSR)	95
4.3.5.	Le syndrome d'apnée du sommeil	96
4.4	Prise en charge des troubles neuropsychiatriques	96
4.4.1.	La dépression	96
4.4.2.	L'anxiété et les attaques de panique	99
4.4.3.	L'apathie	100
4.4.4.	Les hallucinations	100
4.4.5.	La psychose	102
4.4.6.	La démence parkinsonienne.....	102
5.	La prise en charge thérapeutique en pratique	104

5.1	Prise en charge des troubles dysautonomiques	104
5.1.1.	L'hypotension orthostatique.....	104
5.1.2.	Les troubles urinaires	105
5.1.3.	Les troubles sexuels	106
5.1.4.	Les troubles gastro-intestinaux	107
5.2	Prise en charge de la douleur	111
5.3	Prise en charge des troubles du sommeil	113
5.3.1.	L'insomnie.....	113
5.3.2.	Les troubles du comportement en sommeil paradoxal	114
5.3.3.	L'hypersomnie diurne	115
5.3.4.	Le syndrome de jambe sans repos (SJSR)	115
5.3.5.	Le syndrome d'apnée du sommeil	117
5.4	Prise en charge des troubles neuropsychiatriques	117
5.4.1.	La dépression	117
5.4.2.	L'anxiété et les attaques de panique	118
5.4.3.	Les hallucinations	119
5.4.4.	La psychose	120
5.4.5.	La démence parkinsonienne.....	121
	Conclusion.....	122
	Résumé	124
	Annexes	126
	Bibliographie	155

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson a été principalement identifiée par ses signes moteurs cardinaux : le tremblement de repos, l'akinésie et la rigidité. Cette triade est due à la dégénérescence progressive relativement sélective du système dopaminergique nigrostriatal. L'essentiel du traitement de la maladie de Parkinson a longtemps visé à compenser principalement ce déficit dopaminergique avec l'objectif global d'améliorer les symptômes moteurs.

Cependant, et depuis la dernière décennie, les études ont mis en évidence de nouveaux symptômes liés à la maladie de Parkinson. Il s'agit de signes non moteurs incluant des symptômes sensoriels (douleur, Hyposmie, dysfonctionnement visuel), des signes de dysautonomie (dysfonctionnement gastro-intestinal, cardiovasculaire avec hypotension orthostatique, troubles urinaires et sexuels, hyperhydrose, hypersialorrhée), des troubles du sommeil (troubles du comportement du sommeil paradoxal, insomnie, somnolence diurne, apnée du sommeil, syndrome de jambe sans repos) et/ou des troubles neuropsychiatriques (anhédonie, dépression, anxiété, démence et psychose). Ces manifestations cliniques sont liées à des lésions neuropathologiques qui commencent dans le noyau dorsal du vague, dans le bulbe et le noyau olfactif antérieur, et qui vont progressivement «remonter» dans les structures sus-jacentes. Les symptômes non moteurs peuvent précéder de plusieurs années les signes moteurs caractéristiques de la maladie de parkinson et peuvent être plus invalidants que les troubles moteurs. Pour certains signes non moteurs, la sensibilité à la dopamine est faible et nécessite par conséquent une prise en charge thérapeutique additionnelle.

Il est devenu nécessaire de reconnaître ces signes non moteurs en raison de leur impact sur la qualité de vie en absence d'une prise en charge spécifique à chaque symptôme.

MATERIEL ET METHODES

1. Type et période d'étude :

Etude prospective sur une période de 4 mois (Avril 2014 et Juillet 2014).

2. Lieu :

L'étude est menée au service de neurologie du CHU HASSAN II de Fès.

3. Population d'étude :

Cette étude inclue 30 patients suivis au service de neurologie pour une maladie de Parkinson.

4. Critères d'inclusion et d'exclusion

L'étude inclus les patients dont le diagnostic de maladie de parkinson idiopathique a été retenu après exclusion des autres diagnostics de syndromes parkinsoniens.

5. Recueil des données

Les données de l'interrogatoire et de l'examen sont recueillies sur une fiche d'exploitation préétablie (Annexe1).

Elle comporte des items détaillant l'âge, le sexe, les antécédents pathologiques personnels : hypertension artérielle, diabète, cardiopathie, troubles du rythme cardiaque, pneumopathies, pathologies uro-génitales, traitement en cours, la durée d'évolution de la maladie de parkinson et le traitement antiparkinsonien prescrit.

L'interrogatoire du patient et/ou de son entourage proche comporte également un questionnaire sur les signes fonctionnels non moteurs de la maladie de Parkinson et leur durée d'évolution :

- Les symptômes neurosensoriels :
 - L'hyposmie,
 - La douleur, avec précision du délai d'apparition, la localisation, le type de douleur, les facteurs déclenchants, aggravants et calmants de cette douleur,
 - Les troubles visuels à type de flou ou de diplopie,
- Les troubles dysautonomiques :
 - La constipation
 - L'hypersalivation
 - La dysphagie
 - Les troubles uro-génitaux
 - Les troubles sexuels
 - L'hypotension orthostatique
 - L'hypersudation
- Les troubles du sommeil
 - Les troubles du comportement du sommeil paradoxal
 - Les insomnies
 - Les hypersomnies diurnes
 - Le syndrome de jambe sans repos
 - Le syndrome d'apnée du sommeil
- Les troubles neuropsychiatriques
 - La dépression
 - L'anxiété

- L'apathie
- L'anhédonie
- Les hallucinations
- La psychose
- La démence

L'examen clinique comporte une évaluation du statut de la maladie de Parkinson par les sections III, IV et VI de l'UPDRS : (Stade de Hoehn et Yahr, UPDRS moteur, Echelle d'activité de la vie quotidienne de Schwab et England)

La recherche de l'hypotension orthostatique repose sur la mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque en décubitus dorsal puis en position debout après 1 minute, 3 minutes et 5 minutes.

La douleur est évaluée par l'échelle d'évaluation visuelle analogique (EVA) et le questionnaire DN4 pour rechercher le caractère neuropathique de ces douleurs.

La dépression est évaluée par le questionnaire abrégé de Beck BDI (Beck Depression Inventory).

Les troubles cognitifs sont dépistés par la réalisation d'un MMSE et un dépistage rapide des troubles dysexécutifs et praxiques.

L'anxiété est évaluée par une auto-évaluation du patient sur le degré d'intensité allant de 0 à 3.

L'apathie est recherchée par une auto-évaluation reposant sur l'Inventaire Apathie (IA).

6. Analyse des données

Les méthodes statistiques utilisées consiste en une description de l'échantillon par l'étude des moyennes et des fréquences des différents signes on moteurs de la maladie de Parkinson et leur comparaison aux données de la littérature.

RESULTATS

1. Le sexe

Notre série comporte 30 patients repartis en 13 femmes et 17 hommes. Soit un sex ratio de 1.3.

2. L'âge moyen

L'âge moyen est de 58.5 ans avec des âges imites de 42 ans et 75 ans.

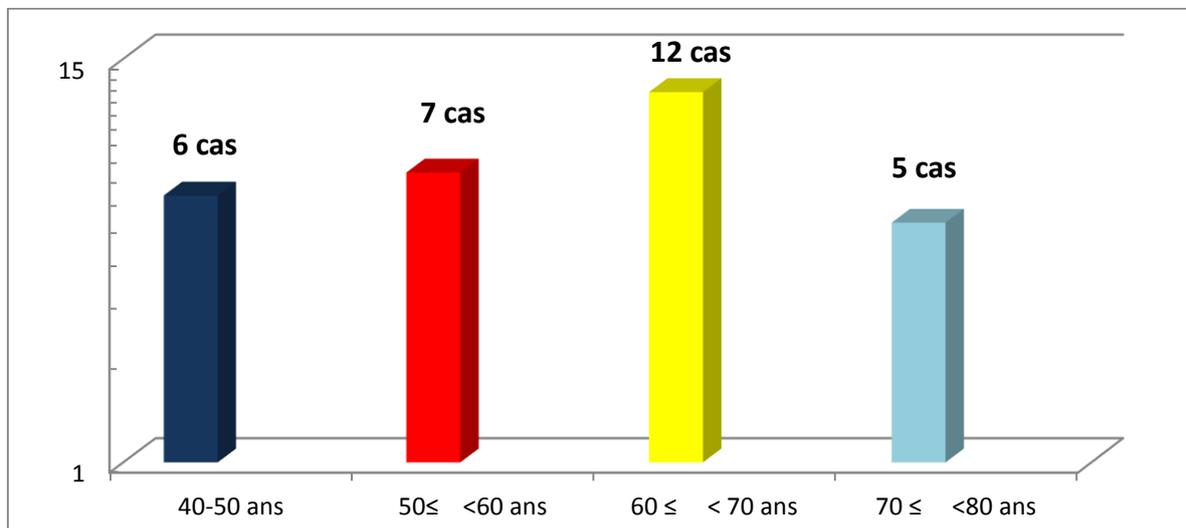


Figure 1: répartition des patient en fonction de l'âge.

3. Les antécédents

Tableau 1: les antécédents médico-chirurgicaux des patients

Pathologie	Nombre de cas
Hypertension artérielle	6 cas
Diabète	3 cas
Cardiopathie	1 cas
Pneumopathie	1 cas
Pathologie uro-génitale	1 cas
Epilepsie	2 cas
Troubles digestifs	2 cas
Autre :	
- fracture du col fémoral	1 cas
- anémie	1 cas
- hypothyroïdie	1 cas
- vitiligo	1 cas
- sarcoïdose pulmonaire	1 cas
- tuberculose pulmonaire	1 cas

4. La durée d'évolution de la maladie de Parkinson

La durée d'évolution de la maladie chez nos patients varie de 1 an à 27 ans.

5. Le traitement antiparkinsonien

Lévodopa :

Le traitement par Lévodopa est utilisé chez 21 patients dont l'âge varie de 42 à 75ans.

Agonistes dopaminergiques :

Les principaux agonistes dopaminergiques utilisés par nos patients sont le Piribédil (Trivastal ®) et le pramipexole (Sifrol®)

- 7 patients, soit 23% des cas, sont sous Trivastal®. 5 de ces patients associent ce traitement au Madopar®. La dose du Trivastal varie de 100mg à 150 mg par jour.
- 18 patients, soit 60% des cas, sont sous sifrol® Lp. 12 de ces patients associent le Sifrol® au Madopar®. La dose du sifrol® varie de 0.52 mg à 2.62 mg par jour.

Traitement anticholinergique :

Trois patients, soit 10% sont sous traitement par l'Artane® de la famille des anticholinergiques. 2 de ces patients associent ce traitement au Madopar® et 1 patient associe l'Artane® au Sifrol® Lp.

Ces 3 patients présentent une forme de maladie de Parkinson à prédominance tremblante.

Autres :

- 1 seul patient est sous traitement par l'amantadine (Mantadix®).

6. La clinique

6.1 Les signes fonctionnels

6.1.1 Symptômes sensoriels

Chez 3 patients sur 10, l'hyposmie a précédé le début des symptômes moteurs.

Deux patients ont rapporté des épisodes de troubles visuels à type de diplopie et de vision floue intermittentes.

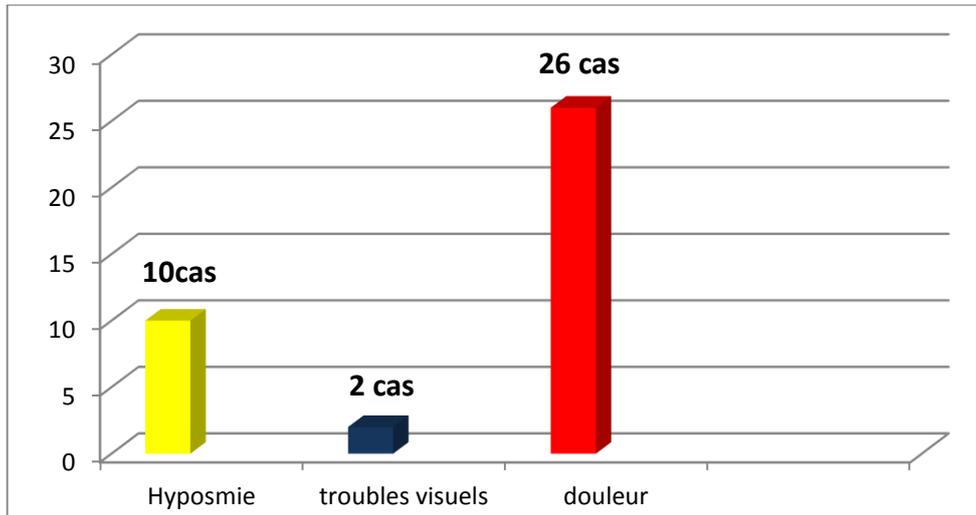


Figure 2: les symptômes sensoriels

Concernant la douleur, 26 patients, soit 87% des patients présentent une douleur associée à leur tableau clinique.

Chez 10 patients, les douleurs ont précédé le début des symptômes cliniques de la maladie.

Cette douleur est chronique dans tous les cas. Les douleurs articulaires et rhumatismales sont les plus fréquentes (13 sur 26 patients).

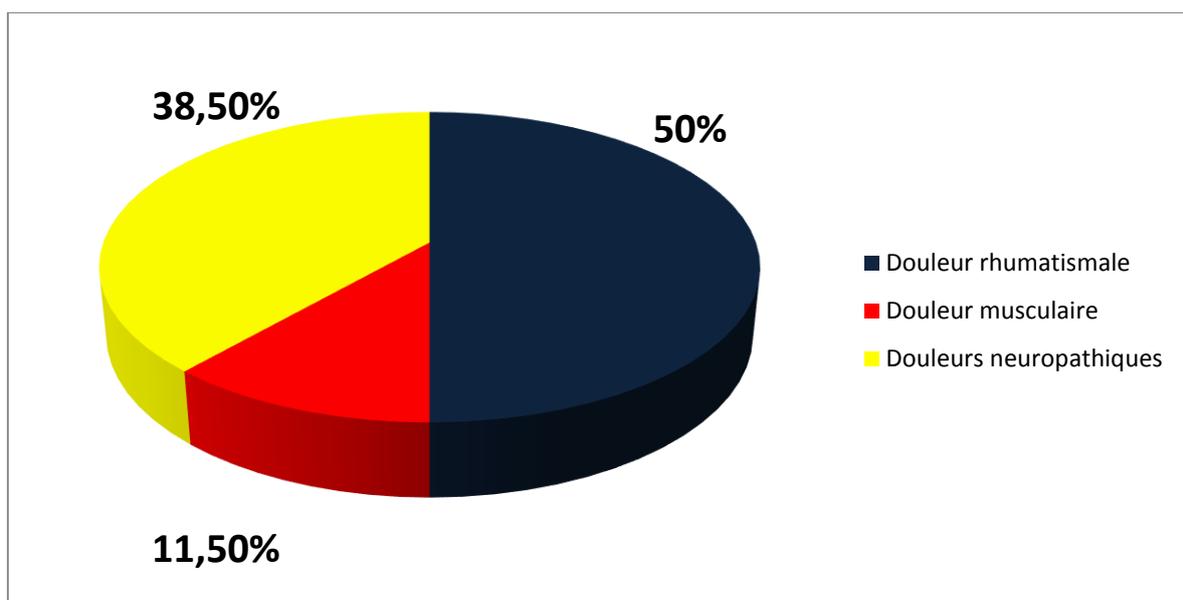


Figure 3: les types de douleur

Le siège de ces douleurs est variable :

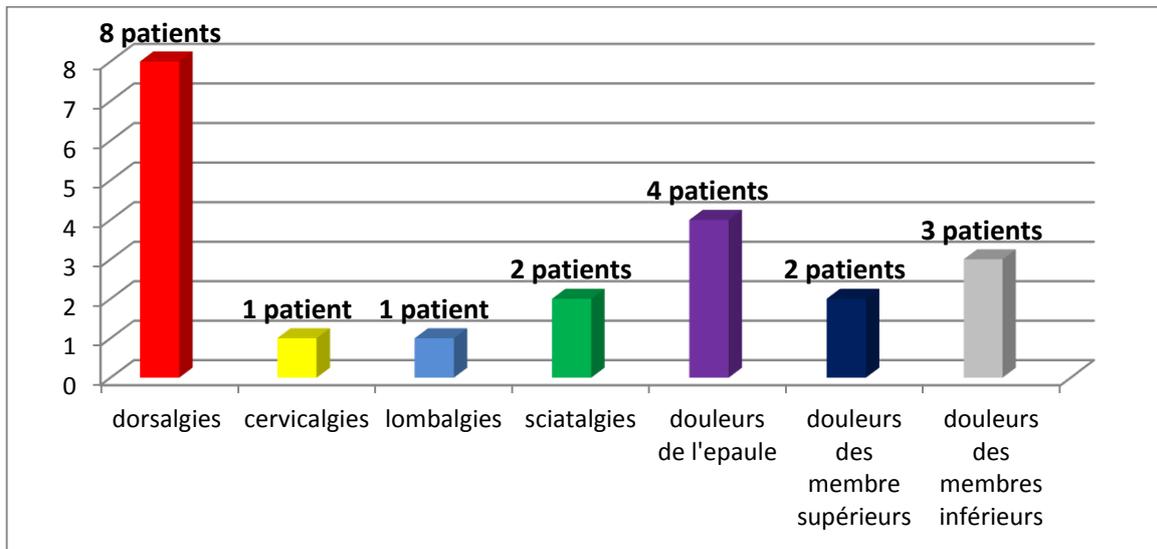


Figure 4: localisation des douleurs

Dans 34 % de ces cas, ces douleurs suivent le rythme des fluctuations motrices et elles sont calmées par le traitement antiparkinsonien.

6.1.2 Les troubles dysautonomiques

Les troubles dysautonomiques sont dominés par l'hypersudation (80%) et les troubles uro-génitaux (73%).

Tableau 2: Les troubles dysautonomiques

Les symptômes de dysautonomie	Nombre de patients	Le taux en %
Constipation	14	47%
Hypersalivation	7	23%
Dysphagie	9	3%
Troubles uro-génitaux	22	73%
Hypotension orthostatique	13	43%
Hypersudation	24	80%

6.1.3 Les troubles du sommeil

- Les troubles du comportement du sommeil paradoxal sont rapportés par 20 patients (67%),
- L'insomnie d'endormissement est rapportée par 14 patients (47%),
- Les troubles du comportement du sommeil paradoxal sont associés à un ou plusieurs troubles du sommeil dans 85%,
- La somnolence diurne est retrouvée chez 21 patients (70%),
- Le syndrome de jambes sans repos est rapporté par 8 patients (27%),
- L'apnée de sommeil est retrouvée chez 5 patients (17%),

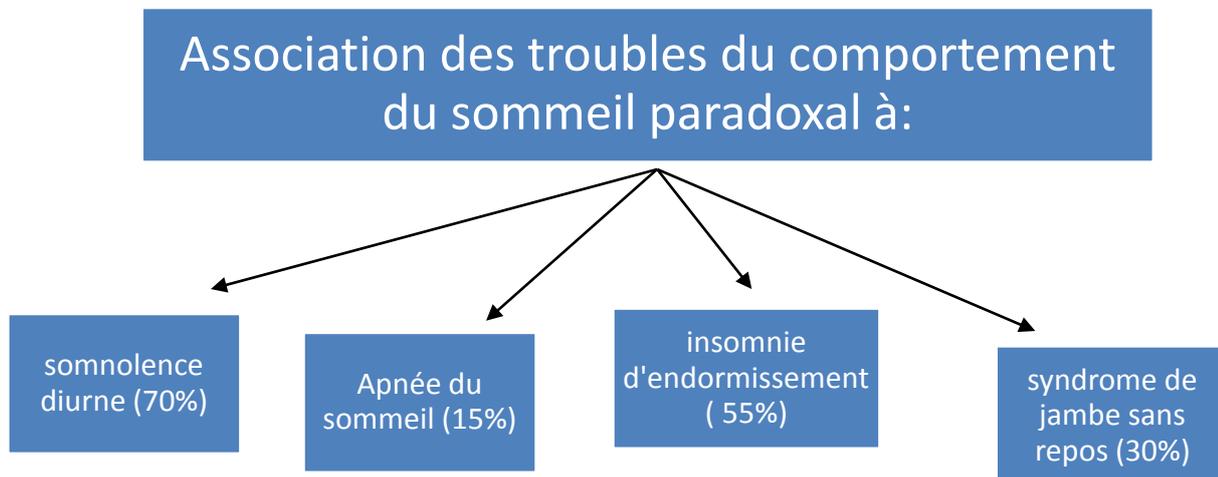


Figure 5: association des TCSP à d'autres troubles du sommeil

6.1.4 Les troubles neuropsychiatriques

6.1.4.1. La dépression :

Les symptômes de la dépression sont rapportés spontanément chez 9 patients,

La dépression a été évaluée par la suite par l'échelle rapide de Beck (BDI : Beck Depression inventory)

Tableau 3: évaluation de la dépression par le score BDI

Nombre de patient	Score BDI	Degré de dépression
3 (10%)	0	Pas de dépression
13 (45%)	4-7	Dépression légère
13 (45%)	8-15	Dépression modérée
0	>16	Dépression sévère

Chez un patient, l'évaluation de la dépression est difficile à cause de la sévérité de l'état clinique.

6.1.4.2. L'anxiété :

L'anxiété est rapportée chez 26 patients soit 87% des cas.

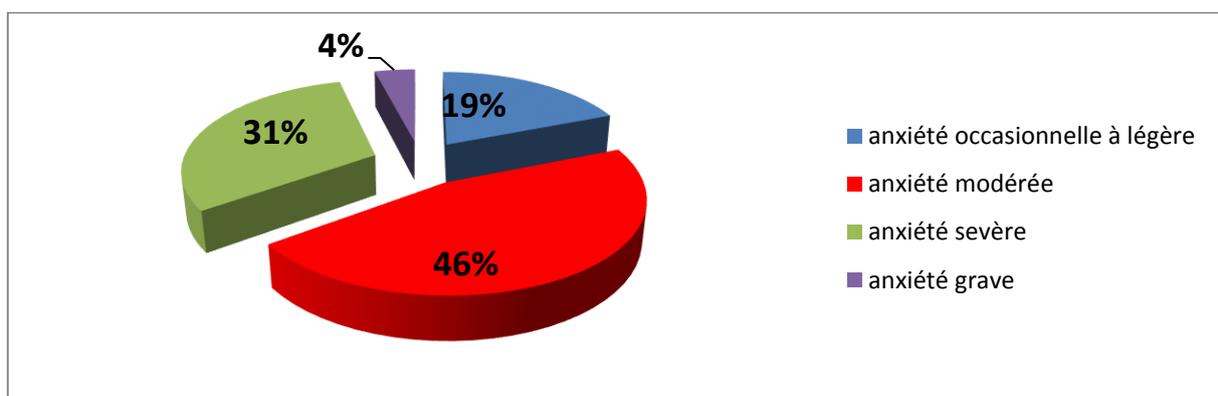


Figure 7: degrés de sévérité de l'anxiété

Chez un patient, l'anxiété est grave occasionnant un retentissement sur la qualité de vie et ses relations sociales.

6.1.4.3. L'apathie

L'apathie est évaluée par une auto-évaluation reposant sur l'Inventaire Apathie

(IA). Ce questionnaire comporte 3 items :

- L'émoussement affectif
- La perte d'initiative
- La perte d'intérêt

L'apathie est retrouvée chez 13 patients, soit 43 % des cas.

La gravité est cotée de 1 à 12 (légère à sévère).

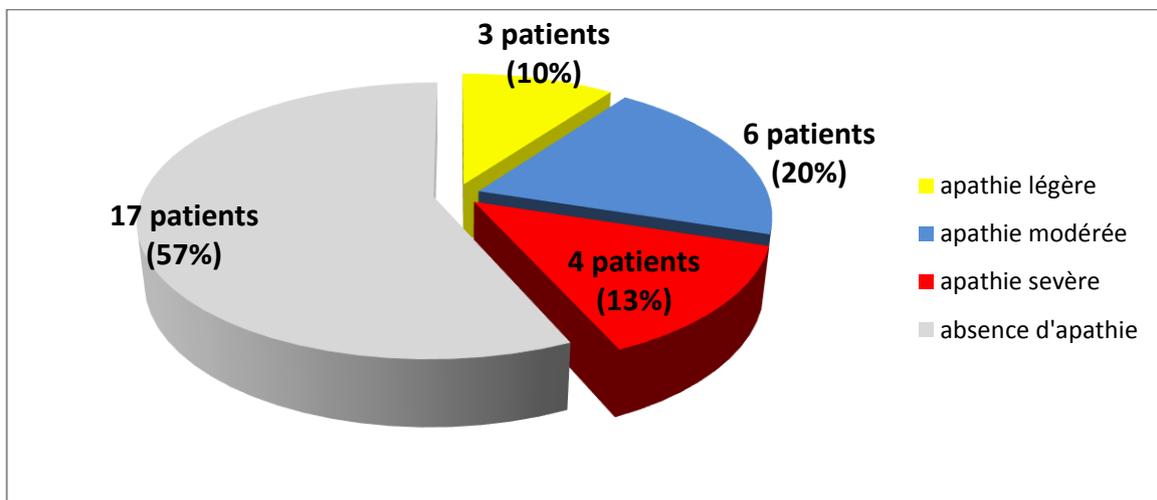


Figure 8: répartition de l'apathie en fonction de la sévérité

6.1.4.4. L'anhédonie

L'anhédonie est présente chez 13 patients, soit 43% des cas.

6.1.4.5. La psychose

La psychose est évaluée par la présence d'hallucinations visuelles et non visuelles (auditives, tactiles, olfactives), les délires, les sensations de présence et les illusions.

La psychose est retrouvée chez 10 % des patients (3 cas).

Chez ces 3 patients, la psychose est associée à des troubles du sommeil paradoxal et à un syndrome anxieux important.

Deux de ces 3 patients sont sous anticholinergique (Artane[®])

Tableau 4: caractéristiques des patients présentant une psychose

Age	Durée d'évolution de la MP	Traitement antiparkinsonien	Stade de Hoehn et Yahr
66 ans	18 ans	Madopar [®] Sifrol [®]	4
49 ans	27 ans	Madopar [®] Sifrol [®] Artane [®]	2.5
52 ans	10 ans	Madopar [®] Sifrol [®] Artane [®]	3

6.1.4.6. Les hallucinations

Les hallucinations sont présentes chez 9 patients (30%),

- 8 patients sont sous traitement par lévodopa seul ou en association avec un agoniste dopaminergique (Trivastal[®] ou Sifrol[®]),
- 3 patients utilisent un traitement anticholinergique par Artane[®],
- 1 patient est sous association Artane[®] + Sifrol[®]

Tableau 5: les caractéristiques des patients présentant des hallucinations en fonction de l'âge, la durée d'évolution de la MP et le traitement antiparkinsonien

L'âge	La durée d'évolution	Le traitement antiparkinsonien
45 ans	4 ans	Madopar® + Sifrol®
68 ans	1 an	Madopar® + Sifrol®
52 ans	10 ans	Madopar® + Trivastal® + Artane®
61 ans	4 ans	Madopar®
72 ans	7 ans	Madopar® + Trivastal®
62 ans	8 ans	Madopar® + Sifrol®
49 ans	27 ans	Madopar® + Sifrol® + Artane®
66 ans	18 ans	Madopar® + Sifrol®
44 ans	4 ans	Sifrol® + Artane®

6.1.4.7. La démence

La démence a été dépistée par le MMSE, et la recherche de troubles dysexécutifs et praxiques,

Elle a été détectée chez 3 patients, soit 10 % des cas.

Chez un patient, l'évaluation du MMSE est difficile à cause du degré du ralentissement et des troubles de la parole.

Tableau 6: Les caractéristiques des patients présentant une démence en fonction de l'âge, de la durée d'évolution de la MP, du MMSE et du degré d'handicap de la maladie

L'âge	La durée d'évolution de la MP	MMSE	Stade de Hoehn Yahr	Echelles de Schwab et England
66 ans	18 ans	Difficile à évaluer	4	40%
72 ans	7 ans	22	3	70%
70 ans	12 ans	19	3	70%

6.2 L'examen clinique

- La forme akinéto-rigide et tremblante de la maladie de Parkinson est la plus fréquente. Elle représente 80% des cas
- L'hypotension artérielle orthostatique est objectivée chez 6 patients (20% des cas).
- L'UPDRS varie de 9 à 91.

Tableau 7: les scores UPDRS moteur des patients

Nombre de patients	UPDRS
1	UPDRS < 10
8	10 ≤ UPDRS < 19
10	20 ≤ UPDRS < 29
6	30 ≤ UPDRS < 39
3	40 ≤ UPDRS < 49
2	UPDRS ≥ 50

– Le MMSE

Notre étude comporte une population majoritairement de bas niveau intellectuel. Le taux d'illettrisme est de 50%. 26% des patients ont un niveau intellectuel modéré ou élevé avec au moins un niveau d'étude baccalauréat.

Chez un patient, l'évaluation par le MMSE n'a pas pu être réalisée à cause de l'évolution de sa maladie et la sévérité de la dysarthrie et du ralentissement.

- * Un MMSE \leq 19 est obtenu chez 5 patients, soit 17% des cas,
- * Chez 8 patients le MMSE est compris entre et 23, soit 27.6 % des cas,
- * Chez 8 patients, le MMSE est supérieur à 23, soit 27.6 % des cas,
- * Un MMSE égale à 30 est retrouvé chez 8 patients, soit 27.6 % des cas.

- Corrélation entre le degré d'handicap moteur et l'importance des signes non moteurs de la maladie de Parkinson :

Tableau 8: le nombre de signes non moteurs des patients en fonction du stade de Hoehn Yahr, de la durée d'évolution de la maladie, de l'UPDRS et de l'échelle de Schwab et England

L'âge	Le nombre des signes non moteurs de le MP	state Hoehn et Yahr	La durée d'évolution de la MP	UPDRS moteur	Echelle de Schwab et England
68 ans	9	1	1 an	12	100%
45 ans	9	1	4 ans	17	100%
59 ans	9	1	5 ans	13	100%
44 ans	11	1	4 ans	14	100%
61 ans	8	1,5	4 ans	20	100%
69 ans	9	1,5	6 ans	11	100%
51 ans	3	1,5	10 ans	44	90%
63 ans	6	2	7ans	28	100%
56 ans	8	2	2 ans	10	100%
48 ans	4	2	7 ans	30	100%
42 ans	5	2	20 ans	27	90%
60 ans	6	2	1 an	45	80%
49 ans	9	2,5	27 ans	9	100%
52 ans	9	2,5	1 an	28	100%
72 ans	11	2,5	2 ans	21	100%
75 ans	13	2,5	3 ans	20	100%
65 ans	6	2,5	3 ans	39	90%
55 ans	9	2,5	1,5 an	20	90%
75 ans	8	2,5	7 ans	31	90%
51 ans	5	2,5	3 ans	13	80%
64 ans	13	2,5	10 ans	25	80%
43 ans	7	3	6 ans	41	100%
62 ans	12	3	8 ans	28	100%
52 ans	11	3	10 ans	32	90%
67 ans	13	3	8 ans	32	80%
72 ans	12	3	7 ans	23	70%
70 ans	14	3	12 ans	38	70%
62 ans	11	4	12 ans	55	90%
66 ans	17	4	18 ans	91	40%

– La douleur

La douleur est évaluée par l'échelle EVA,

* 86.7% des patients présente une douleur (26/30 cas),

* Dans 73% des cas, la douleur est décrite comme intense avec une EVA entre 8/10 et 10/10,

* Dans 19% de cas, la douleur est modérée avec une EVA comprise entre 5/10 et 7/10,

* La douleur est décrite comme légère dans 8% des cas.

* Dans 33% des cas (10 patients), les douleurs ont précédé le début des symptômes cliniques de la maladie.

En utilisant le questionnaire DN4, les douleurs neuropathiques sont détectées chez 40 % des patients de notre série. Elles représentent 46% des types de douleurs décrites.

DISCUSSION

1. Physiopathologie des signes non moteurs de la maladie de Parkinson

Les bases physiopathologiques de la maladie de Parkinson est la dégénérescence du système dopaminergique nigro-striatal. D'autres voies dopaminergiques et non dopaminergiques sont également atteintes avec une sévérité variable.

1.1 Concept de l' α synucléinopathie et pathologie à corps de lewy

Les études récentes qui se sont intéressées aux mécanismes impliqués dans le processus neuro-dégénératif de la maladie de Parkinson ont permis de dégager deux grandes hypothèses étroitement intriquées (1).

La première hypothèse issue des avancées de la génétique propose l'existence d'une agrégation anormale de protéines intracellulaires sous forme sphériques appelées corps de lewy (CL) ou filamenteuses appelées neurites de Lewy (NL). Ces agrégats sont composés de différentes protéines dont l' α -synucléine est la protéine majoritaire. L' α -synucléine est une protéine exprimée dans les neurones et présente dans les terminaisons synaptiques. Elle est liée dans au moins 50% aux vésicules synaptiques. Cette protéine est impliquée dans la modulation de la transmission synaptique, dans la synthèse de la dopamine dans les voies de signalisation intracellulaire essentielle à la survie et à la trophicité neuronale et dans la régulation du transport de la dopamine. (1,4,5,6,7).

