

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 2015

THÈSE N° 3156

**Principaux déterminants du fardeau des
aidants de patients atteints de la maladie de
Parkinson**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 23 Octobre 2015

par

Pauline Chatainier

Née le 24/04/1987

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

- M. le Professeur Philippe COURATIER.....Président
M. le Professeur Laurent MAGY Juge
M. le Professeur Jean-Yves SALLE Juge
M. le Professeur Jean-Pierre CLEMENT Juge
M. le Docteur Frédéric TORNAY Directeur de Thèse



Université
de Limoges

Remerciements

A Monsieur le Professeur Couratier,

Professeur des Universités de Neurologie, CHU Limoges,

Praticien hospitalier,

Responsable de service,

Je vous suis très reconnaissante de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et d'avoir accepté de juger ce travail. Merci d'avoir permis ma formation dans cette belle spécialité durant les quatre années passées dans votre service.

Veillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance et mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Magy,

Professeur des Universités de Neurologie, CHU Limoges,

Praticien hospitalier,

Je vous remercie pour votre enseignement de la neurologie au cours de mon internat, et pour l'attention que vous porterez à ce travail. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur SALLE,

*Professeur des Universités de Médecine Physique et de Réadaptation,
CHU Limoges,*

Praticien hospitalier,

Responsable de service,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Merci de m'avoir accueilli dans votre service dès le début de ma formation d'interne. Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jean Pierre CLEMENT,

Professeur des Universités de Psychiatrie, CH Esquirol,

Praticien hospitalier,

Responsable de pôle,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et de me faire l'honneur de juger mon travail. Veuillez recevoir l'expression de ma respectueuse gratitude.

A Monsieur de Docteur Frédéric TORNAY,

Praticien hospitalier de Neurologie, CHU Limoges

Je te remercie d'avoir accepté de travailler avec moi sur ce projet, dans toutes les étapes allant du choix du sujet à la relecture. Merci pour ta formation prodiguée sur cette maladie si riche cliniquement. Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A ma famille si chère

A mes parents, pour leur soutien inconditionnel. Merci de m'avoir permis de faire ces études, de m'avoir soutenu à chaque étape, d'avoir su comprendre mon choix de quitter notre ville natale. Merci de m'avoir permis de devenir qui je suis. J'espère que vous savez que je vous serez toujours reconnaissante pour cela.

A Sophie, maintenant tu as construit ta famille mais j'espère toujours garder une place dans la tienne. Merci d'avoir su me comprendre à des moments clés de mes études, de ton soutien. Avec Bertrand, merci de m'avoir accueilli de longues journées de révision qui me paraissaient interminables mais travailler chez vous était tellement plus agréable que la bibliothèque !

A Manon et Sissi, mes nièces adorées, ne grandissez pas trop vite !!

A Clémence, sache que malgré la distance je serais toujours présente à tes côtés, je te remercie pour ton soutien, ton habitude de toujours penser à moi au bon moment, merci pour ces moments passés ensemble, ils seront encore nombreux !

A ma grand-mère Yvette, certes, j'ai fait une thèse sur la maladie de Parkinson mais je ne vais pas pour autant soigner la tienne parce que tu ne l'as pas ! Merci pour ta bonne humeur, ton sourire à chaque moment passé ensemble.

A mes grands-parents Louis, Simone, René, de là où vous êtes, continuez de veiller sur moi.

A mes amis,

De Toulouse,

Aurèle, Olivier, Camille, Guillemette, Charlotte, je regrette que la distance nous empêche de nous voir plus souvent mais soyez sûr de mon amitié sincère.

Olivia, Grande Marie, Charlie, Isabelle, Marie S., Caroline, Oriane, vous m'avez fait passé des moments inoubliables, merci pour tous ces souvenirs de soirées ou vacances ensemble, j'espère en construire de nouveaux avec vous.

De Limoges,

A Julie et Alexandra, merci tout simplement d'être là. Julie, j'ai tellement de bons moments qui me reviennent en pensant à toi, merci pour ta bonne humeur continuelle (au moins avec moi !), Alexandra, d'avoir été ma coloc depuis le début à Limoges, c'était trop triste sans toi ces 6 derniers mois...

A Claire, Anne Laure, Raphaëlle, Mes colocs ! Cela a été un vrai plaisir de vivre avec chacune de vous, vous m'avez toutes apportées beaucoup d'amitié, de rigolades... Vivement que l'on se retrouve toutes très vite pour nos soirées filles !

A Justine, Lionel, Pierre, Aurélie, David, Nico, Odile, Pauline, Antoine, Hélène, Sophie, merci d'avoir fait en sorte que je me sente chez moi à Limoges avec vous. Cet internat reste inoubliable grâce à vous.

A Marie, malgré ton déménagement à Toulouse, tu fais partie du clan Limoges ! Merci de ton amitié, elle m'est précieuse.

A Anthony, merci de ton soutien. Merci de nous avoir permis de traverser cette épreuve de distance, et d'avoir été présent à chaque étape malgré tout. Merci du regard que tu poses sur moi qui me donne le courage d'avancer. Vivement la suite à tes côtés.

Aux différents services que j'ai eu la chance de fréquenter,

A toute l'équipe de neurologie du CHU de Limoges grâce à qui je me suis toujours sentie à ma place dans ce service,

A mes co internes, certains déjà chefs : Laetitia, Alexis, Claire M., Olivier, Claire L. (ca y est ! je reviens !!), Sanae, Hélène.

A Hélène et Christian, merci d'avoir passé quelques heures à m'aider dans ce travail.

A l'équipe bordelaise qui m'a accueilli ces 6 derniers mois, merci Pr TISON, Pr MEISSNER, Dr Marchal pour votre formation au cours des visites et staff,

A Brice, Antoine, Alexandre, Sylvain, j'ai beaucoup apprécié travailler avec chacun de vous, merci de ce que vous m'avez apporté et de votre compréhension sur mes quelques absences en cette fin de semestre chargée !



Université
de Limoges

FACULTÉ
DE MÉDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS : Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor (CS)	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe (CS)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L.

(CS)

BORDESSOULE Dominique
(CS)

HEMATOLOGIE

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

CHARISSOUX Jean-Louis

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

CLAVERE Pierre

RADIOTHERAPIE

(CS)

CLEMENT Jean-Pierre
(CS)

PSYCHIATRIE D'ADULTES

COGNE Michel
(CS)

IMMUNOLOGIE

CORNU Elisabeth

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

COURATIER Philippe
(C.S.)

NEUROLOGIE

DANTOINE Thierry
(CS)

GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT

DARDE Marie-Laure
(C.S.)

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

DAVIET Jean-Christophe

MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION

DESCAZEAUD Aurélien

UROLOGIE

DES GUETZ Gaëtan

CANCEROLOGIE

DESPORT Jean-Claude

NUTRITION

DRUET-CABANAC Michel
(CS)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

DUMAS Jean-Philippe

UROLOGIE

(C.S.)

DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie (CS)	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure (CS)	MEDECINE INTERNE
FEUILLARD Jean (CS)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (CS)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

(CS)

MATHONNET Muriel

CHIRURGIE DIGESTIVE

MELLONI Boris

PNEUMOLOGIE

(CS)

MOHTY Dania

CARDIOLOGIE

MONTEIL Jacques

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

(CS)

MOREAU Jean-Jacques

NEUROCHIRURGIE

(C.S.)

MOUNAYER Charbel

RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE

NATHAN-DENIZOT Nathalie

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

(CS)

NUBUKPO Philippe

ADDICTOLOGIE

PARAF François

MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE

(CS)

PLOY Marie-Cécile

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

(CS)

PREUX Pierre-Marie

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE
ET PREVENTION

ROBERT Pierre-Yves

OPHTALMOLOGIE

(C.S.)

SALLE Jean-Yves

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION

(C.S.)

SAUTEREAU Denis

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

(CS)

STURTZ Franck

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

(CS)

TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (CS)	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis (CS)	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
VERGNENEGRE Alain (CS)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François (CS)	PHYSIOLOGIE
VIROT Patrice	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS DES DISCIPLINES
MEDICALES**

BRIE Joël CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre VASCULAIRE	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARIN Benoît SANTÉ et	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la PREVENTION
MURAT Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
TCHALLA Achille VIEILLISSEMENT	GERIATRIE et BIOLOGIE du
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DES MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie

MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

MENARD Dominique

MEDECINE GENERALE

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule

MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS EMERITES

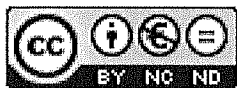
ADENIS Jean-Paul

MERLE Louis

MOULIES Dominique

VALLAT Jean-Michel

Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Abréviations

MP : Maladie de Parkinson
MPI : Maladie de Parkinson idiopathique
GPi : Globus pallidum interne
GPe : Globus pallidum externe
NST : Noyaux sous thalamique
IRM : Imagerie par résonance magnétique
PSP : Paralyse supra-nucléaire
AMS : Atrophie multi-systématisée
DCB : Dégénérescence cortico-basale
DCL : Démence à corps de Lewy
VPP : valeur prédictive positive
MCI : Mild cognitive impairment
IMAO-B : inhibiteur de la mono amine oxydase de type B
ICOMT : inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase
SHF : Stimulation haute fréquence
LED : Levodopa equivalent dose
PDQ : Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire
SF 36: Short Form Health Survey
MDS UPDRS: Movement Disorder Unified Parkinson's Disease Rating Scale
HAD : Hospital Anxiety and Depression scale
MoCA : Montreal Cognitive Assessment
PDQ: Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire
NMSS: Non Motor Symptoms Scale
IPQRB : Brief Illness Perception Questionnaire
EQ 5D: EuroQol
CSI : Carergiver Strain Index

Table des matières

Introduction	18
1. La maladie de Parkinson (MP).....	19
1.1. Généralités et historique.....	19
1.2. Epidémiologie.....	19
1.3. Physiopathologie	22
1.4. Critères diagnostiques.....	24
1.4.1. Critères cliniques	24
1.4.2. Examens complémentaires.....	27
1.5. Critères histologiques	28
1.6. Clinique	30
1.6.1. Aspects moteurs.....	30
1.6.1.1. Le tremblement parkinsonien	30
1.6.1.2. L'akinésie.....	31
1.6.1.3. La rigidité	31
1.6.2. Signes non moteurs.....	32
1.6.2.1. Les troubles psychiques : [8].....	33
1.6.2.2. Les troubles cognitifs	35
1.6.2.3. Les troubles du sommeil	37
1.6.2.4. La dysautonomie : (HAS)	37
1.7. Diagnostic différentiel	38
1.7.1. Médicaments	38
1.7.2. Toxiques	40
1.7.3. Autres maladies neurologiques dégénératives.....	40
1.7.3.1. Atrophie multi systématisée	40
1.7.3.2. Paralyse supra nucléaire progressive.....	40
1.7.3.3. Dégénérescence cortico basale	40
1.7.3.4. Démence à corps de Lewy.....	40
1.7.4. Maladie de Wilson.....	40
1.7.5. Syndrome parkinsonien vasculaire	41
1.8. Traitements.....	41
1.8.1. Pharmacologiques [25]	41
1.8.1.1. Anticholinergiques.....	42
1.8.1.2. L-dopa.....	42
1.8.1.3. Agonistes dopaminergiques	44
1.8.1.4. Inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (MAO-B).....	44
1.8.1.5. Inhibiteurs de la cathécol-O-méthyltransférase (COMT).....	45
1.8.1.6. Amantadine.....	45
1.8.2. Traitement chirurgical	45
1.8.3. Stratégies de prise en charge thérapeutique (HAS) [16]	47
1.8.3.1. Initiation du traitement.....	47
1.8.3.2. Traitement au stade des complications motrices	48
1.8.4. Traitement en équivalent Dopa	49
2. Fardeau et aidant en médecine	51
2.1. Les aidants	51
2.2. Le fardeau	51
2.2.1. Echelles utilisées	51
2.2.2. Principaux déterminants du Zarit.....	52
2.2.2.1. Modèle général du fardeau	52
2.2.2.2. Fardeau étudié dans les maladies neurodégénératives	54
2.2.2.3. Fardeau et maladie de Parkinson.....	55
2.3. Qualité de vie.....	55
2.3.1. Echelles utilisées	55
2.3.2. Qualité de vie étudiée dans la maladie de Parkinson.....	56

3. ETUDE	57
3.1. Objectif	57
3.2. Matériel et méthode	57
3.2.1. Méthodologie	57
3.2.2. Recueil de données	57
3.2.3. Analyse statistique	61
3.3. Résultats	62
3.3.1. Caractéristiques de la population	62
3.3.2. Examen clinique du patient parkinsonien :	63
3.3.3. Echelles du patient.....	64
3.3.4. Echelles de l'aidant	65
3.3.5. Résultats généraux	66
3.4. Discussion	67
3.4.1. Discussion de l'objectif principal.....	67
3.4.2. Points forts de notre étude	68
3.4.3. Faiblesses de notre étude.....	68
3.4.4. Interprétation des résultats.....	69
Conclusion	72
Références bibliographiques	73
SERMENT D'HIPPOCRATE	96

Introduction

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative fréquente, due essentiellement à une dégénérescence du système dopaminergique nigro-strié.

Les symptômes de la maladie sont essentiellement moteurs avec des formes à prédominance tremblante ou akinéto-rigide avec apparition au cours de l'évolution de troubles de la marche et de troubles posturaux. Ils s'associent des symptômes non moteurs, plus ou moins précoces dans la maladie.

Tous ces paramètres cliniques sont responsables d'un handicap dans les formes évoluées.

Nous avons voulu nous intéresser dans ce travail au retentissement de l'ensemble des symptômes du patient sur la santé de son conjoint afin de préciser quelles formes cliniques de la maladie sont les plus handicapantes.

Nous avons fait une étude prospective avec réalisation chez le patient d'une évaluation globale de sa maladie (aspects moteurs, non moteurs et cognitifs), et chez le conjoint d'une évaluation de son retentissement (qualité de vie, fardeau, dépression, anxiété).

Le but principal de l'étude étant de déterminer les facteurs les plus fortement corrélés au fardeau de l'aidant du patient atteint de la maladie de Parkinson.

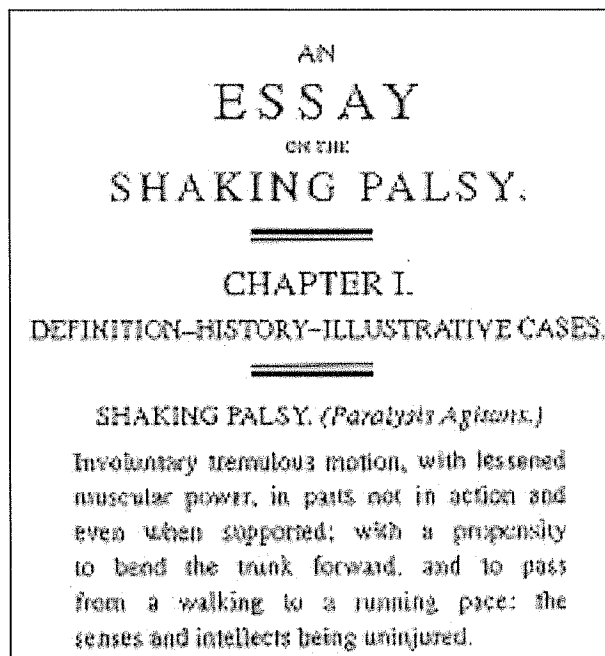
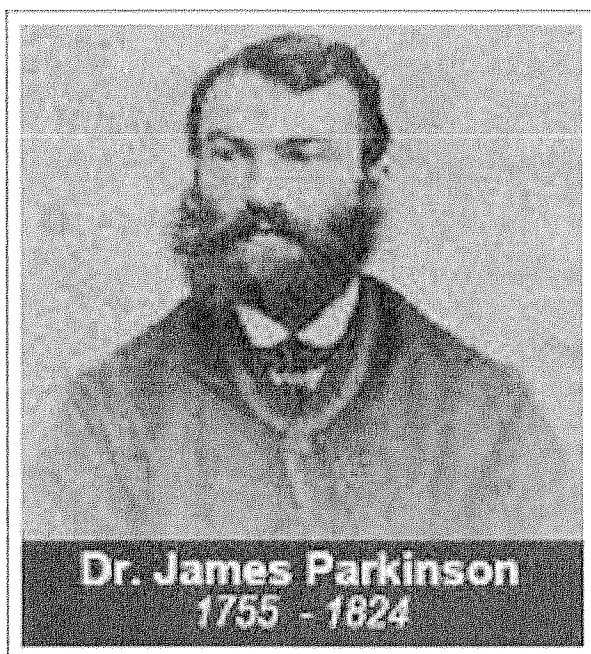
1. La maladie de Parkinson (MP)

1.1. Généralités et historique

La MP est la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. La maladie de Parkinson idiopathique (MPI) est de cause inconnue, touchant à la fois les systèmes dopaminergiques (atteinte de la voie nigrostriée à l'origine des symptômes cardinaux) et les systèmes cholinergique, noradrénergique et sérotoninergique (responsables de symptômes dopa-résistant et pouvant expliquer la variabilité des symptômes d'un patient à l'autre). Cette dégénérescence a pour conséquence la mort neuronale par apoptose.

Cette affection a été décrite pour la première fois en 1817 par un chirurgien anglais, Sir James Parkinson, sous la dénomination de « paralysie trépidante ». Il publie alors un essai sur 6 cas de paralysie trépidante : *An Essay on the Shaking Palsy*.

Mais c'est le neurologue français, Jean-Martin Charcot qui a précisé sa symptomatologie au XIXème siècle, notamment en faisant la différence entre rigidité, faiblesse et bradykinésie.



Né le 11 avril : journée mondiale de la maladie de Parkinson

1.2. Epidémiologie

Il s'agit d'une maladie ubiquitaire.

La prévalence est estimée à 827 patients atteints pour 100 000 habitants.

Dans le monde, la prévalence de cette maladie s'échelonne entre 0.1% et 0.2% environ de la population générale, avec une tendance à l'augmentation avec l'âge. À 60 ans, la prévalence est d'environ 1%, mais s'élève à plus de 4% à 80 ans.

L'incidence de la maladie s'élève à un million de nouveaux cas par année dans le monde (source: OMS) et son incidence en France est d'environ 15/100 000 habitants/an.

La maladie de Parkinson touche légèrement plus les hommes que les femmes.

On ne note pas de variations régionales ni ethniques des sujets.

Le diagnostic actuel repose sur des données purement cliniques, même si différentes techniques, en particulier d'imagerie médicale, commencent à améliorer sa fiabilité et sa probabilité.

De ce fait, les données épidémiologiques ainsi que les projections qui en sont issues sont à interpréter avec prudence.

La majorité des cas surviennent entre 40 et 70 ans avec un âge moyen de début de 55 ans. Dans 15% des cas, la maladie survient avant l'âge de 40 ans (formes « précoces ») ; exceptionnellement avant 20 ans (formes « juvéniles »). Dans 80% des cas, il n'existe pas d'autres cas dans la famille du patient (forme sporadique) et dans 20% des cas, il existe un antécédent familial (forme familiale). On considère actuellement que la maladie de Parkinson est multifactorielle, impliquant des facteurs environnementaux et génétiques.

Facteurs environnementaux :

Une augmentation du risque de développer une maladie de Parkinson a été observée chez les personnes exposées professionnellement aux pesticides. Un lien a pu être mis en évidence notamment lors d'une exposition aux insecticides et herbicides. L'association avec les fongicides n'a, à ce jour, pas été mise en évidence mais le nombre d'études est nettement moins important. Parmi les principales familles de pesticides, les chercheurs ont mis en évidence chez les hommes atteints un risque jusqu'à 2,4 fois plus élevé que chez les témoins pour les insecticides de type organochloré. Cette famille de pesticides qui regroupe par exemple le lindane et le DDT a été largement utilisée en France entre les années 1950 et 1990 et se caractérise par une persistance dans l'environnement de nombreuses années après l'utilisation. Les chercheurs précisent toutefois qu'on ne peut pas, à partir de ces résultats, exclure l'implication d'autres types de pesticides moins fréquemment utilisés. [1] La MP peut être reconnue en France comme maladie professionnelle en cas d'exposition professionnelle aux pesticides supérieure à dix ans.

De nombreuses études cas-témoin retrouvent une diminution du risque de développer une MP chez les fumeurs. Plusieurs hypothèses ont été avancées :

- symptomatique (la nicotine augmenterait la synthèse de dopamine par une action « IMAO-B like » et diminuerait les symptômes parkinsoniens),
- neuroprotecteur (la nicotine diminuerait la neurodégénérescence),
- épidémiologique (les patients fumeurs décèderaient plus précocement que les non-fumeurs),
- neuropsychologique (la personnalité pré-morbide des sujets parkinsoniens diminuerait l'envie de fumer, avec parfois même des sevrages inexplicables quelques années avant la découverte d'une MP).

Facteurs génétiques :

L'implication de facteurs génétiques dans la maladie de Parkinson a été démontrée par la découverte de loci chromosomiques liés à la maladie puis des gènes responsables de formes de transmission mendélienne (forme monogénique).

Concernant les formes autosomiques dominantes, les mutations des gènes SNCA (park1) et LRRK2 (park8) sont les plus fréquentes et les mieux connues. Le gène SNCA code pour une protéine appelée « alpha-synucléine » qui est un composant principal des corps de Lewy. L'étude de ce gène et de cette protéine ont permis la création d'anticorps spécifiques anti-phasynucléine qui permettent de suivre la progression histologique de la maladie. La mutation G2019S du gène LRRK2 (park8) est actuellement la cause la plus fréquente des cas familiaux de maladie de Parkinson. Sa fréquence varie énormément selon l'origine géographique du patient (7% des cas d'origine européenne, 35% des cas d'origine maghrébine ou juive).

Concernant les formes autosomiques récessives, la mutation Parkine (Park2) explique 50% des formes précoces de maladie de Parkinson et l'essentiel des formes juvéniles.

À côté des formes monogéniques, les études d'association pangénomique ont identifiées des facteurs de susceptibilité génétique à développer la maladie de Parkinson, retrouvant des gènes déjà connus pour les formes monogéniques de maladie de Parkinson (SNCA, LRRK2) mais aussi d'autres gènes (MAPT impliqué dans les formes génétiques de maladie d'Alzheimer) dont le rôle reste encore à déterminer dans la maladie de Parkinson.

