



Atteintes visuelles chez les patients parkinsoniens : étude comparative de cas cliniques et de la littérature scientifique

Hajar El Hammouche

► To cite this version:

Hajar El Hammouche. Atteintes visuelles chez les patients parkinsoniens : étude comparative de cas cliniques et de la littérature scientifique. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01243174

HAL Id: dumas-01243174

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01243174>

Submitted on 6 Jan 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

Promotion 2012-2015

HAJAR
EL HAMMOUCHE

ATTEINTES VISUELLES CHEZ LES PATIENTS
PARKINSONIENS : ÉTUDE COMPARATIVE
DE CAS CLINIQUES ET DE LA LITTÉRATURE
SCIENTIFIQUE

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du Certificat de
Capacité d'Orthoptie



UdA Université Clermont Ferrand 1

Faculté de Médecine

Remerciements

A **Madame le Dr. Dalens**, directrice de l'école d'orthoptie pour son enseignement de qualité, et son désir de partager ses connaissances. Je vous remercie pour l'enrichissement pédagogique que m'ont apporté vos consultations ces trois dernières années.

A **Monsieur le Pr. Chiambaretta**, chef du service d'ophtalmologie au CHU Gabriel Montpied, pour son accueil dans le service d'ophtalmologie et son enseignement.

A **Monsieur le Dr. Bonnin**, mon directeur de mémoire, pour son aide précieuse à l'élaboration de ce mémoire. Merci pour vos conseils éclairés et votre disponibilité.

A l'ensemble des ophtalmologistes du service pour les consultations instructives à leur côté, et spécialement, **Pr. Bacin, Dr. Farguette, Dr. Daniel, Dr. Paulon, Dr. Rousseau, Dr. Sillaire, Dr. Boccard, Dr. Nezzar.**

A tous les internes et en particulier à ceux qui ont répondu à mes questions et ont réalisé les examens ophtalmologique de mes patients.

A toute l'équipe du Service de Neurologie du CHU Gabriel Montpied, aux médecins et internes qui ont participé au recrutement de mes patients et ont répondu à mes interrogations. En particulier au **Pr. Durif**, et au **Dr. Derost**.

A **Madame Michèle Neyrial**, orthoptiste, pour ses connaissances, ses encouragements, et son soutien.

A tous les orthoptistes du CHU et maîtres de stage pour leur enseignement, leur disponibilité et leur patience : **Jean-Jacques Marcellier, Hélène Grelewicz, Coralie Colla, Sylvie Michel, Nathalie Monneyron, Diane Arduini, Constance Peltier, Laurent Paris, Romain Bordas, Florie Mosnier**. Merci à tous pour ces stages de qualité et pour votre aide à la réalisation de ce mémoire.

A l'ensemble de l'équipe du CRDV, et d'Auvergne Basse Vision, mon stage fut très enrichissant, merci de m'avoir fait découvrir le monde de la Déficiência Visuelle.

Aux Orthoptistes du CHU de Limoges, merci pour votre accueil, votre enseignement et votre sympathie.

A **Anne-Sophie Descoeur**, orthoptiste libérale, merci de m'avoir accueillie dans votre cabinet et présentée un autre aspect du métier d'orthoptiste.

A tout le personnel du service d'ophtalmologie: infirmières, aides-soignantes, secrétaires.

A tous mes proches, à ma famille, mes amies et collègues qui m'ont soutenue tout le long de ma formation.

Table des matières

Introduction	7
PARTIE 1 : Partie Théorique	9
I. La maladie de Parkinson	9
A. Définition/ Physiopathologie.....	9
B. Symptômes	11
1. Tremblement de repos	11
2. Akinésie et Bradykinésie.....	12
3. Rigidité	12
4. Autres symptômes	13
C. Diagnostic	13
1. Principe	13
2. Evaluation du stade de la maladie.....	14
D. Evolution	14
E. Prise en Charge	16
F. Traitements.....	17
1. Traitements Médicamenteux	18
2. Traitements Chirurgicaux	22
3. Autres Traitements.....	24
II. Parkinson et atteintes ophtalmologiques	26
A. Anomalies Anatomiques de l'œil.....	26
1. Anatomie de la voie dopaminergique rétinienne	26
2. Scores ERG.....	28
3. Epaisseur Rétinienne	30
4. Anneau neurorétinien	31
B. Anomalies Oculomotrices	32
1. Fixation.....	32
2. Poursuites.....	32
3. Saccades	33

C. Anomalies sensorielles.....	37
1. Vision des couleurs.....	37
2. Vision des Contrastes	37
3. Troubles de l'accommodation	38
D. Atteintes Oculaires.....	38
1. Kératite.....	38
2. Blépharospasme et blépharoplégie	39
Partie 2 : Etude Clinique.....	41
I. Objectif	41
II. Matériels et Méthodes	42
A. Critères d'inclusions et d'exclusions.....	42
B. Protocole.....	43
C. Matériel Technique et Conditions d'examens	45
1. Acuité visuelle	45
2. Vision des Couleurs : Test de 28 Hue de Roth	45
3. Vision des Contrastes	48
4. OCT Maculaire et OCT Papillaire.....	49
5. Visioboard	53
6. Électrorétinographie	55
7. Mesure des amplitudes de Fusion : Barre de Berens	58
III. Résultats et Interprétations.....	60
A. Acuité Visuelle.....	60
B. Insuffisance de convergence	60
C. Etude de l'oculomotricité (Visoboard).....	61
1. Fixation.....	61
2. Poursuite	62
3. Saccades Horizontales	63
4. Saccades Verticales	64
D. Vision des Couleurs	64
E. Vision des Contrastes	65

F. OCT Maculaire.....	67
G. OCT Papillaire.....	68
H. Électrorétinographie	69
1. ERG multifocal	69
2. ERG Flashes	69
I. Sécheresse Oculaire	70
IV. Discussion	71
A. Résultat Principal	71
1. Insuffisance de Convergence.....	71
2. Oculomotricité	72
3. Vision des couleurs.....	74
4. Vision des Contrastes	74
5. OCT Maculaire	75
6. OCT Papillaire	77
7. Electrorétinographie	78
8. Sécheresse Oculaire	79
B. Forces et Faiblesses de l'étude.....	80
1. Validité Interne.....	80
2. Validité externe	81
C. Hypothèses et Prospectives	82
V. Conclusion	84
VI. Lexique.....	86
VII. Annexe	89
VIII. Références.....	101

Introduction

La maladie de Parkinson est, par ordre de fréquence, la seconde pathologie neurodégénérative en France après la maladie d'Alzheimer. Elle apparaît généralement à un âge avancé, ainsi une population vieillissante, accroît le nombre de cas chaque année. Les troubles visuels sont généralement mal décrits par ces patients qui ressentent une gêne physique mais également sensorielle avec le plus souvent une fatigabilité importante lors d'activités visuelles prolongées, etc.

Le but de ce mémoire est d'objectiver ces atteintes visuelles afin de comprendre et de mieux cibler les soins ophtalmologiques et orthoptiques de ces patients.

Nous avons pour cela recruté une population de 10 sujets parkinsoniens sans pathologie ophtalmologique surajoutée et avons réalisé un bilan complet de leur vision comprenant : acuité visuelle, étude des mouvements oculaires par vidéo oculographie (Visioboard), mesure des amplitudes de fusion, imagerie par OCT maculaire et papillaire, sensibilité au contraste spatial, vision des couleurs, électrorétinographie (ERG multifocal et ERG Flashes). Les résultats recueillis seront comparés à plusieurs études retrouvées dans la littérature scientifique qui mettent en évidence les troubles visuels chez les parkinsoniens.

Nous commencerons, dans un premier temps, par de brefs rappels sur la maladie de Parkinson idiopathique et dans un deuxième temps nous développerons les différentes atteintes ophtalmologiques et oculaires dont peuvent souffrir les parkinsoniens et en l'occurrence leur support anatomique.

Nous continuerons par une partie clinique qui décrira le protocole de l'étude, la population sélectionnée, les examens réalisés, les résultats de ces examens et leur comparaison à la littérature, etc.

Pour finir nous conclurons sur une discussion au sujet de l'intérêt de cette étude et de ce qu'elle pourra apporter à la prise en charge de cette catégorie de patients.

PARTIE 1 :

Partie

Théorique

PARTIE 1 : Partie Théorique

I. La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson a été décrite pour la première fois en 1817 par un médecin anglais, Dr. James Parkinson. Dans « *Essai sur la paralysie agitante* », il décrit les symptômes et l'évolution de cette maladie qu'il appelle « *paralysis agitans* ». Sur le plan étiologique, on considère qu'il s'agit d'une maladie neurodégénérative sans origine connue, mais qui pourrait être de type sporadique multifactorielle avec éventuellement l'implication de facteurs génétiques (mutation dans le gène codant pour la « parkine », une protéine de fonction encore inconnue, au niveau du chromosome 6) et environnementaux (exposition à des insecticides ou pesticides de structure proche à celle du MPTP). (1)

A. Définition/ Physiopathologie

La maladie de Parkinson est une maladie chronique dégénérative du Système Nerveux Central, liée à un déficit en dopamine. La dopamine est un neurotransmetteur, c'est-à-dire une molécule chargée de transmettre l'information entre les neurones. Lorsque la production ou la circulation de la dopamine est diminuée, les cellules nerveuses communiquent mal. Cette molécule est principalement synthétisée et libérée par des populations de neurones très restreintes situées dans la substance noire compacte (au niveau du tronc cérébral) et dans l'aire tegmentale ventrale (VTA) qui ont pour cible majeure diverses structures cérébrales appartenant au système des noyaux de la base.

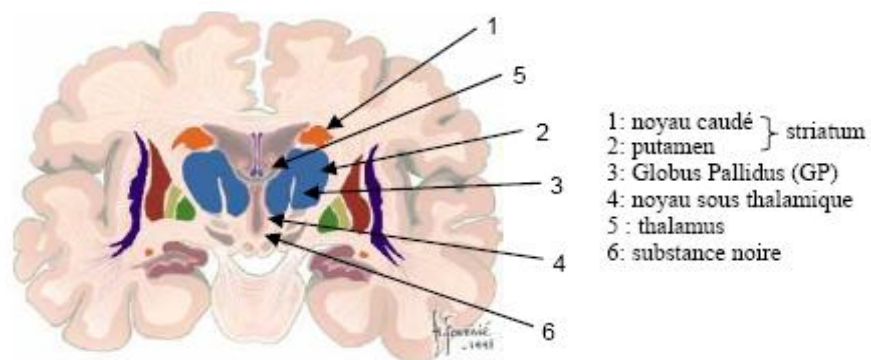


Figure 1 : Anatomie des ganglions de la base (coupe coronale)
Source : <http://theses.univ-lyon2.fr/>

Dans la maladie de Parkinson, les neurones dopaminergiques du *Locus Niger* dégénèrent, ce qui entraîne une diminution du taux de dopamine au niveau des **noyaux gris centraux**, aboutissant à une perte de la stimulation du *striatum*.

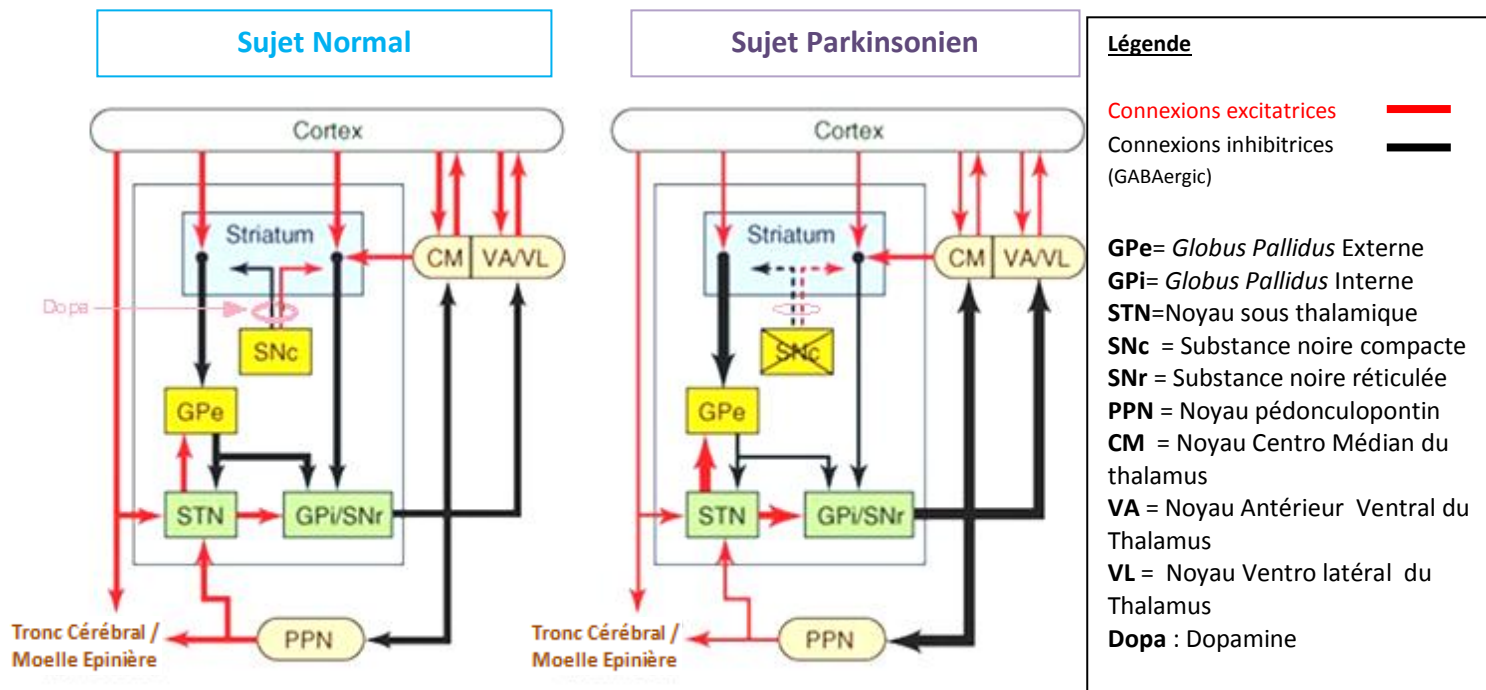


Figure 2 : Schémas représentant les connexions anatomiques au niveau du circuit des ganglions de la base chez des sujets normaux et chez des sujets atteints de la maladie de Parkinson
Source: American Society for Neurochemistry 2006

La figure 2 montre que la dopamine agit aussi en inhibant une projection du *striatum* vers le noyau sous thalamique qui lui stimule les *Globus Pallidus* externe et interne.

La voie neurologique dite nigrostriatale (entre la substance noire et le *striatum*), est une voie dopaminergique, qui a pour rôle de faciliter le mouvement. Nous rappelons que le *striatum* est constitué par le noyau caudé et le putamen (voir Figure 1).

Dans cette voie, la dopamine sécrétée par la substance noire compacte va avoir deux effets, stimulateurs et inhibiteurs, sur différents récepteurs de différents neurones du *striatum* :

- L'effet stimulateur (voie directe) : la dopamine va stimuler le *striatum* qui va lui, inhiber les *Globus Pallidus* interne et la substance noire réticulée ;

- L'effet inhibiteur (voie indirecte) : la dopamine va inhiber le *striatum* qui va lui, inhiber le *Globus Pallidus* externe qui lui-même inhibe le Noyau Sous Thalamique qui lui va stimuler le *Globus Pallidus* interne et la Substance noire réticulée.

La dopamine aura ainsi pour effet global de faciliter le mouvement en diminuant l'effet négatif du *Globus Pallidus* interne et de la substance Noire Réticulée sur le centre moteur du mouvement.

En conséquence, la maladie de Parkinson correspondant à l'atteinte de la substance noire compacte celle-ci va donc diminuer, voir inhiber l'apport de dopamine au niveau du *striatum* ce qui va inhiber la voie nigrostriale que l'on vient de décrire. Elle devient symptomatique lorsque survient une destruction d'au moins 80% de ces neurones. Les manifestations cliniques se traduiront donc principalement par un trouble général des mouvements (tremblement de repos, rigidité, akinésie...) qui s'expliquent par l'hypoactivité des neurones dopaminergiques entraînant un hyperfonctionnement des neurones de la voie cholinergique descendante. (2)

B. Symptômes

Les symptômes de la maladie de Parkinson sont variables d'une personne à l'autre. Ils peuvent varier en intensité dans le temps, parfois au cours d'une même journée chez un même patient. De plus, les signes physiques de la maladie sont classiquement asymétriques, on note des différences entre le côté droit et le côté gauche du patient.

On peut toutefois caractériser cette maladie grâce à la triade parkinsonienne. (3)

1. Tremblement de repos

Les tremblements ne sont présents que chez deux tiers des personnes touchées par cette maladie. Ils apparaissent au repos au niveau des extrémités, le plus souvent au niveau des mains, parfois des jambes, des lèvres (signe du lapin) ou encore du menton. Ils sont accentués lors de stress, fatigue ou d'efforts de concentration mentale et disparaissent au

sommeil, lors de mouvements ciblés, ou en cas de forte tension des muscles. Ils sont le plus souvent observés d'un seul côté du corps, ou plus marqués d'un côté que de l'autre. Ces tremblements ont une fréquence assez élevée égale à 5 à 6 Hz. (4)

2. Akinésie et Bradykinésie

L'akinésie se définit comme une grande difficulté, voire une impossibilité à réaliser une succession de mouvements fluides, même simples, on parle aussi de « *freezing* » (immobilité soudaine et brève). Les mouvements sont difficiles à initier, avec des hésitations, de ce fait, le nombre de mouvement effectués par le patient tend à diminuer. De plus, on remarquera chez ces patients un faciès figé et inexpressif. (5)

La bradykinésie est un ralentissement inégal des mouvements. Les patients le constatent lors de l'écriture ou d'activités faisant intervenir la dextérité fine. Ils ont une marche ralentie, avec des pas plus courts.

Ces symptômes augmentent au fur et à mesure que la maladie progresse.

3. Rigidité

La rigidité intéresse la motilité passive en altérant les 3 caractéristiques du tonus musculaire résiduel: l'extensibilité et la passivité qui sont diminuées, et la tonicité qui est augmentée. Les muscles paraissent contracturés et les tendons sont saillants.

La maladie de Parkinson accroît en permanence la tonicité des muscles, les patients ont alors l'impression que leurs membres sont «comme paralysés» et souvent, ils souffrent de crampes douloureuses. (6)

4. Autres symptômes

Parmi les autres symptômes fréquents de la maladie de Parkinson, on compte : les troubles de l'écriture, les troubles cognitifs, les troubles du sommeil, les symptômes psycho émotionnels, etc. Des hallucinations visuelles peuvent être décrites et sont souvent la conséquence des effets indésirables de certains médicaments.

Les douleurs musculaires, les paresthésies, la dysarthrie ou encore l'incontinence sont fréquemment retrouvées chez les patients Parkinsonien. (7)

C. Diagnostic

1. Principe

Le diagnostic de maladie de Parkinson repose sur l'observation clinique on cherchera donc les symptômes de la triade parkinsonienne: tremblements de repos (avec asymétrie), rigidité et immobilité.

On notera également les critères évolutifs en faveur de cette maladie :

- Un début unilatéral,
- Une évolution progressive,
- Une nette amélioration sous traitement dopaminergique,
- Une durée d'évolution supérieure à 9 ans,
- Des mouvements anormaux apparaissant sous traitements après plusieurs années. (8)

En cas de présentation typique, aucun examen complémentaire n'est nécessaire, en effet les techniques d'imagerie médicale ne révèlent aucune anomalie permettant de valider le diagnostic. Toutefois, en cas d'atypie clinique (appelée drapeau rouge : faisant douter du diagnostic de maladie de Parkinson), un IRM cérébrale ou un scanner pourront être effectués à la recherche d'une autre cause de syndrome parkinsonien. (9)

En effet, les syndromes parkinsoniens englobent les symptômes de la maladie de Parkinson (qui est assimilé à un syndrome parkinsonien pur) plus d'autres symptômes. Ils peuvent être provoqués par des médicaments ou apparaître à la suite d'accidents vasculaires cérébraux, de traumatismes crâniens, ou d'intoxications.

2. Evaluation du stade de la maladie

Le stade de la maladie est évalué par un neurologue, il dispose pour cela de tests, pour évaluer la vitesse de réalisation de certaines tâches, et d'échelles de qualité de vie.

L'échelle la plus utilisée chez les parkinsoniens est l'échelle **UPDRS (*Unified Parkinson Disease Rating Scale*)** = échelle d'évaluation unifiée de la maladie de Parkinson) (cf. Annexe 1). C'est une échelle globale qui permet d'effectuer une évaluation générale du patient au niveau de :

- son état mental et comportemental,
- ses activités dans la vie quotidienne,
- ses capacités motrices,
- complications du traitement.

Elle comporte 42 articles dont chacun est coté de 0 à 4. Le score total nous donne alors le stade de sévérité.

Une nouvelle version améliorée, appelée MDS-UPDRS, garde les points forts de l'échelle originale mais apporte plus de précisions sur les aspects non moteur de cette maladie. (10)

D. Evolution

La maladie de Parkinson est lentement évolutive, les patients peuvent ignorer leur maladie pendant plusieurs années.

La phase initiale est appelée **lune de miel**, elle dure en moyenne 6 ans. Pendant cette période le patient répond très bien aux traitements dopaminergiques.

Ensuite il y a une période **fluctuations** dans la motricité, avec un traitement moins efficace malgré un dosage plus important, et la survenue de complications due aux traitements.

Enfin la **dernière phase de la maladie** est celle où le traitement n'a plus qu'une efficacité modeste sur les symptômes de la triade parkinsonienne.

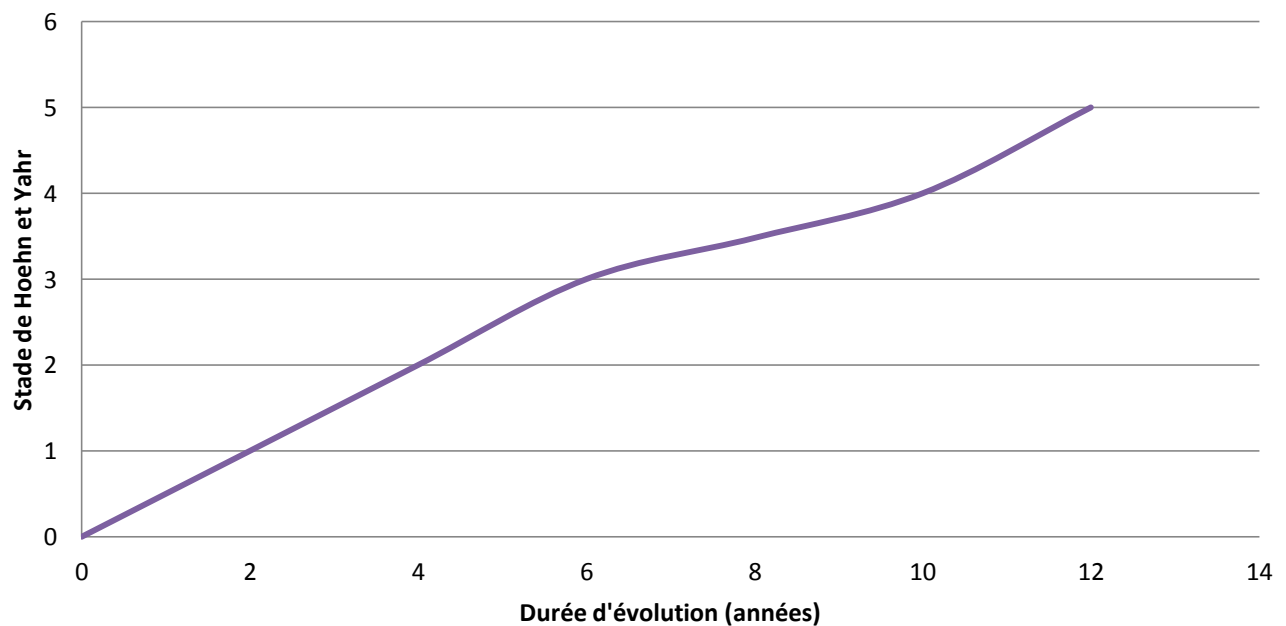


Figure 3 : Progression de la maladie de Parkinson en fonction des 5 Stades de Hoehn et Yahr (publiée en 1967):

Stade 0 : pas de signe de la maladie

Stade 1 : maladie unilatérale

Stade 2 : maladie bilatérale sans trouble de l'équilibre

Stade 3 : maladie bilatérale légère à modérée, une certaine instabilité posturale, physiquement autonome

Stade 4 : handicap sévère : toujours capable de marcher ou de se tenir debout sans aide

Stade 5 : malade en chaise roulante ou alité sauf s'il est aidé (11)

E. Prise en Charge

La maladie de Parkinson nécessite une prise en charge multidisciplinaire.

Le neurologue pose le diagnostic de la maladie, il met en place les traitements, et suit l'évolution de la maladie grâce à un contrôle régulier du patient. Une visite régulière chez ce spécialiste sera mise en place 1 à 2 fois par an, il étudiera alors l'efficacité des médicaments, dont les doses sont à augmenter progressivement au fil des années.

Le neurologue travaille en collaboration avec le médecin généraliste, ils coordonnent les soins et conseillent les patients au sujet des spécialistes qu'ils pourront consulter.

Différents médecins spécialisés pourront être sollicités selon les patients : psychiatre, urologue, pneumologue, gériatre, ophtalmologue...