La deuxième hypothèse met en avant le rôle du stress oxydatif et du dysfonctionnement mitochondrial dans la mort des neurones de la substance nigra(1,2,3). En effet, le stress oxydatif et la dysfonction mitochondriale jouent un rôle dans les capacités de la α -synucléine à s'agréger. Ainsi, il a été montré dans

des lignées neuronales, et in vivo chez le rat et le babouin, que les inhibiteurs du complexe I de la chaîne respiratoire augmentaient l'expression de la α -synucléine et sa capacité à former des agrégats (1,8)

1.2 Atteinte du système ubiquitine-protéasome (1,8,9,10)

Du point de vue génétique, les avancées récentes ont permis de montrer la présence de trois protéines mutées dans les formes familiales de la maladie de Parkinson impliquées dans le système ubiquitine-protéasome. L'ubiquitinylation est un système d'étiquetage des protéines visant à les marquer pour qu'elles soient par la suite dégradées par le protéasome. Ces protéines mutées sont :

- La parkine, responsable de syndrome Parkinsonien juvénile de transmission autosomique récessive. C'est une ubiquitine ligase, c'est-à-dire qu'elle fixe des étiquettes ubiquitine sur les protéines à dégrader (synucléine ou autre : parallépipède). Ce gène est non seulement impliqué dans près de 50 % des cas familiaux transmis suivant un mode autosomique récessif avec un début avant 45 ans, mais aussi dans plus de 15 % des cas de maladie de Parkinson « sporadiques » commençant avant 45 ans. Une dizaine de substrats de la parkine ont été identifiés à présent, et il est que l'absence de dégradation de ces protéines cible de la parkine par le système ubiquitine-protéasome soit à l'origine de l'accumulation de protéines délétères pour les neurones.
- L'UCHL1 est une ubiquitine hydrolase permettant d'hydrolyser les chaînes de poly-ubiquitine et de recycler les monomères d'ubiquitine.
- La synucléine, lorsqu'elle est mutée ou produite en excès, sature le protéasome, chargé de dégrader les protéines ubiquitinyllées, et s'accumule au sein des neurones sous forme de protofibrilles ou de

fibrilles (corps de Lewy). De la même façon, les mutations de la parkine et de l'UCHL1 favorisent l'accumulation intracellulaire de protéines, dont la synucléine.

Les produits du stress oxydatif et les inhibiteurs du complexe I de la chaîne respiratoire (MPTP par exemple) favorisent l'agrégation de la synucléine soit directement, soit en inhibant le protéasome.

1.3 Développement progressif de la pathologie à corps de lewy et théorie de BRAAK (12,13,14)

La dégénérescence dopaminergique de la voie nigro-striatale ne peut à elle seule expliquer l'ensemble des manifestations cliniques de la maladie de Parkinson et notamment les signes non moteurs.

Les études récentes menées par BRAAK ont modifié la vision classique sur cette maladie (12). Il propose une nouvelle théorie se basant sur l'analyse neuropathologique de l'évolution encéphalique du processus synucléinopathique au cours de la maladie de parkinson. Selon l'étude de BRAAK, portant sur l'analyse de 168 cerveaux (41 cas de maladie de Parkinson idiopathique, 69 cas incidents sans manifestation clinique et 58 cas contrôles), le processus pathologique se développerait progressivement dans le sens caudo-rostral en 6 étapes chronologiquement distinctes.

Dans la première phase (considérée comme pré-symptomatique), la région touchée comprend le bulbe olfactif antérieur, le noyau dorsal du vague et la zone réticulaire intermédiaire. BRAAK a mis en évidence la présence de corps de Lewy, immuno-réactifs à α -synucléine à des taux élevés au niveau de l'hypothalamus ainsi que dans les structures pré et post ganglionnaires sympathiques et parasympathique

du système nerveux entérique et les plexus cardiaque et pelvien où ce processus pourrait même commencer.

Ainsi, les principaux symptômes observés dans le premier stade sont l'hyposmie, la constipation et la gastroparésie ou encore une douleur.

Dans la deuxième étape, des lésions supplémentaires se forment dans le noyau réticulé giganto-cellulaire de la formation réticulée médullaire et pontique. Cette région est le siège de noyaux non dopaminergiques. Leur atteinte est responsable d'un dysfonctionnement des voies noradrénergique, cholinergique et sérotoninergique :

- Voie noradrénergique : elle comporte le locus coeruleus au niveau de la partie dorsale du pons et la formation réticulée bulbaire. Ces structures jouent un rôle important dans la régulation du système autonome. Leur atteinte est responsable de signes de dysfonction dysautonomique.
- Voie sérotoninergique : comporte les noyaux du raphé producteurs de la sérotonine 5HT. En effet, dans les cerveaux de patients atteints de maladie de Parkinson non traités, le taux de sérotonine 5HT est diminué en moyenne de 56% dans le striatum et de 50% dans le cortex frontal. en conséquence, la dégénérescence de ces noyaux sérotoninergique est principalement la survenue de troubles thymiques.
- Voie cholinergique comporte les neurones giganto-cellulaires du noyau réticulaire responsable de la régulation de l'éveil et de la conscience, ainsi que des neurones du noyau sub-coerulus, impliqué dans les troubles du sommeil et la genèse des hallucinations.

Dans la troisième étape, la progression de l' α -synucléinopathie se fait vers la substance noire pars compacta, le noyau pédonculo-pontique, les noyaux gris sous-thalamiques et les amygdales. Au niveau de la substance noire, c'est dans le noyau

postéro-latéral que sont retrouvées les premiers neurites de Lewy. Des corps de Lewy sont aussi observés dans le cytoplasme des neurones dopaminergiques. Des corps de Lewy sont également observés dans les neurones cholinergiques du Noyau pédonculo-pontique, responsable de l'interface des systèmes cognitif, limbique et moteur. Parmi les noyaux gris non-thalamiques atteints, on retrouve le noyau cholinergique basal de Meynert et le noyau GABAergique tubéromammillaire hypothalamique.

Pendant cette étape, l'atteinte du complexe subcoeruleus-coeruleus avec ses mélano-neurones noradrénergiques se poursuit ainsi que l'atteinte du noyau du raphé avec des projections sérotoninergiques. Dans le complexe amygdalien, ce sont le noyau central et le noyau basolatéral qui sont touchés. Ce noyau central envoie notamment des projections au noyau dorsal moteur du nerf vague et aux noyaux viscéro-moteurs relais. Il reçoit des efférences du noyau basolatéral du complexe amygdalien qui lui-même reçoit des projections du noyau magnocellulaire et du cortex temporal. Le noyau basolatéral est quant à lui interconnecté avec la formation hippocampique et les aires associatives du néocortex (12,13,15). A ce stade la substance noire reste macroscopiquement intacte.

Au cours de la quatrième phase, le processus synucléinopathique s'intensifie au sein des noyaux touchés dans la troisième phase. A la fin de cette phase, la perte des neurones du complexe subcoeruleus-coeruleus est presque totale. Par ailleurs, les noyaux intra-laminaires thalamiques antérieurs et postérieurs, qui se projettent sur le striatum et le cortex cérébral, commencent à être affectés. D'autre part, le processus pathologique envahit pour la première fois une structure du cortex cérébral, le mésocortex antéromédial temporal. C'est entre la troisième et la quatrième phase que la phase dite présymptomatique laisse place aux premiers symptômes moteurs de la maladie de Parkinson (12,13,15).

Au cours de la cinquième et de la sixième phase, le processus pathologique s'étend largement dans le néocortex et touche le cortex cingulaire, temporal, frontal et pariétal. De plus, l'atteinte des structures déjà touchées s'intensifie fortement et l'ensemble des symptômes parkinsoniens s'exprime de façon plus sévèrement. La substance noire apparaît macroscopiquement pâle (12,13,15).

Tableau 9: récapitulatif de la classification de Braak en fonction des structures neuro-anatomiques atteintes par les corps de Lewy au cours de la maladie de Parkinson (13,16)

Stades 1 et 2 :
Noyau moteur du nerf vague Noyau du raphé bas Complexe coeruleus/subcoeruleus
Stades 3 et 4 :
Substance noire pars compacta Amygdale Noyau basal de Meynert Noyau thalamique intralaminaire
Stades 5 et 6 :
Cortex cingulaire Cortex temporal Cortex frontal Cortex pariétal

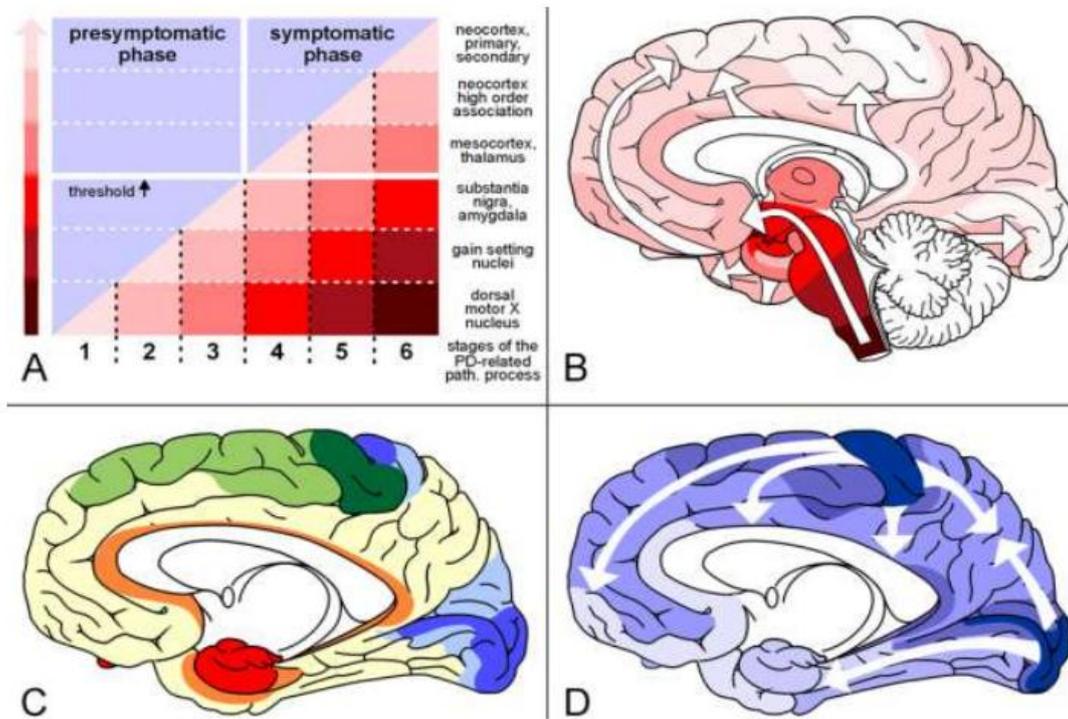


Figure6: Les phases présymptomatique et symptomatique au cours de la progression de l'atteinte neuropathologique dans la maladie de Parkinson selon les stades de Braak. (12,13)

A : La phase présymptomatique est caractérisée par la présence cérébrale des corps de Lewy et des neurites de Lewy chez des personnes asymptomatiques. Dans la phase symptomatique, le seuil neuropathologique est dépassé (flèche noire). L'augmentation de l'intensité des couleurs le long de la diagonale représente l'augmentation de la sévérité de l'atteinte pathologique dans les régions cérébrales correspondantes (figure B).

B : Représentation de l'envahissement progressif des structures cérébrales (flèches blanches). L'intensité des zones colorées correspond à celle de la figure A.

C : Zones cérébrales du cortex humain. L'allocortex (rouge) comprend les bulbes olfactifs, la région entorhinale et l'hippocampe. Le néocortex (lobe pariétal, temporal et occipital) comprend les aires sensorielles primaires (bleu foncé), les aires associatives sensorielles de premier ordre (bleu clair), et les aires associatives sensorielles de haut ordre (orange). Le néocortex frontal comprend l'aire motrice primaire (vert foncé), les aires prémotrices (vert clair) et les aires préfrontales (jaune).

D : La myélinisation néocorticale débute dans les aires motrices primaires et sensorielles primaires (bleu foncé) et progresse (flèches blanches) via les aires associatives sensorielles et les aires prémotrices (bleu moyen) puis via les aires associatives de haut ordre et les aires préfrontales (bleu clair). Ces aires primaires motrices et sensorielles contiennent des neurones fortement myélinisés. Avec l'augmentation de la distance depuis ces aires primaires, le taux de myéline décroît progressivement et devient minimal dans les parties antérieures du mésocortex (représenté par les différences d'intensité de coloration). L'état de myélinisation apparaît inversé par rapport à la progression de la destruction des régions moins myélinisées du néocortex (dans les derniers stades ; voir figures A et B)

1.4. Physiopathologie des troubles non moteurs liés à la maladie de Parkinson

Comme l'a montré Braak et son équipe(12), de nombreuses structures cérébrales sont progressivement atteintes par des neurites ou des corps de Lewy. Ces zones cérébrales touchées participent à la physiopathologie des troubles non moteurs de la maladie de Parkinson (tableau10).

Tableau 10: Relation entre les agrégations d'alpha-synucléine et les troubles non moteurs de la maladie de parkinson (13,16)

LB : corps de Lewy, LN : Neurites de Lewy, RBD : Rapid-eye movement behaviour disorder.

Régions anatomiques	Agrégation de l'αsynucléine	Stades de Braak	Troubles non moteurs
Système nerveux autonome			
Ganglions sympathiques	LN, LB		Hypotension orthostatique, incontinence urinaire, constipation
Gastro-œsophagien	LN		
Cardiaque	LN		
Adrénargique	LN		
Bulbes olfactifs			
Noyau olfactif antérieur	LN	1	Hyposmie
Bulbe rachidien			
Noyau dorsal du nerf vague	LB	1	
Pons			
Complexe coeruleus/subcoeruleus	LB, LN	2	Dépression et RBD
Raphé			
Noyau pédunculo-pontin			
Mésencéphale			
Substance noire		3	
Prosencéphale basal			
Amygdale et hippocampe	LB, LN	3	Démences
Noyaux de la base	LB, LN	4	
Néocortex			
Cortex frontal	LB, LN	5	Démences
Cortex pariétal	LB, LN	6	

1.4.1 Les troubles olfactifs : l'hyposmie (13)

Le système olfactif est en contact permanent avec des substances potentiellement toxiques. L'hyposmie observée chez les patients parkinsoniens se manifeste plusieurs années avant l'apparition des troubles moteurs (17). Ainsi, Braak et al. A émit l'hypothèse que le système olfactif serait une porte d'entrée à des facteurs environnementaux toxiques et que les bulbes olfactifs pourraient être parmi les premières structures atteintes par les corps de Lewy (12,18). Alors que l'épithélium olfactif semble ne pas contenir de dépôt d'alpha-synucléine, on retrouve dans les bulbes olfactifs et en particulier dans le noyau antérieur olfactif, des corps de Lewy. Ces derniers sont également retrouvés dans des structures cérébrales du système olfactif telles que le tubercule olfactif ou le cortex piriforme. Bien que les neurones dopaminergiques de la substance noire dégénèrent, Huisman et son équipe, ont montré une augmentation de 100% du nombre de neurones dopaminergiques dans les bulbes olfactifs (13,19). Or, la dopamine exerce un effet inhibiteur entre les axones des neurones récepteurs olfactifs et les dendrites des cellules mitrales des bulbes olfactifs (19, 20,21) entraînant au final une diminution de la transmission olfactive. Ainsi cette augmentation du nombre de neurones dopaminergiques périglomérulaires pourrait expliquer l'hyposmie retrouvée chez les patients parkinsoniens.

1.4.2 Les dysfonctions du système nerveux autonome

Les quatre principaux troubles du système nerveux autonome dans la maladie de Parkinson sont les troubles cardio-vasculaires, gastro-intestinaux, uro-génitaux et de thermorégulation (tableau 11). Le système nerveux autonome comprend un système central et périphérique avec une organisation en système sympathique et parasympathique, avec pour chacun des efférences pré-ganglionnaires et post-ganglionnaires viscéro-motrices et des afférences viscéro-sensorielles, connectées

aux ganglions. Les fibres pré-ganglionnaires sont cholinergiques (nicotiniques), les fibres post-ganglionnaires du système sympathique sont noradrénergiques (sauf pour la glande surrénale qui sécrète de l'adrénaline dans le sang), et fibres post-ganglionnaires du système parasympathique sont cholinergiques (muscariniques). Le système nerveux autonome comprend également une subdivision entérique localisée dans le plexus d'Auerbach (plexus myentérique) et de Meissner (plexus sous-muqueux), contenant principalement des cellules ganglionnaires cholinergiques et opioïdiques. Le cortex cérébral, l'hippocampe, le cortex entorhinal, le thalamus, les ganglions de la base, le cervelet, et la formation réticulée modulent, via l'hypothalamus, le fonctionnement du système nerveux autonome périphérique par une action endocrine mais aussi par les projections du tronc cérébral (noyau du tractus solitaire) et par les noyaux de la moelle épinière qui agissent sur les neurones pré-ganglionnaires. Une défaillance de l'une de ces composantes peut entraîner des troubles cliniques (14).

Tableau 11: Atteinte du système nerveux autonome par une alpha-synucléinopathie à l'origine des troubles gastro-intestinaux, cardio-vasculaires, uro-génitaux et du système sudomoteur. (13,14)

Système nerveux autonome							
	Central	Périphérique					
		Sympathique			Parasympathique		Entérique
		Pré-ganglionnaire	Post-ganglionnaire		Pré-ganglionnaire	Post-ganglionnaire	
Cholinergique nicotinique	Nor-adrénergique	Cholinergique nicotinique	Cholinergique nicotinique	Cholinergique muscarinique			
Système gastro-intestinal	XXX (centre de défécation de Barrington)				XXX (nerf vague, noyau sacré)	XXX (Plexus d'Auerbach, Plexus de Meissner)	
Système cardiovasculaire			XXX (efférences cardiaques réduites)		X (défaillance baro-réflexe)		
Système urogénital	XXX (centre de la miction) (problème de rétention)		XXX (dysfonction érectile)			X (problème de défécation)	
Système sudomoteur				XXX (hyperhidrose)			

1.4.2.1. Les dysfonctions cardiovasculaires (13)

Les troubles cardiovasculaires des patients parkinsoniens proviennent d'une réduction de l'efficacité cardiaque d'origine neurogénique qui entraîne des troubles du rythme cardiaque, des troubles baroréflexes et une hypotension orthostatique (tableau 11). Ces symptômes sont dus à une α -synucléinopathie sympathique du cœur associé à un dépôt de corps de Lewy dans les ganglions sympathiques, dont le ganglion stellaire qui innerve le cœur (13,16), et dans une moindre mesure à une dénervation parasympathique (14). Le système sympathique active le système cardiaque alors que le système parasympathique l'inhibe. Chez les patients parkinsoniens, on retrouve une réduction du nombre des fibres nerveuses sympathiques au niveau du tissu cardiaque qui évolue parallèlement à l'accumulation d' α -synucléine dans les fibres nerveuses sympathiques de l'épicarde et du myocarde (13,16).

1.4.2.2. Les dysfonctions gastro-intestinales (13)

Le système nerveux entérique est constitué d'un réseau neuronal intégratif organisé en deux plexus ganglionnaires. En effet, les neurones du plexus myentérique (plexus d'Auerbach) contrôlent l'activité des muscles lisses du tube digestif alors que ceux du plexus sous-muqueux (plexus de Meissner) régulent les sécrétions de la muqueuse et le flux sanguin. La régulation de ces fonctions intestinales est liée à la libération de différents neurotransmetteurs synthétisés par des neurones entériques. Parmi les plus importants neurotransmetteurs du système nerveux entérique, le peptide intestinal vaso-actif (VIP) et le monoxyde d'azote sont souvent présents dans les motoneurones inhibiteurs, alors que l'acétylcholine et la substance P sont souvent trouvées dans les motoneurones excitateurs. Il existe aussi une petite proportion de neurones dopaminergiques distribuée suivant un gradient oral-aboral. Bien que le rôle de ces neurones ne soit pas encore clairement établi, il semblerait exercer un effet inhibiteur sur la motilité intestinale. Par ailleurs, le type cellulaire le plus abondant dans le SNE est représenté par les cellules gliales entériques, qui se trouvent adjacentes aux neurones dans les ganglions entériques et qui enveloppent les corps cellulaires et les axones. Ces cellules pourraient participer à la régulation des fonctions gastro-intestinales (22). Chez les patients parkinsoniens, les corps de Lewy se développent essentiellement dans les neurones entériques VIPergiques. Ces inclusions d' α -synucléine sont en effet, retrouvées dans le plexus myentérique et sous-muqueux, mais aussi dans le noyau dorsal moteur du nerf vague. Les travaux s'intéressant à l'existence d'une perte neuronale dans le SNE sont encore rares et préliminaires (22). Ces lésions dans le SNE qui apparaissent dans les premiers stades de la maladie, pourraient jouer un rôle central dans la physiopathologie de la maladie (tableau 11) (22).

La dysphagie pourrait être expliquée par des troubles moteurs parkinsoniens oraux et pharyngés, et par des troubles de la motilité œsophagienne probablement liés à la présence de corps de Lewy dans le plexus myentérique œsophagien. Les troubles de remplissage gastrique et les nausées pourraient être expliqués par les dépôts d' α -synucléine dans le plexus sous-muqueux gastrique. La constipation serait la conséquence d'une diminution de la motilité intestinale et/ou d'un trouble d'évacuation anorectale. Les corps de Lewy sont non seulement présents dans le nerf vague, le noyau sacré et le SNE, mais aussi dans des structures parasymphatiques centrales, comme le centre de défécation de Barrington, atteint plusieurs années avant l'apparition des troubles moteurs (14).

Le système digestif (comme les bulbes olfactifs) est en contact avec le milieu extérieur. Or des facteurs environnementaux seraient impliqués dans le développement de la maladie de Parkinson. De plus, les corps de Lewy et les troubles intestinaux comme la constipation apparaissant précocement dans l'évolution de la maladie, Braak a proposé que le SNE (comme le système olfactif) puisse être une voie d'entrée d'agents toxiques dans le SNC(18). Le développement pathologique pourrait alors suivre l'innervation préganglionnaire vagale de l'intestin pour atteindre le SNC (13,23), ce transport rétrograde ayant déjà été mis en évidence pour les prions.

1.4.2.3. Les dysfonctions uro-génitales.

Les symptômes de rétention urinaire sont liés à une hyperactivité du muscle vésical détrusor, avec pour conséquence une incontinence urinaire, une impériosité mictionnelle, et une pollakiurie. Normalement, la vidange de la vessie répond à un contrôle volontaire. La miction correspond à une inhibition du tonus sympathique avec un réflexe spino-pontocortical et une activation du tonus parasymphatique entraînant une stimulation du detrusor, un relâchement du sphincter strié et des

muscles périnéaux. En effet, la sensation d'une vessie pleine atteint le cortex via le centre pontin de la miction qui est modulé par des afférences du cervelet et du striatum. Dans ce dernier, les récepteurs D1 inhibent et les récepteurs D2 activent les réflexes de miction. Dans la maladie de Parkinson, les problèmes de rétention urinaire et de vidange vésicale sont attribués à un défaut de dopamine entraînant une désinhibition et une hyperactivation du réflexe de miction (Tableau 11).

La diminution de la libido dans la maladie de Parkinson est expliquée par des dysfonctions de centres du SNC, par une dysfonction sympathique postganglionnaire et par un déficit en testostérone lié à l'âge (tableau 11)

1.4.2.4. Les troubles de la thermorégulation.

L'hyperhidrose, surtout marquée au niveau du visage et du tronc, serait liée à un réflexe cutané sudomoteur réduit ou absent suggérant une dénervation sympathique (cholinergique) post-synaptique (tableau 11). Chez les patients parkinsoniens, on retrouve une dénervation des systèmes nerveux autonomes innervant la peau sans manifestation clinique obligatoire pour autant (14).

1.4.3 La démence (13)

Le système cholinergique du prosencéphale basal est impliqué dans la démence de la maladie de Parkinson (24). On constate en effet, une diminution de 60 à 80% de neurones cholinergiques dans le noyau basal de Meynert chez les patients parkinsoniens atteints de démence(25). Cependant, la réponse à une thérapeutique cholinergique par inhibiteurs d'acétylcholine estérase est modeste chez ces patients parkinsoniens, ce qui indique que les déficits cholinergiques ne sont pas les seuls en cause dans l'expression de la démence de la maladie de Parkinson (24). En effet, des études d'imageries cérébrales montrent que le syndrome dysexécutif retrouvé dans la démence de la maladie de Parkinson, est lié

à une dysfonction des ganglions de la base, du cortex dorsolatéral préfrontal ou du cortex préfrontal et caudal. Ceci indique que les voies nigro-striées et mésocorticales sont impliquées dans la manifestation de ce trouble. Donc la dysfonction des aires cérébrales liée à une diminution de dopamine dans le striatum est en cause (26). Par ailleurs, on observe chez ces patients, une augmentation du nombre de corps de Lewy dans le cortex. Chez certains patients atteints d'une maladie de Parkinson avec démence, coexiste une pathologie de type Alzheimer. La présence d'une maladie d'Alzheimer est mise en évidence par la présence de dépôts d'amyloïdes. Ces dépôts sont retrouvés plus fréquemment chez les patients parkinsoniens avec démence que chez ceux sans démence (24).

1.4.4 L'anxiété et la dépression (13)

Les états d'anxiété et de dépression dans la maladie de Parkinson sont corrélés à une dégénérescence des neurones noradrénergiques du locus coeruleus et des neurones sérotoninergiques du raphé (13, 24,25) mais seraient aussi liés à la dénervation dopaminergique du striatum ventral et mésolimbique. L'atteinte précoce du locus coeruleus et des noyaux du raphé d'après le schéma d'évolution de Braak, pourrait expliquer pourquoi les états d'anxiété et de dépression se manifestent avant l'apparition des signes moteurs (13, 24,25).

1.4.5 Les troubles du comportement en sommeil paradoxal(13)

Ce trouble qui peut précéder l'apparition des troubles moteurs, pourrait avoir comme origine une dégénérescence des noyaux du tronc cérébral comme le noyau subcoeruleus et le noyau pédunculo-pontin avec une dénervation cholinergique du thalamus (stade 2 de Braak) (24,25,14). D'autres noyaux liés au sommeil, comme les noyaux peptidergiques et histaminergiques de l'hypothalamus dans lesquels on retrouve des corps de Lewy, pourraient aussi être impliqués (24).

2. Les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson

Le tableau ci-dessous résume les différents signes non moteurs de la maladie de Parkinson et leurs fréquences selon la revue de la littérature et les résultats de notre étude.

Tableau 12: les signes non moteurs majeurs associés à la maladie de Parkinson et leurs fréquences selon la revue de la littérature et les résultats de notre étude.

(27,28,29,159)

Les symptômes non moteurs	Fréquences rapportées dans la littérature	Fréquences retrouvée dans notre série
Symptômes sensoriels		
Hyposmie	70%–90%	33%
Diplopie, vision embrouillée	–	6.7%
Douleur	40%–70%	86,7%
Troubles dysautonomiques		
Troubles digestifs :		
- Constipation	52,48 %	47%
- Hypersalivation	41,52 %	23%
- Dysphagie	30 %	3%
Troubles uro-génitaux :		
- Impériosité mictionnelle	55,81%	–
- Nycturie	61,9%	–
Hypotension orthostatique	37 %–65%	43%
Hypersudation	20%– 50%	80%
Troubles du sommeil		
Troubles du comportement en sommeil paradoxal	25–50%	67%
Insomnie	75%	47%
Somnolence diurne	33%	70%
Syndrome des Jambes sans repos	15%	27%
Apnée du sommeil	–	17%
Troubles neuropsychiatriques		
Dépression	50,1%	86%
Anxiété	40% –69%	87%
Apathie	16,5% – 42 %	43%
Anhédonie	–	43%
Hallucination	22,52 %– 74%	30%
Psychose	20%–40%	10%
Démence	De 75% à 90%	10%

2.1. Les symptômes sensoriels

Il existe un large spectre de signes sensoriels dans la maladie de Parkinson. Les plus caractéristiques sont l'hyposmie, la douleur et les troubles visuels. Ces symptômes apparaissent souvent aux stades pré moteurs de la maladie.

2.1.1. L'hyposmie :

Les troubles de l'olfaction ont été rapportés dans la maladie de Parkinson pour la première fois en 1975 par Ansri et Johnson (13,3). La majorité des patients parkinsoniens, soit 70 à 90%, sont atteints de troubles olfactifs tels qu'une diminution des capacités à détecter les odeurs, à les identifier et à les discriminer. Cette hyposmie est fréquemment retrouvée avant l'apparition des troubles moteurs et semblent constituer un marqueur prédictif de la maladie de Parkinson (13.31).

En effet, le risque de développer une maladie de parkinson chez des personnes saines présentant une hyposmie est élevé. Cette hypothèse a été confirmée par une étude sur 2267 patients âgés de 71 à 95 ans, ne présentant aucun signe clinique de maladie de Parkinson ou de démence, durant les 4 premières années de suivi, l'incidence ajustée à l'âge de survenue d'une maladie de Parkinson était significativement plus élevé chez les patients présentant des troubles olfactifs(32). Dans une autre étude, 10% des sujets hyposmiques ne présentant aucun signe clinique de la maladie de Parkinson initialement, ont été diagnostiqués dans les 2 années qui suivent, atteints de la maladie de parkinson (33). L'hyposmie serait indépendante de la sévérité et de la progression de la maladie de Parkinson.

Dans une autre étude prospective néerlandaise, les auteurs ont suivi pendant 5 années, 74 sujets non parkinsoniens, non déments, parents au premier degré de patients atteints de maladie de Parkinson. L'analyse a mis en évidence, dans cette population d'étude, une association significative entre l'hyposmie et le risque de développement d'une maladie de Parkinson dans les 5 ans. En revanche, elle n'a pas

révélé d'association entre la dysfonction cognitive et la survenue d'une maladie de Parkinson au cours des 5 années de suivi (34).

Dans notre série, seul 33 % des patients ont rapporté une hyposmie. Chez 7 des 10 patients, les troubles olfactifs ont précédé le début des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. Ces troubles ont été rapportés uniquement à l'interrogatoire. Aucun test clinique n'a été réalisé. Ceci peut expliquer la fréquence diminuée de ce symptôme dans notre série par rapport aux données de la littérature (70–90%).

Afin de mesurer la diminution des capacités olfactives corrélée à une maladie de Parkinson débutante, un test a été conçu par Doty et son équipe (35): The University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT). L'Académie Américaine de Neurologie a considéré que ce test olfactif permettait de différencier une maladie de Parkinson de certaines pathologies neurodégénératives comportant des troubles de l'olfaction à des degrés divers, telles que la maladie paralysante supranucléaire progressive (PSP) ou la dégénérescence cortico-basale (CBD), mais pas l'atrophie multisystématisée (MSA) (13,36). Un autre test, le Brief Smell Identification Test aussi appelé « Cross-Cultural Smell Identification Test », a également été validé comme outil à l'aide diagnostic précoce de maladie de Parkinson (37).

2.1.2. La douleur

Les plaintes douloureuses ont longtemps été décrites dans la maladie de Parkinson. En effet, dans sa description originale de "la paralysie tremblante" en 1817, les patients de James Parkinson ont souvent rapporté des douleurs ou 'rhumatisme' décrits comme symptômes de la maladie. Les crampes ou les tensions musculaires dans la région cervicale, faciale ou au niveau des muscles spinaux sont le type de douleur les plus fréquemment rapportées. Les autres étiologies sont les

douleurs radiculaires, les douleurs neurogènes, les douleurs articulaires, et seulement 2% des patients présentes des douleurs généralisées diffuse (13,38).

Certaines douleurs précèdent l'apparition des troubles moteurs comme les douleurs focales (épaules et pieds) ou pseudo radiculaires (13,39). Dans une analyse rétrospective de 309 patients parkinsoniens, 35 patients présentaient une douleur à l'épaule unilatérale, ayant précédé l'apparition des signes moteurs ipsilatéraux. 7 patients présentaient une douleur de l'épaule concomitante aux symptômes moteurs(40).

La douleur peut être causée par un certain nombre de comorbidité tel que les fluctuations motrices, la dystonie, la rigidité ou la posture.

Dans d'autres cas, elles sont associées à d'autres troubles non-moteurs, comme des douleurs abdominales ou des douleurs liées au syndrome des jambes sans repos. D'autres peuvent aussi avoir une origine iatrogène (13,38,39).

Récemment Djaldetti et al. a rapporté une sensibilité élevée à la douleur provoquée chez les sujets atteints d'une maladie de Parkinson par rapport aux sujets témoins, en particulier chez les patients qui ont décrit l'existence de douleurs spontanées antérieurs. Les seuils de douleur sont significativement plus faibles dans le membre le plus affecté indépendamment de la présence ou de l'absence de douleur. Dans cette étude, aucune différence concernant le seuil de sensibilité n'a été observée entre les périodes "off" et "on" chez les patients avec des fluctuations motrices (41,42).

Rarement un syndrome douloureux à type de brûlure buccale et génitale peut se produire. Ces douleurs peuvent être réduites ou soulagées par la lévodopa (41,43). En effet, la Lévodopa augmente le seuil de la douleur provoquée chez les patients Parkinsoniens libres de syndrome douloureux mais pas chez les sujets sains (41,44).

Lorsque la douleur fluctue de façon concomitante aux fluctuations motrices, elle peut répondre à des ajustements du traitement antiparkinsonien, qui peut être beaucoup plus efficace que les traitements antalgiques conventionnels.

Dans notre série, la présence d'une douleur chronique est rapportée dans 86.7% (26/30 cas). L'ordre de fréquence des types de douleur concordent avec les données de la littérature. Chez 10 patients, les douleurs ont précédé le début des symptômes cliniques de la maladie. Le type le plus fréquemment rapporté par nos patients est les douleurs articulaires (11 cas), suivi des douleurs neuropathiques (12 cas) et des dorsalgies (8 cas). Dans 34% de ces cas, ces douleurs suivent le rythme des fluctuations motrices et sont calmées par le traitement antiparkinsonien. L'existence de douleur n'est pas corrélée au stade de la maladie ni au score UPDRS moteur.