[2]

Tableau 1 : Gènes responsables maladie de Parkinson

Locus	Chromosomal position	Gene	Inheritance	Disorder	Mutations
<i>PARK1</i>	4q21-22	<i>SNCA</i>	AD	EOPD	A30P, E46K, H50Q, G51D, A53T; genomic duplications/triplications
<i>PARK2</i>	6q25.2-27	<i>Parkin</i>	AR	EOPD	~170 mutations, including point mutations and exonic rearrangements
<i>PARK3</i>	2p13	Unknown	AD	Classical PD	Unconfirmed
<i>PARK5</i>	4p14	<i>UCHL1</i>	AD	Classical PD	Unreplicated mutations in single sibling pair
<i>PARK6</i>	1p35-36	<i>PINK1</i>	AR	EOPD	~50 point mutations; rare large deletions
<i>PARK7</i>	1p36	<i>DJ-1</i>	AR	EOPD	~15 point mutations and large deletions
<i>PARK8</i>	12q12	<i>LRRK2</i>	AD	Classical PD	~7 pathogenic (including G2019S) of ~80 missense mutations
<i>PARK9</i>	1p36	<i>ATP13A2</i>	AR	Kufor-Rakeb Syndrome	~5 point mutations
<i>PARK10</i>	1p32	Unknown	Risk factor	Classical PD	Unconfirmed
<i>PARK11</i>	2q36-37	Unknown (not <i>GIGYF2</i>)	AD	LOPD	7 missense variants
<i>PARK12</i>	Xq21-25	Unknown	Risk factor	Classical PD	Unconfirmed
<i>PARK13</i>	2p12	<i>HTRA2</i>	AD or Risk factor	Classical PD	2 missense variants
<i>PARK14</i>	22q13.1	<i>PLA2G6</i>	AR	Early onset dystonia-parkinsonism	2 missense mutations
<i>PARK15</i>	22q12-13	<i>FBXO7</i>	AR	Early onset parkinsonism-pyramidal syndrome	3 point mutations
<i>PARK16</i>	1q32	Unknown	Risk factor	Classical PD	Unconfirmed
<i>PARK17</i>	16q11.2	<i>VPS35</i>	AD	Classical PD	~3 missense variants
<i>PARK18</i>	3q27.1	<i>EIF4G1</i>	AD	Classical PD	Rare mutations

AD autosomal dominant, AR autosomal recessive, EOPD early onset Parkinson's disease, LOPD late onset Parkinson's disease, PD Parkinson's disease

L'HAS en 2011 a publié des recommandations sur le dépistage des anomalies génétiques : des analyses génétiques peuvent être demandées en fonction de l'histoire familiale de la MP (modes de transmission) et de l'âge de début de la maladie :

- Sporadique avec âge de début ≤ 40 ans.
- Autosomique récessif (au moins 2 atteints dans la même fratrie issus des parents apparemment non atteints, ou consanguinité) avec âge de début inférieur à 50 ans.
- Autosomique dominant (au moins 2 générations atteintes) avec âge de début inférieur à 50 ans.
- Si le patient est d'origine juive ou nord-africaine car les formes familiales sont plus fréquentes.

1.3. Physiopathologie

Le syndrome parkinsonien est dû à la mort des neurones dopaminergiques de la substance noire. Le syndrome clinique parkinsonien apparaît quand plus de 80% des neurones sont détruits. Les noyaux gris centraux : striatum (noyau caudé et putamen),

pallidum (globus pallidum interne et externe : GPi et GPe), noyau sous thalamique (NST), et locus niger jouent un rôle essentiel dans le contrôle et l'élaboration des actes moteurs.

Les neurones dopaminergiques du faisceau nigro-strié ont leur corps cellulaire dans le locus niger et leurs terminaisons nerveuses dans le striatum. Ils exercent un contrôle sur l'activité des neurones du striatum.

Ces projections dopaminergiques font synapse, dans le striatum, sur deux types de récepteurs.

Premièrement, le putamen contient des récepteurs à la dopamine de type D1 : ces récepteurs permettent une activation des neurones striataux, qui projettent alors vers le GPi afin d'y exercer une activité inhibitrice GABAergique. Ainsi inhibé, le GPi (qui exerce normalement une activité tonique inhibitrice sur le thalamus) libère le noyau ventral antérieur et le noyau ventral latéral du thalamus de leur état inactif. Les neurones thalamiques peuvent alors exercer leur activité stimulatrice sur les différentes aires motrices corticales et permettre ainsi l'initiation des mouvements. Cette voie est appelée voie directe.

Deuxièmement, le putamen comporte des récepteurs à la dopamine de type D2 (cf. schéma) : [3]

L'activation de ces récepteurs résulte en une forte inhibition des neurones striataux, qui diminuent alors leurs décharges inhibitrices sur le GPe. Ainsi activé, le GPe permet une régulation négative de la voie directe grâce à une activité inhibitrice directe du GPe sur le GPi. En outre, le GPe exerce également une activité GABA inhibitrice sur le NST, ce qui permet également une limitation de l'activité du GPi. Cette voie est appelée voie indirecte.

La perte neuronale au niveau du locus niger entraîne une dégénérescence de la voie nigro-striatale, une diminution des terminaisons dopaminergiques striatales, une chute du taux de dopamine dans le striatum et dans le locus niger.

Nous expliquons la mort neuronale par l'hypothèse du stress oxydatif qui traduit l'hyperactivité des radicaux libres et entraîne la destruction des tissus. Or les neurones de la substance noire sont les plus exposés à des quantités élevées de radicaux libres et les plus sensibles. Autre hypothèse de la mort neuronale : la production excessive de neurotransmetteurs excitateurs (glutamate) qui déclencherait l'apoptose.

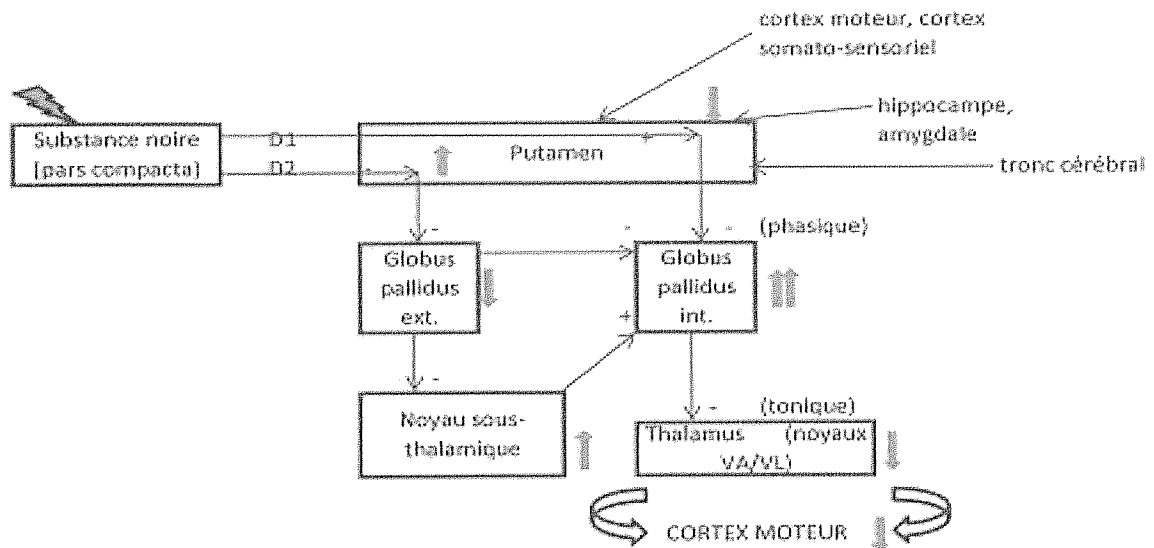


Figure 1 : Fonctionnement des noyaux gris centraux

Dans la maladie de Parkinson, une lésion (éclair rouge) localisée dans la substance noire Pars compacta entraîne une perturbation générale du fonctionnement des ganglions de la base (flèches rouges), aboutissant à une sur-activation du GPi, une forte inhibition du cortex moteur, et une rareté des mouvements.

1.4. Critères diagnostiques

La distinction entre la MPI et les autres syndromes parkinsoniens peut être difficile, notamment au début de la maladie.

En effet, il n'existe actuellement aucun marqueur clinique ou paraclinique permettant de faire avec certitude la distinction entre ces différents syndromes parkinsoniens du vivant du patient. L'analyse clinique de séries rétrospectives avec vérification neuro-pathologique a cependant permis d'élaborer des critères diagnostiques de la MPI et de la paralysie supranucléaire progressive (PSP) avec une bonne spécificité diagnostique ou une sensibilité correcte. En revanche, les critères des atrophies multisystématisées (AMS), de la dégénérescence corticobasale (DCB) et de la démence à corps de Lewy (DCL) ne sont pas évalués et restent à préciser.

1.4.1. Critères cliniques

Les critères cliniques habituellement retenus dans la littérature sont les trois signes cardinaux de la maladie : tremblement de repos, bradykinésie, rigidité – auxquels s'ajoutent l'asymétrie, l'absence de signe atypique, l'absence d'autre étiologie et une réponse marquée à la L Dopa.

Le diagnostic de certitude de la maladie repose sur l'histologie cérébrale post-mortem.

Il existe une étude ayant comparé les signes cliniques des critères cliniques avec une confirmation histo-pathologique, mais qui est peu utilisable du fait de son caractère minimaliste (analyse de deux des trois signes cardinaux et absence d'une autre cause identifiée de syndrome parkinsonien).

Une seule étude clinico-pathologique rétrospective a permis d'évaluer la valeur prédictive positive des différents critères cliniques en les confrontant systématiquement à la vérification neuro-pathologique du diagnostic de MPI.

Cette étude, portant sur 100 cas de MPI diagnostiqués cliniquement, a fait l'objet d'un examen neuro-pathologique dans le cadre de la banque de cerveaux de la «Société de la Maladie de Parkinson du Royaume-Uni», ne confirmant le diagnostic de MPI que dans 76 de ces cas. Les 24 cas, pour lesquels aucun corps de Lewy n'a été observé, se répartissaient en 6 cas de PSP, 6 cas de maladie type Alzheimer, 5 cas d'AMS, 3 cas d'atteinte vasculaire, 2 cas d'atrophie nigrique isolée sans corps de Lewy, 1 cas de syndrome parkinsonien post-encéphalitique et 1 cas sans anomalie significative.

Les valeurs prédictives positives (VPP) étaient les suivantes :

1/Le tremblement : 91 % lorsqu'il était prédominant et 82 % lorsqu'il était au second plan, associé à un autre signe clinique.

2/L'asymétrie des symptômes : 85 %.

3/Le syndrome akinéto-rigide: 82 % lorsqu'il était associé, et seulement 57 % lorsqu'il était prédominant.

La VPP augmentait à 88 % pour la combinaison des 3 signes cardinaux et à 90 % si ces 3 signes étaient associés à un début asymétrique et à l'absence de signes atypiques pour la MPI.

La réponse clinique à la L-Dopa obtenait une VPP de 78 % en cas d'efficacité marquée sur les symptômes.

Le diagnostic de MPI peut être remis en cause à tout moment. Il est adapté à l'évolution de la maladie et peut se faire en 3 étapes:

- Au début de la phase symptomatique, les critères ayant une VPP élevée doivent être privilégiés:

Tremblement de repos, asymétrie initiale des symptômes.

L'absence de signes atypiques pour le diagnostic de MPI (contribuant à exclure les autres syndromes parkinsoniens dégénératifs) et l'absence d'autres étiologies (écartant les syndromes parkinsoniens secondaires) seront aussi vérifiées à ce stade, comme tout au long du suivi du patient.

Cette démarche initiale nécessite un examen neurologique précis et complet comprenant une anamnèse soignée.

À ce stade dit «de novo», le critère pharmacologique (réponse clinique marquée à la L-Dopa) n'est pas significatif.

En cas de doute diagnostique suggérant l'existence d'une autre affection que la MPI, des examens complémentaires peuvent être réalisés.

- Après un délai de 3 à 5 ans, la réponse pharmacologique devient un critère utilisable si l'amélioration des symptômes est supérieure à 50 % (score UPDRS: Fahn et al, 1987)

Cette réponse pharmacologique doit être testée en utilisant la L-Dopa et/ou un agoniste dopaminergique à doses suffisantes. Cela permet d'écarter les autres syndromes parkinsoniens dégénératifs qui répondent moins bien au traitement dopaminergique à ce stade de la maladie.

Il convient de vérifier aussi l'absence de signes cliniques atypiques, et que l'évolution a bien été progressive.

- Après une dizaine d'années d'évolution de la MPI, la réponse pharmacologique est confirmée et s'accompagne fréquemment de dyskinésies et de fluctuations d'efficacité.

L'évaluation clinique permet encore d'éliminer les formes prolongées des autres syndromes parkinsoniens dégénératifs.

Il est donc primordial de rechercher dès les premiers stades de la maladie des **drapeaux rouges** pouvant faire remettre en question le diagnostic. Un drapeau rouge est un signe neurologique atypique ou inattendu pour la maladie de Parkinson faisant évoquer un diagnostic différentiel. Les drapeaux rouges reconnus pour cette maladie sont énoncés ci-dessous :

- instabilité posturale et chutes précoces
- dysphagie, dysarthrie précoce, syndrome pseudo bulbaire
- dysautonomie précoce

- démence initiale ou précoce
- signes pyramidaux
- signes cérébelleux
- signes de corne antérieure
- troubles de l'oculomotricité verticale
- tremblements myocloniques
- progression rapide
- absence de réponse prolongée à la L-Dopa
- dyskinésies dopa-induites absentes ou atypiques
- perte rapide de la marche et de la station debout
- antécolis exagéré et contractures dystoniques fixées

1.4.2. Examens complémentaires

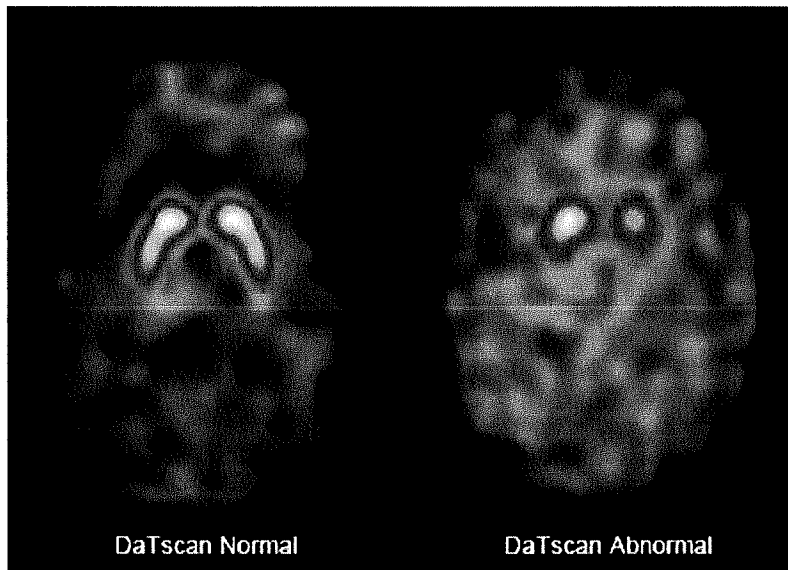
Quel que soit le stade de la maladie, les examens complémentaires n'apportent pas actuellement de contribution significative au diagnostic positif de MPI. Cependant, certains d'entre eux tels que les examens biologiques, l'imagerie cérébrale, les explorations urodynamiques, les examens électrophysiologiques ou les tests neuropsychologiques peuvent être demandés s'il existe un doute suggérant un éventuel diagnostic différentiel.

Les examens sont les suivants :

- les examens biologiques permettent d'éliminer une maladie de Wilson chez les patients jeunes
- l'imagerie cérébrale n'apporte pas de signe positif dans la MPI, mais permet de vérifier l'absence de signes parfois rencontrés dans les autres syndromes parkinsoniens dégénératifs ou d'autres affections non parkinsoniennes
- les explorations urodynamiques sont surtout utiles pour le diagnostic d'une AMS
- parmi les examens électrophysiologiques, l'enregistrement électro-oculographique peut avoir un intérêt pour le diagnostic de certains syndromes parkinsoniens dégénératifs
- les tests neuropsychologiques peuvent être demandés à la recherche d'anomalies fréquentes dans certains autres syndromes parkinsoniens dégénératifs (PSP, DCB ou DCL par exemple) ou pour objectiver l'existence d'un syndrome démentiel lors de

l'évolution de la maladie. Ce syndrome démentiel doit faire évoquer un autre diagnostic en début d'évolution mais sa fréquence augmente avec l'âge dans les MPI. [4]

- l'imagerie cérébrale fonctionnelle (tomographie à émission de positons -TEP- et tomographie à émission de simples photons -TESP-) peut être justifiée pour montrer des anomalies (inconstantes) évocatrices de MPI, mais n'est pas de pratique courante
- DAT scan : Tomographie d'émission monophotonique avec un radio traceur ligand du transporteur de la dopamine. Cet examen permet de détecter la dénervation dopaminergique présynaptique dans le cas d'un syndrome parkinsonien dégénératif. D'après l'HAS, le DAT scan est indiqué dans le diagnostic différentiel entre tremblement essentiel et syndrome parkinsonien.



Imagerie DAT Scan

1.5. Critères histologiques

Dès 1912, des lésions évocatrices ont pu être mises en évidence notamment par la description des corps de Lewy. Initialement, ces lésions paraissaient spécifiques de la maladie de Parkinson mais ce caractère pathognomonique a été remis en cause en raison de la description de plus en plus fréquente d'observations anatomocliniques de démence progressive avec parkinsonisme dans lesquelles des corps de Lewy étaient retrouvés avec une répartition diffuse, non seulement dans les structures sous-corticales, mais aussi dans le cortex.

L'apport des techniques immunocytochimiques, par l'utilisation d'anticorps marquant spécifiquement certaines des protéines présentes au sein des corps de Lewy (ubiquitine, puis alphasynucléine), a largement fait évoluer les conceptions neuropathologiques en créant, parmi l'ensemble des syndromes parkinsoniens dégénératifs, une nouvelle ligne de partage séparant le groupe des « synucléinopathies » (MPI, DCL, AMS), des autres entités (PSP, DCB) qui rejoignent les « taupathies ».

Le processus pathologique se développerait progressivement en six étapes selon une succession « obligatoire », dont l'ordre chronologique nécessairement caudo-rostral a été très récemment l'objet d'une évaluation critique argumentée.

Dans les étapes 1 et 2 considérées comme pré-symptomatiques, la pathologie « Lewy » débiterait en restant confinée à la région bulbo-pontique et aux bulbes olfactifs.

Dans les étapes 3 et 4, l'atteinte de la substance noire et des régions amygdalo-limbiques serait contemporaine de l'émergence et du développement des symptômes cliniques.

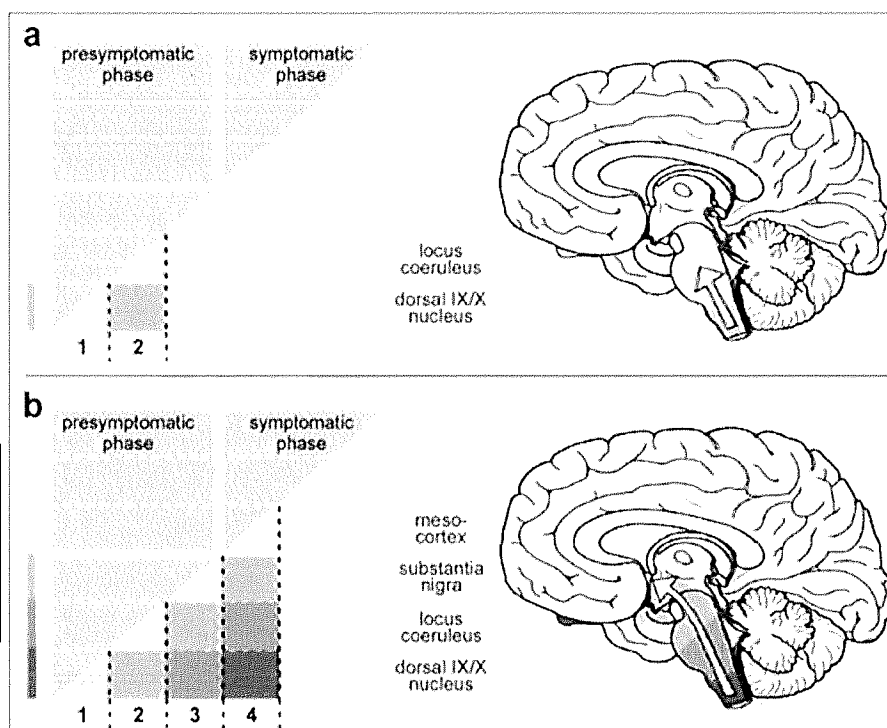
Dans les étapes 5 et 6, la pathologie « Lewy » diffuserait ensuite à l'ensemble du néocortex, s'accompagnant du développement complet des troubles moteurs et non moteurs, notamment cognitivo-comportementaux. [5]

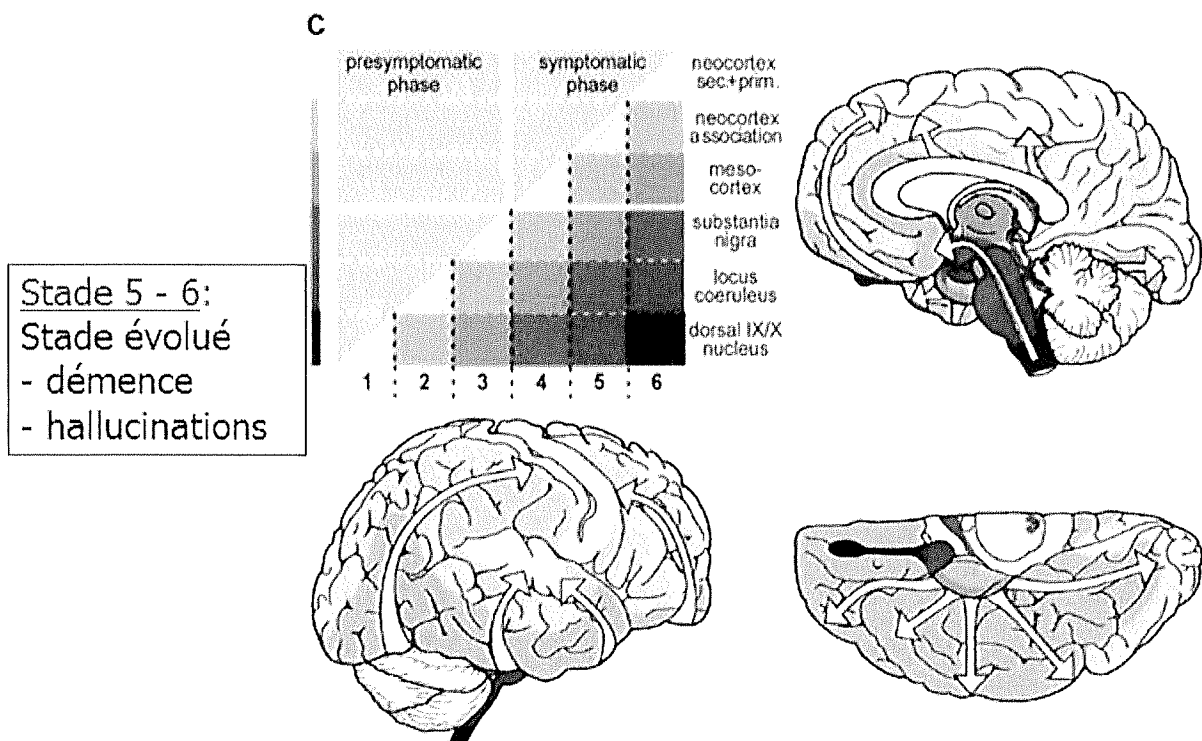
Stade 1 – 2:

- trouble olfaction
- trouble sommeil
- dysautonomie

Stade 3 - 4:

- troubles moteurs
- troubles cognitifs





1.6. Clinique

1.6.1. Aspects moteurs

Le début de la maladie est progressif avec des signes peu évocateurs (douleur, crampes, fatigue).

