

Année 2024

Thèse N° 554

Les troubles cognitifs, psychiatriques et sphinctériens au cours de la maladie de Parkinson

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/12/2024

PAR

Mr. Ayoub ELMOUMNI

Né le 09/02/1997 à Youssoufia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Noyaux gris centraux – Dopamine – Psychiatriques – Cognitifs – Sphinctériens –
Traitement

JURY

Mme. N.LOUHAB

Professeur de Neurologie

PRESIDENTE

Mr. J.OUMERZOUK

Professeur de Neurologie

RAPPORTEUR

Mr. M.CHRAA

Professeur de Physiologie

JUGES

Mr. N.HAMMOUNE

Professeur de Radiologie

Mr . S.BELLASRI

Professeur de Radiologie



{رَبِّ أَوْزِغْنِي أَنْ أَشْكُرْ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالَّذِي
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ
لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ
وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ}

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

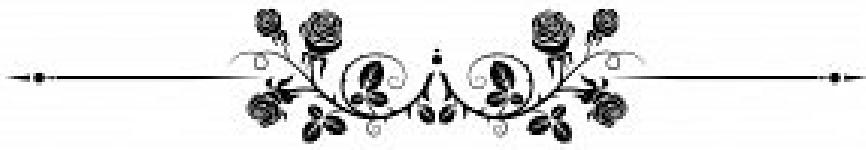
قَالُوا سُبْحَنَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلِمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ

٣٢

صَدِيقُ اللَّهِ الْعَظِيمِ

سورة البقرة ٢:٣٢



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune Considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoriaires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Said ZOUHAIR

Vice doyen de la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen des Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen Chargé de la Pharmacie

: Pr. Oualid ZIRAOUI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	ZOUHAIR Said (DOYEN)	P.E.S	Microbiologie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne

14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie

16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAIA BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
26	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
27	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
28	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
29	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
30	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
31	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
34	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
35	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
36	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
37	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
38	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
39	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie

40	CHERIF IDRISI EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
41	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
42	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
43	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie

47	FOURAIJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
49	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
50	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
51	BSIIS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
52	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
53	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
54	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
56	OUALI IDRISI Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
62	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
63	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
64	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
65	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
66	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique

67	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
68	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
73	LAKMICHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
74	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
75	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
76	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
77	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie

78	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
80	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
81	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
82	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
83	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
84	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
85	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
86	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
87	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
88	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
89	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
90	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
91	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
92	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique

93	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
94	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
95	EL IDRISI SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
96	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
97	BOURRAHOUAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
98	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
99	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
101	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
102	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
103	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
104	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
105	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
106	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
107	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
108	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique

109	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
110	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
111	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
112	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
113	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
114	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
115	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
116	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
117	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
118	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale

119	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
120	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
121	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
122	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
123	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
124	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
125	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
126	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
127	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
128	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
129	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
130	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
131	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique
132	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
133	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
134	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
135	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
136	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
137	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
138	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique

139	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
140	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
141	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
142	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
143	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie

144	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
145	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
146	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
147	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
148	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
149	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
150	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
151	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
152	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
153	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
154	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
155	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
156	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
157	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène
158	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
159	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
160	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
161	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
162	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
163	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
164	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-patologique
165	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
166	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
167	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
168	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie

169	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
170	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
171	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
172	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique
173	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
174	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
175	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
176	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
177	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
178	MAOUJOUD Omar	Pr Ag	Néphrologie
179	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
180	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
181	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
182	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
183	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
184	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
185	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
186	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
187	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
188	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
189	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
190	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
191	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
192	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
193	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
194	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
195	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie

196	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie mé0dicale
197	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
198	CHETTATTI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
199	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie

200	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
201	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
202	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
203	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
204	EL-QADIRY Rabiy	Pr Ag	Pédiatrie
205	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
206	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
207	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
208	ELATIQI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
209	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
210	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
211	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
212	HAJHOUJI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
213	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
214	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
215	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
216	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
217	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
218	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
219	WARDA Karima	MC	Microbiologie
220	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio-organique
221	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie

222	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
223	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
224	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
225	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
226	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
227	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
228	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
229	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
230	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique

231	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
232	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
233	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
234	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
235	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
236	SBAI Asma	MC	Informatique
237	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
238	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
239	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
240	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
241	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
242	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
243	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
244	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
245	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
246	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
247	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
248	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire

249	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
250	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
251	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
252	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
253	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
254	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
255	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
256	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
257	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
258	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
259	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
260	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
261	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques

262	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
263	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
264	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
265	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
266	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
267	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale
268	AHMANNA Hussein-choukri	Pr Ass	Radiologie
269	AIT M'BAREK Yassine	Pr Ass	Neurochirurgie
270	ELMASRIOUI Joumana	Pr Ass	Physiologie
271	FOURA Salma	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
272	LASRI Najat	Pr Ass	Hématologie clinique
273	BOUKTIB Youssef	Pr Ass	Radiologie
274	MOUROUTH Hanane	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
275	BOUZID Fatima zahrae	Pr Ass	Génétique

276	MRHAR Soumia	Pr Ass	Pédiatrie
277	QUIDDI Wafa	Pr Ass	Hématologie
278	BEN HOUMICH Taoufik	Pr Ass	Microbiologie-virologie
279	FETOUI Imane	Pr Ass	Pédiatrie
280	FATH EL KHIR Yassine	Pr Ass	Traumato-orthopédie
281	NASSIRI Mohamed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
282	AIT-DRISS Wiam	Pr Ass	Maladies infectieuses
283	AIT YAHYA Abdelkarim	Pr Ass	Cardiologie
284	DIANI Abdelwahed	Pr Ass	Radiologie
285	AIT BELAID Wafae	Pr Ass	Chirurgie générale
286	ZTATI Mohamed	Pr Ass	Cardiologie
287	HAMOUCHE Nabil	Pr Ass	Néphrologie
288	ELMARDOULI Mouhcine	Pr Ass	Chirurgie Cardio-vasculaire
289	BENNIS Lamiae	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
290	BENDAOUD Layla	Pr Ass	Dermatologie
291	HABBAB Adil	Pr Ass	Chirurgie générale
292	CHATAR Achraf	Pr Ass	Urologie

293	OUMGHAR Nezha	Pr Ass	Biophysique
294	HOUMAID Hanane	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
295	YOUSFI Jaouad	Pr Ass	Gériatrie
296	NACIR Oussama	Pr Ass	Gastro-entérologie
297	BABACHEIKH Safia	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
298	ABDOURAFIQ Hasna	Pr Ass	Anatomie
299	TAMOUR Hicham	Pr Ass	Anatomie
300	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
301	EL FAHIRI Fatima Zahrae	Pr Ass	Psychiatrie

302	BOUKIND Samira	Pr Ass	Anatomie
303	LOUKHNATI Mehdi	Pr Ass	Hématologie clinique
304	ZAHROU Farid	Pr Ass	Neurochirurgie
305	MAAROUFI Fathillah Elkarim	Pr Ass	Chirurgie générale
306	EL MOUSSAOUI Soufiane	Pr Ass	Pédiatrie
307	BARKICHE Samir	Pr Ass	Radiothérapie
308	ABI EL AALA Khalid	Pr Ass	Pédiatrie
309	AFANI Leila	Pr Ass	Oncologie médicale
310	EL MOULOUA Ahmed	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
311	LAGRINE Mariam	Pr Ass	Pédiatrie
312	OULGHOUL Omar	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
313	AMOCH Abdelaziz	Pr Ass	Urologie
314	ZAHLAN Safaa	Pr Ass	Neurologie
315	EL MAHFOUDI Aziz	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
316	CHEHBOUNI Mohamed	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
317	LAIRANI Fatima ezzahra	Pr Ass	Gastro-entérologie
318	SAADI Khadija	Pr Ass	Pédiatrie
319	DAFIR Kenza	Pr Ass	Génétique
320	CHERKAOUI Oussama	Pr Ass	Neurologie
321	ABAINOU Lahoussaine	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
322	BENCHANNA Rachid	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
323	TITOU Hicham	Pr Ass	Dermatologie

324	EL GHOUL Naoufal	Pr Ass	Traumato-orthopédie
325	BAHI Mohammed	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
326	RAITEB Mohammed	Pr Ass	Maladies infectieuses
327	DREF Maria	Pr Ass	Anatomie pathologique

328	ENNACIRI Zainab	Pr Ass	Psychiatrie
329	BOUSSAIDANE Mohammed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
330	JENDOUZI Omar	Pr Ass	Urologie
331	MANSOURI Maria	Pr Ass	Génétique
332	ERRIFAIY Hayate	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
333	BOUKOUB Naila	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
334	OUACHAOU Jamal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
335	EL FARGANI Rania	Pr Ass	Maladies infectieuses
336	IJIM Mohamed	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
337	AKANOUR Adil	Pr Ass	Psychiatrie
338	ELHANAFI Fatima Ezzohra	Pr Ass	Pédiatrie
339	MERBOUH Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
340	BOUROUMANE Mohamed Rida	Pr Ass	Anatomie
341	IJDDA Sara	Pr Ass	Endocrinologieet maladies métaboliques
342	GHARBI Khalid	Pr Ass	Gastro-entérologie
343	ATBIB Yassine	Pr Ass	Pharmacie clinique

LISTE ARRETEE LE 24/07/2024



DÉDICACES



« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse ...





Tout d'abord à Allah,

اللهم لله الحمد محمدأً حنيراً طيباً مباركاً فيه عدد خطبك ورضي نفسك وزنة عرشك
ومداد حلماتك اللهم لله الحمد ولله الشكر حتى ترضي والله الحمد ولله الشكر عدد
الرضي والله الحمد ولله الشكر دائماً وأبداً على نعمتك

*Au bon Dieu tout puissant, qui m'a inspiré, qui m'a guidé dans le bon chemin,
je vous dois ce que je suis devenu louanges et remerciements pour votre
clémence et miséricorde « Qu'il nous couvre de sa bénédiction ». AMEN !*

A mes chers parents :

A qui je dois tout, puisse dieu vous garder toujours à mes côtés en bonne et parfaite santé...

A ma très chère mère Fadila Aadjour:

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans, à toi ma mère qui a toujours su être à mon écoute et me comprendre à demi-mot à travers un simple regard, à me réconforter au moment opportun, aucune louange ne saura transmettre à sa juste valeur l'amour, le dévouement, et le respect que je porte pour toi, tes sacrifices pour mon bien-être étaient sans limites et le sont encore, Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Qu'Allah, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin.... Je t'aime beaucoup maman

A mon très cher père Mohammed Elmoumni:

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme. Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites. Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma gratitude, ma considération et l'amour éternel que je te porte pour les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et mon bien être. Merci pour tes sacrifices le long de ces années. Merci pour ta présence rassurante. Ce modeste travail qui est avant tout le tien, n'est que la consécration de tes grands efforts et tes immenses sacrifices. Puisse Allah être le témoin de ma profonde reconnaissance, te garder et te procurer santé et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour. Je t'aime papa.

A mes très chers frère et sœurs :

Ahmed, Bouchra, Mouna, Noura, Ghizlane, Fatima, Mbarka ELMOUMNI Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments d'amour et d'attachement que j'éprouve à votre égard. Merci d'être toujours là pour moi. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement, mon respect et mon amour. Puisse Allah le tout puissant, vous protéger, garde et renforce notre fraternité.

Je vous aime tous.

A mes très chers neveux et nièces :

Que je considère comme mes petits frères et sœurs, je vous dédie ce travail pour exprimer mon amour et appréciation envers vous. Que Allah vous protège et vous guide dans son chemin.

Je vous aime tous.

A mes chers oncles, tantes, cousins et cousines,

Je vous dédie cette thèse tout en vous souhaitant une longue vie pleine de réussite, de santé et de bonheur. .

A Toute la famille Lazrak :

Avec un immense respect et une gratitude profonde, je dédie cette thèse à la famille Lazrak. Votre amour, votre soutien infaillible et vos encouragements constants ont été ma source de force tout au long de ce voyage académique. Chaque étape de ce parcours a été rendue possible grâce à votre présence bienveillante et vos prières silencieuses. Que cette réalisation soit le reflet de tout ce que vous m'avez apporté et un hommage à votre foi en moi. Merci de tout cœur.

A Toute la famille Chouihi:

En témoignage de mon amour, mon attachement et ma gratitude, mais aussi en guise de ma reconnaissance pour votre affection, votre soutien et votre servabilité, je vous dédie ce travail. Qu'Allah le tout puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

A mes très chers amis :

A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs ! Vous êtes pour moi plus que des amis ! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance Et des sentiments de fraternité qu'on partage. Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre sincère amitié, que j'espère durera toute la vie.

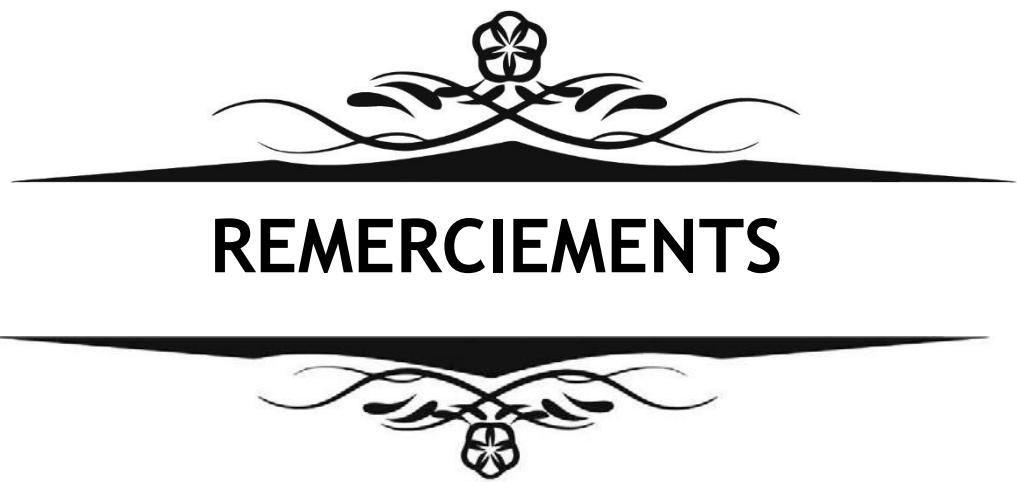
À tous mes collègues de classe, d'amphithéâtre et de stage hospitalier.

À tous mes binômes avec qui j'ai passé de sombres nuits de garde.

À tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis de citer.

À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Aux patients...



À NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENTE DE THÈSE

Madame le professeur LOUHAB Nisrine

Professeur de neurologie au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines qui seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté.

Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et de notre profonde admiration.

À NOTRE CHER MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

Monsieur le professeur OUMERZOUK Jawad

Professeur de neurologie à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail auquel vous avez grandement contribué en me guidant, en me conseillant et en me consacrant une grande partie de votre précieux temps. Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de ce travail.

Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité en moi une grande admiration et un profond respect. Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple. Votre exigence et votre souci du détail m'ont incité à approfondir ma réflexion.

Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période. Veuillez accepter, cher maître, l'assurance de mon estime et de mon profond respect. Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.

À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE

Professeur CHRAA Mohamed

Professeur de physiologie au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Je vous adresse mes sincères remerciements pour l'honneur que vous m'avez accordé en siégeant parmi mon noble jury. Permettez-moi de vous exprimer ma gratitude, mon respect et ma profonde admiration pour vos grandes qualités à la fois humaines et professionnelles. Votre compétence et votre conscience professionnelle ne peuvent que susciter notre admiration et notre respect. Veuillez trouver ici l'expression de notre grand respect et notre haute considération.

À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE

Professeur HAMMOUNE Nabil

Professeur de radiologie à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Permettez-nous de vous exprimer toute notre gratitude pour l'immense honneur que vous nous faites en acceptant de faire partie de notre noble Jury. Nous vous remercions pour la grande amabilité avec laquelle vous nous avez accueillis. Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, de vos compétences professionnelles incontestables ainsi que de vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect. Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté. Veuillez, Chère Professeur, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et de notre profond respect pour avoir guidé les premiers pas de ma carrière.

À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE

Professeur BELLASRI Salah

Professeur de radiologie à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger parmi mon jury de thèse. Je suis très reconnaissant de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger mon travail. Veuillez croire, cher maître, en l'assurance de mon grand respect et ma haute considération. Nous n'oublierons jamais les valeurs et la qualité de votre enseignement ainsi que vos qualités humaines et professionnelles. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et nos respects les plus sincères.

À NOTRE MAITRE

Professeur CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama

Chef de service et professeur de neurologie à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Je vous remercie énormément de votre encadrement dans le service pendant la réalisation de mon travail, ainsi que de votre patience, votre disponibilité, vos encouragements et vos précieux conseils qui m'ont été d'une grande valeur et aide. Par ce travail, veuillez trouver professeur, l'expression de notre grand respect et notre haute considération.



LISTE DES ABRÉVIATIONS



LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ach	: Acétylcholine
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
AMS	: Atrophie Multisystématisée
AS	: Apathy Scale
BREF	: Batterie Rapide d'Évaluation Frontale
CS	: Colliculus Supérieur
COMT	: Catéchol-O-Méthyl-Transférase
CB1	: Récepteurs Cannabinoïdes de type 1
DCL	: Démence à Corps de Lewy
DP	: Démence Parkinsonienne
DSM-IV	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECG	: Électrocardiogramme
GPi	: Globus Pallidus
GPe	: Globus Pallidus Externe
GPm	: Globus Pallidus Médial
HTA	: Hypertension Artérielle
HERA	: Hemispheric Encoding Retrieval Asymmetry
ICOMT	: Inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyltransférase
IDB	: Inventaire de Dépression de Beck
IRSS	: Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
IMAO-B	: Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase B
MMSE	: Mini-Mental State Examination
MoCA	: Montreal Cognitive Assessment
MP	: Maladie de Parkinson
MCI	: Mild Cognitive Impairment
MPJS	: Mouvements Périodiques des Jambes Pendant le Sommeil
Met	: Méthionine
NDMV	: Noyau Dorsal Moteur du Vague
NGC	: Noyaux Gris Centraux
NST	: Noyau sous-thalamique
NPP	: Noyau Pédonculopontin
PDSS	: Parkinson's Disease Sleep Scale
PSM	: Plaintes Subjectives de Mémoire
SCP	: Stimulation Cérébrale Profonde
SN	: Substantia Nigra
SNr	: Substance Noire Réticulée
SNE	: Système Nerveux Entérique

SNC	: Système Nerveux Central
SNCA	: Synucléine Alpha
SNc	: Substance Noire Compacte
STN	: Noyau Sous-thalamique
SDD	: Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique
SJSR	: Syndrome des Jambes Sans Repos
SDE	: Somnolence Diurne Excessive
SWI	: Susceptibility Weighted Imaging
TAG	: Trouble d'Anxiété Généralisé
TOC	: Trouble Obsessionnel-compulsif
TCSP	: Trouble de Comportement en Sommeil Paradoxal
TCC	: Thérapie Cognitivo-comportementale
UPDRS	: Unified Parkinson's Disease Rating Scale
Val	: Valine



LISTE DES FIGURES

Liste des figures

- **Figure 1:** Schéma des ganglions de la base .
- **Figure 2:** Une coupe coronale du cerveau montrant le putamen ainsi que les segments interne et externe du globus pallidus .
- **Figure 3:** Schématisation de la substance noire.
- **Figure 4:** Schématisation de la voie directe et indirecte.
- **Figure 5:** Répartition du nombre de patients selon les tranches d'âge.
- **Figure 6:** Répartition des patients selon le sexe.
- **Figure 7:** Répartition des patients selon l'activité professionnelle.
- **Figure 8:** Répartition du nombre de patients selon la durée d'évolution de la maladie .
- **Figure 9:** Répartition du nombre de patients selon les antécédents médicaux.
- **Figure 10:** Répartition du nombre de patients selon les antécédents toxico-allergiques.
- **Figure 11:** Répartition du nombre de patients selon les antécédents chirurgicaux.
- **Figure 12:** Répartition des patients selon les antécédents familiaux.
- **Figure 13:** Résultats de l'échelle d'UPRDS.
- **Figure 14:** Répartition du nombre de patients selon les troubles psychiatriques.
- **Figure 15:** Résultats de l'échelle de Hamillton.
- **Figure 16:** Répartition du nombre de patients selon les troubles cognitifs.
- **Figure 17:** Résultats du test MOCA.
- **Figure 18:** Résultats du test MMS.
- **Figure 19:** Résultats du test BREF.
- **Figure 20:** Répartition des patients selon la présence de la constipation et incontinence fécale.
- **Figure 21:** Répartition du nombre de patients selon les troubles urinaires.
- **Figure 22:** Dépigmentation de la substancia nigra.
- **Figure 23:** Corps de Lewy dans la SN.
- **Figure 24:** Organisation fonctionnelle des NGC chez les patients atteints de la MP.
- **Figure 25:** Circuits fronto-striataux dorsal et ventral.
- **Figure 26:** Innervation vagale efférente permettant de réguler la motricité digestive et coupe transversale de colon permettant de mettre en évidence les ganglions sous-muqueux et myentériques.
- **Figure 27:** Schéma de l'innervation de la vessie.
- **Figure 28:** Évolution des symptômes neuropsychiatriques dans la maladie de Parkinson.
- **Figure 29:** Test de la Tour de Londres.
- **Figure 30:** Trail Making Test.
- **Figure 31:** Échelle de notation pour le signe de la queue d'hirondelle .
- **Figure 32:** Schéma représentant les nouvelles cibles potentielles pour la stimulation cérébrale profonde.
- **Figure 33:** Prise en charge des hallucinations dans la MP.
- **Figure 34:** Traitement de la maladie de Parkinson à un stade précoce (Early PD) (MDS EBM 2019).
- **Figure 35:** En position assise, le muscle puborectal « étouffe » le rectum, maintenant ainsi la continence. L'accroupissement permet de détendre le muscle puborectal , redressant ainsi l'angle anorectal.

- **Figure 36:** Prise en charge de la rétention urinaire .
- **Figure 37:** Prise en charge des symptômes de stockage urinaire.



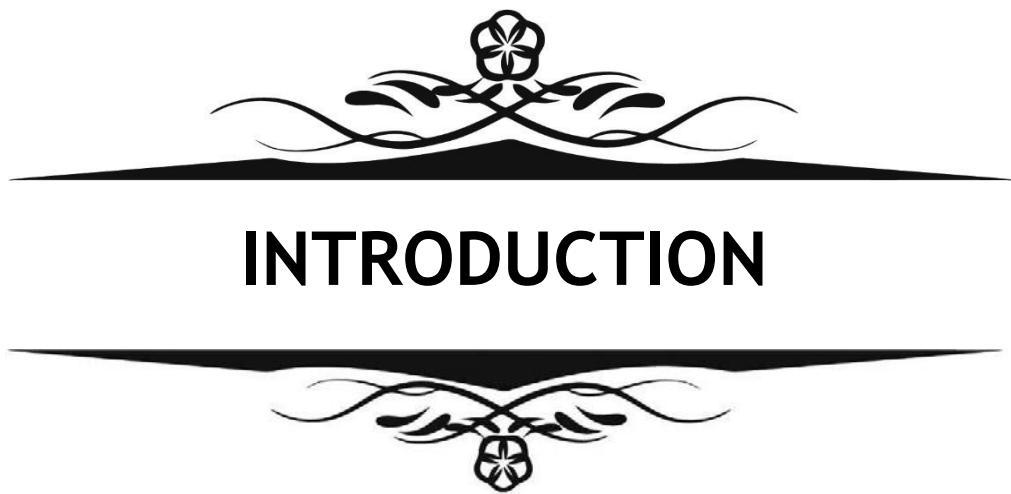
LISTE DES TABLEAUX

Liste des tableaux

- **Tableau 1:** Répartition du nombre de patients selon le TTT instauré.
- **Tableau 2:** Prise en charge thérapeutique des troubles psychiatriques et cognitifs.
- **Tableau 3:** Moyenne d'âge selon la littérature.
- **Tableau 4:** Répartition selon le sexe dans la littérature.
- **Tableau 5:** Différenciation clinique entre les symptômes apathiques et les symptômes émotionnels de la dépression.
- **Tableau 6:** Les agonistes dopaminergiques pour le traitement de la MP.
- **Tableau 7:** Formulations et dosages des combinaisons de L-Dopa dans la MP.
- **Tableau 8:** Efficacité et implications cliniques des inhibiteurs de la MAO-B, de la COMT et des agonistes dopaminergiques dans la MP.



INTRODUCTION	1
RAPPEL ANATOMIQUE	4
1. Représentation anatomique des ganglions de base	5
2. Principales structures des noyaux gris centraux:	5
FONCTIONS ET PHYSIOLOGIE DES NOYAUX GRIS CENTRAUX	10
MATERIELS ET METHODES	15
1. Objectifs de l'étude	16
2. Types de l'étude	16
3. Population cible	16
4. Fiche d'exploitation	17
5. Instruments de mesure	17
6. Analyse des données	18
7. Considérations éthiques	18
RESULTATS	19
A- Profil Epidémiologique:	20
1. L'âge	20
2. Le sexe	20
3. La profession	21
B- Renseignements cliniques:	22
1. Durée d'évolution de la maladie	22
2. Antécédents	22
3. Signes cliniques	25
4. Données paracliniques	33
5. Traitement	33
DISCUSSION	34
A- Discussion générale	35
1. La maladie de Parkinson	35
2. La neuropathologie de la maladie de Parkinson	35
3. Physiopathologie	41
B- Discussion des résultats	52
1. Donnés épidémiologiques sur les troubles cognitifs, psychiatriques et sphinctériens dans la maladie de Parkinson	52
2. Les aspects cliniques de la maladie de Parkinson	55
3. Les aspects paracliniques de la maladie de Parkinson	86
4. La prise en charge thérapeutique	89
CONCLUSION	108
RESUMES	110
ANNEXES	115
BIBLIOGRAPHIE	140



INTRODUCTION

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative fréquente qui touche les neurones dopaminergiques de la substance noire, et dont l'expression clinique peut être très variable aux différentes étapes de son évolution.

Cette maladie a été décrite pour la première fois en 1817 par le médecin anglais James Parkinson dans son ouvrage médical « An Essay on the Shaking Palsy ». Parkinson y fait une description détaillée de six patients, et montre dans son écrit que les symptômes que présentent ces patients constituent une entité clinique propre. Seule la rigidité sera ajoutée par le neurologue français Jean Martin Charcot, qui viendra ainsi compléter la liste des symptômes et nommera cette affection: « Maladie de Parkinson ».

Ces dernières années, la recherche dans ce domaine de la pathologie a pris un essor considérable: les progrès y sont multiples tant du point de vue de l'évaluation, de la physiopathologie et de l'étiopathogénie que du point de vue thérapeutique.

En plus de l'aspect moteur, de nombreux autres symptômes s'articulent au tableau clinique de cette pathologie, notamment des troubles cognitifs, psychiatriques et sphinctériens. Toutefois, la reconnaissance de ces symptômes au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson ne s'est pas imposée d'emblée dans les premiers tableaux cliniques établis.

En 1882, Benjamin Ball est le premier à évoquer que dans quelques cas, c'est un état de démence et de demi-stupeur qui prédomine, en ajoutant que les troubles psychiques sont presque toujours intermittents et qu'ils paraissent s'aggraver parallèlement aux troubles de la motilité.

Actuellement, il existe un réel consensus à ce sujet dans la littérature, et toutes les études s'accordent à rendre compte de la présence de déficits cognitifs fréquents atteignant notamment les fonctions visuo-spatiales, mnésiques et exécutives.

L'objectif de notre travail est de mettre le point sur ces troubles et leurs évolutions chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, à l'aide d'une batterie de tests utilisables en pratique clinique.

Soumis à un échantillon de parkinsoniens, les résultats obtenus seront analysés qualitativement ainsi que quantitativement, et enfin discutés en les confrontant aux données théoriques rassemblées.



RAPPEL ANATOMIQUE

I. Rappel anatomique :

1. Représentation anatomique des ganglions de base

Les noyaux gris centraux, ou ganglions de la base, sont des aires du cerveau situées en dessous du cortex, en profondeur des deux hémisphères cérébraux. Ils font partie du système extrapyramidal, qui représente un élément clé de la motricité, permettant la programmation et l'exécution des mouvements notamment les mouvements surappris, dits automatiques. Le tout schématisé comme suit (Figure 1):

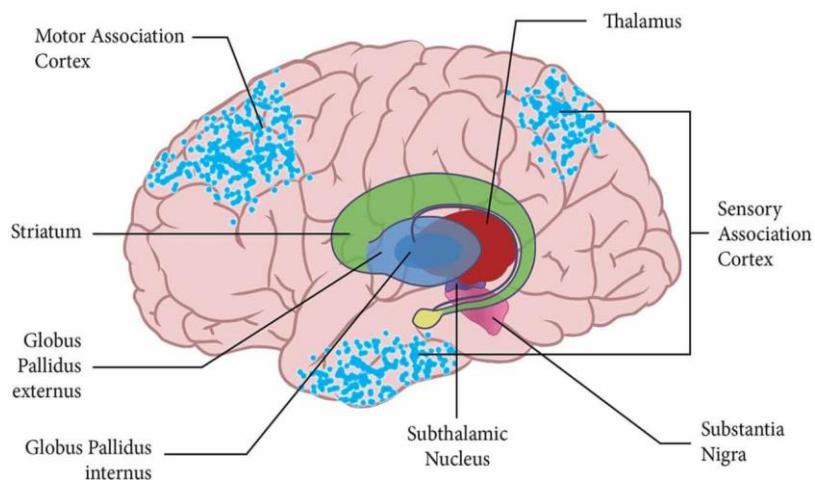


FIGURE 1:SCHEMA DES GANGLIONS DE LA BASE .

2. Principales structures des noyaux gris centraux

a. Striatum

Le striatum correspond à l'ensemble formé par trois noyaux télencéphaliques: le noyau caudé, le putamen (partie latérale du noyau lenticulaire) et le nucleus accumbens. Cette dénomination est liée aux stries formées par le passage des fibres des capsules par des cloisons de substance blanche au niveau de ces structures nucléaires, ainsi que par le trajet d'artéries centrales.

➤ **Noyau caudé (nucleus caudatus):**

Noyau enroulé autour du thalamus, ayant en vue latérale une forme comparée classiquement à une « virgule à grosse extrémité antérieure » (ou également à un fer à cheval ouvert vers l'avant et le bas). Il présente trois parties se continuant l'une avec l'autre sans limite précise: tête, corps et queue.

- **Tête du noyau caudé**

Extrémité antérieure renflée et volumineuse (diamètre: environ 2 cm, soit un travers de doigt), située en avant et au-dessus du pôle antérieur du thalamus.

- **Corps du noyau caudé**

Partie moyenne du noyau caudé, se rétrécissant progressivement de l'avant vers l'arrière jusqu'au pôle postérieur du thalamus (pulvinar), situé au-dessus du thalamus et séparé de lui par le sillon thalamocaudé.

- **Queue du noyau caudé**

Longue partie s'effilant progressivement en forme de queue, se recourbant vers le bas et vers l'avant en s'engageant dans le lobe temporal, satellite du « toit » de la corne temporale du ventricule latéral, et se terminant au niveau du corps amygdaloïde.

➤ **Putamen**

En latin, 'putamen' signifie 'coquille'. Il constitue la partie latérale (ou externe) du noyau lenticulaire. Il se situe en dehors de la lame médullaire latérale et est en contact latéral avec la capsule externe, laquelle est adjacente au claustrum. La partie inféro-médiale du putamen est adhérente au nucleus accumbens, qui est lui-même relié à la partie inférieure de la tête du noyau caudé. La région inférieure du noyau caudé est traversée par la commissure antérieure formant une sorte de canal à travers le noyau.

➤ **Noyau accumbens**

En latin, 'accumbens' signifie 'se couchant, s'étendant', du verbe 'accumbo' = 'se coucher, s'étendre'. Il correspond à une zone de jonction entre la tête du noyau caudé (partie inféro-latérale) et le noyau lenticulaire (partie inféro-médiale du putamen).

b. Globus Pallidus

En latin, 'globus' signifie 'globe, boule, sphère' et 'pallidus' = 'pâle'. Il correspond à la partie médiale (interne) du noyau lenticulaire située en dedans de la lame médullaire latérale et donc en dedans du putamen en raison d'une plus grande densité en fibres myélinisées (Figure2).

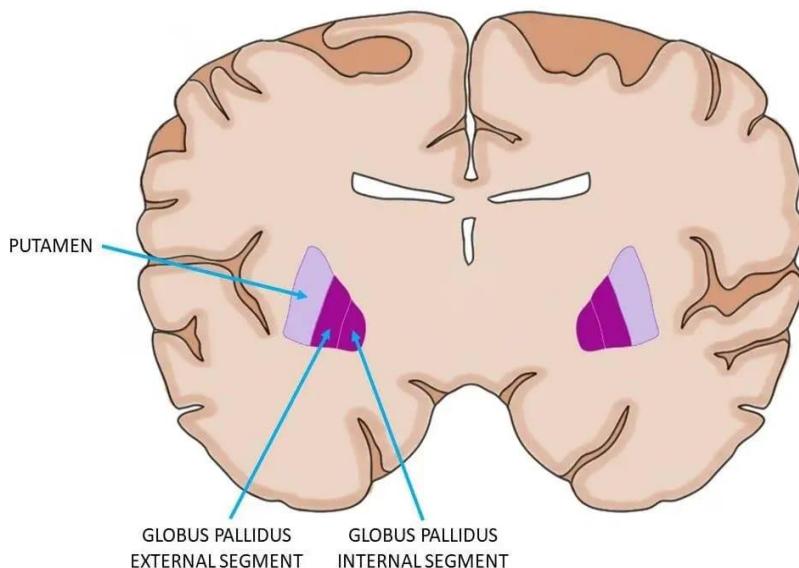


FIGURE 2:UNE COUPE CORONALE DU CERVEAU MONTRANT LE PUTAMEN (EN VIOLET CLAIR) AINSI QUE LES SEGMENTS INTERNE ET EXTERNE DU GLOBUS PALLIDUS (EN VIOLET FONCÉ).

Le globus pallidus est subdivisé en deux parties: globus pallidus médial et globus pallidus latéral:

➤ **Segment interne (GPi)**

Correspond à la partie médiale du globus pallidus, qui est située entre la lame médullaire médiale et la lame médullaire latérale. Le GPi joue un rôle clé dans le contrôle moteur, en étant une structure de sortie importante pour les noyaux de la base.

➤ **Segment externe (GPe)**

Correspond à la partie latérale du globus pallidus, située en dehors de la lame médullaire médiale. Il est associé à des connexions avec des régions telles que le striatum et d'autres structures cérébrales.

c. **Noyau sous-thalamique (STN)**

Le noyau sous-thalamique ou subthalamique (nucleus subthalamicus), également appelé corps de Luys (Jules Bernard Luys 1865), appartient à la région sous-thalamique avec le groupe nucléaire du subthalamus comprenant le noyau réticulaire, la zona incerta et le noyau pré-géniculé. Il apparaît dense, richement vascularisé et de petite taille. Localisé bilatéralement dans le diencéphale, il est intercalé entre la zona incerta dorsalement et la portion diencéphalique de la locus Niger, et il entre en contact avec la capsule interne en dehors et l'anse lenticulaire en bas et en dedans. Il est divisé en trois régions: sensori-motrice, limbique et associative.

d. **Substance noire (Substantia Nigra)**

C'est un noyau falciforme situé en plein pédoncule cérébral, entre le noyau rouge en arrière et la voie pyramidale en avant. Il est formé de deux parties: la pars compacta et la pars reticulata (Figure3).

La concentration en dopamine est plus importante dans la pars compacta.

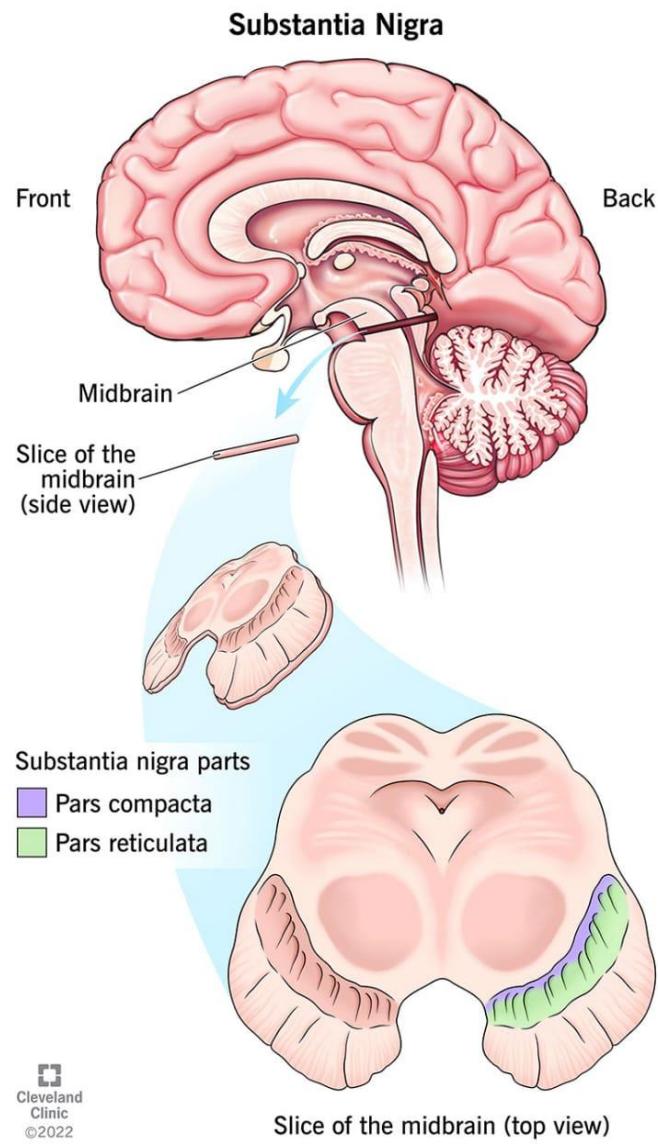


FIGURE 3: SCHÉMATISATION DE LA SUBSTANCE NOIRE.



FONCTIONS ET PHYSIOLOGIE DES NOYAUX GRIS CENTRAUX:



Un grand nombre de travaux se sont intéressés aux fonctions motrices des noyaux gris centraux et ont démontré le rôle de ces structures dans la programmation et le contrôle des mouvements.

Leur dysfonctionnement résulte en différents troubles moteurs, tels qu'une production excessive de mouvements anormaux (hyperkinésie), une pauvreté des mouvements (akinésie) ou leur ralentissement (bradykinésie), ainsi que des tremblements, comme dans la maladie de Parkinson.

Suite aux travaux d'Alexander et coll. [1], plusieurs études ont montré que, parallèlement à ces fonctions motrices, une partie des noyaux gris centraux participe également au contrôle des aspects cognitifs et émotionnels du comportement.

Les NGC reçoivent des afférences du cortex moteur et d'autres régions pour les renseigner sur l'acte moteur qui va être réalisé et sur l'environnement. L'information afférente est traitée dans les NGC et doit rejoindre le cortex moteur par des neurones efférents, en passant par le thalamus qui contient des noyaux de relais moteurs spécifiques.