Les professionnels paramédicaux sont également impliqués dans cette prise en charge, c'est le cas des:

- Orthophonistes (troubles de la déglutition, de la parole...)
- Kinésithérapeutes, qui travaillent sur les difficultés motrices (coordination des mouvements, vitesse, amplitude...) tout en s'adaptant aux attentes et besoins du malade
- Ergothérapeutes, pour améliorer l'environnement du patient afin qu'il garde son autonomie
- Psychomotriciens, ils apprennent au patient la relaxation et rééduquent la graphomotricité
- Diététiciens, ils contrôlent l'état nutritionnel du patient et adaptent l'alimentation à l'état du patient (constipation iatrogène, perte de masse musculaire...)
- Orthoptistes, pour la rééducation (diplopie, troubles de la lecture: lenteur, difficultés de retour à la ligne) et les examens complémentaires des troubles visuels

Temps (Années)



DEBUT	ETAT	AVANCEE	TARDIVE
L'annonce de la Maladie - Information sur la Maladie de Parkinson - Prise en Charge des troubles psychiques (stress, anxiété, troubles du sommeil, dépression) Actions d'accompagnement Programme Personnalisé de Soin - Collaboration entre soignants et Patients Parkinsoniens	Maintien de l'autonomie des auto-soins - Promotion des activités de la Vie quotidienne (physiques, intellectuelles et relationnelles) - Evaluation du rapport bénéfices/risques des traitements et de l'accès aux soins Evolution du Programme Personnalisé de Soin	Maintien ou amélioration de la qualité de vie du parkinsonien et de ses proches - Adaptation de l'environnement Contrôle des symptômes - Evaluation du rapport bénéfices/risques des traitements et de l'accès aux soins Evolution du Programme Personnalisé de Soin	Maintien de la dignité et allègement de la détresse - Evaluation du rapport bénéfices/risques des traitements et de l'accès aux soins multi et inter-disciplinaires Evolution du Programme Personnalisé de Soin

Figure 4 Schéma représentant l'évolution de la prise en charge des patients parkinsoniens en fonction de l'évolution de la maladie (12)

F. Traitements

Les traitements thérapeutiques de la maladie de Parkinson sont de type symptomatique, il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif. La thérapie de cette maladie ne doit débuter que lorsque les symptômes deviennent gênants.

1. Traitements Médicamenteux

Les traitements médicamenteux de la maladie de Parkinson, visent à restaurer les transmissions dopaminergiques devenues défaillantes. Soit une augmentation de la concentration de dopamine, soit une correction de l'équilibre entre dopamine et acétylcholine dans le *striatum*.

Il y a 5 classes de médicaments :

- La lévodopa
- Les agonistes dopaminergiques
- Les anticholinergiques
- Les inhibiteurs : IMAO Type B et ICOMT

La lévodopa

C'est actuellement la molécule la plus efficace pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson.

Absorbée au niveau intestinal, la lévodopa est transportée par le système sanguin jusqu'au cerveau. Il s'agit d'un précurseur de la dopamine, qui peut donc passer la barrière Hémato-Encéphalique (BHE) elle est alors transformée en dopamine grâce à la dopa-décarboxylase. Pour que la lévodopa n'agisse pas en dehors du système nerveux central, elle peut être associée à un inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (IDDP) comme le carbidopa (Sinemet ®) ou le bensérazide (Prolopa ®). Ces médicaments ralentissent la transformation périphérique de dopamine et augmentent la quantité de lévodopa qui entre dans le cerveau. Ceci diminue également les effets secondaires de type nausées et vomissements. (13)

Il existe plusieurs médicaments à base de lévodopa:

• Le MODOPAR®	}	Association
• Le PROLOPA ®		Lévodopa + Bensérazide
• Le SINEMET®	}	Association
		Lévodopa + Carbidopa

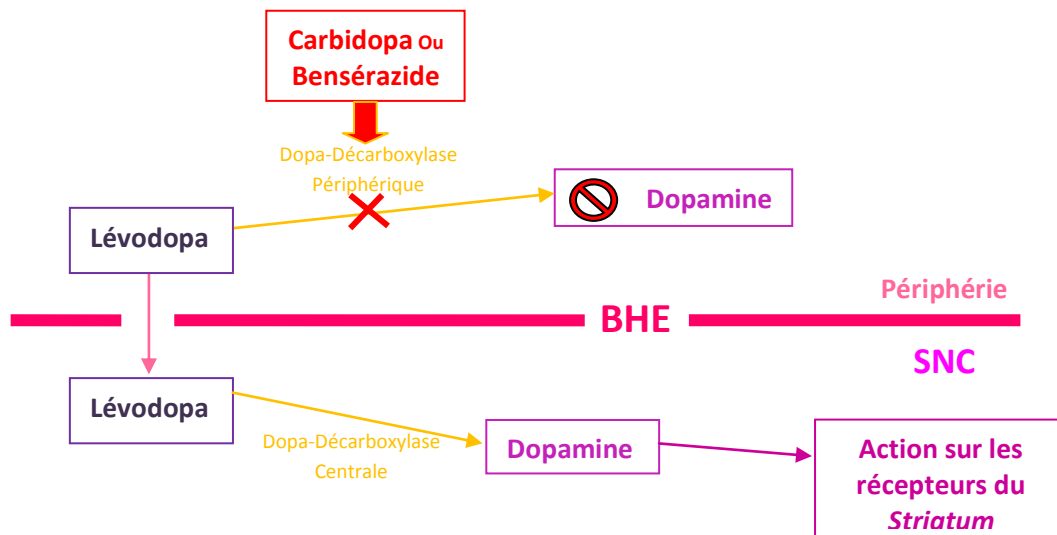


Figure 5 : Schéma montrant le mécanisme d'action de la Lévodopa

Les Agonistes dopaminergiques :

Ils traversent la barrière hémato-encéphalique et agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques au niveau du cerveau. Ils stimulent ces neurones en s'y fixant comme le ferait la dopamine produite naturellement.

Ce sont les antiparkinsoniens les plus efficaces après la lévodopa.

On en décrit 3 formes galéniques :

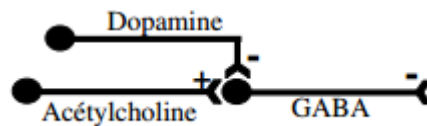
- Les comprimés et gélules en administration *per os*: la romocriptine (PARLODEL[®] ou BROMO-KIN[®]), l'amantadine (MANTADIX[®]), le lisuride (DOPERGINE[®] AROLAC[®]), le ropirinole (REQUIP[®]), le pergolide (CELANCE[®]), le piribédil (TRIVASTAL[®]), le pramipexole (SIFROL[®])
- L'apomorphine (APOKINON[®]) qui a la particularité d'être injectable (stylo injecteur), avec un délai d'action très rapide.
- La rotigotine (NEUPRO[®]) se présente sous la forme d'un processus transdermique (1 patch = 2mg/ 24h). (14)

➔ Les Agonistes Dopaminergiques doivent être associés à de la Dompéridone (MOTILIUM[®]) pour diminuer les effets secondaires.

→ Ils peuvent également être associés à de la Lévodopa permettant une diminution progressive des doses de cette dernière substance.

Les Anticholinergiques

Les neurones dopaminergiques assurent un contrôle inhibiteur sur les neurones GABAergiques du *striatum* (lesquels sont sous un contrôle excitateur cholinergique).



La diminution de dopamine dans la maladie de Parkinson a un effet positif sur la production de l'Acétylcholine. Il y a alors un déséquilibre dans la balance dopamine/acétylcholine en faveur de ce dernier. Les Anticholinergiques centraux ont donc pour but de s'opposer à l'action de l'acétylcholine qui est un neurotransmetteur, ce qui permettra de diminuer le tremblement et la rigidité. Il est le plus souvent associé à la lévodopa.

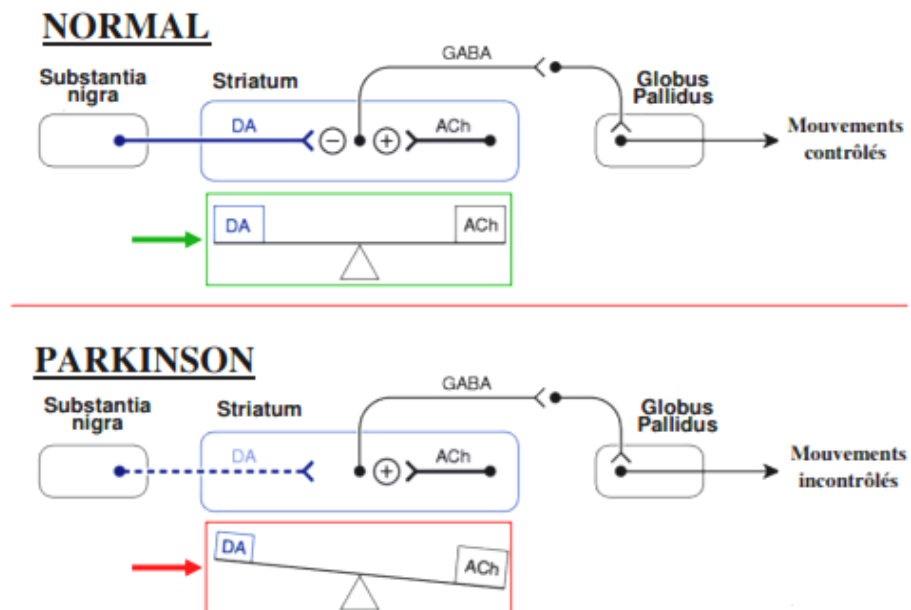


Figure 6 : Schéma montrant le déséquilibre Dopamine(DA) / Acétylcholine(Ach) chez les patients parkinsoniens

Source : Cours Pharmacologie spéciale et Pharmacothérapie Faculté de Médecine UCL Bruxelles

Il y a différentes substances actives ayant un rôle anticholinergique :

- Les dérivés de l'Atropine : étybenzatropine (PONALIDE ®),
- Les substances ayant une analogie de structure avec l'atropine et certains anti-histaminiques : bipéridène (AKINETON ®), trihexyphénidyle (ARTANE ®, PARKINANE ®), orphénadrine (DISIPAL ®), procyclidine (KEMADRINE ®).
- Les dérivés des dibenzothiénines : tropatépine (LEPTICUR®)

Les Anticholinergiques ont toutefois plusieurs effets secondaires du fait de leurs propriétés parasympathique. Ils constituent ainsi une contre-indication formelle pour les personnes souffrant de glaucome à angle fermé. (15)

Les Inhibiteurs

IMAO Type B

Les IMAO-B sont des inhibiteurs de la monoamine oxydase B, en effet la monoamine oxydase B (MAO-B) a pour rôle la dégradation de la dopamine. Les IMAO-B permettent donc une action dopaminergique modérée. Ils diminuent les quantités de dopamine dégradées, tant périphérique que dans le système nerveux central. C'est le cas de la sélégiline (Déprenyl®).

ICOMT

Les ICOMT sont les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase. La catéchol-O-méthyltransférase, agit comme la MAO-B sur la dopamine, en la dégradant en acide homovanilique(HVA).

Toutefois, l'ICOMT agit plus au niveau périphérique, il est donc utilisé uniquement en adjuvant de la lévodopa+ inhibiteur de la décarboxylase (bensérazide ou carbidopa). Les ICOMT sont commercialisés sous le nom d'entacapone, comme le COMTAN ®. (16)

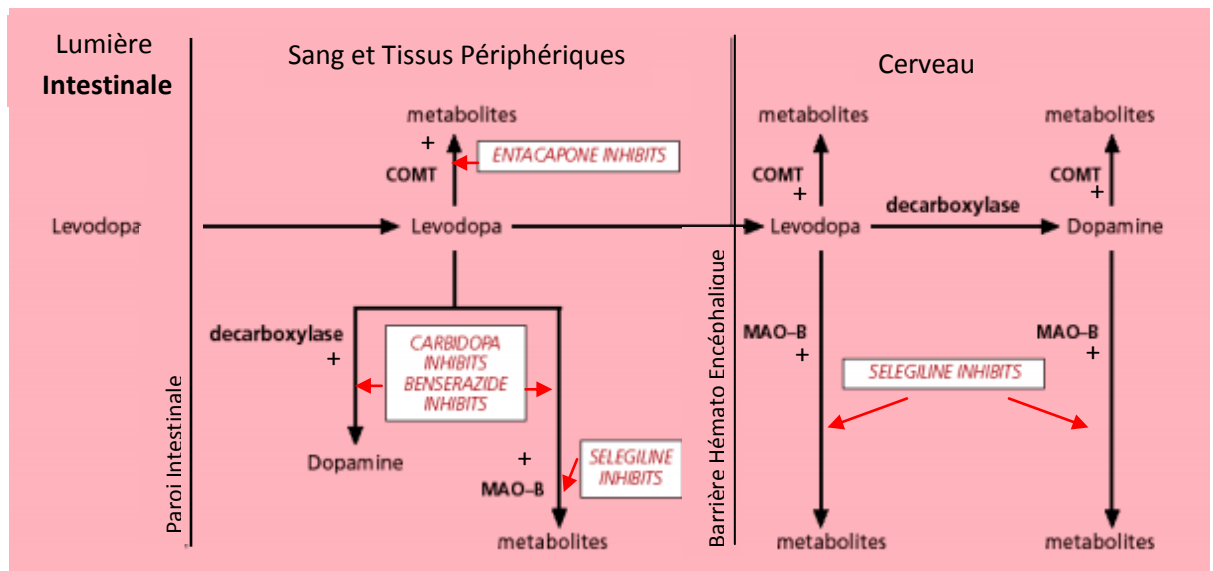


Figure 7 Schéma représentant l'action de la Sélégiline et de l'entacapone (+ inhibiteurs de la décarboxylase : bensérazide ou carbidopa) sur le mécanisme de la lévodopa. Les flèches rouges représentent les actions inhibitrices des médicaments cités.

2. Traitements Chirurgicaux

Ces traitements ne sont proposés que chez des patients de moins de 70 ans en très bon état de santé général, qui ont bien répondu aux traitements par lévodopa pendant plusieurs années mais dont les complications motrices deviennent sévères.

La Stimulation Cérébrale Profonde (SCP)

La SCP est le traitement chirurgical de la maladie de Parkinson qui a le plus fait ses preuves ces dernières années. Elle consiste à placer des électrodes au niveau du noyau subthalamique et à stimuler électriquement à une haute fréquence. Au-delà de 100 Hz, la SCP diminue considérablement le tremblement chez 80 à 90% des patients en ayant bénéficié.

En plus de la déficience en dopamine, il a été mis en évidence l'hyperactivité du pallidum interne et du noyau subthalamique dans la maladie de Parkinson, les neurologues ont ainsi pu explorer l'ablation de ces zones ou leur stimulation à haute fréquence (qui revenait à les inhiber).

La SCP a lieu en 4 temps :

1. IRM en stéréotaxie pour repérer la cible et pour les calculs de trajectoires des électrodes à planter.
2. Implantation des électrodes sous anesthésie locale.
3. Implantation d'un stimulateur sous claviculaire quelques jours après la première opération sous anesthésie générale.
4. Connexion de l'électrode crânienne au stimulateur.

Le stimulateur électrique fonctionne en continu et est renouvelable tous les 7 ans.

L'intervention se fait le plus souvent au niveau des 2 Hémisphères, ce qui implique 2 sondes et deux stimulateurs. (17)

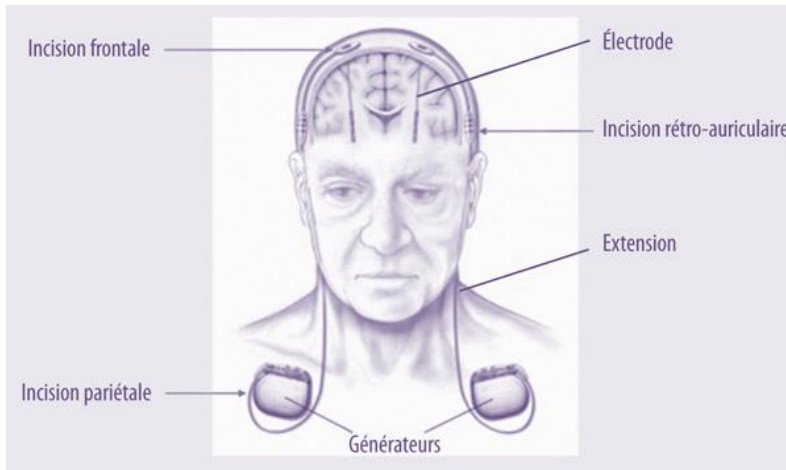


Figure 8 : Schéma montrant le système de Stimulation Cérébrale Profonde
Source : www.edimark.fr

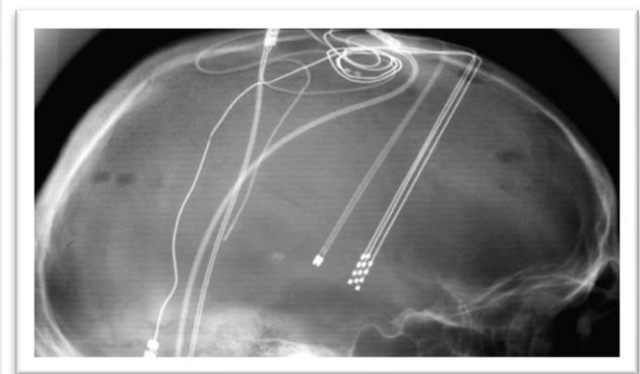


Figure 9 : Imagerie du cerveau montrant la disposition des électrodes à SCP

La Thalamotomie

La Thalamotomie est une intervention neurochirurgicale qui consiste en l'ablation de la partie antéro-inférieure du noyau ventral intermédiaire du thalamus. Elle est associée à une imagerie stéréotaxique, et à des enregistrements électriques pour un repérage précis de

la cible. Son but est de réduire les tremblements, et donc indirectement de soulager la douleur. Elle a toutefois plus d'inconvénients que la SCP avec des complications comme l'hémorragie cérébrale pouvant aboutir au décès. (18)

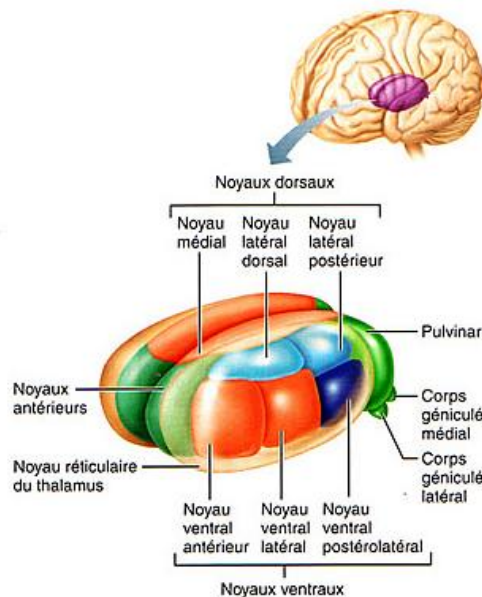


Figure 10 : Noyaux du Thalamus
Source : www.corpshumain.ca

3. Autres Traitements

Deux autres thérapies sont toujours en études et pourraient être les solutions d'avenir :

1. La thérapie Génique : elle pourrait « réparer » les neurones dopaminergiques en utilisant des virus comme vecteurs ("lentivirus") leur permettant alors de sécréter la dopamine ou encore d'empêcher leur dégénérescence.

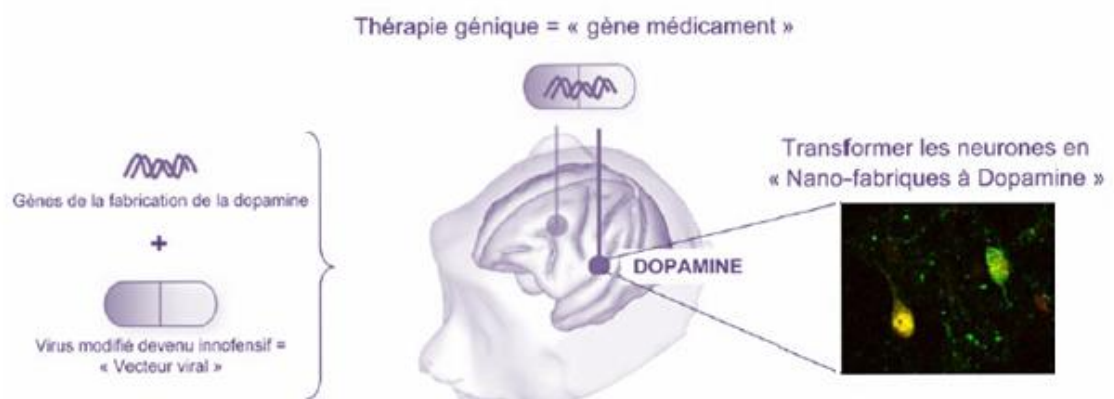


Figure 11 Schéma représentant le principe de la thérapie génique dans le traitement de la maladie de Parkinson
Source : www.inserm.fr

2. La thérapie Cellulaire qui consiste à greffer des neurones ou à injecter des cellules souches, défailantes chez les parkinsoniens. (19)

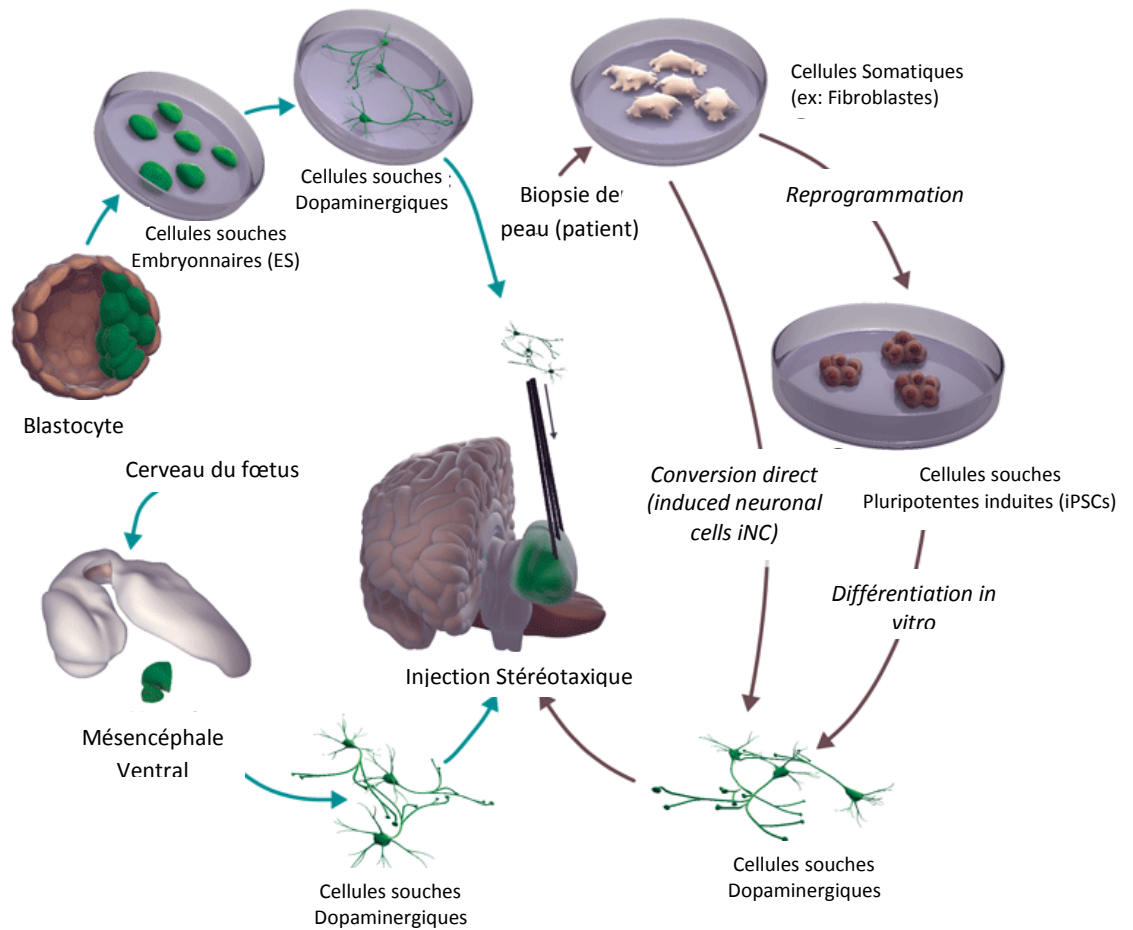


Figure 12 Schéma représentant les différentes étapes de la thérapie cellulaire chez les parkinsoniens

Source : www.acnr.co.uk (Advances in Clinical Neuroscience and rehabilitation)

II. Parkinson et atteintes ophtalmologiques

A. Anomalies Anatomiques de l'œil

1. Anatomie de la voie dopaminergique rétinienne

La rétine est constituée de 10 couches superposées, elle forme le tissu neurosensoriel de l'œil. Elle transforme le signal lumineux en signal électrique qui est alors transmis au système nerveux central par l'intermédiaire du nerf optique.

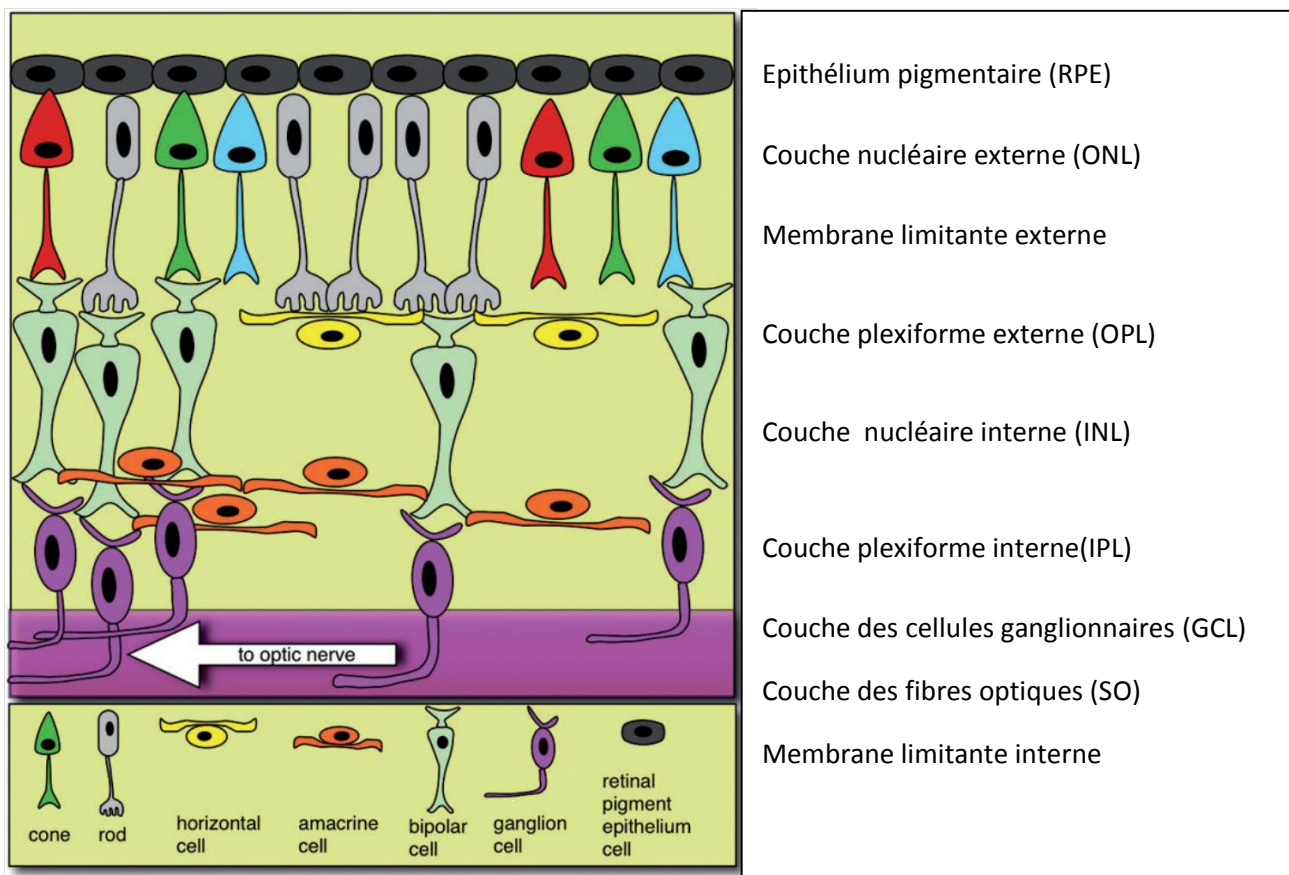


Figure 13 Structure de la rétine
Source: brain.oxfordjournals.org

La présence de neurones dopaminergiques dans la rétine a été mise en évidence au niveau de la couche plexiforme interne, il s'agit principalement de cellules amacrines de sous type A 18. Ces cellules A 18 reçoivent des influx des bâtonnets et de certains cônes appelés

«cellules bistratifiées géantes», et stimulent à leur tour les cellules amacrines de type A II et A17.