Les trois signes majeurs sont :

- tremblement
- akinésie
- hypertonie plastique

1.6.1.1. Le tremblement parkinsonien

50 à 70% des maladies de parkinson débutent par un tremblement.

C'est un tremblement de repos, de faible amplitude, lent (4 à 6 hertz), survenant à partir d'un certain degré de relâchement musculaire, disparaissant lors d'un mouvement volontaire ou pendant le sommeil, augmenté par la fatigue, les émotions, la concentration intellectuelle.

En début de maladie, ce tremblement est généralement unilatéral ou asymétrique et touche surtout les extrémités distales des membres supérieurs.

Pour le quantifier, nous pouvons utiliser l'échelle de tremblement de l'UPDRS 3 (cf annexe) qui définit 5 stades de 0 à 4 en fonction de l'invalidité qu'ils entraînent.

- 0 : absent
- 1 : léger ou inconstant
- 2 : modéré
- 3 : sévère, gênant de nombreuses activités
- 4 : très sévère, gênant toutes les activités.

1.6.1.2. L'akinésie

Il s'agit du trouble de l'initiation motrice avec une rareté et une lenteur des mouvements automatiques volontaires, une perte du caractère harmonieux du geste, mais avec une force musculaire normale.

L'akinésie s'accroît au cours de l'évolution de la maladie. Elle s'intensifie ou au contraire peut disparaître lors d'émotion, de stress...

La recherche d'akinésie fait partie intégrante de l'examen clinique du patient parkinsonien et elle se teste de façon différente :

- segmentaire : mouvements alternatifs rapides
- axial : troubles de la marche : petits pas avec un piétinement au démarrage, accélération brutale, blocage lors d'un demi-tour, perte du ballant
- faciale : amimie, diminution du clignement palpébral
- écriture : micrographie

Certains tests nous permettent d'apprécier cliniquement l'akinésie segmentaire, lors de l'évaluation clinique avec l'UPDRS moteur :

- faire ouvrir et fermer la pince pouce index : « tapping test »
- faire ouvrir et fermer le poing
- faire les marionnettes
- faire battre la mesure
- faire frapper le sol avec le talon en soulevant la jambe

1.6.1.3. La rigidité

Également asymétrique au début, elle prédomine à l'extrémité où siège le tremblement. Rarement isolée, elle prédomine sur les groupes musculaires fléchisseurs, donnant des postures parfois dystoniques, notamment au pied. Elle correspond à une

augmentation du tonus musculaire et se traduit par une résistance accrue ressentie par l'examineur effectuant la mobilisation du segment atteint : cette résistance est en règle homogène et continue, évoquant celle d'un tuyau de plomb, sauf si la coexistence d'un tremblement de repos la fait céder par à-coups, réalisant un phénomène de « roue dentée ». Lorsque la rigidité est discrète, la manœuvre de sensibilisation classique consiste à demander au patient, pendant la mobilisation de son poignet, de se pencher en avant pour prendre un objet avec son autre main ou bien d'effectuer des mouvements amples de l'épaule opposée : l'augmentation de la résistance à la mobilisation du poignet au cours du mouvement volontaire effectué par le patient correspond au signe de Froment, encore appelé signe du « poignet figé » ou « signe du comptoir ».

Tout comme le tremblement, la rigidité est accrue par le stress et peut disparaître pendant le sommeil : au cours d'un examen prolongé, elle peut varier légèrement en fonction de l'état de relaxation générale du patient.

1.6.2. Signes non moteurs

L'équipe de *Braak et al.* en 2003 a établi l'hypothèse d'un processus dégénératif débutant dans le tronc cérébral inférieur, au niveau du bulbe olfactif et du bulbe rachidien.

Ainsi, nous proposons une chronologie d'apparition des signes non moteurs en fonction de la localisation de l'atteinte :

Tableau 2 : Chronologie d'apparition des signes non moteurs

Tableau 1 - Hypothèses physiopathologiques de l'apparition des signes cliniques dans la MP. D'après [5, 6]			
Stades de Braak	Localisation de l'atteinte	Types de symptômes	Symptômes
1	Bulbe rachidien et bulbe olfactif	Prémoteurs	Hypo ou anosmie Constipation
2	Pont et locus caeruleus		Dépression TCSP
3	Substance noire et cerveau antérieur	Moteurs	
4	Cortex temporal médial et amygdale		
5	Cortex associatif (frontal et temporal)	Fonctions supérieures	Altération cognitive, démence
6	Cortex primaire		

[6]

par Durif, *Neurologies*, 2014

Tableau 3 : Symptômes non moteurs [7]

<i>Neuropsychiatric symptoms:</i> Depression, Apathy, Anxiety, Panic attacks Anhedonia, Attention deficit Hallucinations, Illusions, Delusions (disease and/or drug-induced) Dementia, Confusion or Delirium (disease and/or drug-induced) Obsessional and Impulsive behaviour (usually drug-induced) Repetitive behaviour (punding)	<i>Gastrointestinal symptoms (also overlap with autonomic)</i> Delayed gastric emptying, Aguesia Dysphagia/Choking, Reflux Vomiting/Nausea (usually drug-related) Constipation/Anismus/Volvulus/Megacolon/ Incomplete voiding of bowel/Faecal incontinence
<i>Sleep disorders</i> 'Restless legs', Periodic limb movements REM behaviour disorder Excessive daytime somnolence Non REM sleep-related movement disorders Vivid dreaming Insomnia	<i>Sensory symptoms</i> Pain, Paraesthesia Olfactory disturbance (hyposmia)
<i>Autonomic symptoms</i> Bladder disturbances: Urgency, Nocturia, Frequency Hyperhidrosis Orthostatic hypotension: Coathanger pain Sexual dysfunction: Hypersexuality, Erectile dysfunction, Lack of libido Dry eyes (xerophthalmia) or wet eyes (lachrymation) Dry mouth (xerostomia) Dribbling of saliva (sialorrhoea)	<i>Other symptoms</i> Fatigue Diplopia Blurred vision Seborrhoea Weight loss
	<i>Fluctuation-related NMS:</i> Pain Mental clouding Anxiety/Panic attacks Depression Hallucinations/Psychosis Screaming Hyperventilation/Hypoventilation Hyperhidrosis/Temperature changes Somnolence 'Restless legs'/Akathisia Belching/Dysphagia/Constipation/Anismus Urinary voiding difficulty Altered blood pressure

Adapted from Chaudhuri KR, Healy D, Schapira AHV. The non motor symptoms of Parkinson's disease. Diagnosis and management. *Lancet Neurology* 2006; 5: 235-45.

1.6.2.1. Les troubles psychiques : [8]

Ils sont observés dès le début de la maladie à type de dépression et états d'anxiété.

1.6.2.1.1. La dépression

Le risque de développer la maladie de Parkinson est plus élevé chez les sujets dépressifs que dans la population générale. [9] Une étude en cohorte de plus de 23 000 patients a estimé que les patients atteints de dépression avaient 3.24 fois plus de risque de développer une maladie de Parkinson en comparaison aux patients du groupe contrôle. [10]

Plusieurs études ont analysé le taux de patients dépressifs atteints de maladie de Parkinson. Une méta-analyse incluant 10 études a rapporté le taux de 24.8% de dépressifs majeurs, et 36.6% de dépression mineure. [11]

Certains facteurs sont identifiés comme facteurs de risque de développer une dépression : maladie de Parkinson avancée, troubles cognitifs associés, anxiété, présence de fluctuations motrices, âge jeune, sexe féminin...

De nombreux arguments cliniques, anatomofonctionnels et neurochimiques sont en faveur de bases organiques. Ainsi, la prévalence de la dépression est plus élevée chez les parkinsoniens par rapport à une population de sujets présentant un degré de handicap moteur comparable lié à une autre affection chronique. [12]

La dépression peut accompagner le début de la maladie de Parkinson, alors que la gêne fonctionnelle est limitée, ou même précéder la survenue des troubles moteurs. L'existence d'un lien « organique » entre maladie de Parkinson et dépression est aussi supportée par la présence de fluctuations simultanées de l'état moteur et de l'état thymique. [13]

L'hypothèse qu'une altération des neurones noradrénergiques et dopaminergiques puisse contribuer à l'émergence de la dépression chez les parkinsoniens est proposée depuis longtemps dans la littérature mais les mécanismes intimes sous-tendant l'origine de la dépression restent à être identifiés. Les données disponibles à ce jour indiquent qu'il s'agit vraisemblablement d'un syndrome spécifique résultant de l'interaction de facteurs à la fois organiques, impliquant un dysfonctionnement catécholaminergique et du système limbique, et psychologiques, ces derniers devant prendre en compte les conséquences globales de la MP sur la qualité de vie du patient plutôt que la sévérité des troubles neurologiques.

En dehors de cet aspect organique, la dépression peut aussi survenir ou être aggravée par des facteurs sous-tendus par l'évolution de la maladie. En effet, la maladie est évolutive et handicapante. Plusieurs événements inhérents à cette évolution peuvent bouleverser le projet de vie avec certaines phases reconnues plus difficiles : annonce du diagnostic, phases d'aggravation, phases d'adaptation thérapeutique, survenue de conséquences visibles sur la capacité à travailler ou à assurer son rôle social et familial.

Sur le plan thérapeutique, actuellement, il n'existe aucune étude ni recommandation permettant d'orienter le choix des différentes classes d'antidépresseurs.

Plusieurs études et méta analyses ont comparés les IRS aux tricycliques, ne montrant pas de différence significative [14]. Les IRS sont les médicaments les plus étudiés et les plus utilisés avec une efficacité démontrée. [15] Les tricycliques ont montrés une tolérance moins bonne que les IRS.

Les IRS doivent être utilisés avec précaution en association avec les IMAO (risque de syndrome sérotoninergique).

Les antidépresseurs tricycliques peuvent être préférés en présence d'un tremor, d'une hyperréflexie du détrusor. Si par contre un effet anti cholinergique n'est pas souhaité (orthostatisme, constipation, arythmies, glaucome et situation cognitive labile), les IRS auront la préférence.

1.6.2.1.2. L'anxiété

Elle a une prévalence de 19.8 à 67%. Les manifestations d'anxiété les plus fréquemment décrites sont les attaques de panique, les troubles anxieux généralisés et les phobies sociales. [8]

1.6.2.1.3. La psychose

Elle est également retrouvée chez les patients atteints de MP. Ces manifestations sont fréquentes, à tous les stades de la maladie, avec des manifestations cliniques variées.

Les troubles psychotiques sont souvent révélés par des hallucinations visuelles, auditives, somesthésiques ou olfactives, elles-mêmes précédées d'hallucinations dites mineures sous forme de sensation de présence ou d'hallucinations de passage qui peuvent parfois rester stables plusieurs mois ou plusieurs années. Les épisodes délirants sont beaucoup moins fréquents ; lorsqu'ils se produisent ils peuvent prendre l'aspect de délire de persécution, d'infidélité ou de jalousie.

Les principaux facteurs favorisant des troubles psychotiques sont : âge avancé, maladie évoluée, troubles cognitifs, modification thérapeutique des antiparkinsoniens, causes intercurrentes. [16]

1.6.2.2. Les troubles cognitifs

La prévalence des troubles cognitifs type MCI (Mild Cognitive impairment) et démence dans la maladie de Parkinson varie selon les études de 18.9 à 55%. [8]

Le MCI est un diagnostic syndromique qui associe selon Peterson en 2001 une plainte mnésique confirmée par l'entourage, un trouble de la mémoire objectivé (scores ≤ 1.5 écart-type de la moyenne), un fonctionnement cognitif général normal, sans retentissement au quotidien et sans les critères de démence. [17]

Des critères de MCI spécifiques au patient parkinsonien ont été publiés en 2012. [18]

Des critères diagnostiques de démence parkinsonienne ont été établis en 2007 [19] :

- **Critères cardinaux :**

Diagnostic de maladie de Parkinson

Démence de début insidieux, de progression lente avec une altération de plus d'un domaine cognitif, d'un déclin par rapport au niveau pré-morbide, d'un déficit sévère invalidant la vie quotidienne non lié aux troubles moteurs.

- **Signes associés :**

Signes cognitifs:

Attention: altération de l'attention spontanée/focalisée, fluctuations

Fonctions exécutives: altération de l'initiation, planification, concepts

Fonctions visuo-spatiales: altération de l'orientation, perception, construction

Mémoire: altération du rappel libre, amélioration à l'indiçage

Langage: fonctions principales conservées, difficulté à trouver ses mots

Signes comportementaux

Apathie: diminution de la spontanéité, perte de la motivation, de l'intérêt, fatigabilité

Changement de la personnalité et de l'humeur avec des signes de dépression et d'anxiété

Hallucinations visuelles complexes avec vision de personnes, d'animaux, d'objets

Délire paranoïde d'infidélité, d'invité fantôme

Somnolence diurne excessive.

Une revue de la littérature retrouve une prévalence de démence à 30% chez les patients atteints de maladie de Parkinson, l'incidence étant 4 fois à 6 fois supérieure au groupe contrôle. Le temps avant de développer les troubles cognitifs est variable en fonction des facteurs de risque mais se situe habituellement autour de 10 ans de maladie. [20]

Les facteurs de risque identifiés sont : sexe masculin, score UPDRS élevé, âge avancé, faible niveau d'éducation, dépression, troubles du sommeil ... Le rôle de la génétique dans la survenue précoce des troubles cognitifs est peu clair encore. [21]

Le profil cognitif de la démence parkinsonienne est un profil cortico-sous-cortical avec une atteinte des fonctions exécutives, troubles de l'attention, troubles des fonctions visuo-spatiales, et secondairement une atteinte mnésique et du langage.

1.6.2.3. Les troubles du sommeil

Ils sont très fréquents chez les patients parkinsoniens. Il s'agit de troubles du sommeil nocturne incluant insomnie, apnée du sommeil, mouvements anormaux (dont le plus fréquent syndrome des jambes sans repos), troubles du sommeil paradoxal ; et diurne avec la somnolence diurne excessive.

Environ 50% des patients souffrent d'insomnie [22], 14% de troubles du sommeil paradoxal, et 8% de somnolence diurne excessive.

Ces troubles du sommeil sont corrélés à la durée de la maladie, au sexe masculin, fortes posologies de dopa thérapie, troubles cognitifs débutants et présence d'hallucinations.

1.6.2.4. La dysautonomie : (HAS)

- **L'hypotension orthostatique** est présente chez 40 à 50% des patients atteints de MP mais elle peut être asymptomatique. Par définition, le diagnostic est positif lorsque la pression artérielle systolique chute de plus de 20 mmHg dans les 3 minutes suivant le lever, ou lorsque la pression artérielle diastolique chute de 10 mmHg dans les 3 minutes suivant le lever.

Elle est à rechercher systématiquement avec mesure concomitante de la fréquence cardiaque.

Elle peut se manifester par une fatigue, lipothymie, syncope.

Elle contribue souvent aux chutes.

Elle peut être aggravée par les traitements pour la maladie de Parkinson type levodopa, agonistes dopaminergiques, IMAO B ou autres comorbidités.

Elle se traite par l'arrêt ou diminution des médicaments anti hypertenseurs, une adaptation des traitements anti parkinsoniens, une augmentation des apports hydro sodés, en évitant les stations debout prolongées, en portant des bas de contention, en éduquant le patient au lever progressif, parfois un recours aux traitements médicamenteux est nécessaire.

- **La nausée** est fréquente chez les patients atteints de maladie de Parkinson car il s'agit un effet indésirable fréquent des médicaments anti parkinsoniens. [23] [24]
- **La constipation** est très fréquente dans cette maladie. En effet, 30% des patients ont une dysmotilité colique et jusqu'à 60% des patients ont une dysfonction anorectale. Le traitement se compose de règles hygiéno-diététiques (favoriser

exercice physique, alimentation riches en fibres), si possible l'arrêt des traitements ayant un effet anticholinergique, en utilisant des laxatifs.

- **Les troubles mictionnels** sont également très fréquents : concernent 30 à 40% des patients. La nycturie est le problème le plus précoce et le plus courant suivi par les urgenturies. En cas de symptômes récents, il ne faut pas méconnaître une infection urinaire. Le traitement se compose de règles hygiéno-diététiques afin d'éviter les infections, parfois un traitement par anti cholinergique est indiqué si le stade de la maladie le permet (peuvent aggraver des troubles cognitifs sous-jacents).
- **Les troubles sexuels** sont à rechercher à l'interrogatoire. La dysfonction érectile est présente chez 60 à 70% des patients atteints de la maladie de Parkinson. En cas d'hypersexualité, un effet iatrogène des traitements dopaminergiques doit être soupçonné.
- **L'excès de sudation** peut survenir lors de l'effet « fin de dose », peut entraîner des ajustements thérapeutiques en fractionnant par exemple le traitement dopaminergique.

1.7. Diagnostic différentiel

1.7.1. Médicaments

La classe des neuroleptiques est pourvoyeuse de syndrome extra pyramidal. Il faut, en particulier se méfier de certains neuroleptiques « cachés », comme certains anti nauséeux (Metoclopramide), sédatifs (Alimémazine = Théralène°) ; de façon plus exceptionnelle, certains inhibiteurs calciques et des antidépresseurs sérotoninergiques ont été impliqués dans la genèse d'un syndrome parkinsonien. Cliniquement, tous les signes rencontrés dans la MP peuvent se voir, le syndrome parkinsonien étant cependant plutôt symétrique. Typiquement, c'est un syndrome parkinsonien qui ne répond pas au traitement dopaminergique. Son traitement repose sur l'arrêt du neuroleptique s'il est envisageable, voire parfois sur la substitution au neuroleptique en cause d'un neuroleptique dit atypique (Clozapine) moins pourvoyeur d'effets indésirables moteurs.

Si persiste un doute diagnostique, le DAT scan différencie la maladie de Parkinson du syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques.

Tableau 4 : Médicaments pourvoyeur de syndrome parkinsonien

Indication	Noms commerciaux
------------	------------------

<i>Psychiatrie- Neurologie</i>	
Antipsychotique	Solian*, Largactil*, Fluanxol*, Moditen*, Haldol*, Nozinan*, Orap*, Piportil*, Dogmatil*, Clopixon*, Melleril*, Tercian*...
Neuroleptique atypique	Risperdal*, Zyprexa*
Somnifère	Théralène*, Mépronizine*, Noctran*
Anti-aminergique	Xénazine*
Thymorégulateurs	Lithium (Theralithe*, Neurolithium*...), Dépakine*, Dépakote*
Anticomitial	Dépakine*, Dihydan*
Anti migraineux	Nocertone*, Vidora*
Anti-dépresseur	IRS (Prozac*, Floxyfral*, Deroxat*...), tricycliques
Anti-vertigineux	Inhibiteur calcique (Sibelium*)
<i>Gastro-entérologie</i>	
Anti-émétique	Vogalène*, Pimpéran*
Antispastique	Vesadol*
<i>Cardiologie</i>	
Anti-hypertenseur	Aldomet*, réserpine (Tensionorme*)
Anti-arythmique	Amiodarone (Cordarone*, Carbionax*)
Anti-angineux	Vastarel*
Inhibiteurs calcique	Diltiazem (Tildiem*, Diacor*...)
Bronchodilatateurs	Bétab2 adrénergique (Serevent*)
Immuno-modulateurs	Ciclosporine (Néoral*, Sandimmun*), Prograf*
Cytostatique	Cytosine-arabino-side (Aracytine*...)

1.7.2. Toxiques

Les métaux lourds tels le mercure, le plomb peuvent être incriminés ainsi que les pesticides, le manganèse. En cas de doute, il faut arrêter toute exposition au toxique.

1.7.3. Autres maladies neurologiques dégénératives

1.7.3.1. Atrophie multi systématisée

Cette maladie associe à des degrés variables :

- un syndrome parkinsonien (répondant généralement mal à la L-Dopa et s'accompagnant de signes axiaux, troubles posturaux précoces) ;
- un syndrome cérébelleux, essentiellement statique ;
- un syndrome dysautonomique ;
- un syndrome pyramidal.

1.7.3.2. Paralyse supra nucléaire progressive

Il s'agit d'un syndrome parkinsonien relativement symétrique prédominant sur la musculature axiale. Il s'y associe des troubles de l'équilibre posturaux et une paralysie supranucléaire de l'oculomotricité verticale. Un syndrome frontal complète généralement le tableau.

1.7.3.3. Dégénérescence cortico basale

C'est une cause plus rare qui associe un syndrome parkinsonien pyramidal et dystonique très asymétrique, des éléments apraxiques et un syndrome frontal.

1.7.3.4. Démence à corps de Lewy

Ce syndrome est marqué par la survenue précoce d'hallucinations, puis du développement progressif d'un syndrome confusionnel chronique qui évolue vers une détérioration cognitive globale.

1.7.4. Maladie de Wilson

C'est une maladie familiale autosomique récessive responsable d'une accumulation de cuivre à l'origine de lésions du système nerveux et du foie. Les premiers signes apparaissent généralement dans l'enfance mais le début peut parfois être plus tardif jusqu'à l'âge de 50 ans.

Les manifestations neurologiques sont très variées : tableau psychiatrique avec troubles du comportement, altérations des performances scolaires, voire parfois tableau de bouffée délirante aigüe ; ou possibilité de syndromes akinéto-rigides, de dystonies, de manifestations cérébelleuses.

Sans traitement, la maladie progresse jusqu'à un tableau sévère associant akinésie, rigidité, dystonie, dysarthrie, dysphagie, conduisant à un état grabataire et une détérioration des fonctions cognitives.