Comparé à une étude transverse française, menée dans la région Midi-pyrénées, 450 parkinsoniens ambulatoires et 98 sujets contrôles ont fait l'objet d'une évaluation rigoureuse. Une douleur chronique a été rapportée chez 62% des patients ayant une maladie de Parkinson et 46% des contrôles. Les douleurs observées chez les sujets parkinsoniens étaient d'origine musculo-squelettique, dystonique, articulaire, radiculaire ou pseudothalamique (45,46).

Un certain nombre de facteurs semble favoriser l'émergence des douleurs :

- Sujet plus jeune,
- Durée d'évolution plus longue,
- Score UPDRS plus sévère,
- Doses de L-DOPA plus élevées,
- Prévalence des complications motrices plus importante.

Le retentissement sur la qualité de vie s'avère plus important qu'initialement suspecté et semble être associé à un syndrome dépressif.

2.1.3. Les troubles visuels

Les troubles visuels décrits chez les patients parkinsoniens correspondent à des difficultés à la discrimination des couleurs et des contrastes. Ces troubles sont dues à une dénervation dopaminergique de la fovea, responsable d'un dysfonctionnement de l'électro-graphisme de la rétine (14,47,48). Les troubles visuels apparaissent parfois dans la phase pré-motrice de la maladie de parkinson (13,38).

Les troubles visuels aggravent les troubles de la marche, de l'équilibre et de la conduite. En effet, les déficits de la fonction visuelle à différents niveaux sont des facteurs de risque importants pour la conduite dangereuse.

Dans notre série, 2 patients ont rapporté une vision floue, en dehors de toute cause ophtalmologique.

2.2. Troubles du système nerveux autonome

2.2.1. L'hypotension orthostatique (49)

L'hypotension orthostatique constitue la principale perturbation cardiovasculaire. Elle est assez fréquente avec une prévalence de près de 60% dans la maladie de Parkinson. Elle est corrélée, quand elle est symptomatique, avec la durée d'évolution, la sévérité de la maladie et les doses de lévodopa et des agonistes dopaminergiques (étude avec la bromocriptine) (49). Cette prévalence augmente en cas de préexistence d'une hypertension artérielle systolique. L'hypotension orthostatique est définie par la perte, lors des 3 premières minutes (mais souvent plus tardive dans la maladie de Parkinson), du passage actif ou passif en orthostatisme de 20 mmHg de pression artérielle systolique ou de 10 mmHg de pression diastolique, éventuellement associée à des symptômes et corrigée par le retour en clinostatisme. Elle peut exister spontanément s'accompagnant ou non

d'une accélération du rythme cardiaque. A un stade plus évolué, elle est aggravée par les traitements antiparkinsoniens du fait de leurs effets vasodilatateur et sympatholytique, justifiant une adaptation des doses si l'hypotension est symptomatique. L'hypotension est tantôt asymptomatique, tantôt responsable (dans 20 à 25% des cas), lors des changements de position trop rapides ou en période postprandiale, de lipothymies, de troubles visuels, d'une sensation d'asthénie, de sensations vertigineuses, d'une instabilité posturale, de chutes sans perte de connaissance ou plus rarement de syncopes (49).

Lorsque l'hypotension orthostatique (par atteinte sympathique post-ganglionnaire) est isolée, elle peut rentrer dans le cadre de signe pré moteur de la maladie de parkinson. Cependant, d'autres pathologies doivent être suspectées notamment la maladie pan-dysautonomiques ou une atteinte du système pré-ganglionnaire comme dans l'atrophie multi-systématisée (AMS) et la maladie d'Alzheimer (14,50).

Dans notre série, 43 % des patients ont rapporté des signes cliniques en rapport avec une hypotension artérielle. A l'examen clinique, la diminution de la tension artérielle en orthostatisme de 20 mm Hg de pression artérielle systolique ou de 10 mm Hg de pression diastolique n'a été objectivée que chez 5 des 13 patients ayant rapporté des symptômes d'hypotension. Chez un patient, l'hypotension orthostatique était asymptomatique.

2.2.2. La constipation

La constipation est la plus fréquente perturbation du tractus gastro-intestinale inférieur. Elle représente aussi la plus fréquente perturbation du système nerveux autonome puisqu'elle atteint 70 à 80% des patients parkinsoniens. Dans notre étude, cette fréquence est moins élevée. Seul 47% des patients rapporte la notion de constipation à l'interrogatoire. Par rapport à la population générale, la constipation

est environ 2 à 4 fois plus fréquente chez les patients parkinsoniens (13,51). Elle peut également apparaître plusieurs années avant l'apparition des troubles moteurs et ainsi constituer avec d'autres signes non moteurs, un marqueur prédictif (13,25,51). D'autre part, on retrouve chez les patients parkinsoniens une dysfonction anorectale, l'anisme. Cette dysfonction correspond à une dyssynergie pelvienne caractérisée par une contraction paradoxale des sphincters anaux lors des efforts de défécation conduisant à une difficulté d'évacuation du contenu rectal (13,31,25,51).

La constipation a un fort impact négatif sur la qualité de vie et peut être responsable de complications lourdes : mégacôlon avec distension, pseudo-obstructions, occlusions mécaniques subaiguës par volvulus du côlon sigmoïde engageant le pronostic vital.

Dans notre série, un patient a été opéré à deux reprises pour un volvulus du colon compliquant une constipation chronique.

2.2.3. La dysphagie et les troubles gastriques

Les patients parkinsoniens présentent des perturbations du tractus gastro-intestinal supérieur et notamment de la motilité gastrique. Ces perturbations sont responsables de sialorrhée, de dysphagie, de douleurs épigastriques, de nausées ou de vomissements. Les patients se plaignent de troubles non spécifiques tels qu'une sensation rapide de satiété, de gêne épigastrique postprandiale et de reflux gastriques. Ces troubles gastro-œsophagiens peuvent survenir dans les premières phases des troubles moteurs de la maladie de Parkinson (13, 25,31,51).

La gastroparésie est présente dans 50% des cas. Les prises de lévodopa peuvent accentuer ces symptômes en retardant la vidange gastrique et en relâchant le sphincter du bas-œsophage (49).

La prévalence de la dysphagie dans la maladie de Parkinson est de 38%. L'examen du transit oropharyngien est perturbé chez deux tiers des patients. On constate une altération des temps buccal (chute des aliments de la bouche ou accumulation des aliments, rarement fausses routes nasales) et pharyngolaryngé (lenteur de passage du temps buccal au temps pharyngé, spasme diffus de l'œsophage, dilatation). Les anomalies salivaires (hypersalivation ou hyposalivation favorisée par la prise d'anticholinergique) et dentaires (fréquentes chez le sujet âgé), de même que certains symptômes (le tremblement de la langue et des lèvres, l'hypertonie des masséters, les dyskinésies linguales au stade des complications motrices), contribuent également aux difficultés de déglutition. C'est cependant l'akinésie bucco-linguale qui est le principal facteur responsable, souvent conséquence des lésions du noyau du X. La présence de corps de Lewy dans les plexus mésentériques œsophagiens contribue également très certainement à la survenue d'une dysphagie en réduisant le péristaltisme(49). Les fausses routes sont fréquentes, parfois graves, compliquées d'épisodes de blocages des voies aériennes supérieures et de pneumopathies de déglutition ; les troubles de déglutition sont une cause classique de décès. Les signes de gravité des troubles de la déglutition sont : la déshydratation, la perte de poids récente et évolutive.

La dysphagie et les troubles de déglutition sont retrouvés chez 9 patients de notre série, soit 30 % des cas. Ce qui n'est pas très différent des résultats de la littérature (49).

2.2.4. L'Hypersalivation

Elle est fréquente dans la maladie de Parkinson. Elle survient chez 70% à 80% des patients atteints de la maladie de Parkinson et elle est plus fréquente chez les hommes (52). Très gênante, elle entraîne un inconfort social indéniable car elle s'avère très mal tolérée par l'entourage et peut entraîner un isolement social. Bien que la production salivaire soit réduite dans la maladie de parkinson, l'hypersialorrhée résulte d'une stase salivaire par diminution des mouvements automatiques de déglutition et d'une continence labiale incomplète du fait de l'amimie et de la posture voûtée. Initialement nocturne, elle peut devenir permanente (49). L'accumulation de salive dans la bouche peut accroître le risque d'aspiration et causer la mort chez certains patients. La stase salivaire peut avoir des effets néfastes sur la fonction de déglutition et favoriser la dysphagie.

Dans notre série, seul 7 patients, soit 23% des cas, rapportent une hypersialorrhée de sévérité variable. L'Hypersalivation est corrélée au score UPDRS moteur.

2.2.5. Les troubles uro-génitaux

Les troubles vésico-sphinctériens sont fréquents dans la maladie de Parkinson. Leur prévalence varie selon les études de 27% à 72% (53-58). cette prévalence serait de 30% au début de la maladie et de 70% après 5ans d'évolution (53,59,60). La dopamine a un effet inhibiteur sur l'activité cholinergique du striatum et diminue l'activité vésicale (53). La diminution de la dopamine entraîne une levée de l'inhibition, à l'origine d'une hyperréflexie vésicale. Il existe une corrélation entre le dysfonctionnement vésico-sphinctérien et le déficit de dopamine dans le circuit nigrostrié.

Les troubles irritatifs sont les plus fréquents : nycturie (60%), urgenterie (30-50%), pollakiurie (16-36%). L'incontinence concerne moins d'un quart des patients

et touche surtout les malades qui sont à un stade évolué de la maladie avec de gros troubles moteurs (13,53)

Les signes obstructifs sont moins fréquents (17 à 55 %) (13,25,53,57,59,60). Dans une étude intéressant 63 patients, hommes et femmes, n'ayant aucun obstacle sous-vésical, La dysurie est retrouvée chez 55 % des patients, un tiers parmi eux présentent une rétention aigüe(53). L'association de signes irritatifs et obstructifs se voit dans 20% des cas. (53,58). La dysurie et les épisodes de rétention urinaire sont rares (49).

Dans notre série, 73% des patients présentes des troubles urogénitaux. Principalement à type d'impériosité mictionnelle, de fuites urinaires et une pollakiurie. Une seule patiente présente des épisodes de rétention d'urine. La présence de troubles urinaires n'est pas corrélée à la durée d'évolution de la maladie, mais leur sévérité augmente avec la sévérité des signes moteurs.

2.2.6. Les troubles sexuels

La fréquence des troubles sexuels est certainement sous-estimée dans la maladie de Parkinson, car ils ne sont que rarement évoqués lors de la consultation alors qu'ils représentent une gêne indéniable et un facteur important de perte de qualité de vie. Les symptômes extrapyramidaux (tremblement, akinésie, hypertonie, mouvements involontaires) constituent une gêne importante pour l'expression de la sexualité. La fonction sexuelle est perturbée dans plus de 50% des cas sans relation directe avec la sévérité de la maladie, plus souvent chez l'homme sous forme d'une dysfonction érectile (60% des patients) qui s'aggraverait progressivement avec l'installation à terme d'une impuissance, d'un trouble de l'éjaculation (prématurée, retardée ou absente) ou d'une diminution de la sensation orgasmique. Certains de ces patients rapportent que ces troubles sexuels ont précédé l'apparition des troubles moteurs (13,31,53).

Chez la femme, les troubles les plus fréquents sont le vaginisme favorisé par la perte de lubrification, une dyspareunie et une anorgasmie. Une diminution de la libido est également observée dans la moitié des cas (49). Ces troubles sexuels sont souvent mixtes, avec une origine organique et psychogène (anxiété, dépression, tension au sein du couple) (13,49).

2.2.7. L'hypersudation et autres troubles de la thermo-régulation

L'atteinte des systèmes dopaminergiques est responsable d'anomalies de la thermorégulation (49,61). Les principales manifestations ressenties par les patients parkinsoniens sont les sensations de froid ou de chaud et les troubles de la sudation (hyper- ou hypohydrose), en particulier de la tête, du cou, du tronc et des mains, parfois de tout le corps avec un caractère asymétrique (49,62). Ces troubles peuvent disparaître sous dopathérapie.

L'hypersudation est retrouvée dans 30 à 50% des patients parkinsoniens (14). Dans notre étude, la fréquence de ce symptôme est très élevée par rapport aux données de la littérature. 24 patients rapportent une exagération de l'hypersudation ou de sensation de chaud. Soit 80% des cas.

Des crises sudorales parfois intenses peuvent survenir, accompagnées d'hyperthermie, de thermophobie, de tachycardie et de tachypnée dans les formes évoluées de la maladie, notamment au cours de périodes de blocage sévère avec ou sans tremblement (ces crises sont améliorées avec l'augmentation du traitement antiparkinsonien), mais également au cours des périodes « on » avec dyskinésies intenses. Des épisodes hyperthermiques avec confusion, proches du syndrome malin des neuroleptiques, sont également rapportés après un sevrage brutal en lévodopa chez des parkinsoniens évolués, et constituent une véritable urgence médicale. Il faut alors reprendre la dopathérapie en association aux mesures de

réanimation et au dantrolène. Des états d'hypothermie sévères sont également décrits (49).

2.2.8. Autres troubles neurovégétatifs (49)

- Hyperséborrhée

L'hyperséborrhée est assez fréquente dans la maladie de Parkinson, intéressant le cuir chevelu, la face et le cou. Elle donne un aspect de visage pommadé.

- Blépharospasme

Une diminution du clignement palpébral et des épisodes de blépharospasme peuvent être la source de conjonctivites, de blépharites, voire de kératites.

- Les troubles vasomoteurs

Ils se caractérisent par une froideur des extrémités associée à un œdème des membres inférieurs ou plus rarement des mains avec un aspect cyanosé des téguments. Les œdèmes sont facilités par la station assise prolongée et l'absence d'exercice physique. Ils sont parfois majorés par certains traitements tels que l'amantadine.

- L'amaigrissement

L'amaigrissement reste non spécifique, puisqu'il peut accompagner de nombreuses affections neurologiques dégénératives. Il résulte le plus souvent de l'action conjointe d'une anorexie (trouble primaire de l'appétit lié à une atteinte hypothalamique), des difficultés d'alimentation liées aux troubles moteurs, d'une gêne à la déglutition, d'un syndrome dépressif et de la polythérapie. Parfois inaugurale, la perte de poids se corrige volontiers après l'instauration d'un traitement antiparkinsonien. Le poids est un bon indice à surveiller tout au long de la maladie. Un amaigrissement rapidement évolutif est très souvent contemporain d'une majoration de la symptomatologie extrapyramidale, surtout au stade des

complications motrices quand les dyskinésies sont importantes, ou d'un syndrome dépressif.

- Les troubles pupillaires

Ils restent discrets, sous la forme d'une légère diminution du diamètre pupillaire lors de l'illumination qui peut être aggravée par la prise d'anticholinergiques. Ils seront alors responsables d'une mydriase avec flou visuel.

2.3. Les troubles du sommeil

Les troubles de sommeil ont été notés par James Parkinson comme symptômes tardifs de la maladie de Parkinson en 1817 dans sa monographie originale. Ils ont été considérés comme des complications secondaires aux troubles moteurs cardinaux de la maladie. Ce n'est que depuis une dizaine d'années, dans un article publié par Arnulf et son équipe que les troubles du sommeil ont été considérés comme des signes secondaires au processus de dégénérescence dans la maladie de Parkinson en se basant sur les données de la polysomnographie (63-66). La compréhension et la sensibilisation à ces troubles du sommeil ont considérablement avancés depuis ce temps, mais sont loin d'être complètes. Les troubles du sommeil sont devenus un thème central d'intérêt de recherche, pour leur impact clinique significatif, ainsi que pour une meilleure compréhension de la neurodégénérescence qui en est responsable, et, en tant que marqueur clinique précoce potentiel de la maladie de Parkinson.

Les troubles du sommeil sont nombreux, multifactoriels, et confèrent un impact négatif significatif sur la qualité de vie des patients et de leurs conjoints et entourage. La somnolence diurne excessive, et les troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP), peuvent être des signes précoces de la maladie de

Parkinson (ainsi que dans d'autres synucléinopathies) (63,67) et sont donc déjà présents à la phase pré-motrice de la maladie.

Les troubles du sommeil corrélés à la sévérité de la maladie de parkinson touchent 60 à 98% des patients parkinsoniens (13). Deux récentes études observationnelles multicentriques des symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson ont étudié la fréquence de ces symptômes. La première est une étude allemande sur 1449 patients parkinsoniens ambulatoires. Cette étude a rapporté l'existence des troubles du sommeil chez 49% des patients (63,68). La deuxième est une étude, menée en Italie sur une cohorte de 1072 patients (étude PRIAMO). elle a montré que la fatigue était le symptôme le plus fréquent (58%), suivie par l'insomnie (37%), l'urgenterie et la nycturie (35%), les troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) (30%), la somnolence diurne excessive (21%), et le syndrome des jambes sans repos (SJSR) (15%) (63,69).

L'exploration des troubles du sommeil repose sur des questionnaires tels que :

- ✓ L'échelle de sommeil de la maladie du Parkinson (PDSS-1), publié par Chaudhuri en 2002 (63,70). Il s'agit d'une échelle de veille visuelle analogique comportant 15 items validés pour détecter et quantifier les troubles du sommeil. Et
- ✓ le PDSS-2, publié en 2011 par Trenkwalder, qui est une révision de la première échelle en ajoutant des items sur le syndrome des jambes sans repos, l'akinésie, la douleur et l'apnée du sommeil (63,71).
- ✓ La polysomnographie représente le gold standard pour le diagnostic de certains troubles du sommeil, notamment les troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP).

Dans notre série, 29 patients sur les 30 présentent au moins 1 symptôme en rapport avec un trouble du sommeil. Cependant, ces données ne reposent que sur l'interrogatoire des patients sans l'utilisation d'un questionnaire spécifique ni d'exploration somnographique.

2.3.1. Insomnie (49,72)

L'insomnie est définie comme une quantité insuffisante de sommeil ou un sentiment de sommeil non réparateur. Elle peut concerner l'initiation (insomnie d'endormissement), le maintien (l'insomnie de maintien du sommeil) avec éveils multiples, ou s'avérer être une insomnie de réveil précoce en deuxième partie de nuit avec hyperactivité, signe d'alerte fréquent d'un mécanisme de dysrégulation dopaminergique débutant (49).

L'insomnie de maintien du sommeil est la plus fréquente. Elle représente environ 75 % des cas (49) et constitue un des cinq premiers symptômes les plus gênants de la maladie de Parkinson évoluée (63).

Le trouble consiste en une fragmentation du sommeil avec des réveils spontanés au cours de la nuit qui favoriseront une somnolence diurne. Les symptômes extrapyramidaux peuvent réapparaître au cours des périodes d'éveil, surtout au stade des complications motrices, justifiant alors des prises nocturnes de lévodopa. Il a été supposé que le traitement dopaminergique a un impact considérable sur la quantité et la qualité du sommeil nocturne, et, sur la base de données pharmacologique, il a été émis l'hypothèse que le traitement dopaminergique à faible dosage a un effet promoteur sur le sommeil et que le traitement à haute dose à un effet inhibiteur du sommeil.

Les tracés électroencéphalographiques nocturnes démontrent que les différents stades du sommeil sont perturbés dans la maladie de Parkinson : raccourcissement de la durée totale du sommeil, délai d'endormissement plus long,

multiples éveils en stades 1 et 2 du sommeil lent, réduction des complexes K et des formations en fuseau du sommeil lent (49).

2.3.2. Les troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) (REM-sleep behavioral disorder RBD)

Le TCSP est le trouble du sommeil le plus intéressant dans la maladie de Parkinson.

Il a été largement étudié au cours des dernières années, avec un accent particulier sur ses présentations clinique et son rôle potentiel en tant que l'un des marqueurs cliniques précoces de la maladie de Parkinson.

Les troubles du comportement en sommeil paradoxal entrent dans le cadre des parasomnies. Le terme de « REM-sleep behavioral disorder RBD» a été proposé par Schenk et Mahowald en 1986 et se définit par la perte de l'atonie musculaire pendant le sommeil paradoxal, associé à la survenue de rêves animés qui peuvent être responsables d'actes violents auto- ou hétéroagressifs. (49,63,73). Il est présent dans 25-50% des patients atteints de maladie de Parkinson (63). Il est encore plus fréquent dans les autres α -synucléinopathies notamment l'atrophie multisystématisée et la démence à corps de Lewy. Il fait partie des signes pouvant entrer dans la phase promotrice de la maladie, précédant parfois de plusieurs années l'apparition des symptômes moteurs (49,74). La relation avec la maladie de Parkinson est argumentée par l'émergence d'un syndrome parkinsonien chez 38% des patients initialement diagnostiqués comme porteurs d'un trouble du comportement en sommeil paradoxal idiopathique (75) et par la démonstration en PET-Scan d'une dépopulation des neurones dopaminergiques mésencéphaliques dans des cas de troubles du comportement en sommeil paradoxal idiopathique (76).

Les TCSP se manifestent par :

- un comportement agressif et parfois très violent au cours du sommeil,

- des terreurs nocturnes avec agitation verbale et/ou motrice (mouvements et paroles élaborés),
- des propos incohérents,
- une errance nocturne avec désorientation.

Le premier épisode paroxystique survient en moyenne une heure après l'endormissement, lors du premier épisode de sommeil paradoxal. Les suivants se répètent par intermittence, plus intenses habituellement au petit matin, laissant parfois le souvenir de rêves ou de cauchemars angoissants voire terrifiants. Ces troubles du comportement surviennent spécifiquement en phase de sommeil paradoxal, comme le démontrent les enregistrements polysomnographiques avec disparition de l'atonie musculaire normalement enregistrée au cours de ces périodes de sommeil, dont la durée totale est diminuée au cours de la nuit (49,77).

La polysomnographie reste l'examen clé pour le diagnostic, surtout lorsque que les critères cliniques manquent. Ces critères sont :

- Augmentation de l'activité tonique ou phasique du muscle sous-mentonnier,
- Secousses musculaires des membres,
- Comportement anormal avec des mouvements complexes ou violents intéressant les membres ou le tronc,
- Somniloquie.

L'American Academy of Sleep Medicine (AASM) 2005 a établi les critères diagnostiques des TCSP comme suit (78):

- La présence d'un sommeil paradoxal sans atonie. L'EMG montre une augmentation anormale, prolongée ou intermittente de l'activité tonique ou phasique du muscle sous-mentonnier ou des muscles des membres inférieurs et/ou supérieurs,

- Au moins un des éléments suivants :
 - ✓ à l'anamnèse, la présence de comportements disruptifs, dangereux ou potentiellement dangereux pendant le sommeil
 - ✓ la présence de comportements anormaux du sommeil paradoxal documentés par une polysomnographie ;
- L'absence d'activité EEG épileptiforme durant le sommeil paradoxal, bien que les troubles du comportement du sommeil paradoxal peuvent être clairement distingués des épilepsies liées au sommeil paradoxal,
- La perturbation du sommeil n'est pas mieux expliquée par un autre trouble du sommeil, un trouble médical ou neurologique, un trouble mental ou un trouble lié à la consommation de drogues ou de médicaments.

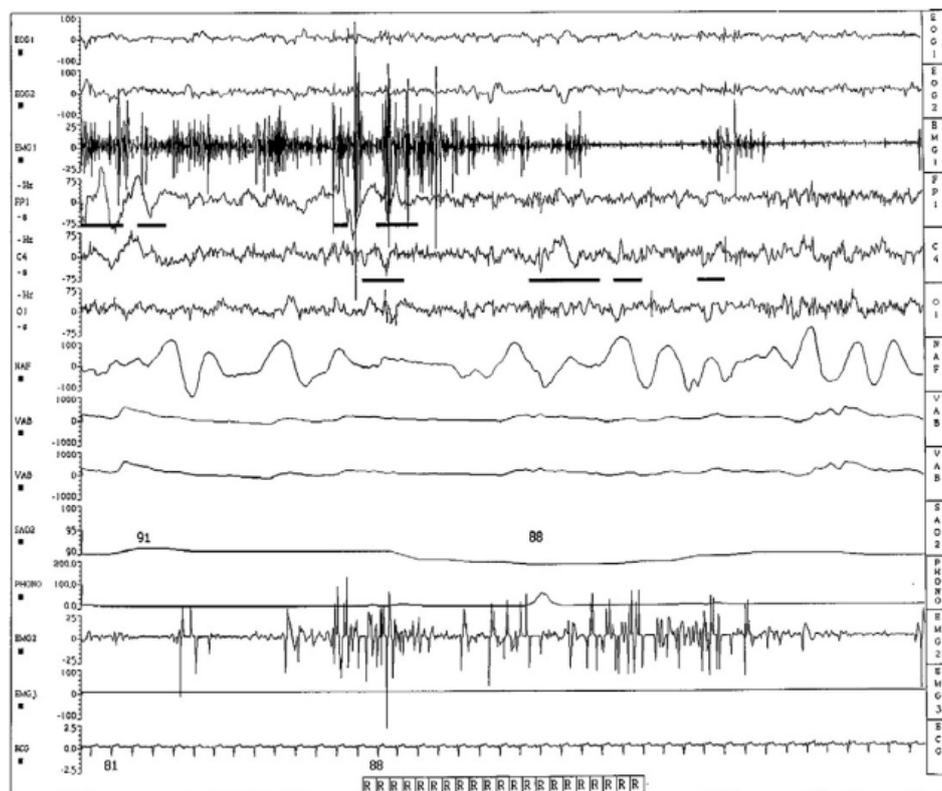


Figure 7: out burst phasiques typiques de l'activité musculaire au niveau du menton et des jambes, chez un patient parkinsonien atteint de troubles du comportement en sommeil paradoxal (49)

Les TCSP sont rapporté par 66.7% des patients de note série ou par leur entourage. Ils sont décrits comme des mouvements parfois violents au cours du sommeil, des terreurs nocturnes ou de somniloquie.

Ces TCSP sont associés à d'autres troubles du sommeil dans 85% dont :

- Somnolence diurne dans 70% des cas,
- Une insomnie d'endormissement dans 55% des cas,
- Un syndrome d'apnée du sommeil dans 15% des cas,
- Un syndrome de jambe sans repos dans 30% des cas.

2.3.3. La somnolence diurne excessive (SDE) et attaque de sommeil (AS)

La somnolence diurne excessive (SDE) est un syndrome très fréquent chez les patients parkinsoniens. Elle est due à des causes multi-factorielles:

- la participation primaire de centres de régulation du sommeil,
- la fatigue due au handicap moteur,
- les réveils nocturnes fréquents dus à l'akinésie,
- la nycturie,
- les hallucinations et les troubles du comportement du sommeil paradoxal,
- l'hypotension orthostatique,
- la dépression,
- le syndrome de l'apnée du sommeil,
- Enfin, les traitements, tout particulièrement les agonistes dopaminergiques, les anxiolytiques et les antidépresseurs.

Dans une revue récente de la littérature par Arnulf et al. (63,79), la somnolence diurne excessive est présente chez un tiers des patients parkinsoniens. Elle est plus souvent présente dans les formes évoluées, chez des patients souffrant de troubles cognitifs, de dépression ou d'hallucinations et traités de longue date par

lévodopa.(49,63,66,80). Cette somnolence peut être évaluée par le score d'Epworth(supérieur à 10) et par la réduction de la latence d'endormissement au cours des tests itératifs. Parmi les causes de somnolence, il faut souligner la fréquence élevée d'endormissement en sommeil paradoxal, généralement sans atonie musculaire, évoquant un phénomène de narcolepsie secondaire (49,66).

Les attaques de sommeil ou de siestes irrésistibles et soudaines sans avertissement surviennent chez 4% des patients parkinsoniens. Ils peuvent être responsables d'accidents de voiture par endormissement subit au volant (49,81). Les attaques de sommeil peuvent être aggravées ou déclenchées par certains agonistes dopaminergiques non ergotés (pramipexole, ropinirole), mais la mise en cause spécifique de cette classe reste discutée. Une enquête menée par interrogatoire téléphonique auprès de 3000 patients parkinsoniens a analysé les facteurs de déclenchement des attaques de sommeil et a montré que le odds ratio en cas de traitement par agoniste dopaminergique était de 2,9 contre 1,9 par la lévodopa. L'odds ration était de 1,05 pour une durée d'évolution de la maladie supérieure à un an. Seul la sélégiline, l'amantadine et l'entacapone n'ont aucune influence sur la survenue de d'attaque de sommeil (63,82).

Dans notre série, 70 % des patients (26 patients) rapportent une hypersomnie au cours de la journée nécessitant une sieste. Parmi ces 21 patients, 10 patients sont sous traitement associant le Lévodopa + Pramipexole, 6 patients sous association Lévodopa + Piribédil, 2 patients sont sous Lévodopa seul, 1 patient sous Piribédil seul et chez un patient, le diagnostic de maladie de Parkinson venait d'être posé et n'était sous aucun traitement. Tous ses patients se plaignent d'une fatigue au cours de la journée.

L'hypersomnie diurne est associée à un :

- Trouble du comportement du sommeil paradoxal dans 54% des cas.
- Syndrome de jambe sans repos dans 23% des cas.
- Syndrome d'apnée du sommeil dans 11% des cas.

2.3.4. Syndrome de jambes sans repos (SJSR)

Le syndrome de jambes sans repos (SJSR) est un trouble du sommeil plus fréquent chez les patients parkinsoniens que dans la population générale. La survenue de ce syndrome n'est pas corrélée à l'âge, au genre ni à la durée de la maladie de Parkinson (13,25).

Ce trouble est caractérisé par une envie impérieuse de bouger les jambes associée à des sensations désagréables à type de paresthésies, de dysesthésies, de crampes ou de brûlures des mollets et des cuisses obligeant les patients à bouger les membres inférieurs. Ses paresthésies sont calmées par la marche. Le SJSR survient dans 15% des cas, notamment en début de nuit. Il peut alors gêner l'endormissement et s'associe dans 15% des cas à des mouvements périodiques des jambes (49), uni- ou bilatéraux, caractérisés par des mouvements de retrait en triple flexion des membres inférieurs et/ou supérieurs survenant de façon répétitive toutes les 20 à 40 secondes et qui durent quelques secondes, entraînant une fragmentation du sommeil (microéveils ou éveils complets dans les formes sévères). Le diagnostic repose sur l'enregistrement électromyographique couplé à la polysomnographie. L'aspect caractéristique de la période des mouvements périodiques comporte quatre mouvements successifs espacés de 4 à 90 secondes. L'index des mouvements périodiques est pathologique s'il est supérieur à cinq mouvements par heure de sommeil (49).

La sévérité du SJSR est cotée de 1 à 40 selon l'échelle IRLS (international Restless Legs Syndrome) en syndrome léger (1à 10), modéré (11à 20), sévère (21 à 30) et très sévère (31à 40) (81).

Le SJSR est retrouvé dans 27% des patients de notre série (8/30 patients). Deux patients sont sous lévodopa seul, 1 patient sous Piribédil, 1 patient sous Pramipexole, 3 patients sous association Lévodopa + Piribédil et 2 patients sous association Lévodopa + Pramipexole.

2.3.5. Syndrome d'apnées du sommeil (SAS)

Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) est souvent diagnostiqué chez les patients parkinsoniens ayant des troubles du sommeil (63,66). Cependant il est difficile d'affirmer que chez les patients parkinsoniens, comparés à des témoins ayant les mêmes indices d'apnée/hypoxie, que le taux de désaturation en oxygène est plus basse (63,83). Cette constatation suggère que la respiration dysrythmique des patients parkinsoniens – secondaire au tonus anormal des muscles des voies aériennes supérieures et du thorax et de l'incoordination motrice de ces muscles – peut mimer à tort un SAS. Deux récentes études ont montrées que le SAS n'est pas plus fréquent chez les patients parkinsoniens que chez les personnes témoins apparenté selon l'âge (63,84,85).

Dans notre série, l'apnée du sommeil est retrouvée chez 5 patients. Elle est rapportée par les membres de la famille des patients. Ce résultat est sous-estimé par rapport aux données de la littérature car aucune exploration n'a été réalisée pour le dépistage et la confirmation de ce symptôme.

2.4. Les troubles neuropsychologiques

Les symptômes neuropsychiatriques peuvent survenir à la phase pré-motrice de la maladie et s'aggravent généralement avec la progression de la maladie. Ces symptômes impliquent l'atteinte des voies noradrénergique, sérotoninergiques,

cholinergiques et des voies limbiques ainsi que des facteurs psychosociaux. Ils affectent jusqu'à 70 % des patients à un stade avancé (86,67). Les symptômes les plus fréquents sont la dépression, l'apathie, l'anxiété, la déficience cognitive légère, la démence et la psychose. En plus des symptômes associés à la maladie de Parkinson, des symptômes psychiatriques similaires peuvent aussi se développer à la suite des traitements dopaminergiques chroniques (86).

Les troubles neuropsychologiques exposent à une difficulté à la prise en charge des patients parkinsoniens car non seulement ils contribuent à l'invalidité et à la réduction de la qualité de vie des patients, mais affectent également la vie de leurs proches (14,49).