Les cellules A II sont en contact avec les cellules photoréceptrices de la rétine (influx entrants) et avec les cellules ganglionnaires (influx sortants). Ces cellules AII expriment des récepteurs dopaminergiques de type D1 et des récepteurs GABAergique de type A, leur permettant d'être excitées par 2 types de neurotransmetteurs la dopamine et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). (20)

Les cellules photoréceptrices, expriment des récepteurs dopaminergiques de type D2, qui sont inhibiteurs. Alors que les cellules amacrines, les cellules horizontales, les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires sont excitées via leur récepteur dopaminergique D1.

Les neurones dopaminergiques (les cellules amacrines I et II et accessoirement les neurones à tyrosine hydroxylase positifs) sont principalement concentrées dans la couche INL et les neurites dopaminergiques dans l'IPL. Les cellules amacrines de type 1 peuvent faire synapses avec les cellules GABA interneplexiforme (PISC). Certaines activités dopaminergiques peuvent également être observées dans la couche des cellules ganglionnaires.

La dopamine excrétée dans le milieu extracellulaire a pour effet une diminution de la perméabilité des jonctions gap et parallèlement une hausse des concentrations de dopamine impliquant une diminution de celle-ci dans les champs des récepteurs dopaminergiques. (21)

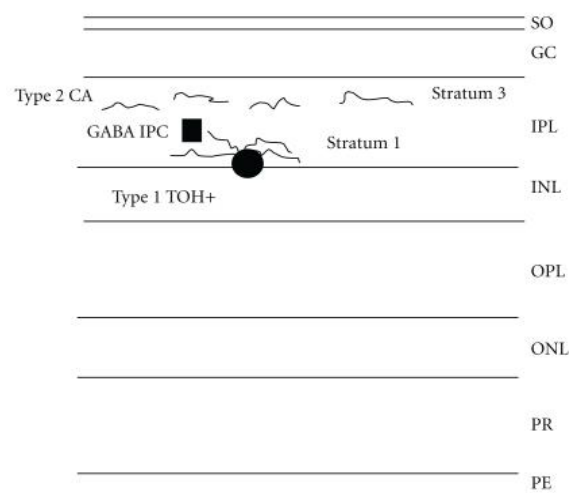


Figure 14 Les couches de la rétine (PE : épithélium pigmentaire, PR : photorécepteurs, ONL : couche nucléaire externe, OPL : couche plexiforme externe, INL : couche nucléaire interne, IPL : couche plexiforme interne, GC : couche de cellules ganglionnaires, et SO : Fibres Optiques).

Source : www.hindawi.com

La connaissance de cette voie dopaminergique complexe au sein de la rétine peut être, chez le parkinsonien à l'origine d'anomalies anatomiques de la rétine. Ces anomalies ont été mises en évidence par des chercheurs grâce à plusieurs examens, l'électrorétinogramme et la tomographie par cohérence optique (OCT) entre autres.

2. Scores ERG

L'ERG ou Electrorétinogramme est un examen électrophysiologique qui permet de mettre en évidence certaines anomalies rétinienne, pour cela il recueille les réponses électriques de la rétine suite à différents stimuli lumineux. (22)

ERG multifocal

L'ERG multifocal ou ERGmf teste plus spécifiquement la rétine centrale. Il permet de tester 61 zones localisées du pôle postérieur (vu sous un angle de 50°). La stimulation pseudo aléatoire de ces surfaces hexagonales juxtaposées et disposées en anneaux autour de la fovéa, nous permet de recueillir des données précises pour chaque surface de neurorétine testée.

Nous analysons alors 5 zones sous formes d'anneaux concentriques: la rétine centrale et 4 anneaux dont le nombre d'hexagones est croissant du centre vers la périphérie. Pour que les réponses recueillies soient comparables, tous les hexagones représentent le même nombre de cônes, leur surface est donc augmentée avec leur excentricité.

La stimulation lumineuse sur écran se fait à une fréquence temporelle de 75Hz à laquelle seuls les cônes peuvent répondre. De plus l'intensité lumineuse de la stimulation est assez élevée afin que les bâtonnets fonctionnent en mode saturé et que seuls les cônes aient une réponse modulable. Les hexagones étant soit blancs (phase ON), soit noirs (phase OFF): la sommation de toutes les réponses ON, d'une part, et OFF, d'autre part, d'un hexagone donné, nous permet par différence de trouver la réponse locale de la zone rétinienne stimulée qui correspond à cet hexagone.

La kernel 1 nous permet de recueillir la réponse d'un hexagone sous forme d'ondes : la première est négative (N1), suivie d'une onde positive (P1), et d'une onde négative (N2). Nous pouvons étudier ces résultats sous forme d'analyse globale par anneaux, on a alors une valeur moyenne de N1, P1 et N2 pour chacune des 5 zones.

ERG Flash

Les ERG Flash consistent en une stimulation plein champ de la rétine, ils permettent donc de recueillir une réponse globale. Le protocole standard consiste en différents stimuli photopiques sur une rétine adaptée à la lumière. On peut y enregistrer trois séquences différentes (flash blanc, flash rouge et flickers), mais nous allons en étudier deux en particulier: les flashes blancs et les flashes rouges.

Flashes Blancs:

La stimulation de la rétine se fait par des flashes blancs standard, on recueille alors une réponse modulable des cônes et une réponse saturée des bâtonnets (car nous sommes en ambiance photopique). Cette réponse, appelée « *mixed-response* », sera constituée d'une onde a1 et d'une onde b1 caractéristique.

L'onde « a » correspond à une hyperpolarisation des bâtonnets et l'onde « b » à la dépolarisation de neurones bipolaires de type ON des cônes et des bâtonnets.

Flashes Rouges:

Les flashes rouges du fait de leur longueur d'onde élevée ne stimulent que les cônes (cônes de type L), ce qui nous permet de recueillir la « *cone-response* ».

On a là aussi une réponse sous forme d'onde qui est d'abord négative (onde a1) due à l'hyperpolarisation des cônes et des neurones bipolaires de types OFF de ces cônes; et ensuite positive (onde b1) correspondant à la dépolarisation des neurones bipolaires de type

ON et à l'hyperpolarisation des neurones bipolaires de type OFF des cônes.

L'électrorétinographie mettant en évidence les anomalies de la rétine, nous pouvons comprendre que les examens précités seront altérés chez les patients parkinsoniens. En effet l'atteinte de la voie dopaminergique rétinienne décrite au chapitre précédent aura un impact sur l'ensemble des résultats.

L'ERG multifocal d'un patient parkinsonien montre une diminution de l'amplitude de l'onde P1 au niveau du premier anneau.

Les ERG Flashes des parkinsoniens ont quant à eux mis en évidence un rapport b/a plus faible que la normale.

3. Épaisseur Rétinienne

L'épaisseur rétinienne est diminuée chez les patients parkinsoniens du fait de l'anatomie des voies dopaminergiques décrite précédemment. En effet les cellules dopaminergiques de la rétine étant atteintes dans cette maladie nous pouvons comprendre que l'épaisseur même de la rétine sera en conséquence diminuée.

Certaines études ont mis en évidence ce phénomène par la mesure des épaisseurs des couches rétinienne chez les malades versus une population du même âge sans atteinte ophtalmologique.

La couche des fibres nerveuses rétinienne aurait une épaisseur de 6.06µm chez les parkinsoniens contre 6.26µm chez les sains, la couche des cellules ganglionnaires une épaisseur de 6.30µm contre 6.49µm, et les couches plexiformes internes et externes seraient respectivement de 6.64 et 7.17µm contre 6.77 et 7.31 chez les sains.

Au contraire la couche nucléaire interne aurait une épaisseur plus importante chez les parkinsoniens avec 7.39µm contre 7.14µm chez les sujets contrôles. (23)

Par sommation nous trouvons une rétine globalement plus fine.

Une étude publiée dans le Journal américain d'ophtalmologie a également montré qu'il existait une corrélation entre : durée d'évolution de la maladie et épaisseur des couches rétinienne. Celle-ci serait décroissante au fil du temps en particulier pour la couche des fibres nerveuses rétinienne, la couche des cellules ganglionnaires et la couche plexiforme interne (24).

4. Anneau neurorétinien

L'analyse de la tête du nerf optique par OCT papillaire permet une estimation de l'épaisseur des fibres optiques au niveau de l'anneau neurorétinien. La déficience en dopamine rétinienne chez le sujet parkinsonien altère la fonction visuelle par modification des propriétés réceptives des cellules ganglionnaires dont les axones forment la couche des fibres optiques puis le nerf optique.

Des études comparant les OCT papillaires chez des populations avec et sans maladie de Parkinson d'âge et de sexe comparables montrent une diminution des épaisseurs de l'anneau neurorétinien au niveau des quatre quadrants de l'anneau neurorétinien avec une différence plus significative au niveau de la zone temporale. (25)

L'analyse de la papille pourrait ainsi être un bio-marqueur précoce de la maladie de Parkinson. Des recherches sont en cours pour en faire un élément de diagnostic, toutefois celui-ci reste controversé chez les neurologues du fait de son manque de fiabilité et de son aspect trop spécifique.

B. Anomalies Oculomotrices

Le système oculomoteur s'organise en 4 temps :

1. Un système de commande: transmise au générateur qui peut être dans le tronc ou au niveau cortical selon la classe de mouvement.
2. Un système pré moteur : il est générateur de mouvements et va coder les paramètres des mouvements (direction, amplitude, vitesse).
3. Un système d'exécution : c'est la voie finale commune à tous les mouvements oculaires constituée par les muscles et les nerfs oculomoteurs.
4. Un système de contrôle assurant la bonne exécution et la précision du mouvement oculaire.

1. Fixation

La fixation maintient sur la fovéa l'image d'un objet stable lorsque la tête est stationnaire. Toutefois, les voies spécifiques pour la fixation ne sont pas encore connues.

Chez les patients parkinsoniens il a été décrit une fixation souvent entrecoupée de saccades intrusives.

2. Poursuites

La poursuite est un système lent qui permet de maintenir stable sur la fovéa l'image d'une petite cible se déplaçant dans l'espace. (26)

1. Système de commande:

Les informations rétinienne de vitesse et de direction de la cible sont intégrées dans le cortex visuel au niveau de l'aire temporale moyenne. Puis elles sont transmises à l'aire temporale supérieure médiane qui va extraire les paramètres de direction et de vitesse de la cible. Le message va ensuite se projeter sur les noyaux dorso-latéraux ipsilatéraux soit directement, soit en passant par l'aire oculomotrice frontale qui a un rôle dans l'initiation du mouvement de poursuite.

Ces deux zones vont ensuite stimuler le lobe flocculonodulaire du cervelet controlatéral ou le vermis en bilatéral.

2. Centres prémoteurs:

Le noyau dorsolatéral du pont va stimuler le lobe flocculo-nodulaire et le cervelet oculomoteur. Le cervelet envoie ensuite des afférences directes ou après relais dans le noyau fastigial aux noyaux vestibulaires ipsilatéraux.

3. Système de contrôle:

Le cervelet assure le contrôle de la poursuite, en ayant un rôle critique et envoie des afférences directes ou après relais au niveau du noyau fastigial, aux noyaux vestibulaires ipsilatéraux qui participent avec le noyau préposé de l'hypoglosse à l'intégration des signaux de vitesse en signaux de position.

4. Système d'exécution:

La voie finale de ce système correspond à l'exécution du mouvement. Celle-ci est assurée par les noyaux oculomoteurs (au niveau du tronc cérébral), les nerfs et les muscles oculomoteurs.

Les poursuites sont atteintes précocement dans la maladie de Parkinson, il a été décrit une diminution de l'amplitude de ce mouvement qui peut être saccadique dans les formes évoluées de la maladie.

3. Saccades

Les saccades sont des mouvements oculaires rapides, elles permettent d'orienter le regard vers une cible en focalisant un stimulus visuel de la rétine périphérique sur la fovéa. Leur vitesse peut atteindre 900°/s, et elles sont horizontales, verticales ou encore obliques.

Il y a 3 catégories de saccades en fonction de leur mode de déclenchement:

- les saccades volontaires (anticipées, mémorisées, sur commandes, intentionnelles, antisaccades)
- les saccades réflexes ou automatiques
- les saccades spontanées

La physiologie du mouvement de saccades oculomotrices se divise donc en 4 temps comme nous l'avons expliqué pour le système oculomoteur en général (27):

1. Système de commande:

Le cortex frontal commande la réalisation (ou l'inhibition) des saccades par des voies passant par le **colliculus supérieur** (dont la région caudale contient les neurones activateurs des saccades) ou directement aux structures prémotrices du tronc cérébral.

Ce contrôle cortical se fait au niveau de trois aires frontales, pour les saccades volontaires:

- **aire oculomotrice frontale:** impliquée dans le déclenchement des saccades volontaires controlatérales, le désengagement de l'attention visuelle pour passer d'une cible à l'autre et dans l'inhibition volontaire des saccades
- **aire oculomotrice supplémentaire:** intervient dans le contrôle des comportements oculomoteurs mémorisés
- **cortex préfrontal dorsolatéral:** impliqué dans l'inhibition des saccades réflexes

La commande des saccades réflexes se fait, elle, grâce au **sillon intrapariétal (SIP)** qui active directement le colliculus supérieur.

Lorsque l'information sensorielle (qui peut être visuelle, auditive, cutanée.. et qui constitue la cible de la saccade) parvient aux couches profondes du colliculus, il va stimuler les structures prémotrices du tronc.

2. Centres prémoteurs:

Les centres prémoteurs des saccades diffèrent en fonction de l'orientation du mouvement :

- pour les saccades horizontales: le codage se fait au niveau de la **formation réticulée pontine paramédiane (FRPP)**
- pour les saccades verticales: le codage se fait au niveau du **noyau rostral interstitiel du faisceau longitudinal médian (riFLM)**

3. Système de contrôle:

Le contrôle de la précision des saccades se fait au niveau du **cervelet**, précisément dans des régions appelées lobules VI et VII. Le cervelet participe à l'ajustement entre la commande de vitesse (signal en « bouffée ») et la commande de position (signal en « échelon »).

4. Système d'exécution:

La voie finale du système de saccade correspond à l'exécution du mouvement. Elle est assurée par : les noyaux oculomoteurs (au niveau du tronc cérébral), les nerfs et les muscles oculomoteurs.

Le colliculus Supérieur est ainsi le centre majeur de commande de saccades, il reçoit des influx nerveux de: la rétine (formant la voie Rétino-tectale ou voie Extragéniculée), des ganglions de la base et du cortex. Le noyau caudé, le noyau sous-thalamique, la substance noire réticulée, le *globus pallidus* externe et le *globus pallidus* interne pouvant agir sur le colliculus supérieur, ils forment des éléments majeurs impliqués dans la modulation des saccades. Ces différentes aires étant impliquées dans la maladie de parkinson, nous pouvons comprendre qu'un dysfonctionnement à leur niveau peut altérer les saccades oculaires.

La figure n° 15 (cf. page 36) illustre le schéma anatomo-fonctionnel du mouvement de saccade, on y voit le rôle de la substance noire qui :

- stimule grâce à la dopamine les récepteurs D1 du noyau caudé ce qui va engendrer une inhibition de la substance noire réticulée et du *Globus pallidus* interne qui vont alors inhiber le colliculus supérieur → voie directe
- inhibe les récepteurs D2 du noyau caudé qui va alors inhiber le *globus pallidus* externe qui lui-même inhibe le noyau sous thalamique. Ce dernier va stimuler la substance noire réticulée et le *globus pallidus* interne qui vont finir par inhiber le colliculus → voie indirecte

Les saccades des patients atteints de parkinson sont hypométriques et les sujets doivent faire plusieurs “petites” saccades pour atteindre leur cible visuelle. Ces troubles

sont surtout présents pour les saccades vers des cibles visuelles présentes depuis longtemps (les saccades mémorisées), mais aussi pour les saccades réflexes vers des cibles apparaissant soudainement. On note également plus d'erreurs dans les antisaccades chez les parkinsoniens. Au sujet de l'orientation, on note que les saccades dans le plan vertical sont beaucoup plus affectées que celles dans le plan horizontal. Les personnes qui sont à un stade avancé de la maladie ont des saccades plus altérées avec un temps de latence important lors des saccades réflexes. (28)

Au niveau médicamenteux, certaines études ont montré des aggravations des saccades après traitement par lévodopa, d'autres une amélioration des latences, toutefois leur exactitude n'a pas été prouvée. La stimulation cérébrale profonde améliorerait quant à elle les saccades des patients. (29)

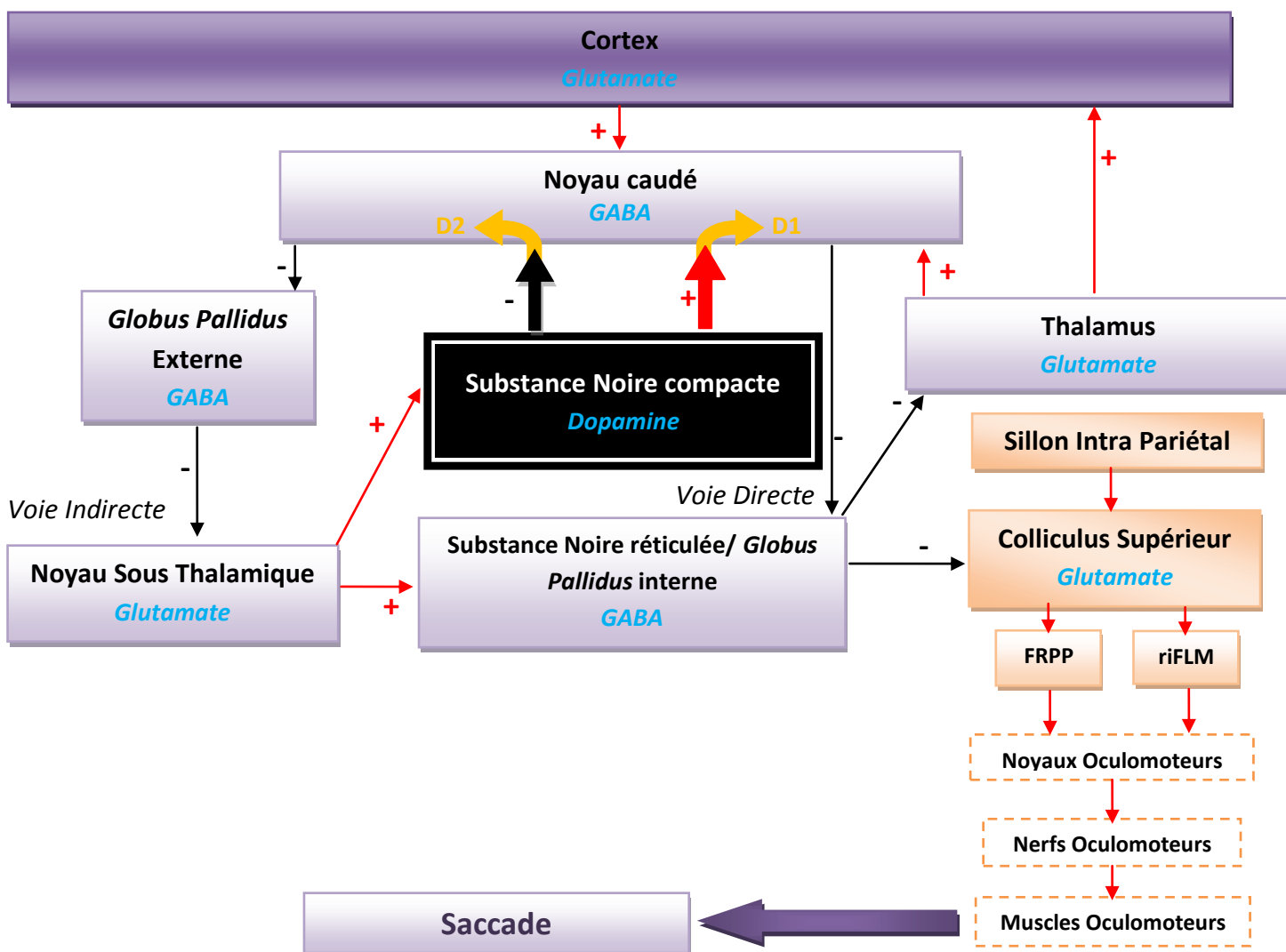


Figure 15 Circuits des noyaux gris centraux impliqués dans le contrôle des saccades
Source: Circuits and Circuit Disorders of the Basal Ganglia. Arch Neurol. 2007 DeLong MR, Wichmann T.

C. Anomalies sensorielles

1. Vision des couleurs

La perception des couleurs chez l'homme s'effectue grâce à 3 systèmes:

1. un système récepteur: situé au niveau de la rétine, il repose sur 3 types de cônes (vision trichromatique), qui sont sensibles aux courtes (S), moyennes (M) et grandes (L) longueurs d'ondes, soit respectivement au bleu, au vert et au rouge, grâce à 3 protéines (la cyanopsine, la chloropsine et l'érythropsine);
2. un système de transmission qui correspond aux voies optiques sensorielles du système optique primaire;
3. un système d'intégration corticale.

Cette discrimination des couleurs peut être altérée chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson, on parle alors de dyschromatopsie acquise. Un léger déficit du spectre bleu/jaune (axe tritan) est plus particulièrement observée chez les parkinsoniens signant une atteinte au niveau maculaire.

L'atteinte de la vision des couleurs peut être détectée dès le début de la maladie et est souvent améliorée sous traitements dopaminergiques. (30)

2. Vision des Contrastes

La sensibilité aux contrastes repose sur la capacité de notre cerveau à comparer l'intensité lumineuse à celle qui existait antérieurement ou à celles des régions voisines.

La fonction de sensibilité au contraste spatial dessine l'enveloppe du domaine spatial visible par l'ensemble du système visuel, ainsi que ses possibilités de discrimination définies par des différences de luminance sur des éléments de dimensions variés.

Au niveau de la rétine, la sensibilité au contraste spatial repose sur les cellules ganglionnaires W et X, alors que celle du contraste temporel repose sur les cellules ganglionnaires Y. Les cellules de type W et Y se projettent quasi exclusivement sur le colliculus supérieurs. (31)

Chez les parkinsoniens la sensibilité aux contrastes est diminuée pour les hautes et les moyennes fréquences d'après certaines études ou dans les faibles fréquences selon le matériel utilisé. Des études ont montré que près de 60% des malades parkinsoniens avaient une baisse de la sensibilité des contrastes. Cela s'explique par l'action indirecte de la substance noire (déficitaire en dopamine chez les parkinsoniens) sur le colliculus supérieur (comme le montre la figure 15, page 36) qui est au centre du circuit permettant la sensibilité aux contrastes. Toutefois certaines études suggèrent que cette atteinte pourrait également être due à l'action indirecte de la carence en dopamine rétinienne sur les cellules ganglionnaires. (32)

3. Troubles de l'accommodation

L'accommodation est le processus par lequel l'œil est capable de voir une image nette à une distance comprise entre le Ponctum Proximun et le Ponctum Remotum. Il est dû à un ensemble de processus d'ajustement dioptrique (modification de forme et de position du cristallin) sous l'action des muscles ciliaires.

Ce mécanisme peut être atteint chez les patients parkinsoniens qui se plaignent alors d'éblouissements, de difficultés à la lecture de près (avec des valeurs de convergence normales), d'un flou visuel lors du passage de l'ombre à la lumière... (33)

D. Atteintes Oculaires

1. Kératite

La kératite est une inflammation de la cornée, elle peut être infectieuse ou secondaire à un film lacrymal de mauvaise qualité, on parle alors de kératite sèche ou de sécheresse oculaire.

Elle est souvent présente chez le patient parkinsonien dont le clignement spontané (lié à l'activité dopaminergique) devient pauvre (il peut diminuer à 1 ou 2 clignement par minute) et la qualité des sécrétions lacrymales mauvaise.

Les conséquences de cette atteinte de la cornée sont des douleurs oculaires, une sensation de floue ou encore une impression de "grains de sable" dans les yeux.

