

**UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA**

*Faculté de médecine de Blida*

**Thèse de Doctorat en sciences médicales présentée par**

**BENMAHDJOUR MUSTAPHA**

**Maitre assistant en neurologie**

**TITRE**

***Etude clinique et génétique du Parkinson familial***

***Composition du jury***

Professeur: *Messaoudi fayçal* : président du jury.

Professeur: *Hamri Abdelmadjid*,

Professeur: *Sahraoui Kouider*,

Professeur: *Ali pacha Lamia*

**Directeur de Thèse :**

Professeur: *Sadibelouiz Mustapha*.

## **Remerciements**

*A mes grands-parents, mes parents que dieu le tout puissant les accueille dans son vaste paradis. Pour que ce travail soit l'expression de ma profonde affection et de ma reconnaissance filiale. Vous n'avez pas connu ce travail, vous en auriez été si fiers ...*

*A ma femme*

*Pour sa patience dans les moments de stress et d'énervement que je lui ai fait.*

*A mes fils*

*Mohamed amine, Mohamed Yacine, et Abdelaziz pour leur aide, encouragement, et leur sourire.*

*A mes frères*

*Youcef, Nasreddine, Lyes et Abdelhalim ; pour le plaisir que je ressens à les retrouver tous les Vendredis après-midi.*

*Je tiens à remercier les membres du jury pour avoir consacré de leur temps à l'évaluation de ce manuscrit.*

*Merci d'une part à monsieur le Professeur Messaoudi fayçal d'avoir accepté de présider cette thèse et d'autre part les Professeurs Hamri Abdelmadjid, Sahraoui Kouider, Ali Pacha Lamia qui me font l'honneur d'être les membres de mon jury.*

*Tout le travail présenté dans ce manuscrit n'aurait pas été possible sans l'aide, l'encadrement et le soutien de beaucoup de personnes.*

*En priorité, je voulais exprimer toute ma gratitude à monsieur le Professeur Mohamed Arezki grâce à qui ce travail est ce qu'il est aujourd'hui. Aussi pour la richesse de son enseignement, il m'a fait découvrir et aimer la neurologie.*

*Merci à monsieur le Professeur Mustapha Sadibelouiz, directeur de thèse pour votre disponibilité pendant ce travail de thèse et vos remarques utiles pour l'améliorer. Recevez la preuve de mon profond respect.*

*Merci à monsieur le Professeur Alexis Brice et au Docteur Lesage Suzanne de l'institut du cerveau et de la moelle (ICM) de la pitié salpêtrière (Paris) pour leur collaboration à la réalisation de ce travail scientifique, de recherche, de par leur fourniture gratuite des kits de prélèvement et de l'étude génétique. Accepter ce témoignage de ma reconnaissance et mon profond respect.*

*Merci au docteur Bouamra Abderzak, épidémiologue CHU de Blida, au docteur Bessad Mohamed amine et au docteur Guessaibia Nadia, généticiens, maitres de conférences B, pour leur disponibilité, et leur participation à ce travail.*

*Merci, à mes collègues du service de neurologie du CHU de Blida pour leur aide constante dans l'écriture de ce travail.*

## **Sommaire :**

<b>I.</b>	<b>Introduction :</b>	<b>P 10</b>
<b>II.</b>	<b>Historique.</b>	<b>P 11...13</b>
<b>III.</b>	<b>Epidémiologie.</b>	<b>P 13...15</b>
	<b>1. Prévalence.</b>	<b>P 13</b>
	<b>2. Incidence.</b>	<b>P 14</b>
	<b>3. âge de début et sex-ratio.</b>	<b>P 15</b>
<b>IV.</b>	<b>Facteurs de risque et hypothèses étiologiques.</b>	<b>P 15...19</b>
	<b>1. environnementaux.</b>	<b>P 15...18</b>
	<b>2. génétiques.</b>	<b>P 18...19</b>
<b>V.</b>	<b>Diagnostic de la maladie de Parkinson idiopathique.</b>	<b>P 19...60</b>
	<b>a. Démarche diagnostique :</b>	<b>P 19</b>
	<b>1. Syndrome parkinsonien.</b>	<b>P 20</b>
	<b>a. L'akinésie.</b>	<b>P 20</b>
	<b>b. La rigidité.</b>	<b>P 21</b>
	<b>c. Le tremblement.</b>	<b>P 21</b>
	<b>d. Les anomalies posturales.</b>	<b>P 22</b>
	<b>2. Diagnostic précoce de la maladie de Parkinson.</b>	<b>P 22...23</b>
	<b>3. Place de l'imagerie dans les syndromes parkinsoniens.</b>	<b>P 23...33</b>
	<b>b. Etiologies des syndromes parkinsoniens.</b>	<b>P 34</b>
	<b>1. Syndromes parkinsoniens associés aux maladies neurodégénératives primaires sporadiques ou héréditaires.</b>	<b>P 34...60</b>
	<b>a) Maladie de Parkinson idiopathique.</b>	<b>P 60...89</b>
	<b>b) Les atrophies multi systématisées (A.M.S).</b>	<b>P 35...44</b>
	<b>c) La paralysie supra nucléaire progressive ou maladie de Steele – Richardson – Olszewski.</b>	<b>P 45..50</b>
	<b>d) La dégénérescence cortico- basale.</b>	<b>P 51..52</b>

e) <i>La Démence à corps de Lewy.</i>	P 52..54
f) <i>Les syndromes parkinsoniens et autres affections neurodégénératives sporadiques et héréditaires.</i>	P 55...56
2. <i>syndromes parkinsoniens dits « secondaires » :</i>	P 56...60
a) <i>Les syndromes parkinsoniens iatrogènes.</i>	P 56...57
b) <i>Les syndromes parkinsoniens vasculaires.</i>	P 57...58
c) <i>Les syndromes parkinsoniens toxiques ou métaboliques :</i>	P 58...59
d) <i>Les syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques.</i>	P 59
e) <i>Les syndromes parkinsoniens post- traumatiques.</i>	P 59
f) <i>Les syndromes parkinsoniens liés à une pathologie neurochirurgicale.</i>	P 59...60
g) <i>Les syndromes parkinsoniens secondaires à une pathologie inflammatoire.</i>	P 60
h) <i>Le syndrome parkinsonien psychogène</i>	P 60
<b>VI. <i>Maladie de Parkinson idiopathique (MPi).</i></b>	P 60...89
A. <i>Introduction.</i>	P 60...62
B. <i>Critères diagnostiques de la MPi</i>	P 62...67
C. <i>Neuropathologie de la MPi</i>	P 68...71
D. <i>Physiopathologie de la MPi</i>	P 71...74
E. <i>Génétique et MPi</i>	P 75...89
1. <i>Aspects cliniques et génétique de la MP:</i>	P 76...78
a) <i>Formes autosomiques dominantes(AD).</i>	P 79...83
b) <i>Formes autosomiques récessives(AR).</i>	P 83...85
2. <i>Intérêt et apport des données génétiques dans la MP.</i>	P 86...89
<b>VII. <i>Prise en charge de la MPi.</i></b>	P 88...117
A. <i>Annonce du diagnostic.</i>	P 90
B. <i>Les traitements.</i>	P 90...107

1. Neuroprotection	P 91...92
2. Neurorestauration	P 92...93
3. Traitement médical	P 93...105
a) Médicaments antiparkinsoniens.	P 93...96
b) Indications thérapeutiques.	P 97
c) Stratégie thérapeutique.	P 98...100
d) Effets indésirables de la L-dopa.	P 100...105
4. Traitement chirurgical de La MPI.	P 106...107
a) Chirurgies lésionnelles.	P 106...107
b) Stimulation cérébrale profonde.	P 107...108
c) Stimulation électrique de la moelle épinière.	P 108
d) Stimulation électrique du noyau pédonculo pontique du	P 107
e) Tronc cérébral (PPN).	
5. Rééducation	P 109
C. Complications non motrices de la maladie de Parkinson	P 109... 117
1) Introduction.	P 109...110
2) Troubles cognitifs.	P 110...111
3) Troubles du comportement.	P 110...112
a) Les troubles psychotiques.	P 111
b) La dépression.	P 110...112
c) L'apathie et le syndrome de dysrégulation	P 112...113
4) Autres manifestations non motrices :	P 113...117
a) Les troubles du sommeil	P 113...114
b) La dysautonomie et troubles gastro-intestinaux	P 114
c) Les troubles urinaires.	P 114...115
d) L'hyper sialorrhée.	P 116
e) La douleur et MPi.	P 117
f) Les troubles sexuels.	P 117

## ETUDE CLINIQUE ET GÉNÉTIQUE DU PARKINSON FAMILIAL

<b>I.</b>	<b><i>Introduction</i></b>	<b><i>P 118</i></b>
<b>II.</b>	<b><i>Patients et méthodes :</i></b>	<b><i>P 119...126</i></b>
<b>III.</b>	<b><i>Résultats :</i></b>	<b><i>P 126...202</i></b>
	<b><i>A. Caractéristiques démographiques de notre population d'étude</i></b>	<b><i>P 129...190</i></b>
	<b><i>1. Provenance :</i></b>	<b><i>P 130</i></b>
	<b><i>2. Tabagisme :</i></b>	<b><i>P 131</i></b>
	<b><i>3. Consanguinité.</i></b>	<b><i>P 131</i></b>
	➤ <i>Le 1<sup>er</sup> groupe non consanguin</i>	<b><i>P 132...170</i></b>
	➤ <i>Le 2<sup>ème</sup> groupe consanguin</i>	<b><i>P 171...185</i></b>
	<b><i>4 Fréquence.</i></b>	<b><i>P 186...187</i></b>
	<b><i>5 Sexe.</i></b>	<b><i>P 187</i></b>
	<b><i>6 Age de début :</i></b>	<b><i>P 188...190</i></b>
	<b><i>B. Présentation clinique :</i></b>	<b><i>P 190...199</i></b>
	<b><i>1. Mode de début :</i></b>	<b><i>P 190</i></b>
	<b><i>b) Signes moteurs : malades examinés (75 patients)</i></b>	
	<b><i>Répartition des signes de début :</i></b>	<b><i>P 191...194</i></b>
	➤ <i>Non consanguin : signes moteurs de début avant l'âge de 40 ans</i>	<b><i>P 191</i></b>
	➤ <i>Non consanguin : signes moteurs de début après l'âge de 40 ans</i>	<b><i>P 192</i></b>
	➤ <i>Consanguin : signes moteurs de début avant l'âge de 40 ans</i>	<b><i>P 192</i></b>
	➤ <i>Consanguin : signes moteurs de début après l'âge de 40 ans</i>	<b><i>P 193</i></b>

	b) <i>Signes non moteurs.</i>	P 195...196
	➤ <i>Signes non moteurs isolés.</i>	P 195
	➤ <i>Signes non moteurs associés</i>	P 196
	2 <i>Les formes cliniques.</i>	P 197
	3 <i>Profil évolutif de malades parkinsoniens familiaux suivis à notre niveau .</i>	P 198...199
	C) <i>Caractéristiques génétiques de notre population d'étude.</i>	P 199...203
<b>IV.</b>	<b><i>Discussion.</i></b>	P 204...225
	A. <i>Epidémiologie :</i>	P 206...208
	B. <i>Mode de transmission :</i>	P 208...210
	C. <i>Profil clinique.</i>	P 210...211
	D. <i>Profil évolutif.</i>	P 211...212
	E. <i>Profil génétique.</i>	P 212...225
<b>V.</b>	<b><i>Conclusion</i></b>	P 225...226

## ***Annexe***

	<b><i>Algorithme</i></b>	P 227...229
	<i>Algorithme I : arbre décisionnel diagnostique devant un syndrome parkinsonien.</i>	P 227
	<i>Algorithme II : arbre décisionnel thérapeutique de la MPi au stade de début.</i>	P 228
	<i>Algorithme III : conduite à tenir devant les complications motrices de la MPi</i>	P 229
	<b><i>ECHELLE</i></b>	P 230...239
	<b><i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS)</i></b>	P 231...239

<i>Sous échelle I: état mental, comportemental et thymique</i>	<i>P 231...232</i>
<i>Sous échelle II: activités de la vie quotidienne</i>	<i>P 232...334</i>
<i>Sous échelle III: score moteur</i>	<i>P 235...236</i>
<i>Sous échelle IV: les complications de la thérapie (au cours des 7 derniers jours)</i>	<i>P 236...238</i>
<i>Sous échelle V: stade de HOEHN ET YAHR</i>	<i>P 238</i>
<i>Sous échelle VI: échelle d'activité de la vie quotidienne de SCHWAB ET ENGLAND.</i>	<i>P 239</i>
<b><i>ECHELLE MDS-UPDRS</i></b>	<i>P 240...280</i>
<i>Partie I : Expérience non motrice de la vie quotidienne.</i>	<i>P 240...250</i>
<i>Partie II : Aspects Moteurs Des Expériences De La Vie Quotidienne</i>	<i>P 251...257</i>
<i>Partie III : Examen Moteur.</i>	<i>P 257...272</i>
<i>Partie IV : Complications Motrices</i>	<i>P 273...280</i>
<b><i>Bibliographie</i></b>	<i>P 281...317</i>

### ***Abréviation***

*MPi : maladie de Parkinson idiopathique.*

*MPF : maladie de Parkinson familial.*

*MPS : maladie de Parkinson sporadique.*

*MSD : membre supérieur droit*

*MSG : membre supérieur gauche*

*MID : membre inférieur droit*

*MIG : membre inférieur gauche*

*IMAO-B : inhibiteur de la mono-amine-oxydase B.*

*COMT : cathé-o-méthyl transférase.*

*MAO-B : mono-amine-oxydase B.*

*MPTP : 1 méthyl- 1, 2, 4,6-tétrahydropyridine.*

*AG : arbre généalogique.*

*AMS : atrophie multi systématisée.*

*AMS type C : atrophie multi systématisée ou le syndrome cérébelleux prédomine.*

*AMS type P : atrophie multi systématisée ou le syndrome parkinsonien prédomine.*

*PSP : paralysie supra nucléaire progressive.*

*DCB : dégénérescence corticobasale.*

*DCL : démence à corps de Lewy.*

*UPDRS : Unified Parkinson's disease Rating Scale*

*UKPDSBB : United Kingdom Parkinson's disease society brain bank.*

*MMSE : Mini mental state of Folstein*

*BREF : Batterie rapide d'efficacité frontale*

*A2A : antagonistes des récepteurs A2A de l'adénosine.*

*NMDA : N méthyl D Aspartate.*

*CO : monoxyde de carbone*

*SP : syndrome parkinsonien*

*PE : période d'embellie*

*PKAN : pantothenate kinase associated neurodégénération.*

*SN : substance noire.*

*NST : noyau sous thalamique*

*TEP : tomographie par émission de positons*

*AD : autosomique dominante.*

*AR : autosomique récessive.*

## **A. Introduction**

*La maladie de Parkinson idiopathique (MPi) est une des maladies neurodégénératives la plus fréquente, dont la prévalence augmente avec l'augmentation de l'espérance de vie. Elle constitue à ce titre un problème de santé publique car elle touche environ 2% des personnes de plus de 60 ans. Les estimations récentes indiquent que 6,5 millions de personnes dans le monde souffrent de cette maladie.*

*Elle se caractérise cliniquement par la présence de symptômes moteurs dopa-sensibles. La triade parkinsonienne constitue le socle principal du diagnostic établi dans les critères de cette pathologie.*

*Elle est due à une perte sélective et massive, plus de 60% de neurones du locus niger principalement la Pars Compacta, structure minuscule à la base du diencephale, entraînant une diminution de la production de la dopamine à l'origine du dysfonctionnement de la voie dopaminergique nigro-striée et de l'apparition des premiers symptômes moteurs.*

*Actuellement les étiologies incriminées, qui sont des pistes de recherches, sont les facteurs environnementaux et les facteurs génétiques.*

*A défaut d'un traitement permettant de stopper radicalement l'évolution du processus dégénératif de cette affection, la base du traitement pharmacologique reste pour le moment la L-Dopa, mais avec l'apparition de nouvelles molécules et la chirurgie fonctionnelle ont élargi l'éventail des stratégies thérapeutiques possibles dans le but d'améliorer davantage la qualité de vie du patient parkinsonien.*

*Notre étude prospective s'est fixée pour objectif dans une première étape de préciser la fréquence, la présentation clinique des formes familiales de la maladie*

*de Parkinson sur une large population de patients parkinsoniens recrutés et suivis au service de neurologie du CHU de Blida.*

*La deuxième étape, après sélection des patients parkinsoniens ayant un ou plusieurs cas similaires dans la famille de réaliser l'étude génétique en collaboration avec un laboratoire de biologie moléculaire.*

## **II) Historique**

*James Parkinson (1755-1824) en observant une démarche anormale de 6 patients dont un fut suivi sur une longue période, décrit en 1817 ce qui l'appel paralyse agitante<sup>(1,2)</sup> rebaptisée maladie de Parkinson 50 ans après sa mort<sup>(3,4)</sup>. Dans l'ancienne littérature indienne plusieurs maladies du tremblement ont été décrites. Kampavata est le tremblement qui se rapproche le plus du Parkinson. Il*



*y a plus de 6000 ans le traitement pour Kampavata se basait sur l'utilisation de Mucuna Prurians (aussi appelé le haricot de velours) reconnue récemment pour ces graines riches en L-Dopa, précurseur de la dopamine. Le tremblement parkinsonien semble aussi apparaître dans plusieurs traités médicaux, Grecs et Romains. Claudius Galien, médecin Grec, 199 ans après JC, consacre dans ses écrits, une partie aux différents types de tremblements. Le tremblement qui ressemble le plus au tremblement parkinsonien a été appelé Catoche, signifiant retenir, saisir ou interrompre.*

*Les travaux de recherches ont continué partout en Arabie, dans l'empire Byzantin et en Europe médiévale, du XVII<sup>ème</sup> au XVIII<sup>ème</sup> siècle. Donc cette affection existe depuis de nombreuses millénaires, et le mérite revient à James Parkinson de décrire la première fois cette maladie en 1817 dans son étude sur la paralysie tremblante (Essay on the Shaking Palsy) bien qu'il ne puisse pas décrire en détail tous les signes de la maladie de nos jours. L'identification du tremblement de*

*repos et la description de la démarche festinante revenaient respectivement à Sylvius de la Boe 1680 et à Gaubius 1768<sup>(5,6)</sup>, James Parkinson dans sa monographie de 1817 a affirmé que ces deux symptômes pouvaient correspondre à une seule entité clinique qu'il dénomma paralysie agitante. Depuis les idées se sont évoluées sur plusieurs périodes successives, d'abord clinique ensuite anatomopathologique et plus récemment biochimique et pharmacologique. Trousseau en 1868 dans sa 15<sup>eme</sup> leçon clinique médicale décrit la rigidité extrapyramidale et la démarche festinante<sup>(7)</sup>. En 1872 JM Charcot, célèbre neurologue français a mieux contribué dans ses écrits avec Vulpian à l'identification de la rigidité et propose le nom de maladie de Parkinson<sup>(2)</sup>. En 1925 Samuel Alexandre Kinnier Wilson (1878-1937), après l'épidémie d'encéphalite léthargique qui a sévit en Europe et en Amérique du nord, contribua à la description de l'akinésie reconnue depuis comme le maitre symptôme de la maladie de Parkinson observée dans l'écriture et les mouvements répétitifs. Récemment en 1967 Purdon Martin définit la maladie avec deux symptômes positifs, le tremblement de repos, la rigidité et deux symptômes négatifs, l'akinésie et la perte des réflexes posturaux constituant ainsi la symptomatologie motrice. Ces dernières années les revues cliniques rapportent des symptômes non moteurs<sup>(8)</sup> qui précèdent les symptômes moteurs classiques : troubles de l'odorat, troubles du comportement en sommeil paradoxal, troubles de l'humeur et les troubles dysautonomiques. Cette symptomatologie non motrice précède la symptomatologie motrice de deux à sept ans voire plus. Les études neuropathologiques dans la MPi ont permis de démontrer que les systèmes dopaminergiques cérébraux et extra cérébraux sont touchés avec des degrés de sévérité variables d'un groupe de neurone à un autre. Friedrich Heinrich Lewy en 1912 a découvert des inclusions cellulaires de substances protéiques au niveau du noyau basal de Meynert, puis plus tard, mis en évidence dans les neurones restants de la substance noire de patients décédés de MPi, aujourd'hui*

dénommée corps de Lewy<sup>(9,10,11)</sup>. Tretiakof en 1919 décrit la dépigmentation de la substance noire du locus niger avec perte neuronale et réaction gliale à l'origine du tableau clinique de cette affection<sup>(12)</sup>. Hornykiewict en 1963 démontra le déficit en dopamine secondaire à la perte neuronale progressive au niveau du locus niger particulièrement la pars compacta<sup>(13)</sup>. Cotzias en 1969 découvre l'intérêt de la L-dopa précurseur de la dopamine dans le traitement de cette maladie<sup>(14)</sup>.

La maladie de Parkinson, était décrite comme un exemple de maladie neurodégénérative. Ce concept a changé. Désormais, actuellement il est reconnu que l'origine de la maladie de Parkinson est complexe, multifactorielle, c'est à dire que parmi ses causes il y a des prédispositions génétiques associées à d'autres facteurs acquis. En effet l'étiologie héréditaire a été évoquée à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle par Gowers avec la description des premiers cas qui présentaient une histoire familiale. Cette entité bien que similaire sur le plan clinique et évolutif de la maladie de Parkinson idiopathique est dénommée Parkinson familial. Cette étiologie a été confirmée ses dernières années par la biologie moléculaire avec l'identification du premier gène alpha synucléine (locus : Park1 / Park4) chromosome : 4q22.1, de transmission autosomique dominante par M.H.Polymeropoulos en 1997.

De 1970 à 2000 découvertes des récepteurs dopaminergiques avec notion d'agonistes et antagonistes dopaminergiques. Depuis l'arsenal thérapeutique s'est enrichi par d'autres molécules, d'abord les agonistes dopaminergiques en 1975, puis d'autres adjuvants comme les inhibiteurs des enzymes de dégradation de la dopamine dans les années 90, et très récemment les IMAO-B (Rasagiline) les A2A. Les progrès thérapeutiques dans la maladie de parkinson sont aussi le bond en avant, plus récent, de la neurochirurgie fonctionnelle qui a rendu la chirurgie lésionnelle des années 50 obsolète.

### **III) Epidémiologie:**

## **1•) Prévalence**

*La maladie de Parkinson est relativement fréquente ; elle existe dans tous les pays et dans toutes les ethnies(15). Les résultats épidémiologiques de la maladie de Parkinson sont variables selon la méthodologie de chaque étude (définition de la maladie de Parkinson et critères d'exclusion variables, modalités d'examen et examinateurs d'expérience variables, ethnies différentes concernées par ces études, échantillon parfois de petite taille conduisant à de grands intervalles de confiance). Les plus basses valeurs de prévalence sont observées dans les pays orientaux et africains et les plus hautes dans les pays occidentaux (race caucasienne)<sup>(16)</sup>. La maladie de Parkinson est 2 à 5 fois plus fréquente dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement<sup>(16)</sup>. En Europe, plusieurs études de cohorte ont été menées avec des méthodes assez similaires, pour des populations de plus de 65ans : Paquid en France<sup>(17)</sup>, ISLA en Italie<sup>(18)</sup>, Rotterdam aux pays bas<sup>(19)</sup>, Stephy en Allemagne<sup>(20)</sup>, Espagne<sup>(21)</sup>, Suède<sup>(22)</sup>.*

*La prévalence de la maladie de Parkinson en Europe selon la méta-analyse « Europarkinson » serait d'environ 1700 cas pour 100000 habitants au-dessus de 65 ans allant de 600 cas pour 100000 habitants entre 65 et 69 ans à 2600 cas pour 100000 habitants entre 85 à 89ans<sup>(23)</sup>. En Italie la prévalence de la maladie de Parkinson est de 187 cas pour 100000 habitants<sup>(24)</sup>.*

*En France la prévalence de la maladie de Parkinson est de 1900 pour 100000 habitants d'après l'étude Paquid<sup>(17)</sup>. Etant donné qu'il n'y a pas d'étude épidémiologique sur la maladie de Parkinson en Algérie, et tenant compte de la prévalence théorique qui est de 1 pour 1000 habitants, il y'aurait ainsi 38000 parkinsoniens en Algérie. Sous l'hypothèse d'une incidence constante et contenu du vieillissement de la population mondiale une nette augmentation de la prévalence de la maladie de Parkinson est attendue dans le monde.*

## **2•) incidence**

*L'incidence a été moins étudiée que la prévalence mais elle semble suivre les mêmes variations allant selon les études de 1,5 à 24 cas /100000 habitants<sup>(15,25)</sup>. En Suède en population générale, l'incidence a été évaluée à 11 cas /100000 habitants par an entre 1986 et 1988<sup>(26)</sup>. A Rochester, Minnesada entre 1976 et 1990 l'incidence était de 10,9 cas/ 100000 habitants par an en population générale et 49,7 cas /100000 par an au-dessus de 50 ans<sup>(27)</sup>. L'étude Rotterdam menée entre 1990 et 1994 donnait une incidence globale de 250 cas /100000 par an pour une population de plus de 55 ans celle-ci augmentant avec l'âge entre 55 et 84 ans<sup>(19)</sup>. En Finlande en 1994 l'incidence était de 10,8 à 17,2 cas /100000 habitants par an <sup>(28,29)</sup>. La prise en charge de la maladie de Parkinson (les traitements médicaux et chirurgicaux) a largement amélioré la qualité de vie et l'espérance de vie, mais la mortalité reste plus élevée que dans la population générale comprise entre 2 et 3 <sup>(30)</sup>.*

### **3\*) Age de début et sex-ratio :**

*Les résultats des études de série de la littérature sont presque similaires avec un âge moyen de début entre 58 et 62 ans<sup>(16)</sup>. Avant 20 ans (Parkinson juvénile) la maladie est exceptionnelle et doit faire rechercher des causes héréditaires : mutation de la parkine, maladie de Wilson. Avant 40 ans la maladie de Parkinson est rare et représente 10% des cas selon les études de série. La majorité des patients ont un âge de début entre 40 et 80 ans(90% des ca).*

*Après l'âge de 80 ans la maladie est très rare<sup>(16)</sup>. Le risque de développer une maladie de Parkinson semble 1,5 fois plus important chez les hommes que chez les femmes. 90% des malades parkinsoniens sont sporadiques, et 10% des patients ont des cas similaires dans la famille <sup>(31, 32,33)</sup>.*

### **IV) Les facteurs de risque et hypothèses étiologiques :**

*La cause de la maladie de Parkinson demeure inconnue ; un taux relativement faible, environ 10%, de patients parkinsoniens , est expliqué par des facteurs de risque en particulier les mutations génétiques ; cependant la cause de la MP dans la plupart des cas semble être complexe ou multifactorielle. Elle fait intervenir de multiples facteurs de risque qu'ils soient génétiques ou environnementaux, de même, peut-être, leur interaction. La fréquence de la MP est variable à travers le monde ; en Europe selon l'étude Europarkinson (France, Italie, Espagne, Pays bas) il n'y a pas de différence importante pour la prévalence pour les pays qui ont participé à ce projet<sup>(34)</sup>. La prévalence de la MP en Asie est légèrement plus faible ou similaire à celle observée dans les pays occidentaux, de plus, il n'existe pas de différence de prévalence dans les différents groupes ethniques (chinois, indiens, malaisiens)<sup>(35)</sup>. L'incidence de la MP chez les afro-américains et les américains d'origine asiatique est similaire à celle des caucasiens<sup>(36,37)</sup>. A l'inverse la prévalence de la MP est plus faible en Afrique noire que chez des caucasiens ou afro-américains<sup>(36,38)</sup>. Cette variation dans l'espace suggère qu'il existe peut être un facteur environnemental dont la fréquence est différente en Afrique par rapport aux pays occidentaux ou que le patrimoine génétique est différent de celui des personnes vivants en Afrique noire. Les principaux facteurs de risque associés à la maladie de Parkinson sont représentés par l'âge avancé, le sexe masculin, la race blanche caucasienne, l'habitat en zone rurale de pays industrialisés, l'exposition ou l'utilisation d'insecticides, pesticides, herbicides, consommation d'eaux de sources, absence de tabagisme et présence de cas similaires<sup>(39)</sup>. La plus importante entre eux est l'âge de début ; sa prévalence atteint 2% au-delà de 65ans ; le deuxième facteur est le sexe ; bien que l'espérance de vie des femmes est plus importante que celle des hommes, toutes les études font état d'un nombre plus élevé de maladie de Parkinson chez les hommes que chez les femmes avec un sexe ratio en moyenne de 1,2 à 1,4. Le troisième facteur est la race, la maladie de Parkinson est plus fréquente dans la*

*population de race blanche caucasienne d'Europe ou d'Amérique du nord que dans les pays de race noire d'Afrique ou de race asiatique. Les autres facteurs de risque de la maladie sont liés à l'environnement et à la génétique.*

### ***1°) Les facteurs de risque environnementaux :***

*Parmi ces facteurs, seuls les agents toxiques constituent une piste étudiée sur la base des arguments épidémiologiques confirmés et les données de modèles expérimentaux.*

*Les autres facteurs environnementaux, l'hypothèse virale et /ou immunitaire, évoquées à la suite de l'épidémie d'encéphalite léthargique de Von Economo , qui a sévi entre 1915 et 1930 aux Etats Unis et en Europe , entraînant de nombreux cas de syndrome parkinsonien chez les survivants, actuellement ne repose sur aucun argument tangible , de plus les recherches tendant à identifier un agent infectieux de la maladie de Parkinson idiopathique ont été infructueuses<sup>(39)</sup>. Le rôle des traumatismes crâniens reste controversé ; certaines études rétrospectives ont rapporté un risque accru de MP après un traumatisme crânien<sup>(40)</sup> mais ceci n'a pas été confirmé par les études prospectives<sup>(41)</sup>. En l'état actuel des connaissances, le traumatisme crânien ne constitue pas un facteur de risque accru de développer une maladie de Parkinson. Nous citerons enfin le rôle protecteur du tabac <sup>(39, 42,43)</sup>, et de la vit E par le biais d'une réduction du stress oxydatif pour les sujets utilisant un régime alimentaire riche en vit E ; cependant, la prise régulière de vit E au début de la MP n'empêche pas la progression des symptômes. Les agents toxiques : plusieurs études cas témoins dans différents pays ont montré une association entre MP et l'utilisation d'agents toxiques.*

*Le rôle de l'exposition d'un agent toxique à l'origine de la maladie, a connu un essor considérable dans la compréhension de la mort neuronale de la voie dopaminergique nigro-striée il y a une trentaine d'années à la suite de la découverte du 1 méthyl- 1, 2, 4,6-tétrahydropyridine ou MPTP. Les recherches expérimentales ont révélé que le MPTP exerçait un effet neurotoxique puissant et sélectif sur les neurones dopaminergiques<sup>(44)</sup>. Le MPTP se distingue ainsi d'autres produits toxiques responsables de lésions plus diffuses au sein des noyaux gris centraux comme le manganèse, le cuivre, le plomb, le cyanure, le monoxyde de carbone, le méthanol <sup>(45)</sup> et les alcaloïdes annonaceae. Le mécanisme de l'effet toxique du MPTP a été rapidement élucidé<sup>(44)</sup>. Le MPTP ne devient toxique qu'après son oxydation en 1-méthyl-4-phenylpyridinium (MPP+) par l'enzyme MAO-B. Le MPP+ pénètre les neurones dopaminergiques par un transfert actif faisant intervenir le transporteur de la dopamine. Le MPP+ se lie avec la neuromélanine qui se libère progressivement, puis il est capté au niveau des mitochondries où il va exercer son effet toxique en inhibant le complément I de la chaîne respiratoire ; ceci entraîne un déficit énergétique cellulaire, modifie l'homéostasie calcique, augmente la production de radicaux libres et conduit ainsi à la mort neuronale.*

*Actuellement un nombre important d'études épidémiologiques ont dans l'ensemble donné des résultats concordants en faveur d'une plus grande prévalence de la MP dans les pays fortement industrialisés, et plus précisément dans leur zones rurales caractérisées par l'importante utilisation d'insecticides, pesticides et herbicides ou la consommation d'eau de source ou de tels produits auraient pu se concentrer ; cependant aucun de ces produits n'a été isolé , susceptible de provoquer un syndrome parkinsonien chez l'homme ou l'animal, limitant de ce fait la portée des résultats de ces travaux épidémiologiques. Récemment l'hypothèse toxique a connu un regain d'intérêt avec la publication de travaux effectués sur la roténone, ce produit naturel de plantes entrant dans la*

*composition de nombreux pesticides et insecticides. La roténone possède un effet similaire à celui du MPTP, elle exerce une action inhibitrice spécifique du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale. Dans une étude américaine<sup>(46)</sup>, des rats de laboratoire ayant reçu de la roténone durant plusieurs semaines ont développé un syndrome parkinsonien d'installation progressive. La roténone est le modèle idéal qui reproduit l'évolution progressive de la maladie, les signes moteurs par accumulation d'alpha synucleine et la dégénérescence neuronale limitée aux neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée.*

### **2•) les facteurs de risque génétiques:**

*L'origine génétique a été suspectée il y a déjà plus d'un siècle par Gowers avec la description des premiers cas qui présentaient une histoire familiale<sup>(46)</sup>. L'hypothèse d'une origine génétique a été renforcée ces 20 dernières années grâce aux études épidémiologiques, aux travaux sur les jumeaux, aux analyses des formes familiales et aux découvertes des mutations génétiques par biologie moléculaire. Les études récentes font état de 10 à 25% de patients parkinsoniens rapportant une atteinte similaire chez au moins un autre membre de la famille<sup>(47,49)</sup>. Une similitude clinique entre les cas familiaux et les cas sporadiques de MP est retrouvée dans plusieurs études<sup>(50,51)</sup>. Il est important de souligner que la plupart des études épidémiologiques rapportent que de « petites familles » comportant deux ou trois cas de MP. La découverte de grandes familles reste un fait exceptionnel. La piste génétique au cours des années 80 a connu une éclipse notamment à la suite de la publication d'une étude de génétique de paires de jumeaux quand l'un était affecté par la MP, cette étude de jumeaux n'était pas en faveur d'une participation de facteurs génétiques, car un taux de concordance pour la maladie était faible, de l'ordre de 5,6%, et similaire pour les jumeaux monozygotes. Cependant l'étude de Ward et al après un suivi de l'une de paire de jumeaux a fait l'objet d'une publication anatomoclinique<sup>(52,53)</sup>. En effet les deux*

*frères jumeaux avaient été rapportés comme discordants dans l'étude initiale. Le recul évolutif a montré une concordance pour la maladie, celle-ci s'est développée chez le second jumeau avec un décalage de 20 ans par rapport au premier ; les signes cliniques et les lésions neuropathologiques étaient similaires. D'autres travaux sur une plus grande cohorte révèlent des taux de concordance respectifs de 55% pour les jumeaux monozygotes et de 18% pour les jumeaux dizygotes<sup>(54)</sup>. Les résultats des études par tomographie par émission de positons (TEP) utilisant la [18F] dopa comme marqueur des neurones dopaminergiques vont dans ce sens et suggèrent la participation d'un facteur génétique<sup>(55)</sup>.*

*En conclusion, de nombreuses hypothèses ont été avancées. Si elles sont souvent séduisantes, elles ne sont pas pour autant exactes. Mais l'hypothèse retenue actuellement combine les facteurs génétiques et environnementaux. Il semblerait que la perte des neurones de la substance noire serait en rapport avec leur vulnérabilité génétique. Cette fragilité génétique serait liée à la présence d'agents toxiques présents dans l'environnement, susceptibles d'accélérer la destruction de neurones dopaminergiques.*

#### **V) Diagnostic de la maladie de Parkinson idiopathique.**

*Le diagnostic est basé sur le constat de symptômes spécifiques du syndrome parkinsonien qui constitue le noyau sémiologique de la maladie Parkinson idiopathique.*

##### **A) La démarche diagnostique.**

*La démarche diagnostique est orientée d'emblée vers la recherche étiologique par l'interrogatoire et l'examen clinique<sup>(56)</sup>. Elle est sous-tendue par la question fondamentale : est-ce une maladie de Parkinson idiopathique ou un autre syndrome parkinsonien ? Pour répondre à cette question il est judicieux de*

*reconnaitre le syndrome parkinsonien, ensuite approcher l'étiologie de ce syndrome.*

### ***1°) Le syndrome parkinsonien :***

*Se définit par la présence d'une akinésie, d'une rigidité extrapyramidale, d'un tremblement de repos et des troubles du contrôle postural non expliqués par une cause visuelle, vestibulaire, cérébelleuse ou proprioceptive<sup>(57)</sup>.*

#### ***a) L'akinésie :***

*Cette appellation est utilisée dans le langage neurologique courant pour réunir trois aspects du trouble du mouvement :*

- *L'akinésie : absence de mouvement*
- *La bradykinésie : lenteur du mouvement*
- *L'hypo kinésie : petite amplitude du mouvement*

*L'akinésie est le maître symptôme du syndrome parkinsonien, elle se caractérise par un retard à l'initiation du mouvement et des anomalies de son exécution associée à une bradykinésie et une hypo kinésie. Cette akinésie est habituellement reconnue dès l'entrée du patient à la consultation ; tout d'abord au niveau du visage qui est figé, impassible, communément désignée par « amimie ». A la marche on constate une perte ou une diminution du ballant des bras très caractéristique quand l'atteinte est unilatérale. On note également au niveau du membre supérieur une perte de la dextérité gestuelle (difficulté à s'habiller et à s'alimenter). Lors de l'écriture on retrouve une micrographie, le rapetissement des lettres n'étant pas toujours observé à la fin du premier mot, mais au bout de deux lignes d'écriture. La parole est également atteinte, l'hypo phonie et la tachyphémie sont les signes les plus fréquemment retrouvés.*

### **b) La rigidité :**

*On retrouve une rigidité plastique à l'examen du tonus musculaire. Cette hypertonie prédomine sur les muscles fléchisseurs. Cette rigidité est habituellement qualifiée « en tuyau de plomb » ou bien cédant par à-coups « phénomène de la roue dentée » ; quand l'hypertonie est discrète elle peut paraître plus nette lorsque le patient mobilise le membre controlatéral, c'est le signe de Froment.*

### **c) Le tremblement :**

*C'est un tremblement des extrémités, présent au repos, lent 4 à 6 cycles/seconde. Le plus souvent il intéresse les membres supérieurs de façon unilatérale. Il évoque le geste d'émiettement, rouler une cigarette ou compter la monnaie. Aux membres inférieurs, il siège aussi aux extrémités sous forme de mouvements de pédalage du pied ou d'abduction et d'adduction de la cuisse. Le tremblement est inhibé par le mouvement volontaire et augmente à l'émotion. Il peut toucher également la langue, les lèvres ou la mâchoire ; il est exceptionnel qu'il atteigne le chef (tête). Le tremblement n'est pas constant et 25 à 30% des malades parkinsoniens n'ont pas de tremblement. Sur le plan anatomique, le tremblement du parkinsonien n'est pas forcément lié à une lésion de la substance noire mais beaucoup plus avec une structure du mésencéphale qui est l'aire dopaminergique A8 à proximité de la substance noire du mésencéphale. Sur le plan phénoménologique, le tremblement du parkinsonien classique de repos qui disparaît lors du maintien de l'attitude et de l'action dans la majorité des cas, peut se voir dans un nombre peu fréquent de malades parkinsoniens associés à un tremblement d'attitude et d'action persistant ; cela pose un problème de diagnostic différentiel avec d'autres pathologies. Sur le plan purement clinique,*

*certains auteurs ont montré qu'il est possible de différencier le tremblement essentiel et d'action qui persiste au repos à l'authentique tremblement parkinsonien, bien qu'il est présent au repos mais dès qu'on demande au patient d'exercer une posture ou une action, ce tremblement au début de l'exercice va diminuer voire disparaître et après un certain temps ; il va y avoir réémergence du tremblement pendant le maintien de la posture ou lors de l'action ; ce délais de réémergence est caractéristique du tremblement parkinsonien.*

**d) Les anomalies posturales:**

*L'attitude générale du patient debout est voutée en flexion vers l'avant ; à la station debout le patient trouve des difficultés à retrouver son équilibre malgré l'absence à l'examen neurologique d'une atteinte visuelle, vestibulaire, cérébelleuse ou proprioceptive.*

**2\*) Diagnostic précoce de la maladie de Parkinson:**

*Les travaux réalisés ces dernières années ont montré que certains symptômes non moteurs, avant-coureurs spécifiques, pouvaient précéder le plus souvent de plusieurs années, 2 à 10 ans voire plus, l'apparition des symptômes de la triade classique. Ces symptômes non moteurs pourraient servir d'indicateurs pour un diagnostic précoce de la maladie de Parkinson<sup>(58)</sup>. Plusieurs variétés de symptômes non moteurs d'apparition précoce ont été rapportées. Les troubles de l'olfaction qui sont fréquents (selon des études 90%, ont des troubles de la détection, de l'identification, et de la discrimination des odeurs). Les troubles du comportement en sommeil paradoxal (il s'agit de véritables rêves animés qui peuvent être responsables d'actes auto- ou hétéro- agressifs). Les troubles digestifs (constipation, troubles de la vidange gastrique). Les troubles de l'humeur (anxiété ou dépression). Les troubles dysautonomiques. L'ensemble de ces symptômes non moteurs est lié au fait que le processus neuropathologique ne débute pas dans la substance noire. H. Braak, en 2003, a suggéré que les*

premières structures atteintes étaient le bulbe olfactif et le noyau dorsal du vague<sup>(59)</sup>. Depuis d'autres travaux ont mis en évidence les autres structures que la substance noire qui sont atteintes plus tôt, notamment le système nerveux autonome périphérique (les ganglions sympathiques para vertébraux, le système nerveux entérique et l'innervation sympathique cardiaque). Des études immuno-histochimiques confirment ces données<sup>(60)</sup>. Ces signes pré moteurs lorsqu'ils sont isolés ne sont pas spécifiques pour le diagnostic de la maladie de Parkinson ; par contre lorsqu'ils sont associés les uns aux autres, ils permettront de mieux envisager le diagnostic préclinique de la MP. Certains sujets ont un grand risque de maladie de Parkinson notamment ceux présentant une mutation de gènes connus pour être impliqués dans la survenue du syndrome parkinsonien. Il s'agit à ce stade de patients asymptomatiques et l'imagerie peut aider au diagnostic préclinique : un DATscann pour mettre en évidence une atteinte fonctionnelle pré synaptique de la voie dopaminergique nigrostriée, une mesure de l'échogénéicité du locus Niger au travers de la fenêtre temporale, une scintigraphie myocardique au MIBG<sup>(61)</sup>.

### **3°) La place de l'imagerie dans les syndromes parkinsoniens.**

L'imagerie cérébrale n'est pas nécessaire pour le diagnostic de la MPI ; elle devient contributive pour le diagnostic lorsque le syndrome parkinsonien parait atypique. Des techniques de neuroimagerie sont disponibles : premièrement l'imagerie fonctionnelle utilisée par les cliniciens pour démontrer la diminution significative des neurones dopaminergiques associés aux syndromes parkinsoniens [la tomographie par émission de positron(PET) et la tomographie par émission de photon(SPECT)]. Cet examen permet d'une part de faire le diagnostic différentiel dans certaines incertitudes cliniques des formes atypiques de la maladie de Parkinson ; par exemple elle permet la distinction entre tremblement essentiel et tremblement de repos parkinsonien,

*par une sensibilité et une spécificité dépassant largement 90% (62,63,64,65), d'écarter les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques ou encore dans de très rare cas de syndrome parkinsonien psychogène(66). D'autre part cet examen est un outil de dépistage sur les populations à risque, patients porteurs d'une mutation de gène pouvant être impliquée dans la survenue d'un syndrome parkinsonien. L'imagerie fonctionnelle a aussi un rôle très important dans l'évaluation des nouvelles thérapeutiques expérimentales de MP, en particulier des thérapeutiques visant à protéger ou restaurer l'innervation dopaminergique striatale. Ces examens ne sont cependant pas des examens de routine. Deuxièmement la description des anomalies morphologiques par l'IRM cérébrale est actuellement l'examen de choix dans les syndromes parkinsoniens en montrant dans certaines maladies des anomalies spécifiques(70).*

*L'étude morphologique du cerveau notamment le tronc cérébral est précieuse car elle permet d'identifier de façon plus au moins fiable des atrophies. Une atrophie mésencéphalique avec signe de Colibri oriente vers la PSP(65), une atrophie protubérantielle avec signe de la croix (hot cross bun sign) oriente vers l'AMS type C(68,69), des anomalies de signal des putamens, parfois atrophiques vers l'AMS type P(68), alors que le profil du tronc cérébral est normal dans la maladie de Parkinson. Dans la dégénérescence cortico basale, l'IRM cérébrale montre une atrophie lobaire aspécifique, volontiers asymétrique à prédominance fronto-pariétal(71). L'IRM cérébrale dans la démence à corps de Lewy est caractérisée par une atrophie cérébrale diffuse avec respect relatif des hippocampes(72). L'IRM cérébrale est très spécifique dans les syndromes parkinsoniens héréditaires. Dans la maladie de Wilson ; l'aspect du mésencéphale en « tête de panda » est classique avec les yeux formés par les noyaux rouges entourés par l'hyper signal T2 ou Flair de la substance noire(73). Le syndrome PKAN (pantothenate kinase associated*

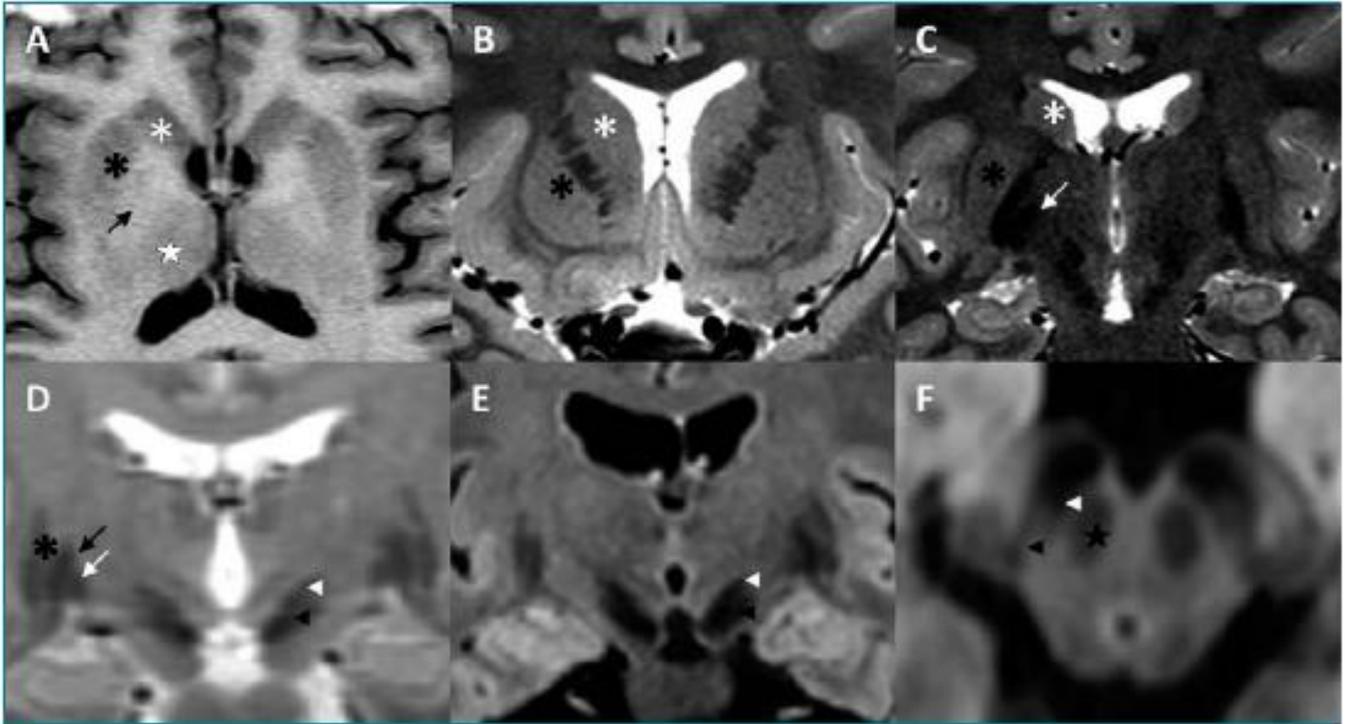
*neurodégénération) ex syndrome d' Hallervorden–Spatz, atteinte bipallidale en « œil de tigre » avec un hypo signal périphérique dû à la surcharge ferrique et un hyper signal central<sup>(74)</sup>. L'IRM cérébrale dans les syndromes parkinsoniens secondaires (vasculaire, toxique, infectieux) présente fréquemment des anomalies. En effet dans les syndromes parkinsoniens vasculaires, des anomalies de signal au niveau des noyaux gris centraux en particulier, les pallidums et de la substance blanche<sup>(75)</sup>. Les anomalies de signal des pallidums peuvent se voir aussi au cours d'une hypoxie secondaire à un arrêt cardio-respiratoire ou à une intoxication au CO<sup>(76)</sup>. Parmi les causes infectieuses citons la maladie de Creutzfeld- Jacob, la forme sporadique la plus fréquente et la forme « nouveau variant » (maladie de la vache folle) se caractérise par des hyper signaux au niveau du striatum et le thalamus<sup>(77)</sup>.*

*Enfin l'IRM est également utile pour repérer les cibles lorsqu'un traitement par stimulation cérébrale profonde est envisagé.*

## *IRM cérébrale morphologique*

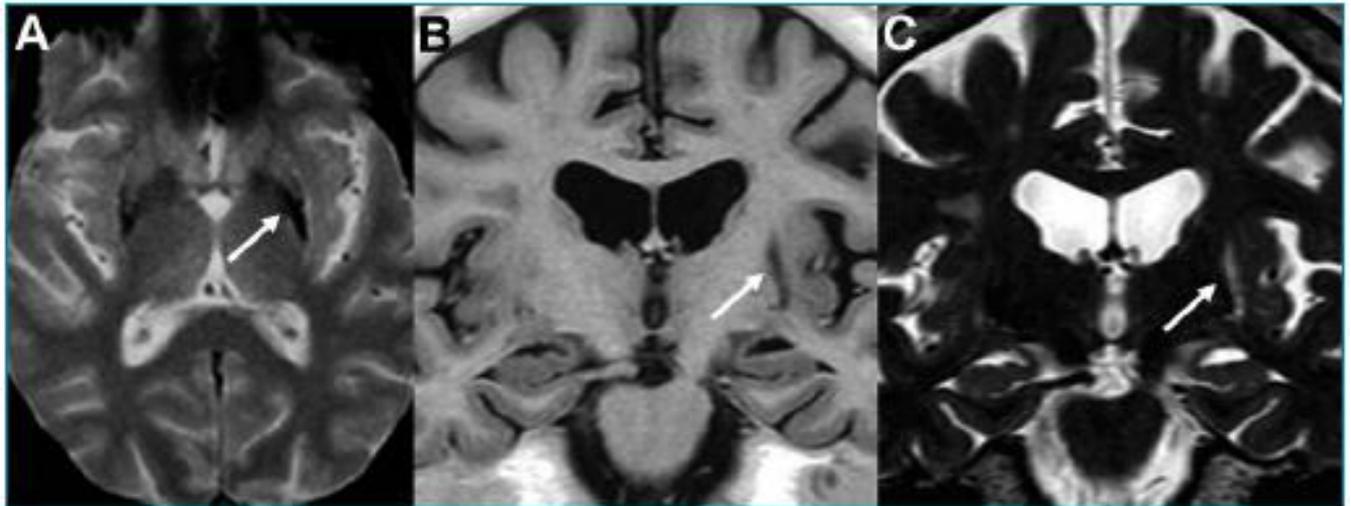
### *Dans les syndromes parkinsoniens <sup>(70)</sup>*

<p><i>IRM CEREBRALE MORPHOLOGIQUE NORMALE DANS LA MALADIE DE PARKINSON</i></p>
--



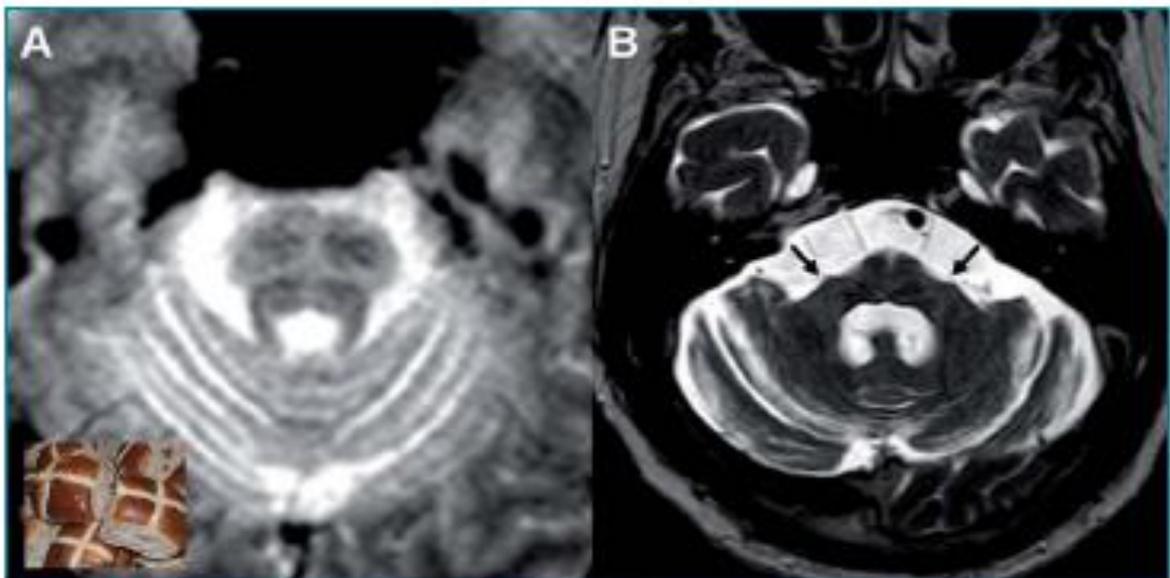
**Figure 1 : Anatomie normale des ganglions de la base.** (A) En coupe axiale T1 en inversion-récupération, le contraste entre la substance grise et la substance blanche est accentué avec le putamen (astérisque noir) et le noyau caudé (astérisque blanc) en hyposignal, mais le thalamus (étoile blanche) et le pallidum sont peu visibles. (B, C) En coupes frontales T2 turbo-spin-écho à 3T, le striatum est en hypersignal avec les ponts gris antérieurs reliant le putamen (astérisque noir) et le noyau caudé (astérisque blanc). La surcharge ferrique et calcique du pallidum apparaît en hyposignal, une lame de substance blanche sépare les compartiments externe (flèche noire) et interne (flèche blanche). (D) Les coupes T2 en double écho à 1,5T et (E, F) 3D FLAIR à 3T montrent le noyau sous-thalamique (tête de flèche blanche), la substance noire (tête de flèche noire) et les noyaux rouges en hyposignal (étoile noire).

## IRM Cérébrale dans l'AMS type :P



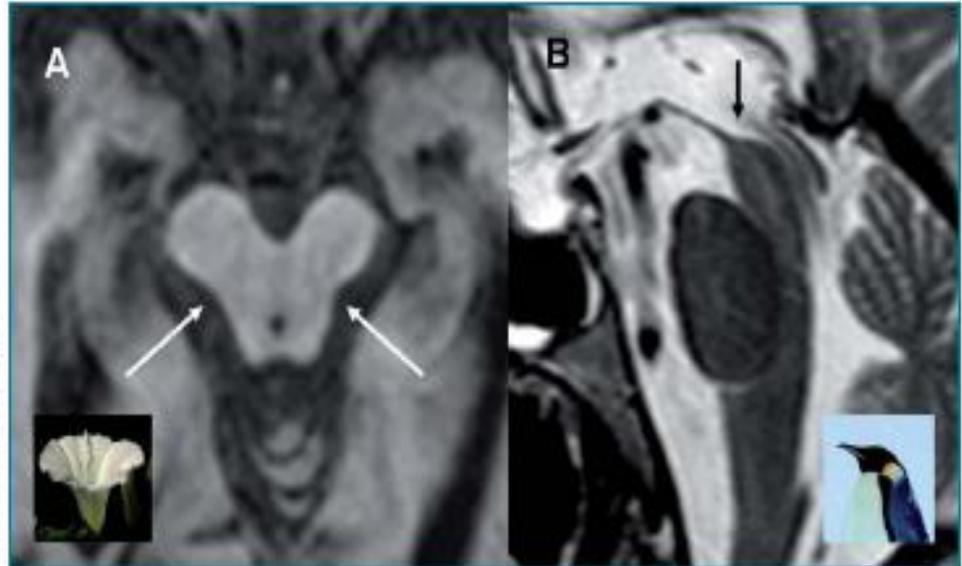
**Figure 2 : Atrophie multi-systématisée putaminale.** (A) L'atteinte du putamen dans l'AMS-p apparaît en hyposignal T2\* (flèche blanche) contrairement à l'atteinte pallidale fréquemment observée lors du vieillissement. Le bord externe du putamen apparaît en hyposignal T1 (B), hypersignal T2 (C), bien identifiable dans le plan frontal (flèche blanche).

## IRM Cérébrale dans l'AMS type : C



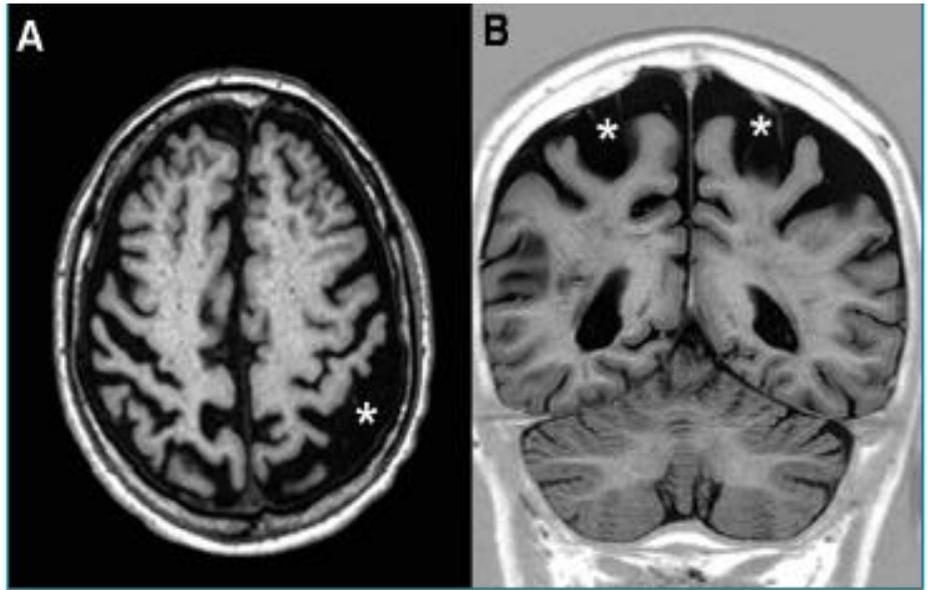
**Figure 3 : Atrophie multi-systématisée cérébelleuse.** L'AMS-c s'accompagne d'un hypersignal T2 centro-protubérentiel en forme de croix, popularisé sous le nom de «hot cross bun sign». Cet aspect témoignerait de l'atteinte des fibres ponto-cérébelleuses transverses tout en respectant le tegmentum protubérentiel et les faisceaux cortico-spinaux. L'atrophie du pont, des péduncules cérébelleux moyens et du cervelet complète la présentation classique de l'AMS-c. L'atteinte concomitante des putamens est fréquente.

## IRM Cérébrale dans la PSP



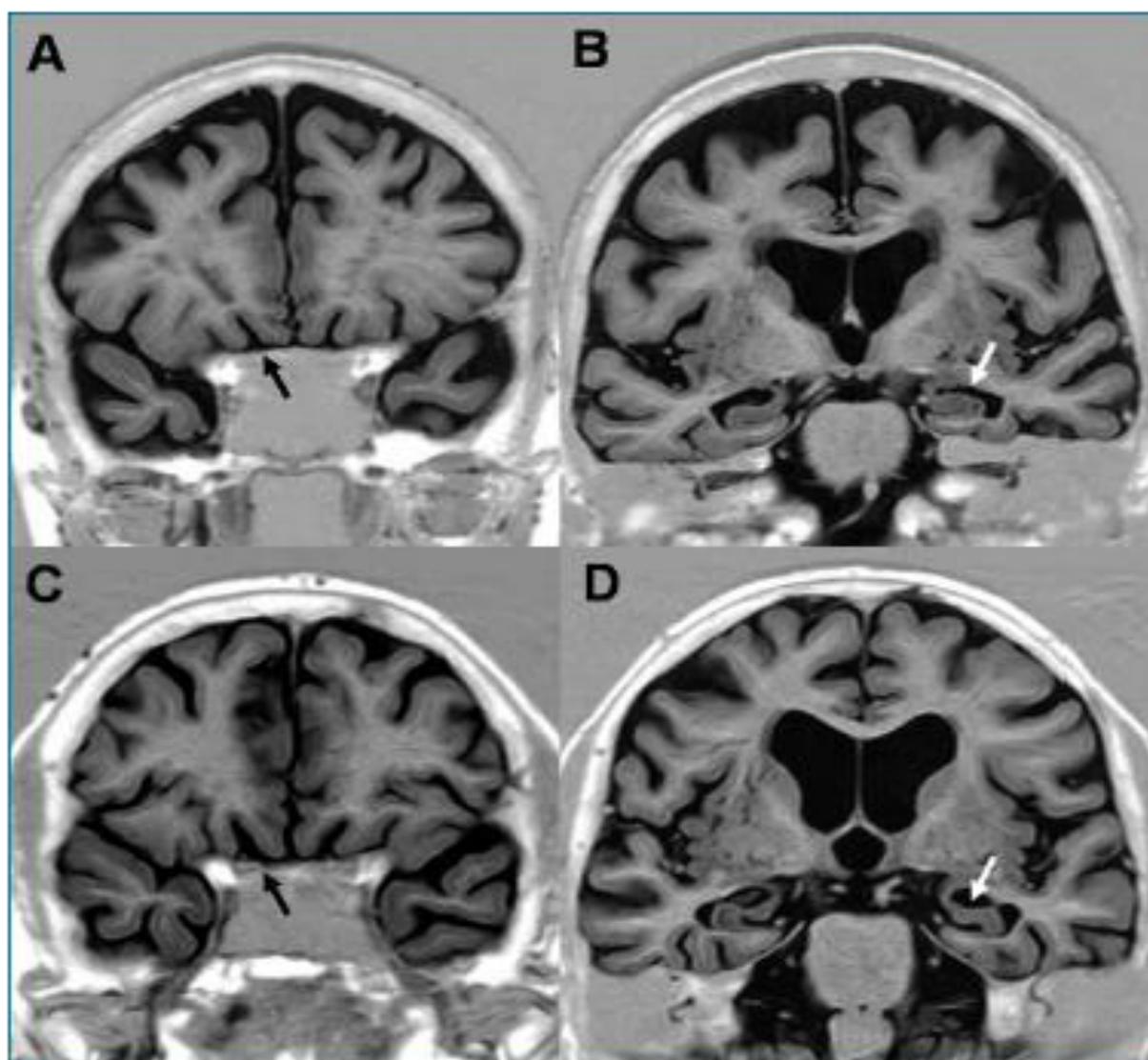
**Figure 4 : Paralyse supranucléaire progressive.** (A) En coupe axiale, l'atrophie mésencéphalique se traduit par une concavité postéro-latérale marquée (flèches blanches) avec un aspect en « fleur de Hesperis ». (B) En coupe sagittale, la perte de la convexité supérieure (flèches noires) évoque le profil du manchot.

## IRM Cérébrale dans la DCB



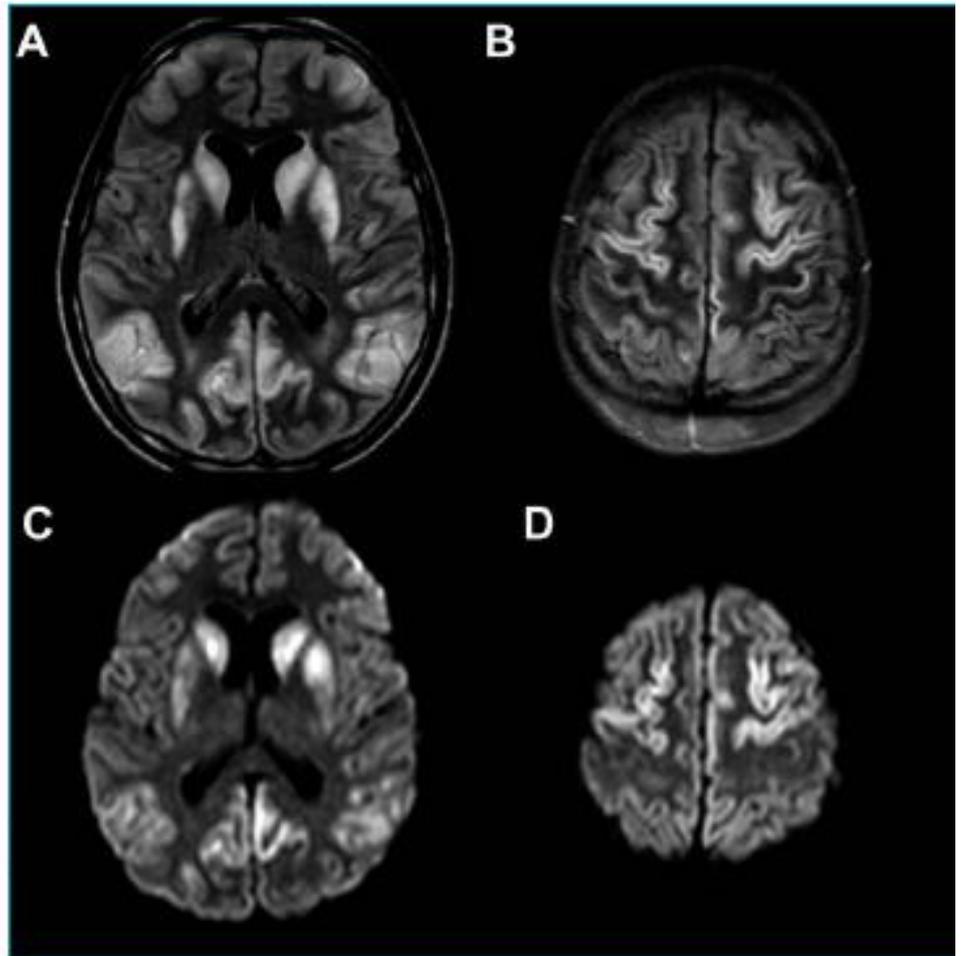
**Figure 5 : Dégénérescence cortico-basale.** L'IRM peut montrer une atrophie lobaire, souvent asymétrique, prédominant dans les régions pariétales (astérisques), mais sans grande valeur diagnostique en l'absence de contexte clinique évocateur.

## *IRM Cérébrale dans la DCL*

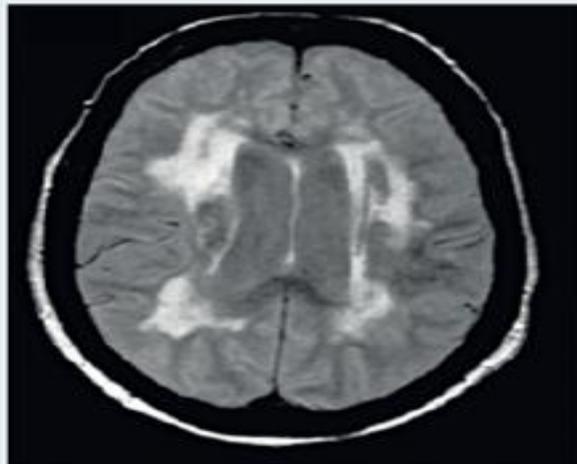


**Figure 6 : Démence à corps de Léwy.** (A, B) La démence à corps de Léwy se présente sous la forme d'une atrophie cérébrale diffuse. (C, D) La présentation démentielle initiale peut amener à discuter le diagnostic de maladie d'Alzheimer. La volumétrie comparative a montré le respect relatif des régions orbito-frontales (flèches noires) et des hippocampes (flèches blanches) dans la démence à corps de Léwy (Ballmaier et al. 2004). En pratique clinique, ces différences sont difficilement appréciables.

**IRM Cérébrale dans le parkinsonisme vasculaire**

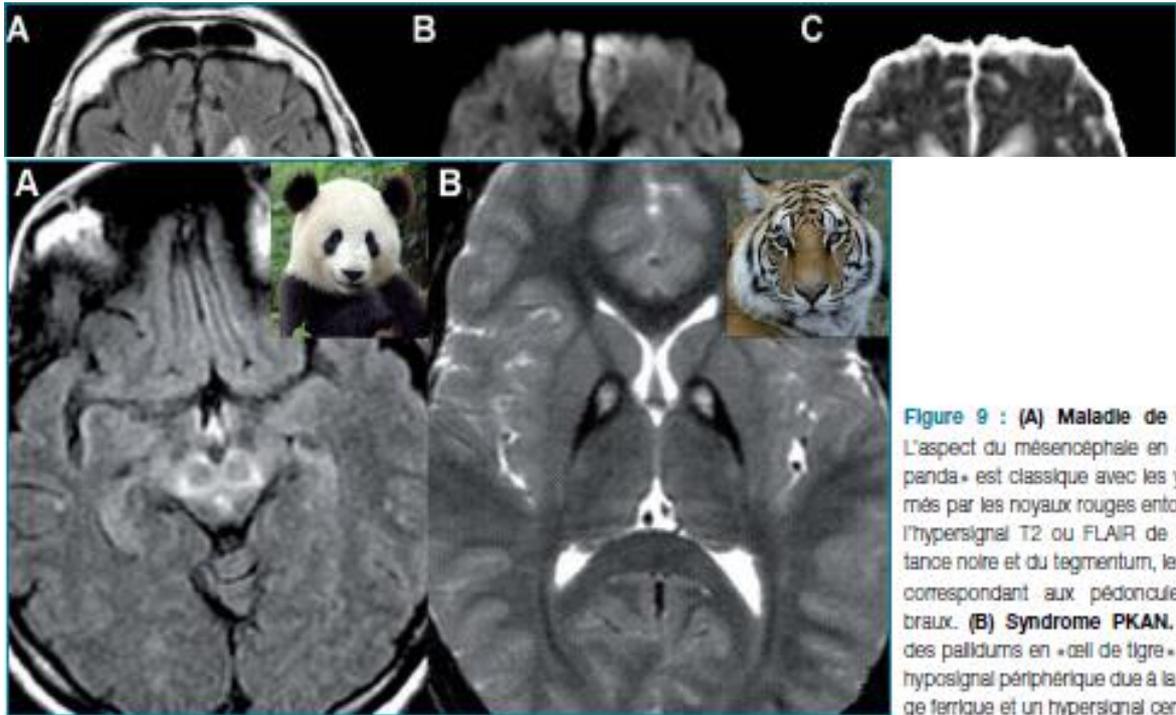


**Figure 7 : Arrêt cardio-respiratoire.**  
 L'arrêt cardio-respiratoire a entraîné une anoxie cérébrale prolongée avec des lésions ischémiques corticales et sous-corticales (A, B) en hypersignal T2 FLAIR et (C, D) en diffusion.

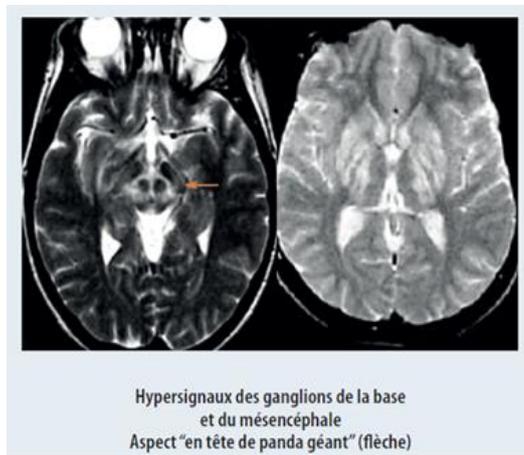


**Syndrome multilacunaire**

## IRM Cérébrale dans le parkinsonisme post infectieux



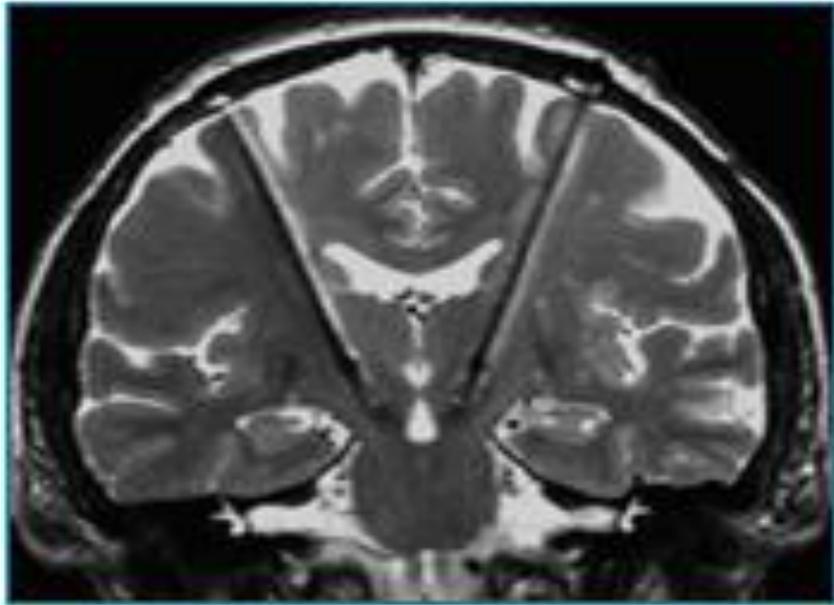
## IRM Cérébrale dans la maladie de WILSON et le syndrome PKAN.



IRM

Cérébrale

après stimulation cérébrale profonde



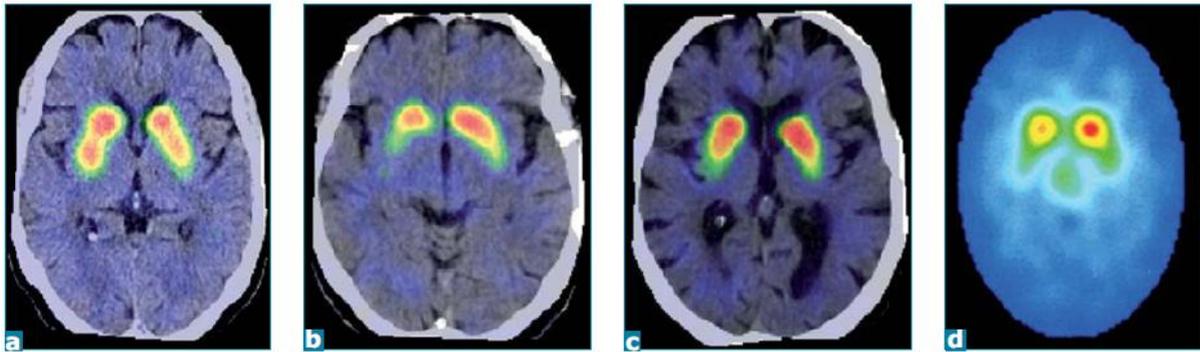
**Figure 10** : IRM après implantation des électrodes dans les noyaux sous-thalamiques.

*Hydrocéphalie chronique de l'adulte*



IRM T2 FLAIR axiale

*IRM Fonctionnelle*



**Figure 11 :** Images TESP [<sup>123</sup>I]-FP-B-CIT en coupes axiales. **(A)** Fixation normale du traceur au niveau striatal dans le cadre d'un syndrome parkinsonien post-neuroleptique (post NL). **(B)** Hypofixation asymétrique avec gradient antéro-postérieur dans le cadre d'une maladie de Parkinson (MP). **(C)** Fixation normale dans le cadre d'un tremblement essentiel (TE). **(D)** diminution symétrique de la captation du traceur dans une paralysie supranucléaire progressive (PSP).

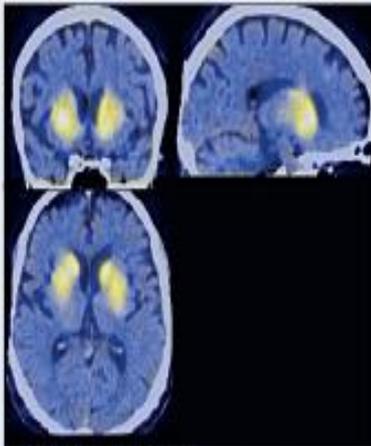
Examens fournis par le Pr. Scheiber (Hospices civils de Lyon, Groupement hospitalier Est, Service de médecine nucléaire).



**Tableau.** Principales anomalies observées en imagerie fonctionnelle dans les syndromes parkinsoniens.

	Atrophie multisystématisée (AMS)	Paralysie supranucléaire progressive (PSP)	Dégénérescence corticobasale (DCB)	Maladie de Parkinson (MP)
TEP-FDG	Hypométabolisme putaminal, pontique et cérébelleux	Hypométabolisme frontal	Hypométabolisme frontopariétal périrolandique asymétrique	Hypermétabolisme putaminal Hypométabolisme occipital
SPECT DaTSCAN	↓	↓	↓	↓
SPECT IBZM	↓	↓	↓	Normal ou ↓
SPECT MIBG	Normal	Normal	Normal	↓

### A. Tremblement essentiel



### B. Syndrome parkinsonien dégénératif

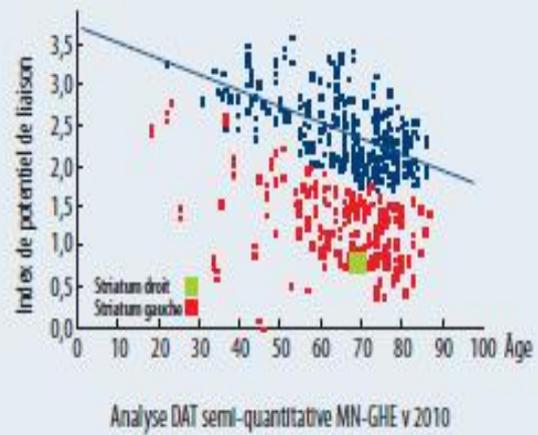
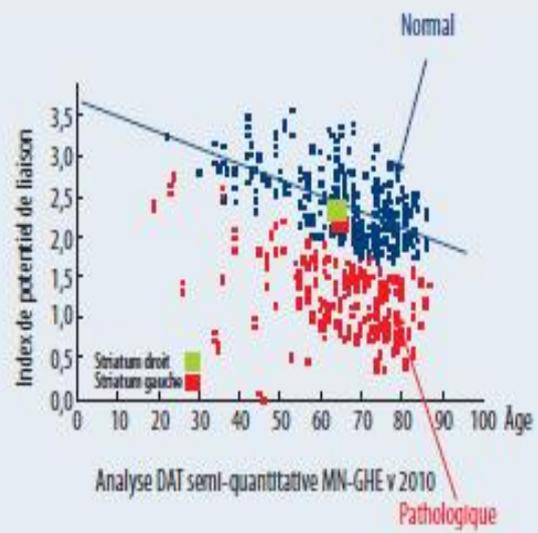
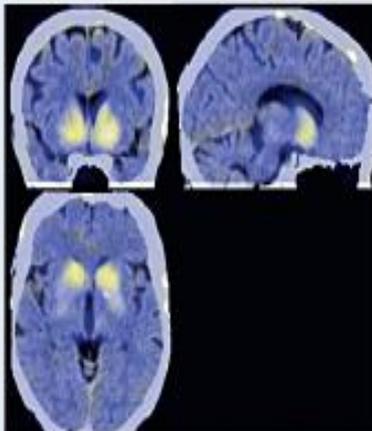


Figure 1. Examen DaTSCAN.

## **B) Etiologies des syndromes parkinsoniens**

*En pratique le diagnostic clinique du syndrome parkinsonien est généralement aisé mais la distinction entre la maladie de Parkinson idiopathique et les autres causes de syndromes parkinsoniens peut être difficile notamment en début d'évolution de la maladie. Les étiologies des syndromes parkinsoniens sont multiples ; il est habituel de les classer en :*

- *Syndromes parkinsoniens associés aux maladies neurodégénératives primaires sporadiques ou héréditaires.*
- *Syndromes parkinsoniens dits « secondaires ».*

### **1°) Syndromes parkinsoniens associés aux maladies neurodégénératives**

#### **Primaires sporadiques ou héréditaires :**

- a. *La maladie de Parkinson idiopathique*
- b. *Les atrophies multi systématisées*
  - 1 : *syndrome de PKAN : syndrome de Shy Drager*
  - 2 : *dégénérescence striato- nigrique*
  - 3 : *atrophie olivo ponto cérébelleuse non familiale*
- c. *La paralysie supra nucléaire ou syndrome de Steele-Richardson-Olszewski*
- d. *La dégénérescence cortico- basale*
- e. *La démence à corps de Lewy*
- f. *Les syndromes parkinsoniens et autres affections sporadiques*
- g. *Les syndromes parkinsoniens et autres affections dégénératives héréditaires.*

### **2°) Syndromes parkinsoniens dits « secondaires » :**

- a. *Syndromes parkinsoniens iatrogènes.*

- b. *Syndromes parkinsoniens vasculaires.*
- c. *Syndromes parkinsoniens toxiques ou métaboliques.*
- d. *Syndromes parkinsoniens post- encéphalitiques.*
- e. *Syndromes parkinsoniens post traumatiques.*
- f. *Syndromes parkinsoniens liés à une pathologie neurochirurgicale.*
- g. *Syndromes parkinsoniens secondaires à une pathologie inflammatoire.*
- h. *Syndrome parkinsonien psychogène.*

*La maladie de Parkinson idiopathique fait partie bien évidemment des syndromes parkinsoniens associés aux affections neurodégénératives primaires.*

*Dans cet exposé seront d'abord abordées les différentes étiologies des syndromes parkinsoniens avec les critères diagnostiques pour chaque affection. La deuxième étape consiste à décrire les critères diagnostiques, le profil évolutif et la prise en charge thérapeutique de la maladie de Parkinson idiopathique.*

***1°) syndromes parkinsoniens associés aux maladies neurodégénératives primaires sporadiques ou héréditaires :***

***a) Les atrophies multi systématisées (A.M.S):***

*Les atrophies multi systématisées (AMS) sont des affections neurodégénératives de l'adulte d'évolution progressive, d'étiologie inconnue. C'est une entité clinique qui regroupe 3 affections autrefois bien individualisées.*

- *Les dégénérescences striato-nigriques*
- *Les atrophies olivo- ponto-cérébelleuses*

- Le syndrome PKAN (pantothénate kinase associated neurodegeneration) anciennement appelé : syndrome de SHY-DRAGER.