C'est ainsi que, en régulant l'activité des neurones moteurs du cortex ou du tronc cérébral, que les NGC influencent la motricité.

Il faut s'avoir qu'à l'inverse des neurones des NGC, qui sont majoritairement inhibiteurs, les afférences corticales vers les NGC et les efférences thalamiques réciproques vers le cortex sont excitatrices, leurs neurones libèrent du glutamate.

1. LES AFFERENCES:

Le striatum reçoit des afférences de toutes les aires corticales, à l'exception du cortex visuel et auditif primaires. Les projections les plus denses proviennent des aires associatives des lobes frontaux et pariétaux. Chaque région corticale se projette à un niveau précis du striatum.

Le striatum est la porte d'entrée des noyaux gris centraux (NGC). La partie dorsale reçoit les afférences corticales, tandis que la partie ventrale reçoit les afférences limbiques.

Il faut savoir que le striatum reçoit également des afférences sous-corticales modulatrices, principalement de la substance noire compacte (SNc), qui sont des afférences dopaminergiques.

2. LES EFFERENCES:

Les neurones du striatum projettent sur d'autres cibles des noyaux gris centraux (NGC) qui sont le globus pallidus médial (GPm) et la substance noire réticulée (SNr). Ce sont ces deux noyaux (GPm et SNr) qui constituent la porte de sortie des NGC, qui vont rejoindre le cortex via le thalamus.

Le fonctionnement des NGC se fait par deux voies:

- Une voie directe facilitatrice du mouvement.
- Une voie indirecte inhibitrice du mouvement.

Ces deux voies antagonistes fonctionnent ensemble en harmonie pour permettre un mouvement correct dans son déclenchement, son maintien et sa réalisation jusqu'à atteindre son but.

3. Efférences directes ou voie directe:

Les neurones du striatum qui libèrent du GABA et de la substance P se projettent sur les neurones inhibiteurs GABAergiques du GPm et de la SNr. Ces derniers envoient leurs projections vers les noyaux de relais moteurs du thalamus, qui sont des neurones glutamatergiques excitateurs. Ces efférences thalamiques excitatrices se dirigent ensuite vers le cortex moteur, comprenant l'aire primaire, l'aire prémotrice et l'aire motrice supplémentaire (Figure4).

Il est important de noter qu'au repos, les neurones inhibiteurs du striatum qui projettent sur les neurones du GPm et de la SNr sont silencieux (sans activité inhibitrice), tandis que les neurones inhibiteurs du GPm et de la SNr, qui projettent sur le thalamus, exercent une inhibition tonique continue sur les neurones thalamiques. En conséquence, les efférences thalamiques

excitatriques vers le cortex moteur ne sont pas activées au repos, car elles sont sous l'effet de l'inhibition du GPm et de la SNr.

Le striatum ne s'active et n'exerce une action inhibitrice sur le GPm et la SNr que lorsqu'il est stimulé par les afférences corticales, c'est-à-dire lors de l'initiation d'un mouvement. En cas de stimulation du striatum par ces afférences, l'inhibition exercée par le GPm et la SNr sur les noyaux thalamiques est levée (l'inhibition tonique du GPm et de la SNr sur le thalamus au repos est supprimée), ce qui entraîne l'excitation des efférences thalamiques qui se projettent sur le cortex moteur. En d'autres termes, les neurones thalamiques excitateurs, qui étaient inhibés au repos, sont désinhibés lors de la stimulation.

Cette voie directe a pour effet de faciliter le mouvement.

4. Efférences indirectes ou voie indirecte:

Dans cette voie, les neurones du striatum qui libèrent du GABA et des enképhalines se projettent sur les neurones GABAergiques inhibiteurs du GPI ou GPe. Ces neurones inhibiteurs se projettent ensuite sur les neurones excitateurs glutamatergiques du noyau subthalamique (NST). Les neurones excitateurs du NST projettent ensuite sur les neurones inhibiteurs du GPm et de la SNr (Figure 4).

Lorsqu'il y a stimulation du striatum par les afférences corticales, l'inhibition des neurones du GPI ou GPe est levée, ce qui active les neurones excitateurs du NST.

Cela entraîne un renforcement de l'inhibition exercée par le GPm et la SNr sur les neurones thalamiques, rendant ces derniers inactifs et incapables d'exciter le cortex moteur.

En d'autres termes, ces deux inhibitions successives désinhibent le NST, qui à son tour excite le GPm et la SNr, produisant un effet exactement opposé à celui de la voie directe.

La voie indirecte a donc pour effet d'inhiber le mouvement.

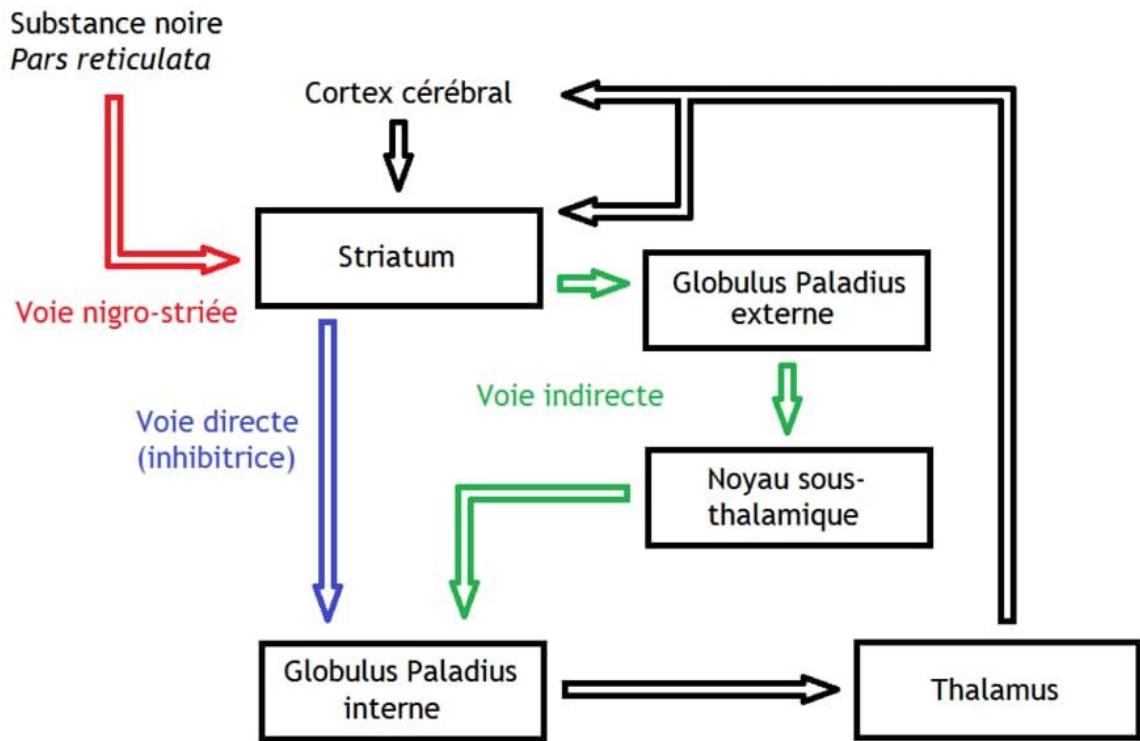


FIGURE 4:SCHEMATISATION DE LA VOIE DIRECTE ET INDIRECTE.



MATERIELS ET METHODES

1. Objectifs de l'étude:

L'objectif de ce travail est d'étudier les manifestations cognitives et psychiatriques, ainsi que les troubles sphinctériens au cours de la maladie de Parkinson, avec pour but de proposer une prise en charge thérapeutique adaptée.

2. Types de l'étude:

Il s'agit d'une étude prospective, menée dans le service de neurologie de l'Hôpital Militaire Avicenne, s'étalant sur une période de six mois d'avril au septembre 2024, et portant sur 30 patients parkinsoniens.

3. Population cible:

a. Critères d'inclusion:

Patients atteints de la maladie de parkinson, dont le diagnostic a été établi selon les critères cliniques classiques, en l'absence de signes d'atypies ou de drapeaux rouges, avec une bonne réponse à la L-dopa.

b. Critères d'exclusion:

Afin que les résultats de nos tests ne soient pas faussés, nous avons décidé d'exclure les personnes qui:

- ✓ Présentent d'autres troubles neurologiques.
- ✓ Souffrent de comorbidités sévères, telles que des maladies cardiaques, pulmonaires, hépatiques ou rénales graves.
- ✓ Ont des antécédents de troubles psychiatriques sévères non liés à la maladie de Parkinson, comme la schizophrénie ou le trouble bipolaire.
- ✓ Ont une démence avancée ou des troubles cognitifs sévères avant le diagnostic de la maladie de Parkinson.
- ✓ Ont un historique récent d'abus de substances (alcool, drogues).
- ✓ Non capable de donner un consentement éclairé.

4. Fiche d'exploitation:

L'exploitation des différents dossiers est faite au moyen d'une fiche d'exploitation préétablie comportant les paramètres suivants: (Annexe 1)

- Identité
- Antécédents
- Durée d'évolution de la maladie de Parkinson
- Étude clinique
- Examens Complémentaires
- Traitement

5. Instruments de mesure:

a) Évaluation cognitive:

- Mini-Mental State Examination (MMSE) (Annexe 3)
- Batterie Rapide d' Évaluation Frontale (BREF) (Annexe 4)
- MoCA (Montreal Cognitive Assessment) (Annexe 5)

b) Évaluation psychiatrique:

- Dépression
- Anxiété
- Délire
- Hallucinations
- Apathie
- Troubles du sommeil
- Troubles obsessionnels-compulsifs
- Syndrome de dysrégulation dopaminergique: c'est une complication du traitement de la maladie de Parkinson, caractérisée par un comportement addictif et une utilisation excessive de médicaments dopaminergiques.
- Échelle de Dépression de Hamilton (Annexe 6)

- Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) (Annexe 7)

c) **Évaluation des troubles sphinctériens:**

- Questionnaire sur la continence urinaire (Annexe 8)
- Questionnaire sur la fonction intestinale

6. Analyse des données:

Nous avons utilisé le logiciel Microsoft Excel 2019 pour la confection de la base de données.

7. Considérations éthiques:

Le recueil des données a été effectué dans le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

0

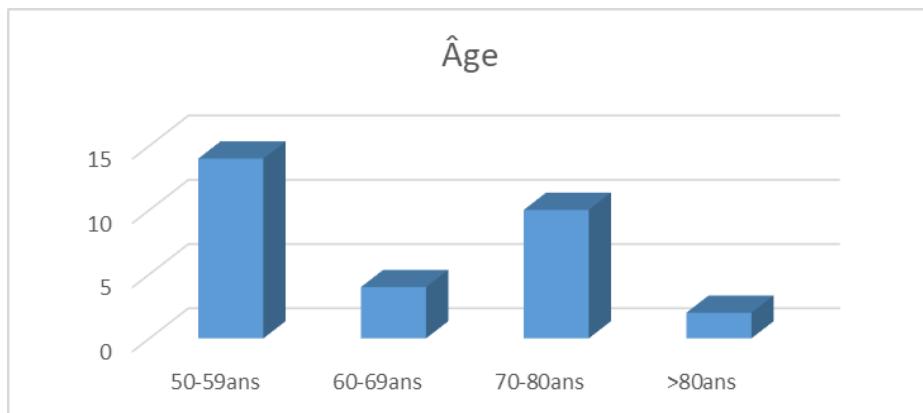


RESULTATS

A. Profil épidémiologique:

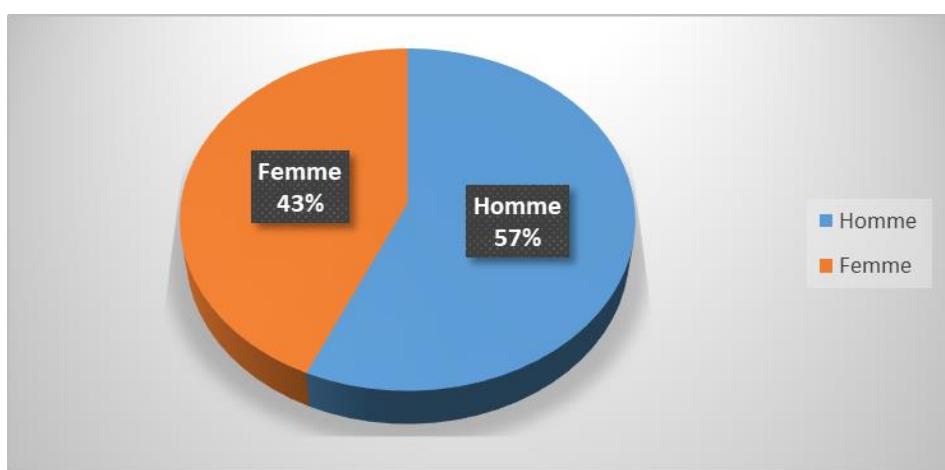
1. Âge:

L'âge moyen des patients était de 65 ans, allant de 41 ans à 86 ans. La tranche d'âge la plus représentée dans notre étude était entre 50 ans et 59 ans.



2. Sexe:

Dans notre étude, l'analyse des résultats retrouvait 17 hommes et 13 femmes, soit un sex-ratio (homme/femme) était de 1,3.



3. Répartition des patients selon la profession:

Dans notre étude, 2 patients étaient en activité professionnelle, tandis que 28 patients étaient sans activité professionnelle.

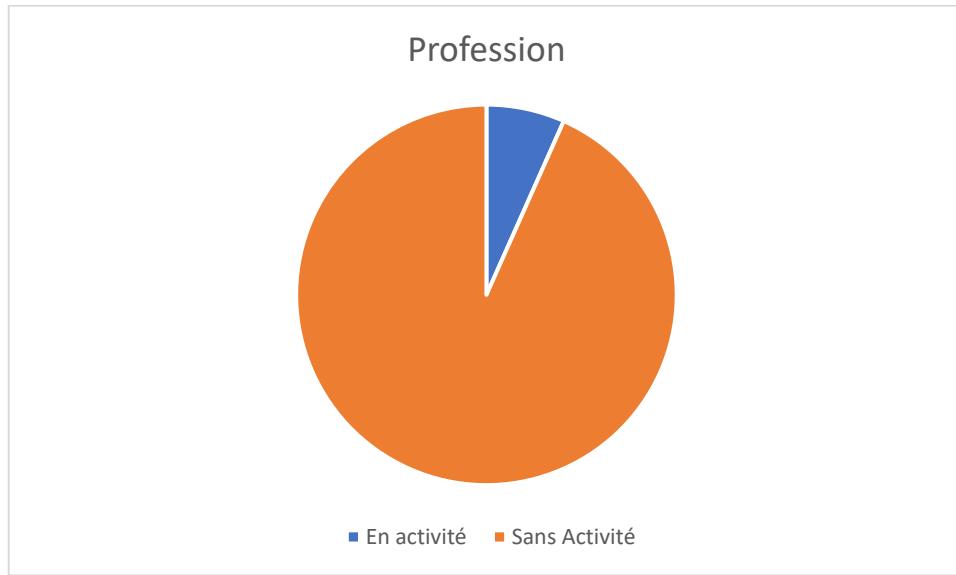


Figure 7: Répartition des patients selon l'activité professionnelle.

B. Renseignements cliniques:

1. Durée d'évolution de la maladie:

La durée d'évolution de la maladie dans notre série varie de 1ans à 12ans, avec une durée moyenne de 5.73 ans.

Les patients ayant une durée d'évolution comprise entre 5 et 10 ans sont les plus fréquents, représentant 60% de notre échantillon.

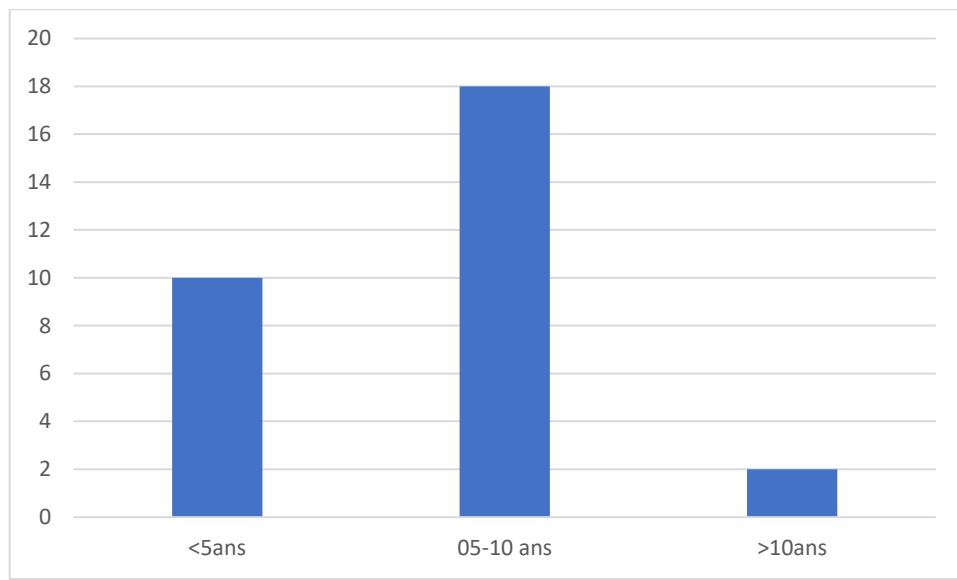


Figure 8:Répartition du nombre de patients selon la durée d'évolution de la maladie .

2. Antécédents:

a. Antécédents médicaux:

L'hypertension artérielle (HTA) était l'antécédent médical le plus rapporté chez 26,27 % des patients, suivi du diabète chez 20% des patients.

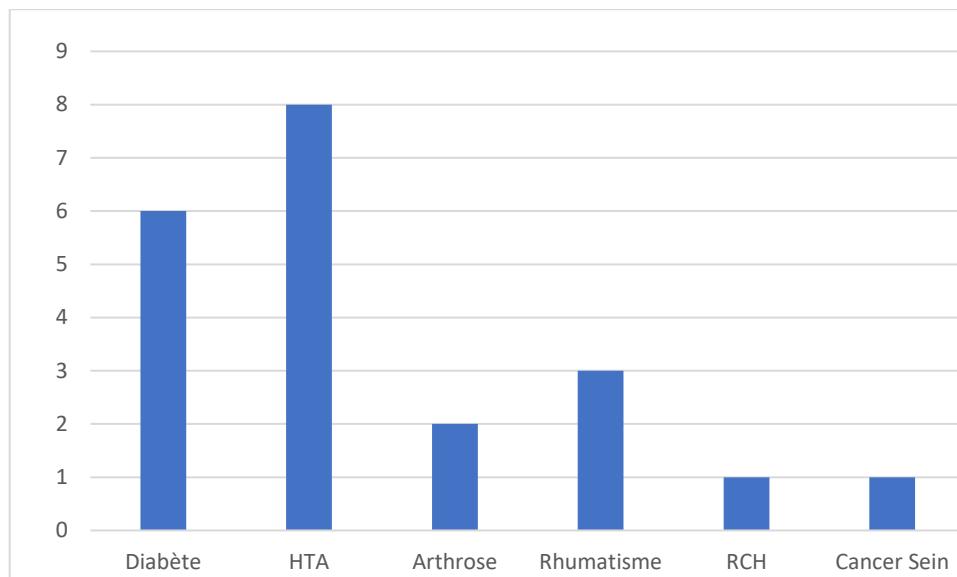


Figure 9: Répartition du nombre de patients selon les antécédents médicaux.

b. Antécédents toxico-allergiques:

Le tabagisme actif et l'alcoolisme étaient les antécédents les plus courants chez les hommes de notre échantillon, tandis que la consommation de plantes était plus fréquemment observée chez les femmes.

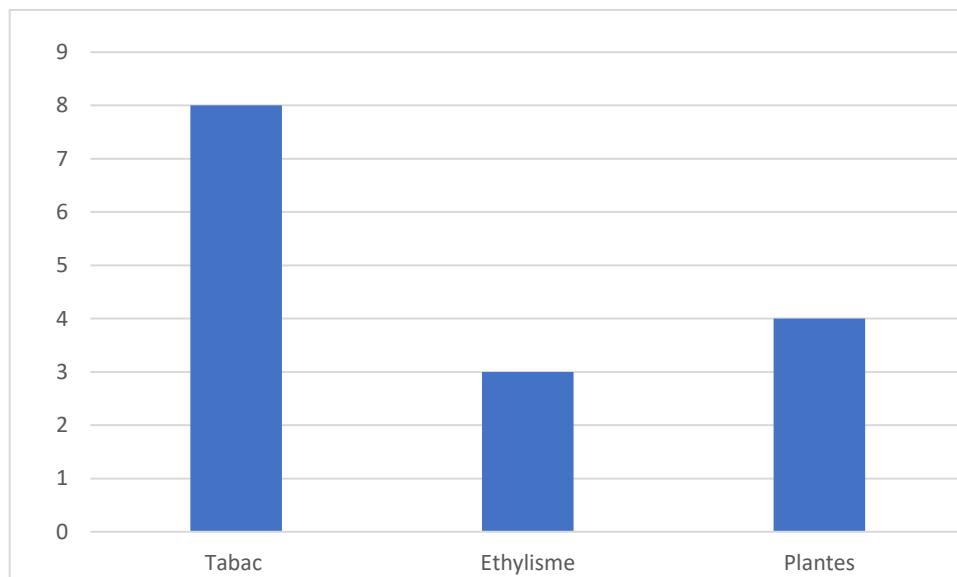


Figure 10: Répartition du nombre de patients selon les antécédents toxico-allergiques.

c. Antécédents chirurgicaux:

Concernant les antécédents chirurgicaux, l'appendicectomie était l'antécédent le plus rapporté chez 10% des patients de notre étude.

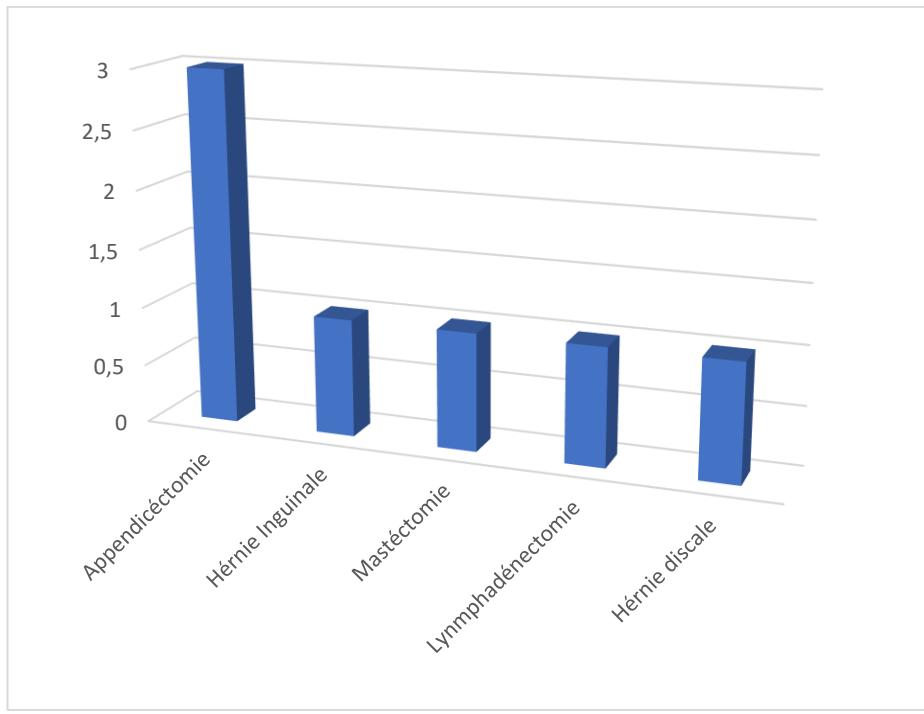
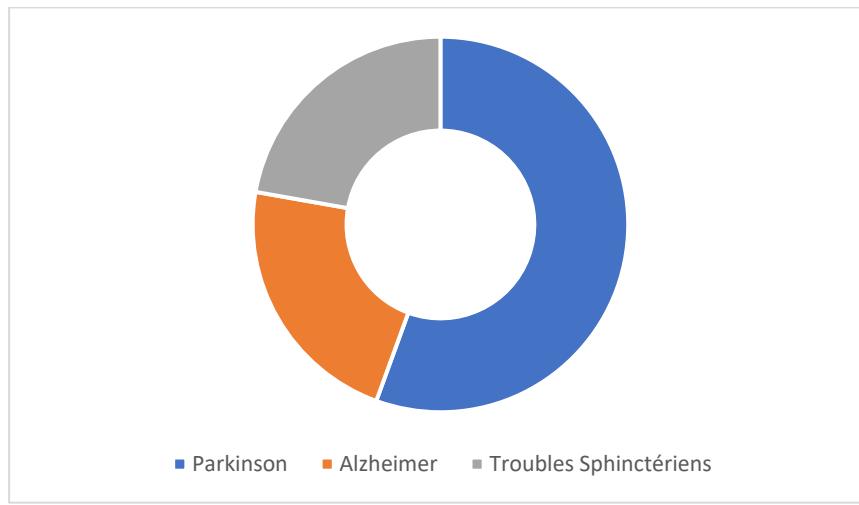


Figure 11: Répartition du nombre de patients selon les antécédents chirurgicaux.

d. Antécédents familiaux:

L'étude a révélé que la maladie de Parkinson était l'antécédent familial le plus fréquent chez 16,67 % des patients, suivie par la maladie d'Alzheimer puis des troubles sphinctériens.



3. Signes cliniques:

3.1 Résultats de l'échelle UPDRS:

Dans notre étude, huit patients présentaient la maladie de Parkinson à un stade léger, treize à un stade modéré, et neuf à un stade sévère.

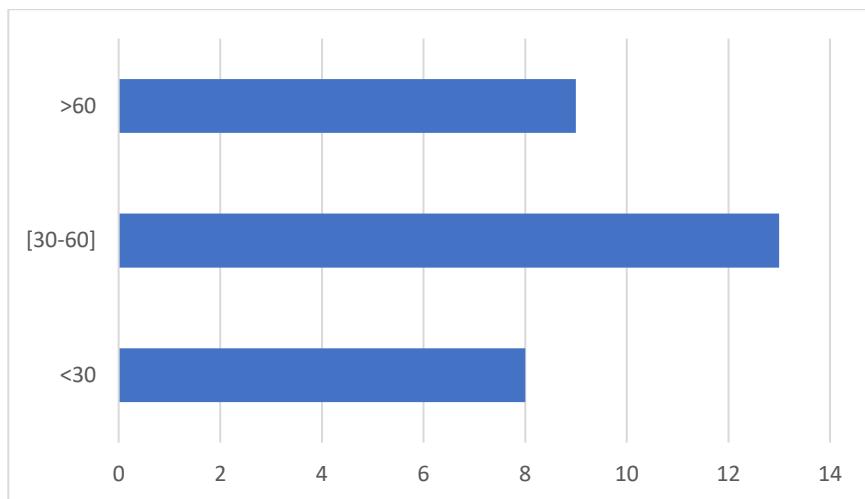


Figure 13: Résultats de l'échelle d'UPRDS.

3.2 Les troubles psychiatriques:

Concernant les manifestations psychiatriques, la dépression était le trouble le plus fréquent, touchant 83% des patients, suivie par l'anxiété et l'apathie chez 76% des cas, puis les troubles du sommeil chez 73 % des patients. Le syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD) était présent chez 26% des cas, les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) chez 56%, et enfin les hallucinations chez seulement 10% des patients.

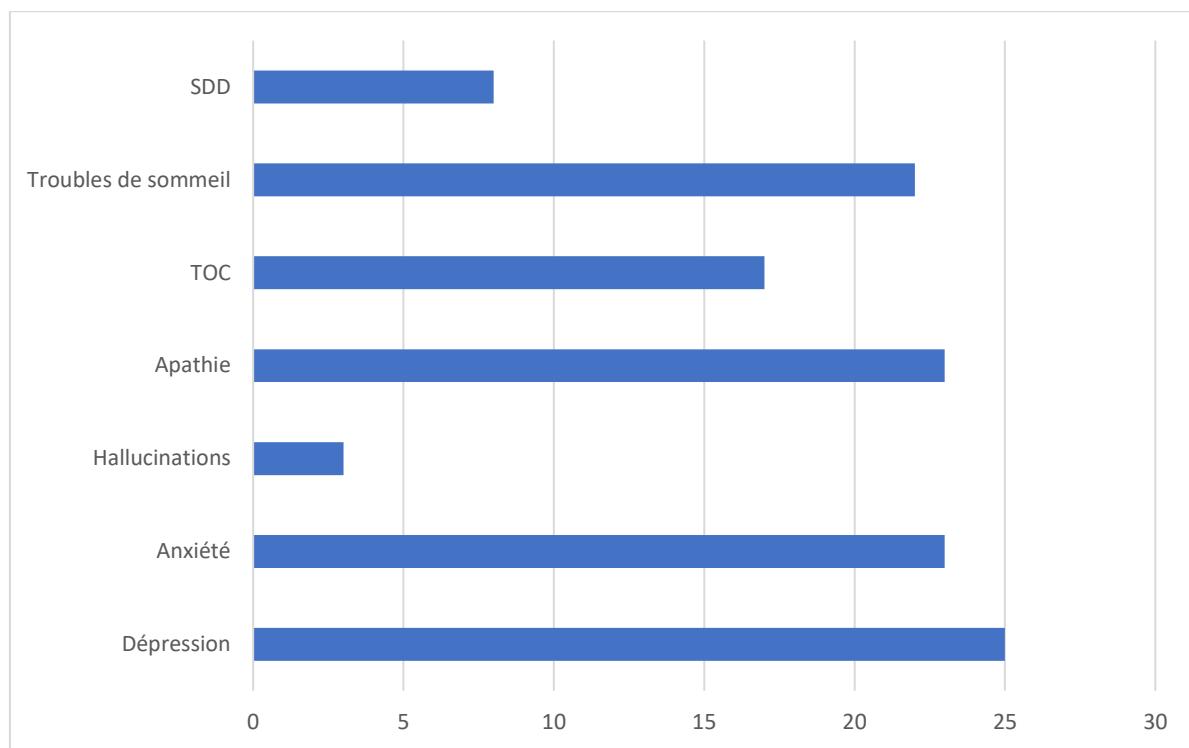


Figure 14: Répartition du nombre de patients selon les troubles psychiatriques.

Selon l'échelle de Hamilton utilisée dans notre étude, 32% des sujets dépressifs souffraient d'une dépression légère à modérée, 36% d'une dépression modérée à sévère, tandis que 32% présentaient une dépression sévère.

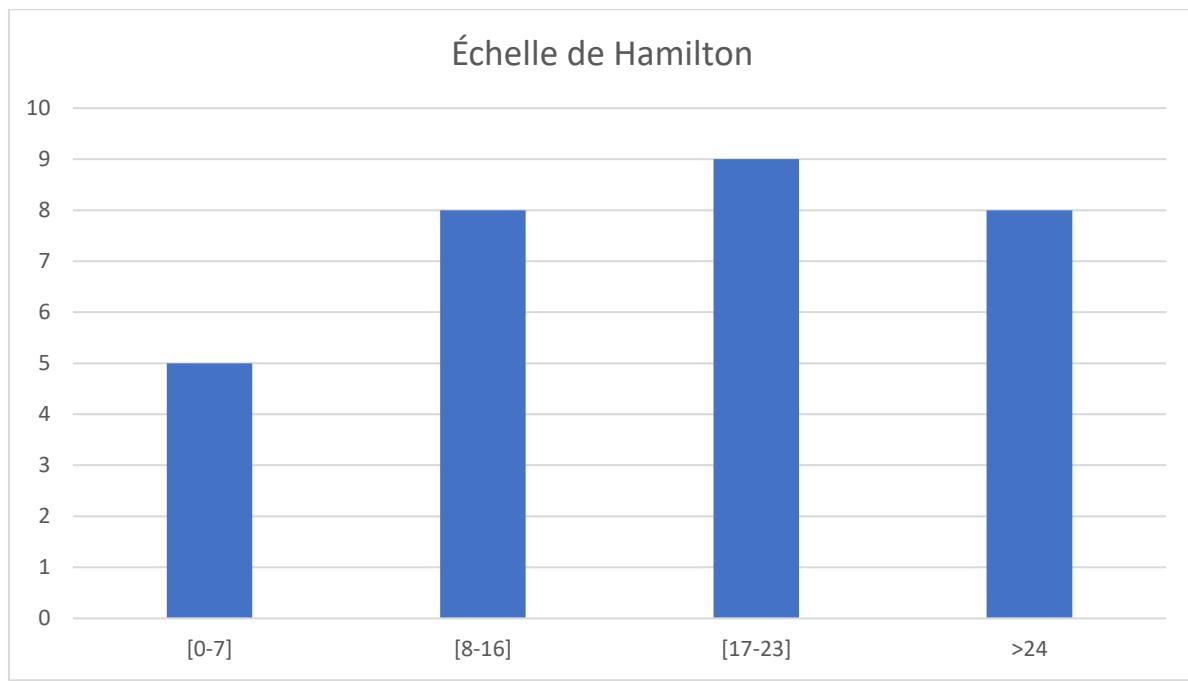


Figure 15:Résultats de l'échelle de Hamilton

3.3 Troubles cognitifs:

Les déficits mnésiques et les troubles de l'attention étaient les plus courants chez nos patients, touchant 60% d'entre eux. Par ailleurs, 53 % présentaient des dysfonctionnements au niveau des fonctions exécutives, 46% avaient des troubles praxiques, 40% souffraient de l'altération de langage, et 33% avaient des troubles visuo-spatiaux.

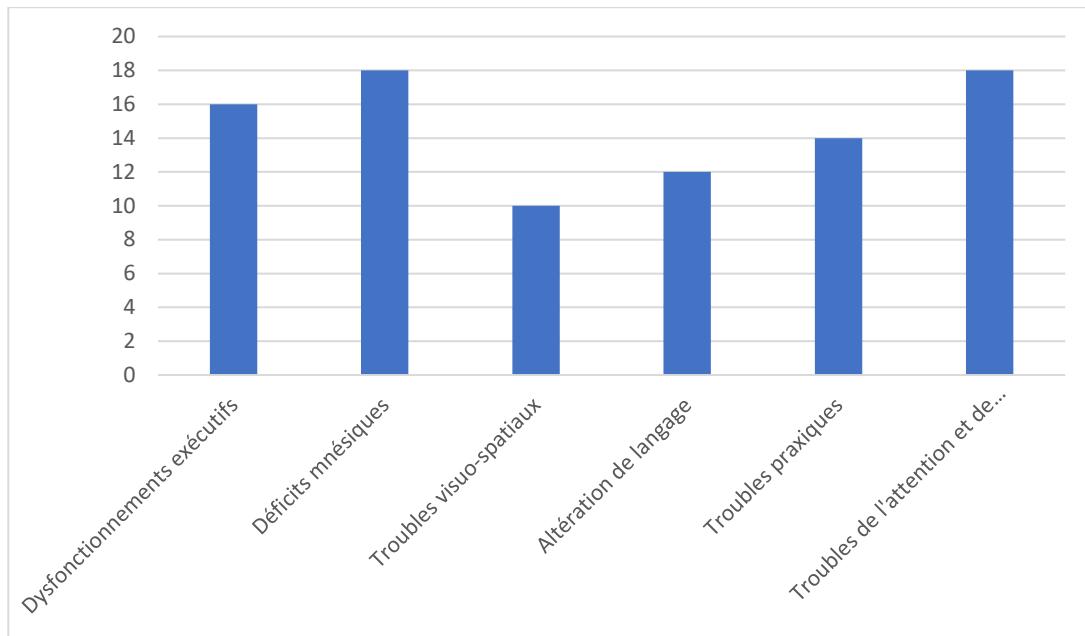


Figure 16: Répartition du nombre de patients selon les troubles cognitifs.

a) Test MoCa:

Selon les résultats du test MoCa, la majorité des patients, soit 60 %, a obtenu un score compris entre 18 et 25, ce qui indique un trouble cognitif léger. Environ 26 % des patients ont obtenu un score entre 10 et 17, correspondant à un trouble cognitif modéré, tandis que 6,67 % des patients ont obtenu un score inférieur à 10, suggérant un trouble cognitif sévère.

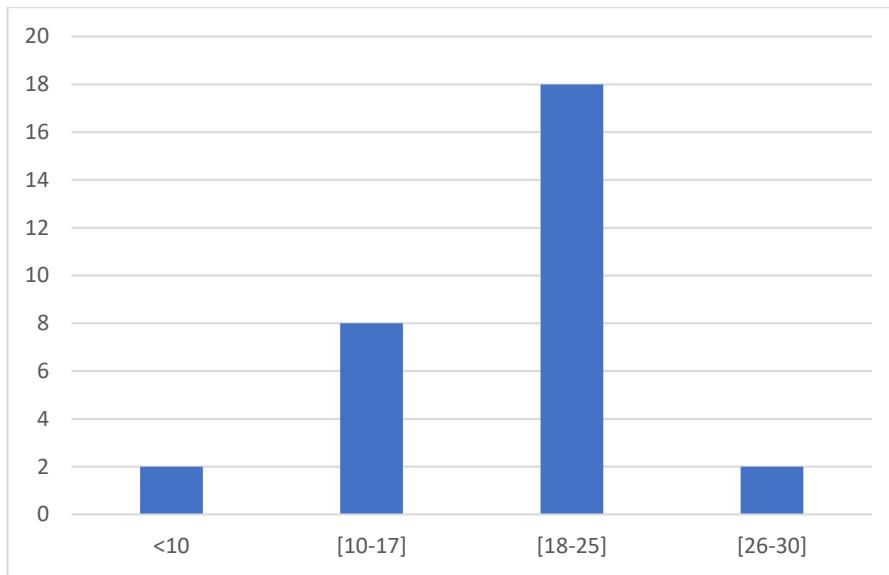


Figure 17:Résultats du test MOCA.

b) Test MMS:

Dans ce test, 56,67 % des patients ont obtenu un score total compris entre 18 et 23, indiquant un trouble cognitif modéré. Environ 23 % ont obtenu un score entre 24 et 26, correspondant à un trouble cognitif léger, alors que 13 % des patients ont eu un score entre 10 et 17, ce qui suggère un trouble cognitif modéré à sévère. Enfin, 6 % des patients ont obtenu un score entre 27 et 30, reflétant une fonction cognitive normale.

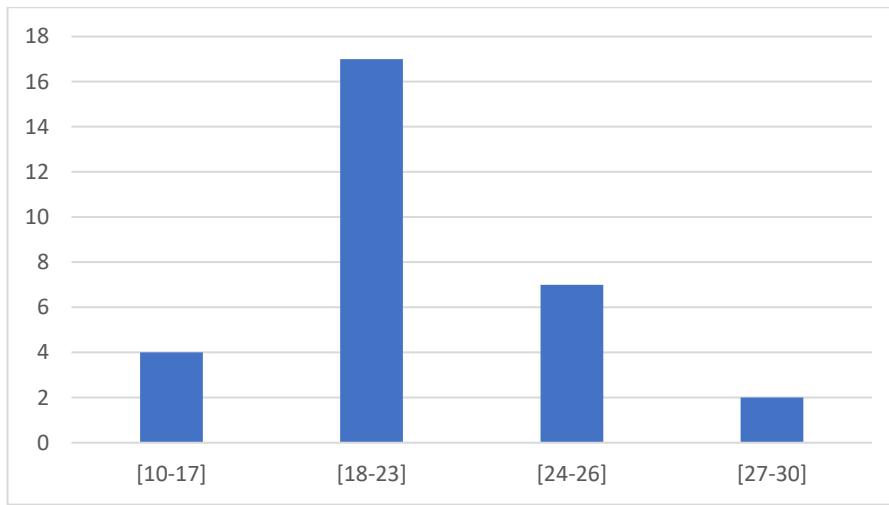


Figure 18:Résultats du test MMS.

c) **Test BREF:**

Selon les résultats du test BREF, le trouble cognitif modéré était le plus fréquent, touchant 46 % des participants. Un trouble cognitif léger était présent chez 16 % des patients, tandis que 6 % des patients présentaient un trouble cognitif sévère.