2. Blépharospasme et blépharoplégie

Un blépharospasme est une dystonie focale de l'orbiculaire des yeux, cela se traduit par une occlusion spasmodique involontaire excessive et fréquente des paupières. Il peut être présent chez les parkinsoniens, il est alors bilatéral et accompagné d'un abaissement des sourcils. (34)

La blépharoplégie ou l'apraxie de l'ouverture des paupières quant à elle peut être assimilée à une grande difficulté d'ouverture des paupières après une fermeture volontaire. Le patient parvient à les ouvrir qu'après plusieurs tentatives ou en s'aidant de ces doigts. Le malade parkinsonien peut présenter ces symptômes qui peuvent alors être interprétés par une akinésie des paupières, ou un *freezing* des releveurs de la paupière supérieure. (35)

PARTIE 2 :

Etude Clinique

Partie 2 : Etude Clinique

I. Objectif

L'Objectif de cette étude est dans un premier temps de faire un état des lieux des atteintes visuelles qui seraient spécifiques à la maladie de Parkinson. Pour cela nous avons sélectionné une population de 10 personnes atteintes de cette maladie, sans pathologies ophtalmiques avérées; à qui nous avons fait une série de tests objectifs et subjectifs permettant de quantifier et de qualifier leur vision.

Dans un second temps les résultats obtenus aux examens réalisés lors de l'exploration clinique ont été comparés aux atteintes visuelles chez les parkinsoniens tels qu'ils sont décrits dans la littérature scientifique.

La prévalence de la maladie de Parkinson ne cesse d'augmenter, on estime en 2015 que 150 000 personnes en sont atteintes en France. De plus, l'allongement de la durée de vie dans les pays industrialisés augmente proportionnellement le nombre de parkinsoniens en consultation ophtalmologique et orthoptique. Ces patients présentent assez souvent des problèmes d'élocution et de vitesse, connaître la majorité des troubles de la vue chez ces personnes permettra aux professionnels de santé qui les prennent en charge de mieux les repérer, de comprendre l'origine de leurs atteintes et ainsi de mieux les traiter.

Ce mémoire s'adresse ainsi aux ophtalmologistes, aux orthoptistes, aux neurologues, mais aussi aux médecins généralistes et à l'ensemble du corps médical, susceptible d'être à l'écoute des parkinsoniens ou amenés à traiter et conseiller ces personnes au sujet de cette maladie.

Le travail que j'ai essayé de mener, se caractérise par la volonté de s'appuyer sur un large éventail d'examens subjectifs et objectifs, mesurant les conséquences de la maladie de Parkinson sur l'ensemble des structures anatomiques permettant la vision.

II. Matériels et Méthodes

A. Critères d'inclusions et d'exclusions

Les personnes étudiées dans ce mémoire sont atteintes de la maladie de Parkinson idiopathique. Le diagnostic étant posé par les neurologues du CHU, cela m'a permis d'exclure les syndromes parkinsoniens (PSP, AMS, démence à corps de Lewy) qui sont des diagnostics différentiels de la maladie de Parkinson.

Les patients âgés de 75 ans maximum devaient être aptes à se soumettre à la série d'examens. Ainsi les personnes qui étaient à un stade avancé de la maladie (4 et 5 sur l'échelle de Hoehn et Yahr) étaient exclues du fait du handicap physique associé à la maladie de Parkinson ne permettant pas de réaliser les examens dans de bonnes conditions. La stimulation cérébrale profonde (SCP) était quant à elle un critère d'exclusion du fait de son apport positif sur la vision décrit dans plusieurs études, toutefois je n'ai pas considéré les traitements médicamenteux que prenaient les patients.

Ils ne devaient pas avoir de maladies ophtalmiques (DMLA, strabisme, glaucome, amblyopie, etc), ni de maladie générale pouvant interférer sur la vision (diabète, maladie de Horton, etc.). Les patients présentant des hallucinations visuelles élaborées ont également été écartés.

Une acuité visuelle strictement inférieure à 8/10^{ème} en monoculaire était un critère d'exclusion.

La population étudiée recense donc 10 personnes, de 46 à 72 ans (moyenne d'âge 65ans), dont 5 femmes et 5 hommes ; 8 étant sous traitements dopaminergiques et 2 n'ayant reçu aucun traitement.

B. Protocole

1. Interrogatoire

Le protocole commence par quelques questions afin de préciser si la personne peut ou non participer à l'étude. Celles-ci comprennent:

- les antécédents ophtalmiques,
- les problèmes de santé,
- le nombre d'année d'évolution de la maladie et les traitements pour celle-ci,
- les signes fonctionnels visuels (sensation de sécheresse oculaire, fatigue visuelle, baisse de la vision des contrastes, couleurs, etc.)

2. Acuité visuelle

L'examen continue par une mesure de l'acuité visuelle permettant d'exclure rapidement les personnes ayant une amblyopie.

3. Etude de l'Oculomotricité

L'étude de l'oculomotricité commence par un examen sous écran permettant de vérifier l'absence de strabisme, et par une étude de la motilité en examinant les versions.

J'ai également réalisé une étude des amplitudes de fusion, à la recherche d'éventuelles insuffisances de convergence.

La fixation, les poursuites, les saccades horizontales et verticales, ont quant à elles été étudiées au « Visioboard ».

4. Vision des couleurs

La vision des couleurs est réalisée grâce à un test de 28 Hue, en monoculaire. Cet examen a pour objectif de qualifier les dyschromatopsies.

5. Vision des contrastes

La sensibilité aux contrastes est étudiée en monoculaire en vision de loin avec la «méthode de choix forcé ».

6. OCT papillaire OCT maculaire

L'OCT papillaire permet d'étudier la quantité de fibres optiques au niveau de l'anneau neurorétinien.

L'OCT maculaire a été utilisé pour mesurer l'épaisseur de la rétine au niveau maculaire.

7. Electrorétinographie

L'électrorétinographie a été réalisée en 3 temps pour chaque œil :

1. Un ERG multifocal
2. Deux ERG Flashes : Flash Blanc et Flash rouge

8. Examen Ophtalmologique

Cet examen est réalisé par un ophtalmologiste après dilatation du patient.

Il comprend un examen du fond d'œil qui permet d'écarter des pathologies ophtalmiques, et un test à la fluorescéine pour déterminer s'il y a, ou pas, une sécheresse oculaire.

C. Matériel Technique et Conditions d'examens

1. Acuité visuelle

L'Acuité Visuelle a été réalisée en monoculaire et avec une correction optique adaptée en vision de loin et de près.

En vision de loin, elle est mesurée grâce à un projecteur de tests utilisant une échelle de type Monoyer (échelles décimales avec une progression arithmétique de raison 1/10). On demande au patient de lire les lettres majuscules qui lui sont présentées à 5m. L'examen s'effectue dans des conditions de luminance ambiante. La valeur de l'acuité visuelle est notée sur le dossier en 10^{ème} pour chaque œil.

L'acuité visuelle de près est testée grâce à une échelle de Parinaud. Elle utilise des paragraphes de texte dont la taille des caractères est décroissante de P28 à P1,5. La distance de lecture est environ de 30 à 40cm, on considère que la vision est normale de près si le patient lit P2.

2. Vision des Couleurs : Test de 28 Hue de Roth

L'examen de la vision des couleurs a pour objectif de qualifier et de quantifier les dyschromatopsies.

Le matériel utilisé est un test de classement : le Test de 28 Hue Saturé de marque Luneau.

Il s'agit d'un test pigmentaire constitué d'un plumier contenant 28 pions colorés à classer. En réalité il provient du test de 100 HUE de Farnsworth (soit 1 pion sur 3 des 85 pions du test de 100 Hue) qui est plus long à réaliser. Un pion fixe sert de référence les 27 autres doivent être classés par le patient de proche en proche.

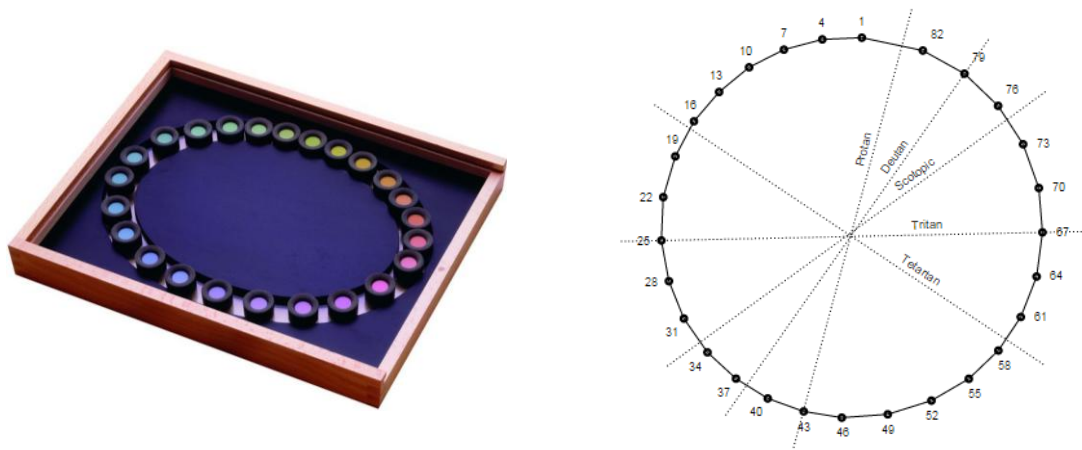


Figure 16 Photo d'un test de 28 Hue de Roth à gauche, relevé des résultats d'un examen normal à droite

L'examen est réalisé dans des conditions standardisées de luminance (éclairage par tube fluorescent 300 à 600lux) et d'environnement (table blanche, neutre, sans reflets).

Le patient porte sa correction optique de près et l'examen est réalisé en monoculaire à 40cm.

Le recueil des résultats est assuré sur un schéma circulaire, où figure la place théorique de chacune des pastilles. En reproduisant l'ordre observé des pastilles, on fait apparaître un cercle si l'examen est normal ou, des lignes diagonales s'il y a eu des erreurs qui peuvent définir des directions de confusion. (36)

L'analyse des résultats pour les patients parkinsoniens ont montré quelques erreurs, mais les axes de confusion n'étant pas bien définis et les atteintes étant partielles, le diagnostic subjectif classique n'était pas assez précis. J'ai donc choisi d'utiliser une méthode objective qui permet de qualifier une atteinte de la vision des couleurs même précoce. Cette méthode a été décrite par Vingrys et King-Smith dans l'article : « *A Quantitative Scoring Technique For Panel Tests of Color Vision* » publié dans *Investigative Ophthalmology & Visual Science* Vol 29, N°1.

Un logiciel disponible en ligne sur : <http://www.torok.info/> donne ces résultats rapidement.

Il suffit d'entrer l'âge du patient et de saisir le classement des pions colorés tel que l'a réalisé le patient pour chaque œil. Les résultats sont présentés sous plusieurs formes : un schéma (identique à celui que nous réalisons classiquement sur papier), et différents scores.

Cette analyse donne plusieurs indices :

Angle (qui définira l'axe de confusion – proche de la verticale pour le type tritan—) - Major Radius - Minor Radius - Total Error Score - Selectivity Index - Confusion Index –Conclusion

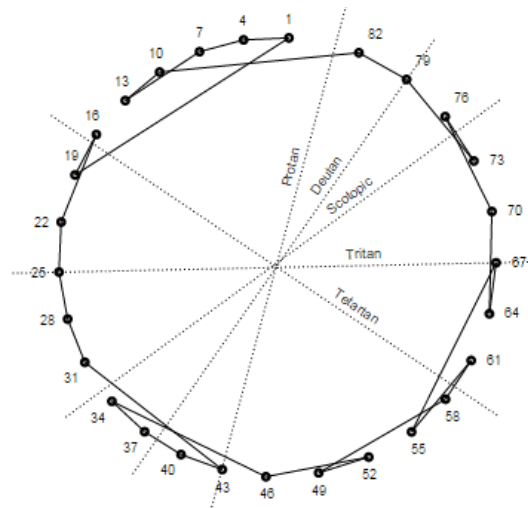
Il y a 3 types de conclusion aux résultats de l'examen, la discrimination des couleurs peut être:

- Probablement normale.
- Pathologique d'axe : tritan, deutane ou protane.
- Probablement pathologique sans axe de confusion précis.

Pour cet examen j'ai donc recueilli la conclusion donnée par le logiciel pour chaque œil étudié.

Nom+ date de naissance

Order of color caps entered: 10, 13, 7, 4, 1, 19, 16, 22, 25, 28, 31, 43, 40, 37, 34, 46, 52, 49, 58, 61, 55, 67, 64, 70, 76, 73, 79, 82



Automatic Evaluation - Moment of Inertia Method - Under development, probably unreliable

Angle: -89.6, Major Radius: 13.5, Minor Radius: 11.4, Total Error Score: 17.6, Selectivity Index: 1.18, Confusion Index: 1.91

Pathologic color discrimination, probably tritanomaly or tritanopy.

Figure 17 : Résultats donnés par le logiciel pour une vision des couleurs avec plusieurs erreurs d'un Œil droit avec pour conclusion une discrimination des couleurs pathologique d'axe tritan

3. Vision des Contrastes

La vision des contrastes a été réalisée grâce au « Vision Contrast Test System » de marque Vistech (également nommé VCTS).

La mesure de la sensibilité au contraste est une méthode psychophysique, comme la mesure de l'acuité visuelle. Elle consiste en la présentation de réseaux au patient.

Un réseau est formé d'une alternance de bandes claires et sombres, de contraste variable (bandes plus ou moins foncées) et de fréquence spatiale variable (largeur des bandes).

Chaque réseau est également caractérisé par son orientation (verticale ou oblique vers la droite ou vers la gauche) et sa position sur le tableau.

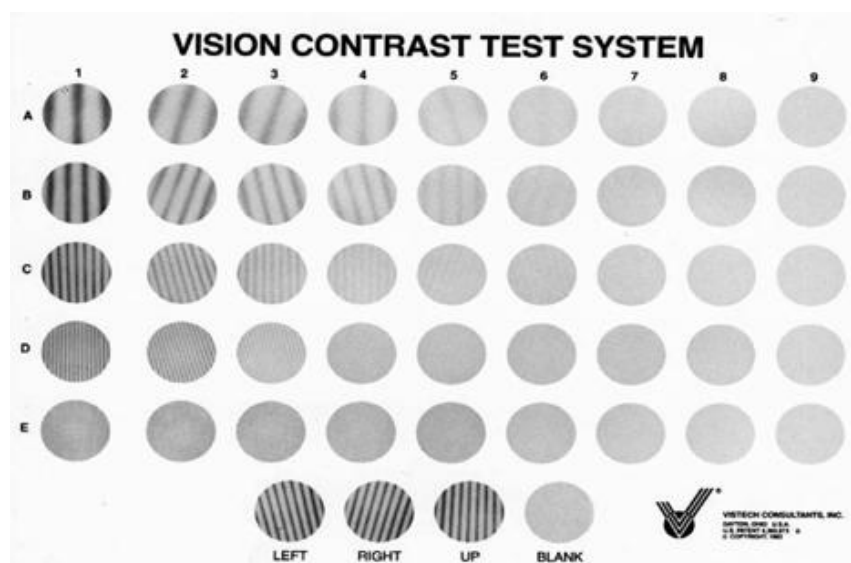


Figure 18: Test vision des contrastes
Source : ucalgary.ca

J'ai utilisé la technique dite du « choix forcé » pour déterminer le seuil de sensibilité au contraste du sujet. Elle consiste à présenter des réseaux de moins en moins perceptibles et d'obliger le sujet à définir leur orientation (vertical, ou oblique vers la droite ou vers la gauche) jusqu'à qu'il ne perçoive plus de bandes.

L'étude de la sensibilité au contraste nécessite des conditions d'examen rigoureuses et identiques.

Le patient porte sa correction optique pour la vision de loin (test situé à 3m du patient), et l'examen est réalisé en monoculaire à luminance constante.

Les résultats se présentent sous forme de courbe logarithmique avec la fréquence spatiale en abscisse et la sensibilité au contraste en ordonnée.

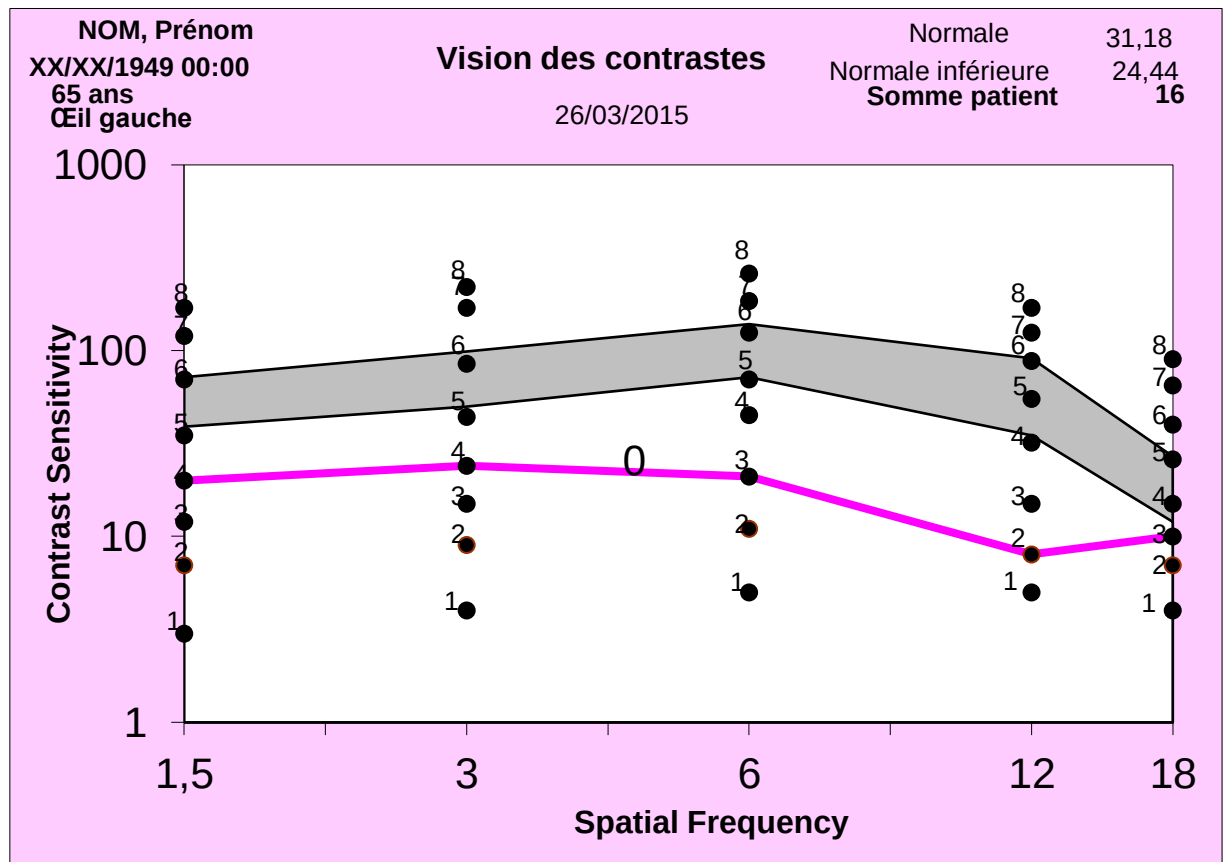


Figure 19 : Graphique des résultats de la Vision des contrastes, la courbe rose représente les réponses du patient, la bande mauve représente la norme (réalisée en fonction de l'âge), en haut à droite les scores du patient et les normes (en fonction de l'âge)

Un score est calculé. Il s'agit de la somme patient. On peut le comparer au score moyen correspondant à la norme et à la norme inférieure qui sont également indiqués en fonction de l'âge du patient.

4. OCT Maculaire et OCT Papillaire

L'appareil utilisé pour cet examen est le Spectralis OCT de Heidelberg Engineering.

L'OCT ou « *optical coherence tomography* » est une technique d'imagerie non invasive et non douloureuse, permettant une visualisation des différentes couches de la rétine et une

mesure de l'épaisseur de celles-ci. Elle est basée sur le principe de l'interférométrie: un faisceau laser est projeté sur la rétine, et un ordinateur analyse les longueurs d'ondes de la lumière réfléchiée par les tissus de l'œil. En effet les structures de la rétine ayant des indices de réfraction spécifique, l'OCT va permettre, de réaliser des images en coupe des différentes couches histologiques.

OCT Maculaire

L'OCT maculaire donne des images en coupes de la rétine sur une surface de 6mm de diamètre centrées sur la fovéa. L'analyse de ces images par l'ordinateur donne quant à elle l'épaisseur rétinienne sur toute la surface étudiée. L'épaisseur de la rétine étant la distance séparant l'interface vitréo-rétinienne de la ligne antérieure de l'épithélium pigmentaire.

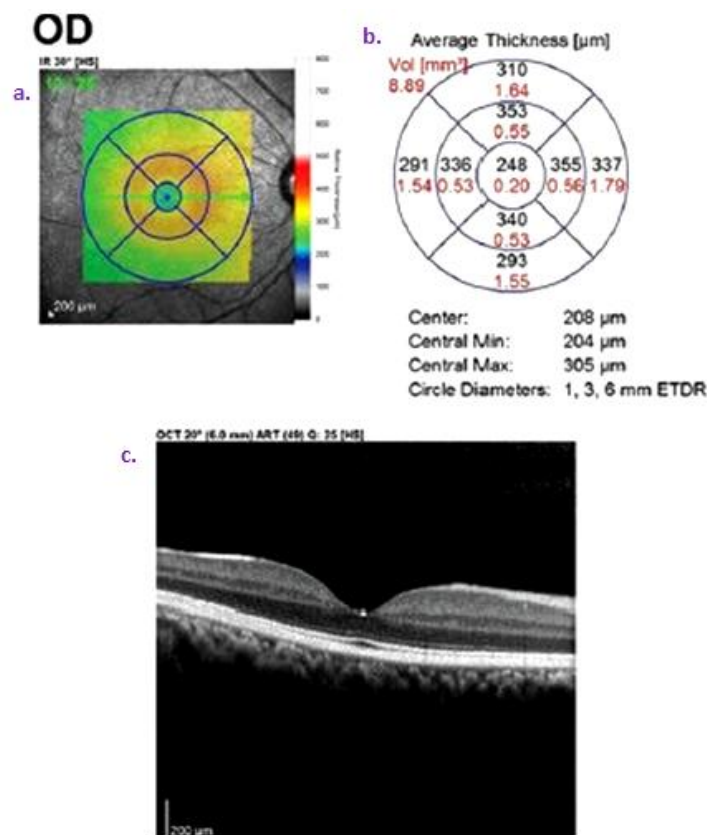


Figure 20: Résultat d'un OCT maculaire au Spectralis

a. Carte de l'épaisseur rétinienne superposée à l'image de la macula. La légende relative à l'échelle de couleurs apparaît à droite de la carte (couleurs froides pour les zones de 200µm ou moins, et chaudes pour les zones de plus de 300µm).

b. Average Thickness : épaisseur moyenne des différentes zones, notée en noir (en micromètre).

c. Image en coupe de la rétine centrée au niveau de la fovéa.

Source: Indian journal of Ophthalmology 2014

Pour la cartographie maculaire, le logiciel calcule la valeur moyenne de l'épaisseur maculaire dans différents secteurs du Pôle postérieur. Dans le cadre de ce protocole, j'ai relevé l'épaisseur centrale de la fovéa mais également les épaisseurs maculaires des quatre quadrants qui l'entourent dans un diamètre de 3mm (macula interne).

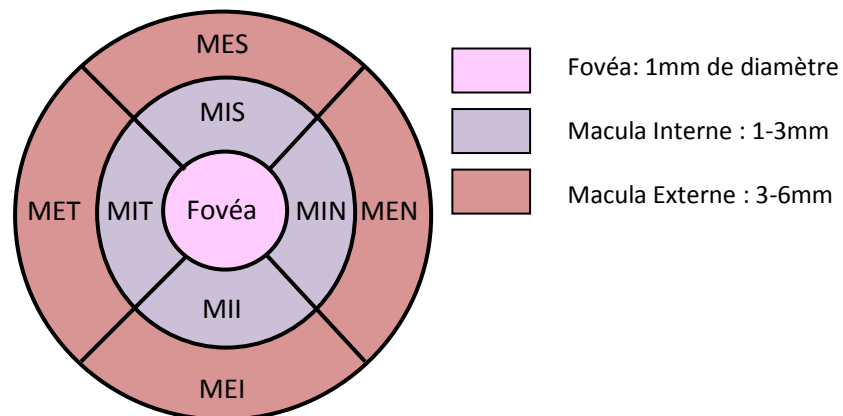


Figure 21 : Schéma de la carte des épaisseurs moyennes à l'OCT Spectralis pour un Œil Droit
MIS: Macula interne supérieure, MIN: Macula interne nasale, MII: Macula interne inférieure, MIT: Macula interne temporale, MES: Macula externe supérieure, MEN: Macula externe nasale, MEI: Macula externe inférieure, MET: Macula externe temporale

OCT Papillaire

L'OCT papillaire est basé sur le même principe que le maculaire, mais il permet d'analyser l'épaisseur de la couche des fibres optiques au niveau de l'anneau neurorétinien (distance de la limite intérieure de la membrane limitante interne à la limite extérieure de la couche des fibres optiques).

Les résultats sont présentés par épaisseur moyenne : au centre et au niveau des quatre quadrants qui l'entourent : supérieur, inférieur nasal et temporal. On a également une courbe présentant l'épaisseur des fibres optiques péripapillaires de chaque œil appelé TSNIT.

On obtient :

- les valeurs moyennes de l'épaisseur des fibres nerveuses péri-papillaires sur 360° (Average RNFL Thickness) représentées sur un graphique avec la position en degré (°) en abscisse –localisation tempore supérieure nasale et inférieure également indiquée—,
- les valeurs moyennes des épaisseurs dans chacun des quatre quadrants, supérieur, inférieur, temporal et nasal.

J'ai recueilli dans le cadre de ce protocole les cinq valeurs moyennes du RNFL Thickness, soit, la valeur globale, et les épaisseurs moyennes des 4 quatre quadrants pour chaque œil.