Le diagnostic se porte sur :

- La présence d'anomalies hépatiques clinique ou paraclinique
- Les anneaux de Kayser-Fleisher au niveau de la cornée
- L'IRM cérébrale qui est pratiquement toujours anormale en cas de manifestations neurologiques : anomalies de signal au niveau des noyaux gris centraux (hypersignaux T2)
- Le bilan de cuivre retrouve une diminution de la céruléoplasmine, cuprémie totale parfois réduite proportionnellement à la réduction de la céruléoplasmine et cuprémie libre augmentée, cuprurie augmentée.

La recherche de cette maladie est primordiale dans la mesure où un traitement existe.

1.7.5. Syndrome parkinsonien vasculaire

Il est la conséquence de lésions vasculaires multiples qui touchent en particulier les noyaux gris centraux. Cliniquement, il s'agit d'un syndrome parkinsonien plutôt symétrique avec des troubles de la marche, un syndrome frontal et des éléments pseudo bulbaire. L'IRM cérébrale montre un état lacunaire confirmant le diagnostic.

L'existence de formes mixtes vasculaires associées à forme dégénérative justifie souvent l'essai d'un traitement dopaminergique sur ces symptômes malgré une IRM évocatrice de lésions vasculaires.

1.8. Traitements

1.8.1. Pharmacologiques [25]

Deux axes thérapeutiques découlant de la physiopathologie de la maladie de Parkinson sont à la base du traitement antiparkinsonien : restaurer le tonus dopaminergique et réduire l'hyperactivité cholinergique centrale.

La restauration de la transmission dopaminergique de la boucle nigro-striée est réalisée selon trois modes d'action.

Le premier est la majoration des taux de dopamine grâce à l'administration de son précurseur, la L-Dopa, associé à un inhibiteur de la décarboxylase périphérique.

Le deuxième est la stimulation directe des récepteurs dopaminergiques par les agonistes dopaminergiques.

Le troisième est la réduction de la dégradation de la dopamine par l'utilisation d'inhibiteurs de la mono amine oxydase de type B (IMAO B) ou de la cathéchol-O-méthyltransférase (COMT).

L'hyperactivité cholinergique centrale résultante est réduite par les anticholinergiques de synthèse.

1.8.1.1. Anticholinergiques

Les anticholinergiques ont été les premiers médicaments utilisés pour le traitement de la maladie de Parkinson. L'atropine fut ainsi utilisée par Charcot (1880), qui avait constaté son effet sur le tremblement parkinsonien.

Actuellement, il existe trois molécules : le trihexiphénydil (Artane°, Parkinane °), le bipéridène (Akinéton LP°) et la tropatépine (Lepticur°).

Cependant, leur utilisation est restreinte en raison de leurs nombreux effets secondaires, surtout chez le sujet âgé, de l'arrivée de la dopathérapie et d'une activité ciblée sur le tremblement. En effet ils ont une activité reconnue sur le tremblement, mais moindre sur la rigidité et inexistante sur l'akinésie. [26] C'est pourquoi, dans la MP, ils sont principalement indiqués dans les formes tremblantes du sujet jeune.

Ils sont également utilisés dans les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques

1.8.1.2. L-dopa

La dopamine ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique, on utilise son précurseur lévogyre, la L-Dopa.

La L-Dopa est absorbée au niveau duodéal puis traverse la barrière hémato-encéphalique via un transporteur spécifique.

La L-Dopa est ensuite captée à l'extrémité des neurones dopaminergiques nigro-striataux et transformée en dopamine.

L'adjonction à la L-Dopa d'inhibiteurs de la dopadécarboxylase (bensérazide ou carbidopa) ne franchissant pas la BHE est systématique, permettant une amélioration de la

biodisponibilité de la L-Dopa (réduction de plus de quatre fois des doses thérapeutiques de L-Dopa) et de diminuer les effets indésirables dus à l'activité périphérique de la dopamine (nausées, vomissements essentiellement).

Au niveau du système nerveux central, la dopamine améliore les symptômes de la triade, du fait d'une augmentation du tonus dopaminergique striatal. Mais le tremblement est moins bien corrigé que la rigidité et l'akinésie.

Au niveau périphérique, il existe deux effets majeurs :

- Effets cardio-vasculaires, qui varient selon la dose : à faible dose, la dopamine est responsable d'une hypotension orthostatique (stimulation des récepteurs dopaminergiques artériels) ; alors qu'à forte dose, la dopamine est à l'origine d'une hypertension artérielle (stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques) et de troubles du rythme (stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques).
- Effet émétisant en stimulant des récepteurs dopaminergiques de la paroi du tube digestif et du centre bulbaire du vomissement (ou area postrema). Ces derniers sont situés en deçà de la barrière hémato-encéphalique (BHE), ce qui les rend accessibles aux substances ne pouvant traverser cette dernière.

La dompéridone, antagoniste dopaminergique D2 ne traversant pas la BHE, est souvent associée et diminue significativement les troubles digestifs.

Avec le temps, le déficit dopaminergique s'aggrave, du fait de la progression des lésions, et le maintien d'une efficacité satisfaisante nécessite une augmentation des doses de L-Dopa, à l'origine de complications.

Ces complications sont de deux ordres : les fluctuations motrices et non motrices, et les dyskinésies ou mouvements involontaires.

Les fluctuations se caractérisent par une résurgence des signes parkinsoniens. Elles s'expliquent par le fait que la L-Dopa a une demi-vie plasmatique brève et que, avec l'évolution, le cerveau perd progressivement ses capacités de stockage de la dopamine. Les variations plasmatiques de L-Dopa ne sont donc plus compensées et la délivrance de la dopamine devient pulsatile. Le traitement dopaminergique n'agit donc plus que par intermittence.

Les dyskinésies sont une symptomatologie induite par le traitement dopaminergique, après quelques années d'évolution. Il s'agit de mouvements anormaux, involontaires du visage, du tronc ou des membres. Elles peuvent être contemporaines des fluctuations motrices ou apparaître quelques mois plus tard.

1.8.1.3. Agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques (pramipexole, ropinirole, rotigotine) agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques (qui sont relativement préservés lors de l'évolution de la maladie) sans passer par la synthèse de la dopamine. Leur activité pharmacologique est indépendante des capacités de stockage en dopamine.

Ils ont une action un peu moins puissante que celle de la L-dopa et sont moins bien tolérés que cette dernière. Des troubles du comportement, avec parfois des conséquences désastreuses, sont observés chez 15 % des patients (jeu pathologique, troubles alimentaires, achats compulsifs, hypersexualité...).

Il faut informer systématiquement les patients et leur entourage du risque de survenue de ces troubles qui sont réversibles à la diminution ou à l'arrêt du traitement. L'utilisation des agonistes dopaminergiques au début de la maladie permet de retarder la survenue des complications motrices.

Il existe également une grande variabilité intra-individuelle entre eux. Ainsi, un patient qui ne tolère ou ne répond plus à un agoniste peut retrouver une efficacité satisfaisante avec un autre agoniste dopaminergique.

L'apomorphine est un agoniste dopaminergique ayant une place à part car son utilisation est par voie sous cutanée, et il est indiqué aux stades de fluctuations motrices. Son utilisation est par voie sous cutanée. Il est indiqué aux stades de fluctuations motrices sévères et peut être utilisé sous forme de stylo ou pompe. Du fait de la manipulation du matériel, il est d'utilisation délicate chez les patients avec des troubles cognitifs.

1.8.1.4. Inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAOB)

Ils agissent en bloquant une enzyme de dégradation de la dopamine, la MAOB. Ils possèdent un effet symptomatique modeste propre sur les signes moteurs. En association avec la Lévodopa, ils atténuent les périodes OFF des malades fluctuants. Ces médicaments s'administrent en une seule prise par jour. Ils peuvent entraîner ou majorer les effets indésirables dopaminergiques décrits avec la Lévodopa, y compris les dyskinésies.

La sélégiline (Deprenyl®) est un inhibiteur sélectif et irréversible de la MAO-B au niveau central. C'est une molécule qui renforce l'action de la L-Dopa en augmentant et surtout en prolongeant les taux utiles de dopamine dans le système nerveux central. Elle possède un effet symptomatique en début d'évolution de la maladie, lié à la production endogène de dopamine. Ajoutée à la L-Dopa, elle en renforce l'efficacité de l'ordre de 10 %. La sélégiline permet aussi de réduire significativement, les doses nécessaires de Dopa et retarde

légèrement la survenue des dyskinésies. [4] Le blocage de la MAO-B étant irréversible, l'efficacité des traitements se maintient plus de deux semaines après l'arrêt de son administration.

1.8.1.5. Inhibiteurs de la cathéchol-O-méthyltransférase (ICOMT)

Les ICOMT permettent une diminution de la biotransformation périphérique de la L-Dopa et une augmentation de son passage au niveau cérébral. De par leurs propriétés pharmacologiques, les ICOMT ne sont jamais utilisés seuls et sont toujours indiqués en association avec la L-Dopa.

Associés à la dopathérapie, les ICOMT prolongent la réponse clinique à la lévodopa en augmentant sa demi-vie et sa biodisponibilité. La durée et l'intensité de l'effet de chaque prise de L-Dopa est augmentée, ce qui permet d'en diminuer les doses. Ils stabilisent également les taux sériques de la L-Dopa permettant une diminution des fluctuations motrices. On observe ainsi une augmentation des périodes «ON» et une diminution des périodes «OFF».

Ils sont commercialisés sous la forme d'entacapone (Comtan° et associé à la L-Dopa dans le Stalevo°).

1.8.1.6. Amantadine

Initialement utilisé comme antiviral (efficacité sur les myxovirus influenzae de type A), son activité antiparkinsonienne a été découverte par hasard en 1969 [62], lors du traitement d'une épidémie de grippe. Sa prescription chez des parkinsoniens a permis une amélioration de leurs symptômes moteurs. Son mode d'action est complexe et encore mal connu. Plusieurs mécanismes ont été avancés : faible activité d'agoniste dopaminergique, faible action anticholinergique, libération de catécholamines par un effet amphétamine-like, antagoniste des récepteurs NMDA glutamatergique.

L'amantadine améliore à la fois l'akinésie, l'hypertonie et le tremblement. Elle est également efficace dans le traitement des dyskinésies.

1.8.2. Traitement chirurgical

La stimulation cérébrale profonde à haute fréquence (SHF) représente une thérapeutique complémentaire du traitement pharmacologique dans les formes sévères de la maladie de Parkinson.

Trois cibles sont retenues comme siège d'une inhibition fonctionnelle réversible : le noyau ventral intermédiaire (Vim), le pallidum interne (GPi) et le noyau sous-thalamique (NST).

On estime que 70 ans est une limite raisonnable pour proposer une stimulation du NST dans la MP. Plusieurs études ont rapportées que plus les patients sont opérés à un âge avancé, moins l'amélioration motrice est bonne et plus fréquentes sont les complications liées à la chirurgie.

Les patients doivent présenter une MPI au stade des fluctuations motrices avec préservation d'une bonne réponse à la L-dopa (au moins 50 % d'amélioration des signes moteurs sur la partie 3 de l'UPDRS) après une dose de charge correspondant au moins à 150 % de la dose habituelle du matin. La qualité de l'amélioration clinique sous dopathérapie représente d'ailleurs un des facteurs prédictifs du succès thérapeutique de la chirurgie.

Les facteurs socioprofessionnels doivent être également pris en compte pour juger de l'impact de la maladie sur les activités quotidiennes.

Une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale anatomique de moins de deux ans est nécessaire afin d'écartier une atrophie cérébrale sévère ou des lésions vasculaires trop étendues pouvant gêner la chirurgie.

Un entourage familial favorable est primordial lorsque l'on envisage cette technique thérapeutique.

En revanche, la chirurgie ne peut être envisagée lorsque le patient présente une démence ou un déclin cognitif (score sur l'échelle de Mattis < 130) associés car ils ne sont pas améliorés par la stimulation des NST et ces troubles cognitifs peuvent même être décompensés par la chirurgie.

De plus, l'humeur et le comportement doivent être stabilisés. Une aggravation de l'apathie a été rapporté après stimulation des NST. [27] Ces modifications psychocomportementales justifient l'intégration des critères comportementaux aux critères de sélection. Un syndrome dépressif sévère évolutif ou des troubles comportementaux non stabilisés constituent des contre-indications au moins temporaires à la chirurgie. La survenue d'une psychose ou d'hallucinations iatrogènes, médicamenteuses, nécessite une prise en charge thérapeutique spécifique préalablement à toute prise en charge chirurgicale. Un comportement addictif vis-à-vis des traitements dopaminergiques rend difficile la prise en charge postopératoire mais ne constitue pas une contre-indication à une intervention neurochirurgicale, et tend à devenir une indication de stimulation cérébrale profonde. Afin d'évaluer ces composantes comportementales, une évaluation psychiatrique est proposée au patient avant prise en charge neuro chirurgicale.

Les troubles axiaux non dopa-sensibles représentent également une contre-indication à la chirurgie car ils persistent ou peuvent être majorés par la SHF du NST.

Les patients souffrant d'une affection cardiaque non stabilisée, d'une maladie neuro-vasculaire ou d'un cancer en cours d'évolution sont de mauvais candidats à une chirurgie fonctionnelle car ces comorbidités peuvent aggraver leur pronostic fonctionnel et la qualité de vie postopératoire.

Les patients parkinsoniens porteurs de pacemaker cardiaque et de défibrillateur ne peuvent raisonnablement bénéficier d'une neuromodulation du fait des interférences électriques qui pourraient survenir entre l'ensemble de ces systèmes.

La stimulation des NST est à ce jour le « gold standard » du traitement de la maladie de Parkinson au stade des fluctuations motrices. Mais d'autres cibles conservent leur intérêt comme le GPi (dyskinésies dopa-induites) ou le thalamus (tremblement de repos et/ou postural) pour des patients qui présentent des contre-indications à la cible sous-thalamique.

1.8.3. Stratégies de prise en charge thérapeutique (HAS) [16]

1.8.3.1. Initiation du traitement

Lorsque la gêne est minime, peuvent être utilisés en fonction du symptôme prédominant et de l'âge : des IMAO B, des agonistes dopaminergiques par voie orale ou transdermique, de l'amantadine, des anticholinergiques (effet sur le tremblement uniquement).

Lorsqu'il existe un retentissement fonctionnel, l'âge du patient conditionne le traitement : chez le sujet jeune (moins de 65 ans), on privilégiera les agonistes dopaminergiques par voie orale ou transdermique, le plus longtemps possible. Le recours à la dopathérapie se justifie en cas d'intolérance ou de réponse thérapeutique insuffisante. La dose unitaire minimale efficace de L-Dopa (propre à chaque patient) sera recherchée, et la répartition horaire des prises médicamenteuses sera optimisée afin d'assurer une efficacité thérapeutique continue. Chez le sujet âgé, la L-dopa peut être utilisée en première intention. L'apparition d'un déclin cognitif doit conduire à utiliser les doses minimales efficaces.

Un traitement préventif des nausées par Dompéridone peut accompagner un traitement dopaminergique.

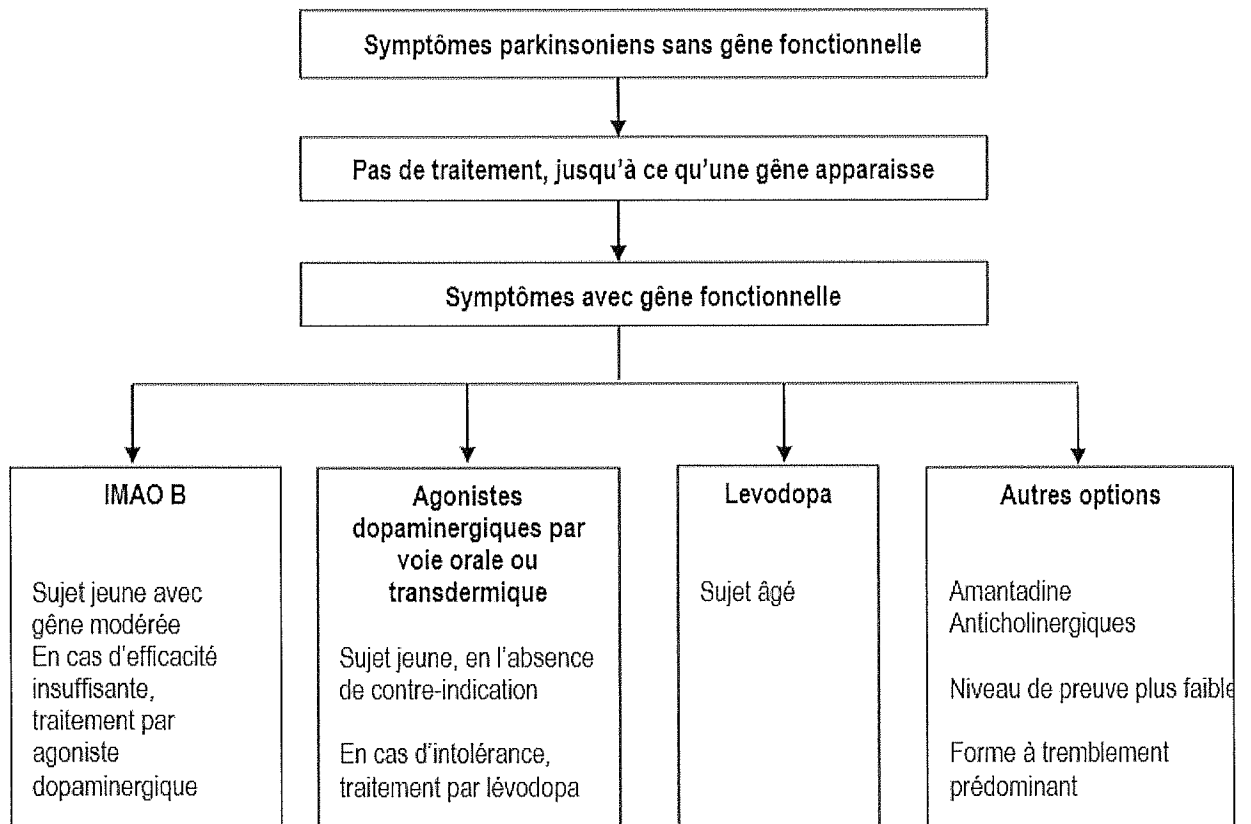


Figure 2 : Traitement médicamenteux des troubles moteurs initiaux

1.8.3.2. Traitement au stade des complications motrices

Après une période de stabilisation (phase d'état) plus ou moins longue, la situation clinique s'aggrave du fait de la survenue de complications motrices.

Le traitement des complications motrices est un perpétuel ajustement des doses et des horaires de prise en fonction de chaque cas particulier, des variations de l'état moteur du patient au fil des mois. Il faut également tenir compte dans ces réajustements des signes non moteurs de la maladie, notamment des fluctuations thymiques, des troubles du comportement liés au traitement, de la fatigue, des troubles sensoriels et douloureux.

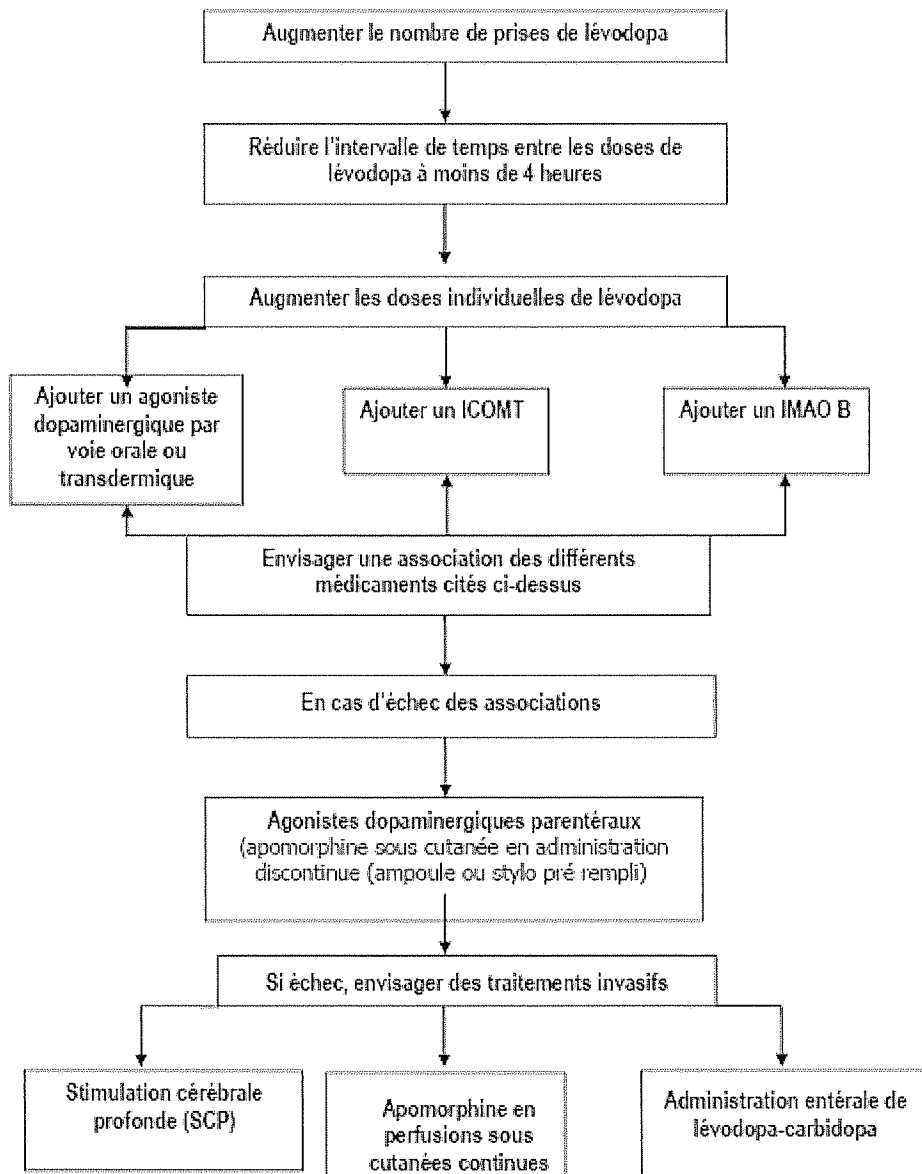


Figure 3 : Traitement médicamenteux des troubles moteurs au stade avancé

1.8.4. Traitement en équivalent Dopa

Pour calculer des équivalences de doses lors des changements de molécule, il est admis d'utiliser l'unité LED ou Levodopa Equivalent Dose. La LED d'un traitement anti parkinsonien est définie comme la quantité de ce médicament qui a le même effet anti-parkinsonien que 100 mg de Lévodopa à libération immédiate.