2.4.1 Dépression

La dépression est le trouble mental le plus fréquent de la maladie de Parkinson. Sa fréquence est estimée autour de 20 à 50 % (88,89,90). Cependant, ces chiffres varient entre 4 à 76 % selon le type d'instruments utilisés pour la mesurer (88,91,92). La fréquence est plus basse on utilisant les critères diagnostiques du DSM-IV (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux), plutôt que les questionnaires classiques d'évaluation comme le BDI (Beck Depression Inventory). La dépression est généralement légère à modérée, mais elle peut être grave (88). Dans étude portant sur 353 patients atteints de la maladie de Parkinson (93), 40,2% des patients présentaient une dépression légère à modérée et 16,7 % une dépression sévère. Une autre étude (94) a rapporté un taux de 47 % de dépression légère et 22% de dépression modérée à sévère.

La corrélation entre la dépression et la durée de la symptomatologie motrice et sa sévérité reste faible (17). De plus, la dépression peut se manifester avant l'apparition des troubles moteurs. En effet, 20 à 30% des patients parkinsoniens atteints de dépression se plaignaient de troubles de l'humeur ou étaient

diagnostiqués dépressifs plusieurs années avant le début des signes moteurs (13,17,25).

La dépression dans la maladie de Parkinson peut être multifactorielle : d'une part, elle s'explique par les lésions cérébrales responsables d'un déficit dopaminergique et sérotoninergique (88,95). D'autre part, elle peut avoir une composante réactionnelle au stress engendré par les conséquences de la maladie (dépendance, diminution ou arrêt des activités socioprofessionnelles (88). Enfin, une origine iatrogène de certains médicaments notamment les antagonistes dopaminergiques, peuvent influencer la survenue de troubles psychiatriques (88,96).

La dépression chez le patient parkinsonien se manifeste par un sentiment d'inquiétude, de rumination, de perte d'intérêts, de désespoir, de retrait social, d'autodépréciation, de perte d'appétit, d'insomnie d'endormissement et de milieu de nuit, de perte de libido, de dysphorie, d'irritabilité, d'idées pessimistes et de symptômes d'anxiété. Les pensées suicidaires sont courantes mais le passage à l'acte reste rare. Le patient parkinsonien ressent peu les sentiments de culpabilité et de honte (13,88,97,98,99). En revanche, il n'existe pas de différence concernant la fréquence du manque d'énergie, le ralentissement moteur et l'insomnie du matin par rapport à un patient parkinsonien non déprimé. Selon les observations de Taylor et coll. (100), les parkinsoniens déprimés conservent leur aptitude sociale lorsqu'ils sont stimulés. L'émoussement des affects des sujets atteints de maladie de parkinson semble dépendant de l'environnement, contrairement à ce qui est observé chez les sujets déprimés majeurs.

L'anhédonie est également affectée dans la dépression du patient parkinsonien. Il s'agit d'une perte de la capacité à se sentir joyeux et à éprouver du

plaisir. Ce symptôme est fréquemment retrouvé chez les patients parkinsoniens dépressifs (13,25).

Il existe un lien entre la dépression et la cognition dans la maladie de Parkinson. Une étude a démontré la corrélation entre la diminution de score Mini-Mental State Examination (MMSE), du sous-score UPDRS «troubles de la pensée» et l'augmentation du risque de dépression majeure (101). Un score inférieur à 24 au MMSE et un niveau égal ou supérieur à deux au sous-score «troubles de la pensée» d'UPDRS augmentaient respectivement par 6,6 et 3,5 le risque de dépression majeure. Dans une autre étude (102), il a été montré que plus les patients présentent des troubles cognitifs, plus le risque de dépression est important (25,6 % des sujets dont le score au MMSE est inférieur à 20 contre 3,6 % seulement des sujets ne présentant pas de déficits cognitifs sévères). De façon inverse, une étude longitudinale des effets de la dépression dans la maladie de Parkinson a révélé que la cognition était détériorée plus rapidement chez les patients parkinsoniens déprimés (103).

Dans notre série, l'évaluation de la dépression s'est basée sur l'interrogatoire des patients et sur le questionnaire BDI (Beck Depression Inventory).

Les résultats obtenus sont probablement surestimés en utilisant le BDI. 89% des patients présentent une dépression légère (BDI entre 4-7) à modérée (BDI 8-15) réparti de façon égale. 3 patients ne présentent pas de signes de dépression patente. Chez ces personnes le MMSE est supérieur ou égal à 24/30. Mais pour les patients présentant une dépression, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre un MMSE bas et la survenue d'une dépression. Ceci peut être dû à la présence de plusieurs biais notamment l'augmentation du taux d'illettrisme de la population étudiée (51%) rendant les résultats du score Mini-Mental State Examination (MMSE) mal

interprétés, et l'utilisation du questionnaire BDI (Beck Depression Inventory) qui peut ne pas différencier une dépression légère d'une dysthymie.

La dépression est associée à une anhédonie dans 46% des cas.

2.4.2 Anxiété

Les troubles anxieux sont fréquents dans la maladie de Parkinson. 40 à 69 % des patients souffrent d'anxiété (86). Cependant, en raison de son interaction avec d'autres symptômes psychiques telle que la dépression, avec les troubles moteurs et les fluctuations motrices induites par la lévodopa et les agonistes dopaminergiques (104), l'anxiété est souvent sous-estimée et peut être considérée comme une réaction psychologique normale.

Chez les patients parkinsoniens, l'anxiété est souvent associée à un syndrome dépressif. Dans l'étude de Schiffer et al. (105), une co-morbidité est retrouvée chez 75 % des sujets atteints de maladie de parkinson, contre seulement 10 % des sujets atteints de sclérose en plaques. Dans une autre étude (106), l'association entre l'anxiété et la dépression était présente chez 92 % des patients atteints d'une maladie de parkinson diagnostiqués anxieux par ailleurs et chez 67 % des patients déprimés.

Les troubles anxieux peuvent apparaître plus précocement que le syndrome dépressif et peuvent précéder les signes moteurs de la maladie de parkinson de plus de 20 ans(107).

Les troubles anxieux peuvent se présenter sous forme d'anxiété généralisée, de phobie sociale ou de trouble de panique (88). Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) peuvent également être présents. L'anxiété constitue une des causes d'insomnie d'endormissement chez les patients atteints de maladie de Parkinson (108).

Les patients parkinsoniens anxieux ont des croyances négatives qui les amènent à transformer la signification des événements (distorsion cognitive) et à se focaliser sur la perte de contrôle et le danger, ce qui provoque automatiquement une augmentation de l'anxiété et de la dépression (88,109).

L'anxiété peut être aggravée par la peur de tomber à cause de l'instabilité posturale (88). De même, la présence d'un freezing est hautement corrélée à la présence d'attaques de panique et de trouble de panique (88,110). Certains patients évoquent l'existence d'un tremblement interne vécu comme très désagréable et qui est associé à la présence de l'anxiété (88). L'anxiété associée ou non aux troubles thymiques accompagne parfois les fluctuations motrices. Il a été rapporté dans une étude que 75% des patients ayant des fluctuations motrices avaient également des fluctuations de l'humeur et/ou de leur état d'anxiété, mais la relation temporelle entre la fluctuation motrice et émotionnelle n'a pas été démontrée (111).

Actuellement, il n'existe aucun critère diagnostique, ni échelles spécifiques pour identifier et mesurer l'intensité de ces troubles chez les sujets parkinsoniens. Les échelles utilisées actuellement sont le Neuro Psychiatric Inventory (NPI), relativement approprié pour mesurer les troubles psychiatriques des sujets parkinsoniens, mais ne permet pas de distinguer l'anxiété de la dépression. L'échelle de la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) et la Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) permettent d'évaluer l'effet du traitement antidépresseur chez des sujets souffrant de maladie de Parkinson, et le BDI (Beck Depression Inventory). En revanche, ces scores surévaluent la dépression car ils ne permettent pas de distinguer les symptômes physiques et neurologiques des symptômes dépressifs (88).

Dans notre série, 87% présente des signes d'anxiété. Elle est modérée dans la majorité des cas (86%). dans 30% des cas, les troubles anxieux sont sévères responsables d'un retentissement sur la qualité de vie.

2.4.3 Apathie

L'apathie est fréquemment observée dans la maladie de Parkinson. Sa prévalence dans les études est d'environ un tiers des patients. Les valeurs variant selon les études de 16,5 à 42% en raison de l'hétérogénéité des populations et surtout des méthodes d'évaluation(108,112).

L'apathie est définie selon les critères diagnostiques (108,113) comme une baisse de la motivation, constatée par le malade ou l'entourage, persistant depuis au moins 4 semaines, et ayant un retentissement fonctionnel. Deux des trois dimensions de l'apathie (réduction des comportements dirigés vers un but, de l'activité cognitive dirigée vers un but et des émotions) doivent être présentes. L'apathie doit être distinguée de l'anhédonie, un symptôme habituellement défini comme l'inaptitude à ressentir du plaisir (108,114). Il faut également se méfier de la fausse apathie en relation avec le faciès figé des patients atteints de la maladie de Parkinson. Les échelles les plus intéressantes pour l'évaluation de l'apathie sont « l'échelle d'apathie de Starkstein » et « Lille Apathy Rating Scale » (108,114)). Le niveau d'apathie n'est pas corrélé à la dépression ou à l'anxiété, mais aux performances cognitives, en particulier dans le domaine exécutif (108,112). L'existence d'une apathie est prédictive de la survenue ultérieure d'un déclin cognitif ou d'une démence(115).

Dans notre étude, l'apathie a été évaluée par « l'inventaire apathie ». Ce signe est retrouvé dans 43% des cas. Dans 46 % de ces cas (6 cas), l'apathie est modérée, et 30 % des cas (4 cas), elle est sévère. Deux des sujets présentant une apathie sévère ont une démence associée.

Dans notre série, l'apathie est associée à une dépression dans 100 % des cas.

2.4.4. Hallucinations (108)

Les hallucinations visuelles sont représentées par des personnages, familiers ou non, des animaux et plus rarement des objets. Les scènes sont souvent assez pauvres, statiques ou cinétiques, colorées ou non. Les hallucinations dites « mineures » sont plus fréquentes, elles comportent des hallucinations de présence (sensation forte de la présence d'une personne, identifiée ou non, qui n'est pas vue), et des hallucinations de passage (sensation fugace du passage d'un animal à la périphérie du champ visuel). Parfois, il peut s'agir d'une mauvaise interprétation d'un stimulus inerte comme quelque vivant ou d'animé.

Les hallucinations auditives sont rarement isolées, elles s'associent souvent à des hallucinations visuelles et constituent leur « bande-son ».

Les hallucinations tactiles (sensation de passage d'un animal sur la peau) et olfactives sont plus rarement rapportées par les patients.

Les hallucinations peuvent survenir à tout moment de la journée mais avec une prédominance vespérale ou nocturne. Elles surviennent sous la forme d'épisodes brefs, souvent stéréotypés. En absence de troubles cognitifs sévères, la critique de ces hallucinations est souvent différée, elles sont généralement bien supportées et vécues avec un certain détachement : l'entourage est parfois plus inquiet que le malade. En présence de troubles cognitifs, la critique peut être abolie, ou ambiguë et fluctuante (108).

Selon les différentes études, les hallucinations visuelles sont présentes chez environ 25% et 33% des patients. Les hallucinations auditives sont plus rares (moins de 10%). Lorsque les illusions et les formes «mineures» d'hallucinations sont prises en compte, la prévalence totale atteint 40%. La prévalence est plus élevée lorsqu'une démence complique l'évolution de la maladie de Parkinson (entre 41% et 87%), rejoignant les prévalences rapportées au cours des démences à corps de Lewy (108).

Les hallucinations peuvent apparaître à l'instauration ou à l'augmentation d'un traitement dopaminergique et régresser à la diminution ou à l'arrêt de celui-ci. Elles sont plus fréquentes chez les sujets sous agonistes dopaminergiques.

Les hallucinations sont incluses dans la psychose associée à la maladie de Parkinson. Il s'y associe également les idées délirantes, les sensations de présence et les illusions. Les hallucinations de la psychose associées à la maladie de Parkinson commencent habituellement après plusieurs années d'évolution de la maladie. Un début très précoce, dans les mois suivant l'instauration de la dopathérapie, doit faire évoquer d'autres diagnostics notamment une démence à corps de Lewy ou une association à une psychose. Des études longitudinales de cohortes ont montré l'augmentation de la prévalence périodique avec le temps, atteignant 74 % en 20 ans d'évolution (108). La recherche des hallucinations et de leurs caractéristiques repose sur l'interrogatoire des patients et de leur entourage. Parmi les questionnaires utilisés on cite l'item correspondant aux hallucinations dans la section I de l'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) ou dans le Neuropsychiatric Inventory (NPI).

Les hallucinations sont retrouvées dans 30% des cas de notre série. Dans 89% de ces cas, la durée d'évolution de la maladie de Parkinson est supérieure ou égale à 4 ans (4- 24 ans). 3 patients (33 %) sont sous anticholinergique (Trihexyphénidyle chlorhydrate), 1 patient (11%) sous Piribédil seul. Les autres patients sont sous association Lévodopa et un agoniste dopaminergique. Chez 4 patients (44%), les hallucinations visuelles sont non périodiques, brèves, et bien supportés par les patients. Chez 3 patients (33% des cas), les hallucinations sont associées à un déclin cognitif et une agitation nocturne. Seul un patient rapporte la présence d'hallucinations auditives. Dans tous les cas, les patients ne rapportent pas spontanément la présence d'hallucinations.

2.4.5 Psychose

La prévalence de la psychose est estimée à 20–40% des patients parkinsoniens. Elle s'installe habituellement dans les stades avancés de la maladie (116–118). Elle est l'un des plus grands facteurs de risque de placement en maison de soins dans les pays développés et contribue à l'augmentation du stress des aidants(116). Les manifestations les plus courantes de la psychose de la maladie de Parkinson sont des hallucinations visuelles et non visuelles (auditives, tactiles, olfactives), les délires, les sensations de présence et les illusions (108,116,118). Selon les critères diagnostiques de la psychose parkinsonienne (108,119), ces symptômes doivent être apparus après la maladie de Parkinson, être récurrents ou continus pendant au moins 1 mois et ne pas avoir d'autre cause identifiable, telle qu'une confusion. L'âge avancé, les troubles de la vision, la dépression, les troubles du sommeil, et une plus longue durée de la maladie sont des facteurs associés au développement de la psychose dans la maladie de Parkinson(108).

Dans notre étude, 10 % des patients (3 cas) présentent une psychose associée. Leur âge est de 66 ans, 49 ans et 52 ans. La durée d'évolution de leur maladie de Parkinson est de 10, 18 et 27 ans avec un stade de Hoehn et Yahr de 4–2.5 et 3 respectivement. Dans ces cas, la psychose est associée à des troubles du sommeil paradoxal et un syndrome anxieux important. A noter que 2 de ces 3 patients sont sous anticholinergique.

2.4.6 Démence (120)

La démence parkinsonienne survient généralement après plusieurs années d'évolution. Sa prévalence est d'environ 30 %, avec une incidence 4 à 6 fois plus importante que chez les sujets sains. Environ 75 % des patients dont la maladie évolue depuis plus de 10 ans développent une démence (121). Elle est plus fréquente chez les patients âgés et chez ceux dont la maladie de Parkinson débute tardivement, ainsi qu'en cas d'aggravation importante des troubles moteurs, notamment les troubles axiaux. La démence parkinsonienne se manifeste par une aggravation des troubles cognitifs, notamment du syndrome dysexécutif. Le patient est de plus en plus lent à agir et réagir, la plupart des opérations intellectuelles deviennent laborieuses. L'examen neuro-cognitif révèle une majoration du ralentissement cognitif ainsi qu'une aggravation des troubles attentionnels et mnésiques. En revanche, l'orientation dans le temps et l'espace reste relativement préservée, de même que les fonctions instrumentales. Cet état cognitif peut rester fluctuant. L'aggravation de l'état cognitif s'accompagne le plus souvent de l'apparition ou de l'aggravation de troubles du comportement, avec notamment des hallucinations, des idées délirantes, des troubles du sommeil (agitation nocturne, cauchemars...). L'apathie particulièrement invalidante et mal tolérée par l'entourage est fréquente et majore les conséquences du déclin cognitif. Le patient garde assez longtemps un regard critique sur son état, l'anosognosie étant relativement tardive. Le dépistage de la démence parkinsonienne repose sur les critères diagnostiques clinique de la Movement Disorders Society (122), présentés dans le tableau 13.

Tableau 13: critères de diagnostic de la démence associée à la maladie de Parkinson(122)

Caractéristiques principales
I. Éléments de base
<p>1. Diagnostic de maladie de Parkinson établi selon les critères de la « Queen Square Brain Bank »</p> <p>2. Syndrome démentiel de début insidieux et de progression lente, se développant dans un contexte de maladie de Parkinson établie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - déficits dans plus d'un domaine cognitif - déclin par rapport au niveau antérieur, prémorbide - déficits suffisamment sévères pour altérer la vie quotidienne (sociale, occupationnelle, autonomie personnelle) indépendamment des difficultés liées aux troubles moteurs ou à la dysautonomie
II. Manifestations cliniques associées
<p>1. Au niveau cognitif :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ralentissement cognitif - troubles attentionnels avec éventuellement des fluctuations pendant la journée ou d'un jour à l'autre - troubles des fonctions exécutives - troubles des fonctions visuospatiales - troubles mnésiques : déficits du rappel libre des événements récents ainsi que pour les tâches nécessitant l'apprentissage d'informations nouvelles, mais bénéfice des aides à la récupération, reconnaissance normale - langage : les processus langagiers élémentaires sont préservés ; quelques difficultés d'initiation verbale <p>2. Au niveau comportemental :</p> <ul style="list-style-type: none"> - apathie, manifestations anxiodépressives, hallucinations (le plus souvent visuelles), idées délirantes (généralement paranoïdes), somnolence diurne excessive
III. Éléments n'excluant pas la démence parkinsonienne mais rendant le diagnostic incertain
<ul style="list-style-type: none"> - Coexistence de toute autre anomalie pouvant elle-même causer le déclin cognitif, mais dont on estime qu'elle n'est pas la cause de la démence, par exemple présence d'anomalies vasculaires à l'imagerie - Le délai entre le développement des troubles moteurs et cognitifs n'est pas connu
IV. Éléments suggérant que d'autres pathologies sont à l'origine des troubles cognitifs et empêchant le diagnostic de démence parkinsonienne
<ul style="list-style-type: none"> - Symptômes cognitifs et comportementaux apparaissant dans le contexte d'un épisode confusionnel ou d'une dépression majeure - Éléments évoquant le diagnostic de démence vasculaire selon les critères du NINDS-AIREN
Critères pour le diagnostic de démence parkinsonienne probable
A. Éléments de base :
Les deux doivent être présents.
B. Manifestations cliniques associées
<ul style="list-style-type: none"> - Profil de déclin cognitif typique incluant des troubles dans au moins deux des quatre principaux domaines cognitifs (attention, fonctions exécutives, fonctions visuospatiales, mémoire) - La présence d'au moins un symptôme comportemental est en faveur du diagnostic de démence parkinsonienne, mais l'absence de troubles du comportement n'exclut pas le diagnostic
C. Aucun élément du groupe III
D. Aucun élément du groupe IV
Critères pour le diagnostic de démence parkinsonienne possible
A. Éléments de base
Les deux doivent être présents.
B. Manifestations cliniques associées
<ul style="list-style-type: none"> - Profil atypique dans un ou plusieurs domaines cognitifs (par exemple troubles du langage évoquant une aphasie réceptive, troubles du stockage ou de la consolidation mnésique) - Symptômes comportementaux présents ou absents
OU
C. Un ou plusieurs éléments du groupe III
D. Aucun élément du groupe IV

Dans notre série, une démence évidente a été détectée chez 3 patients, soit 10 % des cas. Ces patients sont âgés de 66 ans, 72 ans et 70 ans. Ils présentent une maladie de Parkinson qui évoluent depuis 18 ans, 7 ans et 12 ans respectivement. Ces patients présentent une atteinte motrice importante (stade de Hoehn Yahr : 4, 3 et 3 respectivement). Leurs degrés d'handicaps selon l'échelle de Schwab et England : 40, 70 et 70 % respectivement. Ces résultats sont inférieurs aux données de la littérature car le dépistage a reposé sur des tests de dépistage rapides, sans recours à un bilan cognitif approfondi.

3. Les outils de dépistage

Les signes non moteurs de la maladie de Parkinson ont longtemps été négligés par les cliniciens pour une prise en charge globale de la maladie. Ceci est dû en partie à la méconnaissance des patients de ces symptômes et de leurs liens avec la maladie de Parkinson. Les patients consultent souvent plusieurs médecins de diverses spécialités pour leurs plaintes rhumatologiques, cardio-respiratoires, gastro-intestinales et urinaires ou psychiatriques.

Selon une étude internationale menée en 2010, 62% des patients parkinsoniens ne déclarent pas leurs signes non moteurs comme l'apathie, la douleur, les dysfonctions érectiles, l'incontinence sphinctérienne ou les troubles du sommeil (123-125) soit par méconnaissance du lien avec leur maladie, soit par embarras d'aborder ces sujets avec leur médecin. Dans un autre rapport réalisé aux Royaume-Uni en 2011, les symptômes non moteurs enregistrés intéressent 21% des patients parkinsoniens institutionnalisés et 9 % des patients hospitalisés dans les services de neurologie (123,126). Parmi les difficultés responsables de ce faible taux

de dépistage, le manque de temps en consultation et la non utilisation de questionnaires préétablis.

Pourtant, ces symptômes sont responsables d'handicaps majeurs dans la maladie de parkinson à côté des signes moteurs et contribuent à affecter négativement la qualité de vie des patients.

Récemment, plusieurs questionnaires et échelles ont été validés pour le dépistage et la quantification des symptômes non moteurs. Les plus utilisés sont le NMS Quest (non-motor symptoms questionnaire) et le NMSS (non-motor symptoms scale). Ces outils ont permis aux cliniciens d'améliorer la prise en charge globale de la maladie de Parkinson et d'améliorer l'impact sur la qualité de vie.

3.1 NMS Quest (123)) (annexe2)

Le questionnaire NMS est un auto-questionnaire de dépistage, complété par les patients ou leur entourage si nécessaire, pour détecter la présence des signes non moteurs. Ce test permet d'initier par la suite des investigations plus poussées pour compléter le bilan. Il comporte 30 items regroupés en domaine (troubles sensoriels, troubles dysautonomiques, troubles du sommeil, troubles neuropsychiatrique). Ce questionnaire nécessite une moyenne de 5 minutes pour le compléter et permet de détecter les signes mais non leurs gravités. Ce questionnaire a été validé par plusieurs études avec une sensibilité et une spécificité globale élevée. Toutefois, pour des manifestations telles que la somnolence, la perte de l'odorat et de l'apathie, la sensibilité n'est pas optimale.

Une de ces études (127) rapporte une sensibilité moyenne de tous les symptômes non moteurs de 63,4%. Cette valeur varie considérablement entre les différentes manifestations, allant de 24% pour la somnolence et l'hyposmie à 100% pour la diplopie. En limitant l'analyse aux symptômes non moteurs cliniquement

significatifs qui nécessitent un traitement, la sensibilité moyenne a augmenté à 71,8%. La spécificité de la plupart des symptômes est élevée, avec une spécificité moyenne globale de 88,5%. Les résultats du questionnaire peuvent être classés en fonction de la sévérité des symptômes en 4 stades. Cette stadification correspond au classement Kings–ISCIII ou (Kings–ISCIII grading) (123). Elle permet de déterminer le degré de priorité à mettre en place un traitement symptomatique ainsi que de sélectionner les patients nécessitant une prise en charge intra–hospitalière(128).

Tableau 14 : classification Kings–ISCIII en fonction du NMS Quest

Classement Kings–ISCIII	NMS Quest
Stade 0 : pas de symptômes non moteurs	NMSQ : 0
Stade 1 : léger	NMSQ : 1–5
Stade 2 : modérée	NMSQ : 6–12
Stade 3 : sévère	NMSQ : 13–20
Stade 4 : très sévère	NMSQ : 21–30

3.2 Non–motor symptoms scale (NMSS) (annexe3)

Le NMSS est une échelle d'évaluation de la fréquence et de la sévérité des symptômes non moteurs dans la maladie de parkinson. Il se compose comme le NMSQ de 30 éléments répartis en neuf items :

- troubles cardiovasculaires,
- sommeil et fatigue,
- humeur et cognition,
- trouble de la perception,
- trouble de l'attention et mémoire,
- troubles gastro–intestinaux,
- troubles urinaires,
- trouble de la fonction sexuelle,
- autres questions diverses.

Sa réalisation nécessite environ 10 à 15 minutes (127). Les études de validation de l'échelle NMSS ont montré une modeste association avec les indicateurs de la gravité des symptômes moteurs et de la progression de la maladie. Cependant ils ont montré une forte corrélation avec d'autres mesures des signes non moteurs en particulier le NMS Quest. Les études ont conclu que le NMSS peut être utilisé pour évaluer la fréquence et la gravité des signes non moteurs chez les patients parkinsoniens à tous les stades en association avec le questionnaire NMS Quest (129). L'échelle NMSS permet de quantifier les symptômes qui ont été identifiés par le NMS Quest (127).

Contrairement au NMS Quest, le NMSS doit être rempli par les patients parkinsoniens et non par les aidants, car ces derniers ne sont pas en mesure de juger de la gravité et la durée des symptômes non moteurs vécus par les patients. (129).

3.3 Section I des symptômes non moteurs de la nouvelle version UPDRS

« nM-EDL : Non-Motor Experiences of Daily Living » (annexe4)

Dans la dernière révision de l'UPDRS, le Movement Disorder Society a regroupé dans une seule section les signes non moteurs anciennement répartis dans les différentes sous-échelles de l'UPDRS. Cette nouvelle révision permet de mettre l'accent sur ces symptômes et de prendre en considération leur impact sur le handicap global de la maladie de Parkinson à côté des signes moteurs.

Cette section de l'UPDRS est intitulée « expérience non motrice de la vie quotidienne » ou « nM-EDL : Non-Motor Experiences of Daily Living ». Elle figure dans la partie de l'UPDRS I et comporte six éléments d'évaluation :

- troubles cognitifs
- hallucinations,
- trouble de l'humeur,

- anxiété,
- apathie,
- dysrégulation de la dopamine

Il compote également sept questions :

- la qualité du sommeil nocturne,
- l'hypersomnie diurne,
- la douleur et les troubles sensoriels,
- la fonction urinaire,
- la constipation,
- l'hypotension orthostatique,
- la fatigue.

Le temps de réalisation de ce test est estimé à 10 minutes. (127)

Une étude observationnelle transversale a comparé la section UPDRS (nM EDL) et le NMSS. Cette étude a conclu à une forte validité convergente des deux échelles, cependant, ces tests ne sont pas concordants pour les patients atteints de symptômes non moteurs plus sévères (130).

3.4 Autres outils d'évaluation des symptômes non moteurs

Il existe un certain nombre d'outils de dépistage et d'échelles d'évaluation des symptômes non moteurs individuels comme la dépression, la fatigue et les troubles cognitifs.

L'échelle SCOPA (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease) inclut plusieurs items d'évaluation des symptômes non moteurs, y compris la dysautonomie, les troubles cognitifs, et les troubles du sommeil.

Le tableau ci-dessous regroupe les principaux outils d'évaluation validés des symptômes non moteurs de la maladie de parkinson. La plupart de ces outils sont recommandés par la société du mouvement anormal.

Tableau 15: les principaux outils d'évaluation des symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson (127)

Troubles dysautonomiques
Scales for Outcomes in Parkinson's Disease–autonomic dysfunction (SCOPA–AUT)
Troubles cognitifs
Mini Mental State Exam (MMSE)
Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
Parkinson's Disease–Cognitive Rating Scale (PD–CRS)
Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)
Scales for Outcomes in Parkinson's Disease–Cognition (SCOPA–Cog)
Dépression
Beck Depression Inventory (BDI)
Geriatric Depression Scale (GDS)
Hamilton Rating Scale for Depression (HAM–D)
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS)
Zung Self–Rating Depression Scale
Dysphagie
Swallowing Disturbance Questionnaire (SDQ)
Fatigue
Fatigue Severity Scale (FSS)
Psychose
Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)
Neuropsychiatric Inventory (NPI)
Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)
Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)
Scale for Evaluation of Neuropsychiatric Disorders in Parkinson's Disease (SEND–PD)
Troubles du sommeil
Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)
Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)
Scales for Outcomes in Parkinson's Disease–Sleep (SCOPA–Sleep)
Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Pour l'évaluation des troubles cognitifs chez les patients parkinsoniens, une étude (131) a comparé trois échelles d'évaluation : MoCA, CPCP-Cog et le MMSE pour le dépistage d'une déficience cognitive légère. Cette étude a constaté qu'aucun de ces tests n'avait une bonne sensibilité ni spécificité pour les troubles cognitifs

Le Montreal cognitive assessment (MoCA) (annexe 5) a été conçu pour l'évaluation des dysfonctions cognitives légères. Il évalue les fonctions suivantes :

- l'attention,
- la concentration,
- les fonctions exécutives,
- la mémoire,
- le langage,
- les capacités visuoconstructives,
- les capacités d'abstraction,
- le calcul et l'orientation.

Le temps d'exécution est de dix minutes approximativement. Le nombre de points maximum est de 30 ; un score de 26 et plus est considéré normal. Le test MoCa permet de dépister les déficiences cognitives légères ou les démences de la maladie de parkinson. Selon l'étude de validation (Nasreddine et al. 2005), la sensibilité et la spécificité du MoCA pour détecter les déficits cognitifs modérés (n= 94 sujets) étaient de 90% et 87% respectivement, comparativement à 18% et 100% respectivement pour le MMSE. Des travaux ultérieurs dans d'autres milieux sont moins prometteuses, bien que généralement supérieure à la MMSE. (161,162). Le MoCA est traduit en plusieurs langues et notamment en arabe (annexe 6).

Pour l'évaluation de la dépression, Le GDS semble être l'outil de dépistage le plus efficace dans la maladie de Parkinson. Cette conclusion est le résultat d'une

analyse récente de 9 échelles de dépression évaluées sur 229 patients parkinsoniens. Les échelles comparées sont :

- Beck Depression Inventory [BDI]-II
- Center for Epidemiologic Studies Depression Rating Scale-Revised [CESD-R]
- Geriatric Depression Scale [GDS-30]
- Inventory of Depressive Symptoms-Patient [IDS-SR]
- Patient Health Questionnaire-9 [PHQ-9]
- Unified Parkinson's Disease Rating Scale [UPDRS]-Part I
- Hamilton Depression Rating Scale [HAM-D-17]
- of Depressive Symptoms-Clinician [IDS-C]
- Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [MADRS]

Toutefois, cette étude a noté que, à l'exception de la section I de l'échelle UPDRS, toutes les échelles évaluées restent valables (127).

4. Prise en charge thérapeutique les signes non moteur de la maladie de Parkinson

La prise en charge de la maladie de Parkinson nécessite une approche holistique centrée sur le patient, une évaluation et une contribution multidisciplinaire. Même si la physiopathologie des symptômes non moteurs fait intervenir en grande partie les voies non dopaminergiques, les preuves d'un certain nombre d'essais donnent à penser que la dépression, le syndrome des jambes sans repos, les troubles de la vessie, la fatigue et la constipation peuvent être soulagés par le traitement dopaminergique (132). En revanche, les personnes présentant un déclin cognitif, une psychose, une somnolence diurne excessive, une dysfonction

érectile ou une hypersialorrhée peuvent bénéficier de médicaments symptomatiques spécifiques.

Les traitements proposés dans ce travail reposent sur les conclusions de l'American Academy of Neurology 2010 (AAN) (133), les recommandations du Movement Disorder Society (MDS) pour le traitement des symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson à partir de 2011(134), des recommandations de la haute autorité de santé françaises (HAS) (13), ainsi que les essais cliniques de certaines équipes à partir de 2010 (49,132,135,136).

4.1 Prise en charge des troubles dysautonomiques

4.1.1. Hypotension orthostatique(49,132)

La prise en charge de l'hypotension orthostatique repose sur des mesures non pharmacologiques et pharmacologiques. L'examen de base est le monitoring ambulatoire de la pression artérielle (MAPA). Il est recommandé aux patients de s'acheter un tensiomètre et de tenir un journal pour faciliter l'ajustement de leur traitement médicamenteux.

La prise en charge initiale repose sur des mesures simples commençant par :

- Recommander une bonne hydratation,
- Eviter tout passage brusque de la position couchée à la position debout,
- Eviter la station debout immobile prolongée,
- Ajuster les traitements hypotenseurs en cas d'hypertension artérielle associée,
- Augmenter l'apport en sodium dans l'alimentation,
- Porter des bas de contention,
- Elever la tête du lit à 30 degrés,

En cas d'hypotension orthostatique symptomatique, un traitement médicamenteux peut être proposé. Le seul produit ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication des maladies neurodégénératives est la midodrine (Gutron®), un sympathicomimétique qui élève les résistances artérielles et veineuses. Elle peut être responsable de flushs, de frissons et surtout d'une hypertension artérielle nocturne (la dernière prise doit donc être proposée avant 16 h). La midodrine ne doit pas être associée aux IMAO et à la bromocriptine (risque de poussées hypertensives), elle est déconseillée en association avec les digitaliques en raison du risque de bradycardie et de troubles de conduction.

La dompéridone et la fludrocortisone ont été comparées et sont efficaces avec une légère supériorité de la dompéridone, qui agit au niveau des récepteurs dopaminergiques présynaptiques des terminaisons sympathiques. La fludrocortisone augmente la volémie. Ces principaux effets secondaires sont l'hypokaliémie, les œdèmes des membres inférieurs, l'hypertension artérielle du décubitus et une possible décompensation cardiaque incitant à la prudence chez les patients insuffisants cardiaques.