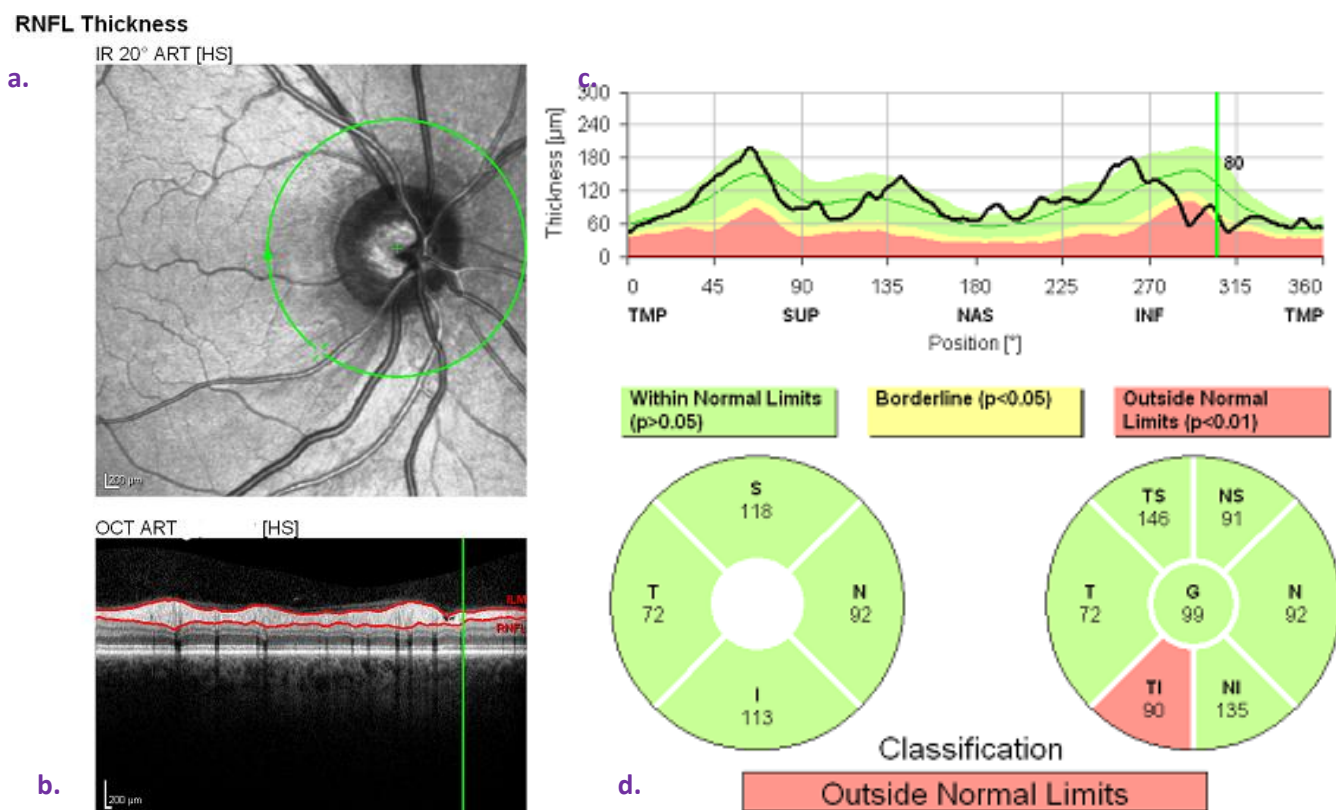


Figure 22 : Résultat de l'OCT papillaire

a. Image de la tête du nerf optique, cercle vert centré sur la papille représente la section péri-papillaire qui sera analysée.

b. Image en coupe de la zone circulaire analysée péri-papillaire.

c. Graphique représentant l'épaisseur de la couche des fibres optiques avec en vert la zone de valeur normale, en zone la limite à la norme et en rouge les valeurs anormales.

d. Carte des épaisseurs moyenne dans les différents quadrants. S : supérieur, N : nasal T : temporal, I : inférieur, G: Global.

Source : spectraldomain.com

5. Visioboard

Le Visioboard de Métrovision permet d'analyser les mouvements oculaires des patients. Il est constitué de deux caméras (permettant de recueillir les déplacements de l'œil) et d'un écran (où s'afficheront les tests oculographiques). Il s'agit d'un appareil de vidéo-oculographie qui repose sur le principe d' « *eye tracking* ».

La fixation, la poursuite à 20°/s et à 40°/s, les saccades horizontales et les saccades verticales ont été étudiées avec cet appareil.

Le patient se place sur la mentonnière, face à l'écran, et on lui demande de fixer un petit carré blanc (la cible).

Fixation : la cible est située au centre de l'écran, elle est immobile. Le patient doit la fixer sans bouger. Si le tracé est continu et horizontal on considère que la fixation est normale. La fixation est instable si le tracé est discontinu ou qu'il présente des mouvements parasites.

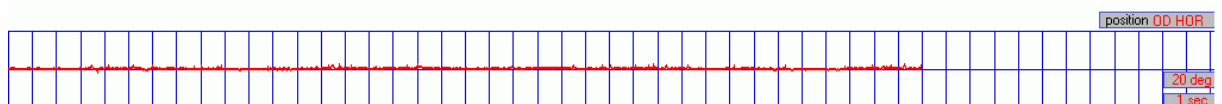


Figure 23 : Fixation au Visioboard (Fixation normale)

Poursuite : la cible se déplace de gauche à droite de l'écran à vitesse constante. Le patient doit suivre la cible des yeux sans bouger. Un tracé normal suit le graphe sinusoïdal qui représente les mouvements de l'œil en fonction du temps avec un déplacement de la courbe vers le haut quand l'œil se dirige à droite et vers le bas quand l'œil se dirige vers la gauche. On parle dans ce cas de poursuite lisse. En revanche lorsque le tracé ne suit pas le graphe de référence, et qu'il présente des déplacements brutaux en discontinuité avec la sinusoïde, il s'agit de micro-saccades ; la poursuite est alors dite saccadique.

La poursuite a été étudiée pour 2 vitesses différentes à 20°/s et 40°/s.

J'ai interprété les examens en qualifiant la poursuite de lisse, ou de saccadique, et en spécifiant le degré d'atteinte par des « + » de 1 à 4 (+ : poursuite légèrement saccadique, ++++ : poursuite entièrement saccadique).

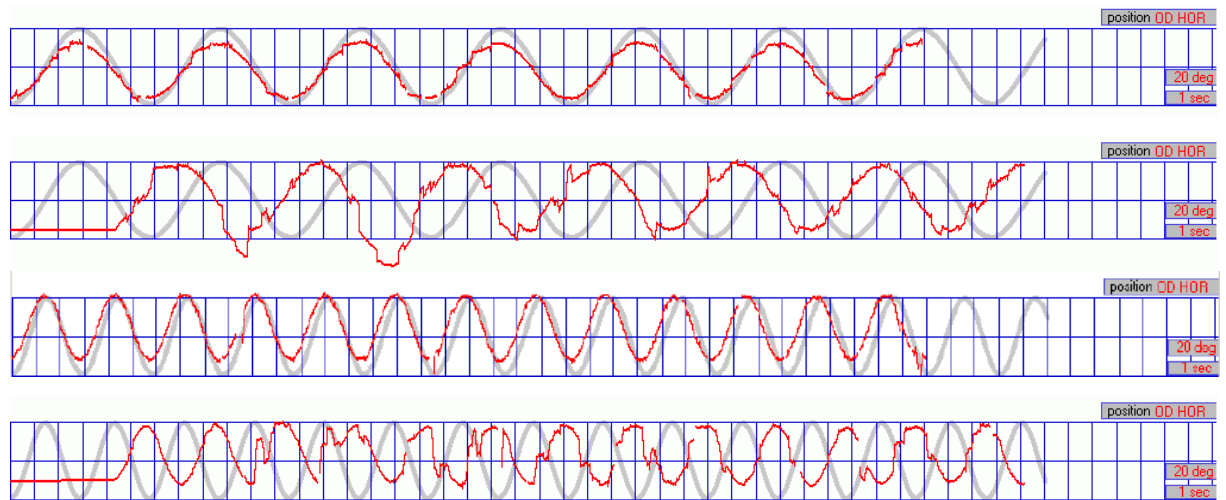


Figure 24 : Poursuites au Visioboard avec de haut en bas :
 Poursuite à une vitesse de 20°/s Normale
 Poursuite à une vitesse de 20°/s Saccadique++
 Poursuite à une vitesse de 40°/s Normale
 Poursuite à une vitesse de 40°/s Saccadique+++

Saccades : pour ce mouvement, la cible apparaît ponctuellement à un endroit puis à un autre de l'écran.

Les saccades horizontales : la cible apparaît successivement à l'extrême droite puis à l'extrême gauche de l'écran, stimulant les zones rétinienne périphériques. Le patient doit fixer le carré successivement à droite puis à gauche. Le tracé suit un graphe en forme de créneau si les saccades sont normales, avec comme décrit précédemment un déplacement vers le haut pour le mouvement à droite et vers le bas pour le déplacement à gauche.

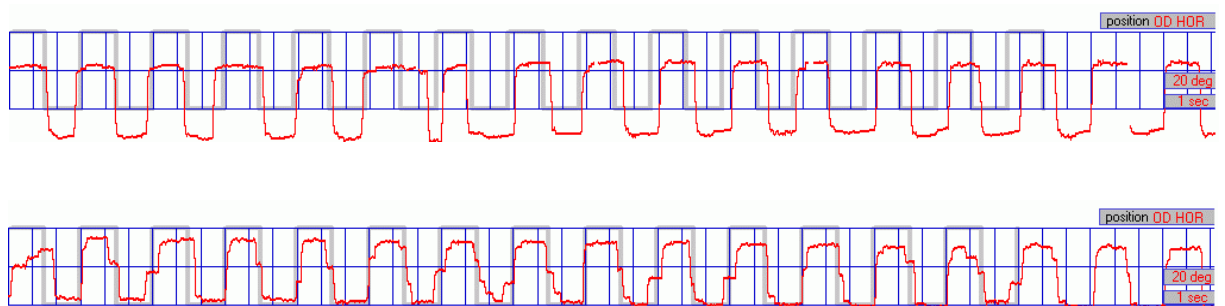


Figure 25 : Saccades Horizontales au Visioboard, avec de haut en bas :
 Saccades Normales
 Saccades Hypométriques++

Les saccades verticales : la cible est ponctuelle comme pour les saccades horizontales sauf qu'elle apparaît successivement tout en haut puis tout en bas de l'écran. Le tracé est également identique si les saccades sont normales avec un graphe en créneau. Pour ce mouvement vertical, si le tracé se déplace vers le haut cela traduit un mouvement de l'œil vers le haut et s'il se dirige en bas, un mouvement de l'œil vers le bas.

L'interprétation des saccades est basée sur la « hauteur » des tracés en créneau. En effet c'est le critère de l'amplitude du mouvement de l'œil qui était intéressant dans le cadre de patient parkinsonien : on qualifiera d'hypométriques les saccades dont l'amplitude est diminuée ou dont les tracés sont en escaliers (signant un mouvement de saccades « haché », en plusieurs temps). On cotera ces dernières avec des « + » comme pour les poursuites de 1 à 4.

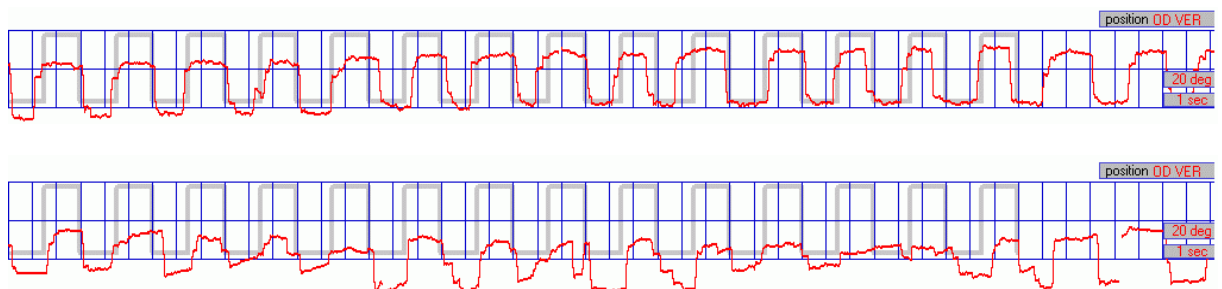


Figure 26 Saccades Verticales étudiées au Visioboard de haut en bas :
Saccades Hypométriques ++
Saccades Hypométriques++++

6. Électrorétinographie

Cet examen se réalise sur le Moniteur Ophtalmologique WIN 8000F de Métrovision.



Figure 27 : Photo de la Coupole du Moniteur Ophtalmologique WIN8000F de Métrovision

Il se déroule en 3 temps pour chaque œil :

1. Dilatation du patient + anesthésie locale par oxybuprocaine
2. ERG multifocal en monoculaire
3. ERG Flashes en monoculaire

1. La préparation du patient :

Pour commencer, on a instillé dans chaque œil une goutte de MYDRIATICUM[®], une goutte de NEOSYNEPHRINE[®] (effets mydriatiques et cycloplégiques) ; et une goutte d'OXYBUPROCAÏNE FAURE[®] (anesthésiant local). Cette procédure est réitérée 3 fois en 30 min.

On installe ensuite le patient face à l'appareil, on commence par lui faire un gommage au niveau des tempes (dans l'alignement avec les canthus externes de chaque œil) et du front avec une pâte à électrode. On colle ensuite 3 électrodes à usage unique au niveau de ces zones. L'électrode frontale correspond à la masse et celles au niveau des tempes sont les électrodes de références. On place ensuite l'électrode active de type pré-cornéenne sur l'œil à étudier en y mettant au préalable une goutte de gel protecteur (GELASER[®]), pour améliorer le contact entre la cornée et la lentille. On demande au patient de ne plus cligner des yeux dès que la lentille est posée. On lui met notre monture adaptée avec une correction optique qui correspond à son équivalent sphérique en vision de loin auquel on ajoute une addition de +3.



Figure 28 : A gauche : Ambu[®] WhiteSensor ECG Electrodes
A droite : Electrode stérile ERG-Jet
Source : www.ambu.com et unimed-electrodes.co.uk

On réalise le branchement de toutes les électrodes sur l'amplificateur bio-électrique prévu à cet effet.

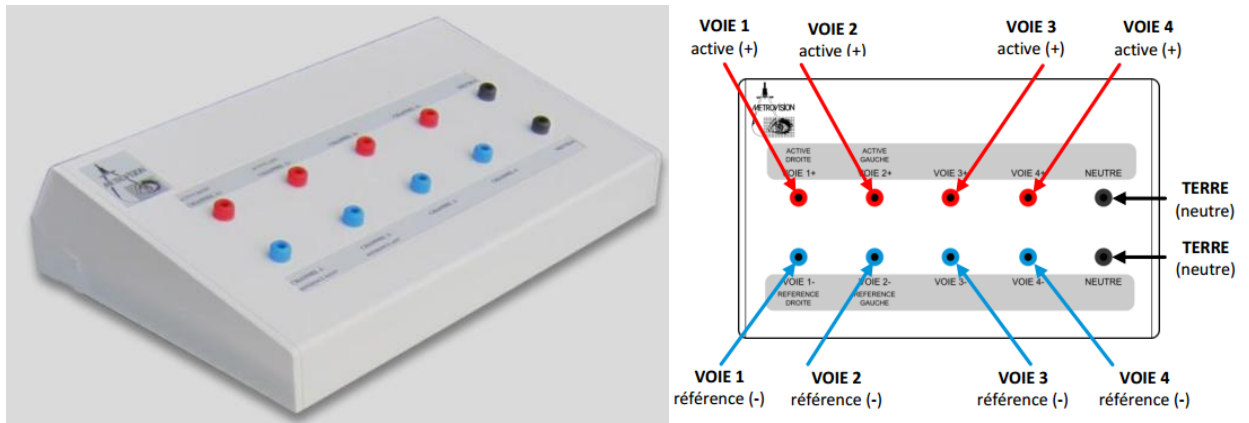


Figure 29 Amplificateur bio-électrique différentiel
Source: www.metrovision.fr

2. L'examen peut commencer, la tête du patient est placée sur la mentonnière et on lance le programme. La consigne donnée au patient est de fixer le carré rouge au centre de l'écran. Autour, des hexagones de tailles différentes s'éclairent en blanc puis s'éteignent (hexagone noir) générant une stimulation de zones précises de la rétine. Cet examen dure en moyenne 5min par œil.

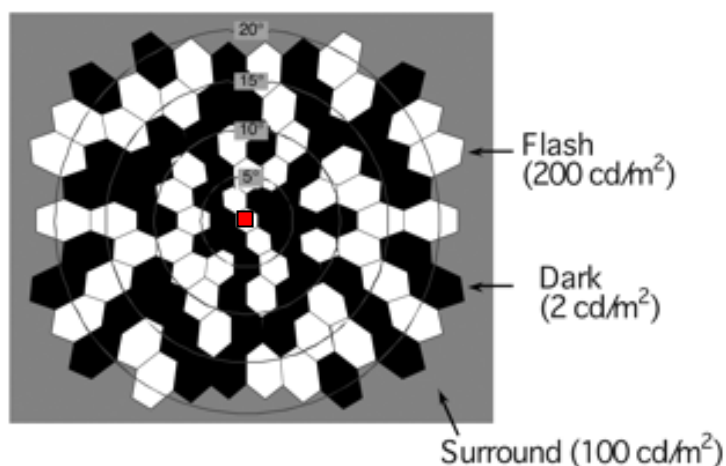


Figure 30 : Stimulation en 61 Hexagones lors de l'ERG_{mf}

Les résultats se présentent sous plusieurs formes :

- d'une carte des réponses locales sur laquelle figure la représentation des réponses rétinienne pour chaque hexagone de stimulation.
- de 3 graphiques représentant en fonction de la zone stimulée : les réponses moyennes de chaque anneau, les amplitudes moyennes crête à crête (RMS), et les amplitudes moyennes de N1, P1 et N2 pour chaque anneau
- de 4 tableaux indiquant pour chaque anneau les valeurs moyennes (en nV/degré²) : du signal RMS, et des amplitudes des ondes N1, P1 et N2.

J'ai recueilli dans le cadre de ce mémoire la valeur de l'amplitude de l'onde P1 (en nV/degré²) au niveau de l'anneau central (surface rétinienne de 2°).

3. Cet examen se termine par une stimulation globale de la rétine grâce à des Flash. On demande au patient de rester installé et de fixer au centre de l'écran.

L'écran s'éclaire entièrement pendant une durée très courte répétée plusieurs fois de suite, donnant l'impression de flashs. 2 ERG Flash ont été réalisés : l'ERG flash Blanc et l'ERG Flash rouge.

Pour chacun de ces flashs les résultats se présentent sous forme d'une onde de réponse globale de la rétine (dont le minimum est noté A1 et le maximum B1) et d'un tableau où est indiqué l'amplitude de A1 et B1 en μV et leur latence en ms ; l'appareil calcule également un rapport noté B/A qui a été relevé.

7. Mesure des amplitudes de Fusion : Barre de Berens

Un prisme est un système optique permettant de dévier des rayons lumineux. Les barres de prisme de Berens permettent d'étudier les amplitudes de fusion de nos patients.

On commence par les mesures de la divergence de loin et de près, notées D et D', puis la convergence de loin et de près, notées C et C', les valeurs sont notées en

dioptries. Une amplitude de fusion en convergence inférieure à 10 dioptries signe une insuffisance de convergence (IDC).

Les résultats de ces amplitudes de fusion sont recueillis pour ce mémoire sous forme :

- D'absence d'IDC,
- Ou d'IDC (notée IDC+ à IDC++++ selon l'importance de l'atteinte de la convergence).

III. Résultats et Interprétations

L'ensemble des résultats est résumé dans un tableau en Annexe 2 (p.97).

A. Acuité Visuelle

L'Acuité visuelle étant un critère de sélection, 100% des patients ont une acuité visuelle supérieure ou égale à 8/10^{ème}. Toutefois on note que 85% des yeux ont une Acuité visuelle égale à 10/10^{ème}, 10% à 9/10^{ème} et 5% à 8/10^{ème}.

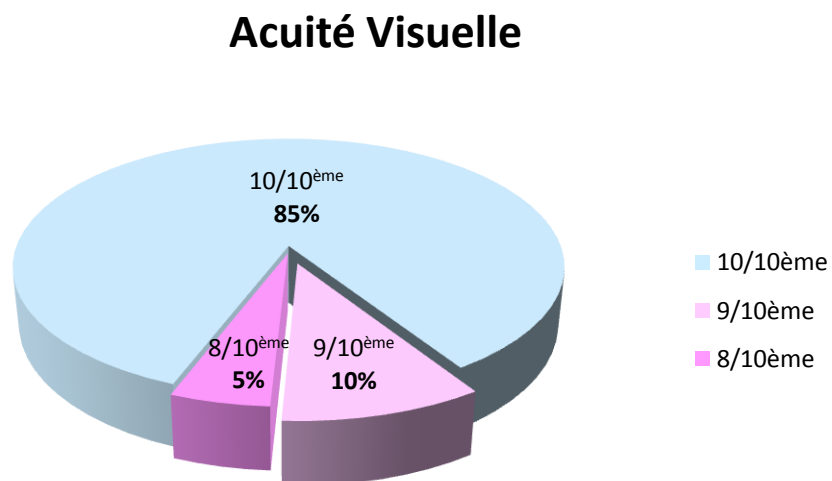


Figure 31 : Graphique présentant les Acuités Visuelles des patients sélectionnés

B. Insuffisance de convergence

Une insuffisance de convergence a été retrouvée chez 40% des patients. 20% présentaient une insuffisance de convergence faible, 10% une atteinte moyenne et 10% une atteinte importante.

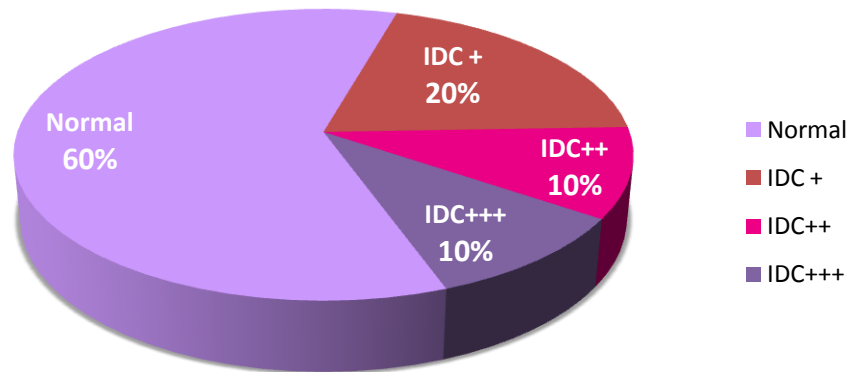


Figure 32 Graphique représentant les amplitudes de fusion en convergence normales et insuffisantes pour la population étudiée

C. Etude de l'oculomotricité (Visioboard)

1. Fixation

La stabilité de la fixation a été étudiée au Visioboard : elle est Normale pour 80% des patients et, instable, parsemée de micro saccades, pour 20% d'entre eux.

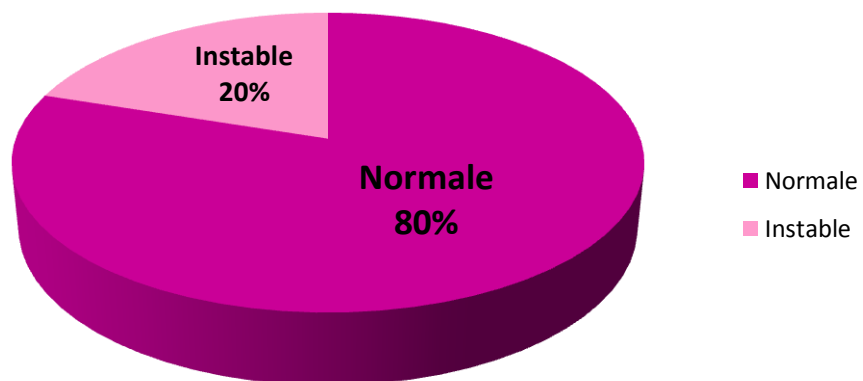


Figure 33 : Graphique représentant le type de fixation au Visioboard

2. Poursuite

L'étude de la poursuite à 20°/s a montré qu'elle était saccadique pour 70% des patients. Cette atteinte des poursuites était légère à moyenne pour 60% d'entre eux, et importante pour 10% des patients.

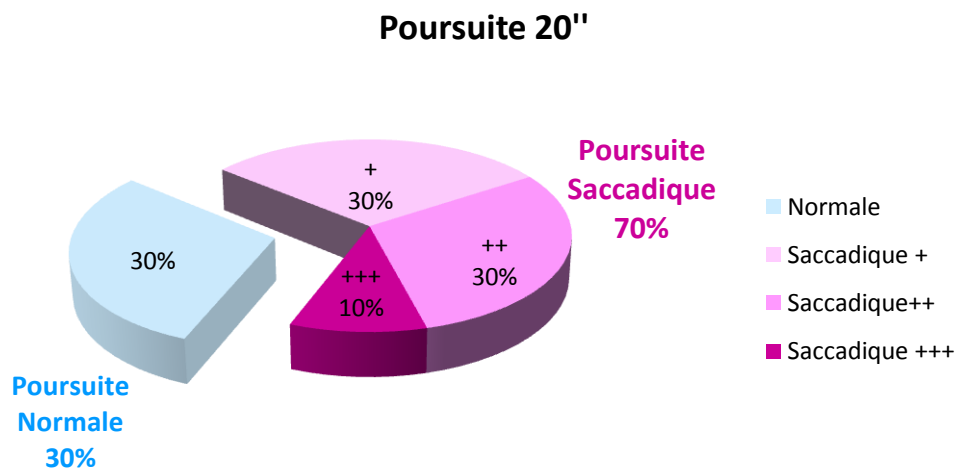


Figure 34 Graphique de la poursuite à vitesse de 20" au Visioboard

L'étude de la poursuite à 40°/s est quant à elle normale pour 22% des patients et saccadique pour 78% des patients, dont 22% d'atteintes importantes.

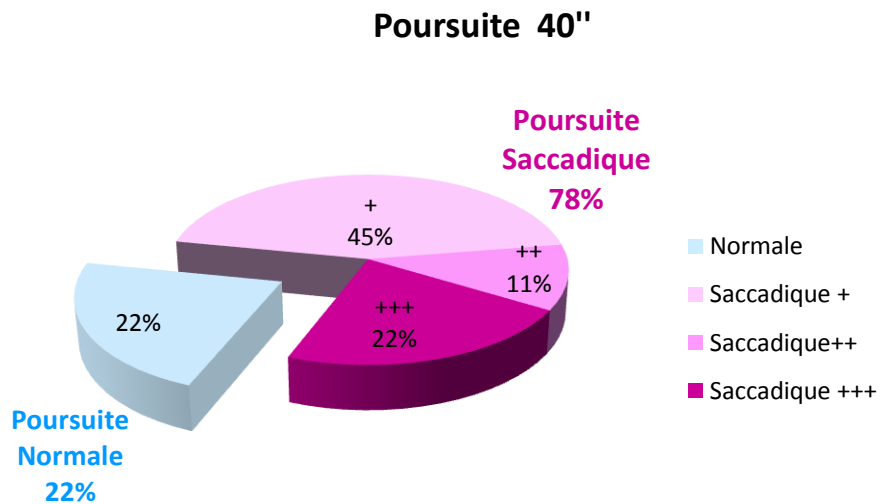


Figure 35 : Graphique de la poursuite à vitesse de 40'' au Visioboard

3. Saccades Horizontales

Les saccades Horizontales étaient hypométriques chez 90% des sujets étudiés, dont, 50% étaient moyennement à fortement altérées.