*Ce sont des affections sporadiques. L'atrophie multi systématisée est moins fréquente que la maladie de Parkinson idiopathique ; elle représente selon les études de séries 10 à 15% des syndromes parkinsoniens<sup>(78,79)</sup>. La prévalence est comprise entre 1,6 à 30 cas /100.000 habitants<sup>(80,81)</sup>. L'âge moyen de début se situe entre 50 à 60 ans avec une légère prédominance masculine, le sexe ratio varie de 1,3 à 1,9 selon des études de séries<sup>(82,83)</sup>. Sur le plan historique, Déjerine et Thomas en 1900 ont décrit une ataxie tardive avec rigidité extrapyramidale et une dégénérescence olivo- ponto-cérébelleuse chez deux patients. En 1960 SHY et DRAGER rapportèrent deux cas de dysautonomie avec dégénérescence des colonnes intermédiolatérales de la moelle avec syndrome cérébelleux associées à des degrés variables.*

*La dégénérescence striato-nigrique fut attribuée à ADAMS et al <sup>(84)</sup> qui rapportèrent quatre patients présentant un syndrome parkinsonien secondaire à une dégénérescence de la substance noire et du striatum. En 1969 GRAHAM et Oppenheimer ont exprimé leur point de vue sur ces affections et ils ont dit que ces entités cliniques sont des formes exprimant un même processus dégénératif associant à des degrés divers une atteinte des systèmes nigro-striés, olivo-ponto-cérébelleux et des colonnes intermédiolatérales de la moelle. Ainsi le terme d'atrophie multi systématisée fut évoqué pour regrouper les 3 affections selon les*

*Critères diagnostiques d'atrophie multi systématisée, d'après QUINN (1994) et Gilman (1998)<sup>(85,86)</sup>.*

*En 1989 Quinn et al (voir tableau Ia) ont mis des critères de diagnostic de cette affection combinant de manière variable une dysautonomie qui reste le pilier central pour le diagnostic et, est quasi constante au cours de l'évolution de la*

*maladie, un syndrome parkinsonien, un syndrome cérébelleux, et un syndrome pyramidal.*

Tableau Ia <sup>(48)</sup>

*Critères diagnostiques d'atrophie multi systématisée, d'après Quin (1994)*

<i>Diagnostic</i>	<i>Type DSN (AMS_P) (syndrome parkinsonien prédominant)</i>	<i>Type AOPC(AMS_C) (syndrome cérébelleux prédominant)</i>
<i>AMS possible</i>	<i>Début sporadique à l'âge adulte d'un syndrome parkinsonien peu ou pas sensible à la lévodopa</i>	<i>Début sporadique à l'âge adulte d'un syndrome cérébelleux associé à un syndrome parkinsonien</i>
<i>AMS probable</i>	<i>Idem associé à une dysautonomie symptomatique sévère ou à des signes cérébelleux ou pyramidaux ou à un EMG sphinctérien pathologique</i>	<i>Début sporadique à l'âge adulte d'un syndrome cérébelleux (avec ou sans signes pyramidaux ou parkinsoniens) associé à une dysautonomie symptomatique sévère ou à un EMG sphinctérien pathologique</i>
<i>AMS certaine</i>	<i>Confirmation neuropathologique</i>	<i>Confirmation neuropathologique</i>

*En 1998 des critères consensuels de Gilman et al<sup>(85)</sup> ont l'avantage d'être précis (voir tableau **Ib**) et placent la dysautonomie au centre du diagnostic d'AMS.*

**Tableau Ib**

*Critères consensuels pour le diagnostic d'atrophie multi systématisée (AMS), d'après Gilman en 1998.*

*Domaines cliniques, manifestations et critères utilisés pour le diagnostic d'AMS (dans chaque domaine, les manifestations ou signes (A) sont des caractéristiques de la maladie et les critères (B) sont des manifestations ou une combinaison de signes, nécessaires pour établir le diagnostic)*

### *1. Dysfonctionnement autonome et urinaire*

#### *A. Signes :*

*➤ hypotension orthostatique (- 20 mm Hg sur la PAS ou -10 mm Hg sur la PAD)  
- incontinence urinaire ou vidange vésicale incomplète.*

*B. Critère : hypotension orthostatique symptomatique ou non (-30 mm Hg sur la PAS ou -15 mm Hg sur la PAS) ou incontinence urinaire (vidange vésicale involontaire persistante partielle ou totale, accompagnée de dysfonction érectile chez l'homme) ou les deux*

### *2. Syndrome parkinsonien*

#### *A. Signes :*

*- bradykinésie (lenteur dans le mouvement volontaire avec réduction progressive de la vitesse et de l'amplitude dans les mouvements répétés) - rigidité*

*- instabilité posturale (non due à une atteinte primitivement visuelle, vestibulaire, cérébelleuse ou proprioceptive)*

*- tremblement (de posture, de repos ou mixte)*

*B. Critère : bradykinésie associée à au moins un autre signe du syndrome parkinsonien*

### *3. Syndrome cérébelleux*

#### *A. Signes :*

*➤ ataxie à la marche (polygone élargi avec pas irréguliers en longueur et en direction)  
- dysarthrie ataxique - ataxie des membres*

*➤ nystagmus inépuisable dans le regard latéral*

*B. Critère : ataxie à la marche associée à au moins un autre signe cérébelleux.*

*Les critères diagnostiques de l'AMS établis en 1998 <sup>(85,86)</sup> ont été récemment revus lors d'une nouvelle conférence de consensus <sup>(87,88)</sup>. Ces nouveaux critères sont destinés à affiner le diagnostic et à inclure des signes additionnels ainsi que le résultat d'explorations paracliniques. Il existe deux types d'AMS :*

- La forme putaminale ou le syndrome parkinsonien prédomine, c'est l'AMS type-P.*
- La forme cérébelleuse ou le syndrome cérébelleux prédomine, c'est l'AMS type-C.*

*Cette désignation est caractérisée au moment de l'évaluation clinique du patient, mais elle peut changer dans le temps.*

*Les trois niveaux de certitude sont conservés : l'AMS "possible", "probable" et "certaine".*

*La certitude diagnostique est obtenue à l'examen neuropathologique post mortem, montrant une dégénérescence des structures olivo-ponto-cérébelleuses et de la voie nigrostriée associée à d'abondantes inclusions gliales intra cytoplasmiques d'alpha-synucléine <sup>(89)</sup>.*

**Tableau Ic.** Critères pour le diagnostic d'AMS probable.

*Maladie de début sporadique, progressive, chez un adulte (> 30 ans), caractérisée par :*

- une dysautonomie avec incontinence urinaire (associée à une dysfonction érectile chez l'homme) ou hypotension orthostatique (HO) survenant dans les 3 minutes du lever avec chute de pression artérielle (PA) d'au moins 30 mm Hg pour la systolique (PAS) ou de 15 mm Hg pour la diastolique (PAD) et un syndrome parkinsonien (bradykinésie avec rigidité, tremblement ou instabilité posturale) peu dopa-sensible ou un syndrome cérébelleux (ataxie à la marche avec dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou dysfonction oculomotrice cérébelleuse).*

**Tableau Id.** Critères pour le diagnostic d'AMS possible.

*Maladie de début sporadique, progressive, chez un adulte (> 30 ans), caractérisée par :*

*un signe suggérant une dysautonomie : mictions impérieuses sans autres explications, vidange vésicale incomplète, dysfonction érectile chez les hommes, ou HO n'ayant pas les critères exigés dans l'AMS probable et un syndrome parkinsonien (bradykinésie avec rigidité, tremblement ou instabilité posturale) .ou un syndrome cérébelleux (ataxie à la marche avec dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou dysfonction oculomotrice cérébelleuse) et au moins un des critères additionnels du tableau III.*

**Tableau Ie.** Critères additionnels évocateurs pour le diagnostic d'AMS possible.

<p><i>AMS-P ou AMS-C possible</i></p> <p><i>Syndrome pyramidal</i></p> <p><i>Stridor</i></p> <p><b><i>AMS-P possible</i></b></p> <p><i>Syndrome parkinsonien rapidement progressif</i></p> <p><i>Réponse pauvre à la L-dopa</i></p> <p><i>Instabilité posturale dans les 3 ans suivant le début des signes moteurs</i></p> <p><i>Ataxie à la marche, dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou</i> <i>dysfonction oculomotrice cérébelleuse</i></p> <p><i>Dysphagie dans les 5 ans suivant le début des signes moteurs</i></p> <p><i>Atrophie du putamen, des pédoncules cérébelleux moyens, du pont ou du</i> <i>cervelet à l'IRM cérébrale</i></p> <p><i>Hypo métabolisme dans le putamen, le tronc cérébral ou le cervelet en FDG-</i> <i>TEP*</i></p> <p><b><i>AMS-C possible</i></b></p> <p><i>Syndrome parkinsonien (bradykinésie et rigidité)</i></p> <p><i>Atrophie du putamen, du pédoncule cérébelleux moyen, du pont ou du cervelet</i> <i>à l'IRM cérébrale</i></p> <p><i>Hypo métabolisme dans le putamen en FDG-TEP*</i></p> <p><i>Dénervation dopaminergique présynaptique nigrostriée en SPECT** ou PET</i></p> <p><i>* [18F]-fluorodésoxyglucose (FDG) en tomographie par émission de positons</i> <i>(TEP).</i></p> <p><i>** SPECT : tomographie par imagerie mono photonique (au DAT-SCAN).</i></p>
---

*Sur le plan clinique :*

*Un syndrome dysautonomique, le plus important dans l'AMS, souvent précoce, et présent dans 90% des cas(86), est défini par une hypotension orthostatique (épisodes syncopaux récurrents, malaise en position debout), et/ou des troubles sphinctériens, une impuissance chez l'homme, et des troubles vasomoteurs.*

*Pour le diagnostic d'AMS probable, une baisse de 30 mm Hg de la PAS et de 15 mm Hg de la PAD a été choisie, car ces données correspondent davantage à ce que l'on attend d'une HO neurogène<sup>(90-91)</sup>. L'HO est aggravée par les traitements (antihypertenseurs, tricycliques, traitement dopaminergique, etc.) et par des facteurs environnementaux (chaleur, repas, exercice)<sup>(92)</sup>.*

*Les troubles vésicosphinctériens sont souvent inauguraux dans l'AMS et précèdent généralement l'HO<sup>(93, 94)</sup>. Les manifestations cliniques d'hyperactivité vésicale sont fréquentes au début de la maladie (urgences mictionnelles, impériosités, pollakiurie, fuites par impériosités)<sup>(86,95)</sup>. L'incontinence urinaire est le symptôme le plus fréquemment rapporté<sup>(78, 81, 82, 96, 97,95)</sup>.*

*Dans les critères révisés de 2008<sup>(87,88)</sup> la dysfonction érectile seule et la sensibilité génitale réduite chez la femme ont été exclues comme critère, du fait du manque de spécificité lié à des causes très variées chez des patients âgés.*

*Quand la dysautonomie est au premier plan (essentiellement dans le syndrome de PKAN), l'invalidité est précoce avec chutes et syncopes dues à l'hypotension orthostatique (HO) ; le caractère « malin » de l'HO peut rendre le patient incapable de se tenir debout. Le traitement de cette HO est symptomatique ; hydratation correcte, sodium, contention veineuse augmentant le retour veineux ainsi que des repas plus fréquents, mais en plus petite quantité, en étalant la consommation totale de glucides pour réduire l'hypotension postprandiale.*

*L'inclinaison de la tête (surélévation de 30 °) pendant la nuit, en stimulant le système rénine-angiotensine-aldostérone, augmente le volume intraluminal jusqu'à 1 litre pendant une semaine. Elle est particulièrement utile pour réduire l'hypotension du petit matin <sup>(91,98-99)</sup>. Il faut éviter également les facteurs déclenchant comme lever brutal. Si l'HO est sévère on peut préconiser de la midodrine (gutron) qui a démontré son efficacité sur l'HO en augmentant les résistances vasculaires périphériques et a reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication <sup>(100)</sup>. Cet agoniste alpha-adrénergique peut être utilisé jusqu'à 40 mg/j au maximum en 3 ou 4 prises (dernière prise à 16 h pour éviter l'hypertension [HTA] de décubitus, risque potentiel de rétention par aggravation du tonus du sphincter chez les patients ayant déjà une hypertonie sphinctérienne). La fludrocortisone (50 µm le matin jusqu'à 300 µg dans la journée) augmente le volume sanguin circulant par réduction des pertes hydrosodées et peut être ajoutée en cas d'HO non contrôlée par midodrine seule.*

*La droxidopa est aussi efficace chez les patients AMS. Cependant, ce médicament n'est disponible qu'en autorisation temporaire d'utilisation et est actuellement peu répandu en pratique clinique <sup>(101, 102,103)</sup>. La plupart des patients développent un syndrome parkinsonien au cours de leur maladie. Le tremblement est le plus souvent irrégulier, de posture et d'action, associé à des myoclonies. Mais le tremblement de repos classique peut se voir. Le syndrome parkinsonien est plutôt asymétrique. Généralement, il répond peu au traitement par L-dopa. Quelques patients peuvent avoir une amélioration initiale des symptômes de plus de 30 % (sur l'échelle UPDRS III), mais celle-ci diminue au fil du temps <sup>(104)</sup>. Certains patients bons répondeurs à la L-dopa, appelés minimal change MSA, présentent des tableaux tellement trompeurs qu'ils peuvent être longtemps confondus avec des MPI et se voir proposer pour l'implantation d'électrodes de neurostimulation. Le syndrome pyramidal avec un réflexe cutanéoplantaire en extension associé à des réflexes vifs et diffusés. Un syndrome cérébelleux avec une instabilité à la*

*marche est la plus commune des caractéristiques du syndrome cérébelleux dans l'AMS-C, très souvent accompagnée d'une dysarthrie cérébelleuse. Cette marche cérébelleuse présente moins fréquemment un véritable élargissement du polygone de sustentation. L'ataxie des membres est moins franche que l'instabilité et la dysarthrie cérébelleuse.*

*D'autres signes font partie de la sémiologie des atrophies multi systématisées tels que : les troubles oculomoteurs, anomalies de la fixation et des saccades, une limitation de la verticalité surtout vers le haut qui peut faire le diagnostic différentiel avec la paralysie supra nucléaire progressive ou l'atteinte de l'abaissement du regard prédomine. L'oculomotricité horizontale est intacte. Les troubles du sommeil sont très fréquents au cours de l'AMS : le sommeil fragmenté, les troubles du comportement moteur en sommeil paradoxal (SP) – Rapid eye movement Behaviour Disorder (RBD) pour les Anglo-Saxons, le stridor inspiratoire et les troubles respiratoires (le syndrome d'apnées obstructives (SAOS)).*

*Le stridor inspiratoire le plus souvent nocturne peut également être diurne, et serait plutôt lié à une activité tonique des muscles adducteurs des cordes vocales pendant l'inspiration, menant au rétrécissement du larynx et au développement d'une limitation du flux inspiratoire. La présence du stridor est associée à une survie réduite et à un risque accru de mort subite, faisant vraisemblablement suite à l'obstruction laryngée. Cependant, le stridor ne peut à lui seul expliquer la haute incidence de mort subite. Les RBD et le stridor peuvent être les premiers symptômes de la maladie, précédant parfois de plusieurs années le début des signes moteurs et autres signes dyautonomiques<sup>(105)</sup>. Les troubles cognitifs sont rares, souvent modérés sous la forme de troubles de l'exécution de nature fronto-striatale touchant les tâches attentionnelles, l'exécution, la planification et la mémoire de travail. Ils se rapprochent plus de ceux rencontrés dans la MPI et semblent plus sévères dans les AMS-P. La démence est exceptionnelle.*

*Sur le plan neuropathologique, on retrouve une perte neuronale et une gliose au niveau de la substantia nigra, le striatum, le locus coeruleus, le cervelet, la protubérance, les olives bulbaires et les cordons latéraux de la moelle. Des inclusions argyrophiles intracytoplasmiques et intranucléaires contenant de l'alpha synucléine ont été identifiées au niveau des oligodendrocytes. Les AMS font ainsi partie des synucléinopathies.*

*L'évolution est beaucoup plus sévère que la maladie de Parkinson. La majorité des patients sont déjà en fauteuil roulant dès la 5<sup>ème</sup> année d'évolution.*

### ***Caractéristiques confortant le diagnostic d'AMS***

*Dystonie orofaciale*

*Antécolis disproportionné*

*Camptocormie (sévère antéflexion de la colonne) ou syndrome de Pise (sévère flexion latérale de la colonne)*

*Contractures des mains ou des pieds*

*Troubles respiratoires (stridor inspiratoire diurne ou nocturne, ronflements accrus ou nouveaux)*

*Dysphonie sévère*

*Dysarthrie sévère*

*Phénomène de Raynaud, mains ou pieds froids*

*Rires ou cris disproportionnés*

*Tremblement d'attitude myoclonique*

***Caractéristiques ne confirmant pas le diagnostic***

- Tremblement de repos classique d'émiettement
- Neuropathie cliniquement significative
- Hallucinations induites par des drogues
- Début après 75 ans
- Histoire familiale d'ataxie ou de syndrome parkinsonien
- Démence (selon critères DSM-IV)
- Lésions de la substance blanche suggérant une SEP

**Tableau If.** Classification des caractéristiques d'AMS.

*La durée d'évolution est variable allant de 6 mois à 24 ans avec une médiane de survie comprise entre 6,2 et 9,5 ans selon les études<sup>(96,106)</sup>. Le décès est secondaire à des broncho-pneumopathies, des complications de décubitus et de mort subite (stridor).*

***b) La paralysie supra nucléaire progressive (PSP) ou maladie de Steele–Richardson - Olszewski :***

*La paralysie supra nucléaire progressive décrite en 1964 par 3 auteurs : J.Clifford Richardson (1909-1986), Jerry Olszewski (1913-1964) et John C. Steele (1934) d'où le nom de maladie de Steele –Richardson et Olszewski<sup>(107)</sup>. C'est une affection neurodégénérative dont la présentation clinique se caractérise par des troubles de la marche, une ophtalmoparésie en particulier de la verticalité vers le bas, des troubles cognitifs et un syndrome parkinsonien à prédominance axiale. Au cours de ces dernières années, outre la forme classique, d'autres entités phénotypiques ont été décrites, confirmant le tableau décrit initialement par les trois auteurs. Ces variantes phénotypiques sont caractérisées par la variabilité des régions impliquées par le processus neuropathologique et par leurs caractéristiques cliniques. La PSP représente 5 à 10 % des syndromes*

*parkinsoniens ; la prévalence est de 1,4 à 6,4 pour 100.000 habitants<sup>(57,108)</sup> avec une légère prédominance masculine (sexe ratio : 1,5). L'âge moyen de début se situe autour de 50 ans<sup>(109)</sup> ; parfois le diagnostic est méconnu chez les personnes plus âgées. La présentation clinique de la forme classique appelée aussi syndrome de Richardson, la plus fréquente des PSP, à un stade précoce de la maladie est souvent peu spécifique ou trompeuse avec un examen clinique pauvre rendant difficile le diagnostic ; ainsi il peut s'agir de troubles de l'équilibre avec rétro-pulsion et chutes fréquentes inopinées ; de troubles visuels<sup>(110)</sup> (vision floue, difficulté du regard pour écrire ou pour manger, sècheresse oculaire) ; de troubles cognitifs<sup>(110,111)</sup> (plaintes mnésiques, dépression, apathie ...).*

*A un stade avancé, 2 à 3 ans après le début, le tableau clinique se complète et le diagnostic devient alors évident devant :*

- *Un syndrome parkinsonien akinéto-rigide axial d'emblée symétrique avec rétro colis , faciès reptilien , demi- tour en bloc, Dopa-résistant ou peu sensible(amélioration relative et transitoire ) Le tremblement de repos est rare mais s'il est présent il est atypique.*
- *Des troubles oculomoteurs, très évocateurs : une ophtalmoparésie supranucléaire de la verticalité, les mouvements du regard vers le bas sont réduits en premier ; l'atteinte des mouvements vers le haut à moins de valeur diagnostique. Le reflexe oculocéphalique est respecté. Les troubles oculomoteurs souvent sont évidents cliniquement après plusieurs années d'évolution de la maladie. Il existe des formes cliniques sans atteinte de la verticalité.*  
*Les anomalies des paupières complètent le plus souvent les troubles comme l'apraxie d'ouverture des paupières.*
- *Un syndrome pseudobulbaire : les rires et les pleurs spasmodiques sont moins fréquents que dans les syndromes pseudobulbaires d'origine lacunaire, où ils sont souvent retrouvés, une dysarthrie spastique*

*hypokinétique associée à une palilalie, des troubles de la déglutition responsables de fausses routes sont généralement plus tardifs et aggravés par des troubles cognitifs et le rétro colis.*

- *Les troubles neuropsychologiques où le syndrome frontal prédomine : désintérêt, apathie, difficultés de raisonnement, troubles praxiques, comportement de préhension pathologique, comportement d'imitation. Le signe de l'applaudissement souvent présent semble assez spécifique de la paralysie supra nucléaire progressive.*
- *L'évolution est progressive et la plupart des patients deviennent dépendants dans les trois à quatre ans qui suivent le diagnostic. La parole devient inintelligible, l'instabilité posturale conduit aux chutes à répétition et le patient devient dépendant du fauteuil roulant.*
- *A un stade tardif, le malade devient grabataire avec un mutisme akinétique, une rigidité axiale étendue responsable d'un opisthotonos douloureux. Le décès survient généralement sur 6 à 8 ans d'évolution de la maladie par*

**Tableau IIa : Critères diagnostiques de paralysie supra nucléaire progressive (Litvan et al. 1996) <sup>(125)</sup>.**

*une pneumopathie de déglutition, des complications de décubitus, l'embolie pulmonaire ou une détresse respiratoire d'origine centrale<sup>(108)</sup>*

---

<i>Niveau de probabilité diagnostique</i>	<i>Critères d'inclusion</i>	<i>Critères d'exclusion</i>
---	-----------------------------	-----------------------------

---

---

<b>Possible</b>	<p><i>Maladie d'aggravation progressive</i>  <i>Age de début à 40ans ou plus</i>  <i>Soit paralysie supra nucléaire (vers le haut ou vers le bas), soit ralentissement des saccades verticales ET instabilité posturale marquée avec chutes au cours de la première année d'évolution</i>  <i>Absence d'autre pathologie pouvant expliquer ces signes cliniques, comme indiqués avec les critères d'exclusion</i></p>	<p><i>Histoire récente d'encéphalite</i>  <i>Syndrome du membre fantôme, déficits sensitifs corticaux, atrophie focale frontale ou temporopariétale</i>  <i>Hallucinations ou illusions non liées au traitement dopaminergique</i>  <i>Démence corticale de type Alzheimer (amnésie sévère et aphasie ou agnosie, selon les critères NINCDS-ADRA)</i></p>
<b>Probable</b>	<p><i>Maladie d'aggravation progressive début après 40ans.</i>  <i>Paralysie supranucléaire (vers le haut ou vers le bas) et instabilité posturale marquée avec chutes au cours de la première année d'évolution</i>  <i>Absence d'autre pathologie pouvant expliquer ces signes cliniques, comme indiqués avec les critères d'exclusion</i></p>	<p><i>Symptômes cérébelleux précoces et prédominants, dysautonomie précoce et non expliquée (hypotension marquée et troubles urinaires)</i>  <i>Symptômes parkinsoniens sévères et asymétriques</i></p>
<b>Certain</b>	<p><i>PSP probable ou possible cliniquement et anomalies histopathologiques typiques de PSP</i></p>	<p><i>Preuve neuroradiologique d'anomalies structurales significatives (infarctus des ganglions de la base ou du tronc cérébral, atrophie lobaire)</i>  <i>Maladie de Whipple confirmée par PCR si indiquée</i></p>

---

### **Tableau IIb** –

*Critères cliniques additionnels pour le diagnostic de paralysie supra nucléaire progressive (Litvan et al. 1996)<sup>(125)</sup>*

---

<i>Critères cliniques additionnels</i>
<i>Akinésie ou rigidité symétrique, proximale plus que distale</i>
<i>Posture cervicale anormale, en particulier rétrocollis</i>
<i>Réponse faible ou absente à la levodopa</i>
<i>Dysphagie et dysarthrie précoces</i>
<i>Troubles cognitifs précoces incluant au moins deux des signes suivants : apathie, altération de la pensée, réduction de la fluence verbale, comportement d'utilisation ou d'imitation, ou autres signes de libération frontale</i>

---

*Les autres entités cliniques de PSP :*

- *Paralysie supra nucléaire progressive-parkinsonism (PSP-P).*

*Représente le tiers des PSP forme classique, le tableau clinique est proche de celui de la maladie de Parkinson idiopathique. La symptomatologie de cette entité clinique représentée par un syndrome parkinsonien de début parfois asymétrique, un tremblement postural irrégulier, fréquent, parfois associé à un tremblement de repos de 4 à 6Hz, une rigidité axiale le plus souvent précoce, cette rigidité segmentaire des membres est plus sévère que dans la forme classique, un ralentissement moteur global, une instabilité posturale, une absence d'ophtalmoparésie, un certain bénéfice bien que transitoire d'un traitement par L-dopa évoquent ce tableau clinique de PSP-P<sup>(110)</sup>. Les chutes et l'atteinte cognitive surviennent un peu plus tardivement. La durée moyenne de survie de la PSP-P dépasse celle du SR d'environ trois ans<sup>(112)</sup>. Comme dans tous dans les syndromes parkinsoniens ; le diagnostic différentiel entre une maladie de Parkinson idiopathique et une PSP-P est parfois difficile en particulier au début de la maladie. Cependant les signes cliniques en faveur de la PSP-P sont les*

*signes cliniques à prédominance axiale, la rapidité de l'évolution de la maladie, et une qualité de réponse à la L-dopa faible et transitoire.*

➤ *Akinésie et freezing de la marche*

*Les critères cliniques récemment proposés pour cette forme clinique sont les troubles de la marche avec une hésitation au démarrage d'apparition précoce et progressive, puis un enrayage cinétique de la marche appelé aussi freezing , des troubles de la parole, de l'écriture, sans ophtalmoparésie, ni tremblement, ni rigidité, ni troubles cognitifs durant les cinq premières années d'évolution. La L-dopa n'apporte pas de bénéfice et l'imagerie élimine une origine vasculaire de type état multi lacunaire ou leuco encéphalopathie vasculaire<sup>(113)</sup>. La durée moyenne d'évolution est un peu plus longue que les autres formes de PSP, de 11 ans environ<sup>(114)</sup>.*

➤ *Aphasie progressive non fluente*

*L'aphasie progressive non fluente (L'APNF) est une variante atypique de la paralysie supra nucléaire progressive. Elle se caractérise cliniquement par une atteinte du langage. L'élocution est ralentie et la construction des phrases est pleine de fautes. Il existe des paraphasies phonématiques (difficultés dans la séquence des phonèmes). La compréhension du langage reste pratiquement intacte. L'apraxie de la parole est caractéristique, elle peut être isolée et précoce ; elle est secondaire à un trouble de la commande motrice<sup>(115)</sup>. Celle-ci est évidente dans la répétition de séries, et même si elle s'accompagne habituellement d'apragmatisme, cette apraxie a été rapportée comme un symptôme isolé et précoce d'aphasie progressive non fluente. Comparativement aux patients présentant d'autres tableaux d'aphasie non fluente, les patients PSP-APNF ont une atteinte plus sévère de la mémoire épisodique et des praxies. L'APNF entre dans le spectre des démences fronto-temporales et peut s'associer au syndrome corticobasal<sup>(115,116)</sup>.*

➤ *Le syndrome paralysie supra nucléaire progressive syndrome corticobasal*

*La paralysie supra nucléaire progressive - syndrome corticobasal (PSP-CBS) est une affection neurodégénérative à début tardif. Cette variante rare représente probablement moins de 10% des cas de tauopathie PSP. La maladie se manifeste dans la 6e ou 7e décennie par une dystonie progressive d'un membre, des myoclonies, une dyspraxie et une perte sensorielle corticale avec impression de membre fantôme<sup>(117)</sup>. Une rigidité des membres, une bradykinésie asymétrique non sensible à la L-dopa et une lenteur des saccades oculaires verticales sont aussi observées mais sont moins sévères que dans la forme classique. Une instabilité posturale, et une rigidité axiale apparaissent au cours de l'évolution de la maladie. La paralysie supra nucléaire progressive est une affection plutôt sporadique mais des formes familiales de PSP ont été décrites et sont rares, de transmission autosomale dominante avec un phénotype de syndrome parkinsonien akineto-rigide axial, une mutation du gène Tau, et un âge de début variable mais pouvant être précoce<sup>(118)</sup>. La PSP fait partie des tauopathies, comme la maladie d'Alzheimer, la DCB, le syndrome parkinsonien postencéphalitique, la démence fronto-temporale associée au parkinsonisme liée au chromosome 17, la maladie de Niemann-Pick de type C<sup>(119)</sup>. Ce sont des maladies qui ont en commun l'accumulation intracérébrale d'une forme anormale insoluble hyperphosphorylée de la protéine tau. La dégénérescence neurofibrillaire marquée par la protéine Tau concerne des structures corticales et sous-corticales, en particulier le pallidum, le noyau sous-thalamique, le colliculus supérieur, la substance noire, le cervelet, le thalamus, la substance grise périaqueducale et la moelle épinière. Les analyses histopathologiques montrent une agrégation intracellulaire de protéine tau hyperphosphorylée. La dégénérescence neurofibrillaire, les filaments du neuropile, les corps en rouleau dans les oligodendrocytes, les astrocytes en touffe dans les ganglions de la base,*

*l'amygdale, le cortex moteur, et l'absence de plaques neurales aident à différencier la PSP des autres tauopathies.*

*La distribution hétérogène des anomalies neuropathologiques explique les différents phénotypes cliniques. En effet les patients avec une PSP-P ont des anomalies neuropathologiques limitées à la substance noire (SN) et le noyau sous-thalamique (NST). Par contre les autres formes cliniques de PSP ont des lésions neuropathologiques plus diffuses et plus sévères que la PSP-P<sup>(114,120)</sup>.*

***c) La dégénérescence cortico- basale (DCB):***

*C'est une maladie sporadique rare, d'évolution progressive d'étiologie inconnue touchant les structures corticales et sous corticales. C'est une entité clinique décrite pour la première fois en 1967-1968 par Rebeiz, Kolodny et Richardson<sup>(121)</sup>; elle est peu fréquente parmi les syndromes parkinsoniens et fait souvent de diagnostic différentiel avec la paralysie supra nucléaire progressive-syndrome corticobasal, par contre elle est bien différenciée avec les atrophies multi systématisées. La DCB comme la PSP est classée dans le groupe des tauopathies. L'âge de début se situe autour de 60 ans, mais un âge de début précoce (45 ans) a été rapporté, une prédominance féminine a été évoquée. Le tableau clinique se caractérise par un syndrome parkinsonien akinéto-rigide à début unilatéral insensible à la Dopa thérapie. On note également des signes corticaux : apraxie simple au début de la maladie, ensuite apraxie complexe au cours de l'évolution de la maladie, des troubles sensitifs corticaux, une main étrangère, des mouvements anormaux, le plus souvent myocloniques et dystoniques, des troubles du langage<sup>(122)</sup>. Les signes négatifs, n'évoquant par la maladie, méritent d'être recherchés : absence de démence précoce et de troubles oculomoteurs de la verticalité. Il faut mentionner que le diagnostic clinique n'est pas aisé et il existe un risque d'erreur avec d'autres maladies telle que : la maladie de Pick<sup>(123)</sup>, l'aphasie progressive non fluente<sup>(124)</sup> et surtout la paralysie supra nucléaire progressive<sup>(125)</sup>. Sur le plan neuropathologique on retrouve une atrophie lobaire*

*fronto-pariétale asymétrique, une perte neuronale et une gliose réactionnelle sévère corticale et sous corticale, une accumulation de la protéine tau dans les astrocytes avec une prédilection de la perte cellulaire et de la gliose au niveau des structures profondes du cerveau, le thalamus, le striatum, le noyau subthalamique, le noyau rouge, la substantia nigra, le locus coeruleus, les noyaux du raphé, et le mésencéphale. En l'absence de traitement curatif, l'évolution se fait vers l'aggravation avec perte d'autonomie et le décès survient sur 6 à 7 ans par des complications broncho-pulmonaires et de décubitus.*

1. **Tableau IIIa :**

*Meilleurs prédicteurs du diagnostic de dégénérescence corticobasale.  
(Litvan et al, 1997)<sup>(122)</sup>.*

**Au début de la maladie.**

- *Syndrome Parkinsonien asymétrique non sensible à la L-dopa*
- *Dystonie des membres asymétriques*
- *Apraxie idéomotrice asymétrique, phénomène du membre étranger*
- *Absence de troubles de l'équilibre ou de la marche.*

**A un stade évolué de la maladie.**

- *Troubles de l'équilibre et de la marche très tardifs.*
- *Apraxie idéomotrice.*
- *Myoclonies focales (surtout déclenchées par stimulus).*
- *Troubles cognitifs frontaux sous corticaux.*

#### **d) La démence à corps de Lewy:**

*C'est une affection qui touche le sujet âgé ; décrite en 1961 par OKASAKI et al(126) . La démence à corps de Lewy (DCL) se distingue de la maladie d'Alzheimer et de la maladie de Parkinson tout en étant plus proche de cette dernière. Dans la DCL, la perte des neurones cholinergiques serait la cause du dysfonctionnement cognitif (comme dans la maladie d'Alzheimer) et la perte des neurones dopaminergiques entraînerait la dégradation du contrôle moteur (comme dans la maladie de Parkinson). Le diagnostic de DCL est donc difficile. Le système dopaminergique et le système cholinergique sont les neurotransmetteurs les plus touchés, à un degré moindre le système serotoninergique. La DCL se distinguait des démences de la maladie de Parkinson par le délai d'apparition. La démence de la maladie de Parkinson apparaît après les symptômes extrapyramidaux<sup>(127)</sup>, alors que le diagnostic de DCL peut être envisagé lorsque les troubles cognitifs apparaissent en même temps que le syndrome extrapyramidal. L'expression clinique associe à des degrés variables un syndrome parkinsonien, le plus souvent akinéto-rigide, rarement trémulant, des troubles cognitifs très précoces, fluctuants, un état confusionnel récurrent, un délire paranoïde et des hallucinations.*

*Keith et Coll. en 1996 ont proposé un consensus sur la démence à corps de Lewy (Voir Tableau IVa), mais actuellement le diagnostic de la DCL s'appuie sur les recommandations de la conférence de de DCL consensus de 2005<sup>(129)</sup> (voir Tableau Ivb). Les symptômes qui peuvent évoquer le diagnostic sont :*

**Tableau IVa :** *Consensus sur la démence à corps de Lewy, Critères du diagnostic clinique (Mc Keith et al. 1997). Consensus on Lewy body dementia. Clinical diagnostic criteria (Mc Keith et al., 1997) <sup>(128)</sup>.*

#### **1. Requis**

*Détérioration cognitive progressive suffisante pour interférer avec une activité sociale ou professionnelle normale. Des troubles prédominants et persistants de la mémoire peuvent manquer au début mais sont habituels avec*

*l'évolution. Les déficits aux tests d'attention et des performances frontales sous corticales et visuospatiales peuvent être particulièrement marqués.*

***2. Deux des signes cardinaux pour le diagnostic de forme probable, un pour une forme possible***

*Cognition fluctuante avec variations prononcées dans l'attention et l'éveil comportemental*

*Hallucinations récurrentes habituellement bien systématisées et détaillées*

*Syndrome parkinsonien spontané*

***3. Arguments en faveur :*** *Chutes répétées, Syncopes, Pertes de conscience transitoires, Sensibilité aux neuroleptiques, Délire systématisé, Hallucinations.*

***4. Critères d'élimination :*** *AVC : signes focaux ou imagerie*

*Maladie générale ou cérébrale pouvant expliquer le tableau clinique.*

*Les recommandations de la conférence de de DCL consensus de 2005 (voir Tableau IVb)<sup>(129)</sup>*

**Tableau IVb**

- 1. atteinte des fonctions cognitives associées à une perte d'autonomie ;*
- 2. confusion.*
- 3. fluctuation rapide du fonctionnement cognitif (attention et vigilance) dans la journée voire d'heure en heure ;*
- 4. ralentissement moteur.*
- 5. hallucinations essentiellement visuelles (retrouvées chez 75 % des patients) ; ce sont souvent des visions de personnes ou d'animaux, des paramnésies réduplicatives et d'autres troubles de la perception (double vision) ou de l'interprétation. Les patients peuvent critiquer ces hallucinations ;*
- 6. syndrome extrapyramidal (parkinsonien) ; les tremblements sont cependant moins fréquents que dans la maladie de Parkinson ;*

7. *intolérance aux neuroleptiques et apparentés (antiémétiques) avec risque d'une forme de catatonie proche du syndrome malin des neuroleptiques ;*
8. *apparition des troubles moteurs et cognitifs dans la même année ;*
9. *chutes répétées.*

*Sur le plan neuropathologique, il s'agit d'un processus type maladie de Parkinson avec corps de Lewy diffus corticaux et sous corticaux. Ce sont des inclusions cytoplasmiques de protéines alpha-synucléine avec une distribution diffuse dans tout le cerveau. Ces inclusions sont proches des classiques corps de Lewy retrouvés en sous-cortical dans la maladie de Parkinson. La démence des corps de Lewy fait partie des synucléopathies comme la maladie de Parkinson et les atrophies multi systématisées.*

***e) Les syndromes parkinsoniens et autres affections neurodégénératives sporadiques et héréditaires:***

*Le syndrome parkinsonien peut se rencontrer dans :*

- ***La sclérose latérale amyotrophique ou Syndrome de Guam appelé aussi Lytico-Bodig disease :***

*Un syndrome de sclérose latérale amyotrophique était souvent associé au complexe Parkinson-démence qui a été observé de façon endémique dans la population Chamorro de l'île de Guam la plus grande des îles Mariannes<sup>(130)</sup>. La symptomatologie de cette affection est constituée à la fois d'emblée de troubles moteurs et mentaux, et d'évolution progressive. Les lésions à type de dégénérescences neurofibrillaires, sont diffuses, corticales et sous - corticales, différentes de celles de la maladie de Parkinson. La responsabilité d'un facteur environnemental alimentaire, les graines et fruits d'un arbre local, le Cicas ou*

*Cycas, une plante arborescente ressemblant à un palmier très présent sur l'île. Cette plante fait partie d'une famille dont les fruits et graines sont consommées a été retenu à l'origine de cette affection.*

➤ ***La maladie de Pick.***

*La présentation clinique associe un déclin progressif du comportement social et de la personnalité, un déclin progressif du langage et un déclin progressif des facultés motrices. La mémoire est peu affectée dans les premiers temps de la maladie. Les mouvements similaires à la maladie de Parkinson, tels que mouvements ralentis et rigidité font partie de la sémiologie de cette affection.*

➤ ***La chorée de Huntington :***

*La forme akinéto-rigide de la maladie de Huntington (variant de Westphal), autosomale dominante liée à l'amplification d'un triplet CAG sur le chromosome 4, de début précoce, de transmission paternelle. Cette forme peut mimer une maladie de Parkinson de début précoce.*

➤ ***Les ataxies autosomales dominantes (SCA 3) :***

*Dans les ataxies familiales, autosomales dominantes, le syndrome parkinsonien se rencontre le plus souvent dans le phénotype Machado-Joseph (SCA3).*

***2) syndromes parkinsoniens dits « secondaires » :***

***a) Les syndromes parkinsoniens iatrogènes :***

*Ils représentent 5 à 10 % des syndromes parkinsoniens. Ils ont l'avantage d'être réversibles et d'être facilement reconnus dès l'interrogatoire du patient. Plusieurs drogues sont impliquées les plus classiques sont les neuroleptiques habituellement appelés syndromes parkinsoniens post neuroleptiques. (voir Tableau Va).*

*Le syndrome parkinsonien akinéto-hypertonique est symétrique, le tremblement de repos caractéristique est rare, la réponse à la L-Dopa est faible ou nulle. Il peut apparaître chez environ un tiers des sujets exposés aux neuroleptiques. Les antipsychotiques atypiques (clozapine, olanzapine, quétiapine) semblent induire moins de syndromes parkinsoniens.*

Tableau Va :

*Principaux médicaments impliqués dans les syndromes parkinsoniens iatrogènes (d'après Montastruc et al, 1994. <sup>(131)</sup>)*

<i>Antiadrénergiques</i>	<i>Réserpine, tétrabénazine</i>
<i>Neuroleptiques</i>	<i>Phénothiazines, butyrophénoles, thioxanthènes, dihutyl-pyridines, benzamides, loxapine, rispéridone, olanzapine, clozapine ?</i>
<i>Antihypertenseurs</i>	<i>Méthylidopa</i>
<i>Inhibiteurs calciques</i>	<i>Flunarizine, cinnarizine, diltiazem, vérapamil</i>

<i>Antiarythmiques</i>	<i>Amiodarone</i>
<i>Antidépresseurset thymorégulateurs</i>	<i>Fluoxétine ?, fluvoxamine, amoxapine, lithium</i>
<i>Anticomitiaux</i>	<i>Valproate, phénytoïne</i>
<i>Cholinergiques</i>	<i>Betanechol, pyridostigmine, tacrine</i>
<i>Anti-infectieux</i>	<i>Céphalozidine, amphotéricine B,</i>
<i>Cytostatiques</i>	<i>Vincristine + adriamycine, cytosine-arahinosine</i>
<i>Autres</i>	<i>Sulindac, trazodane, phénelzine, mépéridine, diéthylpro- pion, chlorphéniramine, xylométazoline, codéine, diphé- nydramine, procaïne, ciclosporine</i>

### ***b) Les syndromes parkinsoniens vasculaires :***

*Ils représentent près de 5% des syndromes parkinsoniens. Il est habituel de retrouver chez ces patients des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux et de facteurs de risque de maladies vasculaires (hypertension artérielle, diabète, obésité, tabagisme...). Le tableau clinique classique est celui d'un tableau proche d'une maladie de Parkinson lié à des infarctus, à des lacunes ou à un état criblé des striatums<sup>(132)</sup>. Le syndrome parkinsonien est associé à d'autres signes cliniques neurologiques notamment signes pyramidaux, syndrome pseudo- bulbaire, démarche à petits pas, troubles sphinctériens<sup>(133)</sup>.*

### ***c) Les syndromes parkinsoniens toxiques ou métaboliques :***

*De nombreux toxiques sont répertoriés ; il s'agit essentiellement du monoxyde de Carbone, du disulfure de carbone, du cyanure, du méthanol. L'intoxication oxycarbonée est la plus connue ; elle s'accompagne d'une nécrose pallido-*

striatale. Le syndrome parkinsonien apparaît en général 3 à 4 semaines après l'intoxication aiguë au CO et est habituellement accompagné d'autres signes, troubles cognitifs, mutisme akinétique, mouvements dystoniques. D'autres toxiques peuvent également entraîner des syndromes parkinsoniens : l'ingestion de déchets d'hydrocarbures, l'exposition aux solvants et parfois les piqûres de guêpes, les acides aminés excitateurs contenus dans la noix de cycade (île de Guam). Les noyaux gris centraux sont également sensibles à d'autres métaux : le manganèse ou Le syndrome manganique qui associe un syndrome parkinsonien, une dystonie avec troubles de la marche (marche de coq) et des symptômes psychiatriques (folie manganique) <sup>(134)</sup>. Un syndrome parkinsonien a été exceptionnellement décrit dans les hémochromatoses héréditaires. Dans ce chapitre des syndromes parkinsoniens métaboliques ou toxiques nous pouvons donc inclure la maladie de Wilson qui est une dégénérescence hépato-lenticulaire due à un trouble du métabolisme du cuivre. Cette accumulation du cuivre au niveau du foie et du cerveau va entraîner entre autres les signes d'un syndrome parkinsonien. Il est de règle de soupçonner une maladie de Wilson devant tout syndrome parkinsonien avant 40 ans et demander un examen ophtalmologique à la recherche d'un anneau de Kayser- Flescher, un bilan hépatique et surtout un bilan cuprique (cuprémie et cuprurie) et le dosage de la céruloplasmine qui est très diminuée dans la maladie de Wilson. Cette affection transmise sur un mode autosomal récessif peut bénéficier d'une thérapeutique appropriée (la D Pénicillamine). Enfin nous terminons ce chapitre en citant les causes très rares de syndrome parkinsonien comme la maladie de Fahr (les calcifications des noyaux gris centraux) ou les étiologies acquises ou héréditaires multiples et peu symptomatiques. Un dysfonctionnement métabolique héréditaire comme dans les encéphalomyopathies mitochondriales, le syndrome de Leigh et des maladies lysosomiales. La myélinolyse Centro et extra pontique compliquant une hyponatrémie sévère.

**d) Les syndromes parkinsoniens post- encéphalitiques :**

Sur le plan historique, il est classique de citer l'épidémie d'encéphalite léthargique de Von Economo (1916- 1935) qui s'accompagnait dans plus de la moitié des cas d'un syndrome parkinsonien associé à des crises oculogyres, des myoclonies et des signes pyramidaux<sup>(39)</sup>. Actuellement les encéphalites pouvant se compliquer d'un syndrome parkinsonien sont nombreuses (oreillons, rougeole, borrélioses, syphilis). Des infections localisées (abcès cérébraux) peuvent parfois entraîner des syndromes parkinsoniens. Un syndrome parkinsonien peut être également retrouvé lors de panencéphalite sclérosante subaiguë spongiforme à Prion.

**e) Les syndromes parkinsoniens post- traumatiques :**

Un traumatisme peut exceptionnellement entraîner un syndrome parkinsonien<sup>(40, 135)</sup> ; par contre il est classique de retenir le syndrome parkinsonien des boxeurs appelé également démence des boxeurs. Il survient en général 10 ans ou plus après la fin de carrière d'un boxeur. Il s'accompagne d'un déclin cognitif et d'un syndrome pyramidal. Ce syndrome est peu sensible à la Dopa thérapie et sur le plan neuropathologique, les lésions axonales et les pertes neuronales sont diffuses avec absence de corps de Lewy.

**f) Les syndromes parkinsoniens liés à une pathologie neurochirurgicale :**

- ***l'hydrocéphalie décompensée*** ou un dysfonctionnement de la dérivation du liquide céphalo-rachidien peut entraîner un syndrome parkinsonien. le syndrome parkinsonien disparaît après dérivation du liquide céphalo-rachidien fonctionnelle.
- ***l'hydrocéphalie à pression normale*** du sujet âgé= hydrocéphalie chronique de l'adulte.

*Les troubles de la marche, les troubles cognitifs, une incontinence urinaire, l'évolution rapide, l'absence de réponse à la lévodopa et la neuro-imagerie permettent le plus souvent de faire le diagnostic<sup>(136)</sup>. Les tumeurs cérébrales le plus souvent extra-axiales, et les hématomes sous duraux chroniques peuvent être responsables exceptionnellement d'un syndrome parkinsonien. Des signes déficitaires sensitivomoteurs, des crises focales ou généralisées sont les principaux signes qui sont associés au syndrome parkinsonien.*

***g) Les syndromes parkinsoniens secondaires à une pathologie inflammatoire.***

*Un syndrome parkinsonien peut exceptionnellement être la conséquence d'une maladie inflammatoire comme la sclérose en plaques.*

***h) syndrome parkinsonien psychogène.***

*La possibilité d'un syndrome parkinsonien psychogène est reconnue, mais les cas documentés dans la littérature sont très rares<sup>(137)</sup>.*

***VI) La maladie de Parkinson idiopathique :***

***A) Introduction***

*La maladie de Parkinson idiopathique (MPi) est une affection neurodégénérative relativement fréquente ; c'est la deuxième cause des maladies neurodégénératives après la maladie d'Alzheimer. La maladie de Parkinson idiopathique fait partie des syndromes parkinsoniens ; elle représente 75% des causes de syndromes parkinsoniens. C'est une entité clinique et neuropathologique définie par une dégénérescence des neurones pigmentés du Locus niger, en particulier les neurones dopaminergiques nigro-striés de la pars compacta de la substance noire, avec inclusions neuronales cytoplasmiques caractéristiques, les corps de Lewy<sup>(138)</sup>. Toutefois les corps de Lewy ont été décrits*

*dans d'autres syndromes parkinsoniens et il existe des maladies de Parkinson sans corps de Lewy notamment le Parkinsonisme lié au gène de la Parkine à l'exception de deux cas décrits dans la littérature<sup>(139,140)</sup>. Les progrès réalisés récemment dans les connaissances cliniques, l'imagerie morphologique et fonctionnelle, la génétique sur la maladie de Parkinson idiopathique ont permis de mieux la distinguer des autres syndromes parkinsoniens avec lesquels le diagnostic différentiel est ardu notamment en début d'évolution. Les résultats des études de confrontations clinico-pathologiques de 1992, sur 100 patients ont montré que 25% des patients dont le diagnostic clinique était celui de maladie de Parkinson idiopathique avait un diagnostic différent à l'examen anatomopathologique<sup>(57)</sup>. Ce chiffre en 2001 et dans les mêmes conditions méthodologiques d'étude est passé à 10%<sup>(141)</sup>. Du vivant du patient pour le moment le diagnostic est clinique, il n'y a pas de marqueurs biologiques ou radiologiques. Dans la maladie de Parkinson idiopathique, une fois le processus dégénératif installé, il continue sa progression avec un profil évolutif clinique comprenant plusieurs étapes nécessitant une prise en charge adaptée à chaque étape. Cette adaptation permanente est délicate et varie d'un patient à un autre d'autant qu'on dispose d'un arsenal thérapeutique très riche ayant des indications thérapeutiques différentes pour chaque étape.*

*10 à 20 pour cent de malades parkinsoniens ont des cas similaires dans la famille, tandis que les 80 pour cent restants sont considérés comme aléatoire, sans antécédents connus de maladie de Parkinson dans la famille. Quand une histoire familiale est retrouvée chez le cas index, généralement c'est le résultat d'une mutation génétique<sup>(46)</sup>. Cette entité est dénommée Parkinson familial<sup>(50)</sup>.*

*Le facteur génétique joue plutôt le rôle de ce que nous appelons actuellement un facteur de risque<sup>(55)</sup>. C'est à dire, le terrain génétique de certains individus*

*les rend plus sensibles à des facteurs d'environnement et au vieillissement, menant au déclenchement du processus pathologique propre à cette maladie.*

*Certaines formes familiales de maladie de Parkinson sont à transmission dominante ; la maladie est transmise des parents à l'enfant et si une personne en est atteinte, c'est qu'un de ses parents et grands-parents aussi souffrait de cette affection. Par contre, d'autres formes de maladie de Parkinson à transmission récessive ; ici la notion de consanguinité est généralement retrouvée et les personnes atteintes apparaissent comme des cas isolés ou bien l'histoire familiale révèle dans la même génération des frères ou sœurs atteints avec un âge de début beaucoup plus précoce que la forme classique.*

*À part cette différence d'âge d'apparition des premiers symptômes et avec quelques exceptions, le tableau clinique des formes héréditaires et la réponse aux médicaments, notamment à la lévodopa, sont similaires dans les cas classiques (sporadiques) et génétiques de maladie de Parkinson<sup>(50)</sup>.*

*Les formes héréditaires de la maladie de Parkinson sont classées selon une nomenclature approuvée par un consensus international, et chaque forme est indiquée par le sigle PARK suivi d'un numéro croissant. Nous y reviendrons plus tard pour la description de chaque locus dans le sous-titre génétique dans le parkinson familial.*

### ***B) Critères diagnostiques de la maladie de Parkinson :***

*La maladie de Parkinson idiopathique débute entre l'âge de 50 et 60 ans<sup>(16)</sup> par un syndrome parkinsonien généralement isolé, unilatéral au début, mais dans 10% des cas la maladie débutent avant 40 ans. Cette entité clinique, liée à un déficit en dopamine, évolue progressivement vers l'aggravation avec perte des performances motrices auxquels vont se surajouter d'autres signes cliniques non*

*moteurs qui sont inconstants et tardifs, secondaires à un déficit à d'autres neurotransmetteurs (les systèmes adrénergiques, noradrénergiques, anti cholinergiques, sérotoninergiques, glutamatergiques etc....). La bilatéralisation des signes cliniques de la maladie en quelques années est de règle ; cependant les signes cliniques restent toujours asymétriques. La valeur prédictive des différents signes cliniques pour le diagnostic initial de la maladie de Parkinson n'est pas équivalente ; ainsi la probabilité est bien supérieure de se tromper devant une forme à début akinéto-rigide que devant une forme avec un tremblement de repos typique, car ce dernier a une grande valeur diagnostique<sup>(142)</sup>, bien qu'il n'est pas spécifique de la maladie. Le diagnostic est simple sur le plan neuropathologique, mais en pratique quotidienne neurologique, il est plutôt intéressant de le faire du vivant du malade. Les critères proposés par l'United King dom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB) sont acceptés par la majorité des auteurs et permettent le diagnostic de maladie de Parkinson dans près de 90% des cas<sup>(141)</sup>. Les signes cardinaux de la maladie (Akinésie, tremblement de repos, rigidité crantée) présentent une spécificité faible car ils peuvent s'observer dans les autres syndromes parkinsoniens. Un début unilatéral, l'amélioration sous Dopa thérapie et ses dérivées<sup>(143)</sup> et l'absence de signes atypiques restent les critères importants du diagnostic de la maladie de Parkinson. Des confusions demeurent cependant possibles avec quelques pathologies dégénératives pouvant mimer la maladie de Parkinson (atrophies multi systématisées, paralysie supra nucléaire progressive, démence à corps de Lewy, dégénérescence cortico-basale, maladie d'Alzheimer et quelques cas d'états lacunaires confinés aux noyaux gris centraux)<sup>(141)</sup>.*

*La triade parkinsonienne asymétrique constitue les signes de base du diagnostic de la maladie de Parkinson idiopathique et donne lieu à deux formes cliniques : la forme trémo-akinéto-rigide, la plus fréquente (80%), et la forme akinéto-rigide (20%). La valeur pronostique sur le plan évolutif de ces deux formes cliniques*

*motrices est différente. Il est admis que les formes où le tremblement prédomine ont une progression plus lente tandis que les formes akinéto-rigides ont plus de risque de développer des troubles cognitifs, des manifestations dysautonomiques notamment une hypotension orthostatique.*

### **Tableau VIa :**

*Critères diagnostiques cliniques de la maladie de Parkinson selon la United King dom Parkinson's disease Society Brain Bank <sup>(57)</sup>.*

#### ***Etape 1 : Diagnostic de syndrome parkinsonien***

*-bradykinésie (lenteur d'initiation du mouvement volontaire ou réduction progressive de la vitesse et de l'amplitude des mouvements répétitifs)  
-et au moins un critère parmi les 3 suivants :*

- rigidité musculaire*
- tremblement de repos de 4 à 6 Hz*
- instabilité posturale non causée par une atteinte primitive visuelle, vestibulaire, cérébelleuse ou proprioceptive*

#### ***Etape 2. Critères d'exclusion de maladie de Parkinson***

*-antécédents d'accidents vasculaires cérébraux répétés avec évolution en marches d'escalier de la symptomatologie parkinsonienne  
-antécédents de traumatismes crâniens répétés  
-antécédent documenté d'encéphalite  
-crises oculogyres  
-traitement par neuroleptique au début des symptômes  
-plus d'un antécédent familial de syndrome parkinsonien  
-rémission prolongée des symptômes parkinsoniens  
-symptomatologie strictement unilatérale après 3 ans d'évolution  
-paralysie supra nucléaire de l'oculomotricité  
-syndrome cérébelleux  
-dysautonomie sévère et précoce  
-syndrome démentiel sévère et précoce avec troubles mnésiques, praxiques et aphasiques  
-signe de Babinski  
-tumeur cérébrale ou hydrocéphalie communicante sur la tomodensitométrie cérébrale  
-résistance à la L-dopa malgré de fortes doses et en l'absence de malabsorption  
-exposition au MPTP*

#### ***Etap3.critères évolutifs positifs pour le diagnostic de maladie de Parkinson.***

*Au moins trois sont nécessaires pour un diagnostic de maladie de Parkinson définie*

- *début unilatéral*
- *tremblement de repos*
- *évolution progressive*
- *persistance d'une asymétrie des symptômes, prédominants du côté initialement atteint*
- *excellente réponse à la L-dopa (70 à 100%)*
- *mouvements choréiques sévères induits par la L- Dopa*
- *sensibilité à la L-dopa supérieure ou égale à 5 ans*
- *évolution clinique de 10 ans ou plus.*

**Tableau VIb :** Critères diagnostiques cliniques de la maladie de Parkinson de Gelb et al., 1999 <sup>(146)</sup>

**Groupe A : symptômes caractéristiques de la maladie de Parkinson.**

*Tremblement de repos*

*Bradykinésie*

*Rigidité*

*Début asymétrique*

**Groupe B : symptômes suggérant un diagnostic différentiel**

*Symptômes inhabituels en début d'évolution :*

- *Instabilité posturale franche < 3 ans d'évolution*
- *Freezing < 3 ans dévolution*
- *Hallucinations non iatrogènes < 3 ans d'évolution*
- *Démence avant symptôme moteurs < 1 an d'évolution*
- *Paralysie supranucléaire, ralentissement des saccades verticales*
- *Dysautonomie symptomatique sévère non iatrogène*
- *Maladie susceptible d'induire un syndrome parkinsonien*

**Maladie de Parkinson : forme possible**

*Au moins 2 critères A dont tremblement ou bradykinésie ou aucun des critères B  
Soit symptômes >3 ans d'évolution et aucun critère B et soit réponse sensible et durable à la L-dopa ou agoniste soit pas d'essai adéquat de L-dopa ou agoniste.*

**Maladie de Parkinson : forme probable**

*Au moins 3 critères A*

*et aucun critère B , symptômes > 3 ans et réponse sensible et durable L-dopa ou agoniste*

### *Maladie de Parkinson : forme définie*

*Tous les critères de maladie de Parkinson forme possible et confirmation histopathologique.*

*Dans le XXIème siècle, l'ère des essais cliniques et des avancées thérapeutiques, l'évolution de la maladie de Parkinson idiopathique ne peut se concevoir que sous traitement. On peut répartir cette évolution en trois périodes principales au cours desquelles les manifestations cliniques, la démarche diagnostique et le contexte de prise en charge seront différents <sup>(8, 144,145)</sup>. Ces périodes dont l'évolution reste progressive et dont les frontières gardent une définition floue correspondent d'abord à la première période allant de deux à cinq ans, avec amélioration de tous les signes cliniques supérieurs à 50%, et elle est appelée période de lune de miel. La deuxième période caractérisée par le développement progressif de signes axiaux et le déclin moteur où la réponse au traitement tend à diminuer progressivement alors qu'apparaissent des fluctuations motrices et des dyskinésies constituant un excellent marqueur diagnostique de la maladie. Après dix ans d'évolution de la maladie, outre le déclin moteur, la perte d'autonomie et l'émergence de complications invalidantes, 80% des malades parkinsoniens présentent des troubles non moteurs (cognitifs, psychotiques...) signant le début de la troisième période de la maladie. Le suivi de l'évolution de la maladie est basé sur les échelles d'évaluation clinique. Ces échelles sont indispensables pour le suivi objectif d'une maladie chronique telle la maladie de Parkinson<sup>(147)</sup>. Elles sont en particulier utiles pour quantifier le handicap lié à la maladie et pour guider les décisions thérapeutiques en consultation et en hospitalisation<sup>(148)</sup>. En pratique la réalisation de ces batteries de tests qualitatifs simples et rapides demande théoriquement 10 à 20 minutes. L'échelle Unifield*

*Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) est l'outil le mieux évalué dans la cotation des symptômes associés à la maladie de Parkinson et représente le standard international d'évaluation clinique pour l'ensemble de ces symptômes<sup>(147)</sup>. Cette échelle multidimensionnelle, applicable en période "ON" et en période "OFF" est aujourd'hui la plus utilisée. C'est un outil de base qui peut être complété par des échelles spécifiques. Elle comporte 6 sections, numérotées de I à VI avec des items gradués de 0 (normal) à 4 (perturbation maximale) et l'échelle de Hoehn et Yahr qui comporte 5 stades évolutifs :*

- I) Evaluation des fonctions cognitives*
- II) Evaluation du handicap dans les activités de la vie quotidienne = ADL.*
- III) Score moteur.*
- IV) Evaluation des dyskinésies, des fluctuations et des complications des traitements.*
- V) Hoehn et Yahr.*
- VI) Echelle de dépendance de Schwab et England.*

*La nouvelle UPDRS, la MDS-UPDRS : Les limites de L'UPDRS ont amené les experts internationaux reconnus dans la maladie de Parkinson d'actualiser l'UPDRS et proposer une nouvelle version la MDS-UPDRS<sup>(149)</sup>. Elle a pour but d'améliorer l'échelle sur le plan de niveau de cotation, sur la meilleure prise en compte des aspects non moteurs de la maladie et une cotation plus claire pour chaque item. Cette échelle comporte quatre sections :*

- 1) Aspects non moteurs dans la vie quotidienne.*
- 2) Aspects moteurs dans la vie quotidienne.*
- 3) Examen moteur.*
- 4) Complications motrices du traitement.*

*Cette échelle a pour particularité le développement sensible des aspects non moteurs, notamment l'introduction de nouveaux items sur l'anxiété, l'apathie, le sommeil et la dysautonomie. Tous les items sont cotés de 0 à 4 et sont clairement définis :*

*1) Discret.*

*2) Léger.*

*3) Modéré.*

*4) Sévère.*

### **C) Neuropathologie de la maladie de Parkinson :**

*Les lésions neuropathologiques de la maladie de Parkinson ont été localisées par Brissaud en 1895 au niveau de la substantia nigra, Tretiakoff en 1919 lui revient le mérite d'avoir décrit la dépigmentation des neurones de la substantia nigra qui est à l'origine du tableau clinique décrit en 1817 par James Parkinson sous le nom de « paralysie agitante ». Ces fortes lésions neuropathologiques entraînent un déficit très important en dopamine dans le striatum à l'origine de la symptomatologie caractéristique de la maladie de Parkinson. Cette grande découverte fut la base des avancées thérapeutiques notamment l'intérêt de la levodopa dans le traitement de cette affection, décrit par Cotzias en 1967. Les études neuropathologiques qui ont suivi ont permis de montrer que l'ensemble des systèmes dopaminergiques cérébraux et extra cérébraux sont touchés avec des degrés de sévérité variable d'un groupe de neurone à un autre.*

#### **➤ Lésions mésencéphaliques :**

*Le plus grand nombre de neurones dopaminergiques est localisé dans le mésencéphale ; à ce niveau cinq groupes de neurones dopaminergiques sont classiquement identifiés chez l'homme :*

- 1) *La substantia nigra subdivisée en deux parties histologiquement : la pars réticulata et la pars compacta ; les neurones de cette dernière participent à la majeure partie de l'innervation dopaminergique du striatum <sup>(150)</sup>.*
- 2) *La région médiale et médioventrale ou aire tegmentoventrale, dont les efférences se dirigent préférentiellement vers le cortex frontal et le système limbique<sup>(150)</sup>.*
- 3) *Le groupe dopaminergique A8*
- 4) *La partie latérale de la substance noire*
- 5) *La région périaqueducale*

*Les efférences des neurones de ces trois derniers groupes ne sont pas connus chez les primates. La perte neuronale est hétérogène au sein de ces différents groupes au niveau du mésencéphale ; elle est massive au niveau de la substantia nigra pars compacta (plus de 75%), mais variables dans le groupe dopaminergique A8, l'aire tegmentoventrale et la partie latérale de la substance noire, et absente au niveau de la région périaqueducale<sup>(151)</sup>. Les études d'immunohistochimie ont permis de subdiviser la substantia nigra pars compacta en deux parties :*

- *Une matrice nigrale*
- *Et cinq nigrosomes*

*Dans la maladie de Parkinson, la perte neuronale apparaît nettement plus forte dans les nigrosomes que dans la matrice nigrale. La conséquence directe de la destruction des neurones de la substantia nigra pars compacta est une dénervation dopaminergique massive du striatum au gradient de perte observé au niveau mésencéphalique correspondent à un gradient de dénervation dopaminergique striatale.*

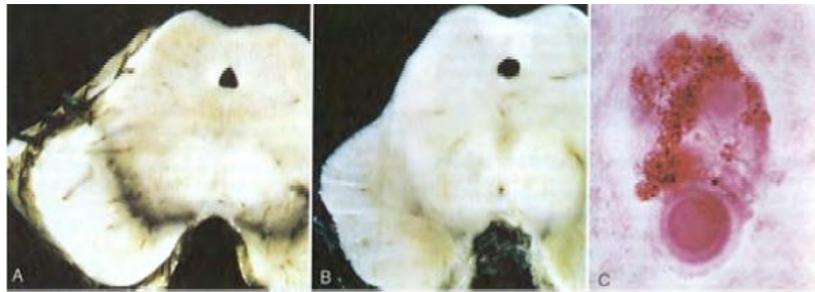
*La symptomatologie clinique caractéristique du syndrome parkinsonien est la conséquence directe de cette dénervation dopaminergique ; il existe une organisation somatotopique au niveau striatal , le contrôle de la motricité du*

*membre inférieur étant situé dans le striatum dors latéral , et celui du membre supérieur et de la face dans le striatum ventral<sup>(152, 153)</sup>. Certaines variantes cliniques de la maladie de Parkinson pouvaient être expliquées par la sévérité des lésions dans d'autres régions mésencéphaliques (autres que la pars compacta). Ainsi, les lésions sévères dans l'aire dopaminergique A8 ont été retrouvées chez des patients ou le tremblement était particulièrement sévère<sup>(154)</sup>, de même des lésions sévères dans l'aire tegmentoventrale seraient associées à la présence d'une détérioration cognitive<sup>(155)</sup>.*

➤ ***Lésions extra mésencéphaliques :***

*Les neurones dopaminergiques, en nombre très réduit, existent au niveau de l'hypothalamus, de la moelle ; leur fonction n'est pas connue. Les neurones dopaminergiques présents au niveau de la rétine, semblent avoir un rôle dans le contraste visuel , les neurones de la région fovéale sont affectés par le processus dégénératif <sup>(156)</sup>; ces lésions sont à l'origine de certaines difficultés de discrimination visuelle dont se plaignent certains patients parkinsoniens, en particulier en condition de faible luminosité ; enfin, des neurones dopaminergiques sont aussi présents dans la paroi du tube digestif <sup>(157)</sup> ; ils semblent eux aussi affectés dans cette maladie ; participant ainsi aux troubles digestifs fréquemment observés (constipation, troubles de la vidange gastrique). La perte massive des neurones dopaminergiques au niveau de la substantia nigra est accompagnée par la présence de corps de Lewy dans les neurones restants qui ont été considérés depuis longtemps comme les marqueurs neuropathologiques de la maladie <sup>(9, 10,11)</sup>. Depuis quelques années cette hypothèse a été remise en cause parce que ces corps de Lewy ont été retrouvés dans d'autres régions du SNC entraînant des tableaux cliniques différents de la maladie de Parkinson (ex : DCL) ; quel que soit la localisation, les corps de Lewy sont principalement constitués d'alpha synucléine, d'ubiquitine et de fraction de protéasome. La présence d'alpha synucléine a eu comme corollaire les synucléiopathies, dont fait*

partie la maladie de Parkinson. Depuis la description d'une grande variété de symptômes non moteurs (troubles de l'odorat, troubles du comportement en



A : Substance noire normale. B : Substance noire dépigmentée dans la maladie de Parkinson. C : Corps de Lewy dans un neurone du locus niger.

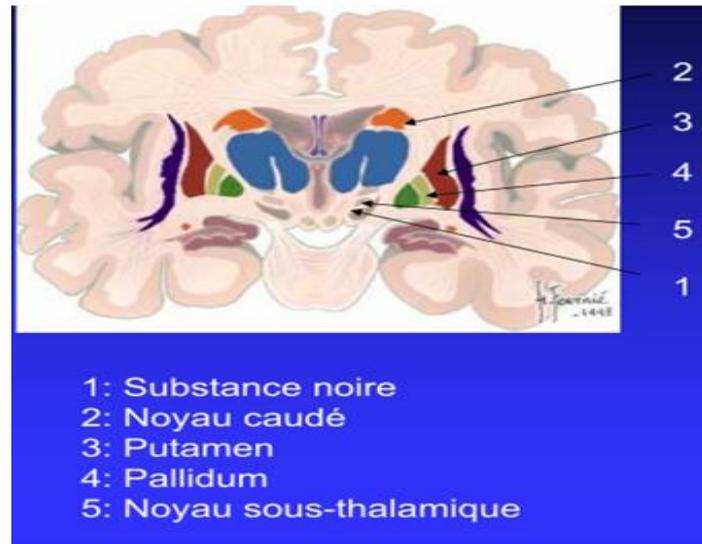
sommeil paradoxal, troubles de l'humeur, les troubles digestifs et les troubles dysautonomiques) d'apparition précoce avant les signes moteurs de plusieurs années suggère que le processus neuropathologique ne débute pas dans la substance noire. Les premières structures atteintes étaient le bulbe olfactif et le noyau dorsal du vague<sup>(59)</sup>. Des études d'immunohistochimie marquant l'alpha synucléine ont montré que, dans la maladie de Parkinson, le système nerveux autonome est atteint précocement, notamment les ganglions sympathiques paravertébraux, le système nerveux entérique et l'innervation sympathique cardiaque<sup>(60)</sup>. Des travaux sur biopsies coliques ont mis en évidence des corps de Lewy dans le plexus sous muqueux de patients parkinsoniens alors qu'aucune pathologie à corps de Lewy n'était retrouvée chez les sujets témoins<sup>(60)</sup> ; de même, des accumulations d'alpha synucléine ont été mise en évidence sur des biopsies de peau et des biopsies de glandes salivaires accessoires. Une des hypothèses étiopathogéniques suggère qu'une substance toxique environnementale neurotrope inhalée ou ingérée traverserait la muqueuse nasale ou la barrière épithéliale et

Fig:1

atteindrait la substance noire selon un transport rétrograde ou antérograde.

L'alpha synucléine pouvait se propager de la périphérie vers le SNC, le long des voies autonomes.

## ***D) Physiopathologie de la maladie de Parkinson :***

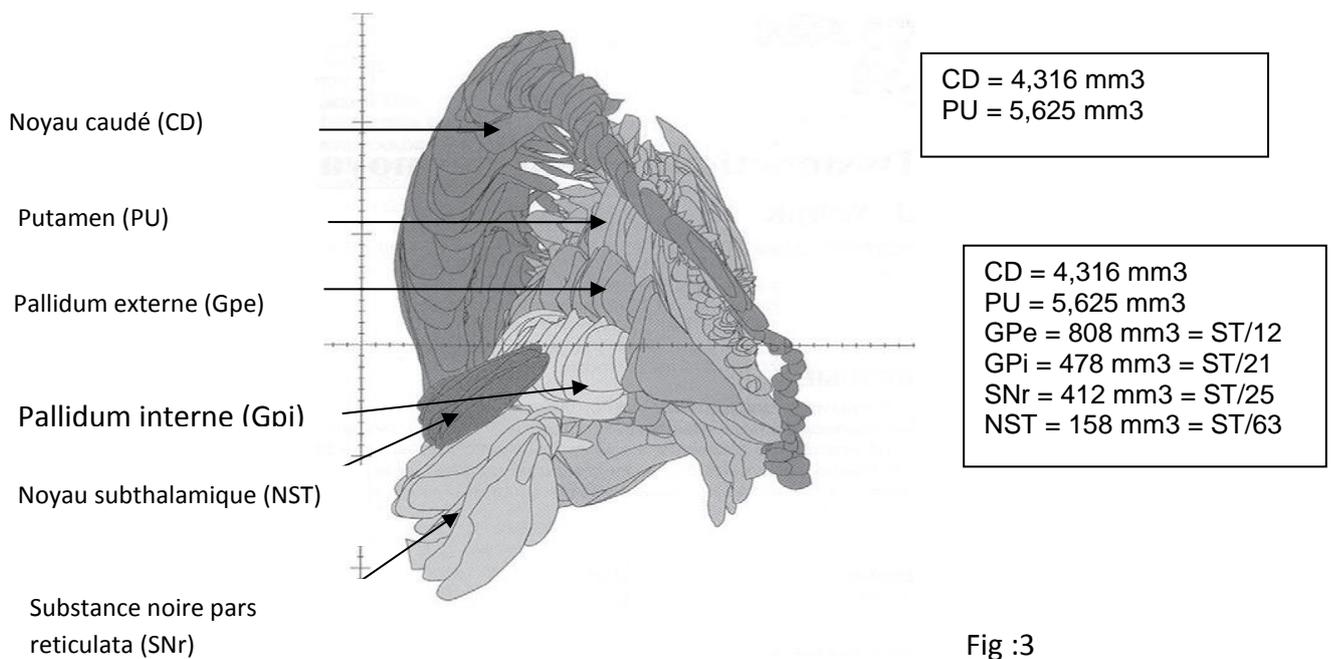


*Fig :2*

*La maladie de Parkinson est la conséquence de la destruction relativement sélective du système dopaminergique, mais dans l'évolution de cette affection d'autres systèmes neuronaux non dopaminergiques peuvent être atteints, expliquant la présence de signes résistants au traitement dopaminergique.*

*Donc le cœur lésionnel de la maladie de Parkinson est l'atteinte du système dopaminergique nigrostriatal et aussi d'autres systèmes (cholinergique, adrénergiques, glutamatergique , noradrénergique , et sérotoninergiques). Ce sont les systèmes les plus connus qui peuvent être lésés à des degrés de sévérités variables. Cette variabilité des lésions pouvait être expliquée par des processus étiologiques différents. Le déficit en dopamine explique en grande partie la sémiologie observée chez les patients parkinsoniens.*

*Le système structurel des ganglions de la base semble avoir une organisation convergente de l'information venant de son pôle d'entrée cortico-striatal vers son pôle de sortie pallido-nigral .*



*Aspects macroscopiques des ganglions de la base chez l'homme en vue postérieure<sup>(158)</sup> après cartographie informatisée. Les axes horizontal et vertical sont gradués en millimètres et orientés selon la ligne commissure antérieure-commissure postérieure.*

**Anatomiquement : Les noyaux gris centraux comportent : Fig :3**

*le striatum (composé du noyau caudé et du putamen), le pallidum (interne : GPi et externe :GPe), le noyau sous-thalamique (NST), et la substance noire (SNc : compacte et SNr : réticulée). Le pallidum et le putamen forment le noyau lenticulaire. La plupart des neurones issus de ces structures sont GABAergiques, inhibitrices. Seul le NST est glutamatergique, excitateur.*

**Histologiquement :**

*le système d'entrée comprend, le striatum dorsal et le striatum ventral, le système de sortie est constitué du globulus pallidus interne( GPi), de la substantia nigra pars réticulata(PNr) , et du segment médian du pallidum ventral ( VPM) . Ces structures de sortie reçoivent des projections de l'ensemble du striatum, du noyau sous thalamique, du pallidum externe ; Ces structures de sortie projettent vers le*

*cortex sensori moteur, préfrontal et cingulaire via les relais thalamiques et aussi des projections vers le tronc cérébral (le tegmentum mésencéphalique, colliculi et NPP). Les ganglions de la base qui sont des intermédiaires des systèmes d'entrée et des systèmes de sortie ont un rôle dans la planification et la programmation de l'information<sup>(153)</sup>. Ce niveau intermédiaire possède des relais de transmission et/ou régulateur interne. Les neurones qui constituent les noyaux gris centraux contiennent des neurotransmetteurs, des récepteurs et des systèmes peptidiques. Le processus de dénervation de ces neurones entrainera un dysfonctionnement de ce système complexe. Le stratum principal système d'entrée contient des neurones à projection gaba ergique et de nombreux récepteurs glutamatergiques (innervation corticale importante qu'ils reçoivent) mais aussi dopaminergiques, sérotoninergiques, noradrénergiques, cholinergiques, cabinnoïdes et adénosines. Au niveau de striatum deux sous populations de neurones gabaergiques sont distinguées : Les neurones constituant la voie directe avec projection axonale sur le pallidum interne et la substance nigra pars réticulata et les neurones constituant la voie indirecte avec projection axonale sur le pallidum externe et le noyau subthalamique. Ils ont un effet inhibiteur sur les neurones via le Gaba libéré.*

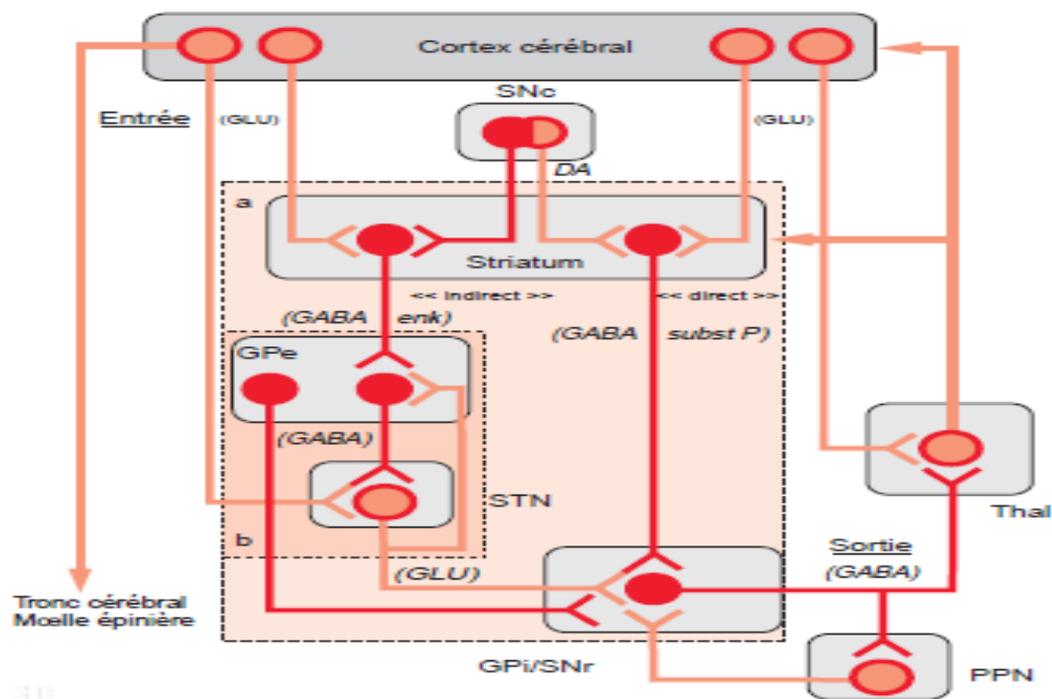
*Ces 2 sous populations se différencient :*

*Par les récepteurs dopaminergiques qu'elles portent, l'action de la dopamine, et les neuropeptides qu'elles contiennent.*

- *Les récepteurs de type D1 pour les neurones de la voie directe, avec effet neuro-excitateur de la dopamine sur les récepteurs D1, contenant les neuropeptides : la substance P et la dinorphine<sup>(159)</sup>.*
- *Les récepteurs de type D2 pour les neurones de la voie indirecte avec effet neuro inhibiteur de la dopamine sur les récepteurs D2 contenant le neuropeptide : enképhaline<sup>(159)</sup>.*

Dans la maladie de Parkinson, le déficit en Dopamine entrainera un dérèglement dans le fonctionnement des noyaux gris centraux avec une réduction de l'activité de la voie directe et une augmentation de l'activité de la voie indirecte. La conséquence finale est l'augmentation du tonus inhibiteur des structures de sortie (GPi/SNpr) sur les noyaux effecteurs, à l'origine de la symptomatologie parkinsonienne.

Diagramme schématique de la circuiterie fonctionnelle du système des ganglions de la base, modifié d'après Alexander et Crutcher<sup>(160)</sup>. Fig: 4



DA : dopamine ; Enk : enképhaline ; GABA : acide gamma-aminobutyrique ; GLU : glutamate ; GPe : globus pallidus

Externe ; GPi : globus pallidus interne ; PPN : noyau pédonculopontin ; SNc : substance noire compacta ; SNr : substance noire reticulata ; STN : noyau subthalamique ; Subst P : substance P ; Thal : thalamus ;

En noir : liaison inhibitrice ; en grisé : liaison excitatrice ; a : ensemble striopallidonigral (« coeur » des ganglions de la base) ; b : sous-ensemble GPe-STN

### E) Génétique et maladie de Parkinson

L'étiologie exacte de la maladie de Parkinson demeure inconnue ; la maladie de Parkinson fait partie des affections dégénératives du système nerveux central

*avec disparition sélective, progressive, et irréversible des neurones au niveau de la substance noire. Depuis la 1<sup>ère</sup> description clinique initiale par James Parkinson, il y'a deux siècles à nos jours, de nombreuses hypothèses étiologiques ont été avancées, qui sont le plus souvent fascinantes mais ne sont pas pour autant exactes. Les pistes étiologiques infectieuses, immunologiques évoquées durant les années vingt du 20<sup>ème</sup> siècle pendant un certain temps ont été abandonnées. Il semblerait aussi qu'un choc émotif ou un traumatisme souvent incriminés au début de la description de cette maladie, mais il n'existe aucune certitude à ce sujet. Une autre piste évoquée durant la moitié du siècle passé qui semble être sérieuse est celle de l'intoxication par des substances toxiques, MPTP, certains herbicides, pesticides et insecticides présents dans l'environnement et qui peuvent rester des années ( pour certains 3 décades) dans le milieu ambiant après leur utilisation par les agriculteurs, cette hypothèse toxique n'a pas été mise en évidence clairement pour l'instant. Une des pistes les plus sérieuses est celle de l'hérédité évoquée à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle par Gowers avec la description des premiers cas qui présentaient une histoire familiale qui a été également abandonnée pour une période donnée, puis reprise durant les années 80 du 20<sup>ème</sup> siècle à la suite de la publication d'une étude clinico-génétique de paire de jumeau par Ward et al <sup>(52,53)</sup>. Plusieurs études par l'IRM fonctionnelle ont été réalisées chez des paires de jumeaux qui ont montré un taux de concordance de diminution de capture striatale du traceur utilisé comme marqueur des neurones dopaminergiques, chez 75% des jumeaux monozygotes et 22% entre dizygote. Ces résultats confirment l'implication de facteurs génétiques au développement de la maladie de Parkinson <sup>(54, 55)</sup>. Depuis l'identification des familles où la MP a une transmission mendélienne (formes mono géniques) jusqu'à l'ère du séquençage de l'ADN à haut débit, nouvelle génération qui permet de séquencer l'ensemble des exons voire du génome d'un individu en une seule expérience. Cette technique est de plus en plus accessible et performante et a permis un apport décisif à la*

découverte de plusieurs gènes ou loci. Une analyse cas-témoin démontre que le risque relatif des apparentés au premier degré des patients parkinsoniens est trois à quatre fois supérieur à celui des apparentés des témoins. Ces différents travaux suggèrent que l'agrégation familiale observée est compatible avec un mode de transmission de type autosomique dominant ou autosomique récessif de pénétrance réduite<sup>(32,161)</sup>. Un phénomène d'anticipation des symptômes de plusieurs années d'une génération à la suivante ont été décrits, faisant suspecter l'intervention d'une mutation par expansion d'un tri nucléotide répété.

Les formes familiales sont rares, environ (10%), les formes sporadiques étant les plus fréquentes (90%) parfois même en l'absence d'une histoire familiale ; des cas apparemment sporadiques dus à une altération dans les gènes identifiés ont été décrits.

La biologie moléculaire s'est considérablement développée et constitue actuellement une piste très sérieuse dans la compréhension des mécanismes de la mort neuronale de la substance noire ; la découverte croissante de nouveaux gènes responsables de maladies de Parkinson avec un phénotype variable en inter et intra familial laisse prédire que la maladie de Parkinson n'est pas unique et le terme de MP « idiopathique » est devenu paradoxal voire obsolète.

Au 21<sup>ème</sup> siècle avec la découverte croissante dans le domaine de la génétique à l'origine de la MP, il serait juste que la définition de la maladie de parkinson devrait être une définition génétique rendant désuète la définition de la MP anatomopathologique qui est inaccessible du vivant du malade et la définition clinique qui dont le spectre ne cesse de s'accroître et de se modifier, et qui est toujours très en retard de la neurodégénérescence des neurones de la substance noire<sup>(162)</sup>.

*L'hypothèse actuelle la plus plausible combine à la fois les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux. La conséquence est la perte des neurones synthétisant la dopamine. Ce processus serait en rapport avec une vulnérabilité génétique, facilité et accéléré par la présence d'agents toxiques présents dans le milieu ambiant.*

***1°) Aspects cliniques et génétique de la maladie de Parkinson :***

*Depuis quelques années, les recherches génétiques ont permis d'identifier 18 loci classés sous la dénomination PARK et 11 gènes qui sont associés soit à des formes autosomiques dominantes soit à des formes autosomiques récessives<sup>(163)</sup> (voir tableau VII). Les mutations ponctuelles faux sens, réarrangements exoniques, ou encore les expansions d'un tri nucléotide sont responsables de différents phénotypes de syndromes parkinsoniens. Une hétérogénéité phénotypique et génotypique en inter et intrafamiliale a été décrite. Donc la maladie de Parkinson ne semble pas unique et on peut dire sans risque d'erreur qu'il y a des maladies de Parkinson. Ces formes génétiques constituent une piste pour comprendre les mécanismes de la mort neuronale dopaminergique. Ce champ est en cours d'exploration.*

**TABLEAU VII : Gènes impliqués dans les formes autosomiques dominantes, récessives de la maladie de Parkinson (MP) et certains facteurs de susceptibilités avec description clinique et neuropathologique<sup>(163)</sup>.**

Locus	Chromosome	Gène	Type de mutation	transmission	Phénotype clinique	neuropathologie
PARK 1	4q22.1	SNCA	Mutation A30P, E46K ,A53T	AD	MP ou DCL	Corps de lewy
PARK 2	6q25	Parkin	>100 mutations ponctuelles et réarrangements d'exons	AR	MP de debut précoce	Corps de lewy
PARK 3	2p13	??		AD	MP	??
PARK 4	4q22.1	SNCA	Duplications, triplications	AD	MP ou DCL	Corps de lewy
PARK 5	4p13	UCHL 1	Substitution 193 M	AD?	MP	??
PARK 6	1p36.12	PINK1	>20 mutations ponctuelles et réarrangements d'exons	AR	MP de debut précoce	Corps de lewy
PARK 7	1p36.23	Dj1	Mutations ponctuelles, deletions	AR	MP de debut précoce	??
PARK 8	12p12	LRRK2	Mutations ponctuelles, G2019S la plus fréquente.	AD	MP	Corps de Lewy classiquement
PARK 9	1p36.13	ATP13A2	Mutations ponctuelles	AR	Syndrome de kufor-rakeb, rarement MP	??
PARK 10	1p32	??		AD?	MP	??
PARK 11	2q37.1	GIGYF2	Mutations ponctuelles	AD	MP	??
PARK 12	Xq21-q25	??		Lié à L'X	MP	??
PARK 13	2p13.1	OMI/HTRA2	Mutations ponctuelles	AD?	MP	??
PARK 14	22q13.1	PLA2G6	Mutations ponctuelles	AR	Dystonie, SP, pyramidal, démence	Corps de lewy
PARK 15	22q12.3	FBXO7	Mutations ponctuelles	AR	SP, pyramidal	Corps de lewy
PARK 16	1q32	??		Susceptibilité	MP	??
PARK 17	16q11.2	VPS35	Mutations ponctuelles	AD	MP	??
PARK 18	3q27.1	EIF4G1	Mutations ponctuelles	AD	MP	Corps de lewy
	17q21.31	MAPT	Mutations ponctuelles	AD	Démence fronto-temporale avec SP	Dégénérescence neurofibrillaire
	15q26.1	POLG	Mutations ponctuelles	AR?, AD?	SP avec neuropathie , ophtalmoplégie	??
	12q24.12	ATXN2	Expansion de triplets CAG	AD	SCA, MP	Corps de lewy
	14q32.12	ATXN3	Expansion de triplets CAG	AD	SCA, MP	??
	1q22	GBA	Mutations ponctuelles	Susceptibilité ?	Maladie de Gaucher , MP	Corps de Lewy

*AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; SP : syndrome parkinsonien ;  
DCL : démence à Corps de Lewy ; SCA : ataxie spinocérébelleuse*

**a) Formes autosomiques dominantes (AD) :**

➤ **Gène :  $\alpha$ -synucléine**, (locus : *Park1 / Park4*) chromosome : 4q22.1

*Le locus *Park1* contenant le gène *SNCA* est le premier gène identifié dans les formes familiales de MP, découvert chez une grande famille Italo-américaine en 1997, de transmission AD <sup>(164)</sup>. Ensuite il a été décrit chez d'autres familles d'origine Grecque et Coréenne.*

*Le phénotype de la mutation faux-sens **A53T (209G>A)** <sup>(165)</sup> est celui d'un syndrome parkinsonien caractérisé par un âge de début précoce (45 ans en moyenne), un tremblement moins fréquent, une progression rapide de la maladie. Les signes cliniques atypiques sont plus fréquents : les troubles cognitifs avec présence de corps de Lewy, les troubles psychotiques (hallucinations), ainsi qu'un dysfonctionnement du système nerveux autonome (hypoventilation centrale, hypotension orthostatique, mouvements oculaires anormaux, myoclonies et incontinence.*

*Deux autres mutations aussi faux-sens, rares, ont été décrites par la suite ;*

**A30P (88G>C)** <sup>(166)</sup> dans une famille Allemande, et

**E46k (188G>A)** <sup>(167)</sup> dans une famille Espagnole.

*Le phénotype **A30P (88G>C)**, correspond à celui d'une Mpi, alors celui des sujets porteurs de la mutation **E46k (188G>A)** est plus proche de celui d'une démence à corps de Lewy.*

*Les duplications de ce gène *SNCA* produisent un phénotype clinique de syndrome parkinsonien de début tardif, d'évolution progressive, tandis que les triplications donnent un syndrome parkinsonien de début précoce et de progression rapide et plus sévère avec démence rapide, dysautonomie et présence de corps de Lewy diffus évoquant un phénotype d'une démence à corps de Lewy <sup>(168)</sup>. Les mutations de ce gène *SNCA* qu'elles soient ponctuelles faux sens ou réarrangements*

exoniques sont rares, inférieures à 2% dans les formes autosomiques dominantes (168, 169, 170,171). La découverte de mutations au niveau du gène SNCA a permis de grands progrès dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie. Nous y reviendrons en détail sur les apports génétiques dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie après avoir terminé les aspects cliniques et génétiques de la MP à la fin de ce sous chapitre.