L'indométacine, s'est révélée efficace dans une étude portant sur un petit nombre de sujets par voie orale ou intraveineuse (49).

Ces médicaments peuvent être administrés aux posologies suivantes :

- Midodrine : Gutron® 2.5 mg en comprimé.

A débiter à la posologie de 2.5mg par prise en 2 à 3 prises, 30 à 45 minutes avant le premier lever et le repas. La dernière prise doit être proposée avant 16h. Augmentation progressive de 2.5 mg par prise jusqu'à obtention d'une réponse clinique optimale. Ne pas dépasser 40mg par jours en 3 à 4 prises par jour.

- Dompéridone : Motilium® 10 mg, 3 fois par jour.

- Fludrocortisone : Adixon® 50µg, Flucortac® 50µg cp sécable, la posologie est de 0,05 mg à 3 mg en une prise le matin avec augmentation par paliers de 0.05 mg/5 j) et surveillance du risque de l'hypokaliémie.

L'hypotension orthostatique peut être due ou aggravée par les traitements antiparkinsoniens du fait de leurs effets vasodilatateur et sympathicolitique, justifiant une adaptation des doses si elle est symptomatique. La prescription du dompéridone, qui s'oppose aux effets périphériques des agents dopaminergiques, peut s'avérer utile.

4.1.2 Troubles urinaires (49)

Les troubles urinaires de type pollakiurie et urgences mictionnelles avec des fuites impérieuses sont fréquents et invalidants. Dans un premier temps, il est nécessaire d'évaluer l'implication d'autres affections responsables notamment les problèmes prostatiques et les troubles de la statique périnéale, et de quantifier le retentissement sur le haut appareil. D'où la nécessité de la réalisation systématique d'une échographie vésico-rénale et pelvienne avec une évaluation du résidu post-mictionnel. Le bilan peut être complété par un bilan urodynamique (débitmétrie, cystomanométrie, urétromanométrie), de la tenue d'un calendrier mictionnel et parfois d'explorations électrophysiologiques périnéales. Le bilan montre en général une hyperactivité du détrusor expliquant les troubles irritatifs.

Au début, de simples mictions impérieuses peuvent être acceptées lorsqu'elles n'entraînent pas de gêne fonctionnelle.

Le traitement dopaminergique, de façon générale a une action difficile à déterminer. Certaines études ont montré une augmentation des signes irritatifs, d'autres une accentuation de l'hypoactivité. De façon générale, les troubles sont moins sévères en phase « on » que « off », ce qui justifie au préalable à toute

démarche thérapeutique spécifique une optimisation du traitement de substitution dopaminergique.

En absence de résidu post-mictionnel, les anticholinergiques sont largement utilisés pour les signes d'hyperactivité chez le parkinsonien sans évaluation spécifique dans cette indication. On utilise préférentiellement ceux qui franchissent peu ou pas la barrière hémato-encéphalique comme le toltérodine (Detrusitol®) ou le chlorure de trospium (Céris®). En cas de prédominance nocturne des troubles, les boissons seront supprimées après le dîner, le port d'un étui pénien peut être utile. La desmopressine (Minirin®) vaporisateur nasal, est très efficace dans cette indication. Ce médicament est théoriquement contre-indiqué à partir de 65 ans à cause du risque plus élevé d'hyponatrémie (49).

Le syndrome obstructif urinaire est rare dans la maladie de Parkinson idiopathique et doit, s'il survient tôt dans l'évolution, faire évoquer une atrophie multisystématisée ou un obstacle sur les voies urinaires. On peut utiliser les parasympathico-mimétiques directs (urécholine) ou indirects (anticholinestérasiques) à doses progressives en l'absence de contre-indications cardiovasculaires. Il existe cependant un risque d'aggravation d'un éventuel spasme du sphincter strié. Les sympatholytiques qui bloquent les récepteurs α -adrénergiques comme l'alfuzosine (Xatral®) ou le tamsulosine (Josir®) réduisent l'hypertonie du sphincter lisse du col vésical; ils peuvent cependant aggraver une hypotension orthostatique, justifiant une posologie progressive. Les myorelaxants sont utiles pour lever une hypertonie du sphincter strié (benzodiazépines: Dantrium®, Lioréal®). Des infiltrations locales de xylocaïne ou de toxine botulinique peuvent être parfois utilisées avec succès.

En cas de rétention, les autosondages seront proposés. La sphinctérotomie endoscopique peut être proposé pour améliorer la dysurie et la rétention mais avec un risque d'incontinence urinaire.

Une hyperactivité vésicale avec incontinence urinaire pourra justifier une entérocystoplastie d'agrandissement ou des interventions neurochirurgicales (radicellectomie partielle, implantation d'un stimulateur médullaire). L'implantation d'un sphincter artificiel sera envisagée en cas de fuites par insuffisance sphinctérienne (49,132).

Les interventions sur la prostate chez le parkinsonien sont fréquemment vouées à l'échec et exposent au risque élevé d'incontinence postopératoire.

Les injections d'apomorphine et la stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques ont montré, dans des études non contrôlées, une amélioration de la débitmétrie pour l'apomorphine et de la capacité vésicale pour la chirurgie.

4.1.3 Troubles sexuels (49)

Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre les différents troubles de la fonction sexuelle et les doses ou la durée du traitement par lévodopa.

Pour la dysfonction érectile et la baisse de la libido, on peut proposer spécifiquement pour la dysfonction érectile des injections sous-cutanées d'apomorphine ou, en l'absence de contre-indications, la prescription de sildénafil (Viagra®), dont l'efficacité a été montrée dans une étude sur 12 patients parkinsoniens ayant une dysfonction érectile (49). Chez la femme, le traitement hormonal local ou général n'est pas contre-indiqué. Des thérapies de couple peuvent également être conseillées.

L'augmentation de la libido et les conduites d'hypersexualité sont secondaires aux traitements par agonistes dopaminergiques chez 10% des patients. Leur prise

en charge repose essentiellement sur l'information des patients et de leurs conjoints des principaux effets secondaires des agonistes dopaminergiques avant leur prescription. Il faut dépister la survenue d'effets secondaires nouveaux à chaque consultation et arrêter si nécessaire les agonistes en cas de troubles gênants.

4.1.4 Les troubles gastro-intestinaux (49,123,136)

- En cas de gastroparésie ou de nausées : la dompéridone, antagoniste dopaminergique permet d'accélérer la vidange gastrique et les nausées, qui sont le plus souvent d'origine iatrogène. Un traitement anti-reflux peut être envisagé selon les cas

- En cas de dysphagie : Dans un premier temps, il faut équilibrer au mieux le traitement antiparkinsonien. Des injections sous-cutanées d'apomorphine juste avant le repas peuvent être bénéfiques. La forme dispersible de lévodopa peut également être utile.

Une adaptation de la consistance et la nature de l'alimentation est parfois nécessaire sous forme d'aliments hachés ou mixés et l'utilisation comme boissons de l'eau gazeuse ou gélifiées. Le recours à une utilisation d'une paille ou d'un verre à bec verseur peut aussi être utile.

La rééducation orthophonique est indispensable chez les patients parkinsoniens présentant des troubles de déglutitions. Elle a comme objective la correction de la position de la tête qui, au moment de la déglutition, doit être penchée en avant. La rééducation doit insister également sur la motricité oro-bucco-linguale.

En cas de trouble de la relaxation du sphincter supérieur de l'œsophage, une dilatation ou des injections de toxine botulinique dans le muscle cricopharyngien peuvent être proposées.

Dans formes évoluées avec risque de pneumopathie d'inhalation et un état d'amaigrissement, une gastrostomie peut être discuté au cas par cas avec le patient et sa famille.

- En cas de constipation : Proposer aux patients des conseils hygiéno-dietétiques : aliments riches en fibres, hydratation suffisante, exercices physiques. Prescrire des traitements symptomatiques par laxatifs non irritants (mucilages, laxatifs osmotiques ou lubrifiants, microlavements). Pratiquer des lavements en cas de constipation opiniâtre pour éviter les situations à risque de sub-occlusion, d'iléus paralytique, et de fécalome. Dans certains cas, les injections d'apomorphine peuvent contrôler les troubles de l'exonération. Lorsque la constipation est majorée par un traitement anticholinergique, ce dernier doit être réduit ou arrêté.

- En cas d'hypersalivation et de stase salivaire:un traitement anticholinergique local en spray peut diminuer la production salivaire (Ipratropium en pulvérisation du produit sous la langue) mais sont mal tolérés. L'instillation buccale d'un collyre atropinique à 1 % (une goutte 2 fois par jour, sous la langue) ou l'application d'un patch de Scopoderm® sont efficaces. Les injections de toxine botulinique dans les glandes salivaires parotides et sous-mandibulaires ont démontrées leurs efficacités mais sont utilisés hors AMM. (13/49)

4.2 Prise en charge de la douleur (13,49,136)

Elle est très fréquente et accompagne tous les stades de la maladie, même précoce. Elle est parfois secondaire à des problèmes articulaires ou périarticulaires, ou liées aux fluctuations motrices (dystonies douloureuses) ou sensibles.

Lorsque la douleur fluctue en parallèle avec les fluctuations motrices, cette douleur peut répondre à un ajustement du traitement antiparkinsonien, souvent plus

efficace que les traitements antalgiques conventionnels. En cas de douleurs d'allures rhumatismale ou musculaire, un traitement antalgique, anti-inflammatoire et myorelaxant peut être associé.

Les dystonies des orteils peuvent être traitées par injection de toxine botulique.

4.3 Prise en charge des troubles du sommeil

4.3.1 L'insomnie

La maladie de Parkinson survient chez les sujets dans une tranche d'âge où les troubles du sommeil sont communs dans la population générale. Par conséquent, il est nécessaire d'éliminer d'autres causes responsable de troubles du sommeil notamment les nycturies dues aux infections urinaires, à une hyperactivité du détrusor ou les problèmes prostatiques chez les hommes. Il faut prendre en considération également la prise en charge des autres troubles non moteurs qui peuvent s'aggraver le soir notamment les troubles anxieux, la douleur, les troubles urinaires et les fluctuations motrices

Une fois ces possibilités exclues, la première étape consiste aux mesures d'hygiène classique pour tenter de maintenir un rythme circadien : le respect de l'heure du coucher et dormir dans une chambre calme en évitant toute stimulation lumineuse ou sonore. Eviter toute boisson stimulante le soir.

Les autres recommandations seront proposées au cas par cas :
(13,41,49,128,136)

– Les benzodiazépines (zolpidem, zopiclone) et les molécules analogues sont les médicaments les plus fréquemment utilisés. Cependant, leur utilisation chez les sujets âgés majore le risque de chutes.

- Les tricycliques sédatifs peuvent être utiles chez les patients qui ne présentent pas de troubles cognitifs. Dans le cas contraire, l'effet anticholinergique des tricycliques peut aggraver les troubles cognitifs.

- La Clozapine peut être utile à petite dose chez les patients qui présentent des troubles cognitifs importants ou des rêves très vécus. La Clozapine nécessite une surveillance biologique régulière pour dépister sa toxicité hématologique.

- La stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques a montré qu'elle améliorerait le sommeil, de même que les agonistes dopaminergiques de longue durée d'action qui permettent un contrôle sur 24 heures des signes moteurs.

- Dans les insomnies d'endormissement il faut éviter les prises vespérales de sélégiline qui est métabolisée en amphétamine.

4.3.2 Les troubles du comportement en sommeil paradoxal

Le traitement de première intention repose sur des petites doses de 0.5 à 1 mg le soir de Clonazépam (Rivotril®). Les prise vespérales de Lévodopa doivent être aménagées et les doses des agonistes dopaminergiques doivent être diminuées.

L'utilisation de la Clozapine ou de la mélatonine, permet également d'améliorer les TCSP. En revanche, les tricycliques doivent être évités car ils peuvent aggraver ces troubles (49,137).

4.3.3 L'hypersomnie diurne

Lorsqu'elle est induite par certains agonistes dopaminergiques, ces derniers doivent être réduits ou changés, et parallèlement, les doses de lévodopa devraient être augmentées si nécessaire.

La qualité du sommeil nocturne doit être améliorée et dépister une éventuelle dépression associée.

Dans toutes les situations, il faut toujours favoriser le maintien d'une activité physique régulière et entretenir de bons liens sociaux.

Dans les formes sévères et rebelles de l'hypersomnie, un traitement par Modafinil à raison de 100 mg à 400 mg par jour peut être envisagé en utilisation hors AMM.

La sélégiline peut être utilisé pour ses effets amphétaminiques (13).

D'autres médicaments peuvent être efficaces comme le méthylphénidate et l'anti-H3 mais sont encore en cours d'évaluation. (7)

La stimulation du noyau pédonculopontin qui peut, selon la fréquence de la stimulation, avoir des effets sédatifs ou stimulants pourrait être intéressante à étudier (49).

4.3.4 Le syndrome de jambe sans repos (SJSR) (49)

Les agonistes dopaminergiques ayant l'AMM pour le traitement du syndrome des jambes sans repos et les mouvements périodiques du sommeil sont le Ropinirole et le Pramipexole, ils sont administrés le soir au coucher.

Le Clonazépam et certains nombre d'antiépileptiques comme la Gabapentine ou la Prégabaline peuvent également être proposés. Plus exceptionnellement l'apomorphine en sous-cutanée est utilisé pour cette indication.

4.3.5 Le syndrome d'apnée du sommeil (49)

Une polysomnographie doit être réalisée en cas de suspicion d'apnée du sommeil. Un traitement par ventilation en pression continue (CPAP, Continuous Positive Airway Pressure) permet de détecter si la respiration propre est trop faible, et la renforcer le cas échéant par une surpression. Cet appareillage permet d'obtenir des résultats impressionnants. Cependant, Le port nécessaire d'un masque implique certes un délai d'adaptation.

Parfois, en cas de forme sévère, une chirurgie nasale du voile du palais peut être proposée.

4.4 Prise en charge des troubles neuro-psychiatriques

4.4.1 Dépression

L'approche psychosociale et la psychothérapie jouent un rôle important dans le traitement de la dépression dans la maladie de parkinson, en particulier sa part de réaction secondaire à l'annonce du diagnostic ou au stress chronique généré par la maladie. Cependant, la dépression dans la maladie de Parkinson est également associée à des modifications de la neurotransmission, ce qui explique la nécessité d'un traitement pharmacologique spécifique associé.

Deux aspects thérapeutiques doivent être pris en compte dans le traitement des symptômes dépressifs dans la maladie de Parkinson (132):

- Premièrement, les effets des médicaments antiparkinsoniens sur les symptômes moteurs et la dépression,
- Secondairement, les effets de la thérapie antidépressive sur la dépression et les symptômes moteurs.

En effet, les troubles d'humeur et les idées suicidaires liés à la dépression sévère sont plus accentués au cours des fluctuations en périodes "off". Ceci illustre le

rôle de la dopamine dans la régulation de l'humeur. Dans cette situation, le traitement de première ligne est la substitution de la dopamine par la Lévodopa ou un agoniste dopaminergique.

L'affinité du Ropinirole et le Pramipexole pour les récepteurs cortico-frontaux D2 et particulièrement les D3 semble jouer un rôle important pour leurs propriétés antidépressives. En effet, des études de laboratoire rapportent des effets anxiolytiques du Ropinirole, alors que des études sur animal ont confirmé les propriétés antidépressives et antianhédoniques du Pramipexole. L'action antidépressive du Pramipexole a été démontrée chez des patients non parkinsoniens et parkinsoniens dans des études contrôlées (108,138).

Les essais randomisés et contrôlés sur les antidépresseurs classiques au cours de la maladie de Parkinson sont rares, et plusieurs sont négatifs. Alors que l'inhibiteur de la MAO-B, la sélégiline, a été développé à l'origine comme un antidépresseur, son effet antidépresseur chez les patients parkinsoniens n'est pas encore précisé (132, 139-141).

Les Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine semblent avoir une efficacité similaire par rapport à au antidépresseurs tricycliques. Ces deux familles d'antidépresseurs sont actuellement les plus utilisés pour traiter la dépression dans la maladie de parkinson. L'Imipramine, la Nortriptyline et la Désipramine ont montré une efficacité dans le traitement de la dépression dans la maladie de Parkinson dans des études contrôlées et randomisées en double aveugle et peuvent même réduire certains symptômes moteurs (132). L'amitriptyline et la Désipramine sont associés à une réduction des symptômes moteurs et des sialorrhées, probablement en raison de leurs propriétés anticholinergiques (142,143).

Cependant, le traitement avec les antidépresseurs tricycliques est souvent limité par les effets indésirables en particulier d'hypotension orthostatique liée à un

effet α -bloquant, et de troubles psychiques (confusion, hallucinations) liés à l'effet anticholinergique (108).

Pour les Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, plusieurs études ouvertes sont en faveur de leur efficacité sur la dépression dans la maladie de parkinson et également sur l'amélioration des symptômes moteurs (108), mais aucun essai contrôlé évaluant leur efficacité et leur sécurité n'est disponible (132,144,145). L'utilisation de la Sertraline a montré une amélioration significative des symptômes dépressifs et moteurs chez des patients parkinsoniens souffrants de dépression mineure et majeure après 7 semaines de traitement (132,146). Deux études ouvertes sur la Paroxétine ont conclu à des résultats similaires pour la prise en charge de la dépression chez les patients parkinsoniens (132,147).

Le Citalopram peut également améliorer non seulement les symptômes de la dépression, mais aussi la bradykinésie chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et traités par la L-Dopa (148).

les Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et les antidépresseurs tricycliques ne doivent pas être associés à un inhibiteur de la monoamine oxydase B (sélégiline: Déprényl®, Otrasel® et rasagiline : Azilect®), ou alors avec des précautions détaillées dans les mentions légales des IMAO B, en raison du risque de syndrome sérotoninergique. Cette complication rare associe des troubles comportementaux (confusion, agitation), moteurs (tremblement, myoclonies) et généraux (fièvre, sueurs, diarrhée, nausées). Les antidépresseurs appartenant à la classe des IMAO A (moclobémide, Moclamine®) ne doivent pas non plus être associés à un IMAO B (108).

Les nouveaux antidépresseurs, comme la Reboxetine, Mirtazapine, Néfazodone, et la Venlafaxine, ont des mécanismes d'action différents. La Venlafaxine et la néfazodone sont des inhibiteurs de la recapture sérotoninergique

et noradrénergique. La mirtazapine est un antagoniste puissant des récepteurs centraux adrénrgiques alpha2 et de la sérotonine 5-HT2 et 5-HT3 responsable d'une augmentation à la fois de la transmission noradrénergique et sérotoninergique. Elle aurait un avantage dans le traitement des tremblements et des dyskinésies induites par la L Dopa (148). Ces antidépresseurs semblent avoir un important potentiel dans le traitement de la dépression dans la maladie de Parkinson en raison de leur profil pharmacologique. Cependant, les essais cliniques sont nécessaires pour déterminer leur efficacité. (132)

Certaines formes sévères de dépression peuvent relever de l'électro-convulsivo-thérapie, qui a aussi un effet transitoirement bénéfique sur le syndrome moteur et les psychoses (132). Le mécanisme exact de l'électro-convulsivo-thérapie n'est pas très clair. Son efficacité peut être liée à l'augmentation de la noradrénaline, de la sérotonine ou de la dopamine avec une régulation négative des récepteurs bêta-adrénrgiques et éventuellement alpha-adrénrgiques présynaptique ainsi que les modifications du débit sanguin cérébral et du métabolisme du glucose (132). Après électro-convulsivo-thérapie, les dyskinésies peuvent transitoirement apparaître ou s'accroître. Des états confusionnels peuvent également survenir.

4.4.2 L'anxiété et les attaques de panique (108)

Le traitement de l'anxiété de la maladie de Parkinson n'a pas fait l'objet d'essai contrôlé. Lorsque les crises d'angoisse sont rythmées par les fluctuations, le traitement consiste en une optimisation du traitement antiparkinsonien. Le traitement peut faire appel à un antidépresseur de la famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), éventuellement associé à de petites doses d'anxiolytique, en évitant les benzodiazépines, surtout chez les sujets âgés, en raison du risque de

chutes, d'aggravation de la somnolence et de confusion. Des abords non pharmacologiques peuvent être utiles : relaxation ou autre activité physique relaxante non médicalisée et dans certains cas psychothérapie (108).

4.4.3 L'apathie (108)

Aucun traitement n'a prouvé son efficacité sur l'apathie. Les médicaments antidépresseurs sont habituellement inefficaces, en dehors d'une comorbidité dépressive. La lévodopa semble avoir un effet au moins partiellement favorable.(150)

4.4.4 Les hallucinations (108)

Lorsqu'elles sont bien tolérées, les hallucinations ne nécessitent pas d'intervention thérapeutique. Elles justifient néanmoins une révision du traitement (privilégier la lévodopa thérapie par rapport aux agonistes). Certaines approches peuvent être proposées aux patients comme les stratégies de « coping » consistant par exemple à se réassurer auprès d'un proche, à fermer et rouvrir les yeux, à s'approcher de l'hallucination ou encore à laisser une veilleuse allumée la nuit.

Lorsque les hallucinations sont angoissantes et ou s'accompagnent de troubles du comportement ou compromettant le maintien à domicile, des mesures plus vigoureuses sont nécessaires. D'abord il faut simplifier le traitement dopaminergique et réduire ou arrêter les médicaments incriminé dans la genèse ou l'aggravation des hallucinations (anticholinergiques, amantadine, psychotropes, antalgiques opiacés). Chez les patients ayant une détérioration intellectuelle, on tendra vers une monothérapie utilisant la lévodopa à la plus faible dose possible.

En présence de troubles cognitifs, l'utilisation de la Rivastigmine (seul inhibiteur de l'acétylcholinestérase validé pour les troubles cognitifs de la maladie de Parkinson) peut avoir un effet favorable sur les hallucinations. (108)

En absence de troubles cognitifs notables, ou en l'absence d'efficacité d'un médicament pro-cholinergique sur les hallucinations, ou encore d'emblée en cas de

situation menaçante, un traitement antipsychotique est indispensable. Les neuroleptiques «classiques » et certains antipsychotiques atypiques comme la Rispéridone (Risperdal®) et l'Olanzapine (Zyprexa®), sont proscrits à cause des effets moteurs indésirables des premiers et le risque d'aggravation du syndrome parkinsonien pour les deuxièmes.

La Clozapine (Léponex®) a démontré son efficacité dans les hallucinations et les psychoses de la maladie de Parkinson dans deux études contrôlées(108). Cependant, son utilisation nécessite une surveillance biologique régulière à cause du risque de l'agranulocytose. Une numération de la formule sanguine (NFS) doit être réalisée toutes les semaines pendant 18 semaines, puis tous les mois pendant toute la durée du traitement. Des cas de myocardite, de cardiopathie et de péricardite ont été rapportés, surtout au cours des 2 premiers mois de traitement. Il est souhaitable de réaliser un électrocardiogramme avant le début du traitement, et d'informer le patient et son entourage qu'il doit consulter rapidement en cas de syncope, palpitations, dyspnée ou douleur thoracique. L'effet secondaire le plus fréquent est une sédation excessive. Le traitement est instauré à très faibles doses (6,25 ou 12,5mg), en une prise au coucher, et la titration est généralement lente et ne doit pas dépasser 12,5 mg par semaine. La dose moyenne nécessaire est de 25 mg par jour, et ne dépassera que rarement 75 mg. L'arrêt du traitement est souvent suivi de la réapparition des hallucinations.

D'autres molécules sont en cours d'évaluation dans le traitement de la « psychose » parkinsonienne, notamment la Pimavansérine, un antagoniste sélectif des récepteurs 5HT2A (108).

4.4.5 La psychose

La gestion de la psychose dans la maladie de parkinson nécessite une évaluation générale minutieuse et une approche spécifique à chaque patient. Les

affections concomitantes, telles que les infections pulmonaires et des voies urinaires peuvent déclencher une psychose et doivent être prises en charge. La stratégie thérapeutique nécessite la réduction de la polymédication antiparkinsonienne et les autres médicaments à action centrale. En effet, tous les traitements anti-parkinsoniens peuvent avoir des effets psychiatriques à des degrés variés (132,151). Les anticholinergiques sont les plus incriminés pour causer les confusions et les psychoses, suivi par les sélégiline et l'amantadine. Les agonistes dopaminergiques et les IMAO sont les médicaments qui cause le moins fréquemment les psychoses. Cependant, l'incidence de la psychose augmente avec l'âge des patients et la titration rapide du traitement.

4.4.6 La démence parkinsonienne

La prise en charge précoce des conséquences cognitives de la maladie de Parkinson a bien évidemment un effet bénéfique sur l'état général et la qualité de vie des patients, mais elle permet aussi de réduire le fardeau des proches.

Les techniques de réhabilitation cognitive semblent avoir un effet favorable sur les démences légères à modérées (152). Une étude a montré qu'un programme de stimulation cognitive entraîne un renforcement durable des stratégies cognitives des patients en début d'évolution et ayant des troubles cognitifs modérés, avec pour conséquence une amélioration des capacités de contrôle cognitif (152,153). Ce type de programme a aussi des effets positifs sur l'estime de soi et semble favoriser le maintien de l'intégration sociale et familiale des patients.

Plusieurs études ont démontré l'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase : la Rivastigmine (154) et la Donepezile (155) dans la démence parkinsonienne. (116,152). Une de ces études réalisée sur une large population de patients parkinsonien ayant une démence, la Rivastigmine administrée à la dose moyenne de 8,6mg/j a amélioré de façon significative l'efficience cognitive et les

troubles du comportement (152). Selon une autre étude, le traitement par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase agit essentiellement sur les troubles attentionnels, visuospatiaux et exécutifs (156).

La Rivastigmine per os doit être instaurée progressivement par paliers tous les mois et adaptée en fonction de la tolérance : 1,5 mg × 2 puis 3mg × 2 puis 4,5mg×2 enfin le dernier mois 6 mg × 2. Le dispositif transdermique permet de réduire les effets secondaires et de maintenir durablement la dose thérapeutique efficace.

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont essentiellement des effets secondaires de nature digestive (nausées, vomissements). La prescription conjointe d'un antiémétisant permet de les atténuer. L'aggravation des signes extrapyramidaux est rare.

La mémantine, antagoniste des récepteurs NMDA a également montré un avantage dans le traitement de la démence liée à la maladie de parkinson (116,157,158).

Bien que la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique améliore considérablement la fonction motrice, elle peut engendrer une légère baisse des fonctions cognitives comme la fluidité verbale et le traitement de l'information (152).

5. La prise en charge en pratique

5.1. Prise en charge des troubles dysautonomiques

5.1.1. L'hypotension orthostatique :

- Mesures non médicales :
 - Recommander une bonne hydratation,
 - Eviter tout passage brusque de la position couchée à la position debout,
 - Eviter la station debout immobile prolongée,
 - Ajuster les traitements hypotenseurs en cas d'hypertension artérielle associée,
 - Augmenter l'apport en sodium dans l'alimentation,
 - Porter des bas de contention,
 - Elever la tête du lit à 30 degrés,
- Traitement médicamenteux en association en mesures hygiéno-diététique en cas d'hypotension sévère :
 - Midodrine (GUTRON® 2.5mg comprimés) : débuter à la posologie de 2.5mg X 2 à 3 prises, 30 à 45 minutes avant le premier lever et le repas. La dernière prise doit être proposée avant 16h. Augmenter progressivement de 2.5 mg par prise jusqu'à obtention d'une réponse clinique optimale, sans dépasser 40mg par jour.
 - Dompéridone (MOTILIUM® 10 mg cp) : 3 fois par jour.
 - Fludrocortisone (ADIXON® 50µg, FLUCORTAC® 50µg cp), La posologie est de 50 - 300 µg en une prise le matin avec augmentation par paliers de 50µg/5j. Elle est ajustée en fonction de la tension artérielle, de la kaliémie, de la natrémie et de l'activité rénine plasmatique.

5.1.2. Les troubles urinaires

La première étape consiste à réaliser une échographie vésico-rénale avec mesure du résidu post mictionnel et un bilan urodynamique :

A- En cas d'hyperactivité vésicale et absence de résidu post-mictionnel :

- mesures d'hygiène de vie :
 - Planifier les déplacements à la salle de bain à des intervalles réguliers
 - En cas de prédominance nocturne des troubles, supprimer les boissons après le dîner et proposer le port d'un étui pénien ou une protection adaptée.
- traitement médicamenteux :
 - Réajustement du traitement dopaminergique
 - Traitement anticholinergique :
 - Chlorure de Trospium (CERIS® 20 mg): 1 cp x 2/ jour
 - Toltérodine (DETRUSITOL® LP 4 mg): 1 gélule/ jour
 - Oxybutinine (DITROPAN® 5 mg cps): on commence par 2.5mgx3 par jour qui sera adaptée en fonction de l'efficacité et des effets secondaires, sans dépasser 20 mg par jour.
 - En cas de nycturie : Desmopressine (MINIRIN® 0.1 mg/mL en solution endonasale) : 0.1 à 0.2 ml 1 à 2 fois par jour (surveillance de la natrémie)
- Neuro-modulation sacrée
- Entérocystoplastie d'agrandissement
- Interventions neurochirurgicales (radicellectomie partielle).

B- En cas de syndrome obstructif urinaire :

- Traitement médical

- Traitement sympathicolytique α -bloquant (risque d'aggravation de l'hypotension artérielle) :
 - Alfuzosine (XATRAL® 10 mg LP) : 1 prise par jour
 - tamsulosine (JOSIR® ; UMAX 0.4 mg LP) : 1 prise par jour
- Traitement myorelaxants (en cas d'hypertonie du sphincter strié) :
 - benzodiazépines: DANTRIUM®, LIORESAL®

- Sondage urinaire intermittent

- Sphinctérotomie endoscopique (risque d'incontinence urinaire)

- Implantation d'un sphincter artificiel : sera envisagée en cas de fuites par insuffisance sphinctérienne (après sphincterotomie)

5.1.3- prise en charge des troubles sexuels :

A- En cas de dysfonction érectile :

- Sildénafil (VIAGRA®) 50 mg en prise intermittente
- Tadalafil (CIALIS®) 5 mg en prise quotidienne continue
- Injections intracaverneuses ou gel intraurethral (Alprostadil)
- Injection sous-cutanées d'apomorphine
- **Thérapie de couple**

B- En cas d'augmentation de la libido et les conduites d'hypersexualité :

Ajustement du traitement par agonistes dopaminergiques : réduction ou arrêt

5.1.4- Les troubles gastro-intestinaux

A- La constipation :

- mesure hygiéno-diététiques :

- Aliments riches en fibres au quotidien,
- Hydratation suffisante (Un minimum de 6 à 8 tasses par jour, sous diverses formes : eau, jus, bouillons, tisanes, lait...)
- Exercices physiques réguliers, en particulier la marche
- Recours à des moyens naturels: huile d'olive, fruits, jus d'orange glacé à jeun, simple verre d'eau avant le lever, suppositoires de glycérine, eau riche en magnésium)

- traitement médical :

- Macrogol (FORLAX®) 10 mg sachet, 1 à 2 sachets-dose par jour à prendre de préférence en une seule prise, le matin.
- Lactulose (DUPHALAC®) 10 g/15 ml sirop 1 à 3 cuillères-mesures par jour
- En cas de constipation sévère : NORMACOL® en lavement, 1 lavement cinq à vingt minutes avant le moment choisi pour l'exonération
- Réduction ou arrêt du traitement anti-cholinergique lorsque la constipation est majorée.

B- La gastroparésie et nausées

a- les nausées liées à la prise du Lévodopa :

- A l'initiation du traitement :

- Rassurer : les nausées cèdent au fil du temps avec installation d'une tolérance ;

- Conseiller : prendre ses médicaments avec un aliment faible en protéines comme un craquelin, un fruit ou un jus. Éviter de les prendre avec des aliments riches en protéines tels que le lait, les viandes, le poisson ou immédiatement après un repas très gras ou riche en fibres.

– Si les nausées persistent ou si elles sont plus sévères :

- Dompéridone (MOTILIUM®10 mg) : 3 fois/jour à prendre avant le médicament dopaminergique, puis l'arrêter progressivement à la régression des symptômes
- Augmenter de la proportion d'inhibiteur de la décarboxylase par rapport à la lévodopa,
- Augmenter plus lentement les doses d'antiparkinsoniens, ou le changer en cas d'échec.

b- les nausées et gastroparésies non liés aux médicaments :

- Dompéridone (MOTILIUM®10 mg) : 3 fois par jour
- En cas de reflux associé : Alginat de sodium (GAVISCON®250 mg/5 mL en suspension buvable) : 2 cm (10 ml) x 3 par jour après les 3 principaux repas et le soir au coucher.