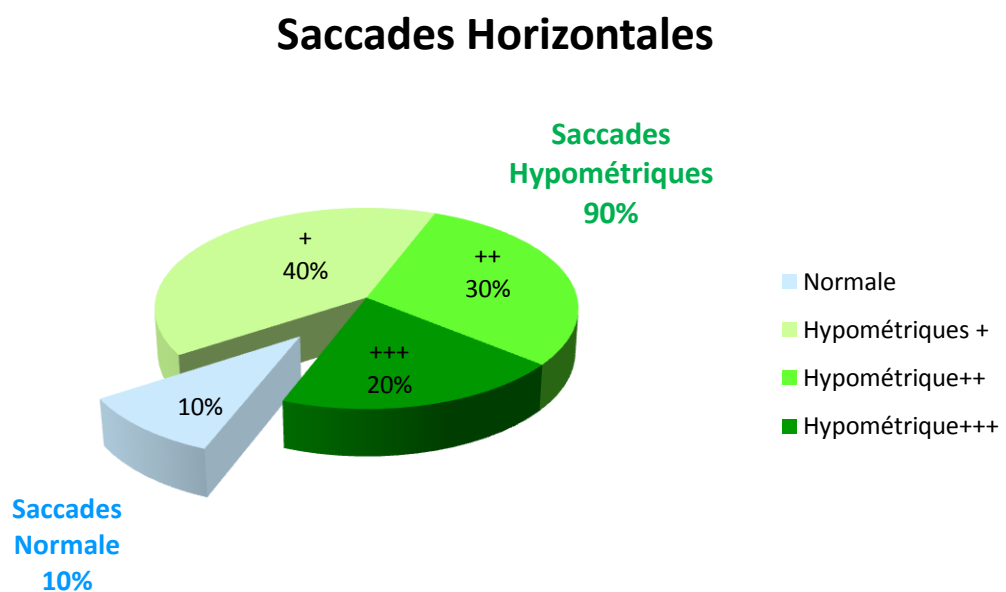


Figure 36 Graphique représentant les Saccades horizontales

4. Saccades Verticales

Les saccades verticales étaient atteintes chez 100% des patients étudiés, 50% avaient une atteinte faible à modérée, et 50% une atteinte importante à très importante.

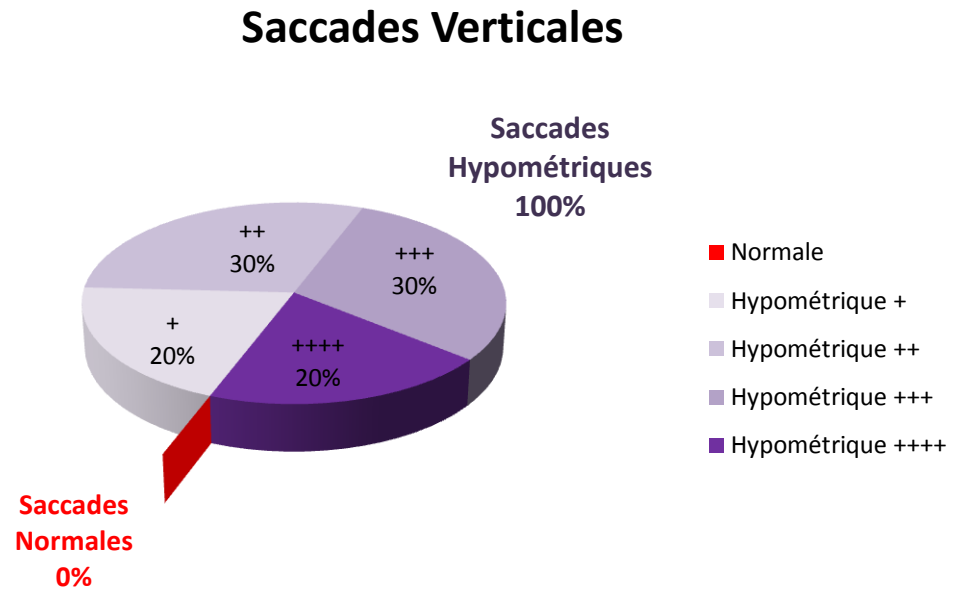


Figure 37 : Saccades Verticales

D. Vision des Couleurs

La vision des couleurs étudiée au test de 28Hue et analysée par la méthode de Vingrys et King-Smith retrouve 78% d'examens normaux, 11% d'atteinte de l'axe tritan, et 11% d'atteinte sans axe défini. Les personnes avec un daltonisme héréditaire connu et diagnostiqué ont été exclues de ces statistiques.

Vision des couleurs

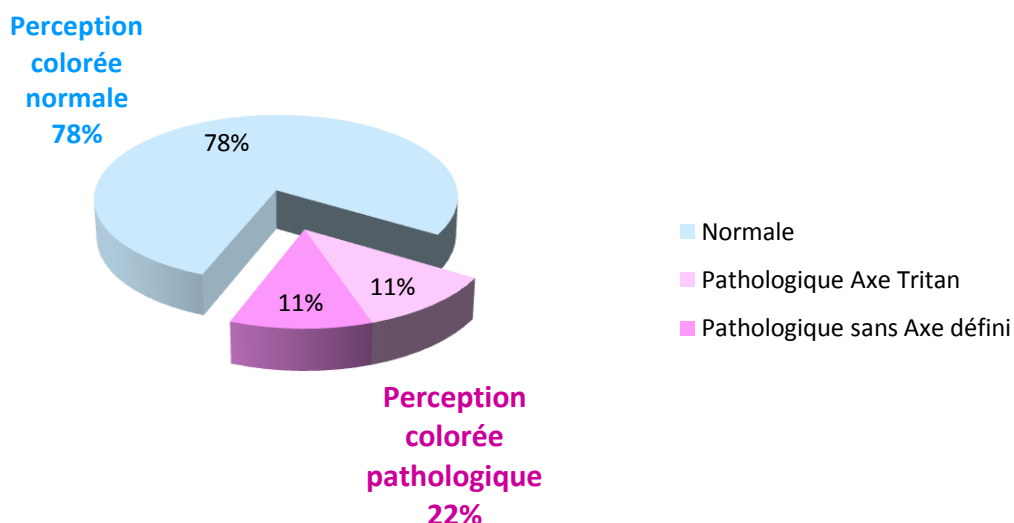


Figure 38 Vision des couleurs

E. Vision des Contrastes

La vision des contrastes a été étudiée pour chaque œil au VCTS, les lettres ABCDE représentent la fréquence spatiale (qui est respectivement de 1,5 ; 3 ; 6 ; 12 ; 18 cycles par degré), mais également la ligne de fréquence spatiale donnée étudiée ; les chiffres de 1 à 9 représentent la colonne étudiée, elle donne également une indication sur l'intensité du contraste.

Patient N°	OD						OG					
	A	B	C	D	E	Somme Patient	A	B	C	D	E	Somme Patient
1	5	6	5	3	3	22	4	4	4	3	4	19
2	5	6	6	6	6	29	6	6	6	6	6	30
3	4	4	3	2	3	16	4	4	3	2	3	16
4	4	3	3	2	1	13	4	5	4	3	2	18
5	5	5	6	6	0	22	5	6	6	3	1	21
6	5	5	5	5	4	24	5	6	5	5	2	23
7	5	6	5	3	2	21	5	6	4	5	4	24
8	5	5	4	2	1	17	5	5	4	2	1	17
9	4	5	4	3	2	18	4	6	5	4	4	23
10	3	4	2	2	1	12	4	5	2	2	0	13
Moyennes	4,5	4,9	4,3	3,4	2,3	19,4	4,6	5,3	4,3	3,5	2,7	20,4

Figure 39 : Tableau des réponses à la vision des contrastes (au VCTS)

Le tableau ci-dessous représente les valeurs moyennes de sensibilité au contraste pour chaque fréquence spatiale (OD et OG confondu) et le score patient moyen.

	A 1,5cpd	B 3cpd	C 6cpd	D 12cpd	E 18cpd	Score Patient
Moyennes ODG	4,6	5,1	4,3	3,5	2,5	19,9

En résumé, il y a en moyenne une sensibilité au contraste à 4,6 et 5,1 pour les faibles fréquences spatiales, à 4,3 pour les moyennes (6 cycle par degrés) et 3,5 et 2,5 pour les hautes fréquences spatiales (respectivement 12 et 18 cpd).

Le graphique suivant représente la sensibilité au contraste moyenne pour chaque œil.

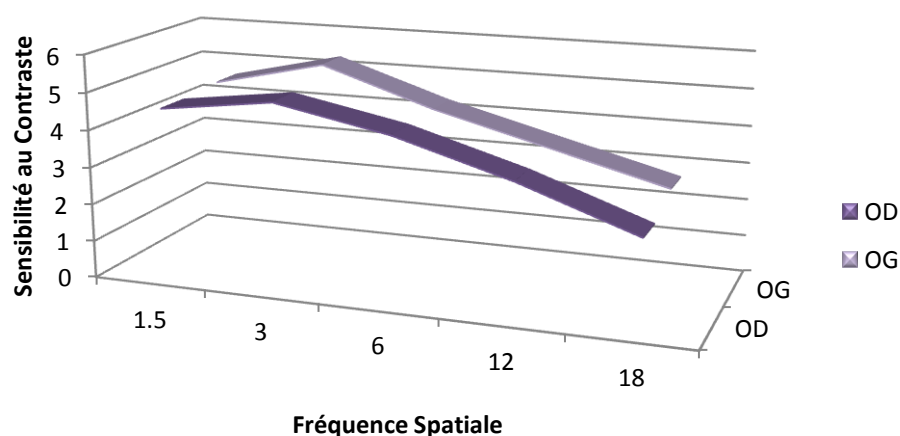


Figure 40 : Graphique représentant les réponses moyennes des Yeux Droits et des Yeux Gauche au VCTS

F. OCT Maculaire

Les épaisseurs maculaire centrales et dans les quatre quadrants (décrits p.50) ont été répertoriées dans le tableau ci-dessous, la dernière ligne représente la moyenne des valeurs de chaque colonne.

	OCT Maculaire									
	OD					OG				
	Centre	Sup	Nas	Inf	Temp	Centre	Sup	Nas	Inf	Temp
	319	380	385	368	361	324	383	389	377	368
	288	373	380	376	363	294	375	382	377	365
	299	328	348	333	323	298	339	353	326	324
	296	348	363	351	339	319	368	396	350	344
	306	359	368	353	345	298	355	363	348	340
	282	355	353	351	348	286	350	346	347	342
	280	343	348	351	332	281	342	344	348	332
	244	308	307	305	304	247	310	308	310	304
	254	365	361	357	347	254	371	363	360	348
	275	338	342	338	323	270	345	345	337	327
Moyenne	284,3	349,7	355,5	348,3	338,5	287,1	353,8	358,9	348	339,4

Figure 41 : Tableau des épaisseurs maculaires pour chaque œil de chaque patient (valeurs en μm)

La moyenne des épaisseurs moyennes de l'OD et l'OG, a été calculée pour chacune des zones rétinienne étudiées. Le tableau ci-dessous résume les valeurs retrouvées ; soit 258,7 μm d'épaisseur pour la rétine centrale, 351,8 μm pour la zone supérieure, 357,2 μm pour la rétine nasale, 348,2 μm pour la rétine inférieure et 339 μm pour la rétine temporale.

Moyenne des épaisseurs	Centre	Supérieure	Nasale	Inférieure	Temporale
	285,7	351,8	357,2	348,2	339,0

Figure 42 : Tableau des épaisseurs maculaires moyennes

G. OCT Papillaire

Les épaisseurs papillaires centrales et dans les quatre quadrants (décrits p.51) ont été répertoriées dans le tableau ci-dessous, la dernière ligne représente la moyenne des valeurs de chaque colonne.

	OCT Papillaire									
	OD					OG				
	Globale	Sup	Nas	Inf	Temp	Globale	Sup	Nas	Inf	Temp
	93	116	68	129	59	92	127	63	119	58
	95	119	72	127	62	104	119	77	122	99
	116	141	102	161	61	111	144	92	148	60
	99	102	69	135	89	93	103	60	130	80
	102	115	79	128	84	94	102	72	129	73
	101	103	75	141	85	102	106	71	140	90
	108	132	73	151	77	110	136	76	161	66
	118	151	75	145	100	101	124	59	130	89
Moyenne	104,0	122,4	76,6	139,6	77,1	100,9	120,1	71,3	134,9	76,9

Figure 43 : Tableau des valeurs de l'épaisseur papillaire retrouvé pour chaque patient et dans les différents quadrants papillaires (valeurs en μm —microns—)

La moyenne des épaisseurs moyennes de l'OD et l'OG a été calculée, pour chacune des zones papillaires étudiées. Le tableau ci-dessous résume les valeurs retrouvées ; soit 102,4 μm d'épaisseur globale moyenne, 121,3 μm pour la zone supérieure, 73,9 μm pour la zone nasale, 137,3 μm pour la zone inférieure et 77 μm pour la zone temporale.

Moyenne des épaisseurs	Globale	Supérieure	Nasale	Inférieure	Temporale
	102,44	121,25	73,94	137,25	77,00

Figure 44: Tableau des épaisseurs papillaires moyennes

H. Électrorétinographie

1. ERG multifocal

L'ERG_{mf} réalisé sur les patients nous donne des valeurs de l'onde P1, allant de 40,8 à 159 nV/deg². La moyenne globale de P1 étant de 110,1 nV/deg².

ERG _{mf} Score P1 (nV/deg ²)		
	OD	OG
	109	129
	154	117
	149	133
	58,4	69,3
	102	113
	109	72,6
	102	97,8
	81,7	40,8
	145	Non réalisable
	156	159
Moyenne	116,6	103,5

Moyenne du score ERG _{mf}	110,1 nV/deg ²
------------------------------------	---------------------------

Figure 45 : Tableau représentant les valeurs de l'onde P1 en nV/deg², pour chaque patient

2. ERG Flashes

Au cours de l'examen électrophysiologique, des ERG Flashes ont été réalisés, on a analysé pour ces examens le rapport B/A, le tableau ci-dessous récapitule les valeurs trouvées pour chaque patient. En moyenne pour les flashes blancs, le rapport est de 4,7 , et pour les flashes rouges le rapport B/A est de 3,6 .

	Flash Blanc (b/a)		Flash Rouge (b/a)	
	OD	OG	OD	OG
	3,4	3,6	2,9	2,9
	4,6	4,3	3,4	3,2
	5,7	5,5	4,8	3,5
	3,3	3,4	3,4	1,6
	4,4	4,3	3,3	3,3
	4	10,1	5,2	3,9
	4	4,1	3,2	4
	3,9	5,6	3	3,2
	5		4,2	
	4,8	5	3,4	4
Moyennes	4,3	5,1	3,7	3,3

Moyenne B/A Flash blanc : 4,7
Moyenne B/ A Flash rouge: 3,6
Moyenne du rapport B/A : 4,1

Figure 46 : Tableau des rapports B/A retrouvés aux Flashes blancs et aux Flashes rouges

I. Sécheresse Oculaire

L'étude de la surface oculaire a déterminé, 50% de personnes ayant une sécheresse oculaire, dont 20% à un stade avancé avec KPS (Kératite Ponctuée Superficielle).

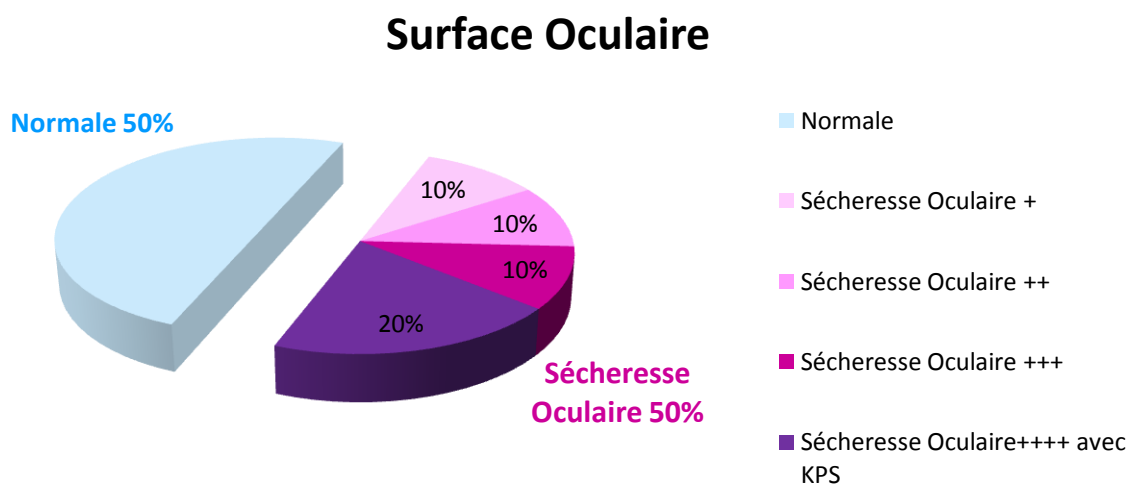


Figure 47 : Sécheresse Oculaire

IV. Discussion

A. Résultat Principal

1. Insuffisance de Convergence

Les examens réalisés sur les patients parkinsoniens ont retrouvé 40% de personnes atteintes d'insuffisance de convergence.

Une étude réalisée par le Docteur Nowacka Barbara et Al. nommée "Ophthalmological Features of Parkinson Disease" et publiée dans *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 20 (2014) a quant à elle retrouvée 24,5% de personnes atteintes d'insuffisance de convergence sur un groupe de 100 parkinsoniens, ces résultats ont été comparés à une population de 100 personnes saines d'âge similaire. La valeur-p retrouvée étant inférieure à 0,001. On a pu en conclure qu'il existait une véritable corrélation entre maladie de Parkinson et insuffisance de convergence. (37)

Table 2. Results of ophthalmological examination of 100 PD patients and 100 control cases. Quantitative data presented as mean±standard deviation Qualitative data are presented as percentages.

	PD group	Control group	p-value
Number of eyes	196	196	–
Convergence insufficiency	24.5%	9.7%	<0.001

Figure 48 : Tableau des résultats extrait de l'étude "Ophthalmological Features of Parkinson Disease."

En résumé, mon étude et la littérature scientifique retrouvent des résultats comparables. L'insuffisance de convergence chez les parkinsoniens représente une véritable gêne qui peut se traduire par des difficultés de lecture, ou lors d'activités en vision de près, voire même une diplopie. La rééducation chez ces sujets est généralement difficile et donne peu de résultats satisfaisants, la solution secondaire étant la prismation pour soulager les maux de tête et supprimer la diplopie.

2. Oculomotricité

L'étude de l'oculomotricité réalisée au Visioboard a montré une fixation stable pour la majorité des patients (80%). Très peu d'études ont été réalisées sur cet élément de l'oculomotricité. Un article publié dans Brain N°106, nommé « *Ocular motor deficits in Parkinson's disease* », retrouve toutefois que la fixation était normale et stable chez les parkinsoniens étudiés. On peut donc considérer que la fixation oculaire n'est pas altérée par la maladie de Parkinson. (38)

La poursuite oculaire était anormale chez 70% des patients pour la cible se déplaçant à 20°/s et jusqu'à 78% pour celle dont la vitesse était de 40°/s. Une étude réalisée récemment sur 24 parkinsoniens (publiée en mars 2015 par le Dr. Kikuro Fukushima et al. dans Physiological Report) a trouvé des résultats similaires puisqu'elle décrit une atteinte des poursuites chez 75% des personnes étudiées. (39)

La difficulté de la poursuite augmentant avec la vitesse de la cible à suivre a été retrouvée dans ce protocole ; une étude réalisée en 1989 a également exposé cette différence en étudiant la poursuite à 20°/s et à 40°/s chez des parkinsoniens dans « *Abnormal ocular movements in parkinson's disease* » publié dans Brain en 1989. (40)

Dans la littérature scientifique, quelques études décrivent l'intrusion de microsaccades et l'hypométrie dans les mouvements de poursuite oculaire chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson. C'est le cas dans « *Alterations of Eye Movement Control in Neurodegenerative Movement Disorders* », publiée en 2014 dans Journal of Ophthalmology, par Martin Gorges et al. qui décrit précisément l'atteinte des poursuites chez les parkinsoniens, comme le montre la figure ci-dessous. (41)

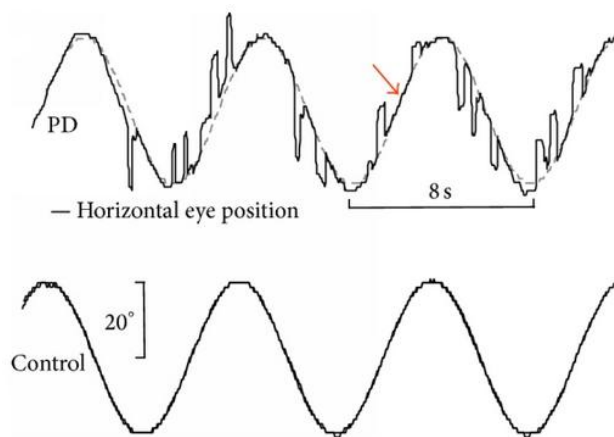


Figure 3: Horizontal smooth pursuit eye movements (SPEM) elicited by a sinusoidal oscillating spot ($f = 0.125$ Hz) and exemplified for a Parkinson's disease patient (PD, upper panel) and a representative age-matched healthy control (lower panel). The PD patient presents with severely affected SPEM, frequently interrupted by anticipatory saccades. Although SPEM is heavily impaired in PD, patients retained the ability to perform episodes of genuine smooth pursuit (arrow). For recording details, see Figure 2.

Figure 49 : Description de l'atteinte des poursuites dans l'étude réalisée par Martin Gorges et al.
Source : Journal of ophthalmology

L'atteinte des saccades s'est révélée très importante sur les patients de ce mémoire, avec 90% d'altération pour les saccades horizontales et 100% pour les saccades verticales. Peu d'études ont été réalisées à ce sujet, même si l'atteinte des saccades chez les parkinsoniens a été décrite et citée plusieurs fois dans la littérature scientifique. Ainsi une étude qualitative des saccades chez les personnes atteintes de Parkinson a été publiée par Van Koningsbruggen et al. ("*Impaired Control of the Oculomotor Reflexes in Parkinson's Disease*") dans Neuropsychologia, elle y présente une diminution significative des amplitudes chez cette population comparée à un groupe témoin. On peut en conclure que l'atteinte modérée des saccades horizontales et verticale peut être retrouvée chez la majorité des patients atteints de Parkinson. Cet élément vient s'ajouter aux autres symptômes oculomoteurs que présentent les parkinsoniens et peut, du fait de sa prévalence, être la cause de la fatigabilité visuelle fréquente chez ces sujets. (42)

L'étude de Maria Nilsson et al. , nommé « *Subthalamic deep brain stimulation improves smooth pursuit and saccade performance in patients with Parkinson's disease* » et publiée dans *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, a quant à elle mis en évidence des poursuites et des saccades altérées chez les parkinsoniens mais améliorées après intervention chirurgicale de type SCP (Stimulation Cérébrale profonde).

3. Vision des couleurs

La vision des couleurs était normale chez 78% des patients étudiés, on peut toutefois noter parmi les 22% restants que 11% avaient une atteinte dans l'axe tritan et 11% sans axe défini.

Une étude réalisée par le Dr. Nowacka en 2014 (nommé « *Ophthalmological Features of Parkinson Disease* ») a étudié la vision des couleurs de 82 patients parkinsoniens et les a comparé à une population de 82 sujets contrôles. Elle retrouve 17,53% d'atteintes de la vision des couleurs chez les parkinsoniens, contre 5,70% chez les témoins. (37)

	PD group	Control group	p-value
Number of eyes	164	164	—
Abnormalities in color vision	17.53%	5.70%	0.005

Figure 50 : Tableau des résultats extrait de l'étude "*Ophthalmological Features of Parkinson Disease.*"

L'article : « *Acquired color vision deficiency in Parkinson's disease* » publié en 2003, vient compléter ces informations, en effet, le Dr. Tabasi y a décrit les atteintes de la vision des couleurs au test de 15 Hue chez 25 parkinsoniens et les a comparé à une population de 25 sujets contrôles. Ces résultats ont révélé qu'il y avait une atteinte significative de la perception colorée chez les parkinsoniens dans l'axe tritan.

On peut déduire de ces études que la maladie de parkinson est étroitement corrélée à une déficience de la perception colorée d'axe bleu-jaune (tritan). Cette atteinte pourrait même être considéré comme l'un des signes manifestes de la maladie ; quand bien même, la localisation anatomique de cette dysfonction n'a pas été déterminée. (43)

4. Vision des Contrastes

La vision des contrastes étudiée au VCTS a donné des résultats inférieurs à la norme, pour toutes les fréquences spatiales chez nos patients parkinsoniens.

Une étude (« *Primary vision and facial emotion recognition in early Parkinson's disease* ») publiée par le Dr. Hipp et al. en 2014, a également réalisé le test de VCTS à 28 patients parkinsoniens et les a comparé à 25 patients contrôles sains. Les résultats ont révélé des résultats comparables à ceux que nous avons retrouvés. (44)

	A 1,5cpd	B 3cpd	C 6cpd	D 12cpd	E 18cpd
Résultat de notre protocole sur MP	4,6	5,1	4,3	3,5	2,5
Résultats de l'étude du Dr. Hipp et al. sur MP	5, 3	5,7	4,9	3,8	2,9
Résultats de l'étude du Dr. Hipp et al sur contrôle	6,4	6,3	5,5	4,4	3,7

Figure 51 : Tableau des résultats de la Vision des contrastes
MP = Malade Parkinsonien

Les différences de résultats avec le groupe contrôle sont significatives dans cette étude et dans celle du Dr. Hipp. Toutefois, la différence est la plus importante pour la fréquence de 1,5cpd.