Le tableau ci-dessous nous permet de calculer la LED de chaque molécule et donc l'équivalent dopa de chaque traitement d'un patient parkinsonien. [28]

Tableau 5 : Equivalent Dopa des traitements anti parkinsoniens

TABLE 1. LEDS for antiparkinsonian drugs

Drug class	Drug	Number of studies reporting conversion formulae	Total LED (mg/100 mg L-dopa)
L-Dopa	L-Dopa	–	100
	Controlled release L-dopa	29	133
	Duodopa	0	90
COMT inhibitors	Entacapone	8	LD × 0.33
	Tolcapone	2	LD × 0.5
Nonergot-derived dopamine receptor agonists	Pramipexole	24	1 mg salt
	Ropinirole	34	5
	Rotigotine	1	3.3
	Piribedil	7	100
Ergot-derived dopamine receptor agonists	Lisuride	9	1
	Bromocriptine	30	10
	Pergolide	28	1
	Cabergoline	14	1.5
	DHEC	6	20
MAOB inhibitors	Selegiline 10 mg (oral)	2	10
	Selegiline 1.25 mg (sublingual)	0	1.25
	Rasagiline	0	1
Other	Amantadine	1	100
	Apomorphine (infusion or intermittent injections)	14	10

To calculate the total LED for COMT inhibitors, the total L-dopa (including CR L-dopa if COMT inhibitor given simultaneously) amount should be calculated then multiplied by the appropriate value. For Stalevo, the L-dopa and COMT inhibitor should be split and calculated separately. The British National Formulary states that selegiline 10 mg oral is equivalent 1.25 mg sublingual.

COMT, catechol-*O*-methyl transferase; DHEC, dihydroergocryptine; MAOB, monoamine oxidase type B.

2. Fardeau et aidant en médecine

2.1. Les aidants

Il existe 2 types d'aidants des sujets âgés :

- professionnels
- non-professionnels : les aidants naturels

Ce terme est traduit par les anglo-saxons par « caregivers ».

Les aidants naturels sont définis par l'HAS [29] dans le cadre des patients atteints de la maladie d'Alzheimer comme les personnes qui viennent en aide, à titre principal, pour partie ou totalement, à une personne dépendante de son entourage pour les activités de la vie quotidienne. Cette aide régulière peut être prodiguée de façon permanente ou non, et peut prendre plusieurs formes, notamment le nursing, les soins, l'accompagnement à la vie sociale et au maintien de l'autonomie, les démarches administratives, la coordination, la vigilance permanente, le soutien psychologique, la communication, les activités domestiques...

2.2. Le fardeau

2.2.1. Echelles utilisées

Il existe 3 échelles principales décrites dans la littérature.

ZARIT : cf infra et annexe

Caregiver Strain Index : aussi traduit par « indice d'effort ». Il s'agit d'un questionnaire comprenant 13 items auxquels l'aidant est appelé à répondre par «oui» ou «non» aux énoncés qui démontrent les problèmes physiques ou psychologiques. Sa validité est appuyée par la corrélation entre la santé physique et émotionnelle de l'aidant et sa vision subjective par rapport à sa propre situation de soignant.

Échelle d'évaluation du fardeau des proches-aidants : par l'institut universitaire de gériatrie de Montreal :

Il s'agit d'un questionnaire auto-administré qui mesure la perception du proche-aidant face aux activités accomplies et aux émotions vécues en lien avec les tâches à accomplir pour le patient en perte d'autonomie. Ce questionnaire comporte :

- 14 aspects de la vie du proche-aidant répartis en trois sous-échelles incluant le fardeau objectif (n=6 items), le fardeau subjectif lié au stress (n=4 items) et le fardeau subjectif lié aux demandes de l'aidé (n=4 items)

- une échelle de Likert en 5 points allant de 1 (beaucoup moins) à 5 (beaucoup plus) générant trois scores totaux (par sous-échelle)

2.2.2. Principaux déterminants du Zarit

2.2.2.1. Modèle général du fardeau

Des modèles de variable ont été faits dans la littérature afin de relier le fardeau de l'aidant à des personnalités et des caractéristiques de la maladie du patient. Un premier modèle a été publié en 1999 par Yates et al. [30]

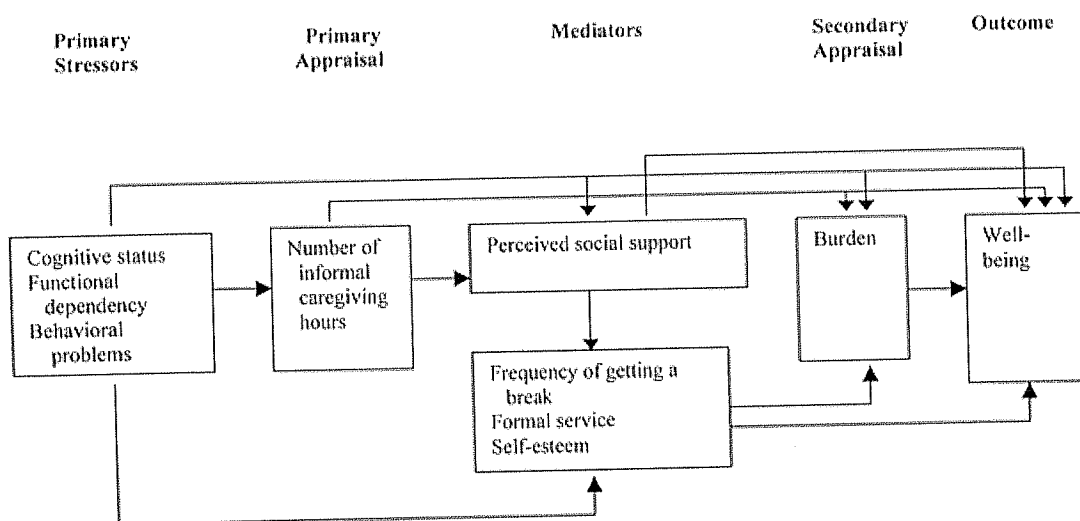
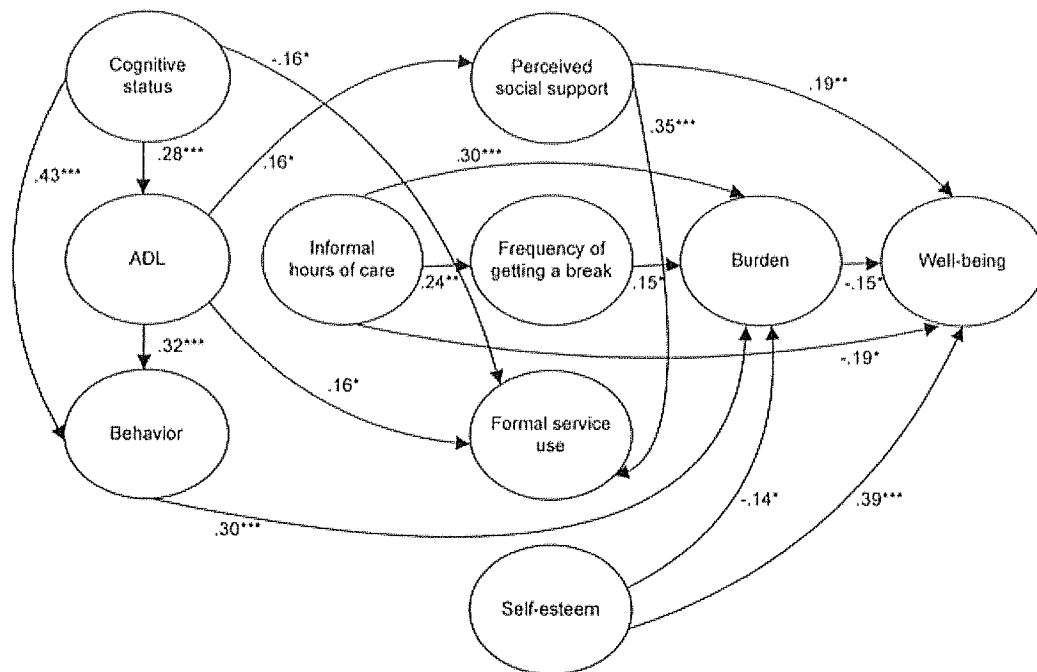


Figure 4 : variables entraînant une modification du fardeau

Ce modèle a été repris et amélioré en 2002 par l'équipe de Chappel [31]



Neena L. Chappell, and R. Colin Reid *The Gerontologist*
2002;42:772-780

Figure 5 : Facteurs influant rôle d'aidant

Ainsi, la notion de fardeau est affectée par 4 variables : le nombre d'heure d'aides à domicile, l'estime de soi (pour l'aidant), la possibilité de faire des pauses dans ce rôle d'aidant et les troubles du comportement.

Ce modèle est critiqué par la mesure de la qualité de vie de l'aidant, limitée à un questionnaire de satisfaction, et par son absence de spécificité à une maladie chronique mais une vue d'ensemble de la notion de fardeau. [32]

De ce modèle s'est inspiré l'équipe australienne de Goldsworthy and Knowles, en 2008, pour faire un modèle spécifique à la maladie de Parkinson.

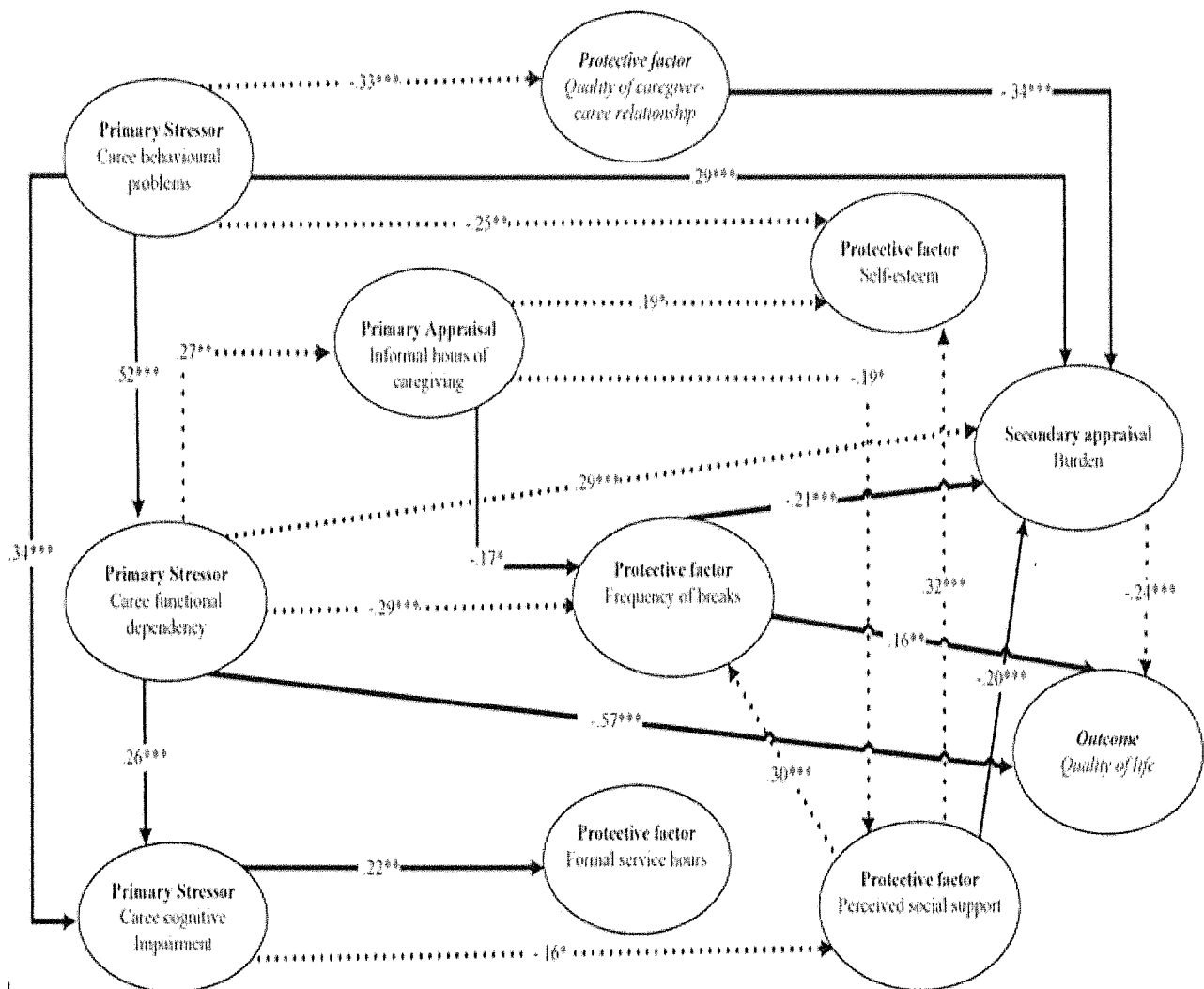


Figure 6 : Facteurs influant l'aidant du patient parkinsonien
J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci (2008)

2.2.2.2. Fardeau étudié dans les maladies neurodégénératives

La notion de fardeau dans la démence est largement étudiée dans la littérature. Il est admis que cette maladie a des conséquences physiques, psychologiques et sociales pour les aidants. L'épuisement de l'aidant est souvent un facteur de crise, source de décompensation et de recours à l'intervention des professionnels de santé en urgence.

Les troubles psycho-comportementaux apparaissent les plus corrélés au fardeau tels que la dépression, l'apathie, l'anxiété, l'agressivité, la présence de délire ou d'hallucination, l'errance et les troubles du sommeil. Une étude de 2014, qui a étudié 1127 patients et aidants suivant le stade cognitif, décrit que le fardeau est lié à la sévérité des troubles cognitifs mais également aux troubles psycho-comportementaux. [33]

Un facteur de risque avéré est également un état de santé mentale plus fragile chez les aidants. [34]

2.2.2.3. Fardeau et maladie de Parkinson

Le fardeau des aidants est beaucoup moins étudié dans la littérature dans la MP que dans la démence. Une étude coréenne a montré avec 56 patients et aidants que le fardeau était dans cette maladie comparable au fardeau ressenti par les aidants des maladies chroniques ou accidents vasculaires cérébraux. Les aidants plus âgés avaient un fardeau plus lourd, ainsi que un stade avancé de la maladie de Parkinson (échelle Hoehn and Yahr notamment). [35]

Une autre étude a montré en 2007, sur 80 patients un lien significatif entre le fardeau de l'aidant et sa qualité de vie, ainsi qu'un lien entre les items de santé mentale de la qualité de vie de l'aidant avec la sévérité de la maladie de Parkinson. [36]

La littérature montre que le fardeau de l'aidant dans la maladie de Parkinson est relié à l'âge avancé de l'aidant, à son état thymique (la dépression étant délétère sur le fardeau), à la sévérité de la maladie, notamment au stade avancé sur l'échelle d'Hoehn and Yahr, à ses troubles posturaux, ainsi qu'à un état de démence du patient. [37] [38] [39] [40]

En janvier 2015, un article de revue est paru montrant sur 39 études dont 18 étudiant le fardeau et 7 études étudiant la qualité de vie de l'aidant que les principaux facteurs reliés au fardeau étaient les signes non moteurs de la maladie de Parkinson, la qualité de vie de l'aidant et l'état dépressif de l'aidant. [41]

2.3. Qualité de vie

2.3.1. Echelles utilisées

Dans la maladie de Parkinson, les échelles les plus utilisées sont la PDQ 39, sa version abrégée la PDQ 8, et la SF-36.

La PDQ 39 se compose de 39 items et fournit outre un score global, 8 scores spécifiques (mobilité, activités de la vie quotidienne, bien-être affectif, gêne psychologique, soutien social, troubles cognitifs, communication, inconfort physique). C'est un questionnaire spécifique de la maladie de Parkinson.

Le questionnaire SF-36 (ou Medical outcome study short form-36 item health survey) comprend 36 items répartis en 8 dimensions (fonctionnement physique, limitation du rôle liées à la santé physique, douleurs physiques, santé générale, vitalité [énergie/fatigue], fonctionnement ou bien-être social, limitation du rôle liée à la santé mentale, santé mentale). Il n'est pas spécifique à la maladie de Parkinson, il s'agit du questionnaire le plus utilisé en médecine en matière de qualité de vie.

D'autres échelles sont utilisées en pratique courante : EQ 5D ; PDQ carer : cf infra et annexe.

2.3.2. Qualité de vie étudiée dans la maladie de Parkinson

Cette entité a été largement étudiée dans la littérature.

La première étude pilote dans la matière (*Schrag 2000*) a montré un lien entre la sévérité de la maladie et la qualité de vie du patient. Les marqueurs les plus reliés à une mauvaise qualité de vie étant moteurs et sociaux (contrairement à la douleur n'ayant pas montré de différence par rapport au groupe contrôle). Les différences étaient plus marquées dans les groupes de plus jeune âge. [42]

Une autre étude *d'Annette Schrag en 2006*, revue de la littérature ne retrouve pas de lien entre la durée de la maladie et la qualité de vie du patient, mais relie la qualité de vie à la présence ou non de signes moteurs et non moteurs. La qualité de vie du patient est ainsi liée à la gravité des symptômes de la maladie. De plus les éléments psychiatriques rentrent également en compte car les patients parkinsoniens dépressifs ont une moins bonne qualité de vie. [43]

Des études plus récentes insistent sur le lien entre les signes non moteurs et la qualité de vie. [44]

Récemment, une étude a inclus 157 patients et a fait un lien entre les caractéristiques motrices, les caractéristiques démographiques, les symptômes d'ordre psychiatriques, la fatigue, et la qualité de vie étudiée par la PDQ39. Les échelles étudiées permettaient de calculer un score PDSI (Parkinson's disease summary index). Le sexe féminin, l'anxiété, la dépression, l'UPDRS 2, étaient corrélés au PDSI. Les signes non moteurs semblent avoir une corrélation plus forte avec la qualité de vie que les signes moteurs. [45]

3. ETUDE

3.1. Objectif

L'objectif de ce travail était de déterminer quels sont les principaux facteurs déterminants du fardeau chez l'aidant du patient parkinsonien.

3.2. Matériel et méthode

3.2.1. Méthodologie

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, bi centrique réalisée au CHU de Limoges et Bordeaux entre Juin 2014 et Juin 2015.

Ce travail a été présenté au comité d'éthique de Limoges et validé le 15 octobre 2014.

Les patients et aidants ont été recrutés de manière consécutive à la consultation de suivi des patients atteints de MP en respectant les critères suivants :

- Critères d'inclusion :
 - o Présence d'une maladie de Parkinson selon les critères UKPDSBB [46]
 - o Patient vivant à la maison avec son conjoint
 - o Traitement stable depuis 6 mois afin d'éviter une aggravation récente du fardeau en lien avec des modifications thérapeutiques récentes
 - o Consentement éclairé du patient et conjoint
- Critères d'exclusion :
 - o Comorbidités sévères chez le patient et l'aidant pouvant interférer avec le fardeau et la qualité de vie liée à la maladie de Parkinson.

3.2.2. Recueil de données

Pour chacun des patients, nous avons, tout d'abord, recueilli leurs caractéristiques démographiques, leur durée de maladie, leurs traitements, leurs antécédents pouvant entraîner un handicap moteur ou mental, leur situation familiale et les aides éventuelles à domicile.

Pour les aidants, nous les avons questionnés sur des comorbidités éventuelles pouvant altérer leur rôle d'aidant suite à des incapacités physiques ou mentales afin de les exclure si nous jugions que ces comorbidités avaient un impact sur le rôle d'aidant. Au sein

de notre série de cas, nous n'avons pas rapportés d'aidants ayant un handicap mental ou physique altérant son rôle d'aidant.

Puis, nous avons réalisé une évaluation complète des différents symptômes de la maladie (signes moteurs, signes non moteurs, dépression, cognition, qualité de vie...) chez le patient et une évaluation du fardeau, qualité de vie et dépression chez l'aidant.

Les échelles utilisées étaient :

- Pour le patient :

- ♦ MDS-UPDRS (Movement Disorder Unified Parkinson's Disease Rating Scale): [47] [48] Il s'agit d'une échelle de sévérité de la MP. Elle comporte 4 parties.

La partie 1 étudie l'état mental comportemental et thymique, elle se divise en 13 items.

La partie 2 étudie les activités de la vie quotidienne et comporte 13 items. La partie 3 étudie l'état moteur du patient, elle se compose de 18 items. La partie 4 étudie les complications du traitement, les fluctuations motrices dans la semaine précédant l'examen clinique et se compose de 6 items. La partie 5 constitue le stade de Hoehn and Yahr qui permet de classer le patient en 8 niveaux, selon la gravité de la maladie.

La cotation de chaque item se fait de 0 (normal) à 4 (très pathologique). L'UPDRS est une méthode efficace d'évaluation, très employée au niveau international. Elle est simple, globale, n'utilise pas d'appareillages de mesure pour évaluer le handicap et ne fait appel qu'à l'expérience du neurologue.

- ♦ Echelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale) : [49] Cette échelle permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle se divise en deux parties. Chaque réponse est cotée de 0 à 3 sur une échelle évaluant de manière semi-quantitative l'intensité du symptôme au cours de la semaine écoulée. Les notes de la partie « dépression » doivent être totalisées ensemble pour obtenir le score de la dépression et les notes de la partie « anxiété » doivent être totalisées ensemble pour obtenir le score de l'anxiété. Pour les deux scores (dépression et anxiété), des valeurs seuils ont été déterminées :

Un score inférieur ou égal à 7 signifie une absence d'état anxieux ou dépressif ;

Un score entre 8 et 10 signifie un état anxieux ou dépressif douteux ;

Un score supérieur ou égal à 11 signifie un état anxieux ou dépressif certain.