➤ **Gène UCHL1, ubiquitine carboxy terminal hydrolase L1** : (Locus : PARK 5), chromosome 4p13.

Le gène UCHL1 est une protéine présente dans les corps de Lewy(12), impliquée dans la voie de dégradation ubiquitine protéasome. Une mutation faux sens (**P193M**) a été mise en évidence chez deux patients d'une même fratrie, chez une famille allemande (172), bien que le patient transmetteur de la mutation fût asymptomatique.

Phénotype : début tardif, de symptomatologie similaire à des formes sporadiques (MPI). Cependant, ni cette mutation, ni aucune autre mutation n'a été retrouvée ultérieurement dans de nombreuses familles analysées, remettant en doute le rôle de ce gène dans la maladie de Parkinson.

➤ **Gène LRRK2, (leucine rich repeat kinase 2):** (Locus Park8) chromosome 12q12.

La découverte récente du gène LRRK2 (leucine-rich repeat kinase2) (PARK8) qui code pour une protéine la dardarine (173,174), a révolutionné la génétique de la maladie de Parkinson puisqu'une seule mutation, **G2019S**, explique à elle seule une proportion importante des formes autosomiques dominantes de la maladie de Parkinson et des formes sporadiques. Le phénotype clinique est le plus souvent celui d'une maladie de Parkinson idiopathique dopa sensible(175), néanmoins quelques cas avec des atypies ont été décrits : dopa résistants, démence précoce, maladie du motoneurone, paralysie de la verticalité du regard. L'étude

neuropathologique est également variable montrant une perte des neurones de la substance noire avec le plus souvent la présence des corps de Lewy mais dans certains cas les corps de Lewy n'ont pas été retrouvés, une dégénérescence neurofibrillaire, des inclusions d'ubiquitine. Cette variabilité clinique et neuropathologique suggère que LRRK2 jouerait un rôle sur plusieurs carrefours de la neurodégénérescence. Cette mutation a été initialement associée à 3-10% des formes familiales de la maladie de Parkinson d'origine Européenne<sup>(176,177)</sup> et à 2% des cas apparemment isolés<sup>(178)</sup>. Depuis, de nombreuses études montrent que la fréquence de la mutation **G2019S** varie considérablement selon l'origine géographique et ethnique des populations étudiées. Très rare en Asie (inférieur à 0,1%)<sup>(179)</sup>, fréquente en Afrique du nord où elle atteint 37% dans les formes familiales<sup>(180)</sup> de la maladie de Parkinson contre 3% des cas familiaux d'origine Européenne<sup>(181)</sup>. De manière intéressante et inattendue, cette mutation a également été retrouvée chez 41% des cas apparemment isolés d'origine maghrébine contre 1% chez des témoins sains appariés sur l'origine géographique, soit un risque relatif de 48,6. Chez tous les patients, la mutation G2019S de LRRK2 est portée par le même haplo type, indiquant l'existence d'un effet fondateur unique. Cette mutation, G2019S, est aussi retrouvée avec une fréquence élevée chez des parkinsoniens américains d'origine juive ashkénaze : 29,7% chez des cas familiaux<sup>(177)</sup> et 13,3% chez des cas isolés contre 1% chez des témoins appariés sur l'origine ethnique. L'ensemble de ces résultats montre que, même en l'absence d'une histoire familiale, probablement en raison d'un phénomène de censure ou d'une pénétrance incomplète, une proportion importante de cas apparemment isolés de maladie de Parkinson résulte d'une mutation dominante du gène LRRK2. Des implications sont importantes en termes de conseil génétique, particulièrement pour les cas sans histoire familiale de maladie de Parkinson. La détection de cette mutation dominante du gène LRRK2 implique un risque élevé de récurrence chez les descendants. Cette mutation a été

*rapportée à l'état hétérozygote et homozygote chez des apparentés asymptomatiques et aussi quelques rares témoins suggérant une pénétrance incomplète dépendante de l'âge.*

*D'autres mutations ont été identifiées et semblent spécifiques d'une population donnée<sup>(173, 174)</sup> :*

- *la mutation **R1441G** fréquente dans la population Basque*
- *la mutation **I2020T** fréquente dans les familles Japonaises*
- *la mutation **G2385R** et la mutation **R1628P** dans des populations Asiatiques*
- *la mutation **G2019S (c.6055G>A)** dans la **population** Algérienne*

➤ ***Gène VPS 35**, vacuolar protein sporting 35 (Locus PARK17) chromosome 16q11.*

*C'est une mutation ponctuelle **D620N** au sein du gène VPS35, retrouvée chez moins de 0,1% des sujets parkinsoniens de forme sporadique et 1% des cas de forme familiale autosomique dominante<sup>(182)</sup>. Le phénotype a les mêmes caractéristiques cliniques que la maladie de Parkinson idiopathique, dopa sensible débutant en moyenne vers l'âge de 50 ans avec une pénétrance incomplète.*

➤ ***Gène OMI / HtrA2**, (locus : park13) chromosome : 2p13.1*

*C'est un gène qui code pour une protéase à serine mitochondriale. Le phénotype est un syndrome parkinsonien typique. Décrit chez des familles allemandes, avec mutation ponctuelle **G399S** et **A141S**<sup>(183)</sup>, rapportée uniquement chez quatre patients. Donc elle est rare.*

- **Gène EIF4G1**, (*eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1*) :  
*Locus PARK 18. Chromosome 3q26.*

*La mutation ponctuelle R1205H et d'autres mutations A502V, G686C, S1164R, R1197W ont été retrouvées dans quelques familles à travers le monde<sup>(184)</sup>. Le tableau clinique est celui d'une maladie de Parkinson d'évolution lente de début tardif avec présence de corps de Lewy.*

- **Gène ATXN2 (ataxin2) et ATXN3 (ataxin3) :**

*Des patients présentant un tableau clinique classique de maladie de Parkinson avec des expansions pathologiques de triplets CAG au sein des gènes de l'ataxie spinocérébelleuse de type2 (SCA2) et de l'ataxie spinocérébelleuse de type3 (SCA3) ont été décrits<sup>(185,186)</sup>.*

*Les patients SCA2 avec un phénotype parkinsonien présentent une taille d'expansion de triplets CAG plus courte et entrecoupée différemment par des triplets CAA. La mutation du gène ATXN3 est plus rarement associée à un phénotype de MP classique ; le plus souvent le syndrome parkinsonien coexiste avec l'ataxie cérébelleuse, une dystonie, un syndrome pyramidal et une neuropathie périphérique.*

- **Gène GBA :**

*Betaglucocérébrosidase responsable de la maladie de Gaucher impliqué aussi chez des patients présentant un syndrome parkinsonien. Les malades qui ont une maladie de Gaucher sévère augmente le risque de maladie de Parkinson de 13 contre seulement 2, pour les mutations conduisant à des formes moins sévères de la maladie de Gaucher<sup>(187)</sup>.*

**b) Formes autosomiques récessives (AR).**

➤ **Gène : parkine** ( **locus park2** ) chromosome : 6q26-q27.

*Le gène de la parkine est le plus fréquemment impliqué dans les formes autosomiques récessives. Ce gène identifié par les japonais<sup>(161)</sup> il y a plus de 40 ans concerne près de 50% des formes autosomiques récessives de la maladie de Parkinson<sup>(188)</sup> avec un début avant l'âge de 45 ans (varie entre l'âge de 9 à 43 ans) ; une proportion importante de mariages consanguins est retrouvée dans ces familles avec dans la plupart des familles un patient unique présentant une maladie de Parkinson de début précoce<sup>(189, 190, 191)</sup>. Dans ces familles, le gène de la parkine est muté chez plus de la moitié des patients pour lesquels la maladie débute avant l'âge de 20 ans et chez environ 25% de ceux pour lesquels elle débute entre 20 et 30 ans, sa fréquence relative décroît rapidement après l'âge de 30 ou 40 ans<sup>(189, 192, 193)</sup>. Ainsi en pratique clinique, la recherche de mutations du gène de la parkine n'est justifiée que dans des cas compatibles avec une transmission autosomique récessive et pour lesquels le début de la maladie se situe avant l'âge de 35 ans. Le phénotype des patients avec mutation du gène de la parkine est maintenant bien connu, avec des conséquences en termes de pronostic. Outre un âge de début précoce, la triade classique, bradykinésie, rigidité crantée, et tremblement de repos est presque constamment retrouvée avec un handicap fonctionnel relativement peu sévère. D'autres signes sont fréquemment associés tels des réflexes vifs, une dystonie matinale (avant tout traitement), une réponse importante et durable à la L-dopa, même à des doses faibles, des fluctuations motrices, des dyskinésies dopa induite d'apparition précoce, une réponse favorable à la stimulation cérébrale profonde, et l'absence de démence ou de signes dysautonomiques, même après des décennies d'évolution. Une particularité des cas parkine est neuropathologique : la plupart des cas examinés à ce jour présentent une dégénérescence pure de la substantia nigra et du locus coeruleus sans corps de Lewy, même si de rares cas avec des corps de Lewy ont été décrits<sup>(194)</sup>. La durée d'évolution est trois à quatre fois plus*

*lente que celle rapportée dans la littérature concernant les patients ayant une maladie de parkinson idiopathique. Le délai pour atteindre le stade V de Hoehn et Yahr (stade le plus évolué) est de 40 ans pour les patients ayant une mutation du gène de la parkine, contre 10 ans pour la maladie de Parkinson idiopathique. La mutation du gène de la parkine constitue un modèle de dégénérescence pratiquement pur de la voie dopaminergique nigrostriée. Le profil métabolique peut être exploré avec la [18 F] dopa ou plus récemment par le datscan (appelé aussi ioflupane [123]), un marqueur du métabolisme présynaptique de la dopamine, qui montre une forte diminution du taux de capture striatal à ces produits. Le profil métabolique est bien différent de celui rapporté comme normal ou légèrement diminué dans la dystonie dopa sensible dont le diagnostic différentiel n'est pas toujours facile cliniquement. Les autres gènes impliqués dans des formes autosomiques récessives de la maladie de Parkinson sont beaucoup plus rares que le gène parkine :*

➤ **Gène, PINK1 (PTEN-induced putative kinase1) (locus park6)**  
**chromosome: 1p36-p12.**

*Au début rapporté chez une famille Italienne consanguine<sup>(195)</sup>, puis identifié dans plusieurs familles récessives de différentes origines, avec une fréquence moindre que le gène parkine (10 fois moins). Le Phénotype : syndrome parkinsonien proche de celui des mutations de la Parkine, de début précoce (20-40 ans).*

➤ **Gène, DJ-1 (locus Park 7) chromosome: 1p36.23.**

*Identifié chez une famille Néerlandaise<sup>(196)</sup>. Ce gène est 100 fois moins fréquent que le gène parkine. Le tableau clinique est similaire à celui des sujets porteurs de mutations Parkine ou Pink1.*

➤ **Gène, ATP13A2 (locus Park 9), chromosome 1p36.13.**

*Ces mutations sont associées au syndrome de Kufo-Rakeb<sup>(197)</sup> rarement maladie de Parkinson autosomique récessif, de début précoce, rapidement progressif, avec dégénérescence pyramidale et démence.*

*Bonne réponse à la L-dopa.*

➤ **Gène, PLA2G6** (locus Park 14), chromosome 22q12-q13.

*Ce gène code pour une protéine appelée phospholipase A2.*

*Phénotype : syndrome parkinsonien avec dystonie<sup>(198)</sup>, syndrome pyramidal, déclin cognitif. D'évolution rapidement progressive. Neuro imagerie (IRM) : atrophie cérébrale.*

➤ **Gène FBX07**, (locus Park15), chromosome 22q12-q13.

*Trois familles ont été rapportées avec mutation dans le gène FBX07.*

*Phénotype : forme juvénile, début avant l'âge de 20 ans (de 10 à 19 ans).*

*Syndrome parkinsonien d'évolution progressive avec spasticité<sup>(199)</sup> ; la réponse à la L-dopa est variable.*

## **2•) Intérêt et apport des données génétiques dans la maladie de Parkinson<sup>(163)</sup>**

*La découverte des mutations génétiques délétères dans les formes mono géniques de la MP suggèrent que les formes génétiques et sporadiques de MP ont un processus pathogénique commun. Les gènes formellement associés à la MP de transmission autosomique dominante et récessive codent pour des protéines bien spécifiques qui sont très répandues dans les neurones cérébraux. Il est intéressant pour comprendre les mécanismes physiopathologiques de ces mutations génétiques de connaître les fonctions intracellulaires de chaque protéine avant et après l'anomalie génétique.*

*Le gène SNCA code pour une protéine alpha synucléine retrouvée dans les vésicules synaptiques et les membranes plasmiques ; elle a un rôle via les lipid*

*rafts qui sont des micros domaines membranaires dans la régulation de la dynamique des vésicules, le métabolisme des lipides et la modulation de la concentration de dopamine intracellulaire. Son agrégation intra neuronale et la formation de corps de Lewy sont des marqueurs histologiques de la maladie de Parkinson familiale et sporadique, et à l'origine de la mort neuronale. L'alpha synucléine est constituée de monomères qui peuvent s'agrèger en oligomères et se lient aux membranes sous formes d'hélice alpha. Ces oligomères sont stabilisés par des feuillettes de type  $\beta$  formant des protofibrilles. Les oligomères solubles et les protofibrilles semblent être les formes toxiques de l'alpha synucléine. Les mutations ponctuelles A53T et A30P provoquent la formation préférentielle de proto fibrilles toxiques. La toxicité induite par l'alpha synucléine est responsable d'une altération du transport vésiculaire entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi, d'une diminution de la libération des vésicules synaptiques, d'un dysfonctionnement mitochondrial avec perturbation du métabolisme énergétique et d'induction de l'apoptose. Cette toxicité est également à l'origine d'un dysfonctionnement des voies de dégradation protéique par le système ubiquitine-protéase et de l'autophagie par inhibition des fonctions lysosomiales. Les études in vitro ont montré que l'alpha synucléine et ses agrégations ont la capacité à se propager de cellules en cellules par exocytose.*

**Le gène LRRK2** code pour une protéine appelée Dardarine qui se trouve dans le cytoplasme cellulaire, associée aux membranes vésiculaires (lysosome, endosome) mitochondries externes, synaptiques, du réticulum endoplasmique, de l'appareil de Golgi et aux lipid Rafts. Elle se trouve aussi dans les corps de Lewy. La protéine Dardarine appartient à la super famille Ras /GTPase et plus particulièrement à la famille ROCO, caractérisée par la présence d'un domaine GT/Pase (ROC) et d'un domaine COR. Parmi les autres domaines fonctionnels se trouve un domaine kinase. Les mutations principales sont localisées dans les domaines GTPase et kinase, suggérant une altération de la signalisation

cellulaire. Le domaine GTPase contrôle l'activité de phosphorylation du domaine kinase. Le domaine kinase régule l'activité du domaine GTPase /Roc. Il existe donc une autorégulation entre ces deux domaines, participant au processus pathologiques. LRRK2 est impliquée dans le contrôle et le maintien de la longueur des neurites par un mécanisme d'autophagie, dans l'endocytose des vésicules synaptiques et le tri vésiculaire entre axones et dendrites dans la transduction des signaux. LRRK2 joue un rôle dans la phosphorylation de l'alpha synucléine. La mutation G2019 S de LRRK2 favorise la phosphorylation, l'agrégation et la propagation de l'alpha synucléine aux cellules voisines.

**Le gène VPS35** code par un complexe impliqué dans le transport rétrograde entre endosome et l'appareil de Golgi et le recyclage des protéines associées aux membranes.

**Le gène EIF4G1** code pour une protéine appartenant au complexe chargé d'initier la traduction de certains ARNm impliqués dans la régulation de l'activité mitochondriale.

**La protéine Ataxin2** est localisée dans l'appareil de Golgi et ses membranes, elle est associée aux polyribosomes et est impliquée dans la maturation des ARN, alors que l'Ataxin3 semble être impliquée dans l'ubiquitination des protéines.

**La protéine parkine** est une enzyme ubiquitine-lipase localisée dans le cytosol, la vésicule synaptique, l'appareil de Golgi, le réticulum endoplasmique et la membrane mitochondriale externe ; elle a un rôle dans le trafic vésiculaire, la perturbation de l'élimination des mitochondries endommagées (mitophagie) ; elle semble être un des mécanismes principaux de la mort neuronale associée à la parkine. La parkine est recrutée par les mitochondries endommagées caractérisées par une diminution de leur potentiel de membrane et entraîne leur élimination par les autophagosomes. La mitophagie fait intervenir

*l'ubiquitination du facteur de fusion mitochondriale par la parkine. Les mutations de parkine perturbent l'ubiquitination des mitochondries et la mitophagie.*

***La protéine PINK1** est localisée dans le cytosol et l'espace inter membranaire mitochondrial ; elle agit en avant de la parkine dans la voie de dégradation des mitochondries endommagées et régule la phosphorylation oxydative en jouant sur la fission mitochondriale.*

***Dj-1** est une protéine localisée dans le cytoplasme, et dans les mitochondries, elle a un rôle antioxydant, elle maintient l'intégrité des mitochondries et limite l'agrégation de l'alpha synucléine.*

*Récemment, il a été démontré que la protéine Parkine, Pink1, Dj1 forme un complexe dont le rôle est l'ubiquitination et la dégradation des substrats de la parkine. Ces données neurophysiopathologiques nous renseignent sur les mécanismes moléculaires qui sont liés entre eux, à l'origine de la mort neuronale ; ils semblent être impliqués dans le dysfonctionnement mitochondriale, la perturbation du trafic vésiculaire, l'atteinte des voies de dégradation des protéines et des organistes cellulaires (autophagie et système ubiquitaire – proteasome).*

*En effet, les protéines qui codent pour les gènes parkine, PINK1, DJ1, OMI/HTRA2 et FBXO7 sont impliquées dans le maintien des fonctions mitochondriales.*

*Les protéines qui codent pour les gènes SNCA, LRRK2, VPS35, ATP13A2, GBA sont impliquées dans le trafic vésiculaires et les phénomènes d'endocytoses.*

*Enfin sont impliquées dans les voies de dégradation les protéines qui codent pour les gènes SNCA, LRRK2, VPS35, parkine, PINK1, Dj1, GBA et ATP13A2.*

*Les progrès réalisés dans le domaine de la technologie ont constitué un apport considérable dans la compréhension du processus pathogénique de ces différentes mutations génétiques, dans le but est de développer les essais thérapeutiques à viser neuroprotecteur voire curatif dans un avenir qu'on espère proche.*

### **VII) *Prise en charge de la maladie de Parkinson***

*La maladie de Parkinson est une affection chronique évoluant sur plusieurs étapes, différentes, nécessitant une prise en charge adaptée pour chaque étape. Les traitements médicaux et chirurgicaux restent à ce jour purement symptomatique. Les stratégies thérapeutiques ont pour objectif de ralentir la progression du processus dégénératif, de corriger les signes de la maladie en préservant longtemps que possible l'autonomie et la qualité de vie des malades parkinsoniens. Cette prise en charge est non pharmacologique, pharmacologique, et chirurgicale ; environ 5% des malades répondent aux critères de la stimulation cérébrale profonde. Le traitement non pharmacologique consiste à impliquer plusieurs équipes (neurologues, physiothérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes et des psychologues). Le traitement pharmacologique est largement dominé par les traitements dopaminergiques et les agonistes dopaminergiques ; en effet l'enthousiasme suscité par la découverte de la lévodopa dans les années 1960(Cotzias et al 1967) <sup>(200)</sup> fut progressivement marqué par l'émergence d'effets indésirables de la dopa thérapie(syndrome de la dopa thérapie). Les agonistes dopaminergiques furent alors successivement développés à partir de 1973 (Tolosa et al.) <sup>(201)</sup>. Ils entraînent beaucoup moins le syndrome de la dopa thérapie et leur efficacité est inférieure à celle de la L-dopa. Ces traitements présentent cependant un certain nombre d'effets secondaires bien connus (Cardiovasculaires, neuropsychiques, altération de la vigilance)<sup>(202)</sup>.L'utilité objective des échelles d'évaluation clinique , l'apport de la rééducation fonctionnelle et surtout les nouvelles techniques chirurgicales essentiellement la stimulation du noyau subthalamique dont les effets*

*symptomatiques sur les signes moteurs et non moteurs ont été confirmés, font partie de la prise en charge de la maladie.*

**A) Annonce du diagnostic :**

*La maladie chronique constitue un défi pour le médecin et pour le patient. Elle est devenue un problème de notre système de santé en raison du nombre qui en sont atteints, et qui ne cesse de s'accroître vu l'augmentation de l'espérance de vie et des conséquences médicales, sociales et économiques qui en découlent. Annoncer un diagnostic de maladie chronique comme la maladie de Parkinson est une étape critique sans doute la plus importante dans l'histoire d'un patient. En effet cette annonce bascule le malade d'un état normal à un état pathologique. Elle n'est jamais quelque chose de facile, ni pour celui qui l'annonce, ni pour celui qui l'entend. Cette annonce qui fait mal d'autant plus que le patient est jeune et actif doit être prudente et progressive, faisant intervenir si nécessaire la coordination interprofessionnelle (médecin traitant, infirmier, psychologue...). Elle peut faire souffrir le malade et parfois elle peut menacer sa vie. L'explication de l'organisation de la prise en charge aidera le patient à structurer le vécu de sa maladie. Il convient de rappeler que la disponibilité, l'écoute, le partage, l'accompagnement sont des actes fondateurs de la relation médecin/malade. Il est donc souhaitable au cours des consultations qui seront régulières de mettre en valeur les perspectives positives que représentent l'efficacité symptomatique attendue du traitement dopaminergique, l'existence des formes à évolution lente et l'épargne relative des fonctions mentales. Ces aspects laissent espérer la préservation de la qualité de vie socio- professionnelle et familiale du moins les premières années de la maladie dite période de « lune de miel ».*

**B) Les traitements :**

**1°) La Neuroprotection :**

*Le terme de neuroprotection a été évoqué pour la première fois durant les années 1950.*

*Dans les années 1980, il a pris une dimension plus large avec l'apparition de molécules comme les antagonistes NMDA. La plupart des neuroprotecteurs agissent comme antioxydant. Actuellement deux molécules, qui sont des inhibiteurs de la monoamine oxydase-B (IMAO-B : Sélégiline et Rasagiline), ont un effet neuroprotecteur selon les essais cliniques (étude Adagio)<sup>(203,204)</sup>.*

*Le principe est d'arrêter ou de ralentir le processus de la mort neuronale par des moyens pharmacologiques. Il est difficile de la mesurer mais on peut décrire des courbes virtuelles d'évolution de la maladie avec une certaine pente. L'agent neuroprotecteur c'est celui qui modifie cette pente évolutive, si le stock de dopamine baisse de 5%/an, et si on le ramène à 2%, c'est un signe en faveur de la neuroprotection. Chez l'homme il est difficile de démontrer réellement la neuroprotection ; on a des éléments indirects et il existe deux types d'essais cliniques qui peuvent avancer les arguments de la neuroprotection.*

➤ **Les essais de delayed Start :**

*On administre un produit pendant une longue durée pour une moitié de la cohorte, tandis que l'autre moitié dans une brève durée, l'exposition plus longue du produit a protégé l'évolution de la maladie ; donc c'est un argument indirect. Le delayed Start est aujourd'hui le mieux, le plus cohérent pour démontrer indirectement la neuroprotection ; cela a été réalisé avec un IMAO-B : la rasagiline, l'effet bénéfique de cette molécule s'est traduit par un ralentissement et une réduction de la détérioration des scores UPDRS<sup>(203)</sup>.*

➤ **Méthodes Wash- Out :**

*On traite les patients bras parallèle avec du placebo, un produit A, un produit B ou avec plusieurs doses du même produit et ensuite on arrête le traitement et on regarde quelques semaines après l'état des patients, puis on mesure indirectement leur aggravation ou leur amélioration<sup>(205, 206)</sup>. Cet essai est impossible chez les malades évolués, parce qu'éthiquement ce n'est pas raisonnable d'arrêter le*

*traitement pendant plusieurs semaines, ça peut être grave pour certains malades pouvant être à l'origine d'un syndrome malin (fièvre, rigidité musculaire, altération de la conscience, troubles du système autonome, un taux de CPK élevé). Il est très difficile de savoir à quel moment on a levé l'effet symptomatique du produit. Donc actuellement on n'a pas de méthodes crédibles en clinique pour mesurer la neuroprotection.*

## **2°) Neurorestauration :**

*Elle consiste à récupérer des fonctions qui étaient perdues. C'est le cas de la transplantation cellulaire et la thérapie génique.*

### **➤ Thérapie cellulaire :**

*C'est le cas des cellules médullo-surénaliennes, des cellules mésencéphaliques fœtales, des cellules ganglionnaires sympathiques transplantées dans un système qui en manque.*

*Elle consiste à rétablir une sécrétion dopa minergique déficiente au niveau striatal ; c'était une idée pour réparer un système nerveux lésé. Dans les années 90, il y a eu pas mal d'expérimentation sur un certain nombre de patients parkinsoniens, qui ont été décevantes. Les résultats cliniques étaient présents mais très irréguliers et les complications assez nombreuses. Cette thérapie nous a laissé espérer que la mise au point des neurones dérivés de cellules souches règle pas mal de problèmes notamment les problèmes éthiques, les problèmes de qualité de nombre de cellules et malheureusement le principal handicap des programmes de transplantation est lié au fait que la synucléine soit contagieuse et qu'on la découvre 10 ans après le début de la transplantation<sup>(207, 208, 209, 210,211)</sup>. Cet axe thérapeutique est entrain d'être abandonné.*

➤ **Thérapie génique :**

*Elle consiste à introduire un gène étranger(ou plusieurs), transgène, incorporé dans un vecteur qui les transporte dans les cellules cibles afin de modifier le métabolisme.*

*Le vecteur est un virus modifié pour empêcher sa réplication ou un plasmide.*

*Plusieurs essais thérapeutiques ont été publiés concernant la thérapie génique dans la maladie de Parkinson, réalisés chez des patients parkinsoniens à différents stades de la maladie. Certains ont utilisé un virus de type AAV (Adéno-associated virus), contenant soit le gène de la glutamic acid décarboxylase, soit la décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC), soit la neuritine (un facteur neurotrophique)<sup>(212)</sup> et d'autres (Prosavin) reposant sur l'usage d'un lentivirus comportant trois gènes synthétisant de la dopamine<sup>(213,214)</sup> : la tyrosine hydroxylase, la GTP cyclo-hydrolase et la décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC).*

*L'intérêt de la thérapie génique en injection intracérébrale au niveau du striatum est qu'elle pourrait permettre d'obtenir une stimulation dopaminergique continue. Ces thérapies géniques ont été bien tolérées avec une efficacité significative du score UPDRS moteur et le score PDQ39 qui étaient meilleur qu'à la Baseline. Mais il semblerait que ces résultats ne sont plutôt pas concurrentiels avec la stimulation électrique chronique qui est plus performante.*

**3\*) LE TRAITEMENT MEDICAL :**

**a) Médicaments antiparkinsoniens.**

*La L-dopa, médicament de référence dans le traitement de la MP, améliore tous les signes cliniques de la MP. La L-dopa est une intermédiaire dans la voie de synthèse de la dopamine. Après ingestion orale, la L-dopa est absorbée au niveau du duodénum et du jéjunum ; elle est transportée activement dans la circulation sanguine par un mécanisme spécifique aux acides aminés neutres. En raison de sa large distribution, seule une faible fraction atteint le cerveau après un transport actif à travers la barrière hémato- encéphalique. Une fois dans le cerveau, la L-dopa est*

*rapidement dégradée en dopamine par une dopa-décarboxylase. Ainsi la L-dopa transformée en dopamine est le principal mécanisme conduisant à l'effet pharmacologique de la L-dopa. La dopamine est un neurotransmetteur impliqué dans plusieurs fonctions cognitives, motrices, l'humeur, le sommeil, la motivation, la sensibilité à la douleur et l'apprentissage. La diminution de la production et d'action de la dopamine entraîne un dysfonctionnement des noyaux gris centraux à l'origine des signes de la maladie de Parkinson de degrés variables d'un patient à un autre. La demi-vie de la L-dopa est courte ; environ 01 heure. Afin d'éviter la dégradation en dopamine en dehors du système nerveux central, la L-dopa est systématiquement associée dans ses préparations pharmaceutiques à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique (Carbi dopa ou benserazide), permettant ainsi d'augmenter la quantité de la L-dopa disponible pour le cerveau, d'augmenter sa demi-vie à 90 minutes et de réduire les effets secondaires systémiques digestifs et cardio-vasculaires de la dopamine.*

*D'autres molécules sont disponibles pour le traitement de la MP ; Ce sont les agonistes dopaminergiques ergotés (Bromocriptine, pergolide, cabergoline) et non ergotés (Péribédil, ropinirole, pramipéxole, rotigotine, apomorphine), les anticholinergiques, l'amantadine, les inhibiteurs de la cathéchol-o-méthyl transférase (ICOMT) (l'entacapone et tolcapone prolongeant la demi-vie de la L-dopa), les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO-B) (Sélégiline et rasagiline) qui retardent la dégradation intra cérébrale de la dopamine et les antagonistes du récepteur A2A de l'adénosine et les agonistes du récepteur 5HT1A de la sérotonine qui ont démontré cette potentialité à diminuer les dyskinésies et à renforcer en même temps l'effet antiparkinsonien de la L-dopa.*

*Il est certain que la L-dopa reste le médicament de référence pour la MP, mais ces dix dernières années l'arsenal thérapeutique s'est enrichi par d'autres molécules en particulier les agonistes dopaminergiques et les IMAO-B. Leur preuve dans des essais cliniques a été démontrée avec des résultats encourageants de suivi à long terme de*

cohortes de patients. Par exemple la Rasagiline (IMAO-B de nouvelle génération) diminue modérément, mais significativement l'évolution de la maladie de parkinson d'une part et agit sur les symptômes de la maladie d'autre part(203). Cette molécule a complètement modifié nos stratégies thérapeutiques : avant on avait uniquement un traitement symptomatique mais actuellement on a un traitement potentiellement neuroprotecteur. Elle est intéressante à tous les stades de la maladie surtout lorsque les fluctuations motrices sont présentes ; on renforce la stimulation dopaminergique avec cette molécule. Une autre molécule, un agoniste dopaminergique (Pramipéxole) a fait l'objet d'un essai clinique de grande dimension avec en plus de l'imagerie fonctionnelle les patients parkinsoniens exposés pendant longtemps à la molécule ont évolué moins vite que les patients exposés au placebo. Ces traitements permettent de ralentir l'évolution de la maladie. Les agonistes dopaminergiques ont été signalés ces dernières années comme pouvant avoir un effet neuroprotecteur ou modificateur de l'évolution de la maladie sur des bases d'imagerie fonctionnelle en utilisant soit le transporteur de la dopamine soit la fluorodopa.

Tous les produits antiparkinsoniens sont résumés dans le : *Tableau VI d.*

*Les antiparkinsoniens disponibles en Algérie :*

- \* **Modopar** (L-dopa +benserazide): cp dosé à 250mg,  
forme à libération immédiate
- \* **Levomed** (L-dopa + carbi dopa):cp dosé à 250mg et 100mg,  
forme à libération immédiate
- \* **Parkinane** (Anti cholinergique) : cp dosé à 2mg et 5mg
- \* **Bromocriptine** (Agoniste dopaminergique ergoté) : cp dosé à 2,5mg
- \* **Entacapone** (Icomt) : cp dosé à 200mg
- \* **Keprnirol** (générique de ropinirole: agoniste dopaminergique non ergoté)  
Cp dosé à 0,25mg et 1mg



DC	Spécialités	Présentations et dosages	A retenir
<b>Levodopa</b>			
<b>Lévodopa + bensérazide</b>	Modopar	Gélules à 62,5 mg (50 mg /12,5 mg), 125 mg (100/25 mg), 250 mg (200/50 mg) Cp dispersible pour susp buv. à 125 mg (100/25 mg) gélule LP à 125 mg (100/25 mg)	- prise ½ h avant ou 1 h après les repas (sauf si nausées) - Cp dispersible : à diluer dans l'eau et à consommer dans la demi-heure. La forme dispersible facilite l'observance pour les patients ayant des troubles de la déglutition. Prise à jeun, elle raccourcit le délai de déblocage par rapport à la forme standard
<b>Levodopa + carbidopa</b>	Sinemet	Cp sécable à 100/10mg, 250/25 mg. Cp LP à 100/25 mg, 200/50 mg	Administration de préférence à la fin des repas (au début des repas pour les formes LP) ou avec un peu de nourriture
<b>Levodopa + carbidopa + entacapone</b>	Stalevo	Cp à 50/12,5/200 mg ; 75/18,75/200 mg, 100/25/200 mg ; 125/31,25/200 mg ; 150/37,5/200 mg ; 200/50/200 mg	- administration pendant ou en dehors des repas - un seul cp de stalevo par prise (ne dépasser 200 mg d'entacapone par prise) - surveillance du poids en cas de diarrhée
<b>Inhibiteurs de la catéchol -o- méthyltransférase</b>			
<b>Entacapone</b>	Comtan	Cp à 200 mg	- prise indifférente par rapport aux repas - surveillance du poids en cas de diarrhée
<b>Talcapone</b>	Tasmar	Cp à 100 mg	- prescription réservée aux spécialistes en neurologie - surveillance particulière (toxicité hépatique) - prise indifférente par rapport aux repas - diarrhée pouvant nécessiter l'arrêt du traitement
<b>Agonistes dopaminergiques</b>			
<b>Bromocriptine</b>	Parlodel Bromo-kin	Cp sécable à 2,5 mg Gélules à 5 et 10 mg	- administration au milieu du repas pour améliorer la tolérance digestive
<b>Lisuride</b>	Dopergine	Cp sécable à 0,2 et 0,5 mg	- administration au milieu du repas pour améliorer la tolérance digestive
<b>Pergolide</b>	Célanse	Cp sécable à 0,05 ; 0,25 et 1 mg	En cours d'arrêt de commercialisation
<b>Péribédil</b>	Trivastal	Cp à 20 mg cp LP à 50 mg	Administration en fin de repas
<b>Pramipexole</b>	Sifrol	Cp à 0,18 et 0,70 mg Cp LP à 0,26 ; 0,52 ; 1,05 ; 2,10 mg	- Administration en cours ou en fin des repas - Pour les formes LP administration chaque jours à peu près à la même heure
<b>Ropinirole</b>	Requip Requip LP	Cp à 0,25 ; 0,50 ; 1 ; 2 ; 5 mg Cp LP à 2 ; 4 ; 8 mg	- Forme comprimé : administration de préférence au cours des repas pour améliorer la tolérance digestive - Forme LP : prise indifférente par rapport au repas mais chaque jour à la même heure
<b>Rotigotine</b>	Neupro	Disp transdermique à 2mg/24 h ; 4 mg/24 h ; 6mg/24h ; 8 mg/24 h	Changer le patch chaque jour à heure fixe. Varier le site d'application à chaque fois. Ne pas utiliser un même site plus d'une fois toutes les deux semaines. Conserver entre 2 et 8°C
<b>Apomorphine</b>	Apokinin	Stylo injct prérempli 10 mg /ml Sol inj 50 mg /5 ml	Utiliser le stylo avec des aiguilles de type 28 G. le stylo se conserve 30 jours après la première injection à T < 25 °C
<b>Inhibiteurs des monoamines-oxydases B</b>			
<b>Ségiline</b>	Dépéryl	Cp sécable à 5 mg	En une prise matinale ou en deux prises au petit déjeuner et au déjeuner
	Otrasel	Lyophilisat à 1, 25 mg	Laisser dissoudre sur la langue, le matin, 5 minutes au moins avant le petit déjeuner. Ne pas manger, boire les 5 min suivant la prise
<b>Rasagiline</b>	Azilect	Cp à 1 mg	Prise pendant ou en dehors des repas
<b>Anti glutamatergiques</b>			
<b>Amantadine</b>	Mantadix	Capsule à 100 mg	L'activité antiparkinsonienne diminue après plusieurs mois

medicaments antiparkinsoniens Tableau : VIId

**b) Indications thérapeutiques :**

*La question qui se pose actuellement ; quand et comment instaurer le traitement symptomatique ?*

*Les recommandations actuelles qui sont reprises des conclusions d'une conférence de consensus des neurologues<sup>(144)</sup> (Américains de 1997 et français de Mars 2000) disent : il faut mettre en place le traitement symptomatique chez un parkinsonien de novo que lorsqu'il y a véritablement une gêne fonctionnelle et d'utiliser autant que possible surtout chez les sujets jeunes les agonistes dopaminergiques avant d'introduire la L-dopa.*

*Certaines équipes aujourd'hui reviennent sur ces concepts en disant qu'il faut traiter rapidement et ne pas attendre que la gêne fonctionnelle soit suffisamment présente pour justifier ce traitement symptomatique et il faut utiliser la L-dopa plus précocement, parce que la L-dopa est plus efficace que les agonistes dopaminergiques.*

*D'autres équipes préconisent maintenant un traitement potentiellement neuroprotecteur (étude Adagio)<sup>(203)</sup> contrairement à ce que disait la conférence de consensus chez le jeune parkinsonien de novo, on prescrit plus un agoniste dopaminergique à posologie maximale par peur des troubles de comportement impulsif (TCI) qui sont liés à une dose élevée des agonistes dopaminergiques. C'est pour cela qu'un IMAOB (Rasagiline) trouve sa place à la fois neuroprotecteur et aussi symptomatique, donc c'est une autre alternative thérapeutique et par la suite elle permet de gagner du temps pour l'introduction secondaire de la L-dopa afin de retarder le plus longtemps possible les effets indésirables de la L-dopa. Incontestablement, chez un parkinsonien de novo, la qualité de vie sous L-dopa est meilleure que les agonistes dopaminergiques et les IMAOB ; ces derniers retardent les complications motrices et il faut agir en fonction du contexte ; l'âge ; l'activité professionnelle ; l'environnement social...etc.*

**c) Stratégie thérapeutique :**

→ **Pour la phase initiale** de la maladie de Parkinson,

Deux facteurs guident le choix thérapeutique initial <sup>(215)</sup>: l'âge de début et l'importance de la gêne fonctionnelle dans l'exécution des tâches quotidiennes (faire sa toilette, s'habiller, se déplacer seul à l'extérieur, conduire sa voiture, écrire...), un risque de licenciement au travail ou des troubles de la marche entraînant des chutes. Citons parmi les facteurs permettant d'évaluer la gêne fonctionnelle <sup>(216,217)</sup>

La présence de symptômes au niveau de la main dominante plutôt que de la main non dominante ;

1. l'aptitude à poursuivre l'activité professionnelle ou au contraire la nécessité d'une réduction du temps de travail voire d'un arrêt lié à la maladie ;
2. la prédominance d'un type de symptôme, l'akinésie étant plus handicapante que le tremblement ;
3. l'appréciation subjective du handicap par le patient (par exemple, un tremblement de repos modéré peut poser problème au travail dans certaines professions où le sujet est exposé au public) ;
4. l'appréciation de la gêne fonctionnelle par le médecin, ceci nécessite idéalement le choix consensuel d'un score de gravité ou de handicap extrait par exemple de l'échelle internationale UPDRS <sup>(218)</sup>.

En l'absence de traitement neuroprotecteur prouvé, il est recommandé l'abstention thérapeutique s'il n'y pas de gêne fonctionnelle.

*La prescription d'un traitement antiparkinsonien devient nécessaire si les patients présentent une gêne fonctionnelle dans leur vie quotidienne<sup>(215)</sup>.*

- *Si cette gêne fonctionnelle est peu importante, l'anti cholinergique, les IMAO-B ou l'amantadine sont proposés en fonction de l'âge et de la présentation clinique (Symptômes prédominants).*

*Lorsque la gêne est plus importante le traitement dépend principalement de l'âge du patient :*

- *Si les patients ont un âge inférieur à 60 ans : les agonistes dopaminergiques, les IMAO-B (la Rasagiline) sont préconisés, soit isolément ou associés.*
- *Les sujets de plus de 70 ans, la L-dopa reste le traitement de référence préconisé d'emblée. Le risque de complications motrices est moindre et le risque de troubles neuropsychiatriques est augmenté sous agonistes dopaminergiques.*
- *Entre 60 et 70 ans : Le choix pourrait se faire selon l'état général et les fonctions cognitives du patient, entre un agoniste dopaminergique, un IMAOB, la L-Dopa ou leur association précoce. Chacun a une posologie infra thérapeutique afin de limiter les effets indésirables en particulier des agonistes dopaminergiques et de la L-dopa. En revanche la Rasagiline possède une bonne titration et elle est bien tolérée selon l'étude Adagio.*

*L'argument majeur en faveur d'un traitement initial par agonistes dopaminergiques chez les sujets de moins de 60 ans est la réduction significative du risque de survenue de complications motrices. Leur utilisation en traitement initial est associée à un risque 2 à 3 fois plus faible de survenue de dyskinésies et de fluctuations motrices pendant les 3 à 5 premières années de traitement<sup>(219,221)</sup>. En revanche, si un sujet a été exposé au préalable à la L-dopa, les agonistes dopaminergiques ne protègent pas du risque ultérieur de survenue de dyskinésies (phénomène de priming). En termes d'efficacité, les diverses études n'ont pas*

*montré de supériorité d'un agoniste par rapport à un autre, mais leur efficacité est moindre par rapport à la L-dopa. Dans les essais randomisés comparant la L-dopa avec les agonistes dopaminergiques, les signes moteurs de la MP s'améliorent de 40 à 50 % sous L-dopa versus 30 % environ sous agonistes dopaminergiques<sup>(220, 221)</sup>. Par ailleurs, chez la plupart des patients sous agonistes dopaminergiques, un traitement supplémentaire par L-dopa a été nécessaire dans les 2 à 3 premières années de traitement afin de contrôler au mieux les symptômes moteurs<sup>(220, 222)</sup>. Cependant, les différences observées n'étaient pas considérées comme cliniquement significatives, étant donné qu'elles n'avaient pas de conséquence sur les scores relatifs aux activités de la vie quotidienne<sup>(220, 221)</sup>. Les agonistes dopaminergiques ergotés ont plus d'effets indésirables : somnolence, hallucinations, troubles du comportement impulsifs (à dose élevée), œdème, risque de fibrose pulmonaire ou rétro péritonéale, valvulopathie<sup>(202)</sup>.*

#### ***d) Effets indésirables de la L-dopa.***

*Il serait utile de rappeler les effets indésirables de la L-dopa dans l'immédiat, et à long terme :*

##### *1°) Dans l'immédiat*

- *Gastro-intestinaux : anorexie, nausées et vomissements sont les principaux effets indésirables mineurs du traitement par la L-dopa. Ces effets peuvent être minimisés par le fractionnement des prises, en même temps ou immédiatement après les repas tout en augmentant la dose efficace progressive. Si persistance de ces troubles empêchant les prises orales, il faut associer la dompéridone.*

- *Cardio-vasculaires : tachycardie, extrasystoles ventriculaires et fibrillation ventriculaire font partis des effets indésirables de la L-dopa mais leur incidence semble être faible.*
- *Troubles psychiques et comportementaux : hallucinations, somnolence, syndrome dépressif, anxiété, insomnie, confusion mentale peuvent se voir chez les malades parkinsoniens sous L-dopa.*
- *Ces dernières années, les troubles du comportement impulsif (jeu pathologique, achats compulsifs, hypersexualité, alimentation compulsive) ont été rapportés sous traitement par L-dopa, mais ils sont beaucoup plus fréquemment observés avec les agonistes dopaminergiques<sup>(223, 224)</sup>.*

2°) *Effets indésirables à long terme : les fluctuations motrices et les Dyskinésies.*

3°) *Autres effets indésirables rares :*

- *Crise de glaucome aigu.*
- *Atteintes hématologiques : Test de combs positif avec signes d'hémolyse.*
- *Bouffées de chaleur.*
- *Aggravation ou déclenchement d'une goutte.*
- *Élévation modérée de l'urée sanguine, transaminases, phosphatases alcalines sériques et de la bilirubine.*

4°) *Contre-indications :*

- *Psychose grave car risque d'exacerbation du trouble mental.*
- *Angor récent.*

- *Glaucome avec angle irido-cornéen fermé.*

→ *Stade avancé de la maladie :*

*Au début du traitement, la réponse aux antiparkinsoniens est de longue durée, permettant une amélioration significative des symptômes moteurs généralement supérieure à 50% sur le score moteur de l'échelle UPDRS et de la qualité de vie ; cette période appelée « lune de miel » dure de 02 à 06 ans environ <sup>(225)</sup>. Après cette période et avec l'évolution de la maladie, la durée du bénéfice du traitement antiparkinsonien notamment la L-dopa se raccourcit (période ON courte, période OFF allongée) et les complications motrices (Fluctuations motrices et dyskinésies) apparaissent. Ces complications motrices concernent un tiers des patients après 2 ans de traitement, et 40 à 60 % d'entre eux après 4 à 6 ans de traitement <sup>(226)</sup>.*

*La fréquence des complications motrices varie selon l'âge de début de la maladie de Parkinson. En effet plus l'âge de la maladie est précoce, plus les complications motrices sont fréquentes. Les mécanismes à l'origine de ces complications motrices sont un âge de début de la MP précoce, avant 40 ans <sup>(227)</sup>, l'utilisation de fortes doses de L-dopa engendrant une stimulation pulsatile et discontinue des récepteurs dopaminergiques et la sévérité de la dénervation dopaminergique nigro-striatale <sup>(228)</sup>. Ces complications motrices marquent une autre étape de la maladie avec l'émergence d'autres signes non moteurs et s'associent à une altération de la qualité de vie imposant une adaptation thérapeutique. Le traitement des phases tardives de la MP est comparé à une cuisine neuropharmacologique : elle combine plus qu'elle n'oppose les données de l'essai thérapeutique et l'expérience. Pour la bonne prise en charge thérapeutique, il faut reconnaître et comprendre les fluctuations motrices et non motrices et leurs relations avec la prise médicamenteuse : Période « off » : dystonie « off » du petit matin, akinésie de fin de dose « wearing off », « on- off » imprévisible, dyskinésies de pic de dose et les dyskinésies de début et de fin d'efficacité du traitement. Aussi ces dernières années ont vu une meilleure*

*reconnaissance et prise en charge des fluctuations non motrices : douleurs, troubles végétatifs, troubles dysthymiques et anxieux<sup>(229)</sup>.*

**❖ *Le traitement des fluctuations :***

*Consiste à réduire le temps off en favorisant la stimulation dopaminergique continue qui serait plus physiologique et donc préférable pour réduire les fluctuations, en augmentant la biodisponibilité, la demi-vie, la stabilité du taux sanguin de levodopa et des agonistes dopaminergiques. Concernant la levodopa, des stratégies thérapeutiques ont été mises en œuvre : associé un inhibiteur de la COMT (entacapone et tolcapone) ou un inhibiteur de la MAO-B (rasagiline) qui ont un rôle de bloquer la dégradation enzymatique en augmentant la biodisponibilité de la L-DOPA. Concernant les agonistes dopaminergiques, il faut privilégier les agonistes à demi-vie longue et prolongée tels que : pramipexole, ropinirole, piribédil, rotigotide (administrable par voie transcutanée en patch), et l'apomorphine en sous cutané par pompe.*

**❖ *Le traitement des dyskinésies :***

*Il faut rappeler que le traitement substitutif dopaminergique (L-dopa et les agonistes dopaminergiques) comporte des inconvénients ; l'apparition des complications motrices notamment les dyskinésies auxquelles aucun parkinsonien ne sera épargné dans les 10 années qui vont suivre l'instauration du traitement. Les facteurs de risque des dyskinésies dopa-induites sont : âge de début précoce de la maladie, sexe féminin, facteurs génétiques mutation G2019S du gène LRRK2, sévérité de la déperdition des neurones dopaminergiques, facteurs liés au traitement : demi-vie courte et effet pulsatile de la L-dopa<sup>(228)</sup>.*

*Ces dyskinésies peuvent être handicapantes nécessitant un traitement spécifique : l'utilisation de l'Amantadine avec ses avantages et ses limites, mais le traitement le plus performant entraînant une diminution de ces dyskinésies est la stimulation cérébrale chronique du noyau subthalamique en cas de réduction de la L-dopa<sup>(230)</sup>.*

*D'autres essais thérapeutiques en cours de réalisation, phase II et III, concernant des molécules antagonistes des récepteurs glutamatergiques : AFQ 056, Mavoglurant, antagonistes des récepteurs A2A de l'adénosine, dont les résultats semblent prometteurs, ce qui va nous permettre de disposer prochainement de médicaments qui soient susceptibles d'être efficaces contre ces mouvements anormaux, notamment les dyskinésies dopa induites.*

*Ces dyskinésies peuvent être prévenues par une stimulation dopaminergique continue avec des formes retards ou à libération prolongée de certains agonistes dopaminergiques ou en recourant à la pompe à apomorphine ou à la levodopa absorbée directement par voie duodénale.*

**❖ *Le traitement des dystonies :***

*Les dystonies sont fréquemment observées et atteignent différentes parties du corps au cours de la MP. Elles peuvent être un signe initial de la maladie chez le sujet jeune<sup>(231, 232)</sup> ou apparaître après traitement dopaminergique<sup>(232)</sup> en phase off et en phase on avec un délai moyen de 4 ans. La sémiologie des dystonies est très variée ; en effet différentes parties du corps peuvent être concernées par la dystonie : les membres inférieurs, les membres supérieurs, le cou, les yeux et la mâchoire.*

*On distingue les dystonies de phase-off et les dystonies de phase-on :*

*Les dystonies de phase-off atteignent plus fréquemment les membres inférieurs. Elles ont tendance à entrainer une déformation tonique des pieds et des orteils. Elles sont souvent douloureuses et invalidantes ; elles peuvent gêner la marche. Elles sont particulièrement fréquentes le matin<sup>(233)</sup>. Elles peuvent également survenir lors des phases-off de la journée<sup>(234)</sup>.*

*Les dystonies de phase-on sont plus mobiles, elles s'intriquent avec d'autres désordres du mouvement, en particulier chorée et ballisme<sup>(234)</sup>. Elles peuvent atteindre les membres, le tronc et le cou ; elles sont gênantes mais moins douloureuses que les dystonies de phase-off<sup>(232)</sup>.*

*La levo dopa joue un rôle dans tous les types de dystonies :*

- *Sur les phases "off" : elle a une double action :*
  - *Une dose aigue les améliore à court terme,*
  - *Mais à long terme la levo dopa les aggrave.*
- *Sur les phases "on" : la réduction de la levo dopa améliore les dystonies<sup>(232)</sup>.*

*Sur le plan prise en charge thérapeutique : la première étape de la gestion des dystonies de la MP consiste à adapter les médicaments dopaminergiques.*

- *La dystonie du petit matin " off " : est liée aux faibles doses de levo dopa persistantes. Elle est rapidement améliorée par la levo dopa peros à effet rapide ou par l'apomorphine stylo. L'administration de la levo dopa forme retard le soir, permet parfois d'éviter son apparition. L'addition d'un agoniste dopaminergique et la réduction de la levodopa concomitante permet parfois également d'améliorer les dystonies des phases "off"<sup>(235)</sup>.*
- *Les dystonies de phase " on " : sont gérées dans le contexte plus général des dyskinésies, avec fractionnement des doses de L-dopa, adjonction d'agoniste dopaminergique ou d'amantadine.*
- *En cas d'échec à ces manipulations de médicaments antiparkinsoniens, les injections de toxine botulinique constituent une alternative intéressante si la dystonie est focale<sup>(232)</sup>.*
- *La chirurgie des ganglions de la base, réservée à un nombre limité de patients, permet également une amélioration des dystonies, mais cette option doit être considérée dans le cadre global de la maladie<sup>(236)</sup>.*

**❖ traitement par pompe à apomorphine et duo dopa.**

**a) Traitement par pompe à apomorphine.**

*Le traitement par pompe à apomorphine en sous cutané est réservé aux patients parkinsoniens à un stade évolué de la maladie avec complications motrices induites*

*par la L-dopa, sans troubles psychiatriques et s'il existe une contre-indication à la stimulation cérébrale profonde<sup>(237)</sup>. Le concept est une stimulation dopaminergique continue en sous cutanée par pompe. Son efficacité et sa tolérance sont superposables aux traitements oraux avec un excellent contrôle des fluctuations motrices et des dyskinésies. En effet certaines études ont montré l'efficacité de l'apomorphine sur les fluctuations motrices du patient parkinsonien avec une diminution du temps " off " de 50 à 70% <sup>(238, 239)</sup> et une réduction de la sévérité des dyskinésies. Les perfectionnements techniques intéressant la pompe et les cathéters, et les progrès réalisés dans l'esthétisme laissent envisager cette méthode thérapeutique chez les parkinsoniens de novo.*

#### ***b) Traitement par Duo dopa.***

*A un stade avancé de la maladie, les complications motrices liées à la L-dopa et le développement d'autres signes : axiaux, cognitifs, comportementaux secondaires à la progression du processus dégénératif altèrent profondément la qualité de vie des malades. Ces troubles deviennent difficiles à contrôler par les traitements antiparkinsoniens. L'infusion continue intraduodunale d'une forme gélifiée de levodopa (Duo dopa) constitue une alternative pour contrôler ces complications. Elle est proposée aux malades parkinsoniens à un stade avancé de la maladie avec un épuisement thérapeutique, et une contre-indication à la stimulation cérébrale profonde ou après perte de l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde et également en cas de contre-indication, d'intolérance, d'échec à l'apomorphine en perfusion sous cutanée continue<sup>(240)</sup>.*

#### ***4\*) Traitement chirurgical de la maladie de Parkinson idiopathique.***

*Le traitement chirurgical de la MPi nécessite une collaboration de plusieurs équipes médicales : neurologues qui constituent le pivot de cette équipe, neurochirurgiens, neuroradiologues et psychologues. Environ 5 à 10% des patients présentant une maladie de Parkinson idiopathique invalidante (score de Hoehn et Yahr supérieur ou*

égal à 3), seront candidats au traitement chirurgical, indépendamment de la technique utilisée<sup>(241, 242)</sup>. Toutes les méthodes chirurgicales se font en condition stéréotaxique, avec un cadre de stéréotaxie permettant une très grande précision du geste chirurgical. L'objectif des différentes techniques chirurgicales est de corriger les symptômes de la maladie de Parkinson.

➤ **Les critères d'inclusion à la chirurgie :**

*Patients âgés de moins de 70 ans*

*Ayant eu une bonne qualité de réponse à la L-dopa, supérieure à 50% (dopa sensible)*

*Présentant des complications motrices (fluctuations motrices et dyskinésies),*

*Sans troubles cognitifs,*

*Ni psychiatriques,*

*Ni anticoagulants,*

*Une IRM cérébrale récente normale*

*Et pas de signes axiaux.*

▪ **Les différentes techniques chirurgicales :**

**a) Chirurgies lésionnelles :**

*Les premières étaient les chirurgies lésionnelles type thalamotomie, pallidotomie. Elles consistaient à réaliser une thermo coagulation du noyau ventral intermédiaire (vim) du thalamus et du pallidum ventro-postéro-latéral (VPL), ces techniques ont montré d'une part que la thalamotomie améliorait le tremblement et la rigidité des patients parkinsoniens<sup>(243)</sup> et d'autre part la pallidotomie améliorait l'akinésie et la rigidité<sup>(244)</sup> des malades parkinsoniens et moins nettement le tremblement. Des subthalamotomies furent ensuite pratiquées sur un nombre très restreint de patients parkinsoniens et une amélioration des signes moteurs de la maladie a été constatée<sup>(245, 246)</sup> avec réduction de la dose de L-*

*Dopa. Des effets secondaires très notables ont marqué cette technique comme les mouvements choréiques. L'avènement de la dopa thérapie durant la fin des années soixante du 20<sup>ème</sup> siècle marqua un déclin de ces techniques chirurgicales.*

### ***b) Stimulation cérébrale profonde***

*Ce sont les limites des traitements médicamenteux qui entrainèrent un regain d'intérêt pour les traitements neurochirurgicaux au début des années 90.*

#### ***➤ Stimulation thalamique :***

*La stimulation chronique du thalamus a montré une efficacité sur les tremblements d'origine parkinsonienne ou autres (tremblement essentiel et certains tremblements d'action). L'effet est nettement moins significatif sur les autres symptômes de la maladie de Parkinson notamment la rigidité et les résultats sur les dyskinésies Dopa-induites sont inconstants<sup>(247)</sup>.*

#### ***➤ Stimulation du pallidum interne :***

*La stimulation chronique du pallidum interne entraine une amélioration significative des dyskinésies Dopa-induites, le tremblement et la rigidité alors que l'akinésie semble être moins améliorée que les autres signes de la maladie de Parkinson<sup>(248)</sup>.*

#### ***➤ Stimulation du noyau sub thalamique.***

*La stimulation du noyau subthalamique est la technique de référence <sup>(230)</sup>. Cette technique consiste à implanter une électrode de stimulation électrique au sein d'une structure cérébrale profonde, le noyau sub-thalamique des deux côtés (STN ou corps de Luys). La stimulation appliquée à haute fréquence produit une inhibition fonctionnelle du STN avec diminution de l'activité glutamatergique au sein de cette structure, permettant ainsi une réduction très conséquente des symptômes cardinaux de la maladie de Parkinson <sup>(249, 250, 251)</sup>. Ses effets bénéfiques largement démontrés entraînent une amélioration significative des symptômes de*

la maladie avec une diminution de la L-DOPA et/ou des agonistes dopaminergiques chez la majorité des patients, et parfois l'arrêt total de ces médicaments antiparkinsoniens<sup>(245, 252)</sup>. Des effets secondaires ont été rapportés : confusions mentales transitoires, hématomes intracérébraux symptomatiques (2 à 4%), complications dues au matériel implanté essentiellement les complications infectieuses (2%). La stimulation cérébrale profonde a rendu hors usage les techniques classiques lésionnelles (thalamotomies et pallidotomies). La stimulation cérébrale profonde est proposée lorsqu'il y a un épuisement thérapeutique et une réponse aux critères d'inclusion à la chirurgie. A quel moment proposer la neuro stimulation ? Il faut instituer un dialogue dès la fin de la période dite de « lune de miel » entre le patient, le neurologue traitant et décider du moment le plus propice pour proposer l'intervention. Certaines études ont montré que l'effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous thalamique dans la maladie de Parkinson est toujours présent environ 10 ans après la stimulation. Le score moteur de l'UPDRS reste amélioré par rapport à la Baseline au moment de la chirurgie ; de même le bénéfice sur les fluctuations motrices et les dyskinésies est maintenu. Cependant l'effet sur les items axiaux<sup>(253, 254)</sup> (parole, marche, trouble de la déglutition, hyper salivation, cognition...) disparaît, ceci en rapport avec l'évolution naturelle de la maladie.

**c) Stimulation électrique de la moelle épinière.**

Un traitement par stimulation électrique de la moelle épinière est également à l'étude, des résultats très prometteurs lors des premiers tests sur des souris et des rats<sup>(255)</sup>.

**d) Stimulation électrique du noyau pédonculo pontique du tronc cérébral (PPN).**

*La stimulation des noyaux pédonculo-pontiques a été tentée par certains auteurs en cas de freezing faisant parti des signes axiaux de la maladie, dopa résistants, avec des résultats encourageants* <sup>(256)</sup>.

### **5°) Rééducation :**

*En plus du traitement médical symptomatique des patients parkinsoniens par le neurologue, la prise en charge doit être multidisciplinaire.*

*Le premier maillon de cette prise en charge est le médecin généraliste ou éventuellement le médecin de famille ; il doit s'enquérir de l'observance du traitement. L'orthophoniste permet d'évaluer le degré des troubles de la parole, de l'améliorer en cas d'hypo phonie. Le kinésithérapeute permet de maintenir la mobilité et de prévenir les rétractions.*

*La rééducation motrice porte sur la marche et la stabilité posturale*<sup>(257)</sup>. *Lorsque le patient devient de plus en plus dépendant, une prise en charge sociale s'impose avec la mise en place des aides sociales, aides ménagères ou infirmière à domicile.*

## **C) Complications non motrices de la maladie de parkinson**

### **1°) Introduction**

*Les manifestations non motrices dans la MP ne sont pas uniquement liées à l'atteinte du système dopaminergique mais elles impliquent à des degrés divers des dysfonctionnements d'autres systèmes: cholinergique, sérotoninergique, adrénérgique et glutamatergique*<sup>(258, 259)</sup>, *à cela s'ajoute l'action des traitements antiparkinsoniens, qu'ils soient pharmacologiques sous la forme de traitements dopaminergiques ou électriques sous la forme de stimulation du noyau sous-thalamique (NST) ont des effets qui sont non seulement moteurs mais aussi psychiques, incluant des symptômes affectifs, cognitifs, impulsifs et psychotiques*<sup>(260, 261)</sup>.

*L'imagerie fonctionnelle a permis de mieux comprendre la physiopathologie de ces manifestations non motrices complexes et multiples grâce à la multiplicité des radio traceurs et des techniques de mesure du débit sanguin ou du métabolisme*

*cérébral régional afin d'appréhender in vivo les bases physiopathologiques des signes non moteurs de la MP<sup>(262)</sup>. Il est vrai que la prise en charge des phases précoces du parkinsonisme moteur de la maladie est très satisfaisante, en revanche les symptômes non moteurs qui peuvent survenir précocement ou plus tardivement durant la maladie restent un défi pour le neurologue.*

*Actuellement on s'intéresse de plus en plus à ces manifestations non motrices, qui sont fréquentes, car elles sont mal diagnostiquées et mal traitées. Il faut rechercher ces troubles par un examen clinique attentif, les évaluer par des échelles. Ces symptômes pour la plupart non améliorés par la dopa thérapie ont un retentissement fonctionnel très important dans les formes évoluées et prennent le dessus sur les signes moteurs de la maladie<sup>(263)</sup>. Un large spectre d'entités neuropsychiatriques a été décrit tels que : les troubles cognitifs, psychotiques, dépressifs...*

## **2°) Troubles cognitifs :**

*Les performances intellectuelles dans la MP ont été longtemps considérées comme intactes. Naville en 1922 fait la 1<sup>ère</sup> description du syndrome dyséxecutif chez un patient atteint d'encéphalite léthargique. Les évaluations neuropsychologiques sont devenues systématiques après le début des traitements dopaminergiques et l'émergence du concept de démence sous corticale. Les troubles cognitifs sont fréquents après 10 ans d'évolution de la MP, environ 80%<sup>(264)</sup>. Ces troubles concernent principalement, la vitesse de traitement de l'information<sup>(265)</sup>, le traitement des informations visuo-spatiales<sup>(266)</sup>, la mémoire mais de façon particulière l'attention, et les fonctions exécutives<sup>(267, 268)</sup>.*

*Ces déficits cognitifs mis en évidence par des tests neuropsychologiques : Echelle de Mattis (Mattis Dementia Rating Scale), et le Score Frontal : (verbal fluency, graphic séries, gestuel séries winconsin card sorting test). Les troubles cognitifs dans la MP, en dehors de toute détérioration cognitive globale, ont une*

*particularité et se distinguent de l'ensemble des maladies dégénératives notamment la maladie d'Alzheimer. Cette particularité conduit à qualifier les troubles cognitifs de la MP de troubles des fonctions exécutives dans le cadre d'un syndrome dit sous corticofrontal. C'est la définition la plus précise et la plus consensuelle. Les mécanismes impliqués dans la démence parkinsonienne seraient : la présence des corps de Lewy dans les régions limbiques et corticales et l'atteinte d'autres neurotransmetteurs notamment cholinergiques, glutamatergiques et noradrénergiques* <sup>(269)</sup>.

*Les anticholinestérasiques, en particulier la rivastigmine, entraîne une amélioration significative des performances cognitives* <sup>(270)</sup>.

*Dans une étude contrôlée, avec un nombre de patients relativement faible, utilisant la mémantine ; un antagoniste des récepteurs glutamatergiques ionotropiques NMDA (N méthyl D Aspartate) du glutamate a montré une amélioration de l'impression clinique par rapport aux patients qui ont reçu le placebo* <sup>(271)</sup>.

### **3•) Troubles du comportement :**

#### **a) Les troubles psychotiques :**

*Les hallucinations et les idées délirantes sont bien connues des neurologues. Plus de la moitié des patients parkinsoniens sont atteints de troubles psychotiques à un moment ou à un autre de l'évolution de la maladie de Parkinson* <sup>(272)</sup>. *Le traitement dopaminergique, l'extension du processus dégénératif à certaines régions néocorticales et l'augmentation de l'expression des récepteurs 5- HT2 semblent être à l'origine de ces troubles* <sup>(273, 274)</sup>. *L'étape thérapeutique initiale consiste d'arrêter ou de diminuer les doses des médicaments antiparkinsoniens pouvant induire ces troubles. Dans l'ordre des traitements le plus souvent impliqués : les anti cholinergiques surtout, l'amantadine, les agonistes dopaminergiques et la L-dopa* <sup>(275)</sup>. *La persistance de ces troubles incite à ajouter un antipsychotique*

atypique : la clozapine, (antagoniste 5-HT4) <sup>(276)</sup>. Une étude randomisée a montré l'efficacité de la quetiapine <sup>(277)</sup>.

**b) La dépression :**

La dépression est bien décrite et maintenant acceptée comme partie intégrante de la MP <sup>(278)</sup>, souvent associée à une anxiété et à une apathie. La prévalence de la dépression varie selon les études de 3% jusqu'à 70% <sup>(229, 279,280)</sup> ; elle est plus fréquente que dans la population générale. La dépression peut être un signe annonciateur de la maladie de Parkinson précédant les signes moteurs de plusieurs années, comme elle peut se voir durant tous les stades de la maladie, en particulier les périodes de blocage. Les mécanismes physiopathologiques sont basés sur les données neurochimiques obtenues par l'imagerie cérébrale fonctionnelle et les données neuroanatomiques qui ont montré que l'implication des neurotransmetteurs dopaminergiques et noradrénergiques semblent plus importants que les neurotransmetteurs sérotoninergiques dans la survenue des troubles dépressifs. Ces derniers sont le substrat neurochimique des troubles dépressifs des sujets de la population générale. L'amélioration de la qualité de vie sous L-dopa par correction du parkinsonisme moteur et des troubles psychiques notamment les troubles dépressifs renforcent cette piste de déficit dopaminergique. Beaucoup d'essais cliniques réalisés, utilisant les antidépresseurs tricycliques (amitriptylline : 25 à 75 mg/jr ; ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) : fluoxétine 20 à 40 mg/jr au cours de la MP avec des résultats inconstants <sup>(281)</sup>. L'étude réalisée par Paolo- Barone et al, publiée en 2010 <sup>(282)</sup>, a montré que l'agoniste dopaminergique non ergoté, le pramipéxole, prescrit à une dose moyenne de 1.5 mg/jr entraîne une amélioration significative des troubles dépressifs sur le score BDI (Beck Dépression Inventory) score validé pour suivre la sévérité de la dépression. Les patients recrutés avaient une bonne correction motrice avant l'inclusion dans l'essai clinique, maladie de Parkinson débutante stade II de Hoehn et Yahr

**c) L'apathie et syndrome de dysrégulation dans la MP :**

*Les troubles du contrôle de l'impulsivité d'une part et l'apathie d'autres part sont sous évalués car ils ne sont pas rapportés spontanément par le patient. Ces deux entités ont un mécanisme physiopathologique qui pourrait être commun mais à des degrés d'atteinte variable : le dysfonctionnement du système dopaminergique méso-cortico-limbique<sup>(262, 283, 284, 285,286)</sup>. L'apathie est le plus souvent un signe pré moteur de la MP, le malade se plaint d'une grosse fatigue et cette fatigue cache derrière elle une apathie. Les patients parkinsoniens apathiques ont une dénervation dopaminergique méso-cortico-limbique plus marquée chez ceux qui ne développent pas d'apathie. Une étude récente en TEP (C11) raclopride renforce cette hypothèse<sup>(262)</sup>. L'un des modèles d'apathie parkinsonienne est représenté par les patients parkinsoniens ayant subi une stimulation bilatérale du noyau subthalamique. La réduction du traitement dopaminergique peros en post opératoire a vu l'amélioration de la symptomatologie motrice avec une baisse de la motivation et on voit émerger chez ces patients l'apathie (étude sur plusieurs cohortes)<sup>(262, 286,287)</sup>. A l'inverse de l'apathie, les troubles du contrôle de l'impulsivité (TCI) qu'on observe sous l'effet des traitements dopaminergiques, principalement les agonistes dopaminergiques, induisent des phénomènes d'addiction vers le jeu, le sexe, l'achat pathologique, la nourriture ou encore le punding<sup>(286)</sup>. Les patients qui sont sujets à ces troubles sont des patients qui par rapport aux autres ont une dénervation méso- cortico- limbique moins importante, moins diffuse ; la dénervation dopaminergique est purement au niveau du locus Niger<sup>(288)</sup>. Aujourd'hui les meilleurs candidats à la STN sont ceux qui répondent mieux à la L- dopa, avec complications motrices dopa induites, élargies aux complications non motrices qui sont les TCI. La stimulation cérébrale profonde en elle-même a un effet anti addictif<sup>(287)</sup>. Sur le plan pratique, le neurologue aujourd'hui n'a plus le droit d'évaluer uniquement l'état moteur de son malade pour adapter le traitement, il faut évaluer de façon systématique*

*le comportement du malade. Est- ce que le malade est sur ou sous dosé au niveau comportemental ? Donc est- ce qu'il a un comportement hyper ou hypo dopaminergique ? Pour le savoir il faut l'évaluer par des échelles d'évaluation du comportement<sup>(288)</sup>.*

#### **4°) Autres manifestations non motrices**

##### **a. Les troubles du sommeil :**

*Insomnie, fragmentation du sommeil, réveils matinaux, troubles du comportement dans le sommeil paradoxal, somniloquie et somnolence diurne excessive, sont significativement fréquents chez les malades parkinsoniens à un stade évolué de la maladie <sup>(289, 290)</sup>.*

*La plupart des patients rapportent des périodes de réveil qui occupent 30 à 40% de leur nuit. Ces troubles sont en rapport avec les difficultés qu'ont les patients à se retourner dans leur lit, à la nycturie, aux crampes douloureuses des jambes, à la douleur ou à la raideur, au syndrome des jambes sans repos ou encore à l'anxiété et à leur humeur dépressive. La somnolence diurne excessive signalée sous agoniste dopaminergique. Le réajustement thérapeutique de fond ainsi que le traitement de la douleur, de l'anxiété et des troubles dépressifs peuvent améliorer la qualité du sommeil. Cela a été confirmé par la stimulation cérébrale profonde en corrigeant les troubles moteurs et non moteurs avec amélioration des troubles du sommeil. Le Modafinil (200 à 400 mg/jr) améliore l'efficacité de la transmission histaminergique, il a une efficacité modérée sur le score d'Epworth<sup>(275)</sup>. L'agoniste inverse de l'histamine 3 (pitolisant) en diminuant l'activité des récepteurs H3 de l'histamine, améliore la transmission histaminergique. Les 1<sup>ers</sup> résultats obtenus avec ce traitement sont encourageants.*

##### **b. Les troubles dysautonomiques et gastro- intestinaux :**

*L'hypotension orthostatique est liée à l'existence de corps et neurites de Lewy dans les neurones des ganglions sympathiques, ainsi qu'une perte neuronale. Ces anomalies s'accompagnent d'une diminution de la transmission noradrénergique*

et d'un dysfonctionnement de l'arc baroréflexe <sup>(291)</sup>. Les deux traitements classiquement proposés pour traiter l'hypotension orthostatique sont :

- Un sympathomimétique : Midodrine
- Un minéralo- corticoïde : fludrocortisone

- Les troubles de la motricité digestive en particulier gastroparésie et constipation chez les malades parkinsoniens sont fréquents et sont secondaires à l'atteinte du plexus mésentérique <sup>(292)</sup>. Des règles hygiéno- diététiques comme l'exercice physique, ingestion d'une grande quantité de liquides et de fibres, sont nécessaires, ainsi que des traitements accélérant le transit gastro- intestinal.

### **c. Les troubles urinaires :**

Durant les phases tardives de l'évolution de la MP, 70% des patients souffriraient de troubles urinaires <sup>(293, 294)</sup>. Le mécanisme physiopathologique est complexe et encore mal connu. Il semble néanmoins exister une corrélation entre le dysfonctionnement vésico sphinctérien et le déficit en dopamine dans le circuit nigrostrié. La diminution de la dopamine entraînerait une levée de l'inhibition d'origine corticale et sous corticale vers le centre mictionnel pontique, favorisant ainsi l'hyperactivité vésicale <sup>(295)</sup>. Il a été montré chez l'homme et chez l'animal, l'existence d'une corrélation entre le dysfonctionnement vésical et le déficit en dopamine du circuit nigrostrié. Donc il est logique de penser que la L-dopa peut influencer l'activité vésicale. Des travaux dans ce sens ont été faits avec des résultats controversés : Les uns montrant une augmentation du syndrome irritatif ( nicturie, urgenturie, pollakiurie, et l'incontinence urinaire) par hyperactivité vésicale. Les autres retrouvant plutôt une accentuation de l'hypoactivité vésicale avec majoration de la dysurie <sup>(296)</sup>. Il est important de préciser la typologie des troubles urinaires (irritatifs ou obstructifs) par un bilan urodynamique et une échographie pelvienne en particulier chez les sujets âgés <sup>(297)</sup>. L'apomorphine a été étudiée pour ces effets urinaires potentiels. L'injection en S/C de 3 à 8 mg d'apomorphine en période " off " a entraîné une facilitation de la miction chez les

*sujets rétentionnistes. La diminution de la rétention pourrait être liée à une amélioration de la bradykinésie sphinctérienne (réduction de la latence à la relaxation du sphincter) lors de la contraction vésicale<sup>(298,299)</sup>. Les anti cholinergiques ont logiquement une bonne efficacité dans l'hyperactivité vésicale mais ont des effets secondaires qui limiteront leur utilisation en raison de la constipation fréquente des parkinsoniens et de leur propension à entraîner des troubles des fonctions cognitives chez les sujets les plus âgés (hallucinations, troubles du comportement, confusion). En définitive, il est essentiel d'adapter de manière optimale le traitement antiparkinsonien avant d'envisager l'introduction de thérapeutiques à visée urinaire notamment les alpha bloquants, utilisés couramment dans les pathologies prostatiques. En cas de rétention urinaire chronique, le recours aux sondages itératifs est la règle.*

#### ***d) l'hypersyalorrhée :***

*70 % des MP présentent une l'hypersyalorrhée qui semble être liée à la sévérité et à la durée d'évolution de la maladie <sup>(300, 301,302)</sup>. Elle fait partie des signes axiaux de la maladie de Parkinson qui sont dopa résistants. L'hypersyalorrhée résulte principalement des troubles de la déglutition et est favorisée par des troubles posturaux tels anti colis, une cyphose dorsale, une camptocormie. En pratique, sa quantification repose le plus souvent sur l'item 6 " salivation " de la partie II de l'échelle de cotation UPDRS <sup>(218)</sup>.*

*Traitement : deux stratégies thérapeutiques peuvent être proposées<sup>(303)</sup>.*

*1/ Améliorer la déglutition par un traitement antiparkinsonien bien adapté et les petits moyens.*

*2/ En cas d'échec de la diminution de la production de salive :*

*Soit par les traitements médicamenteux anti cholinergiques, agonistes des récepteurs adrénérgiques. Soit par l'injection de faibles doses de toxine*

*botulinique dans les glandes salivaires. Et de façon très occasionnelle, lorsque les traitements médicamenteux et/ou les injections de toxine botulinique n'apportent pas de bénéfices escomptés, ou induisent des effets indésirables gênants, un traitement chirurgical radical peut être proposé. Ce traitement s'adressant principalement aux sujets jeunes. Un traitement par irradiation des glandes salivaires peut être proposé en cas d'échec des traitements médicamenteux et/ou des injections de toxine botulinique et aussi lorsque la chirurgie est contre indiquée (par exemple sujet âgé) les résultats semblent être bons au long terme et les effets indésirables sont peu fréquents. Une étude menée en 2007 chez 38 patients parkinsoniens recevant 12 Gray sur les glandes parotides et une partie des glandes sous maxillaire : au bout d'un mois, l'amélioration était significative et l'effet persistait à un an. 80 % de patients de l'étude étaient satisfaits <sup>(304)</sup>.*

*En conclusion, aucun traitement n'a démontré une efficacité supérieure à un autre. Cependant les injections de toxine botulinique semblent être l'alternative la plus intéressante.*

#### ***e) Douleur et MP :***

*La douleur est fréquemment observée dans la MP ; 30 à 50 % des malades parkinsoniens présentent des troubles sensitifs ou des douleurs <sup>(305, 306)</sup>. Chez ces patients, le début de la maladie est volontiers plus précoce avec des complications motrices plus sévères et un syndrome dépressif plus marqué. Les douleurs peuvent s'observer à tous les stades évolutifs de la maladie : parfois inaugurales, précédant l'apparition des troubles moteurs <sup>(229, 307, 308)</sup>, parfois au stade des complications motrices (fluctuations et dyskinésies) <sup>(309)</sup>, ou encore à un stade plus tardif (déformations articulaires et rachidiennes). Les critères suivants doivent être recherchés : Douleur fluctuante ou non à l'état moteur, douleur prédominante sur la partie du corps la plus atteinte, amélioration ou non par les*

*médicaments dopaminergique. La prise en charge justifie souvent les traitements anti parkinsoniens en première intention. Certains traitements, notamment les antidépresseurs, les anticonvulsivants et les myorelaxants, permettent parfois de contrôler les douleurs. Le traitement du syndrome des jambes sans repos relève plus spécifiquement de la dopa thérapie ou des agonistes dopaminergique. L'origine centrale des douleurs justifie également le recours parfois à l'arsenal des antalgiques. L'arthrose justifiera le recours aux thérapeutiques spécifiques de cette pathologie.*

***f) Les troubles sexuels :***

*Les troubles érectiles chez les hommes, une diminution de la sensibilité génitale chez les femmes sont connus chez les malades atteints de MP. Un inhibiteur de la phosphodiesterase semble être efficace dans les troubles érectiles <sup>(310)</sup>. L'hypersexualité est une complication dose dépendante du traitement dopaminergique, le patient consacre la majorité de son temps à la recherche de partenaires sexuels. Ces troubles sont améliorés par la diminution du traitement dopaminergique en particulier les agonistes dopaminergiques et la sélégiline.*

***Etude clinique et génétique du Parkinson familial.***

***I) Introduction :***

*Depuis la description de cette entité clinique par James Parkinson jusqu'à nos jours plusieurs étiologies ont été évoquées sans avoir la certitude exacte. Longtemps elle a été considérée comme une pathologie dégénérative de cause inconnue ; ces dernières années le rôle à la fois des facteurs de risques environnementaux et génétique a pu être suspecté et retenu comme les causes potentielles de cette maladie.*

*La contribution de facteurs génétiques à la pathogénie de la maladie de Parkinson ne fait aucun doute ; d'abord durant les années 80, des études de jumeaux fondées sur l'évaluation de l'intégrité des neurones dopaminergiques à l'état préclinique à l'aide de la technique de tomographie par émission de positons ont mis en évidence un taux de concordance élevé chez les jumeaux monozygotes que chez les hétérozygotes ; le risque d'incidence de la maladie est également significativement plus élevé par rapport à la population générale chez les parents de premiers degré de sujets atteints , par la suite la confirmation de la cause génétique dans la pathogénie de cette maladie par la découverte de la première mutation dans le gène de l'alpha synucléine en 1997 dans une grande famille « famille du contursi, impliquée dans les formes autosomiques dominantes<sup>(164)</sup> . Donc la responsabilité d'un facteur génétique dans l'étiopathogénie de la maladie est irréfutable. Il a été controversé jusqu'en 1990 où elle a eu un regain d'intérêt suite aux travaux se basant sur l'analyse généalogique des parents parkinsoniens ayant des cas similaires dans la famille suggérant une transmission mendélienne, selon un mode de transmission autosomique dominant ou de transmission autosomique récessif.*

*Le dépistage des parents à risque confirmant l'étiologie génétique.*

*Nous avons réalisé ce travail prospectif, informatif dont les objectifs étaient de déterminer outre le profil épidémiologique et clinique dans un premier temps des formes familiales de maladie de Parkinson sur une large population de patients parkinsoniens recrutés et suivis régulièrement au niveau du service de neurologie du CHU de Blida , dans un deuxième temps après sélection des patients parkinsoniens ayant un ou plusieurs cas similaires dans la famille et de réaliser l'étude génétique en collaboration avec un laboratoire de biologie moléculaire.*

## **II) Patients et méthodes :**

*L'étude s'est déroulée au service de neurologie du Chu de Blida, en recrutant des malades ayant une symptomatologie parkinsonienne. Elle a été réalisée en consultation spécialisée de pathologie de mouvements, déjà créée en 2006 avec deux consultations par semaine (mercredi et jeudi). les patients proviennent de toutes les wilayas du pays avec une prédominance de la wilaya de Blida et les wilayas limitrophes (Médéa, Ain Defla, Chlef, Tipaza et Alger).*

*C'est une étude prospective allant de janvier 2006 à décembre 2013 sur une période de 8 ans portant sur 570 malades ayant un syndrome parkinsonien ; les dossiers des malades présentant d'autres mouvements anormaux ne permettant pas un classement nosologique de parkinsonisme n'ont pas été retenus.*

*Sur ces 570 dossiers de malades présentant un syndrome parkinsonien, 488 patients répondaient aux critères de diagnostic de la maladie de Parkinson dopa-sensible, de l'United King dom parkinson's disease society brain bank (UKPDSBB).*

*L'étude des cas familiaux a débuté aussi en 2006 ; la présence d'un ou de plusieurs autres cas de maladie de parkinson dans la famille a été retrouvée dans 49 cas ; ceux-ci ont été classés comme cas index.*

*L'enquête prospective des cas familiaux reposait sur l'interrogatoire, l'analyse généalogique de la première consultation au cas index et accompagnateurs et aussi lorsque il est revu en consultation ou au cours de l'hospitalisation, recherchant soit des antécédents connus de maladie de Parkinson, soit des signes évocateurs de MP chez les malades décédés tel que le tremblement de repos, les troubles de la marche. Chez les malades vivants en insistant à les examiner à notre niveau ou à domicile, ou encore l'obtention des renseignements par téléphone auprès de leur médecin traitant. Dans le cas où l'enquête dépistait un ou plusieurs cas de MP dans la famille à l'interrogatoire le diagnostic de MP*

*idiopathique familiale était retenu chez le cas index. Lorsqu'aucun cas de MP n'était retrouvé le diagnostic porté était celui de MP idiopathique sporadique.*

*Sur le plan épidémiologique, la fréquence des formes familiales a pu être déterminée dans notre série représentative et informative de maladie de Parkinson.*

*Les renseignements cliniques des formes familiales auprès des cas index ou de l'accompagnateur par un interrogatoire orienté comportaient:*

*Interrogatoire avec plusieurs items :*

*L'âge actuel du patient*

*L'âge de début de la maladie (souvent antérieur à ce que dit le patient qui rapporte le début de la maladie au moment où le symptôme est devenu gênant.*

*La nature du premier symptôme :*

### ***Signes moteurs***

*Le tremblement : fin, distal, présent : au repos*

*à l'attitude*

*à l'examen doigt /nez*

*Siège (MID ou MIG ; MSD ou MSG)*

*Akinésie : siège*

*Dystonie : siège, horaire de survenue.*

*Raideur ou crampes : région cervicale, mollet.*

*Douleurs articulaires : syndrome pseudo-rhumatismal.*

*Micrographie.*

**Signes non moteurs :**

*Troubles de l'odorat.*

*Troubles du comportement en sommeil paradoxal*

*Troubles psychiques : anxiété, apathie, dépression*

*Troubles dysautonomiques.*

*Avec précision si possible la date d'apparition de ces signes non moteurs.*

*Notion de consanguinité dans la famille : oui / non*

*Est-ce que le cas index est issu d'une grossesse gémellaire : oui/non*

*Nombre de frères et de sœurs.*

*Présence de cas similaires dans la famille: oui/non*

*Si oui, préciser le nombre et le degré de parenté*

*S' il (s) est (sont) vivant préciser la nature du traitement et chez quel médecin est pris en charge avec numéro de téléphone du médecin.*

*Si le malade est décédé : date du décès ou l'âge du décès avec si possible la cause du décès.*

**Habitation** : urbaine ou rurale

**Tabagisme** : oui/non

*Autres antécédents remarquable dans la famille : (tremblement, démence, maladies héréditaires, cancer ...)*

*Les éléments du diagnostic clinique : le syndrome parkinsonien, le début de la maladie est le plus souvent unilatéral, il peut être bilatéral mais asymétrique marqué par :*

*Le tremblement de repos distal dans la majorité des cas au membre supérieur au relâchement total des muscles. Lorsqu'il est discret et intermittent on peut provoquer l'apparition de ce tremblement, malade assis, en détournant l'attention du patient par des questions, on peut l'observer au mieux lors de la marche. Dans une minorité de patients on peut le voir au membre inférieur sous forme de mouvements de pédalage. Le tremblement est généralement le symptôme le plus fréquent qui amène le patient à consulter dans cette pathologie.*

*La rigidité plastique avec phénomène de la roue dentée est prédominante au poignet aussi de façon asymétrique.*

*Lorsqu' elle est discrète on pratique les manœuvres de sensibilisations à la recherche de cette rigidité plastique par le signe de froment ou le classique « signe du comptoir ».*

*L'akinésie : évidemment le maître symptôme de la maladie, s'évalue en observant tous les mouvements du patient, notamment aux extrémités de façon à distinguer :*

*L'akinésie vraie : défaut d'initiation du mouvement*

*Bradykinésie : lenteur du mouvement*

*Hypo kinésie : limitation du mouvement*

*Micrographie : Le rapetissement des lettres n'étant pas toujours observé à la fin du premier mot, mais au bout de deux lignes d'écritures.*

*Parfois le diagnostic de maladie de Parkinson est évident dès l'entrée du patient à la salle de consultation avec visage amimique, perte du ballant d'un bras et troubles de la marche.*

*Donc l'observation de la marche après interrogatoire et examen clinique du patient sont déterminants, en effet le tremblement de repos distal d'un membre et*

*la perte ou la diminution du ballant d'un bras ont une grande valeur diagnostique clinique.*