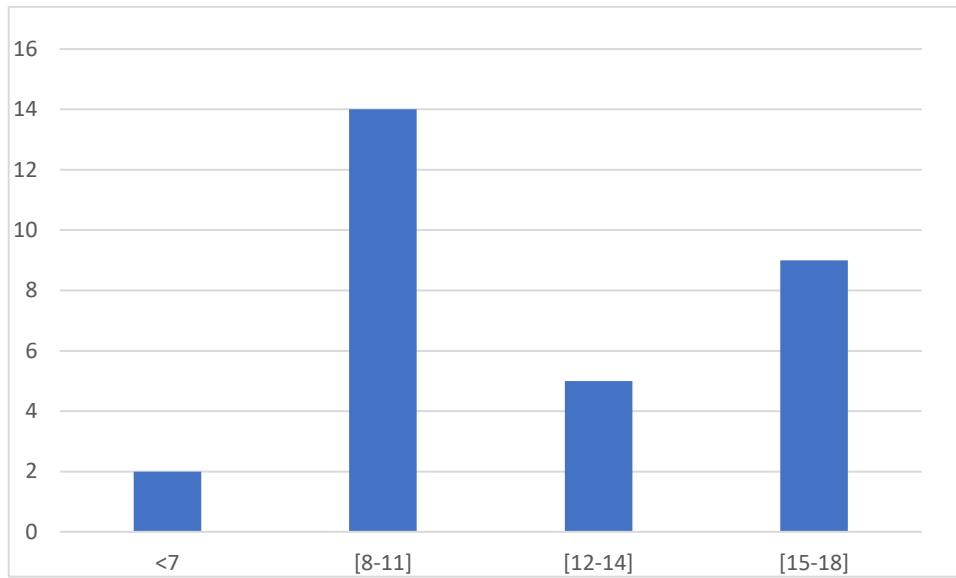


Figure 19:Résultats du test BREF.

3.4 Les troubles sphinctériens :

a) **Constipation /Incontinence fécale :**

La constipation était présente chez 50% des sujets, tandis que l'incontinence fécale n'était présente que chez un seul patient.

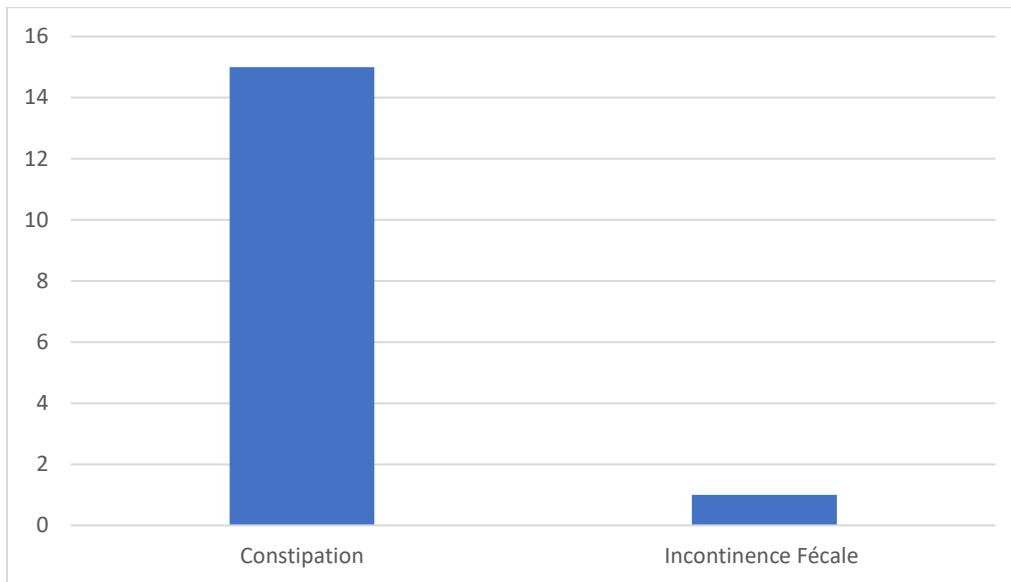


Figure 20: Répartition des patients selon la présence de la constipation et l'incontinence fécale.

b) Troubles urinaires :

L'urgenturie était le trouble urinaire le plus fréquent dans notre série de cas, touchant 26% des patients.

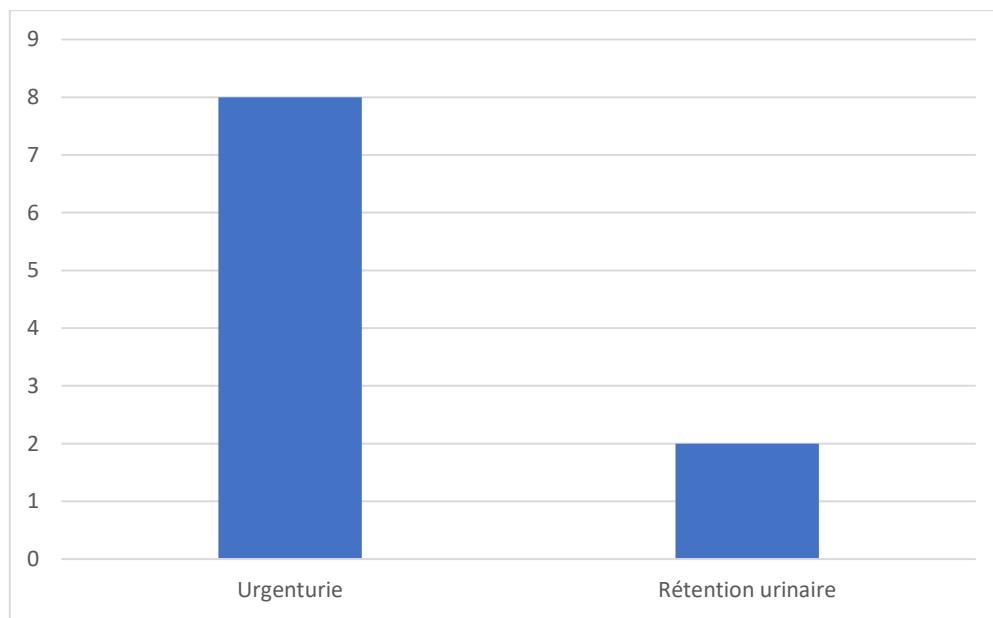


Figure 21: Répartition du nombre de patients selon les troubles urinaires .

4. Données paracliniques:

L'IRM cérébrale était normale chez tous nos patients.

5. Répartition selon le traitement instauré:

Tous les patients de notre étude prenaient du Madopar. Parmi eux, 56% recevaient également des agonistes dopaminergiques, et 30% étaient traités avec des anticholinergiques.

TABLEAU 1:REPARTITION DU NOMBRE DE PATIENTS SELON LE TTT INSTAURE.

Traitement	Nombre de patients
Madopar	30
Agonistes dopaminergiques	17
Anticholinergiques	9

Les patients souffrant de dépression ont été traités par venlafaxine à une posologie journalière de 75-150 mg/j, tandis que ceux présentant un trouble cognitif sévère ont reçu de la rivastigmine à des doses de 5-10 mg/j. Pour les patients présentant des hallucinations ou des délires, une diminution ou un arrêt des agonistes dopaminergiques a été réalisé en première intention. En cas de persistance des symptômes, la clozapine a été introduite à une posologie journalière variant entre 25 et 100 mg/j, selon la gravité des symptômes et la tolérance du traitement.

TABLEAU 2: PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES ET COGNITIFS

Trouble	Patients	Traitement	Posologie
Dépression	25	Venlafaxine	75-150 mg/j
Trouble cognitif sévère	2	Rivastigmine	5-10 mg/j
Hallucinations / Délire	2	Clozapine	25-100 mg/j



A. Discussion générale :

1. La maladie de Parkinson :

La maladie de Parkinson représente deux tiers à trois quarts des syndromes parkinsoniens, affectant environ 1 % des sujets de plus de 60 ans à travers le monde [2]. Elle existe dans tous les pays et toutes les ethnies, mais avec une prévalence très variable. Plusieurs études rapportent des valeurs variant de 10 à environ 200 cas pour 100 000 habitants dans la population générale, même après avoir standardisé les résultats[3].

Plusieurs séries publiées ont démontré que l'âge moyen de début de la maladie varie entre 55 et 65 ans. En effet, le Parkinson Juvénile apparaissant avant l'âge de 20ans est exceptionnel et nécessite une recherche systématique d'une forme génétique. L'apparition avant 40 ans et après 80 ans reste aussi peu fréquente [3].

L'étiologie exacte de la maladie de Parkinson est encore inconnue. Par contre, l'âge est le seul facteur de risque indiscutablement prouvé. Le mécanisme exact derrière ce phénomène reste mal compris, mais on suppose généralement qu'il s'agit soit d'un facteur intrinsèque lié au vieillissement, rendant les individus plus susceptibles de développer la maladie, soit d'une accumulation suffisante d'exposition à certains facteurs externes, ou encore d'un dysfonctionnement génétique [4].

Le sexe masculin a également été suggéré comme un facteur de risque pour la maladie de Parkinson en raison des taux d'incidence et de prévalence chez les hommes, qui sont presque deux fois plus élevés que chez les femmes.

Une méta-analyse publiée en 2013 [5] a évalué l'association entre un antécédent de traumatisme crânien avec perte de connaissance et la survenue de la maladie de Parkinson , concluant à un risque accru de développer la maladie en cas de traumatisme crânien avec perte de connaissance. Ce lien est généralement attribué aux processus inflammatoires cérébraux déclenchés par le traumatisme crânien.

Parmi les hypothèses étiologiques explorées, celle d'un facteur environnemental a été largement étudiée, notamment après la découverte de cas groupés de syndrome parkinsonien

chez des toxicomanes ayant accidentellement injecté un dérivé de l'héroïne appelé MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,4,6-tétrahydropyridine)[3]. Cette découverte a conduit à suggérer que des substances environnementales neurotoxiques semblables au MPTP pourraient jouer un rôle dans le développement de la maladie de Parkinson, en particulier des substances présentes dans les herbicides, pesticides et insecticides.

2. La neuropathologie de la maladie de Parkinson :

Les troubles parkinsoniens dégénératifs, qu'ils soient héréditaires ou sporadiques, partagent un même phénomène : une perte sélective des neurones dopaminergiques dans la substantia nigra (SN), qui projettent vers les ganglions de la base. Cette observation, soupçonnée dès 1895 par Brissaud lors d'un cas de tuberculome du mésencéphale causant des symptômes parkinsoniens, a ensuite été confirmée par plusieurs découvertes importantes.

En 1923, Lewy a décrit des inclusions éosinophiles dans les neurones et leurs prolongements chez les patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique, tandis que Tretiakoff a observé une dépigmentation constante de la SN chez ces mêmes patients, identifiant les « corps de Lewy », des inclusions sphériques entourées d'un halo clair.

Dans la substantia nigra, les cellules de la région ventrolatérale (groupe A9, correspondant à la voie nigrostriatale) sont les plus vulnérables, tandis que les cellules des régions dorsale et médiane (groupe A10, correspondant à la voie mésolimbique) sont plus résistantes [6]. Cette vulnérabilité sélective des neurones dopaminergiques pourrait être liée à leur fonctionnement de type "pacemaker", qui provoque des fluctuations fréquentes du calcium à l'intérieur des cellules [7]. Il semblerait que les neurones A9 aient une capacité plus limitée à réguler le calcium par rapport aux neurones A10, ce qui peut entraîner un stress cellulaire et perturber l'équilibre interne de la cellule [8]. La mort cellulaire qui en résulte est marquée par une rupture de la membrane nucléaire et la libération de facteurs qui favorisent l'agrégation des protéines[9].

L'identification de la dopamine comme neurotransmetteur, ainsi que celle de la voie nigro-striée, ont conduit à un nouveau modèle de la maladie de Parkinson. La perte de neurones

dans la SN entraîne une diminution de la dopamine dans le striatum, ce qui est à l'origine des symptômes moteurs. Le traitement par la L-dopa permet de restaurer la motricité en augmentant la concentration de dopamine dans le striatum.

Macroscopiquement, dans le tronc cérébral, il y a trois noyaux qui contiennent des neurones dont le corps cellulaire est marqué par un pigment noir appelé neuromélanine: le noyau dorsal du nerf vague situé dans le bulbe, le locus coeruleus dans le pont, et la substantia nigra (SN) dans le mésencéphale. Parmi eux, seuls le locus coeruleus et la SN sont suffisamment grands pour être visibles à l'œil nu. Lorsqu'il y a une perte de neurones, on constate une réduction ou une disparition de cette pigmentation noire (Figure 22), un signe visible qui témoigne de la dégénérescence neuronale observée dans la maladie de Parkinson, mais aussi dans d'autres maladies comme la paralysie supranucléaire progressive et la dégénérescence cortico-basale, qui affectent ces mêmes structures. En revanche, le cortex cérébral, le striatum, le pallidum, le thalamus et le cervelet semblent normaux à l'œil nu. Cependant, une atrophie du cortex peut être observée chez les patients présentant à la fois des lésions liées à la maladie de Parkinson et à la maladie d'Alzheimer, une association qui est fréquente.

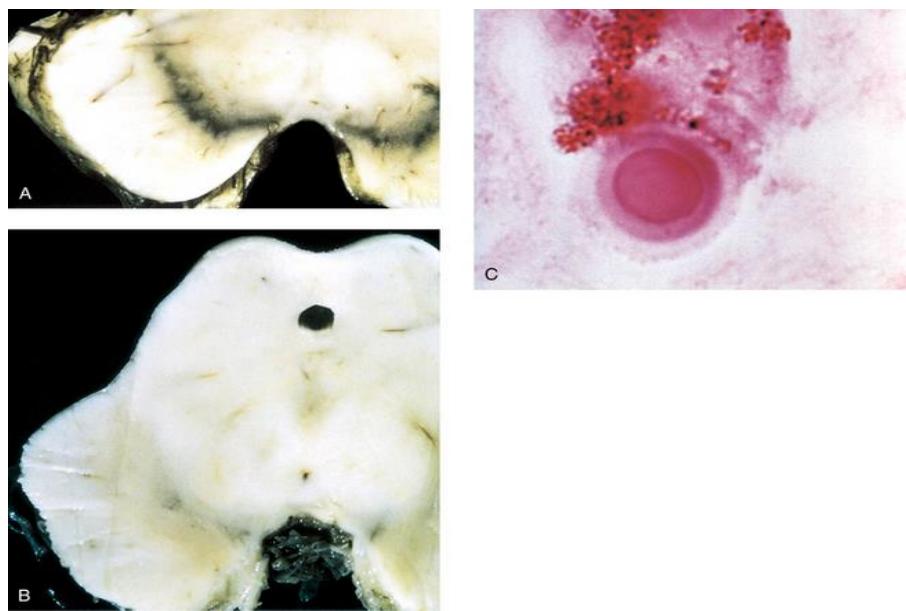


FIGURE 22:DEPIGMENTATION DE LA SUBSTANCIA NIGRA.

La découverte d'une mutation du gène alpha-synucléine (SNCA) dans certains cas familiaux de la maladie de Parkinson a permis de montrer que l'alpha-synucléine est le principal composant des corps de Lewy, y compris dans les formes non héréditaires de la maladie. L'utilisation de techniques d'immunohistochimie a également permis d'identifier des "neurites de Lewy", des prolongements neuronaux contenant cette protéine.

Grâce à ces avancées, il est désormais possible de repérer des lésions qui passaient auparavant inaperçues.

Les corps et neurites de Lewy sont au cœur de ce que l'on appelle la « pathologie de Lewy », dont la maladie de Parkinson est l'un des phénotypes cliniques, aux côtés de la démence associée à la maladie de Parkinson et de la démence à corps de Lewy (DCL).

En effet, pour diagnostiquer la maladie de Parkinson, il est essentiel de détecter microscopiquement la présence de corps et de neurites de Lewy dans les noyaux pigmentés du tronc cérébral, ainsi que la perte neuronale dans la substantia nigra (SN)[6].

Les corps de Lewy sont des inclusions sphériques éosinophiles que l'on trouve à l'intérieur des neurones et qui apparaissent au microscope sous forme d'un centre dense contenant du matériel granulaire et vésiculaire, entouré d'un réseau de fibrilles radiales mesurant entre 8 et 10 nm de diamètre (Figure 23).

Quant aux neurites de Lewy, ils apparaissent comme des formations éosinophiles situées dans des axones dilatés. Ces corps et prolongements de Lewy peuvent être détectés grâce à des anticorps anti-alpha-synucléine et, dans la plupart des cas, également avec des anticorps anti-ubiquitine. On y trouve aussi de nombreuses autres protéines, telles que les neurofilaments, la torsine-A, la parkine et des composants du protéasome.

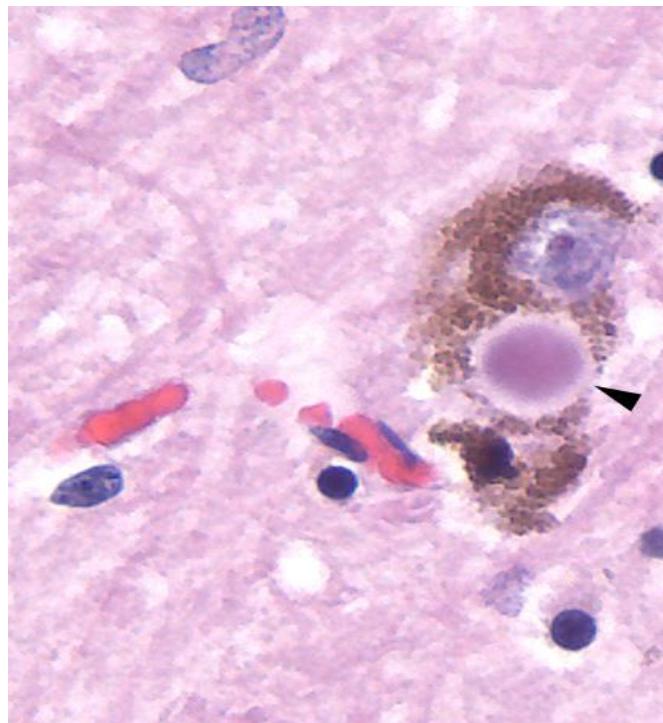


Figure 23:Corps de Lewy dans la SN .

La propagation des corps et neurites de Lewy peut varier, mais elle touche toujours des groupes spécifiques de neurones. Dans certains cas, la pathologie est limitée au tronc cérébral, affectant des zones comme le noyau dorsal du nerf vague, la zone réticulée intermédiaire, le complexe coeruleus–subcoeruleus et la substantia nigra (SN). Dans d'autres cas, la maladie se propage de manière plus diffuse, atteignant également des régions comme le noyau basal de Meynert, l'amygdale temporale, l'hypothalamus, certains noyaux limbiques du thalamus, ainsi que le cortex cérébral.

Dans les formes moins sévères, les corps de Lewy peuvent être retrouvés dans des zones comme le gyrus parahippocampique, l'insula et le gyrus cingulaire. Dans les formes plus avancées, ils touchent aussi les cortex associatifs.

En général, les corps et les prolongements de Lewy apparaissent ensemble, mais il existe des exceptions, notamment dans certaines régions où seuls les prolongements de Lewy sont présents[10].

D'une part, la perte de neurones est étroitement liée à la présence de la pathologie de type Lewy, affectant notamment les trois noyaux pigmentés du tronc cérébral, avec une atteinte marquée de la substantia nigra (SN). D'autre part, cette perte s'accompagne d'une activation des microglies, d'une présence de lymphocytes T, et d'une gliose astrocytaire[11]. Ces cellules gliales, lorsqu'elles sont activées, libèrent des substances pro-inflammatoires, comme le TNF- α , l'IL-1 β et l'IFN- γ , qui peuvent devenir toxiques pour les neurones. Elles agissent soit indirectement, en favorisant la production de monoxyde d'azote, soit directement, en activant des récepteurs spécifiques liés à l'apoptose, comme celui du TNF-alpha[12]. Enfin, ce processus neuro-inflammatoire peut être une cible potentielle pour la neuroprotection dans la maladie de Parkinson.

D'autres études suggèrent que le système ubiquitine–protéasome et l'autophagie jouent aussi un rôle clé dans la compréhension de la neuropathologie de la maladie. En effet, les corps, neurites de Lewy et l'alpha-synucléine sont détectés grâce à des anticorps ciblant l'ubiquitine, un marqueur indiquant que certaines protéines sont programmées pour être détruites via le

protéasome[13]. L'autophagie, qui dépend de la protéine p62, intervient surtout lorsque le système ubiquitine-protéasome est saturé [14]. Lorsqu'elle est inhibée, la toxicité des fibrilles d'alpha-synucléine augmente tandis que leur agrégation diminue, ce qui a conduit à l'idée que l'agrégation des protéines mal repliées dans les corps de Lewy pourrait être une forme de protection cellulaire[15]. Cette accumulation se concentre dans une région spécifique du neurone, l'agrésome, où convergent les microtubules autour du centriole.

3. Physiopathologie :

3.1 Physiopathologie de la maladie de Parkinson:

La maladie neurodégénérative de Parkinson est en grande partie la conséquence de la destruction relativement sélective du système dopaminergique nigrostriatal. Cependant, d'autres systèmes neuronaux non dopaminergiques peuvent être inclus, ce qui explique les signes de la maladie résistants au traitement dopaminergique (par exemple, les troubles de l'équilibre ou la détérioration cognitive).

Cliniquement, la maladie de Parkinson se caractérise principalement par la bradykinésie ou même l'akinésie. Elle s'accompagne aussi de tremblements au repos, de rigidité, et parfois de troubles cognitifs, psychiatriques ou sphinctériens.

D'un point de vue pathologique, cette maladie se caractérise par la perte massive des neurones dopaminergiques de la substance noire compacte (SNC) innervant le striatum. Déjà en 1919, Tretiakoff avait découvert que la dépigmentation de la substance noire était responsable du tableau clinique décrit un siècle plus tôt par James Parkinson. C'est en 1963 que Hornykiewicz démontre que ces lésions correspondaient à un déficit en dopamine dans le striatum, à l'origine de la symptomatologie caractéristique. Cette étude établit de façon certaine le rôle déterminant du déficit dopaminergique, et fut à l'origine des découvertes de Cotzias concernant le rôle de la L-dopa dans le traitement de la maladie[2]. Les investigations neuropathologiques des dernières décennies ont permis de montrer que la plupart des systèmes dopaminergiques cérébraux et extra-cérébraux étaient affectés. Cependant, leur sensibilité en fonction de la gravité de la lésion était variable d'un groupe neuronal à l'autre.

La dégénérescence de la voie dopaminergique nigrostriée a des conséquences importantes sur le fonctionnement des neurones striataux, qui sont à l'origine de la voie directe et indirecte. Dans la maladie de Parkinson, la perte des neurones dopaminergiques dans la SNC perturbe l'équilibre entre ces deux voies (Figure 24):

- Réduction de la voie directe: En raison du manque de dopamine, les récepteurs D1 du striatum reçoivent moins de stimulation. Cela entraîne une diminution de l'inhibition du GPi/SNr par la voie directe, ce qui augmente l'inhibition du thalamus. Le cortex moteur reçoit donc moins de signaux excitateurs, ce qui entraîne des difficultés à initier des mouvements volontaires (akinésie et bradykinésie).
- Augmentation de la voie indirecte: Simultanément, le manque de dopamine entraîne une hyperactivité des récepteurs D2, augmentant ainsi l'activité de la voie indirecte. Cette suractivation augmente la projection inhibitrice du GPi/SNr vers le thalamus. Cette inhibition accrue contribue à la réduction de l'excitation du cortex moteur, exacerbant les troubles du mouvement, notamment la rigidité et le tremblement de repos.

Un autre effet important de cette inhibition accrue par la SNr concerne le colliculus supérieur (CS), une structure responsable du contrôle des mouvements oculaires et de l'intégration visuo-spatiale. L'inhibition excessive du CS dans la maladie de Parkinson peut perturber les fonctions visuo-motrices, affectant ainsi la coordination des mouvements oculaires et corporels (Figure 24).

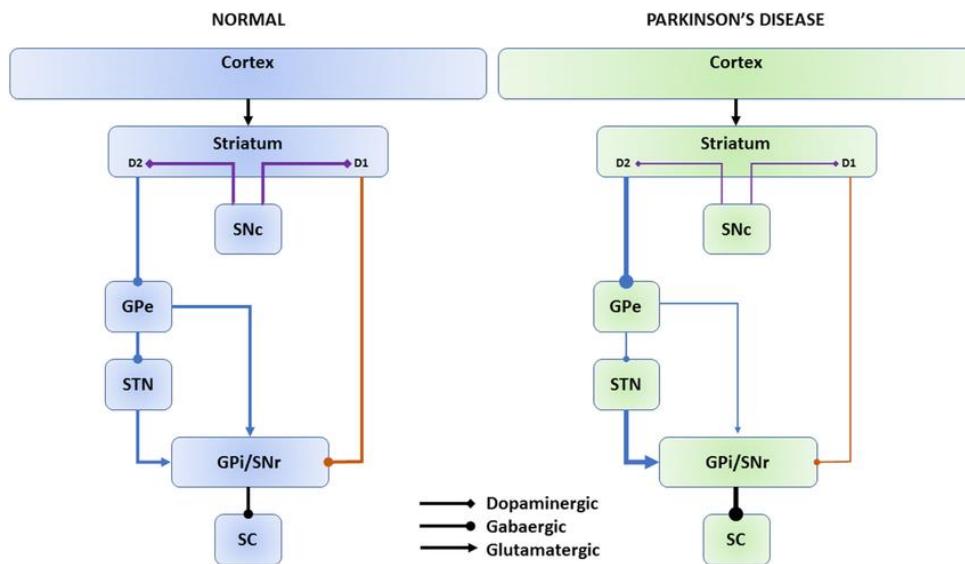


Figure 24: Organisation fonctionnelle des NGC chez les patients atteints de la MP
Connecteurs orange (Voie directe)/ Connecteurs bleus (Voie indirecte)/
Connecteurs violets (Projections dopaminergiques).

L'effet net de cette cascade d'événements est une diminution marquée de l'action excitatrice qu'exercent les neurones thalamo-corticaux sur les neurones corticaux impliqués dans l'initiation et l'exécution du mouvement. On attribue cette chaîne d'événements neuronaux à la bradykinésie ou l'akinésie que l'on rencontre dans la maladie de Parkinson.

Le tremblement serait lié à une diminution de l'activité modulatrice du pallidum sur le thalamus, entraînant le développement d'une activité rythmique anormale au niveau du thalamus, qui se transmet au cortex puis au motoneurones de la moelle épinière.

La rigidité serait liée à un déséquilibre au niveau du striatum entre les concentrations du GABA et d'acétylcholine, avec prédominance cholinergique.

3.2 Physiopathologie des troubles cognitifs et psychiatriques :

Dans la maladie de Parkinson, la perte neuronale progressive induite par les processus neurodégénératifs, tels que la fibrillation de l'alpha-synucléine, va affecter de façon inégale les principaux systèmes de neurotransmission. Ainsi, la dégénérescence nigro-striée est la plus précoce et va entraîner une perte progressive de transmission dopaminergique au sein des ganglions de la base touchant de façon inégale les différentes boucles cortico-striatales.

Parallèlement, des déficits affectent également la transmission dopaminergique mésocorticale. De plus, la dégénérescence va aussi concerner le locus coeruleus, les noyaux dorsaux du raphé et le noyau basal de Meynert, entraînant respectivement une altération de la transmission noradrénergique, sérotoninergique et cholinergique.

L'ensemble de ces anomalies va retentir sur les systèmes cognitifs, ce qui explique l'hétérogénéité des profils cognitifs associés à la maladie de Parkinson d'une personne à l'autre.

Au début de la maladie, c'est probablement le dysfonctionnement de la voie associative nigrostriato-thalamo-corticale reliant le striatum aux régions associatives du cortex préfrontal, essentiellement sa partie latérale qui explique le syndrome dysexécutif, caractéristique de la maladie de Parkinson (figure25).

Certains aspects de ce syndrome dysexécutif sont améliorés par le traitement dopaminergique, alors que d'autres ne le sont pas, entraînant depuis de nombreuses années un débat sur l'origine dopaminergique des troubles cognitifs du patient parkinsonien et les conséquences cognitives des traitements dopaminergiques.

Cools et Robbins ont proposé que les effets opposés de la L-dopa sont dus à la progression dorso-ventrale de la déplétion dopaminergique striatale[16]. En effet, en début de maladie, seule la région dorsale du striatum est touchée, la région ventrale étant concernée progressivement à mesure que la maladie évolue. Or, ces deux régions sont connectées au cortex préfrontal latéral dont l'implication cognitive diffère puisque les parties dorsales sont responsables de la mémoire de travail, la planification et l'alternance rapide entre routines comportementales, alors que les parties ventrales sont impliquées dans l'adaptation progressive au contexte et l'apprentissage par renforcement.

Les études montrent que chez les patients en début de maladie, la L-dopa améliore les performances sur certaines tâches cognitives, mais en dégrade d'autres. Le traitement dopaminergique restaure la neurotransmission dans les circuits dorsaux, mais entraîne un surdosage dans les circuits ventraux moins touchés, ce qui pourrait aussi expliquer l'augmentation de l'impulsivité et la diminution de la sensibilité au renforcement observées chez

certains patients, via un effet sur la voie dopaminergique mésolimbique qui projette de l'aire tegmentale ventrale vers le striatum ventral et l'amygdale.

Un troisième acteur, la voie mésocorticale, est également à prendre en compte pour comprendre l'implication du système dopaminergique dans l'expression des troubles cognitifs du patient parkinsonien. En effet, des travaux en imagerie métabolique ont montré qu'en tout début de maladie de Parkinson, il existe une régulation compensatrice au niveau de la voie dopaminergique mésocorticale, capable de masquer les déficits d'origine nigro-striée. Avec l'évolution, cette voie sera touchée à son tour par la déplétion dopaminergique et contribuera à l'aggravation des troubles cognitifs aux stades plus avancés de la maladie.

La découverte du polymorphisme du gène de la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) a permis de mieux comprendre le rôle de la voie dopaminergique mésocorticale. Cette enzyme régule la quantité de la dopamine dans la fente synaptique. Une simple substitution au niveau du codon 158 remplace un acide aminé méthionine (Met) par un acide aminé valine (Val), ce qui rend l'enzyme quatre fois plus efficace chez les homozygotes Val/Val, réduisant de façon importante les taux de dopamine au niveau du cortex préfrontal. Ces sujets ont de moins bonnes performances aux tâches sous dépendance du cortex préfrontal, à l'inverse des homozygotes Met/Met qui sont favorisés. Dans la maladie de Parkinson, cette variation génétique de la COMT va influencer l'effet cognitif des traitements dopaminergiques.

Le suivi longitudinal d'une cohorte de 425 patients a montré qu'en début d'évolution, quand la voie mésocorticale essaye encore de compenser, les patients Met/Met avaient une baisse de performance aux épreuves évaluant les fonctions exécutives, baisse induite par le traitement dopaminergique, alors que les patients Val/ Val s'amélioraient. Après cinq ans d'évolution, les patients Met/Met s'amélioraient sous traitement, alors que la performance des patients Val/Val n'était pas modifiée [17] .

Certains aspects du profil cognitif, comme la mémoire visuelle et certains apprentissages visuo-spatiaux, semblent rester insensibles aux variations de dopamine et aux traitements.

Cela suggère que d'autres mécanismes cérébraux sont également en jeu dans les troubles cognitifs liés à la maladie de Parkinson.

Ainsi, le déclin cognitif chez les personnes atteintes de Parkinson pourrait se diviser en deux profils : l'un marqué par des difficultés d'attention et de fonctions exécutives, qui s'aggrave au fil du temps en raison du dysfonctionnement des circuits dopaminergiques fronto-striataux ; et l'autre, caractérisé par des troubles précoces de la mémoire et des capacités visuo-spatiales, lié à des anomalies dans les régions corticales postérieures et temporales, associé à un risque plus élevé de progression rapide vers la démence[18].

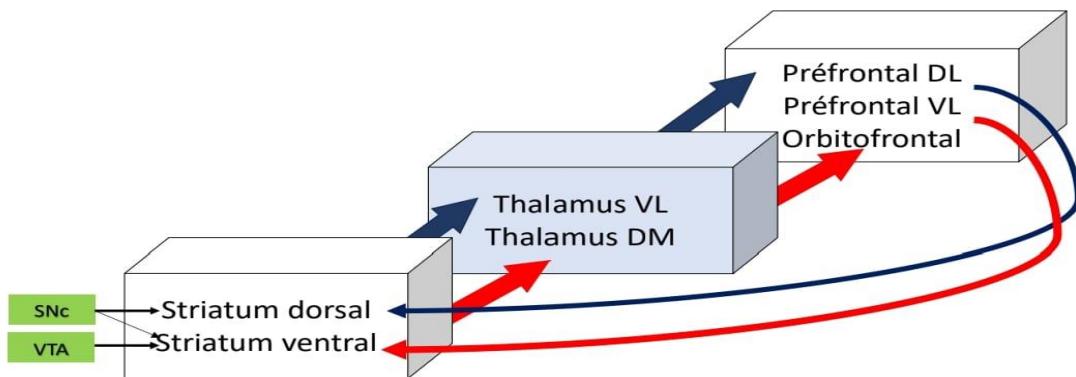


Figure 25: Circuits fronto-striataux dorsal (en bleu) et ventral (en rouge). Les projections dopaminergiques en provenance de la substance noire compacte (SNC) projettent principalement vers le striatum dorsal. Le striatum ventral reçoit aussi des afférences dopaminergiques nigrales mais surtout en provenance du tegmentum ventral (VTA). Dans la maladie de Parkinson, les projections nigrales vers le striatum dorsal sont les plus vulnérables. Par conséquent, les projections en provenance du striatum dorsal vers le cortex préfrontal dorsolatéral (DL) via le thalamus ventro-latéral (VL) sont plus touchées que celles issues du striatum ventral et projetant vers le cortex préfrontal ventrolatéral (VL) et le cortex orbito-frontal via le thalamus dorso-médian (DM).

En ce qui concerne la physiopathologie des symptômes psychiatriques chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, il n'est pas improbable qu'ils soient également liés à une perte de dopamine dans les voies mésocorticales et mésolimbiques.

D'autre part, des modifications d'autres systèmes de neurotransmetteurs, qui pourraient survenir à la suite d'une déficience en dopamine ou indépendamment des modifications des systèmes dopaminergiques, pourraient également être impliquées dans la physiopathologie des symptômes dépressifs dans la maladie de Parkinson. Les voies sérotoninergiques et noradrénergiques ont notamment été étudiées.

En effet, une réduction de la sérotonine est souvent observée chez les patients parkinsoniens, contribuant aux symptômes dépressifs et anxieux. De plus, la noradrénaline est impliquée dans la régulation du stress et de l'anxiété; son dysfonctionnement peut exacerber ces symptômes.

Une étude en imagerie fonctionnelle suggère que la dépression et l'anxiété sont associées à une réduction spécifique de l'innervation dopaminergique et noradrénergique de plusieurs régions, corticales et sous-corticales, du système limbique [19]. D'autres travaux rapportent une association entre la transmission dopaminergique, sérotoninergiques [20] dans les ganglions de la base et l'intensité des symptômes dépressifs [21].

Enfin, l'implication des transmetteurs non dopaminergiques dans la maladie de Parkinson est dorénavant reconnue et l'inclusion de corps de Lewy dans les noyaux du raphé et dans le locus coeruleus peut précéder la dégénérescence de la substance noire et expliquer les syndromes dépressifs inaugurant la maladie [22].

3.3 Physiopathologie des troubles sphinctériens :

L'atteinte du système nerveux autonome périphérique, y compris le système digestif, est fréquente dans la maladie de Parkinson. Le tractus digestif entier, de l'œsophage au rectum, peut être touché.

Les signes digestifs observés dans la maladie de Parkinson seraient la conséquence de l'atteinte de deux structures clés pour la motricité du tube digestif, le noyau dorsal moteur du

vague (NDMV) et le système nerveux entérique (SNE). Le noyau dorsal moteur du vague est une petite structure située dans le bulbe rachidien qui utilise principalement l'acétylcholine pour neurotransmetteur. Les fibres nerveuses issues de ce noyau empruntent un trajet cervical et thoracique pour gagner l'abdomen et faire synapse avec les neurones du système nerveux entérique pour venir activer la motricité digestive et donc favoriser le transit dans son ensemble (Figure 26.a). Le SNE quant à lui est un réseau neuronal encastré dans le tube digestif, du tiers inférieur de l'œsophage au rectum. Bien qu'il subisse les influences du système nerveux central (SNC) via les afférences sympathiques et parasympathiques (dont le nerf vague), le SNE est capable de réguler de façon autonome les fonctions digestives. Il est organisé en deux plexus principaux: le plexus myentérique, qui contrôle essentiellement la motilité, et le plexus sous-muqueux qui est principalement impliqué dans la régulation de la sécrétion (Figure 26.b).

En utilisant l'immunohistochimie de l'alpha-synucléine, plusieurs laboratoires de neuropathologie ont montré qu'en dehors de la substance noire, certaines structures du système nerveux central, notamment le bulbe olfactif, le noyau moteur dorsal du vague, le complexe locus coeruleus–subcoeruleus et le faisceau intermédiaire-latéral de la moelle épinière, ainsi que le système nerveux entérique (SNE), sont affectées par le processus pathologique chez la quasi-totalité des patients parkinsoniens[23]. Ces corps de Lewy s'accompagnent d'une perte de neurones dans le noyau dorsal moteur du vague [24] .