En conclusion, la sensibilité au contraste est bien diminuée chez les personnes atteintes de Parkinson, et ceux en particulier pour les faibles fréquences spatiales.

5. OCT Maculaire

L'épaisseur maculaire a été étudiée dans le cadre de ce protocole grâce au Heidelberg Spectralis OCT, les valeurs ont été comparées à celles trouvées dans la littérature. L'étude réalisée par le Dr. Grant Aaker et al. (« *Detection of Retinal Changes in Parkinson's Disease with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography* » publiée dans *Clinical Ophthalmology*) est celle qui se rapprochait le plus de la présente étude. L'appareil utilisé est le Heidelberg Spectralis OCT+HRA. Les analyses ont été réalisées sur une population atteinte de la maladie de Parkinson et ont été comparées à une étude réalisée sur des sujets sains (âgés de 61 à 84 ans) considérée comme norme de référence (« *Normative data for macular thickness by high-definition spectral-domain optical coherence tomography (spectralis)* » par le Dr. Grover et al.). La figure 52 représente les résultats de cette étude. (45) (46)

Location	Mean macular thickness (µm)		
	PD (n = 18)	Normals ^a > 60 (n = 11)	P (Mann-Whitney U)
Central subfield	276	263	0.150
Inner temporal	325	332	0.156
Inner superior	335	329	0.322
Inner nasal	336	326	0.059
Inner inferior	334	316	0.001
Outer temporal	313	322	0.105
Outer superior	321	332	0.026
Outer nasal	331	320	0.016
Outer inferior	316	314	0.605

Figure 52 : Résultats de l'étude du Dr. Grant Aaker comparant l'épaisseur maculaire dans différents quadrants de malades parkinsoniens (PD = Parkinson's Disease) à ceux de sujets sains (Normals)

Cette étude a mis en évidence un épaissement significatif des zones inférieures internes et nasales externes. D'autre part, un amincissement de la zone maculaire supérieure externe a été noté chez les parkinsoniens par rapport aux sujets contrôles.

Le tableau ci-dessous résume quant à lui les épaisseurs rétinienne normales, celles des parkinsoniens de mon mémoire et de celles des parkinsoniens du Dr. Grant Aaker.

Les patients de mon étude ont présenté des épaisseurs rétinienne supérieures aux normes et ceux dans tous les quadrants étudiés.

	Centrale	Supérieure	Nasale	Inférieure	Temporale
MP de notre étude	285,7	351,8	357,2	348,2	339,0
MP de l'étude du Dr. Grant Aaker	276	335	336	334	325
Normes	263	329	326	316	332

Figure 53 : Tableau récapitulatif des épaisseurs rétinienne normales et chez les parkinsoniens (MP= Malades Parkinsoniens)

L'analyse de l'épaisseur rétinienne n'a pas été significative dans ce mémoire pour établir une corrélation directe entre épaisseur rétinienne et maladie de Parkinson. De plus comme expliqué dans la Partie 1, la variation de l'épaisseur maculaire se fait au niveau de toutes les couches de la rétine, avec des épaissements de certaines et des amincissements de

certaines autres. Il serait probablement plus intéressant d'étudier les épaisseurs maculaires pour chacune des couches et d'établir pour chacune d'entre elle le lien de corrélation avec la maladie de Parkinson.

6. OCT Papillaire

L'analyse de l'OCT fibre chez les parkinsoniens a été le sujet de plusieurs études scientifiques. En effet, plusieurs d'entre elles établissent un lien significatif entre les épaisseurs de l'anneau neurorétinien et la maladie de Parkinson. Toutefois les valeurs de ces analyses varient en fonction de la technologie utilisée (SD= Spectral Domain, TD=Time Domain), mais aussi de la marque de l'appareil utilisé. La figure 53 extraite de l'étude « *Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Parkinson Disease* » met bien en évidence ces différences, grâce à plusieurs études réalisées sur des Parkinsoniens et sur des sujets contrôles. On remarque que, selon les études, les zones de l'anneau neurorétinien touchées diffèrent (la petite * adjacente à certaines valeurs marque les probabilités <0.05 mettant en évidence un lien de corrélation important entre la donnée d'épaisseur étudiée et la maladie de Parkinson). Toutefois plusieurs d'entre elles retrouvent une diminution de l'épaisseur de l'anneau neurorétinien en temporel. (47)

Author (Reference)	No. Patients (n) = 1	OCT	Average RNFL Thickness (μm)	Superior RNFL Thickness (μm)	Inferior RNFL Thickness (μm)	Nasal RNFL Thickness (μm)	Temporal RNFL Thickness (μm)
Inzelberg et al (9)	PD = 10 C = 10	TD	PD = 125 ± 31 HC = 143 ± 26 P (unknown)	PD = 160 ± 22 HC = 154 ± 16 P (unknown)	PD = 147 ± 20 HC = 173 ± 12 P = 0.002*	PD = 99 ± 34 HC = 117 ± 19 P (unknown)	PD = 101 ± 29 HC = 126 ± 11 P = 0.019*
Altintas et al (8)	PD = 17 C = 11	TD	PD = 98.7 ± 10.9 HC = 114.5 ± 5.7 P = 0.000*	PD = 125.4 ± 24.4 HC = 138.7 ± 17.7 P = 0.022*	PD = 126.2 ± 35.3 HC = 142.7 ± 19.8 P = 0.052	PD = 75.9 ± 19.0 HC = 99.4 ± 36.8 P = 0.003*	PD = 70.8 ± 18.1 HC = 71.9 ± 16.7 P = 0.832
Aeker et al (7)	PD = 9 C = 16	TC	PD = 97 HC = 97 P = 0.911	PD = 130 HC = 134 P = 0.306	PD = 139 HC = 141 P = 0.593	PD = 74 HC = 72 P = 0.613	PD = 71 HC = 74 P = 0.315
Moschos et al (5)	PD = 16 C = 20	TD	PD = 95.43 ± 11.8 HC = 102.9 ± 29.2 P = 0.1504	PD = 119.5 ± 23.3 HC = 123.1 ± 6.3 P = 0.626	PD = 124.2 ± 16.1 HC = 137.6 ± 7.3 P < 0.0001*	PD = 74.0 ± 18.0 HC = 78.2 ± 7.9 P = 0.227	PD = 64 ± 15.3 HC = 72.35 ± 8.6 P = 0.0042*
Current study	PD = 42 C = 40	SD	PD = 77 ± 11.5 HC = 89 ± 8.7 P = 0.001*	PD = 116 ± 6.7 HC = 118 ± 7.3 P = 0.763	PD = 108 ± 3.4 HC = 110 ± 3.6 P = 0.569	PD = 75 ± 3.8 HC = 76 ± 2.7 P = 0.856	PD = 66 ± 6.7 HC = 75 ± 4.8 P = 0.001*

*P < 0.05.

HC, healthy controls; OCT, optical coherence tomography; PD, Parkinson disease; RNFL, retinal nerve fiber layer; SD, spectral domain; TD, time domain.

Figure 54 : Tableau des valeurs, étude de l'anneau neurorétinien dans différentes études

Les appareils de tomographie à cohérence optique ont connu de véritables progrès ces dernières années, toutefois la multitude de modèle de ces appareils peuvent donner des

résultats légèrement différents. On a trouvé une seule étude dans toute la littérature scientifique ayant étudié l'anneau neurorétinien grâce à l'OCT Spectralis de Heidelberg. Il s'agit d' « Optical Coherence Tomography in Parkinsonian Syndromes » par le Dr. Albrecht et al. réalisé sur 40 sujets atteints de la Maladie de Parkinson et 35 sujets sains. Cette étude n'a pas mis en évidence de liens significatifs entre maladie de Parkinson et anneau neurorétinien. On remarque de plus, que les épaisseurs péripapillaires des patients de ce mémoire sont supérieures aux sujets contrôle. (48)

	Moyenne des épaisseurs (en μm)				
	Globale	Supérieure	Nasale	Inférieure	Temporale
MP de notre étude	102,4	121,3	73,9	137,3	77
MP du Dr. Albrecht	97,3 $\pm$ 1,6	117,2 $\pm$ 2,7	73,5 $\pm$ 2,4	127,2 $\pm$ 2,5	73,1 $\pm$ 2,12
Sujets Sains du Dr. Albrecht	99,1 $\pm$ 1,6	121,6 $\pm$ 2,3	72 $\pm$ 2,3	126,7 $\pm$ 3,1	73,9 $\pm$ 2,1

Figure 55 : Tableau récapitulatif des épaisseurs de l'anneau neurorétinien (MP= Malades Parkinsoniens)

Ce mémoire ne permet donc pas de démontrer de lien entre maladie de Parkinson et anneau neurorétinien. Il aurait fallu pour être plus précis, réaliser ces examens sur une population comparable et dans des conditions strictement identiques.

7. Electrorétinographie

L'électrorétinographe est un appareil intéressant pour recueillir des éléments objectifs sur la fonctionnalité de la rétine. Une étude réalisée en 2011 (« *Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss* » par le Dr. Moschos) a étudié les scores de l'ERG_{mf} dans la maladie de Parkinson, elle constituera mon étude de référence pour cet examen. Pour cela, une population de 16 malades parkinsoniens (32 yeux étudiés) a été soumise à cet examen électrophysiologique ainsi que 20 sujets contrôles. Cette étude a mis en évidence de grandes différences entre ces deux populations pour l'amplitude de l'onde P1 au niveau du premier anneau. (49)

Moyenne de P1 chez les MP de notre étude	108,5 nV/deg ²
Moyenne de P1 chez les MP de l'étude du Dr. Moschos	136,69 nV/deg ²
Moyenne de P1 chez les Sujets sains de l'étude du Dr. Moschos	294 nV/deg ²

Figure 56 : Score moyen à l'ERG_{mf} (Amplitude de l'onde P1 au niveau du 1^{er} anneau en nV/deg²)

Les résultats relevés sont très comparables à ceux du Dr. Moschos, puisqu'on trouve une amplitude moyenne de P1 de 108,5nV/deg² au niveau du premier anneau (pour 136,69nV/deg² chez les parkinsoniens de l'étude de référence). Ces résultats restent très inférieures à la norme représentée par la population contrôle (d'âge et de sexe comparables) pour qui l'amplitude de P1 était de 294nV/deg².

D'autre part l'étude du rapport b/a recueillis lors d'ERG flash est, selon plusieurs études diminué chez les malades parkinsoniens, comme l'a décrit le Dr. Burquera, dans « *The electroretinogram and visual evoked potentials in patients with Parkinson's disease* ». Toutefois nous n'avons pas trouvé d'étude comparable dans littérature scientifique ni de normes définies auxquelles nos résultats auraient pu se reporter. (50)

L'ERG_{mf} est en conséquence un élément important dans la compréhension des troubles oculaires chez les parkinsoniens. Il révèle des informations significatives et objectives sur l'atteinte maculaire dans la maladie de Parkinson, et ceux, même à un stade où l'OCT ne montre aucune anomalie.

8. Sécheresse Oculaire

La sécheresse oculaire est très fréquente dans la maladie de Parkinson, celle-ci serait favorisée par une akinésie du visage (diminuant les clignements des paupières) et la prise de médicaments cholinergiques (souvent inclus dans les traitements des Parkinsoniens, les substances cholinergiques ont pour effet secondaire notable, une sécheresse oculaire). (51)

L'étude réalisée par le Dr. Tamer et al, « *Tear film tests in Parkinson's disease patients* » a étudié la surface cornéenne de patients parkinsoniens et de sujets contrôles, en testant la quantité de larmes (Schirmer's test) mais aussi leur qualité (BUT –Break up Time—, Test à la fluorescéine, au rose de Bengale...). Cette étude a mis en évidence une corrélation importante entre œil sec et Maladie de Parkinson, en effet tous les patients avaient des résultats anormaux à au moins un des tests. (52)

50% des patients de ce mémoire présentaient une atteinte de la surface oculaire révélée au test à la fluorescéine. Une exploration approfondie de la surface oculaire des patients parkinsoniens pourrait s'avérer utile, ceux-ci souffrant en majorité de sécheresse oculaire.

B. Forces et Faiblesses de l'étude

L'analyse des forces et faiblesses du mémoire va permettre de porter un regard critique sur les résultats de cette étude.

1. Validité Interne

Un des points forts de cette étude concerne les conditions de prise en charge du patient. L'accueil des patients et l'exécution des examens orthoptiques étant réalisés par la même personne, cela a permis d'établir une relation de confiance avec les patients et leurs accompagnateurs. Le déroulement des examens et le but du protocole ont été expliqués aux patients dès leur arrivée. Leur état de fatigue était pris en compte dans le déroulement du protocole, des pauses leur étaient ainsi proposées afin que les examens aient lieu dans les meilleures conditions. La prise en charge se terminant par un compte rendu du médecin ophtalmologiste fut également appréciée des patients.

Les critères de sélection excluaient les personnes avec de mauvaises acuités visuelles, cet élément constitue un point fort car les altérations visuelles retrouvées étaient indépendantes d'un problème réfractif ou de toute autre pathologie visuelle qu'aurait pu acquérir le patient. Toutefois étaient également écartés les personnes dont la baisse d'acuité visuelle serait due à la maladie de Parkinson, ce qui constitue un biais de sélection.

Les critères de sélection étant complexes, le recrutement des patients fut difficile. De plus, l'influence psychologique et physique de la maladie sur les parkinsoniens étant non

négligeable, peu de personnes ont accepté de se soumettre aux examens. L'effectif de la population étant restreint, la puissance des résultats s'en trouve plus faible.

Une des faiblesses de cette étude reste l'interprétation des données qualitatives (comme l'analyse de l'oculomotricité, ou la sécheresse oculaire) qui sont soumis à la perception individuelle quand bien même ils sont fondés sur des critères de référence.

2. Validité externe

Au niveau méthodologique, les appareils utilisés étaient trop récents ou trop anciens pour certains (comme le Visioboard) pour que les résultats obtenus puissent être comparés rigoureusement à ceux de la littérature scientifique.

Les patients étaient inclus sans critères de stade d'évolution de leur maladie, or la plupart des recherches scientifiques réalisées sur les parkinsoniens prennent en compte ce critère. On ne peut donc établir de lien de causalité direct entre gravité de la maladie et sévérité des symptômes visuels dans ce mémoire.

Les résultats obtenus qui étaient éloignés de la littérature peuvent également tenir aux traitements des patients qui ont pour certains des effets positifs d'autres des effets négatifs sur la vision.

Cette étude reste un apport positif à la prise en charge des personnes atteintes de la maladie de Parkinson, car elle a analysé la fonction de leurs yeux sous différents aspects, dont la perception visuelle qui a été analysé subjectivement et objectivement, l'oculomotricité, l'anatomophysiologie, la qualité de la surface oculaire...

C. Hypothèses et Prospectives

La partie clinique de ce mémoire a retrouvé des éléments décrits dans la littérature scientifique au niveau de la vision des parkinsoniens.

Au niveau de l'oculomotricité, l'insuffisance de convergence et l'atteinte des poursuites et des saccades étaient présents à différents degrés pour la majorité des patients et confirmés par plusieurs études.

La sécheresse oculaire mise en évidence sur les patients et décrite par plusieurs chercheurs peut être à l'origine de douleurs oculaires, et d'atteintes graves de la cornée. L'étude de la surface oculaire et de la qualité des larmes doit donc être systématique pour les personnes atteintes de la maladie de Parkinson.

L'atteinte de la perception des contrastes doit également être prise en compte lors de la prise en charge des parkinsoniens, celle-ci pouvant aggraver la marche ou encore la coordination œil-main. En effet, des solutions peuvent être proposées pour améliorer cette perception, en plaçant par exemple des repères visuels contrastés sur le sol, en introduisant des surfaces colorées contrastées dans leur environnement, ou encore en utilisant un éclairage ambiant et des éclairages d'appoints.

Les anomalies anatomiques révélées grâce à l'électrophysiologie et l'OCT doivent quant à elles faire l'objet d'études plus approfondies et sur des cohortes plus importantes afin de mettre en évidence les raisons directes de ces atteintes dans la maladie de Parkinson. Ceci permettrait de développer de nouvelles méthodes de dépistage et de diagnostic de la maladie de Parkinson. Par ailleurs, les résultats de ces études pourraient permettre des éléments de comparaison dans l'efficacité de nouveaux traitements.

Les professionnels de la santé visuelle se doivent donc d'être plus attentifs aux atteintes visuelles des patients parkinsoniens qui ont souvent du mal à expliquer leurs gênes visuelles. Les orthoptistes peuvent également fournir des informations importantes aux neurologues et aux ophtalmologues concernant les améliorations qui peuvent être réalisées dans l'environnement visuel du patient.

Il sera toutefois nécessaire de différencier les atteintes visuelles dues à l'évolution de la maladie, des effets secondaires de certains traitements médicamenteux.

V. Conclusion

La vision fait intervenir des éléments du système nerveux central et du système nerveux périphériques. La maladie de Parkinson altérant ces systèmes, aura pour conséquence une atteinte du système visuel. Ce mémoire s'est voulu le plus large possible pour ce qui est de la description des troubles oculaires chez les parkinsoniens.

Nous avons ainsi trouvé des atteintes sur le plan moteur, avec des poursuites saccadées, ou encore des saccades horizontales et verticales qui étaient hypométriques. La littérature décrit également ces symptômes et y ajoutent une initiation des mouvements oculaires difficiles avec des latences plus élevées que la normale. L'insuffisance de convergence retrouvée fréquemment chez les parkinsoniens peut être la cause de signes fonctionnels tel que fatigue visuelle, difficultés de lecture, voire de diplopie, la rééducation chez ces patients est généralement peu fructueuse, on privilégiera donc en second choix le port de prisme pour soulager le patient.

Sur le plan sensoriel cette étude a mis en évidence une diminution de la sensibilité aux contrastes. La littérature décrit également une baisse de la discrimination des couleurs (dans l'axe tritan) que nous n'avons pas retrouvée de manière significative chez nos patients. Un éclairage de bonne qualité et un environnement aux couleurs contrastées peut ainsi aider les parkinsoniens les plus affectés par ces pertes de sensibilités.

Au niveau anatomique, plusieurs études scientifiques révèlent des anomalies à l'OCT papillaire et à l'OCT maculaire chez les parkinsoniens. La difficulté de comparaison des résultats de ces examens ne nous a toutefois pas permis de mettre en évidence d'atteintes majeures au niveau de cet appareil. L'ERG_{mf} nous a permis quant à lui de réaliser une analyse objective de la rétine, celui-ci a montré une atteinte centrale avec des amplitudes fortement diminuées de l'onde P1 au niveau du premier anneau.

La connaissance du déficit dopaminergique sur la vision doit donc être assimilée par les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients qui en sont atteints. La vue est finalement un des sens le moins affecté par la maladie de Parkinson, et est le dernier support de la communication et des liens sociaux que peuvent utiliser ces malades,

les recherches pour la préserver en sont ainsi d'autant plus importantes. Les troubles visuels aggravent l'instabilité posturale, les difficultés de mobilité, et le risque de chute qui est la principale cause de mortalité chez les seniors en France.

Pour conclure, la gêne visuelle induite par la maladie de Parkinson peut avoir plusieurs supports physiologiques, son étude pourrait révéler de nouvelles perspectives de dépistage et de prise en charge de cette maladie neurodégénérative.

VI. Lexique

AMS : ou Atrophie multisystématisée est une maladie, caractérisée par un syndrome parkinsonien (lenteur, rigidité, tremblement), une ataxie (déséquilibre, maladresse), des problèmes de régulation de la pression sanguine (hypotension orthostatique) ou du système urinaire et génital.

Cellules Somatiques (ou soma): Il s'agit de la majorité des cellules qui constituent les organismes multicellulaire, excepté les cellules germinales

Freezing : il se manifeste par une incapacité à initier un mouvement ou un arrêt temporaire du mouvement en cours. Ces sensations sont soudaines et brèves, elles peuvent durer de quelques secondes à quelques minutes.

Globus pallidus (GP) ou Pallidum : il désigne une structure sous-corticale du cerveau appartenant au système des ganglions de la base. Le globus pallidus forme la partie interne du noyau lenticulaire et participe avec le *striatum* et la substantia nigra à un circuit striato-pallido-nigra. Le GP reçoit des axones des neurones épineux du *striatum*. Ces afférences sont inhibitrices et surtout dirigées vers le GPe qui lui-même projette sur le GPi formant la voie indirecte de la motricité.

Globus Pallidus Externe (GPe) : Le GPe entretient aussi un grand nombre de connexions réciproques avec le noyau sous-thalamique.

Globus Pallidus Interne (GPi) : Le GPi constitue la principale voie de sortie du pallidum et plus globalement des ganglions de la base (avec la substantia nigra pars reticulata). Il exerce une action inhibitrice sur le thalamus et le tronc cérébral, via le système extra-pyramidal.

Imagerie Stéréotaxique : La stéréotaxie est une technique d'imagerie utilisée en neurochirurgie pour atteindre des zones du cerveau de manière précise. Elle permet de

définir la position d'une structure grâce à un système de coordonnées dans l'espace (avec par exemple un cadre fixé à la tête du patient) et de l'atteindre pour procéder à un traitement, une biopsie, etc. La méthode assure une meilleure précision tout en étant moins invasive qu'une intervention classique.

MPTP : Le MPTP est une neurotoxine qui provoque les symptômes permanents de la maladie de Parkinson en détruisant certains neurones dans la substantia nigra du cerveau.

Noyaux gris centraux : ils comprennent le corps strié (putamen, globus pallidus et noyau caudé), le claustrum (avant-mur) et l'amygdale.

Noyau pedunculo pontin (PPN) : c'est un noyau pair, situé dans la région ventro-latérale du tegmentum pontique. Sa stimulation provoque des mouvements de locomotion, des membres et des yeux. Il contribue à : la locomotricité (initiation, arrêt et rythmicité), au tonus des muscles cervicaux, à la nociception, à la genèse du sommeil paradoxal et dans l'éveil. Il serait incriminé dans certaines formes d'atteintes parkinsoniennes dopamino-résistantes.

Nucleus Basalis de Meynert (NBM) : ou noyau basal de Meynert (NBM), ou encore noyau basalis magnocellulaire est une structure nerveuse de la substantia innominata située à la base du cerveau (d'où son nom). Les neurones du NBM innervent l'ensemble du cerveau en neurotransmetteur acétylcholine. Le NBM participe à la régulation des niveaux d'éveil et de vigilance et au contrôle des cycles veille/sommeil. Les neurones du NBM sont atteints dans diverses maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson et dans certaines démences associées.

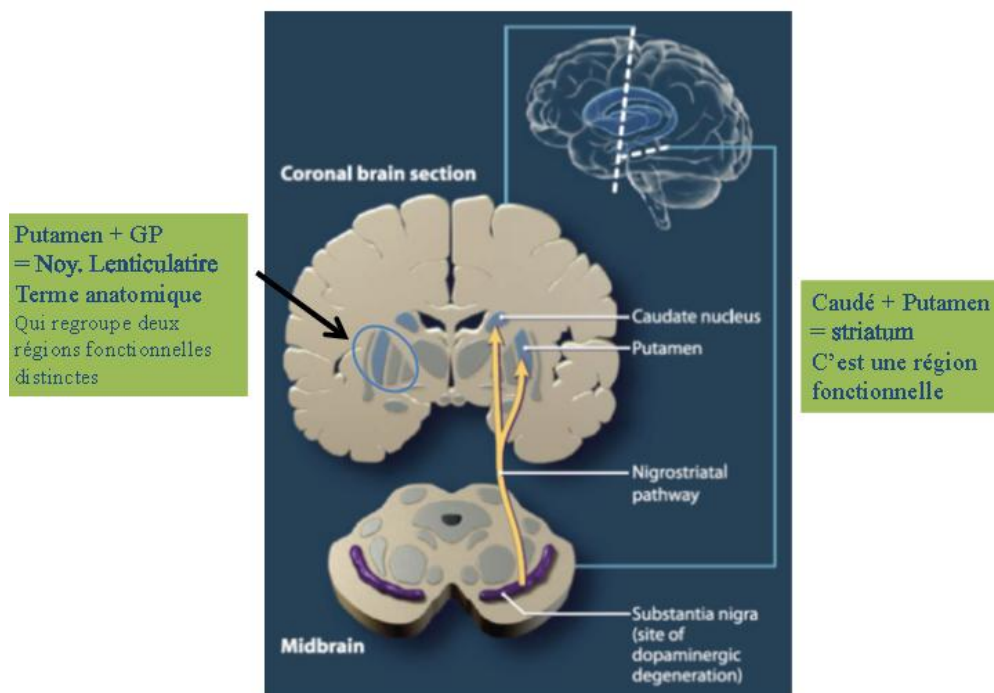
PSP : également nommée paralysie supranucléaire progressive, est une maladie neurodégénérative rare à début tardif, caractérisée par une atteinte oculomotrice supranucléaire et une instabilité posturale, puis une rigidité progressive et un déclin cognitif discret.

SNc ou SNpc = (*du latin*) substantia nigra pars compacta Substance noire compacte

SNr ou SNpr= (du latin) *substantia nigra pars reticulata* = Substance noire réticulée

Striatum : c'est une structure nerveuse subcorticale (sous le cortex), paire ; il est constitué du noyau caudé, du putamen, (et du *striatum* ventral). Le caudé et le putamen sont séparés par un faisceau de fibres nerveuses (substance blanche), la capsule interne.