Sa validité a été étudiée et confirmée par Herrmann en 1997. [50]

- ◆ MoCA (MONTRÉAL COGNITIVE ASSESSMENT) : [51] Il s'agit d'un test, créé en 1996 à Montreal, de débrouillage rapide, plus sensible que le MMSE, évaluant les fonctions exécutives, la mémoire, l'attention, les fonctions instrumentales, les fonctions visuo-spatiales, l'orientation. Il est maintenant classiquement utilisé dans le dépistage des troubles cognitifs de la maladie de Parkinson. [19]
- ◆ Questionnaire de qualité de vie des patients parkinsoniens : PDQ 8 (Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire) : il s'agit de la version abrégé de la PDQ 39, qui comprend huit items, chacun étant le plus représentatif des huit domaines explorés par la PDQ 39. Un score peut être calculé en sommant les scores obtenus aux huit questions. Elle a l'avantage de prendre en compte le point de vue du patient dans sa globalité physique et mentale, et pas seulement le point de vue du thérapeute, qui peut avoir des difficultés à évaluer le retentissement de la maladie sur l'ensemble des activités courantes. Sa validité est confirmée par rapport à le PDQ 39. [52]
- ◆ Echelle des troubles non moteurs de la maladie de Parkinson (NMSS : Non Motor Symptoms Scale) : échelle développée pour quantifier les signes non moteurs. Elle comprend 30 questions qui évaluent 9 domaines : cardio vasculaire, sommeil/fatigue, cognition, perception/hallucinations, attention/mémoire, domaine gastro intestinal, domaine urinaire, activité sexuelle, divers. Chaque question est subdivisée par un score de fréquence et un score de sévérité. Cet aspect de la maladie étudiant les signes non moteurs a été étudié par *Chaudhuri et al.* en 2006, [7] et le questionnaire NMSS a été validée par son équipe en 2007. [53]
- ◆ Bref questionnaire de perception de maladie (IPQR : Brief illness perception questionnaire) : échelle de neuf éléments visant à évaluer

rapidement les représentations cognitives et émotionnelles de la maladie : influence de la maladie sur l'affect, caractère aigu ou chronique de la maladie, capacité de contrôle personnel sur la maladie, capacité de contrôle du traitement sur la maladie, quantification des symptômes de la maladie, façon de se sentir concerné par la maladie, compréhension de la maladie, part émotionnelle due à la maladie.

Ce questionnaire a été validé en 2006. [54]

▪ Pour l'aidant :

- ◆ Echelle de fardeau : la Zarit : L'échelle du Zarit est un outil (de type auto-questionnaire) destiné à évaluer le fardeau représenté par la prise en charge familiale d'un parent dément vivant à domicile. Cette échelle permet donc de mettre en évidence le degré d'épuisement ou d'usure psychologique des aidants familiaux. C'est ainsi qu'elle a été initialement décrite par Zarit *and al.* en 1987 [55] Secondairement, cette échelle a été validée pour mesurer le fardeau de l'aidant, familial ou non, ainsi que sur d'autres pathologies que la démence, notamment dans la MP [35]

L'échelle est composée de 2 sous échelles :

- La sous échelle qui évalue la charge matérielle et affective, comprend 22 items. Ces items sont à coter de 0 (jamais) à 4 (presque tout le temps). Le score total peut varier de 0 à 88.

- La sous-échelle qui évalue d'une part, les troubles du comportement et d'autre part, les troubles de l'autonomie, comprend au total 30 items. L'évaluation des troubles du comportement se fait à l'aide de 17 items (le score total peut varier de 0 à 68). L'évaluation des troubles de l'autonomie se fait à l'aide de 13 items (le score total peut varier de 0 à 52).

- ◆ Echelle HAD.
- ◆ Echelle de qualité de vie de l'aidant : PDQ carer (Parkinson Disease Questionnaire Carer): il s'agit d'une échelle étudiant la qualité de vie de l'aidant au cours des 4 dernières semaines. Elle se compose de 29 items répartis en 4 domaines : activités sociales et personnelles, anxiété et dépression, soins personnels, et stress. Cinq réponses sont possibles sur chaque items : jamais, rarement, parfois, souvent et toujours.

Ce questionnaire a été validé en 2013. [56]

- ◆ Echelle de EQ-5D (EuroQol-5D) : il s'agit d'une échelle qui évalue la qualité de vie sous divisée en 5 dimensions avec 3 niveaux par dimension : accompagné d'une échelle de santé mentale visuelle analogique. Il a fait preuve d'une bonne sensibilité et est très simple d'utilisation. [57]

3.2.3. Analyse statistique

Le logiciel utilisé est SAS 9.1.3 (SAS Institute, Cary, USA).

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme moyenne \pm écart-type, minimum, maximum et médiane, ceux des variables qualitatives sont exprimés en fréquences et pourcentages.

La vérification des normalités des distributions des variables quantitatives a été réalisée par la méthode de Shapiro-Wilk.

Les comparaisons de variables qualitatives entre deux groupes de sujets ont été réalisées par des tests du Chi2 ou des tests exacts de Fisher en fonction des effectifs théoriques et du nombre d'items dans les différentes variables considérées.

Les distributions des variables quantitatives ont été comparées par des tests non paramétriques de Man et Whitney pour séries non appariées.

La recherche de corrélations entre variables quantitatives (Zarit vs âge par exemple) a été réalisée par des tests non-paramétriques de Spearman en raison de l'absence de normalité pour ces variables quantitatives.

Une régression linéaire a ensuite été utilisée pour étudier la liaison entre ces 2 variables quantitatives.

Le coefficient R varie de -1 à 1 ($R > 0$ signifiant que la corrélation est positive, y est proportionnel à x et $r < 0$ signifiant que la corrélation est négative, y est inversement proportionnel à x).

R teste la pente de la droite c'est-à-dire la force de la liaison entre y et x. Plus ce coefficient est proche de 1 plus l'association est forte. Le coefficient R2 (varie de 0 à 1) représente la proportion de la variable dépendante y expliquée par la variable indépendante x.

Valeur de R	Corrélation
0,00 - 0,20	mauvaise

0,21 - 0,40	médiocre
0,41 – 0,60	moyenne
0,61 – 0,80	bonne
> 0,81	très bonne

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05.

3.3. Résultats

Nous avons pu inclure 38 patients au cours de la période d'étude. La description de la population d'étude est résumée dans le tableau ci-après.

Tableau 6 : Description de la population d'étude

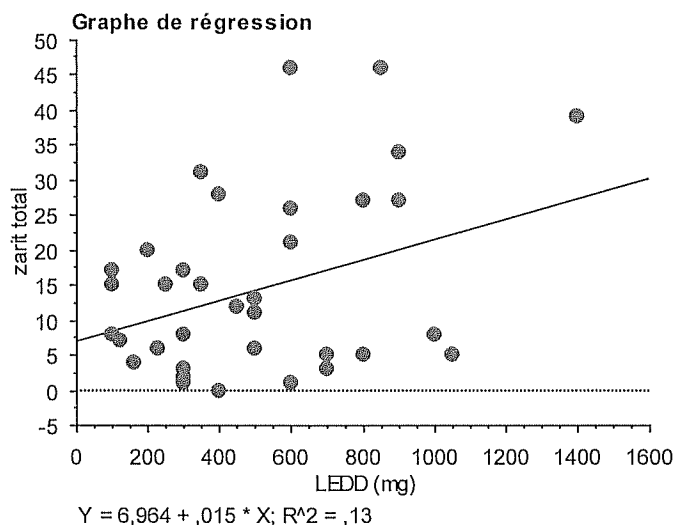
Description Pop	
	n=38
Âge moyen	70 (54 → 90)
Hommes	32
Femmes	6
Durée moyenne maladie	7,39ans (1 → 24)
Traitement <i>mg eq Dopa</i>	508 (100 → 1400)

L'objectif de ce travail était donc d'étudier les facteurs les plus reliés au fardeau de l'aidant du patient parkinsonien.

Le score moyen de la Zarit totale a été de 14 avec une minimale à 0 et maximale à 46.

3.3.1. Caractéristiques de la population

Nous avons pu observer que l'âge des patients n'apparaît pas être en lien avec le fardeau (R 2 à 0.02, $p= 0.36$) ; en revanche la durée de la maladie et le traitement en équivalent Dopa sont reliées au fardeau ($p= 0.03$ et $p= 0.02$ respectivement).



3.3.2. Examen clinique du patient parkinsonien :

Le fardeau était corrélé avec le stade de Hoehn et Yahr ($p= 0.0009$) ainsi que l'échelle UPDRS (partie 1 cognition: $p= 0.0001$, partie 2 AVQ: $p= 0.0001$, partie 3 examen moteur: $p=0.0001$, partie 4 effets secondaires des traitements: $p=0.0096$) qui sont les principaux outils d'évaluation de la sévérité de la maladie.

Trois indices ont été calculés en fonction de l'UPDRS :

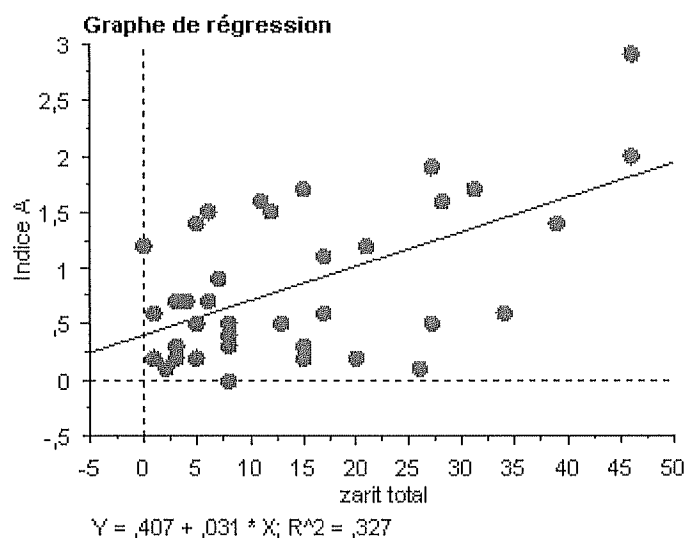
Indice A prenant en compte les paramètres d'akinésie,

Indice R calculé en fonction des scores d'hypertonie ou rigidité,

Indice PIGD calculé selon les troubles posturaux du patient.

Nous avons voulu séparer ces signes cliniques moteurs de la maladie afin de pouvoir prédire dès le début de la maladie en fonction de la présentation clinique de la maladie quels patients seront à terme plus à risque de devenir un fardeau pour l'entourage.

Lorsque l'on regarde ces indices du syndrome parkinsonien, le fardeau est significativement corrélé à l'akinésie ($p= 0.0002$, $R^2 0.33$) et aux signes axiaux ($p= 0.0026$, $R^2= 0.22$) mais n'est pas corrélé à la rigidité ($p= 0.08$).



3.3.3. Echelles du patient

L'échelle du fardeau était significativement corrélée avec l'état cognitif évalué par la MoCA ($p = 0.0125$; $R^2=0.16$).

La représentation de la maladie évaluée par l'IPQ R brief est corrélée au fardeau sur la question : « comment votre maladie affecte-t-elle votre vie ? » ($p= 0.0003$; $R^2=0.3$) ; le résultat moyen entre 1 et 10 obtenu à cette question est à 5 ; ainsi que la question : « Quelle est la fréquence de vos symptômes ? » ($p= 0.001$; $R^2=0.26$).

Les autres items de L'IPQ-R brief ne sont pas significatifs avec le fardeau de l'aidant :

Durée maladie : $p= 0.59$

Contrôle personnel : $p= 0.96$

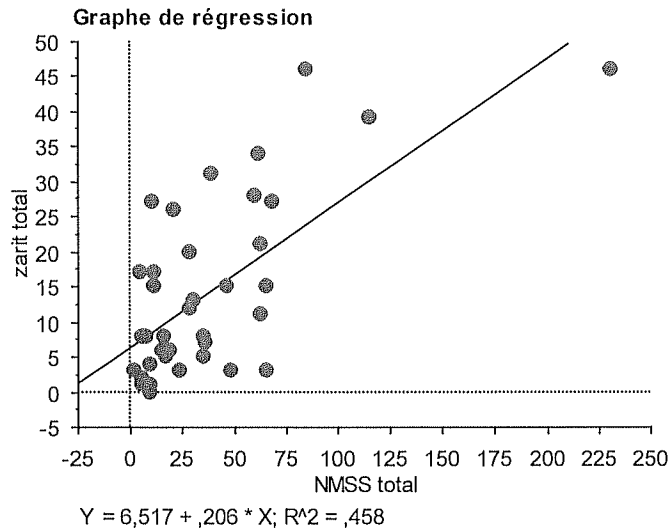
Contrôle traitement : $p= 0.99$

Concerné par maladie : $p= 0.77$

Compréhension de la maladie : $p= 0.076$

Représentations émotionnelles : $p= 0.1251$.

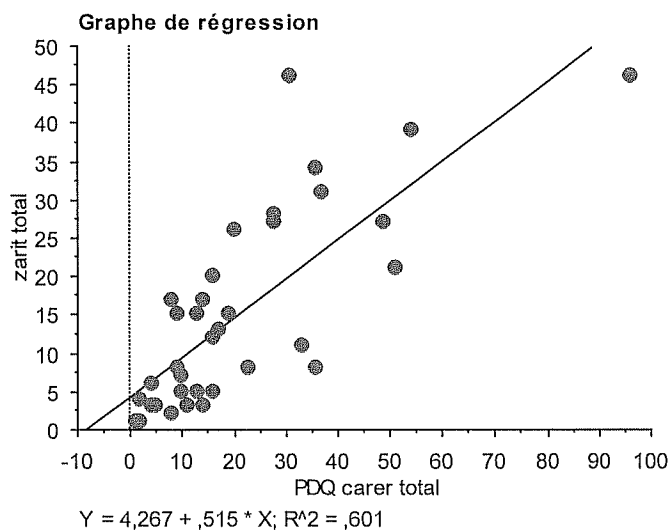
L'échelle du fardeau était corrélée aux signes non moteurs de la maladie évalués par le questionnaire NMSS ($p < 0.0001$; $R^2= 0.46$) ainsi que pour ses différents sous scores : sommeil $p= 0.014$; $R^2= 0.25$; cognition $p < 0.0001$; $R^2=0.49$; hallucination $p= 0.0002$; $R^2= 0.32$; attention $p= 0.0001$; $R^2= 0.26$; troubles urinaires : $p < 0.0001$; $R^2= 0.35$; troubles sexuels : $p < 0.0001$; $R^2= 0.39$; à l'exception des symptômes cardiologiques (signe d'hypotension orthostatique à l'interrogatoire) et gastro-entérologiques.



Le fardeau était fortement corrélé à la qualité de vie du patient évaluée par la PDQ8 ($p= 0.0007$; $R^2=0.27$) et à la dépression du patient évaluée par l'échelle HAD ($p= 0.003$ et $R^2=0.3$ HAD), sans corrélation à son anxiété.

3.3.4. Echelles de l'aidant

Le fardeau était fortement corrélé à la qualité de vie de l'aidant évalué par la PDQ carer ($p<0.0001$) mais pas avec celle évaluée par l'EQ 5D ($p= 0.06$).



Le fardeau était aussi significativement corrélé à l'anxiété de l'aidant ($p< 0.001$), et à un degré moindre à sa dépression ($p= 0.0125$).

3.3.5. Résultats généraux

La méthode statistique utilise la valeur de $p < 0.05$ en valeur de significativité. Nous pouvons donc par comparaison de variable conclure que plus p est faible, plus la relation entre les deux variables est forte. Le tableau ci-joint compare toutes les variables significatives étudiées par ordre croissant du plus significatif au moins.

Tableau 7 : Variables corrélées au fardeau de l'aidant

Variables corrélées Zarit total		
	P	R ₂
PDQ career	$\leq 0,0001$	0,6
NMSS total	$\leq 0,0001$	0,46
UPDRS 1	$\leq 0,0001$	0,37
HAD aidant	$\leq 0,0001$	0,35
UPDRS 2	$\leq 0,0001$	0,34
UPDRS 3	$\leq 0,0001$	0,3
HAD patient	$\leq 0,0001$	0,26
IPQR affect	0,0003	0,3
PDQ 8	0,007	0,27
Hoehn & Yahr	0,009	0,27
UPDRS 4	0,0096	0,17
IPQR symptômes	0,001	0,26
MOCA	0,0125	0,16
Traitement	0,0261	0,13
Durée maladie	0,0307	0,12

Le questionnaire Zarit était divisé en 2 types de score : fardeau lié au stress du rôle d'aidant ou fardeau lié à des facteurs personnels. Nous avons pu comparer les résultats obtenus entre le Zarit total et les résultats obtenus avec le Zarit « rôle d'aidant ». Ces résultats comparés aux échelles utilisées sont tout à fait comparables.

Tableau 8 : Variables comparés à la section rôle du Zarit

Variables corrélées Zarit rôle	
	P
Âge	0,47
Durée maladie	0,0361*
LED	0,0336*
Hoehn & Yahr	0,0007*
UPDRS 1	0,0004*
UPDRS 2	0,001*

UPDRS 3		0,001*
UPDRS 4		0,0027*
MOCA		0,0263*
IPQR affect		0,0034*
IPQR chronologie		0,61
IPQR contrôle		0,6
IPQR traitement		0,64
IPQR symptômes		0,0112*
IPQR concerné		0,65
IPQR compréhension		0,726
IPQR émotion		0,33
NMSS	Total	<0,0001*
	Cardio	0,22
	Sommeil	0,0008*
	Cognition	<0,0001*
	Hallucination	<0,0001*
	Attention	0,0006*
	Gastro	0,096
	Urinaire	<0,0001*
	Sexe	<0,0001*
	HAD	Patient Total
Anxiété		0,06
Dépression		0,0009*
PDQ 8		0,0015*
PDQ carer		<0,0001*
EQ5D		0,069
HAD	Aidant total	0,0002*
	Anxiété	0,007*
	Dépression	0,0002*

3.4. Discussion

3.4.1. Discussion de l'objectif principal

Cette étude avait pour objectif d'établir les principaux déterminants du fardeau ressenti par l'aidant d'un patient atteint de maladie de Parkinson.

Nous avons pu mettre en évidence des facteurs liés au patient et à l'aidant.

Ainsi, concernant le patient, le facteur le plus corrélé au fardeau est la sévérité des signes non moteurs évalués par l'échelle NMSS. Cette notion paraît importante au vu des actualités de la maladie de Parkinson sur les signes non moteurs qui deviennent une part

entière de la maladie alors qu'ils n'étaient que peu recherchés et traités il y a quelques années. Le fardeau est aussi corrélé à l'état moteur et à la dépression.

Du côté de l'aidant, le fardeau évalué par la Zarit est concordant avec la qualité de vie de l'aidant (PDQ carer) et à son état dépressif.

3.4.2. Points forts de notre étude

Nous avons évalué 38 patients et leurs aidants respectifs.

Nous avons volontairement exclus les autres types d'aidant (enfants, professionnels de santé...) pour nous centrer sur les conjoints dont le temps de présence auprès du patient est plus important. Cette limitation au couple est habituelle dans les études sur le fardeau, afin de permettre une meilleure homogénéité des résultats. [36]

Tous les aspects de la maladie ont été évalués (motricité, cognition, humeur, signes non moteurs, qualité de vie, perception de la maladie), permettant de repérer tous les facteurs corrélés au fardeau. Nous avons montré une forte corrélation entre les caractéristiques de la maladie et son impact chez l'aidant, confirmant l'hypothèse initiale d'une corrélation entre la maladie et le fardeau de l'aidant.

3.4.3. Faiblesses de notre étude

Nous avons uniquement inclus les patients vivant à domicile avec leur conjoint. Ce critère a été responsable d'une limitation de recrutement dans l'étude et a exclu les patients vivants seuls (veufs, divorcés...), ou avec un aidant qui n'est pas le conjoint (enfant, professionnel de santé), ou placés en institution probablement en raison d'un handicap sévère.

Le critère excluant les aidants ayant des maladies entraînant un handicap moteur ou mental pouvant entraver avec le rôle d'aidant a probablement biaisé les résultats en excluant les aidants très âgés.

Cependant, nos résultats suggèrent que le fardeau n'est pas relié à l'âge des patients ou de leurs aidants.

Les conjoints inclus dans notre étude étaient surtout des femmes alors que la proportion d'hommes et de femmes atteints de la MP est quasiment équivalente.

Cette prépondérance de conjoint féminin a déjà été rapportée dans de nombreuses études réalisées dans différents pays (66% femmes dans l'étude anglaise de Schraag et al 2006 [58], 77% dans l'étude espagnole de Martinez-Martin 2007 [36], 88 % dans l'étude

brésilienne de Carod-artal 2013 [59]). Plusieurs explications sont possibles (degré d'implication, rapport à la santé, différence d'âge dans les couples, acceptation de la maladie...). Cette différence est retrouvée dans les sex ratio des publications sur les aidants de patients atteints de la maladie de Parkinson, notamment un revue de la littérature sur les aidants montrant que grand nombre d'études avaient des aidants majoritairement féminins (mais aidants pas forcément époux/épouse). [41]

3.4.4. Interprétation des résultats

L'échelle quantifiant les signes non moteurs de la maladie dans notre étude était un recueil subjectif du patient sans vérification par mesure objective (exemple : pas de test d'hypotension orthostatique mais interrogation d'éventuels symptômes de celle -ci). Les résultats étaient classés en terme de fréquence et de sévérité. Il s'agit donc d'une échelle évaluant la gêne du patient et non un outil de dépistage des troubles.

Les signes non moteurs cardiologiques ne sont pas significativement reliés au fardeau dans notre étude. Cela nous paraît étonnant devant la fréquence des hypotensions orthostatiques chez nos patients. L'hypothèse principale étant l'anosognosie de ce trouble par le patient. En effet, grâce aux règles d'éducation, à ses habitudes de se lever par exemple très progressivement, le patient n'est pas forcément conscient de ce trouble. Afin de l'objectiver, il aurait été intéressant de faire passer ce test lors de l'étude et voir si les patients en ont conscience. La 2^{ème} hypothèse sur la non-significativité de ce résultat est liée à la durée de maladie de la population étudiée relativement courte par rapport à la moyenne des patients parkinsoniens et à l'exclusion des patients poly pathologiques.

Les signes non moteurs liés à l'appareil gastro intestinal n'étaient pas non plus significatifs. Dans les questions posées par le NMSS, il s'agissait d'évaluer la constipation et l'hypersalivation. L'hypersalivation est présente dans la maladie plutôt à des stades très avancés, cette population ne correspondant pas forcément à notre population d'étude. Et la constipation est au contraire un signe de dysautonomie rencontré fréquemment dès le début de la maladie, l'aidant ne ressentant pas de fardeau surajouté à cause de ces troubles plus anciens. De plus, ces symptômes n'entraînent pas forcément une sollicitation de l'aidant contrairement à d'autres symptômes (douleur, anxiété, hallucinations....)

Ces résultats nous permettent d'évaluer l'importance de ces troubles non moteurs tant sur le plan diagnostique en les recherchant lors de chaque consultation chez le neurologue, tant sur le plan thérapeutique.

Une mise au point est parue en 2014 sur la prise en charge de symptômes non moteurs. [6]

Le traitement médicamenteux de ceux-ci est en majorité symptomatique. Il faut être très prudent à la prescription médicamenteuse de certains traitements afin de ne pas être iatrogène sur ces symptômes. Par exemple, certains traitements pour la MP vont aggraver ou même provoquer les hallucinations, les traitements pour la dysurie sont souvent hypotenseurs, les anticholinergiques donnés dans l'hypersalivation ou l'hypersudation vont aggraver les troubles cognitifs...