*A la fin de l'examen clinique on doit préciser la présentation clinique de la maladie.*

*Forme complète akinéto-rigide et tremblante.(T-R-A)*

*Forme akinéto-rigide (A-R)*

*Forme avec tremblement d'attitude ou d'action.*

***Signes neurologiques associés :***

*Affaiblissement intellectuel (score MMSE, BREF)*

*Troubles sphinctériens précoces (incontinence, miction impérieuse, impuissance)*

*Hypotension orthostatique*

*Prise médicamenteuse, essentiellement les neuroleptiques*

*Troubles oculomoteurs*

*Syndrome pyramidal*

*Syndrome cérébelleux*

*Instabilité posturale précoce*

*Troubles précoces de la déglutition*

*Ces signes atypiques et en l'absence de la bonne qualité de réponse à la L-dopa nous orientent vers d'autres syndromes parkinsoniens qui ne seront pas l'objet de notre étude.*

*Une fois le diagnostic de maladie de Parkinson retenu sur l'ensemble de l'interrogatoire et l'examen clinique, l'évaluation initiale et au cours de*

*l'évolution de la maladie est basée sur l'échelle UPDRS en particulier la section motrice et le stade de Hoehn et Yahr.*

*Le profil clinique des cas index des formes familiales a été comparé à celui des cas sporadiques.*

*Dans notre série de maladie de Parkinson forme familiale, le mode de transmission, le nombre, et le degré de parenté des sujets atteints ont été recherchés.*

*L'étude génétique de notre série était en collaboration avec le Pr Alexis Brice et son équipe de la pitié Salpêtrière (Paris). Concernant le type de prélèvement de nos patients on a opté pour le prélèvement salivaire sur les kits oragene-DNA, ces kits sont prouvés pour le prélèvement, la stabilisation et le transport des échantillons d'ADN salivaire dans le milieu ambiant.*

*L'extraction d'ADN à partir de salive, selon les expériences, montre qu'il est important de bien suivre les instructions pour le prélèvement car de cela dépend la qualité de l'ADN extrait. En fait, ce prélèvement n'est pas si facile.*

*Technique de prélèvement :*

*Le coffret contient un tube avec entonnoir et un petit bouchon ; dans une première étape on retire le tube avec entonnoir et on laisse le bouchon à l'intérieur du coffret pour une utilisation ultérieure. Le couvercle de l'entonnoir contenant une solution claire qui sera mélangée avec l'échantillon salivaire, lorsque le kit est refermé, ne pas retirer la pellicule plastique.*

*Il est recommandé de ne pas manger, boire, fumer ou mâcher du chewing-gum pendant les 30 minutes qui précèdent le prélèvement de l'échantillon. De manière générale il faut compter 2 à 5 minutes pour déposer un échantillon salivaire. Avant de recueillir l'échantillon salivaire masser lentement les glandes salivaires*

*situées sur la mâchoire inférieure des deux côtés avec l'index pendant 30 secondes pour stimuler les glandes salivaires, placer le haut de l'entonnoir à la lèvre inférieure du patient et commencer à déposer votre échantillon salivaire dans l'entonnoir ; certaines personnes auront des bulles ou de la mousse dans leur salive, alors cracher jusqu'à ce que la quantité de salive sans bulles atteigne la ligne du remplissage située du côté du tube. Ensuite si nécessaire on peut taper le tube sur la table pour éliminer les bulles.*

*Les échantillons salivaires corrects ressemblent à ceux-ci :*

*Liquide à la ligne de remplissage sans bulles*

*Liquide à la ligne de remplissage avec des bulles au-dessus de la ligne*

*Les échantillons salivaires pauvres ressemblent à ceux-ci :*

*Liquide bien au-dessus de la ligne de remplissage*

*Liquide en dessous de la ligne de remplissage*

*Liquide en dessous de la ligne de remplissage avec des bulles jusqu'à la ligne de remplissage*

*Une fois que la salive atteint la ligne de remplissage, fermer le couvercle de l'entonnoir en poussant jusqu'à entendre un bruit fort ; vous remarquerez que la solution contenue dans le couvercle se mélange avec la salive du tube ; cette solution stabilise et protège notre échantillon jusqu'à qu'il soit analysé au laboratoire. Le niveau du liquide est maintenant au-dessus de la ligne de remplissage et taper le tube doucement sur la table pour vous assurer que la solution est complètement relâchée du couvercle, garder le tube en position verticale , dévisser l'entonnoir du tube tout en gardant le tube en position verticale.*

*La deuxième étape : on ramasse le petit bouchon dans le coffret et l'utiliser pour fermer le tube contenant l'échantillon salivaire, ensuite secouer le tube par retournement pendant 5 secondes.*

*Le kit salivaire est facile à utiliser, non invasif et idéal pour la collection de l'ADN salivaire.*

*L'extraction et le séquençage de l'ADN ont été réalisés dans un laboratoire de biologie moléculaire du professeur Alexis Brice à la Pitié-Salpêtrière (Paris).*

### **III) Résultats :**

*Analyse statistique : L'analyse des données a été réalisée par l'utilisation du logiciel SPSS dans sa 20<sup>ème</sup> version. L'erreur de risque à été fixé à 5%. Le test de Khi-deux à été utilisé pour la comparaison entre deux pourcentages (variable qualitative). Le test student pour la comparaison entre deux moyennes (variable quantitative).*

*570 patients présentant un syndrome parkinsonien ont été colligés. Les critères de définition retenus du parkinsonisme nous ont permis de distinguer différents sous groupes. La maladie de Parkinson, suivant les critères diagnostiques de la banque de Londres incluant les cas sporadiques et les cas ayant des cas similaires dans la famille ; ce groupe est le plus fréquent des syndromes parkinsoniens avec 488 cas (85,6%).*

*Ces 488 malades parkinsoniens sont subdivisés en deux sous groupes:*

- maladie de Parkinson forme familiale au nombre de 69 patients,*
- et maladie de Parkinson forme sporadique au nombre 419 patients.*

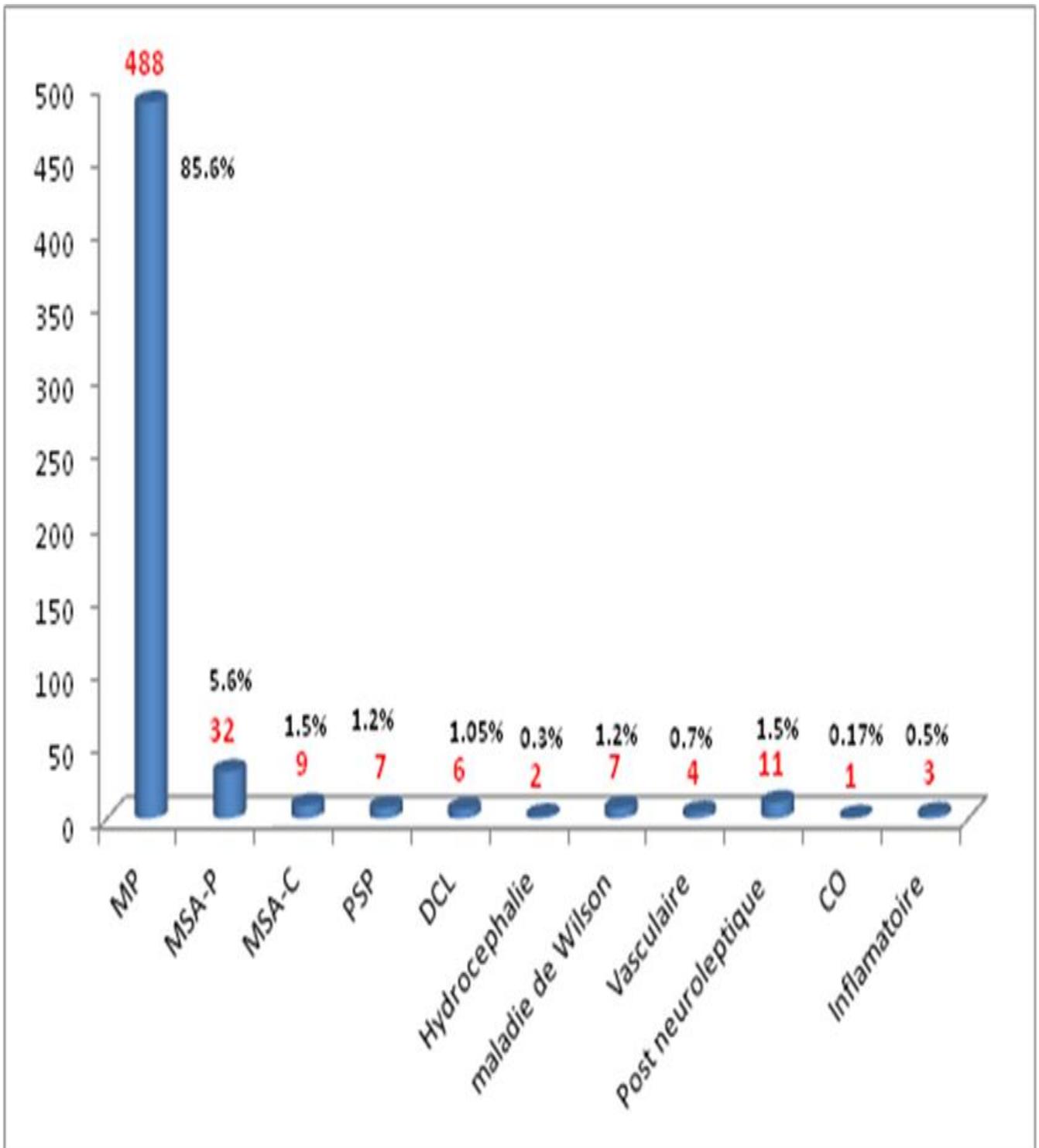
*Les syndromes parkinsoniens associés aux maladies neurodégénératives primaires sporadiques ou héréditaires comportaient plusieurs entités cliniques :*

- *Les atrophies multi systématisées : - type P dans 5,6%.*  
*- type C dans 1,5%.*
- *Les paralysies supra nucléaires progressives : dans 1,2 % des cas.*
- *Les démences à corps de Lewy : dans 1,05% des cas.*

*Dans notre série nous n'avons pas identifié de dégénérescence cortico-basale car le diagnostic clinique n'est pas aisé et il existe un risque d'erreur de diagnostic clinique avec d'autres pathologies de syndrome parkinsonien notamment la paralysie supra nucléaire progressive.*

- *Les syndromes parkinsoniens dits secondaires:*  
*Vasculaire dans 0,7% des cas, inflammatoire dans 0,5% des cas.*  
*Iatrogènes essentiellement représenté par les syndromes post*  
*Neuroleptiques : dans 1,5% des cas.*
- *Les syndromes parkinsoniens Toxiques ou métaboliques:*  
*L'intoxication au monoxyde de carbone dans 0,17% des cas,*  
*Maladie de Wilson dans 1,2% des cas.*
- *Les syndromes parkinsoniens liés à une pathologie neurochirurgicale:*  
*Hydrocéphalies dans 0,3% des cas.*
- *Les syndromes parkinsoniens secondaires à une pathologie inflammatoire*  
*dans 0,5% des cas.*

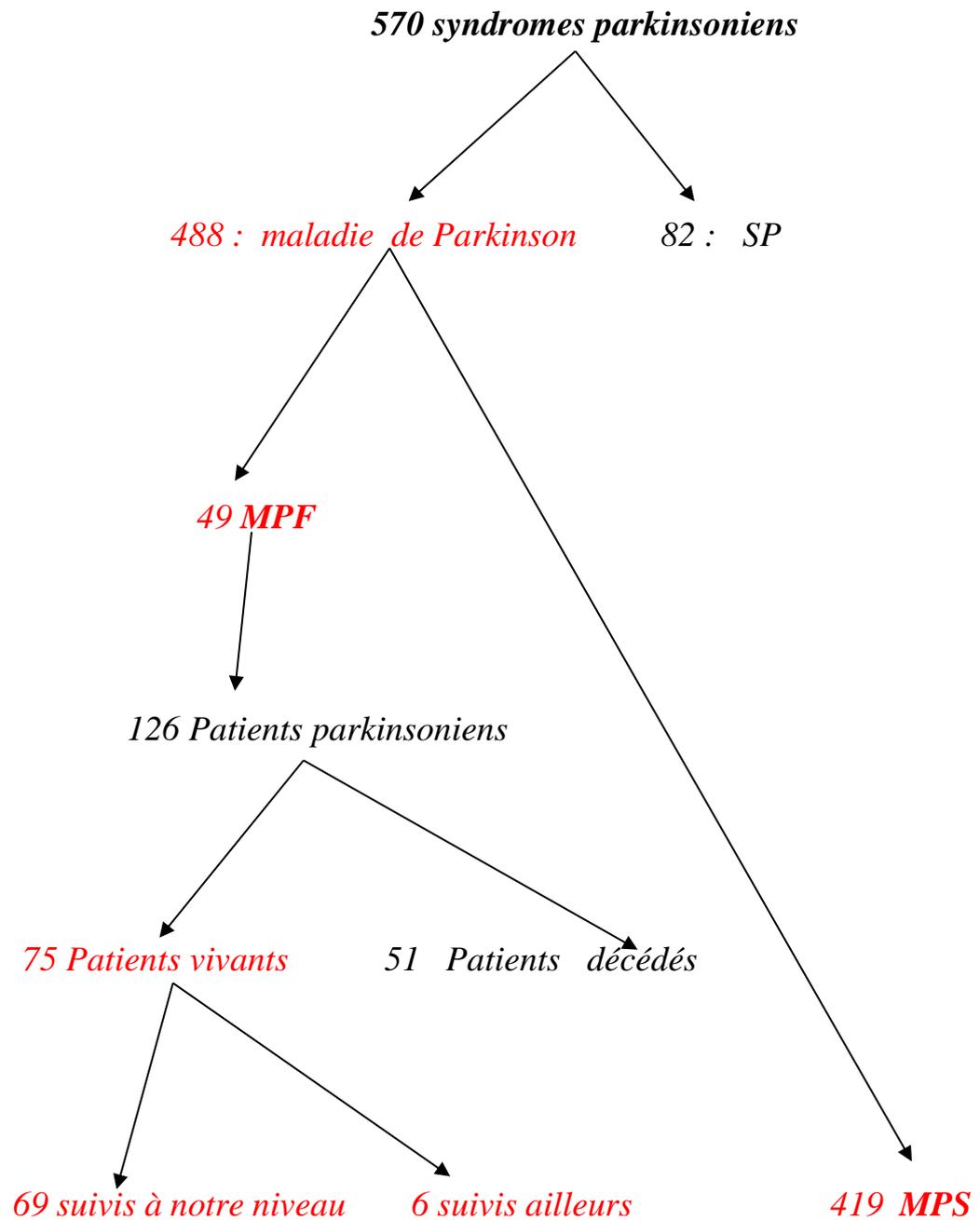
*Syndromes parkinsoniens :*      *Diagramme 1 :*



**A) Caractéristiques démographiques de notre population d'étude**

*Parmi les 488 cas de maladie de Parkinson, la présence d'un ou de plusieurs autres cas similaires dans la famille a été trouvée chez 49 d'entre eux. Celles-ci*

ont été classées comme cas index familiaux. Les 439 autres patients étaient classés comme cas sporadiques.



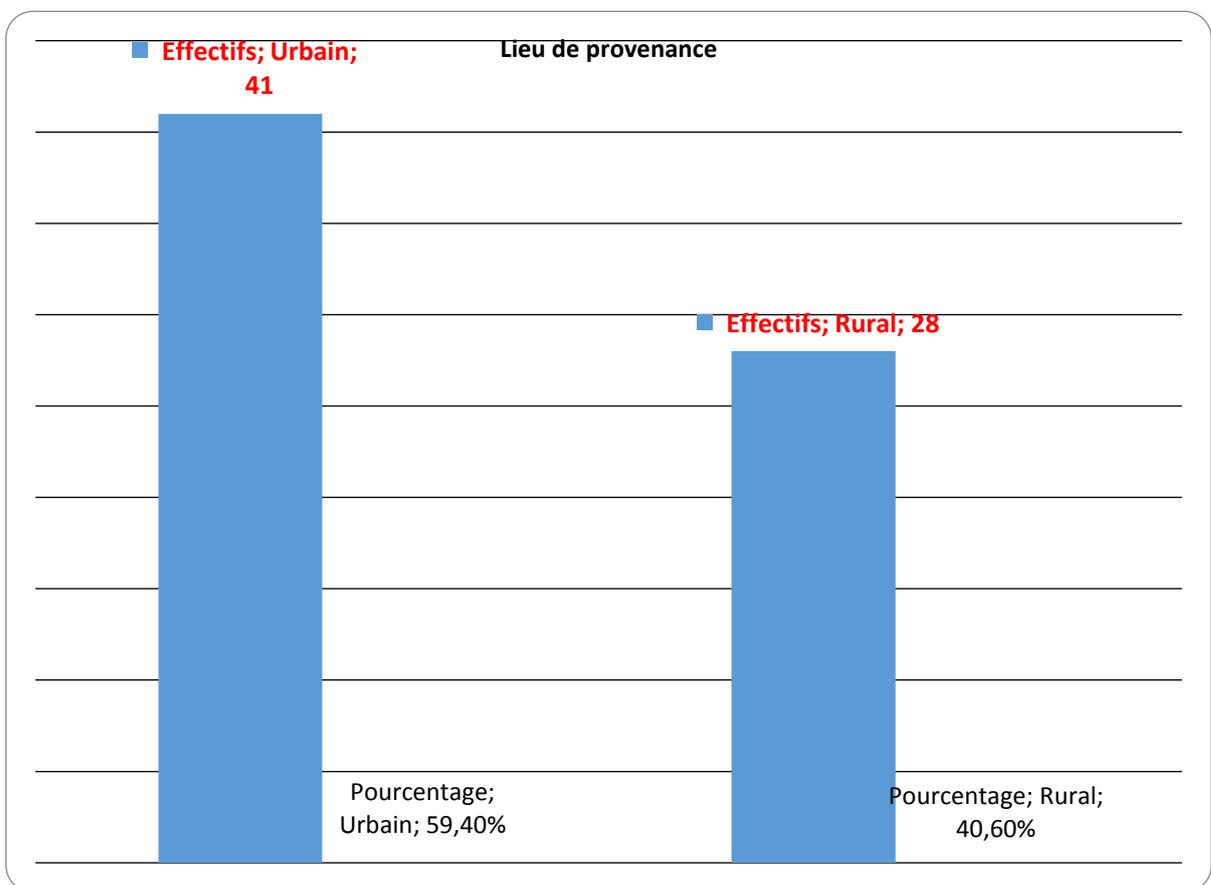
1°) Provenance :

*Le lieu de provenance était :*

*Urbain dans 41 cas (59,40%),*

*Rural dans 28 cas (40,60%).*

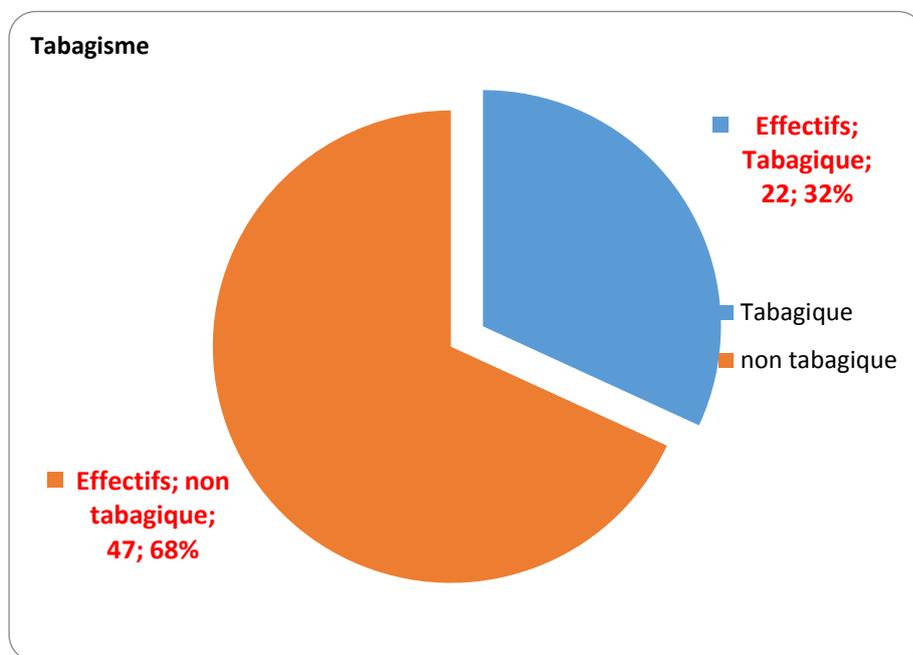
**Diagramme 2 :**



**2\*) Tabagisme:** *Notre population d'étude était :  
tabagique dans 22 cas (31,90%)*

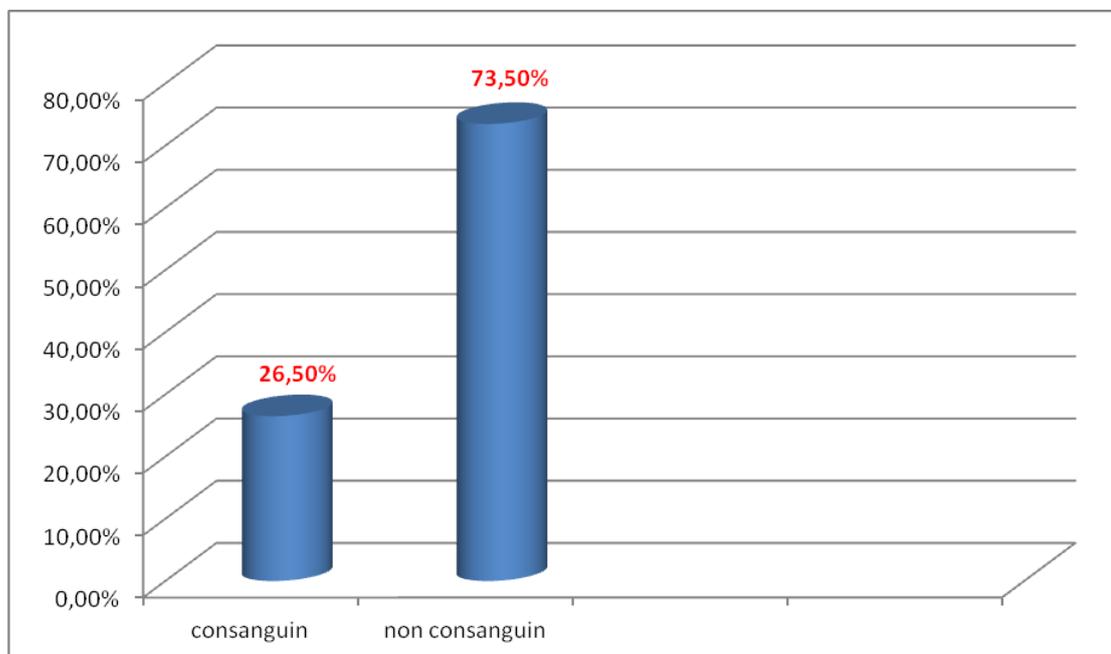
et non tabagique dans 47 cas (68,00%).

**Diagramme 3 :**



3) **Consanguinité** L'endogamie dans notre série d'étude est de 26,5 %.

**Diagramme 4**



Notre série de 49 familles de maladie de Parkinson est subdivisée en 2 groupes:

➤ **Le 1<sup>er</sup> groupe non consanguin:**

Au sein du groupe de familles non consanguines (36 familles : 73,5%) nous avons identifié 4 sous groupes selon le degré parental de maladie de Parkinson rapporté par le cas index :

- 1<sup>er</sup> sous groupe : comporte 15 familles, le cas index rapportait un antécédent familial avec la présence d'un apparenté au 1<sup>er</sup> degré atteint de maladie de Parkinson « AG de 1 jusqu'à 15 », avec une famille particulière chez laquelle l'étude généalogique nous fait remarquer une transmission autosomique dominante sur deux générations successives avec un âge de début significativement variable en intrafamilial, le grand père et le petit fils (famille Dao,) « AG :1 ».
- 2<sup>eme</sup> sous groupe : comporte 2 familles avec un saut de génération et un degré parental du 2<sup>eme</sup> degré (famille Amz) « AG :16 » et l'autre famille au 2<sup>eme</sup> et 8<sup>eme</sup> degré (famille Bouz et Ela) « AG:18 ».
- 3<sup>eme</sup> sous groupe : comporte 12 familles ici le cas index rapportait un antécédent familial d'un apparenté au 1<sup>er</sup> degré et au 5<sup>eme</sup> degré dans une famille (famille Belk) « AG :29 », un apparenté au 3<sup>eme</sup> degré dans 5 familles (familles Boukh « AG :20 », Bouk « AG :21 », Mes « AG :25 », Bouc « AG:19 », Mok « AG :2 »), un apparenté au 4<sup>eme</sup> degré (familles Lazl « AG :23 » et ou « LAG :26 ») un apparenté au 5<sup>eme</sup> degré dans 2 familles (familles Bouch « AG :27 » et Kar « AG :22 »), une famille (Mel : « AG :24 ») un apparenté au 7<sup>eme</sup> degré, et une famille (Chet : « AG :17 ») où le cas index rapporté deux apparentés atteints de maladie de Parkinson, un au 1<sup>er</sup> degré et l'autre au 8<sup>eme</sup> degré.

- 4<sup>eme</sup> sous groupe : comporte 7 familles ici le cas index rapportait un cas similaire de maladie de Parkinson au 2<sup>eme</sup> degré (familles Hab « AG :36 », kho « AG :34 », Oua «AG :34 », Fer « AG :33 », Der « AG :32 », All « AG :31 », et Bena « AG :30 »).

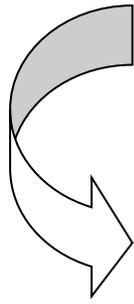
## Légende

<u>Mariage consanguin</u>	
<u>Mariage non consanguin</u>	
<u>Sexe masculin</u>	
<u>Sexe féminin</u>	
<u>Patient atteint</u>	
<u>Patiente atteinte</u>	
<u>Patient atteint décédé</u>	
<u>Patiente atteinte décédée</u>	
<u>Nom de frères et de soeurs</u>	



# Formes familiales

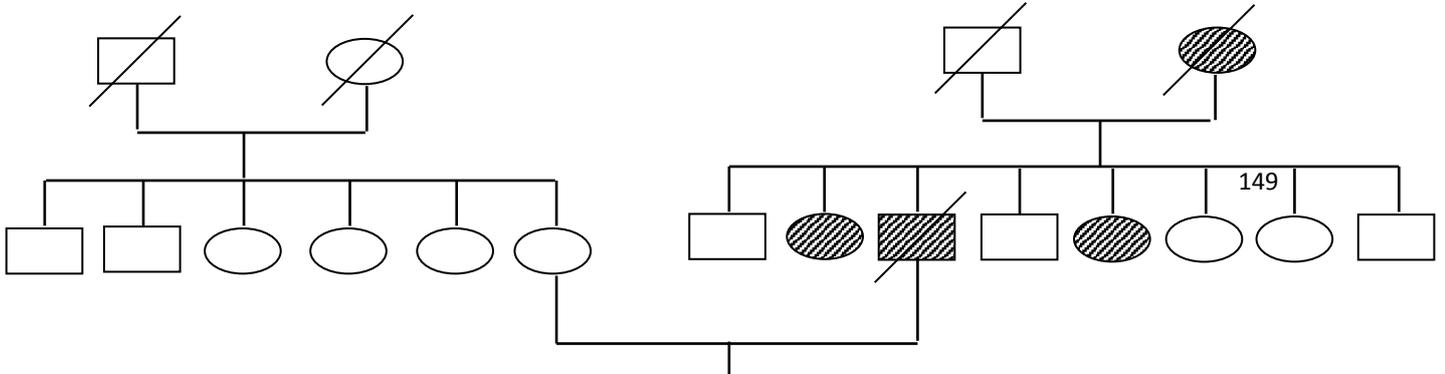
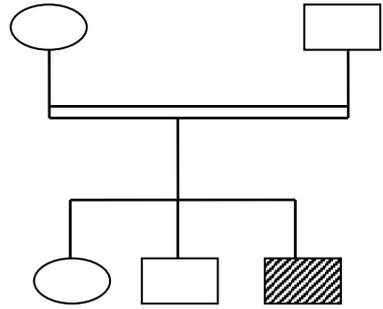
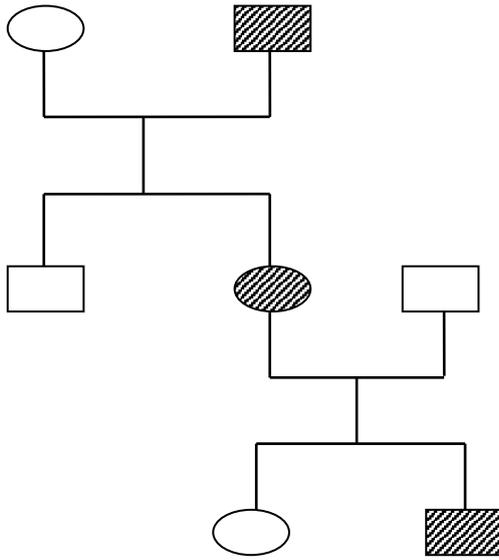
10,04 %



Dominant



Recessif



# Arbres généalogiques (AG) des 49 familles

## Famille Dao 1

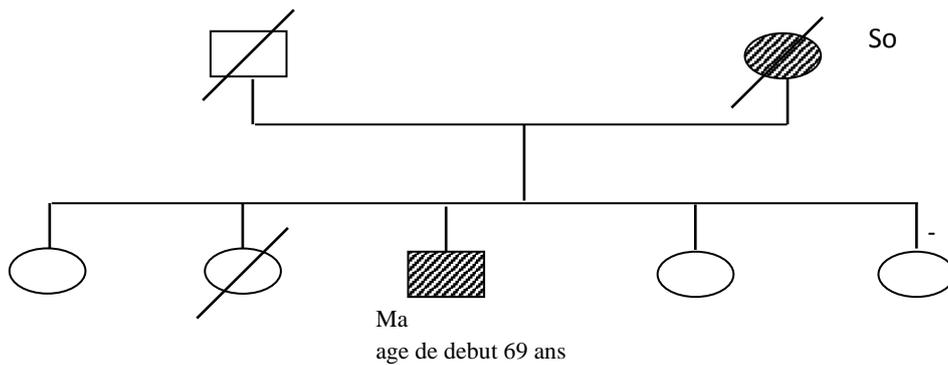
age de  
debut 60 ans

KH : age de  
debut 62 ans      M'H : age de  
debut 58 ans      FE : age de  
debut 56 ans

KA : age de debut 31 ans

- *Famille non consanguine,*
- *De transmission autosomique dominante,*
- *Sur deux générations successives,*
- *Age de début variable intra familial (le grand père et le petit fils).*
- *Ka : a des parents atteints du 1<sup>er</sup>, 2<sup>eme</sup>, et 3<sup>eme</sup> degré.*
- *Etude génétique : mutation au niveau du gène Leuine-rich repeat kinase (**LRRK2**), locus PARK8 sur le chromosome 12p12. Il s'agit de la mutation **G2019S**, localisée dans l'exon 41 de ce gène, chez les vivants.*

Famille Mah 2

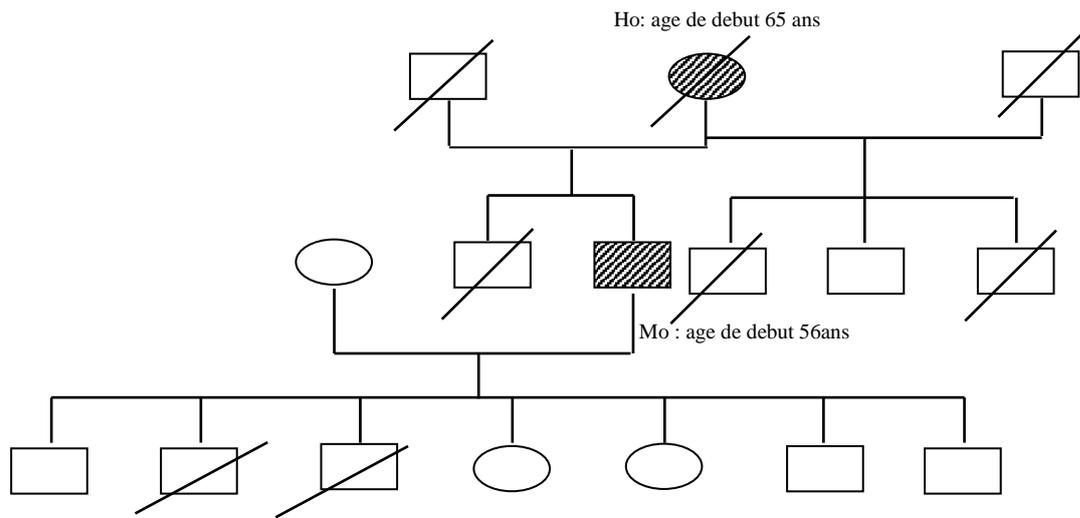


*Famille non consanguine,*

*De transmission autosomique dominante,*

*Ma : a une parente atteinte du 1<sup>er</sup> degré.*

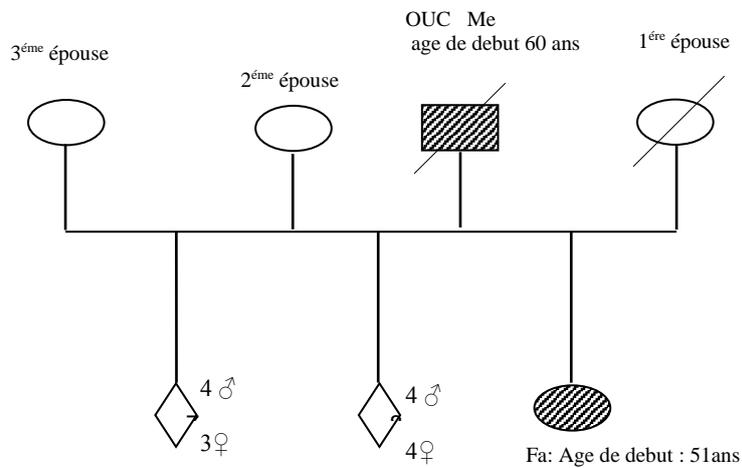
*Etude génétique : mutation au niveau du gène Leuine-rich repeat kinase (LRRK2), locus PARK8 sur le chromosome 12p12. Il s'agit de la mutation G2019S, localisée dans l'exon 41 de ce gène.*



- *Famille non consanguine,*
- *De transmission autosomique dominante*
- *Mo : a une parente atteinte au 1<sup>er</sup> degré.*
- *Etude génétique : mutation au niveau du gène *Leuine-rich repeat kinase (LRRK2)*, locus *PARK8* sur le chromosome 12p12. Il s'agit de la mutation *G2019S*, localisée dans l'exon 41 de ce gène.*

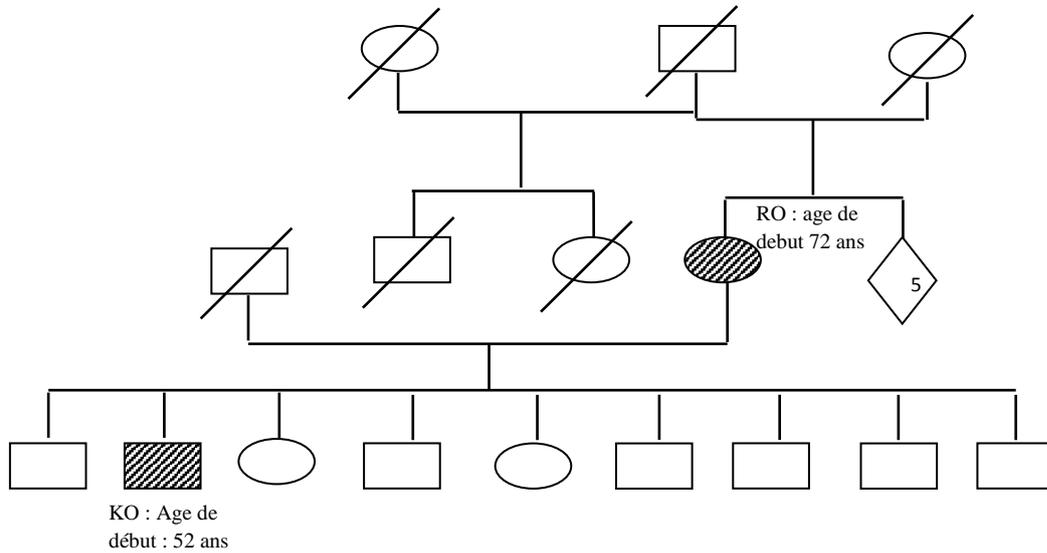
## Famille Ouc

4



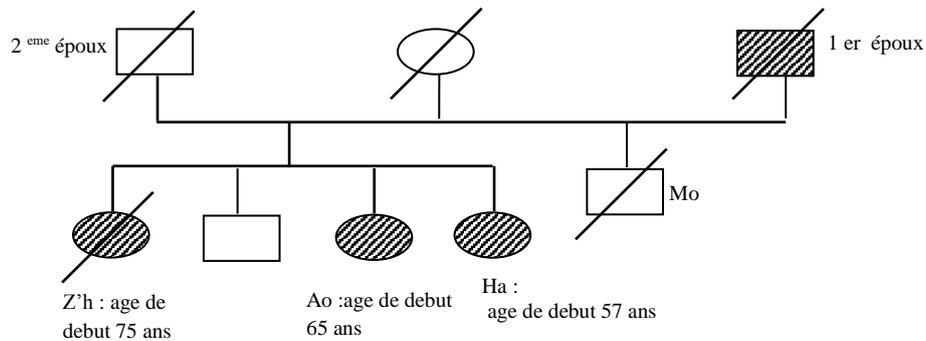
- *Famille non consanguine,*
- *De transmission autosomique dominante*
- *Fa : a un parent atteint au 1<sup>er</sup> degré.*
- *Etude génétique : mutation au niveau du gène *Leuine-rich repeat kinase (LRRK2)*, locus *PARK8* sur le chromosome 12p12. Il s'agit de la mutation *G2019S*, localisée dans l'exon 41 de ce gène.*

Famille Khod 5



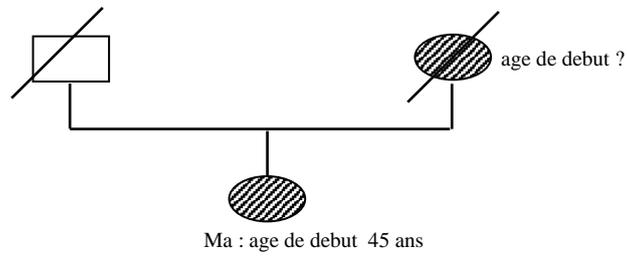
- *Famille non consanguine,*
- *De transmission autosomique dominante*
- *Ko: a une parente atteinte au 1<sup>er</sup> degré.*
- *Etude génétique : mutation au niveau du gène Leuine-rich repeat kinase (**LRRK2**), locus PARK8 sur le chromosome 12p12. Il s'agit de la mutation **G2019S**, localisée dans l'exon 41 de ce gène.*

## Famille Ksa 6

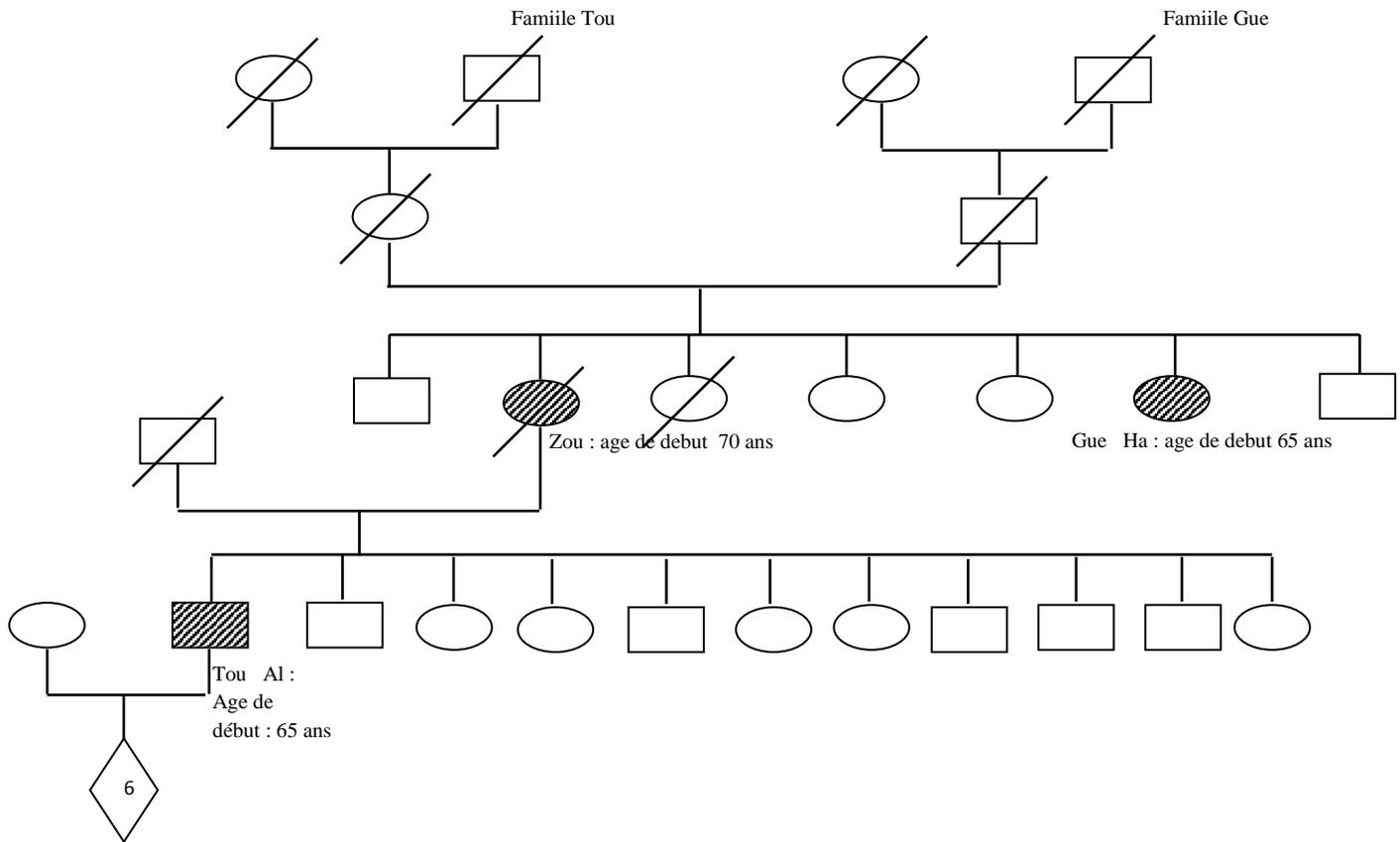


- *Famille non consanguine .*
- *De transmission autosomique dominante*
- *Les 3 patientes sont parentes au 2eme degré.*
- *NB : IL semblerait que le 2<sup>ème</sup> époux( père des 3malades) ,d'après l'interrogatoire a présenté un tremblement de repos à un âge tardif ; malade non examiné .*
- *Etude génétique : mutation au niveau du gène *Leuine-rich repeat kinase (LRRK2)*, locus *PARK8* sur le chromosome 12p12. Il s'agit de la mutation **G2019S**, localisée dans l'exon 41 de ce gène.*

Famille Lar 7



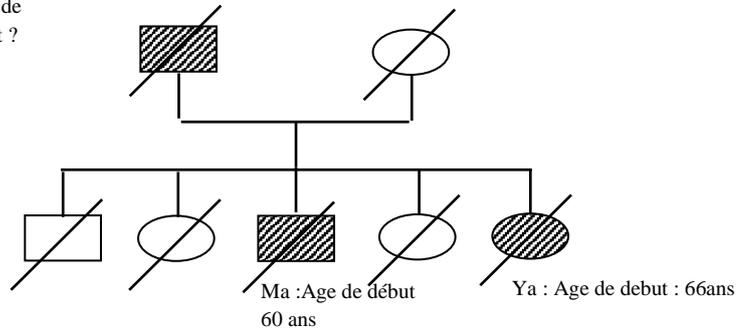
- *Famille non consanguine,*
- *De transmission autosomique dominante*
- *Ma : a une parente atteinte au 1<sup>er</sup> degré.*
- *Etude génétique non faite.*



- *Famille non consanguine,*
- *De transmission autosomique dominante*
- *Al : a une parente atteinte au 1<sup>er</sup> degré et une autre au 3eme degré.*
- *Etude génétique : mutation au niveau du gène *Leuine-rich repeat kinase (LRRK2)*, locus *PARK8* sur le chromosome 12p12. Il s'agit de la mutation *G2019S*, localisée dans l'exon 41 de ce gène.*

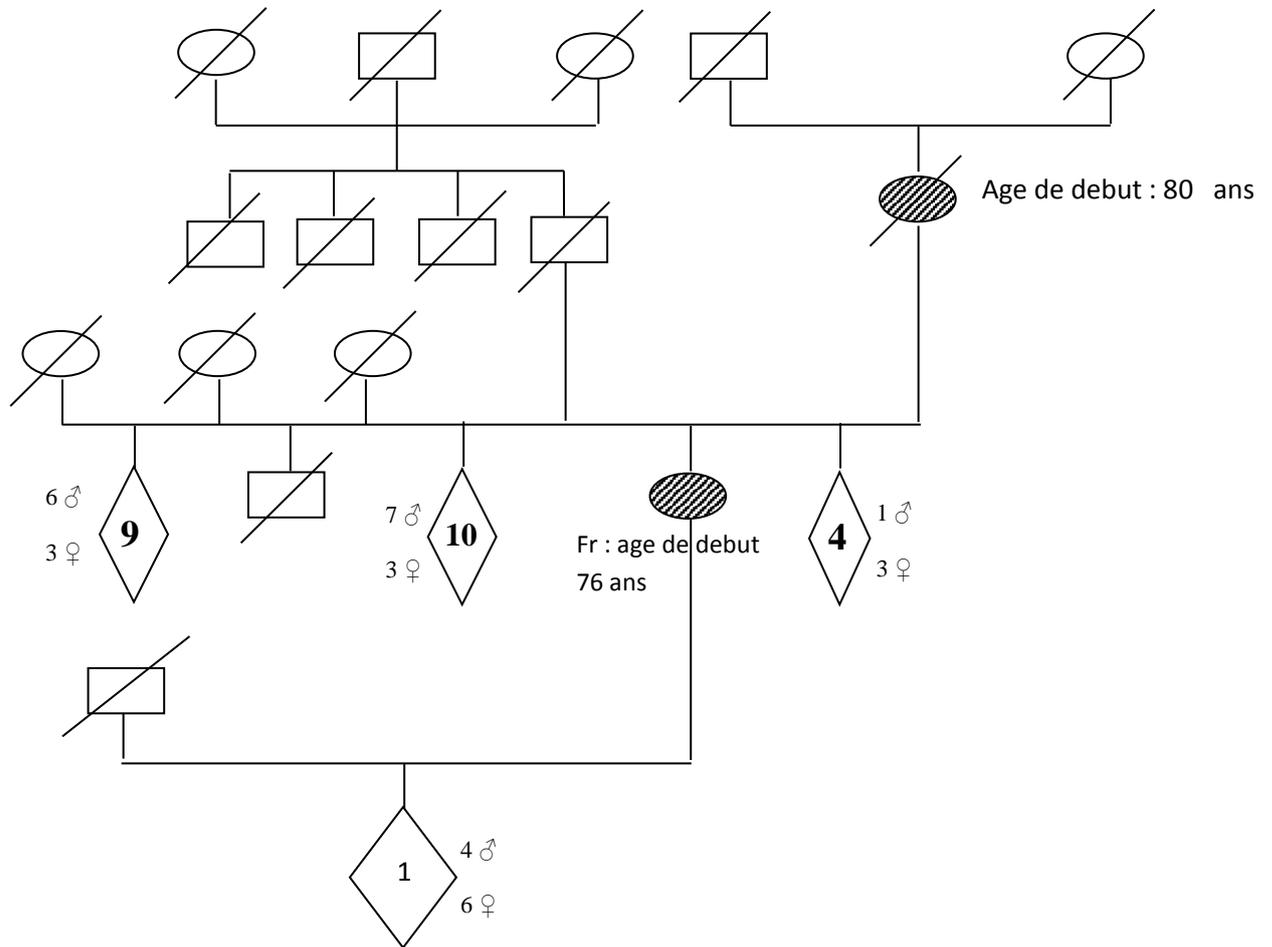
*Famille Fek* 9

Fek Be :  
1890-1970  
Age de  
debut ?



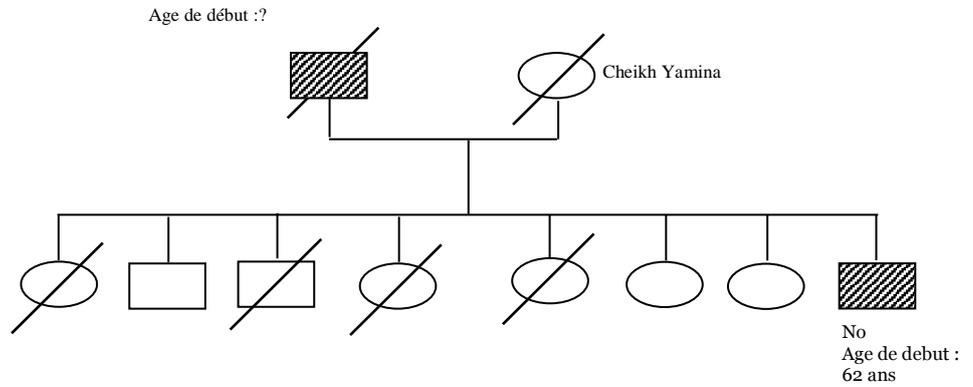
- *Famille non consanguine,*
- *De transmission autosomique dominante*
- *Ya : a un parent atteint au 1<sup>er</sup> degré et un autre au 2<sup>eme</sup> degré.*
- *Etude génétique non faite.*

**Famille Dah 10**



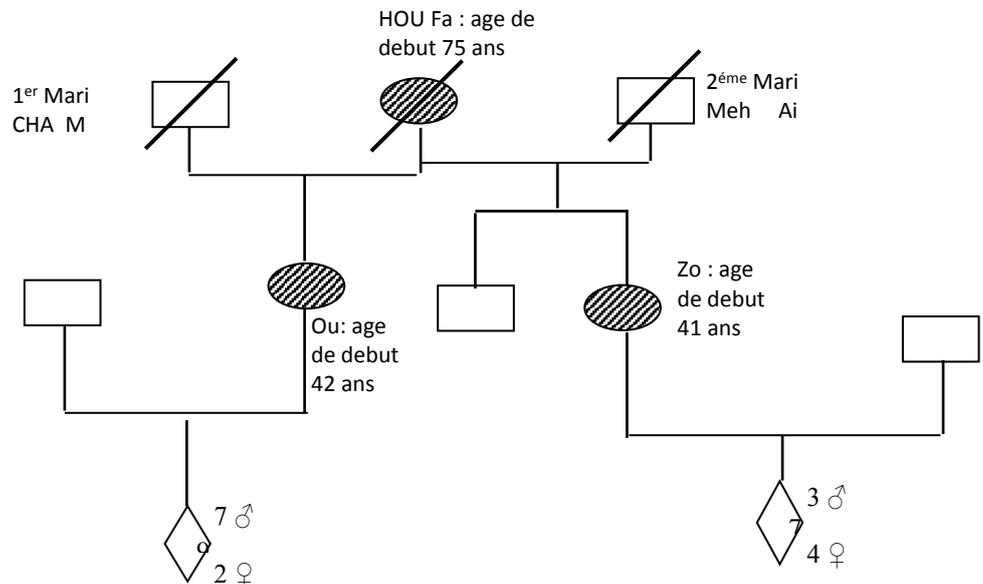
- *Famille non consanguine.*
- *De transmission autosomique dominante.*
- *Fr : a une parente atteinte au 1<sup>er</sup> degré.*
- *Etude génétique non faite.*

**Famille Che**      **11**



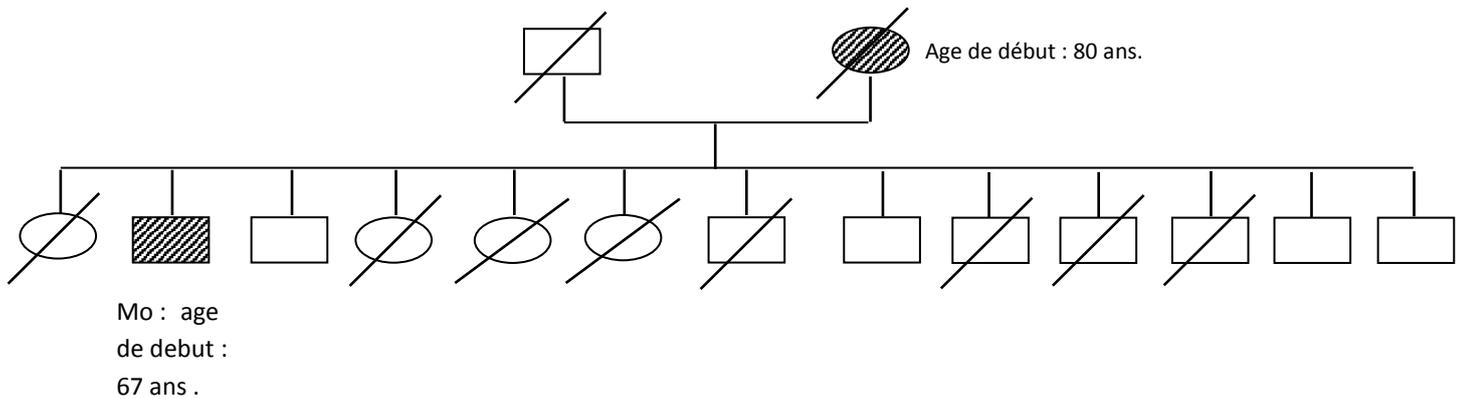
- *Famille non consanguine,*
- *De transmission autosomique dominante,*
- *No : a un parent atteint du 1<sup>er</sup> degré.*
- *Etude génétique non faite.*

Famille Cha et Meh 12

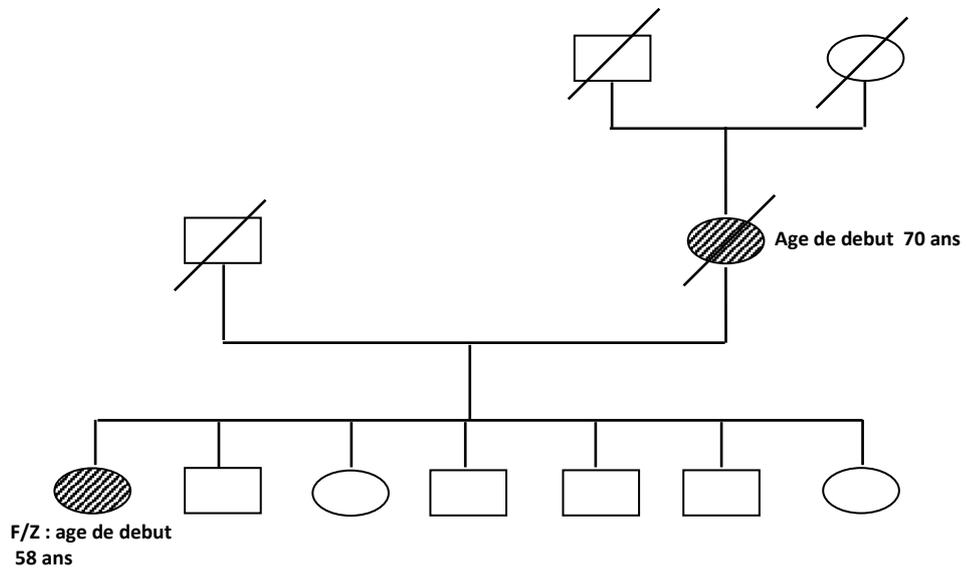


- *Famille non consanguine,*
- *De transmission autosomique dominante*
- *Ou: a une parente atteinte au 1<sup>er</sup> degré et une autre au 2<sup>ème</sup> degré.*
- *Etude génétique : mutation au niveau du gène *Leuine-rich repeat kinase (LRRK2)*, locus *PARK8* sur le chromosome 12p12. Il s'agit de la mutation *G2019S*, localisée dans l'exon 41 de ce gène.*

Famille Bel 13

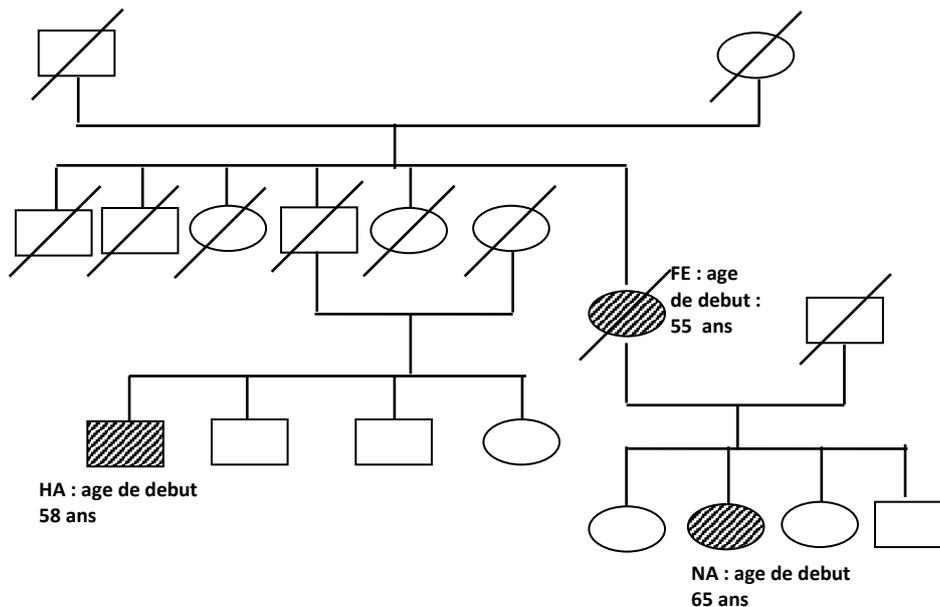


- *Famille non consanguine,*
- *De transmission autosomique dominante,*
- *Mo: a une parente atteinte du 1<sup>er</sup> degré.*
- *Etude génétique : mutation au niveau du gène Leuine-rich repeat kinase (**LRRK2**), locus PARK8 sur le chromosome 12p12. Il s'agit de la mutation **G2019S**, localisée dans l'exon 41 de ce gène.*



- Famille non consanguine,
- De transmission autosomique dominante,
- Fz a une parente atteinte au 1<sup>er</sup> degré.
- Etude génétique non faite.

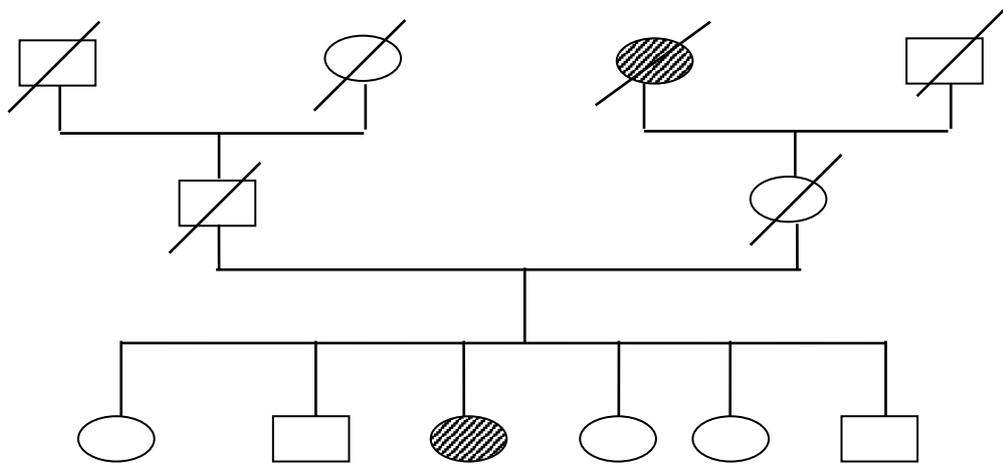
## Famille Ama 15



- Famille non consanguine,
- De transmission autosomique dominante
- Ha: a deux parentes atteintes : l'une au 3<sup>eme</sup> degré et l'autre au 4<sup>eme</sup> degré.
- Etude génétique : mutation au niveau du gène Leuine-rich repeat kinase (**LRRK2**), locus PARK8 sur le chromosome 12p12. Il s'agit de la mutation **G2019S**, localisée dans l'exon 41 de ce gène.

Famille Amz 16

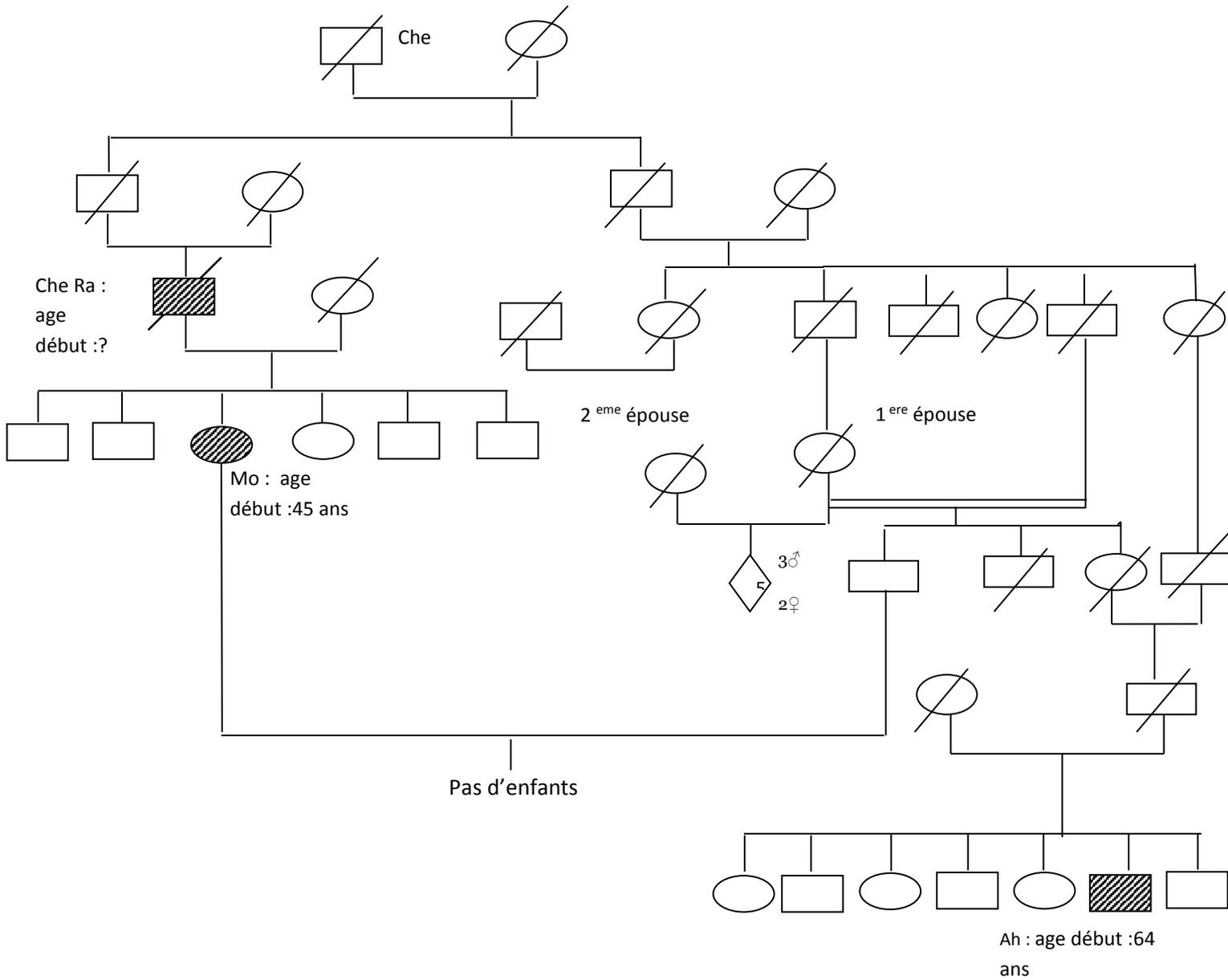
age de debut : ?



HOURIA: age de debut 41 ans

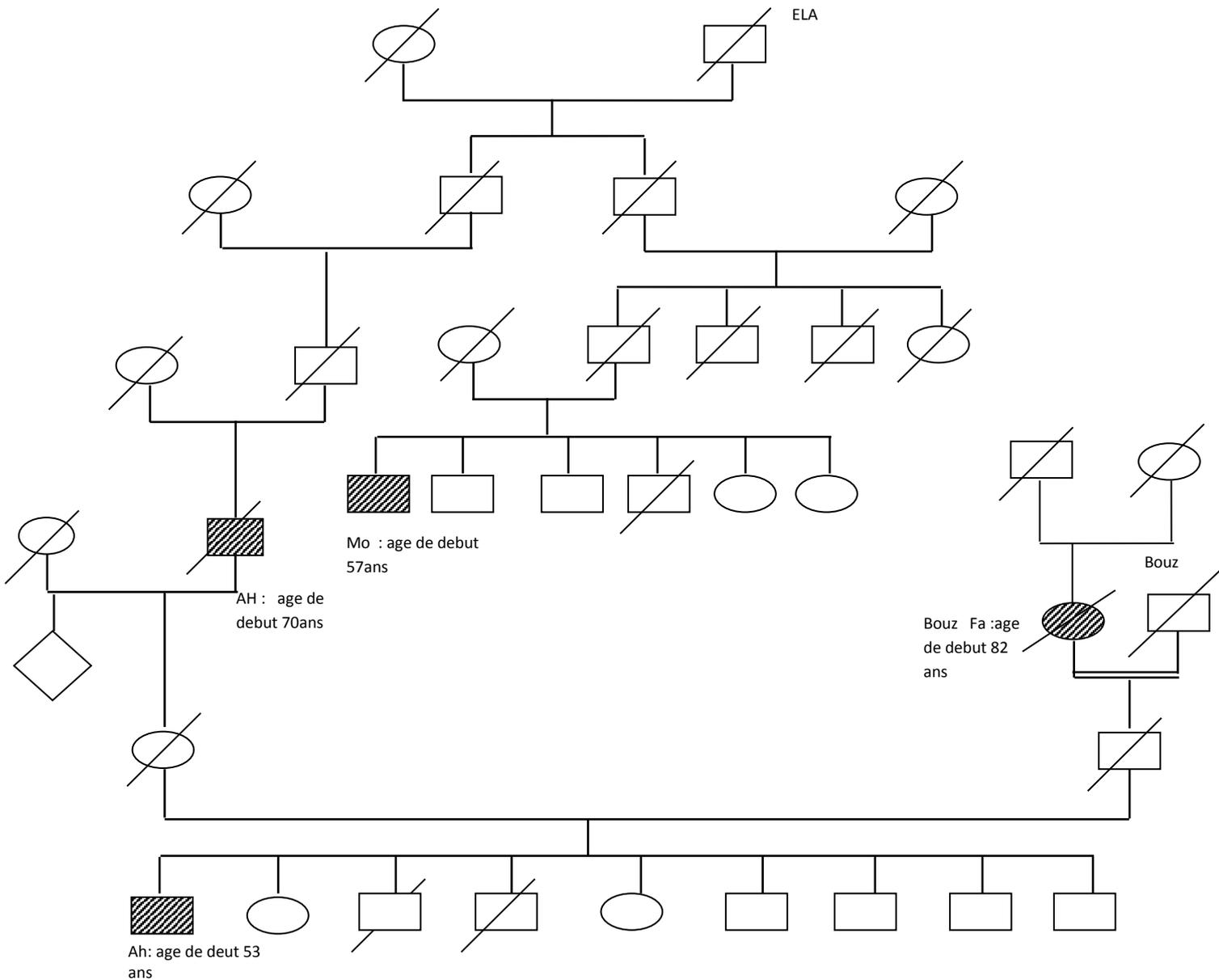
- *Famille non consanguine,*
- *De transmission autosomique dominante,*
- *Existe Il un saut de génération ? on ne sait pas si l'individu décédé était malade ou auraient pu développer la maladie.*
- *Ho : a une parente atteinte du 2<sup>er</sup> degré.*
- *Etude génétique non faite.*

**Famille Che 17**

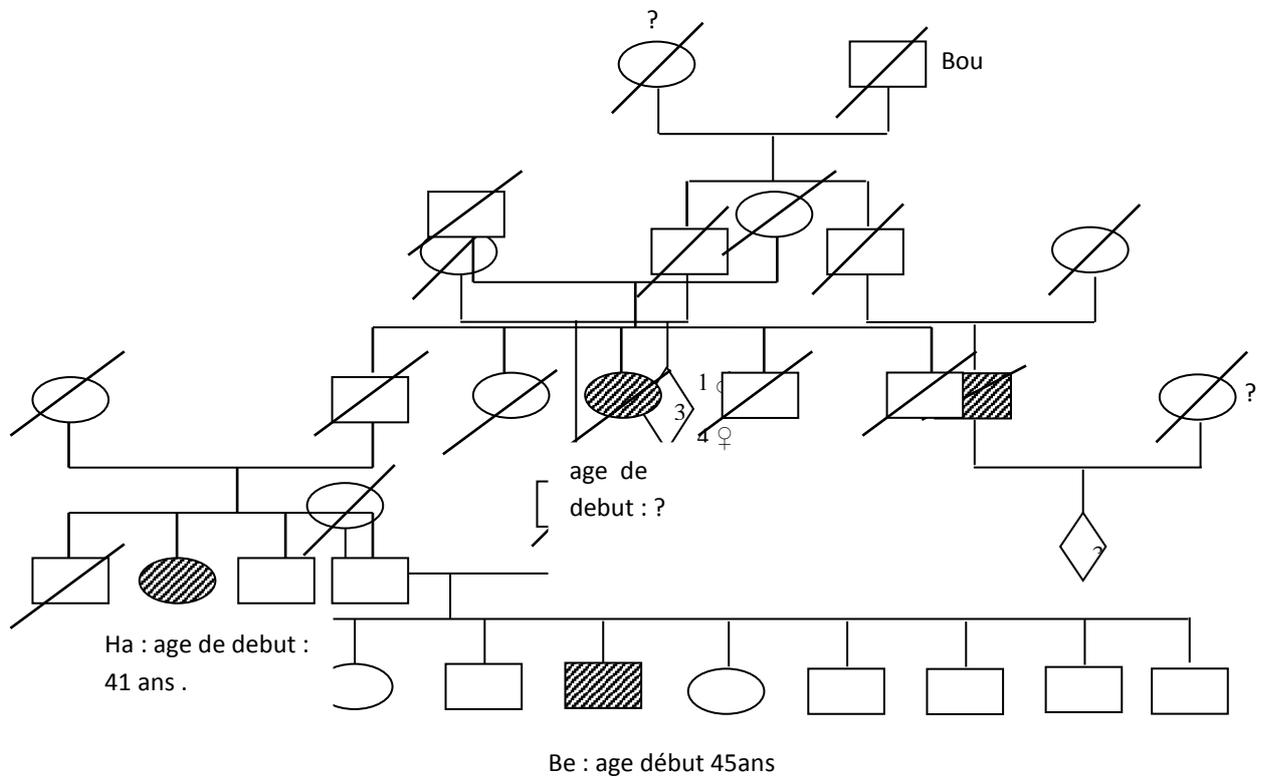


- Famille non consanguine
- de transmission autosomique dominante ,
- Mo : est parente à Ra au 1<sup>er</sup> degré et à Ah au 8<sup>eme</sup> degré.
- Etude génétique : la mutation **G2019S** du gène **LRRK2** est négatif, analyse sur<sup>166</sup>  
Panel aussi négatif, analyse sur cyto12+ exomes en cours.

**Famille ELA et Bouz 18**



- Famille non consanguine,
- de transmission autosomique dominante.
- Existe Il un saut de génération ? on ne sait pas si les individus décédés étaient malades ou auraient pu développer la maladie.
- Ah : a 2 parents atteints au 2<sup>eme</sup> degré et autre parent atteint au 8<sup>eme</sup> degré.
- Etude génétique : la mutation **G2019S** du gène **LRRK2** est négatif, analyse sur

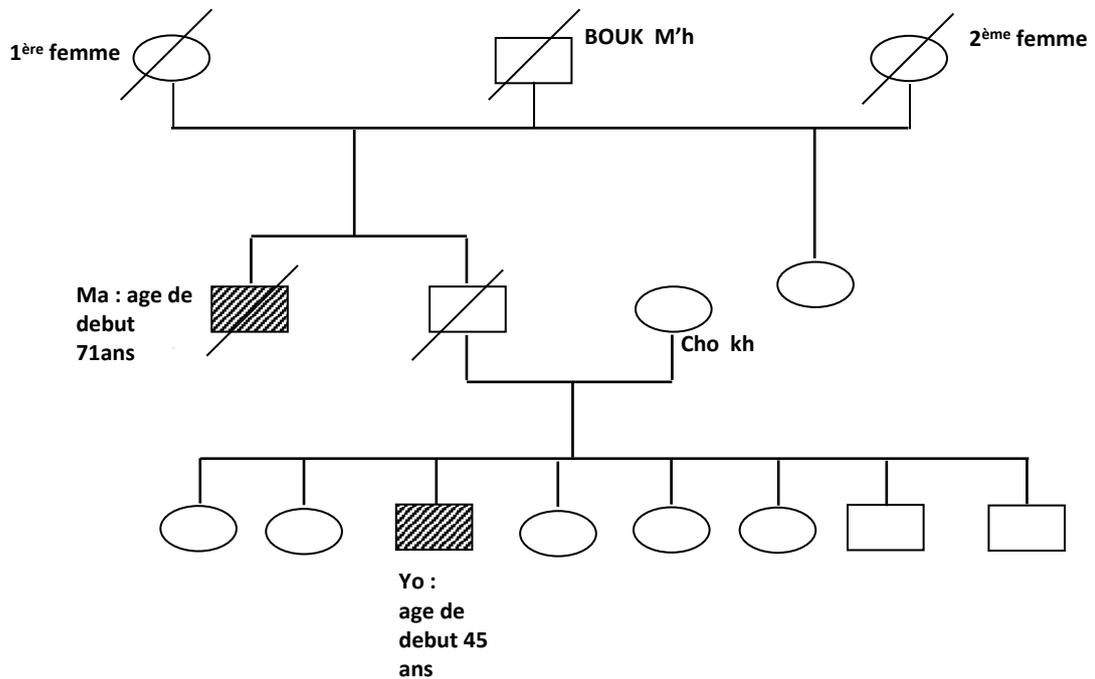


- *Famille non consanguine.*
- *De transmission autosomique dominante.*
- *Be : a un parent atteint au 5<sup>eme</sup> degré.*
- *Etude génétique non faite.*

*Famille Boukh* 20

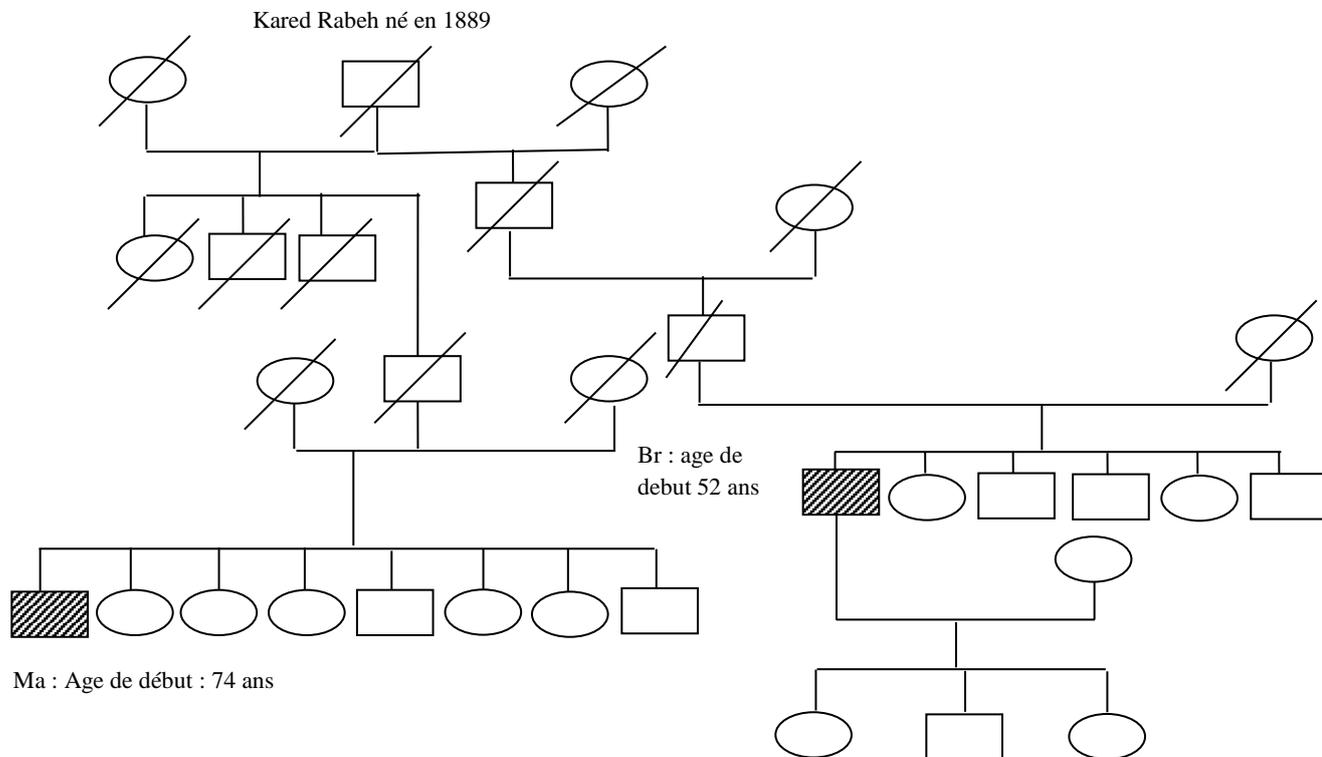
- *Famille non consanguine.*
- *De transmission autosomique dominante.*
- *Ha : a une parente atteinte au 3<sup>eme</sup> degré.*
- *Etude génétique non faite.*

## Famille Bouk 21



- *Famille non consanguine,*
- *De transmission autosomique dominante*
- *Yo : a un parent atteint au 3<sup>ème</sup> degré.*
- *Etude génétique : mutation au niveau du gène Leuine-rich repeat kinase (**LRRK2**), locus PARK8 sur le chromosome 12p12. Il s'agit de la mutation **G2019S**, localisée dans l'exon 41 de ce gène.*

## Famille Kar 22



- Famille non consanguine,

- De transmission autosomique dominante, ici le cas atteint qui a transmis la maladie est :

- soit décédé avant l'apparition des symptômes de maladie de Parkinson,
- soit n'a pas été rapporté par le cas index.

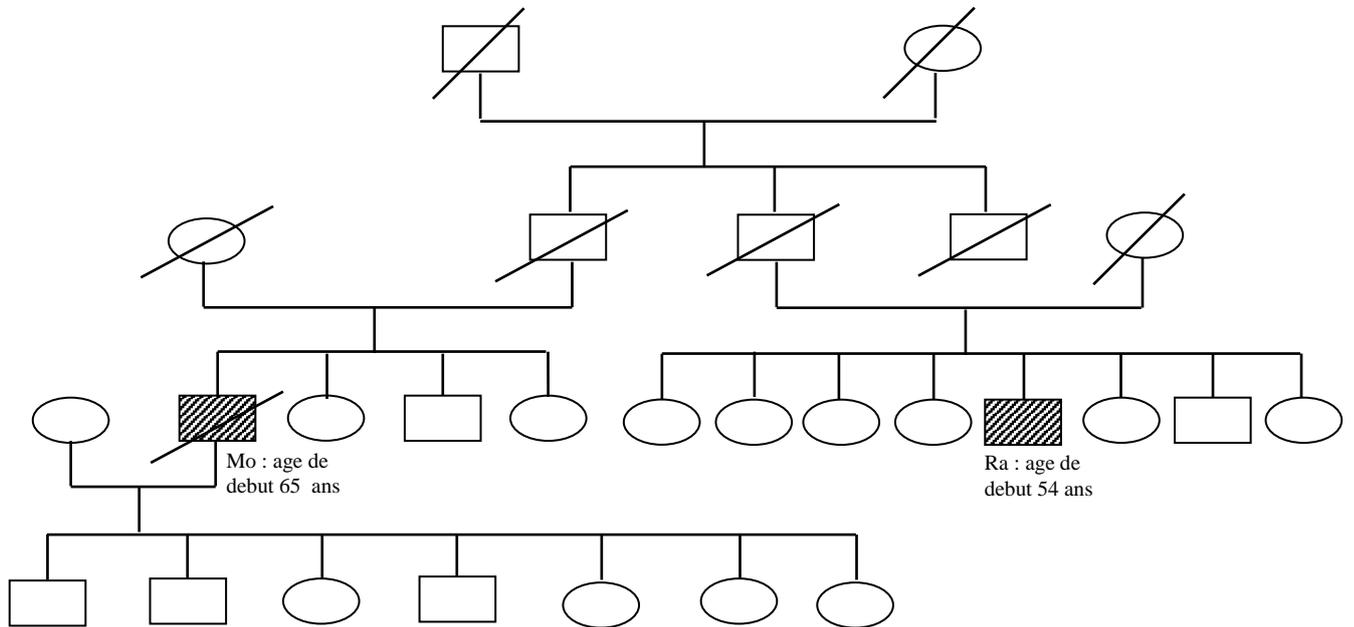
- Ma : a un parent atteint au 5<sup>eme</sup> degré.

- Etude génétique :

- Pour Ma : mutation au niveau du gène Leuine-rich repeat kinase (**LRRK2**), locus **PARK8** sur le chromosome 12p12. Il s'agit de la mutation **G2019S**, localisée dans l'exon 41 de ce gène.

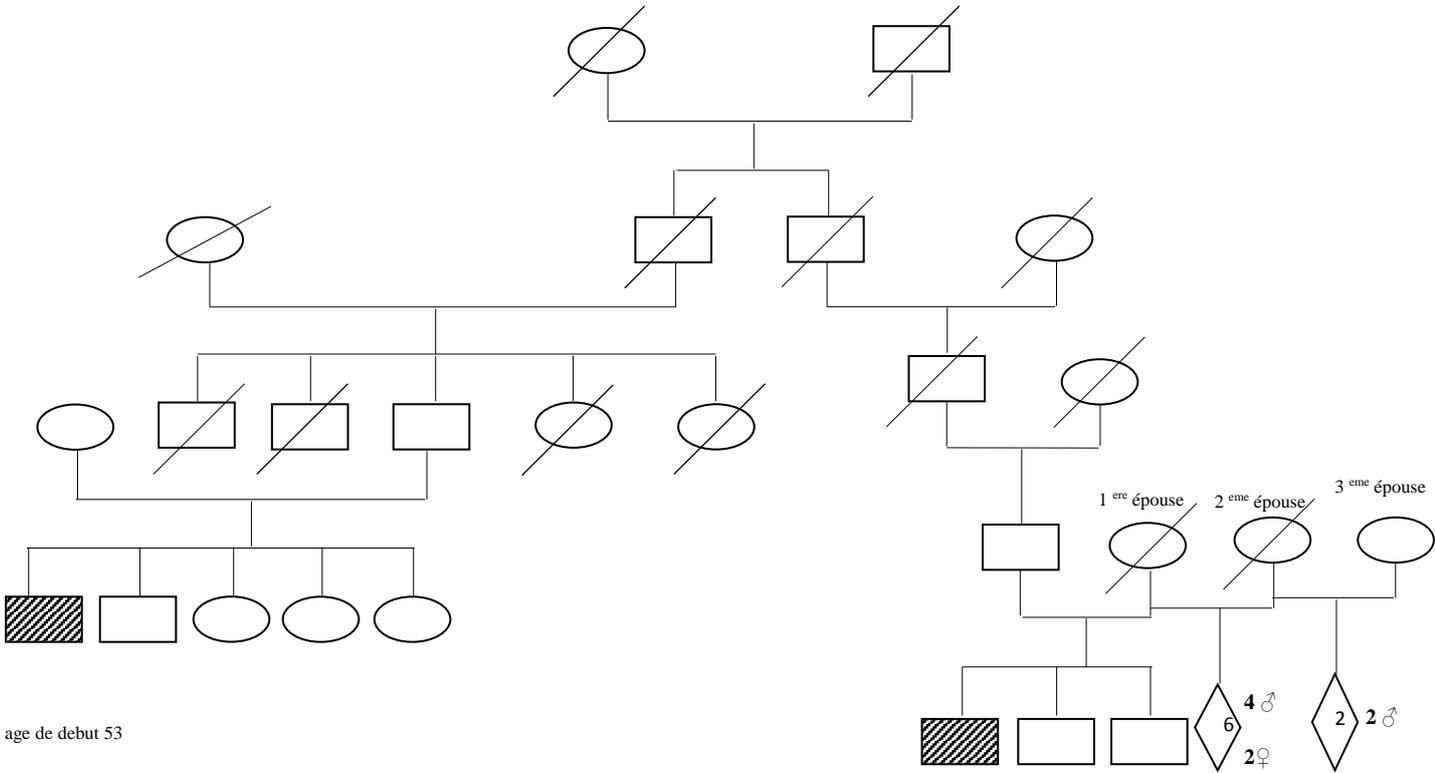
- Pour Br : la mutation **G2019S**, du gène **LRRK2** est négatif, analyse sur Panel aussi négatif, analyse sur cyto12+ exomes en cours.