Le *striatum* fait partie des ganglions de la base. Les nombreux faisceaux de fibres de cette région lui donnent un aspect strié, d'où le nom de corps strié donné à l'ensemble (néo-) *striatum* + pallidum



Voies extra-géniculées : Il s'agit de la voie réflexe rétino-diencephalique et de la voie optique "secondaire" dite rétino-tectale (allant de la rétine au colliculus supérieur)

VII. Annexe

Annexe n°1 :

Grille d'Evaluation de l'UDPRS

État mental, comportemental et thymique

1 Affaiblissement intellectuel	
Absent	0
Léger. Manque de mémoire habituel avec souvenir partiel des événements sans autre difficulté	1
Perte mnésique modérée, avec désorientation et difficultés modérées à faire face à des problèmes complexes. Atteinte légère mais indiscutable de ses capacités fonctionnelles avec besoin d'une incitation occasionnelle de l'entourage	2
Déficit mnésique grave avec désorientation dans le temps et souvent dans l'espace. Handicap grave face aux problèmes	3
Perte mnésique sévère avec uniquement conservation de sa propre orientation. Incapable de porter des jugements ou de résoudre des problèmes, demande beaucoup d'aide pour les soins personnels, ne peut plus être seul	4
2 Troubles de la pensée	
Aucun	0
Rêves animés	1
Hallucinations bénignes critiquées	2
Hallucinations occasionnelles ou fréquentes ou idées délirantes non critiquées : peuvent gêner les activités quotidiennes	3
Hallucinations continuelles. Idées délirantes ou psychose expansive : incapable de prendre soin de lui-même	4
3 Dépression	
Absente	0
Périodes de tristesse ou sentiment de culpabilité excessif ne persistant pas plusieurs jours ou semaines	1
Dépression durable (une semaine ou plus)	2
Dépression durable avec symptômes végétatifs (insomnie, anorexie, pertes de poids, perte d'intérêt)	3
Dépression durable avec symptômes végétatifs et pensées ou intentions suicidaires	4
4 Motivation-Initiative (Akinésie)	
Normale	0
Moins franche qu'à l'habitude : plus passif	1
Perte d'initiative avec désintérêt pour certaines activités non routinières	2
Perte d'initiative ou désintérêt dans les activités quotidiennes routinières	3
Absence d'initiative, perte totale d'intérêt	4

Activités dans la vie quotidienne (à déterminer en période ON et en période OFF)

5 Parole	
Normale	0
Légèrement perturbée, pas de difficulté à être compris	1
Modérément perturbée. On doit occasionnellement lui demander de répéter	2
Gravement perturbée. On doit lui demander fréquemment de répéter	3
Incompréhensible la plupart du temps	4
6 Salivation	
Normale	0
Légère, mais excès habituel de salive dans la bouche, peut baver pendant la nuit	1
Hypersialorrhée modérée. Peut baver pendant la nuit	2
Hypersialorrhée nette avec un peu de bave	3
Écoulement habituel de bave nécessitant en permanence un mouchoir	4
7 Déglutition	
Normale	0
S'étrangle rarement	1
S'étrangle occasionnellement	2
Nécessite une alimentation semi-liquide	3
Nécessite une alimentation par sonde gastrique ou une gastrostomie	4
8 Écriture	
Normale	0
Légèrement ralentie ou micrographique	1
Nettement ralentie ou micrographique, tous les mots sont lisibles	2
Gravement perturbée : tous les mots ne sont pas lisibles	3
La majorité des mots est illisible	4
9 S'alimenter et manipuler les couverts	
Normale	0
Un peu lent et maladroit, mais n'a pas besoin d'être aidé	1
Pour la plupart des aliments, peut se débrouiller seul quoique maladroit et lent	2
A besoin d'une aide pour les repas, mais peut encore s'alimenter lentement	3
On doit lui donner à manger	4
10 Habillage	
Normal	0
Un peu lent, mais ne doit pas être aidé	1
Aide occasionnelle pour boutonner, enfiler une manche	2
A besoin d'être aidé, mais peut encore faire certaines choses seul	3
Totalement dépendant	4
11 Hygiène	
Normale	0
Un peu lent, mais n'a pas besoin d'être aidé	1
Nécessite une aide pour la douche et le bain, ou très lent dans les soins hygiéniques	2
Nécessite une aide pour se laver, se brosser les dents, se coiffer et se baigner	3
Sonde urinaire ou autres aides mécaniques	4
12 Se retourner dans son lit et arranger les draps et couvertures	
Normal	0
Un peu lent et maladroit, mais n'a pas besoin d'être aidé	1
Peut se retourner seul ou arranger les draps mais avec une grande difficulté	2
Peut commencer le geste mais n'arrive pas à se retourner ou arranger les draps seul	3
Dépendant	4

13 Chute non liée au piétinement	
Aucune	0
Chutes rares	1
Chutes occasionnelles, mais moins d'une fois par jour	2
En moyenne, une chute par jour	3
Chutes pluri quotidiennes	4
14 Piétinement lors de la marche	
Aucun	0
Rare piétinement lors de la marche, peut avoir une hésitation au départ	1
Piétinement occasionnel lors de la marche	2
Piétinement fréquent entraînant occasionnellement des chutes	3
Chutes fréquentes dues aux piétinements	4
15 Marche	
Normale	0
Difficultés légères, mais peut balancer les bras ou traîner les pieds	1
Difficultés modérées mais ne demande que peu ou pas d'aide	2
Difficultés importantes à la marche nécessitant une aide	3
Ne peut pas marcher du tout, même avec une aide	4
16 Tremblement	
Absent	0
Léger et rarement présent	1
Modéré, gênant le patient	2
Important, gêne certaines activités	3
Marqué, gêne la plupart des activités	4
17 Troubles sensitifs subjectifs liés au parkinsonisme	
Aucun	0
Occasionnellement engourdissements, picotements ou douleurs légères	1
Engourdissements, picotements ou douleurs fréquentes : pas gênant	2
Sensations douloureuses fréquentes	3
Douleurs très vives	4

Examen moteur (période ON ou OFF)

Conseils et pièges de la passation du score moteur (facteur III)

Le score moteur permet d'évaluer objectivement l'évolution de la maladie au cours du temps.

■ Conseils

- 1] Important de noter la période (ON ou OFF) chez le patient fluctuant et l'heure de l'examen.
- 2] Noter chaque main séparément pour les items 23 et 24. Demander les deux mains ensemble pour l'item 25 (ceci permet de mettre en évidence une atteinte droite ou gauche de la maladie).
- 3] Remplir l'item 33 du facteur IV qui évalue l'intensité des dyskinésies.
Car même si on cote que le score moteur, les dyskinésies gênent l'appréciation de ce score en ON.
- 4] L'item 31 est un bon reflet du score moteur.
Si vous disposez d'un temps très court, ne remplissez que cet item.
- 5] Pour plus d'objectivité, il est nécessaire de remplir cette échelle sans connaître la précédente cotation.
- 6] Signification globale des résultats :

6-12 / 108	: période de lune de miel,
12-30 / 108	: maladie installée,
30-80 / 108	: maladie sévère.

■ Pièges

- 1] Le score moteur est une aide à la décision thérapeutique mais ce n'est pas le reflet de l'autonomie du patient. En effet un même score moteur peut caractériser un patient très autonome (stade 2) comme un patient très handicapé (stade 4).
- 2] L'item 32 du facteur IV est difficile à évaluer car le patient n'a souvent pas conscience de ses dyskinésies.

18 Parole	
Normale	0
Légère perte d'expression, de la diction et/ou du volume vocal	1
Voix monotone, bredouillée mais compréhensible, altération modérée	2
Altération marquée, difficile à comprendre	3
Incompréhensible	4
19 Expression faciale	
Normale	0
Hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible	1
Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale	2
Hypomimie modérée : lèvres souvent entrouvertes	3
Masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale : lèvres entrouvertes (0,6 cm ou plus)	4
20 Tremblement de repos	
Absent	0
Léger et rarement présent	1
Tremblement de faible amplitude mais persistant, ou d'amplitude modérée, mais présent seulement de façon intermittente	2
Tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps	3
Tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps	4
21 Tremblement d'action ou tremblement postural des mains	
Absent	0
Léger, présent lors de l'action	1
Modéré en amplitude, présent lors de l'action	2
Modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action	3
Amplitude marquée, gêne l'alimentation	4
22 Rigidité (évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations avec un malade relâché, en position assise. Ne pas tenir compte de la roue dentée)	
Absente	0
Minime ou apparaissant lors des manœuvres de sensibilisation	1
Légère ou modérée	2
Marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément.	3
Sévère, les mouvements sont effectués difficilement	4
23 Tapotement des doigts (le malade fait les mouvements rapides et de large amplitude du pouce sur l'index)	
Normal	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au démarrage du mouvement	3
Peut à peine effectuer le mouvement	4

24 Mouvements des mains (le malade ouvre et ferme rapidement les mains avec la plus grande amplitude possible, chaque main séparément)	
Normal	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	3
Peut à peine effectuer la tâche	4
25 Mouvements alternatifs rapides (mouvements de pronation des mains verticalement ou horizontalement, avec la plus grande amplitude possible, les deux mains simultanément)	
Normaux	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	3
Peut à peine effectuer la tâche	4
26 Agilité de la jambe (le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant tout le pied. L'amplitude doit être d'environ 7,5 cm en position assise)	
Normaux	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	3
Peut à peine effectuer la tâche	4
27 Se lever d'une chaise (le patient essaye de se lever d'une chaise à dos droit en bois ou en métal, les bras pliés devant la poitrine)	
Normal	0
Lentement ou a besoin de plus d'un essai	1
Pousse sur les bras du siège	2
Tend à tomber en arrière et doit essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide	3
Incapable de se lever sans aide	4
28 Posture	
Normalement droite	0
Pas tout à fait droite, posture légèrement fléchie : cette attitude peut être normale pour une personne plus âgée	1
Posture modérément fléchie, nettement anormale : peut être légèrement penchée d'un côté	2
Posture sévèrement fléchie avec cyphose : peut être modérément penché d'un côté	3
Flexion marquée avec posture très anormale	4
29 Stabilité posturale (réponse à un déplacement postérieur soudain produit par une poussée sur les épaules alors que le patient est debout les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés. Le patient doit-être prévenu)	
Normale	0
Gesticulations mais se rétablit à l'équilibre sans aide	1
Absence de réponse posturale : peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examineur	2
Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément	3
Incapable de se tenir debout sans aide	4

30 Démarche	
Normale	0
Marche lentement, mais traîne les pieds et fait de petits pas, mais sans festinations, ni propulsions possibles	1
Marche avec difficulté, mais nécessite peu ou pas d'aide : festination, petits pas ou propulsions possibles	2
Perturbation sévère de la marche, nécessitant une aide	3
Ne peut pas marcher du tout, même avec aide	4
31 Bradykinésie corporelle et hypokinésie (combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant des bras, l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général)	
Aucune	0
Lenteur minime, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normal pour certaines personnes. Possibilité d'une réduction d'amplitude	1
Degré léger de lenteur et de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal. De plus, il existe une certaine réduction d'amplitude	2
Lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement	3
Lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement	4

Complications du traitement (au cours de la dernière semaine)

■ Dyskinésies

32 Durée Durant quelle proportion au cours de la journée les dyskinésies sont-elles présentes ? (information obtenue par l'interrogatoire)	
Aucune	0
1 à 25 % de la journée	1
26 à 50 % de la journée	2
51 à 75 % de la journée	3
76 à 100 % de la journée	4
33 Incapacité les dyskinésies entraînent-elles une incapacité ?	
Aucune	0
Légère	1
Modérée	2
Sévère	3
Complète	4
34 Dyskinésies douloureuses les dyskinésies entraînent-elles des douleurs ?	
Aucune	0
Légères	1
Modérées	2
Sévères	3
Marquées	4
35 Présence d'une dystonie matinale précoce (information obtenue par l'interrogatoire)	
Non	0
Oui	1

■ Fluctuations cliniques

36 Y a-t-il des périodes OFF dont on peut prédire la survenue après une prise médicamenteuse ?	
Non	0
Oui	1
37 Y a-t-il des périodes OFF dont on ne peut pas prédire la survenue après une prise médicamenteuse ?	
Non	0
Oui	1
38 Est-ce que certaines des périodes OFF se produisent soudainement, c'est-à-dire en quelques secondes ?	
Non	0
Oui	1
39 Quelle est la proportion du temps au cours de la journée durant laquelle le patient est en moyenne, en situation OFF ?	
Aucune	0
1 à 25 % de la journée	1
26 à 50 % de la journée	2
51 à 75 % de la journée	3
76 à 100 % de la journée	4

■ Autres complications

40 Le patient est-il anorexique, a-t-il des nausées ou des vomissements ?	
Non	0
Oui	1
41 Le patient a-t-il des troubles du sommeil, par exemple insomnie ou somnolence excessive ?	
Non	0
Oui	1
42 Le patient a-t-il une hypotension orthostatique symptomatique ?	
Non	0
Oui	1

Stade de Hoehn et Yahr

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

Échelle d'activité de la vie quotidienne de Schwab et England

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

Annexe 2 :

Patient					
Nom + Prénom	Age en Années	Années parkinson	Traitements	Acuité visuelle	
				OD	OG
C.Remy	72	<1 an	0	9/10e	9/10e
F. Bruno	46	<1 an	0	10/10e	10/10e
M. Dominique	65	11 ans	Modopar azilec stalivo	10/10e	10/10e
S. Alain	71	7 ans	Modopar Neupro	8/10e	10/10e
P. Daniel	67	2 ans	?	10/10e	10/10e
L. Claudette	63	7 ans	Modopar azilec sifrol	10/10e	10/10e
B. Solange	64	5 ans	Modopar Neupro	10/10e	10/10e
C. Julien	69	6 ans	Modopar Leponex gutron Effexor	10/10e	10/10e
M. Bernadette	63	7 ans	Sinemet Requip	10/10e	10/10e
S. Lucette	72	2 ans	sinemet exelon Cymbalta	10/10e	10/10e

Visioboard										
Fixation	Poursuite 20"	Poursuite 40"	Saccades H	Saccades V	OD					OG
					A	B	C	D	E	Somme Patient
Normale	Saccadique++	Saccadique+	Hypométrique+		5	6	5	3	3	22
Normale	Normale		Hypométrique+		5	6	6	6	6	29
Micro saccades	Saccadique++	Saccadique+	Hypométrique++	Hypométrique+++	4	4	3	2	3	16
Normale	Normale	Normale	Hypométrique+	Hypométrique+	4	3	3	2	1	13
Normale	Saccadique+++	Saccadique++	Hypométrique+	Hypométrique++++	5	5	6	6	0	22
Normale	Saccadique+	normale	Normale	Hypométrique+	5	5	5	5	4	24
Normale	Normale	Saccadique+	Altérées+++	Hypométrique+++	5	6	5	3	2	21
Normale	Saccadique++	Saccadique+++	Hypométrique+++	Hypométrique++++	5	5	4	2	1	17
Normale	Saccadique+	Saccadique+	Hypométrique++	Hypométrique+++	4	5	4	3	2	18
Micro saccades	Saccadique+	Saccadique+++	Hypométrique++	Hypométrique++	3	4	2	2	1	12
					4	4	4	3	4	19
					6	6	6	6	6	30
					4	4	3	2	3	16
					4	5	4	3	2	18
					5	6	6	3	1	21
					5	6	5	5	2	23
					5	6	4	5	4	24
					5	5	4	2	1	17
					4	6	5	4	4	23
					4	5	2	2	0	13

			Electrophysiologie						
Vision des couleurs			ERGmf Score P1 (nV/deg2)		Flash Blanc (b/a)		Flash Rouge (b/a)		Sécheresse Oculaire
OD	OG		OD	OG	OD	OG	OD	OG	
Normale	Normale		109	129	3,4	3,6	2,9	2,9	-
Normale	Normale		154	117	4,6	4,3	3,4	3,2	-
Normale	Normale		149	133	5,7	5,5	4,8	3,5	++++ avec KPS
Patho	Tritan		58,4	69,3	3,3	3,4	3,4	1,6	++
Daltonisme Héritaire			102	113	4,4	4,3	3,3	3,3	+++
Normale	Patho		109	72,6	4	10,1	5,2	3,9	-
normale	normale		102	97,8	4	4,1	3,2	4	-
normale	normale		81,7	40,8	3,9	5,6	3	3,2	++++ avec KPS
normale	normale		145	Non réalisable	5	Non réalisable	4,2	Non réalisable	-
Normale	Tritan		156	159	4,8	5	3,4	4	+

		OCT Maculaire										OCT Papillaire									
Fusion en Convergence		OD					OG					OD					OG				
		Centre	Sup	Nas	Inf	Temp	Centre	Sup	Nas	Inf	Temp	Global	Sup	Nas	Inf	Temp	Global	Sup	Nas	Inf	Temp
normale		319	380	385	368	361	324	383	389	377	368										
normale		288	373	380	376	363	294	375	382	377	365										
normale		299	328	348	333	323	298	339	353	326	324	93	116	68	129	59	92	127	63	119	58
IDC+++		296	348	363	351	339	319	368	396	350	344	95	119	72	127	62	104	119	77	122	99
IDC++		306	359	368	353	345	298	355	363	348	340	116	141	102	161	61	111	144	92	148	60
IDC+		282	355	353	351	348	286	350	346	347	342	99	102	69	135	89	93	103	60	130	80
normale		280	343	348	351	332	281	342	344	348	332	102	115	79	128	84	94	102	72	129	73
IDC+		244	308	307	305	304	247	310	308	310	304	101	103	75	141	85	102	106	71	140	90
normale		254	365	361	357	347	254	371	363	360	348	108	132	73	151	77	110	136	76	161	66
normale		275	338	342	338	323	270	345	345	337	327	118	151	75	145	100	101	124	59	130	89

VIII. Références

1. **Montpellier, Université Médecine.** med.univ-montp1. *Neurologie*. [En ligne] http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MID/ECN/Neuro/item_261.pdf..
2. **Parkinson.** Slide Player. [En ligne] <http://slideplayer.fr/slide/446377/..>
3. **parkinson Suisse.** *www.parkinson.ch*. [En ligne] <http://www.parkinson.ch/index.php?id=33&L=1>.
4. **Caillaud, Lunete.** Slide Player. *Maladie de Parkinson La paralysie agitante*. [En ligne]
5. **Eureka Santé.** *Les Symptômes de la Maladie de Parkinson*. [En ligne] <http://www.eurekasante.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-parkinson.html?pb=symptomes>.
6. **Pitié-Salpêtrière, Les neurologues du groupe.** *Cours Sémiologie : neurologie*. s.l. : Niveai PCEM2.
7. **College des enseignants de neurologie,.** *Maladie de Parkinson*. [En ligne] <http://www.cen-neurologie.fr/>.
8. **C., Novel.** *Neurologie et Neurochirurgie*. s.l. : ESTEM, 2007.
9. **Collège des Enseignants de Neurologie.** [En ligne] <http://www.cen-neurologie.fr/>.
10. **France Parkinson.** *Le Diagnostic*. [En ligne] <http://www.franceparkinson.fr/docs/le-diagnostic.php?p=78&id=206..>
11. **Jean-Émile Vanderheyden, Dominique-Jean Bouilliez.** *Traiter le Parkinson: prise en charge globale et multidisciplinaire du patient parkinsonien*. s.l. : De Boeck, 2004.
12. **Haute Autorité de Santé., HAS -.** *Guide du Parcours de Soins Maladie de Parkinson*. 2014.
13. **Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie.** *Pharmacologie*. [En ligne] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.15.2.2.html..>
14. **Faculté de Médecine UCL Bruxelles.** [En ligne] <http://www.farm.ucl.ac.be/>.
15. **VAUBOURDOLLE, Michel.** *Médicaments*. Edition 3 Tome 4. s.l. : Le Moniteur Internat, 2007.
16. **Anthony Béhin, Pierre-François Pradat.** *Neurologie*. s.l. : Inter Med, 2002.
17. **Universite de Medecine de Montpellier.** *Neuro*. [En ligne] http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MID/ECN/Neuro/item_261.pdf..
18. **M Santallier, J & A Péchereau.** *Anatomie pour les écoles d'Orthoptie*. Nantes : s.n., 2008.
19. **Lyon, Université.** Thèse Université Lyon 2. [En ligne] <http://theses.univ-lyon2.fr/>.

20. **R. A. Armstrong.** Visual Symptoms in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*. 2011.
21. **Neil K. Archibald, Michael P. Clarke , Urs P. Mosimann , David J. Burn.** The retina in Parkinson's Disease. *Brain Journal of Neurology*. 2009.
22. **Gargasson, Florence Rigaudière et Jean-François Le.** Lodel. *Oeil et physiologie de la vision*. [En ligne] 2014. <http://lodel.irevues.inist.fr/oeiletpphysiologiedelavision/index.php?id=119>, doi:10.4267/oeiletpphysiologiedelavision.119.
23. **Pritchard, Sarah.** The Latest Developments in Life Sciences & Medicine. *News Medical*. [En ligne] <http://www.news-medical.net/>.
24. **Garcia-Martin, Elena et al.** Distribution of Retinal Layer Atrophy in Patients With Parkinson Disease and Association With Disease Severity and Duration. *American Journal of Ophthalmology*. ed.2, Vol. 157, pp. 470 - 478.
25. **Ji-guo Yu, Yi-fan Feng, Yi Xiang, Jin-hai Huang, Giacomo Savini, Vincenzo Parisi, Wan-ju Yang, Xun-an Fu.** Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Changes in Parkinson Disease: A Meta-Analysis. *Plos One*. 2014, Vol. 9.
26. **A. Coutu, H.Dalens.** *Etude des mouvements oculaires normaux, motricité conjuguée (saccades, poursuite, vergences...), Nystagmus optocinétique*. 2015.
27. **Dr.Dalens.** *Schéma anatomofonctionnel de l'oculomotricité*. 2013.
28. **Mahlon R. DeLong, MD et Thomas Wichmann, MD.** Circuits and Circuit Disorders of the Basal Ganglia. *Arch Neurol*. . 2007, 64.
29. **Anshul Srivastava, Ratna Sharma, Sanjay K Sood, Garima Shukla, Vinay Goyal, and Madhuri Behar.** Saccadic eye movements in Parkinson's disease. *IJO Indian Journal of Ophthalmology*. 2014, 62.
30. **Nico J. Diederich, MD, et al.** Progressive Worsening of Spatial and Chromatic Processing Deficits in Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2002.
31. **Corbé, C.** Sensibilité au Contraste. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. Ed. Scientifiques et Médicale, Elsevier, 2002.
32. **Lin TP1, Rigby H2, Adler JS, Hentz , Balcer LJ, Galetta SL, Devick S, Cronin R, Adler.** Abnormal visual contrast acuity in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*. 2015.
33. **Samuel, Barrack.** Visual disturbances in Parkinson's disease. *jneurology*. [En ligne] 2009. www.jneurology.wordpress.com.
34. **Hallett, M., Evinger, C., Jankovic, J., & Stacy, M.** Update on blepharospasm: Report from the BEBRF International Workshop. . *The Official Journal of the American Academy of Neurology*. 2008.
35. **NEURO-OPHTHALMOLOGIC MANIFESTATIONS OF PARKINSON'S DISEASE. Winterkor, Jacqueline.** New York : North American Neuro Ophthalmology society, 1999.
36. **Biancucci, Alexandra Roudinsky Cécile.** [En ligne] 2008. <http://orthoptie.net/ToposFB/rabcl.pdf>.

37. **Nowacka, B., Lubiński, W., Honczarenko, K., Potemkowski, A., & Safranow, K.** Ophthalmological Features of Parkinson Disease. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2014, 20.
38. **OWEN B. WHITE, JEAN A. SAINT-CYR, R. DAVID TOMLINSON and JAMES A. SHARPE.** Ocular motor deficits in Parkinson's disease . *Brain*. 1983, 106.
39. **Kikuro Fukushima, Norie Ito , Graham R. Barnes , Sachiyo Onishi , Nobuyoshi Kobayashi , Hidetoshi Takei , Peter M. Olley , Susumu Chiba , Kiyoharu Inoue , Tateo Warabi.** Impaired smooth-pursuit in Parkinson's disease: normal cue-information memory, but dysfunction of extra-retinal mechanisms for pursuit preparation and execution. *Physiological Reports*. Mars 2015, Vol. 3, e12361.
40. **O. RASCOL, M. CLANET, J. L. MONTASTRUC, M. SIMONETTA, M. J. SOULIER-ESTEVE, B. DOYON, A. RASCOL.** Abnormal ocular movements in Parkinson's disease. *Brain*. 1989.
41. **Martin Gorges, Elmar H. Pinkhardt, and Jan Kassubek,.** "Alterations of Eye Movement Control in Neurodegenerative Movement Disorders". *Journal of ophtalmology*. 2014, Vol. 2014.
42. **Van Koningsbruggen, Martijn G, Tom Pender, Liana Machado, and Robert D. Rafala.** Impaired control of the oculomotor reflexes in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2009.
43. **S.A. TABASSI, S.G. SEPANLOU J. LOTFI,.** ACQUIRED COLOR VISION DEFICIENCY IN PARKINSON'S DISEASE. *Acta Medica Iranica*. Avrill 2013, 41.
44. **Géraldine Hipp, Nico J. Diederich, Vannina Pieria, Michel Vaillant.** Primary vision and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 15 Mars 2014, Vol. 338.
45. **Aaker, G. D., Myung, J. S., Ehrlich, J. R., Mohammed, M., Henschcliffe, C., & Kiss, S.** Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography. *Clinical Ophthalmology* . 2010.
46. **Sandeep GroverI, Ravi K. Murthy, Vikram S. Brar, Kakarla V. Chalam.** Normative data for macular thickness by high-definition spectral-domain optical coherence tomography (spectralis) . *American Journal of Ophthalmology* . 2, Vol. 148.
47. **Serkan Kirbas, MD, Kemal Turkyilmaz, MD, Ahmet Tufekci, MD, Mustafa Durmus, MD.** Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Parkinson Disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology* . 2013.
48. **Philipp Albrecht, Ann-Kristin Müller, Martin Südmeyer, Stefano Ferrea, Marius Ringelstein, Eva Cohn, Orhan Aktas, Thomas Dietlein, Alexandra Lappas, Andreas Foerster, Hans-Peter Hartung, Alfons Schnitzler, Axel Methner.** Optical Coherence Tomography in Parkinsonian Syndromes. *PLoS one*. 2012.
49. **Moschos MM1, Tagaris G, Markopoulos I, Margetis I, Tsapakis S, Kanakis M, Koutsandrea C.** Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss. *European journal of Ophtalmology*. 2011.

50. **Burguera JA, Vilela C, Traba A, Ameave Y, Vallet M.** The electroretinogram and visual evoked potentials in patients with Parkinson's disease. *Archivos de Neurobiologia*. 1990.
51. **Fabien Zagnoli, François Rouhart.** *Maladie de Parkinson*. s.l. : Doin Groupe Liaison, Collection conduites, 2006.
52. **Tamer C, Melek IM , Duman T , H Öksüz.** Tear film tests in Parkinson's disease patients . *Ophthalmology*. 2005.