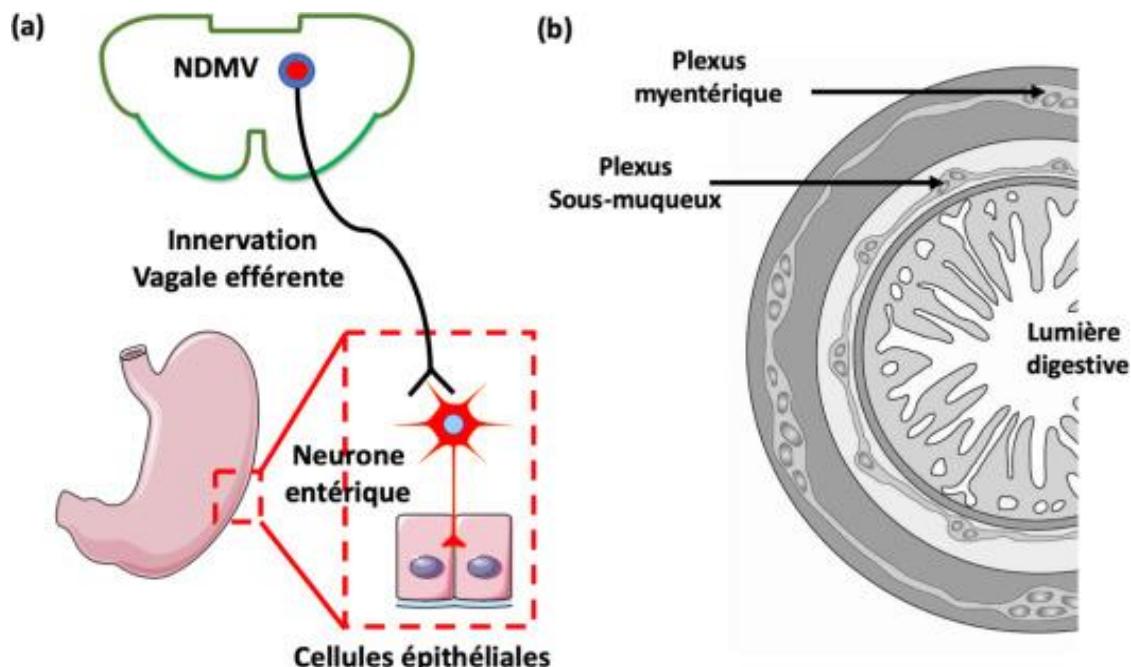


Figure 26 : (a) Innervation vagale efférente permettant de réguler la motricité digestive (NDMV : noyau dorsal moteur du vague) (b) Coupe transversale de colon permettant de mettre en évidence les ganglions sous-muqueux et myentériques.

La constipation dans la MP est due à un ralentissement du transit colique, à un dysfonctionnement de l'évacuation, ou à une combinaison des deux. Plusieurs études ont montré que le temps de transit colique est presque doublé chez les patients parkinsoniens[25].

L'accumulation de corps de Lewy dans les neurones du système nerveux entérique (SNE) pourrait expliquer ce ralentissement, en provoquant une altération de la relaxation réflexe du muscle lisse distal à cause de la perte des motoneurones inhibiteurs[26].

De plus, avec l'âge, la perte de neurones cholinergiques excitateurs dans le côlon contribue probablement au ralentissement du transit colique[27].

Bien que la perte de neurones dopaminergiques entériques a également été rapportée dans la maladie de Parkinson, la signification fonctionnelle de cette perte reste incertaine vu que les cellules dopaminergiques ne représentent que 1 à 2 % de la population totale de neurones dans le système nerveux entérique (SNE) , et la dopamine, via les récepteurs D2 présynaptiques, inhibe la libération d'acétylcholine (ACh) et la motilité intestinale[28].

En temps normal, pendant la défécation, le muscle puborectal se relâche, permettant l'ouverture de l'angle anorectal et facilitant ainsi l'évacuation des selles. Cependant, chez les patients parkinsoniens, ce relâchement est perturbé: le muscle puborectal peut rester contracté ou même se contracter davantage pendant la défécation, ce qui bloque le passage des selles. Une contraction paradoxale du sphincter anal, similaire à une obstruction pelvienne de type anisme, peut également survenir[29].

Le système nerveux central (SNC) joue un rôle important dans le contrôle de la miction en impliquant diverses structures cérébrales(Figure27). Dans la MP, la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la substance noire et la diminution conséquente de la dopamine, qui participe à l'inhibition des contractions involontaires de la vessie, affectent les circuits contrôlant la miction. Chez les patients atteints de MP, la perte de cette inhibition provoque une hyperactivité du détrusor, entraînant une urgence mictionnelle et des mictions fréquentes.

L'accumulation des corps de Lewy au niveau du locus coeruleus, qui régule également les réponses autonomes, perturbent la modulation noradrénergique des réflexes mictionnels, ce qui exacerbe les symptômes urinaires.

De plus, des études en imagerie cérébrale fonctionnelle ont révélé que les patients parkinsoniens montrent une activité anormale dans les centres cérébraux contrôlant la miction, avec une réduction de l'inhibition du réflexe de contraction du détrusor[30].

Dans la MP, une perte neuronale dans les ganglions sympathiques (favorisant la rétention) et parasympathiques (favorisant la contraction de la vessie) a été observée, provoquant un déséquilibre dans les mécanismes de contrôle de la miction.

D'une part, la présence de corps de Lewy dans les neurones du système nerveux périphérique, y compris ceux qui innervent la vessie et les muscles du plancher pelvien contribue à des anomalies de la fonction vésicale, en particulier à une coordination altérée entre la contraction de la vessie et la relaxation du sphincter. Ce phénomène, appelé dyssynergie

vésico-sphinctérienne, se traduit par une difficulté à vider complètement la vessie et peut entraîner des symptômes de rétention urinaire.

D'autre part, une faiblesse de ces muscles du plancher pelvien et du sphincter urinaire est fréquemment observée chez les patients atteints de la MP, aggravant ainsi les problèmes d'incontinence.

Finalement, en raison de la rigidité musculaire et les troubles moteurs globaux, ces patients peuvent avoir du mal à synchroniser la relaxation du sphincter avec la contraction de la vessie pendant la miction, ce qui provoque des fuites urinaires ou une vidange incomplète de la vessie.

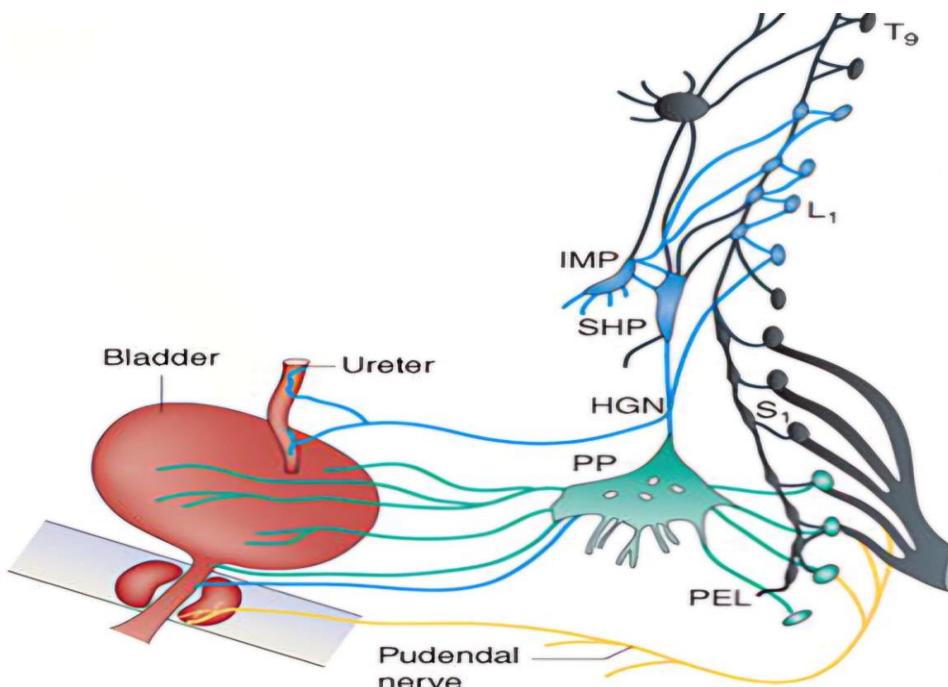


FIGURE 27:SCHEMA DE L'INNERVATION DE LA VESIE. EN BLEU SONT REPRESENTEES LES FIBRES SYMPATHIQUES, EN VERT LES FIBRES PARASYMPATHIQUES ET EN JAUNE LES FIBRES SOMATIQUES.

B. Discussion des résultats :

1. Étude épidémiologique :

Dans notre étude, l'âge des patients se situait entre 41 et 86 ans, avec un âge moyen de 65 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle des 50 à 59 ans. Ces résultats concordent avec les données de la littérature, qui rapportent un âge moyen au diagnostic situé généralement entre 55 et 65 ans. Pringsheim et al. [31] rapportent un âge moyen de 60,8 ans, tandis que Van Den Eeden et al.[32] et Baldereschi et al.[33] ont respectivement trouvé des moyennes de 70,5 ans et 73,3 ans dans leurs séries.

TABLEAU 3: MOYENNE D'AGE SELON LA LITTERATURE.

Auteurs	Nombre de cas	Age moyen
Pringsheim et al.	2630	60,8 ans
Van Den Eeden et al.	588	70,5 ans
Baldereschi et al.	450	73,3 ans
Notre série	30	65 ans

Concernant le sexe, notre étude comptait 17 hommes et 13 femmes, avec un sex-ratio homme/femme de 1,3. Ces résultats s'alignent également avec la majorité des données de la littérature, qui montrent que la maladie de Parkinson affecte davantage les hommes que les femmes. Wooten et al. [34] rapportent un sex-ratio de 1,5, tandis que Van Den Eeden et al.[32] et Baldereschi et al.[33] trouvent des ratios respectifs de 1,46 et 2.

TABLEAU 4:REPARTITION SELON LE SEXE DANS LA LITTERATURE.

Auteurs	Nombre de cas	Sex-ratio (H/F)
Wooten et al.	-	1,5
Van Den Eeden et al.	588	1,46
Baldereschi et al.	450	2
Notre série	30	1,3

Il est de plus en plus reconnu que les troubles cognitifs jouent également un rôle important dans le tableau clinique de la MP , affectant la qualité de vie globale du patient et son indépendance dans les activités quotidiennes[35]. Les troubles cognitifs, comme des difficultés à planifier, des problèmes de mémoire ou des troubles de l'attention, peuvent souvent apparaître avant même que les symptômes moteurs ne soient clairement visibles. Cela montre l'importance de les repérer et d'intervenir le plus tôt possible[36].

Plusieurs études ont démontré qu'environ 20 à 50 % des patients parkinsoniens développent au cours de la maladie des troubles cognitifs légers (Mild Cognitive Impairment, ou MCI), affectant principalement l'attention, la mémoire de travail et les fonctions exécutives.

Dans une revue systématique réalisée par Aarsland et al. en 2003, et qui a duré 8 ans, a documenté que 80 % des patients atteints de la MP développent une démence au cours de la maladie[37].

D'autres études longitudinales indiquent qu'une part importante de patients peuvent présenter des déficits cognitifs peu de temps après le diagnostic, les taux augmentant de manière significative au fil du temps. Cela souligne l'importance de surveiller la santé cognitive des personnes atteintes afin de mettre en place des mesures thérapeutiques en temps opportun. Bien que ces troubles aient été traditionnellement associés à des stades avancés de la maladie, il a été établi qu'environ 30 % à 35 % des personnes atteintes de la maladie de Parkinson à un stade précoce présentent un trouble cognitif léger, ce qui révèle une vision plus nuancée des aspects cognitifs de la maladie[38].

En ce qui concerne la comorbidité psychiatrique dans la maladie de Parkinson, les revues de littérature montrent des taux plus élevés par rapport aux troubles cognitifs. En commençant par l'étude réalisée par Patel en 2022 sur une centaine de patients atteints de MP qui ont été examinés à l'aide du Mini International Neuropsychiatric Interview, la prévalence des troubles psychiatriques chez ces patients était de 77 %, environ la moitié d'entre eux présentant une cooccurrence de plusieurs troubles psychiatriques, dont les deux troubles les plus fréquents étaient la dépression, suivie du trouble anxieux[39]. Les patients présentant de multiples comorbidités psychiatriques présentaient des risques plus élevés d'être des femmes, d'obtenir des scores UPDRS partie 1 plus élevés, de souffrir de troubles du comportement en sommeil paradoxal, d'une mauvaise qualité de sommeil et de stress chez les soignants.

Cela a été confirmé dans une revue systématique récente qui a mis en évidence que les symptômes psychiatriques tels que la dépression et la psychose sont associés à des effets indésirables, notamment des troubles cognitifs et une aggravation de la maladie[40].

En outre, la Slovaquie a mené une étude nationale auprès d'une large cohorte de patients atteints de MP et dont les résultats étaient les suivants : Sur un total de 737 patients, 51% présentaient au moins une comorbidité psychiatrique, les plus répandues étant l'épisode dépressif/trouble dépressif récurrent (26,05 %), les troubles du sommeil (23,20 %), la démence (13,16 %) et les troubles névrotiques, liés au stress et somatoformes (11,53 %)[41].

En plus de ces troubles cognitifs et psychiatriques, on trouve d'autre part les troubles sphinctériens qui sont généralement liés à des dysfonctionnements urinaires et intestinaux, affectent la majorité des patients parkinsoniens. Ces symptômes incluent la constipation sévère, l'hyperactivité vésicale, ainsi que l'incontinence urinaire, et apparaissent principalement à des stades avancés.

Une étude menée en Italie a montré que les patients atteints de maladie de parkinson sont plus à risque de développer des troubles urinaires et gastro-intestinaux avec l'avancée en âge et la progression de la maladie[42]. De plus, d'autres recherches suggèrent que les hommes

sont plus susceptibles de développer des symptômes non moteurs, y compris des troubles sphinctériens, que les femmes[43].

La majorité des patients présentent un de ces troubles à un moment de leur maladie, ce qui démontre l'importance d'un diagnostic et d'une prise en charge précoces.

2. Les aspects cliniques de la maladie de Parkinson:

2.1 Troubles psychiatriques:

Le spectre neuropsychiatrique de la maladie de Parkinson (PD) évolue en fonction de la progression de la maladie, des stades précoce s aux stades avancés(Figure28). Aux stades précoce s, on observe principalement des troubles affectifs, tels que la dépression et l'anxiété, ainsi que des comportements impulsifs-compulsifs (CIC), incluant des troubles du contrôle des impulsions, le syndrome de dysrégulation de la dopamine et le punding, caractérisé par des comportements répétitifs et stéréotypés. À mesure que la maladie progresse vers les stades avancés, des perturbations cognitives apparaissent, marquées par l'apathie, le syndrome dysexécutif et la démence. Enfin, les symptômes neuropsychiatriques s'aggravent avec l'apparition de psychoses, caractérisées par des illusions, des hallucinations et des délires. Cette évolution met en évidence la complexité de la maladie de Parkinson et souligne l'importance d'une prise en charge précoce et adaptée à chaque stade pour améliorer la qualité de vie des patients.

Spectre neuropsychiatrique de la PD

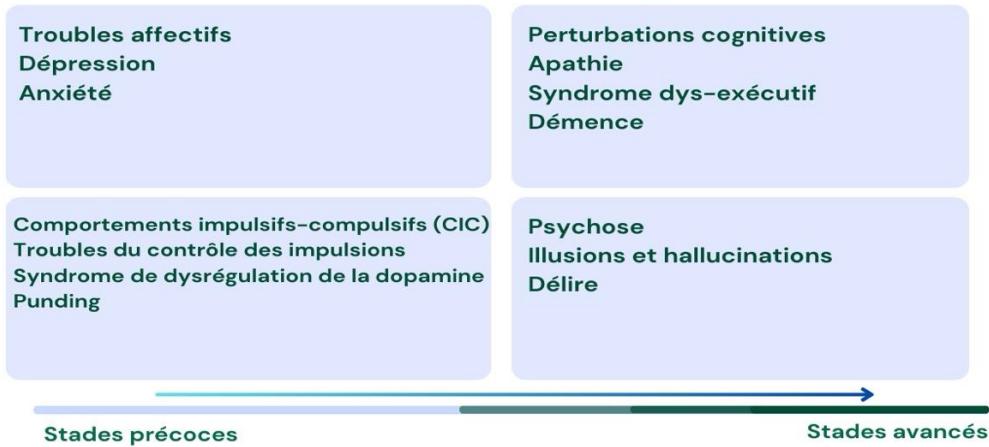


FIGURE 28:ÉVOLUTION DES SYMPTOMES NEUROPSYCHIATRIQUES DANS LA MALADIE DE PARKINSON.

a. Dépression:

Le diagnostic de dépression dans la maladie de Parkinson est complexe en raison des similitudes symptomatiques entre les deux maladies. En effet, certains symptômes somatiques du syndrome dépressif (amaigrissement, fatigue et troubles du sommeil) peuvent survenir dans la maladie de Parkinson sans qu'il y ait nécessairement une dépression. Il est donc essentiel de concentrer l'évaluation sur les aspects émotionnels, notamment la tristesse de l'humeur et les distorsions cognitives caractéristiques de la dépression, telles que l'anxiété, le sentiment de culpabilité ou d'inutilité, l'autodévalorisation et les pensées suicidaires.

Nos résultats indiquent une prévalence de 83 % de dépression dans notre échantillon, avec des proportions équilibrées de dépression légère à modérée (32 %), modérée à sévère (36 %) et sévère (32 %). En comparaison avec la littérature, cette prévalence est légèrement supérieure à celle rapportée dans des études épidémiologiques globales, qui varient entre 30% et 70% selon les critères diagnostiques et les populations analysées[44][45][46][47].

Le DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) offre des critères standardisés et largement reconnus pour diagnostiquer la dépression[48]. Bien que le DSM-IV exclue strictement le diagnostic de dépression majeure ou de trouble dysthymique dans le cadre de la MP, car la dépression est liée à une condition médicale , les autres critères du DSM peuvent être employés pour la classification et le diagnostic[48].

Il existe par ailleurs de nombreuses échelles destinées au dépistage de la dépression ou à la cotation de sa sévérité, particulièrement utilisées dans les études thérapeutiques, bien que leur validité et fiabilité spécifiques à la MP aient parfois été remises en question. Dans notre étude, nous avons choisi d'utiliser l'échelle de Hamilton, car, avec l'inventaire de dépression de Beck (BDI), elle fait partie des outils les plus couramment employés pour évaluer la dépression chez les patients parkinsoniens[49].

Les symptômes dépressifs chez les patients atteints de la maladie de Parkinson présentent à la fois des similitudes et des différences par rapport à ceux des patients non atteints de Parkinson. La perte d'intérêt, la perte d'énergie, le retard psychomoteur, les difficultés de concentration, l'irritabilité, la tristesse et la dysphorie caractérisent la dépression dans les deux groupes [50] . Cependant, les patients atteints de Parkinson déprimés expriment moins de sentiments de culpabilité, de honte, de sentiment d'échec et d'idées délirantes[51]. En plus, ces patients se suicident rarement, bien qu'ils puissent avoir des pensées suicidaires [52] .

Il est à noter qu'une dépression précoce est associée à un risque plus élevé de progression vers la démence, et que la présence de troubles cognitifs est liée à un risque accru de dépression.

Plusieurs facteurs sont associés à la dépression dans la maladie de Parkinson. Parmi eux figurent le début précoce de la maladie, une durée prolongée, la sévérité des symptômes moteurs, la présence de complications motrices telles que les fluctuations et les dyskinésies, un stade plus avancé de la maladie selon les échelles Hoehn and Yahr et Schwab and England, un traitement antiparkinsonien intensif, des atteintes motrices axiales comme des troubles de la posture et des chutes, ainsi que la présence d'autres symptômes psychiatriques et de troubles du sommeil [53].

Finalement, la dépression est fréquente chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et peut avoir un impact négatif profond sur la qualité de leur vie.

b. Anxiété:

L'anxiété est l'un des symptômes neuropsychiatriques les plus répandus dans la maladie de Parkinson(MP), survenant chez au moins 30 % des patients [54].La prévalence de ce trouble est très variable, comme celle de la dépression et pour des raisons similaires.

Dans notre étude, nous avons observé une prévalence de l'anxiété atteignant 76 % chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, ce qui constitue une valeur significativement plus élevée que celles rapportées dans la littérature. Une revue systématique menée par Broen et al. a estimé des taux de prévalence variant entre 6 % et 55 %, reflétant une large hétérogénéité des résultats en fonction des méthodologies et des populations étudiées[55].

De plus, Overton & Coizet ont rapporté des taux compris entre 24,5 % et 46,7 %, mettant en évidence la présence fréquente de troubles anxieux tels que l'anxiété généralisée (TAG) ou les phobies chez les patients parkinsoniens[56]. De manière similaire, Rutten et al. ont trouvé une prévalence d'environ 33 %[57], tandis que certaines études, comme celle de Zhu et al. et Jacob et al. ,n'ont pas fourni de prévalence spécifique mais ont souligné l'importance de l'anxiété comme symptôme prodromique ou évolutif dans la maladie de Parkinson[58][59].

L'évaluation clinique de l'anxiété dans la MP est compliquée par des manifestations atypiques, dont la plus courante consiste en des épisodes de panique liés à des fluctuations de prise et d'arrêt des médicaments ayant une base dopaminergique [60].

Par ailleurs , la comorbidité entre dépression et anxiété est si répandue dans la MP qu'il est difficile de savoir si elles peuvent être réellement distinguées [61]. Enfin, la mauvaise interprétation d'autres symptômes non moteurs, tels que des dysfonctionnements autonomes (palpitations cardiaques, tremblements accusés), peuvent être ressentis comme de l'anxiété à cause d'une augmentation du tonus autonome, rendant ainsi le diagnostic encore plus difficile [62].

L'anxiété peut se manifester de différentes façons: elle peut se présenter sous forme de trouble anxieux généralisé, d'attaques de panique ou encore de phobies (notamment sociales). Chez certaines personnes, pendant les fluctuations motrices, l'anxiété survient parfois quelques minutes avant que les symptômes moteurs ne s'aggravent, ce qui les pousse à prendre de la lévodopa en avance pour tenter de mieux gérer la situation.

Il existe un risque accru de trouble anxieux chez les apparentés de premier degré des patients parkinsoniens [63] , ce qui laisse penser qu'il pourrait y avoir des facteurs génétiques communs qui prédisposent à la fois à la maladie de Parkinson et aux troubles anxieux et dépressifs .

L'anxiété constitue une des causes d'insomnie d'endormissement chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Tout comme la dépression, elle contribue à détériorer leur qualité de vie.

c. **Hallucinations:**

Le développement des hallucinations au cours de la maladie de Parkinson semble être lié à plusieurs facteurs. D'une part, la maladie elle-même, qui affecte des zones du cerveau impliquées dans la perception, peut provoquer ces symptômes. D'autre part, les traitements antiparkinsoniens, notamment les agonistes dopaminergiques, sont également connus pour augmenter le risque d'hallucinations, car ils agissent sur des circuits cérébraux impliqués dans la régulation de la dopamine [64]. On retient aussi l'association à une durée d'évolution de la maladie plus longue, à un âge plus élevé, à des troubles moteurs plus sévères (en particulier les troubles axiaux), possiblement à une dépression, enfin à des troubles du sommeil et à des troubles visuels. Parmi les troubles du sommeil liés aux hallucinations, on trouve surtout un sommeil fragmenté, des rêves ou cauchemars très vifs, et une somnolence pendant la journée.

Les études confirment que les hallucinations dans la maladie de Parkinson touchent une proportion significative de patients. Une revue systématique rapporte une prévalence des hallucinations visuelles comprise entre 22 % et 38 %, associée à un déclin cognitif et une mortalité accrue[65]. Une autre étude de Holroyd et al. a constaté que 26,5 % des patients

souffrent de ces symptômes, liés à une mauvaise acuité visuelle, une fonction cognitive réduite, et des niveaux de dépression élevés[66]. Cependant, les travaux de Boecker et al. suggèrent que ces hallucinations peuvent survenir indépendamment des traitements dopaminergiques [67].

L'apparition spontanée des hallucinations dans l'évolution naturelle de la maladie de Parkinson reste un sujet de débat. Certaines études datant d'avant l'introduction des traitements dopaminergiques soutiennent cette idée, mais ces hallucinations étaient souvent liées à d'autres problèmes de santé, notamment des épisodes dépressifs[68]. Par ailleurs, les hallucinations visuelles sont souvent décrites comme les plus fréquentes, comme le montre l'étude de Papapetropoulos et al. , qui a révélé que 44,3 % des participants étaient classés comme hallucinants, avec une prédominance des hallucinations visuelles [69].

En effet, dans la maladie de Parkinson les hallucinations surviennent généralement à un stade avancé de la maladie, touchant environ 20 à 40 % des patients. Dans une étude longitudinale réalisée sur une population générale, environ 80 patients sur 1000 développaient des hallucinations ou des idées délirantes chaque année [70]. Dans une autre cohorte de patients suivis en milieu spécialisé, l'incidence des phénomènes psychotiques, incluant illusions et sensations de présence, atteignait 457 pour 1000 par an [71].

D'autres études longitudinales ont rapporté que la prévalence ponctuelle de la psychose dans la MP augmente avec le temps et peut atteindre jusqu'à 74 % sur une période de suivi de 20 ans[72]. Dans notre étude, la prévalence des hallucinations était à 10 %, bien inférieure aux taux rapportés par ces études.

La grande variance dans la prévalence rapportée est principalement due aux différences dans la méthodologie utilisée dans les études, en particulier l'utilisation d'échelles et de critères diagnostiques différents, le dépistage de phénomènes psychotiques mineurs et les différences dans les caractéristiques cliniques et démographiques des échantillons étudiés. D'une manière générale, la prévalence des hallucinations est plus élevée lorsqu'une démence complique l'évolution de la maladie de Parkinson.

Les hallucinations mentales dans la maladie de Parkinson englobent différents types d'expériences hallucinatoires:

- Les hallucinations de présence (ou sentiment de présence), qui font référence à la sensation vive que quelqu'un (distinct de soi-même) est présent à proximité, généralement derrière l'épaule du patient, en l'absence d'indices sensoriels révélant une présence.
- Les hallucinations de passage, qui consistent en une image fugace ou une brève vision d'une personne, d'un animal ou d'un objet passant latéralement, dans la périphérie du champ visuel.
- Les illusions visuelles, qui sont de brèves perceptions erronées d'objets ou d'êtres vivants qui diffèrent de la réalité objective (par exemple, confondre une lampe sur pied dans le coin d'une pièce avec un homme).
- Des hallucinations dans d'autres modalités sensorielles (c'est-à-dire des hallucinations auditives, olfactives, gustatives et tactiles).

Parmi tous les symptômes mentionnés ci-dessus, les hallucinations visuelles sont les plus fréquemment observées. Une étude a montré que la chirurgie de la cataracte pouvait entraîner la disparition des hallucinations visuelles, mettant en lumière le rôle de l'acuité visuelle [73].

d. Apathie:

L'apathie est un syndrome comportemental qui fait référence à un ensemble de caractéristiques comportementales, affectives et cognitives, généralement définies par une diminution des intérêts, des émotions et de la motivation, sans qu'elle puisse être attribuée à une baisse de la conscience, à un trouble cognitif ou à une détresse émotionnelle. Elle peut résulter de la contribution variable (isolée ou plus fréquemment combinée) de quatre composantes majeures du comportement orienté vers un objectif: le syndrome de déficit de récompense, la détresse émotionnelle, le dysfonctionnement exécutif et l'échec de l'auto-activation.

Parmi les différents outils de mesure de l'apathie chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, l'Apathy Scale (AS) est le plus recommandée, car elle a été largement utilisée dans les recherches par différents chercheurs, et possède de bonnes propriétés cliniques[74]. Cependant, l'item 4 de l'échelle UPDRS est davantage utilisé pour le dépistage que pour le diagnostic de l'apathie. L'évaluation approfondie est essentielle car l'apathie, bien que souvent associée à la dépression, peut exister de manière indépendante[75].

Au cours des dernières années, des efforts ont été faits pour décrire plus en détail les troubles de l'humeur dans la maladie de Parkinson (MP), en essayant de mieux distinguer la présence et la gravité de l'apathie, de la dépression et de l'anhédonie. Il existe toutefois un large chevauchement entre l'apathie et la dépression, avec une série de caractéristiques communes. La dépression peut inclure l'apathie, mais l'apathie peut également se présenter comme un syndrome isolé. Plusieurs symptômes sont spécifiques à la dépression, et leur présence ou absence aide à distinguer la dépression de l'apathie isolée (Tableau5). Le diagnostic clinique de l'apathie doit alors être basé sur la présence de symptômes entraînant une diminution des comportements dirigés vers un but, qui peuvent être présents de manière isolée, ou en combinaison avec des symptômes dépressifs ou cognitifs/dysexécutifs.

Les études montrent une prévalence variable de l'apathie chez les patients atteints de la MP. Dujardin et al. [76] ont rapporté une prévalence de 16 %, suggérant que l'apathie pourrait être un indicateur précoce du déclin cognitif ou de la démence. Une autre étude réalisée par Pedersen et al. [77] a trouvé une prévalence de 51 %, avec des facteurs de risque tels que la durée et la gravité de la maladie. Pagonabarraga et al. [78] ont estimé la prévalence de l'apathie à environ 40 %, soulignant qu'elle peut être observée dès les premiers stades de la maladie. De manière similaire, den Brok et al. [79] ont rapporté une prévalence de 35 % dans leur méta-analyse, tandis que Chaudhuri et al. [80] ont estimé une prévalence à 38 % dans une large cohorte. Dans notre étude, la prévalence de l'apathie a été estimée à 76 %, ce qui reflète un taux plus élevé que celui rapporté dans plusieurs études antérieures.

Une apathie isolée non liée à une déficience cognitive ou à des symptômes dépressifs peut être présente dès les premiers stades de la maladie chez jusqu'à 25 % des patients atteints de MP, augmentant à 40 % chez les patients non déments après 5 à 10 ans de la maladie, et à 60 % lorsque les patients deviennent déments [81].

L'apathie a été principalement décrite dans le contexte d'une détérioration cognitive progressive, en particulier dans des domaines comme l'attention, la mémoire de travail, ou la capacité à s'adapter et changer de stratégies[82]. Toutefois, il a également été constaté qu'elle peut se manifester comme un symptôme comportemental distinct et isolé dès les premiers stades de la maladie. De plus, l'existence d'une apathie serait prédictive de la survenue ultérieure d'un déclin cognitif ou d'une démence [83].

TABLEAU 5: DIFFERENCIATION CLINIQUE ENTRE LES SYMPTOMES APATHIQUES ET LES SYMPTOMES EMOTIONNELS DE LA DEPRESSION.

Symptômes apathiques	Symptômes chevauchants	Symptômes émotionnels de la dépression
<ul style="list-style-type: none">– Réduction de l'initiative– Perte d'intérêt pour les événements sociaux ou les activités quotidiennes– Participation uniquement si une autre personne l'engage– Diminution de l'intérêt pour commencer de nouvelles activités– Diminution de l'intérêt pour le monde environnant– Indifférence émotionnelle– Réactivité émotionnelle diminuée– Moins affectueux– Manque de préoccupation	<ul style="list-style-type: none">– Ralentissement psychomoteur– Anhedonie– Moins actif que d'habitude– Moins enthousiaste à propos de ses intérêts habituels	<ul style="list-style-type: none">– Tristesse– Sentiments de culpabilité– Pensées et sentiments négatifs– Impuissance– Désespoir– Pessimisme– Autocritique– Anxiété– Idées suicidaires

e. **Troubles obsessionnels-compulsifs:**

Le trouble obsessionnel-compulsif se caractérise par des obsessions, des compulsions, ou les deux. Les obsessions sont des idées, des images ou des impulsions récurrentes, persistantes, non désirées et anxiogènes.

Les compulsions (aussi appelées rituels) sont des actions particulières ou des actes mentaux que des personnes se sentent obligées d'effectuer de manière répétée, pour tenter d'atténuer ou de prévenir l'anxiété causée par les obsessions.

Dans la population générale, les TOC touchent environ 2 % des individus. Cependant, chez les personnes atteintes de la MP, ces symptômes peuvent être aggravés ou déclenchés par plusieurs facteurs liés à la maladie[84]. Les symptômes incluent principalement des comportements liés au contrôle et au nettoyage, reflétant les perturbations neurochimiques observées dans les ganglions de la base[75].

Plusieurs études ont exploré la prévalence des TOC dans la MP. Par exemple, Alegret et al. [85] ont rapporté une prévalence de 13,6 %, en se concentrant sur des symptômes obsessionnels liés aux routines et à la vérification. Weintraub et al. [86] ont, quant à eux, observé une prévalence de 14 % dans une large cohorte, en mettant en évidence le chevauchement entre les troubles du contrôle des impulsions (TCI) et les TOC. Plus récemment, Cerasa et al. [87] ont estimé cette prévalence à 20 %, en étudiant les corrélats neuroanatomiques des TOC et leur lien avec les circuits fronto-striataux. Dans notre étude, il a été constaté que 56 % des patients atteints de MP présentaient des symptômes de TOC.

Les TOC chez les patients atteints de Parkinson ressemblent souvent à ceux que l'on observe dans la population générale, à savoir:

- Inquiétudes liées à une contamination (par exemple, craindre que les poignées de porte me transmettent une maladie).
- Doutes (par exemple, s'inquiéter que la porte d'entrée ne soit pas verrouillée).
- Inquiétudes liées au fait que les choses ne soient pas parfaitement alignées ou régulières.

- Laver ou nettoyer pour éliminer les contaminations.
- Vérifier pour dissiper le doute (par exemple, vérifier de nombreuses fois pour s'assurer qu'une porte est verrouillée).
- Compter (par exemple, répéter une action un certain nombre de fois).
- Mettre en ordre (par exemple, disposer la vaisselle ou les objets d'un espace de travail suivant une logique particulière).

Toutefois, chez ces patients, ces comportements peuvent être amplifiés par les traitements dopaminergiques, ou se manifester sous des formes plus inhabituelles, liées à des comportements impulsifs ou à une plus grande rigidité mentale.

La relation entre les TOC et la maladie de Parkinson peut être expliquée par des perturbations des circuits dopaminergiques et sérotoninergiques dans le cerveau. Dans la maladie de Parkinson, la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la substance noire crée un déséquilibre des neurotransmetteurs dans les ganglions de la base, une région essentielle pour réguler le comportement. Cette même région est aussi impliquée dans les mécanismes des TOC, ce qui renforce l'idée d'un lien neurobiologique entre ces deux conditions[88].

D'autre part, l'utilisation des agonistes dopaminergiques peut être un facteur important dans l'apparition des TOC chez les patients atteints de Parkinson. Bien qu'ils soient très efficaces pour améliorer les symptômes moteurs, ces traitements peuvent parfois provoquer des comportements compulsifs. Cela peut se manifester par des troubles du contrôle des impulsions (TCI), tels que le jeu excessif, l'hypersexualité ou les achats compulsifs, ainsi que par des symptômes plus proches des TOC, comme la vérification répétée ou le lavage compulsif des mains[89].

En effet, les agonistes dopaminergiques activent le système de récompense du cerveau, ce qui peut perturber le comportement en amplifiant de manière excessive les compulsions. Souvent, ces comportements sont impulsifs, mais chez certains patients, ils peuvent prendre une forme plus obsessionnelle, avec des rituels répétés destinés à apaiser l'anxiété. Cette

"compulsion dopaminergique" montre à quel point les circuits neuronaux dopaminergiques jouent un rôle clé dans la régulation des comportements obsessionnels et compulsifs[90].

De plus, certaines études ont montré que des TOC peuvent se manifester chez des patients atteints de Parkinson avant même l'introduction des traitements dopaminergiques, suggérant que la maladie elle-même, et pas seulement les médicaments, peut jouer un rôle dans l'apparition de ces troubles.

Les TOC créent un tableau clinique complexe, difficile à vivre pour les patients et leurs proches. En plus, ils peuvent compliquer la gestion de la maladie de Parkinson, en affectant l'adhésion au traitement ou en aggravant des symptômes non moteurs comme l'anxiété ou les troubles du sommeil, tels que l'insomnie[91].

f. Troubles de sommeil:

La qualité du sommeil est très souvent perturbée chez les malades de Parkinson. Plus de trois quarts de ces patients signalent fréquemment des troubles du sommeil, notamment des difficultés à s'endormir ou à rester endormis, des parasomnies ou une somnolence diurne excessive[92]. Notre étude révèle que 73 % des patients souffrent de troubles du sommeil, un chiffre en accord avec les données de la littérature, où la prévalence est estimée entre 50 % et 94 % [93][94][95].

La désorganisation des rythmes circadiens est causée par les lésions des centres régulateurs du sommeil: locus cœruleus, noyaux raphés médiants du pont et noyau pédonculopontin.

Il est clair que les liens entre la maladie de Parkinson et le sommeil sont complexes. En plus de l'âge, de nombreux facteurs contribuent aux réveils nocturnes chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Ces réveils peuvent être liés au vieillissement normal, aux symptômes moteurs de la maladie, aux troubles psychiatriques comorbide, à des problèmes urinaires nocturnes (comme la nycturie), à la réapparition des symptômes de la maladie pendant la nuit (akinésie nocturne, rigidité, tremblements, douleurs, dystonie), à des troubles du comportement en sommeil paradoxal, au syndrome des jambes sans repos, à des mouvements

périodiques pendant le sommeil, à des apnées obstructives du sommeil, ou encore à certains médicaments antiparkinsoniens[96]. Si aucune de ces causes n'est trouvée, l'insomnie est donc dite idiopathique.

L'insomnie est généralement divisée en deux catégories: difficulté à s'endormir (initiation du sommeil), difficulté à rester endormi (maintien du sommeil) et réveil trop tôt le matin. Bien que ces trois problèmes surviennent chez les patients atteints de MP, les difficultés à maintenir le sommeil sont les plus courantes, affectant jusqu'à 74 à 88 % des patients[97].

Le trouble de comportement en sommeil paradoxal (TCSP) est un syndrome de comportement anormal au cours du sommeil paradoxal, et qui survient chez 15 à 50 % des patients atteints de MP. En effet, les taux les plus élevés sont observés lorsque les patients sont étudiés à l'aide de polysomnogrammes [98].

Dans des circonstances normales, les muscles volontaires sont atones lorsque l'on entre en sommeil paradoxal. Cependant, l'absence de cette atonie normale chez les patients atteints de trouble du sommeil paradoxal conduit à la mise en scène des rêves. Ainsi, un individu qui se sent poursuivi dans un rêve peut fuir le lit ou tenter de frapper son poursuivant. La réaction peut aller d'une agitation relativement légère à des coups de poing et des coups violents plus graves.

Les symptômes moteurs persistants qui surviennent pendant le sommeil incluent les mouvements périodiques des jambes pendant le sommeil (MPJS) et le syndrome des jambes sans repos (SJSR). Le SJSR se manifeste généralement au moment de s'endormir ou juste avant, par une sensation désagréable d'agitation dans les jambes, qui ne se soulage que par le mouvement. Quant aux MPJS, ils se traduisent par des secousses ou des mouvements rythmiques des jambes pendant le sommeil. Ces deux troubles peuvent affecter la qualité et la quantité du sommeil, perturbant le repos nocturne. Ces symptômes sont relativement fréquents, et touchent environ 15% des personnes atteintes de la maladie de Parkinson [99]. Ils peuvent entraîner des réveils nocturnes fréquents et une somnolence durant la journée.

Pour améliorer cette situation, augmenter les doses de traitements dopaminergiques pendant la nuit peut être bénéfique, car cela réduit les mouvements périodiques des membres et améliore les capacités motrices dès le réveil[100]. Des médicaments comme le ropinirole et le pramipexole, désormais approuvés pour le traitement du SJSR aux États-Unis, se montrent efficaces. D'autres options, comme les benzodiazépines et les opiacés, ont également montré une certaine efficacité[101].