C- La dysphagie

a- mesure hygiéno-diététiques :

- Adapter la consistance et la nature de l'alimentation : solides de consistance molle, hachés, avec sauce, ou en purée. Liquides épaissis au besoin,
- Utiliser comme boissons de l'eau gazeuse ou gélifiées,
- Fractionner les repas: prise de plusieurs petits repas au cours de la journée,

- Modifier les habitudes alimentaires : prendre de petites bouchées et gorgées, manger lentement, éviter de parler en mangeant, privilégier un environnement calme,
- Améliorer de la posture et de la position de la tête pendant les repas.
- Utiliser une paille ou d'un verre à bec verseur.
- Rééducation orthophonique si troubles de déglutitions : (tête penchée en avant au moment de la déglutition). Rééducation de la motricité oro-bucco-linguale.

b- Traitement médical

- Injections sous-cutanées d'apomorphine juste avant le repas
- Utilisation de la forme oro-dispersible de lévodopa
- Injections de toxine botulinique dans le muscle cricopharyngien en cas de trouble de la relaxation du sphincter supérieur de l'œsophage

c- Traitement endoscopique et chirurgical

- Gastrostomie jéjunale en cas de dysphagie avec troubles de déglutition sévères
- dilatation du sphincter supérieur de l'œsophage

D- L'hypersalivation et de stase salivaire

a- Mesures non médicamenteux

- Penser à avaler plus souvent
- Prendre l'habitude de s'éponger la bouche fréquemment
- Mâcher du chewing-gum pour favoriser la déglutition de la salive

b- Mesures médicales

- anticholinergique local :

- collyre atropinique à 1 % en instillation buccale, une goutte 2 fois par jour, sous la langue,
- Ipratropium (ATROVENT® 20µg/dose solution pour inhalation buccale) :
1 à 2 pulvérisations sous la langue par jour (tolérance),
- Scopolamine (SCOPODERM® 1 mg patch): 1 patch/72 h
 - Injections de toxine botulinique dans les glandes salivaires parotides et sous-mandibulaires

5.2. Prise en charge de la douleur

En cas de douleurs dues aux fluctuations motrices :

- Ajustement du traitement dopaminergique

En cas de crampes musculaires dystoniques :

- Ajustement du traitement dopaminergique :
 - Augmenter le nombre de prise de Lévodopa
 - Utilisation des formes à libération prolongée
- Utilisation des inhibiteurs de la COMT en association au lévodopa :
 - Entacapone (COMTAN®) : 200 mg en association avec chaque prise de lévodopa, sans dépasser 2000 mg par jour
 - Lévodopa+ carbidopa + entacapone (STALEVO® cp de 50, 75, 100, 125, 150 et 200 mg de lévodopa). 1 comprimé par prise. Le dosage utilisé dépend de la dose de lévodopa nécessaire pour contrôler la maladie. Les comprimés de STALEVO® ne doivent pas être additionnés dans la même prise.

En cas de Les dystonies douloureuses du petit matin :

- Injections sous cutanées d'apomorphine
- Injections de toxine botulinique dans l'extenseur propre du gros orteil ou dans le muscle jambier postérieur en cas de pied en varus équin
- utilisation d'orthèses fait par un podologue

En cas de douleurs neuropathiques :

- En première intention : adaptation du traitement dopaminergique
- En absence d'amélioration :
 - Gabapentine (NEURONTIN® 300 mg Gélules) : 1 gélule le premier jour puis 1 cp x 2 le deuxième jour puis 1 gélule x 3 par jour. Dose maximale 3600 mg par jour

- Prégabaline (LYRICA® 75 mg, 150 mg et 200 mg cp) : dose de 150 mg par jour administrée en deux ou en trois prises. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après un intervalle de 3 à 7 jours. Dose maximale de 600 mg par jour.
- Traitement antidépresseur tricyclique à visée antidépressive et antalgique :
 - Amitriptyline (LAROXYL® Solution buvable en gouttes 40 mg/mL): 50- 150 mg par jour
 - Nortriptyline (NORTRILEN® 25 mg Cps) : Jusqu'à 150 mg par jour en 2 à 3 prises ; chez les personnes âgées, jusqu'à 50 mg par jour.
 - Clomipramine (ANAFRANIL®75 mg Cp) : 75 à 150 mg par jour
- Psychothérapie,
- Rééducation, relaxation,
- La stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques et du globus pallidum à visée antalgique

En cas de douleurs rhumatismales dues aux déformations articulaires et à l'immobilisation :

- Traitement antalgique : Paracétamol
- Traitement anti-inflammatoire : AINS
- Rééducation

En cas de douleurs musculosquelettiques :

- Traitement antalgique simple : paracétamol
- Exercice physique simple
- Kinésithérapie

5.3. Prise en charge des troubles du sommeil :

5.3.1. L'insomnie

- Traitement non médicamenteux : « l'hygiène du sommeil ».

- Effectuer une activité physique quotidienne : jardinage, ménage, marche, exercices adaptés, sports divers, au moment où l'on se sent le plus en forme,
- Prévenir et traiter les problèmes urinaires (nocturie) et limiter la quantité des liquides et des stimulants après 19 heures.
- Assurer une heure régulière du coucher et du lever
- En présence d'une difficulté à se rendormir : prévoir de sortir du lit, aller dans une autre pièce faire une activité calmante, qui incite habituellement à dormir. Sitôt la fatigue ressentie à nouveau, retourner au lit
- Ne pas dépasser 8 heures dans le lit
- Ne pas essayer de récupérer le sommeil perdu durant la journée suivante
- Utiliser le lit seulement pour dormir
- Réduire le nombre de sieste durant le jour

- Mesures médicales :

- Eviter les prises vespérales de la sélégiline qui est métabolisée en amphétamines,
- corriger les troubles anxieux,
- Soulager les douleurs
- corriger les troubles urinaires nocturnes
- si les mesures d'hygiènes du sommeil sont insuffisantes :
 - Les benzodiazépines (risque d'aggravation des chutes) :
 - ✓ zolpidem (STILNOX® 10 mg cp). 5-10 mg le soir au coucher
 - ✓ zopiclone (IMOVANE® 3,75 mg). 3,75 - 7,5 mg/jour.
 - Les tricycliques sédatifs (en absence de troubles cognitifs)

– Clozapine (LEPONEX® 25 mg cp) : En présence de troubles cognitifs. La posologie initiale ne doit pas excéder 12,5 mg/jour, administrée le soir. Augmenter la dose par paliers de 12,5 mg, avec un maximum de deux augmentations par semaine, pour atteindre un maximum de 50 mg/jour. La dose efficace est adaptée individuellement. Il existe un risque d'agranulocytose motivant une surveillance stricte de la NFS tout au long du traitement et pendant les 4 semaines qui suivent l'arrêt complet du LEPONEX®. Ce traitement ne doit être initié que chez les patients ayant une formule leucocytaire normale (nombre de globules blancs $\geq 3500/\text{mm}^3$ et un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles PNN $\geq 2000/\text{mm}^3$).

– Préférer les agonistes dopaminergiques de longue durée d'action ou à libération prolongée pour leur effet sur la somnolence et les fluctuations motrices.

5.3.2. Les troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP)

– Si les TCSP sont modérés, aucun traitement n'est nécessaire : mesures de sécurité dans le lit (installation de garde-corps dans le lit, placement d'oreillers ou un matelas à côté du lit).

– si les TCSP sont importants avec mouvement violents et gêne du partenaire :

- Clonazépan (RIVOTRIL® en gouttes ou cps) : 0.5 – 1 mg le soir
- Mélatonine (CIRCADIN® 2 mg Cps LP) : 2– 3 mg au coucher
- Clozapine (LEPONEX® 25 mg cp) : 12,5 – 50 mg/jour

5.3.3. L'hypersomnie diurne :

a- Mesures non médicamenteuses :

- Favoriser le maintien d'une activité physique régulière.
- Entretenir de bons liens sociaux.
- Eviter les longues siestes.
- Essayer de boire plus de café ou de thé durant la journée.
- Éviter de conduire ou d'opérer de la machinerie lourde en cas de sensation d'endormissement.
- Améliorer la qualité du sommeil nocturne
- Dépistage et prise en charge d'une dépression

b- Traitement médicamenteux :

- Réduction ou changement du traitement par agonistes dopaminergique
- Optimiser les doses de Lévodopa au cours de la journée
- Modafinil (MODIODAL® 100 mg Cps) : on commence par 200 mg par jour. en une seule prise le matin ou en deux prises matin et midi. La dose est adaptée sans dépasser 400 mg par jour.
 - Sélégiline (DEPRENYL® 5 mg Cps) : 5 à 10 mg par jour.
 - En monothérapie : débiter le traitement à 10 mg/j
 - En association à la lévodopa : débiter le traitement à 5 mg/j.

5.3.4. Le syndrome de jambe sans repos (SJSR) :

a- Moyens non médicamenteux :

- Eviter la prise de la caféine, de la nicotine et de l'alcool au coucher.
- Vérifier l'absence d'une carence en fer associée

b- Moyens médicamenteux :

- Pramipexole (SIFROL® Lp), en une seule prise 3 heures avant le coucher. Le traitement nécessite une phase d'initiation :

- La première semaine, une dose de 0.125 mg par jour ; puis en fonction de la réponse clinique et de la tolérance,

- Augmenter la dose à 0.25 mg par jour la deuxième semaine,

- Puis augmenter la dose à 0.5 mg par jour la 3^e semaine,

- Puis augmenter la dose à 0.75 mg par jour à partir de la 4^e semaine.

- Ropinirole (ADARTREL® 0,25 mg Cps): 0,25 mg-2g par jour en une seule prise au moment du coucher. Une phase d'initiation est nécessaire :

- La dose d'initiation est de 0,25 mg/ jour pendant deux jours,

- Puis augmentation de la dose à 0,5 mg/jour jusqu'à la fin de la première semaine,

- Puis augmentation de la dose jusqu'à 1 mg/jour à la deuxième semaine.

- A partir de la 3^e semaine, en fonction de la réponse thérapeutique et de la tolérance, augmentation de 0.5 mg par semaine jusqu'à atteindre une dose de 2mg/jour

- Lévodopa (MADOPAR®) 250 mg en ajustant ou augmentant les doses le soir avant le coucher.

- Gabapentine (NEURONTIN® 300 mg): 1 gélule le premier jour puis 1 gelule x2 le deuxième jour puis 1 gélule x 3/jour sans dépasser 3600 mg/ jour

- Prégabaline (LYRICA®75 mg, 150 mg et 200 mg cp): 150 mg/ jour administrée en deux ou trois prises. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg/ jour après un intervalle de 3 à 7 jours sans dépasser 600 mg/jour.

5.3.5. Le syndrome d'apnée du sommeil :

- Ventilation en pression continue (CPAP, Continuous Positive Airway Pressure).
- Chirurgie nasale du voile du palais dans les formes sévères

5.4. Prise en charge des troubles neuro-psychiatriques :

5.4.1. La dépression

A- Mesures non médicamenteuses :

- Valoriser le rôle de l'entourage familial et du réseau social pour prévenir l'isolement,
- Encourager à garder une activité physique régulière et encourager à l'exercice particulièrement à l'extérieur.
- psychothérapie

B- Mesures médicamenteuses

- Réduction des périodes « Off » en optimisant le traitement dopaminergique,
- Préférer le Pramipexole (SIFROL® LP) et le Ropinirole (ADARTREL®) pour leurs effets antidépresseurs et antianhédonique.
- Les antidépresseurs tricycliques : (risque d'hypotension orthostatique et de troubles psychiques à type de confusion et hallucinations) :
 - Imipramine (TOFRANIL® 25 mg cps) : 75-150 mg/jour.
 - Nortriptyline (NORTRILEN® 25 mg cps) : Jusqu'à 150 mg/jour en 2 à 3 prises ; chez les personnes âgées, jusqu'à 50 mg par jour.
 - Amitriptyline (LAROXYL® 40 mg/mL Solution buvable en gouttes) :

50-150 mg/jour

- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine :
 - Sertraline (ZOLOFT® 25-50 mg cps, NO-DEP® 50 mg cps): 50 mg par jour, matin ou soir. A adapter chez le sujet âgé à cause du risque d'hypornatrémie
 - Paroxétine (DEROXAT® 20 mg cps): 20mg/jour en une prise le matin au cours du petit déjeuner.
 - Citalopram (SEROPRAM® 20 mg cps) : 20-40 mg/jour.
- Les inhibiteurs de la recapture sérotoninergique et noradrénergique :
 - Venlafaxine (EFFEXOR® 50mg, VELAXOR® LP 37.5mg cps) : La dose initiale est de 75mg/jour en 2 ou 3 prises au milieu des repas, sans dépasser 150mg/jour et 375 mg/jour dans les dépressions sévères. Après l'obtention de la réponse thérapeutique souhaitée, le traitement peut être progressivement diminué jusqu'à la posologie minimale efficace.
- Les antidépresseurs tétracycliques :
 - Mirtazapine (NORSET® 15 mg cps) : on commence par 15-30 mg par jour. la dose efficace recommandée est de 15 mg-45 mg/jour.
- Dans les formes sévères de dépression : Electro-convulsivo-thérapie.

5.4.2. L'anxiété et les attaques de panique :

- Lorsqu'ils sont rythmées par les fluctuations : optimiser le traitement antiparkinsonien
 - Recourir à une psychothérapie
 - Effectuer des exercices et des sports de relaxation
 - Traitements antidépresseurs :
 - Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine : Sertraline (ZOLOFT®), Paroxétine (DEROXAT®), Citalopram (SEROPRAM ®)
 - Les inhibiteurs de la recapture sérotoninergique et noradrénergique :

– Venlafaxine (EFFEXOR®50mg, VELAXOR®Lp 37.5mg)

– Traitements anxiolytiques :

- Benzodiazépines (A éviter chez les sujets âgés, en raison du risque de chutes, d'aggravation de la somnolence et de confusion) :

✓ Bromazépam (LEXOMIL® 6 mg cps) : initialement 6 mg/jour, répartis à la manière suivante : 1/4 cp le matin (1,5 mg), 1/4 cp à midi, 1/2 cp le soir (3 mg), la posologie est ensuite adaptée individuellement en fonction de la réponse thérapeutique. La dose moyenne est de 18 mg par jour.

✓ Prazépam (LYSAXIA® 10 mg cps) : 10–30 mg en 3 prises/jour.

✓ Lorazépam (TEMESTA® 1 mg cps) : 2–4 mg en 3 prises/jour.

✓ Alprazolam (XANAX® 0.25 mg cps) : 1–2 mg/jour, à initier de façon progressive la première semaine et adapter chez le sujet âgé.

- Les anxiolytiques n'appartenant pas aux benzodiazépines :

✓ Hydroxyzine (ATARAX® 25 mg cps) : 50–100 mg/jour, jusqu'à 300 mg par jour.

✓ Propranolol (AVLOCARDYL® 40 mg cps) : 40–160mg/jour en 2 ou 3 prises, ou 60 à 90 minutes avant la situation stressante. A initier progressivement en raison du risque d'hypotension artérielle et de bradycardie et en prenant en considération des contre-indications.

5.4.3. Les hallucinations :

A- Mesures non médicamenteuses :

Adopter des stratégies de « coping » consistant à se réassurer auprès d'un proche, à fermer et rouvrir les yeux, à s'approcher de l'hallucination ou encore à laisser une veilleuse allumée la nuit

B- Mesures médicamenteuses :

- Simplifier le traitement dopaminergique, notamment les agonistes dopaminergiques,
- Réduire ou arrêter les anticholinergiques, l'amantadine, les psychotropes et les antalgiques opiacés.
- Clozapine (LEPONEX®)
- En présence de troubles cognitifs, on peut proposer un traitement par Inhibiteur de l'acétylcholinestérase :
 - Rivastigmine (EXELON® 4,5 mg gélules) : la posologie initiale est 1,5 mg deux fois/jour. Si la tolérance est satisfaisante pendant au moins deux semaines de traitement, elle peut être augmentée à 3 mg x 2/jour. Une augmentation ultérieure de la dose à 4,5 mg x 2/jour puis à 6 mg x 2 par jour sera envisagée, sous réserve d'une tolérance satisfaisante de chaque posologie, après au moins deux semaines de traitement à chaque palier posologique.
 - Rivastigmine (Exelon® dispositif transdermique 4,6 mg/24h ou 9.2 mg/24h) : Le traitement est instauré à 4,6 mg/24 h. Après un minimum de quatre semaines et si la tolérance est satisfaisante, la posologie est augmentée 9,5 mg/24 h qui est la dose efficace recommandée.

5.4.4. La psychose :

A- Mesures non médicamenteuses :

Prévenir et traiter les affections générales concomitantes : infections urinaires, respiratoires.

B- Mesures médicamenteuses :

- Réduire la polymédication antiparkinsonienne et les autres médicaments à action centrale, notamment les anticholinergiques, la sélégiline et l'amantadine et adapter le traitement par les agonistes dopaminergiques.
- Prendre en charge des hallucinations

5.4.5. La démence :

A- Mesures non médicamenteuses

- Initier des programmes de stimulation cognitive
- Prévenir et traiter les affections générales concomitantes pouvant décompenser ou aggraver la démence

B- Mesures médicamenteuses :

- inhibiteurs de l'acétylcholinestérase :

- Rivastigmine (EXELON® 4,5 mg gélules) : la posologie initiale est 1,5 mg deux fois/jour. Si la tolérance est satisfaisante pendant au moins deux semaines de traitement, elle peut être augmentée à 3 mg x 2/jour. Une augmentation ultérieure de la dose à 4,5 mg x 2/jour puis à 6 mg x 2 par jour sera envisagée, sous réserve d'une tolérance satisfaisante de chaque posologie, après au moins deux semaines de traitement à chaque palier posologique.

- Rivastigmine (Exelon® dispositif transdermique 4,6 mg/24h ou 9.2 mg/24h) : Le traitement est instauré à 4,6 mg/24 h. Après un minimum de quatre semaines et si la tolérance est satisfaisante, la posologie est augmentée 9,5 mg/24 h qui est la dose efficace recommandée.

- Donépézil (ARICEPT® 10 mg cps) : la posologie initiale est 5mg/jour en prise unique, le soir, avant le coucher. Cette dose est maintenue pendant au moins 1 mois au bout duquel elle pourra être augmentée à 10 mg/jour en fonction des résultats cliniques observés.

CONCLUSION

La maladie de Parkinson est la deuxième pathologie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer. Il s'agit d'une α -synucléinopathie d'évolution progressive touchant classiquement la voie nigro-striatale mais également d'autres régions encéphaliques et progressant dans le sens caudo-rostral. Cette dégénérescence est responsable de signes moteurs représentés par la triade classique mais aussi des signes non moteurs. Ces derniers sont très variés, fréquents et surviennent à tous les stades du processus dégénératif.

Les symptômes non moteurs sont responsables d'un déclin important de la qualité de vie et d'un handicap considérable. Cependant ces manifestations restent peu étudiées et sous estimées par les praticiens en consultation.

Récemment, certaines échelles d'évaluation simplifiées ont été validées pour le dépistage de ces signes non moteurs telles que le « NMS Quest », le « NMSS », la section 1 de la nouvelle version de l'UPDRS par le Movement Disorder Society.

La prise en charge des signes non moteurs repose sur un ensemble de mesures d'hygiène de vie associé à un ajustement du traitement dopaminergique et un traitement médicamenteux spécifique.

L'amélioration de la prise en charge des patients parkinsoniens passe par l'intégration de la recherche des signes non moteurs en cours de la consultation et par la validation des échelles d'évaluation en langue arabe et en dialectes locaux.

RESUME

La maladie de Parkinson est une atteinte neuro-dégénérative touchant la voie dopaminergique nigro-striée, elle est responsable de manifestations cliniques caractérisé par la triade classique faite de tremblement, rigidité et akinésie. Cependant, il existe d'autres symptômes non dopaminergiques et non moteurs pouvant parfois précéder le diagnostic de la maladie et évoluent avec la progression de la maladie.

Les signes non moteurs de la maladie de Parkinson sont variés : troubles sensoriels, dysautonomiques, troubles du sommeil et neuropsychiatriques. Ils contribuent à une invalidité avec altération de la qualité et l'espérance de vie. Ils sont souvent mal reconnus et insuffisamment traités, contrairement aux symptômes moteurs.

Nous proposons de réaliser une étude prospective visant à évaluer la prévalence des signes non moteurs chez les sujets suivis pour une maladie de Parkinson au service de neurologie du CHU HASSAN II de Fès, à travers un questionnaire détaillant les différents symptômes non moteurs de la maladie ainsi qu'un examen clinique et de proposer un algorithme de prise en charge adapté de ces manifestations.

ANNEXES

Annexe 1: Fiche d'exploitation

Les signes non moteurs de la maladie de Parkinson

FICHE D'EXPLOITATION

Nom et prénom :

IP :

N dossier :

Numéro de téléphone :

Date de naissance :

Sexe :

F

H

Mode de vie :

Situation professionnelle :

Maladie de parkinson idiopathique

oui

non

ATCD :

HTA

oui

non

traitement :

Diabète

oui

non

traitement :

Cardiopathie

oui

non

préciser :

traitement :

Trouble du rythme cardiaque

oui

non

préciser :

traitement :

Pneumopathie

oui

non

préciser :

traitement :

Pathologie uro-génitales

oui

non

préciser :

traitement :

Autre :

TRAITEMENT EN COURS :

- .

- .

- .

- .

- .

- .

INTERROGATOIRE :

Age de début :

Durée d'évolution :

Début unilatéral :

oui

non

Traitement en cours :

- Madopar :

oui

non

dose journalière:

- Agonistes : oui non
 - Trivastal oui non dose journalière:
 - Sifrol oui non dose journalière :
 - Autres :
 - Dose journalière :
 - Dose journalière :
- Anti cholinergiques : oui non
 - Artane oui non dose journalière :
 - Autres :
- Inhibiteur de la COMPT : oui non
- Inhibiteur de la MAO-B : oui non
- Amantadine : oui non

SIGNES FONCTIONNELS :

- Symptômes sensoriels :
 - Hyposmie : oui non Date du début:
 - Douleurs : oui non
 - Date de début : > 3 mois : oui non
 - Localisation :
 - Horaires de survenue :
 - Type de douleurs :
 - Brulures : sensation de froid douloureux :
 - Décharges électriques :
 - Association à : fourmillements : Picotements :
 - Démangeaisons : engourdissements :
 - Facteurs déclenchants : oui non type :
 - Facteurs calmants : oui non type :
 - Facteurs aggravants : oui non type :
- Troubles dysautonomiques :
 - Constipation : oui non
 - Hypersalivation : oui non
 - Dysphagie : oui non
 - Trouble urogénital : oui non type :
 - Hypotension orthostatique : oui non
 - Hypersudation : oui non
- Troubles du sommeil :
 - Troubles du comportement en sommeil paradoxal : oui non
 - Somnolence diurne : oui non
 - Syndrome de jambe sans repos : oui non
 - Apnée de sommeil : oui non

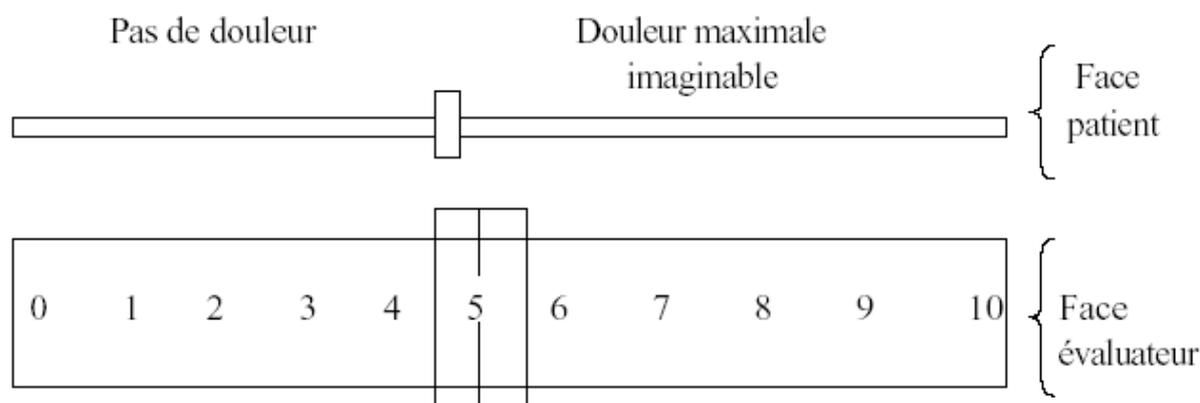
Stade de Hoehn et Yahr:

- Stade 0 : pas de signe de la maladie.
Stade 1 : maladie unilatérale.
Stade 1,5 : maladie unilatérale, plus atteinte axiale.
Stade 2 : maladie bilatérale sans trouble de l'équilibre.
Stade 2,5 : maladie bilatérale légère avec rétablissement lors du test de la poussée.
Stade 3 : maladie bilatérale légère à modérée : une certaine instabilité posturale, physiquement autonome.
Stade 4 : handicap sévère : toujours capable de marcher ou de se tenir debout sans aide.
Stade 5 : malade en chaise roulante ou alité sauf s'il est aidé.

Echelle d'activité de la vie quotidienne de Schwab et England :

- 100 %:** totalement indépendant. Est capable d'effectuer toutes les activités sans lenteur, difficulté ou gêne. Tout à fait normal, n'ayant conscience d'aucune difficulté.
- 90 %:** complètement indépendant. Est capable d'effectuer toutes les activités avec un certain degré de lenteur, de difficulté, de gêne. Peut mettre deux fois plus de temps. Commence à avoir conscience de ses difficultés.
- 80 %:** complètement indépendant dans la plupart des activités. Met deux fois plus de temps. Conscient de ses difficultés et de sa lenteur.
- 70 %:** pas complètement indépendant. Beaucoup de difficultés pour certaines activités. Trois ou quatre fois plus lent dans certaines d'entre elles. Peut passer une grande partie de la journée pour les activités de base.
- 60 %:** partiellement dépendant. Peut effectuer un certain nombre d'activités, mais très lentement et avec beaucoup d'efforts, fait des erreurs : certaines activités sont impossibles.
- 50 %:** est plus dépendant. Doit être aidé dans la moitié des activités, plus lent. Difficultés pour chaque chose.
- 40 %:** très dépendant. Peut effectuer toutes les activités avec aide, mais peu d'entre elles seul.
- 30 %:** effectue seul peu d'activités, avec effort, mais ne fait que les commencer seul. Plus d'aide est nécessaire.
- 20 %:** ne fait rien seul. Peut légèrement aider pour certaines activités. Invalidités sévères.
- 10 %:** totalement dépendant, ne peut aider en rien, complètement invalide.
- 0 %:** certaines fonctions végétatives telles que la déglutition, les fonctions urinaires et les fonctions intestinales sont altérées. Alité.

Echelle EVA :



Questionnaire DN4 :

Questionnaire DN4

Répondez aux 4 questions ci-dessous en cochant une seule case pour chaque item.

INTERROGATOIRE DU PATIENT

Question 1: La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes?

- | | | |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1 - Brûlure | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| 2 - Sensation de froid douloureux | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Décharges électriques | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Question 2: La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants?

- | | | |
|---------------------|------------------------------|------------------------------|
| 4 - Fourmillements | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| 5 - Picotements | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 - Engourdissement | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7 - Démangeaisons | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

EXAMEN DU PATIENT

Question 3: La douleur est-elle localisée dans un territoire ou l'examen met en évidence?

- | | | |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 8 - Hypoesthésie au tact | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| 9 - Hypoesthésie à la piqûre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Question 4: La douleur est-elle provoquée ou augmentée par:

- | | | |
|--------------------|------------------------------|------------------------------|
| 10 - Le frottement | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
|--------------------|------------------------------|------------------------------|

Questionnaire Abrégé des Beck (BDI)

Instructions :

Ce questionnaire comporte plusieurs séries de quatre propositions. Pour chaque série, lisez les quatre propositions, puis choisissez celle qui décrit le mieux votre état dans la semaine qui vient de se passer jusqu'à aujourd'hui.

Entourez le numéro qui correspond à la proposition choisie. Si, dans une série, plusieurs propositions paraissent convenir, entourez les numéros correspondants.

-
- | | |
|---|---|
| A. Je ne me sens pas triste. | 0 |
| Je me sens cafardeux(se) ou triste. | 1 |
| Je me sens tout le temps cafardeux(se) ou triste, et je n'arrive pas à en sortir. | 2 |
| Je suis si triste et si malheureux(se) que je ne peux pas le supporter. | 3 |
-
- | | |
|--|---|
| B. Je ne suis pas particulièrement découragé(e) ni pessimiste au sujet de l'avenir. | 0 |
| J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir. | 1 |
| Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer. | 2 |
| Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir, et que la situation ne peut s'améliorer. | 3 |
-
- | | |
|---|---|
| C. Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie. | 0 |
| J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens. | 1 |
| Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs. | 2 |
| J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants). | 3 |

D. Je ne me sens pas particulièrement insatisfait(e).	0
Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances.	1
Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit.	2
Je suis mécontent(e) de tout.	3
<hr/>	
E. Je ne me sens pas coupable.	0
Je me sens mauvais(e) ou indigne une bonne partie du temps.	1
Je me sens coupable.	2
Je me juge très mauvais(e) et j'ai l'impression que je ne vauds rien.	3
<hr/>	
F. Je ne suis pas déçu(e) par moi-même.	0
Je suis déçu(e) par moi-même.	1
Je me dégoûte moi-même.	2
Je me hais.	3
<hr/>	
G. Je ne pense pas à me faire du mal.	0
Je pense que la mort me libérerait.	1
J'ai des plans précis pour me suicider.	2
Si je le pouvais, je me tuerais.	3
<hr/>	
H. Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens.	0
Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois.	1
J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens, et j'ai peu de sentiments pour eux.	2
J'ai perdu tout intérêt pour les autres, et ils m'indiffèrent totalement.	3
<hr/>	
I. Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume.	0
J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision.	1
J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions.	2
Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision.	3
<hr/>	
J. Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid(e) qu'avant.	0
J'ai peur de paraître vieux(vieille) ou disgracieux(se).	1
J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique qui me fait paraître disgracieux(se).	2

J'ai l'impression d'être laid(e) et repoussant(e).	3
K. Je travaille aussi facilement qu'auparavant.	0
Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose.	1
Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit.	2
Je suis incapable de faire le moindre travail.	3
L. Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude.	0
Je suis fatigué(e) plus facilement que d'habitude.	1
Faire quoi que ce soit me fatigue.	2
Je suis incapable de faire le moindre travail.	3
M. Mon appétit est toujours aussi bon.	0
Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude.	1
Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant.	2
Je n'ai plus du tout d'appétit.	3

Inventaire Apathie :

INVENTAIRE APATHIE - IA SOIGNANT

Nom : _____ **date :** _____

Type d'évaluation:

Première Evaluation

Evaluation de suivi : intervalle de temps depuis l'évaluation précédente = _____

Sur cette page (recto) figurent les questions retrouvées dans les versions accompagnant et patient ainsi que la grille de cotation (score Observation + Globale)

Sur la page suivante (verso) figurent des informations aidant à la cotation selon la situation du patient (ambulatoire ou en institution)

<i>IA dimension</i>	Score /
<p><i>Emoussement affectif :</i> Le patient se montre-t-il affectueux ? manifeste-t-il des émotions ?</p> <p><i>0 absence de trouble</i> 1 2 Trouble modéré 3 4 trouble majeur</p>	4
<p><i>Perte d'initiative :</i> Le patient engage-t-il une conversation de manière spontanée ? Prends-il des décisions ?</p> <p><i>0 absence de trouble</i> 1 2 Trouble modéré 3 4 trouble majeur</p>	
<p><i>Perte d'intérêt :</i> Le patient a-t-il des intérêts ? S'intéresse-t-il aux activités et aux projets de autres ? Manifeste de l'intérêt pour ses amis et membres de sa famille ?</p> <p><i>0 absence de trouble</i> 1 2 Trouble modéré 3 4 trouble majeur</p>	

SCORE TOTAL (sur 12)

Annexe 2: Questionnaire des signes non moteurs (NMS Quest)

PD NMS Questionnaire

Nom: Date: Âge:
 Homme Femme

Les problèmes non-moteurs liés à la maladie de Parkinson
 Les symptômes de la maladie de Parkinson liés au mouvement sont très bien connus. Par contre, d'autres problèmes peuvent parfois apparaître en raison de cette maladie ou de ses traitements. Il est important que le médecin en soit informé, particulièrement s'ils sont gênants pour vous.
 Certains problèmes sont énumérés ci-dessous. S'il-vous-plaît, cochez la case « Oui » si vous avez été incommodé par ce problème **au cours du dernier mois**. Le médecin ou l'infirmière pourrait vous poser quelques questions afin de vous aider à répondre. Si vous **n'avez pas** eu ce problème au cours du dernier mois, cochez la boîte « Non ». Vous devriez répondre « Non » même si vous avez été incommodé par ce problème dans le passé, mais pas au cours du dernier mois.

Avez-vous été incommodé par certains des problèmes suivants au cours du dernier mois?

- | | Oui | Non | | Oui | Non |
|---|--------------------------|--------------------------|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Écoulement de salive durant la journée | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 15. Difficulté à se concentrer ou à garder votre attention | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Perte ou changement dans votre capacité à goûter ou à sentir | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 16. Sensation de tristesse, de déprime ou diminution de l'énergie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Difficulté à avaler de la nourriture ou des liquides, ou problème d'étouffement..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 17. Sensation d'anxiété, de peur, de panique ... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Vomissements ou sensation de malaise (nausées) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 18. Avoir moins d'intérêt pour la sexualité ou plus d'intérêt pour la sexualité | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Constipation (moins de trois selles par semaine) ou avoir besoin de fournir un effort soutenu afin d'évacuer une selle | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 19. Avoir des difficultés lors des relations sexuelles quand vous essayez | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Incontinence fécale (selle) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 20. Se sentir étourdi ou faible lorsque vous êtes debout après avoir été assis ou couché..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Sensation que votre intestin n'est pas complètement vidé après être allé à la toilette | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 21. Chute | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Sensation d'urgence urinaire qui vous fait courir pour aller à la toilette | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 22. Avoir de la difficulté à rester éveillé lors d'activités telles que travailler, conduire ou manger..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Se lever régulièrement la nuit pour uriner | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 23. Difficulté à vous endormir la nuit ou à resté endormi durant la nuit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Douleur inexplicable (non causée par une maladie connue telle l'arthrite) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 24. Rêves intenses, d'apparence réelle ou cauchemars | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Changement inexplicable de votre poids (non causé par un changement de diète) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 25. Parler ou bouger durant votre sommeil comme si vous « actez » vos rêves | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Problème à se rappeler des choses qui se sont produites récemment ou oublier de faire des choses..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 26. Sensations désagréables dans vos jambes le soir ou lorsque vous vous reposez et une sensation que vous avez besoin de bouger .. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Perte d'intérêt pour ce qui se passe autour de vous ou pour des activités à faire | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 27. Enflure de vos jambes | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. Voir ou entendre des choses alors que vous savez, ou que l'on vous a dit, qu'elles ne sont pas là | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 28. Transpiration excessive | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | 29. Vision double | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | 30. Croire que des choses vous arrivent alors que d'autres personnes vous disent que c'est faux | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Toutes les informations que vous donnerez via ce questionnaire seront gardées confidentielles et seront seulement utilisées dans le but pour lequel vous avez complété ce questionnaire.