Le fardeau est également relié à l'état moteur du patient parkinsonien. Cet état est mesuré par l'UPDRS partie 3, résultat significatif avec $p < 0.0001$. Tous les paramètres étudiés quantifient la triade parkinsonienne : tremblement, rigidité, akinésie. L'autonomie du patient est, entre autre, fonction de cet état clinique et un mauvais contrôle moteur est logiquement pourvoyeur de fardeau pour l'aidant. Les fluctuations motrices décelées par la partie 4 de l'UPDRS constituent une évolution de la maladie, avec des phases de blocages alternant les phases ON. Les patients au stade clinique de fluctuations motrices entraînent un fardeau significativement plus élevé chez l'aidant.

Ces observations permettent d'ouvrir la prise en charge de la maladie de Parkinson à son entourage car l'aidant est une personne ressource ; constater le lien entre la maladie et le fardeau de l'aidant nous incite à mieux prendre en charge la maladie.

Dans cette optique, une étude a étudié l'impact d'un programme de soutien de l'aidant pendant 8 semaines. Des questionnaires de dépression, de fardeau ont été posés à l'aidant. Il n'y a pas eu de résultats positifs de cette étude mais la critique principale était sa faible puissance avec seulement 9 aidants inclus. [60]

Une autre étude a évalué un programme d'éducation de 64 patients et 46 aidants de patients parkinsoniens. Une séance d'éducation hebdomadaire de 90 minutes pour les patients et leurs aidants était délivrée avec des questionnaires de qualité de vie (PDQ39, EQ5D), de dépression (SDS) après chaque séance. L'étude montre une efficacité sur les critères thymiques du patient et de l'aidant. [61]

Le même schéma d'étude que notre travail a été fait par une équipe sud-américaine, étudiant 121 patients et leurs aidants, patients non déments. Leurs résultats sont comparables mais donnent moins de poids aux signes non moteurs de la maladie, ils retrouvaient en premier facteur de risque de fardeau de l'aidant la dépression et la perte

d'autonomie. Dans notre étude nous n'avions pas abordé l'autonomie du patient car nous souhaitions comparer le fardeau avec des paramètres de la maladie et non des conséquences de symptômes de la maladie. Leur méthode pour quantifier le fardeau était double : questionnaire du Zarit et CSI (Caregiver Strain Index). Les résultats étaient comparables sur les 2 types de questionnaires. [62]

Dans certaines études, le fardeau a été corrélé à l'âge du patient et de l'aidant, nous ne retrouvons pas cette corrélation dans notre étude significative avec $p=0.3678$. [35] A noter que, dans cette étude sud-coréenne, les aidants n'étaient pas forcément conjoints des malades. Lorsque l'aidant n'est pas le conjoint du patient, le fardeau est moins élevé de façon significative (ce résultat n'a pas été discuté par les auteurs, les autres aidants étant en majorité les enfants des patients parkinsoniens).

Nous avons décrit, dans notre première partie, un modèle expérimental qui a été construit pour étudier les facteurs pourvoyeur de fardeau. Les facteurs étudiés sont généraux et non liés avec le degré de gravité de la maladie sous-jacente ; en effet, les échelles étudiées sont relatives à l'estime de soi, évaluation des troubles du comportement de l'aidant, évaluation des éventuelles aides à domicile, nombre de pauses dans le rôle d'aidant, qualité de vie de l'aidant. [32] Notre étude permet d'élargir ce modèle en incluant des paramètres relatifs au patient et à sa maladie.

Il serait intéressant de montrer au vu de nos résultats un lien entre la forme clinique de la maladie de Parkinson et du fardeau ressenti. En effet, au diagnostic de maladie de Parkinson, une tendance est habituellement notée : soit forme à début tremblant, soit forme akinéto-rigide. Malheureusement nous avons seulement 11 patients dans notre étude avec une forme tremblante soit 28.9% de notre population d'étude. Ce lien n'a donc pas pu être étudié au vu de la faible puissance. A posteriori, un calcul de puissance a été réalisé sur cet objectif. Pour le groupe « tremblant », la valeur du Zarit totale est de $11,27 \pm 1,64$ (N=11) contre $15,63 \pm 3,19$ (N=27) pour le groupe « non tremblant. La puissance statistique de l'étude est de 20%. Pour un risque α de 5%, une puissance statistique de 80% ($\beta=20\%$), à partir des moyennes et écart-types mentionnés ci-dessus le nombre de sujets à inclure serait de 117 par groupe. Considérant 10% de patients non évaluable, le nombre à inclure serait de 129 patients par groupe.

Conclusion

Notre sujet d'étude portait sur le patient parkinsonien dans sa globalité. En effet, nous avons étudié les aspects cliniques de sa maladie, son ressenti vis-à-vis de celle-ci, mais nous avons également inclus l'entourage notamment l'aidant principal du patient dans sa maladie. Nous avons ainsi pu montrer quels aspects de la maladie et du patient entraînaient une charge plus lourde et une diminution de la qualité de vie de l'aidant.

L'aspect qui nous paraît le plus important de cette étude est de mettre en valeur la charge que représentent les symptômes non moteurs de la maladie, bien souvent mis au second plan lors de la prise en charge du patient. Ceux-ci ont un impact majeur pour l'aidant. Le corolaire peut être appliqué en envisageant une prise en charge sociale, ou psychologique de l'aidant, lorsque la maladie de Parkinson se manifeste par des symptômes non moteurs fréquents et sévères.

En deuxième point, il serait intéressant de montrer quels sous types cliniques de maladie de Parkinson entraînent quel fardeau pour l'aidant. En effet, les signes moteurs ont été étudiés ici et dans la littérature dans leur globalité mais il serait judicieux de les subdiviser en forme tremblante, posturale, akinéto-rigide, pour étudier quelles formes entraînent un fardeau plus important nous permettant de dépister un éventuel mal-être chez l'aidant en fonction du type de la maladie. Cette étude nous a permis de faire un lien entre l'akinésie, les troubles posturaux et le fardeau de l'aidant (la notion de rigidité n'étant pas significativement reliée au fardeau) ; une étude à plus grande puissance pourrait montrer ces liens et ainsi avoir une conséquence sur la prise en charge de l'aidant.

Références bibliographiques

- [1] ELBAZ A., CLAVEL J., RATHOUZ P. J., MOISAN F., GALANAUD J.-P., DELEMOTTE B., ALPÉROVITCH A., TZOURIO C. « Professional exposure to pesticides and Parkinson disease ». *Ann. Neurol.* [En ligne]. octobre 2009. Vol. 66, n°4, p. 494-504. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21717> >
- [2] KATZENSCHLAGER R. « Parkinson's disease: recent advances ». *J. Neurol.* [En ligne]. mai 2014. Vol. 261, n°5, p. 1031-1036. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-014-7308-9> >
- [3] EGER A.-F., GAUDET-BLAVIGNAC C., HAMMER A. *La maladie de Parkinson*. 26 juin 2009.
- [4] FÉDÉRATION FRANCAISE DE NEUROLOGIE, ANAES. *conférence de consensus maladie de Parkinson*. 3 mars 2000.
- [5] BRAAK H., DEL TREDICI K., RÜB U., DE VOS R. A. I., JANSEN STEUR E. N. H., BRAAK E. « Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease ». *Neurobiol. Aging*. avril 2003. Vol. 24, n°2, p. 197-211.
- [6] DURIF WITJAS. *Maladie de Parkinson – Prise en charge des symptômes non moteurs | Neurologies* [En ligne]. Disponible sur : < <http://neurologies.fr/maladie-de-parkinson-3/> > (consulté le 9 septembre 2015)
- [7] CHAUDHURI K. R., HEALY D. G., SCHAPIRA A. H. V., NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE. « Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management ». *Lancet Neurol.* [En ligne]. mars 2006. Vol. 5, n°3, p. 235-245. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70373-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8) >
- [8] GROVER S., SOMAIYA M., KUMAR S., AVASTHI A. « Psychiatric aspects of Parkinson's disease ». *J. Neurosci. Rural Pract.* [En ligne]. 2015. Vol. 6, n°1, p. 65-76. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.4103/0976-3147.143197> >
- [9] LEENTJENS A. F. G., VAN DEN AKKER M., METSEMAKERS J. F. M., LOUSBERG R., VERHEY F. R. J. « Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study ». *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* [En ligne]. avril 2003. Vol. 18, n°4, p. 414-418. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/mds.10387> >
- [10] SHEN C.-C., TSAI S.-J., PERNG C.-L., KUO B. I.-T., YANG A. C. « Risk of Parkinson disease after depression: a nationwide population-based study ». *Neurology* [En ligne]. 22 octobre 2013. Vol. 81, n°17, p. 1538-1544. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a956ad> >
- [11] CHEN J. J., MARSH L. « Depression in Parkinson's disease: identification and management ». *Pharmacotherapy* [En ligne]. septembre 2013. Vol. 33, n°9, p. 972-983. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/phar.1314> >
- [12] SLAUGHTER J. R., SLAUGHTER K. A., NICHOLS D., HOLMES S. E., MARTENS M. P. « Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease ». *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2001. Vol. 13, n°2, p. 187-196.

- [13] BAYULKEM K., LOPEZ G. « Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: clinical spectrum and classification ». *J. Neurol. Sci.* [En ligne]. 15 février 2010. Vol. 289, n°1-2, p. 89-92. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.022> >
- [14] QIU B.-Y., QIAO J.-X., YONG J. « Meta-analysis of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) Compared to Tricyclic Antidepressants (TCAs) in the Efficacy and Safety of Anti-depression Therapy in Parkinson's Disease (PD) Patients ». *Iran. J. Pharm. Res. IJPR.* 2014. Vol. 13, n°4, p. 1213-1219.
- [15] RICHARD I. H., MCDERMOTT M. P., KURLAN R., LYNESS J. M., COMO P. G., PEARSON N., FACTOR S. A., JUNCOS J., SERRANO RAMOS C., BRODSKY M., MANNING C., MARSH L., SHULMAN L., FERNANDEZ H. H., BLACK K. J., PANISSET M., CHRISTINE C. W., JIANG W., SINGER C., HORN S., PFEIFFER R., ROTTENBERG D., SLEVIN J., ELMER L., PRESS D., HYSON H. C., MCDONALD W., SAD-PD STUDY GROUP. « A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease ». *Neurology* [En ligne]. 17 avril 2012. Vol. 78, n°16, p. 1229-1236. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182516244> >
- [16] « guide_parours_de_soins_parkinson.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_parkinson.pdf > (consulté le 8 septembre 2015)
- [17] SHAH Y., TANGALOS E. G., PETERSEN R. C. « Mild cognitive impairment. When is it a precursor to Alzheimer's disease? ». *Geriatrics.* septembre 2000. Vol. 55, n°9, p. 62, 65-68.
- [18] LITVAN I., GOLDMAN J. G., TRÖSTER A. I., SCHMAND B. A., WEINTRAUB D., PETERSEN R. C., MOLLENHAUER B., ADLER C. H., MARDER K., WILLIAMS-GRAY C. H., AARSLAND D., KULISEVSKY J., RODRIGUEZ-OROZ M. C., BURN D. J., BARKER R. A., EMRE M. « Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines ». *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* [En ligne]. mars 2012. Vol. 27, n°3, p. 349-356. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/mds.24893> >
- [19] DUBOIS B., BURN D., GOETZ C., AARSLAND D., BROWN R. G., BROE G. A., DICKSON D., DUYCKAERTS C., CUMMINGS J., GAUTHIER S., KORCZYN A., LEES A., LEVY R., LITVAN I., MIZUNO Y., MCKEITH I. G., OLANOW C. W., POEWE W., SAMPAIO C., TOLOSA E., EMRE M. « Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force ». *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* [En ligne]. décembre 2007. Vol. 22, n°16, p. 2314-2324. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/mds.21844> >
- [20] AARSLAND D., KURZ M. W. « The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease ». *J. Neurol. Sci.* [En ligne]. 15 février 2010. Vol. 289, n°1-2, p. 18-22. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.034> >
- [21] ANANG J. B. M., GAGNON J.-F., BERTRAND J.-A., ROMENETS S. R., LATREILLE V., PANISSET M., MONTPLAISIR J., POSTUMA R. B. « Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study ». *Neurology* [En ligne]. 30 septembre 2014. Vol. 83, n°14, p. 1253-1260. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000842> >
- [22] GJERSTAD M. D., WENTZEL-LARSEN T., AARSLAND D., LARSEN J. P. « Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time ». *J. Neurol. Neurosurg.*

- Psychiatry* [En ligne]. mai 2007. Vol. 78, n°5, p. 476-479. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2006.100370> >
- [23] EDWARDS L., QUIGLEY E. M., HOFMAN R., PFEIFFER R. F. « Gastrointestinal symptoms in Parkinson disease: 18-month follow-up study ». *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* [En ligne]. 1993. Vol. 8, n°1, p. 83-86. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/mds.870080115> >
- [24] FASANO A., VISANJI N. P., LIU L. W. C., LANG A. E., PFEIFFER R. F. « Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease ». *Lancet Neurol.* [En ligne]. juin 2015. Vol. 14, n°6, p. 625-639. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00007-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00007-1) >
- [25] CONNOLLY B. S., LANG A. E. « Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review ». *JAMA* [En ligne]. 23 avril 2014. Vol. 311, n°16, p. 1670-1683. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.3654> >
- [26] DESTEE A. « [Therapeutic strategies for Parkinson's disease] ». *Rev. Prat.* 15 avril 2005. Vol. 55, n°7, p. 723-732.
- [27] VOLKMANN J., DANIELS C., WITT K. « Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease ». *Nat. Rev. Neurol.* [En ligne]. septembre 2010. Vol. 6, n°9, p. 487-498. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/nrneuro.2010.111> >
- [28] TOMLINSON C. L., STOWE R., PATEL S., RICK C., GRAY R., CLARKE C. E. « Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease ». *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* [En ligne]. 15 novembre 2010. Vol. 25, n°15, p. 2649-2653. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23429> >
- [29] HAS. « recommandation HAS Alzheimer/aidant ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/reco2clics_alzheimer_suivi_medical.pdf > (consulté le 10 août 2015)
- [30] YATES M. E., TENNSTEDT S., CHANG B. H. « Contributors to and mediators of psychological well-being for informal caregivers ». *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* janvier 1999. Vol. 54, n°1, p. P12-22.
- [31] CHAPPELL N. L., REID R. C. « Burden and Well-Being Among Caregivers: Examining the Distinction ». *The Gerontologist* [En ligne]. 1 décembre 2002. Vol. 42, n°6, p. 772-780. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1093/geront/42.6.772> >
- [32] GOLDSWORTHY B., KNOWLES S. « Caregiving for Parkinson's Disease Patients: An Exploration of a Stress-Appraisal Model for Quality of Life and Burden ». *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 11 janvier 2008. Vol. 63, n°6, p. P372-P376.
- [33] KAMIYA M., SAKURAI T., OGAMA N., MAKI Y., TOBA K. « Factors associated with increased caregivers' burden in several cognitive stages of Alzheimer's disease ». *Geriatr. Gerontol. Int.* [En ligne]. avril 2014. Vol. 14 Suppl 2, p. 45-55. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/ggi.12260> >
- [34] CONDE-SALA J. L., TURRÓ-GARRIGA O., CALVÓ-PERXAS L., VILALTA-FRANCH J., LOPEZ-POUSA S., GARRE-OLMO J. « Three-year trajectories of caregiver burden in Alzheimer's disease ». *J. Alzheimers Dis. JAD* [En ligne]. 2014. Vol. 42, n°2, p. 623-633. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-140360> >

- [35] MARTÍNEZ-MARTÍN P., FORJAZ M. J., FRADES-PAYO B., RUSIÑOL A. B., FERNÁNDEZ-GARCÍA J. M., BENITO-LEÓN J., ARILLO V. C., BARBERÁ M. A., SORDO M. P., CATALÁN M. J. « Caregiver burden in Parkinson's disease ». *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* [En ligne]. 15 mai 2007. Vol. 22, n°7, p. 924-931; quiz 1060. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/mds.21355> >
- [36] LEROI I., MCDONALD K., PANTULA H., HARBISHETTAR V. « Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden ». *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* [En ligne]. décembre 2012. Vol. 25, n°4, p. 208-214. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1177/0891988712464823> >
- [37] « Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. - PubMed - NCBI ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23172765> > (consulté le 20 août 2015)
- [38] BENAVIDES O., ALBURQUERQUE D., CHANÁ-CUEVAS P. « [Burden among caregivers of patients with Parkinson disease] ». *Rev. Médica Chile* [En ligne]. mars 2013. Vol. 141, n°3, p. 320-326. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872013000300006> >
- [39] RODRÍGUEZ-VIOLANTE M., CAMACHO-ORDOÑEZ A., CERVANTES-ARRIAGA A., GONZÁLEZ-LATAPÍ P., VELÁZQUEZ-OSUNA S. « Factors associated with the quality of life of subjects with Parkinson's disease and burden on their caregivers ». *Neurol. Barc. Spain* [En ligne]. juin 2015. Vol. 30, n°5, p. 257-263. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2014.01.008> >
- [40] GREENWELL K., GRAY W. K., VAN WERSCH A., VAN SCHAİK P., WALKER R. « Predictors of the psychosocial impact of being a carer of people living with Parkinson's disease: a systematic review ». *Parkinsonism Relat. Disord.* [En ligne]. janvier 2015. Vol. 21, n°1, p. 1-11. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.10.013> >
- [41] SCHRAG A., JAHANSHAHİ M., QUINN N. « How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population ». *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* novembre 2000. Vol. 15, n°6, p. 1112-1118.
- [42] OPARA J. A., BROLA W., LEONARDI M., BŁASZCZYK B. « Quality of life in Parkinson's disease ». *J. Med. Life.* 15 décembre 2012. Vol. 5, n°4, p. 375-381.
- [43] KIM S. R., SO H. Y., CHOI E., KANG J. H., KIM H. Y., CHUNG S. J. « Influencing effect of non-motor symptom clusters on quality of life in Parkinson's disease ». *J. Neurol. Sci.* [En ligne]. 15 décembre 2014. Vol. 347, n°1-2, p. 310-315. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.10.032> >
- [44] FERESHTEHNEJAD S.-M., SHAFIEESABET M., FARHADI F., HADIZADEH H., RAHMANI A., NADERI N., KHAEFPANAH D., SHAHIDI G. A., DELBARI A., LÖKK J. « Heterogeneous Determinants of Quality of Life in Different Phenotypes of Parkinson's Disease ». *PLOS ONE* [En ligne]. 3 septembre 2015. Vol. 10, n°9, p. e0137081. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0137081> >
- [45] HUGHES A. J., DANIEL S. E., KILFORD L., LEES A. J. « Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases ». *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* mars 1992. Vol. 55, n°3, p. 181-184.

- [46] MOVEMENT DISORDER SOCIETY TASK FORCE ON RATING SCALES FOR PARKINSON'S DISEASE. « The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations ». *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* [En ligne]. juillet 2003. Vol. 18, n°7, p. 738-750. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/mds.10473> >
- [47] GOETZ C. G., STEBBINS G. T., TILLEY B. C. « Calibration of unified Parkinson's disease rating scale scores to Movement Disorder Society-unified Parkinson's disease rating scale scores ». *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* [En ligne]. 1 septembre 2012. Vol. 27, n°10, p. 1239-1242. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25122> >
- [48] ZIGMOND A. S., SNAITH R. P. « The hospital anxiety and depression scale ». *Acta Psychiatr. Scand.* juin 1983. Vol. 67, n°6, p. 361-370.
- [49] HERRMANN C. « International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results ». *J. Psychosom. Res.* janvier 1997. Vol. 42, n°1, p. 17-41.
- [50] NASREDDINE Z. S., PHILLIPS N. A., BÉDIRIAN V., CHARBONNEAU S., WHITEHEAD V., COLLIN I., CUMMINGS J. L., CHERTKOW H. « The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment ». *J. Am. Geriatr. Soc.* [En ligne]. avril 2005. Vol. 53, n°4, p. 695-699. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x> >
- [51] KATSAROU Z., BOSTANTJOPOULOU S., PETO V., KAFANTARI A., APOSTOLIDOU E., PEITSIDOU E. « Assessing quality of life in Parkinson's disease: can a short-form questionnaire be useful? ». *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* [En ligne]. mars 2004. Vol. 19, n°3, p. 308-312. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/mds.10678> >
- [52] CHAUDHURI K. R., MARTINEZ-MARTIN P., BROWN R. G., SETHI K., STOCCHI F., ODIN P., ONDO W., ABE K., MACPHEE G., MACMAHON D., BARONE P., RABEY M., FORBES A., BREEN K., TLUK S., NAIDU Y., OLANOW W., WILLIAMS A. J., THOMAS S., RYE D., TSUBOI Y., HAND A., SCHAPIRA A. H. V. « The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study ». *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* [En ligne]. 15 octobre 2007. Vol. 22, n°13, p. 1901-1911. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/mds.21596> >
- [53] BROADBENT E., PETRIE K. J., MAIN J., WEINMAN J. « The brief illness perception questionnaire ». *J. Psychosom. Res.* [En ligne]. juin 2006. Vol. 60, n°6, p. 631-637. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.10.020> >
- [54] ZARIT S. H., ANTHONY C. R., BOUTSELIS M. « Interventions with care givers of dementia patients: comparison of two approaches ». *Psychol. Aging.* septembre 1987. Vol. 2, n°3, p. 225-232.
- [55] MORLEY D., DUMMETT S., KELLY L., PETERS M., DAWSON J., FITZPATRICK R., JENKINSON C. « The PDQ-Carer: development and validation of a summary index score ». *Parkinsonism Relat. Disord.* [En ligne]. avril 2013. Vol. 19, n°4, p. 448-449. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.11.018> >
- [56] JANSSEN M. F., PICKARD A. S., GOLICKI D., GUDEx C., NIEWADA M., SCALONE L., SWINBURN P., BUSSCHBACH J. « Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study ». *Qual. Life Res. Int.*

J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil. [En ligne]. septembre 2013. Vol. 22, n°7, p. 1717-1727. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-012-0322-4> >

- [57] SCHRAG A., HOVRIS A., MORLEY D., QUINN N., JAHANSHAH M. « Caregiver-burden in parkinson's disease is closely associated with psychiatric symptoms, falls, and disability ». *Parkinsonism Relat. Disord.* [En ligne]. janvier 2006. Vol. 12, n°1, p. 35-41. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.06.011> >
- [58] CAROD-ARTAL F. J., MESQUITA H. M., ZIOMKOWSKI S., MARTINEZ-MARTIN P. « Burden and health-related quality of life among caregivers of Brazilian Parkinson's disease patients ». *Parkinsonism Relat. Disord.* [En ligne]. novembre 2013. Vol. 19, n°11, p. 943-948. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.06.005> >
- [59] SHAH S. P., GLENN G. L., HUMMEL E. M., HAMILTON J. M., MARTINE R. R., DUDA J. E., WILKINSON J. R. « Caregiver tele-support group for Parkinson's disease: A pilot study ». *Geriatr. Nurs. N. Y. N* [En ligne]. juin 2015. Vol. 36, n°3, p. 207-211. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.gerinurse.2015.02.002> >
- [60] A'CAMPO L. E. I., WEKKING E. M., SPLIETHOFF-KAMMINGA N. G. A., LE CESSIE S., ROOS R. A. C. « The benefits of a standardized patient education program for patients with Parkinson's disease and their caregivers ». *Parkinsonism Relat. Disord.* [En ligne]. février 2010. Vol. 16, n°2, p. 89-95. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.07.009> >
- [61] SANTOS-GARCÍA D., DE LA FUENTE-FERNÁNDEZ R. « Factors contributing to caregivers' stress and burden in Parkinson's disease ». *Acta Neurol. Scand.* [En ligne]. 12 septembre 2014. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/ane.12305> >
- [62] KIM K. S., KIM B. J., KIM K. H., CHOE M.-A., YI M., HAH Y.-S., CHUNG S. J., KWON S.-H. « Subjective and objective caregiver burden in Parkinson's disease ». *Taehan Kanho Hakhoe Chi.* mars 2007. Vol. 37, n°2, p. 242-248.