En ce qui concerne l'augmentation de la fréquence des rêves dans la MP , des études suggérant qu'environ 30 % des patients développent des rêves intenses sous thérapie dopaminergique[102]. Étant donné que les rêves intenses sont souvent un prodrome d'hallucinations diurnes, il convient d'interroger les patients sur ce phénomène. Et comme le problème est généralement lié à la thérapie dopaminergique, la première approche peut être de réduire la dose de dopaminergique nocturne.

L'évaluation d'un problème de sommeil chez un patient atteint de la maladie de Parkinson implique une revue systématique du diagnostic différentiel et parfois l'utilisation d'un polysomnogramme[103].

g. Syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD):

Chez certains patients atteints de la maladie de Parkinson, les troubles cognitifs et comportementaux peuvent être directement attribués à la prise de quantités accrues de médicaments bien au-delà de la dose requise pour traiter leurs handicaps moteurs[104].

Ces patients demandent des doses de plus en plus élevées dès le début du traitement, se plaignent de l'inefficacité des médicaments et ont tendance à augmenter la dose contre avis médical. Ce mode de consommation de médicaments peut accélérer l'émergence du syndrome de dépendance à long terme à la lévodopa et conduire à des problèmes de comportement socialement destructeurs.

Les signes cliniques observés au cours de SDD sont très variables, allant des fluctuations de l'humeur, avec des épisodes d'euphorie suivis de dysphorie, à des comportements compulsifs et des hallucinations[105]. Or, ce syndrome est considéré comme

une toxicomanie médicamenteuse, vu que le patient ne peut plus réguler son utilisation de la médication. L'augmentation des doses n'est plus donc liée uniquement au soulagement des symptômes moteurs, mais aussi à la recherche du plaisir.

Giovannoni et al. [106] ont décrit ce syndrome comme une "dysrégulation homéostatique hédonique", notant qu'il touche environ 4,1 % des patients atteints de Parkinson. Leur étude a révélé que le SDD est souvent associé à des comportements addictifs et à une incapacité à contrôler l'utilisation des médicaments dopaminergiques. De manière similaire, Evans et al.[107] ont estimé la prévalence à 3,4 % et ont mis en évidence un lien avec des comportements compulsifs tels que le "punding" (activités répétitives sans but). D'autre part, Weintraub et al. [108] ont rapporté une prévalence de 6 %, soulignant l'impact significatif des troubles du contrôle des impulsions, y compris le SDD, dans une large cohorte de 3090 patients. Ces résultats mettent en évidence que les agonistes dopaminergiques et la lévodopa peuvent jouer un rôle clé dans le développement de ce trouble.

Plusieurs études ont conclu que les personnes atteintes de SDD étaient plus susceptibles d'être des hommes avec un début précoce de la maladie. En effet, des taux plus élevés de dyskinésies et de fluctuations motrices, ainsi que d'attaques de panique, d'agressivité, de délires et de troubles de l'humeur sont observés chez ces sujets [109] . Il est aussi lié aux traits de personnalité à la recherche de sensations, aux antécédents psychiatriques de symptômes dépressifs et aux antécédents personnels ou familiaux de consommation de substances [110].

Le SDD reste un trouble moins fréquent que les troubles déjà mentionnés. Cependant, il est essentiel de réduire ou d'arrêter les médicaments dopaminergiques responsables, comme la lévodopa, qui est souvent plus impliquée dans le développement du SDD que les agonistes dopaminergiques [109] .

2.2 Troubles cognitifs:

a. Dysfonctionnements exécutifs:

Les fonctions exécutives englobent tous les processus mentaux nécessaires pour organiser et réaliser des actions visant des objectifs précis. Elles impliquent la définition d'un but, la création et la planification d'un plan d'action, le démarrage et le maintien de l'exécution, la gestion de plusieurs informations en même temps, l'inhibition des distractions, ainsi que l'ajustement du comportement en fonction des changements dans l'environnement et des résultats attendus[111]. En d'autres termes, les fonctions exécutives régulent notre comportement général et nous permettent de nous adapter sur les plans cognitif, social et émotionnel.

Dans notre étude, 53 % des patients atteints de la maladie de Parkinson présentent des troubles des fonctions exécutives. Une étude récente rapporte une prévalence de 70 à 90 % des troubles des fonctions exécutives chez les patients atteints de la maladie de Parkinson[112]. Cette étude souligne que ces dysfonctionnements englobent des difficultés à formuler des objectifs, à planifier et à maintenir une flexibilité cognitive. Par ailleurs, une méta-analyse a révélé des déficits significatifs dans des domaines cognitifs majeurs, notamment les fonctions exécutives, touchant jusqu'à 99,5 % des patients atteints de psychose liée à la maladie de Parkinson[113].

D'autres études confirment la nature précoce et répandue des dysfonctionnements exécutifs, comme Pelliconi et al. , qui lient ces déficits à des risques accrus de chutes[114], ou Ghazi-Saidi[115], qui identifie ces troubles comme un symptôme cognitif majeur associé à des altérations des lobes frontaux et pariétaux.

Dans leur quotidien, les personnes atteintes de la maladie de Parkinson sont plus vulnérables aux distractions, ont du mal à s'adapter aux changements, à gérer plusieurs sources d'informations en même temps, et à passer d'une tâche à l'autre. En résumé, ils ont des difficultés à exercer un contrôle cognitif actif et efficace.

Ainsi, différentes composantes sont touchées dans la maladie:

- Capacité de planification
- Flexibilité cognitive
- Résistance à l'interférence
- La coordination de l'action

➤ **Capacité de planification:**

Cette composante exécutive permet d'élaborer des stratégies afin d'atteindre le but poursuivi et d'anticiper le résultat de l'action.

Face à l'arsenal relativement vaste d'épreuves évaluant la planification de l'action, le choix du clinicien est parfois difficile. L'idéal est probablement de s'orienter vers des épreuves dont les consignes ne sont pas trop complexes (pour ne pas saturer la mémoire de travail), et à faible participation motrice (en raison des troubles moteurs).

En effet, l'épreuve de la Tour de Londres (figure29) est classiquement utilisé en neuropsychologie pour cette évaluation. Ce test évalue la capacité d'une personne à accomplir une tâche visuelle et spatiale complexe en planifiant une série de mouvements avec des boules. Si une personne ne parvient pas à le faire correctement, cela peut révéler des troubles de la mémoire visuelle et spatiale, des difficultés à planifier ou à prendre des décisions.

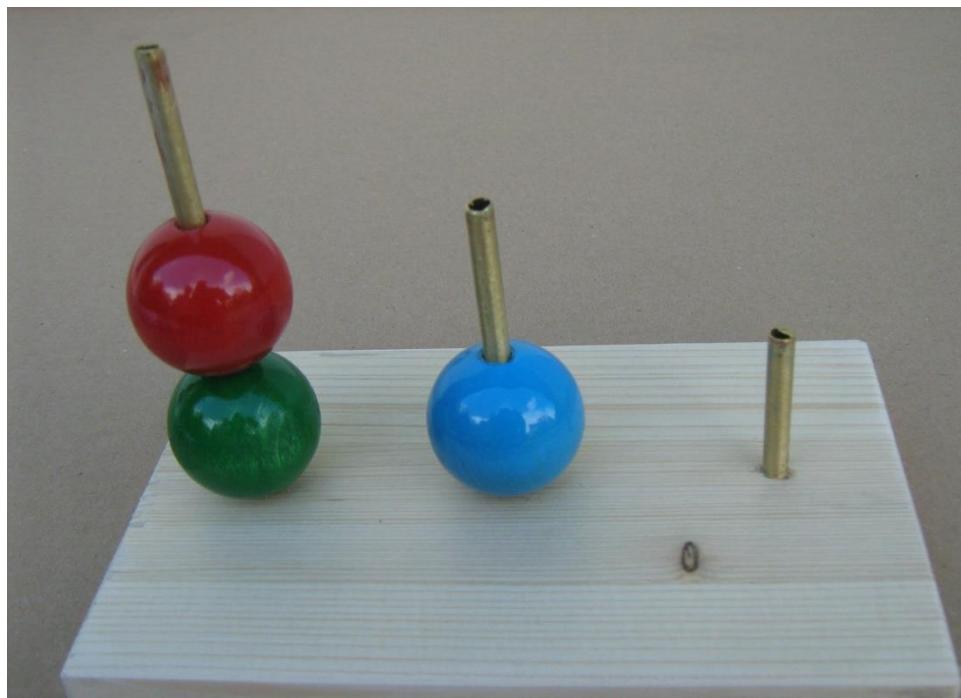


FIGURE 29: TEST DE LA TOUR DE LONDRES.

Pour cette épreuve, il a été démontré que les sujets parkinsoniens réussissent le test, cependant ils obtiennent des temps de planification et de résolution plus longs que les sujets témoins, et ont besoin d'un plus grand nombre d'essais avant de parvenir à la solution du problème.

De nombreux autres tests peuvent être utilisés, comme la génération de séquences spatiales, qui met en lumière des difficultés dans l'organisation stratégique, ou encore l'organisation de scripts (par exemple, suivre une série d'événements familiers comme aller au restaurant), qui pose des problèmes aux patients atteints de la maladie de Parkinson.

En effet, cette organisation devient compliquée lorsqu'il s'agit de respecter certaines contraintes ou d'ignorer des informations non pertinentes pour la réalisation du scénario. Les patients font des erreurs dans l'enchaînement des actions et incluent des étapes qui n'ont pas de lien avec le déroulement global. Cependant, ces erreurs disparaissent lorsque les patients créent un scénario de manière spontanée, suggérant que leurs difficultés sont davantage liées à un problème de planification qu'à une altération de leur compréhension des événements.

D'autres tests montrent également que, de façon spontanée, les patients anticipent moins bien leurs actions que les sujets en bonne santé, ce qui complique leur capacité à contrôler leurs gestes. Les patients parkinsoniens ont tendance à réagir directement aux informations sensorielles sans les anticiper[111].

➤ **Flexibilité cognitive :**

La flexibilité mentale, souvent liée aux mécanismes d'inhibition, est la capacité de passer d'une façon de penser à une autre, de changer de plan d'action, ou d'adapter ses décisions en fonction des circonstances. C'est un processus clé pour nous permettre de réagir de manière appropriée aux situations de la vie quotidienne.

Un trouble de la flexibilité se traduit donc généralement par des perséverations dans des stratégies précédemment utilisées alors qu'elles sont devenues inefficaces ou inadaptées.

Les capacités de flexibilité cognitive sont généralement évaluées au moyen de plusieurs tests à savoir le Trail Making Test (Figure30), et la Batterie Rapide d'Évaluation Frontale (BREF) (annexe 4).

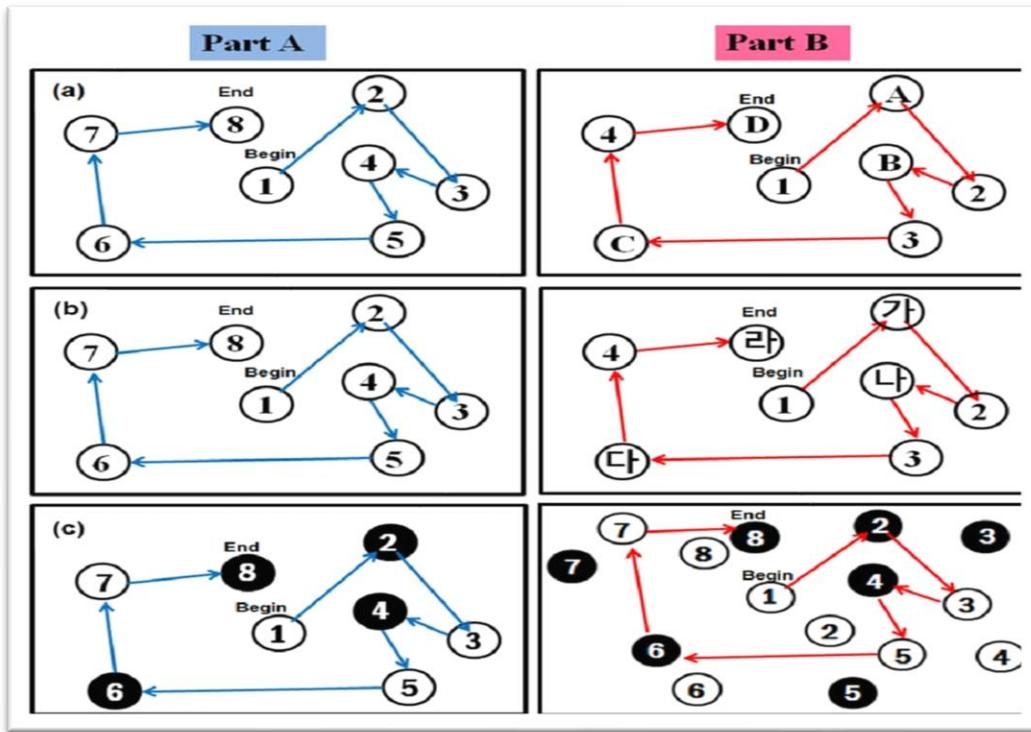


FIGURE 30 TRAIL MAKING TEST.

Plusieurs études montrent que les patients parkinsoniens échouent à cet exercice. Ils ont du mal à modifier la règle pour satisfaire la consigne qui a changé dans la partie B par rapport à la partie A où il fallait seulement relier les nombres entre eux.

Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, on observe plusieurs difficultés spécifiques lors de ce test. Tout d'abord, des problèmes de conceptualisation peuvent retarder ou compliquer l'identification des règles de classement, entraînant une réduction du nombre de catégories réussies et l'apparition d'erreurs liées à la flexibilité cognitive. Ensuite, des difficultés à alterner entre les différentes règles peuvent provoquer des erreurs de persévération ainsi que des erreurs de flexibilité. Enfin, l'incapacité à maintenir mentalement un programme d'action peut conduire à des erreurs de suivi et limiter le nombre de catégories complétées.

➤ **Résistance à l'interférence:**

Cette composante des fonctions exécutives concerne la capacité à garder en mémoire un plan d'action en cours tout en bloquant les informations qui pourraient perturber son exécution.

La résistance à l'interférence est généralement évaluée au moyen du test de Stroop ou dans la cinquième partie du BREF (annexe 4). La difficulté consiste donc à inhiber la réponse la plus automatique et de produire une réponse inhabituelle. Par exemple, dans le test du BREF que nous avons utilisé, la partie appelée "consignes conflictuelles" (ou sensibilité à l'interférence) vise à évaluer la capacité du patient à gérer des informations conflictuelles et à inhiber des réponses automatiques lorsque deux consignes opposées sont données. Dans ce test, cette partie implique des consignes telles que :

- Si tu tapes une fois, le patient doit taper deux fois.
- Si tu tapes deux fois, le patient doit taper une fois.

Le patient doit donc ignorer l'impulsion naturelle de copier l'action (taper une fois pour une fois, deux fois pour deux fois), ce qui constitue une forme de gestion de l'interférence cognitive. Il doit inhiber cette réponse intuitive pour effectuer l'action inverse.

Un ralentissement du traitement de l'information chez les patients parkinsoniens est remarqué et qui est souvent modéré au début de la maladie, mais s'aggrave avec le temps[116].

Cependant, le coût cognitif lié à l'interférence peut être significatif: le temps nécessaire pour traiter une situation d'interférence peut être deux à trois fois plus long chez les patients parkinsoniens que chez les sujets sans la maladie. Le nombre d'erreurs augmente également, ce qui met en lumière leurs difficultés à maintenir un programme mental et à résister à l'interférence.

➤ **Coordination de l'action :**

Pour évaluer l'efficacité des ressources du système attentionnel (qui gère notre capacité limitée de traitement), une méthode est couramment utilisée consiste à soumettre les participants à une double tâche. Cela implique de manipuler et de contrôler simultanément des informations provenant de différentes sources.

Si les deux tâches demandent plus de ressources attentionnelles que celles disponibles, cela entraînera une baisse de performance dans l'une des tâches.

Des recherches montrent que, pour les patients parkinsoniens, le temps de réponse à ces tests est nettement plus long avec une augmentation significative des erreurs par rapport à un groupe témoin. En effet, les résultats n'indiquent pas une diminution générale des capacités de traitement attentionnel chez ces patients, mais plutôt une difficulté à bien répartir ces ressources entre les différentes tâches[117].

En fin de compte, ces patients ont du mal à intégrer simultanément des informations provenant de plusieurs sources et ont tendance à traiter les tâches de manière séquentielle plutôt que parallèle, ce qui réduit leur capacité à réaliser deux tâches en même temps.

b. Déficits mnésiques:

Les troubles mnésiques chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (MP) sont à la fois fréquents et souvent précoces. Dans notre série de cas, il a été constaté que 60% des patients parkinsoniens souffrent de troubles mnésiques, ce qui concorde avec les données de la littérature. En effet, Baschi et al.[118] ont également rapporté qu'environ 60 % des patients atteints de la maladie de Parkinson présentent des plaintes subjectives de mémoire (PSM) . Selon Aarsland et al. , environ 40 à 60 % des patients atteints de MP présentent des troubles cognitifs précoces, incluant des déficits mnésiques[119]. De plus, Emre et al. rapportent que 80 % des patients atteints de MP développeront une démence parkinsonienne (DP) à un stade avancé, caractérisée par des troubles sévères de la mémoire, associés à d'autres déficits cognitifs tels que des troubles de l'attention, de la planification et des fonctions exécutives[120].

La sévérité des troubles de mémoire est en relation avec le degré d'atteinte de la maladie. Cependant, tous les aspects de la mémoire ne sont pas affectés de la même manière. La maladie de Parkinson touche particulièrement la mémoire de travail, la mémoire épisodique (les souvenirs d'événements personnels) et la mémoire procédurale (les compétences acquises par la pratique).

➤ **La mémoire de travail:**

La mémoire de travail est une forme de mémoire à court terme qui permet de stocker et manipuler des informations pendant une courte durée (quelques secondes) en vue de les utiliser pour accomplir une tâche.

Cette mémoire est sollicitée à chaque fois que nous cherchons une information, que nous participons à une conversation, lisons un texte, procédons à un raisonnement, résolvons un problème ou commençons un nouvel apprentissage.

En effet, chez les personnes atteintes de Parkinson, les difficultés surviennent surtout avec des tâches complexes de mémoire de travail, notamment celles qui nécessitent de manipuler des informations ou de gérer des distractions[121].

➤ **La mémoire épisodique:**

Cette mémoire s'apparente à un système à capacité illimitée destiné à l'enregistrement (encodage), au maintien (stockage) et à la récupération d'informations acquises dans un cadre spatio-temporel précis (informations vécues, autobiographiques).

Des travaux ont montré que les régions frontales sont impliquées dans les opérations d'encodage et de récupération des informations comme le suggère le modèle HERA (Hemispheric Encoding Retrieval Asymmetry).

Defebvre et Vérité expliquent que chez le parkinsonien, l'atteinte de la mémoire épisodique porte plus précisément sur la récupération des informations, sans perturbation des opérations d'encodage, de consolidation et de stockage[2].

Dans la vie quotidienne, ce trouble se traduit par des difficultés de retrouvaille de mots, telles que des problèmes pour retrouver des noms propres ou des lieux, ainsi qu'une difficulté à se rappeler le contexte d'origine de l'encodage des données.

➤ **La mémoire procédurale:**

La mémoire procédurale représente les habitudes et les automatismes. Elle est la mémoire permettant d'acquérir des compétences motrices et cognitives, comme de savoir faire du vélo sans avoir à réapprendre à chaque fois, ou être capable de lacer ses chaussures, par exemple.

Un déficit de l'apprentissage procédural a été rapporté chez les patients parkinsoniens non déments se traduisant par un apprentissage plus lent que chez les non-parkinsoniens.

Par ailleurs, la plupart des recherches sur les capacités d'apprentissage procédural chez les personnes atteintes de Parkinson utilisent des tâches qui impliquent beaucoup la composante motrice, ce qui complique l'interprétation des résultats.

Cependant, une étude menée par Derkinderen montre que les patients parkinsoniens peuvent avoir des difficultés avec l'apprentissage procédural, même si ces difficultés ne sont pas directement liées aux problèmes moteurs[122].

c. Troubles visuo-spatiaux:

La diminution de la dopamine dans la maladie de Parkinson affecte également la fonction de la rétine, ce qui dégrade la qualité des informations visuelles nécessaires aux traitements cognitifs plus complexes. Cette déficience se traduit par une discrimination réduite des couleurs et des contrastes, ainsi qu'une atténuation des détails visuels.

Des études ont montré que les patients parkinsoniens présentent souvent une sensibilité altérée au contraste, ce qui compromet leur capacité à percevoir les informations visuelles de manière efficace. Par exemple, Silva et al. ont rapporté une diminution significative de la sensibilité au contraste à travers diverses fréquences spatiales, affectant tant la vision centrale que périphérique[123]. Ces déficits peuvent perturber des activités quotidiennes telles que la reconnaissance des visages ou la lecture.

Une autre étude sur les troubles visuels chez les patients parkinsoniens a examiné plusieurs aspects du traitement visuo-spatial (sensoriel, perceptif et cognitif) chez des patients à un stade précoce de la maladie (stade 2 de Hoehn et Yahr) qui n'étaient pas déments. Les participants atteints de la maladie de Parkinson ont obtenu des résultats significativement moins bons à tous les tests de vision et de cognition que les personnes âgées normales. Une réduction de la sensibilité au contraste a contribué aux déficits lors des tests de perception spatiale, de mouvement et d'attention chez les participants atteints de la maladie de Parkinson.

Les déficiences de l'attention visuelle et de la perception spatiale prédisaient une fonction cognitive plus altérée[124].

Cependant, ces déficits ne se limitent pas à une simple perte des fonctions sensorielles: tous les niveaux du traitement des informations visuo-spatiales sont touchés de manière spécifique. Weil et al. ont mis en évidence des difficultés avec des tâches complexes telles que la rotation mentale ou la reconnaissance des émotions[125]. Ces troubles visuels contribuent au déclin cognitif global des patients. Leur apparition précoce dans la maladie augmente le risque de progression vers une démence, ce qui souligne l'importance d'une détection et d'une intervention précoce. [69].

En outre, dans notre étude, nous avons observé une prévalence de 33 % des troubles visuo-spatiaux chez les patients parkinsoniens, ce qui concorde avec les données de la littérature, où la prévalence est estimée entre 20 % et 50 %[125][126]. Ces troubles visuels aggravent également les problèmes de posture et de marche, entraînant des difficultés locomotrices plus prononcées. En effet, des recherches ont indiqué que les déficits visuels peuvent influencer la stabilité posturale et la capacité de mouvement, augmentant ainsi le risque de chutes chez ces patients [127].

Ces observations soulignent l'importance de reconnaître les troubles visuo-spatiaux dans la maladie de Parkinson, non seulement pour améliorer la prise en charge des déficits cognitifs, mais également pour prévenir les complications locomotrices graves. Une évaluation systématique des capacités visuo-spatiales et des interventions ciblées, comme la réhabilitation cognitive ou l'utilisation d'aides visuelles, pourrait atténuer ces impacts et améliorer la qualité de vie des patients.

d. Altération du langage :

Les troubles du langage touchent la majorité des patients atteints de la maladie de Parkinson, en particulier au niveau de la voix et de l'articulation. Une étude de Lowit et al. [128] indique que 40 % des patients atteints de MP présentent des déficits cognitifs légers, souvent associés à des troubles langagiers. En outre, il a été estimé que jusqu'à 90 % des patients atteints

de MP présentent des troubles de la parole ou du langage au cours de la maladie, y compris des difficultés avec la voix, la parole et les aspects pragmatiques du langage [129].

L'étiologie des déficits du langage dans la maladie de Parkinson n'est pas encore définitive. La plupart des études se sont concentrées sur une association avec une déficience cognitive. Certains chercheurs émettent l'hypothèse que les capacités langagières dans la maladie de Parkinson sont corrélées aux capacités cognitives [130], d'autres relient plus spécifiquement les déficits du langage à la mémoire de travail et aux fonctions exécutives [131]. De plus, des observations cliniques ont suggéré qu'un certain degré de dépression peut affecter les performances langagières[132].

Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, l'altération principale du langage est la dysarthrie hypokinétique [133]. Ce trouble moteur affecte la parole en raison d'un contrôle musculaire réduit. Concrètement, cela se traduit par une voix monotone, un volume vocal plus faible, une articulation moins nette et des pauses inappropriées lors de la parole.

Ces difficultés sont causées par la rigidité des muscles responsables de la production vocale, combinée à une lenteur générale des mouvements. En conséquence, les patients éprouvent souvent des difficultés à s'exprimer clairement, ce qui complique la communication au quotidien.

Une étude qui avait pour objectif d'évaluer les capacités de compréhension du langage non littéral des patients à travers une épreuve d'explication de métaphores, a montré que les patients pouvaient éprouver des difficultés pour la compréhension du langage métaphorique, supposant que le processus traitant des formes complexes du langage, telles que l'interprétation des métaphores, dépend du système fronto-striatal et d'une de ses composantes plus particulièrement la mémoire de travail[134].

En plus des difficultés avec le langage oral, les personnes atteintes de la maladie de Parkinson peuvent aussi rencontrer des problèmes avec l'écriture. L'un des troubles courants est la micrographie, où l'écriture devient de plus en plus petite et illisible. Ce phénomène, lié à

la lenteur des mouvements (bradykinésie), rend difficile pour les patients de rédiger des textes de manière fluide et structurée, ce qui complique souvent leur communication écrite.

Bien que les troubles du langage soient fréquents dans la MP, tous les patients ne sont pas affectés, même au cours de la progression à long terme de la maladie.

e. **Troubles praxiques:**

L'apraxie est un trouble cognitivo-moteur qui affecte l'exécution de mouvements habiles et intentionnels, tels que l'utilisation d'outils ou la production de gestes.

Les personnes atteintes de la maladie de Parkinson rencontrent souvent des difficultés à réaliser des gestes simples, même lorsqu'elles n'ont pas de problème de force musculaire ou de sensibilité. Ces troubles les empêchent de planifier et d'enchaîner les mouvements de manière fluide, surtout lorsqu'elles doivent utiliser leurs deux mains en même temps. Par exemple, des tâches simples comme se coiffer ou s'habiller peuvent devenir des véritables défis. Ces difficultés s'ajoutent aux autres symptômes de la maladie, comme la raideur et la lenteur des mouvements, rendant les gestes encore plus compliqués.

Plusieurs études ont mis en évidence ces difficultés. Par exemple, une étude de Vanbellingen et al. a révélé que les patients atteints de la MP présentent des déficits spécifiques dans la planification gestuelle et l'exécution de séquences motrices complexes, en particulier lorsqu'il s'agit de tâches bimanuelles[135].

Le diagnostic des troubles praxiques chez les patients parkinsoniens repose sur des tests neuropsychologiques spécialisés, tels que la copie de dessins ou la manipulation d'objets.

L'apraxie se manifeste dans plusieurs pathologies neurologiques, avec un taux de prévalence qui varie entre 17% et 64% [136]. Dans notre étude, la prévalence des troubles praxiques chez les patients atteints de la maladie de Parkinson a été estimée à 46 %, un résultat cohérent avec ces observations. La variabilité de ces chiffres pourrait être liée aux différents stades de la maladie de Parkinson. En effet, une étude a montré que le taux de prévalence de l'apraxie augmente avec la gravité de la maladie, passant de 0% au stade 1 de Hoehn et Yahr à environ 40% au stade 4[137]. Cela suggère que les patients aux stades précoce sont à risque

de développer des troubles praxiques plus tard dans l'évolution de la maladie. La nature neurodégénérative de la maladie de Parkinson implique une évolution progressive des symptômes moteurs et non moteurs, avec des changements dans les fonctions cérébrales et la connectivité avant l'apparition de symptômes cliniquement manifestes.

Les déficits praxiques peuvent avoir un impact important sur les activités de la vie quotidienne et entraver significativement l'autonomie des patients.

Dans la littérature, pour la majorité des auteurs, les difficultés à utiliser les objets courants ou à s'habiller, est souvent liés aux difficultés motrices (akinésie et hypertonie).

2.3 Troubles sphinctériens :

a. La constipation :

La constipation est l'un des symptômes gastro-intestinaux les plus courants de la maladie de Parkinson (MP), survenant chez plus de 50 % des patients au cours de leur maladie[138]. De plus, la constipation est désormais reconnue comme un symptôme prodromique important, et peut précéder de plusieurs décennies l'apparition des symptômes moteurs classiques.

Une étude de cohorte de 10 000 sujets sur 24 ans a montré que ceux ayant moins d'une selle par jour avaient un risque multiplié par quatre de développer la maladie de Parkinson, suggérant que la constipation pourrait être une manifestation initiale prémotrice de la maladie[139].

La constipation est souvent liée à la durée et à la gravité de la maladie. Parmi les causes courantes, on trouve une réduction de l'activité physique, une limitation de l'apport alimentaire et hydrique, une diminution de la sécrétion digestive, un ralentissement de la motilité intestinale (qui peut être aggravé par certains traitements anticholinergiques), une faiblesse de la paroi abdominale et des problèmes avec l'évacuation rectale. Il est donc essentiel de procéder à une anamnèse détaillée afin d'identifier les causes de la constipation et d'exclure des maladies graves telles que le cancer colorectal.

Dans l'étude de Stocchi et Torti[28], la prévalence de la constipation chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (MP) varie de 24,6 % à 63 %, en fonction des critères

diagnostiques utilisés pour définir la constipation chronique, des types d'échelles d'évaluation employées et des caractéristiques de la population étudiée[28].

Si l'on se base sur le critère de fréquence des selles (moins de trois par semaine), la prévalence médiane de la constipation chez les patients parkinsoniens est estimée à environ 50 %, avec une plage allant de 20 % à 63%[140][141]. Des variations dans la prévalence ont également été observées entre les patients présentant une forme akinétique-rigide (64 %) et ceux avec un phénotype à prédominance de tremblements (49 %) chez les patients à un stade avancé[142], ainsi que 45 % contre 21 % dans une étude portant sur des patients parkinsoniens de novo[143]. Dans notre série de cas, la prévalence de la constipation était de 46 %, un résultat cohérent avec les observations rapportées dans la littérature.

La constipation peut avoir un impact considérable sur la qualité de vie et peut entraîner des complications graves, comme le mégacôlon avec distension abdominale, des pseudo-obstructions ou des occlusions mécaniques par volvulus du côlon sigmoïde, ce qui peut mettre la vie en danger.

b. Incontinence fécale :

L'incontinence fécale, définie comme la perte involontaire de selles, reste peu fréquente et moins discutée que d'autre trouble digestifs tels que la constipation.

Cependant, il s'agit d'un symptôme très invalidant qui peut survenir dans les stades avancés de la maladie de Parkinson (MP), et doit être évalué de manière approfondie pour déterminer s'il existe une cause non liée à la maladie de Parkinson. Des maladies de l'intestin telles qu'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou une compression de la moelle épinière inférieure peuvent en être la cause.

Sa prévalence dans la MP varie entre 20% et 40% selon les études. Une étude menée par Winge et al. a révélé que 39 % des patients parkinsoniens souffraient d'incontinence fécale[144], alors qu'une autre étude de Sakakibara et al. a trouvé une prévalence de 19 % chez les patients à des stades avancés[145]. Ces résultats montrent que ce symptôme est relativement fréquent, bien qu'il soit souvent sous-déclaré en raison de sa nature embarrassante.

Dans le contexte de la MP, deux situations sont généralement à prendre en compte. L'une des possibilités est qu'une constipation sévère avec obstruction des selles permette aux selles molles provenant de la partie supérieure du tube digestif de s'échapper par les bords de l'obstruction. Dans ce cas, l'incontinence fécale pourrait être un signe avant-coureur d'une occlusion intestinale. Un traitement intensif et continu de la constipation peut aider à éviter ce scénario potentiel.

L'incontinence fécale peut également être liée à un dysfonctionnement nerveux du sphincter anal, qui est le muscle contrôlant l'évacuation des selles. Les troubles cognitifs et les problèmes de mobilité peuvent aussi empêcher les patients d'accéder aux toilettes à temps.

L'incontinence fécale dans la MP affecte profondément la qualité de vie des patients, menant souvent à l'isolement social, à des sentiments de honte et à une baisse de l'estime de soi. Une étude de Gallagher et al. a montré que les patients souffrant d'incontinence fécale présentent un risque accru de dépression et d'anxiété[146].

c. **Troubles urinaires :**

Les troubles urinaires sont fréquemment observés chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson et ont un impact significatif sur leur qualité de vie.

Des études montrent que ces troubles touchent entre 37 % et 83 % des patients à divers degrés[147][148][149]. Les principaux types de troubles urinaires observés chez les patients atteints de la MP sont les troubles de stockage et les troubles de vidange.

D'une part, les troubles de stockage incluent l'urgence urinaire (un besoin soudain et impérieux d'uriner), la nycturie (le besoin fréquent de se lever pour uriner la nuit) et l'augmentation de la fréquence des mictions. Selon plusieurs études, l'urgence urinaire touche entre 33 % et 54 % des patients atteints de la MP, tandis que la nycturie est particulièrement fréquente, affectant plus de 60 % des patients. Dans notre série de cas, l'urgenturie était le trouble urinaire le plus fréquent, touchant 26 % des patients.

D'autre part, les troubles de vidange se manifestent par des difficultés à vider complètement la vessie, ce qui entraîne une sensation de vidange incomplète et, parfois, des

infections urinaires récurrentes. Ces symptômes affectent environ 17 % à 27 % des patients atteints de MP[150].

Ces troubles reflètent un dysfonctionnement des mécanismes réflexes de la miction, régulés au niveau spinal par le système nerveux sympathique thoracique et le système parasympathique sacré, ainsi que par des centres supraspinaux dans le cerveau, comme le tegmentum pontique et certaines zones corticales préfrontales.

La perte du contrôle inhibiteur exercé par ces structures sur les centres mictionnels de la vessie facilite des contractions désinhibées du détrusor à l'origine des signes irritatifs qui sont les plus fréquents : la nycturie, l'urgenturie et la pollakiurie [151].

Une autre étude a montré que l'incontinence concerne moins d'un quart des patients et touche surtout les malades qui sont à un stade avancé de la maladie avec de gros troubles moteurs. L'association de signes irritatifs et obstructifs se voit dans 20 % des cas. La dysurie et les épisodes de rétention urinaire sont rares[151].

Il est essentiel de distinguer les troubles urinaires dans la MP de ceux causés par d'autres maladies neurodégénératives, telles que l'atrophie multisystématisée (AMS). Bien que les deux conditions puissent entraîner des symptômes urinaires similaires, l'AMS est souvent associée à des troubles urinaires plus sévères et précoces, avec une atteinte neurogène des voies urinaires dans presque 100 % des cas[152]. Une différenciation correcte est essentielle car la gestion urologique de ces deux pathologies diffère considérablement.

Pour mieux comprendre et traiter ces troubles urinaires, il est recommandé de tenir un calendrier mictionnel, de réaliser des examens urodynamiques (comme la débitmétrie, la cystomanométrie et l'urétromanométrie), ainsi que des explorations périnéales et une échographie des voies urinaires avec évaluation du résidu post-mictionnel. Ces examens permettent d'ajuster le traitement en fonction des besoins spécifiques du patient.

3. Aspects paracliniques de la maladie de Parkinson :

Le diagnostic de la maladie de Parkinson repose principalement sur l'examen clinique, car il n'existe pas de biomarqueurs spécifiques pour la confirmer. Cependant, l'imagerie cérébrale occupe une place de choix dans la prise en charge des syndromes parkinsoniens, principalement pour distinguer maladie de Parkinson et autres syndromes parkinsoniens.

En effet, l'IRM est utilisée pour écarter d'autres causes possibles de syndrome parkinsonien. Le syndrome parkinsonien d'origine vasculaire s'accompagne le plus souvent de lésions multilacunaires plus ou moins étendues, et beaucoup plus exceptionnellement d'un infarctus de la substance noire. L'hydrocéphalie chronique de l'adulte, les tumeurs frontotemporales ou le syndrome de Fahr peuvent aussi se révéler par un syndrome parkinsonien dont le diagnostic est facile au scanner ou à l'IRM. La maladie de Wilson peut aussi comporter un syndrome parkinsonien et se caractérise à l'IRM par des hypersignaux en T2 dans l'ensemble des ganglions de la base. Quant aux syndromes parkinsoniens post-neuroleptiques, ils ne s'accompagnent d'aucune anomalie morphologique.

Dans le cas de la maladie de Parkinson, cet examen n'est pas demandé lorsque la présentation clinique est typique. Par contre, les changements détectés par l'IRM sont souvent subtils. Par exemple, une découverte fréquente est la perte de volume des ganglions de base, notamment dans la région du nigrostriatum, qui joue un rôle clé dans le contrôle des mouvements. À un stade avancé, certaines études ont également montré une atrophie du cortex frontal et des lobes temporaux, ce qui pourrait expliquer les problèmes cognitifs et comportementaux observés chez les patients[153].

Les techniques avancées d'IRM permettent aussi de détecter d'autres anomalies de signal. Par exemple, les séquences T2*, qui sont sensibles à la teneur en fer, révèlent que dans la maladie de Parkinson, une zone ovoïde hyperintense à l'intérieur de l'hypointensité normale de la partie dorsolatérale de la substance noire disparaît. Cette zone est appelée « Swallow Tail Sign » en raison de son apparence en forme de queue d'hirondelle sur les coupes axiales d'IRM

(Figure 31). Elle correspond au nigrosome-1, un groupe de cellules dopaminergiques dans la substance noire compacte [154][155].

Chez les individus sains, le Swallow Tail Sign est un marqueur clé de l'intégrité de la substance noire, mais il est absent dans la maladie de Parkinson. Cette perte est due à la dégénérescence des neurones dopaminergiques et à l'accumulation de fer, visibles sur des séquences IRM sensibles comme T2* et SWI (Susceptibility Weighted Imaging). Bien que cet indicateur soit absent dans la MP, il reste présent dans d'autres conditions, telles que les syndromes parkinsoniens d'origine médicamenteuse ou le tremblement essentiel.

De plus, les séquences T2* montrent une accumulation progressive de fer dans la substance noire, ce qui est corrélé à la gravité des symptômes moteurs et non moteurs de la MP. Cependant, malgré son potentiel diagnostique élevé (avec une sensibilité et une spécificité supérieure à 90 %), le Swallow Tail Sign n'est pas encore utilisé en routine clinique pour suivre l'évolution de la maladie.