*L'utilisation du genre **masculin** a été adoptée **afin de faciliter la lecture** et n'a aucune intention discriminatoire.

Le questionnaire français a été validé par Rios Romenets et al. dans *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011

Pour plus d'information, contacter : ron.postuma@mcgill.ca

Annexe 3: Echelle d'évaluation des symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson : NMSS

Non-Motor Symptom assessment scale for Parkinson's Disease

Patient ID No: _____ Initials: _____ Age: _____

Symptoms assessed over the last month. Each symptom scored with respect to:

Severity: 0 = None, 1 = Mild: symptoms present but causes little distress or disturbance to patient;
2 = Moderate: some distress or disturbance to patient; 3 = Severe: major source of distress or disturbance to patient.

Frequency: 1 = Rarely (<1/wk); 2 = Often (1/wk); 3 = Frequent (several times per week);
4 = Very Frequent (daily or all the time).

Domains will be weighed differentially. Yes/ No answers are not included in final frequency x severity calculation. (Bracketed text in questions within the scale is included as an explanatory aid).

	<u>Severity</u>	<u>Frequency</u>	<u>Frequency x Severity</u>
Domain 1: Cardiovascular including falls			
1. Does the patient experience light-headedness, dizziness, weakness on standing from sitting or lying position?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Does the patient fall because of fainting or blacking out?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SCORE:			
Domain 2: Sleep/fatigue			
3. Does the patient doze off or fall asleep unintentionally during daytime activities? (For example, during conversation, during mealtimes, or while watching television or reading).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Does fatigue (tiredness) or lack of energy (not slowness) limit the patient's daytime activities?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Does the patient have difficulties falling or staying asleep?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Does the patient experience an urge to move the legs or restlessness in legs that improves with movement when he/she is sitting or lying down inactive?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SCORE:			
Domain 3: Mood/cognition			
7. Has the patient lost interest in his/her surroundings?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Has the patient lost interest in doing things or lack motivation to start new activities?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Does the patient feel nervous, worried or frightened for no apparent reason?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Does the patient seem sad or depressed or has he/she reported such feelings?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Does the patient have flat moods without the normal "highs" and "lows"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Does the patient have difficulty in experiencing pleasure from their usual activities or report that they lack pleasure?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SCORE:			
Domain 4: Perceptual problems/hallucinations			
13. Does the patient indicate that he/she sees things that are not there?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Does the patient have beliefs that you know are not true? (For example, about being harmed, being robbed or being unfaithful)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Does the patient experience double vision? (2 separate real objects and not blurred vision)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SCORE:			

Annexe 4: section I de la nouvelle révision de l'UPDRS (nM-EDL) (160)

Part I: Non-Motor Aspects of Experiences of Daily Living (nM-EDL)	
<p>Overview: This portion of the scale assesses the non-motor impact of Parkinson's disease (PD) on patients' experiences of daily living. There are 13 questions. Part 1A is administered by the rater (six questions) and focuses on complex behaviors. Part 1B is a component of the self-administered Patient Questionnaire that covers seven questions on non-motor experiences of daily living.</p>	
<p>Part 1A: In administering Part 1A, the examiner should use the following guidelines:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mark at the top of the form the primary data source as patient, caregiver, or patient and caregiver in equal proportion. 2. The response to each item should refer to a period encompassing the prior week including the day on which the information is collected. 3. All items must have an integer rating (no half points, no missing scores). In the event that an item does not apply or cannot be rated (e.g., amputee who cannot walk), the item is marked UR for Unable to Rate. 4. The answers should reflect the usual level of function and words such as "usually", "generally", "most of the time" can be used with patients. 5. Each question has a text for you to read (Instructions to patients/caregiver). After that statement, you can elaborate and probe based on the target symptoms outlined in the Instructions to examiner. You should NOT READ the RATING OPTIONS to the patient/caregiver, because these are written in medical terminology. From the interview and probing, you will use your medical judgment to arrive at the best response. 6. Patients may have co-morbidities and other medical conditions that can affect their function. You and the patient must rate the problem as it exists and do not attempt to separate elements due to Parkinson's disease from other conditions. 	
<p>EXAMPLE OF NAVIGATING THROUGH THE RESPONSE OPTIONS FOR PART 1A</p> <p>Suggested strategies for obtaining the most accurate answer: After reading the instructions to the patient, you will need to probe the entire domain under discussion to determine Normal vs. problematic: If your questions do not identify any problem in this domain, record 0 and move on to the next question.</p> <p>If your questions identify a problem in this domain, you should work next with a reference anchor at the mid-range (option 2 or Mild) to find out if the patient functions at this level, better or worse. <u>You will not be reading the choices of responses to the patient as the responses use clinical terminology. You will be asking enough probing questions to determine the response that should be coded.</u></p> <p>Work up and down the options with the patient to identify the most accurate response, giving a final check by excluding the options above and below the selected response.</p>	
<pre> graph TD Q1[Is this item normal for you?] -- "'Yes'." --> R1[Mark (0) Normal.] Q1 -- "'No, I have problems.'" --> Q2[Consider mild (2) as a reference point and then compare with slight (1).] Q2 -- "'Yes, slight is closest'." --> R2[Confirm and mark (1) Slight.] Q2 -- "If mild is closer than slight." --> Q3[Consider moderate (3) to see if this answer fits better.] Q3 -- "'No, moderate is too severe'." --> R3[Confirm and mark (2) Mild.] Q3 -- "If moderate is closer than mild." --> Q4[Consider severe (4) to see if this answer fits better.] Q4 -- "'No, severe is too severe'." --> R4[Confirm and mark (3) Moderate.] Q4 -- "'Yes, severe is closest.'" --> R5[Confirm and mark (4) Severe.] </pre>	

----- Patient Name or Subject ID	----- Site ID	----- (mm-dd-yyyy) Assessment Date	----- Investigator's Initials
-------------------------------------	------------------	--	----------------------------------

MDS UPDRS
Part I: Non-Motor Aspects of Experiences of Daily Living (nM-EDL)

Part 1A: Complex behaviors: [completed by rater]

Primary source of information:

- Patient
 Caregiver
 Patient and Caregiver in Equal Proportion

To be read to the patient: I am going to ask you six questions about behaviors that you may or may not experience. Some questions concern common problems and some concern uncommon ones. If you have a problem in one of the areas, please choose the best response that describes how you have felt MOST OF THE TIME during the PAST WEEK. If you are not bothered by a problem, you can simply respond NO. I am trying to be thorough, so I may ask questions that have nothing to do with you.

1.1 COGNITIVE IMPAIRMENT

Instructions to examiner: Consider all types of altered level of cognitive function including cognitive slowing, impaired reasoning, memory loss, deficits in attention and orientation. Rate their impact on activities of daily living as perceived by the patient and/or caregiver.

Instructions to patients [and caregiver]: Over the past week have you had problems remembering things, following conversations, paying attention, thinking clearly, or finding your way around the house or in town? [If yes, examiner asks patient or caregiver to elaborate and probes for information]

- 0: Normal: No cognitive impairment.
- 1: Slight: Impairment appreciated by patient or caregiver with no concrete interference with the patient's ability to carry out normal activities and social interactions.
- 2: Mild: Clinically evident cognitive dysfunction, but only minimal interference with the patient's ability to carry out normal activities and social interactions.
- 3: Moderate: Cognitive deficits interfere with but do not preclude the patient's ability to carry out normal activities and social interactions.
- 4: Severe: Cognitive dysfunction precludes the patient's ability to carry out normal activities and social interactions.

SCORE

<p>1.2 HALLUCINATIONS AND PSYCHOSIS</p> <p><u>Instructions to examiner:</u> Consider both illusions (misinterpretations of real stimuli) and hallucinations (spontaneous false sensations). Consider all major sensory domains (visual, auditory, tactile, olfactory and gustatory). Determine presence of unformed (for example sense of presence or fleeting false impressions) as well as formed (fully developed and detailed) sensations. Rate the patients insight into hallucinations and identify delusions and psychotic thinking.</p> <p><u>Instructions to patients [and caregiver]:</u> Over the past week have you seen, heard, smelled or felt things that were not really there? [If yes, examiner asks patient or caregiver to elaborate and probes for information]</p> <p>0: Normal: No hallucinations or psychotic behaviour.</p> <p>1: Slight: Illusions or non-formed hallucinations, but patient recognizes them without loss of insight.</p> <p>2: Mild: Formed hallucinations independent of environmental stimuli. No loss of insight.</p> <p>3: Moderate: Formed hallucinations with loss of insight.</p> <p>4: Severe: Patient has delusions or paranoia.</p>	<p>SCORE</p> <p style="text-align: center;"><input type="text"/></p>
<p>1.3 DEPRESSED MOOD</p> <p><u>Instructions to examiner:</u> Consider low mood, sadness, hopelessness, feelings of emptiness or loss of enjoyment. Determine their presence and duration over the past week and rate their interference with the patient's ability to carry out daily routines and engage in social interactions.</p> <p><u>Instruction to the patient (and caregiver):</u> Over the past week have you felt low, sad, hopeless or unable to enjoy things? If yes, was this feeling for longer than one day at a time? Did it make it difficult for you carry out your usual activities or to be with people? If yes, examiner asks patient or caregiver to elaborate and probes for information]</p> <p>0: Normal: No depressed mood.</p> <p>1: Slight: Episodes of depressed mood that are not sustained for more than one day at a time. No interference with patient's ability to carry out normal activities and social interactions.</p> <p>2: Mild: Depressed mood that is sustained over days, but without interference with normal activities and social interactions.</p> <p>3: Moderate: Depressed mood that interferes with, but does not preclude, the patient's ability to carry out normal activities and social interactions.</p> <p>4: Severe: Depressed mood precludes patient's ability to carry out normal activities and social interactions.</p>	<p style="text-align: center;"><input type="text"/></p>

1.4 ANXIOUS MOOD	SCORE
<p><u>Instructions to examiner:</u> Determine nervous, tense, worried or anxious feelings (including panic attacks) over the past week and rate their duration and interference with the patient's ability to carry out daily routines and engage in social interactions.</p> <p><u>Instructions to patients [and caregiver]:</u> Over the past week have you felt nervous, worried or tense? If yes, was this feeling for longer than one day at a time? Did it make it difficult for you to follow your usual activities or to be with other people? [If yes, examiner asks patient or caregiver to elaborate and probes for information.]</p> <p>0: Normal: No anxious feelings.</p> <p>1: Slight: Anxious feelings present but not sustained for more than one day at a time. No interference with patient's ability to carry out normal activities and social interactions.</p> <p>2: Mild: Anxious feelings are sustained over more than one day at a time, but without interference with patient's ability to carry out normal activities and social interactions.</p> <p>3: Moderate: Anxious feelings interfere with, but do not preclude, the patient's ability to carry out normal activities and social interactions.</p> <p>4: Severe: Anxious feelings preclude patient's ability to carry out normal activities and social interactions.</p>	<input data-bbox="1254 660 1318 728" type="text"/>
<p>1.5 APATHY</p> <p><u>Instructions to examiner:</u> Consider level of spontaneous activity, assertiveness, motivation and initiative and rate the impact of reduced levels on performance of daily routines and social interactions. Here the examiner should attempt to distinguish between apathy and similar symptoms that are best explained by depression.</p> <p><u>Instructions to patients (and caregiver):</u> Over the past week, have you felt indifferent to doing activities or being with people? If yes, examiner asks patient or caregiver to elaborate and probes for information.]</p> <p>0: Normal: No apathy.</p> <p>1: Slight: Apathy appreciated by patient and/or caregiver, but no interference with daily activities and social interactions.</p> <p>2: Mild: Apathy interferes with isolated activities and social interactions.</p> <p>3: Moderate: Apathy interferes with most activities and social interactions.</p> <p>4: Severe: Passive and withdrawn, complete loss of initiative.</p>	<input data-bbox="1254 1433 1318 1500" type="text"/>

1.6 FEATURES OF DOPAMINE DYSREGULATION SYNDROME	SCORE
<p><u>Instructions to examiner:</u> Consider involvement in a variety of activities including atypical or excessive gambling (e.g. casinos or lottery tickets), atypical or excessive sexual drive or interests (e.g., unusual interest in pornography, masturbation, sexual demands on partner), other repetitive activities (e.g. hobbies, dismantling objects, sorting or organizing), or taking extra non-prescribed medication for non-physical reasons (i.e., addictive behavior). Rate the impact of such abnormal activities/behaviors on the patient's personal life and on his family and social relations (including need to borrow money or other financial difficulties like withdrawal of credit cards, major family conflicts, lost time from work, or missed meals or sleep because of the activity).</p> <p><u>Instructions to patients [and caregiver]:</u> <i>Over the past week, have you had unusually strong urges that are hard to control? Do you feel driven to do or think about something and find it hard to stop?</i> [Give patient examples such as gambling, cleaning, using the computer, taking extra medicine, obsessing about food or sex, all depending on the patients.</p> <p>0: Normal: No problems present.</p> <p>1: Slight: Problems are present but usually do not cause any difficulties for the patient or family/caregiver.</p> <p>2: Mild: Problems are present and usually cause a few difficulties in the patient's personal and family life.</p> <p>3: Moderate: Problems are present and usually cause a lot of difficulties in the patient's personal and family life.</p> <p>4: Severe: Problems are present and preclude the patient's ability to carry out normal activities or social interactions or to maintain previous standards in personal and family life.</p>	<input data-bbox="1252 788 1316 855" type="checkbox"/>
<p>The remaining questions in Part I (Non-motor Experiences of Daily Living) [Sleep, Daytime Sleepiness, Pain and Other Sensation, Urinary Problems, Constipation Problems, Lightheadedness on Standing, and Fatigue] are in the Patient Questionnaire along with all questions in Part II [Motor Experiences of Daily Living].</p>	

Patient Questionnaire:

Instructions:

This questionnaire will ask you about your experiences of daily living.

There are 20 questions. We are trying to be thorough, and some of these questions may therefore not apply to you now or ever. If you do not have the problem, simply mark 0 for NO.

Please read each one carefully and read all answers before selecting the one that best applies to you.

We are interested in your average or usual function over the past week including today. Some patients can do things better at one time of the day than at others. However, only one answer is allowed for each question, so please mark the answer that best describes what you can do most of the time.

You may have other medical conditions besides Parkinson's disease. Do not worry about separating Parkinson's disease from other conditions. Just answer the question with your best response.

Use only 0, 1, 2, 3, 4 for answers, nothing else. Do not leave any blanks.

Your doctor or nurse can review the questions with you, but this questionnaire is for patients to complete, either alone or with their caregivers.

Who is filling out this questionnaire (check the best answer):

Patient

Caregiver

Patient and Caregiver in Equal Proportion

1.9 PAIN AND OTHER SENSATIONS	SCORE
<p>Over the past week, have you had uncomfortable feelings in your body like pain, aches tingling or cramps?</p> <p>0: Normal: No uncomfortable feelings.</p> <p>1: Slight: I have these feelings. However, I can do things and be with other people without difficulty.</p> <p>2: Mild: These feelings cause some problems when I do things or am with other people.</p> <p>3: Moderate: These feelings cause a lot of problems, but they do not stop me from doing things or being with other people.</p> <p>4: Severe: These feelings stop me from doing things or being with other people.</p>	<input data-bbox="1252 577 1316 645" type="checkbox"/>
<p>1.10 URINARY PROBLEMS</p> <p>Over the past week, have you had trouble with urine control? For example, an urgent need to urinate, a need to urinate too often, or urine accidents?</p> <p>0: Normal: No urine control problems.</p> <p>1: Slight: I need to urinate often or urgently. However, these problems do not cause difficulties with my daily activities.</p> <p>2: Mild: Urine problems cause some difficulties with my daily activities. However, I do not have urine accidents.</p> <p>3: Moderate: Urine problems cause a lot of difficulties with my daily activities, including urine accidents.</p> <p>4: Severe: I cannot control my urine and use a protective garment or have a bladder tube.</p>	<input data-bbox="1252 1305 1316 1373" type="checkbox"/>

1.11 CONSTIPATION PROBLEMS	SCORE
<p>Over the past week have you had constipation troubles that cause you difficulty moving your bowels?</p> <p>0: Normal: No constipation.</p> <p>1: Slight: I have been constipated. I use extra effort to move my bowels. However, this problem does not disturb my activities or my being comfortable.</p> <p>2: Mild: Constipation causes me to have some troubles doing things or being comfortable.</p> <p>3: Moderate: Constipation causes me to have a lot of trouble doing things or being comfortable. However, it does not stop me from doing anything.</p> <p>4: Severe: I usually need physical help from someone else to empty my bowels.</p>	<input data-bbox="1254 573 1318 640" type="checkbox"/>
<p>1.12 LIGHT HEADEDNESS ON STANDING</p> <p>Over the past week, have you felt faint, dizzy or foggy when you stand up after sitting or lying down?</p> <p>0: Normal: No dizzy or foggy feelings.</p> <p>1: Slight: Dizzy or foggy feelings occur. However, they do not cause me troubles doing things.</p> <p>2: Mild: Dizzy or foggy feelings cause me to hold on to something, but I do not need to sit or lie back down.</p> <p>3: Moderate: Dizzy or foggy feelings cause me to sit or lie down to avoid fainting or falling.</p> <p>4: Severe: Dizzy or foggy feelings cause me to fall or faint.</p>	<input data-bbox="1254 1301 1318 1368" type="checkbox"/>

1.13 FATIGUE	SCORE
<p>Over the past week, have you usually felt fatigued? This feeling is <u>not</u> part of being sleepy or sad</p>	
<p>0: Normal: No fatigue.</p>	
<p>1: Slight: Fatigue occurs. However it does not cause me troubles doing things or being with people.</p>	
<p>2: Mild: Fatigue causes me some troubles doing things or being with people.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>3: Moderate: Fatigue causes me a lot of troubles doing things or being with people. However, it does not stop me from doing anything.</p>	
<p>4: Severe: Fatigue stops me from doing things or being with people.</p>	

Annexe 5: Montreal Cognitive Assessment (MoCA) version française

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Instructions pour l'administration et la cotation

Le Montreal cognitive assessment (MoCA) a été conçu pour l'évaluation des dysfonctions cognitives légères. Il évalue les fonctions suivantes : l'attention, la concentration, les fonctions exécutives, la mémoire, le langage, les capacités visuoconstructives, les capacités d'abstraction, le calcul et l'orientation. Le temps d'exécution est de dix minutes approximativement. Le nombre de points maximum est de 30; un score de 26 et plus est considéré normal.

1. Alternance conceptuelle :

Administration : L'examineur donne les instructions suivantes, en indiquant l'endroit approprié sur la feuille : « *Je veux que vous traciez une ligne en alternant d'un chiffre à une lettre, tout en respectant l'ordre chronologique et l'ordre de l'alphabet. Commencez ici (indiquez le 1) et tracez la ligne vers la lettre A, ensuite vers le 2, etc. Terminez ici* » (indiquez le E).

Cotation : Un point est alloué si le sujet réussit la séquence suivante :

1 – A – 2 – B – 3 – C – 4 – D – 5 – E

N'allouez aucun point si une erreur n'est pas immédiatement corrigée par le sujet.

2. Capacités visuoconstructives (Cube) :

Administration : L'examineur donne les instructions suivantes, indiquant cube : « *Je veux que vous copiez ce dessin le plus précisément possible* ».

Cotation : Un point est alloué si le dessin est correctement réalisé.

- Le dessin doit être tridimensionnel
- Toutes les arêtes sont présentes
- Il n'y a pas d'arête supplémentaire
- Les arêtes sont relativement parallèles et de même longueur approximative (les prismes rectangulaires sont acceptables)

Le point n'est pas alloué si les critères ci-dessus ne sont pas respectés.

3. Capacités visuoconstructives (Horloge) :

Administration : Indiquant l'espace approprié, l'examineur donne les instructions suivantes: « *Maintenant je veux que vous dessiniez une horloge en plaçant tous les chiffres et indiquant l'heure à 11h10* ».

Cotation : Un point est alloué pour chacun des trois critères suivants.

- Contour (1 pt.) : Le contour doit être un cercle avec peu de déformation. (e.g. déformation mineure de la fermeture du cercle)
- Chiffres (1 pt.) : Tous les chiffres doivent être présents sans aucun chiffre en surplus; les chiffres doivent être dans le bon ordre et bien positionnés ; les chiffres Romains sont acceptés ainsi que les chiffres inscrits à l'extérieur du contour.

- Aiguilles (1 pt.) : Les deux aiguilles doivent indiquer la bonne heure ; l'aiguille de l'heure doit être clairement plus petite que l'aiguille des minutes. La jonction des aiguilles doit être proche du centre de l'horloge.

- Un point n'est pas alloué si les critères ci-dessus ne sont pas respectés.

4. **Dénomination :**

Administration : L'examinateur demande au sujet de nommer le nom de chacun des animaux, de la gauche vers la droite.

Cotation : Un point est alloué pour la dénomination exacte de chacun des dessins : (1) lion (2) rhinocéros ou rhino (3) chameau ou dromadaire.

5. **Mémoire :**

Administration : L'examinateur lit une liste de 5 mots à un rythme de 1 par seconde, après avoir donné les instructions suivantes : *«Ceci est un test de mémoire. Je vais vous lire une liste de mots que vous aurez à retenir. Écoutez attentivement et quand j'aurai terminé, je veux que vous me redissiez le plus de mots possible dont vous pouvez vous rappeler, dans l'ordre que vous voulez»*. L'examinateur lit la liste de mots une première fois et identifie par un crochet (✓), dans l'espace réservé à cet effet, chacun des mots énoncés par le sujet. Lorsque le sujet a terminé (s'est souvenu de tous les mots), ou s'il ne peut se rappeler davantage de mots, l'examinateur relit la liste de mots après avoir donné les instructions suivantes : *«Maintenant je vais lire la même liste de mots une seconde fois. Essayez de vous rappeler du plus grand nombre de mots possible, y compris ceux que vous avez énoncés la première fois»*. L'examinateur identifie par un crochet, dans l'espace réservé à cet effet, chacun des mots énoncés au deuxième essai. À la fin du deuxième essai, l'examinateur informe le sujet qu'il devra retenir ces mots car il aura à les redire à la fin du test.

Cotation : Aucun point n'est alloué pour le rappel immédiat après le premier et le deuxième essai.

6. **Attention :**

Empan numérique : Administration : L'examinateur lit une séquence de 5 chiffres à un rythme de 1 par seconde, après avoir donné les instructions suivantes : *«Je vais vous dire une série de chiffres, et lorsque j'aurai terminé, je veux que vous répétiez ces chiffres dans le même ordre que je vous les ai présentés»*.

Empan numérique inversé : Administration : L'examinateur lit ensuite une séquence de 3 chiffres à un rythme de 1 par seconde, après avoir donné les instructions suivantes : *«Je vais vous dire une série de chiffres, et lorsque j'aurai terminé, je veux que vous répétiez ces chiffres dans l'ordre inverse que je vous les ai présentés»*.

Cotation : Un point est alloué pour chacune des séquences correctement répétées (N.B. : la séquence exacte de l'empan à rebours est 2-4-7).

Concentration : Administration : L'examinateur lit une série de lettres à un rythme de 1 par seconde, après avoir donné les instructions suivantes : *«Je vais vous lire une série de lettres. Chaque fois que je dirai la lettre A, vous devrez taper de la main une fois. Lorsque je dirai une lettre différente de A, vous ne taperez pas de la main»*.

Cotation : Aucun point n'est alloué s'il y a plus d'une erreur (e.g. tape sur une mauvaise lettre ou omet de taper sur une lettre A).

Calcul sérié : Administration : L'examinateur donne les instructions suivantes : *«Maintenant je veux que vous calculiez 100 - 7, et ensuite, continuez de soustraire 7 de votre réponse, jusqu'à ce que je vous dise d'arrêter»*. L'examinateur peut répéter les instructions une deuxième fois si nécessaire.

Cotation : Cet item est coté sur 3 points. N'allouer aucun point si aucune soustraction n'est correcte. 1 point pour 1 soustraction correcte. 2 points pour 2 ou 3 soustractions correctes. 3 points pour 4 ou 5 soustractions correctes. Chaque soustraction est évaluée individuellement. Si le sujet fait une erreur de soustraction mais par la suite soustrait correctement le chiffre 7 mais à partir du chiffre erroné, les points sont alloués lorsque la soustraction du chiffre 7 est correcte, e.g. $100 - 7 = 92 - 85 - 78 - 71 - 64$. Le "92" est incorrect mais tous les chiffres subséquents sont corrects. Donc il s'agit de 4 soustractions correctes, le score est de 3 points.

7. Répétition de phrases :

Administration : L'examineur donne les instructions suivantes : *«Maintenant je vais vous lire une phrase et je veux que vous la répétiez après moi : «Le colibri a déposé ses oeufs sur le sable».* Ensuite, l'examineur dit : *«Maintenant je vais vous lire une seconde phrase et vous allez la répéter après moi : L'argument de l'avocat les a convaincus».*

Cotation : Un point est alloué pour chaque phrase correctement répétée. La répétition doit être exacte. L'examineur sera vigilant pour les erreurs d'omission, de substitution et d'addition.

8. Fluidité verbale :

Administration : L'examineur donne les instructions suivantes : *«Je veux que vous me disiez le plus de mots possible qui débutent par une lettre de l'alphabet que je vais vous dire. Vous pouvez dire n'importe quelle sorte de mot, sauf les noms propres, des chiffres, les conjugaisons de verbe (e.g. mange, mangerons, mangerez) et les mots de même famille (e.g. pomme, pommette, pommier). Je vais vous dire d'arrêter après une minute. Êtes-vous prêt ? Maintenant, dites le plus de mots possible qui commencent par la lettre F».*

Cotation : Un point est alloué si le sujet énonce 11 mots et plus en une minute.

9. Similitudes :

Administration : L'examineur demande au sujet de donner le point commun entre deux items présentés, en illustrant par l'exemple suivant: *« En quoi une orange et une banane sont-elles semblables » ?* Si le sujet fournit une réponse concrète, l'examineur demande à une seule autre reprise : *«Donnez-moi une autre raison pour laquelle une orange et une banane se ressemblent».* Si le sujet ne donne pas la bonne réponse, dites : *«oui, et elles sont toutes les deux des fruits».* Ne pas donner d'autres instructions ou explications.

Après l'épreuve d'essai, l'examineur demande : *«Maintenant, dites-moi en quoi un train et une bicyclette se ressemblent».* Ensuite, l'examineur demande : *«Maintenant, dites-moi en quoi une montre et une règle se ressemblent».* Ne pas donner d'instruction ou d'indice supplémentaire.

Cotation : Un point est alloué pour chacune des deux dernières paires correctement réussie. Les réponses suivantes sont acceptées : pour train-bicyclette ; moyens de transport, moyens de locomotion, pour voyager; règle-montre / instruments de mesure, pour mesurer. Les réponses **non** acceptables : pour train-bicyclette : ils ont des roues, ils roulent ; et pour règle-montre : ils ont des chiffres.

10. **Rappel différé**

Administration : L'examineur donne les instructions suivantes : «*Je vous ai lu une série de mots plus tôt dont je vous ai demandé de vous rappeler. Maintenant, dites-moi tous les mots dont vous vous rappelez*»

L'examineur identifie les mots correctement énoncés sans indice, par un crochet (✓) dans l'espace réservé à cet effet.

Cotation : Un point est alloué pour chacun des mots **rappelés spontanément, sans indice**.

Optionnel :

Pour les mots dont le sujet ne se rappelle pas spontanément, l'examineur fournit un indice catégoriel (sémantique). Ensuite, pour les mots dont le sujet ne se rappelle pas malgré l'indice sémantique, l'examineur fournit un choix de réponses et le sujet doit alors identifier le mot approprié. Les indices pour chacun des mots sont présentés ci-bas :

VISAGE :	<u>indice catégoriel</u> : partie du corps	<u>choix de réponses</u> : nez, visage, main
VELOURS :	<u>indice catégoriel</u> : tissu	<u>choix de réponses</u> : denim, coton, velour
ÉGLISE :	<u>indice catégoriel</u> : bâtiment	<u>choix de réponses</u> : église, école, hôpital
MARGUERITE :	<u>indice catégoriel</u> : fleur	<u>choix de réponses</u> : rose, marguerite, tulipe
ROUGE :	<u>indice catégoriel</u> : couleur	<u>choix de réponses</u> : rouge, bleu, vert

Cotation : **Pas de points pour les mots rappelés avec indice**. Identifier par un crochet (✓) dans l'espace approprié les mots qui ont été énoncés suite à un indice (catégoriel ou choix de réponse). L'apport d'indices fournit des informations cliniques sur la nature des difficultés mnésiques. Pour les difficultés de récupération de l'information, la performance peut être améliorée par les indices. Dans le cas de difficultés d'encodage, les indices n'améliorent pas la performance.

11. **Orientation :**

Administration : L'examineur donne les instructions suivantes : «*Dites-moi quelle date sommes-nous aujourd'hui*» ? Si le sujet fournit une réponse incomplète, l'examineur dit : «*Dites-moi l'année, le mois, la date, et le jour exact*». Ensuite, l'examineur demande : «*Maintenant, dites-moi comment s'appelle l'endroit où nous sommes présentement et dans quelle ville est-ce*» ?

Cotation : Un point est alloué pour chacune des réponses exactement énoncées. Le sujet doit dire la date exacte et l'endroit exact (hôpital, clinique, bureau, etc.). Aucun point n'est alloué si le sujet se trompe d'une seule journée pour la date et le jour.

TOTAL :

Additionnez tous les points accumulés dans l'espace droit de la feuille, pour un maximum de 30 points. Ajouter un point si la scolarité du sujet est de 12 ans ou moins (si le MoCA est plus petit que 30). Un score égal ou supérieur à 26 est considéré normal.

Annexe 6: Monreal Cognitive Assessment (MoCA) version arabe

التقييم المعرفي المتّبع في مونتريال (MOCA) تعليمات حول طريقة إدارة الفحص وتقدير العلامات

صُمم إختبار التقييم المعرفي المتّبع في مونتريال لتقييم الاضطرابات الوظيفية المعرفية الخفيفة. وهو يقيّم الوظائف التالية: الإنتباه، التركيز، الوظائف التنفيذية، الذاكرة، اللغة، القدرات البصرية البنائية، قدرات التجريد، الحساب والإهتداء. زمن الإختبار هو تقريباً عشر دقائق وعدد العلامات الأقصى التي يمكن الحصول عليه هو ٣٠ وتعتبر نتيجة ٢٦ علامة أو أكثر طبيعية.

١- التناوب التصوري:

إدارة الفحص: يعطي الفاحص التعليمات التالية وهو يشير إلى المكان المناسب على الورقة: "أريد منك أن ترسم خطأً بتناوب رقم وحرف مع احترام الترتيب الزمني وترتيب الأبجدية. إبدأ هنا (وتشير إلى الرقم ١) وارسم الخط نحو حرف أ، ثم نحو رقم ٢، وهلم جرا. وإنتهي هنا (وتشير إلى حرف ج)."

العلامات: تُعطي علامة واحدة إذا نجح الشخص المفحوص بترتيب التسلسل التالي:

١- أ ٢- ب ٣- ت ٤- ث ٥- ج.

لا تُعطي أي علامة إذا لم يصحح الشخص المفحوص فوراً أي خطأ يقوم به.

٢- القدرات البصرية البنائية (المكعب)

إدارة الفحص: يُعطي الفاحص التعليمات التالية وهو يشير إلى المكعب: "أريد منك أن تسخ هذا الرسم بأق طريقة ممكنة."

العلامة: تُعطي علامة واحدة إذا كان الرسم مرسوماً بشكل صحيح.

- يجب أن يكون الرسم ثلاثي الأبعاد
 - يجب أن تكون جميع الأضلاع موجودة
 - لا يجب أن يوجد أي ضلع إضافي
 - يجب أن تكون الأضلاع متوازية وبنفس الطول تقريباً. (تُقبل المواشير المستطيلة).
- وإذا لم تُحترم هذه الشروط لا تُعطي العلامة.

٣- القدرات البصرية البنائية (ساعة الحائط)

إدارة الفحص: بالإشارة إلى المكان المعين، يعطي الفاحص التعليمات التالية: "أريد منك الآن أن ترسم ساعة حائط وتضع جميع الأرقام مع تعيين الساعة إلى ١١ و ١٠ دقائق".