Famille Lazl 23



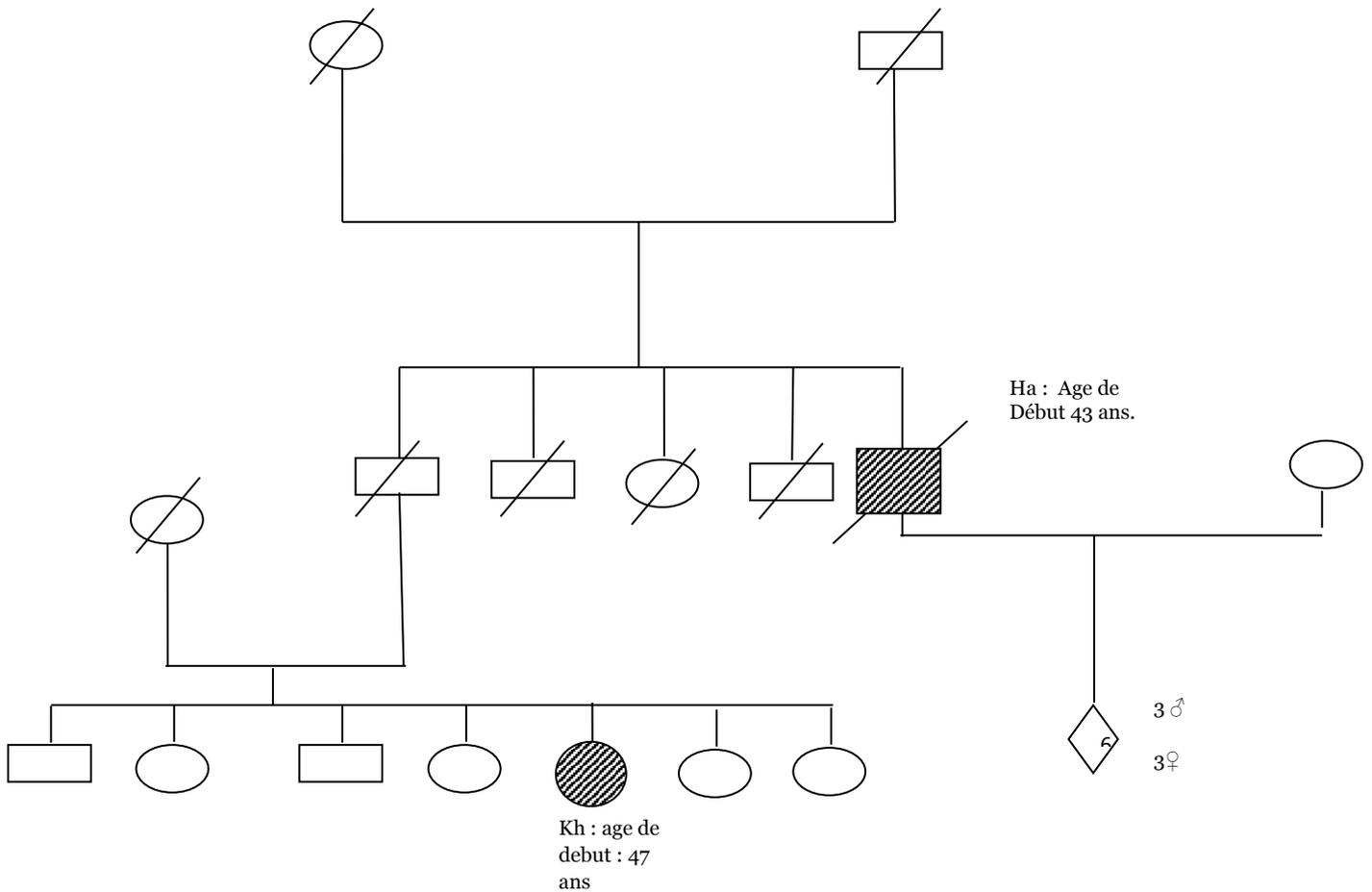
- Famille non consanguine,
- De transmission autosomique dominante, ici le cas atteint qui a transmis la maladie est :
  - soit décédé avant l'apparition des symptômes de maladie de Parkinson,
  - soit n'a pas été rapporté par le cas index.
- Ra : a un parent atteint au 4<sup>eme</sup> degré.
- Etude génétique non faite.

## Famille Mel 24



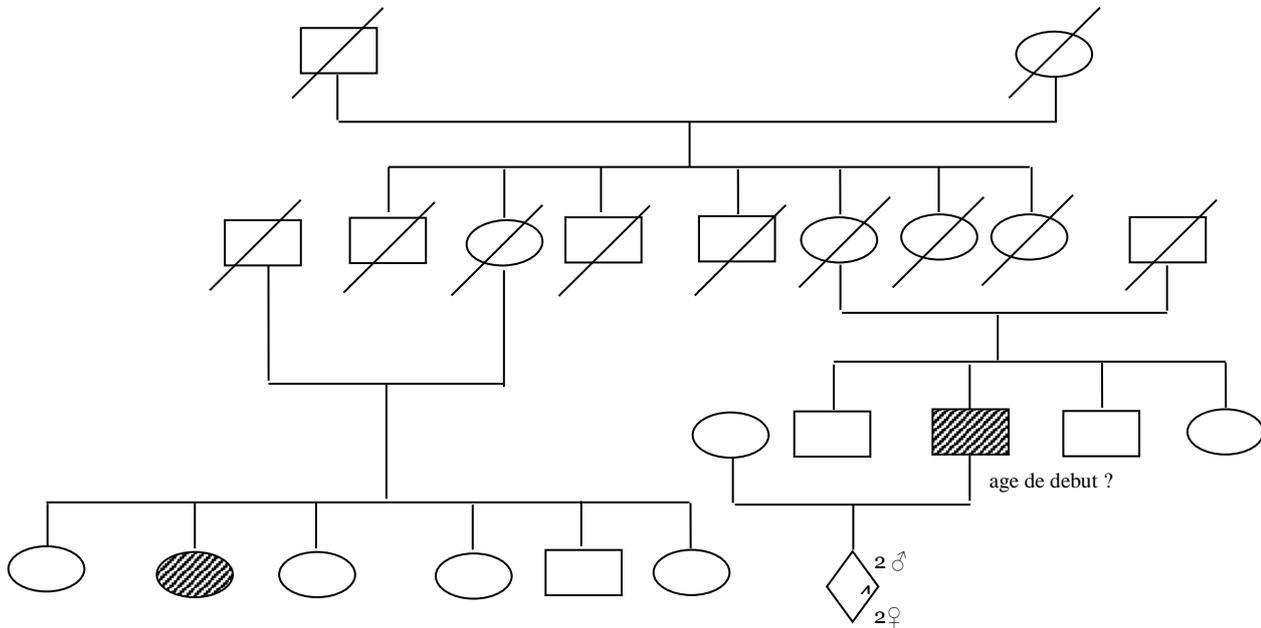
- Famille non consanguine,
- De transmission autosomique dominante, ici le cas atteint qui a transmis la maladie est :
  - soit décédé avant l'apparition des symptômes de maladie de Parkinson,
  - soit n'a pas été rapporté par le cas index.
- Mi : a un parent atteint au 7<sup>ème</sup> degré.
- Etude génétique non faite.

Famille Mes 25



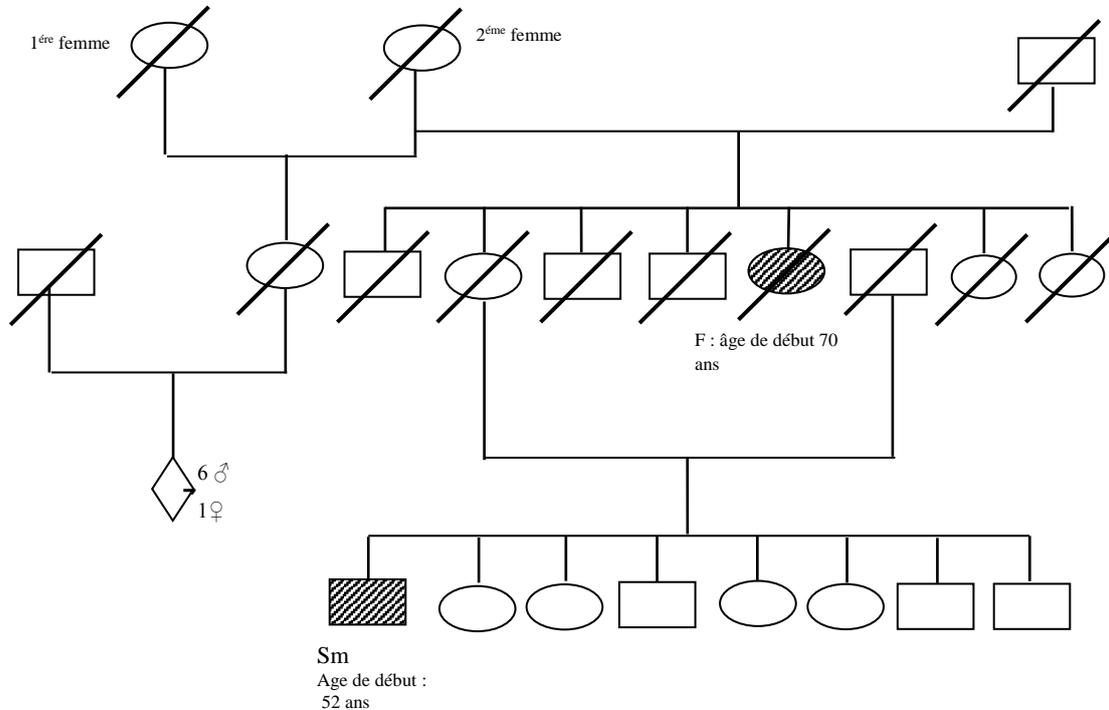
- Famille non consanguine,
- De transmission autosomique dominante, ici le cas atteint qui a transmis la maladie est :
  - soit décédé avant l'apparition des symptômes de maladie de Parkinson,
  - soit n'a pas été rapporté par le cas index.
- Kh : a une parente atteinte au 3<sup>eme</sup> degré.
- Etude génétique non faite.

Famille Oul 26



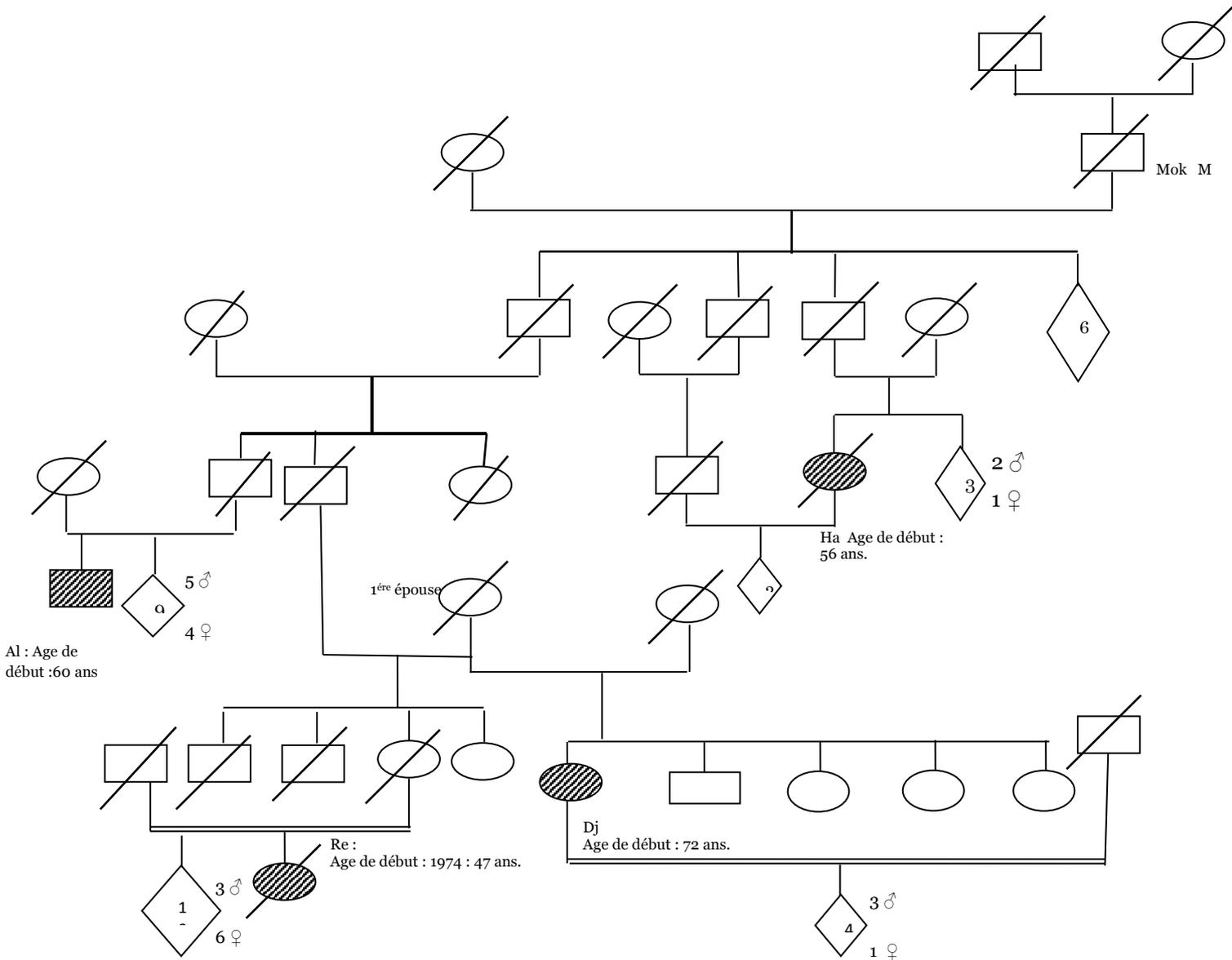
- *Famille non consanguine,*
- *De transmission autosomique dominante, ici le cas atteint qui a transmis la maladie est :*
  - *soit décédé avant l'apparition des symptômes de maladie de Parkinson,*
  - *soit n'a pas été rapporté par le cas index.*
- *Zo : a un parent atteint au 4<sup>eme</sup> degré.*
- *Etude génétique non faite.*

Famille Bouc 27



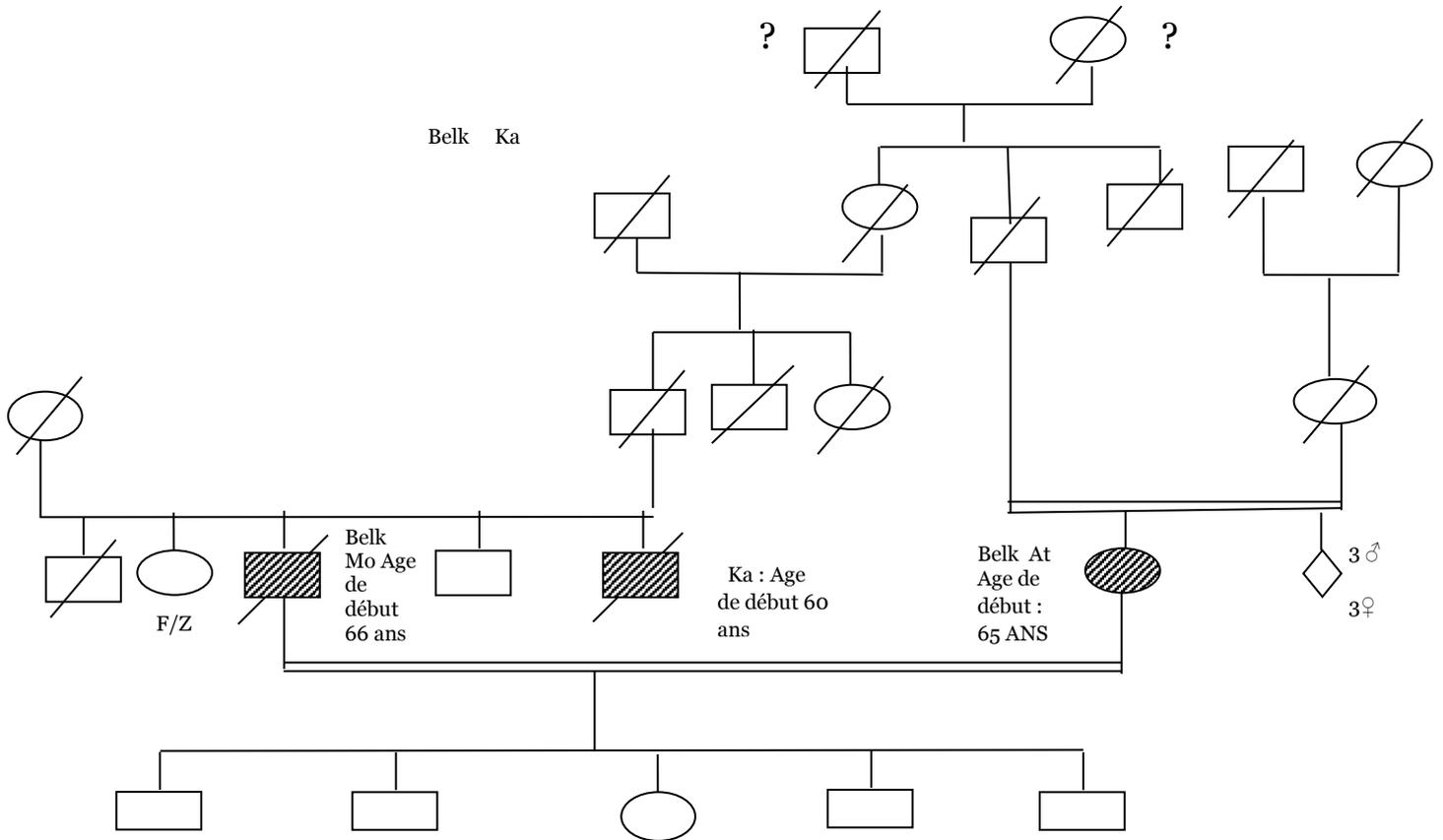
- Famille non consanguine,
- De transmission autosomique dominante
- Sm : a une parente atteinte au 3<sup>ème</sup> degré.
- Etude génétique non faite.

## Famille Mok 28



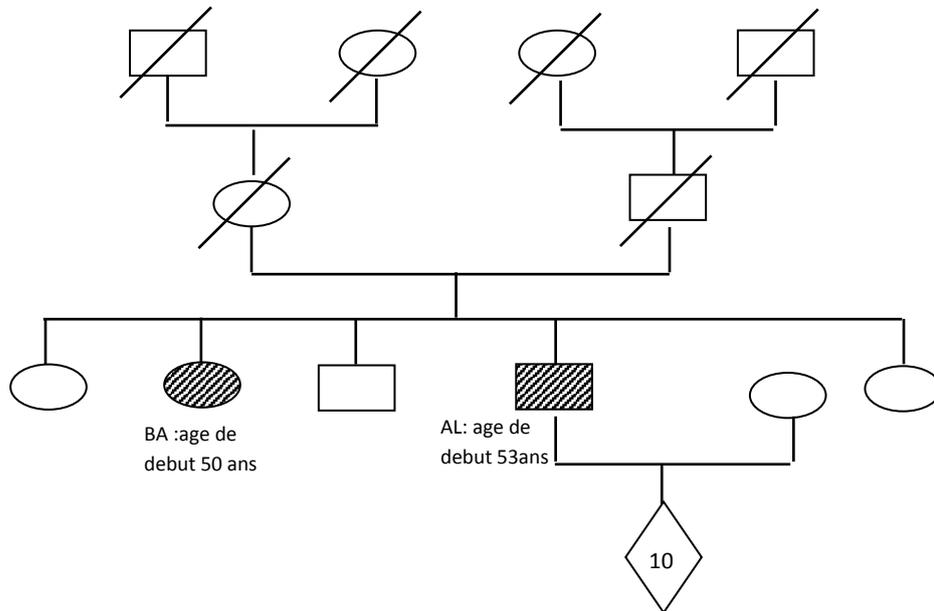
- Famille non consanguine,
- de transmission autosomique dominante.
- Re : a des parents atteints au 3<sup>eme</sup> degré (Dj) et 5<sup>eme</sup> degré (Al).
- Etude génétique : mutation **G2019S** du gène **LRRK2** est négative, l'analyse sur Panel mutation **LRRK2** : **A774T HTZ**, une nouvelle mutation prédite pathogénique.

**Famille Belk 29**



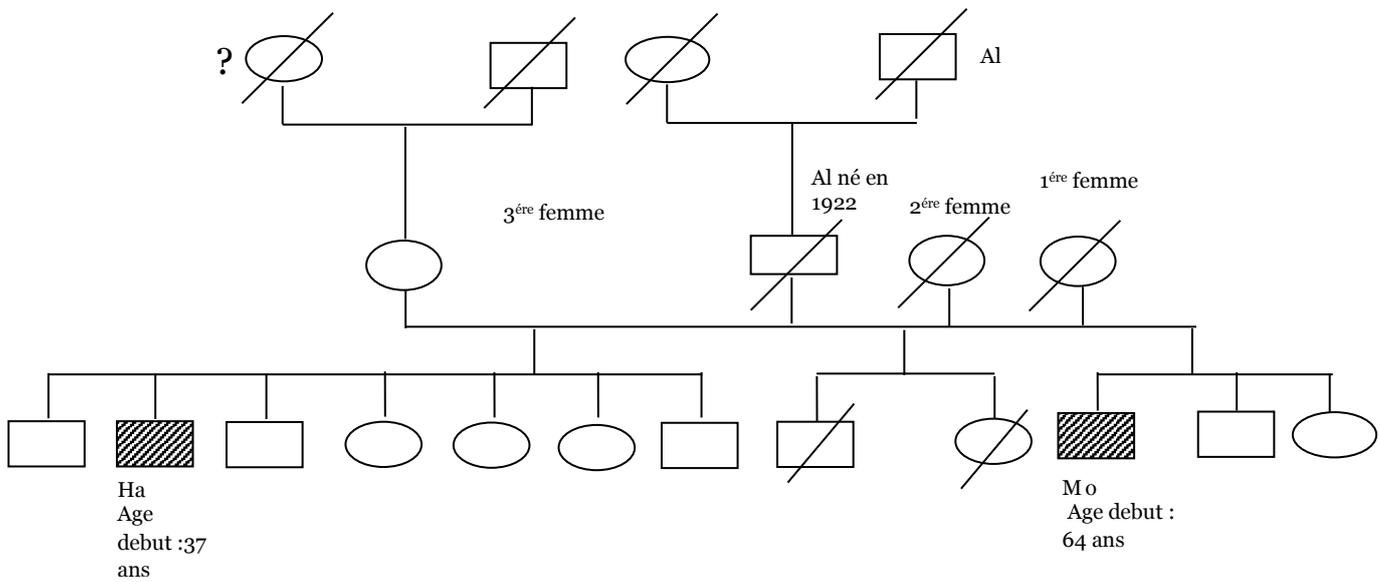
- *Famille non consanguine,*
- *de transmission autosomique dominant,*
- *Mo : est parent à ka au 2<sup>eme</sup> degré,*
- *Mo : est parent à At au 5<sup>eme</sup> degré.*
- *Etude génétique non faite.*

Famille Ben 30



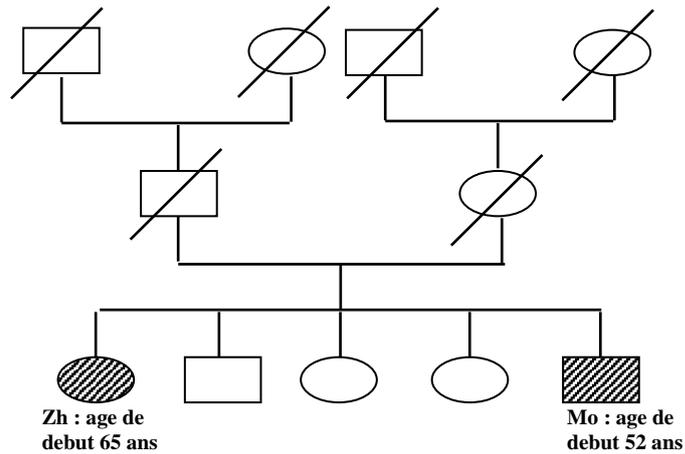
- Famille non consanguine,
- De transmission autosomique dominante, ici le cas atteint qui a transmis la maladie est :
  - soit décédé avant l'apparition des symptômes de maladie de Parkinson,
  - soit n'a pas été rapporté par le cas index.
- Al a une parente atteinte du 2<sup>ème</sup> degré.
- Etude génétique non faite.

## Famille All 31



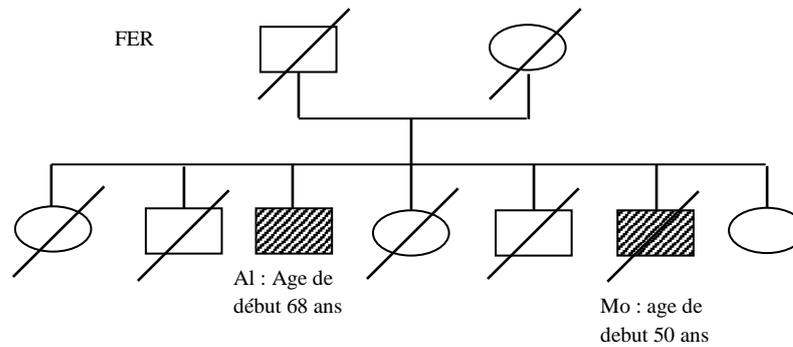
- Famille non consanguine,
- De transmission autosomique dominante, ici le cas atteint :
  - soit décédé avant l'apparition des symptômes de maladie de Parkinson,
  - soit n'a pas été rapporté par le cas index.
- Ha : a un parent atteinte du 2<sup>ème</sup> degré.
- Etude génétique non faite.

Famille Der 32



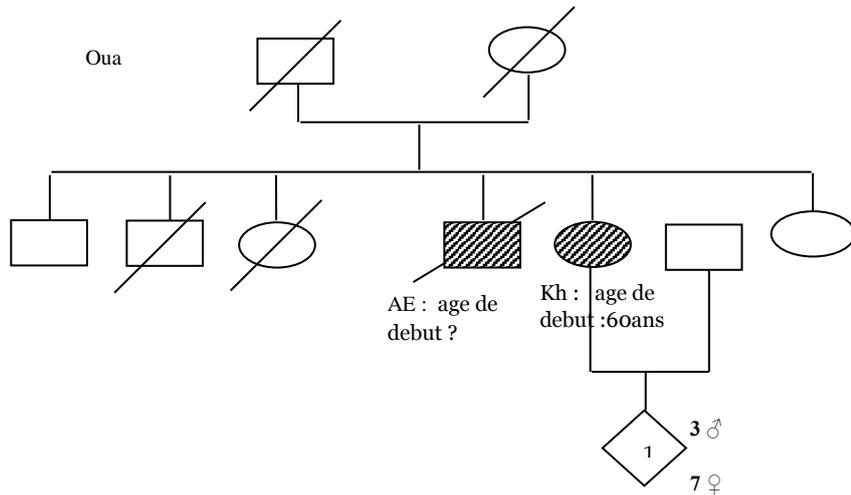
- *Famille non consanguine,*
- *De transmission autosomique dominante, ici le cas atteint qui a transmis la maladie est :*
  - *soit décédé avant l'apparition des symptômes de maladie de Parkinson,*
  - *soit n'a pas été rapporté par le cas index.*
- *Mo : a une parente atteinte du 2<sup>eme</sup> degré.*
- *Etude génétique non faite.*

### Famille Fer 33



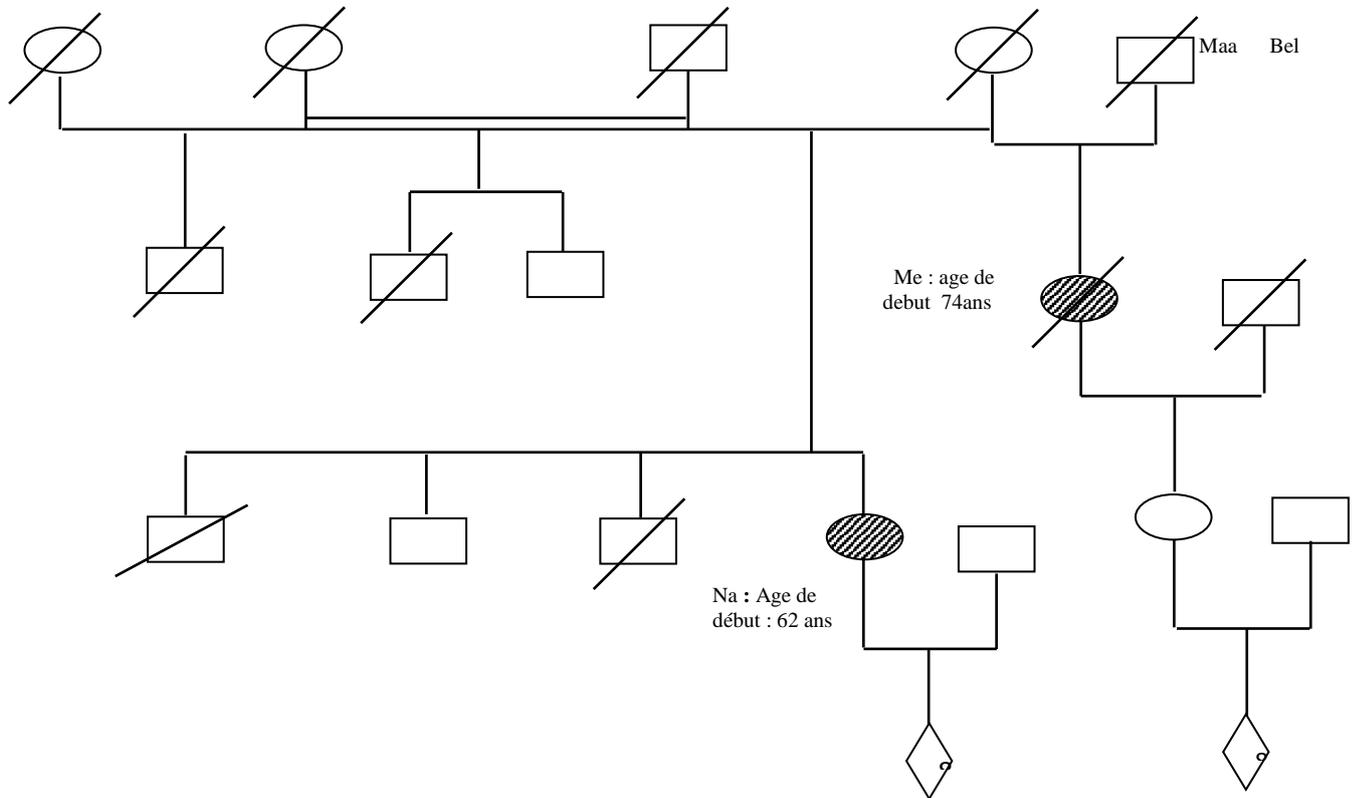
- Famille non consanguine,
- De transmission autosomique dominante, ici le cas atteint qui a transmis la maladie est :
  - soit décédé avant l'apparition des symptômes de maladie de Parkinson,
  - soit n'a pas été rapporté par le cas index.
- Al : a une parente atteinte du 2<sup>eme</sup> degré.
- Etude génétique non faite.

Famille Oua 34

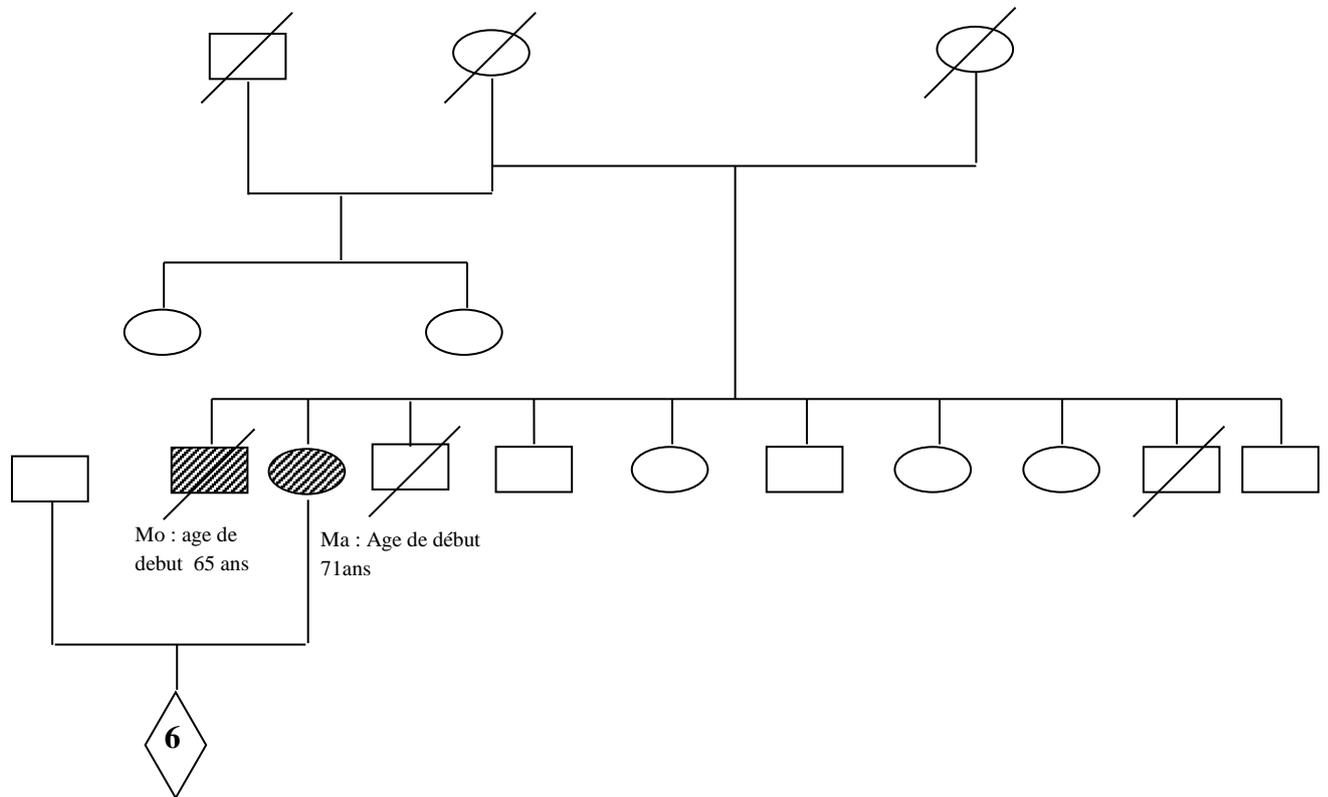


- Famille non consanguine,
- De transmission autosomique dominante, ici le cas atteint qui a transmis la maladie est :
  - soit décédé avant l'apparition des symptômes de la maladie de Parkinson,
  - soit n'a pas été rapporté par le cas index.
- Kh : a un parent atteint au 2eme degré.
- Etude génétique non faite.

Famille Kho 35



- Famille non consanguine,
- De transmission autosomique dominante, ici le cas atteint (fort probablement la mère des deux patientes) qui a transmis la maladie est :
  - soit décédé avant l'apparition des symptômes de maladie de Parkinson,
  - soit n'a pas été rapporté par le cas index.
- Na : a une parente atteinte au 2eme degré.
- Etude génétique : mutation au niveau du gène *Leuine-rich repeat kinase (LRRK2)*, locus *PARK8* sur le chromosome 12p12. Il s'agit de la mutation *G2019S*, localisée dans l'exon 41 de ce gène.



- *Famille non consanguine,*
- *De transmission autosomique dominante, ici le cas atteint qui a transmis la maladie est :*
  - *soit décédé avant l'apparition des symptômes de maladie de Parkinson,*
  - *soit n'a pas été rapporté par le cas index.*
- *Ma : a une parent atteint au 2<sup>eme</sup> degré.*
- *Etude génétique non faite.*

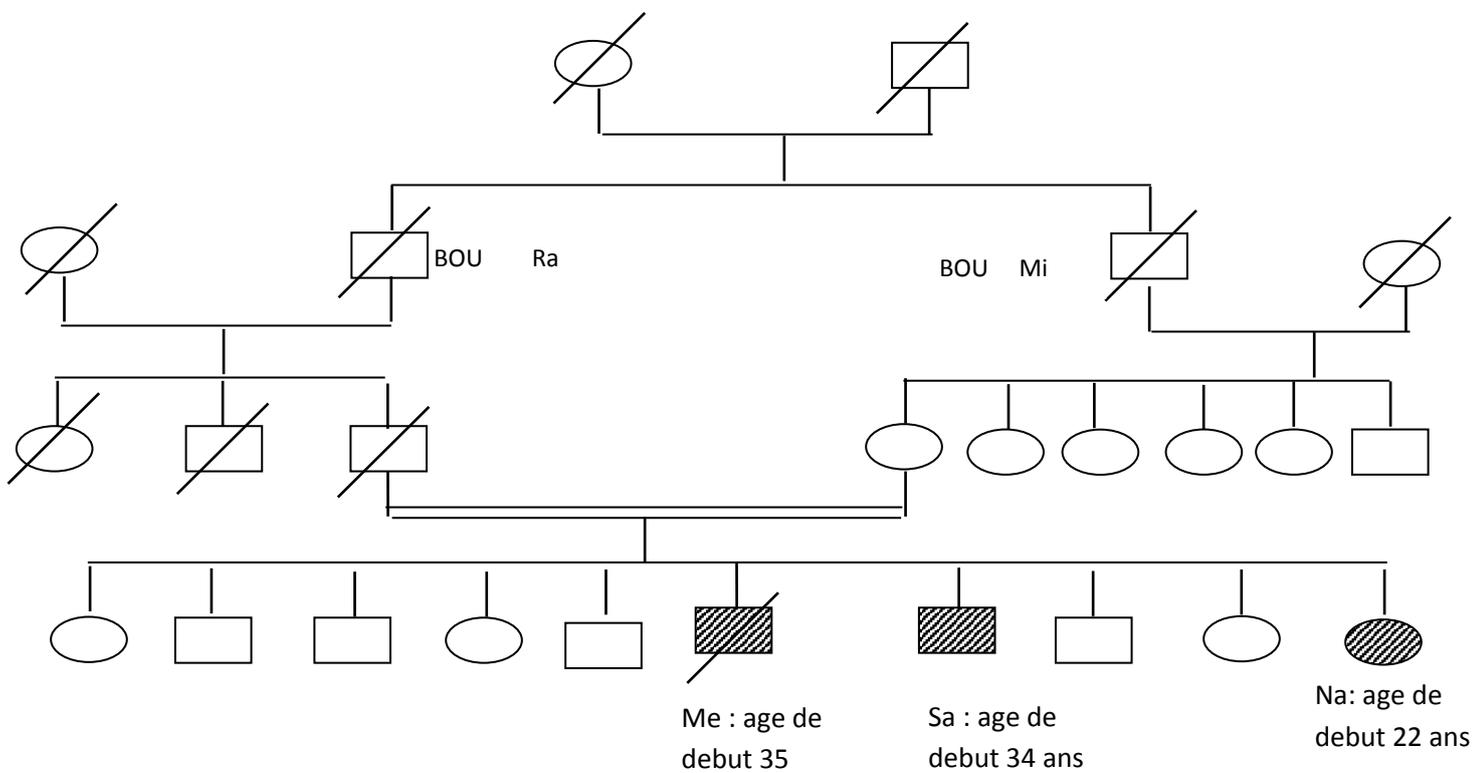
➤ *Le deuxième groupe consanguin:*

*Ce groupe est composé de 13 familles consanguines, chez lesquelles, on retrouve 02 familles de transmission autosomique récessive et 11 familles de transmission autosomique dominante.*

- *2 familles consanguines (famille Bou « AG :37 », famille Dje « AG :38 ») sont de transmission autosomique récessive, le cas index signalait des cas de maladie de Parkinson apparenté au 2<sup>ème</sup> degré. Donc les formes de transmission autosomiques récessives sont rares (4%) et sont uniquement consanguines dans notre série.*
- *une famille (famille Ber « AG : 39 ») chez laquelle l'étude généalogique nous fait remarquer une transmission autosomique dominante sur deux générations successives avec un âge de début significativement variable en intrafamilial, le grand père et les deux petits fils. La question qui se pose, comment peut en expliquer cette large différence d'âge de début est ce cela est dû à un mécanisme mutationnel propre à ce type de transmission ou l'intervention d'autres facteurs (environnements...), la biologie moléculaire va nous le montrer.*
- *10 familles consanguines de transmission autosomique dominante le cas index signalait des cas de maladie de Parkinson avec des apparentés aux différents degrés :*
  - ✓ *Famille Kou « AG : 40 »: Fa a un parent atteint au 6<sup>ème</sup> degré.*
  - ✓ *Famille Benk « AG : 41 » : AE a un parent atteint au 1<sup>ER</sup> degré et 2 autres parents atteints au 3<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> degré.*
  - ✓ *Familles Boud « AG : 42 », Ben « AG : 43 », Mad « AG :45 », Rec « AG :47 »ont des parents atteints au 3<sup>ème</sup> degré.*

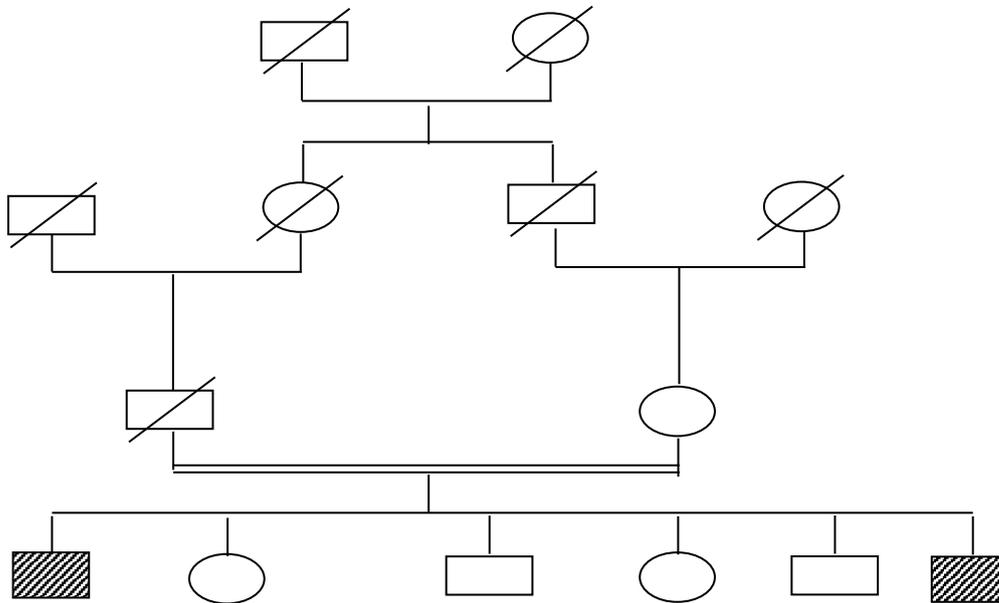
- ✓ *Famille Mer « AG : 44 » consanguine chez laquelle l'analyse de l'arbre généalogique retrouve un saut de génération donc si c'est le cas, elle sera autosomique récessive, or on ne sait pas si les individus décédés étaient malades ou auraient pu développer la maladie s'ils ont vécu plus longtemps, donc c'est une famille consanguine de transmission autosomique dominante.*
- ✓ *Famille Ske « AG : 46 »: Am a 3 parents atteints au 7<sup>ème</sup> degré.*
- ✓ *Famille Laz « AG : 48 » : Zo a 2 parents atteints au 2<sup>ème</sup> degré, 1 parent atteint au 3<sup>ème</sup> degré, et 1 parent atteint au 8<sup>ème</sup> degré.*
- ✓ *Famille Ham « AG : 42 »: Ao a un parent atteint au 2<sup>ème</sup> degré.*

Famille Bou 37



- *Famille consanguine,*
- *De transmission autosomique recessive,*
- *Les trois patients atteints sont parents au 2<sup>eme</sup> degré.*
- *Etude génétique : Le gène **PINK1**, locus Park6, en position exonique7, une mutation **Q456X**, homozygote.*

Famille Dje 38

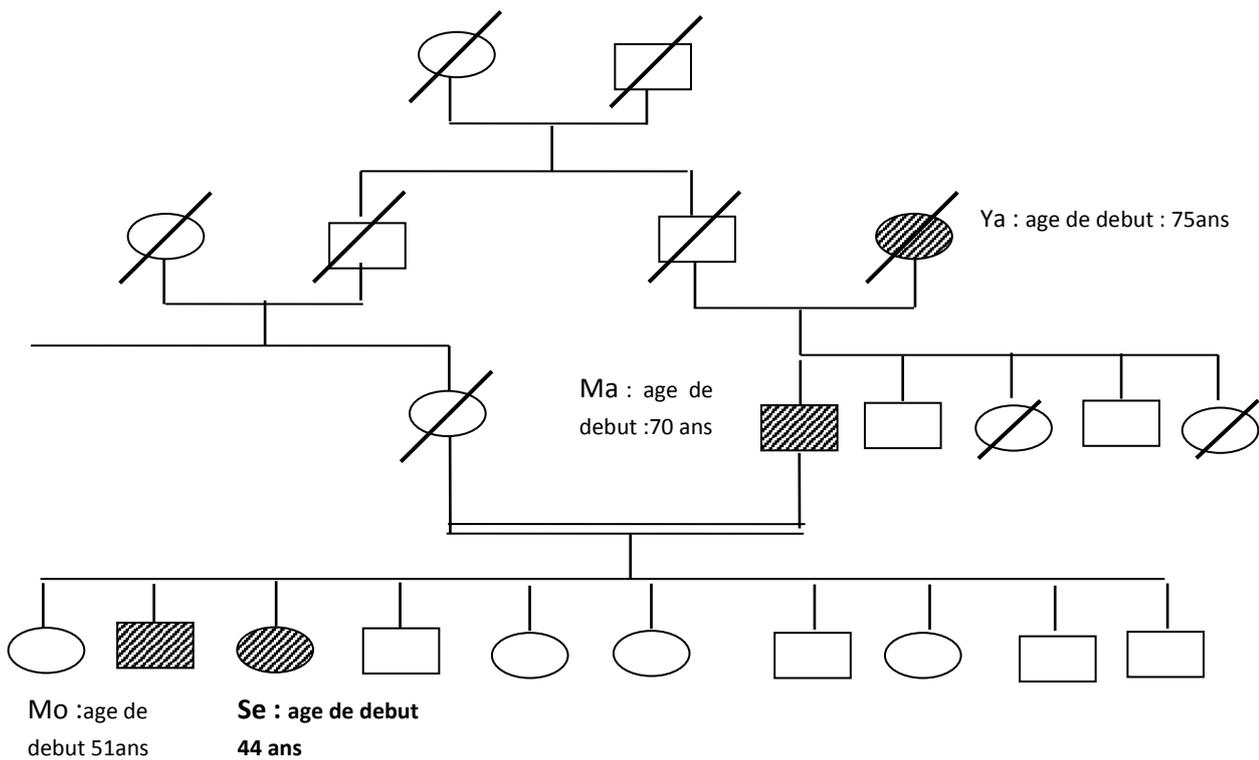


Mo : Age de debut  
32 ans

Ha : Age de  
debut :20 ans

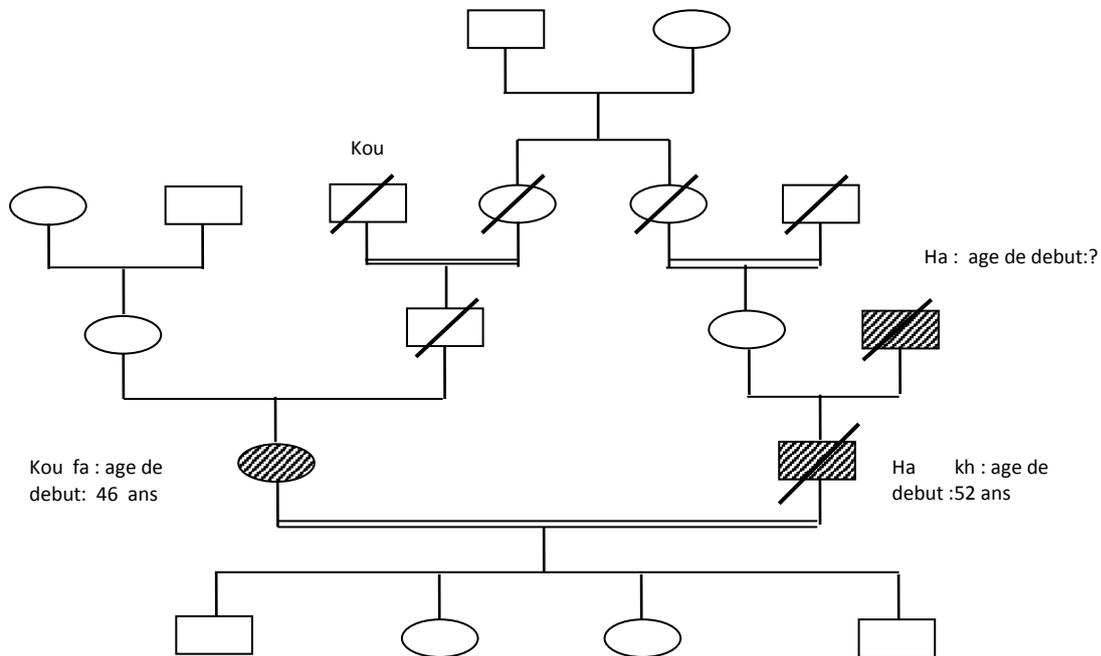
- *Famille consanguine,*
- *de transmission autosomique recessive.*
- *Les deux patients atteints sont parents au 2<sup>eme</sup> degré.*
- *Etude génétique : Le gène **Parkine**, locus **Park2**, en position exonique11, une mutation **Arg402Cys**, homozygote.*

## Famille Ber 39



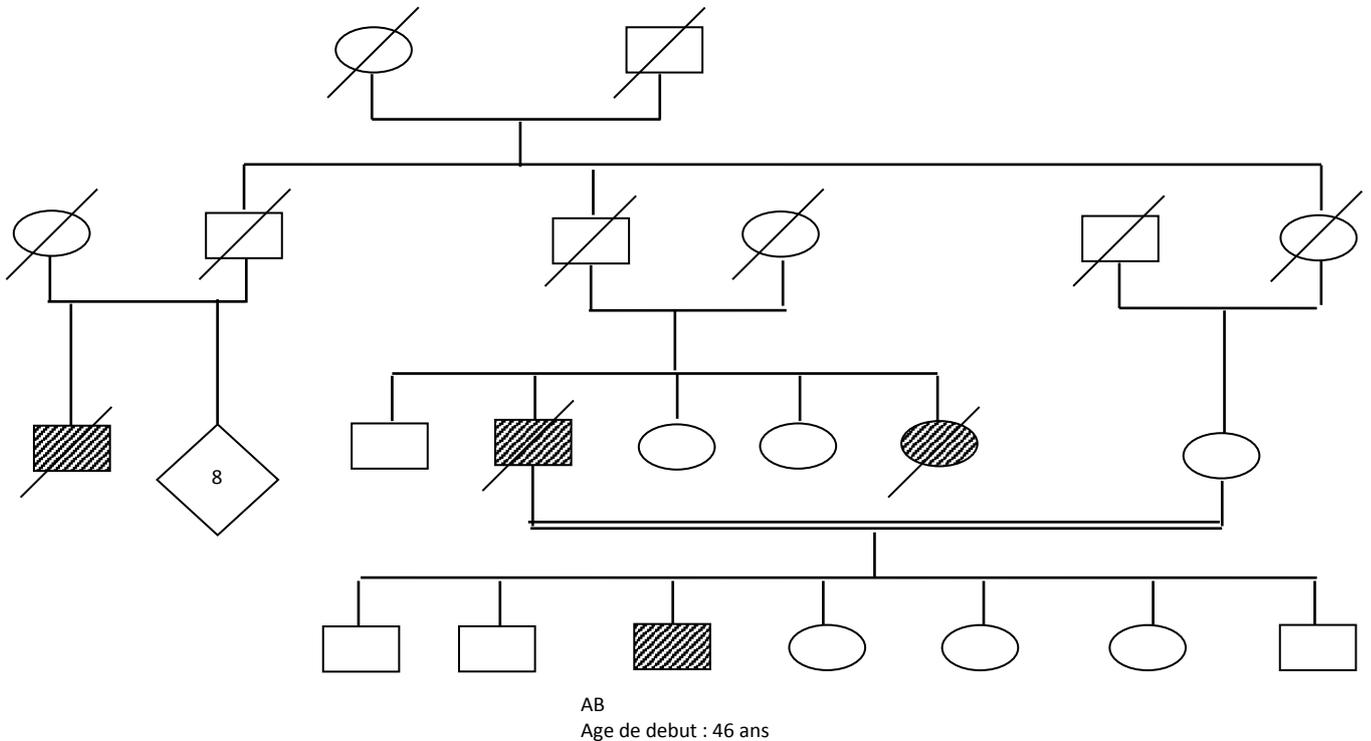
- Famille consanguine,
- Autosomique dominante,
- Se : a des parents atteints au 1<sup>er</sup> degré, 2<sup>eme</sup> degré.
- Etude génétique : mutation au niveau du gène *Leuine-rich repeat kinase (LRRK2)*, locus *PARK8* sur le chromosome 12p12. Il s'agit de la mutation **G2019S**, localisée dans l'exon 41 de ce gène.

Famille Kou 40



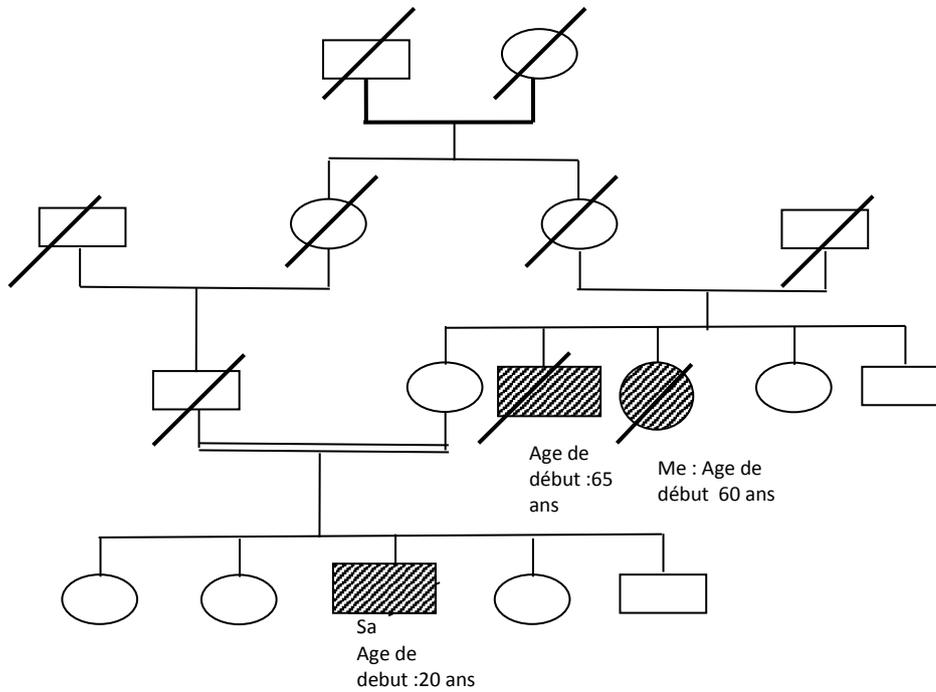
- Famille consanguine,
- de transmission autosomique dominante.
- Fa : a 2 parents atteints, l'un au 6<sup>eme</sup> degré, l'autre : pas de lien parenté.
- Etude génétique : mutation au niveau du gène Leuine-rich repeat kinase (**LRRK2**), locus PARK8 sur le chromosome 12p12. Il s'agit de la mutation **G2019S**, localisée dans l'exon 41 de ce gène.

## Famille Benk 41



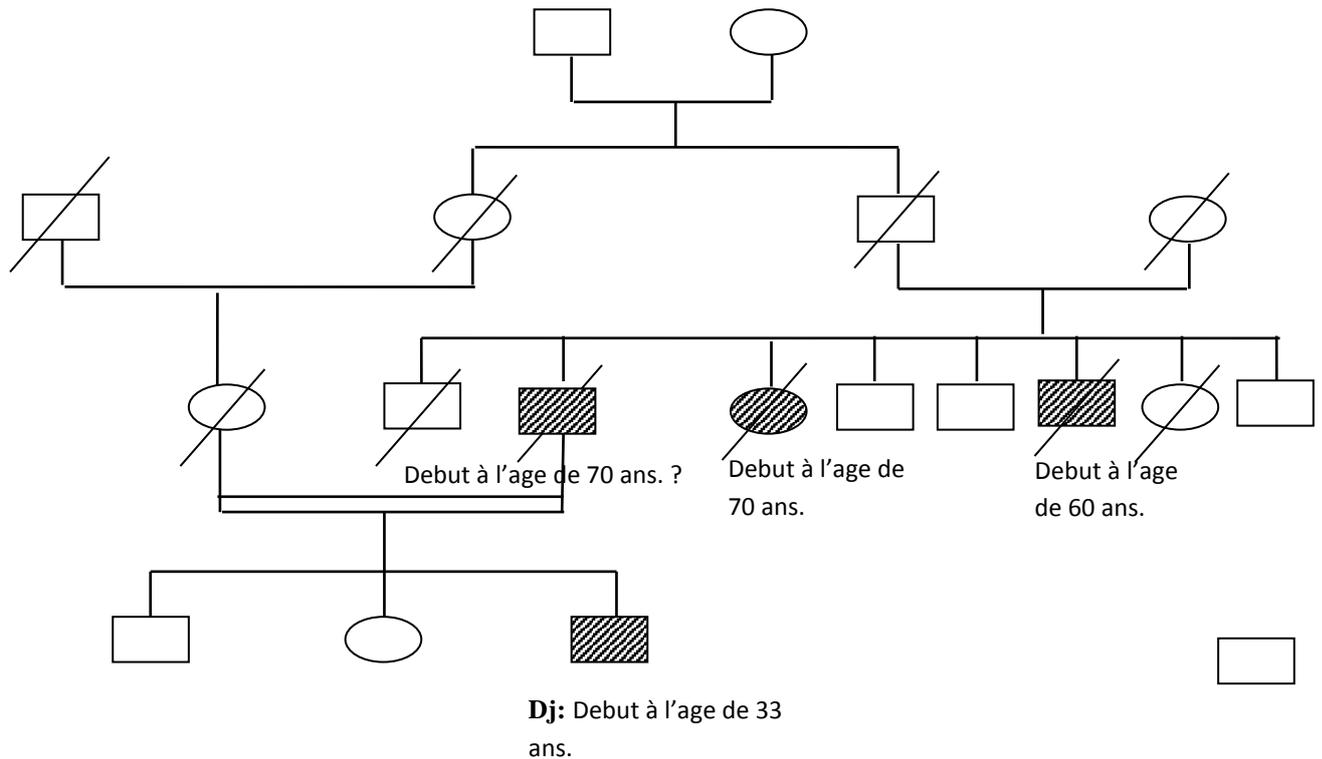
- Famille consanguine,
- de transmission autosomique dominante.
- Ab : a des parents atteints : un au 1<sup>er</sup> degré, et deux autres au 3<sup>eme</sup> degré et au 5<sup>eme</sup> degré.
- Etude génétique : mutation au niveau du gène *Leucine-rich repeat kinase (LRRK2)*, locus PARK8 sur le chromosome 12p12. Il s'agit de la mutation **G2019S**, localisée dans l'exon 41 de ce gène.

*Famille Boud 42*



- *Famille consanguine,*
- *de transmission autosomique dominante.*
- *Sa : a 2 parents atteints au 3<sup>eme</sup> degré.*
- *Etude génétique non faite.*

## Famille Bens 43

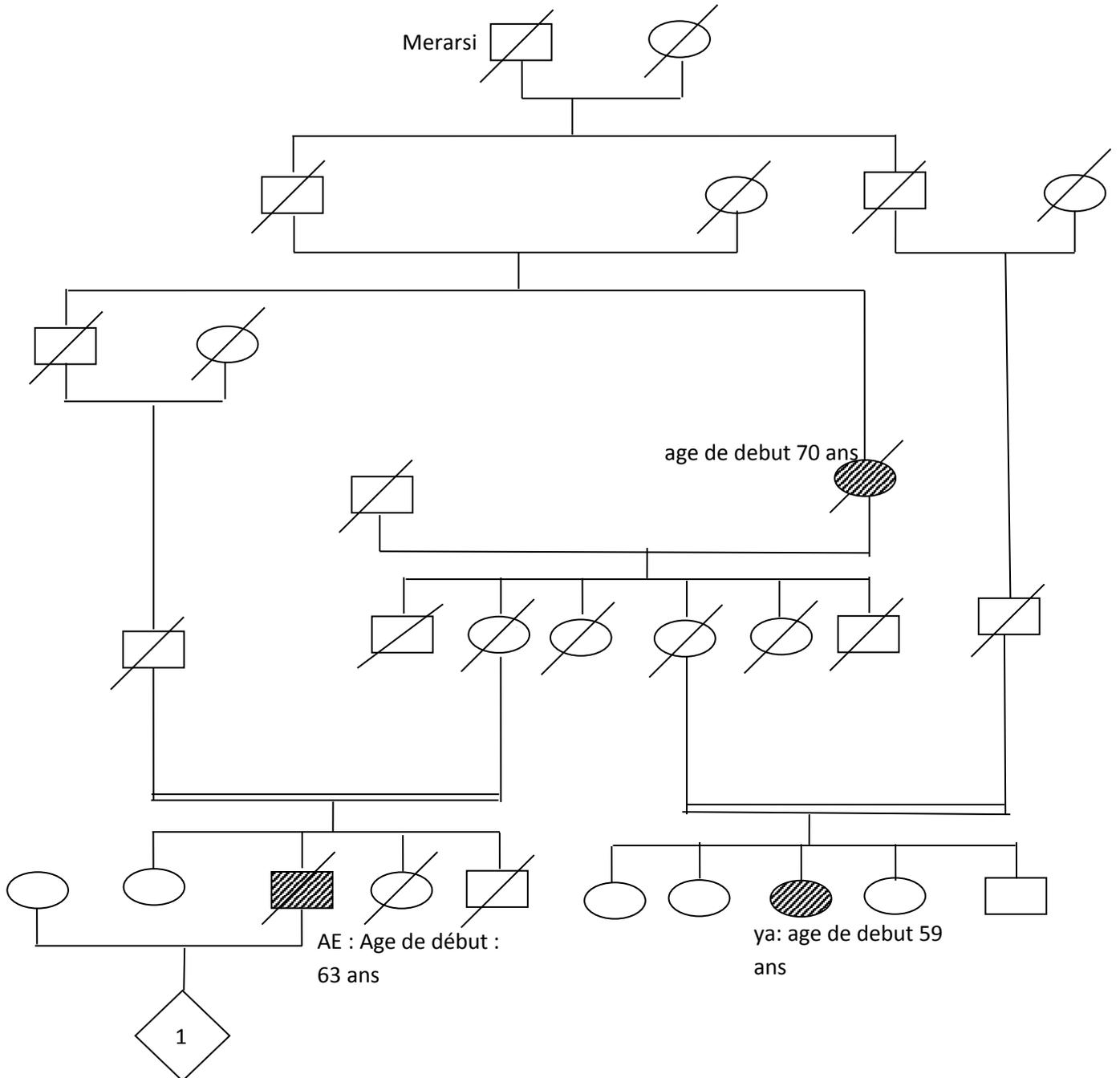


- Famille consanguine,
- de transmission autosomique dominante.
- Dj: a 2 parents atteints au 3eme degré.

NB : IL semblerait que le père de djillali, d'après l'interrogatoire a présenté un tremblement unilatéral du MSD à un age tardif ; malade non examiné.

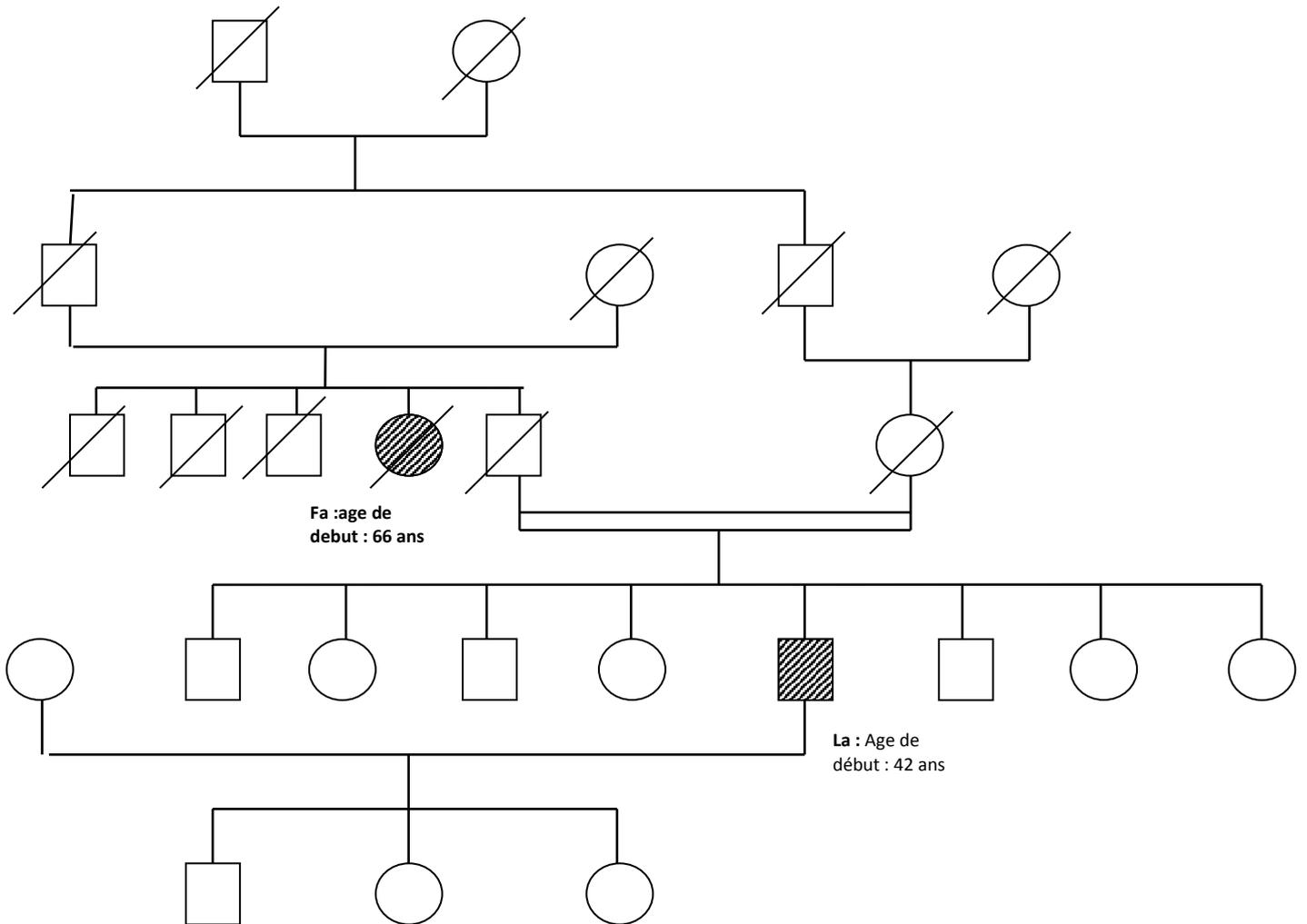
- Etude génétique : mutation au niveau du gène *Leuine-rich repeat kinase (LRRK2)*, locus *PARK8* sur le chromosome 12p12. Il s'agit de la mutation **G2019S**, localisée dans l'exon 41 de ce gène.

## Famille Mer 44



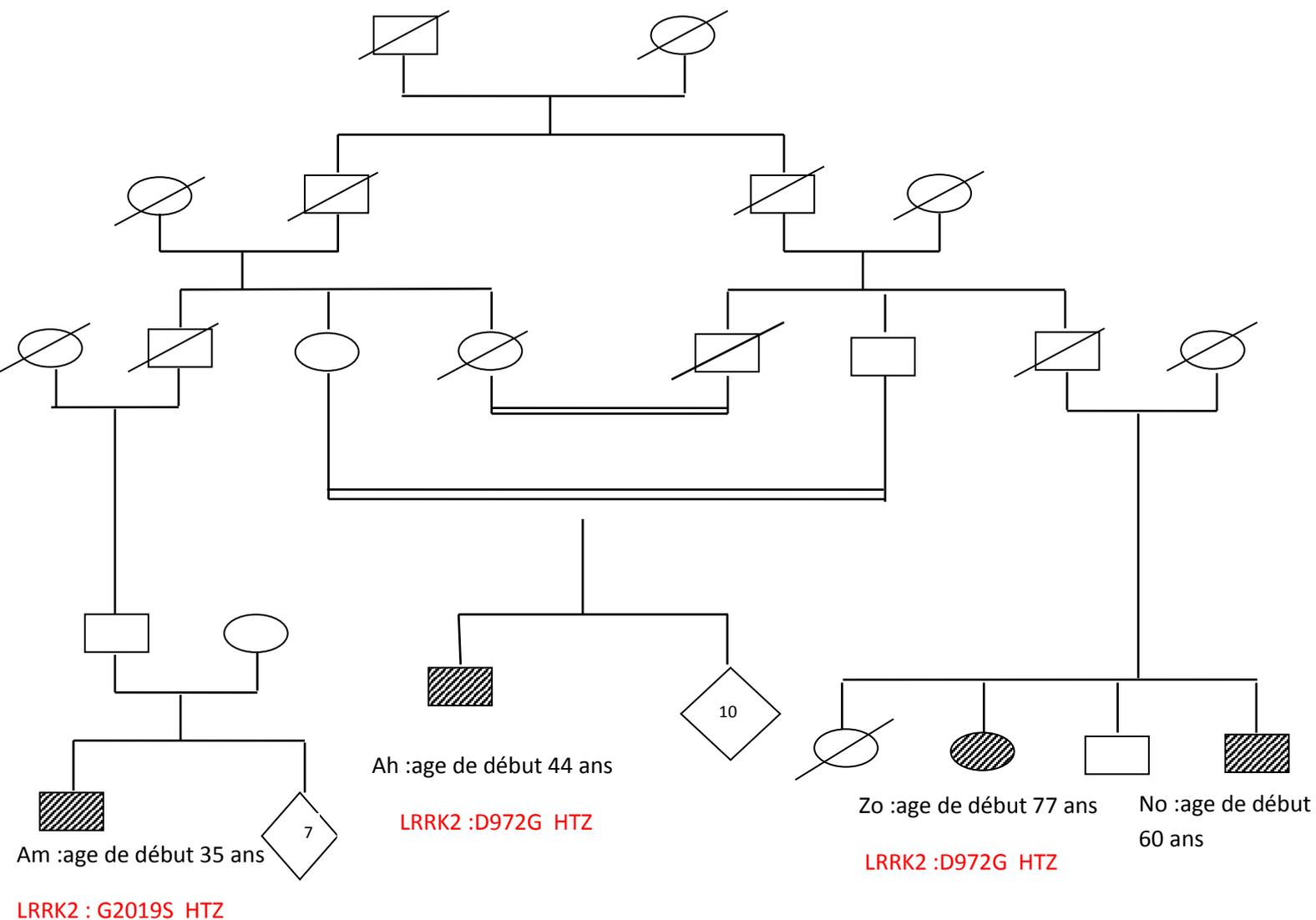
- Famille consanguine,
- de transmission autosomique dominante.
- Existe-t-Il un saut de génération ? on ne sait pas si les individus décédés étaient malades ou auraient pu développer la maladie.
- AE a 1 parent atteint au 2<sup>ème</sup> degré et un autre parent atteint au 4<sup>ème</sup> degré
- Etude génétique : mutation au niveau du gène *Leuine-rich repeat kinase (LRRK2)*, locus *PARK8* sur le chromosome 12p12. Il s'agit de la mutation **G2019S**, localisée dans l'exon 41 de ce gène.

*Famille Mad* 45



- *Famille consanguine,*
- *de transmission autosomique dominante.*
- *La : a une parente atteinte au 3<sup>eme</sup> degré.*
- *Etude génétique : mutation G2019S est négative, analyse sur Panel :*  
*VPS 35 exon10*

## Famille Ske 46

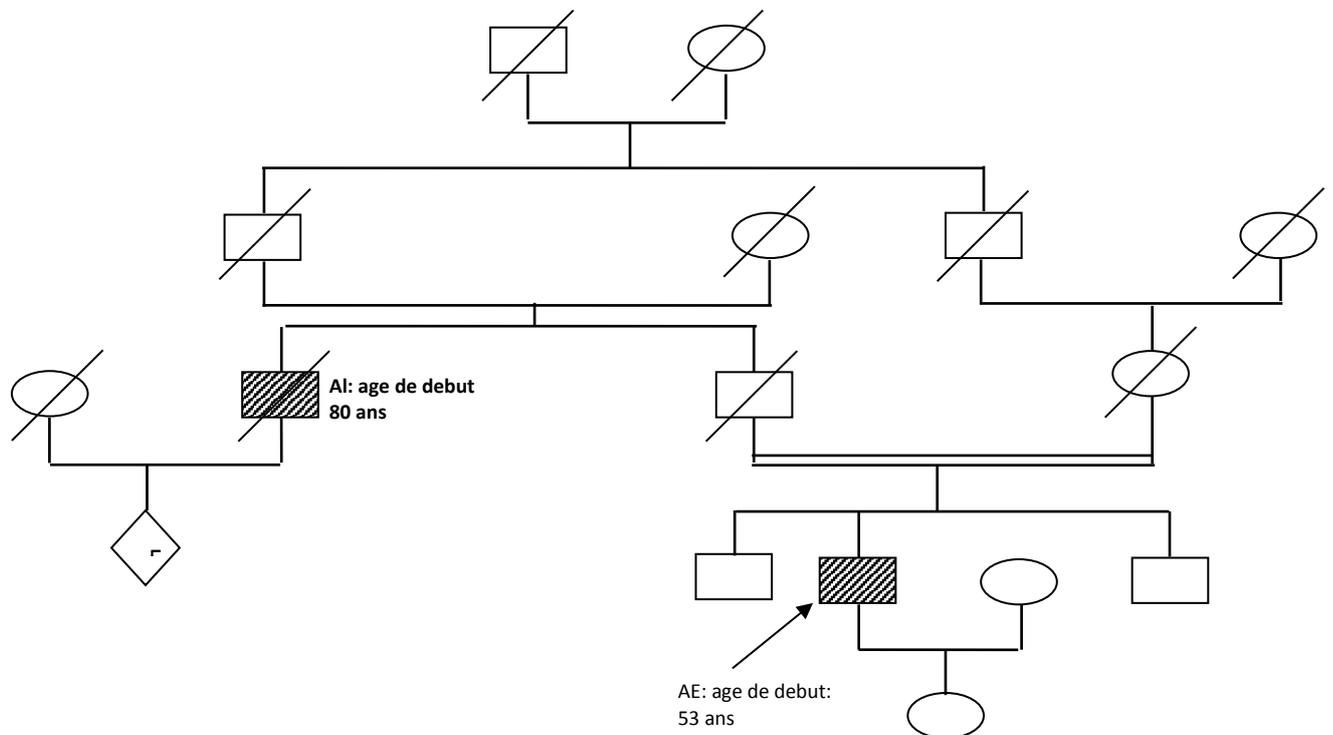


- Famille consanguine,
- de transmission autosomique dominante.
- Amine a 3 parents atteints au 7<sup>eme</sup> degré..
- Etude génétique :

Pour Am: mutation au niveau du gène Leuine-rich repeat kinase (**LRRK2**), locus PARK8 sur le chromosome 12p12. Il s'agit de la mutation **G2019S**, localisée dans l'exon 41 de ce gène.

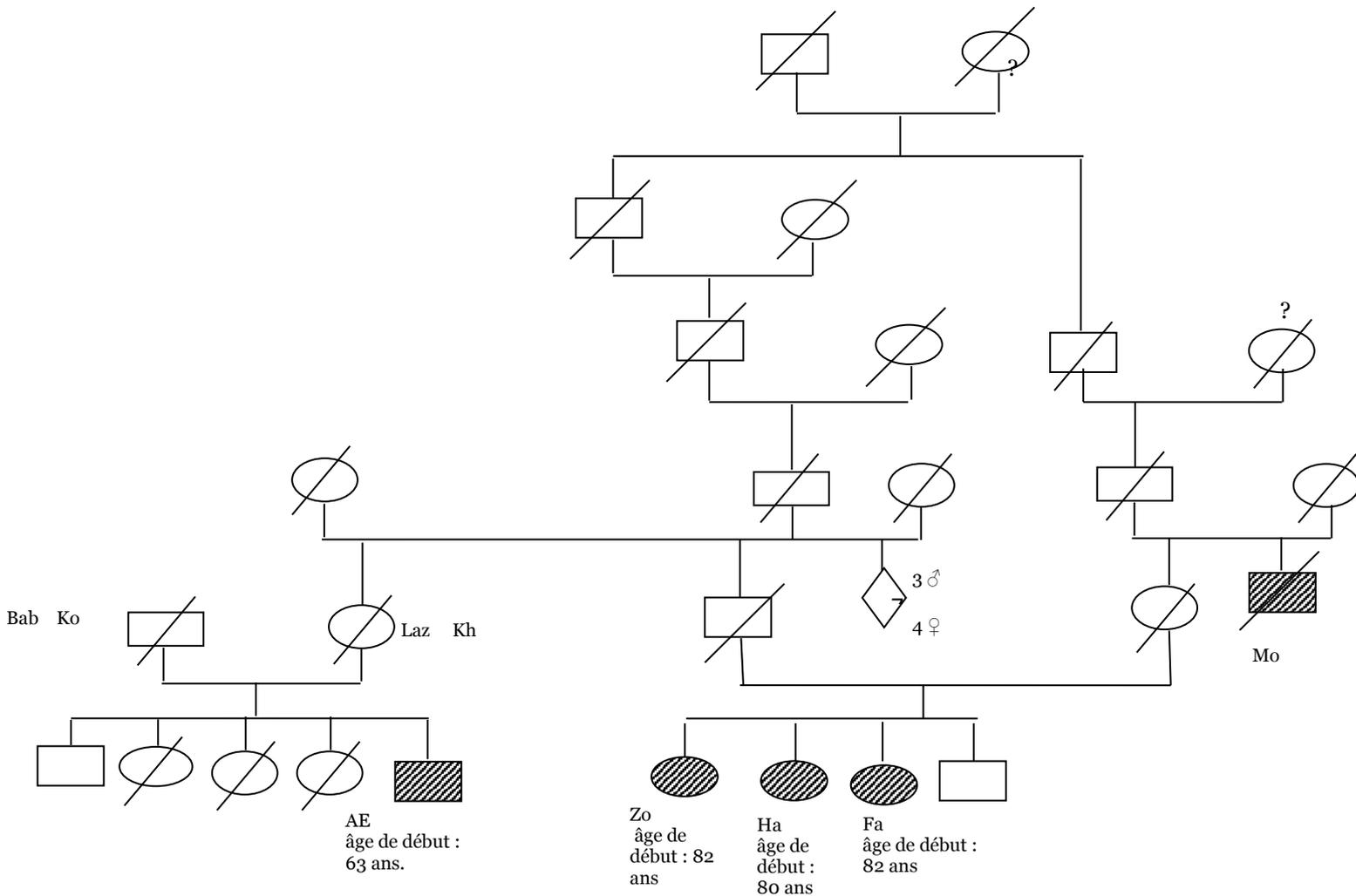
Pour Ah et Zoubida: mutation **G2019S** du gène LRRK2 est négative, l'analyse sur Panel et confirmation sur exomes : mutation **LRRK2 : D972G HTZ**.

Famille Rec 47



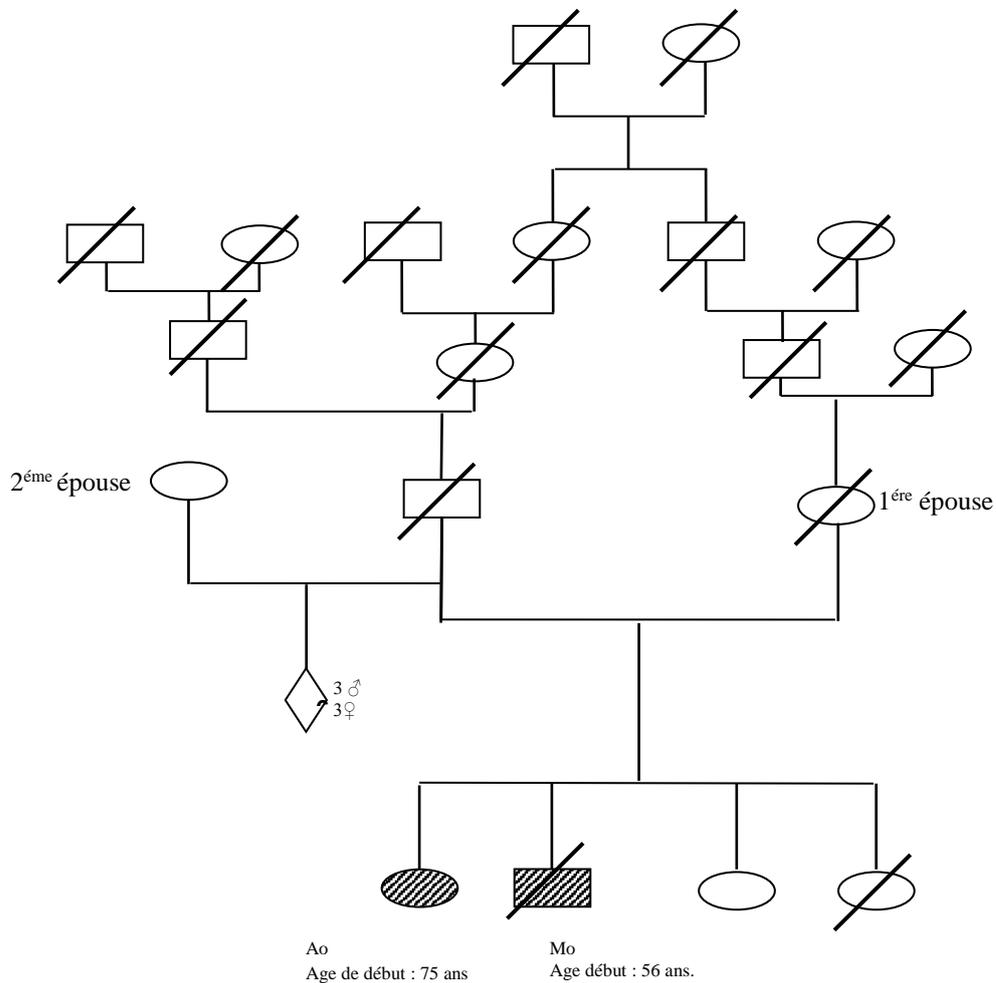
- Famille consanguine,
- de transmission autosomique dominante.
- AE a 1 parent atteint au 3eme degré..
- Etude génétique : mutation au niveau du gène *Leuine-rich repeat kinase (LRRK2)*, locus *PARK8* sur le chromosome 12p12. Il s'agit de la mutation *G2019S*, localisée dans l'exon 41 de ce gène.

## Famille Laz 48



- *Famille consanguine,*
- *de transmission autosomique dominante.*
- *Zo a 2 parentes atteintes 2<sup>ème</sup> degré (Ha et Fa), un parent atteint au 3<sup>ème</sup> (Mo), et un parent atteint 8<sup>ème</sup> degré (AE).*
- *Etude génétique : mutation au niveau du gène Leuine-rich repeat kinase (**LRRK2**), locus PARK8 sur le chromosome 12p12. Il s'agit de la mutation **G2019S**, localisée dans l'exon 41 de ce gène.*

## La Famille Ham 49



- *Famille consanguine,*
- *de transmission autosomique dominante.*
- *Ao : a 1 parent atteint au 2eme degré.*
- *Etude génétique : mutation au niveau du gène *Leuine-rich repeat kinase (LRRK2)*, locus *PARK8* sur le chromosome 12p12. Il s'agit de la mutation *G2019S*, localisée dans l'exon 41 de ce gène.*

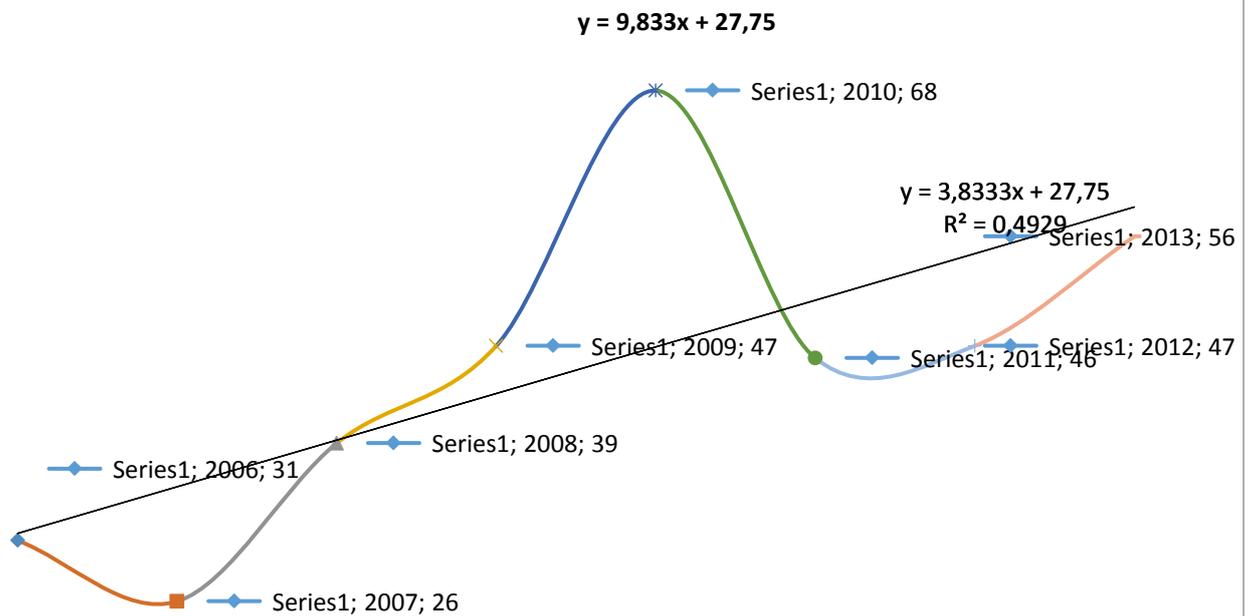
#### **4°) Fréquence :**

*Les résultats de notre étude, en tenant compte des nouveaux cas/an durant la période d'étude ont montré une tendance significativement à la hausse ( $r = 0,61$  ;  $p < 0.05$ ), le nombre de cas a augmenté en moyenne de 09 malades lorsque l'année augmente de 01 an, comme le montre la pente de la droite de régression.*

**Tableau I :**      *tendance évolutive des cas enregistrés 2006-2013*

2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
31	26	39	47	68	46	47	56

**Courbe N°1:** Tendance évolutive des cas incidents



*Parmi les 488 patients parkinsoniens qui répondaient aux critères de diagnostic de MP dopa-sensible, la présence d'un ou de plusieurs autres cas de MP dans la famille a été retrouvée dans 49 familles, celle-ci avaient comme diagnostic MP forme familiale. Les 419 autres patients étant classés comme des cas sporadiques. Ces résultats nous ont permis d'avoir une fréquence des formes familiales de maladie de Parkinson. Cette fréquence dans notre étude prospective est de 10,04%.*

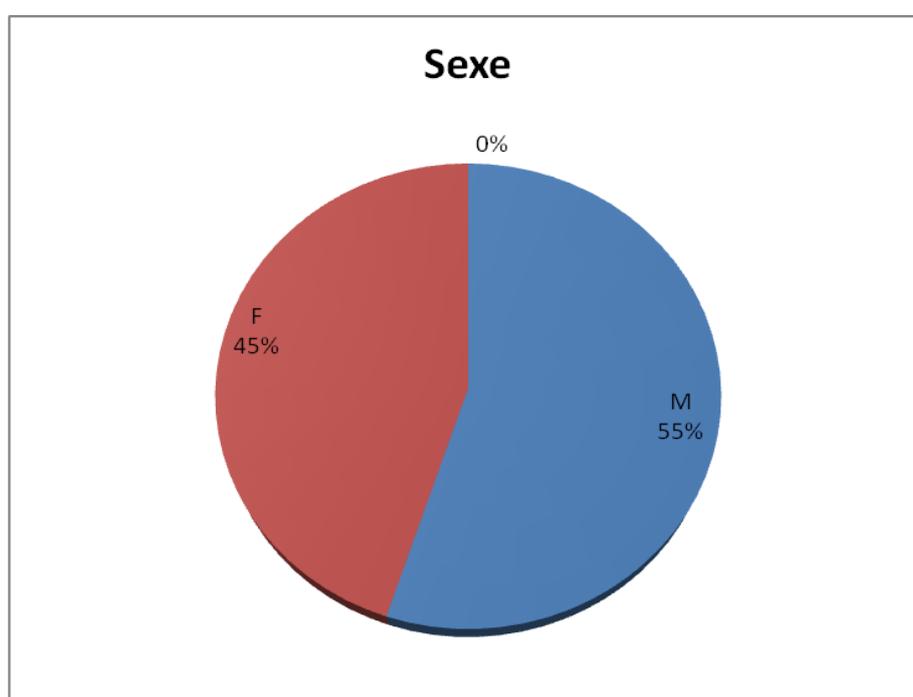
*Dans les 49 formes familiales identifiées, le nombre de sujets atteints (cas index inclus) variaient entre 2 et 5 par famille avec un total de 126 patients parkinsoniens, 75 malades vivants, 69 suivis à notre niveau, 6 malades suivis*

chez d'autres neurologues et 51 malades décédés. Le degré de parenté était variable allant du 1er degré au 8ème degré

### 5°) Sexe :

Notre série d'étude était composée de 69 patients, 38 cas (55,10%) de sexe masculin et 31 cas de sexe féminin (44,9%) avec un sex ratio de 1,22.