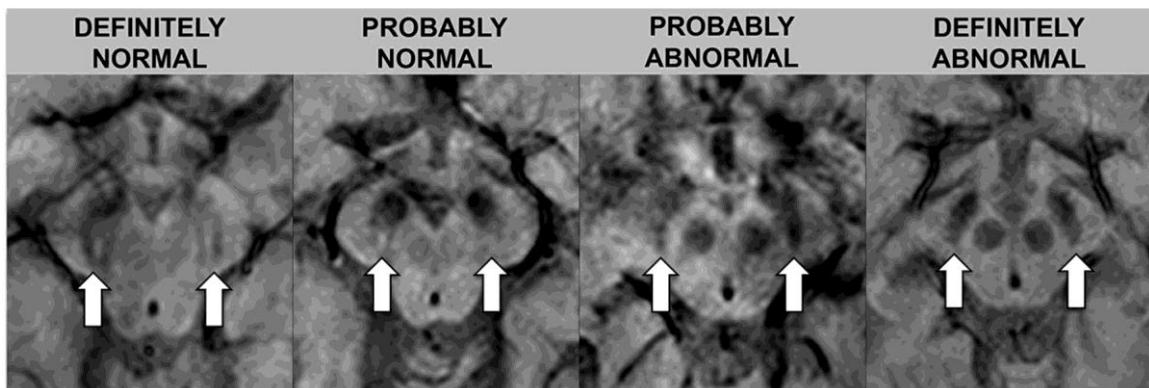


FIGURE 31 : ÉCHELLE DE NOTATION POUR LE SIGNE DE LA QUEUE D'HIRONDELLE. LES FLECHES INDiquENT LES SIGNES NORMAUX/ANORMAUX DE LA QUEUE D'HIRONDELLE SUR LES SEQUENCES SWI.

Les troubles cognitifs dans la MP sont souvent associés à une atrophie progressive des régions corticales et sous-corticales. Cicero et al. [156] ont montré que l'IRM morphométrique révèle une atrophie significative chez les patients atteints de déficience cognitive légère, soulignant l'utilité de cette technique pour identifier les stades précoce de troubles cognitifs. En complément, Duncan et al. [157] ont exploré les modifications de la matière grise et blanche chez les patients atteints de MP précoce à l'aide de la morphométrie par voxels et de l'imagerie par tenseur de diffusion. Ces techniques mettent en évidence des biomarqueurs potentiels pour les troubles cognitifs dès les premiers stades de la maladie. Les IRM fonctionnelles apportent également des éclairages essentiels sur les corrélats neuronaux des déficits cognitifs. Antonelli et al. [158] ont souligné que ces techniques permettent d'étudier les symptômes non moteurs, incluant les troubles cognitifs et neuropsychiatriques, en liant ces derniers à des altérations spécifiques des circuits neuronaux. Wahlund et al. [159] ont étudié l'apport de l'IRM pour identifier des pathologies cérébrales associées aux troubles psychiatriques. Ils ont constaté que l'IRM permet de détecter des conditions pathologiques souvent présentes chez les patients présentant des troubles psychiatriques, ce qui peut également s'appliquer aux patients atteints de MP[159].

Malgré ses avantages, l'IRM a ses limites dans la gestion de la maladie de Parkinson. L'une des principales difficultés est l'absence de marqueurs spécifiques. En outre, les résultats de l'IRM peuvent varier d'un patient à l'autre en fonction de la progression de la maladie, de la présence de comorbidités et d'autres facteurs individuels. Cela complique l'interprétation des images, d'autant plus que certaines anomalies observées peuvent être non spécifiques et se retrouver dans d'autres maladies neurodégénératives.

4. La prise en charge thérapeutique :

4.1 Traitement de la maladie de Parkinson :

La stratégie médicamenteuse antiparkinsonienne a considérablement progressé ces dernières années, grâce à une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie de Parkinson. Il ne s'agit pas tant de l'apparition de nouvelles molécules que de la manière de les prescrire pour tendre vers le concept de stimulation dopaminergique continue. Même si la maladie ne se résume pas à une dégénérescence de la voie dopaminergique nigrostriée, l'essentiel du traitement médicamenteux vise à compenser le déficit dopaminergique.

Les anticholinergiques peuvent être utilisés chez les jeunes patients dont les tremblements constituent le principal symptôme. Les nombreux effets secondaires de ce type de médicaments limitent leur utilité chez les patients plus âgés.

Étant donné que les agonistes dopaminergiques provoquent rarement des dyskinésies lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie, le traitement de la maladie de Parkinson à un stade précoce chez les patients jeunes et en bonne santé débute généralement par ces médicaments.

Les agonistes dopaminergiques, tels que le Ropinirole, le Pramipexole et la Rotigotine, jouent un rôle essentiel en stimulant directement les récepteurs dopaminergiques dans le cerveau. Le Ropinirole et le Pramipexole sont administrés sous forme de comprimés, avec des posologies variables en fonction des besoins du patient (de 6 à 24 mg pour le Ropinirole et de 0,52 à 3,3 mg pour le Pramipexole), tandis que la Rotigotine est disponible sous forme de patch transdermique, offrant une libération continue de la substance active, idéale pour les patients ayant des difficultés de déglutition (Tableau6).

Les effets secondaires courants des agonistes dopaminergiques sont les nausées, l'hypotension, l'œdème des jambes, les rêves intenses, les hallucinations, la somnolence, et les endormissements soudains. La dompéridone, un antagoniste de la dopamine qui ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et qui n'aggrave pas le parkinsonisme, aide à réduire les nausées. Si un agoniste dopaminergique n'est pas toléré, il convient d'en essayer un autre, car la sensibilité aux effets indésirables peut varier d'une personne à l'autre.

TABLEAU 6:LES AGONISTES DOPAMINERGIQUES POUR LE TRAITEMENT DE LA MP.

Dénomination	Spécialité	Posologie journalière
Ropinirole	cp: 2-4-8 mg	6 à 24 mg
Pramipexole	cp: 0,26-0,52-1,05-2,10 mg	0,52 à 3,3 mg
Rotigotine	patch 2-4-6-8 mg	8 (mono) à 16 mg (association L-dopa)

Cependant, la L-dopa (lévodopa) reste le médicament le plus couramment utilisé, car il est le plus efficace. Il s'agit d'un précurseur de la dopamine, c'est-à-dire une substance que le corps transforme en dopamine. Ce médicament est principalement absorbé dans l'intestin grêle (duodénum et jéjunum) et peut franchir la barrière hémato-encéphalique. Pour éviter que la lévodopa ne se transforme en dopamine avant d'atteindre le cerveau, elle est souvent administrée avec des inhibiteurs de la décarboxylase comme le bensérazide (Madopar) ou la carbidopa (Sinemet) pour augmenter sa biodisponibilité et réduire les effets secondaires périphériques (Tableau 7).

La dose de lévodopa varie généralement entre 150 mg et plusieurs grammes par jour, en fonction de l'évolution de la maladie et de facteurs individuels comme la façon dont le corps l'absorbe, la décompose (catabolisme), et comment elle se répartit dans le corps (volume de diffusion). Une dose moyenne se situe autour de 500 mg par jour, tandis qu'une dose au-delà de 1 000 mg par jour est considérée comme élevée.

TABLEAU 7: FORMULATIONS ET DOSAGES DES COMBINAISONS DE L-DOPA DANS LA MP.

Dénomination	Spécialité
L-Dopa + bensérazide	Madopar gel : 62,5-125-125 LP-250 mg cp: 125 mg dispersible
L-dopa + carbidopa	Sinemet cp: 100-100 LP-200 LP-250 mg
L-dopa + carbidopa + entacapone (ICOMT)	Stalevo cp: 50-75-100-125-150-175-200 mg

Les fluctuations motrices représentent une complication fréquente du traitement à long terme par la lévodopa à cause de sa courte demi-vie (90-120 min). Au début, les patients constatent que les effets d'une dose de lévodopa diminuent, entraînant un ralentissement des mouvements et une augmentation des tremblements. Avec le temps, l'individu peut fluctuer entre des périodes de mobilité et d'immobilité. Au départ, ces fluctuations sont prévisibles, appelées fluctuations d'usure ou de fin de dose, mais elles peuvent devenir imprévisibles, avec des changements soudains entre la mobilité et l'immobilité, appelés phénomènes on-off. Environ un quart à la moitié des patients prenant de la lévodopa, même à faible dose, développent des fluctuations motrices après 5 ans. La prévalence des fluctuations dans la maladie de Parkinson à début précoce est encore plus élevée.

Outre les agents dopaminergiques, des inhibiteurs enzymatiques viennent prolonger l'action de la dopamine dans le cerveau (Tableau8). Les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO-B), tels que la rasagiline, la sélégiline et le safinamide, ralentissent la dégradation de la dopamine, renforçant ainsi l'effet des traitements dopaminergiques et retardant l'apparition des fluctuations motrices. De même, les inhibiteurs de la catéchol-O-

méthyltransférase (lCOMT) comme l'entacapone, utilisé dans le médicament Stalevo qui associe également la L-dopa et la carbidopa, agissent en empêchant la dégradation de la dopamine dans le corps, ce qui prolonge l'efficacité de la L-dopa et réduit les fluctuations motrices associées à la maladie avancée. L'entacapone est cliniquement utile, bien que nécessitant une surveillance pour certains patients, comme c'est le cas pour le tolcapone en raison de ses effets indésirables potentiels.

TABLEAU 8: EFFICACITÉ ET IMPLICATIONS CLINIQUES DES INHIBITEURS DE LA MAO-B, DE LA COMT ET DES AGONISTES DOPAMINERGIQUES DANS LA MP.

Médicament	Conclusions sur l'efficacité	Implications pour la pratique clinique
Inhibiteurs de la MAO-B		
Rasagiline Sélégiline Zonisamide* Safinamide*	Efficace Preuves insuffisantes Efficace Efficace	Cliniquement utile À l'essai Cliniquement utile Cliniquement utile
Inhibiteurs de la COMT		
Entacapone Tolcapone Opicapone	Efficace Efficace (surveillance spécialisée) Efficace	Cliniquement utile Cliniquement utile Cliniquement utile
DAs (nonergot)		
Ropinirole Pramipexole Rotigotine Apomorphine s.c Piribédil	Efficace Efficace Efficace Efficace Preuves insuffisantes	Cliniquement utile Cliniquement utile Cliniquement utile Cliniquement utile À l'essai

La maladie de Parkinson est une pathologie qui affecte les régions du cerveau responsables de la coordination des mouvements, notamment les noyaux gris centraux et le cervelet, qui sont particulièrement riches en récepteurs cannabinoïdes de type 1. Ces récepteurs, faisant partie du système endocannabinoïde, aident à réguler la libération de

neurotransmetteurs comme la dopamine, le glutamate et le GABA, jouant ainsi un rôle important dans le contrôle des mouvements.

Chez les personnes atteintes de Parkinson, il a été observé que le nombre de récepteurs cannabinoïdes est altéré. Cette modification pourrait contribuer aux troubles moteurs caractéristiques de la maladie. Des études menées sur des modèles animaux ont montré que l'administration d'agonistes des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1) pouvait avoir un effet positif sur la réduction des mouvements anormaux, suggérant ainsi un potentiel thérapeutique du cannabis dans la gestion des symptômes moteurs.

Chez l'homme, les recherches sur l'utilisation des cannabinoïdes dans la maladie de Parkinson sont encore limitées. Les études existantes sont peu nombreuses, de faible niveau de preuve, et les résultats sont souvent négatifs. Actuellement, il n'existe pas d'évidence suffisante pour confirmer un effet symptomatique significatif, qu'il soit moteur ou non moteur (par exemple, pour soulager la douleur ou améliorer le sommeil).

Les données actuelles indiquent cependant que l'utilisation de cannabinoïdes de synthèse chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ne s'accompagne pas d'effets indésirables graves. Toutefois, les effets comportementaux doivent être surveillés de près, car des cas d'apathie ainsi que de comportements impulsifs ont été rapportés chez certains patients.

Dans les stades avancés de la maladie, lorsque les médicaments ne parviennent plus à contrôler efficacement les symptômes ou provoquent des effets secondaires intolérables, la stimulation cérébrale profonde (SCP) peut être envisagée. Il s'agit d'une technique neurochirurgicale utilisée dans le traitement des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. Elle consiste à planter des électrodes dans certaines régions profondes du cerveau, où elles délivrent des impulsions électriques pour moduler l'activité neuronale.

Habituellement, les cibles de la SCP pour la maladie de Parkinson incluent le noyau sous-thalamique (NST) et le globus pallidus interne (GPI). La stimulation de ces zones permet de réduire les symptômes moteurs tels que les tremblements, la rigidité et la bradykinésie. Cependant, bien que la SCP améliore ces symptômes moteurs, elle n'est pas toujours efficace

pour traiter les troubles de la marche et l'instabilité posturale, qui sont particulièrement résistants aux traitements dans les stades avancés de la maladie.

Dans ce contexte, de nouvelles cibles de stimulation cérébrale profonde sont actuellement explorées, notamment le noyau pédonculopontin (NPP). Situé dans le tronc cérébral, le NPP joue un rôle clé dans le contrôle de la marche et de la posture. Les études préliminaires sur la stimulation du NPP montrent des résultats prometteurs en matière d'amélioration de la stabilité posturale et des troubles de la marche chez certains patients parkinsoniens. Cependant, l'expérience clinique avec cette cible reste limitée, et les effets sont variables d'un patient à l'autre. Cette variabilité pourrait s'expliquer par la complexité des circuits impliqués dans la marche et les troubles posturaux, qui diffèrent d'un individu à l'autre.

Par ailleurs, d'autres structures sont également envisagées comme cibles potentielles pour la SCP dans le traitement des symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson. Parmi celles-ci, on trouve la substantia nigra pars reticulata (SNPr), la zona incerta, la zone sous-thalamique postérieure et le thalamus centromédian(Figure32). Ces structures sont impliquées dans la régulation des fonctions motrices et pourraient apporter un bénéfice supplémentaire, en particulier pour les troubles de la marche et l'instabilité posturale.

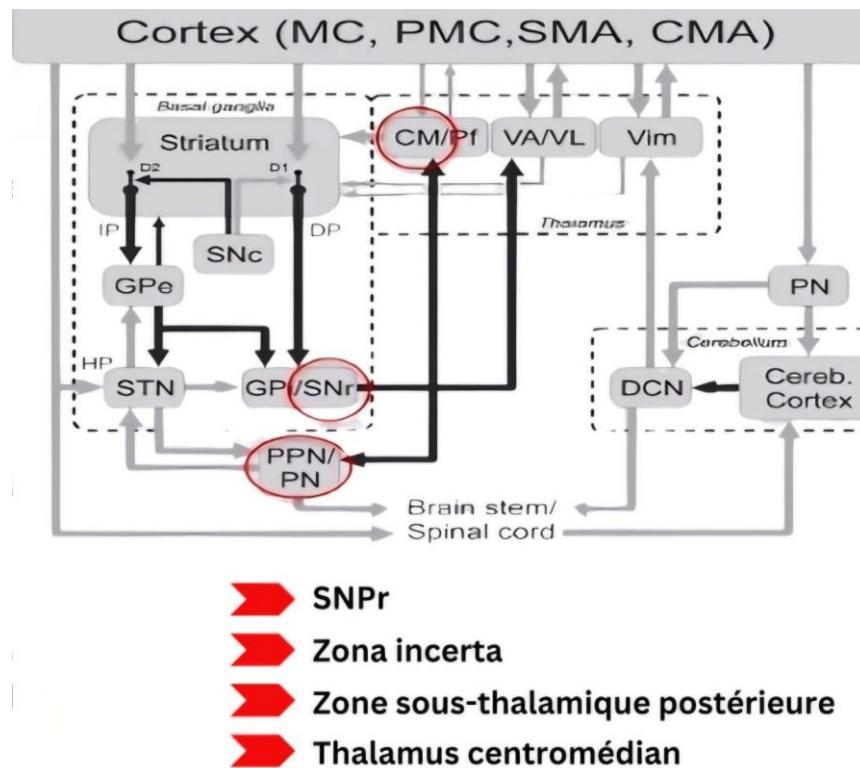


FIGURE 32: SCHEMA REPRESENTANT LES NOUVELLES CIBLES POTENTIELLES POUR LA STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE.

4.2 Traitement des troubles psychiatriques et cognitifs :

La dépression est un symptôme fréquent chez les patients parkinsoniens, et son traitement repose sur des options thérapeutiques comme le pramipexole et la venlafaxine, qui se sont révélés efficaces pour améliorer l'humeur.

Tous les types d'antidépresseurs peuvent être envisagés pour traiter un patient parkinsonien, mais il est essentiel que le médecin prenne en compte les contre-indications et les effets secondaires, surtout chez les personnes âgées. Par exemple, les antidépresseurs tricycliques doivent être utilisés avec précaution, car ils peuvent provoquer des effets secondaires liés au syndrome anticholinergique.

En pratique, lorsqu'on traite un épisode dépressif majeur chez un patient atteint de la maladie de Parkinson, il est souvent recommandé de commencer par un inhibiteur sélectif de

la recapture de la sérotonine (ISRS), même si les preuves de leur efficacité ne sont pas toujours très solides.

Par ailleurs, certains traitements dopaminergiques, en plus de soulager les symptômes de la maladie de Parkinson, semblent avoir des effets antidépresseurs. Par exemple, une méta-analyse a montré que le pramipexole avait un effet antidépresseur aussi bien chez les patients parkinsoniens que non parkinsoniens dans des études contrôlées[160].

Pour traiter l'anxiété chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson, notamment lorsque les crises d'angoisse sont liées aux fluctuations des symptômes moteurs, il est essentiel de commencer par stabiliser ces fluctuations. Si un traitement médicamenteux est nécessaire, on utilise généralement un antidépresseur, comme certains inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Parfois, de faibles doses d'anxiolytiques peuvent être ajoutées, mais on évite les benzodiazépines, surtout chez les personnes âgées, à cause des risques accrus de chutes, de somnolence et de confusion.

Des approches non médicamenteuses, comme la relaxation, des activités physiques apaisantes ou même la thérapie cognitivo-comportementale (TCC), peuvent également être très bénéfiques dans certains cas.

Les symptômes psychotiques, quant à eux, nécessitent souvent une approche progressive. Leur prise en charge chez les patients parkinsoniens doit être effectuée avec précaution pour éviter l'aggravation des symptômes moteurs et cognitifs. Une approche en plusieurs étapes est recommandée, débutant par l'identification et la réduction, voire l'arrêt, des médicaments susceptibles d'aggraver les symptômes psychotiques, tels que les antidépresseurs sédatifs et les benzodiazépines. Ces médicaments, souvent utilisés pour traiter d'autres symptômes de la maladie de Parkinson, peuvent avoir des effets secondaires indésirables en augmentant les hallucinations et la confusion, d'où l'importance de les ajuster avec prudence. Ensuite, une réduction progressive des traitements antiparkinsoniens est souvent nécessaire pour réduire les effets secondaires psychotiques tout en maintenant une

gestion adéquate des symptômes moteurs. Cette réduction doit être effectuée dans un ordre précis pour minimiser les risques de détérioration fonctionnelle : on commence par les anticholinergiques, suivis de l'amantadine, des agonistes de la dopamine, des inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B) et, enfin, de la lévodopa. Ce protocole permet de limiter le risque de déstabilisation des symptômes moteurs tout en atténuant les symptômes psychotiques.

Pour les patients ayant des troubles cognitifs associés, l'ajout d'anticholinestérasiques comme la rivastigmine ou le donépézil peut s'avérer bénéfique. Ces médicaments améliorent les fonctions cognitives et peuvent indirectement contribuer à réduire certains symptômes psychotiques.

Lorsque les ajustements des traitements antiparkinsoniens et des agents aggravants ne suffisent pas, le recours aux antipsychotiques atypiques est indiqué. La quétiapine, administrée à des doses de 12,5 à 50 mg au coucher, est le traitement de première ligne, car elle présente un profil de sécurité relativement favorable, avec peu d'effets indésirables sur la motricité. Si la quétiapine est inefficace ou mal tolérée, la clozapine, à des doses de 12,5 à 25 mg au coucher, est proposée comme option de deuxième ligne, bien qu'elle nécessite une surveillance régulière en raison de son risque de neutropénie. Enfin, la pimavansérine, un antipsychotique spécifique aux récepteurs de la sérotonine (34 mg/j), est une option relativement nouvelle, démontrant une efficacité significative pour traiter la psychose dans la maladie de Parkinson sans provoquer d'effets indésirables moteurs. Ce traitement multifactoriel et graduel de la psychose dans la maladie de Parkinson permet d'optimiser la qualité de vie des patients tout en limitant les risques de détérioration cognitive et motrice.

Les hallucinations dans la maladie de Parkinson (MP) peuvent être bien tolérées ou s'accompagner d'anxiété et de troubles comportementaux. Dans le cas des hallucinations bien tolérées, il est essentiel d'informer le patient et son aidant, de réévaluer le traitement médicamenteux, de mettre en place des stratégies de gestion, d'identifier une éventuelle dépression, et d'évaluer la cognition ainsi que la vision du patient (Figure33).

Les hallucinations et délires associés à la maladie de Parkinson peuvent être traités avec des antipsychotiques atypiques. Cependant, il est important de choisir le traitement avec soin pour éviter d'aggraver les symptômes moteurs, qui sont sensibles aux variations de dopamine.

En présence d'hallucinations, il est recommandé de vérifier l'existence de troubles cognitifs. Si ceux-ci sont confirmés, un traitement par rivastigmine peut être envisagé. La rivastigmine a démontré une certaine efficacité dans la réduction des hallucinations et est également utilisée dans la prise en charge de la démence à corps de Lewy.

Dans les cas d'hallucinations menaçantes, souvent associées à des troubles cognitifs, la clozapine (Leponex) est le seul antipsychotique ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans ce contexte spécifique. La clozapine est administrée à faibles doses (25 mg/jour en moyenne, avec une possible augmentation jusqu'à 50 voire 75 mg/jour) par rapport aux doses utilisées en psychiatrie. Cette prescription est limitée au cadre hospitalier, en raison des risques graves d'effets indésirables, tels que la leuconeutropénie, l'agranulocytose, et la myocardite. Une surveillance hebdomadaire de la numération formule sanguine (NFS) et de l'électrocardiogramme (ECG) est donc nécessaire durant la première année de traitement.

Bien que la quetiapine (Seroquel, Xeroquel) soit parfois utilisée, son efficacité n'a pas été prouvée dans le traitement des hallucinations chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. De plus, elle augmente les risques de somnolence excessive et de chutes. La pimavansérine, un antagoniste des récepteurs 5-HT2A, a montré une réduction des signes psychotiques et pourrait représenter une alternative intéressante.

Enfin, les autres neuroleptiques classiques sont contre-indiqués dans ce contexte, car ils peuvent aggraver le syndrome parkinsonien et entraîner un déclin fonctionnel chez les patients.

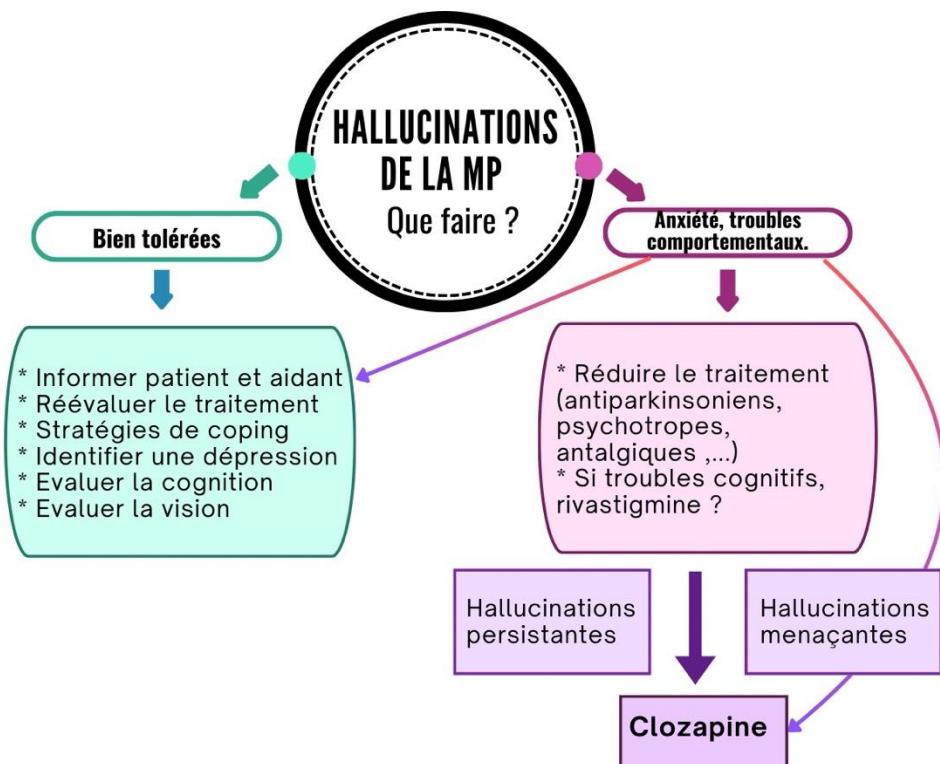


FIGURE 33:PRISE EN CHARGE DES HALLUCINATIONS DANS LA MP.

Les troubles du sommeil sont fréquents chez les personnes atteintes de Parkinson et comprennent l'insomnie, la somnolence diurne excessive (SDE) et les troubles du comportement en sommeil paradoxal. Pour l'insomnie, la mélatonine (3 à 5 mg au coucher, ou 4 mg à libération prolongée une heure avant le coucher pendant 8 semaines) est souvent prescrite. Les hypnotiques peuvent également être utilisés. En cas de SDE, le modafinil est un choix thérapeutique efficace. Pour les troubles du comportement en sommeil paradoxal, la mélatonine (3 à 12 mg) ou le clonazépam (0,25 à 2 mg) au coucher peuvent réduire les symptômes, bien qu'il soit recommandé d'éviter les benzodiazépines, les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS), en raison de leurs effets secondaires indésirables.

Pour les troubles cognitifs associés à la maladie, la rivastigmine et le donépézil sont recommandés, associés à un ajustement des traitements dopaminergiques. Cependant, il est

essentiel d'éviter les anticholinergiques, les antidépresseurs tricycliques et les benzodiazépines pour limiter le risque de déclin cognitif.

L'apathie, caractérisée par un manque de motivation et d'initiative, est une autre manifestation non motrice de la maladie de Parkinson. Bien que les traitements cliniquement utiles soient limités, des options potentiellement bénéfiques comme le piribédil et la rivastigmine peuvent être envisagées pour améliorer l'engagement et la motivation des patients. Ces traitements sont souvent ajustés en fonction de la réponse individuelle du patient, car l'apathie peut être difficile à traiter efficacement.

Pour les patients souffrant de démence associée à la maladie de Parkinson, il est désormais recommandé d'envisager un traitement avec des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, tels que la rivastigmine. Ce médicament aide à augmenter les niveaux d'acétylcholine, un neurotransmetteur crucial pour la cognition. Les essais cliniques ont montré des améliorations modestes des fonctions cognitives chez les patients traités avec ce médicament.

Ses effets secondaires les plus courants sont digestifs, comme les nausées et les vomissements, mais ils sont généralement temporaires. L'augmentation progressive de la dose permet de mieux gérer ces effets : on commence à 1,5 mg deux fois par jour, puis on passe à 3 mg, 4,5 mg, et enfin 6 mg deux fois par jour. Un dispositif transdermique est également disponible, ce qui peut réduire les effets secondaires tout en maintenant une dose efficace.

L'arrêt du traitement doit être évité autant que possible. Une interruption, même temporaire, peut entraîner une aggravation rapide des symptômes cognitifs et comportementaux.

La prise en charge des troubles cognitifs chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson reste encore limitée. Chez les patients qui ne présentent pas de démence, il y a eu peu de recherche sur l'efficacité des techniques de réhabilitation cognitive. Cependant, certaines études récentes ont montré que des entraînements spécifiques peuvent améliorer les performances des patients, notamment dans les tâches évaluant les fonctions exécutives. Ces

interventions sont généralement bien acceptées par les patients et peuvent avoir des effets positifs sur leur estime de soi ainsi que sur leur intégration sociale et familiale.

En outre, il a été constaté que l'exercice physique peut également avoir des effets bénéfiques sur les fonctions cognitives des patients parkinsoniens.

Symptômes non moteur	<<Cliniquement utile>>	<<Potentiellement utile>>
Dépression	<ul style="list-style-type: none"> • Venlafaxine • Pramipexole 	<ul style="list-style-type: none"> • SSRI • Tricycliques • TCogComp • RTMS
Apathie		<ul style="list-style-type: none"> • Pirebedil • Rivastigmine
ICBS		<ul style="list-style-type: none"> • TCC
Démence	<ul style="list-style-type: none"> • Rivastigmine 	<ul style="list-style-type: none"> • Donepezil • Galantamine
Psychose	<ul style="list-style-type: none"> • Primavanserin • Clozapine 	<ul style="list-style-type: none"> • Quetiapine
Insomnie		<ul style="list-style-type: none"> • Rotigotine • Hypnotiques (eszopiclor lunesta) • Mélatonine • CPAP
Hypersomnolence diurne		<ul style="list-style-type: none"> • Modafinil
Fatigue		<ul style="list-style-type: none"> • Razagiline

FIGURE 34: TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON À UN STADE PRÉCOCE (EARLY PD) (MDS EBM 2019).

4.3 Traitement des troubles sphinctériens :

Le traitement de la constipation chez les patients parkinsoniens est identique à celui de la population générale. Or, les laxatifs osmotiques sont largement utilisés dans la population générale et peuvent être utiles chez les patients parkinsoniens. Ces laxatifs attirent de l'eau dans le côlon, facilitant ainsi le transit intestinal. Ils sont généralement bien tolérés et efficaces pour traiter la constipation chronique.

Dans un essai contrôlé en double aveugle, il a été démontré que la solution électrolytique de macrogol isosmotique améliorait la constipation chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (MP)[161]. Le médicament était bien toléré et n'avait pas d'effet sur les symptômes moteurs de la MP. Cependant, les laxatifs osmotiques doivent être utilisés avec prudence en cas de dysfonctionnement rénal ou cardiaque, ainsi que chez les patients âgés, en raison de leur tendance à provoquer des déséquilibres électrolytiques et une surcharge volémique.

Une étude a rapporté qu'un régime riche en fibres insolubles entraînait une amélioration significative de la constipation, avec une augmentation de la fréquence des selles et une meilleure consistance de celles-ci[162].

En effet, l'approche générale de la gestion de la constipation peut inclure un régime alimentaire riche en fibre, une hydratation adéquate et une activité physique régulière. Ces règles hygiéno-diététiques peuvent réduire les symptômes de constipation et améliorer la motilité intestinale.

D'autre part les difficultés de relâchement du plancher pelvien et la contraction paradoxale puborectale répondent généralement de manière spectaculaire aux médicaments dopaminergiques. Toutefois, l'activité électromyographique (EMG) anormale des muscles du sphincter anal tend à persister même en phase « on ».

Cependant, une nette amélioration de l'obstruction du défilé pelvien a été démontrée par proctographie après administration d'apomorphine[163]. Ces données renforcent le concept de dystonie du plancher pelvien en période « off » dans la MP.

Les patients doivent donc essayer d'évacuer les selles lorsqu'ils sont sous traitement ou prendre un médicament à action rapide (l'évodopa soluble ou apomorphine) avant de commencer la défécation[164]. Malheureusement, certains patients éprouvent encore des difficultés à déféquer alors que l'handicap moteur a été inversé par des médicaments dopaminergiques. Chez ces patients, l'injection de toxine botulique dans le muscle puborectal et/ou dans le sphincter anal externe peut être utile.

Il faut également conseiller aux patients de prendre une position adéquate pour faciliter l'évacuation. En effet, en position assise, la défécation est plus difficile en raison de la contraction du muscle puborectal, qui comprime le rectum et maintient la continence fécale. Pour faciliter l'évacuation, il est donc conseillé d'adopter une « position accroupie » : dans cette position, le muscle puborectal est détendu, ce qui permet une élimination plus facile et plus complète des selles (Figure35).

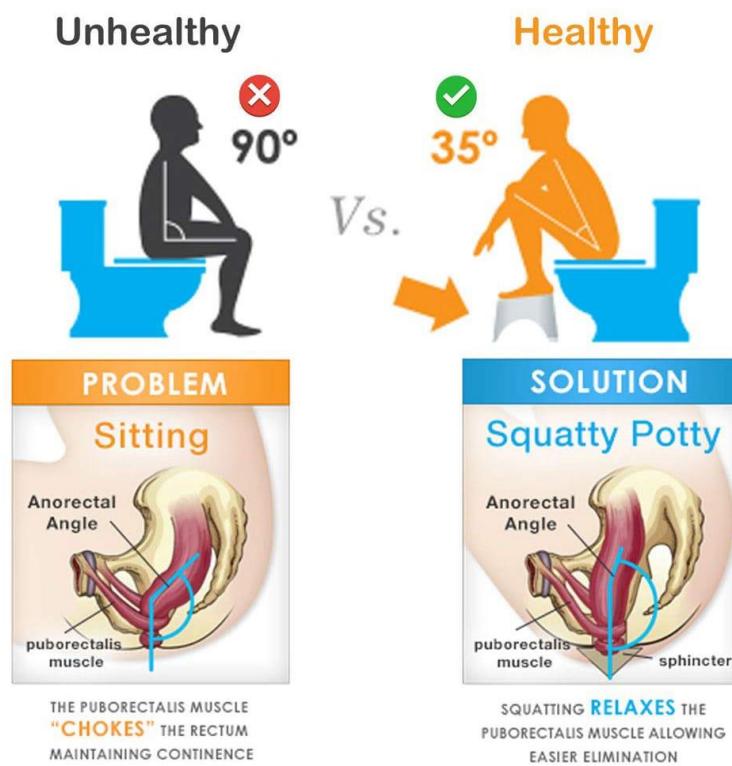


FIGURE 35: EN POSITION ASSISE, LE MUSCLE PUBORECTAL « ÉTOUFFE » LE RECTUM, MAINTENANT AINSI LA CONTINENCE. L'ACCRUISSSEMENT PERMET DE DÉTENDRE LE MUSCLE PUBORECTAL, REDRESSANT AINSI L'ANGLE ANORECTAL.

La dysautonomie, incluant des troubles vésicosphinctériens, est une complication fréquente de la maladie de Parkinson. Il est largement reconnu que les médicaments dopaminergiques peuvent améliorer ou aggraver les symptômes urinaires chez les patients atteints de MP. Par exemple, la rotigotine, un agoniste dopaminergique, s'est avérée efficace pour le traitement des symptômes urinaires[165].

Le sulpiride, un antagoniste des récepteurs D2, peut aussi améliorer ces symptômes. D'autres options incluent les anticholinergiques tels que la solifénacine (5 à 10 mg/j) et le chlorure de trospium, dont l'avantage est de ne pas traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE), ce qui réduit les effets secondaires cognitifs chez les patients parkinsoniens.

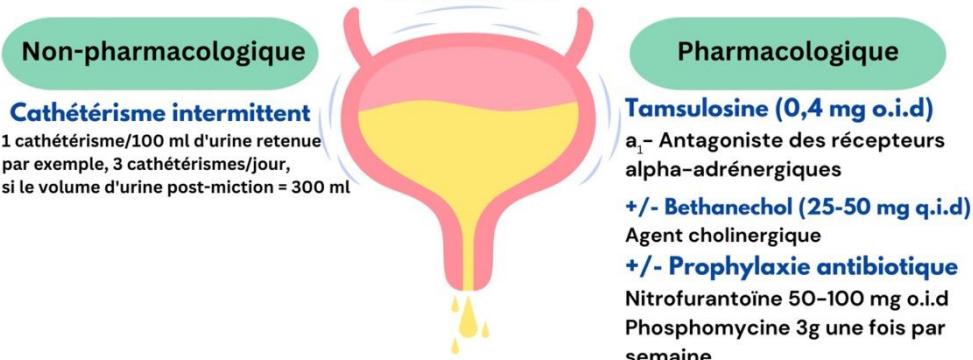
Dans une revue récente systématique, les auteurs ont conclu qu'il existe peu ou pas de preuves montrant que les thérapies actuelles améliorent les symptômes urinaires chez les patients atteints de la MP[166].

La rétention urinaire peut être traitée par des approches non-pharmacologiques et pharmacologiques (Figure36). L'une des méthodes non-pharmacologiques principales est le cathétérisme intermittent, qui consiste à vider la vessie à l'aide d'un cathéter lorsque le volume d'urine post-miction est supérieur à 300 ml. Le patient peut avoir besoin de trois cathétérismes par jour en fonction de la quantité d'urine retenue.

En complément ou en alternative, les traitements pharmacologiques incluent la Tamsulosine, un antagoniste des récepteurs alpha-adrénergiques, qui permet de relâcher les muscles lisses de l'urètre, facilitant ainsi l'évacuation de l'urine. D'autres médicaments, comme le Bethanechol, un agent cholinergique, peuvent être utilisés pour stimuler la contraction du muscle vésical et améliorer ainsi la vidange de la vessie. De plus, une prophylaxie antibiotique avec des médicaments tels que la nitrofurantoïne ou la phosphomycine peut être prescrite pour prévenir les infections urinaires, souvent liées à la rétention prolongée d'urine. Toutefois, il est essentiel de surveiller étroitement les infections des voies urinaires et les signes d'insuffisance rénale secondaire, car la rétention urinaire peut entraîner des complications graves. Par ailleurs,

certains médicaments, comme les antipsychotiques (clozapine) ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), sont connus pour exacerber la rétention urinaire en raison de leurs effets anticholinergiques. Ainsi, une attention particulière doit être portée aux médicaments pris par les patients pour éviter d'aggraver la situation.

Traitements de la rétention urinaire



Surveillez les infections des voies urinaires et l'insuffisance rénale secondaire.
Faites attention à l'effet anticholinergique des médicaments fréquemment prescrits (ICA, ISRS, quétiapine, clozapine).

FIGURE 36 : PRISE EN CHARGE DE LA RÉTENTION URINAIRE .

Les anticholinergiques sont largement utilisés pour traiter les signes d'hyperactivité vésicale et l'urgence mictionnelle chez les parkinsoniens. Ces médicaments agissent en inhibant les récepteurs muscariniques de la vessie, réduisant ainsi la contraction vésicale.

Cependant, leur utilisation peut être limitée chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson en raison de divers effets secondaires, tels que la sécheresse buccale, la constipation, et surtout des troubles cognitifs qui peuvent exacerber les symptômes parkinsoniens existants.

Les agents antimuscariniques tels que le Darifénacine (7,5-15 mg une fois par jour) et le Trospium (15-30 mg deux fois par jour) sont fréquemment prescrits pour traiter l'incontinence urinaire. Les agonistes bêta-3 adrénnergiques sont une autre option de traitement potentielle

pour l'hyperactivité du détrusor dans les affections de la MP, car ils n'ont pas d'effets cognitifs centraux. Le mirabégron est le seul agoniste des récepteurs β_3 -adrénergiques examiné dans la MP dont il a été démontré qu'il soulageait efficacement les symptômes d'urgence chez les patients âgés atteints de MP ou d'autres maladies neurologiques [167].

La toxine botulique de type A s'est avérée aussi efficace pour le traitement des symptômes urinaires[168], ainsi que la stimulation du nerf tibial postérieur.

Pour traiter la nycturie, les agents antimuscariniques peuvent également être utilisés, ainsi que la Desmopressine (10–20 µg au coucher), un analogue de l'Arginine–Vasopressine, bien que ce traitement nécessite une surveillance attentive des niveaux de sodium sérique pour éviter tout déséquilibre électrolytique.