Annexe 1. Echelle de fardeau : Zarit

Echelle de Zarit ou Inventaire du Fardeau.	
Le score total qui est la somme des scores obtenus à chacun de 22 items, varie de 0 à 66. Un score inférieur ou égal à 20 indique une charge faible ou nulle ; un score entre 21 et 40 indique une charge légère ; un score entre 41 et 60 indique une charge modérée ; un score supérieur à 60 indique une charge sévère.	
Voici une liste d'énoncés qui reflètent comment les gens se sentent parfois quand ils prennent soin d'autres personnes. Pour chaque énoncé, indiquer à quelle fréquence il vous arrive de vous sentir ainsi : jamais, rarement, quelquefois, assez souvent, presque toujours. Il n'y a ni bonne, ni mauvaise réponse.	
Cotation :	
0 = jamais	
1 = rarement	
2 = quelquefois	
3 = assez souvent	
4 = presque toujours	
À quelle fréquence vous arrive-t-il de...	
Sentir que votre parent vous demande plus d'aide qu'il n'en a besoin ?	0 1 2 3 4
Sentir que le temps consacré à votre parent ne vous en laisse pas assez pour vous ?	0 1 2 3 4
Vous sentir tiraillé entre les soins à votre parent et vos autres responsabilités (familiales ou de travail) ?	0 1 2 3 4
Vous sentir embarrassé par les comportements de votre parent ?	0 1 2 3 4
Vous sentir en colère quand vous êtes en présence de votre parent ?	0 1 2 3 4
Sentir que votre parent nuit à vos relations avec d'autres membres de la famille ou des amis ?	0 1 2 3 4
Avoir peur de ce que l'avenir réserve à votre parent ?	0 1 2 3 4
Sentir que votre parent est dépendant de vous ?	0 1 2 3 4
Vous sentir tendu en présence de votre parent ?	0 1 2 3 4
Sentir que votre santé s'est détériorée à cause de votre implication auprès de votre parent ?	0 1 2 3 4
Sentir que vous n'avez pas autant d'intimité que vous aimeriez à cause de votre parent ?	0 1 2 3 4
Sentir que votre vie sociale s'est détériorée du fait que vous prenez soin de votre parent ?	0 1 2 3 4
Vous sentir mal à l'aise de recevoir des amis à cause de votre parent ?	0 1 2 3 4
Sentir que votre parent semble s'attendre à ce que vous preniez soin de lui comme si vous étiez la seule personne sur qui il puisse compter ?	0 1 2 3 4
Sentir que vous n'avez pas assez d'argent pour prendre soin de votre parent encore longtemps compte tenu de vos autres dépenses ?	0 1 2 3 4
Sentir que vous ne serez plus capable de prendre soin de votre parent encore bien longtemps ?	0 1 2 3 4
Sentir que vous avez perdu le contrôle de votre vie depuis la maladie de votre parent ?	0 1 2 3 4
Souhaiter pouvoir laisser le soin de votre parent à quelqu'un d'autre ?	0 1 2 3 4
Sentir que vous ne savez pas trop quoi faire pour votre parent ?	0 1 2 3 4
Sentir que vous devriez en faire plus pour votre parent ?	0 1 2 3 4
Sentir que vous pourriez donner de meilleurs soins à votre parent ?	0 1 2 3 4
En fin de compte, à quelle fréquence vous arrive-t-il de sentir que les soins à votre parent sont une charge, un fardeau ?	0 1 2 3 4
La revue du Geriatrie, Tome 26, N°4 AVRIL 2001	



www.elsevier.fr

Annexe 2. MoCA

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Version 7.1 FRANÇAIS

NOM : _____
Scolarité : _____ Date de naissance : _____
Sexe : _____ DATE : _____

VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF							POINTS				
		Copier le cube	Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points)								
[]	[]	[]	[]	[]	[]	Contour	Chiffres	Aiguilles	___/5		
DÉNOMINATION											
										___/3	
MÉMOIRE	Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.	1 ^{er} essai	2 ^{ème} essai	VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Pas de point		
ATTENTION	Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.).	Le patient doit la répéter. [] 2 1 8 5 4 Le patient doit la répéter à l'envers. [] 7 4 2									___/2
Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs											
[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB										___/1	
Soustraire série de 7 à partir de 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65											
4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt										___/3	
LANGAGE	Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable. [] L'argument de l'avocat les a convaincus. []									___/2	
Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min [] _____ (N≥11 mots)										___/1	
ABSTRACTION	Similitude entre ex : banane - orange = fruit [] train - bicyclette [] montre - règle									___/2	
RAPPEL	Doit se souvenir des mots SANS INDICES	VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Points pour rappel SANS INDICES seulement				
Optionnel											
Indice de catégorie											
Indice choix multiples											
ORIENTATION	[] Date	[] Mois	[] Année	[] Jour	[] Endroit	[] Ville				___/6	
© Z.Nasreddine MD www.mocatest.org Normal ≥ 26 / 30											
Administré par : _____											
TOTAL ___/30											
Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans											

Annexe 3. IPQ-R brief

Bref Questionnaire de Perception de Maladie

Pour les questions suivantes, veuillez entourer le chiffre correspondant le mieux à votre opinion:

<p>Comment votre maladie affecte-t-elle votre vie?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>n'affecte pas du tout Affecte sévèrement ma vie</p>
<p>Combien de temps estimez-vous que votre maladie va durer?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>Très peu de temps toujours</p>
<p>Comment évaluez-vous votre pouvoir de contrôle sur votre maladie ?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>absolument aucun contrôle Enormément de contrôle</p>
<p>Comment pensez-vous que votre traitement puisse vous aider?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>Pas du tout Extrêmement utile</p>
<p>Quelle est la fréquence de vos symptômes?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>Pas de symptômes du tout Beaucoup de symptômes sévères</p>
<p>Comment êtes-vous concerné par votre maladie ?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>Pas du tout concerné Extrêmement concerné</p>
<p>Comment pensez-vous comprendre votre maladie?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>Ne comprends pas du tout Comprends très clairement</p>
<p>Comment votre maladie vous affecte-t-elle émotionnellement ? (par exemple : Vous met en colère, vous effraye, vous contrarie ou vous déprime?)</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>Pas du tout affecté émotionnellement Extrêmement affecté émotionnellement</p>
<p>Veuillez énumérer par ordre d'importance les trois raisons qui ont - à votre avis - provoqué votre maladie. Les raisons les plus importantes pour moi:</p> <p>1. _____</p> <p>2. _____</p> <p>3. _____</p>

© All rights reserved. For permission to use the scale please contact: lizbroadbent@clear.net.nz

Annexe 4. Echelle HAD

ECHELLES-PSYCHIATRIE.COM

Echelle de dépression HAD (HAD : Hospital Anxiety and Depression Scale)
de Signmond et Snaitb

1) Anxiété

Je me sens tendu ou énervé.

- 0 Jamais.
- 1 De temps en temps.
- 2 Souvent.
- 3 La plupart du temps.

J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver.

- 0 Pas du tout.
- 1 Un peu mais cela ne m'inquiète pas.
- 2 Oui, mais ce n'est pas trop grave.
- 3 Oui, très nettement.

Je me fais du souci.

- 0 Très occasionnellement.
- 1 Occasionnellement.
- 2 Assez souvent.
- 3 Très souvent.

Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté.

- 0 Oui, quoi qu'il arrive.
- 1 Oui, en général.
- 2 Rarement.
- 3 Jamais.

J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué.

- 0 Jamais.
- 1 Parfois.
- 2 Assez souvent.
- 3 Très souvent.

J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place.

- 0 Pas du tout.
- 1 Pas tellement.
- 2 Un peu.
- 3 Oui, c'est tout à fait le cas.

J'éprouve des sensations soudaines de panique.

- 0 Jamais.
- 1 Pas très souvent.
- 2 Assez souvent.
- 3 Vraiment très souvent.

2) Dépression

Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois.

- 0 Oui, tout autant.
- 1 Pas autant.
- 2 Un peu seulement.
- 3 Presque plus.

Je ris facilement et vois le bon côté des choses.

- 0 Autant que par le passé.
- 1 Plus autant qu'avant.
- 2 Vraiment moins qu'avant.
- 3 Plus du tout.

Je suis de bonne humeur.

- 0 La plupart du temps.
- 1 Assez souvent.
- 2 Rarement.
- 3 Jamais.

J'ai l'impression de fonctionner au ralenti.

- 0 Jamais.
- 1 Parfois.
- 2 Très souvent.
- 3 Presque toujours.

Je me m'intéresse plus à mon apparence.

- 0 J'y prête autant d'attention que par le passé.
- 1 Il se peut que je n'y fasse plus autant attention.
- 2 Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais.
- 3 Plus du tout.

Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses.

- 0 Autant qu'avant.
- 1 Un peu moins qu'avant.
- 2 Bien moins qu'avant.
- 3 Presque jamais.

Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou télévision.

- 0 Souvent.
- 1 Parfois.
- 2 Rarement.
- 3 Très rarement.

Résultats :

Cette échelle explore les symptômes anxieux et dépressifs.

Faire le total du versant anxiété et dépression : 21 points maximum pour chacun.

- Entre 8 et 10 : état anxieux ou dépressif douteux.
- Au-delà de 10 : état anxieux ou dépressif certain.

Annexe 5. NMSS

Non Motor Symptoms Scale (NMSS)

Sévérité:

0= aucune

1= Moyenne: aucune moyenne modéré grave

2= Modéré: une certaine détresse ou la perturbation de patient

3= Grave: principale source de détresse ou de perturbation pour le patient

Fréquence:

1= Rarement (<1/wk)

2= Souvent (1/wk)

3= Fréquentes (plusieurs fois par semaine)

4= Très fréquentes (tous les jours ou tous les temps)

Note: Si la réponse à une question est "non", inscrivez "0" (aucun) pour la sévérité et laissez la fréquence en champ vide

	sévérité	fréquence	résultat
Cardio-Vasculaires y compris les chutes			
Le patient a-t-il des étourdissements, des vertiges, une faiblesse au repos en position assise ou couchée?			
Le patient a-t-il fait une/des chutes, en raison d'évanouissement ou de perte de connaissance?			
Sommeil / Fatigue			
Le patient est-il somnolent ou s'endort-il involontairement pendant les activités de la journée?			
Le patient est-il fatigué ou manque-t-il d'énergie (non pas la lenteur) le limitant dans ses activités pendant la journée?			
Le patient a-t-il des difficultés d'endormissement ou de sommeil?			
Le patient parle-t-il pendant le sommeil ou se déplace-t-il comme s'il était acteur de ce rêve?			
Le patient ressent-il un besoin de bouger les jambes quand il est assis ou couché? (syndrome des jambes sans repos)			
Ambiance / Cognition			
Le patient a-t-il perdu de l'intérêt?			

Le patient a-t-il perdu tout l'intérêt à faire des choses (manque de motivation) ou à démarrer de nouvelles activités?			
Le patient a-t-il le regard hébété ou n'est-il pas au courant de ce qui se passe?			
Le patient semble-t-il triste ou déprimé ou a-t-il rapporté de tels sentiments?			
Le patient est-il d'humeur égale (sans haut ni bas)?			
Le patient a-t-il des difficultés à prendre du plaisir dans ses activités habituelles?			
Problèmes de perception / Hallucinations			
Le patient indique-t-il qu'il voit des choses qui n'existent pas?			
Le patient est-il persuadé de choses fausses?			
Le patient a-t-il déjà eu une "vision double"?			
Attention / Mémoire			
Le patient a-t-il des problèmes pour maintenir la concentration pendant les activités?			
Le patient oublie-t-il des choses qu'il a dit tout à l'heure ou des événements survenus dans les derniers jours?			
Le patient oublie-t-il de faire des choses?			
Domaine Gastro-Instestinal			
Le patient bave-t-il pendant la journée?			
Le patient a-t-il des difficultés à avaler?			
Le patient souffre-t-il de constipation?			
Domaine Urinaire			
Le patient a-t-il des difficultés à se retenir d'uriner?			
Le patient est-il obligé de vider sa vessie dans les 2 heures précédant la dernière miction?			
Le patient doit-il se lever régulièrement la nuit pour uriner?			
Activité Sexuelle			

Le patient a-t-il modifié son intérêt pour la sexualité?			
Le patient a-t-il des problèmes pour avoir des rapports sexuels?			
Divers			
Le patient souffre-t-il de douleurs qui ne peuvent être expliqués par d'autres causes connues?			
Le patient a-t-il eu un changement dans la perception du goût ou de l'odorat?			
Le patient a-t-il eu un changement de poids non lié à un régime?			
Le patient souffre-t-il de transpiration excessive (non lié à un climat chaud)?			

Annexe 6. PDQ career

En tant qu'aidant, combien de fois au cours des 4 dernières semaines....	Jamais 0	Rarement 1	Parfois 2	Souvent 3	Toujours 4
1. Avez-vous eu des difficultés pour dormir au cours de la nuit ?					
2. Avez-vous eu des difficultés pour sortir faire vos courses ?					
3. Avez-vous ressenti que les demandes de votre parent étaient physiquement difficiles ?					
4. Avez-vous été anxieux par la responsabilité des soins ?					
5. Avez-vous été contraint pour pratiquer vos loisirs et vos activités ?					
6. Avez-vous été inquiet pour votre propre santé physique ?					
7. Pensez-vous que votre rôle d'aidant ne soit pas suffisamment reconnu par votre entourage ?					
8. Pensez-vous que vos relations amicales ont été compromises ?					
9. Avez-vous montré de l'impatience auprès de votre parent malade ?					
10. Etiez-vous épuisé ?					
11. Êtes-vous inquiet pour l'avenir ?					
12. Manquez-vous d'énergie et de motivation pour faire les choses que vous aimez ?					

Activités Personnelles et sociales (Total items 1 à 12)					
13. Faites- vous moins attention à votre alimentation ?					
14. Vous sentez- vous plus en retrait à cause de votre rôle d'aidant ?					
15. Êtes- vous déprimé ?					
16. Etes- vous moins bonne humeur depuis que vous participez aux soins ?					
17. Avez-vous des inquiétudes par rapport à ce qui se passerait si vous tombiez malade ?					
18. Êtes-vous restreint dans vos activités sociales ?					
Anxiété et dépression (Total items 13 à 18)					
19. Votre charge de travail à la maison a t – elle augmenté significativement ?					
20. Avez- vous des difficultés à voir vos amis et votre famille ?					
21. Est- il difficile de laisser la personne dont vous vous occupez plus d'une heure ?					
22. Pensez-vous que votre santé soit affectée par votre rôle d'aidant ?					
23. Vous sentez vous responsable de tout à la maison ?					

Soins personnels (Total items 19 à 23)					
24. Vous sentez vous obligé de reporter certaines choses ?					
25. Vous est t- il difficile de vous impliquer et vous engager dans certaines activités (bénévolat, réunions) ?					
26. Prêtez-vous moins d'attention à votre santé (RV médicaux, symptômes ignorés) ?					
27. Vous paraît-il impossible d'aller en vacances ou de prendre une courte pause ?					
28. Vous sentez-vous obligé d'être disponible pour donner le traitement anti - parkinson à des moments précis ?					
29. Limitez- vous vos sorties parce que vous craignez que la personne dont vous vous occupez ne soit pas en mesure de se débrouiller ?					
Stress (items 24 à 29)					

Annexe 7. : EQ-5D

Veillez indiquer, pour chacune des rubriques suivantes, l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui, en cochant la case appropriée.

Mobilité

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes pour me déplacer à pied
- Je suis obligé(e) de rester alité(e)

Autonomie de la personne

- Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi
- J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

Activités courantes (exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

Douleurs/gêne

- Je n'ai ni douleurs, ni gêne
- J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

Anxiété/dépression

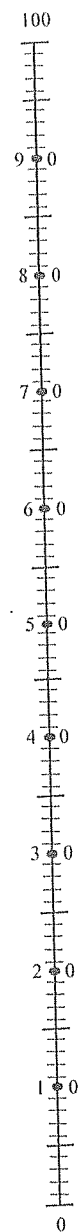
- Je ne suis ni anxieux(se), ni déprimé(e)
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

Pour vous aider à indiquer dans quelle mesure tel ou tel état de santé est bon ou mauvais, nous avons tracé une échelle graduée (comme celle d'un thermomètre) sur laquelle 100 correspond au meilleur état de santé que vous puissiez imaginer et 0 au pire état de santé que vous puissiez imaginer.

Nous aimerions que vous indiquiez sur cette échelle graduée à quel endroit vous situez votre état de santé aujourd'hui. Pour cela, veuillez tracer une ligne allant du cadre ci-dessous à l'endroit qui, sur l'échelle, correspond à votre état de santé aujourd'hui.

**Votre état de
santé
aujourd'hui**

Meilleur état de
santé imaginable



Pire état de
santé imaginable

Annexe 8. PDQ 8

A cause de votre maladie de Parkinson, combien de fois au cours du mois précédent:					
	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
1. Avez-vous eu des difficultés à vous déplacer dans les lieux publics?					
2. Avez-vous eu des difficultés pour vous habiller?					
3. Vous êtes vous senti déprimé?					
4. Avez-vous eu des problèmes dans vos relations avec vos proches?					
5. Avez-vous eu des problèmes de concentrations, par exemple en lisant ou en regardant la télévision?					
6. Vous êtes vous senti incapable de communiquer normalement avec les autres?					
7. Avez-vous eu des crampes ou des spasmes musculaires douloureux?					
8. Vous êtes vous senti gêné en public à cause de votre maladie de Parkinson?					

Table des figures

Figure 1 : Fonctionnement des noyaux gris centraux	24
Figure 2 : Traitement médicamenteux des troubles moteurs initiaux	48
Figure 3 : Traitement médicamenteux des troubles moteurs au stade avancé	49
Figure 4 : variables entraînant une modification du fardeau	52
Figure 5 : Facteurs influant rôle d'aidant.....	53
Figure 6 : Facteurs influant l'aidant du patient parkinsonien.....	54

Table des tableaux

Tableau 1 : Gènes responsables maladie de Parkinson.....	22
Tableau 2 : Chronologie d'apparition des signes non moteurs	32
Tableau 3 : Symptômes non moteurs [7]	33
Tableau 4 : Médicaments pourvoyeur de syndrome parkinsonien.....	38
Tableau 5 : Equivalent Dopa des traitements anti parkinsoniens.....	50
Tableau 6 : Description de la population d'étude	62
Tableau 7 : Variables corrélées au fardeau de l'aidant.....	66
Tableau 8 : Variables comparés à la section rôle du Zarit.....	66

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Principaux déterminants du fardeau des aidants de patients atteints de la maladie de Parkinson

Résumé :

Introduction : La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neuro dégénérative entraînant avec son évolution un handicap important et une surcharge pour l'aidant.

Objectif : Cette étude a voulu relier les facteurs moteurs, non moteurs, cognitifs, socio démographiques de la maladie avec la notion de fardeau pour l'aidant, et ainsi mettre en évidence les facteurs du patient les plus influant pour le fardeau de l'aidant.

Matériel et méthodes : L'étude s'est faite en ambulatoire sur 38 patients au CHU de Limoges et de Bordeaux. Des échelles de qualité de vie (PDQ8), de cognition (MoCA), de dépression (HAD), de perception de la maladie (IPQR), de dépistage de signes non moteurs (NMSS), un examen clinique complet (UPDRS et Hoehn & Yahr) ont été faits chez les 38 patients inclus. Un questionnaire de fardeau (Zarit), de qualité de vie (EQ5D), spécifique à l'aidant du patient parkinsonien (PDQ carer), de dépression (HAD) ont été faits chez l'aidant.

Résultats : Les prédicteurs du fardeau les plus importants sont chez le patient les signes non moteurs ($p < 0.0001$), ainsi que les aspects moteurs de la MP, la cognition, la qualité de vie, la dépression. Chez l'aidant les facteurs reliés au fardeau sont la dépression, la qualité de vie.

Conclusion : Cette étude doit donc nous interpeller sur l'impact des facteurs d'évolution de la maladie sur la répercussion de l'aidant.

Mots-clés : maladie de parkinson, aidant, fardeau, qualité de vie

Abstract :

Introduction: Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder that imposes a burden upon the patient's caregiver.

Objectives: This study aims at analyzing the relationship between caregiver burden and sociodemographical, cognitive, motor and non motors factors.

Methodes: The following measures were applied to 38 patients with PD: the MoCA (cognitive impairment), the PDQ8 (quality of life), the HAD (anxiety and depression scale), the IPQR (perception of disease), the NMSS (non motor symptoms), the MDS UPDRS (Hoehn and Yahr, disease severity). Patients' main caregivers completed the Zarit (burden), the EQ 5D (quality of life), the PDQ carer (quality of life specifically for patients' Parkinson caregiver), the HAD.

Results: The main predictors of caregiver burden were non motor symptoms of PD ($p < 0.0001$), and disease severity. There was a significant association between caregiver burden and caregiver quality of life, depression and anxiety.

Conclusion: This study underscores the need to consider the impact of PD on caregivers' burden and well-being.

Keywords: Parkinson's disease, caregiver, burden, quality of life