**Diagramme 5** : sexe ratio



### 6°) Age

de

#### début:

L'analyse descriptive des cas de maladie de Parkinson familial retrouvait un âge moyen de début de la maladie de  $55,23 \pm 13,32$  ans avec un minimum d'âge de 20 ans et un maximum de 82 ans, par contre l'analyse des MPS a montré un âge de début de la maladie de  $67,45 \pm 11,81$  avec un minimum d'âge de 30 ans et un maximum de 93 ans.

**Tableau II**

**Age de début MPF**

**Age de début MPS**

<b>Moyenne</b>	<b>55.23</b>
<b>Mediane</b>	56.00
<b>Mode</b>	41
<b>Ecart-type</b>	13.32
<b>Minimum</b>	20
<b>Maximum</b>	82

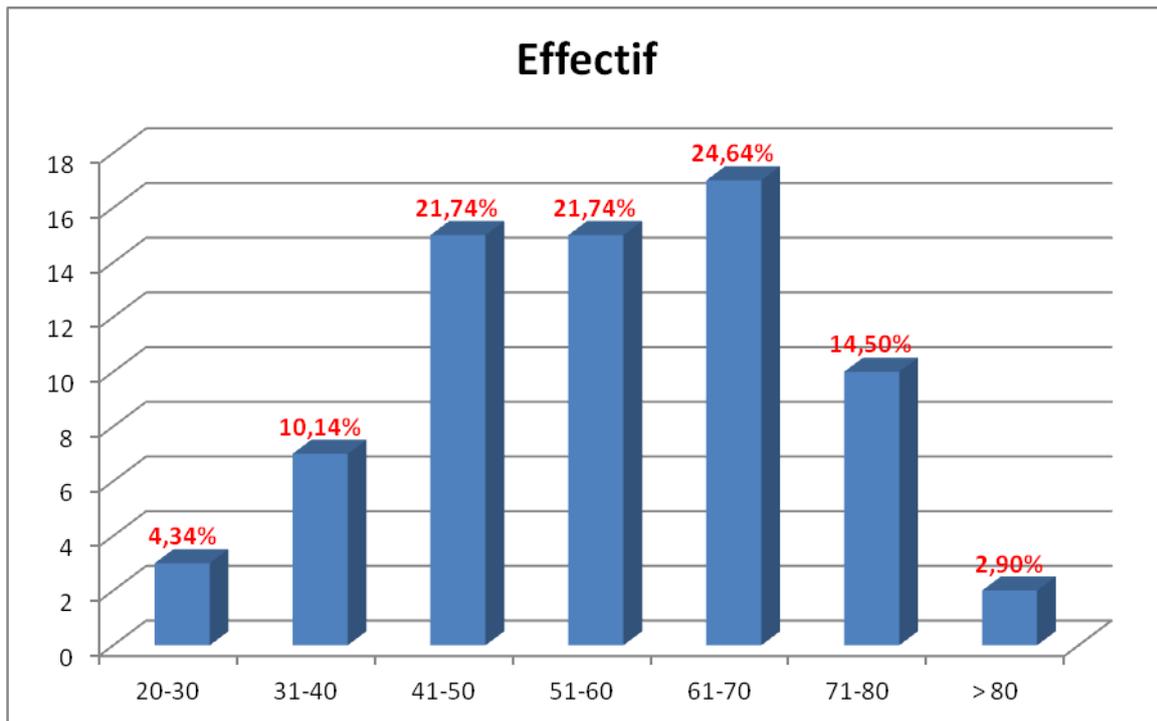
<b>Moyenne</b>	<b>67.45</b>
Mediane	69.00
Mode	61
Ecart-Type	11.81
Minimum	30
Maximum	93

**Maladie de Parkinson familiale (MPF): Age de début des 69 cas.**

**Tableau III**

Age de début /an	Effectif	%
20-30	3	4,34%%
31-40	7	10,14%
41-50	15	21,74%
51-60	15	21,74%
61-70	17	24,64%
71-80	10	14,50%
> 80	2	2,90%

**Diagramme 6 : Age de début MPF des 69 cas.**

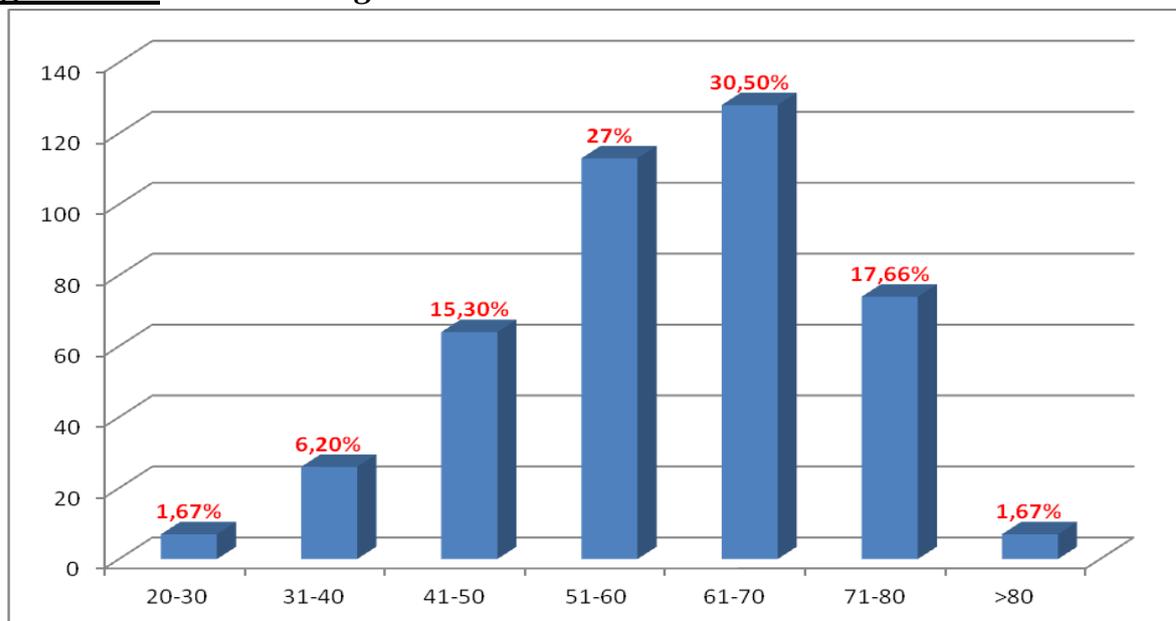


**Maladie de Parkinson sporadique(MPS): Age de début des 419 cas.**

**Tableau IV**

Age de début /an	Effectif	
20-30	7	1,67%
31-40	26	6,20%
41-50	64	15,30%
51-60	113	27%
61-70	128	30,50%
71-80	74	17,66%
>80	7	1,67%

**Diagramme7 :**                    *Age de début MPS des 419 cas.*



## **B) Présentation clinique :**

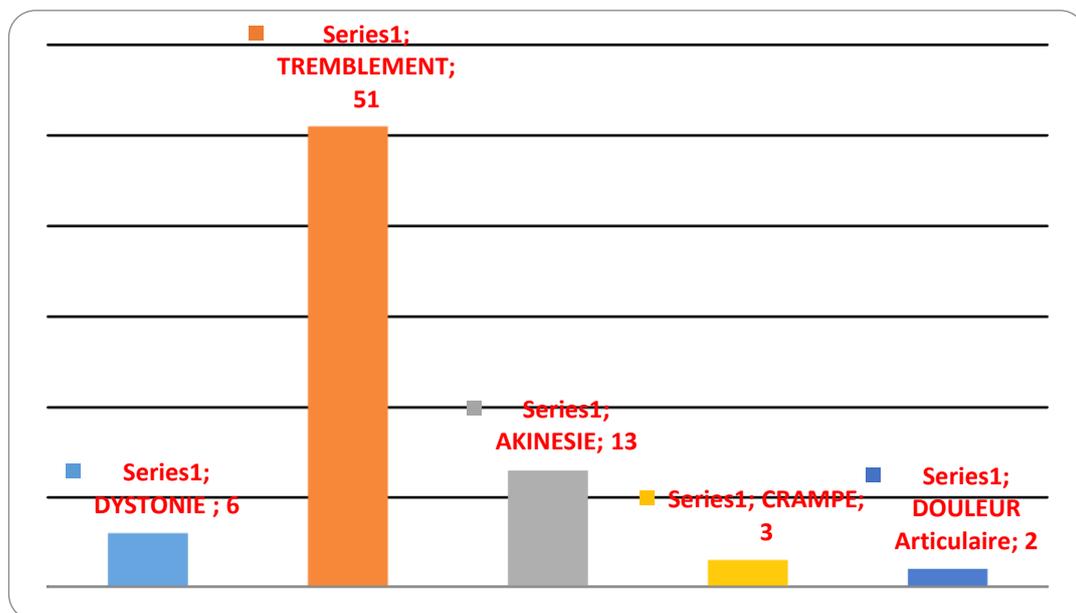
### **1) Mode de début :**

#### **a) Signes moteurs : malades examinés (75patients)**

#### **Répartition des signes de début:**

DYSTONIE	TREMBLEMENT	AKINESIE	CRAMPE	DOULEUR Articulaire
6	51	13	3	2

#### **Diagramme 8 : Signes moteurs : malades examinés (75 patients)**



*Le mode de début de la maladie de Parkinson forme familiale était par ordre de fréquence: le tremblement dans 51 cas (69%), l'akinésie dans 13 cas (17,50%), les dystonies dans 6 cas (8%), les crampes dans 3 cas (4%), les douleurs articulaires dans un 2 cas (2,6%).*

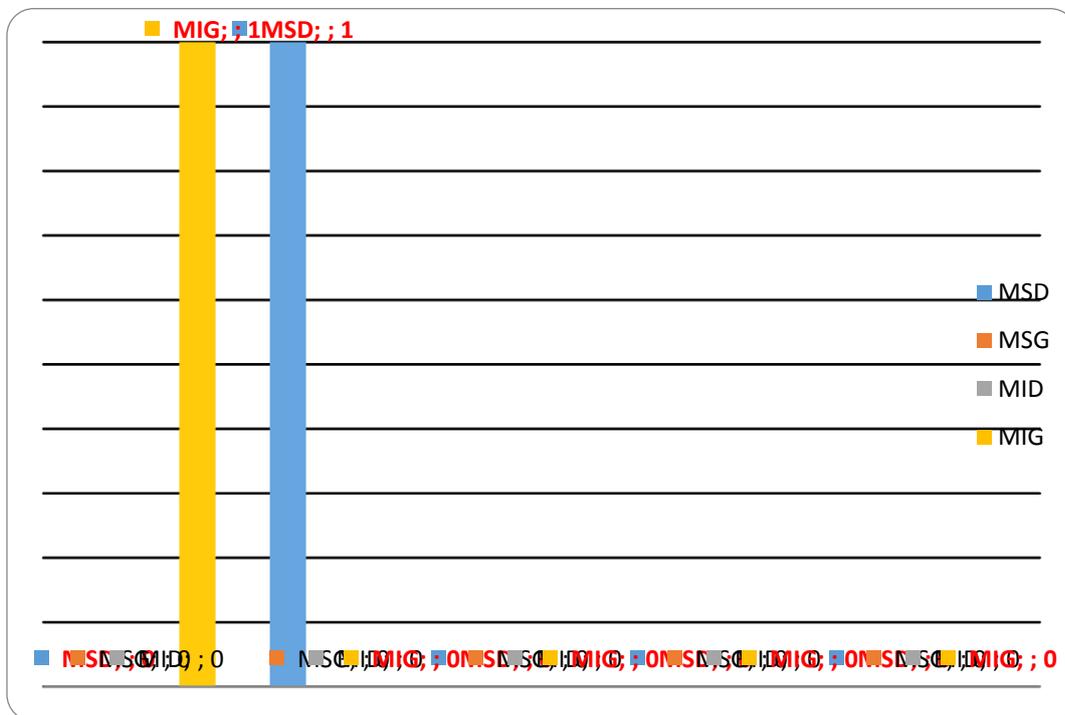
#### **Répartition des signes de début en fonction de l'âge, du siège et de la consanguinité :**

- **Non consanguin:** signes moteurs de début avant l'âge de 40 ans: forme précoce:2 cas

Chez les sujets jeunes non consanguins dont l'âge est inférieur à 40 ans ; les signes de début étaient les dystonies dans 1 cas (1,4%) du membre inférieur gauche, et 1 cas (1,4%) de tremblement du membre supérieur droit.

	DYSTONIE	TREMBLEMENT	AKINESIE	CRAMPE	DOULEUR ARTICULAIRE
MSD		1			
MSG					
MID					
MIG	1				

**Diagramme 9 :** Non consanguin : signes moteurs de début avant l'âge de 40 ans.



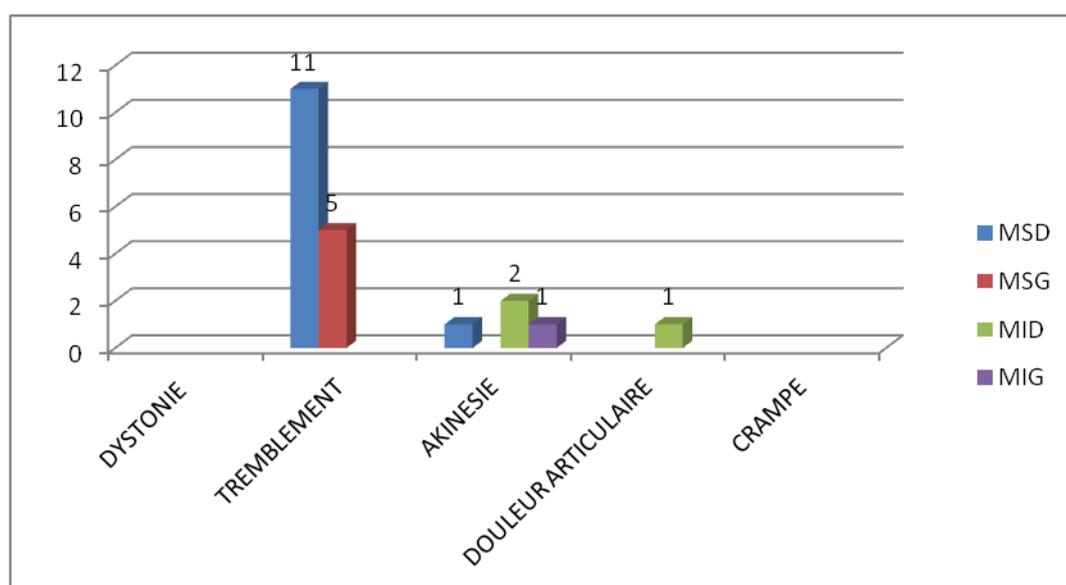
➤ **Non consanguin** : signes moteurs de début après l'âge de 40 ans : 45 cas.

Chez les patients parkinsoniens non consanguins dont l'âge est supérieur à 40 ans les signes de début étaient par ordre de fréquence, le tremblement de repos dans 31 cas (41%) prédominance du tremblement au membre supérieur droit dans 15 cas( 20%), tremblement au membre supérieur gauche dans 6 cas (8,%) tandis

que le membre inférieur était de 10 cas (13,50%) ; 7 cas (9,5%) membre inférieur droit et 3 cas (4%) membre inférieur gauche. L'akinésie dans 9cas (12%), 7 cas (9,33%) au niveau de l'hemicorps droit et 2cas (2,8%) au niveau de l'hemicorps gauche. Les crampes dans 3 cas (4%) et les douleurs articulaires dans 2 cas (2,8%).

	DYSTONIE	TREMBLEMENT	AKINESIE	CRAMPE	DOULEUR ARTICULAIRE
MSD		15	3		
MSG		6	2		
MID		7	4	2	2
MIG		3		1	

**Diagramme 10** : Non consanguin : signes moteurs de début après l'âge de 40 ans



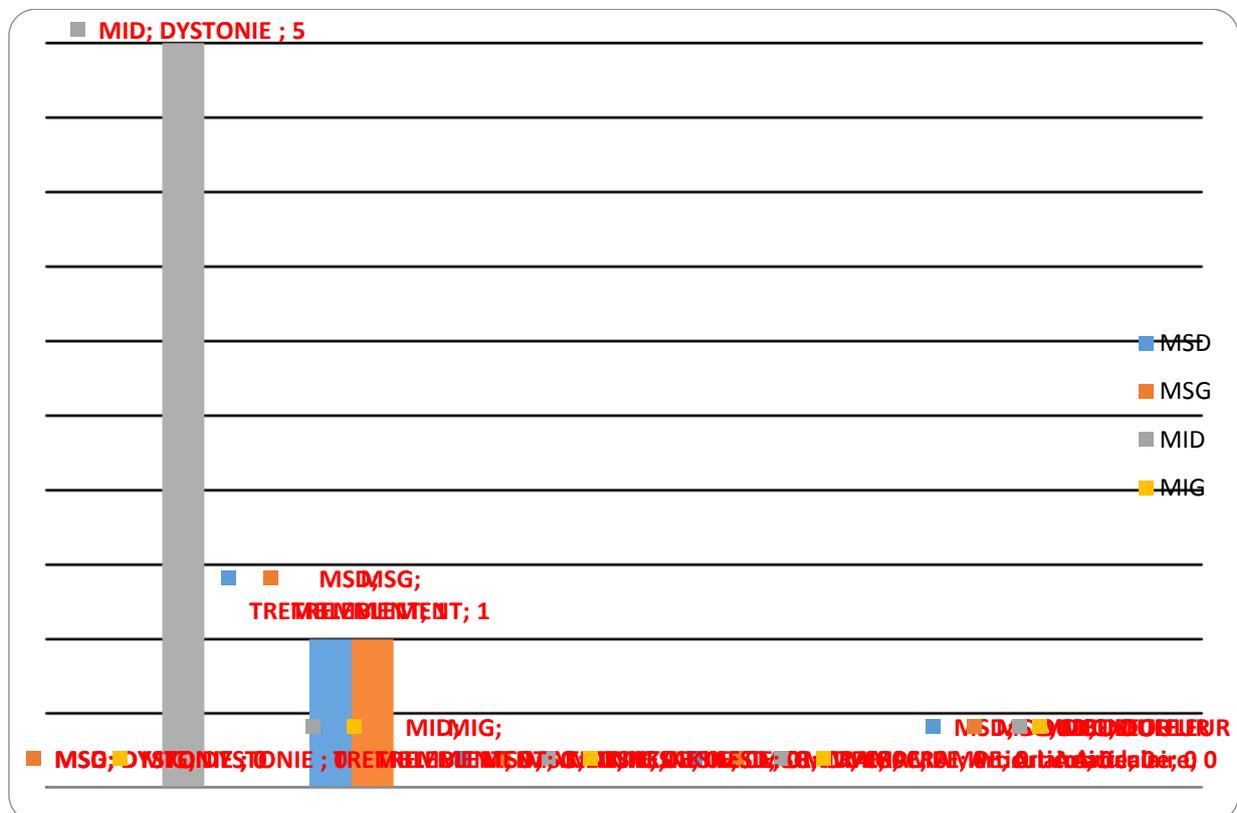
➤ **Consanguin** : signes moteurs de début avant l'âge de 40 ans :  
(forme précoce) : 7 cas

Chez les sujets jeunes consanguins dont l'âge est inférieur à 40 ans ; les signes de début étaient les dystonies dans 5 cas (1,4%) du membre inférieur droit, et 2

cas de tremblement (2,8%) ; 1cas (1,4%) du membre superieur droit et 1cas (1,4%) du membre superieur gauche.

	DYSTONIE	TREMBLEMENT	AKINESIE	CRAMPE	DOULEUR ARTICULAIRE
MSD		1			
MSG		1			
MID	5				
MIG					

**Diagramme 11 :** Consanguin : signes moteurs de début avant l'âge de 40 ans.



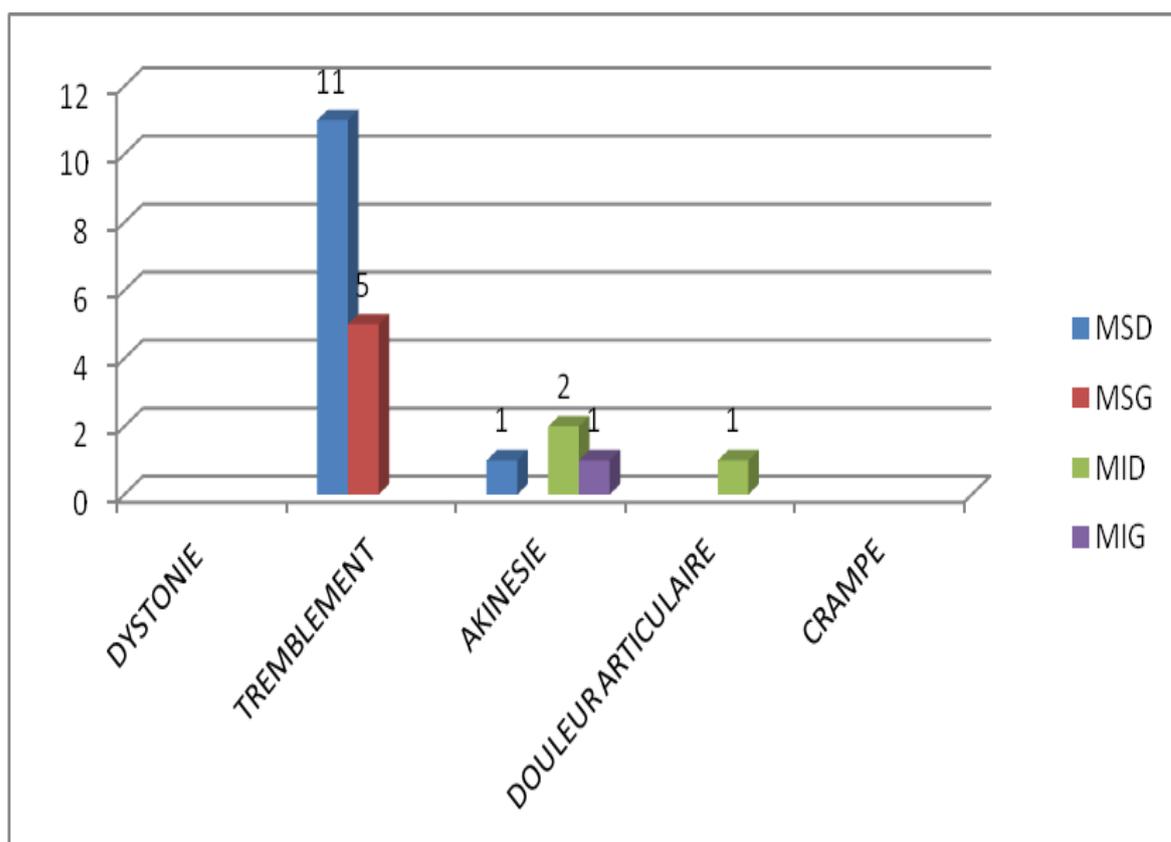
➤ **Consanguin** : signes moteurs de début après l'âge de 40 ans. 21 cas.

Chez les patients parkinsoniens consanguins dont l'âge est supérieur à 40 ans les signes de début étaient par ordre de croissance, le tremblement de repos dans

16 cas (21,50%) prédominance du tremblement au membre supérieur droit dans 11 cas (15 %), tremblement au membre supérieur gauche dans 5 cas (7 %) . L'akinésie dans 4 cas (5,5%), 1 cas (1,4%) au niveau du membre supérieur droit, 2 cas (2,8%) au niveau du inférieur droit et 1 cas au niveau du inférieur gauche. Les douleurs articulaires dans 1 cas (1,4%).

	DYSTONIE	TREMBLEMENT	AKINESIE	CRAMPE	DOULEUR ARTICULAIRE
MSD		11	1		
MSG		5			
MID			2		1
MIG			1		

**Diagramme 12 :** Consanguin : signes moteurs de début après l'âge de 40 ans.



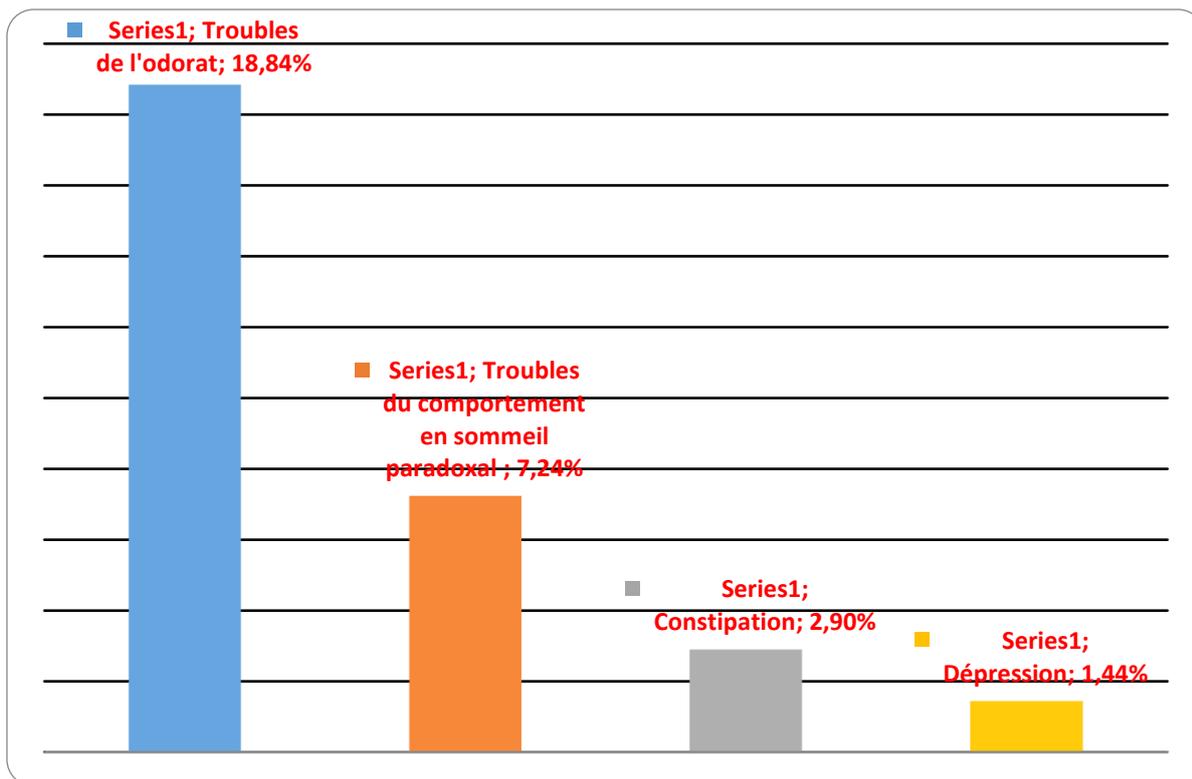
#### **a) Signes non moteurs**

27 patients parkinsoniens (40%), rapportaient des signes non moteurs alors que 42 patients (60%) ne rapportaient pas de signes non moteurs. Ils ont été rapportés soit isolément dans 21 cas (30,04%) : troubles de l'odorat dans 13 cas (18,84%), troubles du comportement en sommeil paradoxal dans 5 cas (7,24%) , constipation dans 2 cas (2,9%), dépression dans 1 cas (1,44%) ; soit associés dans 6 cas (8,68%): troubles de l'odorat avec troubles du comportement en sommeil paradoxal dans 3 cas (4,34%), troubles de l'odorat avec constipation dans 1 cas (1,44%), troubles de l'odorat avec dépression dans 2 cas(2,9%).

#### ➤ **Signes non moteurs isolés.**

<b>Troubles de l'odorat</b>	<b>13</b>	<b>18,84%</b>
<b>Troubles du comportement en sommeil paradoxal</b>	5	7,24%
<b>Constipation</b>	2	2,9%
<b>Dépression</b>	1	1,44%

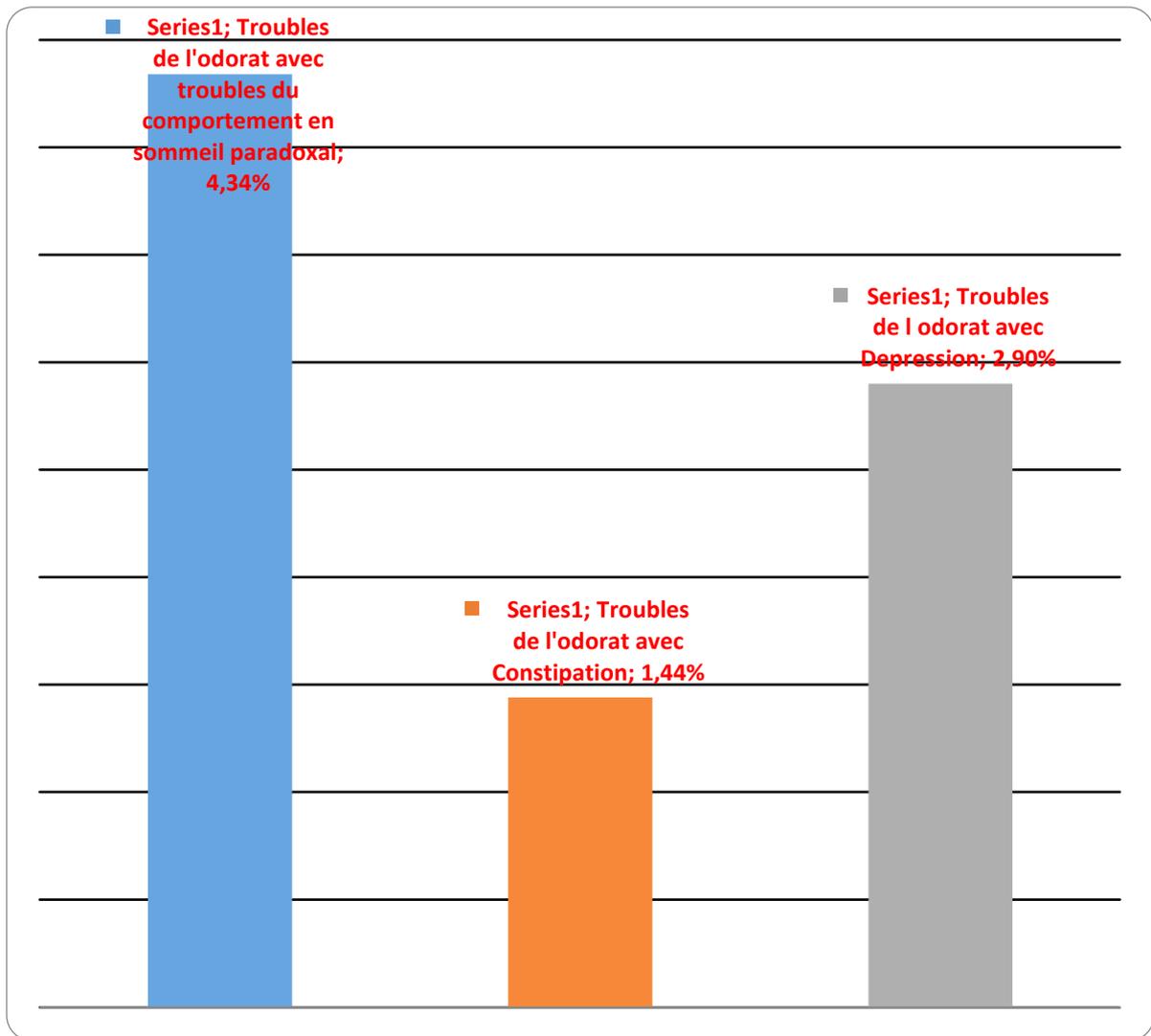
**Diagramme 13 :** Signes non moteurs isolés.



➤ *Signes non moteurs associés.*

Troubles de l'odorat avec troubles du comportement en sommeil paradoxal	3	4,34%
Troubles de l'odorat avec constipation	1	1,44%
Troubles de l'odorat avec dépression	2	2,9%

**Diagramme 14 :** *Signes non moteurs associés.*



## 2) Les formes cliniques

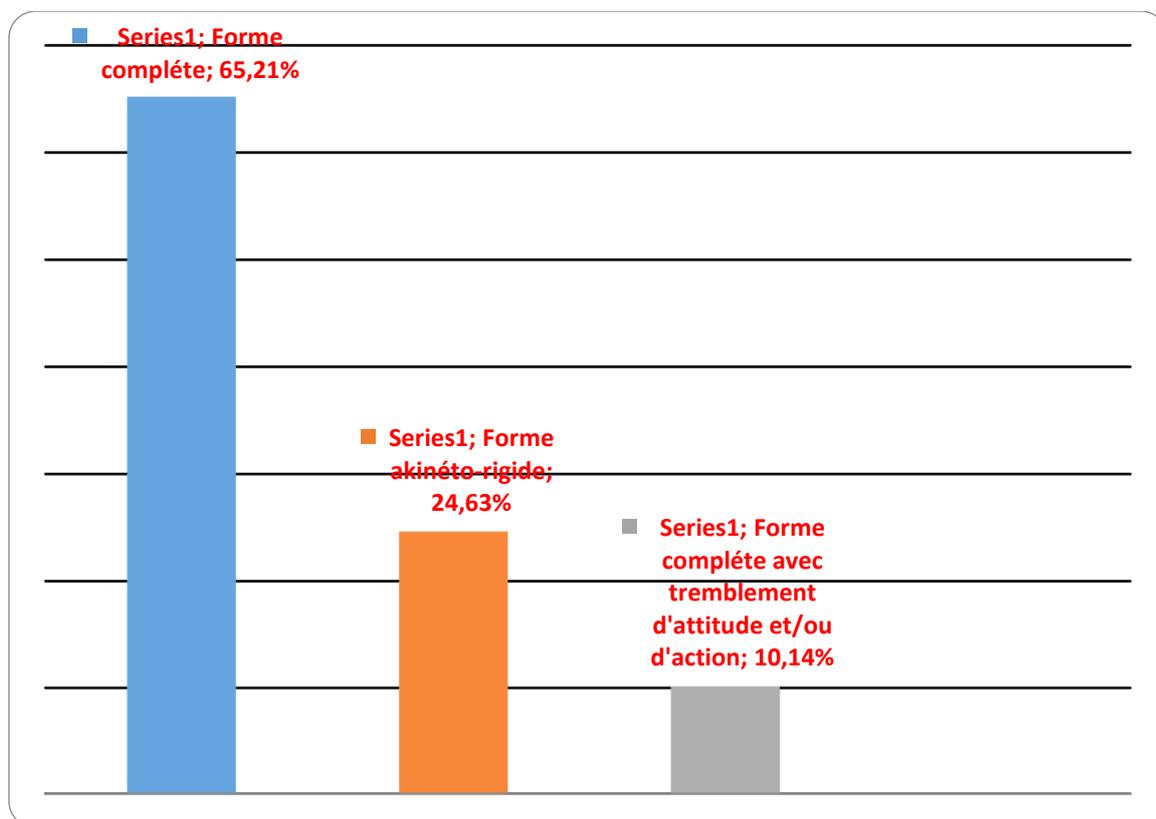
Les formes phénotypiques des cas de maladie de Parkinson forme familiale au début de la maladie qu'ils soient de sexe masculin ou féminin étaient répartis en 3 sous groupes :

- Les formes complètes (tremblement de repos, akinésie, rigidité) dans 42 cas (61 %),
- Les formes akinéto rigide (akinésie, rigidité) dans 20 cas (29%),

- Les formes tremblantes comprenant la triade classique avec tremblement d'attitude et/ou d'action dans 7 cas (10%).

Forme complète	45	65,21%
Forme akinéto-rigide	17	24,63%
Forme complète avec tremblement d'attitude et/ou d'action	7	10,14%

**Diagramme 15 :** Formes cliniques



**3) Profil évolutif de malades parkinsoniens familiaux suivis à notre niveau : ( 69 malades ).**

**Tableau V :** Profil évolutif de malades parkinsoniens familiaux.

Variable	Consanguinité		P
	Oui	Non	
Age			

< 40 ans	7	2		
> 40 ans	14	46		
	<b>Consanguinité oui &lt; 40 ans</b>		<i>Test de student</i>	
	<i>Off</i>	<i>On</i>		
<b>Score Moteur</b>	34,14 ± 7.1	11.14 ± 2.9	7.9	10 <sup>-6</sup> DS
<b>PE</b>	3.6 ± 0.54			
<b>Recul Sous Traitement</b>	8.67 ± 2.5			
<b>Durée d'Evolution</b>	<b>16.57 ± 7.4</b>			
	<b>Consanguinité oui &gt; 40 ans</b>			
	<i>Off</i>	<i>On</i>		
<b>Score Moteur</b>	34.23 ± 8.6	14.2 ± 3.8	8.6	10 <sup>-6</sup> DS
<b>PE</b>	2.7 ± 0.48			
<b>Recul Sous Traitement</b>	5.54 ± 2.9			
<b>Durée d'Evolution</b>	7.0 ± 3.2			
<b>Variable</b>	<b>Non Consanguin &lt; 40 ans</b>			
	<i>Off</i>	<i>On</i>		
<b>Score Moteur</b>	36 ± 14	12.5 ± 3.5	2.3	0.14 DNS petit échantillon
<b>PE</b>	3 ± 0			
<b>Recul Sous Traitement</b>	4.5 ± 4.9			
<b>Durée d'Evolution</b>	6.0 ± 7.0			
	<b>non Consanguin &gt; 40 ans</b>			
	<i>Off</i>	<i>On</i>		
<b>Scor Moteur</b>	33.4 ± 7.9	13.3 ± 3.4	17.8	10 <sup>-6</sup> DS
<b>PE</b>	2.5 ± 0.9			
<b>Recul Sous Traitement</b>	5.87 ± 3.6			
<b>Durée d'Evolution</b>	7.13 ± 3.6			

DS : différence significative      DNS : différence non significative

Nous avons examiné 75 patients parkinsoniens, 69 patients recrutés et suivis à notre niveau et 6 patients suivis chez d'autres neurologues. Dans les 69 cas ; 21 patients sont consanguins et 48 patients non consanguins avec un taux de consanguinité de 30,4% dans ce groupe de patients. 9 patients avaient un âge de début de la maladie avant 40 ans (7 consanguins et 2 non consanguins) et 60 patients avaient un âge de début de la maladie après 40ans (14 consanguins et 46 non consanguins). Les 7 patients consanguins avaient une très bonne qualité de réponse aux traitements dopaminergiques avec une différence significative entre deux moyennes (score "on" et score "off"), une période d'embellie plus prolongée et une durée d'évolution de la maladie très longue par rapport aux patients ayant

débuté la maladie après l'âge de 40 ans (Tableau V). Une remarque concernant les patients non consanguins ayant débuté la maladie avant l'âge de 40 ans au nombre de 2, donc c'est un petit échantillon ou les différences de moyennes sont insignifiantes (Tableau V).

### **C) Caractéristiques génétiques de notre population d'étude**

49 patients (cas index) rapportaient un ou plusieurs cas similaires dans la famille. Le nombre des patients atteints de maladie de Parkinson dans ces 49 familles est de 126 patients. 75 vivants et 51 décédés rapportés par le cas index. Parmi les 75 patients vivants, 69 sont suivis à notre niveau et 6 patients suivis chez d'autres neurologues. Nous avons procédé à une étude génétique à tous les patients qui étaient disponibles et qui ont donné leur consentement par écrit. Cette population d'étude a été divisée en deux groupes :

le 1<sup>ER</sup> groupe consanguin avec 30 patients dont 22 patients prélevés et 8 qui n'ont pas été prélevés. Le 2<sup>EME</sup> groupe non consanguin avec 45 patients dont 23 patients prélevés et 22 patients qui n'ont pas été prélevés (Tableau VI) . Sur les 45 patients prélevés, 33 cas sont avérés être porteurs de mutations au niveau du gène Leucine-rich repeat kinase (LRRK2) (Tableau VII) . Il s'agit de la mutation G2019S. 73,5% sont donc porteurs de cette mutation.

**Tableau VI : Nombre de patients prélevés.**

Nombre de malades	CONSANGUIN		NON CONSANGUIN	
	Mdes prélevés	Mdes non prélevés	Mdes prélevés	Mdes non prélevés
75	22	8	23	22
	30		45	

**Tableau VII : Statut Génétique de notre population d'étude :**

N°	Nom	Prénom	Date naissance	Sexe	Statut Génétique	Age début Maladie.	MUTATION G2019S
1	DAO	Ka	02/10/1971	M	LRRK2	31	Het

2	DAO	Fe	02/02/1953	F	LRRK2	56	Het
3	DAO	KH	20/09/1943	F	LRRK2	62	Het
4	MER	AE	20/02/1941	M	LRRK2	63	Het
5	MER	YA	10/03/1953	M	LRRK2	59	Het
6	KA	MA	16/05/1932	M	LRRK2	74	Het
7	CHA	OU	29/05/1959	F	LRRK2	42	Het
8	MEH	ZO	18/07/1968	F	LRRK2	41	Het
9	LAZ	ZO	20/12/1926	F	LRRK2	82	Het
10	LAZ	HA	00/00/1928	F	LRRK2	80	Het
11	LAZ	FA	00/00/1930	F	LRRK2	82	Het
12	KSEN	AI	29/08/1938	F	LRRK2	65	Het
13	KSEN	HA	26/02/1943	F	LRRK2	57	Het
14	OUC	FA	19/03/1954	F	LRRK2	51	Het
15	KHO	NA	13/11/1949	F	LRRK2	62	Het
16	KHO	KO	21/05/1954	M	LRRK2	52	Het
17	YAH	MO	27/01/1942	M	LRRK2	56	Het
18	TOU	AL	26/07/1942	M	LRRK2	65	Het
19	BEL	MO	09/12/1934	M	LRRK2	67	Het
20	MAH	MA	26/07/1936	M	LRRK2	69	Het
21	BER	MO	00/00/1956	M	LRRK2	51	Het
22	BER	MA	07/08/1932	M	LRRK2	70	Het
23	BER	SE	09/07/1959	F	LRRK2	44	Het
24	SKE	AM	05/02/1970	M	LRRK2	35	Het
25	REC	AE	10/06/1954	M	LRRK2	53	Het
26	AMA	HA	25/11/1947	M	LRRK2	58	Het
27	BEN	DJ	27/03/1967	M	LRRK2	33	Het
28	BOU	YO	10/07/1955	M	LRRK2	45	Het
29	GUE	HA	00/00/1942	F	LRRK2	65	Het
30	HAM	AO	02/10/1929	F	LRRK2	75	Het
31	KOU	FA	14/11/1957	F	LRRK2		Het
32	HAN	KH	14/03/1950	M	LRRK2		Het
33	BEN	AE	15/06/1965	M	LRRK2	46	Het

Les 12 cas restants sont passés à une analyse sur un panel de mutations (Tableau VIII) comme suit : PARK7 UCHL1 GCH1 PLA2G6 DNAJC6 GBA VPS35 SPG11 DNAJC13 TH PANK2 LRRK2 SYNJI SNCA POLG PINK1 ATP13A2 PARK2 FBXO7 DCTNI EIF4G1 VPS13C.

**Tableau VIII Malades dont le statut génétique analysé sur panel**

N°	Nom	Prénom	Date naissance	Sexe	Age de debut	Consanguinité	Panel	Mutation	Cyto12 + exomes
1	BOU	Sa	04/04/1966	M	34	Oui	oui	<b>PINK1, Exon7, p.Q456X HMZ</b>	
2	BOU	Na	15/01/1976	F	22	Oui	oui	<b>PINK1, Exon7, p.Q456X HMZ</b>	
3	KAR	BR	27/02/1957	M	52	Oui?	oui	<b>RIEN</b>	<b>OUI</b>
4	DJE	HA	08/08/1976	M	20	Oui	oui	<b>PARK2 Arg402Cys Exon 11 HMZ</b>	
5	DJE	Mo	03/05/1965	M	32	Oui	oui	<b>PARK2 Arg402Cys Exon 11 HMZ</b>	
6	BOUZ	AH	15/07/1955	M	53	Non	oui	<b>DCTN1 ? : R225W ?</b>	<b>OUI</b>
7	EL A	Mo	02/02/1951	M	57	Non	oui	<b>RIEN</b>	<b>OUI</b>
8	SKE	AH	26/10/1958	M	44	Oui	oui	<b>LRRK2 : D972G HTZ ?</b>	<b>OUI</b>
9	SKE	ZO		F		Oui	oui	<b>LRRK2 : D972G HTZ ?</b>	<b>OUI</b>
10	MAD	LA	29/03/1960	M	42	Oui	oui	<b>VPS 35 : Exon10 : c.915-2- &gt;T ?</b>	<b>OUI</b>
11	CHE	MO	09/03/1962	F	45	Non	oui	<b>RIEN</b>	<b>OUI</b>
12	Mok	Dja	P/1928	F	72	Non	oui	<b>LRRK2 A774T</b>	

Les 12 patients dont leur statut génétique n'était pas la mutation G2019S ont été analysés sur panel (Tableau VIII) avec les résultats suivants : Pour les familles consanguines de transmission autosomique récessive nos malades étaient porteurs de la mutation du gène Parkine ARG402CYS homozygote pour deux

*patients et Pink1 Q456X homozygote pour deux patients. Les autres patients au nombre de 7 de transmission autosomique dominante, qui n'étaient pas porteurs de mutation G2019S du gène LRRK2, analysés sur panel sont avérés porteurs d'autres mutations.*

- *Mok/Dj « AG:28 » : mutation **A774T LRRK2** qui est une nouvelle mutation prédite pathogénique pour la maladie de Parkinson.(résultat définitif).*
- *Ska/Ah « AG:46 » : mutation **D972G LRRK2**, sera analysée sur cyto12 +exomes*
- *. Ska/zo « AG:46 » : mutation **D972G LRRK2**, sera analysée sur cyto12 +exomes*
- *Mad/la « AG:45 »: mutation du gène VPS35 exon 10.*
- *les 4 autres patients : Che/Mo « AG:17 », Kar/br « AG : 22 », Bouz/Ah et Ela/Mo « AG:18 » leur statut génétique n'a pas été identifié sur panel, seront analysés sur cyto12+exomes.*

Parmi les sujets prélevés, cas témoins et membres de la famille du cas index au nombre de 30 ; 6 sont porteurs de la mutation G2019S du gène LRRK2, tous sont des porteurs hétérozygotes sains.

**Tableau IX : Sujets sains prélevés membres de la famille du cas index :**

N°	Nom	Prénom	Date naissance	Sexe	Statut génétique	Age de début	Mutation G2019S
1	MOK	FE	10/12/1954	F		59	WT
2	BOU	ZO	08/10/1935	F		79	WT
3	BOU	AB	23/02/1959	M		55	WT
4	BOU	AL	01/03/1971	M		43	WT
5	SAH	AH	05/12/1952	M		62	WT
6	LAB	MH	17/09/1960	M		54	WT
7	LAZ	AE	00/00/1939	M	LRRK2	63!	Het
8	HAC	AM	31/05/1939	M		76	WT
9	DJE	EM	16/01/1967	F		48	WT
10	DJE	NA	08/10/1971	F		43	WT
11	BOU	AI	09/08/1945	F		70	WT
12	BER	HO	27/03/1982	M		33	WT
13	BER	RA	18/01/1977	F	LRRK2	38	Het
14	BER	YO	23/06/1978	M	LRRK2	37	Het
15	SKE	YO	29/01/1968	M		47	WT
16	SKE	AB	22/04/1941	M	LRRK2	74	Het
17	SKE	GH	29/01/1943	F		72	WT
18	SKE	BE	15/02/1932	M		83	WT
19	SKE	BA	14/04/1943	F		72	WT
20	SKE	OT	23/01/1972	M		43	WT
21	SKE	MA	14/09/1973	M		42	WT
22	SKE	RE	11/04/1967	M		48	WT
23	REC	MI	27/12/1956	M	LRRK2	58	Het
24	REC	MO	02/10/1951	M	LRRK2	64	Het
25	HAM	AM	05/02/1957	F		58	WT
26	MAD	EL	04/06/1966	F		49	WT

27	MAD	AB	21/04/1969	M	46	WT
28	MAD	HA	20/09/1959	F	56	WT
29	BOUK	Z'H	14/09/1958	F	57	WT
30	CHO	KH	21/01/1935	F	80	WT

#### IV) DISCUSSION

*Durant les deux dernières décades, les sciences neurologiques ont connu un développement considérable dans le monde. Les nouvelles technologies en matière de recherche dans les domaines de la génétique moléculaire, de l'imagerie et les explorations fonctionnelles ont permis de grandes avancées dans le diagnostic et la prise en charge des affections neurologiques. La découverte du gène et du polymorphisme de ces mutations permet de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de ces maladies et ouvre des horizons sur le développement d'une thérapie génique avec les premiers résultats de certains essais cliniques, le Parkinson par exemple, sont très encourageants, ce qui va modifier le devenir des patients atteints de maladies neurogénétiques dont le handicap moteur et neuropsychologique est important et pèse très lourd sur les aidants proches, et la société .*

*Les recherches sur les maladies neurogénétiques c'est d'abord établir un diagnostic génétique, déterminer le gène défectueux et reconnaître la protéine correspondante qui fait défaut dans l'organisme entraînant la maladie neurologique.*

*Les affections neurologiques héréditaires sont relativement fréquentes en Algérie du fait d'un taux d'endogamie élevé par exemple dans notre série d'étude sur le parkinson familial, ce taux est de 26,5% (diagramme : 4) ; favorisant une transmission héréditaire.*

*Une fois le diagnostic d'une affection héréditaire familiale établi par un diagnostic génétique moléculaire bien que pour le moment il n'ya pas de traitement curatif pour ces affections, il est important pour le patient atteint et sa*

*famille de bénéficier d'une prise en charge précoce : un traitement symptomatique précoce et un conseil génétique précis avec un diagnostic prénatal ou un diagnostic présymptomatique que les familles ne manqueront pas de demander.*

*Les premières observations de la transmission génétique de maladies neurologiques selon les lois de l'hérédité de Mendel remontaient au XIX<sup>ème</sup> siècle. Au milieu du XX<sup>ème</sup> siècle les progrès de la biochimie et de la biologie cellulaire rendirent possible l'analyse de certaines de ces affections. L'avènement de la génétique moléculaire dans les années 1980 permit de remonter jusqu'au gène.*

*Dans la maladie de Parkinson avec des cas qui apparaissent dans un contexte familial soit de type autosomique dominant, soit de type autosomique récessif, le facteur de risque génétique actuellement est bien établi quoique ces formes sont relativement rares, environ 10% par rapport aux cas qui n'ont pas de contexte familial 90%.*

*En 1997, l'identification des premières mutations responsables de la maladie de Parkinson a montré qu'elle peut être héréditaire<sup>(164)</sup> ; 2 ans plus tard, deux autres mutations génétiques ont été signalées dans de nouvelles régions chromosomiques différentes de celle signalées en 1997<sup>(311, 312, 313)</sup>. Ainsi d'une part cela confirme l'origine héréditaire de la maladie de Parkinson et d'autre part il est devenu clair que la maladie de Parkinson est génétiquement hétérogène et complexe.*

*Complexe, parce que 20 ans après la première découverte du 1<sup>er</sup> gène ( $\alpha$  synucléine), on compte de nos jours plusieurs loci (localisation sur le chromosome) et plusieurs gènes responsables de la maladie de Parkinson monogénique pour laquelle une mutation unique dans un gène est suffisante pour*

*provoquer le phénotype. Ces mutations dans les gènes expliquent dans un nombre limité (3 à 5 %) des cas de maladies de Parkinson sporadiques.*

*Donc l'étiologie de la maladie de Parkinson est multifactorielle ; elle est probablement le résultat des facteurs environnementaux déjà suggérés dès le début du XIX<sup>ème</sup> comme facteur de risque potentiel , et la susceptibilité des gènes de se modifier sous l'effet des produits toxiques présents dans le milieu ambiant avec un impact direct sur la mort des cellules nerveuses dopaminérgiques.*

### **A) Epidémiologie :**

*Hippocrate peut être considéré comme le premier épidémiologiste<sup>(314,315)</sup>. Il créa les termes endémiques pour les maladies liées à certaines régions et épidémiques pour les maladies liée à certaines périodes<sup>(316)</sup>.*

*Notre série composée de 49 familles, les cas index et/ou accompagnateurs du cas index ont signalé 126 patients parkinsoniens : 51 décédés et 75 vivants dont 69 patients suivis à notre niveau et 6 suivis chez d'autres neurologues.*

*Les données démographiques de notre population d'étude retrouvaient un âge moyen au début de la maladie de  $55,23 \pm 13.32$  ans, extrêmes : 20 à 82 ans (Tableau II), le sex ratio est de 1.22 avec une légère prédominance masculine (digramme 5), une endogamie de 26,5% (diagramme 4), le lieu de provenance était urbain dans 60% ( 41 cas ) et rural dans 40% ( 28 cas ) (digramme 5), nous retrouvons 32% ( 22 cas) de patients tabagiques, et 68% ( 47 cas ) de patients non tabagiques(digramme 3).*

*La neuroépidémiologie est l'étude des maladies neurologiques dans les populations. Il existe 3 types d'étude en épidémiologie : premièrement les études descriptives qui cherchent à décrire l'état de santé dans la population,*

*deuxièmement les études analytiques qui cherchent à comprendre le lien entre un facteur de risque et la survenue d'une maladie et troisièmement les études évaluatives qui cherchent à déterminer l'intervention ou le traitement le plus efficace parmi plusieurs stratégies.*

*Les avancées des neurosciences ont permis de pratiquer une neurologie préventive, en identifiant les facteurs de risque par des études épidémiologiques et par conséquent réduire et même prévenir la maladie. L'hypertension artérielle comme facteur de risque majeur dans les accidents vasculaires cérébraux en est un exemple, entre autres.*

*Le vieillissement de la population est un phénomène qui touche actuellement l'ensemble de la population mondiale, principalement la population des pays développés grâce aux progrès des soins médicaux.*

*L'Algérie est un pays qui est touché par cette tendance de croissance puisqu'on estime que plus de 2 millions de personnes ont un âge supérieur à 65 ans.*

*Les estimations récentes indiquent que 6.5 millions de personnes dans le monde souffrent de maladie de Parkinson.*

*Notre étude sur le parkinson familial est une étude descriptive et analytique ; la mise en évidence d'une fréquence de 10.04 % de forme familiale de maladie de Parkinson a été comparée aux travaux de la littérature. Nos résultats semblent être dans la fourchette des études sur le parkinson familial, 9.5% à 22%<sup>(49, 317)</sup>.*

*Le risque relatif pour un collatéral de 1<sup>er</sup> degrés d'un patient parkinsonien de développer une maladie de Parkinson est multiplié par 3.5 (odds ratio) par rapport à un sujet de la population générale.*

*Notre enquête sur le parkinson familial était prospective rendant l'étude plus fiable que l'étude rétrospective par insuffisance de sensibilité ou aux limites des études réalisées aux moyens des questionnaires adressés aux patients et aux familles.*

*La fréquence des formes familiales de maladie de Parkinson a pu être déterminée dans notre étude prospective, représentative et informative de maladie de Parkinson.*

*On a préféré utiliser le terme fréquence au lieu de prévalence car ce dernier n'est employé en toute rigueur que si la population étudiée au travers de tous les systèmes de soins disponibles sur une zone géographique donnée<sup>(318)</sup>. La réalisation d'un tel dépistage est difficile et nécessite une sensibilisation préalable de personnels médical et paramédical impliqués sur la maladie faisant l'objet de l'étude.*

*Le nombre de cas recherché par un interrogatoire orienté, retrouvait une taille allant de 2 cas à 5 cas par famille (voir arbres généalogiques).*

*Le dépistage des cas familiaux a été recherché par la réalisation d'un arbre généalogique montrant le nombre de patient atteints.*

*Chez les vivants sur l'examen clinique confirmant ou infirmant le diagnostic de maladie de Parkinson familial rapporté par le cas index et /ou l'accompagnateur du cas index.*

*Chez les patients décédés par les antécédents connus de maladie de Parkinson, ou des signes évocateurs de maladie de Parkinson ou par la prise de médicaments antiparkinsoniens.*

*Le recueil des renseignements cliniques des membres de famille atteints de 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> degré ( grand père, arriere grand père , grand mère ,arrière grand mère ) était ardu : patients décédés avant l'apparition des signes de la maladie ou par manque d'information.*

*L'intérêt que porte notre étude par son échantillon très large (49 familles), représentatif, informatif, fiable par son recrutement, et par son déroulement prospectif.*

*L'analyse descriptive des cas de maladie de Parkinson familial a montré que l'âge moyen lors du début de la maladie était de  $55,23 \pm 13.32$  ans (extrêmes : 20 à 82 ans), par contre l'analyse des cas de maladie de Parkinson sporadique a montré que l'âge moyen lors du début de la maladie de  $67,45 \pm 11.82$  ans (extrêmes : 30 à 93ans) (TableauII). La comparaison de ces deux groupes montre que l'âge de début est plus précoce dans les cas familiaux par rapport aux cas sporadiques. Cette notion selon laquelle l'âge moyen de début précoce de signes cliniques de la maladie est retrouvé dans les études antérieures <sup>(319)</sup>.*

### **B) Mode de transmission :**

*Pour les familles non consanguines 36 cas, la transmission verticale du 1<sup>er</sup> degré, une seule génération (père et/ou mère — fils et/ou fille), du 3<sup>ème</sup> degré, multigénération (oncle et/ou tante — fils et/ou fille) était connue dans 29 cas (59%) . La transmission verticale inconnue, celui qui a propagé l'allèle muté est, soit décédé avant l'apparition de la maladie, soit n'a pas été rapporté par le cas index. L'identification des cas dans les ascendants de la transmission verticale du 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> degré (grand père et/ou grand mère, arrière grand père et/ou arrière grand mère petit fils et/ou petite fille) n'a pas pu être établie car elle était ardue voire impossible par manque d'information chez le cas index et/ou l'accompagnateur.*

*Les cas de maladie de Parkinson rapportés par le cas index uniquement dans l'horizontalité au nombre de 7 familles (14%) (Frère→ soeur) c'est à dire avec un lien parental au 2<sup>ème</sup> degré sans notion de consanguinité, la transmission verticale n'a pas pu aussi être établie car elle était très difficile voire impossible, par manque d'information chez le cas index et/ou l'accompagnateur.*

*Pour les familles consanguines au nombre de 13 cas. 11 familles (22%) étaient autosomiques dominantes, le parent atteint dans la verticalité qu'il soit au 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup>, ou 3<sup>ème</sup> degré a été rapporté par le cas index. Les 2 autres familles (5%) étaient des formes autosomiques récessives avec un lien parental au 2<sup>ème</sup> degré.*

*La présence de cas similaires entre 2 générations successives et une distribution verticale entre la génération précédente et celle du cas index avec un âge de début précoce c'est à dire que la maladie apparait de plus en plus tôt lors qu'on passe d'une génération à une autre, tel que le suggère nos deux cas de notre série (une famille non consanguine : Dao :« AG :1 ». et une famille consanguine : Ber « AG :39 ») ; cette observation a été rapportée par d'autres auteurs dans la mutation du gène SNCA avec une sévérité et un âge de début plus précoce qui était fonction du nombre de copies de ce gène<sup>(320, 321, 322)</sup> ou bien existe t'il l'intervention d'autres facteurs génétiques ; l'étude génétique de notre série va nous le montrer.*

*Un taux élevé de phénotype parkinsonien avec une distribution verticale unilatérale chez les non consanguins et une distribution horizontale chez les consanguins apporte des arguments irréfutables en faveur de l'implication génétique.*

*L'existence d'une transmission possible de homme-homme permet en principe d'écarter un gène lié à l'x d'une part, et d'autre part la transmission d'un gène*

*mitochondrial maternel ne peut pas être le seul à l'origine de la transmission sexuelle, cela est conforme aux données d'autres études<sup>(323)</sup>.*

*L'aspect des généalogies permet d'évoquer une transmission mendélienne sur un mode autosomique dominant ou autosomique récessif avec pénétrance incomplète, confirmant les résultats des études généalogiques<sup>(324,325)</sup>.*

*Notre étude a démontré que les formes de transmission autosomiques dominantes qu'elles soient consanguines ou non consanguines sont majoritaires et sont compatibles avec les données de la littérature<sup>(180)</sup>, tandis que les formes consanguines autosomiques récessives sont minoritaires dans l'ensemble des familles étudiées. Les formes autosomiques récessives ne proviennent que des familles consanguines.*

### **C) Profil clinique.**

*La présentation clinique de notre population d'étude avait un mode de début marqué par des dystonies des membres inférieurs prédominant à droite chez les sujets dont l'âge de début était inférieur à 40 ans qu'ils soient consanguins ou non consanguins avec une fréquence plus élevée chez les consanguins du fait de l'âge de début précoce et juvénile (diagramme 8 et 11), tandis que chez les sujets dont l'âge supérieur à 40 ans, les signes de début par ordre de fréquence aussi qu'ils soient consanguins ou non consanguins étaient le tremblement de repos des membres supérieurs du côté droit, le tremblement de repos des membres inférieurs aussi du côté droit, ensuite viennent en deuxième position le ralentissement moteur prédominant du côté droit et enfin les douleurs articulaires en dernier lieu (diagramme 10 et 12).*

*En conclusion, l'âge de début était plus précoce que dans les formes sporadiques. Une variabilité clinique et évolutive de la maladie de Parkinson forme familiale a été observée.*

*L'hétérogénéité clinique qu'ils soient consanguins, non consanguins ou sporadiques ; le pied dystonique comme signe de début chez les sujets à début précoce et juvénile était fréquent, par contre la symptomatologie motrice habituelle était fréquente chez les patients de début tardif.*

*Le profil phénotypique n'avait pas de modifications significatives entre le phénotype des cas familiaux et des cas sporadiques.*

*La fréquence des 3 formes cliniques au début de maladie n'était pas modifiée que le cas index ait ou non des cas similaires dans la famille qu'ils soient de sexe masculin ou féminin. Les formes complètes étaient majoritaires (65,21%) dans notre série (diagramme 15).*

#### **D) Profil évolutif.**

*Le profil évolutif de nos patients était fonction de l'âge de début de la maladie. En effet l'outil (UPDRS) utilisé pour le suivi de l'évolution de la maladie confirme ces données. Le test de student concernant la variable score moteur de L'UPDRS (comparaison entre deux moyennes) était très significatif chez les patients ayant débuté la maladie avant l'âge de 40 ans qu'ils soient consanguins ou non consanguins, montrant une très bonne qualité de réponse à la L-dopa et ses dérivés, soutenue dans le temps. Une période d'embellie relativement plus prolongée chez les patients ayant débuté la maladie avant l'âge de 40 ans qu'ils soient consanguins ou non consanguins a été constatée, ou ceux ayant débuté la maladie après 40 ans avec une progression de la maladie très lente (Tableau N°V). La durée d'évolution de la maladie était longue ( $16.57 \pm 7.4$ ) chez les patients consanguins particulièrement dans les familles où le mode de transmission était*

*autosomique récessif (famille Bou et famille Dje, AG : 37 et 38). Les effets indésirables moteurs liés aux traitements dopaminergiques étaient les akinésies matinales, les fluctuations d'efficacité motrices de fin de dose, les dystonies off et les dyskinésies de milieu de dose plus marqués chez les patients à début précoce auxquels aucun patient ne s'échappera au cours de l'évolution de la maladie, tandis que les patients à début tardif avait une progression motrice plus rapide, une moins bonne sensibilité à la dopathérapie, une moindre fréquence des complications motrices, des troubles de la marche et de l'équilibre plus importants. Les troubles non moteurs dominés par les signes dépressifs en période off, les troubles du sommeil et les troubles du transit digestif à type de constipation. Les signes cliniques liés à la progression de la maladie telque le freezing, les troubles de posture, la dysphagie et l'hypersiallorée ont été aussi notés. Aucun de nos patients n'a présenté des troubles cognitifs.*

#### **E) Profil génétique**

*Il y a 20 ans, tous les manuels de neurologie affirmaient que la maladie de Parkinson était une maladie sporadique, qu'il n'existait pas de composante héréditaire. Ce point de vue à changé aujourd'hui, et il est reconnu que plusieurs régions du génome humain contribuent à l'apparition de la maladie de Parkinson. Nous avons tous dans notre génome quelque chose qui nous prédispose à une maladie ou à une autre. La maladie de Parkinson en est un exemple parmi tant d'autres.*

*Les neurologues en collaboration avec les généticiens moléculaires ont accordé un intérêt pour les maladies neurologiques familiales en particulier la maladie de Parkinson, facilité par une technologie avancée de séquençage d'ADN qui a rendu le processus moins laborieux et plus abordable.*

*Les découvertes génétiques sur la maladie de Parkinson : gènes de l'alpha-synucléine, LRRK2, VPS35, Parkine, PINK1, DJ-1, pour ne citer que ceux-ci*

*fournissent des cibles pour de nouveaux traitements qui devraient s'attaquer aux causes profondes de la maladie, et pas seulement aux symptômes.*

*Ainsi dans notre série nous nous sommes intéressés à l'étude génétique de nos patients parkinsoniens de forme familiale.*

*L'analyse génétique de notre population d'étude a montré que la majorité des patients, 33 cas sont avérés porteurs de mutations au niveau du gène Leucine-rich repeat kinase (LRRK2), locus PARK8 sur le chromosome 12p12. Il s'agit donc de la mutation G2019S (Tableau VI) donc 73,5% sont porteurs de cette mutation et qui est de transmission autosomique dominante qu'ils soient consanguins ou non consanguins.*

*Le phénotype clinique de nos malades porteurs de cette mutation ressemblait à ceux d'autres mutations LRRK2 ou à la maladie de Parkinson idiopathique<sup>(326)</sup>, dopasensible, d'apparition tardive généralement un âge moyen de début de la maladie à 60 ans, avec un tremblement de repos unilatéral comme signe initial et une progression lente de la maladie dans la majorité des cas. Néanmoins quelques cas d'apparition précoce ont été constatés ; deux dans des familles consanguines (Bens/dji, Ske/am, « AG :43 et 46 ») et un dans une famille non consanguine (Dao/ka, « AG :1 ») avec un âge moyen de début de 30 ans pour ces trois patients, et un pied dystonique comme symptôme de début de la maladie.*

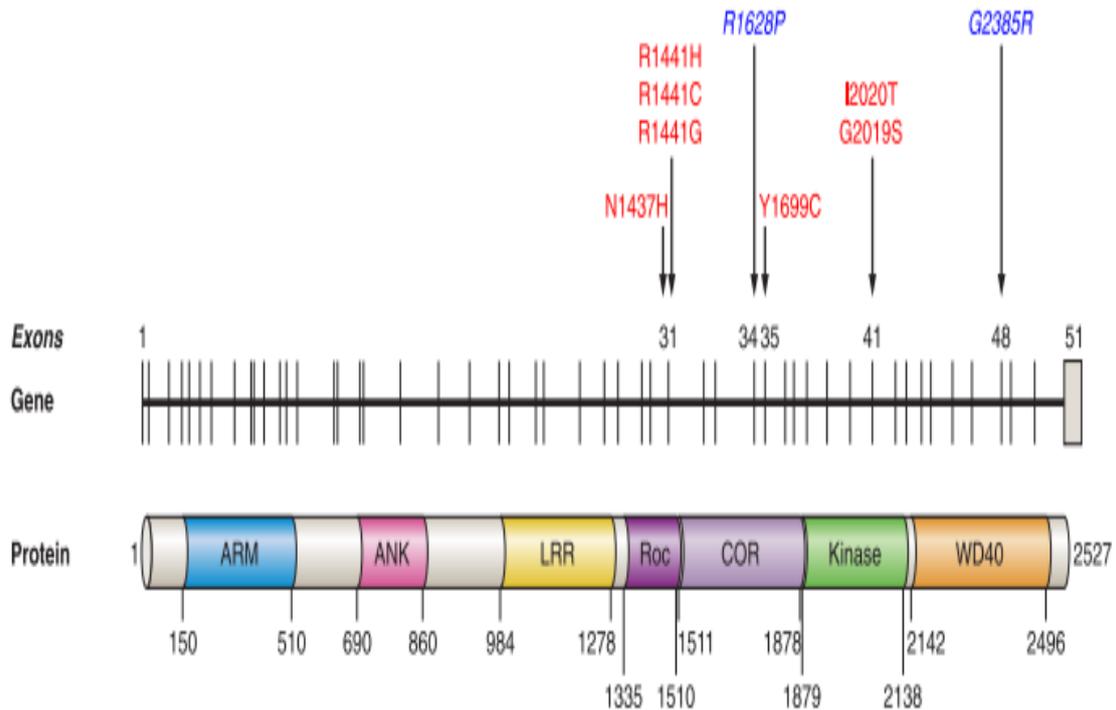
*Cette précocité d'âge d'apparition et de sévérité de la maladie signalée dans des familles ayant des patients porteurs d'une mutation dans le gène SNCA (alpha synucléine) était fonction du nombre de copies du gène, évoquant un effet de dosage génique<sup>(163)</sup>. Par contre cette sévérité et un âge de début plus précoce pour la mutation G2019S dans le gène LRRK2 sont dus à d'autres facteurs génétiques, appelés variants modificateurs, c'est à dire en plus de la mutation G2019S il y a probablement d'autres mutations dans d'autres gènes ou bien un autre gène qui n'est pas impliqué dans la pathogénie de la maladie de Parkinson mais rend le*

*terrain favorable à l'apparition précoce de la maladie en modifiant l'expression du phénotype clinique en interaction avec l'environnement (prédisposition et influence de l'environnement). L'évolution de la maladie était variable, au cas par cas en interfamiliale et intrafamiliale. Concernant les complications motrices en particulier les dyskinésies il a été rapporté dans la littérature que les facteurs de risque des dyskinésies dopa-induites entre autres l'âge de début jeune de la maladie, sexe féminin, sévérité de la déperdition des neurones dopaminergiques, les facteurs liés au traitement : demi-vie courte et effet pulsatile de la L-dopa ; il a été signalé que le facteur génétique notamment la mutation G2019S du gène LRRK2 était un risque potentiel de survenu des dyskinésies quelque soit l'âge de début de la maladie de Parkinson<sup>(228)</sup>. Ce risque tel qu'il a été décrit n'a pas été observé dans notre série ; les patients âgés plus de 70 ans, porteurs de la mutation G2019 sur le gène LRRK2, avec un recul sous traitement allant de 7 à 14 ans (famille Laz, Mah, Bel, Ham, « AG :48, 2, 13, et 49 » ) n'ont pas développer de dyskinésies par contre les patients plus jeunes surtout de début de maladie précoce ont développé des dyskinésies sévères (Dou/ Ka, Ske/Am et Ah, Bou/sa, Dje/mo, « AG :1, 46, 37 et 38 » )*

*Donc nous retenons d'après nos observations au sein de notre série, plus l'âge de début est précoce, plus les dyskinésies sont d'apparition précoce et sévère. Ce facteur génétique, la mutation G2019S du gène LRRK2, n'intervient pas dans la pathogénie des dyskinésies.*

*Concernant la mutation G2019S dans le gène LRRK2, nos résultats montrent que la consanguinité n'influence pas la survenue de cette mutation, vu qu'elle est retrouvée dans des familles consanguines et non consanguines de notre série.*

Les porteurs hétérozygotes de la mutation G2019S du gène LRRK2, qui sont membres de la famille du cas index au nombre de 6, sont cliniquement sains mais fort probable avec prédisposition à développer la pathologie. Ceci serait dépendant d'autres facteurs génétiques et du milieu ambiant ce qui correspond à l'influence épigénétique (multifactoriel).



**Fig :1**

Schéma représentatif du gène LRRK2<sup>(327)</sup> et de sa protéine avec les sept variantes mutations pathogéniques (en rouge) et les deux autres mutations, facteurs de risque spécifique aux asiatiques (en bleu). Le gène LRRK2 contient 2527 acides aminés et contient plusieurs domaines conservés: **ARM** (Armadillo), **ANK** (répétition ankyrine), **LRR** (répétition riche en leucine), **Roc** (Ras de protéines complexes: GTPase), **COR** (COOH terminale de Roc), domaine **kinase**, et **WD40**. Les nombres inférieurs à la ligne de protéines indiquent les limites de chaque domaine.

*Le gène LRRK2(Fig1) est une grande protéine qui contient 2527 acides aminés et plusieurs domaines conservés ; sa taille est de 144 kb avec 51 exons codants. La mutation G2019S, très répandue au Maghreb en Afrique du Nord, est localisée dans l'exon 41 de ce gène. Plus de 100 mutations ponctuelles faux-sens ou non-sens ont été décrites, mais seules sept ont démontré formellement leur causalité (R1441C, R1441G, R1441H, N1437H, Y1699C, G2019S, I2020T). Trois des sept variantes pathogènes, R1441C, R1441G, R1441H, dans le domaine GTPase Roc, semblent être les mutations les plus fréquentes après la mutation G2019S du gène LRRK2. La mutation R1441G semble être géographiquement limitée au Nord de l'Espagne, en particulier dans la population basque, où elle représente 20% de la maladie de Parkinson familial suggérant l'existence d'un effet fondateur unique <sup>(328, 329,330)</sup>.*

*En revanche, R1441C et la variante de R1441H semblent dériver à partir de plusieurs événements mutationnels indépendants à travers le monde <sup>(331, 332, 333, 334)</sup>. En plus de ces sept mutations qui suffisent pour provoquer la maladie, deux autres mutations (G2385R et R1628P) semblent être de véritables variantes de risque de maladie de Parkinson dans la population asiatique chinoise, taïwanaise, et japonaise.<sup>(327)</sup>.*

*Le locus PARK8, a été cartographié initialement, en 2002, dans une grande famille japonaise, la Sagamihara Kindred, et confirmé dans plusieurs familles européennes <sup>(335)</sup>.*

*L'origine ethnique influe grandement sur la prévalence de cette mutation. Très rare en Asie, l'Afrique du Sud <sup>(336, 337, 338, 339,340)</sup>, et l'Europe du Nord<sup>(341,342)</sup>. Cette mutation est fréquente chez les patients parkinsoniens de l'Italie, de l'Espagne et le Portugal <sup>(328, 343, 344,345)</sup>. Elle représente 30 à 40% à la fois familiale et sporadiques de patients parkinsoniens d'Afrique du Nord (Algérie, Maroc, Tunisie) et 10 à 30% des juifs ashkénazes d'Amérique du Nord et d'Europe<sup>(180, 346, 347,348,349)</sup>.*

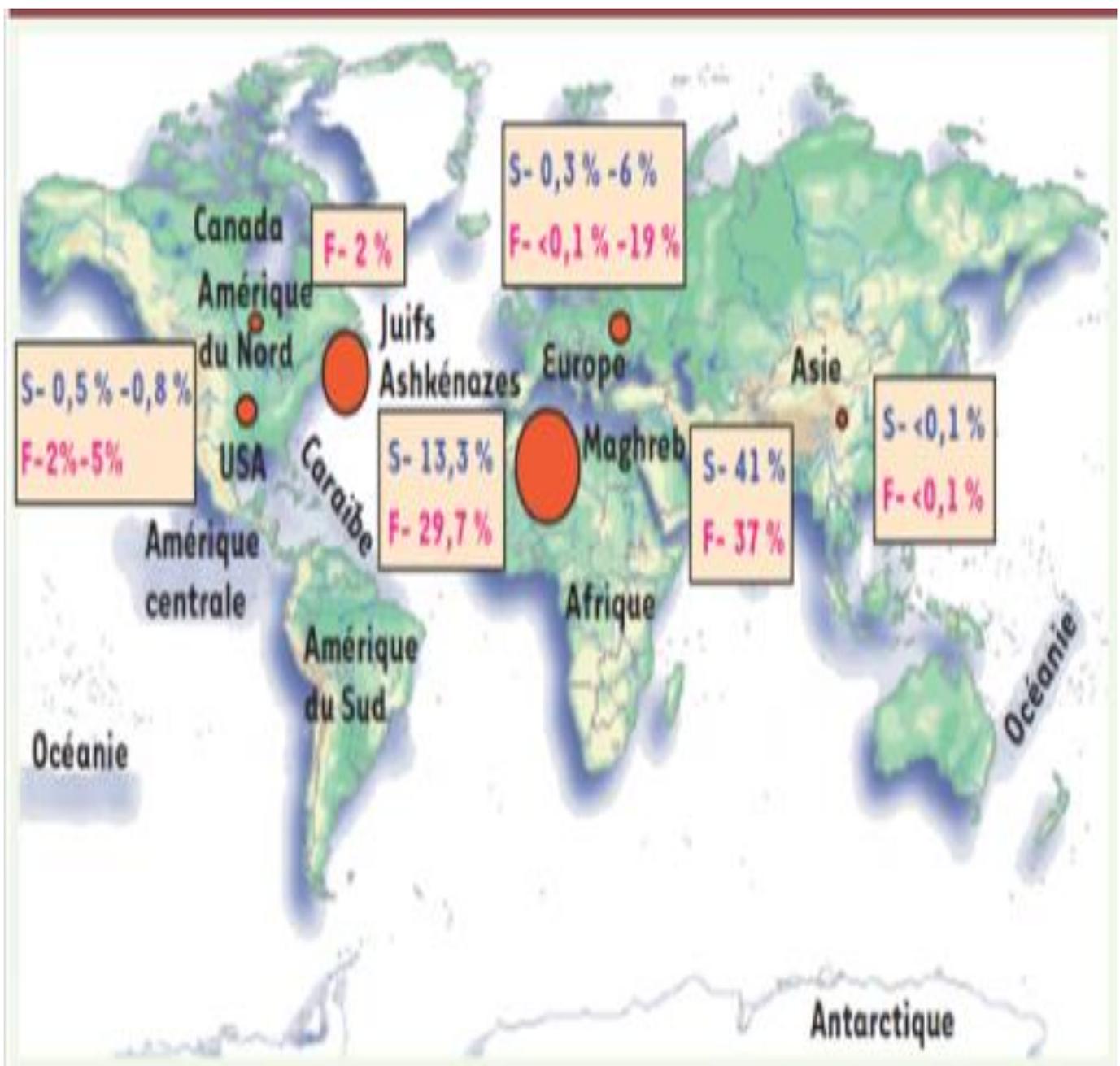


Fig :2

Répartition mondiale de la mutation G2019S du gène LRRK2.<sup>(180)</sup>

*Les données sont exprimées en fréquence relative : en bleu (S-) les cas « sporadiques », et en rose (F-) les formes familiales de la maladie de Parkinson. Pour certains pays ou continents, les valeurs extrêmes sont indiquées, si ces fréquences concernent plusieurs études.*

*Des études génétiques dans un grand échantillon multi-ethnique ont clairement montré que la mutation G2019S a été trouvée sur trois haplotypes différents: haplotypes 1, qui est le plus fréquent et le plus répandu en particulier dans les populations d'Afrique du nord (Algérie, Maroc et Tunisie) et les Juifs Ashkenazes européens et d'Amérique du nord<sup>(350,351,352)</sup>; haplotype 2, rare, qui a été initialement identifié dans les populations Européennes et d'Amérique du nord<sup>(352)</sup>; haplotype 3, très rare, qui a été principalement observé chez les patients parkinsoniens japonais<sup>(353,354)</sup>; mais aussi dans une famille turque<sup>(355)</sup>. Des études ont montré que ces trois haplotypes pourraient être distingués par des marqueurs soit en amont, soit en aval de la mutation G2019S<sup>(353,354)</sup>, ce qui suggère que la mutation surgit indépendamment dans chaque haplotype avec effet fondateur.*

*L'effet fondateur est un terme employé dans le domaine de la génétique pour décrire la propagation d'une mutation génétique au sein d'une population donnée (épidémiologie). Plus exactement, ce phénomène est observé lorsqu'un certain nombre d'individus se différencie d'un groupe plus important en ne conservant qu'une partie du patrimoine génétique. Dans le domaine médical, l'effet fondateur permet de déterminer l'origine (et la date d'apparition) de certaines maladies génétiques : les maladies autosomiques récessives.*

*L'âge de la mutation G2019S a été estimé être apparu sur haplotype 1 d'un ancêtre commun il y a 2925 à 6250 ans<sup>(356)</sup>. Les Amazighs d'Afrique du nord pourraient être les premiers transporteurs de la mutation G2019S. L'Afrique du nord et la péninsule ibérique sont séparés d'environ 15 km de long du canal au détroit de Gibraltar,*

*faisant de la région une voie de migration potentiel entre l'Afrique du Nord et l'Europe. L'incidence élevée de la mutation G2019S dans la péninsule ibérique par rapport au reste des pays européens pourrait être expliquée par un flux de gènes lors de certaines époques historiques qui auraient laissé l'empreinte dans la péninsule, à savoir d'origine maghrébine, résultant de la conquête musulmane au 8<sup>ème</sup> siècle.*

*Historiquement le contact a commencé quand une armée arabo-berbère, composée principalement de Berbères et dirigée par le célèbre berbère Tariq Ibn Ziyad. Quatre ans seulement, ont suffi à l'armée amazygh de conquérir l'ensemble de la péninsule, à l'exception du Pays Basque, et la plupart des Pyrénées dans le nord de l'Espagne ce qui explique le gradient nord-sud de la mutation G2019S décrit précédemment. Arabe et Amazygh occupaient l'actuel Espagne pendant plus de six siècles, avec un retrait progressif vers l'Andalousie dans le sud et une expulsion définitive en 1492<sup>(357,358)</sup>.*

*La maladie de Parkinson forme familiale de transmission autosomique récessive dans notre série est rare. Les formes autosomiques dominantes sont majoritaires (96%) et les formes autosomiques récessives sont minoritaires (4%) conformément aux lois de Mendel.*

*Deux familles consanguines sont de transmission autosomique récessive (Famille Bou et Famille Dj « AG 37 et 38 ») avec une taille de 3 malades parkinsoniens, du 2<sup>ème</sup> degré pour la famille Bou et 2 malades parkinsoniens pour la famille Dje aussi du 2<sup>ème</sup> degré. L'étude génétique, analyse sur panel, a révélé deux gènes différents, Parkine et Pink1, pour chaque famille, décrit comme plus fréquent dans la littérature; le gène Parkine, locus Park 2, en position exonique11, une mutation Arg 402 Cys, homozygote pour la famille Dje.*

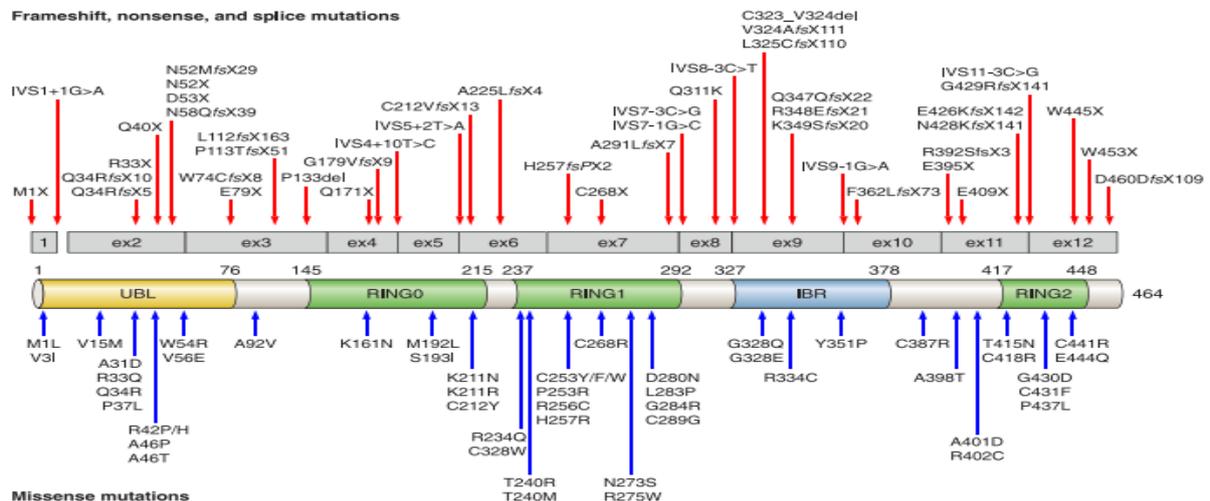
*La première identification était une microdélétion sur le bras long du chromosome 6q26 dans une famille japonnaise en 2002 présentant une maladie*

de Parkinson familiale de début précoce de transmission autosomique récessive. Ce gène contient 12 exons qui s'étendent sur 1,53Mb et code pour une protéine de 465 acides aminés, la parkine<sup>(161)</sup>. Fig :3 et 4.