Les interventions sur le mode de vie comportementales peuvent améliorer les symptômes de la vessie hyperactive chez les patients atteints de troubles neurologiques. Il est recommandé de supprimer les boissons après le dîner, d'éviter autant que possible la caféine et/ou l'alcool, car ils ont des propriétés diurétiques légères. De plus, les mesures simples, telles que l'utilisation de dispositifs portables comme un urinoir ou un pot de chambre, peuvent être utiles pour les patients ayant une mobilité limitée. Cela peut réduire le besoin de se lever fréquemment la nuit, minimisant ainsi les risques de chutes.

En plus, en raison de l'implication de la voie nigrostriatale dans le dysfonctionnement urinaire chez les patients atteints de MP, il a été démontré que l'application de stimulation cérébrale profonde dans les noyaux sous-thalamiques améliorait le dysfonctionnement de la vessie et les symptômes urinaires, et cet effet était lié au traitement facilité de la formation afférente de la vessie[169].

Symptômes de stockage urinaire Traitement

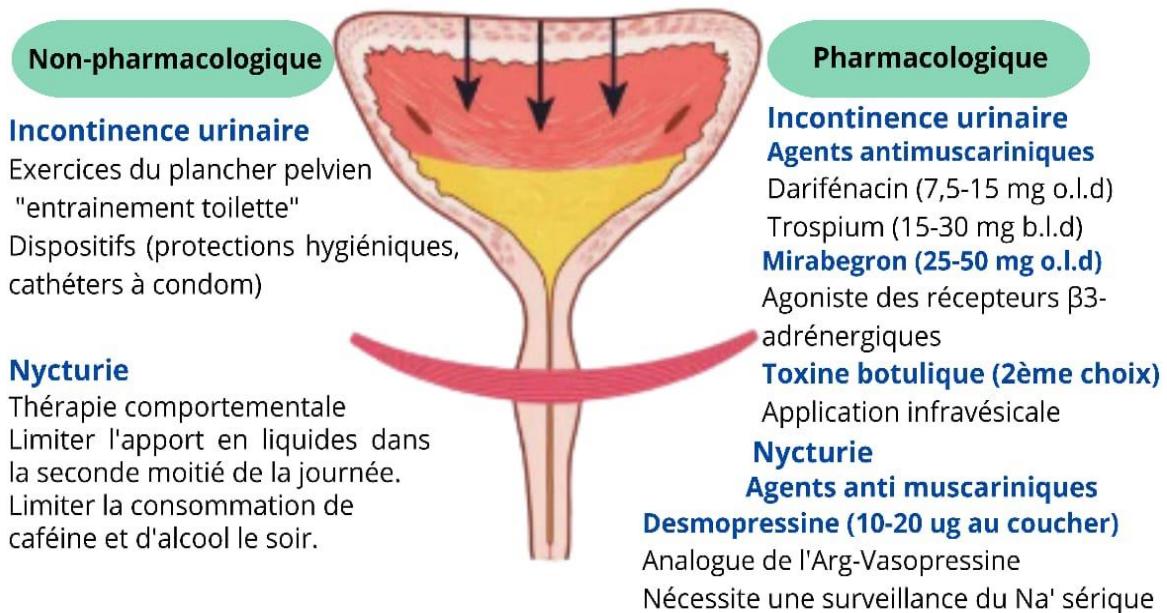


FIGURE 37: PRISE EN CHARGE DES SYMPTÔMES DE STOCKAGE URINAIRE.



La maladie de Parkinson a longtemps été considérée comme un trouble neurodégénératif d'expression motrice pure. Il est à ce jour établi que la triade symptomatique (hypertonie extrapyramide-tremblement- akinésie) ne peut résumer la complexité du trouble.

Ces dernières années, l'intérêt pour les troubles psycho-comportementaux et sphinctériens associés à la maladie de Parkinson (MP) s'est accru. Ces troubles, tels que la dépression, l'anxiété, les hallucinations, l'apathie, les troubles du contrôle des impulsions, la constipation et les troubles urinaires ont un impact significatif sur la qualité de vie des patients et de leurs aidants.

Les syndromes dépressifs sont souvent sous-estimés et insuffisamment traités, tandis que les hallucinations visuelles peuvent indiquer une progression vers une démence ou une psychose parkinsonienne.

Les troubles cognitifs, quant à eux, sont spécifiques et ne peuvent être évalués correctement au cours d'un simple examen clinique. Ils requièrent l'utilisation d'instruments adaptés et donc l'expertise de praticiens formés à la neuropsychologie et habitués à leur utilisation et interprétation.

La constipation reste le symptôme gastro-intestinal le plus fréquent de la maladie de Parkinson et qui est désormais reconnue comme un signe prodromique important et peut précéder de plusieurs décennies l'apparition des symptômes moteurs classiques. Par la suite, la prévalence et la gravité de la constipation dans la MP ont tendance à suivre l'évolution des phénomènes moteurs et non moteurs tels que le déclin cognitif et la dépression.

Les symptômes urinaires sont aussi fréquents chez ces patients. Des symptômes tels que l'urgenturie, la nycturie et l'incontinence par impériosité ont un impact significatif sur la qualité de vie du patient.

Ainsi, bien que la maladie de Parkinson ait été initialement considérée comme une maladie purement motrice, elle est maintenant reconnue pour ses symptômes non moteurs. Ces symptômes nécessitent un dépistage et une prise en charge précoces pour préserver au mieux la qualité de vie des patients.



RÉSUMÉ

Ce travail de thèse met l'accent sur les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson, notamment les troubles cognitifs, psychiatriques et sphinctériens, qui contribuent de manière significative à la complexité et à l'impact de cette pathologie. En effet, ces manifestations influencent profondément la qualité de vie et le degré d'autonomie des patients. Notre étude, menée au sein du service de neurologie de l'Hôpital Militaire Avicenne, a inclus 30 patients sur une période de six mois, d'avril à septembre 2024. L'objectif était de détecter ces troubles à l'aide de tests adaptés à la pratique clinique et de mieux comprendre leur physiopathologie, afin de proposer des approches pour une prise en charge optimisée.

Les troubles cognitifs, observés chez 50 à 60 % des patients sous forme de déficits léger et jusqu'à 10 % sous forme de démence à un stade avancé, touchent des domaines essentiels comme la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives et la coordination motrice. Ces déficits, en limitant les capacités fonctionnelles des patients, nécessitent une détection précoce pour une prise en charge adaptée, basée sur la réadaptation cognitive et des traitements pharmacologiques spécifiques lorsque cela est nécessaire.

Du côté psychiatrique, la dépression et l'anxiété affectent jusqu'à 83 % des personnes atteintes de Parkinson. Ces troubles peuvent apparaître bien avant les symptômes moteurs ou évoluer au cours de la maladie, aggravant le déclin cognitif et impactant l'état général. Pour atténuer ces effets, une combinaison de traitements médicamenteux et de soutien psychologique est essentielle, ajustée selon la progression de la maladie et les traitements dopaminergiques.

Les troubles sphinctériens, tels que la constipation sévère et les troubles urinaires, touchent respectivement 50 % et 30 % des patients dans les stades avancés. Considérés parfois comme des signes prodromiques, ils requièrent une prise en charge pluridisciplinaire, incluant des ajustements alimentaires, la physiothérapie, des traitements pharmacologiques, voire des interventions chirurgicales.

Ce travail met en lumière l'importance de ces symptômes non moteurs dans la gestion de la maladie de Parkinson et souligne la nécessité d'une approche interdisciplinaire et précoce pour améliorer la qualité de vie des patients.

Abstract

This thesis focuses on the non-motor symptoms of Parkinson's disease, particularly cognitive, psychiatric, and sphincter disorders, which significantly contribute to the complexity and impact of this pathology. These manifestations profoundly affect the quality of life and autonomy of patients. Our study, conducted in the neurology department of the Avicenne Military Hospital, included 30 patients over a six-month period, from April to September 2024. The goal was to detect these symptoms using clinically adapted tests and to better understand their pathophysiology, with the aim of proposing approaches for optimized management.

Cognitive disorders, observed in 50 to 60% of patients as mild deficits and up to 10% as dementia in advanced stages, affect essential areas such as memory, attention, executive functions, and motor coordination. These deficits, by limiting patients' functional capacities, require early detection for appropriate management based on cognitive rehabilitation and specific pharmacological treatments when necessary.

Psychiatric symptoms like depression and anxiety affect up to 83% of people with Parkinson's. These disorders may appear well before motor symptoms or develop over the course of the disease, exacerbating cognitive decline and impacting general health. To mitigate these effects, a combination of medication and psychological support is essential, tailored to the progression of the disease and dopaminergic treatments.

Sphincter disorders, such as severe constipation and urinary issues, affect 50% and 30% of patients, respectively, in advanced stages. Sometimes considered prodromal signs, they require multidisciplinary management, including dietary adjustments, physiotherapy, pharmacological treatments, and even surgical interventions.

This work highlights the importance of these non-motor symptoms in managing Parkinson's disease and underscores the need for an interdisciplinary and early approach to improve patients' quality of life.

ملخص

تركز هذه الأطروحة على الأعراض غير الحركية لمرض باركنسون، خصوصاً الأضطرابات الإدراكية والنفسية والمصرّية، والتي تساهم بشكل كبير في تعقيد وتأثير هذه الحالة المرضية. تؤثر هذه المظاهر بشكل عميق على جودة حياة المرضى واستقلاليتهم. شملت دراستنا، التي أجريت في قسم الأعصاب بمستشفى ابن سينا العسكري، 30 مريضاً خلال فترة ستة أشهر، من أبريل إلى سبتمبر 2024. وكان الهدف هو اكتشاف هذه الأعراض باستخدام اختبارات مُكيفة سريريًّا وفهم فiziولوجيتها المرضية بشكل أفضل، بهدف اقتراح طرق للعلاج الأمثل.

تؤثر الأضطرابات الإدراكية، التي لوحظت لدى 50 إلى 60% من المرضى على شكل عجز طفيف، وتصل إلى 10% على شكل حرف في المراحل المتقدمة، على مجالات أساسية مثل الذاكرة، والانتباه، والوظائف التنفيذية، والتنسيق الحركي. وبسبب الحد من القدرات الوظيفية للمرضى، فإن هذه الأضطرابات تتطلب اكتشافاً مبكراً لعلاج مناسب يستند إلى إعادة التأهيل الإدراكي والعلاجات الدوائية المحددة عند الضرورة.

الأعراض النفسية مثل الاكتئاب والقلق تؤثر على ما يصل إلى 83% من مرضى باركنسون. قد تظهر هذه الأضطرابات قبل الأعراض الحركية أو تتطور مع تقدم المرض، مما يفاقم التدهور الإدراكي ويؤثر على الصحة العامة. وللتحفيز من هذه الآثار، فإن الجمع بين الأدوية والدعم النفسي أمر أساسي، مع ضرورة تكييفه حسب تطور المرض والعلاجات الدوامينية.

تؤثر الأضطرابات المصرّية، مثل الإمساك المزمن والمشاكل البولية، على 50% و30% من المرضى على التوالي في المراحل المتقدمة. وتعتبر أحياناً علامات إنذارية، وتتطلب علاجاً متعدد التخصصات يشمل التعديلات الغذائية، والعلاج الطبيعي، والعلاجات الدوائية، وحتى التدخلات الجراحية.

يسلط هذا العمل الضوء على أهمية الأعراض غير الحركية في التعامل مع مرض باركنسون، ويؤكد على الحاجة إلى مقاربة متعددة التخصصات ومبكرة لتحسين جودة حياة المرضى.



Annexe 1:

Fiche d'exploitation :

I. Identité :

Nom	
Prénom	
Numéro de téléphone	
Age	
Sexe	
Profession	

II. Antécédents :

1. Antécédents personnels		
1.1 Antécédents médicaux		
1.2 Antécédents chirurgicaux		
1.3 Toxicos allergiques	<i>Tabagisme</i>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si oui : <input type="checkbox"/> Passif <input type="checkbox"/> Occasionnel <input type="checkbox"/> Actif
	<i>Ethylisme</i>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	<i>Drogues</i>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	<i>Plantes</i>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	Si autres, à préciser :	

Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Si oui, à préciser :	<input type="checkbox"/> ATCD familial de Parkinson <input type="checkbox"/> ATCD familial de troubles psychiatriques <input type="checkbox"/> ATCD familial de troubles cognitifs <input type="checkbox"/> ATCD familial de maladie digestive

III. Etude clinique :

Date de début de la maladie	
------------------------------------	--

1. *Signes cliniques :*

	Oui	Non
Bradykinésie		
Rigidité		
Tremblement de repos		
Score		
UNIFED PARKINSON DISEASE RATING SCALE		

2. *Troubles psychiatriques :*

	Oui	Non
Dépression Si oui, Score de Hamilton :		
Anxiété		

Délire		
Hallucinations		
Apathie		
Troubles de comportement		
Troubles de sommeil		
Troubles obsessionnels-compulsifs		
Syndrome de dysrégulation dopaminergique		

3. Troubles cognitifs :

	Oui	Non
Troubles de l'attention et de la concentration		
Dysfonctionnements exécutifs		
Déficits mnésiques		
Troubles visuo-spatiaux		
Altérations du langage		
Troubles praxiques		
	Score	
Score du Test de MOCA		
Score du Test de MMS		
Score du Test de BREF		

4. Troubles sphinctériens :

	Oui	Non
Constipation		
Incontinence fécale		
Urgenturie		
Rétention urinaire		

IV. Examens complémentaires :

1. Bilan :

2. *Imagerie :*

IRM cérébrale :

Non faite :

Date :

IRM cérébrale normale : Oui Non

Si non : anomalies sur IRM :

V. Traitement :

Médicament	Posologie	Date de début du TTT

Annexe 2:

Formation

Tableau de bord

Kinesither Rev 2006;(51):20-4

Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Mode d'emploi

PIERRE TRUDELLE

Descriptif de la fiche

Origine : Cette échelle est le fruit du travail de Fahn et Elton [1]. Elle a été reprise par plusieurs équipes à travers le monde et recommandée en France lors de la conférence de consensus « La maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques » [2]. La version présentée a été complétée par certains items (droite/gauche) présents dans la version originale et non repris dans le document de l'ANAES. Le détail des différents grades des items a été traduit à partir d'un site Internet ressource [3].

Date de réalisation : 1987

Description : C'est une échelle multidimensionnelle. Six sections utilisables séparément la composent. Un total de 199 points est possible (plus mauvais résultat). Le score 0 représente l'absence de trouble.

Population : Patient atteint de la maladie de Parkinson.

Matériel : Pas de matériel spécifique. Éventuellement papier et crayon pour évaluer l'écriture.

Formation : Échelle utilisée par les neurologues, mais dont les résultats sont transmis aux kinésithérapeutes.

Temps requis : L'examen clinique peut être plus ou moins long en fonction de l'état du patient. Le temps peut varier entre 15 et 45 minutes.

L'auteur de ce texte a réalisé la mise en page du document original de Fahn et Elton.

Gérald Pope a effectué la traduction des différents grades des items du document.

L'échelle est complétée par une partie administrative à remplir en tête de document. Le document ci-après comprend 8 dates de réévaluation dans le temps. Voici le détail des cotations des 6 sections. Pour chaque item, la cotation zéro est donnée s'il n'y a pas de troubles. Pour les items 35, 36, 37, 38, 40, 41, 42, coter 0 pour non et 1 pour oui.

3 = perte de mémoire importante avec désorientation temporelle et parfois spatiale. Grande difficulté à faire face aux problèmes.

4 = perte de mémoire importante avec désorientation (conservation uniquement de l'orientation personnelle). Incapacité de prendre des décisions ou résoudre des problèmes. Nécessité d'une tierce personne pour l'hygiène personnelle. Ne peut pas rester seul.

État mental, comportement, thymique

1. Affaiblissement intellectuel

1 = minime. Oublis avec rappel partiel des événements et pas d'autres difficultés.

2 = perte de mémoire modérée avec désorientation et quelques difficultés à faire face aux problèmes complexes. Altération mineure mais définitive du fonctionnement à domicile ; sans rappel, oubli des gestes.

2. Troubles de la pensée

1 = rêves vifs.

2 = hallucinations « bénignes » critiquées.

3 = hallucinations occasionnelles ou fréquentes, non critiquées, qui peuvent nuire aux activités quotidiennes.

4 = hallucinations permanentes, illusions, ou psychose avérée. Incapacité de vivre seul.

3. Dépression

1 = périodes de tristesse anormale, sentiment de culpabilité, au plus pendant quelques jours ou semaines.

2 = dépression persistante (une semaine ou plus).

Kinésithérapeute cadre de santé. 21, rue Camille Desmoulins, 92 789 Issy-les-Moulineaux Cedex 9.

E-mail : p.trudelle@wanadoo.fr

Tableau de bord

Kinesither Rev 2006;(51):20-4

3 = dépression persistante avec symptômes végétatifs (insomnie, anorexie, perte de poids, apathie).

4 = dépression persistante avec symptômes végétatifs et idées de suicide (parfois avec passage à l'acte).

4. Motivation-initiative

1 = prise d'initiative moins importante que d'habitude, plus passif.

2 = perte de motivation ou désintérêt des activités choisies (autres que de routine).

3 = perte de motivation ou désintérêt des activités quotidiennes (de routine).

4 = retrait complet, perte totale de motivation.

Activités de la vie quotidienne (périodes « on » et « off »)

5. Parole

1 = altération légère ; on le comprend facilement.

2 = altération modérée ; parfois on lui demande de se répéter.

3 = altération importante ; on lui demande de se répéter souvent.

4 = inintelligible la plupart du temps.

6. Salivation

1 = excès minimal mais définitif de salive dans la bouche ; peut parfois avoir une hypersialorrhée nocturne.

2 = excès modéré de salive ; hypersialorrhée minimale.

3 = excès important de salive ; hypersialorrhée modérée.

4 = hypersialorrhée importante ; doit toujours avoir un mouchoir.

7. Déglutition

1 = fausses routes rarement.

2 = fausses routes occasionnellement.

3 = nécessite des aliments moulinés.

4 = nécessite une alimentation entérale (nasogastrique ou gastrotomie).

8. Écriture

1 = un peu lente ou petite.

2 = modérément lente ou petite ; tous les mots sont lisibles.

3 = altération importante ; tous les mots ne sont pas lisibles.

4 = la majorité des mots ne sont pas lisibles.

9. S'alimenter

1 = un peu lent et maladroit, mais n'a pas besoin d'aide.

2 = peut couper la plupart des aliments mais lentement et maladroitement ; nécessite un peu d'aide.

3 = a besoin d'aide pour couper les aliments mais peut s'alimenter seul lentement.

4 = ne peut pas s'alimenter seul.

10. Habillage

1 = un peu lent, mais n'a pas besoin d'aide.

2 = assistance occasionnelle pour les boutons, les manches.

3 = peut arriver avec beaucoup d'aide.

4 = totalement incapable de s'habiller.

11. Hygiène

1 = un peu lent, mais n'a pas besoin d'aide.

2 = a besoin d'aide pour la douche ou le bain ; ou très lent pour la toilette.

3 = a besoin d'aide pour se laver, se brosser les dents, se brosser les cheveux, aller aux toilettes.

4 = sonde urinaire ou autre système mécanique d'assistance.

12. Se retourner dans le lit

1 = un peu lent et maladroit, mais n'a pas besoin d'aide.

2 = peut se retourner seul ou redresser les draps, mais avec beaucoup de difficulté.

3 = peut commencer à se retourner ou redresser les draps, mais n'arrive pas seul.

4 = incapable de se retourner dans le lit.

13. Chutes non liées au piétinement

1 = rare.

2 = occasionnelle, moins d'une fois par jour.

3 = une fois par jour en moyenne.

4 = plus d'une fois par jour.

14. Piétinement

1 = rarement pendant la marche ; parfois démarrage hésitant.

2 = occasionnellement pendant la marche.

3 = fréquent ; quelques chutes liées au piétinement.

4 = chutes fréquentes liées au piétinement.

15. Marche

1 = altération minime ; parfois un défaut de balancement des bras ou un pied traînant.

2 = altération modérée ; en général, n'a pas besoin d'aide.

3 = altération importante ; a besoin d'aide pour marcher.

4 = ne peut pas marcher, même avec l'aide d'une tierce personne.

16. Tremblement

1 = minimal et peu fréquent.

2 = modéré ; gênant pour le patient.

3 = important ; perturbation importante de beaucoup de gestes.

4 = important ; perturbation importante de la plupart des gestes.

17. Douleurs

1 = se plaint parfois de perte de sensibilité, de fourmillements, d'une gêne légère.

2 = se plaint souvent de perte de sensibilité, de fourmillements, d'une gêne légère ; mais ne s'en inquiète pas.

3 = Douleurs fréquentes.

4 = Douleurs intolérables.

Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)

Kinesither Rev 2006;(51):20-4

Examen moteur

18. Parole

- 1 = diminution minime d'expression, de diction et/ou de volume.
2 = monotone, embrouillée mais compréhensible ; altération modérée.
3 = altération importante ; difficile à comprendre.
4 = inintelligible.

2 = altération modérée. Fatigue précoce et définitive. Parfois, quelques arrêts des mouvements.

3 = altération importante. Hésitation en début du mouvement ou arrêt après initiation.

4 = presque impossible.

19. Expression faciale

- 1 = hypomimie minimale, pourrait être considérée comme une attitude peu expressive normale.
2 = diminution minimale mais clairement anormale de la mimique faciale.
3 = hypomimie modérée ; bouche reste ouverte mais pas en permanence.
4 = faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale, bouche ouverte de plus de 0,5 cm.

25. Mouvements alternatifs (pronation-supination, mouvement vertical-horizontal des mains, amplitude maximale, les deux mains simultanément)

- 1 = légèrement ralenti et/ou limitation de l'amplitude.
2 = altération modérée. Fatigue précoce et définitive. Parfois, quelques arrêts des mouvements.
3 = altération importante. Hésitation en début du mouvement ou arrêt après initiation.

4 = presque impossible.

20. Tremblement de repos : face, lèvres, menton

- 1 = minimal et non fréquent.
2 = d'amplitude faible et persistant ; ou d'amplitude plus importante mais intermittent.
3 = d'amplitude modérée et présent la plupart du temps.
4 = d'amplitude importante et présent la plupart du temps.

26. Agilité de la jambe (le patient répète un mouvement de tapotement du talon sur le sol, levant l'ensemble de la jambe à au moins 3 cm du sol)

- 1 = légèrement ralenti et/ou limitation de l'amplitude.
2 = altération modérée. Fatigue précoce et définitive. Parfois, quelques arrêts des mouvements.
3 = altération importante. Hésitation en début du mouvement ou arrêt après initiation.

4 = presque impossible.

21. Tremblement d'action des mains

- 1 = minimal, présent avec action.
2 = d'amplitude modérée, présent avec action.
3 = d'amplitude modérée, présent avec action et en maintenant une posture.
4 = d'amplitude importante, gênant pour l'alimentation.

27. Se lever d'une chaise (le patient essaie de se lever d'une chaise droite, les bras croisés sur la poitrine)

- 1 = lent ; éventuellement plus d'un essai nécessaire.
2 = le patient s'aide avec les mains.
3 = le patient a tendance à retomber et doit s'y prendre à plusieurs reprises, mais peut se lever sans aide.

4 = ne peut se lever sans aide.

22. Rigidité (évaluée lors de mouvements passifs des grosses articulations, le patient en position assise ; la roue dentée est ignorée).

- 1 = minimale ou détectable uniquement après activation avec un miroir ou d'autres mouvements.
2 = légère ou modérée.
3 = importante, mais ne gêne pas l'amplitude articulaire maximale.
4 = importante, difficile d'atteindre l'amplitude articulaire maximale.

28. Posture

- 1 = ne se tient pas droit, se penche légèrement en avant ; cette posture serait considérée normale pour une personne plus âgée.
2 = se penche en avant dans une posture anormale, éventuellement s'inclinant sur un côté.
3 = se penche très en avant, avec cyphose ; éventuellement s'inclinant sur un côté.

4 = flexion importante avec posture très anormale.

23. Tapotement des doigts (le patient répète rapidement un mouvement de tapotement de l'index sur le pouce)

- 1 = légèrement ralenti et/ou limitation de l'amplitude.
2 = altération modérée. Fatigue précoce et définitive. Parfois, quelques arrêts des mouvements.
3 = altération importante. Hésitation en début du mouvement ou arrêt après initiation.

29. Démarche

- 1 = marche lentement, peut traîner les pieds, sans pas de rattrapage ou de propulsion.
2 = marche avec difficulté, mais nécessite peu ou pas d'assistance ; parfois quelques pas de rattrapage, de propulsion ou des pas courts.

4 = ne peut pas marcher, même avec de l'aide.

24. Mouvements des mains (le patient répète rapidement un mouvement d'ouverture puis de fermeture des mains)

- 1 = légèrement ralenti et/ou limitation de l'amplitude.

30. Stabilité posturale (le patient, en position debout yeux ouverts, est informé du déroulement du test. Ceci consiste en tirant en arrière d'un coup sec sur les épaules du patient pour le déstabiliser. On observe la réponse du patient pour maintenir la stabilité posturale)

Tableau de bord

Kinesither Rev 2006;(51):20-4

1 = rétropulsion, mais récupération sans aide.
2 = absence de réponse posturale ; le patient tomberait sans assistance.
3 = grand instabilité ; le patient a tendance à perdre l'équilibre spontanément.
4 = incapacité à se maintenir en position debout sans assistance.

31. Bradykinésie (lenteur, hésitation, défaut de balancement des bras, faible amplitude de mouvement et paucité des mouvements en général)
1 = un peu lent, les mouvements semblent délibérés ; pourrait paraître normale chez certains sujets. Réduction éventuelle d'amplitude.
2 = un peu lent et pauvreté des mouvements qui sont clairement anormaux. Sinon, une réduction modérée de l'amplitude.
3 = modérément lent, pauvreté des mouvements ou faible amplitude.
4 = très lent, paucité des mouvements ou faible amplitude.

Complications du traitement (dans la semaine précédente)

A. Dyskinésies

32. Durée de la dyskinésie : quelle est la proportion des jours avec dyskinésie ? (anamnèse)

1 = 1 - 25 p. 100.
2 = 26 - 50 p. 100.
3 = 51 - 75 p. 100.
4 = 76 - 100 p. 100.

33. Incapacité due à la dyskinésie

1 = minimale.
2 = modérée.
3 = importante.
4 = totale.

34. Dyskinésies douloureuses (anamnèse, éventuellement redressée à l'examen)

1 = faibles.
2 = modérées.
3 = importantes.
4 = très importantes.

B. Fluctuations cliniques

39. Proportions de off

0 = aucune.

1 = 1 - 25 p. 100.
2 = 26 - 50 p. 100.
3 = 51 - 75 p. 100.
4 = 76 - 100 p. 100.

Stades de HOEHN et Yahr

Stade 0 = aucun signe de la maladie.
Stade 1 = atteinte unilatérale.
Stade 1,5 = atteinte unilatérale et axiale.
Stade 2 = atteinte bilatérale, sans trouble de l'équilibre.
Stade 2,5 = atteinte bilatérale minime, récupération de la stabilité posturale au pull' test.
Stade 3 = atteinte bilatérale minime à modérée ; instabilité posturale modérée ; autonomie physique.
Stade 4 = incapacité importante ; peut marcher ou rester debout sans assistance.
Stade 5 = incapacité totale, (fauteuil roulant ou alité).

Activités de la vie quotidienne : SCHWAB et ENGLAND

100 % - totalement indépendant.
90 % - indépendant mais plus lent.
80 % - indépendant conscient de sa lenteur.
70 % - pas tout à fait indépendant (3 à 4 fois plus lent).
60 % - partiellement dépendant.
50 % - aidé dans 50 % des activités.
40 % - très dépendant.
30 % - peu d'activités effectuées seul.
20 % - ne fait rien seul - aidé légèrement.
10 % - alité - totalement dépendant.
0 % - alité - troubles végétatifs. ■

RÉFÉRENCE

- [1] Fahn S, Elton R, Members of the UPDRS Development Committee. Recent Developments in Parkinson's Disease. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. Flormam Park, NJ. Macmillan Health Care Information, Vol 2, 1987, pp. 153-63, 293-304.
- [2] ANAES. La maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques. Conférence de consensus 3 mars 2000. Disponible sur le site à la page publication. www.has-sante.fr
- [3] MD Virtual University. <http://www.mdvu.org/library/ratingscales/pd/> (consulté le 15/12/2005)

Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)

Kinesither Rev 2006;(51):20-4

Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS)

Nom :		Date :	UPDRS =														
Année de naissance :		Stable : Oui Non	prédominance : D – G – AH – M –T														
Début de la maladie :		début de traitement :	cocher : <input type="checkbox"/> seul <input type="checkbox"/> conjoint <input type="checkbox"/> enfant <input type="checkbox"/> autre														
		Date :	on	off	on	off	on	off	on	off	on	off	on	off	on	off	
Dopa mg/jour :		Heure dernière prise :															
1 Affaiblissement intellectuel (0-4 points)																	
2 Troubles de la pensée (0-4 points)																	
3 Dépression (0-4 points)																	
4 Motivation-initiative (0-4 points)																	
État mental, comportemental, thymique Sous-total (max = 16)																	
5 Parole (0-4 points)																	
6 Salivation (0-4 points)																	
7 Déglutition (0-4 points)																	
8 Écriture (0-4 points)																	
9 S'alimenter (0-4 points)																	
10 Habillage (0-4 points)																	
11 Hygiène (0-4 points)																	
12 Se retourner dans le lit (0-4 points)																	
13 Chutes non liées au piétinement (0-4 points)																	
14 Piétinement (0-4 points)																	
15 Marche (0-4 points)																	
16 Tremblement (0-4 points)																	
17 Douleurs (0-4 points)																	
Activités de la vie quotidienne sous-total (max = 52)																	
18 Parole (0-4 points)																	
19 Expression faciale (0-4 points)																	
20 Tremblement de repos : face, lèvres, menton (0-4 points)																	
Main : droite (0-4 points)																	
Gauche (0-4 points)																	
Pieds : droit (0-4 points)																	
Gauche (0-4 points)																	
21 Tremblement d'action droit (0-4 points)																	
Tremblement d'action gauche (0-4 points)																	
22 Rigidité : cou (0-4 points)																	
Membre supérieur droit (0-4 points)																	
Membre supérieur gauche (0-4 points)																	
Membre inférieur droit (0-4 points)																	
Membre inférieur gauche (0-4 points)																	
23 Tapotement des doigts : droits (0-4 points)																	
Gauches (0-4 points)																	
24 Mouvements des mains : droit (0-4 points)																	
Gauche (0-4 points)																	
25 Mouvements alternatifs : droit (0-4 points)																	
Gauche (0-4 points)																	
26 Agilité de la jambe : droit (0-4 points)																	
Gauche (0-4 points)																	
27 Se lever d'une chaise (0-4 points)																	
28 Posture (0-4 points)																	
29 Démarche (0-4 points)																	
30 Stabilité posturale (0-4 points)																	
31 Bradykinésie (0-4 points)																	
Examen moteur Sous-total (max = 108)																	
Total de 1-31 (max = 176)																	
Complications du traitement : A) Dyskinésie																	
32 Durée de la dyskinésie (0-4 points)																	
33 Incapacité dû à la dyskinésie (0-4 points)																	
34 Dyskinésies douloureuses (0-4 points)																	
35 Dyskinésie matinale précoce (0-1 point)																	
Complications du traitement : B) Fluctuations cliniques																	
36 Périodes off prédictives (0-1 point)																	
37 Périodes off non prédictives (0-1 point)																	
38 Périodes off brutales (0-1 point)																	
39 Proportions de off (0-4 points)																	
Complications du traitement : Autres complications																	
40 Anorexie, nausées, vomissements (0-1 point)																	
41 Insomnies, somnolence (0-1 point)																	
42 hypotension orthostatique (0-1 point)																	
Stades de Hoen et Yahr : 0 - 1 - 1,5 - 2 - 2,5 - 3 - 4 - 5																	
AVQ - Schwab et England : 0-10-20-30-40-50-60-70-80-90-100 %																	

AH = Akineto-hypertonique ; M = mixte ; T = tremblante ; D = Droit ; G = Gauche

Annexe 3:

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (M.M.S.E)		Etiquette du patient	
Date :	Evalué(e) par :		
Niveau socio-culturel			
ORIENTATION			
<p>Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.</p> <p>Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?</p> <p>☞ Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :</p>			
1. en quelle année sommes-nous ?	!ououi!	4. Quel jour du mois ?	!ououi!
2. en quelle saison ?	_____	5. Quel jour de la semaine ?	_____
3. en quel mois ?	_____		
<p>☞ Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.</p> <p>6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ?</p> <p>7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?</p> <p>8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?</p> <p>9. Dans quelle province ou région est situé ce département ?</p> <p>10. A quel étage sommes-nous ici ?</p>			_____
APPRENTISSAGE			_____
<p>☞ Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétriez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure.</p> <p>11. Cigare [citron] [fauteuil] 12. fleur [clé] [tulipe] 13. porte [ballon] [canard]</p> <p>Répéter les 3 mots.</p>			_____
ATTENTION ET CALCUL			_____
<p>☞ Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?</p> <p>14. 93 _____ 15. 86 _____ 16. 79 _____ 17. 72 _____ 18. 65 _____</p>			_____
<p>☞ Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.</p>			_____
RAPPEL			_____
<p>☞ Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?</p> <p>19. Cigare [citron] [fauteuil] 20. fleur [clé] [tulipe] 21. porte [ballon] [canard]</p>			_____
LANGAGE			_____
<p>22. quel est le nom de cet objet? Montrer un crayon. 23. Quel est le nom de cet objet Montrer une montre 24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »</p> <p>☞ Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :</p> <p>25. prenez cette feuille de papier avec la main droite. 26. Pliez-la en deux. 27. et jetez-la par terre .</p> <p>☞ Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :</p> <p>28. «faites ce qui est écrit ». 29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant : 29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »</p>			_____
PRAXIES CONSTRUCTIVES.			_____
<p>☞ Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :</p> <p>30. « Voulez-vous recopier ce dessin ».</p>			_____
		SCORE TOTAL (0 à 30) _____	
Service de Gérontologie - 10 décembre 2007. 1/2			

Annexe 4 :

Batterie Rapide d'Évaluation Frontale (BREF)

1. Similitude (élaboration conceptuelle)

En quoi se ressemblent:

- Une **banane** et une **orange** (aider le patient en cas d'échec total: "elles ne se ressemblent pas" ou partiel: "elles ont toutes les deux une peau", en disant: "une orange et une banane sont toutes les deux..." ; ne pas aider le patient pour les deux items suivants.
- Une **table** et une **chaise**
- Une **tulipe**, une **rose** et une **marguerite**?

Cotation	/3
Seules les réponses catégorielles (fruit, meubles, fleurs) sont considérées comme correctes.	
3 réponses correctes	3
2 réponses correctes	2
1 réponse correcte	1
Aucune réponse correcte	0

2. Évocation lexicale (flexibilité mentale)

- Nommez le plus possible de mots différents, par exemple des animaux, des plantes, des objets, mais ni des prénoms, ni des noms propres, commençant par la lettre "S".
- Si le patient ne donne aucune réponse pendant les 5 premières secondes, lui dire : «**par exemple serpent**». Si le patient fait des pauses de plus de 10 secondes, le stimuler après chaque pause en lui disant : «**n'importe quel mot commençant par la lettre S**».

Cotation	/3
----------	----

Le temps de passation est de 60 secondes; les répétitions de mots, les variations sur un même mot (siffler, siffllement), les noms et prénoms ne sont pas comptés comme des réponses correctes.

Plus de 10 mots	3
De 6 à 10 mots	2
De 3 à 5 mots	1
Moins de 3 mots	0

3. Comportement de préhension (autonomie environnementale)

- L'examineur est assis en face du patient dont les mains reposent sur les genoux, les paumes ouvertes vers le haut.
- L'examineur approche doucement les mains et touche celles du patient, pour voir s'il va saisir spontanément.
- Si le patient les prend, lui demander : « maintenant, ne prenez plus mes mains ».

Cotation	/3
Le patient ne prend pas les mains de l'examineur	3
Le patient hésite ou demande ce qu'il doit faire	2
Le patient prend les mains sans hésitation	1
Le patient prend les mains de l'examineur, après que celui-ci lui ait demandé de ne pas le faire	0

4. Séquence motrice (programmation)

- « **Regardez attentivement ce que je fais.** »

L'examineur assis en face du patient exécute seul trois fois avec sa main gauche la séquence de Luria, "tranche-poing-paume".

- « **Maintenant, vous allez exécuter avec votre main droite cette séquence, d'abord en même temps que moi, puis seul.** »

- L'examineur effectue alors trois fois la séquence avec sa main gauche en même temps que le patient, puis lui dit : « **continuez** ».

Cotation	/3
Le patient exécute seul 6 séquences consécutives correctes	3
Le patient exécute seul au moins 3 séquences consécutives correctes	2
Le patient échoue seul, mais exécute 3 séquences consécutives correctes en même temps que l'examineur	1
Le patient ne peut exécuter 3 séquences consécutives correctes, même avec l'examineur	0

5. Consignes conflictuelles (sensibilité à l'interférence)

- « **Lorsque je tape une fois, vous devez taper deux fois.** »

Pour s'assurer que le patient a bien compris la consigne, l'examineur lui fait réaliser une séquence de trois essais : 1-1-1.

- « **Lorsque je tape deux fois, vous devez taper une fois.** »

Pour s'assurer que le patient a bien compris la consigne, l'examineur lui fait réaliser une séquence de trois essais : 2-2-2. La séquence proposée est la suivante : 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Cotation	/3
Aucune erreur	3
1 ou 2 erreurs	2
Plus de 2 erreurs	1
Le patient tape le même nombre de coups que l'examineur au moins 4 fois consécutives	0

Go-No Go (contrôle inhibiteur)

- « **Lorsque je tape une fois, vous devez taper une fois.** »

Pour s'assurer que le patient a bien compris la consigne, l'examineur lui fait réaliser une séquence de trois essais : 1-1-1.