العلامات: تُعطي علامة واحدة لكل من المعايير التالية:

- محيط الساعة (علامة واحدة): يجب أن يكون المحيط بشكل دائرة من دون تشوّه كبير (مثلاً تشوّه بسيط في إغلاق الدائرة)
- الرقم (علامة واحدة): يجب أن تكون جميع الأرقام موجودة بدون أي رقم إضافي ويجب أن يكون تسلسل الأرقام صحيحاً وأن تكون موضوعة بأماكنها. تُقبل الأرقام الرومانية والأرقام المسجلة خارج محيط الساعة.
- العقارب (علامة واحدة): يجب على العقربين أن يشيرا إلى الساعة المطلوبة. ويجب أن يكون العقرب الذي يشير إلى الساعات أصغر من العقرب الذي يشير إلى الدقائق بشكل واضح. ويجب أن يكون ملتقى العقربين قريباً من مركز الساعة. لا تُعطي أي علامة إذا لم تُحترم هذه الشروط.

٤- التسمية:

إدارة الفحص: يطلب الفاحص من المفحوص أن يسمي كلاً من الحيوانات من اليمين إلى اليسار.
العلامات: تُعطى علامة لكل تسمية صحيحة: (١) جمل، (٢) أسد، (٣) وحيد القرن أو كركدن.

٥- الذاكرة:

إدارة الفحص: يقرأ الفاحص سلسلة من خمس كلمات بمعدل كلمة كل ثانية بعد أن يكون قد أعطى التعليمات التالية: "هذا إختبار للذاكرة. سوف أقرأ لك سلسلة من الكلمات يجب أن تحفظها. إنتبه جيداً وعندما أنتهي أريد منك أن تعيد أكبر عدد ممكن من هذه الكلمات التي يمكن أن تتذكرها، وبالتسلسل الذي تريده." ثم يقرأ الفاحص سلسلة الكلمات مرة أولى ويضع إشارة (✓) في المسافة المخصصة لهذا الغرض لكل كلمة يقولها المفحوص. وعندما ينتهي المفحوص (في حال تذكر جميع الكلمات)، أو إذا لم يستطع أن يتذكر المزيد من الكلمات، يقرأ الفاحص مرة ثانية قائمة الكلمات بعد أن يعطي التعليمات التالية: الآن سوف أقرأ لك قائمة الكلمات مرة أخرى. حاول أن تتذكر أكبر عدد ممكن منها بما فيها تلك التي نكرتها في المرة الأولى". ويضع الفاحص إشارة (✓) في الحقل المخصص لهذا الغرض لكل كلمة يقولها المفحوص في التجربة الثانية. وفي نهاية التجربة الثانية، يُعلم الفاحص المفحوص أنه يجب أن يحفظ تلك الكلمات لأنه سوف يذكرها في نهاية الإختبار.

العلامات: لا تُعطى أي علامة للتذكير المباشر بعد التجربة الأولى والثانية.

٦- الإنتباه:

الاستيعاب الرقمي: إدارة الفحص: يقرأ الفاحص سلسلة من خمسة أرقام بمعدل رقم كل ثانية بعد أن يكون قد أعطى التعليمات التالية. سوف أقرأ لك سلسلة من الأرقام، وعندما أنتهي، أريد منك أن تعيد تلك الأرقام بنفس الترتيب الذي ذكرته أنا".

الاستيعاب الرقمي المعكوس: إدارة الفحص: يقرأ حينئذ الفاحص سلسلة من ثلاثة أرقام بمعدل رقم كل ثانية بعد أن يكون قد أعطى التعليمات التالية. سوف أقرأ لك سلسلة من الأرقام وعندما أنتهي أريد منك أن تعيد تلك الأرقام بعكس الترتيب الذي ذكرته أنا".

العلامات: تُعطى علامة واحدة لكل من السلاسل المعادة بشكل صحيح (ملاحظة: التسلسل الصحيح للاستيعاب المعكوس هو ٢-٤-٧).

التركيز: إدارة الفحص: يقرأ الفاحص سلسلة من الأحرف بمعدل حرف كل ثانية بعد أن يكون قد أعطى التعليمات التالية: سوف أقرأ لك سلسلة من الأحرف، كلما أُنكر حرف "أ" يجب أن تقرع بيديك مرة واحدة. وعندما أقول حرفاً غير حرف "أ" لا تقرع باليد".
العلامات: لا تعطي أية علامة إذا وجد في هذا الإختبار أكثر من خطأ واحد (كأن يقرع المفحوص على حرف خطأ أو لا يقرع على حرف "أ").

الحساب التسلسلي: إدارة الفحص: يعطي الفاحص التعليمات التالية. الآن أريد منك أن تبدأ بحساب ١٠٠ - ٧ ثم تستمر بطرح ٧ من كل جواب إلى أن أقول لك أن تتوقف". ويمكن هنا للفاحص أن يعطي التعليمات مرة ثانية إذا اضطر الأمر.

العلامات: هذا الإختبار له ثلاث علامات. لا تعطي أي علامة إذا لم تتجح أي عملية طرح. وتُعطى علامة واحدة لكل عملية طرح صحيحة وعلامتان لطححين أو ثلاثة طروح صحيحة وثلاث علامات لأربعة أو خمسة طروح صحيحة. ولكل عملية طرح تقديرها الفردي. فمثلاً إذا أخطأ المفحوص بعملية طرح ولكنه في العمليات التالية طرح رقم ٧ بشكل صحيح، إعتباراً من الرقم الخطأ السابق، يمكن إعطاء العلامة عندما يكون طرح ٧ صحيحاً. مثلاً $100 - 7 = 92 - 85 - 78 - 71 - 64$. رقم "٩٢" غير صحيح ولكن الأرقام التالية كلها صحيحة. إذا قام الشخص بـ ٤ عمليات طرح صحيحة ويمكن إعطائه لذلك ثلاث علامات.

٧- تكرار الجمل:

إدارة الفحص: يعطي الفاحص التعليمات التالية. "سوف أقرأ لك الآن جملة وأريد منك أن تعيدها بعدي: الهر يختبئ دائماً تحت المقعد عندما يدخل الكلب الغرفة. ثم يقول للفاحص: الآن سوف أقرأ جملة ثانية ويجب أن تعيدها بعدي: أبو نسيب زار جاره وإطمأن عن صحته".

العلامات: تُعطى علامة واحدة لكل جملة معادة بشكل صحيح. ويجب أن تكون الإعادة صحيحة تماماً. ويجب أن ينتبه الفاحص لأخطاء إنقاص شيء من الجملة أو تبديل كلمة بكلمة أو إضافة شيء إلى الجملة.

٨- السهولة الكلامية:

إدارة الفحص: يعطي الفاحص التعليمات التالية. أريد منك أن تقول لي أكبر عدد ممكن من الكلمات التي تبدأ بحرف من الأبجدية سأقولها لك. يمكن أن تقول أي نوع من الكلمات ما عدا الأسماء الشخصية والأرقام وإعرابات الأفعال (مثلاً أكل، أكلنا، أكلوا) والكلمات التي تنتمي لنفس العائلة (مثلاً عظيم - عظيمة - عظام). وسوف أقول لك أن تتوقف بعد دقيقة. هل أنت جاهز؟ الآن قل لي أكبر عدد ممكن من الكلمات التي تبدأ بحرف 'ف'.

العلامات: تُعطى علامة واحدة إذا نجح المفحوص في سرد ١١ كلمة تبدأ بنفس الحرف خلال دقيقة.

٩- التشابهات:

إدارة الفحص: يطلب الفاحص من المفحوص أن يعطيه نقطة شبه بين شئين يقدمهما له، ويعطيه لذلك المثال التالي: ما هو وجه الشبه بين برتقالة وموزة؟ فإذا أعطى المفحوص جواباً صحيحاً يسأل الفاحص مرة أخرى واحدة فقط: أعطني سبباً آخر لكون البرتقالة والموزة متشابهتين". وإذا لم يعطي المفحوص الجواب الصحيح، قل له: نعم، والإثنان هما فواكه". ولا تعطي المفحوص أي تعليمات أو تفسيرات أخرى.

وبعد الإختبار التجريبي يسأل الفاحص: الآن قل لي ما هو وجه الشبه بين القطار والدراجة". ثم يسأل الفاحص: الآن قل لي ما هو وجه الشبه بين الساعة والمسطرة". لا تُعطى أي تعليمات أو دلائل إضافية.

العلامات: تُعطى علامة واحدة لكل زوج ناجح من الزوجين الأخيرين. يمكن قبول الأجابات التالية: بالنسبة للقطار والدراجة: وسائل نقل، أو وسائل سفر. بالنسبة للساعة والمسطرة: أدوات قياس، للقياس. الأجوبة غير المقبولة هي: للقطار والدراجة: لهما عجلات أو أنهما يشبان على عجلات والمسطرة والساعة: عليهما أرقام.

١٠- تذكير:

إدارة الفحص: يعطي الفاحص التعليمات التالية: 'لقد قرأت لك سلسلة من الكلمات من قبل وطلبت منك أن تتذكرها. أعد لي الآن جميع الكلمات التي تتذكرها.

يحدد الفاحص الكلمات المذكورة بدون دليل عن طريق وضع إشارة (✓) في المكان المخصص لهذا الغرض.
العلامات: تُعطى علامة واحدة لكل كلمة تتذكرها بشكل تلقائي، من دون دليل.

إختباري:

بالنسبة للكلمات التي لا يتذكرها المفحوص بشكل تلقائي، يعطي الفاحص دليلاً صنفياً. وبعد ذلك، وبالنسبة للكلمات التي لا يتذكرها المفحوص بالرغم من هذه الدلالة، يعطي الفاحص خيراً من الأجوبة وعلى المفحوص حينئذ أن يحدد الكلمة المناسبة. فالدلائل لكل من الكلمات هي كما يلي:

الوجه: <u>الدليل الصنفي:</u> جزء من الجسم	<u>خيار الأجوبة:</u> الأنف، الوجه، اليد
المخمل: <u>الدليل الصنفي:</u> قماش	<u>خيار الأجوبة:</u> قطن، مخمل، حرير
المدرسة: <u>الدليل الصنفي:</u> بناء	<u>خيار الأجوبة:</u> مدرسة، مصنع، مطعم
القرنفل: <u>الدليل الصنفي:</u> زهرة	<u>خيار الأجوبة:</u> قرنفل، زنبقة، ياسمين
الأزرق: <u>الدليل الصنفي:</u> لون	<u>خيار الأجوبة:</u> أحمر، أزرق، أخضر

العلامات: لا تُعطى أي علامات للكلمات التي يتذكرها الشخص بعد إعطائه الدليل. ضع إشارة (✓) في الحقل المخصص بالنسبة للكلمات التي قالها الشخص بعد أن أعطي الدليل (دليل صنفى أو خيار الأجوبة). تعطي هذه الأدلة معلومات سريرية عن نوعية اضطرابات الذاكرة. فبالنسبة لصعوبات استعادة المعلومات، يمكن أن تتحسن النتائج عن طريق الأدلة. أما بالنسبة لصعوبات التشفير، فلا تحسّن هذه الأدلة من الأداء.

١١- الإهداء:

إدارة الفحص: يعطي الفاحص التعليمات التالية: *قل لي ما هو تاريخ اليوم؟*. إذا أعطى المفحوص جواباً غير كافي يقول له الفاحص: *قل لي السنة والشهر والتاريخ واليوم الصحيح*. ثم يسأل الفاحص: *الآن قل لي ما هو اسم المكان الذي نحن فيه الآن وفي أي مدينة يقع؟*.

العلامات: تُعطى علامة واحدة لكل جواب صحيح. يجب على المفحوص أن يعطي تاريخاً صحيحاً ومكاناً صحيحاً (مستشفى، عيادة، مكتب، إلخ). ولا تُعطى أي علامة إذا أخطأ المفحوص بيوم واحد بالنسبة للتاريخ واليوم.

المجموع:

أجمع جميع العلامات التي دونت على القسم الأيسر من الصفحة ومجموعها ثلاثين علامة. في حال أن الشخص المفحوص أمضى ١٢ سنة أو أقل في المدرسة، أضف علامة واحدة له (إذا لم يصل إلى علامة ٣٠). وتعتبر نتيجة ٢٦ علامة أو أكثر نتيجة طبيعية.

BIBLIOGRAPHIE

1. P. Derkinderen, P. Damier. Etiopathogénie. IN La maladie de Parkinson. L. Defebvre, M. Vérin. Elsevier Masson 2011, p248
2. Greenamyre JT, Sherer TB, Betarbet R, et al. Complex I and Parkinson's disease. IUBMB Life 2001; 52 (3-5): 135-41.
3. Thiruchelvam M, Richfield EK, Baggs RB, et al. The nigrostriatal dopaminergic system as a preferential target of repeated exposures to combined paraquat and maneb : implications for Parkinson's disease. J Neurosci 2000 ; 20 : 9207-14
4. Muchowski PJ, Wacker JL. Modulation of neurodegeneration by molecular chaperones. Nat Rev Neurosci 2005 ; 6 : 11-22.
5. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science 1997; 276: 2045-7.
6. Kruger R, Kuhn W, Muller T. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. Nat Genet 1998; 18: 107-8.
7. Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. Ann Neurol 2004; 55 (2): 164-73.
8. Dawson TM, Dawson VL. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. Science 2003; 302 (5646): 819-22.
9. Leroy E, Boyer R, Auburger G. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. Nature 1998; 395: 451-2.
10. Alves-Rodrigues A, Gregori L, Figueiredo-Pereira ME. Ubiquitin, cellular inclusions and their role in neurodegeneration. Trends Neurosci 1998; 21: 516-20.

11. Kitada T, Asakawa S, Hattori N. Mutation in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile Parkinsonism. *Nature* 1998 ; 392 : 605–8
12. Braak, H., E. Ghebremedhin, et al. (2004). "Stages in the development of Parkinson's diseaserelated pathology." *Cell Tissue Res* 318(1): 121–134.
13. V. LE FOL. La maladie de Parkinson : actualités physiopathologiques et axes de recherche thérapeutique. Thèse doctorats en pharmacie. UNIVERSITÉ DE NANTES. France. 2010
14. Wolters. E. Non–motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 15S3 (2009) Elsevier. S6–S12
15. Braak, H. and K. Del Tredici (2008). "Cortico–basal ganglia–cortical circuitry in Parkinson's disease reconsidered." *Exp Neurol* 212(1): 226–229.
16. Dickson, D. W., H. Braak, et al. (2009). «Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria." *Lancet Neurol* 8(12): 1150–1157.
17. Tolosa, E., Y. Compta, et al. (2007). «The premotor phase of Parkinson's disease." *Parkinsonism Relat Disord* 13 Suppl: S2–7.
18. Hawkes, C. H., K. Del Tredici, et al. (2009). «Parkinson's disease: the dual hit theory revisited." *Ann N Y Acad Sci* 1170: 615–622.
19. Huisman, E., H. B. Uylings, et al. (2004). «A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease." *Mov Disord* 19(6): 687–692.
20. Hsia, A. Y., J. D. Vincent, et al. (1999). «Dopamine depresses synaptic inputs into the olfactory bulb." *J Neurophysiol* 82(2): 1082–1085.

21. Doty, R. L., M. Riklan, et al. (1989). «The olfactory and cognitive deficits of Parkinson's disease: evidence for independence." *Ann Neurol* 25(2): 166–171.
22. Lebouvier, T., T. Chaumette, et al. (2009). "The second brain and Parkinson's disease." *Eur J Neurosci* 30(5): 735–741.
23. Braak, H., R. A. de Vos, et al. (2006). "Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology." *Neurosci Lett* 396(1): 67–72.
24. Dickson, D. W., H. Braak, et al. (2009). "Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria." *Lancet Neurol* 8(12): 1150–1157.
25. Ziemssen, T. H. Reichmann (2007). "Non-motor dysfunction in Parkinson's disease." *Parkinsonism Relat Disord* 13(6): 323–332.
26. Rodriguez-Oroz, M. C., M. Jahanshahi, et al. «Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms." *Lancet Neurol* (2009). 8(12): 1128–1139.
27. Wolters EC, Braak H. Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. *J Neural Transm Suppl* 2006 ; 70 : 309–19
28. Martinez-Martin P, Schapira A, Stocchi F et coll. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting ; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007; 22 (11): 1623–9.
29. Velseboer DC, de Haan RJ, Wieling W et coll. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2011 ; 17 (10) : 224–9

30. Kranick, S. M. and J. E. Duda (2008). "Olfactory dysfunction in Parkinson's disease." *Neurosignals* 16(1): 35–40.
31. Tolosa, E., Y. Compta, et al. (2007). «The premotor phase of Parkinson's disease." *Parkinsonism Relat Disord* 13 Suppl: S2–7.
32. Ross GW . Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, Launer L, White LR. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008 Feb; 63(2):167–73.
33. Ponsen MM¹, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters ECh, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004 Aug; 56(2):173–81.
34. .Ponsen Met coll.: Hyposmia, cognitive dysfunction and the future risk of Parkinson's disease: A five-year prospective study. XVIIth World Federation of Neurology Congress on Parkinson's disease and related disorders .décembre 2007)
35. Doty, R. L., S. M. Bromley, et al. (1995). "Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: development of optimal discrimination criteria." *Neurodegeneration* 4(1): 93–97.
36. Suchowersky, O., S. Reich, et al. (2006). "Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." *Neurology* 66(7): 968–975.
37. Double, K. L., D. B. Rowe, et al. (2003). "Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test." *Arch Neurol* 60(4): 545–549.

38. Chaudhuri, K. R. and A. H. Schapira (2009). "Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment." *Lancet Neurol* 8(5): 464-474.
39. Juri, C., M. Rodriguez-Oroz, et al. (2010). «The pathophysiological basis of sensory disturbances in Parkinson's disease." *J Neurol Sci* 289(1-2): 60-65.
40. Stamey W, Davidson A, Jankovic J. Shoulder pain: a presenting symptom of Parkinson disease. *J Clin Rheumatol* 2008 ; 14:253-4].
41. Daniel D. Truong a, Roongroj Bhidayasiri a,b, c , Erik Wolters . Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences* 266 (2008) 216 - 228
42. Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004; 62:2171-5.)
43. Ford B, Louis ED, Greene P, Fahn S. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996;1:421-6)
44. Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C, Ory-Magne F, Slaoui T, Rascol O, et al. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 [Electronic publication ahead of print])
45. Rascol O et DOPAMIP Study group : « DOPAMIP : Etude épidémiologique de 450 Patients parkinsoniens en Midi-pyrénées. » *Journées de Neurologie de Langue Française (Toulouse, 12-15 avril 2006)*
46. O RASCOL, C BREFEL-COURBON, L NEGRE-PAGES, W REGRAGUI, A GERDELAT-MAS, T SLAOUI - Douleur chronique et maladie de Parkinson : un symptôme trop souvent méconnu. *La Lettre du Neurologue* 2006 ; 4 (suppl) : 36-40

47. Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 1990; 31:2473-5. 82
48. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers for Parkinson's disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2006 ; 66:845-51
49. J.-P. Azulay, T. Witjas, L. Defebvre. Les signes non moteurs IN La maladie de Parkinson. L. Defebvre, M. Vérin. Elsevier Masson 2011, p248
50. Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol* 2003 ; 2:669-76]
51. Jost, W. H. (2010). "Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease." *J Neurol Sci* 289(1-2): 69-73.
52. National Collaborating Center for Chronic Conditions. Parkinson's disease: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, 2006.
53. J.-M. Soler, B. Le Portz. Les troubles vésico- sphinctériens de la maladie de Parkinson. *Annales d'urologie* 38 (2004) S57-S61
54. Aranda B, Perrigot M, Mazieres L, Pierrot-Deseilligny E. Bladder sphincter disorders in Parkinson's disease. *Rev Neurol* 1983; 139:283.
55. Defreitas GA, Lemack GE, Zimmern PE, Dewey RB, Roehr-born CG, O'Sevilleabhain PE. Distinguishing neurogenic from non-neurogenic detrusor activity: an urodynamic assessment of lower. Urinary tract symptoms in patients with and without Parkinson's disease. *Urology* 2003; 62:651.
56. Gray R, Stern G, Malone-Lee J. Lower urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: changes related age and not disease. *Age o~leing* 1995; 24:499.

57. Krygowska–Wajs A, Weglarz W, Szczvdtk ZD. Micturation disturbance in Parkinson's disease. Clinical and urodynamic evaluation. *Neuro Neurochir Pol* 2002 ; 36:25.
58. Pavlakis A J, Siroky MB, Goldstein T, Krane RJ. Neurologic findings in Parkinson's disease. *J Urol* 1983; 129:80–83.
59. Bonnet AM, Pichon J, Vidaithet M, Gouider–Khouza N, Robain G, Perrigot M., et al. Urinary disturbances in Striatonigral degeneration and Parkinson's disease: clinical and urodynamic aspects. *Mov Disord* 1997; 12:509.
60. Aranda B, Perrigot M, Mazieres L, Pierrot–Deseilligny E. Bladder sphincter disorders in Parkinson's disease. *Rev Neurol* 1983; 139:283.
61. De Marinis M, Stocchi F, Testa SR, et al. Alterations of thermoregulation in Parkinson's disease. *Funct Neurol* 199; 6: 279–83.
62. Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, et al. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 12: 1459–63.
63. Nico J. Diederich, Deborah J. McIntyre. Sleep disorders in Parkinson's disease: Many causes, few therapeutic options. *Journal of the Neurological Science s* 314 (2012) 12 –19
64. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely, and Jones; 1817.
65. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico–pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:181–4.
66. Arnulf I, Konofal E, Merino–An dreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology* 2002;58: 1019 –24.

67. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009; 72:1296-300.
68. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deuschl G, Förstl H, Henn F, et al. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2010;257:1073 - 82
69. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24:1641 - 9.
70. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:629 -35.
71. Trenkwalder C, Kohlen R, Högl B, Metta V, Sixel-Döring F, Frauscher B, et al. Parkinson's disease sleep scale-validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord* 2011 Mar; 26(4):644 - 52, doi: 10.1002/mds.23476. E pub 2011 Feb 10
72. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57 (3): 456-62.
73. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a Parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996;46:388 -93
74. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000; 123: 331-9.

75. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38 % of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996; 46: 388-93.
76. Albin RL, Koeppe RA, Chervin RD, et al. Decrease striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2000; 55: 1410-2.
77. Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, et al. Sleep-related violence injury and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 1998 ; 51 : 526-9
78. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders, 2nd ed:Diagnostic and coding manual. Westchester, AASM; 2005.
79. Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid -eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 2006;5:424 - 32
80. Valko PO, Waldvogel D, Weller M, Bassetti CL, Held U, Baumann CR. Fatigue and excessive daytime sleepiness in idiopathic Parkinson's disease differently correlate with motor symptoms, depression and dopaminergic treatment. *Eur J Neurol* 2010;17:1428 -36
81. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, et al. falling asleep at the wheel: motor vehicle mistakes in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999; 52: 1908-10.
82. Paus S, Brecht HM, Köster J, Seeger G, Klockgether T, Wüllner U. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord.*2003;18:659 -67

83. Diederich NJ, Vaillant M, Leischen M, Mancuso G, Golival S, Nati R, et al. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case – control study in 49 patients. *Mov Disord* 2005; 20:1413 –8.
84. Cochen De Cock V, Abouda M, Leu S, Oudiette D, Roze E, Vidailhet M, et al. Is obstructive sleep apnea a problem in Parkinson's disease? *Sleep Med* 2010; 11:247 –52.
85. Trotti LM, Bliwise DL. No increased risk of obstructive sleep apnea in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2246 – 9
86. Reichmann H, Schneider C, Lohle M. Non–motor features of Parkinson's disease: Depression and dementia. *Parkinsonism Relat Disord*. Dec 2009; 15 Suppl 3(S87–92).
87. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non–motor symptoms of Parkinson's disease: Dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*. May 2009; 8(5): 464–74
88. S. Montel, C. Bungener. Les troubles anxio-dépressifs dans la maladie de Parkinson : une revue de la littérature. *Annales Medico–Psychologiques* 166 (2008) 85–92
89. Lieberman A. Depression in Parkinson's disease: A review. *Acta Neurol Scand* 2006 ; 113:1–8.
90. McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2003; 54:363–75.
91. Allain H, Schuk S, Mauduit N. Depression in Parkinson's disease. *BMJ*. 2000; 320:1287–8.
92. Ranoux D. Depression and Parkinson's disease. *Encephale* 2000; 26:22–6.

93. Rojo A, Aguilar M, Garolera MT, Cubo E, Navas I, Quintana S. Depression in Parkinson's disease: Clinical correlates and outcome. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 10:23-8.
94. Lemke MR, Brecht HM, Koester J, Kraus PH, Reichmann H. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17:214-20.
95. Rao SM, Huber SJ, Bornstein RA. Emotional changes with multiple sclerosis and Parkinson's disease. *J Consult Clin Psychol* 1992; 60:369-78.
96. Edwards E, Kitt C, Oliver E, Finkelstein J, Wagster M, McDonald WM. Depression and Parkinson's disease: A new look at an old problem. *Depress Anxiety* 2002;16:39-48.
97. Burn DJ. Beyond the iron mask towards a better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17:445-54.
98. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: A review. *Am J Psychiatry* 1992; 149:443-54
99. Starkstein SE, Preziosi TJ, Bolduc PL, Robinson RG. Depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178:27-31.
100. Taylor AE, St-Cyr JA, Lang AE. Idiopathic Parkinson's disease: Revised concepts of cognitive and affective status. *Can J Neurol Sci* 1988; 15:106-13.
101. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Laake K, Cummings JL. Risk factors for depression in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1997;54:625-30
102. Hantz P, Caradoc-Davies G, Caradoc-Davies T, Weatherall M, Dixon G. Depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1010-4.

103. Starkstein SE, Bolduc PL, Mayberg HS, Preziosi TJ, Robinson RG. Cognitive impairments and depression in Parkinson's disease: A follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:597-602
104. Haudhuri KR, Odin P. The challenge of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Prog Brain Res.* 2010 ; 184 ; 325-41.
105. Schiffer RB, Kurlan R, Rubin A, Boer S. Evidence for atypical depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1988;145:1020-2
106. Menza MA, Robertson-Hoffman DE, Bonapace AS. Parkinson's disease and anxiety: Comorbidity with depression. *Biol Psychiatry* 1993;34: 465-70
107. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: A case-control study. *Mov Disord* 2000;4:669-77
108. G. Fénelon. Troubles psychiques et comportementaux et leurs traitements. IN *La maladie de Parkinson.* L. Defebvre, M. Vérin. Elsevier Masson 2011, p248
109. Allott R, Wells A, Morrison AP, Walker R. Distress in Parkinson's disease: Contributions of disease factors and metacognitive style. *Br J Psychiatry* 2005; 187:182-3.
110. Lauterbach EC, Freeman A, Vogel RL. Correlates of generalised anxiety and panic attacks in dystonia and Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol.*2003; 16:225-33.
111. Richard IH, Frank S, McDermott MP, Wang H, Justus AW, Ladonn Kurlan R. The ups and downs of Parkinson's disease: A prospective study mood and anxiety fluctuations. *Cogn Behav Neurol* 2004; 17:201-7.
112. Dujardin K, Sockeel P, Devos D, et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 778-84.

113. Robert P, Onyike CU, Leentjens AFG, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry* 2009; 24: 98-104.
114. Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, et al. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2008; 23: 2004-14.
115. Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, et al. Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24:2391-7.
116. Ergun Y Uc, Jon Tippin, Kelvin L Chou, Bradley A Erickson, Kevin C Doerschug and Deontee M Jimmeh Fletcher. Non-motor Symptoms in Parkinson's disease. *Neurodegenerative Disease Parkinson's disease. US Neurology*, 2011;7(2):113-9
117. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, et al., Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999; 67:492-6.
118. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, et al., Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors, *Brain*, 2000;123(Pt 4):733-45
119. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord* 2007; 22: 1061-8.
120. K. Dujardin. *Troubles cognitifs IN La maladie de Parkinson. L. Defebvre, M. Vérin. Elsevier Masson 2011, p248*
121. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2010 ; 289 : 18-22.

122. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1689–707.
123. Antoniya Todorova, Peter Jenner, K Ray Chaudhuri. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson is yet often neglected. *Pract Neurol* 2014;0:1–13.doi:10.1136/practneurol-2013-000741
124. Parkinson's disease. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. NICE full guideline, 2006.
125. Chaudhuri KR, Prieto-Juvczynska C, Naidu Y, et al. The non-declaration of non-motor symptoms of Parkinson's disease to healthcare professionals. An international survey using the NMSQuest. *Mov Disord* 2010; 25:704–9.
126. Parkinson's best practice tariff:
[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/214902/PbR – Guidance-2013-14. Pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/214902/PbR_-_Guidance-2013-14.Pdf) p 103, guidance (access 21 Oct 2013).
127. Romenets SR1, Wolfson C, Galatas C, Pelletier A, Altman R, Wadup L, Validation of the non-motor symptoms questionnaire (NMS-Quest). *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jan; 18(1):54–8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.08.013. Epub 2011 Sep 14. Postuma RB.
128. Hely MA, Reid WG, Adena MA et coll. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23 (6) : 837–44.
129. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord*. 2007 Oct 15;22(13):1901–11.

130. Martinez–Martin, Chaudhuri KR et al. Assessing the non–motor symptoms of Parkinson's disease: MDS–UPDRS and NMS Scale. .Eur J Neurol. 2013 Apr 22. 10.1111/ene.12165.
131. Marras C, Armstrong MJ et al. Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013 May; 28(5):626–33.
132. Daniel D. Truong, Roongroj Bhidayasiri, Erik Wolters. Management of non–motor symptoms in advanced Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences* 266 (2008) 216 – 228
133. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Ar nulf I, et al. Practice Parameter: treatment of non–motor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;74:924–31
134. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence–Based Medicine Review Update: treatments for the non–motor symptoms of Parkinson’s disease. *Mov Disord* 2011;26(Suppl 3):S42–80.
135. Wood LD, Neumiller JJ, Setter SM, et al. Clinical review of treatment options for select nonmotor symptoms of Parkinson’s disease. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8:294–315.
136. Victor W. Sung, Anthony Nicholas. Nonmotor Symptoms in Parkinson’s disease. Expanding the View of Parkinson’s Disease Beyond a Pure Motor, Pure Dopaminergic Problem. *Neurol Clin* 31 (2013) S1–S16
137. Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML, et al. REM sleep behaviour and REM sleep without atonia in Parkinson’s disease. *Neurology* 2002; 59: 585–9.
138. Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson’s disease : a randomised, double–blind, placebo–controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 573–80.

139. Steur EN, Ballering LA. Moclobemide and selegiline in the treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63:547.
140. Lees AJ, Shaw KM, Kohout LJ, Stern GM, Elsworth JD, Sandler M, et al. Deprenyl in Parkinson's disease. *Lancet* 1977;2:791-5
141. Mann JJ, Aarons SF, Wilner PJ, Keilp JG, Sweeney JA, Pearlstein T, et al. A controlled study of the antidepressant efficacy and side effects of deprenyl. A selective monoamine oxidase inhibitor. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:45- 50.
142. Wood LD, Neumiller JJ, Setter SM, et coll. Clinical review of treatment options for select non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Am J Geriatr Pharmacother*. Aug 2010; 8(4): 294-315.
143. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease: A national clinical guideline. NHS Quality Improvement Scotland, 2010
144. Tesei S, Antonini A, Canesi M, Zecchinelli A, Mariani CB, Pezzoli G. Tolerability of paroxetine in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord* 2000;15:986-9.
145. Richard IH, Kurlan R. A survey of antidepressant drug use in Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Neurology* 1997;49:1168- 70.
146. Hauser RA, Zesiewicz TA. Sertraline for the treatment of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:756- 9
147. Ceravolo R, Nuti A, Piccinni A, Dell' Agnello G, Bellini G, Gambaccini G, et al. Paroxetine in Parkinson's disease: effects on motor and depressive symptoms. *Neurology* 2000;55:1216- 8

148. Chen P-H, Cheng SJ. Depression in Parkinson's disease: Current understanding and treatment. *International Journal of Gerontology*. Dec 2008. 2(4): 172-82.
149. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et coll. Practice Parameter: Evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson's disease (an evidence-based review) : Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. Apr 11, 2006; 66(7): 996-1002.
150. Czernecki V, Pillon B, Houéto JL, et al. Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopa-therapy. *Neuropsychologia* 2002; 40: 2257-67.
151. Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease—an update. *J Neurol* 2004;251:795-804
152. K. Dujardin. Troubles cognitifs IN La maladie de Parkinson. L. Defebvre, M. Vérin. Elsevier Masson 2011, p248
153. Sinforiani E, Banchieri L, Zucchella C, et al. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease. *Arch Gerontol Geriatr* 2004; (Suppl. 9) : 387-91.
154. Emre M, Dementia in Parkinson's disease: cause and treatment, *Curr Opin Neurol*, 2004; 17:399-404.
155. Ravina B, Putt M, Siderowf A, et al., Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005;76:934-9
156. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351 : 2509-18.
157. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, et al., Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial, *Lancet Neurol*, 2009;8:613-8.

158. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al., Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet Neurol*, 2010;9:969-77
- 159.22. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. *Lancet Neurol*. Mar 2006; 5(3): 235-45.
160. Werner Poewe (chair), Bruno Dubois, Anette Schrag. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale Presentation and Clinimetric Testing Results. *Movement Disorders Vol. 23, No. 15, 2008, pp. 2129-2170. 2008 Movement Disorder Society*
161. Meike Kasten et al. Prévalence de la MOCA sur le MMS dans le dépistage des déficiences cognitives légères ou des démences de la maladie de parkinson.. *Journal de neurologie mai 2010*
162. Nasreddine ZS1, Phillips NA et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc. 2005 Apr;53(4):695-9*