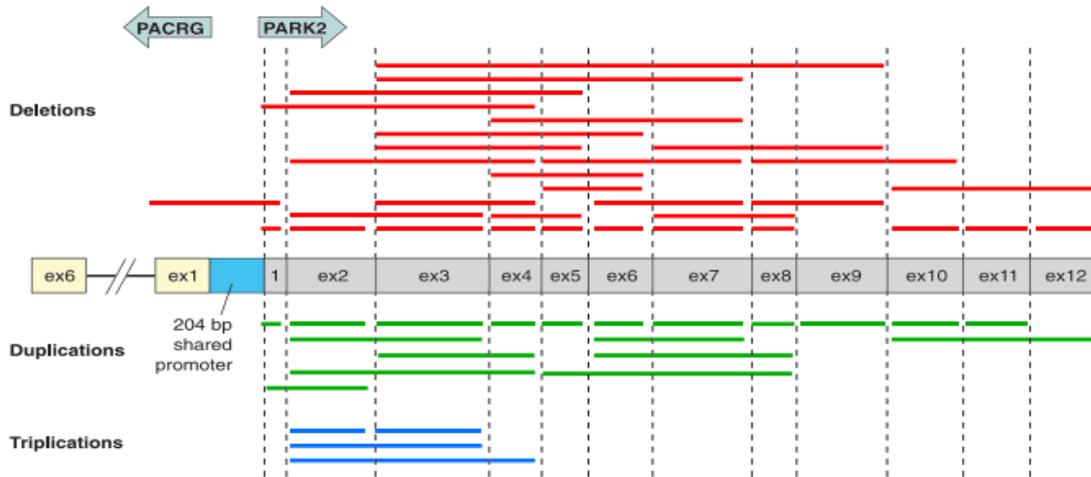
Depuis plus de 100 altérations génétiques à l'état homozygote ou hétérozygote composite ont été mises en évidence : délétions, multiplications d'exons de taille variable, mutations ponctuelles. Le rôle de ces mutations est majeur dans les formes familiales à début précoce<sup>(192,195)</sup> (avant l'âge de 40 ans).

Les mutations sont aussi retrouvées dans des cas sans histoire familiale chez les apparentés du premier degré avec une fréquence qui décroît avec l'âge.

**A Fig:3**



**B Fig:4**



Représentation schématique de la transcription et des zones fonctionnelles du gène et de la protéine de la parkine<sup>(327)</sup>:

A )

- Au dessus de la transcription : mutations (déphasantes) framschip).
- Au dessous : organisation protéique et mutation faux sens.

B) Délétions d'exons au dessus de la transcription (lignes rouges) et duplications d'exons (lignes vertes) ou triPLICATION d'exons (lignes bleues).

Au dessous de la transcription une délétion de l'exon 1 et des gènes atteints voisins est également représentée.

Seules les mutations homozygotes ou hétérozygotes composites sont inscrites.

La parkine est une protéine de 465 acides aminés composée d'un NH2 terminal ubiquitaire like (UBL) suivi par 3 RING ( really interesting new gene), « (RING 0-2) séparés par un résidu 51 IBR au niveau de la partie terminale COOH.

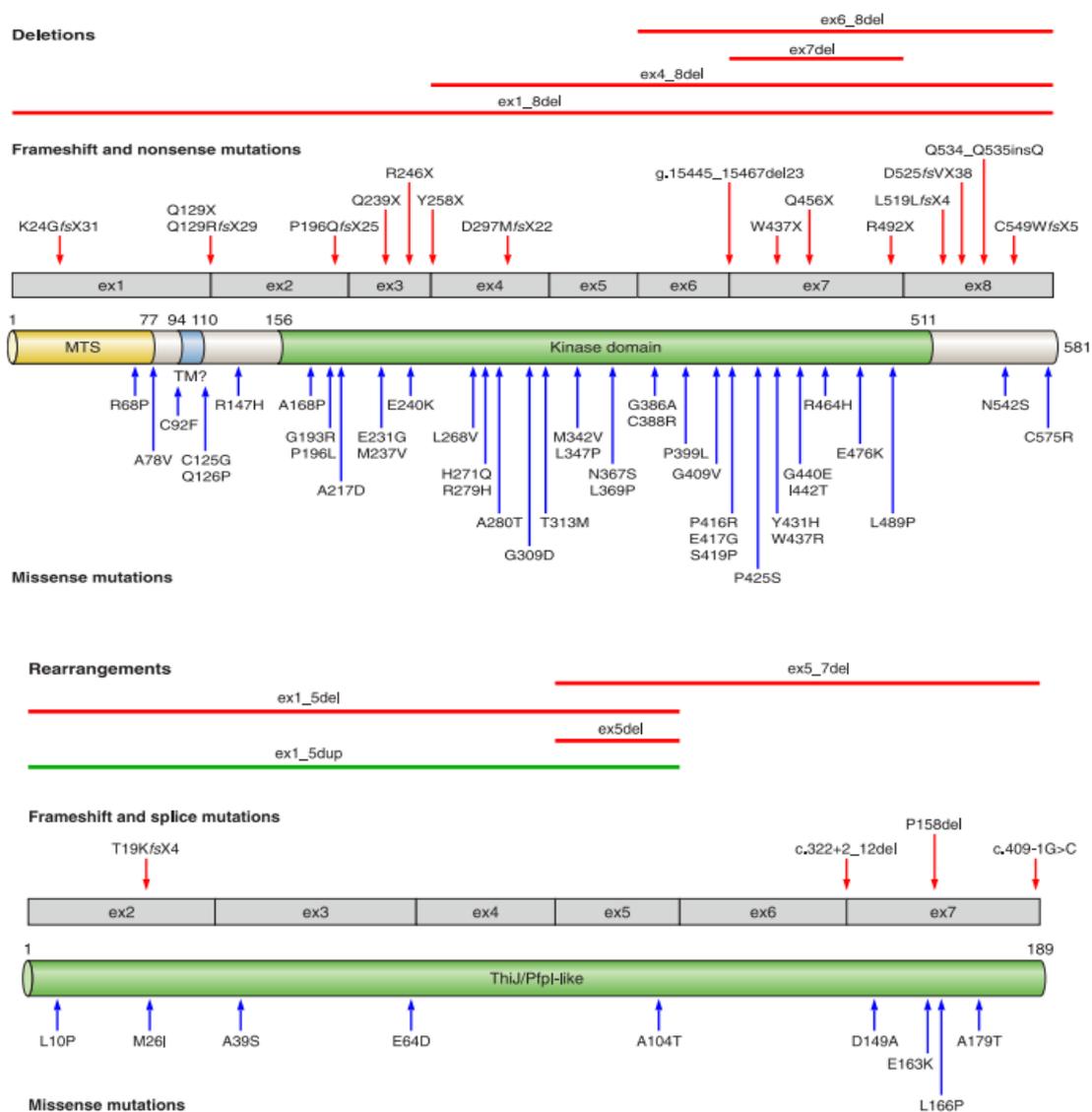
Le gène PINK1,(Fig :5et6) locus Park 6, en position exonique7, une mutation Q456X, homozygote pour la famille Bou.

*Sur le chromosome 1p35-p36, ont été découvertes deux mutations du gène PINK1<sup>(359)</sup>(PTEN-induced kinase1), dans une grande famille italienne consanguine présentant une maladie de parkinson autosomique récessive de début précoce<sup>(192,195)</sup> ; par la suite une dizaine de mutations ponctuelles homozygotes ou hétérozygotes composites et un réarrangement exonique sont identifiés. Le gène responsable PINK1 s'étend sur 1,8kb, contient huit exons et code pour une protéine ubiquitaire de 581 acides aminés<sup>(359)</sup> localisée dans la mitochondrie.*

*Les mutations sont principalement des mutations ponctuelles non-sens et faux-sens et de rares délétions. Elles représentent 1 à 4 % des MP de début précoce<sup>(360)</sup> avec un phénotype clinique proche de celui des mutations de la Parkine.*

*Les mutations modifient l'activité kinasique. Le dysfonctionnement mitochondrial a été mis en évidence dans les modèles animaux de drosophiles et ont également montré une perte de neurones dopaminergiques<sup>(361)</sup>*

**Fig :5**



**Fig :6**

Représentation schématique de la transcription et des zones fonctionnelles du gène de la protéine PINK1 avec framschip au dessus de la transcription et organisation des protéines et mutations faux sens au dessous de la protéine<sup>(327)</sup>.

- Rares délétions (lignes rouges) incluant la délétion de la totalité du gène.
  - Seules les mutations homozygotes ou hétérozygotes composites sont représentées.
- Le gène PINK1 est une protéine de 581 acides aminés avec un signal mitochondrial (mitochondrial targeting signal MTS) NH2- terminal , une région transmembranaire putative et une serine thréonine kinase.
- Les nombres au dessous de la ligne des protéines indiquent les frontières de chaque région ou domaine.

*Les similitudes entre Pink1 et parkine suggèrent que ces protéines protectrices interviendraient dans la même voie assurant l'intégrité mitochondriale des neurones dopaminergiques. Donc les protéines associées aux gènes de la Parkine, PINK1, sont impliquées dans le maintien des fonctions mitochondriales<sup>(163)</sup>, dans les voies de dégradation cellulaire. Ces découvertes sont fondamentales pour la compréhension de la MP et pour le futur développement d'agents thérapeutiques qui pourraient agir sur ces mécanismes.*

*L'analyse génétique des 4 patients porteurs de la mutation Parkine et de la mutation Pink1 sont homozygotes. Leurs mères respectives, saines, sont porteuses de cette mutation de façon hétérozygote, ce qui laisse supposer que leurs pères sont porteurs aussi de mutations hétérozygotes (analyse génétique non faite, patients décédés).*

*L'hétérogénéité génétique de nos patients consanguins de transmission autosomique récessive avait un phénotype clinique similaire à la maladie de Parkinson idiopathique sporadique en dehors de l'âge de début précoce. la variabilité intrafamiliale et interfamiliale de toutes les caractéristiques cliniques de l'âge d'apparition de la maladie, du 1<sup>er</sup> symptôme et de l'évolution clinique a été observée.*

*En effet le début de la maladie chez nos patients était dans la 3<sup>eme</sup> décennie pour Dje/ha (22ans) et Bou/na (22ans), 4<sup>eme</sup> décennie pour Dje/mo(32ans) et Bou/sa (34ans) « AG :37 et 38 ». Le signe inaugural était des dystonies unilatérales des membres inférieurs pour les 4 patients (pied dystonique).*

*La forme clinique était akinéto-rigide avec tremblement sans signes atypiques, une très bonne qualité de réponse à la L-dopa et ses dérivés, même avec des doses faibles, soutenue dans le temps, une période d'embellie de 4 à 6 ans, des dyskinésies précoces et sévères, une durée d'évolution de la maladie très longue de 16 à 20 ans, il n'y avait pas de syndrome démentiel chez nos patients.*

*Les huit autres patients analysée sur panel ; 4 sont avérés porteurs d'autres mutations dont une nouvelle mutation A774T (patiente Mok/Dj « AG :28 »), située dans le domaine ANK du gène LRRK2 , qui est conservée entre les espèces animales selon l'interprétation de l'équipe Alexis Brice de la pitié salpêtrière qui a fait le séquençage. Cette mutation A774T du domaine ANK est prédite pathogénique pour la maladie de Parkinson, (ici l'analyse est définitive). Le phénotype clinique de cette nouvelle mutation est similaire à la maladie de Parkinson idiopathique, dopasensibile, de début tardif (âge de début : 72 ans), d'évolution lente.*

*Les 3 autres patients, leur statut génétique étaient une mutation D972G sur le gène LRRK2 pour deux patients (Ske/Ah, et Ske/zo, « AG :46 »), et une mutation sur le gène VPS35 sur l'exon11 (vacuolar protein sporting 35 (Locus PARK17) chromosome 16q11.), pour un patient (Mad/la, AG :45), mutation rare de transmission autosomique dominante décrite chez des patients avec histoire familiale et des patients à formes parkinsoniennes sporadiques<sup>(182)</sup>; mais ces 3 résultats auront un complément d'analyse sur cyto12+exomes pour avoir le résultat définitif.*

*Les 4 derniers patients, Che/Mo « AG:17 » , Kar/br « AG :22 » , Bouz/Ah et Ela/Mo « AG:18 » étaient négatifs pour la mutation G2019S du gène LRRK2 et aucun gène pathogène n'a été identifié sur panel, ils seront analysés sur cyto12+exomes.*

*Une hétérogénéité génétique intrafamiliale et interfamiliale a été observée dans notre série. Une famille consanguine de transmission autosomique dominante, où l'analyse génétique objectiva deux mutations différentes sur le gène LRRK2 : il s'agit de la mutation G2019S, et de la mutation D972G (famille Ske, « AG:46 »).*

*Une autre famille non consanguine de transmission autosomique dominante, avec fort probablement deux mutations différentes ; une mutation connue chez un*

*patient (Kar/Ma, « AG:22 ») qu'est la mutation G2019S LRRK2, tandis que l'anomalie génétique chez le 2<sup>eme</sup> patient (Kar/Br, « AG:22 ») était négative pour la mutation G2019S LRRK2, et sur panel ; l'analyse sur Cyto12 + exomes en cours nous révélera une autre mutation.*

## **V) CONCLUSION**

*La maladie de Parkinson, reste un modèle de recherche. De nombreuses pistes sont en cours d'explorations notamment la piste génétique avec des résultats encourageants.*

*Cliniquement la maladie de Parkinson forme familiale est similaire à la maladie de Parkinson forme sporadique ; il ya une variabilité intrafamiliale et interfamiliale de toutes les caractéristiques cliniques.*

*Génétiquement la maladie de Parkinson forme familiale en Algérie est hétérogène avec deux modes de transmission : autosomique dominant et autosomique récessif. Le gène LRRK2, est le plus fréquent dans notre population d'étude de transmission dominante consanguine et non consanguine confondus.*

*Les gènes Parkine et Pink1, sont rares et sont exclusivement à mode de transmission consanguin récessif.*

*La maladie de Parkinson forme familiale représente 10 % des cas de maladie de Parkinson. Elles ont permis d'identifier plusieurs gènes dont les mutations pathogènes sont transmises selon un mode mendélien autosomique dominant ou récessif.*

*Pour certains d'entre eux, les conséquences des mutations conduisant à la mort des neurones dopaminergiques sont connues. Les mutations du gène d'une kinase, LRRK2, sont à ce jour la cause la plus fréquente de formes familiales (40 %) et sporadiques (30 %) dans la population maghrébine avec effet fondateur. Les*

*mutations des gènes de la parkine, de Dj1 et de Pink1 concernent des cas de maladie de Parkinson autosomique récessif de début juvénile et précoce.*

*La recherche d'antécédents familiaux de maladie de Parkinson s'impose chez tout patient atteint de maladie de Parkinson compte tenu des conséquences physiopathologiques et thérapeutiques à long terme et de la découverte de nouveaux gènes.*

*Au cours des dernières années, il y a eu un intérêt croissant pour étudier les interactions gène-environnement dans la maladie de Parkinson.*

*L'identification de plusieurs gènes dans la maladie de Parkinson a fourni des indices importants dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie. Cependant, la proportion de cas expliqués par ces mutations est faible et, dans la plupart des cas, d'autres facteurs épigénétiques émergent, et sont susceptibles d'entraîner des effets combinés dans le déclenchement du processus dégénératif de la maladie.*

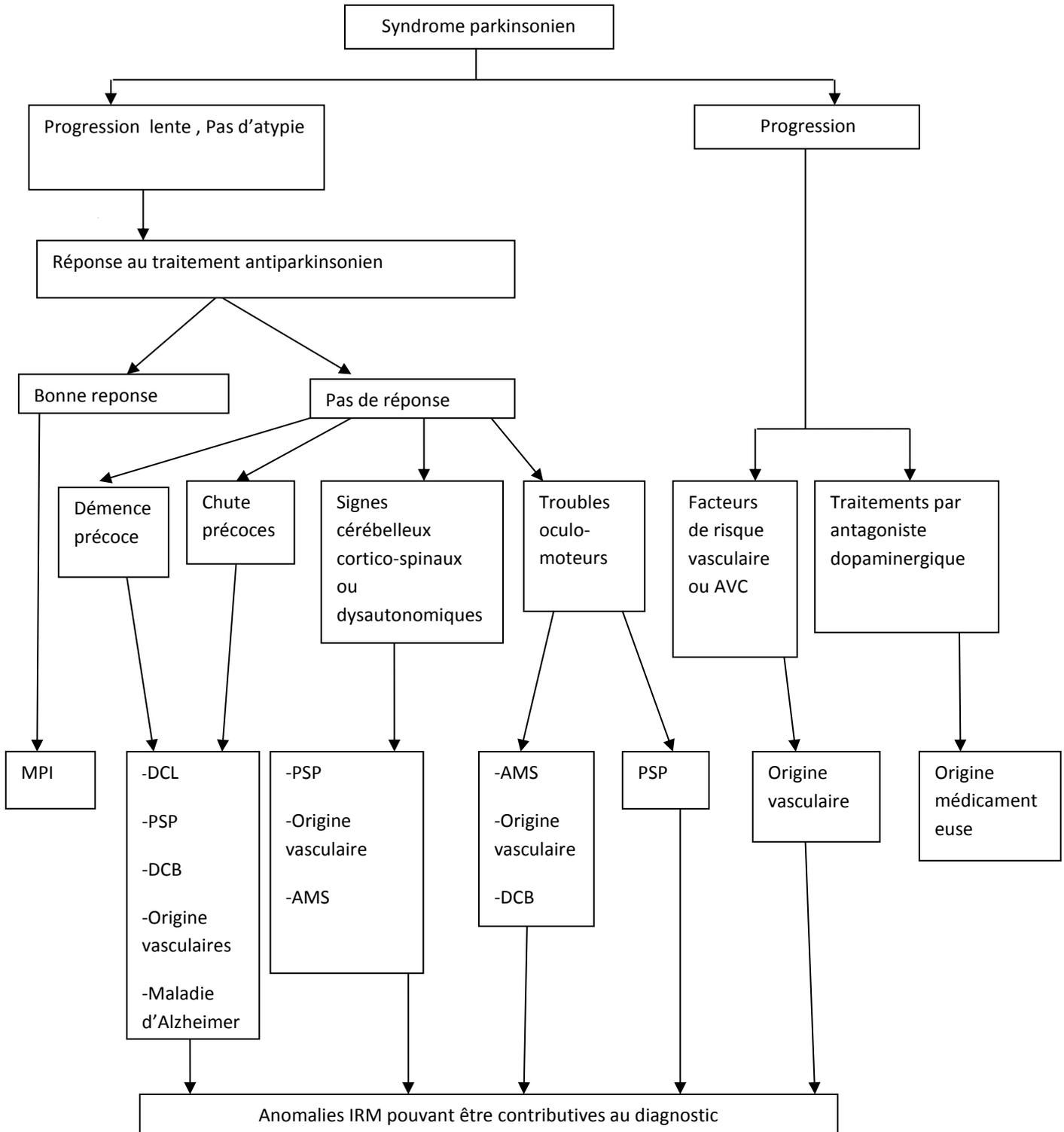
*Ces mutations ont permis d'identifier les grands mécanismes (stress oxydant...) qui interviennent dans la mort des neurones dopaminergiques et qui impliquent le protéasome, le lysosome, la mitochondrie, la synapse. Ces découvertes ouvrent la voie à d'éventuelles thérapeutiques neuroprotectrices : inhibiteurs de la fibrillogénèse (gène alpha synucléine), inhibiteurs de kinases (gène LRRK2), coenzymes des complexes mitochondriaux (gène Parkine, Pink1, Dj1).*

*Comme perspective dans l'avenir, on pourrait se pencher sur l'utilité d'évaluer les formes géniques dans la maladie afin de développer et d'affiner le choix du traitement le plus efficace pour stopper la progression de la maladie voire un traitement neuroprotecteur le plus approprié.*

*La génétique moléculaire, nous laisse penser que nous pourrons un jour, stopper la maladie de Parkinson, voire en prévenir l'apparition et fournir les outils pour y arriver.*

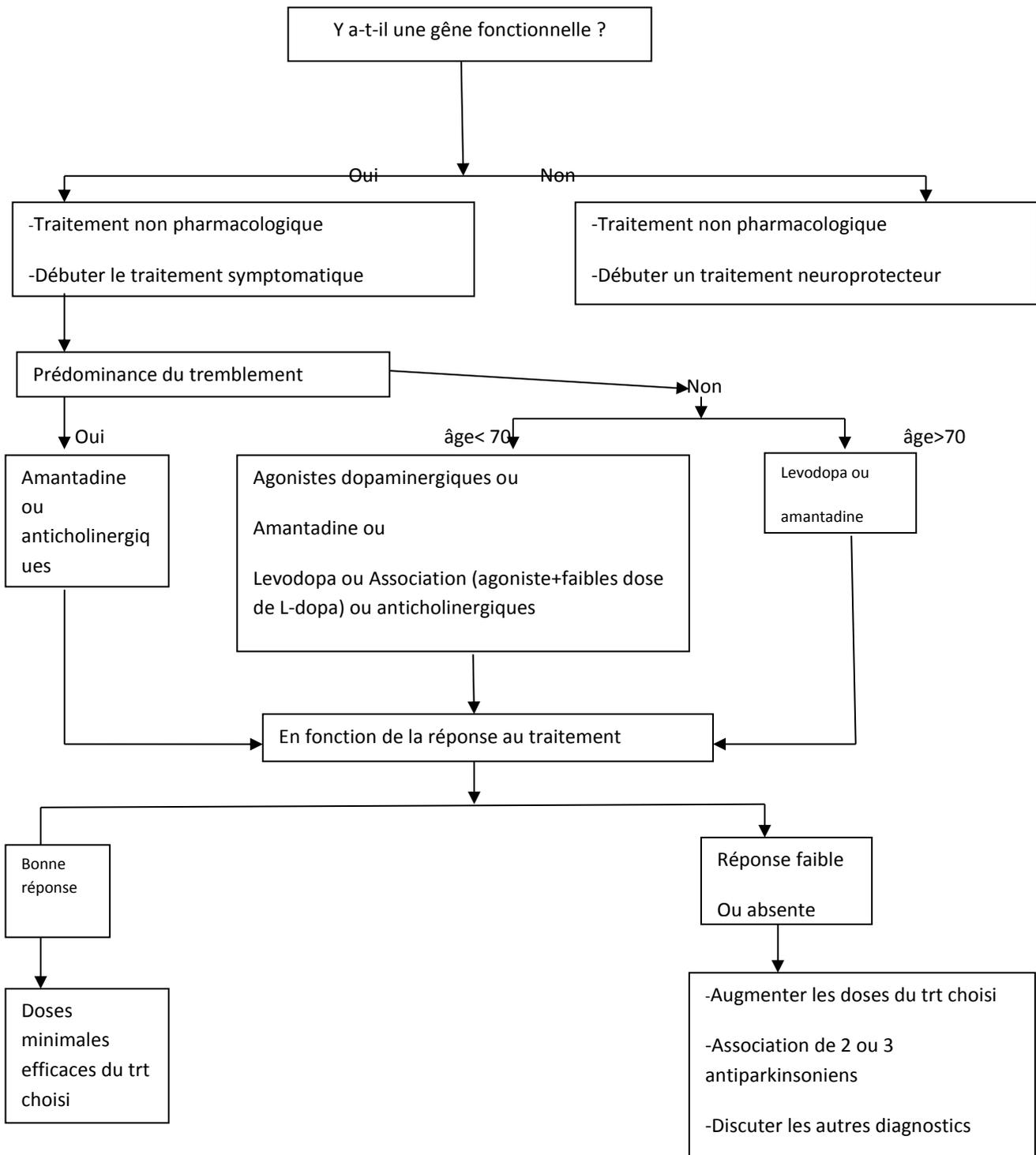
# Algorithme

Algorithme I : arbre décisionnel diagnostic devant un syndrome parkinsonien

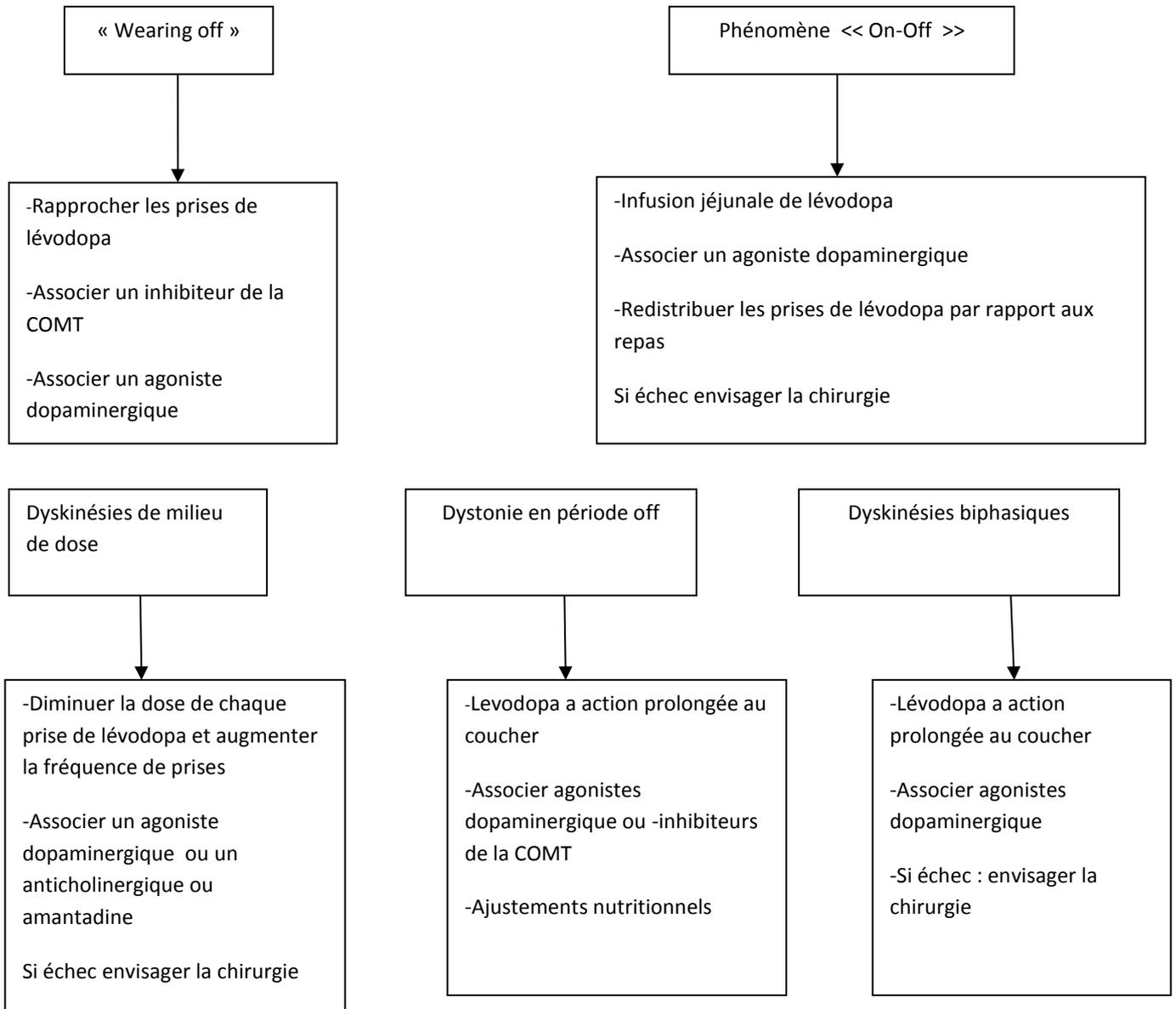


DCL : démence à corp de lewy PSP : paralysie supra nucléaire progressive.  
 DCB : dégénérescence cortico-basale AMS : atrophie multisystématisée.

Algorithme II : arbre décisionnel thérapeutique de la MPI au stade de début



*Algorithme III : conduite à tenir devant les complications motrices de la MPI  
(stade avancé)*



***ECHELLES*** : *Unified Parkinson's disease Rating Scale (UPDRS)*

*Sous échelle I: état mental , comportemental et thymique*

*Sous échelle II: activités de la vie quotidienne*

*Sous échelle III: score moteur*

*Sous échelle IV: les complications de la thérapie*

*( au cours des 7 derniers jours )*

*Sous échelle V: stade de HOEHN ET YAHR*

*Sous échelle VI: échelle d'activité de la vie quotidienne de SCHWAB et ENGLAND*

*Sous échelle I: état mental , comportemental et thymique*

*1 – Affaiblissement intellectuel*

*0 = absent.*

*1 = léger. Manque de mémoire habituel avec souvenir partiel des événements.*

*2 = perte mnésique modérée, désorientation, difficultés modérées à faire face à des*

*problèmes complexes. Atteinte légère mais indiscutable des capacités fonctionnelles avec besoin d'une incitation occasionnelle de l'entourage.*

*3 = déficit mnésique grave avec désorientation dans le temps et souvent dans l'espace. Handicap grave face aux problèmes.*

*4 = perte mnésique sévère avec uniquement préservation de sa propre orientation. Incapacité de porter des jugements et de résoudre des problèmes, demande d'aide pour les soins personnels, ne peut être laissé seul.*

*2- troubles de la pensée en rapport avec la démence ou une intoxication médicamenteuse*

*0 = aucun.*

*1 = rêves animés.*

*2 = hallucinations bénignes critiquées.*

*3 = hallucinations occasionnelles ou fréquentes ou idées délirantes non critiquées.*

*4 = hallucinations continuelles, psychose expansive, incapacité de prendre soin de soi.*

*3- dépression*

*0 = absente.*

*1 = périodes de tristesse ou sentiment de culpabilité excessif ne persistant pas plusieurs jours.*

*2 = dépression durable (une semaine ou plus).*

*3 = dépression durable avec symptômes végétatifs (insomnie, anorexie, perte de poids).*

*4 = dépression durable avec troubles végétatifs, pensées ou intentions suicidaires.*

#### **4- Motivation – Initiative**

*0 = normale.*

*1 = moins franche que d'habitude, plus passif.*

*2 = perte d'initiative et désintérêt pour certaines activités non routinières.*

*3 = perte d'initiative ou désintérêt dans les activités routinières.*

*4 = absence d'initiative, perte totale d'intérêt.*

#### ***Sous échelle II: activités de la vie quotidienne***

##### **5- Parole**

*0 = normale.*

*1 = légèrement perturbée, pas de difficulté à être compris.*

*2 = modérément perturbée. On doit lui demander occasionnellement de répéter.*

*3 = gravement perturbée. On doit lui demander fréquemment de répéter.*

*4 = incompréhensible la plupart du temps.*

##### **6- Salivation**

*0 = normale.*

*1 = légère, mais excès habituel de salive dans la bouche, peut baver le nuit.*

*2 = hypersialorrhée modérée, peut baver un peu.*

*3 = hypersialorrhée nette avec un peu de bave.*

*4 = écoulement habituel de bave nécessitant en permanence un mouchoir.*

##### **7- Déglutition**

*0 = normale.*

*1 = s'étrangle rarement.*

*2 = s'étrangle occasionnellement.*

*3 = nécessite une alimentation semi-liquide.*

*4 = nécessite une alimentation par sonde gastrique ou une gastrostomie.*

## 8- Ecriture

0 = normale.

1 = légèrement ralentie ou micrographique.

2 = nettement ralentie ou micrographique, tous les mots sont lisibles.

3 = gravement perturbée, tous les mots ne sont pas lisibles.

4 = la majorité des mots est illisible.

## 9- S'alimenter et manipuler les couverts

0 = normal.

1 = un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé.

2 = peut se débrouiller seul pour la plupart des aliments mais lent et maladroit.

3 = a besoin d'une aide pour les repas mais peut encore s'alimenter lentement.

4 = on doit lui donner à manger.

## 10- Habillage

0 = normal.

1 = un peu lent mais ne doit pas être aidé.

2 = aide occasionnelle pour boutonner ou enfiler une manche.

3 = a besoin d'être très aidé mais peut faire certaines choses seul.

4 = totalement dépendant.

## 11- Hygiène

0 = normale.

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

2 = nécessite une aide pour la douche ou le bain, très lent dans les soins hygiéniques.

3 = nécessite une aide pour se laver, se brosser les dents, se coiffer, se baigner.

4 = sonde urinaire ou autres aides mécaniques.

## 12- Se retourner dans le lit, arranger les draps et couvertures

0 = normal.

*1 = un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé.*

*2 = peut se retourner seul ou arranger les draps mais avec une grande difficulté.*

*3 = peut commencer le geste mais n'arrive pas à se retourner ou arranger les draps.*

*4 = dépendant.*

### **13- Chute non liée au piétinement**

*0 = aucune.*

*1 = chutes rares.*

*2 = chutes occasionnelles mais moins d'une fois par jour.*

*3 = en moyenne une chute par jour.*

*4 = chutes pluriquotidiennes.*

### **14- Piétinement lors de la marche**

*0 = aucun.*

*1 = rare, peut avoir une hésitation au départ.*

*2 = piétinement occasionnel lors de la marche.*

*3 = piétinement fréquent entraînant occasionnellement des chutes.*

*4 = chutes fréquentes dues au piétinement.*

### **15- Marche**

*0 = normale.*

*1 = difficultés légères, peut balancer les bras, traîne les pieds.*

*2 = difficultés modérées mais ne demande que peu ou pas d'aide.*

*3 = difficultés importantes nécessitant une aide.*

*4 = ne peut marcher du tout même avec aide.*

### **16- Tremblement**

*0 = absent.*

*1 = léger et rarement présent.*

*2 = modéré, gênant le patient.*

3 = important, gênant certaines activités.

4 = marqué, gênant la plupart des activités.

17- Troubles subjectifs sensitifs liés au syndrome parkinsonien

0 = aucun.

1 = occasionnellement, engourdissements, picotements, douleurs légères.

2 = engourdissements, picotements, douleurs fréquentes, pas gênant.

3 = sensations douloureuses fréquentes.

4 = douleurs très vives.

**Sous échelle III: SCORE MOTEUR**

18- Parole.

19- Expression faciale

20- Tremblement de repos

Face

MSD et MSG

MID et MIG

21- Tremblement d'action ou postural

Absent : 0

MSD et MSG

22- Rigidité

Cou

MSD et MSG

MID et MIG

23- Tapotement des doigts

Main droite

Main gauche

24- Mouvements des mains

*Main droite*

*Main gauche*

25- Mouvements alternatifs rapides

*Main droite*

*Main gauche*

26- Agilité de la jambe

*Pied droit*

*Pied gauche*

27- Se lever d'une chaise

28- Posture

29- Stabilité posturale

30- Démarche

31- Bradykinésie corporelle

***Sous échelle IV:les complications de la thérapie (au cours des 7 derniers jours)***

**A- Dyskinésies**

*32- Durée dans quelle proportion les dyskinésies sont elle présentes au cours de la journée ( temps d'éveil ? données de l'interrogatoire)*

*0 = aucune.*

*1 = 1 à 25% de la journée.*

*2 = 26 à 50% de la journée.*

*3 = 51 à 75% de la journée.*

*4 = 76 à 100% de la journée.*

*33- Incapacité invalidité dans quelles mesures les dyskinésies sont elles invalidantes ? données de l'interrogatoire. Peuvent être modifiées par l'examineur*

0 = aucune.

1 = légère.

2 = modérée.

3 = sévère.

4 = complète.

34- Douleur liées aux dyskinésies les dyskinésies sont elles douloureuses

0 = aucune.

1 = légère.

2 = modérée.

3 = sévère.

4 = complète.

35- Présence d'une dystonie au petit matin , données de l'interrogatoire

0 = non.

1 = oui.

**B- Fluctuations cliniques**

36- Est-ce que certaines périodes off sont prévisibles dans le temps après une prise de médicament ?

0 = non.

1 = oui.

37- Est-ce que certaines périodes off sont imprévisibles dans le temps après une prise médicamenteuse ?

0 = non.

1 = oui.

38- Est-ce que certaines des périodes off surviennent brutalement en quelques secondes ?

0 = non.

*1 = oui.*

39- dans Quelle proportion de la journée en moyenne le patient est-il en off ?

*0 = aucune.*

*1 = 1 à 25% de la journée.*

*2 = 26 à 50% de la journée.*

*3 = 51 à 75% de la journée.*

*4 = 76 à 100% de la journée.*

### **C- Autres complications**

40- Le patient a-t-il de l'anorexie, des nausées, des vomissements ?

*0 = non.*

*1 = oui.*

41 – Est que le patient présente des troubles du sommeil : insomnie ou hypersomnie ?

*0 = non*

*1= oui*

42- Le patient a-t-il une hypotension orthostatique symptomatique ?

*0 = non.*

*1 = oui.*

### **Sous échelle V : stade de HOEHN ET YAHR**

*- Stade 1 = maladie unilatérale.*

*- Stade 1,5 = maladie unilatérale avec atteinte axiale.*

*- Stade 2 = maladie bilatérale sans trouble de l'équilibre.*

- *Stade 2,5 = maladie bilatérale légère avec rétablissement lors du test de la poussée.*
- *Stade 3 = maladie bilatérale légère à modérée, instabilité posturale, physiquement autonome.*
- *Stade 4 = handicap sévère, toujours capable de marcher ou de se tenir debout sans aide.*
- *Stade 5 = malade en chaise roulante ou alité, n'est plus autonome.*

***Sous échelle VI : échelle d'activité de la vie quotidienne de SCHWAB ET ENGLAND***

- *100% = totalement indépendant et capable d'effectuer toutes les activités sans lenteur. Difficulté ou gêne tout à fait normal n'ayant conscience d'aucune difficulté*
- *90% = complètement indépendant et capable d'effectuer toutes les activités avec un certain degré de lenteur, de difficulté et de gêne, peut mettre deux fois plus de temps, commence à avoir conscience de ses difficultés.*
- *80% = complètement indépendant dans la plupart de ses activités met deux fois plus de temps conscient de ses difficultés et de sa lenteur.*
- *70% = pas complètement indépendant, beaucoup de difficultés pour certaines activités, 3 à 4 fois plus lent dans certaines d'entre elles, peut passer une grande partie de la journée pour les activités de la base.*

- 60% = *partiellement dépendant. Peut effectuer un certains nombre d'activités mais très lentement et avec beaucoup d'effort, fait des erreurs, certaines activités sont impossibles.*
- 50% = *est plus dépendant, doit être aidé dans la moitié des activités. Plus lent difficultés pour chaque chose.*
- 40% = *très dépendant. Peut effectuer toutes les activités avec aide mais peu d'entre elles seul.*
- 30% = *effectue seul peu d'activités avec effort, mais ne fait que les commencer seul. Plus l'aide est nécessaire*
- 20% = *ne fait rien seul, peut légèrement aider pour certaines activités. Invalidité sévère.*
- 10% = *totalemnt dépendant, ne peut aider en rien, complètement invalide.*
- 0% = *certaines fonctions végétatives telle que la déglutition. Les fonctions urinaires et les fonctions intestinales sont altérées. Alité.*

## **MDS-UPDRS**

### **Partie I :**

#### **Expérience Non Motrice de la vie quotidienne (EnMVQ)**

#### **Partie IA : comportements complexes (à compléter par l'évaluateur)**

*Source principale d'information: patient, aidant, patient et aidant en proportion égale.*

*A lire au patient: je vais vous poser 6 questions à propos de comportements que vous pouvez avoir ou non présenté(s). Certaines questions font référence à des problèmes communs, et d'autres à des problèmes moins communs. Si vous avez*

*des problèmes dans un de ces domaines, choisissez s'il vous plait la meilleure réponse qui décrit comment vous vous êtes senti (e) LA PLUPART DU TEMPS pendant la SEMAINE PRECEDENTE. Si vous n'êtes pas gêné(e) par un problème, vous répondez simplement NON. Je vais essayer d'être consciencieux, je peux donc être amené à vous poser des questions qui n'ont rien à voir avec vous-même.*

### **1.1 ALTERATION COGNITIVE**

*Instructions à l'investigateur : Prendre en compte tous types de niveau d'altération des fonctions cognitives y compris le ralentissement cognitif, l'altération du raisonnement, la perte de mémoire, les déficits de l'attention et de l'orientation. Evaluer leur impact sur les activités de la vie quotidienne telles qu'elles sont perçues par le patient et/ou l'aidant.*

*Instructions aux patients [et à l'aidant] : Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des problèmes pour vous rappeler des choses, pour suivre des conversations, pour fixer votre attention, pour avoir des pensées claires ou pour trouver votre chemin dans la maison ou en ville ? (Si oui, l'examineur demande au patient ou à l'aidant de donner des détails et des approfondissements pour information).*

*0: Normal : Pas d'altération cognitive.*

*1 : Minime : Altération appréciée par le patient ou l'aidant sans interférence concrète avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.*

*2 : Léger : Dysfonctionnement cognitif cliniquement évident, mais avec seulement des interférences minimales avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.*

*3 : Modéré : Les déficits cognitifs interfèrent mais n'empêchent pas l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.*

*4 : Sévère : Le dysfonctionnement cognitif empêche l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales*

## **1.2 HALLUCINATIONS ET PSYCHOSE**

*Instructions à l'investigateur: Considérez à la fois les illusions (interprétations erronées de stimuli réels) et les hallucinations (fausses sensations spontanées). Considérez tous les principaux domaines sensoriels (visuel, auditif, tactile, olfactif et gustatif). Déterminez la présence de sensations non formées (par exemple: sentiment de présence ou fausses impressions de flottement) aussi bien que des sensations formées (pleinement développées et détaillées). Évaluez la capacité du patient à critiquer ses hallucinations et identifiez l'existence d'illusions et des pensées psychotiques.*

*Instructions aux patients [et à l'aidant] : Au cours de la semaine précédente, avez-vous vu, entendu, senti ou ressenti des choses qui n'existaient pas réellement ?[Si oui, l'examineur demande au patient ou à l'aidant de donner des détails ou des approfondissements pour information.]*

*0 : Normal : Pas d'hallucinations, ni de comportement psychotique.*

*1: Minime: Illusions ou hallucinations non formées, mais le patient les reconnaît et les critique.*

*2: Léger: Hallucinations structurées indépendantes des stimuli environnementaux. Pas de perte de sens critique à leur égard.*

*3: Modéré: Hallucinations structurées non critiquées par le patient.*

*4: Sévère: Le patient a des idées délirantes ou paranoïaques.*

### **1.3 HUMEUR DEPRESSIVE**

*Instructions à l'investigateur : Considérez la baisse d'humeur, la tristesse, la désespérance, les sentiments de vide ou la perte de plaisir. Déterminez leur présence et leur durée pendant la période de la semaine précédente et évaluez leur interférence avec l'aptitude du malade à mener SA routine quotidienne et à participer à des interactions sociales.*

*Instructions aux patients et à l'aidant : Au cours de la semaine précédente, vous êtes vous senti(e) sans ressort, triste, désespéré(e) ou incapable d'apprécier les choses ? Si oui, ce sentiment durait-il plus d'un jour à la fois? Rendait-il difficile pour vous le fait de mener vos activités habituelles et d'être avec les autres? [Si oui, l'examineur demande au patient ou à l'aidant de donner des détails et des approfondissements pour information.]*

*0: Normal: Pas d'humeur dépressive.*

*1: Minime: Episodes d'humeur dépressive ne durant pas plus d'un jour à la fois. Pas d'interférence avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.*

*2: Léger: Humeur dépressive durant plusieurs jours, mais sans interférence avec des activités et des interactions sociales normales.*

*3 : Modéré : Humeur dépressive interférant avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.4 : Sévère : Humeur dépressive empêchant l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.*

*4 : Sévère : Humeur dépressive empêchant l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.*

### **1.4 ETAT ANXIEUX**

*Instructions à l'investigateur : Déterminez les sensations de nervosité, de tension, d'inquiétude ou d'anxiété (incluant les attaques de panique) au cours de la semaine précédente et évaluez leur durée et les interférences avec l'aptitude du patient à mener des activités journalières routinières et à participer à des interactions sociales.*

*Instructions aux patients et à l'aidant : Au cours de la semaine précédente, vous êtes vous senti(e) nerveux, inquiet ou tendu(e) ? Si oui, ce sentiment durait-il plus d'1 jour à la fois. Est-ce que cela a constitué pour vous une difficulté pour suivre vos activités habituelles ou pour être avec d'autres personnes. [Si oui, l'examineur demande au patient ou à l'aidant de donner des détails et des approfondissements pour information].*

*0: Normal: Pas de sentiment d'anxiété.*

*1: Minime: Sentiments anxieux présents, mais ne durant pas plus d'un jour à la fois. Pas d'interférence avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.*

*2: Léger : Sentiments anxieux persistant plus d'un jour à la fois, mais sans interférence avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.*

*3: Modéré : Sentiments anxieux interférant avec, mais n'empêchant pas, l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.*

*4: Sévère : Sentiments anxieux empêchant l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.*

## **1.5 APATHIE**

*Instructions à l'investigateur : Déterminez le niveau d'activité spontanée, d'assurance, de motivation et d'initiative, et évaluez l'impact d'une réduction*

*de performance sur les activités quotidiennes routinières et les interactions sociales. Ici, l'investigateur devra essayer de faire la différence entre l'apathie et des symptômes similaires qui seraient mieux expliqués par la dépression.*

*Instructions aux patients et à l'aidant : Au cours de la semaine précédente, vous êtes vous senti(e) indifférent à faire des activités ou à être avec des gens ? [Si oui, l'examineur demande au patient ou à l'aidant de donner des détails et des approfondissements pour information.]*

*0 : Normal : Pas d'apathie.*

*1 : Minime : L'apathie perçue par le patient et/ou l'aidant, mais sans interférence avec les activités quotidiennes ni les interactions sociales.*

*2 : Léger : L'apathie interfère avec des activités et des interactions sociales isolées.*

*3 : Modéré : L'apathie interfère avec la plupart des activités et des interactions sociales.*

*4 : Sévère : Attitude passive et retirée, avec perte totale d'initiative.*

## **1.6 SIGNES DE SYNDROME DE DYSREGULATION DOPAMINERGIQUE**

*Instructions à l'investigateur : Déterminez la participation du malade à diverses activités incluant par exemple une passion atypique ou excessive du jeu (ex : casino ou billets de loterie), des pulsions ou des intérêts sexuels atypiques ou excessifs (ex : intérêt inhabituel à la pornographie, la masturbation, sollicitation exagérée vis-à-vis du partenaire), ainsi qu'à d'autres activités répétitives (ex : passe-temps favoris, démontage d'objets, tri ou rangement), ou à la prise de médicaments non prescrits sans raison clinique (ex : comportement addictif). Évaluez l'impact de tels activités/comportements anormaux sur la vie personnelle du patient et sur celle de sa famille et de ses*

*relations sociales (incluant le besoin d'emprunter de l'argent ou d'autres difficultés financières comme le retrait de cartes bancaires, des conflits familiaux majeurs, la perte d'une partie du temps de travail, le fait de sauter des repas ou de manquer de sommeil en raison de ces activités).*

*Instructions aux patients et à l'aidant : Au cours de la semaine précédente, avez-vous ressenti(e) des fortes pulsions inhabituelles que vous avez eues du mal à contrôler. ? Vous sentez-vous poussé(e) à faire ou à penser à des choses et éprouvez-vous de la difficulté à les arrêter ? [Donnez des exemples au patient tels que la passion du jeu, le nettoyage, l'utilisation de l'ordinateur, la prise de médicament supplémentaire, avoir une attitude addictive au sexe et à la nourriture, tout cela en fonction des patients].*

*0 : Normal : Pas de problème présent.*

*1 : Minimale : Des problèmes existent mais n'entraînent habituellement pas de difficulté pour le patient ou la famille / l'aidant.*

*2 : Léger : Des problèmes existent et entraînent habituellement quelques difficultés dans la vie personnelle du patient et sa vie de famille.*

*3 : Modéré : Des problèmes existent et entraînent habituellement beaucoup de difficultés dans la vie personnelle du patient et sa vie de famille.*

*4 : Sévère : Des problèmes existent et empêchent l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales, ou de maintenir les standards antérieurs de sa vie personnelle et familiale.*

### ***QUESTIONNAIRE POUR LE PATIENT***

*Instructions : Ce questionnaire vous posera des questions sur vos expériences de la vie quotidienne.*

*Il y a 20 questions. Nous essayons d'être minutieux, certaines de ces questions peuvent de ce fait ne pas s'appliquer à votre état actuel ou passé. Si vous n'avez pas de problème, notez simplement 0 pour NON.*

*Lisez s'il vous plait attentivement chacune de ces questions et lisez toutes les réponses avant de sélectionner celle qui vous correspond le mieux.*

*Nous nous intéressons à votre fonctionnement moyen et habituel au cours de la semaine précédente incluant aujourd'hui. Certains patients peuvent faire les choses mieux à un moment de la journée qu'à d'autres. Cependant, une seule réponse est autorisée pour chaque question, ainsi notez s'il vous plait la réponse qui correspond le mieux à ce que vous pouvez faire la plupart du temps.*

*Vous pouvez avoir d'autres problèmes médicaux en même temps que la maladie de Parkinson. Ne vous préoccupez pas de séparer les effets de la maladie de Parkinson de ceux de ces autres problèmes médicaux. Répondez simplement à la question avec votre meilleure réponse.*

*Utilisez uniquement 0, 1, 2, 3, 4 pour les réponses, rien d'autre. Ne laissez pas de blanc.*

*Votre médecin ou infirmier peuvent revoir les questions avec vous, mais le questionnaire est destiné à être complété par les patients, soit seul ou avec leurs aidants.*

*Qui remplit ce questionnaire (cochez la meilleure réponse) :*

*patient     aidant     patient et aidant en proportion égale*

## ***Partie I : EXPERIENCES NON MOTRICES DE LA VIE QUOTIDIENNE***

### ***1.7 PROBLEMES DE SOMMEIL***

*Au cours de la semaine précédente, avez-vous rencontré des problèmes pour vous endormir la nuit ou pour rester endormi pendant la nuit ? Prenez en compte la façon dont vous vous êtes senti(e) reposé(e) après vous être réveillé(e) le matin ?*

### **Score**

*0 : Normal : Pas de problème.*

*1 : Minimale : Des problèmes de sommeil sont présents mais n'entraînent pas habituellement de difficultés à avoir une nuit complète de sommeil.*

*2 : Léger : Des problèmes de sommeil entraînent habituellement quelques difficultés à avoir une nuit complète de sommeil.*

*3 : Modéré : Des problèmes de sommeil entraînent beaucoup de difficultés à avoir une nuit complète de sommeil, mais je dors encore habituellement plus de la moitié de la nuit.*

*4 : Sévère : Je ne dors habituellement pas la plus grande partie de la nuit.*

### **1.8 SOMNOLENCE DIURNE**

*Au cours de la semaine précédente, avez-vous rencontré des problèmes pour rester éveillé(e) pendant la journée ?*

*0 : Normal : Pas de somnolence diurne.*

*1 : Minimale : Une somnolence diurne apparaît mais je peux résister et rester éveillé(e).*

*2 : Léger : Je m'endors parfois quand je suis seul et au repos. Par exemple, pendant que je lis ou en regardant la télé.*

*3 : Modéré : Je m'endors parfois alors que je ne devrais pas. Par exemple, en mangeant ou en parlant à d'autres personnes.*

*4 : Sévère : Je m'endors souvent alors que je ne devrais pas. Par exemple, en mangeant ou en parlant à d'autres personnes.*

### **1.9 DOULEUR ET AUTRES SENSATIONS**

*Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des sensations inconfortables dans votre corps telles que douleur, courbatures, fourmillements ou crampes ?*

*0 : Normal : Pas de sensations inconfortables.*

*1 : Minimale : Je ressens ces sensations. Cependant, je peux faire les choses et être avec d'autres personnes sans difficulté.*

*2 : Léger : Ces sensations me procurent quelques problèmes quand je fais des choses et quand je suis avec d'autres personnes.*

*3 : Modéré : Ces sensations me procurent beaucoup de problèmes, mais ne m'empêchent pas d'effectuer des choses ou d'être avec d'autres personnes.*

*4 : Sévère : Ces sensations m'empêchent de faire des choses et d'être avec d'autres personnes.*

*Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des difficultés à contrôler vos urines ? Par exemple, besoin urgent d'uriner, besoin d'uriner trop souvent ou accidents urinaires.*

### **1.10 PROBLEMES URINAIRES**

*Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des difficultés à contrôler vos urines ? Par exemple, besoin urgent d'uriner, besoin d'uriner trop souvent ou accidents urinaires.*

*0 : Normal : Aucun problème urinaire.*

*1 : Minime : J'ai besoin d'uriner souvent ou urgemment. Cependant, ces problèmes ne causent pas de difficulté dans mes activités quotidiennes.*

*2 : Léger : Les problèmes urinaires causent quelques difficultés dans mes activités quotidiennes. Cependant, je n'ai pas d'accidents urinaires.*

*3 : Modéré : Les problèmes urinaires causent beaucoup de difficultés dans ma vie quotidienne, incluant des accidents urinaires.*

*4 : Sévère : Je ne peux pas contrôler mes urines et utilise une garniture de protection ou une sonde urinaire.*

### **1.11 PROBLEMES DE CONSTIPATION**

*Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des problèmes de constipation entraînant des difficultés à aller à la selle ?*

*0 : Normal : Pas de constipation.*

*1 : Minime : J'ai été constipé(e). Je fais des efforts supplémentaires pour aller à la selle. Cependant, ce problème ne perturbe pas mes activités ou mon confort.*

*2 : Léger : La constipation me pose quelques difficultés à faire des choses ou à me sentir confortable.*

*3 : Modéré : La constipation me pose beaucoup de problème à faire les choses ou à me sentir confortable. Cependant, elle ne m'empêche pas de faire quoi que ce soit*

*4 : Sévère : J'ai habituellement besoin de l'aide physique d'un tiers pour aller à la selle.*

### **1.12 SENSATION DE TETE VIDE AU LEVER**

*Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu une sensation d'évanouissement, de*

*vertige, de brouillard lorsque vous vous levez d'une position assise ou couchée ?*

*0 : Normal : Pas de sensations de vertige ou de brouillard.*

*1 : Minimale : Des sensations de vertige ou de brouillard surviennent. Cependant, elles ne me causent pas de problèmes à faire les choses.*

*2 : Léger : Des sensations de vertige ou de brouillard m'obligent à me tenir à quelque chose, mais je n'ai pas besoin de m'asseoir ou de me recoucher.*

*3 : Modéré : Des sensations de vertige ou de brouillard m'obligent à m'asseoir ou à me coucher pour éviter de m'évanouir ou de tomber.*

*4 : Sévère : Des sensations de vertige ou de brouillard me conduisent à tomber ou à m'évanouir.*

### **1.13 FATIGUE**

*Au cours de la semaine précédente, vous êtes-vous senti(e) habituellement fatigué(e) ? Ce sentiment ne fait pas partie du fait d'avoir sommeil ou d'être triste.*

*0 : Normal : Pas de fatigue.*

*1 : Minimale : La fatigue est présente. Cependant, elle ne me cause pas de problème à faire les choses ou à être avec les gens.*

*2 : Léger : La fatigue me cause quelques problèmes à faire les choses ou à être avec les gens.*

*3 : Modéré : La fatigue me cause beaucoup de problèmes à faire les choses ou être avec les gens. Cependant, elle ne m'empêche pas de faire quoi que ce soit.*

*4 : Sévère : La fatigue m'empêche de faire des choses ou d'être avec des gens.*

**PARTIE II : ASPECTS MOTEURS DES EXPERIENCES DE LA VIE  
QUOTIDIENNE**

**2.1 PAROLE (ELOCUTION)**

*Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des problèmes avec votre élocution ?*

*0 : Normal : Pas du tout (aucun problème).*

*1 : Minimale : Mon élocution est faible, peu articulée et inégale, mais ne conduit pas les autres à me demander de me répéter.*

*2 : Léger : Mon élocution conduit les gens à me demander de me répéter occasionnellement, mais pas tous les jours.*

*3 : Modéré : Mon élocution est assez peu claire pour que les autres me demandent de répéter chaque jour, même si la plupart de mon discours est compris.*

*4 : Sévère : La plupart ou tout mon discours ne peut être compris.*

**2.2 SALIVATION ET FAIT DE BAVER**

*Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu trop de salives pendant que vous êtes éveillé(e) ou quand vous dormez ?*

*0 : Normal : Pas du tout (aucun problème).*

*1 : Minimale : J'ai trop de salive, mais je ne bave pas.*

*2 : Léger : Je bave pendant mon sommeil, mais pas quand je suis éveillé(e).*

*3 : Modéré : Je bave quelquefois quand je suis éveillé(e), mais je n'utilise pas habituellement de kleenex ou de mouchoir.*

*4 : Sévère : Je bave tellement que j'ai régulièrement besoin d'utiliser des kleenex ou un mouchoir pour protéger mes vêtements.*

### **2.3 MASTICATION ET DEGLUTITION**

*Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu habituellement des problèmes en avalant des comprimés ou en prenant vos repas ? Avez-vous eu besoin de couper ou d'écraser vos comprimés, ou que vos repas soient écrasés, hachés ou mixés pour éviter de vous étouffer ?*

*0 : Normal : Pas de problème.*

*1 : Minime : J'ai conscience d'une lenteur dans ma mastication ou de faire des efforts accrus quand j'avale, mais je ne m'étouffe pas ou je n'ai pas besoin que ma nourriture soit préparée de façon spéciale.*

*2 : Léger : J'ai besoin d'avoir mes comprimés coupés ou ma nourriture spécialement préparée parce que j'ai des problèmes en mâchant ou en avalant, mais je ne me suis pas étouffé(e) au cours de la semaine précédente.*

*3 : Modéré : Je me suis étouffé(e) au moins une fois la semaine précédente.*

*4 : Sévère : A cause de problèmes de mastication et de déglutition, j'ai besoin d'une sonde gastrique.*

### **2.4 TACHES ALIMENTAIRES**

*Au cours de la semaine précédente, avez-vous habituellement eu des problèmes à manipuler votre nourriture et à utiliser des couverts? Par exemple, avez-vous eu des problèmes à manger des aliments qu'on mange avec les doigts ou à utiliser des fourchettes, des couteaux, des cuillères, des baguettes ?*

*0 : Normal : Pas du tout (pas de problème).*

*1 : Minime : Je suis lent, mais je n'ai besoin d'aucune aide pour manipuler ma nourriture et je n'ai pas renversé de nourriture pendant que je mangeais.*

*2 : Léger : Je suis lent(e) quand je mange et je renverse occasionnellement ma nourriture. Je peux avoir besoin d'aide dans un petit nombre de tâches comme couper la viande.*

*3 : Modéré : J'ai besoin d'aide dans beaucoup de tâches alimentaires mais je peux en faire certaines seul(e).*

*4 : Sévère : J'ai besoin d'aide pour la plupart ou toutes les tâches alimentaires*

## **2.5 HABILLAGE**

*Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu habituellement des problèmes pour vous habiller ? Par exemple, êtes-vous lent(e) ou avez-vous besoin d'aide pour vous boutonner, pour utiliser des fermetures éclair, pour mettre ou enlever vos vêtements ou vos bijoux ?*

*0 : Normal : Pas du tout (aucun problème).*

*1 : Minime : Je suis lent(e) mais je n'ai pas besoin d'aide.*

*2 : Léger : Je suis lent(e) et j'ai besoin d'aide pour quelques tâches d'habillement (boutons, bracelets).*

*3 : Modéré : J'ai besoin d'aide pour de nombreuses tâches d'habillement.*

*4 : Sévère : J'ai besoin d'aide pour la plupart ou toutes les tâches d'habillement.*

*Au cours de la semaine précédente, avez-vous été habituellement lent ou avez-vous eu besoin d'aide pour vous laver, prendre un bain, vous raser, vous brosser les dents, vous peigner ou avec tout autre soin d'hygiène personnelle ?*

## **2.6 HYGIENE**

*Au cours de la semaine précédente, avez-vous été habituellement lent ou avez-vous eu besoin d'aide pour vous laver, prendre un bain, vous raser, vous brosser les dents, vous peigner ou avec tout autre soin d'hygiène personnelle ?*

*0 : Normal : Pas du tout (aucun problème).*

*1 : Minime : Je suis lent(e), mais je n'ai besoin d'aucune aide.*

*2 : Léger : J'ai besoin de quelqu'un pour m'aider dans quelques tâches concernant l'hygiène.*

*3 : Modéré : J'ai besoin de quelqu'un pour de nombreuses tâches concernant l'hygiène.*

*4 : Sévère : J'ai besoin de quelqu'un pour la plupart ou toutes les tâches concernant l'hygiène.*

## **2.7 ECRITURE**

*Au cours de la semaine précédente, les gens ont-ils eu habituellement des problèmes à lire votre écriture ?*

*0 : Normal : Pas du tout (aucun problème).*

*1 : Minime : Mon écriture est lente, maladroite ou inégale, mais tous les mots sont lisibles.*

*2 : Léger : Certains mots sont peu clairs et difficiles à lire.*

*3 : Modéré : Beaucoup de mots sont peu clairs et difficiles à lire.*

*4 : Sévère : La plupart des mots ou tous les mots sont illisibles.*

## **2.8 PASSE-TEMPS FAVORIS ET AUTRES ACTIVITES**

*Au cours de la semaine précédente, avez-vous habituellement rencontré des problèmes dans*

*vos passe-temps favoris ou dans d'autres choses que vous aimez faire ?*

*0 : Normal : Pas du tout (aucun problème)*

*1 : Minime : Je suis un peu lent, mais je fais ces activités facilement.*

*2 : Léger : J'ai quelques difficultés à faire ces activités.*

*3 : Modéré : J'ai des problèmes majeurs à faire ces activités, mais j'en fais encore la plupart.*

*4 : Sévère : Je suis incapable de faire la plupart ou toutes ces activités.*

## **2.9 SE TOURNER DANS LE LIT**

*Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu habituellement des problèmes pour vous*

*tourner dans le lit ?*

*0 : Normal : Pas du tout (aucun problème).*

*1 : Minimale : J'ai un peu de difficulté à me tourner, mais je n'ai besoin d'aucune aide.*

*2 : Léger : J'ai beaucoup de difficulté à me tourner et j'ai occasionnellement besoin de l'aide de quelqu'un.*

*3 : Modéré : Pour me tourner, j'ai souvent besoin de l'aide de quelqu'un.*

*4 : Sévère : Je suis incapable de me tourner sans l'aide de quelqu'un.*

## **2.10 TREMBLEMENT**

*Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu habituellement des tremblements ?*

*0 : Normal : Pas du tout. Je n'ai pas de tremblement.*

*1 : Minimale : Un tremblement survient, mais ne me cause pas de problème dans mes activités.*

*2 : Léger : Un tremblement me cause des problèmes, mais seulement dans un petit nombre d'activités.*

*3 : Modéré : Un tremblement me cause des problèmes dans beaucoup de mes activités quotidiennes.*

*4 : Sévère : Un tremblement me cause des problèmes avec la plupart ou toutes mes activités.*

### **2.11 SORTIR DU LIT, D'UNE VOITURE, D'UN SIEGE PROFOND**

*Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu habituellement des problèmes pour sortir du*

*lit, d'un siège de voiture, ou d'un siège profond ?*

*0 : Normal : Pas du tout (aucun problème).*

*1 : Minimale : Je suis lent et maladroit, mais je peux habituellement le faire au premier coup.*

*2 : Léger : J'ai besoin de plus d'un essai pour me lever ou j'ai besoin d'une aide occasionnelle.*

*3 : Modéré : J'ai parfois besoin d'aide pour me lever, mais la plupart des fois je peux le faire par moi-même.*

*4 : Sévère : J'ai besoin d'aide la plupart ou toutes les fois.*

### **2.12 MARCHE ET EQUILIBRE**

*Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des problèmes d'équilibre et de marche ?*

*0 : Normal : Pas du tout (aucun problème).*

*1 : Minimale : Je suis un peu lent ou peux traîner une jambe. Je n'utilise jamais d'assistance pour la marche.*

*2 : Léger : J'utilise occasionnellement une assistance à la marche, mais je n'ai besoin d'aucune aide d'une autre personne.*

*3 : Modéré : J'utilise habituellement une assistance à la marche (cane, déambulateur) pour marcher sûrement sans tomber. Cependant, je n'ai habituellement pas besoin de l'aide d'une autre personne.*

*4 : Sévère : J'utilise habituellement l'aide d'autres personnes pour marcher sûrement sans tomber.*

### **2.13 BLOCAGES A LA MARCHE (FREEZING)**

*Au cours de la semaine précédente, pendant votre journée habituelle, quand vous marchez, vous arrêtez-vous soudainement ou vous bloquez-vous comme si vos pieds restaient collés au sol ?*

*0 : Normal : Pas du tout (aucun problème).*

*1 : Minime : Je me bloque brièvement, mais je peux facilement redémarrer. Je n'ai pas besoin de l'aide de quelqu'un d'autre ou d'une assistance de marche (cane ou déambulateur) en raison de ce blocage*

*2 : Léger : Je me bloque et j'ai des problèmes pour redémarrer, mais je n'ai pas besoin de l'aide d'une autre personne, ni d'une assistance de marche (cane ou déambulateur) en raison de ce déblocage.*

*3 : Modéré : Quand je me bloque, j'ai beaucoup de problèmes à redémarrer et, en raison de ce blocage, j'ai parfois besoin d'utiliser une assistance à la marche ou l'aide de quelqu'un.*

*4 : Sévère : En raison de ce blocage, la plupart du temps ou tout le temps, j'ai besoin d'utiliser une assistance à la marche ou l'aide de quelqu'un. Ceci complète le questionnaire. Nous avons pu vous interroger sur des problèmes que vous n'avez jamais eus et nous avons pu mentionner des problèmes que*

*vous ne développerez jamais. Tous les patients ne développent pas ces problèmes, mais parce qu'ils peuvent survenir, il est important de poser toutes les questions à tous les patients. Merci de votre temps et de votre attention à compléter ce questionnaire.*

### **PARTIE III : EXAMEN MOTEUR**

*Vue d'ensemble : Cette partie de l'échelle évalue les signes moteurs de la maladie de Parkinson. En administrant la partie III de la MDS-UPDRS, l'investigateur devra respecter les directives suivantes :*

*En haut du formulaire, notez si le patient est sous médicament pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson et, s'il est sous lévodopa, à quand remonte la dernière dose.*

*De même, si le patient reçoit une médication pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson, notez l'état clinique du patient en utilisant les définitions suivantes :*

*ON : état fonctionnel type quand les patients prennent un traitement médical et répondent bien. OFF : état fonctionnel type quand les patients ont une mauvaise réponse malgré le fait qu'ils prennent leurs médicaments.*

*L'investigateur devra : « évaluer ce que vous voyez ». De l'avis général, des problèmes médicaux simultanés tels qu'un accident vasculaire cérébral, une paralysie, de l'arthrose, une contracture, et des problèmes orthopédiques comme une prothèse de hanche ou d'un genou, et une scoliose, peuvent interférer avec des items individuels dans l'examen moteur. Dans des situations où il est absolument impossible d'évaluer (amputations, paralysie, membre dans un plâtre) utilisez la notation NE pour Non Evaluable. Autrement, évaluer la performance de chaque tâche comme le patient l'exécute dans le contexte des comorbidités.*

*Tous les items doivent avoir une note entière (pas de demi-point, pas de score manquant).*

*Des instructions spécifiques sont données pour l'évaluation de chaque item. Elles devront être suivies dans tous les cas. L'investigateur fait la démonstration pendant qu'il décrit les tâches que le patient doit accomplir, et évalue la fonction immédiatement après. Pour le mouvement spontané global et les items de tremblement de repos (3.14 et 3.17), ces items ont été placés délibérément à la fin de l'échelle car l'information clinique appropriée au score sera obtenue à partir de l'examen entier.*

*A la fin de l'évaluation, indiquez si la dyskinésie (chorée ou dystonie) était présente au moment de l'examen, et si cela était le cas si ces mouvements ont interféré avec l'examen moteur.*

**3a** *Le patient reçoit-il des médicaments pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson ?*

*NON       OUI*

**3b** *Si le patient reçoit des médications pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson,*

*Notez l'état clinique du patient en utilisant les définitions suivantes :*

*ON. ON correspond à l'état fonctionnel type quand les patients reçoivent leur(s) médication(s) et ont une bonne réponse.*

*OFF. OFF correspond à l'état fonctionnel type quand les patients ont une mauvaise réponse malgré le fait qu'ils prennent des médications.*

**3c** *Le patient est-il sous lévodopa?*

*NON       OUI*

3. C1 Si oui, minutes écoulées depuis la dernière dose de lévodopa:

### **3.2 EXPRESSION FACIALE**

*Instructions à l'investigateur : Observez le patient assis, au repos pendant 10 secondes, sans qu'il parle et aussi pendant qu'il parle. Observez la fréquence du clignement de l'œil, faciès en masque ou la perte d'expression faciale, le sourire spontané et l'intervalle entre les lèvres.*

*0 : Normal : Expression faciale normale.*

*1 : Minime : Faciès en masque minime, seulement manifestés par une diminution de la fréquence du clignement des paupières.*

*2 : Léger : En plus de la diminution de la fréquence du clignement, le faciès en masque est présent dans la partie inférieure du visage, à savoir rareté des mouvements autour de la bouche tel qu'un amoindrissement du sourire spontané, mais les lèvres ne sont pas séparées.*

*3 : Modéré : Faciès en masque avec quelquefois les lèvres séparées quand la bouche est au repos.*

*4 : Sévère : Faciès en masque avec lèvres séparées la plupart du temps quand la bouche est au repos.*

### **3.3 RIGIDITE**

*Instructions à l'investigateur : La rigidité est jugée sur des mouvements lents et passifs des Cou,*

*principales articulations, quand le patient est en position relâchée et que l'investigateur lui manipule les membres et le cou.*

*En premier, testez sans manœuvre d'activation. Testez et évaluez le cou et chaque membre séparément. Pour les bras, testez les articulations du poignet et*

*du coude simultanément. Pour les jambes, testez les articulations de la hanche et du genou simultanément. Si aucune rigidité n'est détectée, utilisez une manœuvre d'activation (de sensibilisation) tel que tapotement des doigts, ouverture et fermeture du poing, ou taper du talon, sur un membre n'étant pas testé. Expliquez au patient d'être aussi relâché que possible puisque vous testez la rigidité.*

*0 : Normal : Pas de rigidité.*

*1 : Minime : Rigidité seulement détectée avec la manœuvre d'activation.*

*2 : Léger : Rigidité détectée sans manœuvre d'activation, mais l'amplitude complète de mobilisation est facilement effectuée.*

*3 : Modéré : Rigidité détectée sans manœuvre d'activation ; l'amplitude complète de mobilisation est effectuée avec effort.*

*4 : Sévère : Rigidité détectée sans manœuvre d'activation et l'amplitude complète de mobilisation n'est pas réalisée.*

### **3.4 TAPOTEMENT DE DOIGT**

*Instructions à l'investigateur : Chaque main est testée séparément. Faites la démonstration de la tâche, mais ne continuez pas à effectuer la tâche pendant que le patient est testé. Donnez au patient l'instruction de tapoter l'index sur le pouce 10 fois aussi rapidement et amplement que possible. Évaluer chaque côté séparément en évaluant la vitesse, l'amplitude, les hésitations, les haltes et la diminution de l'amplitude.*

*0 : Normal : Aucun problème.*

*1 : Minime : N'importe laquelle des situations suivantes :*

- a) le rythme régulier est cassé par une ou deux interruptions ou hésitations du mouvement de tapotement ;*
- b) ralentissement minime ;*
- c) l'amplitude diminue près de la fin des 10 tapotements.*

*2 : Léger : N'importe laquelle des situations suivantes :*

- a) 3 à 5 interruptions pendant le tapotement ;*
- b) léger ralentissement ;*
- c) l'amplitude diminue à la moitié de la séquence des 10 tapotements.*

*3 : Modéré : N'importe laquelle des situations suivantes :*

- a) plus de 5 interruptions pendant le tapotement ou au moins un arrêt prolongé dans le mouvement en cours ;*
- b) ralentissement modéré ;*
- c) l'amplitude diminue commençant dès le premier tapotement.*

*4 : Sévère : Ne peut pas ou peut seulement à peine effectuer la tâche à cause du ralentissement, des interruptions ou des diminutions d'amplitude.*

### **3.5 MOUVEMENTS DE LA MAIN**

*Instructions à l'investigateur : Testez chaque main séparément. Faites la démonstration de la tâche mais ne continuez pas à effectuer la tâche pendant que le patient est testé. Donnez au patient l'instruction de fermer le poing, coude plié, de telle sorte que la paume soit face à l'investigateur. Demandez au patient d'ouvrir la main 10 fois aussi amplement et aussi rapidement que*

*possible. Si le patient ne réussit pas à avoir le poing serré ou à ouvrir la main en grand, rappelez lui de le faire. Évaluez chaque côté séparément, en évaluant la vitesse, l'amplitude, les hésitations, les haltes et la diminution de l'amplitude.*

*0 : Normal : Aucun problème.*

*1 : Minime : N'importe laquelle des situations suivantes :*

- a) le rythme régulier est cassé par une ou deux interruptions ou hésitations du mouvement ;*
- b) ralentissement minime ;*
- c) l'amplitude diminue près de la fin de la tâche.*

*2 : Léger : N'importe laquelle des situations suivantes :*

- a) 3 à 5 interruptions pendant les mouvements*
- b) léger ralentissement ;*
- c) l'amplitude diminue à la moitié de la tâche.*

*3 : Modéré : N'importe laquelle des situations suivantes :*

- a) plus de 5 interruptions pendant le mouvement ou au moins un arrêt prolongé (blocage) dans le mouvement en cours ;*
- b) ralentissement modéré ;*
- c) l'amplitude diminue dès la première séquence d'ouverture et de fermeture.*

*4 : Sévère : Ne peut pas ou peut seulement à peine effectuer la tâche à cause  
ralentissement, des interruptions ou des diminutions d'amplitude.*

### **3.6 MOUVEMENTS PRONATION ET SUPINATION DES MAINS**

*Instructions à l'investigateur : Testez chaque main séparément. Faites la démonstration de la tâche, mais ne continuez pas à effectuer la tâche pendant que le patient est testé. Donnez au patient l'instruction d'étendre le bras devant son corps, paume vers le bas, puis de tourner les paumes de haut en bas, alternativement 10 fois aussi rapidement et amplement que possible.*

*Évaluez chaque côté séparément en évaluant la vitesse, l'amplitude, les hésitations, les haltes et la diminution de l'amplitude.*

*0 : Normal : Aucun problème.*

*1 : Minime : N'importe laquelle des situations suivantes : a) le rythme régulier est cassé par une ou deux interruptions ou hésitations du mouvement ; b) ralentissement minime ; c) l'amplitude diminue près de la fin de la séquence.*

*2 : Léger : N'importe laquelle des situations suivantes : a) 3 à 5 interruptions pendant les mouvements ; b) léger ralentissement ; c) l'amplitude diminue à la moitié de la séquence.*

*3 : Modéré : N'importe laquelle des situations suivantes : a) plus de 5 interruptions pendant le mouvement ou au moins un arrêt prolongé (blocage) dans le mouvement en cours ; b) ralentissement modéré ; c) l'amplitude diminue commençant dès la première séquence de prono-supination.*

*4 : Sévère : Ne peut pas ou peut seulement à peine effectuer la tâche à cause du ralentissement, des interruptions ou des diminutions d'amplitude.*

### **3.7 TAPOTEMENT DE L'ORTEIL**

*Instructions à l'investigateur : Installez le patient assis dans un fauteuil à dossier droit et accoudoirs, les deux pieds au sol. Testez chaque pied séparément. Faites la démonstration de la tâche, mais ne continuez pas à effectuer la tâche pendant*

*que le patient est testé. Donnez au patient, l'instruction de mettre le talon au sol dans une position confortable, puis de taper les orteils 10 fois aussi amplement et rapidement que possible. Évaluez chaque côté séparément en évaluant la vitesse, l'amplitude, les hésitations, les haltes et la diminution de l'amplitude.*

*0 : Normal : Aucun problème.*

*1 : Minime : N'importe laquelle des situations suivantes : a) le rythme régulier est cassé par une ou deux interruptions ou hésitations du mouvement de tapotement ; b) ralentissement minime ; c) l'amplitude diminue près de la fin des 10 tapotements.*

*2 : Léger : N'importe laquelle des situations suivantes : a) 3 à 5 interruptions pendant les mouvements de tapotement ; b) léger ralentissement ; c) l'amplitude diminue à la moitié de la tâche.*

*3 : Modéré : N'importe laquelle des situations suivantes : a) plus de 5 interruptions pendant les mouvements de tapotement ou au moins un arrêt prolongé (blocage) dans le mouvement en cours ; b) ralentissement modéré ; c) l'amplitude diminue après le premier tapotement.*

*4 : Sévère : Ne peut pas ou peut seulement à peine effectuer la tâche à cause du ralentissement, des interruptions ou des diminutions d'amplitude.*

### **3.8 AGILITE DE LA JAMBE**

*Instructions à l'investigateur : Installez le patient assis dans un fauteuil à dossier droit et accoudoirs. Le patient doit avoir les deux pieds confortablement au sol. Testez chaque jambe séparément. Faites la démonstration de la tâche, mais ne continuez pas à effectuer la tâche pendant que le patient est testé. Donnez au*

*patient, l'instruction de mettre le pied au sol dans une position confortable et puis de lever et de taper le pied au sol 10 fois aussi haut et rapidement que possible. Évaluez chaque côté séparément en évaluant la vitesse, l'amplitude, les hésitations, les haltes et la diminution de l'amplitude.*

*0 : Normal : Aucun problème.*

*1 : Minime : N'importe laquelle des situations suivantes : a) le rythme régulier est cassé par une ou deux interruptions ou hésitations du mouvement , b) ralentissement minime ; c) l'amplitude diminue vers la fin de la tâche.*

*2 : Léger : N'importe laquelle des situations suivantes : a) 3 à 5 interruptions pendant les mouvements ; b) léger ralentissement ; c) l'amplitude diminue à la moitié de la tâche.*

*3 : Modéré : N'importe laquelle des situations suivantes : a) plus de 5 interruptions pendant le mouvement ou au moins un arrêt prolongé (blocage) dans le mouvement en cours ; b) ralentissement modéré de la vitesse ; c) l'amplitude diminue après le premier tapotement.*

*4 : Sévère : Ne peut pas ou peut seulement à peine effectuer la tâche à cause du ralentissement, des interruptions ou des diminutions d'amplitude.*

### **3.9 LEVER DU FAUTEUIL**

*Instructions à l'investigateur : Installez le patient assis dans un fauteuil à dossier droit et accoudoirs, les deux pieds au sol et bien enfoncé dans la chaise (si le*

*patient n'est pas trop petit). Demandez au patient de croiser les bras sur la poitrine et puis de se lever. Si le patient ne réussit pas, répétez cet essai jusqu'à un maximum de 2 fois plus. S'il ne réussit toujours pas, autorisez le patient à s'avancer au bord de la chaise pour se lever les bras croisés sur la poitrine. Autorisez seulement un essai dans cette position. S'il ne réussit pas, autorisez le patient à se soulever en s'aidant de ses mains sur les accoudoirs de la chaise. Autorisez un maximum de 3 essais de poussées. S'il ne réussit toujours pas aidez le patient à se lever.*

*Après que le patient soit debout, observez la posture pour l'item 3.13.*

*0 : Normal : Aucun problème. Capable de se lever rapidement sans hésitation.*

*1 : Minime : lever est plus lent que la normale ;ou peut avoir nécessité plus d'un essai ; ou peut avoir besoin de s'avancer au bord du fauteuil pour se lever. Pas besoin d'utiliser les accoudoirs du fauteuil.*

*2 : Léger : Se lève en s'aidant des accoudoirs du fauteuil sans difficulté.*

*3 : Modéré : A besoin de s'aider pour se lever, mais a tendance à tomber en arrière ; ou peut devoir essayer plus d'une fois en utilisant les accoudoirs du fauteuil, mais peut se lever sans aide.*

*4 : Sévère : Incapable de se lever sans aide.*

### **3.10 MARCHE**

*Instructions à l'investigateur : On évalue la marche de la meilleure façon en faisant que le patient marche en s'éloignant et puis revienne vers l'investigateur de façon à ce que les deux côtés, droit et gauche du corps, puissent être facilement observés et simultanément. Le patient devra marcher au moins 10 m puis tourner et revenir vers l'investigateur. Cet item mesure des comportements multiples : l'amplitude de la foulée, la vitesse de la foulée, la hauteur à laquelle le*

*pied est soulevé, la frappe du talon pendant la marche, la façon de pivoter, et le ballant des bras, mais non le blocage de la marche (freezing). Évaluez aussi pour « blocage de la marche » (freezing) (item suivant 3.11) pendant que le patient marche. Observez la posture pour l'item 3.13.*

*0 : Normal : Aucun problème.*

*1 : Minime : Déambulation autonome avec altération minime de la marche.*

*2 : Léger : Déambulation autonome mais avec une altération substantielle de la marche.*

*3 : Modéré : Nécessite un dispositif d'assistance pour une marche sûre (canne, déambulateur), mais pas d'aide humaine.*

*4 : Sévère : Ne peut pas marcher du tout ou seulement avec l'aide d'une autre personne.*

### **3.11 BLOCAGE DE LA MARCHE (FREEZING)**

*Instructions à l'investigateur : Pendant l'évaluation de la marche, évaluez aussi la présence d'épisodes de blocage de marche (freezing). Observez l'hésitation au démarrage et les mouvements de piétinements particulièrement au demi-tour et en atteignant la fin de la tâche. Dans la mesure autorisée par leur sécurité, les patients ne peuvent pas utiliser des astuces sensorielles pendant l'évaluation.*

*0 : Normal : Pas de blocage*

*1 : Minime : Se bloque au démarrage, au demi-tour ou en passant le seuil d'une porte avec un seul arrêt durant n'importe lequel de ces événements, mais ensuite continue de façon unie sans blocage pendant la marche en ligne droite.*

2 : Léger : Se bloque au démarrage, au demi-tour ou en passant le seuil d'une porte avec plus d'un seul arrêt durant n'importe laquelle de ces activités, mais continue de façon unie sans blocage pendant la marche en ligne droite.

3 : Modéré : Se bloque une fois pendant la marche en ligne droite.

4 : Sévère : Se bloque plusieurs fois pendant la marche en ligne droite.

### **3.12 STABILITE POSTURALE**

*Instructions à l'investigateur : Le test examine la réaction à un déplacement soudain du corps produit par une poussée rapide et énergique sur les épaules, tandis que le patient est debout, les yeux ouverts, les pieds confortablement séparés et parallèles. Test de rétropulsion. Tenez vous derrière le patient et indiquez lui ce qu'il va se passer. Expliquez lui, qu'il ou elle, est autorisé(e) à faire un pas en arrière pour éviter de tomber. Il devrait y avoir un mur solide derrière l'examineur, à au moins 1 ou 2 m de distance pour permettre l'observation du nombre de pas rétropulsifs. La première poussée est une démonstration instructionnelle et est intentionnellement plus légère et non évaluée. La deuxième fois, les épaules sont tirés brusquement et énergiquement vers l'investigateur avec assez de force pour déplacer le centre de gravité de telle sorte que le patient DOIT faire un pas en arrière. L'investigateur a besoin d'être près pour rattraper le patient mais doit se tenir suffisamment en arrière de façon à laisser assez de place pour que le patient puisse faire plusieurs pas et retrouver son équilibre. N'autorisez pas le patient à fléchir le corps anormalement en avant pour anticiper l'impact. Observez le nombre de pas vers l'arrière ou la chute. On considère le test comme normal tant que le malade ne fait pas plus de 2 pas (2 pas y compris) en arrière pour retrouver son équilibre, de telle sorte que les évaluations anormales commencent à partir de 3 pas. Si le patient ne comprend pas le test, l'investigateur peut le répéter de façon à ce que son évaluation corresponde à une estimation qu'il considère reflétant les*

*limites du patient, plutôt que son incompréhension du test ou son manque de préparation. Observez la posture debout pour l'item 3.13.*

*0 : Normal : Aucun problème : Retrouve son équilibre avec 1 ou 2 pas.*

*1 : Minime : 3 à 5 pas, mais le sujet retrouve son équilibre sans aide.*

*2 : Léger : Plus de 5 pas, mais le sujet retrouve son équilibre sans aide.*

*3 : Modéré : Tient l'équilibre debout en sécurité, mais avec absence de réponse posturale ; chute s'il n'est pas rattrapé par l'examineur.*

*4 : Sévère : Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément ou juste avec une légère poussée sur les épaules.*

### **3.13 POSTURE**

*Instructions à l'investigateur : La posture est évaluée alors que le patient se tient debout après s'être levé d'une chaise, pendant la marche et pendant l'examen des réflexes posturaux. Si vous remarquez une mauvaise posture, dites au patient de se tenir droit et voyez si la posture s'améliore (voir option 2 ci-dessous). Évaluez la plus mauvaise posture observée dans ces 3 points. Observez la flexion et la tendance à pencher sur les côtés.*

*0 : Normal : Aucun problème.*

*1 : Minime : Ne se tient pas tout à fait droit, mais la posture pourrait être considérée comme normale pour une personne plus âgée.*

*2 : Léger : Flexion indiscutable, scoliose ou latéro-déviations, mais le patient peut corriger la posture vers une posture normale quand on lui demande de le faire.*

*3 : Modéré : Posture fléchie, scoliose ou latéro-déviations qui ne peut être corrigée volontairement vers une posture normale par le patient.*

4 : Sévère : Flexion, scoliose ou attitude penchée avec une posture extrêmement anormale.

### **3.14 SPONTANEITE GLOBALE DU MOUVEMENT (bradykinésie corporelle)**

*Instructions à l'investigateur : Cette évaluation globale combine toutes les observations sur la lenteur, les hésitations, l'amplitude réduite et la rareté du mouvement en général, incluant une réduction des gestes et du croisement des jambes. Cette observation est fondée sur l'impression globale de l'investigateur après avoir observé des gestes spontanés en position assise, et la nature du lever et de la marche.*

0 : Normal : Aucun problème.