- « **Lorsque je tape deux fois, vous ne devez pas taper.** »

Pour s'assurer que le patient a bien compris la consigne, l'examineur lui fait réaliser une séquence de trois essais : 2-2-2. La séquence proposée est la suivante : 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Cotation	/3
Aucune erreur	3
1 ou 2 erreur(s)	2
Plus de 2 erreurs	1
Le patient tape le même ordre de coups que l'examineur au moins 4 fois consécutives	0

Total sur 18

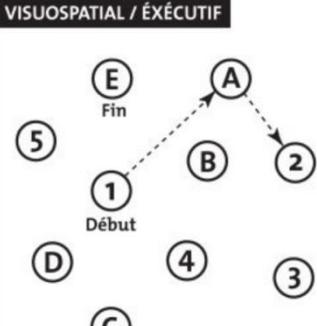
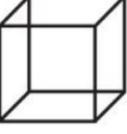
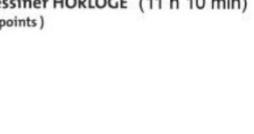
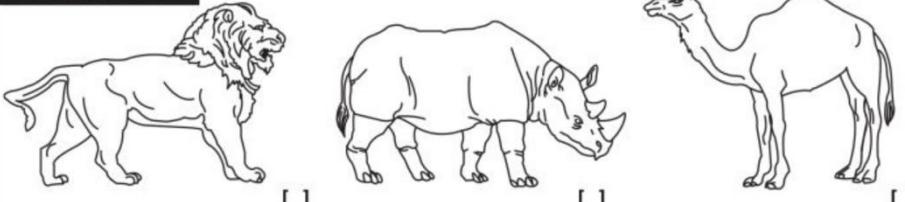
Nom du patient :

Date de naissance : / /

Prénom :

Date de l'examen : / /

Annexe 5 :

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)		NOM : _____		Date de naissance : _____	
Version 7.1 FRANÇAIS		Scolarité : _____		Sexe : _____	
VISUOSPATIAL / ÉXÉCUTIF 		Copier le cube 		Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points) 	
				POINTS _____/5	
DÉNOMINATION 				_____/3	
MÉMOIRE Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.		VISAGE VELOURS ÉGLISE MARGUERITE ROUGE		_____ 1 ^{er} essai _____ 2 ^{ème} essai _____	
ATTENTION Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.). Le patient doit la répéter.		_____ 2 1 8 5 4		_____/2	
Le patient doit la répéter à l'envers.		_____ 7 4 2		_____/2	
Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs		_____ F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B		_____/1	
Soustraire série de 7 à partir de 100.		_____ 93 _____ 86 _____ 79 _____ 72 _____ 65		_____/3	
LANGAGE Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable . . . L'argument de l'avocat les a convaincus. .				_____/2	
Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min		_____ (N≥11 mots)		_____/1	
ABSTRACTION Similitude entre ex : banane - orange = fruit		_____ train - bicyclette		_____/2	
RAPPEL Doit se souvenir des mots SANS INDICES		VISAGE VELOURS ÉGLISE MARGUERITE ROUGE		_____ Points pour rappel SANS INDICES seulement	
Optionnel Indice de catégorie Indice choix multiples					
ORIENTATION _____ Date _____ Mois _____ Année _____ Jour _____ Endroit _____ Ville				_____/6	
© Z.Nasreddine MD Administré par :		www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30 TOTAL _____/30 Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans	

Annexe 6:

ECHELLE DE DEPRESSION DE HAMILTON

HAMD-21

Traduction française révisée par J.D. GUELFI



NOM: _____

PRENOM: _____

SEXE: AGE: DATE:

EXAMINATEUR: _____

INSTRUCTIONS

Pour chacun des 21 items choisir la définition qui caractérise le mieux le malade et écrire dans la case la note correspondante

1 Humeur dépressive :

(tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation).

0. Absent.

1. Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.

2. Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.

3. Le sujet communique ces états affectifs non verbalement ; par ex. par son expression faciale, son attitude, sa voix et sa tendance à pleurer.

4. Le sujet ne communique PRATIQUEMENT QUE ces états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.

2 Sentiments de culpabilité :

0. Absent.

1. S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un

préjudice à des gens.

2. Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou sur des actions condamnables.
3. La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.
4. Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.

3 Suicide :



0. Absent.
1. A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.
2. Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.
3. Idées ou geste de suicide.
4. Tentatives de suicide (coter 4 toute tentative sérieuse).

4 Insomnie du début de la nuit :



0. Pas de difficulté à s'endormir.
1. Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir ; par ex. de mettre plus d'une demi-heure.
2. Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.

5 Insomnie du milieu de la nuit :



0. Pas de difficulté.
1. Le malade se plaint d'être agité et troublé pendant la nuit.
2. Il se réveille pendant la nuit (coter 2 toutes les fois où le malade se lève du lit sauf si c'est pour uriner).

6 Insomnie du matin :



- 0. Pas de difficulté.
- 1. Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.
- 2. Incapable de se rendormir s'il se lève.

7 Travail et activités :



- 0. Pas de difficulté.
- 1. Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.
- 2. Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente - ou bien décrite directement par le malade, ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations (il a l'impression qu'il doit se forcer pour travailler ou pour avoir une activité quelconque).
- 3. Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité. A l'hôpital : coter 3 si le malade ne passe pas au moins 3 heures par jour à des activités - aides aux infirmières ou thérapie occupationnelle (à l'exclusion des tâches de routine de la salle).
- 4. A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle. A l'hôpital, coter 4 si le malade n'a aucune autre activité que les tâches de routine de salle, ou s'il est incapable d'exécuter ces tâches de routine sans être aidé.

8 Ralentissement :



(lenteur de la pensée et du langage ; baisse de la faculté de concentration ; baisse de l'activité motrice).

- 0. Langage et pensée normaux.
- 1. Léger ralentissement à l'entretien.
- 2. Ralentissement manifeste à l'entretien.
- 3. Entretien difficile.

4. Stupeur.

9 Agitation :



0. Aucune.
1. Crispations, secousses musculaires.
2. Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.
3. Bouge, ne peut rester assis tranquille.
4. Se tord les mains, ronge ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.

10 Anxiété psychique :



0. Aucun trouble.
1. Tension subjective et irritabilité.
2. Se fait du souci à propos de problèmes mineurs.
3. Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage.
4. Peurs exprimées sans qu'on pose de questions.

11 Anxiété somatique :



Concomitants physiques de l'anxiété tels que :

Gastro-intestinaux (bouche sèche, troubles digestifs, diarrhée, coliques, éructations),

Cardiovasculaires (palpitations, céphalées),

Respiratoires (hyperventilation, soupirs),

Pollakiurie

Transpiration

0. Absente.

1. Discrète.

2. Moyenne.
3. Grave.
4. Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.

12 Symptômes somatiques gastro-intestinaux :



0. Aucun.
1. Perte d'appétit, mais mange sans y être poussé par les infirmières.
Sentiment de lourdeur abdominale.
2. A des difficultés à manger en l'absence d'incitations du personnel.
Demande ou a besoin de laxatifs, de médicaments intestinaux ou gastriques.

13 Symptômes somatiques généraux :



0. Aucun.
1. Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires. Perte d'énergie et fatigabilité.
2. Coter 2 au cas où n'importe quel symptôme est net.

14 Symptômes génitaux : symptômes tels que : perte de libido, troubles menstruels.



0. Absents.
1. Légers.
2. Graves.

15 Hypocondrie :



0. Absente.

1. Attention concentrée sur son propre corps.
2. Préoccupations sur sa santé.
3. Plaintes fréquentes, demandes d'aide, etc.
4. Idées délirantes hypochondriques.

16 Perte de poids : (coter soit A, soit B)

A. (D'après les dires du malade).

0. Pas de perte de poids.
1. Perte de poids probable liée à la maladie actuelle.
2. Perte de poids certaine (suivant ce que dit le sujet).

B. (Appréciation par pesées hebdomadaires par le personnel soignant lorsque des modifications actuelles de poids sont évaluées).

0. Moins de 500 g de perte de poids par semaine.
1. Plus de 500 g de perte de poids par semaine.
2. Plus de 1 Kg de perte de poids par semaine.

17 Prise de conscience :

0. Reconnaît qu'il est déprimé et malade.
1. Reconnaît qu'il est malade, mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, ect.
2. Nie qu'il est malade.

Total des 17 premiers items

18 Variations dans la journée :

A. Noter si les symptômes sont plus marqués dans la matinée ou la soirée. S'il N'Y A PAS de variations diurnes, indiquer : aucune.

Aucune ; Plus marqués le matin ; Plus marqués l'après-midi.

B. Quand il y a variation diurne, indiquer la sévérité de la variation.

Indiquer "Aucune" s'il n'y a pas de variation.

0. Aucune.

1. Légère.

2. Importante.

Inscrire dans la case la note de l'item 18 B.

19 Dépersonnalisation et déréalisation :

(par ex. sentiment que le monde n'est pas réel ; idées de négation).

0. Absente.

1. Légère.

2. Moyenne.

3. Grave.

4. Entraînant une incapacité fonctionnelle.

20 Symptômes délirants : (persécutifs)

0. Aucun.

1. Soupçonneux.

2. Idées de référence.

3. Idées délirantes de référence et de persécution.

21Symptômes obsessionnels et compulsionnels :



0. Absents.
1. Légers.
2. Graves.

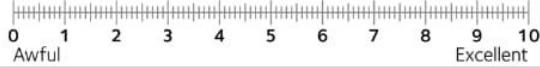
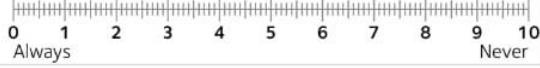
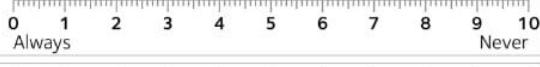
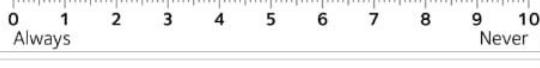
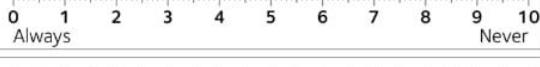
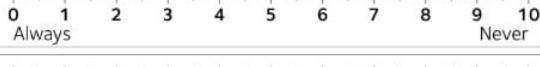
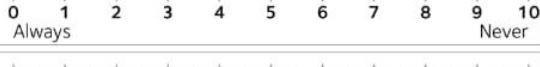
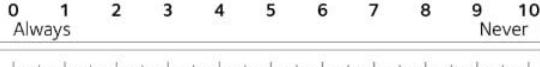
 [retour](#)

Annexe 7:

Parkinson's Sleep Scale (PDSS)

Based on your experience during the past week, how would you rate the following?
Place a cross at the appropriate point on the line.

PARKINSON'S^{UK}
CHANGE ATTITUDES.
FIND A CURE.
JOIN US.

1. The overall quality of your night's sleep is:	
2. Do you have difficulty falling asleep each night?	
3. Do you have difficulty staying asleep?	
4. Does restlessness in your legs or arms at night or in the evening disrupt your sleep?	
5. Do you fidget in bed?	
6. Do you suffer from distressing dreams at night?	
7. Do you suffer from distressing hallucinations at night (seeing or hearing things that you are told do not exist)?	
8. Do you get up at night to pass urine?	
9. Do you have incontinence of urine because you are unable to move due to "off" symptoms?	
10. Do you experience numbness or tingling in your arms or legs, which wakes you from sleep at night?	
11. Do you have painful muscle cramps in your arms or legs which wake you from sleep at night?	
12. Do you wake early in the morning with painful posturing of your arms or legs?	
13. On waking do you experience tremor?	
14. Do you feel tired and sleepy after waking in the morning?	
15. Have you unexpectedly fallen asleep during the day?	

Annexe 8:

Mardi 11 octobre 2017

	Heure 	Volume d'urine (ml) 	Sensation de besoin 					Fuites urinaires (x) 	Change- ment de protection (x) 	Boissons 	
			0	1	2	3	4			Volume (dl)	Type
Lever	7h30	400			x				x		
	8h									3	Café
	10h30	150			x						
	12h									2	Eau
	13h30	200		x							
	19h	140			x	x		x	x		
Coucher	22h30									2	Tisane
	23h										
	2h	x				x	x		x		



BIBLIOGRAPHIE

1. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL.
Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex.
Annu. Rev. Neurosci. 1986;9:357-81.
2. Defebvre L, Vérité M, Fumat C.
La maladie de Parkinson. 3e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
3. Kasten M, Chade A, Tanner CM.
Epidemiology of Parkinson's disease: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2007 [cité 2024 août 30]. page 129-51.
4. Kieburtz K, Wunderle KB.
Parkinson's disease: Evidence for environmental risk factors. Mov. Disord. 2013;28:8-13.
5. Jafari S, Etminan M, Aminzadeh F, Samii A.
Head injury and risk of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. Mov. Disord. 2013;28:1222-9.
6. Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, et al.
Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. Lancet Neurol. 2009;8:1150-7.
7. Surmeier DJ, Schumacker PT.
Calcium, Bioenergetics, and Neuronal Vulnerability in Parkinson's Disease. J. Biol. Chem. 2013;288:10736-41.
8. Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM.
The substantia nigra of the human brain. Brain 1999;122:1437-48.
9. Jiang P, Gan M, Yen SH, Moussaud S, McLean PJ, Dickson DW.
Proaggregant nuclear factor(s) trigger rapid formation of α -synuclein aggregates in apoptotic neurons. Acta Neuropathol. (Berl.) 2016;132:77-91.
10. Dickson DW, Ruan D, Crystal H, Mark MH, Davies P, Kress Y, et al.
Hippocampal degeneration differentiates diffuse Lewy body disease (DLBD) from Alzheimer's disease: light and electron microscopic immunocytochemistry of CA2-3 neurites specific to DLBD. Neurology 1991;41:1402-9.
11. Hirsch EC, Vyas S, Hunot S.
Neuroinflammation in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat. Disord. 2012;18:S210-2.
12. Folgoas E, Lebouvier T, Leclair-Visonneau L, Cersosimo MG, Barthelaix A, Derkinderen P, et al.
Diagnostic value of minor salivary glands biopsy for the detection of Lewy pathology. Neurosci. Lett. 2013;551:62-4.
13. Sampathu DM, Giasson BI, Pawlyk AC, Trojanowski JQ, Lee VMY.
Ubiquitination of α -Synuclein Is Not Required for Formation of Pathological Inclusions in α -Synucleinopathies. Am. J. Pathol. 2003;163:91-100.
14. Watanabe Y, Tatebe H, Taguchi K, Endo Y, Tokuda T, Mizuno T, et al.
p62/SQSTM1-dependent autophagy of Lewy body-like α -synuclein inclusions. PloS One 2012;7:e52868.

15. Klucken J, Poehler AM, Ebrahimi-Fakhari D, Schneider J, Nuber S, Rockenstein E, et al. Alpha-synuclein aggregation involves a bafilomycin A1-sensitive autophagy pathway. *Autophagy* 2012;8:754-66.
16. Cools R, Robbins TW. Chemistry of the adaptive mind. *Philos. Transact. A Math. Phys. Eng. Sci.* 2004;362:2871-88.
17. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain J. Neurol.* 2009;132:2958-69.
18. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener. Dis.* 2013;11:79-92.
19. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain J. Neurol.* 2005;128:1314-22.
20. Kerényi L, Ricaurte GA, Schretlen DJ, McCann U, Varga J, Mathews WB, et al. Positron emission tomography of striatal serotonin transporters in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2003;60:1223-9.
21. Weintraub D, Newberg AB, Cary MS, Siderowf AD, Moberg PJ, Kleiner-Fisman G, et al. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2005;46:227-32.
22. Walter U, Hoeppner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain J. Neurol.* 2007;130:1799-807.
23. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White III CL, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2010;119:689-702.
24. Anerino DM, Arshad S, Taylor GM, Adler CH, Beach TG, Greene JG. Parkinson's disease is not associated with gastrointestinal myenteric ganglion neuron loss. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2012;124:665-80.
25. Edwards LL, Quigley EM, Harned RK, Hofman R, Pfeiffer RF. Characterization of swallowing and defecation in Parkinson's disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1994;89:15-25.
26. Wakabayashi K, Takahashi H, Ohama E, Takeda S, Ikuta F. Lewy bodies in the visceral autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 1993;60:609-12.
27. Phillips RJ, Powley TL. INNERVATION OF THE GASTROINTESTINAL TRACT: PATTERNS OF AGING. *Auton. Neurosci. Basic Clin.* 2007;136:1-19.

- 28. Stocchi F, Torti M.**
Constipation in Parkinson's Disease. In: International Review of Neurobiology. Elsevier; 2017 [cité 2024 sept 12]. page 811-26.
- 29. Mathers SE, Kempster PA, Swash M, Lees AJ.**
Constipation and paradoxical puborectalis contraction in anismus and Parkinson's disease: a dystonic phenomenon? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1988;51:1503-7.
- 30. Shy M, Fung S, Boone TB, Karmonik C, Fletcher SG, Khavari R.**
Functional Magnetic Resonance Imaging during Urodynamic Testing Identifies Brain Structures Initiating Micturition. *J. Urol.* 2014;192:1149-54.
- 31. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL.**
The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2014;29:1583-90.
- 32. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al.**
Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am. J. Epidemiol.* 2003;157:1015-22.
- 33. Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, Vanni P, Maggi S, Perissinotto E, et al.**
Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. *Italian Longitudinal Study on Aging. Neurology* 2000;55:1358-63.
- 34. Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, Lee JK, Patrie J.**
Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004;75:637-9.
- 35. Cai M, Dang G, Su X, Zhu L, Shi X, Che S, et al.**
Identifying Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease With Electroencephalogram Functional Connectivity. *Front. Aging Neurosci.* 2021 [cité 2024 sept 10];
- 36. Frontiers | Cognitive Impairment in Parkinson's Disease Is Reflected with Gradual Decrease of EEG Delta Responses during Auditory Discrimination.** [cité 2024 sept 10]
- 37. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P.**
Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch. Neurol.* 2003;60:387-92.
- 38. Mak E, Bergsland N, Dwyer MG, Zivadinov R, Kandiah N.**
Subcortical Atrophy Is Associated with Cognitive Impairment in Mild Parkinson Disease: A Combined Investigation of Volumetric Changes, Cortical Thickness, and Vertex-Based Shape Analysis. *Am. J. Neuroradiol.* 2014;35:2257-64.
- 39. Patel V, Ts J, Kamble N, Yadav R, K T, Pal PK, et al.**
Prevalence and Correlates of Psychiatric Comorbidity and Multimorbidity in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2023;36:155-63.
- 40. Burchill E, Watson CJ, Fanshawe JB, Badenoch JB, Rengasamy E, Ghanem DA, et al.**
The impact of psychiatric comorbidity on Parkinson's disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Reg. Health – Eur.*

- 41.** Psychiatric and somatic co-morbidities in patients with Parkinson's disease: A STROBE-compliant national multi-center, cross-sectional, observational study COSMOS in Slovakia. *Neuroendocrinol. Lett.* 2022 [cité 2024 sept 11];43:1.
- 42. Riccò M, Vezzosi L, Balzarini F, Gualerzi G, Ranzieri S, Signorelli C, et al.**
Prevalence of Parkinson Disease in Italy: a systematic review and meta-analysis. *Acta Bio Medica Atenei Parm.* 2020;91:e2020088.
- 43. Popat RA, Nelson LM.**
What Matters in Parkinson's Disease: Sex, Number of Children, or Birth Cohort? *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2020;35:1108-10.
- 44. Khedr EM, Abdelrahman AA, Elserogy Y, Zaki AF, Gamea A.**
Depression and anxiety among patients with Parkinson's disease: frequency, risk factors, and impact on quality of life. *Egypt. J. Neurol. Psychiatry Neurosurg.* 2020;56:116.
- 45. Jasinska-Myga B, Putzke JD, Wider C, Wszolek ZK, Uitti RJ.**
Depression in Parkinson's Disease. *Can. J. Neurol. Sci.* 2010;37:61-6.
- 46. Piers RJ, Black KC, Salazar RD, Islam S, Neargarder S, Cronin-Golomb A.**
Equal Prevalence of Depression in Men and Women with Parkinson's Disease Revealed by Online Assessment. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2024;39:92-7.
- 47. McDonald WM, Richard IH, DeLong MR.**
Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol. Psychiatry* 2003;54:363-75.
- 48. Quinn BP.**
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Primary Care Version. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* 1999;1:54-5.
- 49. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J.**
An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 1961;4:561-71.
- 50. Miyoshi K, Ueki A, Nagano O.**
Management of psychiatric symptoms of Parkinson's disease. *Eur. Neurol.* 1996;36 Suppl 1:49-48.
- 51. Judd LL, Rapaport MH, Paulus MP, Brown JL.**
Subsyndromal symptomatic depression: a new mood disorder? *J. Clin. Psychiatry* 1994;55 Suppl:18-28.
- 52. Haltenhof H, Schröter C.**
[Depression in Parkinson disease. A literature review]. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 1994;62:94-101.
- 53. Dissanayaka NNW, Sellbach A, Silburn PA, O'Sullivan JD, Marsh R, Mellick GD.**
Factors associated with depression in Parkinson's disease. *J. Affect. Disord.* 2011;132:82-8.
- 54. Broen MPG, Narayan NE, Kuijff ML, Dissanayaka NNW, Leentjens AFG.**
Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2016;31:1125-33.

- 55. Broen MPG, Köhler S, Moonen AJH, Kuijf ML, Dujardin K, Marsh L, et al.**
Modeling anxiety in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2016;31:310-6.
- 56. Overton PG, Coizet V.**
The neuropathological basis of anxiety in Parkinson's disease. *Med. Hypotheses* 2020;144:110048.
- 57. Rutten S, van Wegen EEH, Ghielen I, Schoon B, van den Heuvel OA.**
Symptom dimensions of anxiety in Parkinson's disease: Replication study in a neuropsychiatric patient population. *Clin. Park. Relat. Disord.* 2021;5:100117.
- 58. Onset and evolution of anxiety in Parkinson's disease – Zhu – 2017 – European Journal of Neurology – Wiley Online Library [Internet]. [cité 2024 nov 28]**
- 59. Jacob EL, Gatto NM, Thompson A, Bordelon Y, Ritz B.**
Occurrence of depression and anxiety prior to Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010;16:576-81.
- 60. Characteristics and Treatment of Anxiety Disorders in Parkinson's Disease – PMC . [cité 2024 sept 13]**
- 61. Broen MPG, Leentjens AFG, Hinkle JT, Moonen AJH, Kuijf ML, Fischer NM, et al.**
Clinical Markers of Anxiety Subtypes in Parkinson Disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2018;31:55-62.
- 62. Berrios GE, Campbell C, Politynska BE.**
Autonomic failure, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 1995;166:789-92.
- 63. Arabia G, Grossardt BR, Geda YE, Carlin JM, Bower JH, Ahlskog JE, et al.**
Increased risk of depressive and anxiety disorders in relatives of patients with Parkinson disease. *Arch. Gen. Psychiatry* 2007;64:1385-92.
- 64. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al.**
Parkinson disease. *Nat. Rev. Dis. Primer* 2017;3:17013.
- 65. Onofrj M, Gilbert GJ.**
GABA and hallucinations in Parkinson disease: Who is that sitting on my chair? *Neurology* 2018;91:293-4.
- 66. Holroyd S, Currie L, Wooten GF.**
Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001;70:734-8.
- 67. Boecker H, Ceballos-Baumann AO, Voelk D, Conrad B, Förstl H, Häussermann P.**
The metabolic correlate of visual hallucinations in Parkinson's disease. *Aktuelle Neurol.* 2005;32:P255.
- 68. Fénelon G, Goetz CG, Karenberg A.**
Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. *Neurology* 2006;66:93-8.
- 69. A questionnaire-based (UM-PDHQ) study of hallucinations in Parkinson's disease | BMC Neurology | Full Text . [cité 2024 nov 28];**

- 70. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Goetz CG, Stebbins GT, Aarsland D, et al.**
A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2010;67:996-1001.
- 71. Gibson G, Mottram PG, Burn DJ, Hindle JV, Landau S, Samuel M, et al.**
Frequency, prevalence, incidence and risk factors associated with visual hallucinations in a sample of patients with Parkinson's disease: a longitudinal 4-year study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2013;28:626-31.
- 72. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL.**
The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2008;23:837-44.
- 73. Matsui H, Udaka F, Oda M, Kubori T, Nishinaka K, Kameyama M.**
[Two cases of Parkinson's disease in which visual hallucinations disappeared after cataract surgery]. *No To Shinkei* 2004;56:351-4.
- 74. Lopez FV, Eglit GML, Schiehser DM, Pirogovsky-Turk E, Litvan I, Lessig S, et al.**
Factor Analysis of the Apathy Scale in Parkinson's Disease. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2019;6:379-86.
- 75. Jordan LL, Zahodne LB, Okun MS, Bowers D.**
Hedonic and behavioral deficits associated with apathy in Parkinson's disease: Potential treatment implications. *Mov. Disord.* 2013;28:1301-4.
- 76. Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, Destée A, Defebvre L.**
Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2009;24:2391-7.
- 77. Pedersen KF, Alves G, Aarsland D, Larsen JP.**
Occurrence and risk factors for apathy in Parkinson disease: a 4-year prospective longitudinal study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009;80:1279-82.
- 78. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P.**
Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2015;14:518-31.
- 79. den Brok MGHE, van Dalen JW, van Gool WA, Moll van Charante EP, de Bie RMA, Richard E.**
Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2015;30:759-69.
- 80. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV, National Institute for Clinical Excellence.**
Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006;5:235-45.
- 81. Aarsland D, Brønnick K, Ehr U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, et al.**
Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007;78:36-42.
- 82. Starkstein SE, Merello M, Jorge R, Brockman S, Bruce D, Power B.**
The syndromal validity and nosological position of apathy in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2009;24:1211-6.

- 83. Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, Destée A, Defebvre L.**
Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2009;24:2391-7.
- 84. Lauterbach EC.**
The neuropsychiatry of Parkinson's disease and related disorders. *Psychiatr. Clin.* 2004;27:801-25.
- 85. Alegret M, Junqué C, Valdeoriola F, Vendrell P, Martí MJ, Tolosa E.**
Obsessive-compulsive symptoms in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001;70:394-6.
- 86. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al.**
Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol.* 2010;67:589-95.
- 87. Cerasa A, Gioia MC, Salsone M, Donzuso G, Chiriaco C, Realmuto S, et al.**
Neurofunctional correlates of attention rehabilitation in Parkinson's disease: an explorative study. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 2014;35:1173-80.
- 88. Maia TV, Frank MJ.**
From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorders. *Nat. Neurosci.* 2011;14:154-62.
- 89. Voon V, Sohr M, Lang AE, Potenza MN, Siderowf AD, Whetstone J, et al.**
Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study. *Ann. Neurol.* 2011;69:986-96.
- 90. Joutsa J, Martikainen K, Vahlberg T, Voon V, Kaasinen V.**
Impulse control disorders and depression in Finnish patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012;18:155-60.
- 91. Lim SY, O'Sullivan SS, Kotschet K, Gallagher DA, Lacey C, Lawrence AD, et al.**
Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punding after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.* 2009;16:1148-52.
- 92. Pal PK, Calne S, Samii A, Fleming JA.**
A review of normal sleep and its disturbances in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 1999;5:1-17.
- 93. Hasegawa K.**
[Sleep disorders in Parkinson's disease]. *Nihon Rinsho Jpn. J. Clin. Med.* 2004;62:1667-73.
- 94. Chahine LM, Amara AW, Videnovic A.**
A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. *Sleep Med. Rev.* 2017;35:33-50.
- 95. Arnulf I, Leu S, Oudiette D.**
Abnormal sleep and sleepiness in Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurol.* 2008;21:472-7.
- 96. Lowe AD.**
Sleep in Parkinson's disease. *J. Psychosom. Res.* 1998;44:613-7.

- 97. Oerlemans WGH, de Weerd AW.**
The prevalence of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. A self-reported, community-based survey. *Sleep Med.* 2002;3:147-9.
- 98. Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompré S, et al.**
REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:585-9.
- 99. Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmächer T, Yassouridis A, Trenkwalder C.**
Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Sleep* 2000;23:361-7.
- 100. Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, Lainey E, de Weerd AW, Tidswell P, et al.**
Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004;75:92-7.
- 101. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Bravo M.**
Parkinson's disease and sleep. *Sleep Med. Rev.* 2003;7:115-29.
- 102. Sharf B, Moskovitz C, Lupton MD, Klawans HL.**
Dream phenomena induced by chronic levodopa therapy. *J. Neural Transm.* 1978;43:143-51.
- 103. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Bienfait K.**
Sleep Disturbances in Parkinson's Disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2010;25:S117-22.
- 104. Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ.**
Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol.* 2003;2:595-604.
- 105. Evans AH, Lees AJ.**
Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurol.* 2004;17:393-8.
- 106. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ.**
Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000;68:423-8.
- 107. Evans AH, Katzenschlager R, Pavlou D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, et al.** Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2004;19:397-405.
- 108. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al.**
Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol.* 2010;67:589-95.
- 109. Warren N, O'Gorman C, Lehn A, Siskind D.**
Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: a systematic review of published cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2017;88:1060-4.
- 110. Cilia R, Siri C, Canesi M, Zecchinelli AL, De Gaspari D, Natuzzi F, et al.**

Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: from clinical and neuropsychological characterisation to management and long-term outcome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2014;85:311-8.

111. Dubois B, Pillon B.

Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J. Neurol.* 1997;244:2-8.

112. Slotwinski K, Koszewicz M, Budrewicz S.

Effect of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on the executive function in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*

113. Pisani S, Gosse L, Wieretilo R, Ffytche D, Velayudhan L, Bhattacharyya S.

Cognitive and executive impairments in Parkinson's Disease psychosis: a Bayesian meta-analysis . 2022

114. Pellicioni PHS, Menant JC, Henderson EJ, Latt MD, Brodie MA, Lord SR.

Mild and marked executive dysfunction and falls in people with Parkinson's disease. *Braz. J. Phys. Ther.* 2021;25:437-43.

115. Ghazi-Saidi L.

Visuospatial and Executive Deficits in Parkinson's Disease: A Review. *Acta Sci. Neurol.* 2020;3:08-26.

116. Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés | Livre | 9782294080395. Elsevier Masson SAS [cité 2024 sept 14];

117. Brown RG, Marsden CD.

Dual task performance and processing resources in normal subjects and patients with Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* 1991;114 (Pt 1A):215-31.

118. Baschi R, Nicoletti A, Restivo V, Recca D, Zappia M, Monastero R.

Frequency and Correlates of Subjective Memory Complaints in Parkinson's Disease with and without Mild Cognitive Impairment: Data from the Parkinson's Disease Cognitive Impairment Study. *J. Alzheimers Dis. JAD* 2018;63:1015-24.

119. Aarsland D, Brønnick K, Alves G, Tysnes OB, Pedersen KF, Ehrt U, et al.

The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009;80:928-30.

120. Emre M, Ford PJ, Bilgiç B, Uç EY.

Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: practical issues and management. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2014;29:663-72.

121. Cooper JA, Sagar HJ.

Encoding Deficits in Untreated Parkinson's Disease. *Cortex* 1993;29:251-65.

122. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD.

The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex « Frontal Lobe » tasks: a latent variable analysis. *Cognit. Psychol.* 2000;41:49-100.

123. Silva MF, Faria P, Regateiro FS, Forjaz V, Januário C, Freire A, et al.

Independent patterns of damage within magno-, parvo- and koniocellular pathways in Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* 2005;128:2260-71.

124. Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, Qian S, Rodnitzky RL, Dawson JD. Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 2005;65:1907-13.
125. Weil RS, Schrag AE, Warren JD, Crutch SJ, Lees AJ, Morris HR. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* 2016;139:2827-43.
126. Masson E. Atteinte des capacités visuo-spatiales dans la maladie de parkinson : étude des corrélations épidémiologiques, cliniques et génétiques . EM-Consulte [cité 2024 déc 6];
127. Kawashima S, Shimizu Y, Ueki Y, Matsukawa N. Impairment of the visuospatial working memory in the patients with Parkinson's Disease: an fMRI study. *BMC Neurol.* 2021;21:335.
128. Lowit A, Thies T, Steffen J, Scheele F, Roheger M, Kalbe E, et al. Task-based profiles of language impairment and their relationship to cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *PloS One* 2022;17:e0276218.
129. Montemurro S, Mondini S, Signorini M, Marchetto A, Bambini V, Arcara G. Pragmatic Language Disorder in Parkinson's Disease and the Potential Effect of Cognitive Reserve. *Front. Psychol.* 2019;10:1220.
130. Zanini S, Tavano A, Fabbro F. Spontaneous language production in bilingual Parkinson's disease patients: Evidence of greater phonological, morphological and syntactic impairments in native language. *Brain Lang.* 2010;113:84-9.
131. Altmann LJP, Troche MS. High-level language production in Parkinson's disease: a review. *Park. Dis.* 2011;2011:238956.
132. Starkstein SE, Preziosi TJ, Berthier ML, Bolduc PL, Mayberg HS, Robinson RG. Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* 1989;112 (Pt 5):1141-53.
133. Motor speech disorders : substrates, differential diagnosis, and management – NLM Catalog – NCBI. [cité 2024 sept 14];
134. Monetta L, Pell MD. Effects of verbal working memory deficits on metaphor comprehension in patients with Parkinson's disease. *Brain Lang.* 2007;101:80-9.
135. Vanbellingen T, Kersten B, Bellion M, Temperli P, Baronti F, Müri R, et al. Impaired finger dexterity in Parkinson's disease is associated with praxis function. *Brain Cogn.* 2011;77:48-52.
136. Grossman M, Carvell S, Gollomp S, Stern MB, Vernon G, Hurtig HI. Sentence comprehension and praxis deficits in Parkinson's disease. *Neurology* 1991;41:1620-6.
137. Vanbellingen T, Lungu C, Lopez G, Baronti F, Müri R, Hallett M, et al. Short and valid assessment of apraxia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012;18:348-50.

138. Quigley EMM. Constipation in Parkinson's Disease. *Semin. Neurol.* 2023;43:562-71.
139. Yu QJ, Yu SY, Zuo LJ, Lian TH, Hu Y, Wang RD, et al. Parkinson disease with constipation: clinical features and relevant factors. *Sci. Rep.* 2018;8:567.
140. Knudsen K, Krogh K, Østergaard K, Borghammer P. Constipation in parkinson's disease: Subjective symptoms, objective markers, and new perspectives. *Mov. Disord.* 2017;32:94-105.
141. Han MN, Finkelstein DI, McQuade RM, Diwakarla S. Gastrointestinal Dysfunction in Parkinson's Disease: Current and Potential Therapeutics. *J. Pers. Med.* 2022;12:144.
142. Khedr EM, El Fetoh NA, Khalifa H, Ahmed MA, El Beh KMA. Prevalence of non motor features in a cohort of Parkinson's disease patients. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2013;115:673-7.
143. Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, Seppi K, Compta Y, Katzenbach R, et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2015;30:229-37.
144. Winge K, Skau AM, Stimpel H, Nielsen KK, Werdelin L. Prevalence of bladder dysfunction in Parkinsons disease. *Neurourol. Urodyn.* 2006;25:116-22.
145. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Shirai K, Hattori T. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 1996 2008;115:443-60.
146. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2011;26:399-406.
147. Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2006;21:737-45.
148. Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva BB, de Carvalho RM, Ribeiro SC, de Carvalho DFM. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2003;61:359-63.
149. Sakakibara R, Shinohara H, Uchiyama T, Sakuma M, Kashiwado M, Yoshiyama M, et al. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton. Neurosci. Basic Clin.* 2001;92:76-85.
150. Lee JY, Gollamudi S, Ozelius LJ, Kim JY, Jeon BS. ATP1A3 mutation in the first asian case of rapid-onset dystonia-parkinsonism. *Mov. Disord.* 2007;22:1808-9.

151. **Sakakibara R, Panicker J, Finazzi-Agro E, Iacovelli V, Bruschini H, Parkinson's Disease Subcommittee, The Neurourology Promotion Committee in The International Continence Society.**
A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *Neurourol. Urodyn.* 2016;35:551-63.
152. **Bladder dysfunction in Parkinson's disease | Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease | Oxford Academic . [cité 2024 oct 19];**
153. **Kalia LV, Lang AE.**
Parkinson's disease. The Lancet 2015;386:896-912.
154. **Mahlknecht P, Krismer F, Poewe W, Seppi K.**
Meta-analysis of dorsolateral nigral hyperintensity on magnetic resonance imaging as a marker for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2017;32:619-23.
155. **Schwarz ST, Afzal M, Morgan PS, Bajaj N, Gowland PA, Auer DP.**
The 'Swallow Tail' Appearance of the Healthy Nigrosome – A New Accurate Test of Parkinson's Disease: A Case–Control and Retrospective Cross–Sectional MRI Study at 3T. *PLoS ONE* 2014;9:e93814.
156. **Cicero CE, Donzuso G, Luca A, Davì M, Baschi R, Mostile G, et al.**
Morphometric magnetic resonance imaging cortico–subcortical features in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Eur. J. Neurol.* 2022;29:3197-204.
157. **Duncan GW, Firbank MJ, Yarnall AJ, Khoo TK, Brooks DJ, Barker RA, et al.**
Gray and white matter imaging: A biomarker for cognitive impairment in early Parkinson's disease? *Mov. Disord.* 2016;31:103-10.
158. **Antonelli F, Ray N, Strafella AP.**
Imaging cognitive and behavioral symptoms in Parkinson's disease. *Expert Rev. Neurother.* 2010;10:1827-38.
159. **Wahlund LO, Agartz I, Sääf J, Wetterberg L, Marions O.**
[Magnetic resonance tomography in psychiatry--clear benefits for health care services]. *Lakartidningen* 1989;86:3991-4.
160. **Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al.**
The Movement Disorder Society Evidence–Based Medicine Review Update: Treatments for the non–motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 2011;26 Suppl 3:S42–80.
161. **Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M, Ossola M, Riboldazzi G, Calandrella D, et al.** Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study. *Mov. Disord.* 2007;22:1239-44.
162. **Astarloa R, Mena MA, Sánchez V, de la Vega L, de Yébenes JG.**
Clinical and pharmacokinetic effects of a diet rich in insoluble fiber on Parkinson disease. *Clin. Neuropharmacol.* 1992;15:375-80.

163. **Mathers SE, Kempster PA, Law PJ, Frankel JP, Bartram CI, Lees AJ, et al.**
Anal sphincter dysfunction in Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 1989;46:1061-4.
164. **Stocchi F, Barbato L, Bramante L, Nordera G, Vacca L, Ruggieri S.**
Fluctuating parkinsonism: a pilot study of single afternoon dose of levodopa methyl ester. *J. Neurol.* 1996;243:377-80.
165. **Brusa L, Petta F, Farullo G, Iacovelli V, Ponzo V, Iani C, et al.**
Rotigotine Effects on Bladder Function in Patients with Parkinson's Disease. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2017;4:586-9.
166. **Takahashi O, Sakakibara R, Tateno F, Kishi M, Tsuyusaki Y, Aiba Y, et al.**
Overactive bladder may precede motor disorder in Parkinson's disease: a urodynamic study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014;20:1030-2.
167. **Peyronnet B, Vurture G, Palma JA, Malacarne DR, Feigin A, Sussman RD, et al.** Mirabegron in patients with Parkinson disease and overactive bladder symptoms: A retrospective cohort. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2018;57:22-6.
168. **Kulaksizoglu H, Parman Y.**
Use of botulinum toxin-A for the treatment of overactive bladder symptoms in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010;16:531-4.
169. **Herzog J, Weiss PH, Assmus A, Wefer B, Seif C, Braun PM, et al.**
Improved sensory gating of urinary bladder afferents in Parkinson's disease following subthalamic stimulation. *Brain J. Neurol.* 2008;131:132-45.

قسم الطبيبة :

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال بادلا وسعي في إنقادها من الهاك والمريض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم
سرّهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بادلا رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح
والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاته.
وأن أؤقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين
على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقية مما يشينها تجاه
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

الاضطرابات المعرفية والنفسية والمصرة خلال مرض باركنسون أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2024/12/26
من طرف

السيد المؤمني ايوب

المزداد في 1997/02/09 باليوسفية

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

النوى القاعدية - الدوبامين - نفسية - معرفية - مصرة - العلاج

اللجنة

الرئيسة

ن. لوهاب

السيدة

أستاذة في أمراض الدماغ والجهاز العصبي

المشرف

ج. أومرزوقي

السيد

أستاذ في أمراض الدماغ والجهاز العصبي

الحكم



م. الشرع

السيد

أستاذ في الفيزيولوجيا

ن. هامون

السيد

أستاذ في علم الأشعة

ص. بلعربي

السيد

أستاذ في علم الأشعة