1 : Minime : Lenteur globale et pauvreté des mouvements spontanés minimes.

2 : Léger : Lenteur globale et pauvreté des mouvements spontanés légères.

3 : Modéré : Lenteur globale et pauvreté des mouvements spontanés modérées.

4 : Sévère : Lenteur globale et pauvreté des mouvements spontanés sévères.

### **3.15 TREMBLEMENT POSTURAL DES MAINS**

*Instructions à l'investigateur : Tout tremblement incluant la réémergence du tremblement de repos présent dans cette posture, doit être inclus dans cette évaluation. Cotez chaque main séparément. Cotez la plus grande amplitude observée. Donnez l'instruction au patient d'étendre les bras devant son corps, paumes vers le bas. Le poignet doit être droit et les doigts confortablement séparés de sorte qu'ils ne se touchent pas. Observez cette posture pendant 10 secondes.*

0 : Normal : Pas de tremblement.

*1 : Minime : Le tremblement est présent mais a moins d'1 cm d'amplitude.*

*2 : Léger : Le tremblement a au moins 1 cm mais pas plus de 3 cm d'amplitude.*

*3 : Modéré : Le tremblement a au moins 3 cm mais pas plus de 10 cm d'amplitude.*

*4 : Sévère : Le tremblement a au moins 10 cm d'amplitude.*

### **3.17 AMPLITUDE DU TREMBLEMENT DE REPOS**

*Instructions à l'investigateur : Cet item et le suivant ont été mis intentionnellement à la fin de l'examen afin de permettre à l'évaluateur de rassembler des observations sur le tremblement de repos pouvant apparaître à n'importe quel moment de l'examen, incluant l'attitude tranquillement assise du patient, la marche et toutes les activités pendant lesquelles certaines parties du corps sont en mouvement, mais d'autres sont au repos. Cotez l'amplitude maximum observée à n'importe quel moment en tant que score final. Cotez seulement l'amplitude et non la persistance ou l'intermittence du tremblement.*

*Dans le cadre de cette évaluation, le patient devra être tranquillement assis dans un fauteuil, les mains sur les accoudoirs (et non sur les genoux) et les pieds confortablement posés au sol pendant 10 secondes sans aucune autre directive. Le tremblement de repos est évalué séparément pour les 4 membres et aussi pour l'ensemble lèvre / mâchoire. Évaluez seulement l'amplitude maximum observée à n'importe quel moment en tant qu'évaluation finale.*

*Evaluation des extrémités :*

*0 : Normal : Pas de tremblement.*

*1 : Minime : < 1 cm en amplitude maximale.*

*2 : Léger : > à 1 cm mais < à 3 cm en amplitude maximale.*

*3 : Modéré : 3 à 10 cm en amplitude maximale.*

*4 : Sévère : > à 10 cm en amplitude maximale.*

*Evaluation pour la lèvre/la mâchoire :*

0 : Normal : pas de tremblement.

1 : Minime : < 1 cm en amplitude maximale.

2 : Léger : > à 1 cm mais < à 2 cm en amplitude maximale.

3 : Modéré : > 2 cm mais < à 3 cm en amplitude maximale.

4 : Sévère : > à 3 cm en amplitude maximale.

### **3.18 CONSTANCE DU TREMBLEMENT DE REPOS**

*Instructions à l'investigateur : Cet item reçoit une seule évaluation pour tout le tremblement de repos et se focalise sur la constance du tremblement de repos pendant la période de l'examen quand les différentes parties du corps sont au repos. Il est coté délibérément à la fin de l'examen de telle sorte que plusieurs minutes d'information peuvent être regroupées dans la cotation.*

0 : Normal : Pas de tremblement.

1 : Minime : Le tremblement de repos est présent, inférieur à 25 % de la période entière de l'examen.

2 : Léger : Le tremblement de repos est présent, entre 26-50% de la période entière de l'examen.

3 : Modéré : Le tremblement de repos est présent, entre 51 à 75 % de la période entière de l'examen.

4 : Sévère : Le tremblement de repos est présent, plus de 75 % de la période entière de l'examen.

### **RETENTISSEMENT DES DYSKINESIES SUR LES EVALUATIONS DE LA PARTIE III**

A. Des dyskinésies (chorée ou dystonie) étaient-elles présentes pendant l'examen ?

NON       OUI

B. Si oui, ces mouvements ont-ils interféré avec vos évaluations ?

*o NON      o OUI*

### **ECHELLE HOEHN & YAHR**

*0 : Asymptomatique*

*1 : Implication unilatérale seulement*

*2 : Implication bilatérale sans perte d'équilibre*

*3 : Implication légère à modérée ; instabilité posturale mais physiquement autonome ; a besoin*

*d'assistance pour récupérer du test de pulsion.*

*4 : Incapacité sévère ; encore capable de marcher ou de tenir debout sans assistance.*

*5: Obligé à être dans une chaise roulante ou alité à moins d'être aidé(e).*

### **PARTIE IV : COMPLICATIONS MOTRICES**

*Vue d'ensemble et instructions : Dans cette section, l'évaluateur utilise une information historique et objective pour évaluer deux complications motrices, les dyskinésies et les fluctuations motrices incluant la dystonie en état OFF. Utilisez toutes les informations venant du patient, de l'aidant, et de l'examen pour répondre aux 6 questions qui résument la fonction au cours de la semaine précédente incluant aujourd'hui. Comme dans les autres sections, cotez seulement avec une note entière (pas de demi-points autorisés) et ne laissez pas de scores manquants. Si l'item ne peut être évalué, notez NE pour Non Evaluable. Vous aurez besoin de choisir des réponses fondées sur des pourcentages, et de ce fait vous aurez besoin d'établir combien d'heures sont généralement des « heures éveillées » et vous utiliserez ce chiffre comme dénominateur pour le temps OFF et les dyskinésies. Pour la « dystonie OFF », le temps total en « OFF » sera le dénominateur. Définitions opérationnelles pour l'usage de l'examineur.*

*Dyskinésies : Ce sont des mouvements involontaires au hasard. Les mots que les patients utilisent souvent pour les dyskinésies sont : « secousses irrégulières, dandinement, mouvements saccades ». Il est essentiel de bien montrer au patient*

*la différence entre les dyskinésies et le tremblement, une erreur commune quand les patients évaluent les dyskinésies.*

*Dystonie : Posture déformée, avec souvent une composante en torsion. Les mots que les patients utilisent souvent pour la dystonie sont : « spasmes, crampes, posture ».*

*Fluctuation motrice : Réponse variable aux médicaments antiparkinsoniens. Les mots que les patients utilisent souvent pour fluctuation motrice sont : « épuisement de l'effet ou de la réponse, effet de montagne russe, ON/OFF, effet de médicaments inégaux ».*

*OFF : Etat fonctionnel type durant lequel les patients ont une mauvaise réponse malgré la prise de médicaments ou réponse fonctionnelle type quand les malades ne prennent AUCUN traitement pour le Parkinson. Les mots que les patients utilisent souvent sont : « baisse de régime, période difficile, période de tremblement, période ralentie, période où mes remèdes ne marchent pas ».*

*ON : Etat fonctionnel type durant lequel les patients sont traités et ont une bonne réponse. Les mots que les patients utilisent souvent sont : « bonne période, période de marche, période où mes remèdes marchent ».*

## **A - DYSKINESIES [à l'exclusion de la période OFF de dystonie]**

### **4.1 TEMPS PASSE AVEC DES DYSKINESIES**

*Instructions à l'investigateur : Déterminez les heures habituelles d'éveil pendant la journée et puis les heures de dyskinésies. Calculez le pourcentage. Si le patient a des dyskinésies durant la consultation, vous pouvez les lui signaler comme référence pour vous assurer que les patients et les aidants comprennent ce qu'ils sont en train d'évaluer. Vous pouvez aussi utiliser vos propres compétences d'interprétation pour représenter les mouvements dyskinétiques que vous avez vu précédemment chez le patient, ou leur montrer des mouvements dyskinétiques types vus sur d'autres patients. Excluez de cette question la dystonie douloureuse du matin et de la nuit.*

*Instructions au patient [et à l'aidant] : Au cours de la semaine précédente, combien d'heures dormez vous habituellement sur une base quotidienne, en incluant le sommeil nocturne et la sieste diurne ? D'accord, si vous dormez \_\_\_ heures, vous êtes éveillé(e) \_\_\_ heures. Durant ces heures d'éveil, combien d'heures au total avez-vous de dandinement, de mouvements saccadiques ou avec secousses ? Ne comptez pas les périodes où vous avez des tremblements, qui est une secousse régulière d'arrière en avant, ou les périodes vous avez des crampes douloureuses au pied ou des spasmes tôt le matin, ou pendant la nuit. Je vous demanderai de m'en parler plus tard. Concentrez-vous seulement sur ces types de dandinement, de mouvements saccadiques ou avec secousses. Additionnez toutes les heures éveillées pendant la journée durant lesquelles ceux-ci surviennent habituellement. Combien d'heures \_\_ (utilisez ce nombre pour votre calcul).*

*0 : Normal : Pas de dyskinésies.*

*1 : Minime :  $\leq 25\%$  du temps éveillé dans la journée.*

*2 : Léger : De 26% à 50% du temps éveillé dans la journée.*

*3 : Modéré : 51 à 75 % du temps éveillé dans la journée.*

*2 : Sévère :  $> 75\%$  du temps éveillé dans la journée.*

#### **4.2 RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DES DYSKINESIES**

*Instructions à l'investigateur : Déterminez le degré de retentissement que les dyskinésies ont sur la fonction quotidienne du patient en terme d'activités et d'interactions sociales. Utilisez la réponse du patient et de l'aidant à vos questions et vos propres observations pendant la visite en consultation pour arriver à la meilleure réponse.*

*Instructions au patient [et à l'aidant] : Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des problèmes en faisant des choses ou en étant avec des gens lorsque ces mouvements saccadés*

*apparaissaient ? Vous ont-ils empêché de faire des choses ou d'être avec des gens ?*

*0 : Normal : Pas de dyskinésies ou pas de retentissement des dyskinésies sur les activités et les interactions sociales.*

*1 : Minime : Les dyskinésies retentissent sur quelques activités, mais le patient effectue habituellement toutes les activités et participe à toutes les interactions de la vie sociale pendant les périodes dyskinétiques.*

*2 : Léger : Les dyskinésies retentissent sur beaucoup d'activités, mais le patient effectue habituellement toutes les activités et participe à toutes les interactions de la vie sociale pendant les périodes dyskinétiques.*

*3 : Modéré : Les dyskinésies retentissent sur les activités au point que le patient ne peut effectuer habituellement certaines activités ou ne peut habituellement pas participer à certaines activités sociales pendant les épisodes dyskinétiques.*

*3 : Sévère : Les dyskinésies retentissent sur la fonction au point que le patient ne peut effectuer la plupart des activités ou participer à la plupart des interactions sociales pendant les épisodes dyskinétiques.*

## **B- FLUCTUATIONS MOTRICES**

### **4.3 DUREE DES PERIODES OFF**

*Instructions à l'investigateur : Utilisez le nombre d'heures éveillées provenant de 4.1 et déterminez les heures passées en condition OFF. Calculez le pourcentage. Si le patient a un épisode OFF durant la consultation, vous pouvez vous appuyer sur cet état comme référence. Vous pouvez aussi utiliser votre connaissance du patient pour décrire une période OFF typique. De plus, vous pouvez aussi utiliser vos propres compétences d'interprétation pour représenter*

*une période OFF déjà vue auparavant chez le patient, ou leur montrer la fonction OFF typique d'autres patients. Notez le nombre type d'heures OFF, car vous aurez besoin de ce nombre pour compléter le 4.6.*

*Instructions au patient [et à l'aidant] : Certains patients atteints de la maladie de Parkinson retirent un bon effet de leurs médicaments pendant les heures éveillées et nous appelons cela la période ON. D'autres patients prennent leurs médicaments mais ont encore quelques heures de baisse de régime, de mauvaise période, ralentie ou période de tremblement. Les médecins appellent ces mauvaises périodes, période OFF. Au cours de la semaine précédente, vous m'avez dit auparavant que vous êtes généralement éveillé pendant des heures par jour. Durant ces heures éveillées, combien d'heures au total avez-vous habituellement ce type de baisse régime ou épisode OFF \_\_\_\_ (utilisez ce nombre pour vos calculs).*

*0 : Normal : Pas de période OFF.*

*1 : Minime :  $\leq 25\%$  du temps éveillé dans la journée.*

*2 : Léger : 26% à 50% du temps éveillé dans la journée.*

*3 : Modéré : 51 à 75 % du temps éveillé dans la journée.*

*4 : Sévère :  $> 75\%$  du temps éveillé dans la journée.*

#### **4.4 RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DES FLUCTUATIONS**

*Instructions à l'investigateur : Déterminez le degré de retentissement que les fluctuations motrices ont sur le fonctionnement quotidien du patient en terme d'activités et d'interactions sociales. Cette question se concentre sur la différence entre l'état ON et l'état OFF. Si le patient n'a pas de période OFF, l'évaluation doit être 0, mais si les patients ont de très légères fluctuations, il est encore possible de coter 0 sur cet item s'il n'y a pas de retentissement sur leurs activités. Utilisez la réponse du patient et de l'aidant à votre question et votre propre observation pendant la visite en consultation pour arriver à la*

*meilleure réponse. Instructions au patient [et à l'aidant] : Réfléchissez à quel moment ces baisses de régime ou périodes OFF sont survenues au cours de la semaine précédente. Avez-vous habituellement plus de problème à faire les choses ou à être avec des gens par rapport au reste de la journée lorsque vous sentez que vos médicaments marchent bien? Y-a-t-il certaines choses que vous faites habituellement pendant une bonne période, qui vous posent des problèmes ou que vous arrêtez de faire pendant une période de baisse de régime ?*

*0 : Normal : Pas de fluctuation ou pas de retentissement des fluctuations sur l'accomplissement des activités ou des interactions sociales.*

*1 : Minime : Les fluctuations retentissent sur quelques activités, mais pendant la période OFF, le patient accomplit habituellement toutes les activités et participe à toutes les interactions sociales qui surviennent typiquement pendant la période ON.*

*2 : Léger : Les fluctuations retentissent sur beaucoup d'activités, mais pendant la période OFF, le patient accomplit encore habituellement toutes les activités et participe à toutes les interactions sociales qui surviennent typiquement pendant la période ON.*

*3 : Modéré : Les fluctuations retentissent sur la réalisation des activités pendant la période OFF au point que le patient n'accomplit habituellement pas certaines activités ou ne participe pas à certaines interactions sociales qui sont effectuées durant les périodes ON.*

*5 : Sévère : Les fluctuations retentissent sur le fonctionnement au point que durant la période OFF le patient n'accomplit habituellement pas la plupart des activités, ni ne participe à la plupart des interactions sociales qui sont effectuées pendant les périodes ON*

#### **4.5 COMPLEXITE DES FLUCTUATIONS MOTRICES**

*Instructions à l'investigateur : Déterminez la prévisibilité habituelle des épisodes OFF, qu'ils soient dus à la dose, au moment de la journée, à la prise de nourriture*

ou à d'autres facteurs. Utilisez l'information fournie par le patient et les aidants et complétez avec vos propres observations. Vous demanderez si le patient peut s'attendre à ce qu'elles arrivent toujours à une période précise, survenant la plupart du temps à un moment particulier (dans ce cas là, vous évaluerez d'avantage pour séparer minime de léger), ou à ce qu'elles arrivent quelquefois à un moment précis ou si elles sont totalement imprévisibles ? En réduisant le pourcentage, vous obtiendrez la réponse correcte.

*Instructions au patient [et à l'aidant] : Pour certains patients, les périodes mauvaises ou OFF arrivent à certains moments de la journée ou quand ils sont engagés dans des activités comme manger ou faire de l'exercice. Au cours de la semaine précédente, savez-vous habituellement quand vos périodes mauvaises vont survenir ? En d'autres mots, est-ce que vos baisses de régime apparaissent toujours à un moment donné ? Apparaissent-elles le plus souvent à un moment donné ? Apparaissent-elles seulement quelquefois à un moment donné ? Vos baisses*

*de régime sont-elles totalement imprévisibles ?*

*0 : Normal : Pas de fluctuation motrice.*

*1 : Minime : Les périodes OFF sont prévisibles tout ou presque tout le temps (> à 75 %).*

*2 : Léger : Les périodes OFF sont prévisibles la plupart du temps (51-75%).*

*3 : Modéré : Les périodes OFF sont prévisibles quelquefois (26-50%).*

*6 : Sévère : Les périodes OFF sont rarement prévisibles (≤ à 25 %).*

## **C- DYSTONIE OFF**

### **4.6 DYSTONIE DOULOUREUSE EN ETAT OFF**

*Instructions à l'investigateur : Pour les patients qui ont des fluctuations motrices, déterminez dans quelle proportion des épisodes OFF comprennent habituellement une dystonie douloureuse ? Vous avez déjà déterminé le nombre*

*d'heures en période OFF (4.3). Parmi ces heures, déterminez combien d'entre-elles sont associées à une dystonie et calculez le pourcentage. S'il n'y a pas de période OFF, notez 0.*

*Instructions au patient [et à l'aidant] : Dans une question que je vous ai posé(e) précédemment, vous dites avoir généralement \_\_\_\_ d'heures de période mauvaise ou de temps*

*« OFF » quand votre maladie de Parkinson est mal contrôlée. Pendant ces périodes mauvaises*

*ou OFF, avez-vous habituellement des crampes ou des spasmes douloureux ? Sur un total de \_\_\_\_ heures de cette période mauvaise, si vous ajoutez tous les moments de la journée durant*

*lesquels ces crampes douloureuses apparaissent, combien d'heures cela ferait-il ?*

*0 : Normal : Pas de dystonie ou PAS DE PERIODE OFF.*

*1 : Minime : < 25% du temps en état OFF.*

*2 : Léger : 26% à 50% du temps en état OFF.*

*3 : Modéré : 51 à 75 % du temps en état OFF.*

*5: Sévère : > à 75 % du temps en état OFF.*

## **Bibliographie**

- 1) Parkinson J *An Essay on the Shaking Palsy*. London, England Sherwood Neely & James 1817;
- 2) Lees AJ (September 2007). "Unresolved issues relating to the shaking palsy on the celebration of James Parkinson's 250th birthday". *Mov. Disord.* **22** (Suppl 17): S327–34
- 3) Charcot J-M *Leçons du Mardi à la Salpêtrière 1887-1888*. Paris, France Bureaux du Progrès Médical 1887;
- 4) Goetz CG *Charcot on Parkinson's disease*. *Mov Disord* 1986;1 (1) 27- 32
- 5) Parkinson J. *An essay on the shaking palsy* London: Whittingham and Rowland (1817).
- 6) Fahn S. *The history of parkinsonism* *Mov. Disord.* 1989 ; 4 (suppl1) : S2-S10)
- 7) Pearce JM. *Aspects of the history of Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989 ; 52 (suppl) : 6-10
- 8) Ziegler M, De Recondo J, Richer A. *Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens*. *Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Neurologie, 17-062-A-10, 1994 : 1-23*
- 9) Gibb WR, Lees AJ. *The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease*. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1989 ; 15 : 27-44
- 10) Gray F. *Neuropathologie des syndromes parkinsoniens*. *Rev Neurol* 1988 ; 144 : 229-248
- 11) Jellinger K. *The pathology of parkinsonism*. In : Marsden CD, Fahn S eds. *Movement disorders 2*. London : Butterworth, 1987 : 124-165
- 12) Tretiakoff C. *Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson*. Paris, 1919
- 13) Hornykiewicz O. *Biochemical aspects of Parkinson's disease*. *Neurology* 1998 ; 51 (suppl) : S2-S9

- 14) Cotzias GC, van Woert MH, Schiffer LM. *Aromatic amino Acids and modification of Parkinsonism. N Engl J med* 1967; 276 : 374-379
- 15) ZHANG ZX, ROMAN GC. (1993). *Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. Neuroepid*, 12: 195-208.
- 16) TANNER CM. (1992). *Epidemiology of Parkinson's disease. Neurol Clin*,10:317-329
- 17) Tison F, Dartigues JF, Dubes F, Zuber M, Alperovitch A, Henry P. (1994). *Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: a population study in Gironde, France. Acta Neurol Scand*, 90: 111-115.
- 18) Maggi S, Zucchetto M, Grigoletto F. (1994). *The Italian longitudinal study on aging (ILSA): design and methods. Aging Clin Exp Res*, 6: 464-473
- 19) De Rijk MC, Breteler MMB, Graveland GA et al. (1995). *Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam study. Neurology*, 45: 2143-2146.
- 20) Trenkwalder C, Schwarz J, Gebhard J et al. (1995). *Starnberg trial on epidemiology of parkinsonism and hypertension in the elderly. Prevalence of Parkinson's disease and related disorders assessed by a door-to-door survey of inhabitants older than 65 years. Arch Neurol*, 52: 1017-1022.
- 21) Manubens JM, Martinez-Lage JM, Lacruz F et al. (1995). *Prevalence of Alzheimer disease and other dementing disorders in Pamplona, Spain. Neuroepidemiology*, 14: 155-164
- 22) Fratiglioni L, Viitanen M, Backman L, Sandman PO, Winblad B. (1992). *Occurrence of dementia in advanced age: the study design of the Kungsholmen Project. Neuroepidemiology*, 11 (suppl 1): 29-36.
- 23) De Rijk MC, Launer LJ, Berger K et al. (2000). *Prevalence of Parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurology*, 54: S21-S23.

- 24) Beghi E, Monticelli ML, Sessa A, Simone P, and the Italian General Practitioner Study Group (IGPSG). (1994). *The prevalence of parkinsonism in Italy: an epidemiological survey of the diseases in general practice. Mov Disord, 9: 403-408.*
- 25) Rocca WA, Bower JH, McDonnell SK, Peterson BJ, Maraganore DM. (2001). *Time trends in the incidence of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota. Neurology, 57: 462-7.*
- 26) Fall PA, Axelson O, Fredriksson M et al. (1996). *Age-standardized incidence and prevalence of Parkinson's disease in a Swedish community. J Clin Epidemiol, 49: 637-641.*
- 27) Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. (1999). *Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. Neurology, 52: 1214-1220.*
- 28) Twelves D, Perkins KSM, Counsell C. *Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. Mov Disord 2003 ; 18 : 19–31.*
- 29) Kuopio AM, Martilla RJ, Helenius H, Rinne UK. *Changing epidemiology of Parkinson's disease in southwestem Finland. Neurology1999 ;52 ,302-308.*
- 30) Tison F, Letenneur L, Djossou F, Dartigues JF. (1996). *Further evidence of increased risk of mortality of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 60: 592-593.*
- 31) Bonifati V, Fabrizio E, Vanacore N, De Man M, Meco G. *Familial Parkinson's disease: a clinical genetic analysis. Can Neural Sci 1995 ; 22 : 272-279*
- 32) Broussolle E, Defuentes G, Plauchu H, Chazot G. *Frequency et profil clinique des formes farniliales de maladie de Parkinson. Rev Neural 1997 ; 153: 406-411*

- 33) *Duvoisin RC, Johnson WG. Hereditary Lewy body parkinsonism and evidence for genetic etiology in Parkinson's disease. Brain Path& 1992; 2 : 309-320.*
- 34) *de Rijk M.C., Tzourio C., Breteler M.M.B., Dartigues J.F., Amaducci L., LopezPousa S., et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the Euro Parkinson collaborative study J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997 ; 62 : 10-15.*
- 35) *Muangpaisan W., Hori H., Brayne C. Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Asia J Epidemiol 2009 ; 19 : 281-293*
- 36) *Schoenberg B.S., Anderson D.W., Haerer A.F. Prevalence of Parkinson's disease in the biracial population of Copiah County, Mississippi Neurology 1985 ; 35 : 841-845*
- 37) *Morens D.M., Davis J.W., Grandinetti A., Ross G.W., Popper J.S., White L.R. Epidemiologic observations on Parkinson's disease: incidence and mortality in a prospective study of middle-aged men Neurology 1996 ; 46 : 1044-1050*
- 38) *Okubadejo N.U., Bower J.H., Rocca W.A., Maraganore D.M. Parkinson's disease in Africa: a systematic review of epidemiologic and genetic studies Mov Disord 2006 ; 21 : 2150-215*
- 39) *Tanner CM, Goldman SM.(1996).Epidemiology of Parkinson's disease.Neurology Clinic,14 :317-335.*
- 40) *FACTOR SA, WEINER WJ. (1991).Prior history of head trauma in Parkinson's disease.Mov Dsord, 6 :225-229.*
- 41) *WILLIAM'S DB, ANNERGERS JF, KOKMEN E,et al.(1991). Brain injury and neurologic sequelae. Neurology, 4 :1554-1557.*

- 42) Ritz B., Ascherio A., Checkoway H., Marder K.S., Nelson L.M., Rocca W.A., et al. Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease *Arch Neurol* 2007 ; 64 : 990-997
- 43) Chen H., Huang X., Guo X., Mailman R.B., Park Y., Kamel F., et al. Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease *Neurology* 2010 ; 74 : 878-884
- 44) SNYDER SH, D'AMATO RJ.(1986) MPTP : a neurotoxin relevant to the pathophysiology of Parkinson disease. *Neurology*,36 :250-258.
- 45) ALBIN RL.(2000).Basal ganglia neurotoxins. *Neurology Clinic*,18 :665-679.
- 46) BETARBET R, SHERER TB, McKENSIE G, GARCIA-OSUNA M, PANOVA AV, GREENAMYRE JT.(2000) Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson disease. *Nature Neurosci*,3 :1301-1306.
- 46) Gowers WR. *Diseases of the nervous system*. Philadelphia P Blakiston, 1888
- 47) Bonifati V, Fabrizio E, Vanacore N, De Mari M, Meco G. Familial Parkinson's disease: a clinical genetic analysis. *Can J Neurol Sci* 1995 ; 22 : 272-279
- 48) QUINN NP. (1994). Multiple system atrophy. In Marsden CD, Fahn S (eds), *Movement Disorders 3*. pp 262-281. Butterworth. London.
- 49) Sellbach A.N., Boyle R.S., Silburn P.A., Mellick G.D. Parkinson's disease and family history *Parkinsonism Relat Disord* 2006 ; 12 (7) : 399-409
- 50) Bonifati V, Lücking CB, Fabrizio E, Periquet M, Meco G, Brice A. Three parkin gene mutations in a sibship with autosomal recessive early onset parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 ; 71 : 531-534.
- 51) Maraganore DM, Harding AE, Marsden CD. A clinical and genetic study of familial Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991 ; 6 : 205-211

- 52) Ward CD, Duvoisin RC, Ince SE, Nutt JD, Eldridge R, Caine DB. *Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets. Neurology* 1983 ; 33 : 815-824
- 53) Dickson D, Larder M, Lincoln S, Mason RP, Zimmerman TR, Colby LI et al. *Pathology of PD in monozygotic twins with a 20-year discordance*
- 54) Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R, Maraganore D, Brooks DJ. (1999). *The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease : evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. Ann Neurol*, 45 : 577-582.
- 55) Broussolle E, Lucking CB, Ginovart N, Pollak P, Remy PH, Min A, And The French Parkinson's Disease Genetics Study Group. *[18F]Dopa PET study in patients with juvenile-onset Parkinson's disease and parkin gene mutations. Neurology* 2000; 55 : 877-879
- 56) Agid Y. *Une façon d'examiner un patient parkinsonien (mise au point) Rev. Neurol.* 2000; 156: 17-22
- 57) Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. 1992. *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease : a clinicopathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55 : 181-184. 142).
- 58) Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. *Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. Lancet Neurol* 2006; 5: 235-245.
- 59) *Neurobiol Aging* 2003; 24(2): 197-211
- 60) Derkinderen P, Rouaud T, Lebouvier T et al. *Parkinson disease: the enteric nervous system spills its guts. Neurology* 2011; 77(19): 1761-7.
- 61) Stern BM, Lang AE, Poewe W. *Toward a redefinition of Parkinson disease. Mov Disorders* 2012; 27(1): 54-60.

- 62) Asenbaum S., Pirker W., Angelberger P., Bencsits G., Pruckmayer M., Brucke T. [<sup>123</sup>I]beta-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's disease *J Neural Transm* 1998 ; 105 : 1213-1228
- 63) Benamer T.S., et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [<sup>123</sup>I]-FP-CIT SPECT imaging: the [<sup>123</sup>I]-FP-CIT study group *Mov Disord* 2000 ; 15 : 503-510
- 64) Isaias I.U., Antonini A. Single-photon emission computed tomography in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease *Neurodegener Dis* 2010 ; 7 : 319-329.
- 65) Parkinson Study Group A multicenter assessment of dopamine transporter imaging with Dopa Scan/SPECT in parkinsonism *Neurology* 2000 ; 55 : 1540-1547
- 66) Benaderette S., Fregonara P.Z., Apartis E., Nguyen C., Trocello J.M., Remy P., et al. Psychogenic parkinsonism: a combination of clinical, electrophysiological, and [<sup>123</sup>I]-FP-CIT SPECT scan explorations improves diagnostic accuracy *Mov Disord* 2006 ; 21 : 310-317.
- 67) Seppi, Poewe W. Brain magnetic resonance Imaging techniques in the diagnosis of Parkinsonian syndromes. *Neuroimaging Clin N Am* 2010;20(1):29-55.
- 68) Savoirdo M, Grisoli M, Girotti F, Testa D, Caraceni T. (1997). MRI in sporadic olivopontocerebellar atrophy and striatonigral degeneration. *Neurology* 48 :790-2.
- 69) Shrivastava A. (2007). The host cross bun sign. *Radiology* 245:606-7.
- 70) S.Thobois, T. Danaila, C. Scheiber, E. Broussole : Place de l'imagerie dans les syndromes parkinsoniens . *La lettre du neurologue* volume XVIII ; N°1 , janvier 2014.

- 71) Kitagaki H, Hirono N, Ishii K, Mori E. (2000). Corticobasal degeneration: evaluation of cortical atrophy by means of hemispheric surface display generated with MR images. *Radiology* 216:31-8
- 72) Ballmaier M, O'Brien JT, Burton EJ, et al. (2004). Comparing gray matter loss profiles between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using cortical pattern matching: diagnosis and gender effects. *Neuroimage* 23:325-35.
- 73) van Wassenhaer-van Hall HN, van den Heuvel AG, Algra A, Hoogenraad TU, Mali WP. (1996). Wilson disease: Findings at MR imaging and CT of the brain with clinical correlation. *Radiology* 198:531-6.
- 74) Renaud DL, Kotagal S. (2007). Pantothenate-kinase associated neurodegeneration (PKAN) eye of the tiger sign. *Pediatr Neurol* 36:70-1.
- 75) Thanvi B, Lo N, Roinson T. (2005). Vascular parkinsonism-an important cause of parkinsonism in older people. *Age Ageing* 34:114-9.
- 76) O'Donnell P, Buxton PJ, Pitkin A, Jarvis LJ. (2000). The magnetic resonance imaging appearances of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clin Radiol* 55 :273-80.
- 77) Nougaret S, Brunel H, Bourbotte G, Bonafe A. (2007). Diffusion-weighted MRI in sporadic Creutzfeld-Jacob disease. *J Neuroradiol* 34:260-6.
- 78) Quinn NP. Multiple system atrophy. The nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;32:78-89.
- 79) Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Magalhaes, Daniel SE, Quinn NP. Clinicopathological study of 35 cases of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:160-6. *Psychiatry* 1989;32:78-89.
- 80) Chrysostome V, Tison F, Yekhlef F, Sourgen C, Baldi I, Dartigues JF. Epidemiology of multiple system atrophy: a prevalence and pilot risk factor study in Aquitaine, France. *Neuroepidemiology* 2004;23:201-8.

- 81) Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G, Colosimo C, De Michele G, Marconi R, et al. Epidemiology of multiple system atrophy. ESGAP consortium. European study group of atypical parkinsonisms. *Neurol Sci* 2001;**22**:97-9.
- 82) Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Maghaes M, Daniel SE, Quinn NP. Clinical features and natural history of multiple System Atrophy
- 83) Analysis of 10 Tison F, Yekhlef F, Chrysostome V, Sourgen C. Prevalence of Multiple.
- 84) Adams RD, Eecken HV, Bogaert LV. Striatopallidal-nigral degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 1964;**23**:584-608. System Atrophy. *Lancet* 2000;**355**:495-6. 0 cases. *Brain* 1994;**117**:835-45.
- 85) Gilman S, Low PA, Quinn N et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Auton Nerv Syst* 1998;**74**(2-3):189-92.
- 86) Gilman S, Low PA, Quinn NP, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999;**163**:94-8.
- 87) Gilman S, Wenning GK, Low PA et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2008;**23**(Suppl. 1):S255.
- 88) Gilman S, Wenning GK, Low PA et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;**71**(9):670-6.
- 89) Trojanowski JQ, Revesz T. Proposed neuropathological criteria for the post mortem diagnosis of multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007;**33**(6):615-20.
- 90) Mathias CJ. Autonomic diseases: management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;**74**(Suppl. 3):42-7
- 91) Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 2008;**358**(6):615-24.

- 92) Pathak A, Senard JM. Pharmacology of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: from pathophysiology to management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2(3):393-403.
- 93) Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T et al. Urinary dysfunction and orthostatic hypotension in multiple system atrophy: which is the more common and earlier manifestation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68(1):65-9.
- 94) Mabuchi N, Hirayama M, Koike Y et al. Progression and prognosis in pure autonomic failure (PAF): comparison with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(7):947-52.
- 95) Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y et al. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord* 1997;12(2):133-47
- 96) Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhaes M et al. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain* 1994;117(Pt 4):835-45.
- 97) Damon-Perrière. N ; Meissner.W ; Tison.F :Atrophie multisystématisée : nouveaux critères diagnostiques. *Lettre Neurologue*.Vol VIII N°10 Novembre 2009.
- 98) Wenning GK, Geser F, Poewe W. Therapeutic strategies in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2005;20(Suppl. 12): S67-76.
- 99) Deguchi K, Ikeda K, Sasaki I et al. Effects of daily water drinking on orthostatic and postprandial hypotension in patients with multiple system atrophy. *J Neurol* 2007;254(6):735-40.
- 100) Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med* 1993;95(1):38-48.
- 101) Colosimo C, Tiple D, Wenning GK. Management of multiple system atrophy: state of the art. *J Neural Transm* 2005;112(12):1695-704.

- 102) Freeman R, Landsberg L, Young J. The treatment of neurogenic orthostatic hypotension with 3,4-DL-threo-dihydroxyphenylserine: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Neurology* 1999;53(9):2151-7.
- 103) Mathias CJ. L-dihydroxyphenylserine (droxidopa) in the treatment of orthostatic hypotension: the European experience. *Clin Auton Res* 2008;18 (Suppl. 1):25-9.
- 104) Hughes AJ, Colosimo C, Kleedorfer B et al. The dopaminergic response in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(11):1009-13.
- 105) Tison F, Wenning GK, Quinn NP et al. REM sleep behaviour disorder as the presenting symptom of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58(3):379-80.
- 106) Geser F, Wenning GK, Seppi K et al. Progression of multiple system atrophy (MSA): a prospective natural history study by the European MSA Study Group (EMSA SG). *Mov Disord* 2006;21(2):179-86
- 107) Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy a heterogenous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaz and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol* 1964;10:333-59.
- 108) Barsottini O.G., Felício A.C., Aquino C.C., Pedroso J.L. Progressive supranuclear palsy: new concepts *Arq Neuropsiquiatr* 2010 ; 68 (6) : 938-946
- 109) Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, Duvoisin RC. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1988;38: 1031-4.
- 110) Williams D.R., de Silva R., Paviour D.C., Pittman A., Watt H.C., Kilford L., et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism *Brain* 2005 ; 128 (Pt 6) : 1247-1258

- 111) Nath U., Ben-Shlomo Y., Thomson R.G., Lees A.J., Burn D.J. *Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: a clinical cohort study* *Neurology* 2003 ; 60 (6) : 910-916
- 112) O'Sullivan S.S., Massey L.A., Williams D.R., Silveira-Moriyama L., Kempster P.A., Holton J.L., et al. *Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy* *Brain* 2008 ; 131 (Pt 5) : 1362-1372
- 113) Williams D.R., Holton J.L., Strand K., Revesz T., Lees A.J. *Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy* *Mov Disord* 2007 ; 22 (15) : 2235-2241
- 114) Williams D.R., Lees A.J. *Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges* *Lancet Neurol* 2009 ; 8 (3) : 270-279
- 115) Josephs K.A., Duffy J.R. *Apraxia of speech and nonfluent aphasia: a new clinical marker for corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy* *Curr Opin Neurol* 2008 ; 21 (6) : 688-692
- 116) Hodges J.R., Davies R.R., Xuereb J.H., Casey B., Broe M., Bak T.H., et al. *Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia* *Ann Neurol* 2004 ; 56 (3) : 399-406
- 117) Cordato N.J., Halliday G.M., McCann H., Davies L., Williamson P., Fulham M., et al. *Corticobasal syndrome with tau pathology* *Mov Disord* 2001 ; 16 (4) : 656-667
- 118) Rojo A, Pernaute RS, Fontan A, Ruiz PG, Honnorat J, Lynch T, et al. *Clinical genetics of familial progressive supranuclear palsy.* *Brain* 1999;**122**(Pt7):1233-45.
- 119). Bouchard M., Suchowersky O. *Tauopathies: one disease or many?* *Can J Neurol Sci* 2011 ; 38 (4) : 547-556
- 120) Williams D.R., Holton J.L., Strand C., Pittman A., de Silva R., Lees A.J., et al. *Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive*

*supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome Brain. 2007 ; 130 (Pt 6) : 1566-1576*

121) Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. A progressive disorder of late adult life. *Trans Am Neurol Assoc* 1967;**92**:23-6.

122) Litvan I, and others. Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration: a clinicopathologic study. *Neurology* 1997;**48**:119-125

123) Gibb WR, Luthert PJ, Marsden CD. Corticobasal degeneration. *Brain* 1989;**112**:1171-92.

124) Fayet G, Vercelletto M, Bertout C, De kersaint-Gilly A, Feve JR. Anarthrie, apraxie progressive et syndrome pyramidal : forme clinique particulière de dégénérescence corticobasale ? Un cas avec étude en tomographie par émission monophotonique au HMPAO Tc 99M. *Rev Neurol* 1995;**151**:247-50.

125) Litvan I, Agid Y, Jankovic J, Goetz CG, Brandel JP, Lai EC, et al. Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olzewski syndrome). *Neurology* 1996;**46**:922-30.

126) Okazaki H, Lipton LS, Aronson SM. Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1961;**20**:237-44.

127) Daniel Weintraub et Howard I. Hurtig, « Presentation and Management of Psychosis in Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies », *American Journal of Psychiatry*, vol. 164, n° 10, 2007, p. 1491–1498

128) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB: report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;**47**:1113-24.

129) I. G. McKeith, D. W. Dickson, J. Lowe, M. Emre, J. T. O'Brien, H. Feldman et al., « *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium* », *Neurology*, vol. 65, n° 12, 2005, p. 1863-1872

130) Bradley WG, Mash DC., *Beyond Guam: the cyanobacteria/BMAA hypothesis of the cause of ALS and other neurodegenerative diseases ; Amyotroph Lateral Scler.* 2009; 10 Suppl 2:7-20.

131) Montastruc et Al, 1994 *Fund clin pharmacology* 1994 ; 8 :293-306 .

132) Critchley M. 1981. *Arteriosclerotic pseudo-parkinsonism.* In : Clifford Rose F., Capildes R., eds. *Research progress in Parkinson's disease.* London : Pitman Medical, 40-42.

133) Fenelon G., et al. 1995. *Parkinsonism and dilatation of the perivascular spaces (état criblé) of the striatum : a clinical, magnetic resonance imaging and pathological study.* *Mov Disord* 10 : 754-760.

134) . Calne D.B., et al. 1994. *Manganism and idiopathic parkinsonism : similarities and differences.* *Neurology* 44 : 1583-1586

135) Jankovic J. 1994. *Post-traumatic movement disorders : central and peripheral mechanisms.* *Neurology* 44 : 2006-2014.

136) Curran T., Lang A.E. 1994. *Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus : case reports, a review of the literature, and pathophysiological hypotheses.* *Mov Disord* 9 : 508-520

137) Lang A.E., Koller W.C., Fahn S. 1995. *Psychogenic parkinsonism.* *Arch Neurol* 52 : 802-810

138)Gibb W.R.G., Lees A.J. 1988. *The relevance of Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51 : 745-752

139) Ishikawa A, Takahashi H. *Clinical and neuropathological aspects of autosomal recessive juvenile parkinsonism.* *J Neurol* 1998;**245**:4-9.

140) Gouider-Khouja N, Larnaout A, Amouri R, Sfar S, Belal S, BenHamida C, et al. Autosomal recessive parkinsonism linked to parkin gene in a Tunisian family. Clinical, genetic and pathological study. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; **9**:247-51

141) Hughes A.J., Daniel S.E., Lees A.J. improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001 ; 57 (8) : 1497-9.

142) Hughes A.J., Ben-Shlomo Y., Daniel S.E., Lees A.J. 1992. What feature improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease : a clinicopathological study. *Neurology* 42 : 1142-1146

143) Hughes A.J., Lees A.J., Stern G.M. 1990. The apomorphine test to predict dopaminergic responsiveness in parkinsonian syndromes. *Lancet* 336 : 32-34.

144) Anaes. Conference de consensus de La maladie de Parkinson : criteres diagnostiques et therapeutiques. Texte de recommandations. *Rev Neurol* 2000 ; 156:281-94

145) Guillard A, Chastang C, Fénelon G. Étude à long terme de 416 cas de maladie de Parkinson, facteurs de pronostic et implications thérapeutiques. *Rev Neurol* 1986 ; 142 : 207-214

146) Gelb D.J., Oliver E., Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease *Arch Neurol* 1999 ; 56 (1) : 33-39

147) F Viallet, Dgayraud, B Bonnefoi-Kyriacou, C Dupel-Pottier, R Aurenty: Aspects cliniques et thérapeutiques de la maladie de Parkinson *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 17-060-A-50,200.

148) Bonnet AM. Les échelles de cotations de la maladie de Parkinson : quand et comment les utiliser ? Conférence de Consensus-Texte des experts. *Rev Neurol* 2000; 156 : S2b70-5.

149) Goetz C. New version of the UPDRS : development methods and working document for field testing. *AAN* 05, Miami, S47.001.

- 150) Lynd-Balta E, Haber SN, Primate striatonigral projection : a comparison of the sensorimotor-related striatum and the ventral striatum. *J comp Neurol*. 1994; 345: 562-78.
- 151) Hirsh E, Graybiel AM, Agid YA. Melanized dopaminergic Neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature* 1988 ; 334 : 345-8
- 152) Crutcher MD, DeLong MR. Single cell studies of the primate putamen. I. Functional organization. *Exp Brain Res* 1984 ; 53 : 233-43
- 153) Albin RL, Young AB, Penny IB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989 ;12 (10) :366-75.
- 154) Hirsh EC, Mouat A, Faucheux . Dopamine, tremor, and Parkinson's disease. *Lancet* 1992; 340 :125-6.
- 155) Rinne JO, Rumukainen J, Paljarvi L, et al. Dementia in Parkinson's disease is related to neuronal loss in the medial substantia nigra. *Ann Neurol* 1989 ;26 :47-50.
- 156) Harnois C, Di Paolo T, Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease, *Invest ophtalmol Vis Sci* 1990 ; 31 :2473-5.
- 157) Singaram C, Ashraf W, Gaumnitz EA, et al. Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *Lancet* 1995 ; 346 : 861-4.
- 158) Yelnik J. Dysfonctionnement des noyaux gris centraux. *Rev Neurol (Paris)* 2002 ; 158 : 7S33-41.
- 159) Graybiel AM. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1990 ;13 :244-254.
- 160) Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits : neuronal substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990 ;13 :266-271.

161) Kitada I, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S et al. Mutations in the Parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998 ; 392 : 605-608

62) Anheim. M : *La définition de la maladie de Parkinson est-elle génétique ? Pratique Neurologique- FMC* 2014 ;5 :164-167.

163) Mutez. E, Chartier-Harlin, Destée. A. *Génétique de la maladie de Parkinson. Pratique Neurologique-FMC* 2013 ; 4 : 3-10.

164) Polymeropoulos M.H., Higgins J.J., Golbe L.I., Johnson W.G., Ide S.E., Di Iorio G., et al. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23 *Science* 1996 ; 274 : 1197-1199

165) Polymeropoulos M.H., Lavedan C., Leroy E., Ide S.E., Dehejia A., Dutra A., et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease *Science* 1997 ; 276 : 2045-

166) Kruger R., Kuhn W., Muller T., Woitalla D., Graeber M., Kosel S., et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease *Nat Genet* 1998 ; 18 : 106-108

167) Zarranz J.J., Alegre J., Gomez-Esteban J.C., Lezcano E., Ros R., Ampuero I., et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia *Ann Neurol* 2004 ; 55 : 164-

168) Singleton A.B., Farrer M., Johnson J., Singleton A., Hague S., Kachergus J., et al. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease *Science* 2003

169) Fuchs J., Nilsson C., Kachergus J., Munz M., Larsson E.M., Schule B., et al. Phenotypic variation in a large Swedish pedigree due to SNCA duplication and triplication *Neurology* 2007;68 :916-922

170) Ross O.A., Braithwaite A.T., Skipper L.M., Kachergus J., Hulihan M.M.,

- Middleton F.A., et al. Genomic investigation of alpha-synuclein multiplication and parkinsonism *Ann Neurol* 2008 ; 63 : 743-750
- 171) Ibanez P., Lesage S., Janin S., Lohmann E., Durif F., Destee A., et al. Alpha-synuclein gene rearrangements in dominantly inherited parkinsonism: frequency, phenotype, and mechanisms *Arch Neurol* 2009 ; 66 : 102-108
- 172) Leroy E, Boyer R, Auburger G, et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998 ; 395 : 451-2.
- 173) Zimprich A, Biskup S, Leitner P, et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004 ; 44 : 601-7.
- 174) Paisan-Ruiz C, Jain S, Evans EW, et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 2004 ; 44 : 595-600.
- 175) Healy D.G., Falchi M., O'Sullivan S.S., Bonifati V., Durr A., Bressman S., et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study *Lancet Neurol* 2008 ; 7 : 583-590 .
- 176) Nichols WC, Pankratz N, Hernandez D, et al. Genetic screening for a single common LRRK mutation in familial Parkinson disease. *Lancet* 2005 ; 365 : 410-2.
- 177) Di Fonzo A, Rohe CF, Ferreira J, et al. A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet* 2005 ; 365 : 412-5.
- 178) Gilks WP, Abou-Sleiman P, Gandhi S, et al. A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. *Lancet* 2005 ; 365 : 415-6.
- 179) Brice A. Genetics of Parkinson's disease : LRRK2 on the rise. *Brain* 2005 ; 128 : 2760-2.

- 180) Lesage S, Durr A, Tazir M, et al. *LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs. N Engl J Med* 2006 ; 354 : 422-3.
- 181) Lesage S, Ibanez P, Lohmann E, et al. *The G2019S LRRK2 mutation in French and North African families with Parkinson's disease. Ann Neurol* 2005 ; 58 : 784-7.
- 182) Lesage S., Condroyer C., Klebe S., Honoré A., Tison F., Brefel-Courbon C., et al. *Identification of VPS35 mutations replicated in French families with Parkinson's disease Neurology* 2012 ; 78 (18) : 1449-1450
- 183) Strauss KM, Martins LM, Plun-Favreau H, et al. *Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. Hum Molec Genet* 2005 ; 14 : 2099–111.
- 184) Chartier-Harlin M.C., Dachsel J.C., Vilariño-Güell C., Lincoln S.J., Leprêtre F., Hulihan M.M., et al. *Translation initiator EIF4G1 mutations in familial Parkinson disease Am J Hum Genet* 2011 ; 89 (3) : 398-406
- 185) Gwinn-Hardy K., Chen J.Y., Liu H.C., Liu T.Y., Boss M., Seltzer W., et al. *Spinocerebellar ataxia type 2 with parkinsonism in ethnic Chinese Neurology* 2000 ; 55 (6) : 800-805
- 186) Gwinn-Hardy K., Singleton A., O'Suilleabhain P., Boss M., Nicholl D., Adam A., et al. *Spinocerebellar ataxia type 3 phenotypically resembling Parkinson disease in a black family Arch Neurol* 2001 ; 58 (2) : 296-299
- 187) Gan-Or Z, Giladi N, Rozovski U, Shifrin C, Rosner S, Gurevich T, et al. *Genotype-phenotype Correlation between GBA mutations and Parkinson disease risk and onset. Neurology* 2008;70:2277-83.
- 188) Lucking CB, Durr A, Bonifati Vet al. *Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. N Engl J Med* 2000;342:1560-7

- 189) Periquet M, Latouche M, Lohmann E et al. *Parkin mutations are frequent in patients with isolated early-onset parkinsonism. Brain* 2003;126:1271-8.
- 190) Ota Y, Miyoshi S., Ueda O, Mulai T, Maeda A. *Familial paralysis agitans juvenilis. A clinical, anatomical and genetic study. Folio Psychiatr Neural Inn* 1958 ; 12 : 112-121
- 191) Yamamura Y, Iida M, Ando K, Sobue I. *A juvenile familial disorder with rigido-spasticity, bradykinesia and minor dystonia alleviated after sleep. Rinsho Shinkeigoku* 1968 ; 8 : 233-243
- 192) Lucking C.B., Durr A., Bonifati V., Vaughan J., De Michele G., Gasser T., et al. *Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene N Engl J Med* 2000;342:1560-1567
- 193) Lohmann E., Periquet M., Bonifati V., Wood N.W., De Michele G., Bonnet A.M., et al. *How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? Ann Neurol* 2003 ; 54 :176-185
- 194) Yamamura Y., Kuzuhara S., Kondo K., Yanagi T., Uchida M., Matsumine H., et al. *Clinical, pathologic and genetic studies on autosomal recessive early-onset parkinsonism with diurnal fluctuation Parkinsonism Relat Disord* 1998 ; 4 : 65-72
- 195) Valente EM, Bentivoglio AR, Dixon PH, et al. *Localization of a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, PARK6, on human chromosome 1p35-p36. Am J Hum Genet* 2001 ; 68 : 895–900.
- 196) Bonifati V, Rizzu P, Van Baren MJ, et al. *Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. Science* 2003 ; 299 : 256–9.
- 197) Hampshire DJ, Roberts E, Crow Y, et al. *Kufor-Rakeb syndrome, pallido-pyramidal degeneration with supranuclear upgaze paresis and dementia, maps to 1p36. J Med Genet* 2001 ; 38 : 680–2.

- 198) Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, et al. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol* 2009 ; 65 : 19–23.
- 199) Di Fonzo A, Dekker MC, Montagna P, et al. FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. *Neurology* 2009 ; 20 (72) : 240–5.
- 200) Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of parkinsonism-chronic treatment with L- dopa. *N Engl J Med* 1969 ; 280 : 337-345
- 201) Tolosa E, Marti MJ, Valldeoriola F, Molinuevo JL. (1998). History of levodopa and dopamine agonists in Parkinson's disease treatment. *Neurology*, 50(suppl 6):S2-S10.
- 202) Biglan KM, Holloway RG Jr, McDermott MP, Richard IH, Parkinson Study Group CALM-PD Investigators. (2007). Risk factors for somnolence, edema, and hallucinations in early Parkinson's disease. *Neurology* 69:187-195.
- 203) Olanow CW, Rascol O, Hauser R et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361(13):1268-78.
- 204) Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002; 59: 1937-43.
- 205) Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al.; Parkinson Study Group. (2004). Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 351:2498-2508.
- 206) Olanow CW, Hauser RA, Gauger L, et al. (1995). The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 38:771-777.
- 207) Brundin P., Li J.Y., Holton J.L., Lindvall O., Revesz T. Research in motion: the enigma of Parkinson's disease pathology spread *Nat Rev Neurosci* 2008 ; 9 : 741-745

- 208) Cesaro P., Widner H. *Lessons learned from early clinical neural grafting Restorative therapies in Parkinson's disease* New York: Springer (2006). 78-92
- 209) Cochen V., Ribeiro M.J., Nguyen J.P., Gurruchaga J.M., Villafane G., Loc'h C., et al. *Transplantation in Parkinson's disease: PET changes correlate with the amount of grafted tissue* *Mov Disord* 2003 ; 18 : 928-932
- 210) Correia A.S., Anisimov S.V., Li J.Y., Brundin P. *Stem cell-based therapy for Parkinson's disease* *Ann Med* 2005 ; 37 : 487-498
- 211) Defer G., Geny C., Ricolfi F., Fenelon G., Monfort J., Remy P., et al. *Long-term outcome of unilaterally transplanted parkinsonian patients* *Brain* 1996 ; 119 : 41-50
- 212) Kaplitt M.G., Feigin A., Tang C., Fitzsimons H.L., Mattis P., Lawlor P.A., et al. *Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial* *Lancet* 2007 ; 369 : 2097-2105
- 213) Christine C.W., Starr P.A., Larson P.S., Eberling J.L., Jagust W.J., Hawkins R.A., et al. *Safety and tolerability of putaminal AADC gene therapy for Parkinson disease* *Neurology* 2009 ; 17 (73) : 1662-1669
- 214) LeWitt P.A., Rezai A.R., Leehey M.A., Ojemann S.G., Flaherty A.W., Eskandar E.N., et al. *AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial* *Lancet Neurol* 2011 ; 10 : 309-319
- 215) Destée A.(2000).*Quelles stratégies thérapeutiques sont à conseiller à la phase initiale de la maladie?* *Rev Neurol(Paris)*, 156 :S2b 109-S2b118.
- 216) FENELON G. (1997). *Maladie de Parkinson. Le traitement médical.* *Presse Médicale*, 26 : 1357-1361.

217) OLANOW CW, KOLLER WC. (1998). *An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease. Neurology, 50 (Suppl 3): S1-S57.*

218) FAHN S, ELTON RL, and the UPDRS Development Committee. (1987). In: FAHN S, MARSDEN CD, CALNE D, GOLDSTEIN M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease. Floral Park, NJ: Macmillan; 2:293-304.*

219) Rinne UK, Bracco F, Chouza C et al. *Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study Group. Drugs 1998;55(Suppl. 1):23-30.*

220) Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD et al. *A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. N Engl J Med 2000;342(20):1484-91.*

221) Parkinson Study Group. *Pramipexole versus levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a 4-year randomized controlled trial. Arch Neurol 2004;61(7):1044-53.*

222) Holloway RG, Shoulson I, Fahn S et al. Parkinson Study Group. *Pramipexole versus levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a 4-year randomized controlled trial. Arch Neurol 2004;61(7):1044-53.*

223) Antonini A, Tolosa E, Mizuno Y et al. *A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. Lancet Neurol 2009;8(10):929-37.*

224) Weintraub D, Koester J, Potenza MN et al. *Impulse control disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study of 3090 patients. Arch Neurol 2010;67(5):589-95.*

225) Melamed E, Ziv I, Djaldetti R. *Management of motor complications in advanced Parkinson's disease. Mov Disord 2007;22(Suppl. 17):S379-84.*

- 226) Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001;16(3):448-58.
- 227) Schrag A, Ben-shlomo Y, Brown R et al. Young-onset parkinson's disease revisited- clinical features, natural history , and mortality . *Mov Disord* 1998;13(6);885-94.
- 228) Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine- receptor treatment of Parkinson's disease; scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol* 2006; 5(8);-667-87
- 229) Witjas T, Kaphan E, Azulay JP. (2007). (non-motor fluctuations in Parkinson's disease). *Revue Neurol (Paris)* 163:846-850.
- 230) Volkmann J. (2007). Update on surgery for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 20 :465-469.
- 231 ) LeWitt PA, Burns RS, Newman RP. (1986). Dystonia in untreated parkinsonism. *Clin Neuropharmacol*, 9: 293-297
- 232) Kidron D, Melamed E. (1987). Form of dystonia in patients with parkinson's disease. *Neurology*, 37: 1009-1011.
- 233) Melamed E. (1979). Early morning dystonia. A late side effect of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 36: 308-310
- 234) Lees AJ, Shaw KM, Stern GM. (1977). "Off period" dystonia and "on period" choreoathetosis in levodopa-treated patients with Parkinson's disease. *Lancet*, 2: 1034.
- 235) Lees AJ, Stern GM. (1980). Bromocriptine in treatment of levodopa-induced end-of-dose dystonia. *Lancet*, 2: 215-216.
- 236) Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Benabid AL. (1998). Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 339: 1105-1111.

- 237) Drapier S, Gillioz AS, Leray E et al. Apomorphine infusion in advanced Parkinson's patients with subthalamic stimulation contraindications. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(1):40-4.
- 238] Pietz K., Hagell P., Odin P. Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long-term follow up *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 ; 65 : 709-716
- 239) Wenning G.K., Bösch S., Luginger E., Wagner M., Poewe W. Effects of long-term, continuous subcutaneous apomorphine infusions on motor complications in advanced Parkinson's disease *Adv Neurol* 1999 ; 80 : 545-548
- 240) Moreau. C, Annic.A, Devos.D, L.Defebvre. Comment gérer un traitement par : Duodopa dans la maladie de Parkinson évoluée. *Pratique Neurol-FMC* 2013 ; 4 :22-27.
- 241) Langston JW, Widner H, Goetz CG, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord* 1992 ; 7 (1) : 2–13.
- 242) Defer GL, Widner H, Marie RM, et al. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999 ; 14 (4) : 572–84.
- 243) Jankovic J, Cardoso F, Grossman RG, et al. Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonian, essential, and other types of tremor. *Neurosurgery* 1995 ; 37 (4) : 680–6 ; discussion 686–7.
- 244) Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992 ; 76 (1) : 53–61.
- 245) Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009 ; 8 (1) : 67–81.

- 246) Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation : summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006 ; 21 (Suppl 14) : S290–304.
- 247) BENABID AL, POLLAK P, GAO DM, HOFFMANN D, LIMOUSIN P, GAY E, PAYEN I, BENAZZOUZ A. (1996). Long-term suppression of tremor by chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg*, 84: 203-214.
- 248) SIEGFRIED J, TAUB E, WELLIS G. (1999). Long-term electrostimulation of the ventroposterolateral pallidum in the treatment of Parkinson's disease. *Adv Neurol*, 80: 623-626.
- 249) BERGMAN H, WICHMANN T, DELONG MR. (1990). Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*, 249: 1346-1348
- 250) BENAZZOUZ A, GROSS C, FEGER J, BORAUD T, BIOULAC B. (1993). Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosc*, 5: 382-389
- 251) LIMOUSIN P, POLLAK P, BENAZZOUZ A, HOFFMAN D, BROUSSOLLE E, PERRET JE, BENABID AL. (1995a). Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Mov Disord*, 10: 672-674.
- 252) KRACK P, POLLAK P, LIMOUSIN P, HOFFMAN D, BENAZZOUZ A, BENABID AL. (1998b). Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain*, 121:180-192.
- 253) Krack P., Batir A., Van Blercom N., Chabardes S., Fraix V., Ardouin C., et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1925-1934
- 254) Schüpbach W.M., Chastan N., Welter M.L., Houeto J.L., Mesnage V., Bonnet A.M., et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5-year follow-up *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; 76 : 1640-1644

- 255) Fuentes R, Petersson P, Siesser WB, Caron MG, Nicoletis MA, [« Spinal cord stimulation restores locomotion in animal models of Parkinson's disease »](#) *Science* 2009;323:1578-1582 sciencemag.org
- 256) Stefani A., Lozano A.M., Peppe A., Stanzione P., Galati S., Tropepi D., et al. *Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease* *Brain* 2007 ; 130 : 1596-1607
- 257) Wade D, Gage H, Owen C, et al. *Multidisciplinary rehabilitation for people with Parkinson's disease : a randomised controlled study.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 ; 74 : 158–62.
- 258) Beach T.G., Adler C.H., Sue L.I., Vedders L., Lue L., White Iii C.L., et al. *Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders* *Acta Neuropathol* 2009 ; 119 : 689-702
- 259) Dickson D.W., Fujishiro H., Orr C., DelleDonne A., Josephs K.A., Frigerio R., et al. *Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease* *Parkinsonism Relat Disord* 2009 ; 15 (S3) : S1-5
- 260) Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, Fraix V, VanBlercom N, Xie J, et al. *Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease* *Mov Disord* 2003;18:524-530
- 261) Maricle R.A., Nutt J.G., Valentine R.J., Carter J.H. *Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study* *Neurology* 1995 ; 45 : 1757-1760
- 262) S. Thobois, B. Ballanger , A. Poisson , E. Broussolle. *Imagerie des signes non moteurs dans la maladie de Parkinson.* *neurologie*.2012.05.007.
- 263) Chaudhuri K.R., Healy D.G., Chapira A.H. *Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management* *Lancet Neurol* 2006 ; 5 : 235-245

- 264) Aarsland D., Kurz M.W. *The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease* *J Neurol Sci* 2010 ; 289 : 18-22
- 265) Low KA, Miller J, Vierck E. *Response slowing in Parkinson's disease : a psychophysiological analysis of premotor and motor processes.* *Brain* 2002 ; 125 : 1980–94.
- 266) Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, Qian S, Rodnitzky RL, Dawson JD. *Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia.* *Neurology* 2005 ; 65 : 1907–13.
- 267) Malapani C, Pillon B, Dubois B, et al. *Impaired simultaneous cognitive task performance in Parkinson's disease : a dopamine-related dysfunction.* *Neurology* 1994 ; 44 : 319–26.
- 268) Brown RG, Marsden CD. *Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease.* *Brain* 1988 ; 111 : 323–45.
- 269) Nakano I., Hirano A. *Parkinson's disease: neuron loss in the nucleus basalis without concomitant Alzheimer's disease* *Ann Neurol* 1984 ; 15 : 415-418
- 270) Emre M., Aarsland D., Albanese A., Byrne E.J., Deuschl G., De Deyn P.P., et al. *Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease* *New Engl J Med* 2004 ; 351 : 2509-2518
- 271) Aarsland D., Ballard C., Walker Z., Bostrom F., Alves G., Kossakowski K., et al. *Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial* *Lancet Neurol* 2009 ; 8 : 613-618
- 272) Diederich N.J., Fenelon G., Stebbins G., Goetz C.G. *Hallucinations in Parkinson disease* *Nat Rev Neurol* 2009 ; 5 : 331-3
- 273) Cheng A.V., Ferrier I.N., Morris C.M., Jabeen S., Sahgal A., McKeith I.G., et al. *Cortical serotonin-52 receptor binding in Lewy body dementia, Alzheimer's and Parkinson's diseases* *J Neurol Sci* 1991 ; 106 : 50-55

- 274) Harding A.J., Broe G.A., Halliday G.M. *Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe* *Brain* 2002 ; 125 : 391-403
- 275 Chastan. N, Hartmann. A. *Prise en charge médicale des patients atteints de syndromes parkinsoniens atypiques dégénératifs.* *Rev Neurol* 2006 ; 162 :11, 1147-1158.
- 276) Pollak P., Tison F., Rascol O., Destee A., Pere J.J., Senard J.M., et al. *Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo-controlled study with open follow-up* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 ; 75 : 689-695
- 277) MORGANTE L, EPIFANIO A, SPINA E et al. (2002). *Quetiapine versus clozapine: a preliminary report of comparative effects on dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease.* *Neurol Sci*, 23: S89-90.
- 278) Aarsland D., Bronnick K., Alves G., Tysnes O.B., Pedersen K.F., Ehrt U., et al. *The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 ; 80 : 928-930
- 279) RICHARD IH, JUSTUS AW, KURLAN R. (2004). *Relationship between mood and motor fluctuations in Parkinson's disease.* *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 13: 35-41.
- 280) Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, et al. *A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease.* *Mov Disord* 2008 ; 23 : 183-9.
- 281) Okun MS, Fernandez HH. *Will tricyclic antidepressants make a come-back for depressed Parkinson's disease patients ?* *Neurology* 2009 ; 72 : 868-9.
- 282) Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. *Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease : a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial.* *Lancet Neurol* 2010 ;9 : 573-80.

- 283) Levy R, Czernecki V. *Apathy and the basal ganglia.* *J Neurol* 2006 ; 253 (Suppl. 7) : 54–61.
- 284) Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. *Impulse control disorders in Parkinson's disease. A cross-sectional study of 3090 patients.* *Arch Neurol* 2010 ; 67 : 589–95.
- 285) Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, et al. *Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease.* *Mov Disord* 2009 ; 24 : 1561–1570.
- 286) Agid Y., Ruberg M., Dubois B., Javoy-Agid F. *Biochemical substrates of mental disturbances in Parkinson's disease* *Adv Neurol* 1984 ; 40 : 211-218
- 287) Lozachmeur. C, Drapier. D. *Apathie et stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson.* *Rev Neurol* 2012 ; 168 :11, 620-623.
- 288) Dujardin .K, Defebvre.L. *Apathie et maladie de Parkinson : aspects cliniques, physiopathologie et évaluation .* 168 *Revneuro.* 2012.598-604.
- 289) Pal PK, Calnr DB, Samii A, et al. *A review of normal sleep and its disturbances in Parkinson's disease.*
- 290) Menza M, Dobkin RD, Marin H, et al. *Sleep disturbances in Parkinson's disease.* *Mov Disord* 2010 ; 25 (Suppl. 1) : S117–22.
- 291) Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, et al. *Autonomic dysfunctions in Parkinson's disease.* *Neurol Sci* 2003 ; 24 : S32–4.
- 292) Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EMM, et al. *Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease.* *Mov Disord* 1991 ; 6 : 151–6.
- 293) Aranda B, Perrigot M, Mazieres L et al. (1983). *Bladder sphincter disorders in Parkinson's disease.* *Rev Neurol (Paris)* 139 : 283-288.
- 294) Bonnet AM, Pichon J, Vidailhet M et al. (1997). *Urinary disturbances in striatonigral degenerescence and Parkinson's disease : clinical and urodynamic aspects.* *Mov Disord* 12 : 509-513.

- 295) Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T et al. (2001). Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71 : 600-606.
- 296). Blanchard-Dauphin. A. Troubles urinaires et maladie de Parkinson *Rev Neurol FMC* : 2009. 165-HS1
- 297) Araki I, Kuno S. (2000). Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the International Prostate Symptom Score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68 : 429-433.
- 298) Christmas TJ, Kempster PA, Chapple CR et al. (1988). Role of subcutaneous apomorphine in parkinsonian voiding dysfunction. *Lancet* 2 : 1451-1453.
- 299) Stocchi F, Carbone A, Inghilleri M et al. (1997). Urodynamic and neurophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62 : 507-511.
- 300) Eadie M.J., Tyrer J.H. Alimentary disorders in parkinsonism *Aust Ann Med* 1965 ; 14 : 13-22
- 301) Edwards L.L., Pfeiffer R.F., Quigley E.M., Hofman R., Balluf  
Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease *Mov Disord* 1991 ; 6 : 151-156
- 302) Johnston B.T., Li Q., Castell J.A., Castell D.O. Swallowing and esophageal function in Parkinson's disease *Am J Gastroenterol* 1995 ; 90 : 1741-1746
- 303) Basille-Fantinato.A , Krystkowiak.P. Hypersialorrhée chez le patient parkinsonien , *Pratique Neurologique* ; FMC 2010.
- 304) Postma A.G., Heesters M., van Laar T., et al. Radiotherapy to the salivary glands as treatment of sialorrhea in patients parkinsonism *Mov Disord* 2007 ; 22 : 2430-2435
- 305) Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34:957-9.

- 306) Ford B. *Pain in Parkinson's disease. Clin Neurosci* 1998; 5:63-72.
- 307) Riley D, Lang AE, Blair RDG et al. *Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:63-6.
- 308) Vaserman-Lehuédée N, Verin M. *Douleurs de l'épaule et maladie de Parkinson. Rev Rhum* 1999;66:249-53.
- 309) Sandyk R, Bamford CR, Iacono RP. *Pain and sensory symptoms in Parkinson's disease. Int J Neurosci* 1988; 39:15-25.
- 310) Brown RG, Jahanshani M, Quinn N, et al. *Sexual function in patients with Parkinson's disease and their.*
- 311) Munoz E, Oliva R, Obach V, Marti MJ, Pastor P, Ballesta F, Tolosa E. 1997. *Identification of Spanish familial Parkinson's disease and screening for the Ala53Thr mutation of the  $\alpha$ -synuclein gene in early onset patients. Neurosci Lett* 235: 57–60.
- 312) Farrer M, Wavrant-De Vrieze F, Crook R, Boles L, Perez-Tur J, Hardy J, Johnson WG, Steele J, Maraganore D, Gwinn K, et al. 1998. *Low frequency of  $\alpha$ -synuclein mutations in familial Parkinson's disease. Ann Neurol* 43: 394–397.
- 313) Scott WK, Yamaoka LH, Stajich JM, Scott BL, Vance JM, Roses AD, Pericak-Vance MA, Watts RL, Nance M, Hubble J, et al. 1999. *The  $\alpha$ -synuclein gene is not a major risk factor in familial Parkinson disease. Neurogenetics* 2: 191–192.
- 314) Alfredo Morabia, *Historical Developments in Epidemiology [archive]*, Birkhäuser Verlag, (ISBN 3-7643-6818-7).
- 315) Ray M. Merrill, *Introduction to Epidemiology, Historical Developments in Epidemiology [archive]*, Chap. 2, Jones & Bartlett Learning LLC ed., 2010.

- 316) *Changing Concepts: Background to Epidemiology [archive]*, Duncan & Associates publishers.
- 317) Vieregge P. (1994). *Genetic factors in the etiology of idiopathic Parkinson's disease. JNeural Trans (P-D Sect)*, 8 : 1-37.
- 318) Kurtzke JF. (1984). *Neuroepidemiology. Ann Neurol*, 16 : 265-277.
- 319) Payami H., Bernard S., Larsen K., Kaye J., Nutt J. (1995). *Genetic anticipation in Parkinson's disease. Neurology*, 45 : 135-8.
- 320) Bonifati V., Vanacore N., Meco G. (1994). *Anticipation of onset age in familial Parkinson's disease. Neurology*, 44 : 1978-1979.
- 321) Lazzarini A.S., Myers R.H., Zimmerman T.R., Mark M.H., Golbe L.I., Sage L.I., Johnson W.C., Duvoisin R.C. (1994). *A clinical genetic study of Parkinson's disease: evidence for dominant transmission. Neurology*, 44 : 499-506.
- 322) Payami H., Larsen K., Bernard S., Nutt J. (1994). *Increased risk of Parkinson's disease in parents and siblings of patients. Ann Neurol*, 36 : 659-661.
- 323) Lazzarini A.S., Myers R.H., Zimmerman T.R., Mark M.H., Golbe L.I., Sage L.I., Johnson W.C., Duvoisin R.C. (1994). *A clinical genetic study of Parkinson's disease: evidence for dominant transmission. Neurology*, 44 : 499-506.
- 324) Golbe L.I., Di Iorio G., Bonavita V., Miller D.C., Duvoisin R.C. (1990). *A large kindred with autosomal dominant Parkinson's disease. Ann Neurol*, 27 : 276-282.

325) Maraganore D.M., Harding A.E., Marsden C.D. (1991). A clinical and genetic study of familial Parkinson's disease. *Mov Disord*, 6 : 205-11.

326) Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, Saito M, Tsuji S, Obata F. A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. *Ann Neurol* 51: 296–301, 2002.

327) Olga Corti, Suzanne Lesage, and Alexis Brice : WHAT GENETICS TELLS US ABOUT THE CAUSES AND MECHANISMS OF PARKINSON'S DISEASE ; *Physiol Rev* 91: 1161–1218, 2011  
*doi:10.1152/physrev.00022.2010*

328). Gonzalez-Fernandez MC, Lezcano E, Ross OA, Gomez-Esteban JC, Gomez-Busto F, Velasco F, Alvarez-Alvarez M, Rodriguez-Martinez MB, Ciordia R, Zarranz JJ, Farrer MJ, Mata IF, de Pancorbo MM. Lrrk2-associated parkinsonism is a major cause of disease in Northern Spain. *Parkinsonism Relat Disord* 13: 509–515, 2007.

329) Gorostidi A, Ruiz-Martinez J, Lopez de Munain A, Alzualde A, Masso JF. LRRK2 G2019S and R1441G mutations associated with Parkinson's disease are common in the Basque Country, but relative prevalence is determined by ethnicity. *Neurogenetics* 10: 157–159, 2009.

330) Simon-Sanchez J, Marti-Masso JF, Sanchez-Mut JV, Paisan-Ruiz C, Martinez-Gil A, Ruiz-Martinez J, Saenz A, Singleton AB, Lopez de Munain A, Perez-Tur J. Parkinson's disease due to the R1441G mutation in Dardarin: a founder effect in the Basques. *Mov Disord* 21: 1954–1959, 2006.

331) Di Fonzo A, Tassorelli C, De Mari M, Chien HF, Ferreira J, Rohe CF, Riboldazzi G, Antonini A, Albani G, Mauro A, Marconi R, Abbruzzese G, Lopiano L, Fincati E, Guidi M, Marini P, Stocchi F, Onofrj M, Toni V, Tinazzi M, Fabbrini G, Lamberti P, Vanacore N, Meco G, Leitner P, Uitti RJ, Wszolek ZK, Gasser T, Simons EJ, Breedveld GJ, Goldwurm S, Pezzoli G, Sampaio C, Barbosa E,

- Martignoni E, Oostra BA, Bonifati V. Comprehensive analysis of the LRRK2 gene in sixty families with Parkinson's disease. *Eur J Hum Genet* 14: 322–331, 2006.
- 332) Nuytemans K, Meeus B, Crosiers D, Brouwers N, Goossens D, Engelborghs S, Pals P, Pickut B, Van den Broeck M, Corsmit E, Cras P, De Deyn PP, Del-Favero J, Van Broeckhoven C, Theuns J. Relative contribution of simple mutations vs. copy number variations in five Parkinson disease genes in the Belgian population. *Hum Mutat* 30: 1054–1061, 2009.
- 333) Ross OA, Spanaki C, Griffith A, Lin CH, Kachergus J, Haugarvoll K, Latsoudis H, Plaitakis A, Ferreira JJ, Sampaio C, Bonifati V, Wu RM, Zabetian CP, Farrer MJ. Haplotype analysis of Lrrk2 R1441H carriers with parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 15: 466–467, 2009.
- 334) Shojaee S, Sina F, Farboodi N, Fazlali Z, Ghazavi F, Ghorashi SA, Parsa K, Sadeghi H, Shahidi GA, Ronaghi M, Elahi E. A clinic-based screening of mutations in exons 31, 34, 35, 41, and 48 of LRRK2 in Iranian Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 24: 1023–1027, 2009.
- 335) Zimprich A, Muller-Myhsok B, Farrer M, Leitner P, Sharma M, Hulihan M, Lockhart P, Strongosky A, Kachergus J, Calne DB, Stoessl J, Uitti RJ, Pfeiffer RF, Trenkwalder C, Homann N, Ott E, Wenzel K, Asmus F, Hardy J, Wszolek Z, Gasser T. The PARK8 locus in autosomal dominant parkinsonism: confirmation of linkage and further delineation of the disease-containing interval. *Am J Hum Genet* 74: 11–19, 2004.
- 336) Cho JW, Kim SY, Park SS, Jeon BS. The G2019S LRRK2 mutation is rare in Korean patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Clin Neurol* 5: 29–32, 2009.
- 337) Lu CS, Simons EJ, Wu-Chou YH, Fonzo AD, Chang HC, Chen RS, Weng YH, Rohe CF, Breedveld GJ, Hattori N, Gasser T, Oostra BA, Bonifati V. The LRRK2 I2012T, G2019S, and I2020T mutations are rare in Taiwanese patients

*with sporadic Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 11: 521–522, 2005.*

338) Punia S, Behari M, Govindappa ST, Swaminath PV, Jayaram S, Goyal V, Muthane UB, Juyal RC, Thelma BK. *Absence/rarity of commonly reported LRRK2 mutations in Indian Parkinson's disease patients. Neurosci Lett 409: 83–88, 2006*

339) Tan EK, Tan LC, Lim HQ, Li R, Tang M, Yih Y, Pavanni R, Prakash KM, Fook-Chong

S, Zhao Y. *LRRK2 R1628P increases risk of Parkinson's disease: replication evidence. Hum Genet 124: 287–288, 2008.*

340) Zabetian CP, Yamamoto M, Lopez AN, Ujike H, Mata IF, Izumi Y, Kaji R, Maruyama H, Morino H, Oda M, Hutter CM, Edwards KL, Schellenberg GD, Tsuang DW, Yearout D, Larson EB, Kawakami H. *LRRK2 mutations and risk variants in Japanese patients with Parkinson's disease. Mov Disord 24: 1034–1041, 2009.*

341) Bialecka M, Hui S, Klodowska-Duda G, Opala G, Tan EK, Drozdzik M. *Analysis of LRRK 2 G 2019 S and I 2020 T mutations in Parkinson's disease. Neurosci Lett 390: 1–3, 2005.*

342) Pchelina SN, Yakimovskii AF, Emelyanov AK, Ivanova ON, Schwarzman AL, Singleton

AB. *Screening for LRRK2 mutations in patients with Parkinson's disease in Russia: identification of a novel LRRK2 variant. Eur J Neurol 15: 692–696, 2008.*

343) Bras JM, Guerreiro RJ, Ribeiro MH, Januario C, Morgadinho A, Oliveira CR, Cunha L, Hardy J, Singleton A. *G2019S dardarin substitution is a common cause of Parkinson's disease in a Portuguese cohort. Mov Disord 20: 1653–1655, 2005.*

344) Civitelli D, Tarantino P, Nicoletti G, Ciro Candiano IC, Annesi F, De Marco EV, Carrideo S, Rocca FE, Condino F, Spadafora P, Pugliese P, D'Asero S,

Morelli M, Paglionico S, Annesi G, Quattrone A. *LRRK2 G6055A mutation in Italian patients with familial or sporadic Parkinson's disease. Clin Genet 71: 367–370, 2007.*

345) Di Fonzo A, Tassorelli C, De Mari M, Chien HF, Ferreira J, Rohe CF, Riboldazzi G, Antonini A, Albani G, Mauro A, Marconi R, Abbruzzese G, Lopiano L, Fincati E, Guidi M, Marini P, Stocchi F, Onofrj M, Toni V, Tinazzi M, Fabbrini G, Lamberti P, Vanacore N, Meco G, Leitner P, Uitti RJ, Wszolek ZK, Gasser T, Simons EJ, Breedveld GJ, Goldwurm S, Pezzoli G, Sampaio C, Barbosa E, Martignoni E, Oostra BA, Bonifati V. *Comprehensive analysis of the LRRK2 gene in sixty families with Parkinson's disease. Eur J Hum Genet 14: 322–331, 2006.*

346) Hassin-Baer S, Laitman Y, Azizi E, Molchadski I, Galore-Haskel G, Barak F, Cohen OS, Friedman E. *The leucine rich repeat kinase 2 (LRRK2) G2019S substitution mutation. Association with Parkinson disease, malignant melanoma and prevalence in ethnic groups in Israel. J Neurol 256: 483–487, 2009.*

347) Hulihan MM, Ishihara-Paul L, Kachergus J, Warren L, Amouri R, Elango R, Prinjha RK, Upmanyu R, Kefi M, Zouari M, Sassi SB, Yahmed SB, El Euch-Fayeche G, Matthews PM, Middleton LT, Gibson RA, Hentati F, Farrer MJ. *LRRK2 Gly2019Ser penetrance in Arab-Berber patients from Tunisia: a case-control genetic study. Lancet Neurol 7:591–594, 2008.*

348) Orr-Urtreger A, Shifrin C, Rozovski U, Rosner S, Bercovich D, Gurevich T, Yagev- More H, Bar-Shira A, Giladi N. *The LRRK2 G2019S mutation in Ashkenazi Jews with Parkinson disease: is there a gender effect? Neurology 69: 1595–1602, 2007.*

349) Ozelius LJ, Senthil G, Saunders-Pullman R, Ohmann E, Deligtisch A, Tagliati M, Hunt AL, Klein C, Henick B, Hailpern SM, Lipton RB, Soto-Valencia

J, Risch N, Bressman SB. *LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. N Engl J Med* 354: 424–425, 2006.

350). Goldwurm, S., Di Fonzo, A., Simons, E.J., Rohe, C.F., Zini, M., Canesi, M., Tesei, S., Zecchinelli, A., Antonini, A., Mariani, C. et al. (2005) *The G6055A (G2019S) mutation in LRRK2 is frequent in both early and late onset Parkinson's disease and originates from a common ancestor. J. Med. Genet., 42, e65.*

351). Warren, L., Gibson, R., Ishihara, L., Elango, R., Xue, Z., Akkari, A., Ragone, L., Pahwa, R., Jankovic, J., Nance, M. et al. (2008) *A founding LRRK2 haplotype shared by Tunisian, US, European and Middle Eastern families with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat. Disord., 14, 77–80.*

352) Zabetian, C.P., Hutter, C.M., Yearout, D., Lopez, A.N., Factor, S.A., Griffith, A., Leis, B.C., Bird, T.D., Nutt, J.G., Higgins, D.S. et al. (2006) *LRRK2 G2019S in families with Parkinson disease who originated from Europe and the Middle East: evidence of two distinct founding events beginning two millennia ago. Am. J. Hum. Genet., 79, 752–758.*

353) Tomiyama, H., Li, Y., Funayama, M., Hasegawa, K., Yoshino, H., Kubo, S., Sato, K., Hattori, T., Lu, C.S., Inzelberg, R. et al. (2006) *Clinicogenetic study of mutations in LRRK2 exon 41 in Parkinson's disease patients from 18 countries. Mov. Disord., 21, 1102–1108.*

354) Zabetian, C.P., Morino, H., Ujike, H., Yamamoto, M., Oda, M., Maruyama, H., Izumi, Y., Kaji, R., Griffith, A., Leis, B.C. et al. (2006) *Identification and haplotype analysis of LRRK2 G2019S in Japanese patients with Parkinson disease. Neurology, 67, 697–699.*

355) Pirkevi, C., Lesage, S., Condroyer, C., Tomiyama, H., Hattori, N., Ertan, S., Brice, A. and Basak, A.N. (2009) *A LRRK2 G2019S mutation carrier from Turkey shares the Japanese haplotype. Neurogenetics, 10, 271–273.*

- 356) Suzanne Lesage, Etienne Patin, Christel Condroyer, Anne-Louise Leutenegger, Ebba Lohmann, Nir Giladi<sup>6</sup>, Anat Bar-Shira, Soraya Belarbi, Nassima Hecham, Pierre Pollak, Anne-Marie Ouvrard-Hernandez, Soraya Bardien, Jonathan Carr, Traki Benhassine, Hiroyuki Tomiyama, Caroline Pirkevi<sup>1</sup>, Tarik Hamadouche, Cécile Cazeneuve, A. Nazli Basak, Nobutaka Hattori, Alexandra Durr, Meriem Tazir, Avi Orr-Urtreger, Lluís Quintana-Murci and Alexis Brice for the French Parkinson's Disease Genetics: Parkinson's disease-related LRRK2 G2019S mutation results from independent mutational events in humans. *Study Group Human Molecular Genetics*, 2010, Vol. 19, No. 10 1998–2004.
- 357) Conrad P. *Story of reconquista (in French)* 1998. Paris: University Press of France.
- Di Fonzo A, Rohe CF, Ferreira J, Chien HF, Vacca L, et al. 2005: A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet* 365: 412-415.
- 358) Florent Diéterlen, Gérard Lucotte: *Origin of the G2019S mutation associated to Parkinson's disease in Europeans and in North Africans*; Center of Molecular Neurogenetics.
- 359) Valente E.M., Abou-Sleiman P.M., Caputo V., Muqit M.M., Harvey K., Gispert S., et al. *Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1* *Science* 2004; 304 (5674): 1158-1160
- 360) Klein C., Schlossmacher M.G. *Parkinson disease, 10 years after its genetic revolution: multiple clues to a complex disorder* *Neurology* 2007; 69 (22): 2093-2104
- 361) Park J, Kim SY, Cha GH, Lee SB, Kim S, Chung J. (2005). *Drosophila DJ-1 mutants show oxidative stress-sensitive locomotive dysfunction*. *Gene* 361:133-139.

## Résumé

*La maladie de Parkinson est une affection dégénérative du Système Nerveux Central intéressant essentiellement les neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée, responsable de symptômes moteurs: akinésie, hypertonie crantée, tremblement de repos. Cette triade parkinsonienne constitue le socle principal du diagnostic établi dans les critères de cette pathologie. L'étiologie exacte de la maladie de Parkinson demeure inconnue. L'hypothèse actuelle la plus plausible combine à la fois les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux. C'est une étude portant sur 570 malades ayant un syndrome parkinsonien. Parmi ces 570 malades, 488 (85,6%) patients répondaient aux critères de diagnostic de maladie de Parkinson dopa-sensible. La présence d'un ou de plusieurs autres cas de maladie de Parkinson dans la famille a été retrouvée dans 49 cas (10,04 %) ; ceux-ci ont été classés comme cas index de parkinson familial. 36 familles (73,5%) étaient non consanguine de transmission autosomique dominante et 13 (26,5%) familles consanguine dont 11 (22,44%) familles de transmission autosomique dominante et 02 (4,08%) familles de transmission autosomique récessive. L'âge moyen de début de la maladie était de  $55,23 \pm 13,32$  ans, le sex ratio de 1.22 avec une légère prédominance masculine, une endogamie de 26,5%. Cliniquement la maladie de Parkinson forme familiale est similaire à la maladie de parkinson sporadique ; il ya une variabilité intrafamiliale et interfamiliale de toutes les caractéristiques cliniques . Génétiquement la maladie de Parkinson forme familiale en Algérie est hétérogène avec deux modes de transmission : autosomique dominant et autosomique récessif. Le gène LRRK2, est le plus fréquent dans notre population d'étude pour les modes de transmission dominante consanguine et non consanguine confondus. Les gènes Parkine et Pink1, sont rares et sont exclusivement à mode de transmission consanguin récessif. La durée d'évolution de la maladie était longue ( $16.57 \pm 7.4$ ) chez les patients consanguins particulièrement dans les*

*familles où le mode de transmission était autosomique récessif. Les effets indésirables moteurs liés aux traitements dopaminergiques étaient plus marqués chez les patients à début précoce. Tandis que les patients à début tardif avait une progression motrice plus rapide, une moins bonne sensibilité à la dopathérapie, une moindre fréquence des complications motrices. Des troubles de la marche et de l'équilibre plus importants.*

*Mots clés : maladie de Parkinson idiopathique, maladie de Parkinson forme familiale, étude clinique et génétique.*